

molekularer Systeme wie verknüpfte $[n]$ Rotaxane und $[n]$ Catenane.

Experimentelles

Alle Pyridiniumbromide wurden nach Lit. [14] synthetisiert. Die BF_4^- -Salze wurden aus wässriger Lösung durch Zugabe von NaBF_4 oder NH_4BF_4 ausgefällt und umkristallisiert. DB24C8 wurde von der Fa. Aldrich bezogen und in dieser Form eingesetzt. B24C8 und 24C8 wurden gemäß Lit. [15] hergestellt. Typischerweise wurden die [2]Pseudorotaxane durch Mischen äquimolarer Lösungen von **2a**(BF_4)₂–**2d**(BF_4)₂ und dem Kronenether in MeCN synthetisiert. Ausgewählte Daten der [2]Pseudorotaxane ($\text{X} = \text{CO}_2\text{Et}$): **3d**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN , 298 K): $\delta = 9.27$ (d, 4H, $J = 5.3$ Hz; α -pyH), 8.56 (d, 4H, $J = 5.3$ Hz; β -pyH), 5.40 (s, 4H; NCH_2), 4.50 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz; C(O)OCH_2), 3.50 (s, 32H; OCH_2), 1.44 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz; CH_3); ES-MS: m/z (%): 770 (5) [$\text{M} - \text{BF}_4$]⁺, 341 (100) [$\text{M} - 2\text{BF}_4$]²⁺. – **4d**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN , 298 K): $\delta = 9.24$ (d, 4H, $J = 6.4$ Hz; α -pyH), 8.36 (d, 4H, $J = 6.4$ Hz; β -pyH), 6.80 (m, 4H; Ar), 5.46 (s, 4H; NCH_2), 4.47 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz; C(O)OCH_2), 4.02 (m, 4H, ArOCH_2), 3.94 (m, 4H; OCH_2), 4.83 (m, 8H; OCH_2), 3.63 (m, 4H; OCH_2), 3.43 (m, 4H; OCH_2), 3.18 (m, 4H; OCH_2), 1.44 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz; CH_3); ES-MS: m/z (%): 818 (7) [$\text{M} - \text{BF}_4$]⁺, 365 (100) [$\text{M} - 2\text{BF}_4$]²⁺. – **5d**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN , 298 K): $\delta = 9.24$ (d, 4H, $J = 6.7$ Hz; α -pyH), 8.14 (d, 4H, $J = 6.7$ Hz; β -pyH), 6.74 (m, 8H; Ar), 5.58 (s, 4H; NCH_2), 4.40 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz; C(O)OCH_2), 4.00 (m, 24H; OCH_2), 1.44 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz; CH_3); ES-MS: m/z (%): 865 (12) [$\text{M} - \text{BF}_4$]⁺, 389 (100) [$\text{M} - 2\text{BF}_4$]²⁺.

Eingegangen am 28. April 1998 [Z11791]

Schlagwörter: Kronenverbindungen • Rotaxane • Selbstorganisation • Supramolekulare Chemie

- [1] B. L. Allwood, N. Spencer, H. Shahriari-Zavareh, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1064–1066.
- [2] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154–1196, zit. Lit.
- [3] P. R. Ashton, P. T. Glink, J. F. Stoddart, P. A. Tasker, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 729–736.
- [4] R. Jäger, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 966–980; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 930–944, zit. Lit.
- [5] A. P. Lyon, D. H. Macartney, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 729–736, zit. Lit.
- [6] D. B. Amabilino, P. R. Ashton, S. E. Boyd, M. Gómez-López, W. Hayes, J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3062–3075.
- [7] H. Sleiman, P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, K. Airola, K. Rissanen, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4734–4742.
- [8] P. Gaviña, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3521–3524.
- [9] M. Fujita, F. Ibukuro, H. Seki, O. Kamo, M. Imanari, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 899–900, zit. Lit.
- [10] Für ein aktuelles Beispiel von Wirt-Gast-Wechselwirkungen zwischen Kronenethern und Pyridiniumverbindungen siehe: M. Lämsä, J. Huuskonen, K. Rissanen, J. Pursiainen, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 84–92.
- [11] M.-V. Martínez-Díaz, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1991–1994; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1904–1907.
- [12] Für ein Pseudorotaxan aus DB24C8 und einem Paraquat-artigen Molekül siehe: P. R. Ashton, S. J. Langford, N. Spencer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1996**, 1387–1388.
- [13] Kristallstrukturdaten von **5d**(BF_4)₂: monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 13.2421(4)$, $b = 15.7037(5)$, $c = 12.1739(4)$ Å, $\beta = 94.909(1)^\circ$, $V = 2522.3(1)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.308$ g cm⁻³, $2\theta_{\text{max}} = 45.0^\circ$, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å), $T = 296$ K. Ein blaßgelber Kristall mit den Abmessungen $0.2 \times 0.2 \times 0.3$ mm, der durch Dampfdiffusion von Isopropylether in eine Lösung von **5d** in MeCN erhalten wurde war, wurde auf einer Faser platziert. 3280 unabhängige Reflexe ($R_{\text{int}} = 0.0715$) wurden aus den Rahmendaten berechnet, die mit einem programmierten Scan (Siemens-SMART-CCD-Diffraktometer) über eine Hemisphäre erhalten wurden. Der Zerfall ($< 1\%$) wurde aus 50 Standarddatenrahmen bestimmt, die bei Beginn und Ende der Datensammlung gemessen wurden. Die systematisch fehlenden Diffraktionsdaten und die bestimmten Elementarzellenparameter waren im Einklang mit der Raumgruppe $P2_1/c$. Lorentz-Polarisations- und semiempirische

Absorptionskorrektur, basierend auf redundanten Daten bei verschiedenen effektiven Azimut-Winkeln ($\mu = 0.112$ cm⁻¹, min./max. Transmission 0.221/0.492). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst, mit einer Fourier-Synthese vervollständigt und mit der Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methode gegen $|F^2|$ verfeinert. $R(F) = 0.0815$, $wR(F^2) = 0.2271$, $\text{GOF} = 1.033$, $N_o/N_v = 3275/354$. Alle Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert. Die Beiträge der Wasserstoffatome wurden als idealisiert angesehen. Die Streufaktoren und die Koeffizienten der anomalen Dispersion sind in der Programmbibliothek SHELXTL 5.03 enthalten (G. M. Sheldrick, Madison, WI (USA)). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101459“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [14] M. I. Attalla, N. S. McAlpine, L. A. Summers, *Z. Naturforsch. B* **1984**, *39*, 74–78.
- [15] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
- [16] J. Hynes, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 311–312.

Transmembrantransport von Adenosin-5'-triphosphat unter Verwendung eines lipophilen Cholesteryl-derivats**

Annett Kreimeyer, François André, Catherine Gouyette und Tam Huynh-Dinh*

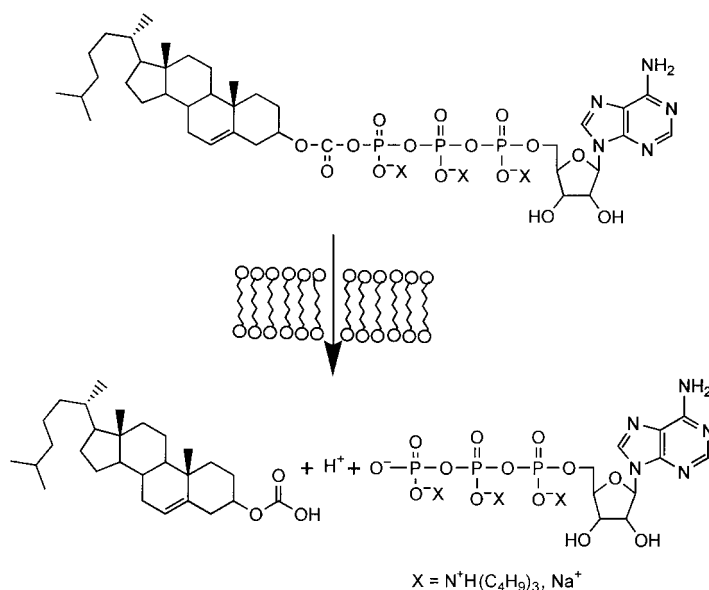
Zahlreiche Untersuchungen zum Auffinden von Wirkstoffvorstufen von Nucleosid-5'-monophosphaten sind veröffentlicht worden.^[1] Über synthetische Transportsysteme für Nucleosid-5'-triphosphate wurde dagegen nur wenig berichtet.^[2] Nach unserer Kenntnis gibt es gegenwärtig kein Nucleotidderivat, das in der Lage wäre, eine Membran zu durchtreten und dann seinen Nucleosid-5'-triphosphatrest freisetzt. So wurde zwar die effiziente Wirkung eines Phospholipidesters von 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT) gegen HIV in vitro nachgewiesen, dazu war aber seine Verpackung in Liposomen erforderlich; die intrazelluläre Hydrolyse der Verbindung führte zu AZT-5'-monophosphat statt zum -5'-triphosphat.^[3]

Wir haben bereits die Synthese von Acylnucleosid-5'-di- und -5'-triphosphaten als potentielle membranpermeable Wirkstoffvorstufen beschrieben.^[4,5] Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet führten zur Synthese von Derivaten von Adenosin-5'-triphosphat (ATP). Wir berichten hier über unsere

[*] Dr. T. Huynh-Dinh, Dr. A. Kreimeyer, C. Gouyette
Unité de Chimie Organique
URA CNRS 487, Département de BGM, Institut Pasteur
28, rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15 (Frankreich)
Fax: (+33) 1-45-68-84-04
E-mail: hdt@pasteur.fr
Dr. F. André
Section de Bioénergétique, DBCM
CEA-Saclay, F-91191 Gif-sur-Yvette (Frankreich)

[**] Wir danken Aline Bluzat für ihre hervorragende technische Hilfe bei den Experimenten zur Aufnahme von ATP in Liposomen und deren Herstellung sowie Francis Haraux und Jean-Michel Neumann für hilfreiche Diskussionen.

Ergebnisse einer ^{31}P -NMR-Studie über den Transmembrantransport von Cholesterylloxycarbonyl-ATP (Chol-ATP) (Schema 1), das ein Modell eines lipophilen Nucleotids ist.



Schema 1. Schematische Darstellung des Membrandurchtritts von Chol-ATP und der Freisetzung von ATP durch Hydrolyse.

Chol-ATP wurde in einer Stufe aus ATP und Cholesterylchlorformiat hergestellt.^[5] Eine geeignete Methode zur Untersuchung des Transmembrantransports von Liponucleotidkonjugaten ist die ^{31}P -NMR-Spektroskopie, da sie sowohl die Verfolgung der ATP-Freisetzung nach der Aufnahme von Chol-ATP in Liposomen als auch die Unterscheidung zwischen extern und intern lokalisierten Spezies in einem kompartimentierten System ermöglicht.^[6, 7] Darüber hinaus sind ^{31}P -NMR-Signale hochempfindliche Sensoren für lokale Änderungen des pH-Werts.^[8] Unser Ansatz besteht in der Aufnahme von ^{31}P -NMR-Spektren von Chol-ATP in Gegenwart kleiner unilamellarer Vesikel (SUV, small unilamellar vesicles) in einem Phosphatpuffer; dabei wird ein pH-Gradient verwendet, um zwischen den Signalen von ATP-Molekülen innerhalb und außerhalb der Liposomen unterscheiden zu können.

Eine wesentliche Voraussetzung für ein solches Experiment ist, daß die untersuchte Verbindung nicht als Detergens wirkt, das die Struktur der Liposomen beschädigt, und daß ihre Hydrolysekinetik mit der Inkubationszeit in Gegenwart der Vesikel kompatibel ist.^[9] Damit die ATP-Signale bei unterschiedlichen pH-Werten gemessen werden können, müssen die Liposomen in der Lage sein, den Protonengradienten (ΔpH) über die Membran während der für die Messung des ^{31}P -NMR-Spektrums benötigten Zeit (1 h) aufrechtzuerhalten. Zur Verfolgung des Chol-ATP-Transports durch die Membran und der anschließenden ATP-Freisetzung wurde zunächst das spezifische Signalmuster eines ^{31}P -NMR-Spektrums von in Liposomen eingeschlossenem ATP charakterisiert. Dazu stellten wir Vesikel her, die ATP enthielten. Abbildung 1 zeigt die ^{31}P -NMR-Spektren von ATP, das in Liposomen eingeschlossen ist (interne Konzentration 50 mM),

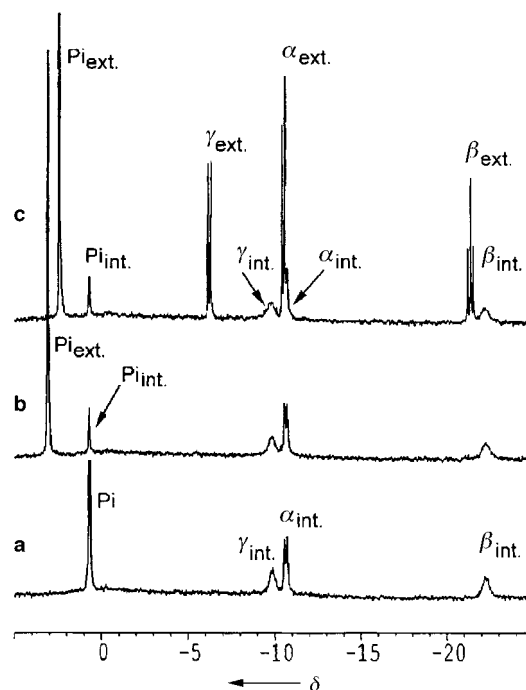


Abb. 1. ^{31}P -NMR-Spektren (121.49 MHz) von freiem ATP, eingeschlossen in Liposomen in phosphatgepufferter Lösung bei 25 °C. a) Nach Äquilibrierung bei pH 5. b) Nach Zugabe von wässriger NaOH und Einstellung eines externen pH-Werts von 8. Es treten keine Phosphorsignale von extravasikulärem ATP auf. c) Nach Zugabe von extravasikulärem ATP in einer Endkonzentration von 3 mM. Die Zugabe von ATP-Lösung veränderte den extravasikulären pH-Wert, was zu einer leichten Verschiebung der entsprechenden Signale von anorganischem Phosphat führte. int. = intravesikulär, ext. = extravasikulär, Pi = anorganisches Phosphat.

zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Herstellung der Vesikel in einem Phosphatpuffer. Ein Vergleich dieser Spektren lieferte drei wichtige Informationen: a) Das Erscheinen eines Signals für anorganisches Phosphat – bei einer Frequenz, die vor und nach der pH-Wert-Veränderung identisch war – belegt die Aufrechterhaltung eines pH-Werts von 5 im Inneren der Liposomen während der Meßzeit des Spektrums. Dies und die Tatsache, daß keine Signale für extravasikuläres ATP auftraten, demonstriert die Integrität der Vesikel (Abb. 1b). b) Nach der pH-Wert-Veränderung ermöglicht die Integration der beiden Signale für anorganisches Phosphat eine zuverlässige Bestimmung der Verteilung von ATP zwischen dem Vesikelinnenraum (6%) und der äußeren Lösung (94%). Folglich betrug die interne ATP-Konzentration 3 mM unter Berücksichtigung des Gesamtvolumens. c) Ein direkter Vergleich der Linienformen der intra- und extravasikulären ATP-Signale machte deutlich, daß trotz der Normierung auf äquivalente Konzentrationen die ^{31}P -Signale für internes ATP stark verbreitert waren (Abb. 1c). Hinzu kommt, daß die Verbreiterung für die Signale der β - und γ -Phosphatgruppen erheblich ausgeprägter war als für die der α -Phosphatgruppen. Daher war zu erwarten, daß die Bestimmung von freiem ATP im Inneren von Liposomen sehr schwierig sein würde.

Um den Transmembrantransport von Chol-ATP zu untersuchen, wurde die Verbindung neun Tage lang unter ^{31}P -NMR-spektroskopischer Kontrolle mit SUVs inkubiert, die vorher kein Chol-ATP enthielten (Abb. 2). Die Lebensdauer

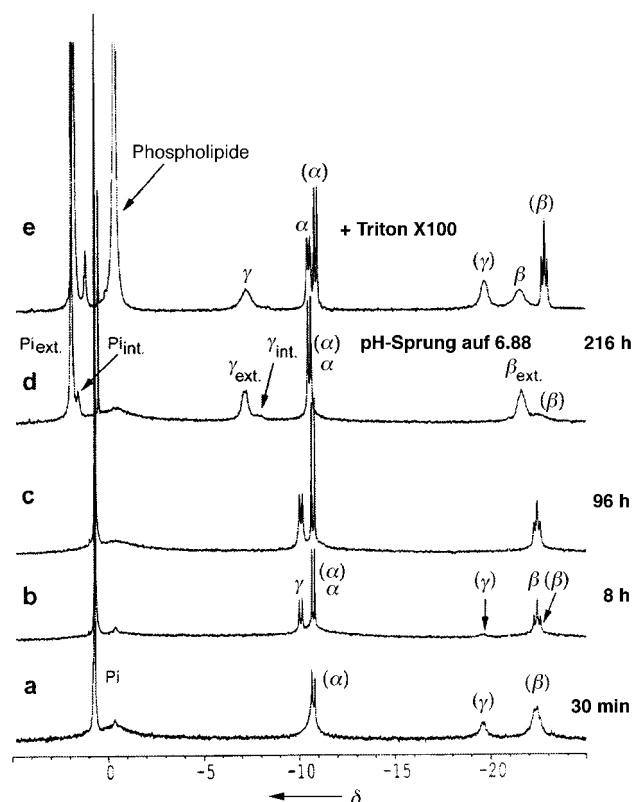


Abb. 2. ^{31}P -NMR-Spektren (121.49 MHz) von Chol-ATP in einer phosphatgepufferten Lösung mit Liposomen (Lipidgehalt 32 mg mL^{-1}), aufgenommen a) nach 30 min Inkubationszeit bei pH 5; b) nach 8 h bei pH 5; c) nach 96 h bei pH 5; d) nach 216 h und einer sprunghaften Änderung des pH-Werts auf 6.88 durch Zugabe von wässriger NaOH; e) nach Zugabe von Triton X100. Die Zuordnungen der Signale der Phosphatgruppen von Chol-ATP stehen in Klammern.

der Verbindung wurde außerdem durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie in der gleichen Pufferlösung, aber in Abwesenheit von Liposomen bestimmt ($t_{1/2} = 69\text{ h}$). Das vollständige Verschwinden des γ -Phosphatsignals von Chol-ATP nach 96 h kann mit der Assoziation des Moleküls an der Wasser-Membran-Grenzfläche erklärt werden. Darüber hinaus lieferte das völlige Fehlen scharfer Phospholipidsignale einen Hinweis darauf, daß durch Chol-ATP keine Zerstörung der Liposomenstruktur erfolgte. Wurde Natronlauge in das NMR-Röhrchen gegeben, verschoben sich sowohl die Signale für extravasikuläres ATP als auch die für extravasikuläres anorganisches Phosphat (Abb. 2c). Im Verlauf der Meßzeit des ^{31}P -NMR-Spektrums begannen sich die pH-Werte in den verschiedenen Kompartimenten anzugleichen. Dies induzierte eine vom pH-Wert abhängige Verschiebung und somit auch Verbreiterung der ATP-Signale. Angesichts der typischen breiten Signalmuster von intravesikulärem ATP kann man annehmen, daß unter diesen Bedingungen die entsprechenden Signale so weit verbreitert werden, daß sie nicht mehr detektiert werden können. Trotz dieser Schwierigkeiten wurde ein schwaches Signal bei $\delta = 8.2$ erhalten (Abb. 2d). Dies entsprach der vorhergesagten chemischen Verschiebung eines γ -Phosphoratoms von intravesikulärem ATP, die über den pH-Wert berechnet wurde, der anhand des Signals des intravesikulären anorganischen Phosphats bestimmt wurde. Man kann daher annehmen, daß eine Freisetzung von ATP

aus Chol-ATP im Inneren der Liposomen stattfindet. Um dieses Ergebnis weiter zu bestätigen, gaben wir das Detergens Triton X100 zur Lösung, um die Liposomenstruktur aufzubrechen. Erwartungsgemäß erschienen die Signale der Phospholipide und zeigten so deren Einbau in Micellen an. Daher wurden die pH-Werte angeglichen ($\Delta\text{pH} = 0$), und die extra- und intravesikulären Phosphorsignale koaleszierten. Die Flächen der Signale der β - und γ -Phosphatgruppen des gesamten freien ATPs (Abb. 2e) nahmen nach der Zugabe des Detergens im Vergleich mit den entsprechenden Flächen des freien extravasikulären ATPs (Abb. 2d) um 10% zu; dieser Wert kann als die Menge des vorher eingeschlossenen ATPs angesehen werden. Gleichzeitig trat das Signal der γ -Phosphatgruppe des restlichen nichthydrolysierten Chol-ATPs wieder auf (Abb. 2e).

Als weiteren Nachweis überprüften wir die Änderung von ΔpH zwischen den Kompartimenten während der Aufnahme von Chol-ATP. Tatsächlich wird bei der Hydrolyse von Chol-ATP die Freisetzung von Protonen erwartet (Schema 1). In einem Kontrollexperiment wurde eine sprunghafte pH-Wert-Änderung in der gleichen phosphatgepufferten Lösung hervorgerufen, die lediglich Liposomen enthielt. Die Entwicklung des Protonengradienten wurde mit ^{31}P -NMR-Spektroskopie über einen längeren Zeitraum verfolgt (Abb. 3A).

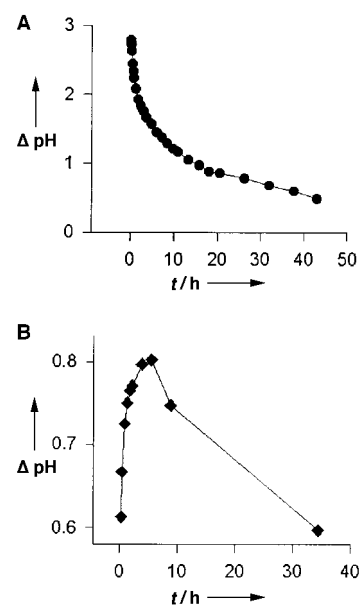


Abb. 3. Entwicklung des Protonengradienten zwischen intravesikulärem und extravasikulärem Kompartiment nach einem pH-Sprung in Lösungen, die lediglich Liposomen (A) oder Liposomen und Chol-ATP enthielten (B).

Im Unterschied zum abnehmenden Wert von ΔpH im Kontrollexperiment wurde in Gegenwart von Chol-ATP zunächst ein Anstieg des Protonengradienten beobachtet, was die Hydrolyse von Chol-ATP und damit die Freisetzung von intravesikulärem ATP widerspiegelt (Abb. 3B).

Wir haben damit gezeigt, daß ATP, das eine Cholesteryl-einheit an der γ -Phosphatgruppe trägt, durch eine Lipiddoppelschicht transportiert werden kann. Von Interesse ist jetzt, die Effizienz dieser Modelltransportverbindungen für Adenosin und viele therapeutisch nutzbare Nucleoside auch an ganzen Zellen in vitro und in vivo zu untersuchen.

Experimentelles

Cholesteryloxy-carbonyl-adenosin-5'-triphosphat: Farbloses Pulver. Das ^1H -NMR-Spektrum (D_2O) wies die charakteristischen Signale von Adenosin auf. Die Signale für die Protonen der Cholesteryleinheit lagen bei $\delta = 2.05$ und 0.57 . ^{31}P -NMR (D_2O , protonenentkoppelt, pH 7.1): $\delta = -10.35$ (d, α -P, $J_{\text{PP}} = 19.8$ Hz), -18.82 (br., γ -P), -21.51 (br., β -P); Elektrospray-Ionisations (ESI)-MS: ber. (gef.) für $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_{15}\text{P}_3(\text{NBu}_3)_3$: 919.33 (919.4); HPLC (Gradient: 5–70% Acetonitril in 0.01M Triethylammoniumacetat, pH 7): $t_{\text{Ret.}} = 17.04$ min. Das HNBu $_3$ - und das Na-Salz von Chol-ATP sind gut löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln (Dichlormethan, Acetonitril, Alkohole).

Herstellung der Vesikel: SUVs definierter Größe wurden durch Umkehrphasenverdampfung unter Verwendung einer Mischung von Ei-Phosphatidylcholin und Phosphatidsäure (Molverhältnis 9:1) nach Rigaud und Pitard hergestellt.^[10] Der im Text erwähnte Phosphatpuffer enthielt KH_2PO_4 (20 mM), K_2SO_4 (15 mM) und Na_2SO_4 (15 mM) bei einem pH-Wert von 5.0 in $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ (90/10). Nach dem Durchpressen durch eine 200-nm-Nucleopore-Membran betrug die Lipid-Endkonzentration etwa 30 mg mL^{-1} . Für den Einschluß von ATP in Liposomen wurde das gleiche Verfahren in Gegenwart von 50 mM ATP durchgeführt und nicht aufgenommenes ATP anschließend durch Filtrieren der SUVs über pD-10-Säulen (Pharmacia) sorgfältig abgetrennt.

^{31}P -NMR-Experimente: ^{31}P -NMR-Spektren wurden auf einem DMX-300-Spektrometer (Bruker) bei 121.49 MHz aufgenommen (externer Standard: 85prozent. H_3PO_4). Bei allen Experimenten wurde eine Zwei-Level-Protonen-Breitbandentkopplung angewendet. Die Proben wurden unmittelbar vor der Verwendung präpariert. In einem Glasgefäß wurde Chol-ATP (9 mg) direkt in 550 μL einer SUV-Lösung (Lipidkonzentration 30 mg mL^{-1} , Phosphatpuffer in $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$, 90/10, pH 5.0) gelöst. Nach raschem Einbringen in das Spektrometer wurde ein erstes ^{31}P -NMR-Spektrum ($t = 0$) aufgenommen (90°-Puls, 6 μs , Delay 5 s, 16 Scans). Im allgemeinen wurden zu Beginn der Inkubationszeit aufeinanderfolgende Spektren mit nur 16–64 Scans aufgenommen, um die Entwicklung des pH-Gradienten zu überwachen. Danach wurden Spektren mit besserem Signal-Rausch-Verhältnis (512 Scans) aufgenommen, um die langsame Kinetik der Aufnahme und Hydrolyse von Chol-ATP zu verfolgen. Eine sprunghafte Änderung des pH-Wertes wurde durch die Injektion einiger Mikroliter 1N NaOH in das NMR-Röhrchen ausgelöst.

Eingegangen am 14. April 1998 [Z11718]

Stichwörter: Liposomen • Membranen • NMR-Spektroskopie • Nucleotide • Wirkstoff-Forschung

- [1] Übersichtsartikel: T. Huynh-Dinh, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **1993**, 2, 905–915; R.-J. Jones, N. Bischofberger, *Antiviral Res.* **1995**, 27, 1–17.
- [2] T. Li, S. J. Krasne, B. Persson, H. R. Kaback, F. Diederich, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 380–384; A. O. Goldring, I. H. Gilbert, N. Mahmood, J. Balzarini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2411–2416; I. Tabushi, Y. Kobuke, J. Imuta, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6152–6157.
- [3] G. M. T. van Wijk, K. Y. Hostetler, E. Kroneman, D. D. Richman, C. N. Sridhar, R. Kumar, H. van den Bosch, *Chem. Phys. Lipids* **1994**, 70, 213–222.
- [4] D. Bonnafe, B. Dupraz, J. Ughetto-Monfrin, A. Namane, Y. Henin, T. Huynh-Dinh, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 895–902.
- [5] A. Kreimeyer, J. Ughetto-Monfrin, A. Namane, T. Huynh-Dinh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8739–8742.
- [6] J.-M. Neumann, M. Hervé, J.-C. Debouzy, F. I. Guerra, C. Gouyette, B. Dupraz, T. Huynh-Dinh, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4270–4277; Y. Henin, C. Gouyette, O. Schwartz, J.-C. Debouzy, J.-M. Neumann, T. Huynh-Dinh, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1830–1837.
- [7] J. M. K. Roberts, O. Jardetzky, *Biochim. Biophys. Acta* **1981**, 639, 53–76; A. Kurkdjian, J. Guern, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1989**, 40, 271–303.
- [8] K. J. Hellingwerf, W. N. Konings, K. Nicolay, R. Kaptein, *Photobiochem. Photophys.* **1981**, 2, 311–319; H. Akutsu, H. Utsumi, Y. Koyama, Y. Kyogoku, *Photobiochem. Photophys.* **1986**, 11, 227–236.

- [9] Bei der Hydrolyse von Chol-ATP in wässriger Lösung trat eine selektive Spaltung der gemischten Anhydridbindung mit einer Halbwertszeit von 63 h ein, was lange genug war, um eine Diffusion der Chol-ATP-Moleküle in die Liposomen vor ihrer Hydrolyse zu ermöglichen.
- [10] „Liposomes as Tools for the Reconstitution of Biological Systems“: J.-L. Rigaud, B. Pitard in *Liposomes as Tools in Basic Research and Industry* (Hrsg.: J. R. Philippot, F. Schubert), CRC Press, Boca Raton, FL (USA), **1995**, S. 71–88.

Herstellung und Eigenschaften von Lanthan-Pyren-Komplexen – Struktur von $[(\text{Cp}^*\text{La})_3(\mu\text{-Cl})_3(\text{thf})(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^6\text{:}\eta^6\text{-C}_{16}\text{H}_{10})]$, dem ersten Komplex mit einem Pyren-Trianion**

Karl-Heinz Thiele,* Sergio Bambirra, Joachim Sieler und Svea Yelonek

Die Reduktion von Polyarenen mit Alkalimetallen in Ethern führt zu Verbindungen, in denen etherstabilisierte Kontaktionenpaare,^[1] -tripel^[2] oder sogar -quintupel^[3] vorliegen. Ähnlich aufgebaut sind das bekannte Magnesiumanthracen^[4] und wahrscheinlich auch einige Naphthalinkomplexe des Europiums, Samariums und Ytterbiums.^[5] Komplexe dreiwertiger Lanthanoide mit Naphthalin und Anthracen wurden in den letzten Jahren ebenfalls beschrieben.^[6] Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang die Reduktion von Benzanthracen, Pyren und Acenaphthylen durch Decamethylsamarocen zu zweikernigen Komplexen.^[7] Bei diesen Verbindungen liegen zwischen dem Metallatom und dem Aren η^2 -, η^3 -, η^4 - und η^6 -Bindungen vor.

Bei den meisten bisher untersuchten Organolanthanoidverbindungen handelt es sich um solche mit $\{(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{Ln}\}$ - und $\{(\text{C}_5\text{Me}_5)_2\text{Ln}\}$ -Einheiten. Weniger untersucht wurden Reaktionen von $[\text{CpLnX}_2]$ -Derivaten, die auch im Hinblick auf Umsetzungen mit kondensierten aromatischen Kohlenwasserstoffen in Gegenwart von Alkalimetallen vielfältige Reaktionsmöglichkeiten erwarten lassen. Wir berichten über die Synthese sowie Struktur- und Bindungsverhältnisse von Lanthan-Pyren-Komplexen mit zum Teil neuartigem und völlig unerwartetem Koordinationsmuster.

Bei der Reaktion von $[\text{Cp}^*\text{LaCl}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{thf})_2]$ **1** in Toluol mit Pyren und Kalium unter strengstem Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wird eine rotviolette Lösung erhalten, aus der sich der Pyrenkomplex $[(\text{Cp}^*\text{LaCl})_3(\text{C}_{16}\text{H}_{10})] \cdot \text{thf}$ **2** in Form rotvioletter, extrem luftempfindlicher Kristalle isolieren ließ ($\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$). In **2** liegen ungewöhnliche Bindungsverhältnisse mit zwei verschiedenen Koordinationsmustern der

[*] Prof. Dr. K.-H. Thiele, Dr. S. Bambirra
Institut für Anorganische Chemie der Universität Halle-Wittenberg
Kurt-Mothes-Straße 2, D-06120 Halle
Fax: (+49) 345-55-27028

Prof. Dr. J. Sieler, Dipl.-Chem. S. Yelonek
Institut für Anorganische Chemie der Universität Leipzig

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.