

Homopolymerisation: 100 mL frisch destilliertes THF wurden auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und 10 mL (200 mmol) Ethylenoxid aus der Ampulle in das Reaktionsgefäß überkondensiert. Nach Zugabe von 250  $\mu\text{L}$  (0.4 mmol) BuLi wurde die Reaktionsmischung 30 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Zu dieser Lösung wurden 0.4 mL (0.4 mmol)  $t\text{Bu-P}_4$  zugegeben und die Lösung 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 0.1 mL Essigsäure abgebrochen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig THF gelöst und das Polymer in Diethylether ausgefällt. Das weiße pulvige Polymer wurde im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 7.4 g (84%).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 3.61\text{--}3.65$  ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ).

Blockcopolymerisation: Zu 80 mL wasserfreiem Toluol wurden 8 mL (70 mmol) Styrol gegeben. Nach Zugabe von 600  $\mu\text{L}$  (0.70 mmol)  $s\text{BuLi}$  wurde die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde daraufhin auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, und es wurden 11 mL (220 mmol) Ethylenoxid zugegeben. Die rote Farbe der Lösung verschwand sofort. Nach 2 h Rühren wurden 720  $\mu\text{L}$  (0.72 mmol)  $t\text{Bu-P}_4$  zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde weitere 48 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion schließlich mit 0.1 mL Essigsäure abgebrochen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in THF gelöst, in Petrolether ausgefällt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 12.8 g (75%).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 3.61\text{--}3.65$  ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 7.16–6.20 ppm (arom. C-H), 2.06–1.14 (aliphat. C-H).

Charakterisierung: GPC-Messungen wurden in Chloroform mit Microstyragel-Säulen (Porengröße  $10^5$ ,  $10^4$  und  $10^3$  Å) durchgeführt. Die Molekulargewichtsmittelwerte wurden auf der Basis einer universellen Kalibrierung und relativ zu engverteiltem Polystyrol und Polyethylenoxid bestimmt. Zur Detektion wurde ein Differential-Refraktometer (Waters model 410) in paralleler Anordnung zu einem Differential-Viskometer (Viscotek model H502) verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in  $\text{CDCl}_3$ , auf einem Bruker AC-200-Spektrometer bei 200 MHz gemessen ( $\delta$ (TMS) = 0).

$^7\text{Li-NMR}$ -Spektroskopie wurde in  $[\text{D}_6]$ Toluol auf einem Bruker-AMX-500 Spektrometer bei 194.4 MHz durchgeführt. Eine 4 M  $\text{LiClO}_4$ -Lösung in  $\text{D}_2\text{O}$  wurde als externer Standard benutzt.

Eingegangen am 29. August 1995 [Z 8354]

**Stichworte:** Alkoxide · Cryptanden · Ethylenoxid · Phosphazene · Polymerisationen

- [1] S. Boileau in *Comprehensive Polymer Science*, Vol. 3 (Hrsg.: G. Allen, J. C. Bevington), Pergamon, Oxford, 1985.
- [2] C. C. Price, M. K. Akkapeddi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3972.
- [3] H. F. Mark, N. M. Bikales, C. G. Overberger, G. Menges, J. I. Kroschwitz, *Encycl. Polym. Sci. Eng.* 1985–, Vol. 2, 1985.
- [4] C. J. Chang, R. F. Kiesel, T. E. Hogen-Esch, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8446.
- [5] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *34*, 2885.
- [6] P. Sigwalt, S. Boileau, *J. Polym. Sci. Polym. Symp.* **1978**, *62*, 51.
- [7] A. Deffieux, S. Boileau, *Polymer* **1977**, *18*, 1047.
- [8] S. Boileau, A. Deffieux, D. Lassalle, F. Menezes, B. Vidal, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *1767*.
- [9] A. A. Solovyanov, K. S. Kazanskii, *Vysokomol. Soedin Ser. A* **1972**, *14*, 1063, 1071.
- [10] „Use of Cryptates in Anionic Polymerization of Heterocyclic Compounds“: S. Boileau, *A. C. S. Symp. Ser.* **166**, 1981.
- [11] P. Hemery, S. Boileau, P. Sigwalt, *J. Polym. Sci. Polym. Symp.* **1975**, *52*, 189.
- [12] S. Boileau, P. Hemery, J. C. Justice, *J. Solution Chem.* **1975**, *4*, 873.
- [13] S. Boileau (College de France, Paris), persönliche Mitteilung.
- [14] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6752.
- [15] K. Gonsalves, M. D. Rausch, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1986**, *24*, 1419.
- [16] R. Schwesinger, H. Schlempert, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1167.
- [17] R. Schwesinger, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 1214.
- [18] B. Eßwein, N. M. Steidl, M. Möller, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1996**, *17*, im Druck.

## Automatisierte Festphasensynthese platinierter Oligonucleotide via Nucleosidphosphonate\*\*

Jürgen Schliepe, Ulrich Berghoff, Bernhard Lippert und Dieter Cech\*

Verbindungen des Platins, speziell *cis*-Diammin dichloroplatin(II) (Cisplatin, CDDP) und einige seiner Derivate, werden heute in großem Umfang bei der Behandlung einer Reihe von Tumorerkrankungen eingesetzt<sup>[1]</sup>. Die cancerostatische Aktivität dieser Verbindungen steht ursächlich mit einer Reaktion mit Zell-DNA sowie der Bildung kovalenter Addukte im Zusammenhang<sup>[2]</sup>. Auf der Grundlage umfangreicher Studien an Modellnucleobasen, Nucleosiden, Nucleotiden sowie kurzen DNA-Fragmenten glaubt man heute, grundlegende Aspekte dieser Wechselwirkungen zu verstehen<sup>[3]</sup>. Studien zur Platinierung von Oligonucleotiden wurden bisher ausnahmslos an vorsynthetisierten Präparaten vorgenommen<sup>[4]</sup>. Unseres Wissens gibt es bisher keinen Bericht über ein platinieretes Oligonucleotid, das über die direkte Einführung eines platiniereten Nucleotid-Bausteins in die vollautomatische DNA-Synthese erhalten worden wäre, obwohl gerade dieser Weg unübersehbare Vorteile im Hinblick auf Variationsmöglichkeiten bietet.

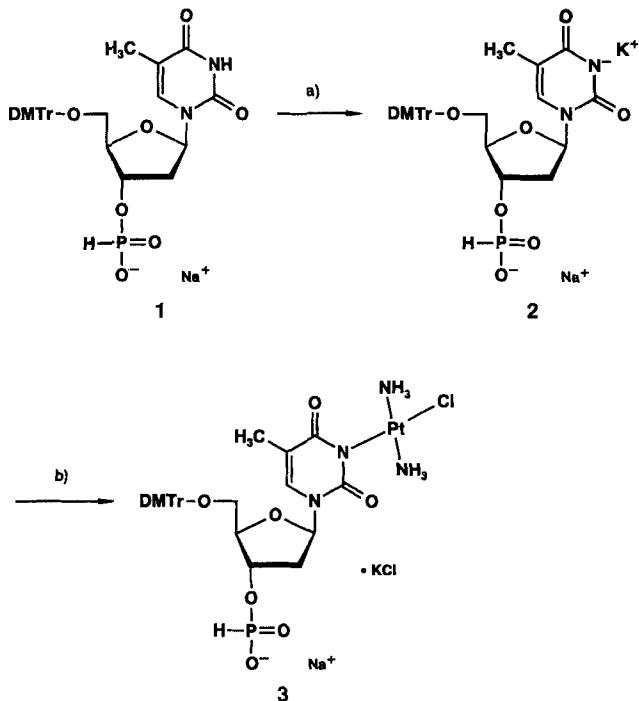
Wir beschreiben nun am Beispiel *trans*-( $\text{NH}_3$ )<sub>2</sub>Pt<sup>II</sup>-modifizierter Oligonucleotide deren automatisierte Synthese über ein 3'-phosphityliertes Platin-Nucleosid-Synthon. Erste Studien zeigten, daß es zweckmäßig ist, die Phosphitylierung vor der Platinierung durchzuführen. Für diese Vorgehensweise geben wir aus Gründen der höheren Stabilität den Hydrogenphosphonaten<sup>[5]</sup> gegenüber den gängigeren Phosphoramiditen<sup>[6]</sup> den Vorzug. Bisher haben wir uns auf die Umsetzung des 5'-dimethoxytritylierten Thymidin-3'-phosphonats **1** mit *trans*-( $\text{NH}_3$ )<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] (TDDP) konzentriert (Schema 1). **1** wurde gemäß Vorschrift synthetisiert<sup>[7]</sup>, mit KOH zu **2** deprotoniert<sup>[8]</sup> und anschließend mit *trans*-( $\text{NH}_3$ )<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] zum Pt-Komplex **3** umgesetzt<sup>[9]</sup>. **3** wurde elementaranalytisch sowie  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{195}\text{Pt-NMR}$ - und IR-spektroskopisch charakterisiert<sup>[10]</sup>. Das  $^{195}\text{Pt-NMR}$ -Signal von **3** ( $\delta = -2265$ ,  $[\text{D}_7]\text{DMF}$ ) liegt im für eine PtN<sub>3</sub>Cl-Koordinationssphäre erwarteten Bereich<sup>[11]</sup>, und seine chemische Verschiebung unterscheidet sich klar von denen für freies *trans*-( $\text{NH}_3$ )<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] und dessen DMF-Solvolyseprodukte. Das Thymin-H6-Resonanzsignal in **3** ist gegenüber dem von **1** erwartungsgemäß hochfeldverschoben, wird aber von Resonanzsignalen der Dimethoxytritylgruppe überlagert<sup>[12]</sup>. Ihre Existenz kann jedoch mit  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H-COSY}$ -Experimenten (Kopplung mit C(5)CH<sub>3</sub> des Thymins) eindeutig belegt werden. Die Formulierung von **3** als einem KCl-Addukt ergibt sich aus den analytischen Daten<sup>[10]</sup> und ist möglicherweise auf die von uns mehrfach beschriebene Neigung<sup>[13]</sup> von N3-platiniertem Thymin oder Uracil zur Anlagerung weiterer Kationen über O4 bzw. O2 zurückzuführen.

Die modifizierten Oligodesoxyribonucleotide 5'-d(CXCA) sowie 5'-d(ATAGTAXACAGA) mit X = *trans*-( $\text{NH}_3$ )<sub>2</sub>Pt<sup>II</sup>-T wurden unter Verwendung von **3** mit einem vollautomatischen Syntheseapparat (Gene Assembler, Pharmacia) dargestellt<sup>[14]</sup>. Die Kopplung von **3** an die unmodifizierten Nucleotide erfolgte entsprechend gängigen Syntheseprotokollen. Um die Ausbeute zu verbessern, wurden **3** und das darauffolgende Phosphonat im

[\*] Prof. Dr. D. Cech, Dipl.-Chem. J. Schliepe  
Fachbereich Chemie der Humboldt-Universität  
Hessische Straße 1–2, D-10099 Berlin  
Telefax: Int. + 30/28972479

Dipl.-Chem. U. Berghoff, Prof. B. Lippert  
Fachbereich Chemie der Universität Dortmund

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.



Schema 1. DMTr = Dimethoxytrityl; a) +1 Äquiv. KOH, H<sub>2</sub>O; b) +1 Äquiv. TDDP, N,N-Dimethylformamid (DMF).

Elongationszyklus in zwei- bis dreifachem Überschuß eingesetzt. Die Ausbeuten wurden zu 98.3 % pro Kopplungsschritt sowie zu 85.2 % als Gesamtausbeute abgeschätzt (durch Messung der DMTr-Freisetzung). Nach dem letzten Zyklus wurden die Oligonucleotide vom Träger abgespalten und mit Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigchromatographie (RP-HPLC) gereinigt<sup>[15]</sup>. Die Ausbeuten an platinierteren Produkten betrugen ca. 30 % (Abschätzung anhand der HPLC-Signalintensitäten, Abb. 1) bezogen auf Ausbeuten ähnlicher Synthesen von unmo-

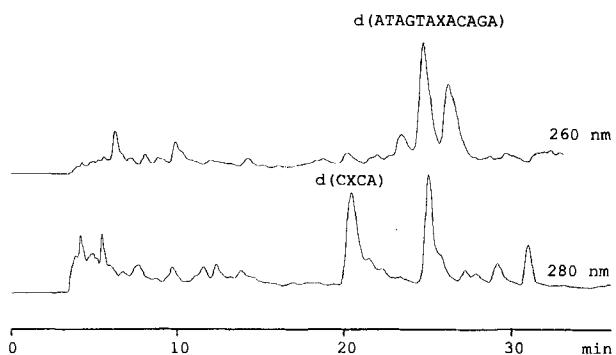


Abb. 1. HPL-Chromatogramme der Oligonucleotide d(CXCA) und d(ATAGTAXACAGA) (X = Pt-T) vor der Reinigung [15].

difizierten Oligonucleotiden. Während die Ausbeuten in den einzelnen Kopplungsschritten und die abgeschätzte Gesamtausbeute im Erwartungsbereich der Standard-Oligonucleotidsynthese lagen, deuten die niedrigen Ausbeuten an isoliertem Produkt auf zahlreiche Nebenreaktionen bei der Abspaltung und Aufarbeitung, die weiter optimiert werden müssen, hin. Deplatinierungen der empfindlichen Oligonucleotide spielen dabei vermutlich eine wesentliche Rolle. Bei Entschüttung mit NH<sub>3</sub> bleibt die im Synthesecyclus entstandene *trans*-(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt<sup>II</sup>(py)-

Einheit unverändert, eine Substitution durch NH<sub>3</sub>, wie im Fall Cl-haltiger Verbindungen<sup>[16]</sup> findet nicht statt. Mit matrix-unterstützter Laserdesorptions-Massenspektrometrie (MALDI-MS) konnte vom platinierteren 12mer der Molpeak erhalten werden (*m/z* 3985.0; berechnet: 3984.7 für *trans*-(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Py{d(ATAGTATACAGA)-N3-T(7)Pt}<sup>+</sup>). Das Nichtvorliegen des Triamminkomplexes wird bestätigt durch den HPLC-Vergleich der Retentionszeiten des nach enzymatischer Hydrolyse erhaltenen platinmodifizierten Nucleosids mit dem synthetisch hergestellten [(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(N3-T)Pt]<sup>+</sup><sup>[17]</sup>. Bei Entschüttung mit NaOH bleibt die *trans*-(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt<sup>II</sup>-Struktur ebenfalls erhalten. Für das platinierteren 4mer ergab die Ionspray-MS Monoisotopenpeaks von *m/z* 1439.8 (*z* = 1) und *m/z* 720.9 (*z* = 2). Dies entspricht gleichfalls dem Pyridin-koordinierten Platinkomplex (*m/z* 1440).

Die synthetisierten platinierteren Oligonucleotide wurden vor und nach Deplatinierung mit Natriumcyanid gelelektrophoretisch untersucht<sup>[18]</sup>. Die platinierteren Oligos zeigen erwartungsgemäß eine Verschiebung gegenüber den entsprechend unmodifizierten Oligos<sup>[19]</sup>, die nach Cyanidbehandlung nicht mehr beobachtet werden kann (Abb. 2). Die enzymatische Hydrolyse unter den üblichen Bedingungen<sup>[20]</sup> zeigt im HPL-Chromatogramm (Abb. 3) die erwartete Bruttozusammensetzung der Oligonucleotide<sup>[21]</sup>. Indiz für den erfolgreichen Einbau des platinierteren Thymidins sind die Peaks bei 27.1 und 2.6 min. Letzterer sollte aufgrund der Polarität der Substanz dem platinierteren Thymidin zugeordnet werden. Die platinmodifizierte Substanz er-

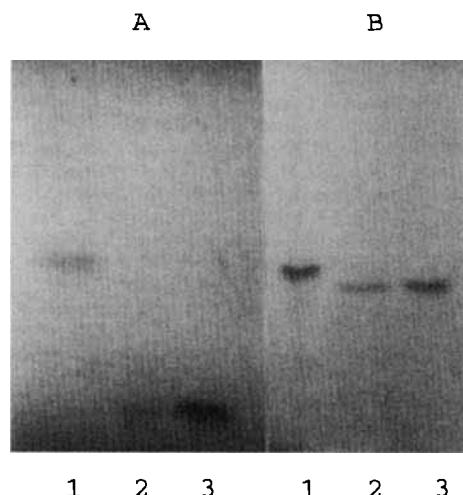


Abb. 2. A) Gelelektrophorese von d(CXCA) vor (Bahn 1) und nach Deplatinierung (Bahn 2) sowie von d(CTCA) (Bahn 3), B) Gelelektrophorese von d(ATAGTAXACAGA) vor (Bahn 1) und nach Deplatinierung (Bahn 2) sowie von d(ATAGTATAACAGA) (Bahn 3) [18].

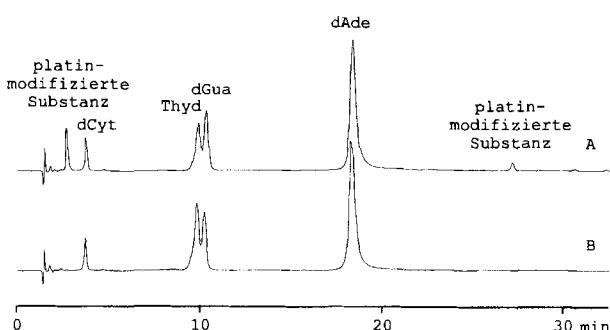


Abb. 3. Enzymatische Hydrolyse des modifizierten 12mers (A) und des unmodifizierten 12mers (B) mit 0.2 u Schlangengift-Phosphordiesterase und 2 u alkalischer Phosphatase wie in Lit. [20] beschrieben.

scheint allerdings zunächst bei einem Peak bei 27.1 min, der mit der Zeit zugunsten des bei 2.6 min erscheinenden Peaks abgebaut wird. Vermutlich handelt es sich bei der dem ersten Peak zuzuordnenden Verbindung um ein platiniertes Dinucleotid mit dem eingebauten platinierten Thymidin, d. h., offenkundig führt die Modifikation zu einer Verlangsamung der enzymatischen Hydrolyse. Derartige Produkte enzymatischer Hydrolyse für modifizierte Oligonucleotide sind bekannt<sup>[22]</sup>. Die Gegenwart von Pt in den synthetisierten Oligonucleotiden wurde qualitativ mit  $\text{SnCl}_2$  dünnenschichtchromatographisch sowie elektrochemisch nachgewiesen<sup>[23]</sup>. Eine quantitative Pt-Analyse mit Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) ergab 1.05 Pt pro Tetramer bzw. Dodecamer.

Mittelfristiges Ziel unserer Arbeiten ist es, platinierte Oligonucleotide zu synthetisieren, die in der Lage sind, über das Metall-Ion mit Zielsequenzen von RNA oder DNA zu reagieren. Entsprechende Reaktionen sind mit den von uns erhaltenen, koordinativ abgesättigten Platin-Oligonucleotiden nicht zu erwarten. Sie könnten dann zur Entwicklung brauchbarer chemischer Nucleinsäure-Sonden und/oder Antisense- und Antigen-Agentien führen<sup>[24]</sup>.

Eingegangen am 18. August,  
veränderte Fassung am 27. November 1995 [Z 8322]

**Stichworte:** Cytostatica · DNA-Synthese · Oligonucleotide · Platinverbindungen

- [1] M. E. Heim in *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH Weinheim, 1993, S. 9 ff.
- [2] S. E. Sherman, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* 1987, 87(5), 1153–1181; W. I. Sundquist, S. J. Lippard, *Coord. Chem. Rev.* 1990, 100, 293–322; E. Holler in *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH, Weinheim, 1993, S. 37 ff.; J. Reedijk, A. M. J. Fichtinger-Schepman, A. T. van Oosterom, P. van de Putte, *Struct. Bonding (Berlin)* 1987, 67, 53–89.
- [3] B. Lippert, *Prog. Inorg. Chem.* 1989, 37, 1–97; S. Yao, J. P. Plastaras, L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.* 1994, 33, 6061–6077; G. Admiraal, M. Alink, C. Altomano, F. J. Dijt, C. J. van Garderen, R. A. G. de Graaff, J. Reedijk, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 930–938.
- [4] C. A. Lepre, K. G. Strothkamp, S. J. Lippard, *Biochemistry* 1987, 26, 5651–5657; L. J. Naser, A. L. Pinot, S. J. Lippard, J. M. Essigmann, *ibid.* 1988, 27, 4357–4367; C. A. Lepre, L. Chassot, C. E. Costello, S. J. Lippard, *ibid.* 1990, 29, 811–823; K. M. Comess, C. E. Costello, S. J. Lippard, *ibid.* 1990, 29, 2102–2110; D. P. Bancroft, C. A. Lepre, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6860–6871; V. Brabec, M. Sip, M. Leng, *Biochemistry* 1993, 32, 11676–11681; V. Brabec, M. Leng, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 5345–5349; J. M. Malinge, C. Perez, M. Leng, *Nucleic Acids Res.* 1994, 22, 3834–3839.
- [5] B. C. Froehler, M. D. Matteucci, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 469–472; B. C. Froehler, P. G. Ng, M. D. Matteucci, *Nucleic Acids Res.* 1986, 14, 5399–5407; P. J. Garreg, T. Regberg, J. Stawinski, R. Stroemberg, *Chem. Scr.* 1986, 26, 59–61.
- [6] M. J. Gait in *An Introduction to Modern Methods of DNA Synthesis* (Hrsg.: M. J. Gait), IRL Press Oxford, 1984, S. 1–22.
- [7] R. A. Jones in *Preparation of Protected Desoxyribonucleosides* (Hrsg.: M. J. Gait), IRL Press, Oxford, 1984, S. 23–34; H. Takaku, S. Yamakage, O. Sakatsume, M. Ohtsuki, *Chem. Lett.* 1988, 10, 1675–1678.
- [8] Synthese in Analogie zu der des K-Salzes von Thymin: C. J. L. Lock, P. Pilon, B. Lippert, *Acta Crystallogr. Sect. B* 1979, 35, 2533–2537; Na-Salz analog zu 2 mittlerweile ebenfalls hergestellt und zu 3 umgesetzt.
- [9] Vorschrift: 206 mg (0.3 mmol) **2** wurde durch mehrfache Destillation im Vakuum mit wasserfreiem Pyridin wasserfrei gemacht und mit 90 mg (0.3 mmol) *trans*-[ $(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2$ ] in 1.5 mL DMF (5 h 50 °C, 3 d 22 °C) umgesetzt. Nach dem DMF im Vakuum abgezogen war, wurden 6 mL MeOH zugegeben, nach 24 h filtriert und das Filtrat zur Trockene gebracht. Nach Umsätzen in Aceton wurde das so erhaltene Produkt **3** (255 mg, 86%) ohne weitere Reinigung eingesetzt.
- [10] Elementaranalysen für C, H, N, Cl zufriedenstellend; Nachweis von Na und K mit Rasterelektronenmikroskopie (SEM); IR (KBr):  $\nu(\text{Pt-Cl})$  330  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , DMF):  $\delta$  (3) = 1.47 (s, 3 H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.28–2.41 (m, 2 H, H-2', H-2"), 3.26–3.44 (m, 2 H, H-5', H-5"), 3.80 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>O), 3.89 (b, 6 H, ( $\text{NH}_3$ )<sub>2</sub>Pt), 4.15 (m, 1 H, H-4'), 4.95 (m, 1 H, H-3'), 6.41 (m, 1 H, H-1'), 6.79 (d,  $J^{31}\text{P}, ^1\text{H}$ ) = 577 Hz, 1 H, H-P), 6.93–7.53 (m, 13 H, DMTr), 7.50 laut  $^1\text{H-1H-COSY}$  (s, 1 H, H-6);  $^{19}\text{Pt-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , DMF):  $\delta$  = -2265 relativ zu  $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ . Die NMR-Messungen wurden an Bruker-AC 200-AM 300- sowie -DRX-400-Geräten durchgeführt.

- [11] T. G. Appleton, A. J. Bailey, K. J. Barnham, J. R. Hall, *Inorg. Chem.* 1992, 31, 3077–3082 und zit. Lit.
- [12]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , DMF):  $\delta$  (1) = 1.46 (s, 3 H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.44–2.47 (m, 2 H, H-2', H-2"), 3.23–3.46 (m, 2 H, H-5', H-5"), 3.80 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>O), 4.21 (m, 1 H, H-4'), 4.99 (m, 1 H, H-3'), 6.36 (m, 1 H, H-1'), 6.78 (d,  $J^{31}\text{P}, ^1\text{H}$ ) = 582 Hz, 1 H, H-P), 6.94–7.52 (m, 13 H, DMTr), 7.65 (s, 1 H, H-6), 11.42 (s, 1 H, 3-NH).
- [13] O. Renn, B. Lippert, I. Mutikainen, *Inorg. Chim. Acta* 1994, 218, 117–120, zit. Lit.
- [14] P. J. Garreg, I. Lindt, T. Regberg, J. Stawinski, R. Stroemberg, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4051–4054.
- [15] Synthese des 12mers: Für die unmodifizierten Monomere wurden Nucleosidphosphonate von Millipore verwendet, Entschüttung mit konz. NH<sub>3</sub> (7 h, 50 °C); Reinigung mit RP-HPLC (Material Nucleosil 100, C18, 7  $\mu\text{m}$ ; 15–25% MeOH, Gradient in 0.1 M NH<sub>4</sub>OAc über 30 min) sowie Ionenaustrausch-HPLC. Synthese des 4mers: Als Träger wurde PAC-dA (Pharmacia) verwendet, für das unmodifizierte dC wurde *tBu-dC-H*-phosphonat synthetisiert (nach Standardprozeduren), Entschüttung mit 0.17 M NaOH, 1–2 Tage bei Raumtemperatur, Reinigung analog zu der des 12mers, aber 10–20% MeOH-Gradient in 0.1 M NH<sub>4</sub>OAc über 30 min.
- [16] R. Pfab, P. Jandik, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* 1982, 66, 193–204.
- [17] Synthese von *trans*-[ $(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N}_3\text{-T})\text{Pt}$ ] analog [9], Umsetzung zu [ $(\text{NH}_3)_2(\text{N}_3\text{-T})\text{Pt}$ ]<sup>+</sup> durch Reaktion mit NH<sub>3</sub> (konz.) für 30 min bei 90 °C und Abziehen des überschüssigen NH<sub>3</sub> (konz.) im Vakuum.
- [18] Deplatinierung in 0.05 M Tris · HCl, pH = 8.0 mit 0.3 M NaCN bei 50 °C für 24 h, Gelektrophorese in 40% Acrylamid/Bisacrylamid + 7 M Harnstoff.
- [19] Synthese der unmodifizierten Vergleichs oligonucleotide am Gene Assembler (Pharmacia) unter Verwendung des Amidit-Verfahrens mit den entsprechenden Standardreagentien von Pharmacia, Entblockung mit konz. Ammoniak (6 h, 50 °C), Entsalzung des 4mers mit Sephadex G-10 (Pharmacia), des 12mers mit Sephadex G-25 (Pharmacia).
- [20] S. Schmidt, C.-D. Pein, H.-J. Fritz, D. Cech, *Nucleic Acids Res.* 1992, 20, 2421–2426.
- [21] Zahl der Basen des platinierter 12mers durch Integrationsflächenvergleich mit denen des unmodifizierten Oligos (berechnet, theoretisch): A (6.0, 6); C (1.1, 1); G (2.1, 2); T (2.2, 2).
- [22] A. Eastman, M. M. Jennerwein, D. L. Nagel, *Chem. Biol. Interact.* 1988, 67, 71–80.
- [23] E. Merck, *Anfärberagentien für Dünnenschicht- und Papier-Chromatographie*, Darmstadt, 1980, S. 109; J. Wang, J. Zadeii, M. S. Lin, *J. Electroanal. Chem.* 1987, 237, 281–287.
- [24] O. Krizanovic, M. Sabat, R. Beyerle-Pfnür, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 5538–5548.

## Neuartige neutrale und anionische Rhodium-Komplexe mit Imidoliganden\*\*

Cristina Tejel, You-Mao Shi, Miguel A. Ciriano\*, Andrew J. Edwards, Fernando J. Lahoz und Luis A. Oro\*

Das Interesse an der Chemie von Imido-Übergangsmetall-Komplexen<sup>[1]</sup> ist in den letzten Jahren stark gestiegen. Man nimmt an, daß diese Verbindungen in vielen wichtigen Katalyseprozessen wie der Ammonoxidation von Propen<sup>[2]</sup>, der Reduktion von Nitrilen<sup>[3]</sup>, dem Transfer von Imid-Gruppen<sup>[4]</sup> und der Reduktion sowie der Carbonylierung von Nitroarenen<sup>[5]</sup> intermediär auftreten. Zudem sind sie Modellverbindungen für Habers Ammoniaksynthese. Die meisten Komplexe mit Imidoliganden enthalten frühe Übergangsmetalle in hohen Oxidationsstufen,

[\*] Dr. M. A. Ciriano, Prof. L. A. Oro, Dr. C. Tejel, Dr. Y.-M. Shi, Dr. A. J. Edwards, Dr. F. J. Lahoz  
Departamento de Química Inorgánica  
Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón  
Universidad de Zaragoza-C.S.I.C., E-50009-Zaragoza (Spanien)  
Telefax: Int. + 34/761143

[\*\*] Wir danken der Dirección General de Investigación Científica y Técnica (D.G.I.-CYT) für die finanzielle Unterstützung (Proyectos PB94-1186 und PB92-86-C2) und ein Stipendium für Y.-M. S. (als Gast des Dalian Institut of Chemical Physics, chinesische Akademie der Wissenschaften) sowie dem Human Capital and Mobility Program der Europäischen Union (CT93-0347) für ein Stipendium für A.J. E.