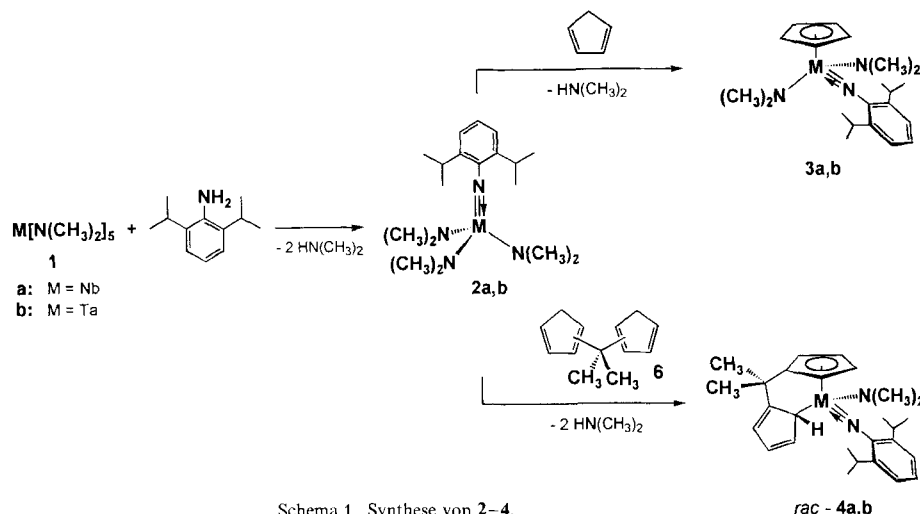


- [12] J. Fajer, D. C. Borg, A. Forman, D. Dolphin, R. H. Felton, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3451.
- [13] Zum Beispiel wurden in 5,15-[3,6-Dimethoxy-*p*-benzoquinon-1,4-diylbis(4,1-butandiyl)-2,1-benzo]-2,3,7,8,12,13,17,18-octamethylporphyrin ET-Geschwindigkeitskonstanten zu $k_{1,T} = 1 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$ und $k_{1,R} = 3.9 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ durch Messung der Fluoreszenzhalbwertszeit in Toluol bestimmt [2i] (LT = Ladungstrennung, LR = Ladungsrekombination).
- [14] S. Kumazaki, M. Iwaki, I. Ikegami, H. Kandori, K. Yoshihara, S. Itoh, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11 220.



Schema 1. Synthese von 2–4.

Strukturdynamische *ansa*-Metallocene von Niob und Tantal**

Wolfgang A. Herrmann*, Walter Baratta und Eberhardt Herdtweck

Professor Rudolf Taube zum 65. Geburtstag gewidmet

ansa-Metallocene des Zirkoniums begründen eine neue Ära der industriellen Polyolefinchemie^[1]. Während die in den letzten zehn Jahren seit Erscheinen der Originalpublikation^[2] hergestellten Zirconocenderivate Legion sind, so ist dieser Strukturtyp für die Nachbarelemente Niob und Tantal bis heute weitgehend^[3] unbekannt. Ein Haupthindernis für die Verwendung von Verbindungen dieses Typs^[4] als Katalysatoren für die Olefinpolymerisation ist die unübersichtliche Redoxchemie, die aus der Kombination hochvalenter Metalle (Nb^V, Ta^V) mit π -ungesättigten organischen Liganden resultiert. Wir beschreiben hier Niobocen- und Tantalocenderivate mit henkelförmigen Biscyclopentadienylliganden und zeigen, daß diese mit starken Donorhilfsliganden stabil sind.

Durch doppelte Amineliminierung lassen sich aus Pentakis(dimethylamido)niob- und -tantal **1a** bzw. **1b** und 2,6-Diisopropylanilin die neuen Trisamidkomplexe **2a** bzw. **2b** vom Imidtyp^[5] in 79% bzw. 86% Ausbeute herstellen (Schema 1). Die Röntgenstrukturanalyse von **2a**^[6] zeigt eine pyramidale Anordnung von N-Atomen um das Nb-Zentrum (Abb. 1) mit drei nahezu planaren Amidogruppen. Die Nb–N–Abstände spiegeln die Bindungssituationen wider (Nb–N_{imid} 179.4(2) pm; Nb–N_{amid} 197.4(2)–202.3(2) pm).

Setzt man die Komplexe **2a,b** mit Cyclopentadien in Toluol um, so entstehen in mehr als 70% Ausbeute unter Dimethylamineliminierung die η^5 -Cyclopentadienylkomplexe **3a,b** (Schema 1). Eine weitere Aminabspaltung ist selbst mit dem CH-aciden Liganden im Überschuß nicht erzwingbar^[7].

Mit 2,2-Bis(cyclopentadienyl)propan **6** gelingt hingegen in siedendem Toluol unter vollständigem Umsatz der Austausch von zwei Amidoliganden von **2a,b** gegen zweifach deprotonier-

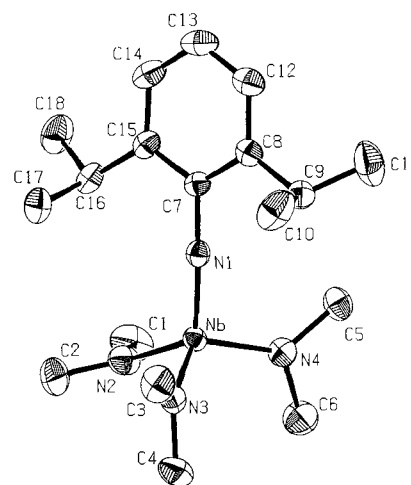


Abb. 1. ORTEP-Darstellung der Struktur von **2a** im Kristall. Die thermischen Schwingungsellipsoide entsprechen 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen [pm] und -winkel [°]: Nb–N1 179.4(2), Nb–N2 202.3(2), Nb–N3 197.4(2), Nb–N4 197.9(2); N1–Nb–N2 116.6(1), N1–Nb–N3 108.1(1), Nb–N1–C7 167.4(2).

tes **6** (Schema 1): Die kristallin anfallenden Komplexe **4a**^[8] und **4b** sind orangefarben bzw. gelb und thermisch ungewöhnlich stabil (Zers. $\gg 200^\circ\text{C}$), aber sehr feuchtigkeitsempfindlich.

Nach einer Röntgenstrukturanalyse^[9] ist das Nb-Zentrum in **4a** pseudo-tetraedrisch umgeben, wobei strukturell die $\eta^1:\eta^5$ -Koordination von **6** am auffälligsten ist (Abb. 2). Während die Koordinationen des Dimethylamido- und des Arylimidoliganden (nahezu lineare Nb–N2–C3-Anordnung, $\angle 167.4(1)^\circ$) nicht ungewöhnlich sind, bildet der *ansa*-Ligand eine unsymmetrische Brücke, die mit beiden Bindungen vom Metallzentrum fast senkrecht auf der N1–Nb–N2-Ebene steht. Einer der beiden Cyclopentadienyllinge ist π -koordiniert (mittlerer Nb–C(15–19)-Abstand 246.3 pm), während ein C-Atom des anderen η^1 an das Metallzentrum bindet (Nb–C27 229.1(2) pm). Die kristallographisch ebenfalls untersuchte Tantalverbindung **4b** weist dieselben Strukturcharakteristika wie **4a** auf.

Die C–C-Bindungslängen im η^1 -gebundenen Cyclopentadienylling sind – wie für ein 1,3-Dien-System zu erwarten – unterschiedlich: Kurz sind die C23–C24- und die C25–C26-Bindungen, lang dagegen die übrigen drei. Der planare Ring (C23–C27) steht in einem Winkel von 111° (\angle Centroid–C27–Nb) auf seiner (Einfach-)Bindung zum Metallzentrum.

[*] Prof. Dr. W. A. Herrmann, Dr. W. Baratta, Dr. E. Herdtweck
Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
Telefax: Int. + 89/289-13473

[**] Chemie der Mehrfachbindungen zwischen Hauptgruppenelementen und Übergangsmetallen, 156. Mitteilung. Diese Arbeit wurde durch die Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Forschungsstipendium an W. B.) und die Bayerische Forschungsförderung (IPDS-Strukturanalytik) unterstützt. – 155. Mitteilung: W. A. Herrmann, J. D. G. Correia, G. R. J. Artus, R. W. Fischer, C. C. Romão, *J. Organomet. Chem.* **1996**, im Druck.

- [8] **4a**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C, TMS): $\delta = 1.31$ (d, 12H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.0$ Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.55 (s, 3H; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.58 (s, 3H; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.88 (s, 6H; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.04 (sept, 2H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.0$ Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.48 (s, 2H; C_5H_4), 5.53 (s, 2H; C_5H_4), 6.18 (s, 4H; C_5H_4), 6.96 (t, 1H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.5$ Hz, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 7.09 (d, 2H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.5$ Hz, $m\text{-C}_6\text{H}_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.4 MHz, C_6D_6 , 25 °C, TMS): $\delta = 24.4$ ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 54.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 90.9, 106.7, 112.5, 114.0 (C_5H_4), 122.9 ($m\text{-C}_6\text{H}_3$), 123.8 ($p\text{-C}_6\text{H}_3$), 142.8 ($ipso\text{-C}_5\text{H}_4$), 143.2 ($o\text{-C}_6\text{H}_3$), 152.6 ($ipso\text{-C}_6\text{H}_3$). – **4b**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 70 °C, TMS): $\delta = 1.32$ (d, 12H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.3$ Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 3H; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.58 (s, 3H; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.93 (s, 6H; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.99 (sept, 2H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.0$ Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.01 (s, 2H; C_5H_4), 5.51 (m, 2H; C_5H_4), 6.08 (m, 2H; C_5H_4), 6.28 (m, 2H; C_5H_4), 6.91 (t, 1H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.6$ Hz, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 7.15 (d, 2H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 8.0$ Hz, $m\text{-C}_6\text{H}_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.4 MHz, C_6D_6 , 70 °C, TMS): $\delta = 24.4$ ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 53.3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 89.4, 108.3, 113.2, 116.1 (C_5H_4), 122.4 ($m\text{-C}_6\text{H}_3$), 123.1 ($p\text{-C}_6\text{H}_3$), 143.7 ($o\text{-C}_6\text{H}_3$), 145.3 ($ipso\text{-C}_5\text{H}_4$), 152.2 ($ipso\text{-C}_6\text{H}_3$).
- [9] Einkristalle von **4a** wurden aus *n*-Heptan bei – 30 °C erhalten. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{Nb}$, $M_r = 482.51$, orangefarbene Rauten ($0.39 \times 0.38 \times 0.31$ mm³); monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$ (Nr. 14), $a = 1000.3(1)$, $b = 2186.1(1)$, $c = 1153.1(1)$ pm, $\beta = 95.29(1)^\circ$, $V = 2510.8(4) \times 10^6$ pm³; $Z = 4$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.276$ g cm⁻³; $F_{000} = 1016$; $\mu = 4.9$ cm⁻¹. – IPDS (STOE & CIE.), MoK_α -Strahlung, $\lambda = 71.073$ pm; Oszillation; 2.5 min pro Image. Bei $T = -50$ °C wurden 18328 Intensitäten gesammelt. Nach LP-Korrektur verblieben 4322 ($R_{\text{int}} = 0.0215(F_\sigma^2)$) unabhängige Reflexe. Die Struktur wurde durch Kombination von Direkten Methoden und Differenz-Fourier-Synthesen gelöst (STRUX-V, SIR-92, SHELXS-93, volle Matrix). Verfeinert wurden alle Schweratome mit anisotropen, alle H-Atome mit isotropen Auslenkungsparametern; Konvergenz bei $R1 = \Sigma(|F_o| - |F_c|)/\Sigma|F_o| = 0.0295$, $wR2 = [\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2/\Sigma w(F_o^2)^2]^{1/2} = 0.0649$ [$w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.0476 P)^2 + 0.14 P$, mit $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$], $GO F = 1.072$ für alle 4322 Reflexe [$\chi^2 = 0.0$ (I) und 419 Variable. Eine abschließende Differenz-Fourier-Synthese blieb ohne Auffälligkeiten (minimale/maximale Restelektronendichte = $+0.30/-0.38$ e Å⁻³). – Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummern CSD-405082 (**2a**) und CSD-405083 (**4a**) angefordert werden.
- [10] **5a**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C, TMS): $\delta = 1.00$ (s, 3H; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (s, 3H; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (d, 12H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.0$ Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.89 (sept, 2H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.0$ Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.51 (pseudo q, 2H; $J(\text{H}, \text{H}) = 2$ Hz; C_5H_4), 5.85 (pseudo q, 2H; $J(\text{H}, \text{H}) = 2$ Hz; C_5H_4), 6.03 (pseudo q, 2H; $J(\text{H}, \text{H}) = 3$ Hz; C_5H_4), 6.30 (pseudo q, 2H; $J(\text{H}, \text{H}) = 3$ Hz; C_5H_4), 6.85 (t, 1H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.5$ Hz, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 7.06 (d, 2H; $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.5$ Hz, $m\text{-C}_6\text{H}_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.4 MHz, C_6D_6 , 25 °C, TMS): $\delta = 22.1$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 36.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 95.4, 105.7, 115.4, 118.3 (C_5H_4), 122.6 ($m\text{-C}_6\text{H}_3$), 123.1 ($p\text{-C}_6\text{H}_3$), 139.8 ($ipso\text{-C}_5\text{H}_4$), 140.9 ($o\text{-C}_6\text{H}_3$), 154.5 ($ipso\text{-C}_6\text{H}_3$). – **5b**: triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), $a = 951.4(1)$, $b = 1071.9(1)$, $c = 1138.5(1)$ pm, $\alpha = 76.44(1)^\circ$, $\beta = 83.16(1)^\circ$, $\gamma = 80.36(1)^\circ$. – Detaillierte Beschreibung der Synthese und Strukturchemie: W. A. Herrmann, W. Baratta, E. Herdtweck, *Organometallics* **1996**, im Druck.
- [11] a) A. D. Jenkins, M. F. Lappert, R. C. Srivastava, *J. Organomet. Chem.* **1970**, 23, 165; b) J. S. Basi, D. C. Bradley, M. H. Chisholm, *J. Chem. Soc. A* **1971**, 1433.

Erhöhung der Stabilität von DNA-Tripelhelices bei neutralem pH durch Verwendung von Oligonucleotiden mit einem basischeren Desoxycytidin-Analogon**

Stefan Hildbrand und Christian Leumann*

Die sequenzspezifische Erkennung doppelsträngiger DNA durch modifizierte Oligonucleotide ist von großer Bedeutung im Hinblick auf die selektive Steuerung der Genexpression^[1]. Die Bildung stabiler Tripelhelices durch Oligonucleotide im Py-Pu:Py-Motiv^[2] ist jedoch bei neutralem pH limitiert, weil die

Cytidineinheiten im dritten Strang protoniert sein müssen; der pK_a -Wert von freiem Desoxycytidin beträgt aber nur 4.3. Um diese Einschränkung zu umgehen, wurden in der letzten Zeit hauptsächlich (Desoxy)ribonucleoside mit ungeladenen Basen entwickelt, die das gleiche (isomorphe) H-Brücken-Bindungsmuster aufweisen wie N^3 -protoniertes Cytosin. Beispiele solcher Basen sind Pseudoisocytosin^[3], die „Base P^{+4} “, 4-Amino-5-methyl-2,6-[1*H*,3*H*]-pyrimidion^[5], 8-Oxo-adenin^[6] und sein N^6 -Methyl-Derivat^[7], N^7 -Desoxyguanin^[8] und die Base „Pyrazin-ADD“^[9].

Der Ersatz des Cytidin-Nucleosids durch ein Analogon, das idealerweise bei neutralem pH vollständig protoniert wäre, böte eine Alternative, um die Affinität von Oligonucleotiden bei physiologischem pH zu erhöhen. Eine geringe Erhöhung der Basizität kann bereits durch den Austausch des Furanose-Rings durch den entsprechenden Carbocyclus erreicht werden. So ist carbocyclisches 5-Methyldesoxycytidin um 0.45 pK_a -Einheiten basischer als 5-Methyldesoxycytidin^[10]. Oligonucleotide, die dieses Analogon enthalten, haben eine im Vergleich zu 5-Methyldesoxycytidin erhöhte Triplexstabilität von 3.9 K pro Substitution. Ein anderer offensichtlicher Weg, um die Basizität zu erhöhen, wäre der Ersatz von Cytosin durch einen leichter protonierbaren aromatischen Heterocyclus. In diesem Zusammenhang wurde kürzlich 6-Amino-2'-*O*-methylcytidin ($pK_a = 6.8$) hergestellt und in Oligonucleotide eingebaut; deren Paarungseigenschaften mit doppelsträngiger DNA wurden untersucht^[11]. Daß in diesem Fall jedoch keine stabilen Tripelhelices beobachtet werden konnten, kann wahrscheinlich auf eine ungünstige Konformation um die nucleosidische Bindung in diesem 2,6-substituierten Pyrimidin-Nucleosid zurückgeführt werden.

Unserem Entwurf eines leichter protonierbaren Cytosin-Analogons liegt die Idee zugrunde, daß durch den Austausch des Stickstoffatoms N^1 des Pyrimidin-Rings durch ein Kohlenstoffatom und das Entfernen der 2-Oxo-Funktion ein basischeres Pyridin-Derivat mit dem für die Triplexbildung relevanten H-Brücken-Bindungsmuster resultiert. Die Anwendbarkeit dieses Konzepts schien durch die bereits früher bestimmte unterschiedliche Basizität von 4-Aminopyrimidin ($pK_a = 5.71$) und 2-Aminopyridin ($pK_a = 6.86$) bestätigt zu werden^[12]. In dieser Arbeit berichten wir über die Synthese der C-Nucleoside **5** und **7**, über den Einbau von **7** in Oligonucleotide und über deren Paarungseigenschaften mit doppelsträngiger DNA. Zwar wurde kürzlich eine alternative Synthese von **7** beschrieben^[13], die Idee aber, **7** als protoniertes Cytidin-Äquivalent in Oligonucleotide einzubauen, ist neu.

Unsere Synthese der C-Nucleoside **5** und **7** (Abb. 1) startete von dem leicht zugänglichen 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-ribono-1,4-lacton **3**^[14] und dem kommerziell erhältlichen 2-Amino-5-brompyridin **1** und wurde gemäß den Arbeiten zur Synthese von C-Glycosiden von Krohn et al.^[15] und Kraus et al.^[16] durchgeführt. Schützen der Aminofunktion von **1** mit 1,2-Bis(chlordimethylsilyl)ethan lieferte Verbindung **2**, die sich für die Kuppelung mit dem Lacton **3** als geeignet erwies. Brom-Lithium-Austausch in **2** mit *n*BuLi bei – 75 °C lieferte das Nucleophil, das in situ mit dem Lacton **3** umgesetzt wurde. Reduktion der resultierenden Halbacetale mit $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ergab **4** (nur das β -Anomer wurde erhalten), das nach Debenzylierung mit BBr_3 das Ribonucleosid **5** als Hydrobromid lieferte. Das entsprechende N-geschützte 2'-Desoxynucleosid **6** wurde ausgehend von **4** in fünf Stufen (Benzoylierung der exocyclischen Aminogruppe, Debenzylierung, selektives Schützen der 3'- und 5'-Hydroxygruppen, Abspaltung der 2'-Hydroxygruppe nach Barton und Desilylierung) erhalten. Verbindung **6** wurde dann entweder nach Standardverfahren in den Phosphoramidit-Baustein **8**^[17] oder durch Behandlung mit 40proz. wäßriger

[*] Prof. C. Leumann, Dipl.-Chem. S. Hildbrand
Institut für Organische Chemie der Universität
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern (Schweiz)
Telefax: Int. + 31/631-3422

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Ciba-Geigy AG, Basel, unterstützt.