

Abb. 4. Während des simulierten Konformationsüberganges von **1** detektierte Intermediate mit stabilen Schleifenstrukturen.

(Abb. 3 links), Die energetischen Stufen entstehen bei der stufenweisen Vergrößerung der Kraftkonstanten. Die Struktur von c(RGDFV) **2** läuft zu energetisch ungünstigen Konformationen, die nicht die gewünschte, dem Peptid **1** entsprechende Konformation enthalten.

Wir haben daraufhin die Simulation von **1** auf 60 ps ausgedehnt, wobei nach 30 ps die Zieltorsionswinkel so geändert wurden, daß das Peptid wieder in seine ursprüngliche Konformation gezwungen wurde. Auch hier vollzieht das Peptid bereits in der Anfangsphase (6 ps nach dem Wechsel der Zielkonformation) den induzierten Konformationsübergang (Abb. 3 rechts). Es wird deutlich, daß die NMR-spektroskopisch bestimmte Konformation die energetisch günstigere ist, der postulierte Konformationsübergang in die Laminin-P1-relevante Konformation aber leicht möglich ist.

Die Fixierung der essentiellen RGD-Sequenz in konformationell eingeschränkten und durch das Struktur-Design wohldefinierten Zielmolekülen führte zu Wirkstoffen hoher Aktivität und Selektivität. Die Kombination biologischer Daten mit den aus der Strukturanalyse gewonnenen Parametern ermöglicht die Formulierung von Konformations-Aktivitäts-Beziehungen und legt darüber hinaus ein dynamisches Modell der Rezeptor-Substrat-Wechselwirkung nahe. So war es durch die aus Computersimulationen gewonnenen Informationen letztendlich möglich, das biologische Wirkprofil zu erklären. Ein solches Bild von Rezeptor-Substrat-Wechselwirkungen konnte aus den Konformationen zweier nativer RGD-Proteine aus der Klasse der Disintegrine, Kistrin<sup>[7]</sup> und Echistatin<sup>[8]</sup>, nicht abgeleitet werden, da die RGD-Sequenz in beiden Proteinen in exponierten und *flexiblen* Schleifenregionen lokalisiert ist, so daß aus diesen Strukturen keine Aussagen über rezeptorgebundene Konformationen abgeleitet werden können. Die Einbeziehung von Dynamik in Struktur-Aktivitäts-Studien verdeutlicht eindrucksvoll, wie wichtig es ist, konformationelle Änderungen des Substrats während der Bindung an den Rezeptor, die durch den vom Rezeptor auf das Substrat ausgeübten Konformationsdruck („induced fit“) verursacht werden, mit in Betracht zu ziehen.

### Experimentelles

Zur Strukturaufklärung wurden MD-Rechnungen mit dem GROMOS-Kraftfeld [9] durchgeführt, wobei die Abstände zwischen Protonen als experimentelle Randbedingungen in die Simulationen eingingen. Als Startstruktur diente eine manuell aufgebaute Konformation, frei von vorgebildeten Sekundärstrukturelementen, für die nach Energieminimierung über 2 ps bei 1000 K, weiteren 3 ps bei 500 K und 5 ps bei 300 K eine MD-Simulation im Vakuum durchgeführt wurde. Die Kraftkonstante für die experimentellen Abstände betrug

4000 kJ mol<sup>-1</sup> nm<sup>-2</sup>. Die erhaltene Struktur wurde als Startstruktur für eine Simulation über 150 ps unter Berücksichtigung des Solvens verwendet. Die Lösungsmittelbox hatte eine Kantenlänge von ca. 3.5 nm und enthielt 150–180 DMSO-Moleküle [5]. In den ersten 70 ps betrug die Kraftkonstante für die experimentell ermittelten Abstände 1000 kJ mol<sup>-1</sup> nm<sup>-2</sup>, für die nächsten 30 ps wurde sie auf 500 kJ mol<sup>-1</sup> nm<sup>-2</sup> reduziert, und die letzten 50 ps wurden ohne experimentelle Vorgaben simuliert, um sicher zu gehen, daß die nach 100 ps erreichte Konformation in einem stabilen Konformationsenergieminimum liegt.

Für die Simulation der Konformationsübergänge von **1** und **2** wurde das im Programmpaket DISCOVER implementierte Consistent-Valence-Force-Field-(CVFF)-Kraftfeld [10] verwendet, das um ein harmonisches Potential für das Erreichen der Zieltorsionswinkel erweitert war. Diese Simulationen wurden über 30 ps im Vakuum durchgeführt. In den ersten 7.5 ps wurde als Kraftkonstante für das Dynamic-forcing-Potential 1 kcal rad<sup>-2</sup> verwendet. Anschließend wurde sie in 7.5 ps-Schritten auf 2.5, 5 und 10 kcal rad<sup>-2</sup> erhöht.

Eingegangen am 15. Oktober 1991 [Z 4969]

CAS-Registry-Nummern:

**1**, 137813-35-5; **2**, 137894-01-0; GRGDS, 96426-21-0.

- [1] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512–523.
- [2] M. D. Pierschbacher, E. Ruoslahti, *Nature* **1984**, *309*, 30–33.
- [3] S. E. D'Souza, M. H. Ginsberg, E. F. Plow, *Trends Biochem. Sci.* **1991**, *16*, 246–250.
- [4] M. Aumailley, M. Gurrath, G. Müller, J. Calvete, R. Timpl, H. Kessler, *FEBS Lett.* **1991**, *291*, 50–54.
- [5] D. F. Mierke, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9466–9470.
- [6] R. S. Struthers, G. Tanaka, S. C. Koerber, T. Solmajer, E. L. Baniak, L. M. Gierasch, W. Vale, J. Rivier, A. T. Hagler, *Proteins: Struct. Funct. Genet.* **1990**, *8*, 295–304.
- [7] M. Adler, R. A. Lazarus, M. S. Dennis, G. Wagner, *Science* **1991**, *238*, 491–497.
- [8] V. Sadek, R. A. Atkinson, J. T. Pelton, *Biochemistry* **1991**, *30*, 7369–7372.
- [9] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual Biomos*, Groningen, **1987**.
- [10] P. Dauber-Osguthorpe, V. A. Roberts, D. J. Osguthorpe, J. Wolff, M. Genest, A. T. Hagler, *Proteins: Struct. Funct. Genet.* **1988**, *4*, 31–47.

## Selektive Inhibierung der trypanosomalen Triosephosphat-Isomerase durch ein Thiopeptid\*\*

Von Horst Kessler\*, Hans Matter, Armin Geyer, Hans-Jürgen Diehl, Matthias Köck, Guido Kurz, Fred R. Opperdoes, Mia Callens und Rik K. Wierenga

Professor Gerhard Quinkert zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Schlafkrankheit ist eine der Tropenkrankheiten, deren Eindämmung trotz intensiver Forschung bis heute nicht gelungen ist<sup>[1]</sup>. Der Energiehaushalt der Erreger der Schlafkrankheit (*Trypanosoma brucei brucei*) basiert ausschließlich auf der Glycolyse. Daher ist die Synthese selektiver Inhibitoren der Glycolyse-Enzyme der Parasiten ein erfolgversprechender Weg zu wirksamen Pharmaka<sup>[2]</sup>. Auf der Suche nach Leitstrukturen zur Inhibierung der trypanosomalen Triosephosphat-Isomerase (TIM, EC 5.3.1.1), einem der

[\*] Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. H. Matter, Dipl.-Chem. A. Geyer, Dipl.-Chem. H.-J. Diehl, Dipl.-Chem. M. Köck, Dipl.-Chem. G. Kurz  
Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München  
Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching  
Prof. Dr. F. R. Opperdoes, Dr. M. Callens  
International Institute of Cellular and Molecular Pathology  
Avenue Hippocrate 75, B-1200 Brüssel (Belgien)  
Dr. R. K. Wierenga  
European Molecular Biology Laboratory  
Meyerhofstraße 1, W-6900 Heidelberg

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von einem BRIDGE-Projekt der EG gefördert. H. M. und M. K. danken dem Fonds der Chemischen Industrie für Doktorandenstipendien.

Schlüsselenzyme dieses Prozesses<sup>[3]</sup>, synthetisierten wir eine Reihe cyclischer Hexapeptide, von denen einige eine erstaunliche Wirkung und Selektivität zeigten<sup>[4]</sup>. Zwar sind mehrere Strukturen von TIM im Kristall bekannt<sup>[5]</sup>, doch konnte bisher die Bindungsstelle der peptidischen Inhibitoren am Enzym noch nicht lokalisiert werden.

Hier soll über die Steigerung der biologischen Aktivität eines cyclischen Peptids berichtet werden, die ausschließlich durch eine konformationelle Veränderung des Peptidgerüsts erreicht wird. Sämtliche Seitenketten-Funktionalitäten bleiben dabei unverändert. Die selektive Einführung einer Thiocarbonyl-Gruppe in das cyclische Hexapeptid *cyclo*(Gly<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Phe<sup>3</sup>-Val<sup>4</sup>-Phe<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>) induziert eine drastische Änderung der Gerüstkonformation des Peptids<sup>[6]</sup>, was mit einer deutlichen Steigerung der biologischen Aktivität und Selektivität bei der Inhibierung der trypanosomalen TIM einhergeht. Der O/S-Austausch (*Thionylierung*) ist bei konformationell eingeschränkten Peptiden mit hoher Regioselektivität möglich<sup>[6–7]</sup>.

Die Einführung einer Thiocarbonyl-Gruppe als Modifikation der Peptidbindung bedeutet einen isosteren Ersatz einer Carbonyl-Funktion; die lokale Geometrie in unmittelbarer Nähe dieses Fragments wird dabei wenig beeinflusst<sup>[7]</sup>. Durch den gezielten Austausch einer CO-NH-Einheit gegen das Schwefel-Analogon kann die Bildung transanularer Wasserstoffbrückenbindungen im Peptid beeinflusst werden, da das C=S-Fragment schlechtere Acceptor-Eigenschaften und die benachbarte NH-Gruppe bessere Donor-Eigenschaften aufweist als das Oxo-Analogon. Durch den größeren van-der-Waals-Radius von Schwefel und die längere C=S-Bindung wird der  $\{\phi, \psi\}$ -Konformationsfreiraum stark eingeschränkt. Während in einer  $\beta$ I-Schleife ein Thiocarbonyl-Fragment in den Positionen  $i+1$  und  $i+2$  eingefügt werden kann, ist dies in einer  $\beta$ II-Schleife nur in der Position  $i+2$  möglich. In der Position  $i+1$  würde es zu einer ungünstigen sterischen Wechselwirkung des Schwefels mit der Seitenkette einer L-Aminosäure in der Position  $i+2$  kommen<sup>[8]</sup>.

Die hier beschriebene Thionylierung eines Peptids bewirkt eine erhebliche Steigerung seiner inhibitorischen Wirkung gegenüber der trypanosomalen TIM. Während die Aktivität des cyclischen Oxopeptids *cyclo*(Gly<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Phe<sup>3</sup>-Val<sup>4</sup>-Phe<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>) gering ist (Tabelle 1), erwies sich das analoge Thiopeptid *cyclo*(Gly<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Phe<sup>3</sup>-Val<sup>4</sup>-Phe<sup>5</sup> $\Psi$ [CS-NH]Phe<sup>6</sup>) als einer der wirksamsten Inhibitoren. Zum Vergleich sind in

Simulationen in Dimethylsulfoxid (DMSO)<sup>[9]</sup> erhaltenen gemittelten Strukturen dargestellt. Beide Peptide liegen in Lösung in zwei sich langsam ineinander umwandelnden isomeren Formen vor, die an zwei getrennten Signalsätzen in den NMR-Spektren zu identifizieren sind. In beiden Fällen unterscheiden sich die Isomere in der Konfiguration an der Gly<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Amidbindung (*cis/trans*). Die Muster der *intra*-

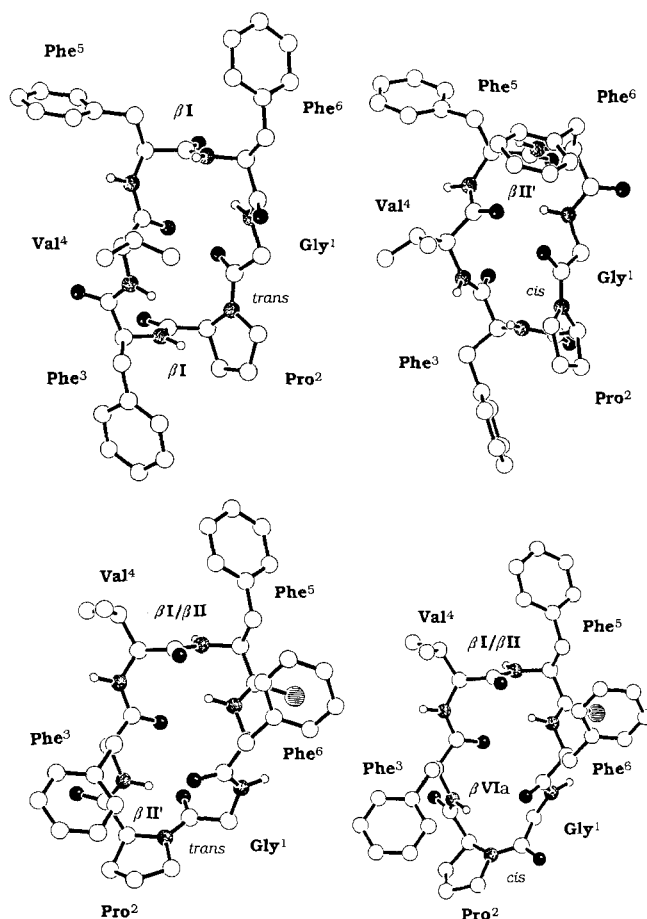


Abb. 1. Konformation für beide Isomere mit *trans*- (links) und *cis*-Gly<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Amidbindung (rechts) von *cyclo*(Gly<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Phe<sup>3</sup>-Val<sup>4</sup>-Phe<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>) (oben) und *cyclo*(Gly<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Phe<sup>3</sup>-Val<sup>4</sup>-Phe<sup>5</sup> $\Psi$ [CS-NH]Phe<sup>6</sup>) (unten). Die Strukturen stammen aus 80ps-MD-Simulationen in DMSO mit dem Programm GRO-MOS [14]. Die experimentellen Daten wurden aus 500 MHz- und 600 MHz-NOESY- und -ROESY-Messungen abgeleitet und als Distanzbeschränkungen bei den Rechnungen verwendet. Die Seitenkettenkonformationen entsprechen (außer für Phe<sup>6</sup> im *cis*-Isomer des Oxopeptids, oben rechts) denen der NMR-spektroskopisch bestimmten vorwiegend populierten Rotamere. Für das *cis*-Isomer des Oxopeptids (oben rechts) ist eine experimentelle Bestimmung der Seitenkettenkonformation von Phe<sup>6</sup> wegen Überlagerung der Resonanzsignale der beiden diastereotopen C $\beta$ -Protonen nicht möglich [15]. Die Raumstrukturen des Thiopeptids (unten) weisen in den MD-Simulationen eine hohe Flexibilität auf; hier ist jeweils nur eine Konformation mit einer  $\beta$ II-Schleife im oberen flexiblen Bereich abgebildet.

Tabelle 1. Inhibierung von TIM durch cyclische Hexapeptide.

Peptid	IC <sub>50</sub> [a] [μM]	
	gTIM	R-TIM
<i>cyclo</i> (G-P-F-V-F- $\Psi$ [CS-NH]F)	6	> 100
<i>cyclo</i> (G-P-F-V-F-F)	150	> 500
<i>cyclo</i> (P-F-F-K (Z)-W-F), F 3-008	3	> 125 [b]
<i>cyclo</i> (P-F-T-K (Z)-W-F), 008	7	> 125 [b]

[a] Inhibitionskonstanten IC<sub>50</sub> für die Hemmung der glycosomalen TIM der Trypanosomen (gTIM) und des Isoenzym aus Kaninchenmuskel (R-TIM).

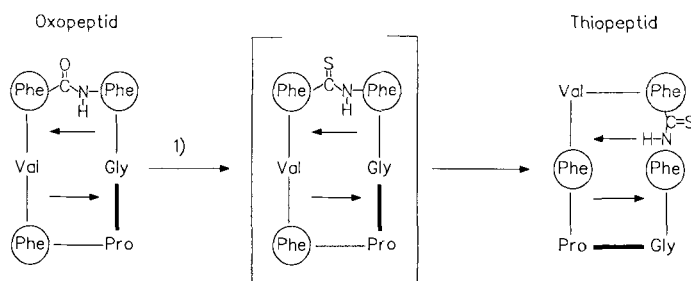
[b] Auch bei den Isoenzymen aus Hundemuskel, Hefe und *E. coli* ließ sich keine signifikante Inhibitorwirkung nachweisen.

Tabelle 1 die Aktivitäten der bislang besten Inhibitoren aufgeführt<sup>[4]</sup>. Diese Inhibitoren sind zudem hochselektiv für trypanosomale TIM. Isoenzyme aus Hunde- und Kaninchenmuskel, Hefe oder *E. coli* werden nicht gehemmt.

Diese bemerkenswerte Änderung der biologischen Aktivität läßt sich durch die Analyse der Raumstrukturen erklären, die für beide Peptide durch die Kombination von NMR-Spektroskopie und Molekül-Dynamik (MD)-Simulationen aufgeklärt wurden. In Abbildung 1 sind die aus je 80ps-MD-

molekularen Wasserstoffbrücken in den beiden Peptiden unterscheiden sich deutlich: Im Oxopeptid tritt eine  $\beta$ I-Schleife mit einer Wasserstoffbrücke von Gly<sup>1</sup>NH nach Val<sup>4</sup>C=O und eine leicht verzerrte  $\beta$ I-Schleife ohne stabilisierende Wasserstoffbrücke mit Pro<sup>2</sup> und Phe<sup>3</sup> in den Positionen  $i+1$  und  $i+2$  auf. Die *cis-trans*-Isomerisierung der Gly<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Amidbindung hat nur geringe Auswirkung auf die Gesamtkonformation des Peptids. Die geringer populierte Konformation bildet in der Region der *cis*-Peptidbindung eine Schleifenstruktur, die bislang in cyclischen Hexapeptiden noch nicht beschrieben ist<sup>[10]</sup>. Im gegenüberliegenden Bereich liegt eine  $\beta$ II'-Schleife vor.

Im Thiopeptid<sup>[6]</sup> ist das Muster der Wasserstoffbrücken gegenüber dem im Oxopeptid um eine Position in der Peptidsequenz „weitergeschoben“. Der stärker dirigierende Einfluß der Thiocarbonyl-Gruppe zwingt Prolin in die Position  $i + 2$  einer  $\beta$ II'-Schleife (*trans*-Isomer) oder einer  $\beta$ VIa-Schleife<sup>[11]</sup> (*cis*-Isomer; siehe Schema 1). Bei beiden Isomeren treten Wasserstoffbrücken zwischen  $\text{Phe}^3\text{NH}$  und  $\text{Phe}^6\text{C}=\text{O}$  und zwischen  $\text{Phe}^6\text{NH}$  und  $\text{Phe}^3\text{C}=\text{O}$  auf; letztere ist durch die veränderten Donor-Eigenschaften des  $\text{Phe}^6\text{NH}$ -Protons in Nachbarschaft zum Thiocarbonyl-Fragment begründet. Sterische Gründe spielen bei der Umorientierung der Schleifenstruktur für eine  $\beta$ I-Schleife keine entscheidende Rolle. Beide Isomere des Thiopeptids haben sich in MD-Stimulationen und experimentellen Relaxationsstudien als sehr flexibel erwiesen<sup>[6]</sup>.



Schema 1. Verschiebung des Wasserstoffbrückenmusters bei selektiver Thionierung eines cyclischen Hexapeptids. Die verstärkt gezeichneten Bindungen zwischen  $\text{Gly}^1$  und  $\text{Pro}^2$  in beiden Peptiden weisen eine *cis-trans*-Isomerie auf. Die Carbonylgruppe an  $\text{Phe}^5$  (oben) wird bei der Thionierung selektiv angegriffen. 1) Yokoyama-Reagens, 20 Äquiv., 16 h, Raumtemperatur.

Der dirigierende Einfluß einer Thioamidbindung könnte für das Entwerfen von Wirkstoffen künftig ähnlich bedeutsam sein, wie bislang die konformationelle Kontrolle in cyclischen Hexapeptiden durch eine D-Aminosäure<sup>[12, 13]</sup>. Das Studium von Struktur-Wirkungs-Beziehungen der bisher synthetisierten Verbindungen zeigt, daß offenbar Aminosäuren mit aromatischen Seitenketten-Funktionalitäten in geeigneter Anordnung für die biologische Aktivität wichtig sind. Ohne Kenntnis der Raumstruktur des Peptid/TIM-Komplexes ist es aber noch verfrüht, die für eine Aktivität wesentlichen Wechselwirkungen zu spezifizieren.

#### Arbeitsvorschrift:

100 mg (0.15 mmol) *cyclo*(Gly-Pro-Phe-Val-Phe-Phe) werden in 15 mL wasserfreiem THF suspendiert, im Ultraschallbad homogenisiert, mit 60 mg (15 mmol) Yokoyama-Reagens [6b] versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt; Isolierung und Reinigung durch Flash-Chromatographie (Chloroform/Methanol 19/1). Ausbeute: 27 mg (26%) *cyclo*(Gly-Pro-Phe-Val-Phe- $\Psi$ [CS-NH]Phe). Weitere Einzelheiten siehe Lit. [6].

Eingegangen am 21. November 1991 [Z 5031]

- [1] Eine Übersicht gibt B. Clement, *Pharm. Unserer Zeit* **1989**, *18*, 97–111.
- [2] a) W. G. J. Hol, R. K. Wierenga, H. Groendijk, R. J. Read, A.-M. W. H. Thunnissen, M. E. M. Noble, K. H. Kalk, F. M. D. Vellieux, F. R. Oppendoes, P. A. M. Michels in *Molecular Recognition* (Hrsg.: S. M. Roberts), Royal Society of Chemistry, Exeter, **1989**, S. 84–93; b) W. G. J. Hol, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 765–777; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 767–778.
- [3] F. R. Oppendoes, P. Borst, *FEBS Lett.* **1977**, *80*, 360–364.
- [4] D. A. Kuntz, R. Osowski, M. Schudok, R. K. Wierenga, K. Müller, H. Kessler, *European J. Biochem.* **1992**, eingereicht.
- [5] a) R. K. Wierenga, K. H. Kalk, W. G. J. Hol, *J. Mol. Biol.* **1987**, *198*, 109–121; b) R. K. Wierenga, M. E. M. Noble, J. P. M. Postma, H. Groendijk, K. H. Kalk, W. G. J. Hol, F. R. Oppendoes, *Proteins* **1991**, *10*, 33–49; c) M. E. M. Noble, R. K. Wierenga, A.-M. Lambeir, F. R. Oppendoes, A.-M. W. H. Thunnissen, K. H. Kalk, H. Groendijk, W. G. J. Hol, *ibid.* **1991**,

- 10*, 50–69; d) E. Lolis, T. Alber, R. C. Davenport, D. Rose, F. C. Hartman, G. A. Petsko, *Biochemistry* **1990**, *29*, 6609–6618.
- [6] a) H. Kessler, A. Geyer, H. Matter, M. Köck, *Int. J. Pept. Proteins Res.* **1992**, eingereicht; b) M. Yokoyama, Y. Hasegawa, H. Hatanaka, Y. Kawazoe, T. Imamoto, *Synthesis* **1984**, 827.
- [7] D. Seebach, S. Y. Ko, H. Kessler, M. Köck, M. Reggelin, P. Schmieder, M. D. Walkinshaw, J. J. Bülsterli, D. Bevec, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1953–1990.
- [8] T. F. M. La Cour, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1987**, *30*, 564–571.
- [9] D. F. Mierke, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9466–9470.
- [10] Aufgrund der Übereinstimmung der Winkel  $\phi$  und  $\psi$  mit einer  $\beta$ I-Schleife trotz *cis*-Peptidbindung zwischen den Positionen  $i$  und  $i + 1$  nennen wir diese Schleife *pseudo*- $\beta$ I-Schleife.
- [11] a) J. S. Richardson, *Adv. Protein Chem.* **1981**, *34*, 167–339; b) S. S. Zimmermann, H. A. Scheraga, *Biopolymers* **1977**, *16*, 811–843.
- [12] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512–523.
- [13] M. Aumailley, M. Gurrath, G. Müller, J. Calvete, R. Timpl, H. Kessler, *FEBS Lett.* **1991**, *291*, 50–54.
- [14] W. F. von Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual*, Biomos, Groningen, **1987**.
- [15] Die dargestellte Konformation der  $\text{Phe}^6$ -Seitenkette mit  $\chi_1 = 60^\circ$  erweist sich in zahlreichen anderen Peptiden als ungünstig.

## Eine neue Struktur-Magnetismus-Beziehung für flächenverknüpfte Übergangsmetallkomplexe mit $d^3$ - $d^3$ -Elektronenkonfiguration\*\*

Von Andrea Niemann, Ursula Bossek, Karl Wieghardt\*, Christian Butzlaff, Alfred X. Trautwein und Bernhard Nuber

In zweikernigen Übergangsmetallkomplexen ist die Flächenverknüpfung der Koordinationspolyeder zweier oktaedrisch umgebener Metall-Ionen ein häufig beobachtetes Strukturelement. In Abhängigkeit von der Art der drei Brückenliganden, die oft nur aus je einem Atom bestehen oder mit nur einem Atom koordinieren, beispielsweise  $\text{O}^{2-}$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{RO}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  und  $\text{I}^-$ , können die Metall...Metall-Abstände zwischen ca. 2.3 und ca. 4.0 Å variieren (Tabelle 1). Verfügen beide Metall-Ionen über ungepaarte Elektronen, so kommt es zu intramolekularen Spinaustauschwechselwirkungen und einer ferromagnetischen oder antiferromagnetischen Kopplung. Diese Austauschwechselwirkung wird für Metalle der 1. Übergangsmetallreihe im allgemeinen befriedigend durch das isotrope Heisenberg-Dirac-van-Vleck-Modell mit dem Spin-Hamilton-Operator  $\hat{H} = -2JS_1 \cdot S_2$  beschrieben, wobei  $S_1$  und  $S_2$  den Gesamtspin an Ion 1 bzw. 2 angeben und  $J$  die Spinaustauschkopplungskonstante in  $\text{cm}^{-1}$  ist<sup>[1]</sup>.  $J$  kann aus der Temperaturabhängigkeit der magnetischen Suszeptibilität der Komplexe ermittelt werden. In homodinuclearen Komplexen mit  $d^3$ - $d^3$ -Elektronenkonfiguration der beiden Metall-Ionen treten antiferromagnetische Kopplungen auf; die Komplexe sind bei tiefen Temperaturen diamagnetisch ( $S = 0$ -Grundzustand).  $2J$  gibt dann die Energiedifferenz zwischen dem Singulett-Grundzustand ( $S = 0$ ) und dem ersten angeregten Triplettzustand ( $S = 1$ ) an.

Obwohl viele flächenverknüpfte  $d^3$ - $d^3$ -Zweikernkomplexe strukturell charakterisiert werden konnten und temperatur-

[\*] Prof. Dr. K. Wieghardt, Dipl.-Chem. A. Niemann, U. Bossek  
Lehrstuhl für Anorganische Chemie I der Universität  
Universitätsstraße 150, W-4630 Bochum 1  
Dipl.-Phys. C. Butzlaff, Prof. Dr. A. X. Trautwein  
Institut für Physik der Medizinischen Universität Lübeck  
Dr. B. Nuber [\*]  
Anorganisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg

[\*] Röntgenstrukturanalyse

[\*\*] Diese Arbeit wurde im Rahmen des Schwerpunktprogramms „Bioanorganische Chemie“ von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.