

- [13] D. L. Pompliano, R. P. Gomez, N. J. Anthony, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7945–7946.
 [14] K. Del Villar, H. Mitsuzawa, W. Yang, I. Sattler, F. Tamanoi, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 680–687.
 [15] A. D. Cox, C. J. Der, *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, *1333*, F51–F71.

Synthese des ersten Biokonjugats aus einem chelatisierenden Bisphosphan und einem Peptid ausgehend von einem neuartigen funktionalisierten Phosphor(III)-hydrid-Synthon**

Hariprasad Gali, Srinivasa R. Karra,
V. Sreenivasa Reddy und Kattesh V. Katti*

Professor S. S. Krishnamurthy zum 60. Geburtstag gewidmet

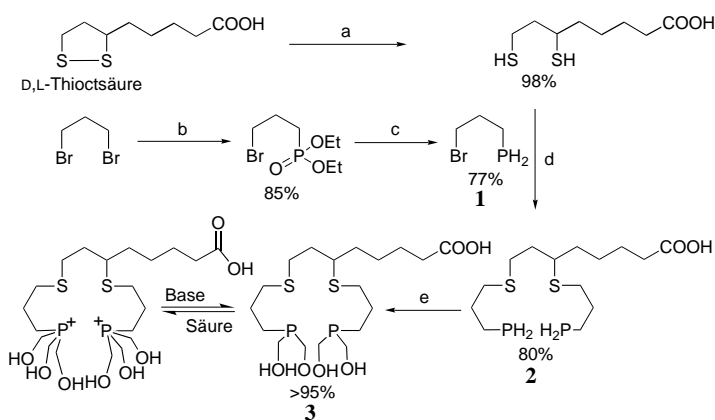
Der Einbau von Metall-chelatisierenden Einheiten in Peptidrückgrate (und in verwandte Biomoleküle) ist ein Forschungsgebiet, das wegen seiner möglichen Anwendungen bei der Katalyse^[1] und in der Biomedizin^[2] großes Interesse findet. Unter den verschiedenen zur Verfügung stehenden Liganden sind die Phosphane besonders geeignet, da sie mit Übergangsmetallen vielseitige Koordinationsverbindungen bilden können.^[3] Knüpft man sie an Peptide, so könnten deren Sekundär- und Tertiärstrukturen später helfen, die Reaktivität der phosphangebundenen Übergangsmetalle zu steuern. Insbesondere könnten die Chiralität und andere wichtige stereochemischen Eigenschaften der Biomoleküle (wie Peptide und Proteine) auf die Übergangsmetalle übertragen werden, wenn an die Peptide chelatisierende Einheiten geknüpft werden, die in der Lage sind, Übergangsmetalle zu koordinieren.^[4] Dieser Ansatz, katalytisch aktive Übergangsmetalle mit chiralen Biomolekülen zu verknüpfen, ist ein direkter Zugang zu chiralen Verbindungen, die Anwendung in der enantioselektiven Katalyse finden könnten.^[4] Der Einbau von Phosphanen in Peptide (und Proteine) wird auch dabei helfen, Metallbindungsstellen zu entwickeln, die konformative Stabilität, Biospezifität sowie erhöhte enzymatische Aktivität bewirken könnten.^[5]

Die Biokonjugation cytotoxischer Übergangsmetalle an rezeptoraktive Peptide könnte sogar effektive Vehikel liefern,

mit denen man über rezeptorvermittelte Wechselwirkungen mit Agonisten oder Antagonisten cytotoxische Verbindungen gezielt in Tumore einbringen kann.^[6] In diesem Zusammenhang sind Peptide (oder an Rezeptoren bindende Biomoleküle), die Phosphansubstituenten enthalten, für das Design und die Entwicklung tumorspezifischer Radiopharmaka wichtig.^[7, 8] Trotz der bedeutenden katalytischen und biomedizinischen Anwendungen, die durch solche Peptide (und Proteine) offenstünden, stecken die Synthesemethoden zur Herstellung solcher Biokonjugate noch in den Kinderschuhen. Die elegante Arbeit von Gilbertson und Mitarbeitern über den Einbau von Aryl- und Cyclohexylphosphanen in bestimmte Peptide lieferte entscheidende Impulse in diesem Bereich, in dem die chemische und biomedizinische Wissenschaft eine Blütezeit erleben könnte.^[9]

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Entwicklung funktionalisierter Phosphane für Anwendungen in Biomedizin und Katalyse^[10] haben wir kürzlich eine neuartige Strategie entwickelt, die es uns ermöglicht, unter milden Bedingungen Bisphosphane mit Heteroatomen und chelatisierenden Gruppen direkt in Peptidrückgrate einzubauen. Dabei entstanden die ersten Biomoleküle, die mit hydrophilen chelatisierenden Phosphaneinheiten funktionalisiert sind. Hier berichten wir über die Verwendung von 3-Brompropylphosphan **1** zur Synthese eines funktionalisierten, wasserlöslichen Phosphans, das auf dem Dithiobisphosphan-Grundgerüst (P_2S_2) von 6,8-Bis[(3-phosphanylpropyl)thio]octansäure **2** basiert. Wir zeigen auch, daß die COOH-Gruppe von **2** effizient an Peptide gebunden werden kann, wobei die Phosphaneinheiten erhalten bleiben.

Schema 1 zeigt unseren Ansatz zur Synthese des Liganden-gerüsts von **2**. Er beinhaltet die Verwendung von **1** als Schlüsselsynthon, das wir vor kurzem bei der Reduktion von Diethyl-3-brompropylphosphonat mit $AlHCl_2$ ^[11] erhielten. Die Reaktion von **1** mit dem Dianion von D,L-6,8-Thioctsäure (D,L- α -Liponsäure) lieferte das COOH-funktionalisierte P_2S_2 -Gerüst **2**. Das protonengekoppelte ^{31}P -NMR-Spektrum von **2** wies zwei überlagerte Triplets auf ($^1J_{PH} = 193.2$ Hz), die das Vorhandensein zweier unterschiedlicher Phosphanylgruppen bestätigen. Das thermisch stabile P^{III} -Hydrid **2** wurde dann mit 37proz. Formaldehydlösung in Ethanol formyliert, wobei



Schema 1. a) $NaBH_4$ (3.0 Äquiv.), H_2O , EtOH, 25 °C, 5 h; b) $P(OEt)_3$ (0.2 Äquiv.), Δ , 1 h; c) $LiAlH_4$ (1.5 Äquiv.), $AlCl_3$ (4.6 Äquiv.), Tetraglyme, 0 \rightarrow 25 °C, 12 h; d) NaH (4.1 Äquiv.), THF, Δ , 12 h; e) $HCHO$ (4.0 Äquiv.), EtOH, 25 °C, 15 min.

[*] Prof. Dr. K. V. Katti, H. Gali, Dr. S. R. Karra, Dr. V. S. Reddy
 Department of Radiology
 Center for Radiological Research
 Allton Building Laboratories, Room 106
 University of Missouri-Columbia
 Columbia, MO 65211 (USA)
 Fax: (+1) 573-884-5679
 E-mail: kattik@missouri.edu

[**] Wir danken Professor Wynn A. Volkert für wertvolle wissenschaftliche Anregungen und Unterstützung. Diese Arbeit wurde von DuPont Pharmaceuticals, USA, und vom U.S. Department of Energy gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder vom Autor anzufordern.

das entsprechende wasserlösliche Phosphan **3** in einer Ausbeute von mehr als 95 % entstand (Schema 1). **2** und **3** wurden ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-spektroskopisch sowie durch HR-FAB-Massenspektrometrie charakterisiert.

Es ist schwierig, ein Molekül zu synthetisieren, das gleichzeitig Phosphanyl- und Carboxygruppen trägt, da unter den Reaktionsbedingungen, unter denen $\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ -Gruppen zu PH_2 -Gruppen reduziert werden, auch COOH -Gruppen reduziert werden können. Daher kann **1** als vielseitig verwendbares Synthon genutzt werden, um Verbindungen herzustellen, in denen eine funktionelle Gruppe, die gegenüber Reduktion empfindlich ist (z. B. eine Carboxy- oder eine Amidgruppe), und eine reduzierte Phosphanylgruppe gemeinsam vorliegen.

Generell neigen primäre Phosphane dazu, oxidationsempfindlich zu sein. Zum Beispiel werden PH_3 und RPH_2 ($\text{R} = \text{Me}$, Et) bei Kontakt mit Luftsauerstoff und Wasser oder bei Reaktionen in verschiedenen organischen Lösungsmitteln sofort oxidiert. Im Unterschied dazu hat das neue primäre Phosphan **2** wesentlich bessere Stabilitätseigenschaften unter einer Vielzahl chemischer Bedingungen. Weiterhin war die Reaktivität der PH_2 -Gruppen in diesen Verbindungen gegenüber Molekülen, die ein breites Spektrum funktioneller Gruppen tragen (einschließlich Carbonsäuren, Aminen, Thiole und Proteinen), bemerkenswert niedrig oder nicht feststellbar. Unseres Wissens ist dies der erste Bericht über Verbindungen mit Phosphanylgruppen, die derartig oxidationsstabil sind und eine so geringe Reaktivität gegenüber Lösungsmitteln und funktionellen Gruppen aufweisen. Vorläufige Rechnungen (AM1) an **2** und verwandten Molekülen mit dem MOPAC-Programmpaket^[12a] lassen vermuten, daß hier die Atomorbitale der Heteroatome (z. B. von S in **2**) zu den Grenzorbitalen des Moleküls beitragen. Man kann sich daher vorstellen, daß in **2** eine negative Hyperkonjugation besteht, an der bestimmte Orbitale der S- und der P^{III} -Zentren beteiligt sind. Dieser elektronische Effekt könnte die ungewöhnliche Stabilität von **2** und verwandten Molekülen, die Heteroatome in ihrem Rückgrat aufweisen, gegenüber Oxidantien erklären.^[12b] Genauere Rechnungen werden zur Zeit durchgeführt. Dieser elektronische Effekt scheint sogar beim hydroxymethylierten Phosphan **3** von Bedeutung zu sein. Zum Beispiel wird **3** in wäßrigen Lösungen über mehrere Tage nicht oxidiert (Abbildung 1). Diese Stabilität eines alkylsubstituierten Phosphans ist bemerkenswert.

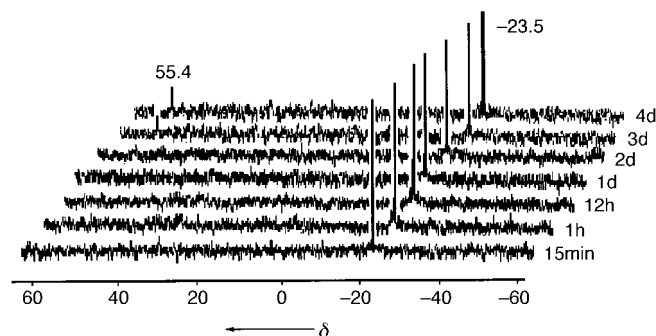
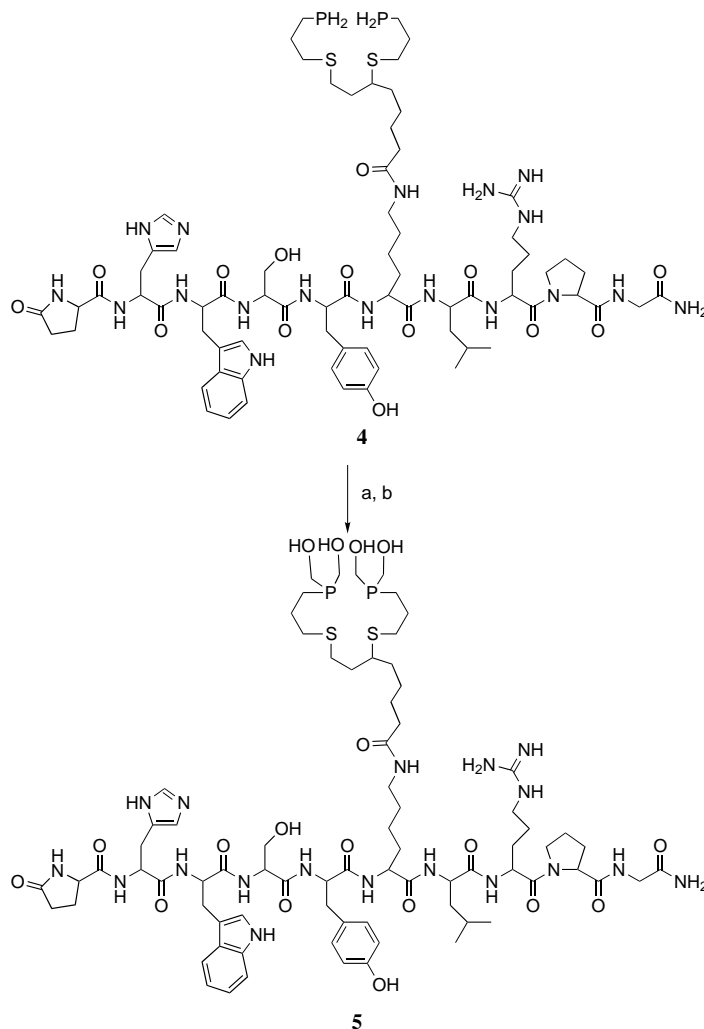


Abbildung 1. ^{31}P -NMR-Spektren von **3** (in wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, pH 8.5) zu verschiedenen Zeitpunkten. Signale bei $\delta = -23.5$ und 55.4 beziehen sich jeweils auf **3** bzw. das entsprechende Phosphanoxid.

Um zu untersuchen, wie leicht Verbindungen, die PH_2 -Gruppen enthalten, mit Biomolekülen verknüpft werden können, wurde ein P_2S_2 -D-Lys-Konjugat hergestellt. Mit diesem wurde in einer automatisierten Peptidsynthese an fester Phase das P_2S_2 -Konjugat eines LHRH-Peptids (LHRH = Luteinisierendes-Hormon-releasing-Hormon) synthetisiert, das D-Lys⁶-LHRH-Konjugat **4** (Schema 2). Diese



Schema 2. a) 37proz. HCHO (aq.), 0.1N HCl , 25°C , 5 min; b) 1M NaHCO_3 (aq.), 25°C , 5 min.

Methode beinhaltet den wiederholten Gebrauch verschiedener hochkonzentrierter Chemikalien (auch Trifluoressigsäure (TFA) zur Ablösung der Peptide vom festen Träger). Das Peptid **4** wurde mit HPLC gereinigt und ^{31}P -NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch analysiert (Abbildung 2). Das abgebildete Spektrum beweist, daß das Peptidkonjugat **4** in hohen Ausbeuten ohne Modifikation der PH_2 -Gruppen gebildet wurde. Diese Ergebnisse bestätigen auch, daß die PH_2 -Gruppen in **2** stabil gegenüber Oxidantien und unreaktiv gegenüber anderen funktionellen Gruppen des LHRH-Peptids und den Reagentien, die bei der Peptidsynthese verwendet werden, sind. Man kann solche synthetischen Biomoleküle, die PH_2 -Gruppen enthalten, zu hydrophilen Alkylphosphanen derivatisieren. Formaldehyd reagierte

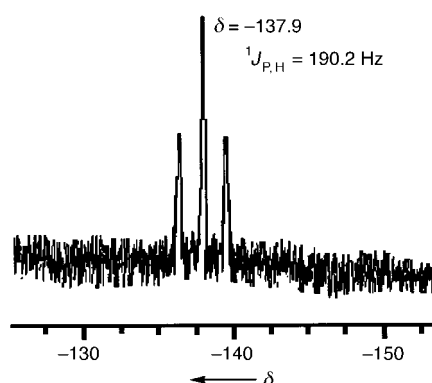


Abbildung 2. Protonenengekoppeltes ^{31}P -NMR-Spektrum des Peptid-Phosphan-Konjugates **4**.

rasch mit den PH_2 -Gruppen von **4** unter Bildung des Peptid-funktionalisierten Phosphans **5** (Schema 2), das nun zusätzliche P-C-Bindungen enthält. Als Teil des chelatisierenden Grundgerüsts von Biomolekülen könnten entweder die PH_2 -Gruppen oder deren disubstituierte Analoga (PR_2) verwendet werden, um durch Komplexbildung von Übergangsmetallen wohldefinierte metallierte Konjugate zu bilden.

Die in diesem Beitrag vorgestellten Verbindungen und Reaktionen demonstrieren erstmals, daß primäre Phosphane, die Thioethergruppen enthalten, thermisch und gegenüber Oxidation sehr stabil sind. Weiterhin ermöglicht die COOH -Gruppe dieser Phosphane deren eleganten Einbau in das Rückgrat von Peptiden. Metallierte Analoga von **5** und verwandte Biomoleküle könnten einen neuen Zugang für den Entwurf chiraler Übergangsmetallverbindungen für die Katalyse eröffnen. Die Metallierung funktionalisierter Peptide mit cytotoxischen Metallen wie Pt^{II} wird auch das Design und die Entwicklung ortsspezifischer Medikamente ermöglichen, die über Rezeptor-vermittelte Agonist-Antagonist-Wechselwirkungen cytotoxische Wirkstoffe gezielt an von Krebs befallene Stellen bringen. Daher gibt es für die neuartige Chemie der Biokonjugate, über die hier berichtet wurde, Anwendungen sowohl im Bereich der Katalyse als auch in der Biomedizin.

Experimentelles

Diethyl-3-brompropylphosphonat wurde durch eine Arbuzov-Reaktion synthetisiert.^[13] Typischerweise wurde Triethylphosphit mit einem zehnfachen Überschuß von 1,3-Dibrompropan 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Destillation unter vermindertem Druck (85 °C, 2 mm Hg) erhielt man 3-Brompropylphosphonat in 95 % Ausbeute. D,L-6,8-Dithiooctansäure wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift hergestellt.^[14]

1: Wasserfreies AlCl_3 -Pulver (55 g, 412 mmol) gab man über 15 min unter starkem Rühren in eine kalte (0 °C) Suspension von LiAlH_4 -Pulver (5 g, 135 mmol) in Tetraglyme (100 mL). Nachdem die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C gerührt worden war, wurde über 20 min Diethyl-3-brompropylphosphonat (23 g, 89 mmol) tropfenweise hinzugegeben. Man rührte bei 25 °C weitere 12 h und destillierte die Reaktionsmischung dann im Vakuum (50 °C, 2.5 mm Hg), wobei man **1** (12 g, 77 %) in einem auf -77 °C gekühlten Kolben auffing. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 1.99 (br. m, 2H), 2.32 (br. m, 2H), 2.98 (br. m, 2H), 3.32 (m, 2H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 12.59 (d, J_{PC} = 9.2 Hz), 33.72 (s), 35.81 (s); ^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3): δ = -138.37 (s).

2: Bei 0 °C wurde eine Lösung von D,L-6,8-Dithiooctansäure (7.8 g, 37.8 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (25 mL) unter starkem Rühren in eine Suspension von 60 % NaH (6.2 g, 155 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (200 mL) getropft. Nachdem das Reaktionsgemisch 20 min bei 0 °C gerührt worden war, wurde eine Lösung von **1** (11.8 g, 76.1 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (25 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter Stickstoff 12 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges NaH ließ man mit einem möglichst kleinen Volumen 10proz. HCl abreagieren, die Mischung wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester, 3:2) gereinigt, wobei reines **2** (10.8 g, 80 %) als farbloses, viskoses Öl erhalten wurde. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.44–1.61 (m, 6H), 1.69–1.78 (m, 6H), 2.29–2.34 (m, 2H), 2.46–2.66 (m, 12H), 2.93–2.99 (m, 4H), 11.45 (br. s, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 13.46 (t, J_{PC} = 13.8 Hz), 24.9 (s), 26.62 (s), 29.72 (s), 31.23 (d, J_{PC} = 8.8 Hz), 33.05 (m), 33.38 (d, J_{PC} = 3 Hz), 34.34 (s), 35.02 (s), 35.08 (s), 44.1 (s), 180.34 (s); ^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3): δ = -136.38 (s), -136.34 (s); ^{31}P -NMR (121 MHz, protonenengekoppelt, CDCl_3): δ = -136.29 (t, J_{PH} = 193.2 Hz), -136.24 (t, J_{PH} = 193.2 Hz); IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2294 (P–H), 1723 (C=O) cm^{-1} ; HR-MS (FAB): m/z : ber. für $[\text{M}^+ + \text{H}]$: 357.1240; gef.: 357.1237.

3: 37proz. wäßrige Formaldehydlösung (0.92 mL, 11.3 mmol) wurde bei 25 °C in eine Lösung von **2** (1 g, 2.8 mmol) in entgastem Ethanol (5 mL) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 1 h unter Stickstoff gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **3** (1.3 g, 97 %) als farbloses, viskoses Öl erhalten. ^{31}P -NMR (121 MHz, D_2O): δ = -25.16 (s), -25.03 (s). Zur Charakterisierung und für alle anderen Untersuchungen wurde **3** in sein Bisphosphoniumchlorid-Salz überführt, indem man zu einer Lösung von **3** (1.3 g, 2.7 mmol) in entgastem Ethanol (5 mL) bei 25 °C 5N Salzsäure (0.5 mL) und 37proz. wäßrige Formaldehydlösung (0.5 mL, 5.6 mmol) gab. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (C-18 Sep-Pak Umkehrphasen-Säule; Wasser/Ethanol, 3:2) und lieferte das reine Bisphosphoniumchlorid (1.6 g, 94 %) als farbloses, viskoses Öl. ^1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ = 1.18–1.23 (m, 2H), 1.31–1.36 (m, 4H), 1.50–1.63 (m, 2H), 1.65–1.80 (m, 4H), 2.10–2.31 (m, 6H), 2.42–2.46 (m, 6H), 2.55–2.60 (m, 1H), 4.32 (br. s, 12H); ^{13}C -NMR (75 MHz, D_2O): δ = 12.0 (d, J_{PC} = 10.56 Hz), 12.54 (d, J_{PC} = 10.5 Hz), 20.52 (s), 20.98 (s), 23.62 (s), 25.2 (s), 27.91 (s), 29.76 (d, J_{PC} = 15.7 Hz), 31.32 (d, J_{PC} = 15.8 Hz), 33.36 (s), 43.66 (s), 49.64 (d, J_{PC} = 54.4 Hz), 178.27 (s); ^{31}P -NMR (121 MHz, D_2O): δ = 28.98 (s), 28.99 (s); HR-MS (FAB): m/z : ber. für $[\text{M}^+ - \text{Cl}]$: 573.1641; gef.: 573.1649.

4: Das Konjugat **4** wurde mit einem Festphasen-Peptidsyntheseroboter hergestellt. Für die Synthese wurden die üblichen Fmoc-geschützten Aminosäuren (Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl) verwendet. Das Konjugat **4** wurde mit HPLC gereinigt und ^{31}P -NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch untersucht (Abbildung 1). ^{31}P -NMR (121 MHz, D_2O): δ = -137.91 (s); ^{31}P -NMR (121 MHz, protonenengekoppelt, D_2O): δ = -137.90 (t, J_{PH} = 190.2 Hz). LR-MS (FAB): m/z : ber. für $[\text{M}^+ + \text{H}]$: 1591.9; gef.: 1592.0.

5: In eine Lösung von **4** (0.5 mg) in Ethanol (400 μL) und DMF (100 μL) gab man 0.1N HCl (25 μL) und 37proz. wäßrige Formaldehydlösung (25 μL) und rührte das Reaktionsgemisch 5 min bei 25 °C. Die Bildung von P_2S_2 -D-Lys⁶-LHRH-hydroxymethylphosphoniumchlorid wurde durch das ^{31}P -NMR-Signal bei δ = 31.39 (s) bestätigt. P_2S_2 -D-Lys⁶-LHRH-hydroxymethylphosphoniumchlorid wurde durch Zugabe von 1M wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 μL) nahezu quantitativ in **5** umgewandelt, was anhand des Signals im ^{31}P -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von δ = -24.23 nachgewiesen wurde.

Eingegangen am 9. Dezember 1998,
veränderte Fassung am 9. Februar 1999 [Z12764]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2020–2023

Stichwörter: Bioorganische Chemie • Peptidkonjugate • Phosphane

[1] K. Severin, R. Bergs, W. Beck, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1722–1743; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1634–1654.

- [2] a) 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; b) P. Köpf-Maier, H. Köpf in *Metal Compounds in Cancer Therapy* (Hrsg.: S. P. Fricker), Chapman & Hall, London, **1994**, S. 109–146; c) 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; d) S. G. Ward, R. C. Taylor in *Metal-based Antitumor Drugs* (Hrsg.: M. F. Gielen), Freund, London, **1988**, S. 1–54.
- [3] a) P. E. Garrou, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 171–185; b) *Transition-Metal Complexes of Phosphorus, Arsenic, and Antimony Ligands* (Hrsg.: C. A. McAuliffe), Wiley, New York, **1973**; c) C. A. McAuliffe, W. Levason, *Phosphane, Arsenine, and Stibine Complexes of Transition Elements*, Elsevier, New York, **1979**; d) W. Levason, C. A. McAuliffe, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 363–368.
- [4] a) K. Drauz, A. Kleeman, J. Martens, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 590–613; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 584–608; b) A. Mori, H. Abe, S. Inoue, *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, 9, 189–197; c) P. Kvintovics, B. R. James, B. Hail, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1810–1811; d) H. Brunner, B. Reiter, G. Riepl, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1130–1354.
- [5] a) B. L. Iverson, S. A. Iverson, V. A. Roberts, E. D. Getzoff, J. A. Tainer, S. J. Benkovic, R. A. Lerner, *Science* **1990**, 249, 659–662; b) L. A. Regan, *Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1993**, 22, 257–281; c) J. T. Kellis, Jr., F. H. Arnold, *BioTechnology* **1991**, 9, 994–995.
- [6] a) T. Janáky, A. Juhász, Z. Rékási, P. Serfözö, J. Pinski, L. Bokser, G. Srkalovic, S. Milovanovic, T. W. Redding, G. Halmos, A. Nagy, A. V. Schally, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 972–976; b) J. Pinski, A. V. Schally, T. Yano, K. Szepeshazi, G. Halmos, K. Groot, A. M. Comaru-Schally, S. Randulovic, A. Nagy, *Prostate (NY)* **1993**, 23, 165–178.
- [7] M. A. DeRosch, J. W. Brodack, G. D. Grummon, M. E. Marmion, D. L. Nosco, K. F. Deutsch, E. Deutsch, *J. Nucl. Med.* **1992**, 33, 850; b) A. M. Forster, A. E. Storey, K. R. Nagel, F. S. Brooker, B. Edwards, H. K. Gill, J. D. Kelly, M. McPartlin, *J. Nucl. Med.* **1992**, 33, 850.
- [8] Für aktuelle Übersichtsartikel und Artikel über radioaktiv markierte Biomoleküle siehe: a) S. R. Karra, R. Schibli, H. Gali, K. V. Katti, T. J. Hoffman, C. Higginbotham, G. L. Sieckman, W. A. Volkert, *Bioconjugate Chem.* **1999**, 10, 254–260; b) W. C. Eckelman, R. E. Gibson, *Nuclear Imaging in Drug Discovery, Development and Approval* (Hrsg.: H. D. Burns, R. F. Gibson, R. F. Dannals, P. K. S. E. Siegl), Birkhäuser, Basel, **1993**, S. 113–134; c) A. J. Fischman, J. W. Babich, J. W. Strauss, *J. Nucl. Med.* **1993**, 34, 2253–2263; d) A. R. Fritzberg, L. M. Gustavson, M. D. Hylarides, J. M. Reno, *Chemical and Structural Approaches to Rational Drug Design* (Hrsg.: D. B. Weiner, W. V. Williams), CRC Press, Boca Raton, FL, **1994**, S. 125–158; e) J. C. Reubi, *J. Nucl. Med.* **1995**, 36, 1825–1835; f) W. H. Brakker, R. Albert, C. Bruns, *Life Sci.* **1991**, 49, 1583–1591.
- [9] a) S. R. Gilbertson, G. Chen, M. McLoughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4481–4482; b) S. R. Gilbertson, X. Wang, G. S. Hoge, C. A. Klug, J. Schaefer, *Organometallics* **1996**, 15, 4678–4680.
- [10] a) K. V. Katti, H. Gali, D. E. Berning, C. J. Smith, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 9–17; b) D. E. Berning, K. V. Katti, C. L. Barnes, W. A. Volkert, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1658–1664; c) C. J. Smith, V. S. Reddy, K. V. Katti, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 1365–1370; d) D. E. Berning, K. V. Katti, C. L. Barnes, W. A. Volkert, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 907–911; e) D. E. Berning, K. V. Katti, C. L. Barnes, W. A. Volkert, A. R. Ketrang, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2765–2769; f) C. J. Smith, V. S. Reddy, K. V. Katti, L. J. Barbour, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 1786–1791; g) C. J. Smith, K. V. Katti, W. A. Volkert, L. J. Barbour, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 3928–3935; h) C. J. Smith, K. V. Katti, C. Higginbotham, W. A. Volkert, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997**, 40(S1), 444–446; i) V. S. Reddy, K. V. Katti, C. L. Barnes, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 1301–1304; j) C. J. Smith, V. S. Reddy, K. V. Katti, *Chem. Commun.* **1996**, 2557–2558; k) V. S. Reddy, K. V. Katti, D. E. Berning, W. A. Volkert, A. R. Ketrang, C. L. Barnes, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1753–1757; l) V. S. Reddy, K. V. Katti, W. A. Volkert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 4459–4462; m) K. V. Katti, *Curr. Sci.* **1995**, 70, 219–225; n) K. V. Katti, V. S. Reddy, P. R. Singh, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 97–107; o) V. S. Reddy, K. V. Katti, C. L. Barnes, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 240, 367–370.
- [11] a) J. L. Cabioch, J. M. Denis, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 377, 227–233; b) E. C. Ashby, J. Prather, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 729.
- [12] a) M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *Quantum Chemistry Programme*, Exchange Package No. 455, **1985**; b) H. Gali, K. V. Katti, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] D. E. C. Corbridge, *Phosphorus – An Outline of its Chemistry, Biochemistry and Technology*, Elsevier, New York, **1990**.
- [14] A. F. Wagner, E. Walton, G. E. Boxer, M. P. Pruss, F. W. Holly, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5079–5081.

Eine Erklärung für die eigentümliche Elementstruktur von Indium**

Ulrich Häussermann,* Sergei I. Simak, Rajeev Ahuja, Börje Johansson und Sven Lidin

Indium gehört zu der kleinen Gruppe metallischer Elemente, die nicht in einer der dichten Kugelpackungsstrukturen fcc, hcp oder bcc kristallisieren. Seine innenzentrierte tetragonale (bct) Elementarzelle hat die Gitterkonstanten $a = 3.2525$ und $c = 4.9465$ Å^[1] und enthält zwei äquivalente Atome auf den Ecken und im Zentrum der Zelle. Die Struktur kann als verzerrte kubisch dichteste Kugelpackung veranschaulicht werden (Abbildung 1). Das c/a -Verhältnis

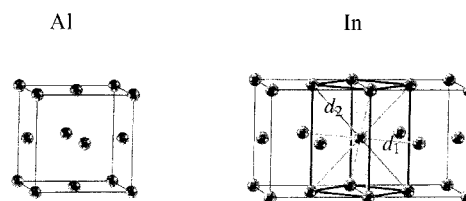


Abbildung 1. Die Struktur von tetragonalem Indium im Vergleich zur kubisch dichtesten Kugelpackung von Aluminium.

beträgt 1.5208 und ist damit größer als in der fcc-Struktur, in der es den Wert $\sqrt{2}$ hat, wenn man eine bct-Elementarzelle verwendet. Während jedes Atom in der fcc-Struktur regelmäßig kuboktaedrisch koordiniert ist, treten in der Struktur von Indium zwei unterschiedliche Abstände, d_1 und d_2 , zwischen nächsten Nachbaratomen auf (siehe Abbildung 1).

[*] Dr. U. Häussermann, Prof. S. Lidin
Department of Inorganic Chemistry, Stockholm University
S-10691 Stockholm (Schweden)
Fax: (+46)8-152187
E-mail: ulrich@inorg.su.se
Dr. S. I. Simak
Department of Applied Physics
Chalmers University of Technology and Göteborg University
S-41296 Gothenburg (Schweden)
Dr. R. Ahuja, Prof. B. Johansson
Condensed Matter Theory Group, Physics Department
Uppsala University
S-75121 Uppsala (Schweden)

[**] Diese Arbeit wurde von der Schwedischen Forschungsgesellschaft (NFR) und der Göran-Gustafsson-Stiftung gefördert.