

Abb. 2. Symmetrien und Bindungslängen von K_2 , K_3 und K_4 .

Die Schwingungsfrequenz und die Bindungslänge von K_2 (386.9 pm), die um 15 % kürzer ist als der K-K-Abstand im kubisch innen-zentrierten Kalium (454.4 pm),^[13] weisen auf das Vorliegen einer einfachen σ -Bindung hin. Daher sollte die Bindungsart im Dikalium Ähnlichkeiten mit zweiatomigen Nichtmetallmolekülen aufweisen. Dies ist nach der klassischen Valenzbindungstheorie (Überlappung von zwei 4s-Orbitalen) zu erwarten. Es wurde allerdings schon bei früheren theoretischen Arbeiten eingewendet, daß diese Art von Bindungen durch die inneren Elektronen beeinflusst werden.^[14] Durch einen Vergleich der mit den verschiedenen theoretischen Methoden erhaltenen Ergebnisse konnten wir in Übereinstimmung mit früheren Vorhersagen feststellen, daß eine Polarisierung der inneren Elektronen eine zusätzliche Kontraktion (CVP, contraction via polarisation) der Einfachbindung bewirkt (Abb. 3).^[14] Der Beitrag dieses CVP-Effektes zu einer klassischen Einfachbindung liegt für Dikalium

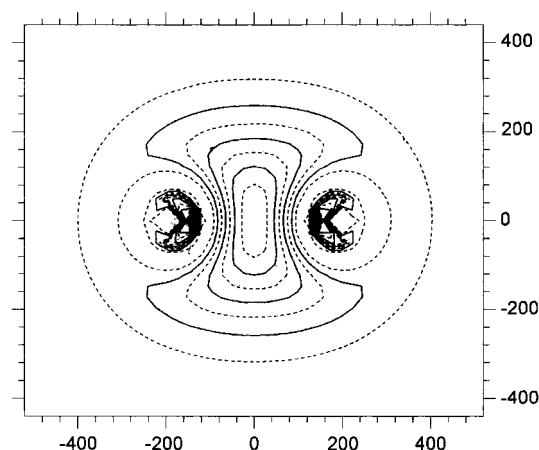


Abb. 3. Konturlinien-Diagramm der Elektronendichte $\rho(r)$ von K_2 im Grundzustand ($1\Sigma_g^+$). Skalierung in pm.

bereits in der Größenordnung von 8 % und tritt auch bei den K_3 - und K_4 -Clustern auf. Daher sind die drei- und vieratomigen Kaliumcluster im Unterschied zu den Vorgersagen der ohne Berücksichtigung von CVP durchgeführten Rechnungen existent.^[15] Faßt man alle experimentellen Ergebnisse sowie die Ergebnisse der Rechnungen zusammen, so scheint nach dem jetzigen Stand die CVP-bedingte Bindungsverstärkung eine signifikante Rolle bei der Bildung von Clustern zu spielen.

Eingegangen am 29. Dezember 1997 [Z11300]

Stichwörter: Ab-initio-Rechnungen • Cluster • Kalium • Matrixisolation • Raman-Spektroskopie

- [1] M. F. Jarrold, *Science* **1991**, 252, 1085–1092.
- [2] G. Schmid, *Clusters and Colloids*, VCH, Weinheim, **1994**, 12–33.
- [3] D. Voss, *Science* **1996**, 273, 751.
- [4] V. E. Bondybey, A. M. Smith, J. Agreiter, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2113–2134, zit. Lit.
- [5] A. Kornath, *J. Raman Spectrosc.* **1997**, 28, 9–14.
- [6] W. J. Tango, J. K. Link, R. N. Zare, *J. Chem. Phys.* **1968**, 49, 4264–4268.
- [7] M. Lapp, L. P. Harris, *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer* **1966**, 6, 169–179.
- [8] A. Kornath, N. Hartfeld, *J. Mol. Spectrosc.* **1997**, 183, 336–340.
- [9] G. A. Thompson, D. M. Lindsay, *J. Chem. Phys.* **1981**, 74, 959–968.
- [10] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200–1211.
- [11] P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 299–310.
- [12] V. Bonacic-Koutecky, P. Fantucci, J. Koutecky, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1035–1108.
- [13] F. Simon, E. Vohsen, *Naturwissenschaften* **1927**, 15, 398.
- [14] W. Müller, J. Flesch, W. Meyer, *J. Chem. Phys.* **1984**, 80, 3297–3310.
- [15] H. Stoll, J. Flad, E. Golka, T. A. Krüger, *Surf. Sci.* **1981**, 106, 251–257.
- [16] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, GAUSSIAN 94 (Revision A.1), Gaussian, Pittsburgh (PA), USA, **1995**.

Der erste spezifische Ti^{IV} -Protein-Komplex mit potentieller Bedeutung für die Antitumorwirkung von Titanocenen**

Hongzhe Sun, Hongyan Li, Richard A. Weir und Peter J. Sadler*

Die Biochemie von Titanverbindungen ist unter anderem interessant, weil gegenwärtig die beiden Titankomplexe $[Ti^{IV}(bzac)_2(OEt)_2]$ und $[Ti^{IV}Cp_2Cl_2]$ ^[1, 2] in klinischen Untersuchungen auf ihre Verwendbarkeit als Antitumorwirkstoffe getestet werden und Verbindungen mit ^{45}Ti -Isotopen als Radiopharmazeutika potentiell verwendbar sind ($Hbzac = 1,3$ -Diphenyl-1,3-propandion).^[3] Da Titan-Ionen in großen Mengen in verschiedenen Materialien enthalten sind, z. B. in TiO_2 , können sie auf vielen Wegen in lebende Systeme gelangen. Dennoch ist sehr wenig über die Biochemie von Titanverbindungen bekannt. In der Literatur finden sich keine Hinweise auf spezifisch an Proteine gebundene Titan-

[*] Prof. Dr. P. J. Sadler, Dr. H. Sun, H. Li, R. Weir
Department of Chemistry
University of Edinburgh
West Mains Road, Edinburgh EH9 3JJ (Großbritannien)
Fax: (+44) 131-650-6452
E-mail: p.j.sadler@ed.ac.uk

[**] Diese Arbeit wurde vom Biotechnology und Biological Sciences Research Council, dem Engineering and Physical Sciences Research Council und dem Scottish Higher Education Funding Council unterstützt. Wir danken GlaxoWellcome für ein Stipendium (H. S.) und dem Committee of Vice-Chancellors and Principals of the Universities of the United Kingdom für den Overseas Research Student Award (H. L.).

Ionen, und die Wirkungsweise von Titankomplexen mit Antitumoraktivität ist nahezu unbekannt. Wir untersuchten, wie Ti^{IV} -Ionen an das Blutplasmaprotein Transferrin binden, da dieses Protein eine wichtige Rolle beim Transport und bei der Verteilung von Metallionen an Tumorzellen spielt, was für Ga^{III} - (als ^{67}Ga) und Ru^{III} -Ionen nachgewiesen wurde.^[4, 5] Wir zeigen hier, daß Ti^{IV} -Ionen stark an humanes Serumtransferrin (hTF) binden, indem sie die Bindungsstellen von Fe^{III} -Ionen besetzen. Dies ist die erste Beschreibung eines spezifischen Titan-Protein-Komplexes, der möglicherweise eine wichtige Rolle beim Antitumorwirkungsmechanismus von Titanverbindungen spielt.

Zuerst wurde die Reaktion von Titan(IV)-citrat^[6] mit humanem Serum-apo-Transferrin (apo-hTF) untersucht.^[7] Nach Zugabe von Titan(IV)-citrat zu einer wäßrigen Lösung von apo-hTF enthielten UV-Differenzspektren drei neue Banden, deren Intensitäten allmählich innerhalb von zwölf Stunden zunahm (Abb. 1a). Die beiden scharfen Banden

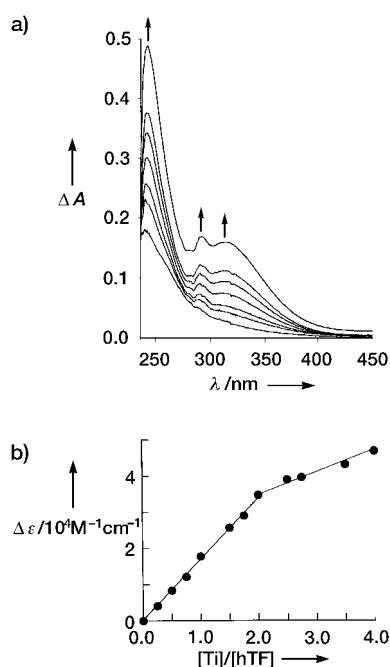


Abb. 1. a) UV-Differenzspektren von apo-hTF ($13 \mu\text{M}$ in 10 mM Hepes-Puffer, 5 mM HCO_3^- , pH 7.4, 310 K) nach Zugabe von 2 Äquiv. Ti^{IV} -Citrat nach (von oben nach unten): 1, 5, 10, 20, 40, 150 und 720 min. b) Titrationskurve (apo-hTF mit Ti^{IV} -Citrat titriert, Bedingungen wie oben). Jede Lösung wurde $> 12 \text{ h}$ inkubiert. $\Delta\epsilon$ ist die Absorption bei 241 nm dividiert durch die Transferrinkonzentration.

bei 241 und 295 nm sind charakteristisch für Metallionen, die an Phenolatgruppen von Tyrosinseitenketten der spezifischen Bindungsstellen für Eisenzentren gebunden sind (Tyr95 und Tyr188 in der N-Domäne, Tyr426 und Tyr517 in der C-Domäne).^[8] Die dritte, breite Bande bei 315 nm ($\Delta\epsilon = 4700 \pm 300 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ist wahrscheinlich eine Ligand-to-metal-charge-transfer (LMCT)-Bande. LMCT-Banden von Titan(IV)-phenolat-Komplexen sind allerdings nicht literaturbekannt. Um die Zuordnung zu überprüfen, wurde eine Lösung des Modell-Liganden Ethylenbis(*o*-hydroxyphenylglycin) (EHPG; pH 7.4, 10 mM Hepes-Puffer), die bereits zur Unter-

suchung des Bindungsverhaltens von Fe^{III} -Ionen verwendet wurde, mit Titan(IV)-citrat titriert.^[9] Die UV-Differenzspektren waren mit denen, die an den mit Titan(IV)-citrat umgesetzten Transferrinlösungen erhalten worden waren, nahezu identisch, und die durch Titan(IV)-citrat bedingten Verschiebungen der ^1H -NMR-Signale der Arenprotonen von EHPG waren ein Beleg dafür, daß die Ti^{IV} -Ionen an Phenolatgruppen des Liganden gebunden waren.

Die Analyse der Titrationskurve von apo-hTF mit Titan(IV)-citrat ergab, daß zwei Ti^{IV} -Ionen stark an Transferrin gebunden sind – d. h. ein Ti^{IV} -Ion pro Domäne (Abb. 1b). Eine ähnliche Stöchiometrie von $\text{Ti}:\text{hTF} = 1.9 (\pm 0.1):1$ wurde erhalten, wenn der Titangehalt des gereinigten Transferrin- Ti^{IV} -Komplexes mit ICP-AES bestimmt wurde. Der bei einer Wellenlänge von 241 nm gemessene Extinktionskoeffizient $\Delta\epsilon_1$ von $17000 \pm 400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ für den ersten Schritt der Bindung von Ti^{IV} -Ionen an Transferrin (Besetzung einer Domäne) ist identisch mit dem Extinktionskoeffizienten des Komplexes aus Ethylenbis(*o*-hydroxyphenylglycin) und einem Ti^{IV} -Ion ($\Delta\epsilon = \text{ca. } 17000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), was darauf hinweist, daß zwei Tyrosinseitenketten in der N- und C-Domäne an der Bindung von Ti^{IV} -Ionen beteiligt sind (linearer Anstieg von $\Delta\epsilon$ mit der Besetzung von Bindungsstellen, siehe Abb. 1b). Die erhaltene gelbe $\text{Ti}_2\text{-hTF}$ -Lösung war bei Raumtemperatur stabil.

Ob $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$, das Antitumorwirkung aufweist, Titan-Ionen auf hTF übertragen kann, konnte nicht UV-spektroskopisch untersucht werden, da das Titanocen im zu untersuchenden Wellenlängenbereich absorbiert. Daher wurde die Wechselwirkung ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch verfolgt. Wir gingen wegen der hohen Citratkonzentration im Blut (ca. $100 \mu\text{M}$) davon aus, daß $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ im Blutplasma als Citrataddukt vorliegt. Die Untersuchungen wurden daher mit durch Citrat (ca. 1 Äquivalent) solubilisiertem $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ durchgeführt. Die Struktur dieses Komplexes wurde nicht charakterisiert, und wir bezeichnen ihn als $[\text{TiCp}_2]^{2+}$. Den ^1H -NMR-Spektren war eindeutig zu entnehmen, daß die Cp-Liganden am Titanzentrum gebunden bleiben und Citrat die Cl^- -Liganden ersetzt, wie kürzlich für Titankomplexe mit Aminosäuren beschrieben wurde.^[10] Das ^{13}C -NMR-Spektrum enthielt ein neues Signal bei $\delta = 166.1$, das auf gebundenes $^{13}\text{CO}_3^{2-}$ hinweist (Abb. 2). Identische Signale sind in Spektren von Lösungen vorhanden, bei denen Titan(IV)-citrat mit hTF in Anwesenheit von $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$ inkubiert wurde. Die chemische Verschiebung des gebundenen Carbonat-Ions ähnelt der von Carbonat-Ionen von Transferrin-Komplexen, die andere Metallionen enthalten ($\delta = 165.4$ für Al^{III} , $\delta = 166.5$ für Ga^{III} , $\delta = 166/166.2$ für Ti^{III} ,^[11, 12] $\delta = 166.8/167.2$ für Sc^{III} ,^[13] und $\delta = 165.8$ für Bi^{III} -Ionen).^[14]

Obwohl die ^1H -NMR-Spektren von hTF wegen vieler überlappender Signale sehr kompliziert waren, wurde deutlich, daß das Binden von Ti^{IV} -Ionen charakteristische Änderungen in bestimmten Regionen hervorruft. So traten neue Signale in der *N*-Acetylregion ($\delta = 2.066$ und 2.055 für Glycanketten) und in der Hochfeldregion ($\delta = 0.284$, 0.050 und -0.073 , Abb. 3) auf. Die Signale gebundener Cp-Liganden ($\delta = 6.2 \sim 7.0$) verschwanden, und neue Signale bei ca. $\delta = 6.0$ wiesen auf freie Cp-Liganden hin.

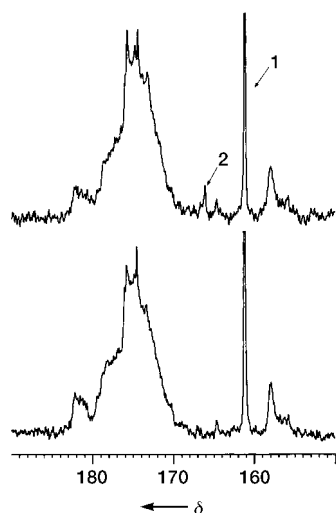


Abb. 2. ^{13}C -NMR-Spektren (125 MHz) von apo-hTF. Unten: 1.6 mM, 10 mM $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$, 70% $\text{H}_2\text{O}/30\%$ D_2O , pH 7.5; oben: in Anwesenheit von 2 Äquiv. Ti^{IV} [10 mM wässrige $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ -Lösung mit Natriumcitrat (1.2 Äquiv.)]. Ein ähnliches Signal für gebundenes $^{13}\text{CO}_3^{2-}$ wurde auch beim Umsetzen von hTF mit Ti^{IV} -Citrat nachgewiesen. Dieses Signal ist schwächer als das von $\text{Bi}_2\text{-hTF}$ [14] was auf Unterschiede der Domänenspaltenöffnungen und der Anionenaustauschraten schließen läßt. Die Pfeile 1 und 2 weisen auf freies HCO_3^- bzw. gebundenes CO_3^{2-} hin.

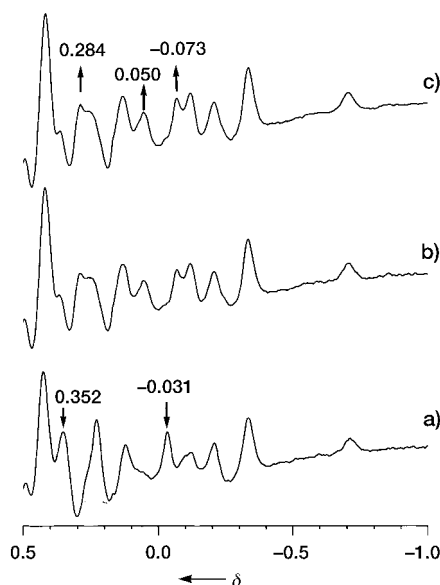


Abb. 3. a) Hochfeldregion des ^1H -NMR-Spektrums (500 MHz) von apo-hTF und Änderungen, die von b) Ti^{IV} -Citrat und c) $[\text{TiCp}_2]^{2+}$ (2 Äquiv., pH* 7.4, 0.1 M KCl, 10 mM Bicarbonat) hervorgerufen wurden. Die Signale in dieser Region stammen von Methylgruppen, die sich über aromatischen Ringen des Proteins befinden. Die Spektren waren wegen der breiten Signale des 80-kDa-Proteins sowie wegen überlappender Signale kompliziert, aber es besteht kein Zweifel, daß Ti^{IV} -Ionen in beiden Fällen in gleicher Weise binden und daß Citrat- und die Cp-Liganden freigesetzt werden.

Die nachgewiesene starke Bindung von Ti^{IV} -Ionen an Transferrin korreliert mit der Acidität der Metallionen: Das acideste Metallion bindet am stärksten.^[15] Nach einem Vergleich der pK_a -Werte von Ti^{IV} - und Fe^{III} -Ionen (<1 bzw. 2.7)^[16] erwartet man, daß Ti^{IV} -Ionen stärker an Transferrin binden als Fe^{III} -Ionen (wenngleich noch andere Hydrolyse-

gleichgewichte eine Rolle spielen könnten). Wir stellten fest, daß Fe^{III} -Ionen Ti^{IV} -Ionen aus Transferrin verdrängen können, aber nur langsam. Nach Zugabe von $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{nta})_2]$ (2 Äquiv., nta = Nitrilotriacetat) zu $\text{Ti}_2\text{-hTF}$ (pH 7.4) trat eine Bande bei ca. 465 nm auf, die charakteristisch für eisenbeladenes Transferrin ist. Diese Reaktion verläuft in zwei Schritten, der erste dauert ca. 20 min und der zweite 5 h. Da hTF im Blutplasma nur zu ca. 30% mit Fe^{III} -Ionen gesättigt ist,^[17] können von Antitumorkomplexen stammende Ti^{IV} -Ionen leicht von Transferrin gebunden, zu Krebszellen transportiert und im Inneren der Zellen freigesetzt werden (niedriger pH-Wert). Dieser Transportmechanismus ist für Ga^{III} - und Ru^{III} -Ionen gut dokumentiert.^[4, 5] Biologische Untersuchungen mit titanbeladenem Transferrin erscheinen daher sinnvoll.

Experimentelles

Apo-hTF wurde von Sigma (Katalog-Nr. T0519) bezogen und durch Ultrafiltration (Centricon-30-Ultrafilters, Amicon) dreimal mit 0.1 M KCl-Lösung gewaschen, um niedermolekulare Verunreinigungen zu entfernen. Proteinkonzentrationen wurden über den Extinkoeffizienten $\epsilon_{280} = 93\,000\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ bestimmt.^[18] Ethylenbis(*o*-hydroxyphenylglycin) (Sigma), $\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ (Sigma), Natriumcitrat (Sigma), Titanocendichlorid (Aldrich), NaHCO_3 (Sigma) und $\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$ (MSD-Isotope, >99% angereichert) wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

Die pH-Messungen wurden an einem Corning-145-pH-Meter mit einer Aldrich-Mikrokombinations-Elektrode durchgeführt. Die Elektrode wurde vor jeder Messung mit Aldrich-Standardpuffer (pH 4, 7 und 10) kalibriert. pH-Wert-Messungen in D_2O -Lösungen sind als pH* gekennzeichnet.

Eine 200 mM purpurrote Lösung von $[\text{Ti}^{\text{III}}(\text{cit})_{1.25}]$ (cit = Citrat) wurde durch Zugabe von Natriumcitrat (1 mL einer 250 mM Lösung) zu einer bekannten Menge $\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ unter Stickstoff hergestellt, und der pH-Wert wurde durch Zusetzen von festem NaHCO_3 auf ca. 6.0 eingestellt.^[19] Nach der Oxidation mit Sauerstoff erhielt man eine farblose Titan(IV)-citratlösung, die für die UV/Vis-Experimente verdünnt wurde (3.3 mM). UV-Spektren wurden mit einem computergesteuerten Perkin-Elmer-Lambda-16-Spektrometer aufgenommen; die UV-Zelle (1 cm) wurde auf 310 K erwärmt.

Eine 10 mM gelbe Titanocenlösung wurde durch Lösen einer bekannten Menge an $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ in Natriumcitrat ($\text{Ti}:\text{cit} = 1:1.2$) hergestellt, und der pH-Wert wurde auf 4.5 (1 M NaOH) eingestellt.

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker-DMX-500-NMR-Spektrometer gemessen (500 bzw. 125 MHz). Die experimentellen Parameter wurden kürzlich beschrieben.^[18] Als ^1H -NMR-Standard wurde endogene Ameisensäure verwendet [relativ zu 3-Trimethylsilylpropionat (TSP)], die als Verunreinigung ($\delta = 8.465$ bei pH* > 7.0) in den Transferrinproben vorhanden war. Als interner ^{13}C -NMR-Standard diente Dioxan ($\delta = 67.4$ relativ zu TSP).

Der Titangehalt von Transferrin wurde durch Inductively-coupled-plasma-Atomemissionsspektroskopie (ICP-AES; Thermo-Jarrell-Ash-IRIS, bei 323.40 nm) bestimmt. Die $\text{Ti}_2\text{-hTF}$ -Proben für die ICP-AES wurden wie folgt hergestellt: Ti^{IV} -Citrat (2.2 Äquivalente) wurde zu apo-hTF (in 10 mM Hepes-Puffer, pH 7.4, 10 mM Bicarbonat) gegeben und 24 h bei 310 K inkubiert. Das Protein wurde dann durch Ultrafiltration (Centricon-30, Amicon) durch viermaliges Waschen mit 0.1 M KCl-Lösung und zweimaliges Waschen mit Wasser gereinigt. Ein Teil der Lösung wurde dann mit konzentrierter HNO_3 (ca. 6 M) verdünnt und der Titangehalt ohne weitere Aufarbeitung bestimmt.^[20] Die Transferrinkonzentration der analysierten Lösung wurde durch Titration mit Fe^{III} -Ionen (zugegeben als $[\text{Fe}(\text{nta})_2]$) erhalten (Messung der Absorption bei 465 nm; $\Delta\epsilon = 4950\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ für zweifach eisenbeladenes Transferrin).^[21]

Eingegangen am 17. Dezember 1997 [Z11273]

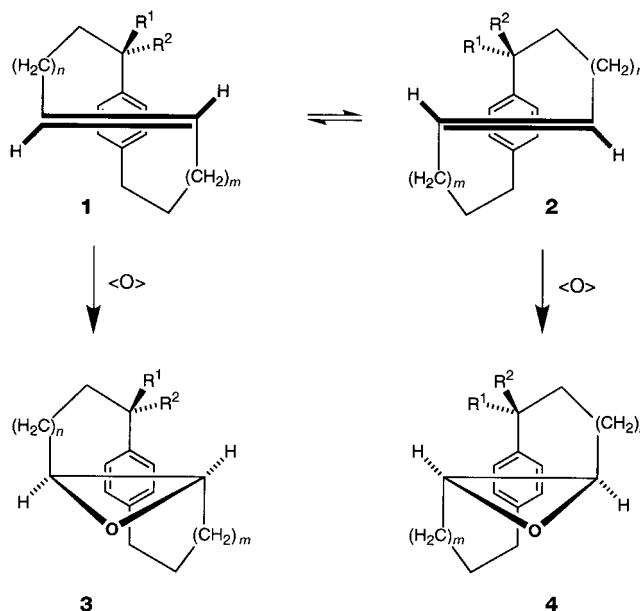
Stichwörter: Bioanorganische Chemie • Cytostatica • Titan • Transferrin

- [1] B. K. Keppler, C. Friesen, H. Vongerichten, E. Vogel in *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH, Weinheim, **1993**, S. 297–323.
- [2] a) P. Köpf-Maier, H. Köpf in *Metal Compounds in Cancer Therapy* (Hrsg.: S. P. Fricker), Chapman & Hall, London, **1994**, S. 109–146; b) C. Christodoulou, D. Ferry, D. Fyfe, A. Young, J. Doran, G. Sass, A. Eliopoulos, T. Sheehan, D. J. Kerr, *Proc. 88th Annu. Meeting Am. Assoc. Cancer Res.* **1997**, 38, 222.
- [3] K. Ishiwata, T. Ido, M. Monma, M. Murakami, H. Fukuda, M. Kameyama, K. Yamada, S. Endo, S. Yoshioka, T. Sato, T. Matsuzawa, *Appl. Radiat. Isot.* **1991**, 42, 707–712.
- [4] S. G. Ward, R. C. Taylor in *Metal-based Antitumor Drugs* (Hrsg.: M. F. Gielen), Freund, London, **1988**, S. 1–54.
- [5] F. Kratz, M. Hartmann, B. K. Keppler, L. Messori, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 2581–2588.
- [6] Ti^{IV} -Citrat wurde durch Oxidation von Ti^{III} -Citrat hergestellt (siehe Experimentelles). Ti^{III} -Citrat wurde kürzlich als starkes Reduktionsmittel für Proteine genutzt: M. Schreiner, R. K. Thauer, *Eur. J. Biochem.* **1997**, 243, 110–114. Die Reaktion von Ti^{III} -Citrat mit apo-Transferrin führt zur Einlagerung von Ti^{IV} -Zentren in das Protein.
- [7] Serumtransferrin (hTF) ist ein 80 kDa großes Glycoprotein mit 679 Aminosäuren und zwei oktaedrischen Fe^{III} -Bindungsstellen in flexiblen Zwischendomänenspalten im N- und C-terminalen Ende bestehend aus Carboxylat von Asp63 (Asp392), Phenolat von Tyr95 (Tyr426) und Tyr188 (Tyr517), N-Imidazol von His249 (His585) und dem synergistisch zweizähligen Carbonatanion. Kristallstrukturanalysen des Serumtransferrins: a) S. Bailey, R. W. Evans, R. C. Garratt, B. Gorinsky, S. Hasnain, C. Horsburgh, H. Jhoti, P. F. Lindley, A. Mydin, R. Sarra, J. L. Watson, *Biochemistry* **1988**, 27, 5804–5812; b) H. J. Zuccola, Dissertation, Georgia Institute of Technology, **1993**.
- [8] D. C. Harris, P. Aisen in *Iron Carriers and Iron Proteins* (Hrsg.: T. M. Loefer), VCH, Weinheim, **1989**, S. 69–82.
- [9] W. R. Harris, C. J. Carrano, V. L. Pecoraro, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2231–2237.
- [10] a) T. M. Klapötke, H. Köpf, I. C. Tornieporth-Oetting, P. S. White, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1587–1589; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1518–1519; b) J. H. Murray, M. M. Harding, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1936–1941.
- [11] I. Bertini, C. Luchinat, L. Messori, A. Scozzafava, G. Pellacani, M. Sola, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 1782–1786.
- [12] J. M. Aramini, P. H. Krygsmann, H. J. Vogel, *Biochemistry* **1994**, 33, 3304–3311.
- [13] J. M. Aramini, H. J. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1988–1993.
- [14] H. Li, P. J. Sadler, H. Sun, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 9483–9489.
- [15] a) H. Li, P. J. Sadler, H. Sun, *Eur. J. Biochem.* **1996**, 242, 387–393; b) H. Sun, M. C. Cox, H. Li, P. J. Sadler, *Struct. Bonding* **1997**, 88, 71–102.
- [16] P. Pettit, L. D. Pettit, *IUPAC Stability Constants Database*, IUPAC/Academic Software, Otley, Großbritannien, **1993**.
- [17] A. Leibman, P. Aisen, *Blood* **1979**, 53, 1058–1065.
- [18] C. K. Luk, *Biochemistry* **1971**, 10, 2838–2843.
- [19] M. Goubeaud, G. Schreiner, R. K. Thauer, *Eur. J. Biochem.* **1997**, 243, 110–114.
- [20] N. Cols, N. Romero-Isart, M. Capdevila, B. Oliva, P. González-Duarte, R. González-Duarte, S. Atrian, *J. Inorg. Biochem.* **1997**, 61, 157–166.
- [21] P. K. Bali, W. R. Harris, *Arch. Biochem. Biophys.* **1990**, 281, 251–256.

Ansa-Makrolide als molekulare Werkbänke: stereokontrollierte *syn*-Additionen an (*E*)-Olefine

Johann Mulzer,* Karin Schein, Jan W. Bats, Jürgen Buschmann und Peter Luger

Stereokontrollierte Dihydroxylierungen und Epoxidierungen von acyclischen 1,2-disubstituierten (*E*)-Olefinen werden in günstigen Fällen katalytisch,^[1] sonst unter substratinduzierter Diastereodifferenzierung durchgeführt, wobei diese Methode allerdings allylische oder homoallylische Hydroxy- oder Amidgruppen erfordert.^[2] Generell ist jedoch eine effektive Seitendifferenzierung wegen der hohen konformativen Beweglichkeit der Substrate erschwert. Wir berichten hier über einen neuen Ansatz zur Lösung dieses Problems; dabei wird das acyclische (*E*)-Olefin durch geeignete funktionelle Gruppen kovalent auf einem Benzolkern in 1,4-Position fixiert und von einer Seite sterisch abgeschirmt. Ein entscheidendes Problem hierbei ist das zu erwartende^[3] Konformerengleichgewicht der beiden helicalen Formen **1** und **2** (Schema 1): Auch wenn deren Doppelbindung nur von



Schema 1. Arene als „molekulare Werkbänke“.

der „Vorderseite“ angegriffen wird, erhält man zwei Diastereomere, bei der Epoxidierung z. B. **3** bzw. **4**. Stereochemisch einheitlich verläuft die Reaktion erst, wenn durch den Einfluß des Arens eines der beiden Konformere **1** und **2** stark überwiegt. Das Arene wirkt dann gleichsam als „molekulare

[*] Prof. Dr. J. Mulzer
Institut für Organische Chemie der Universität
Währingerstraße 38, A-1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43)1-31367-2280
E-mail: mulzer@felix.orc.univie.ac.at
Dr. K. Schein, Dr. J. W. Bats
Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt
Dr. J. Buschmann, Prof. Dr. P. Luger
Institut für Kristallographie der Freien Universität Berlin