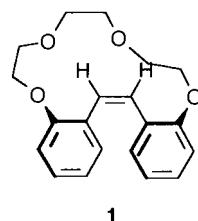


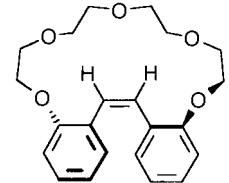
- [4] a) Kristallstrukturanalyse von BTMA⁺**1**⁻: C₂₃H₃₆B₉MoNO₂, $M_r = 551.8$, Kristallabmessungen $0.2 \times 0.4 \times 0.6$ mm³, monoklin, Raumgruppe P2₁/c, $a = 12.8544(9)$, $b = 23.5801(12)$, $c = 9.2640(6)$ Å, $\beta = 105.625(7)$, $V = 2704.2(3)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.355$ g cm⁻³, $F(000) = 1136$, $\mu = 0.51$ mm⁻¹. Siemens-P4-Diffraktometer, 293(2) K, Mo_{Kα}-Strahlung, $\lambda = 0.71073$ Å, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$, 4738 symmetrieeinabhängige Reflexe, 3650 beobachtete ($F_o > 4\sigma(F_o)$), Lorentz-, Polarisations- und empirische Absorptionskorrektur, Strukturlösung mit Direkten Methoden, Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfeinerung gegen F^2 (364 Parameter), $R_1 = 0.0360$, $wR_2 = 0.0736$ (beobachtete Reflexe), $S = 1.032$, min./max. Restelektronendichte $-0.33/0.40$ e Å⁻³. b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-100001“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).
- [5] Kristallstrukturanalyse von BTMA⁺**2**⁻·2CH₂Cl₂ [4b]: C₃₁H₄₄B₉Cl₄MoNO₂, $M_r = 797.7$, Kristallabmessungen $0.2 \times 0.3 \times 0.8$ mm³, monoklin, Raumgruppe P21/n, $a = 11.003(2)$, $b = 26.100(2)$, $c = 14.2707(14)$ Å, $\beta = 108.646(10)$, $V = 3883.3(8)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.364$ g cm⁻³, $F(000) = 1632$, $\mu = 0.64$ mm⁻¹, Siemens-P4-Diffraktometer, 293(2) K, Mo_{Kα}-Strahlung, $\lambda = 0.71073$ Å, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$, 6771 symmetrieeinabhängige Reflexe, 3490 beobachtete ($F_o > 4\sigma(F_o)$), Lorentz-, Polarisations- und empirische Absorptionskorrektur, Strukturlösung mit Direkten Methoden, Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfeinerung gegen F^2 (464 Parameter), $R_1 = 0.0660$, $wR_2 = 0.1371$ (beobachtete Reflexe), $S = 1.014$, min./max. Restelektronendichte $-0.56/0.55$ e Å⁻³.
- [6] Kristallstrukturanalyse von Et₄N⁺**3**⁻ [4b]: C₂₇H₄₄B₉MoNO₂, $M_r = 607.9$, Kristallabmessungen $0.2 \times 0.3 \times 0.7$ mm³, monoklin, Raumgruppe Cc, $a = 24.403(10)$, $b = 10.1090(10)$, $c = 17.612(3)$ Å, $\beta = 133.060(10)$, $V = 3174.4(14)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.272$ g cm⁻³, $F(000) = 1264$, $\mu = 0.44$ mm⁻¹, Siemens-P4-Diffraktometer, 293(2) K, Mo_{Kα}-Strahlung, $\lambda = 0.71073$ Å, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$, 2963 symmetrieeinabhängige Reflexe, 2240 beobachtete ($F_o > 4\sigma(F_o)$). Lorentz-, Polarisations- und empirische Absorptionskorrektur, Strukturlösung mit Direkten Methoden, Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfeinerung gegen F^2 (362 Parameter), $R_1 = 0.0536$, $wR_2 = 0.1343$ (beobachtete Reflexe), $S = 1.039$, Flack-Parameter $x = -0.3(2)$, min./max. Restelektronendichte $-0.50/0.58$ e Å⁻³.

allgemein mit Liganden, die mehrere Bindungsstellen in geeigneter Position enthalten, wie Cyclophanen^[8], Calixarenen^[9] oder Cryptanden.^[3d]

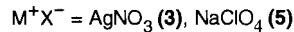
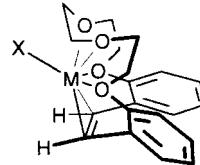
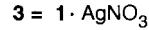
Nachdem sich der (Z)-Stilbenkronenether **2**^[10] bereits als Ligand für gut kristallisierende, neuartige Alkalimetallkomplexe erwiesen hat,^[11] galt unser Interesse dem Verhalten der Homologen **1** und **2** gegenüber Ag⁺-Salzen, zumal bei verwandten Macrocylen mit *para,pard*-Oligo(ethylenoxy)oxy-Überbrückung von Di- und Tetraarylethenen eine Wechselwirkung zwischen Ag⁺-Ionen und den Areneinheiten ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde.^[12]



1



2



Oligo(ethylenoxy)oxy-überbrückte Stilbene als Komplexliganden: σ - und π -gebundene Ag⁺- und Na⁺-Ionen

Thomas Futterer, Andreas Merz* und Johann Lex*

Obwohl die Bildung von Silber(I)-Komplexen vielfach durch Assoziationskonstanten belegt ist,^[11] sind nur wenige Kristallstrukturen solcher Komplexe beschrieben.^[2] Anders ist dies, wenn zwei oder mehrere Sauerstoffatome durch Stickstoff^[3] oder Schwefelatome^[4] ersetzt sind, die dann den überwiegenden enthalpischen Beitrag zur Komplexierung leisten.^[5] Auch kovalent gebundenes Fluor hat sich als besserer Donor als Sauerstoff erwiesen.^[3d] Neben den genannten σ -Donoren sind auch aromatische^[6] und olefinische π -Elektronensysteme^[7] geeignete Liganden für im allgemeinen relativ labile Ag⁺-Komplexe, die in unterschiedlichsten, teilweise verbrückten Strukturen kristallisieren. Kinetisch stabile Komplexe, die als Hilfsmittel bei der Strahlentherapie von Krebs diskutiert werden,^[4a] erhält man

[*] Prof. Dr. A. Merz, Dipl.-Chem. T. Futterer
Institut für Organische Chemie der Universität
D-93040 Regensburg
Telefax: Int. + 941/943-4505
E-mail: Andreas.Merz@chemie.uni-regensburg.de

Dr. J. Lex
Institut für Organische Chemie der Universität
Greinstrasse 4, D-50939 Köln
E-mail: Johann.Lex@uni-koeln.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Allgemein scheint bei aromatisch substituierten Alkenen die Koordination des Silberatoms durch die Areneinheit bevorzugt zu sein.^[13] Die Kristallstrukturen der Silberkomplexe von (*E*)-oder (Z)-Stilben^[14] sind unbekannt, doch wird z. B. das verwandte Acenaphthylen nicht an der 1,2-, sondern an den 4,5- und 6,7-Positionen komplexiert.^[13a] Nach semiempirischen Rechnungen (ZINDO-1^[15]) wird das Ag⁺-Ion durch (Z)-Stilben symmetrisch zwischen den völlig senkrecht zur Doppelbindungsebene gedrehten Phenylgruppen koordiniert, mit den kürzesten Abständen (2.46 Å) zu den beiden *para*-C-Atomen. Für 1,2-Diphenylethan wurde eine analoge Komplexstruktur errechnet, im Kristall liegt allerdings eine intermolekular verbrückte Struktur mit *anti*-Anordnung der Phenylringe vor.^[16d]

Aus **1** und **2** wurden nun die Silbernitrat-Komplexe **3** und **4** erhalten, deren Strukturen im Kristall^[16] zusammen mit der von **1** in Abbildung 1 dargestellt sind. Nach der bereits erörterten Präferenz des Silberions in der Ligandenwahl überrascht es, daß in beiden Komplexen das Silberatom von der zentralen Doppelbindung sowie von Sauerstoffatomen des Kronenethers und des Nitrations koordiniert wird, ohne jegliche Koordinationsbeziehung zu den Areneinheiten. **3** und **4** sind unseres Wissens die ersten Silberkomplexe mit gleichzeitiger Koordination durch „harte“ Ethersauerstoffatome und durch eine „weiche“ π -Bindung sowie die ersten mit einer stilbenartigen Doppelbindung als koordinierende Gruppe.

Bei näherer Betrachtung der Strukturen wird eine weitgehende Ähnlichkeit der Konformation des Liganden **1** im freien Zustand und der im Komplex **3** deutlich: In **1** liegen die Ethylenedioxyeinheiten in einer *g*-*g*⁺*g*⁻-Sequenz vor, für die Komplexierung muß lediglich die mittlere Einheit in die *g*-

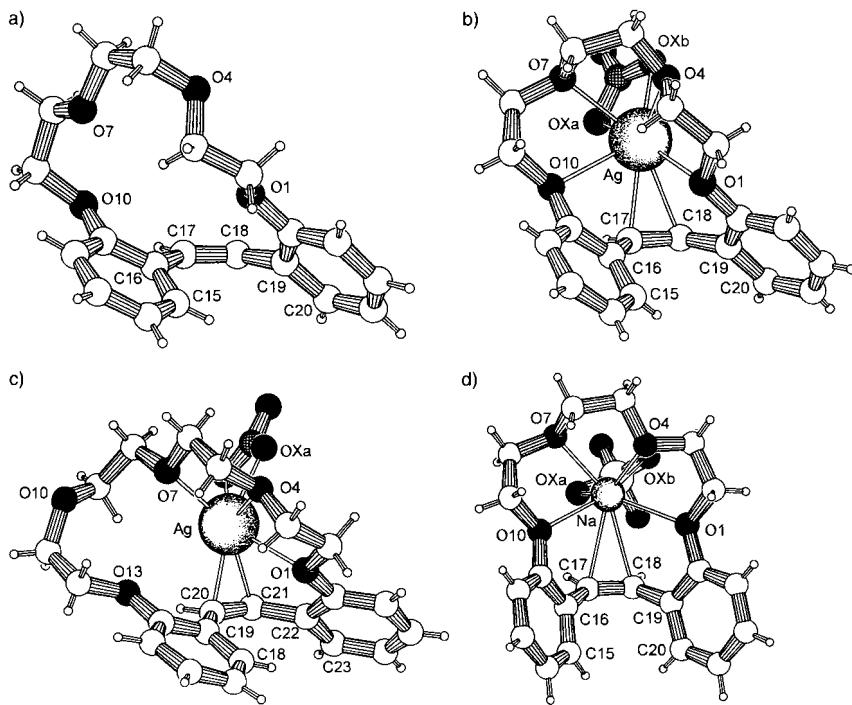


Abb. 1. PLUTON-Darstellung der Strukturen von a) 1, b) 3, c) 4 und d) 5a im Kristall.

Konformation verdrillt werden, allerdings ohne die Konformation an der Doppelbindung wesentlich zu verändern.

Ähnlichkeiten bestehen auch zwischen **3** und **4**: Ist in **3** bereits der Ag-O10-Abstand deutlich größer als die übrigen Ag-O-Abstände, so sind bei **4** nur noch drei Sauerstoffatome, O1, O4 und O7 an der Koordination beteiligt (Tabelle 1). Die Strukturen

Tabelle 1. Wichtige Kristallstrukturdaten von **1** und **3**–**5**. Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Atomnummerierung von **4**.

	1	3	4	5a	5b
Bindungslängen [Å]					
C17(20)-C18(21)	1.323	1.355	1.334	1.320	1.323
M-O1	—	2.663	2.617	2.447	2.521
M-O4	—	2.511	2.639	2.397	2.342
M-O7	—	2.638	2.449	2.348	2.383
M-O10	—	2.791	4.474	2.513	2.509
M-O13	—	—	3.437	—	—
M-Oxa	—	2.438	2.315	2.479	2.633
M-Oxb	—	2.531	2.711	2.541	2.404
M-C17(20)	—	2.716	2.485	2.797	2.843
M-C18(21)	—	2.566	2.376	2.873	2.808
nichtbindende Abstände [Å]					
O1-O10	4.328	3.916	4.595	4.136	4.288
O1-O13	—	—	4.749	—	—
Bindungswinkel [°]					
C16(19)-C17(20)-C18(21)	130.9	127.6	131.1	126.3	126.5
H17(20)-C17(20)-C18(21)	118.6	114.5	123.2	118.6	117.7
C17(20)-C18(21)-C19(22)	128.9	127.0	133.0	126.0	127.0
C17(20)-C18(21)-H18(21)	112.0	113.1	117.2	119.9	116.5
C17(20)-M-C18(21)	—	31.7	31.7	26.8	27.0
Diederwinkel an der Doppelbindung [°]					
C16(19)-C17(20)-C19(22)-C18(21)	5.1	4.1	2.8	0.8	0.8
H17(20)-C17(20)-C18(21)-H18(21)	4.9	8.0	0.4	0.6	5.3
H17(20)-C17(20)-C18(21)-C19(22)	172.9	173.9	172.8	176.1	177.8
M-C17(20)-C18(21)-H18(21)	—	90.7	90.0	74.6	74.7
Torsionswinkel der Phenylengruppen [°]					
C17(20)-C18(21)-C19(22)-C20(23)	31.8	42.2	19.8	83.0	65.1
C18(20)-C17(20)-C16(19)-C15(18)	47.3	51.4	46.2	63.2	76.9

von **1**, **2**,^[11] **3** und **4** sind hinsichtlich der Atomabfolge O1 bis O7 recht ähnlich und mit Ausnahme von **2** asymmetrisch. Die Aufnahme des Silberions benötigt folglich keine größere Umorientierung der Liganden. Die asymmetrische Koordinationsphäre des Silberions in **3** und **4** besteht aus einer flachen tetragonalen bzw. trigonalen Pyramide mit dem Ag⁺-Ion über den Ringsauerstoffatomen; sie wird durch die Doppelbindung und das Nitration zur Koordinationszahl von 5 bzw. 6 ergänzt.

Die Geometrie an der Stilbeneinheit kann folgendermaßen beschrieben werden (Tabelle 1): a) Die Alkenbindungsängen sind in **3** und **4** gegenüber denen in **1** und **2** deutlich gedehnt. b) Die Geometrie der Doppelbindungen ist nicht planar: In **1** und **2** sind sie um ca. 4° um die Bindungssachse *verdrillt*, in den Komplexen um einige Grad *dachartig gefaltet* mit dem Silberion über dem „First“. In **4** beträgt der Diederwinkel zwischen den beiden C-H-Bindungen etwa 0°; in **3** ist die Doppelbindung stärker deformiert. c) Die beiden Phenylengruppen sind bezüglich der Doppelbindungsebene in allen vier Strukturen gleichsinnig gedreht; die Phenylengruppen an C17(20) weisen mit 46–51° jeweils die größeren Torsionswinkel auf. d) Die C17(20)-Ag-C18(21)- und H17(20)-C17(20)-C18(21)-Ebenen sind in **3** und **4** genau senkrecht zueinander, und das Silberion ist um 18 bzw. 12.5% der C-C-Bindungsänge vom Bindungsmittelpunkt in Richtung auf C18(21) verschoben. Die Geometrie der Silberkoordination an den Stilbendoppelbindungen in **3** und **4** ist in sehr gutem Einklang mit den Strukturdaten von Komplexen mit ausschließlich Olefinliganden.^[3, 4d, 7] Gleicher gilt für die Abstände zwischen dem Silberion und den Sauerstoffatomen des Liganden^[2] und des Nitrations^[7b], das als zweizähniger Ligand fungiert.

3 und **4** repräsentieren einen neuen Typ von Kronenether-Komplexen, der sich auch von den symmetrischen Akalimetallkomplexen von **2**^[11] stark unterscheidet. Zum Vergleich mit **3** haben wir eine Kristallstrukturanalyse des von **1** abgeleiteten Natriumkomplexes **5** durchgeführt. Die Elementarzelle von **5** enthält die Enantiomerenpaare zweier diastereomerer *C*₁-symmetrischer Konformationen **5a** (siehe Abb. 1) und **5b**, die sich im wesentlichen nur bezüglich der Konformation der mittleren Ethyldioxyeinheit (O4-O7) unterscheiden. Die Asymmetrie ergibt sich, weil eine *C*_s-Symmetrie, wie sie bei **2**·NaClO₄ auftritt,^[11] eine ungünstige ekliptische Anordnung der mittleren Ethyldioxygruppe verlangen würde. Wegen der dachartigen *anti*-Stellung der beiden Phenylengruppen erweist sich **5** als Verwandter seines nächst höheren Homologen.^[11] Die beiden Phenylengruppen sind allerdings so steil zur Doppelbindungsebene angeordnet, daß die Sauerstoff-Koordinationsphäre stark verengt wird und das Kation infolgedessen nicht mehr in den Hohlräum paßt, sondern mit den Sauerstoffatomen der Ethyldioxyeinheiten eine Pyramide bildet wie bei einigen Kronenether-Komplexen.^[17] Damit gelangt das Na⁺-Ion zwangsläufig in die Nähe der Stilbendoppelbindung, deren π-Elektronendichte direkt in Richtung auf das Kation orientiert ist. Die Koordinationsphäre des Kations wird in ähnlicher Weise wie bei **3** und **4** durch das ClO₄-Ion komplettiert.

Die kurzen Na-C17- und Na-C18-Abstände legen mit ca. 2.8 Å eine bindende Wechselwirkung des Kations mit der Dop-

pelbindung nahe. Kation- π -Wechselwirkungen, insbesondere mit quartären Ammoniumsalzen, diskutiert man als schwache Bindungen in biologischen Systemen.^[18] In mehreren cyclophan- oder calixarenartigen Verbindungen wurden derartige Wechselwirkungen durch MS- und durch NMR-Untersuchungen nachgewiesen,^[19] z. B. die Wechselwirkung von Cs^+ und Rb^+ im Hohlraum von [1.1.1]Paracyclophan.^[19b] Induziert und unterstützt durch die 3,6-Dioxaocstantidyl-1,8-dioxy-Brücke scheint in **5** erstmals eine koordinative Bindung des Natriumions an eine π -Bindung realisiert worden zu sein. Insofern ist **5** als ein zu **3** und **4** strukturverwandter Komplex anzusehen.

Die ^1H -NMR-Spektren der Komplexe **3–5** in CD_3NO_2 (Tabelle 2) zeigen ebenso wie die freien Liganden **1** und **2** bei 25°C symmetrische AA'BB'-Spektren für die Ethyldioxypyrotonen

Tabelle 2. Ausgewählte 250 MHz- ^1H -NMR-Verschiebungen und -Multiplizitäten von **1–5** in CD_3NO_2 . Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Atomnummerierung von **2** und **4**.

	H2	H3	H5,H6	H12(15)	H13(16)	H14(17)	H15(18)	H17(20)
1	4.04	3.62	3.60	6.89	7.20	6.79	7.17	6.70
	AA'	BB'	s	ddd	ddd	dd	dd	s
2	4.04	3.62	6.96	7.21	6.84	7.30	6.80	
	AA'	BB'+AA'BB'	ddd	ddd	dd	dd	s	
3	4.20	3.82	3.79	6.91	7.31	6.95	7.22	7.12
	AA'	BB'	s	ddd	ddd	dd	dd	s
4	4.19	3.60	3.78	6.91	7.33	6.92	7.21	7.11
	AA'	BB'	s	ddd	ddd	dd	dd	s
5	4.15	3.85	3.84	6.90	7.27	6.97	7.17	6.94
	AA'	BB'	s	ddd	ddd	dd	dd	s

sowie Singulets für die Alken- und nur einen Signalsatz für die Arenprotonen, entsprechend einer konformativ gemittelten C_{2v} -Symmetrie. Demnach ist die Dynamik des Dissoziationsgleichgewichts der Komplexe schnell bezüglich der NMR-Zeitskala. Eine im Spektrum von **3** auftretende, leichte Verbreiterung der Signale für H3/8 weist auf eine geringfügige Diastereotropie dieser CH_2 -Gruppen hin. Die Tieffeldverschiebungen der Signale der Komplexe gegenüber denen der freien Liganden ($\Delta\delta(\text{H}2) = 0.16$ (**2**, **4**), 0.11 (**5**); ($\Delta\delta(\text{H}_{\text{olefin}}) = 0.42$ (**3**), 0.31 (**4**), 0.14 (**5**)) deuten allerdings darauf hin, daß das Gleichgewicht überwiegend auf der Seite der Komplexe liegt.^[20] Bei den Alkalimetallkomplexen von **2** wird die stärkste Tieffeldverschiebung mit $\Delta\delta = 0.11$ für H20,21 für den Kaliumkomplex beobachtet, beim Na-Komplex beträgt diese nur 0.02.^[11]

Experimentelles

Die Kristalle der Komplexe wurden durch Lösen äquimolarer Mengen (ca. 0.3 M) der Liganden [10] und der entsprechenden Salze in absolutem CH_3CN (**3**, **4**) oder in absolutem THF (**5**) bei Raumtemperatur und Abkühlen auf 4°C erhalten (Schmp. siehe Lit. [16]). FAB-MS: m/z : 433/435 (**3**), 477/479 (**4**), 369 (**5**), jeweils 100 %.

Eingegangen am 21. Oktober 1996 [Z 9672]

Stichworte: C-Liganden · Kronenether · NMR-Spektroskopie · Silber · Strukturaufklärung

- [1] H. W. Roesky, E. Peymann, J. Schimkowiak, M. Noltemeyer, W. Pinkert, G. M. Sheldrick, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 981–982; P. G. Jones, T. Gries, H. Grützmacher, H. W. Roesky, J. Schimkowiak, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 357–358. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 376.
- [2] R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721–2085

- [3] a) R. Wiest, R. Weiss, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 678–679; b) J. Bradshaw, C. W. McDaniel, B. D. Skidmore, R. B. Nielsen, B. E. Wilson, N. K. Dalley, R. M. Izatt, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1085–1092; c) J. C. Medina, T. T. Goodnow, M. T. Rojas, J. L. Atwood, B. C. Lynn, A. E. Kaifer, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10583–10595; d) H. Plenio, R. Diodone, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1211–1217.
- [4] a) A. S. Craig, R. Kataky, R. C. Matthews, D. Parker, G. Ferguson, A. Lough, H. Adams, N. Bailey, H. Schneider, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 1523–1531; b) A. J. Blake, R. O. Gould, G. Reid, M. Schröder, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 974–976; c) M. Munakata, L. P. Wu, M. Yamamoto, T. Kurodasawa, M. Maekawa, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 3215–3220; d) H.-J. Drexl, H. Reinke, H.-J. Holdt, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 807–814.
- [5] T. Burchard, P. Firman, H. Schneider, B. G. Cox, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 1534–1540.; T. Burchard, B. G. Cox, P. Firman, H. Schneider, *ibid.* **1994**, *98*, 1526–1533.
- [6] a) H. G. Smith, R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5075–5080; b) C. Sourisseau, B. Pasquier, *Spectrochim. Acta Ser. A* **1970**, *26*, 1279–1303; c) H. E. Hunt, T. C. Lee, E. L. Amma, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1974**, *10*, 169–174; d) I. F. Taylor, Jr., E. L. Amma, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1975**, *31*, 598–600.
- [7] a) F. H. Allen, D. Rogers, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 588–590; b) R. B. Jackson, W. E. Streib, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2539–2543; c) J. E. McMurry, G. J. Haley, J. R. Matz, J. C. Clardy, J. Mitchell, *ibid.* **1986**, *108*, 515–516.
- [8] a) H. C. Kang, A. W. Hanson, B. Eaton, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1979–1985; b) R. Leppkes, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 215–219.
- [9] a) W. I. Iwema Bakker, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 71–72; b) W. Xu, R. J. Puddephatt, K. W. Muir, A. A. Torabi, *Organometallics* **1994**, *13*, 3054–3062.
- [10] A. Merz, A. Karl, T. Futterer, N. Stacherdinger, O. Schneider, J. Lex, E. Luboch, F. Biernat, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1199–1209.
- [11] A. Merz, T. Futterer, J. Lex, H. Inerowicz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 293–295; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 278–280.
- [12] A. Fürstner, G. Seidel, C. Kopiske, C. Krüger, R. Mynott, *Liebigs Ann.* **1996**, 655–662.
- [13] a) P. F. Rodesiler, E. L. Amma, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 388–395; b) J. E. Gano, G. Subramanian, R. Birnbaum, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4760–4763; c) F. R. Heitzler, H. Hopf, P. G. Jones, P. Bubenitschek, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 1239–1242.
- [14] G. Peyronel, I. M. Vezzosi, S. Buffagni, *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, *93*, 1462–1470
- [15] W. P. Anderson, W. D. Edwards, M. C. Zerner, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 2728–2732; Programm HyperChem 4.5, Hypercube Inc., Waterloo, Kanada, **1995**; gerechnet auf SG-Iris-Indigo.
- [16] Röntgenstrukturanalysen: Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer (Raumtemperatur, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 0.71069\text{ \AA}$). Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden gelöst und gegen F^2 für alle unabhängigen Reflexe verfeinert (Schweratome mit anisotropen, H-Atome mit isotropen Temperaturfaktoren); $wR2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)]^{1/2}$. Verwendete Programme: zur Strukturbestimmung MolEN (Enraf-Nonius) und zur Verfeinerung SHELXL-93 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). Gerechnet wurde auf Computern des Regionalen Rechenzentrums der Universität zu Köln. – Kristallstrukturdaten von **1**: $C_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$, $M_r = 326.38$, Kristall aus Essigsäureethylester, Schmp. 109 – 110°C ; Kristallabmessungen $0.34 \times 0.25 \times 0.22\text{ mm}$; orthorhombisch, Raumgruppe $Pbca$, $a = 13.984(3)$, $b = 8.040(1)$, $c = 29.779(7)\text{ \AA}$; $V = 3348.1\text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.295\text{ g cm}^{-3}$; $F(000) = 1392$; $\mu_{\text{Mo}} = 0.89\text{ cm}^{-1}$; $\theta_{\text{max}} = 24^\circ$; 5427 gemessene, 2566 unabhängige, 1343 beobachtete Reflexe ($F_o^2 > 2\sigma F_o^2$); $R1 = 0.041$, $wR2 = 0.070$, $GOF(F^2) = 0.84$ für 306 Parameter, Restelektronendichte 0.12 und -0.16 e \AA^{-3} . – Kristallstrukturdaten von **3**: $C_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4 \cdot \text{AgNO}_3$; $M_r = 496.26$, Kristalle aus Acetonitril, Schmp. 160 – 165°C ; Kristallabmessungen $0.35 \times 0.25 \times 0.22\text{ mm}$; monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 8.554(2)$, $b = 29.576(8)$, $c = 7.859(1)\text{ \AA}$, $\beta = 92.60(2)^\circ$, $V = 1986.2\text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.660\text{ g cm}^{-3}$; $F(000) = 1008$; $\mu_{\text{Mo}} = 10.57\text{ cm}^{-1}$; $\theta_{\text{max}} = 27^\circ$; 4692 gemessene, 4126 unabhängige, 3649 beobachtete Reflexe ($F_o^2 > 2\sigma F_o^2$); $R1 = 0.043$, $wR2 = 0.131$, $GOF(F^2) = 1.17$ für 351 Parameter, Restelektronendichte 0.77 und -1.08 e \AA^{-3} . – Kristallstrukturdaten von **4**: $C_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5 \cdot \text{AgNO}_3$; $M_r = 540.31$, Kristalle aus Acetonitril, Schmp. 168 – 170°C ; Kristallabmessungen $0.33 \times 0.25 \times 0.22\text{ mm}$; monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 9.784(2)$, $b = 22.844(7)$, $c = 10.206(3)\text{ \AA}$, $\beta = 96.59(2)^\circ$, $V = 2266.0\text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.584\text{ g cm}^{-3}$; $F(000) = 1104$; $\mu_{\text{Mo}} = 9.37\text{ cm}^{-1}$; $\theta_{\text{max}} = 27^\circ$; 4742 gemessene, 3046 unabhängige, 2073 beobachtete Reflexe ($F_o^2 > 2\sigma F_o^2$); $R1 = 0.056$, $wR2 = 0.110$, $GOF(F^2) = 1.09$ für 394 Parameter, Restelektronendichte 0.92 und -0.48 e \AA^{-3} . – Kristallstrukturdaten von **3**: $C_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4 \cdot \text{NaClO}_4$; $M_r = 448.82$, Kristalle aus Tetrahydrofuran, Schmp. 211 – 213°C ; Kristallabmessungen $0.55 \times 0.40 \times 0.38\text{ mm}$; triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 11.010(3)$, $b = 11.766(3)$, $c = 16.205(4)\text{ \AA}$, $\alpha = 84.27(2)$, $\beta = 80.23(2)$, $\gamma = 88.09(2)^\circ$; $V = 2058.2\text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.448\text{ g cm}^{-3}$; $F(000) = 936$; $\mu_{\text{Mo}} = 2.52\text{ cm}^{-1}$; $\theta_{\text{max}} = 27^\circ$; 9014 gemessene, 8764 unabhängige, 6656 beobachtete Reflexe ($F_o^2 > 2\sigma F_o^2$); $R1 = 0.049$, $wR2 = 0.119$, $GOF(F^2) = 1.07$ für 718 Parameter, Restelektronendichte 0.26 und -0.49 e \AA^{-3} . – Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung

- beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-172“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge, CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).
- [17] B. G. Cox, H. Schweiger, *Coordination and Transport Properties of Macroyclic Compounds in Solution*, Elsevier, Amsterdam, 1992, S. 298–301.
- [18] L. Sussman, M. Harel, F. Frolov, C. Oefner, A. Goldman, L. Toker, I. Silman, *Science* 1991, 253, 872–879.
- [19] a) P. C. Kearney, L. S. Mizoue, R. A. Kumpf, J. E. Forman, A. McCurdy, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9907–9919; b) F. Inokuchi, Y. Miyahara, T. Inazu, S. Shinkai, *Angew. Chem.* 1995, 107, 1459–1462; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1364–1366; zit. Lit.
- [20] Der pK-Wert für die Bildung von **4** in CH_3NO_3 beträgt 5.84 ± 0.01 (Messung von Dr. H. Inerowicz); siehe auch Zitate [13, 14] in Lit. [11].

Brücke eingesetzt wurden.^[2] In 1 M wäßriger NaCl-Lösung setzt sich **1** glatt ($\text{pH} = 7$, 22°C , 28 h) zu einer neuen Verbindung um, die bei der Umkehrphasen-HPLC schneller eluiert wird als **1** (Abb. 1). Gemäß Ionenaustauschchromatographie ($\text{pH} = 12$) ist das isolierte Produkt homogen (Einzelpeak, Retentionszeit: 23.7 min). Anhand der chromatographischen, thermischen, spektroskopischen und photochemischen Eigenschaften sowie der verwendeten Synthesemethode weisen wir diesem Produkt eine cyclische Struktur (siehe **2**) zu.

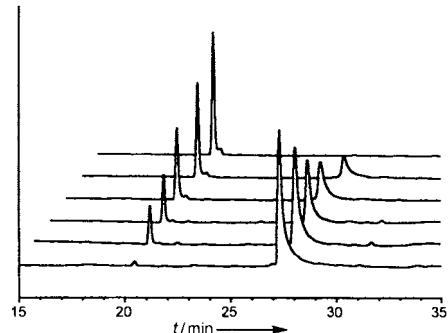


Abb. 1. Umkehrphasen-HPLC-Chromatogramme von Proben der Reaktion von **1** (ca. 1.3 μM) in 1 mL wäßriger Pufferlösung ($\text{pH} = 7.2$, 30 mM Phosphat, 1 M NaCl) bei 22°C nach folgenden Reaktionszeiten (von vorn nach hinten): <1 min, 3 h, 6 h, 12 h, 18 h, 28 h; Detektion bei 260 nm; Retentionszeiten von **1** und **2**: 27.3 bzw. 20.4 min.

Stabilität und Konformationsänderung eines kleinen cyclischen Oligonucleotid-Konjugats**

Mathias K. Herrlein und Robert L. Letsinger*

Die thermische Stabilität doppelsträngiger Oligonucleotide in verdünnter wäßriger Lösung kann durch Einfügen von terminalen kovalenten Linkern erhöht werden. Stilbendicarboxamid-Brücken haben sich als besonders effektiv erwiesen.^[1] Um die Grenzen dieser Stabilisierung zu untersuchen, haben wir einen kleinen Oligonucleotidring synthetisiert, der die vier natürlich vorkommenden Nucleotide sowie zwei Stilbendicarboxamid-Brücken enthält (**2**). Da nur zwei Basenpaare gebildet werden können, weist dieser Nucleotidbaustein die Minimalvoraussetzung auf, um einen „Mini-DNA-Doppelstrang“ zu liefern. Gemäß der hier veröffentlichten Daten nimmt **2** in neutraler Lösung bei Raumtemperatur eine bemerkenswert stabile Konformation ein, die beim Erhitzen destabilisiert und in alkalischer Lösung in eine neue Konformation überführt wird, in der die Stilbengruppen einander angenähert sind.

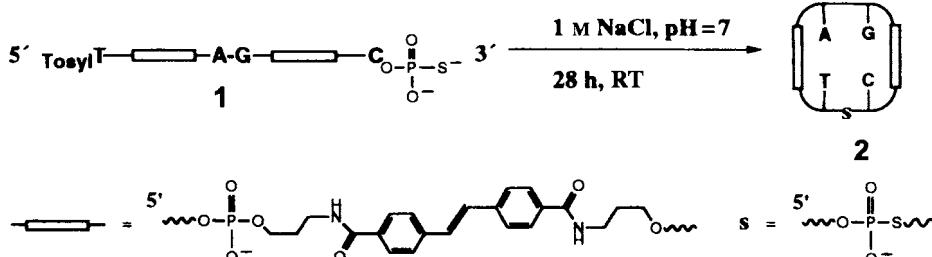
Die Synthese des cyclischen Konjugats (Schema 1) basiert auf einer einfachen Ligationsreaktion von Oligonucleotid-3'-phosphorothioaten und 5'-O-Tosyloligonucleotiden, die zuvor hybridisiert wurden.^[2] Die Ausgangsverbindung **1** wurde nach bekanntem Verfahren synthetisiert, wobei Expedite-Reagentien (Millipore Corp.) zur Einführung von dA-, dG- und dC-Einheiten, Phosphoramidite von 5'-O-Tosylthymidin zur Addition von dT und einem geschützten Stilbendicarboxamid-Konjugat zum Aufbau der

Die erhöhte Beweglichkeit der Verbindung bei der Umkehrphasen-HPLC ist in Einklang mit der Abspaltung der Tosylgruppe und mit dem Verhalten größerer Oligonucleotidringe, die durch Ringschluß unter Substitution von Tosylat durch Phosphorothioat gebildet wurden.^[2] Im Prinzip kann die Tosylat-substitution entweder durch monomolekulare Cyclisierung von **1** zu **2** oder durch bimolekulare Reaktion unter Bildung linearer oder cyclischer Polymere stattfinden. Da bimolekulare Reaktionen von Oligonucleotidtosylaten im mikromolaren Konzentrationsbereich sehr langsam ablaufen, kann diese Reaktion für **1** ausgeschlossen werden.^[3] Die monomolekulare Cyclisierung kann durch die Starrheit der Stilbendicarboxamidgruppen und möglicherweise durch Bildung eines durch Basenpaarung stabilisierten Zwischenprodukts begünstigt werden.

Eine bemerkenswerte Eigenschaft von **2** ist die hohe thermische Stabilität einer auf Basenstapelung beruhenden Konformation. Die bei 260 nm gemessene Schmelzkurve von **2** in (wässrige

Lösung, 0.1 M NaCl, 30 mM Phosphat, $\text{pH} = 7$) steigt bei 90°C immer noch an (geschätzte $T_m > 80^\circ\text{C}$). In 50% Ethanol, einem Lösungsmittel, das die Hybridisierung abschwächt, lag eine vollständigere Schmelzkurve mit einem T_m -Wert im Bereich von 66°C vor (Abb. 2). Die Stabilitätssteigerung dieser kleinen, auf Basenstapelung beruhenden Struktur kann auf die Stilbendicarboxamid-Brücken zurückgeführt werden, die einen Abbau an den Enden verhindern und

zu einer Anordnung der Nucleotide führen, durch die Wechselwirkungen begünstigt werden; zum Vergleich: Der T_m -Wert der äußerst stabilen Haarnadelstruktur, die sich beim Falten von dGCGGAAAGC in 0.1 M wäßriger NaCl-Lösung bildet, beträgt 76.5°C .^[4] Sowohl die Basenstapelung in der dGGAAA-



Schema 1. Cyclisierung eines kleinen Oligonucleotidkonjugats.

[*] Prof. Dr. R. L. Letsinger, Dr. M. Herrlein
Department of Chemistry, Northwestern University
Evanston, IL 60208 (USA)
Telefax: Int. + 847/491-7713

[**] Diese Arbeit wurde vom National Institute of General Medical Sciences (GM10265) gefördert.