

Stichwörter: Bor · Clusterverbindungen · Tantal · Tellur

- [1] A. F. Wells, *Structural Inorganic Chemistry*, 5. Aufl., Clarendon, Oxford, **1984**, S. 432.
- [2] H. Schäfer, H.-G. von Schnerring, *Angew. Chem.* **1964**, 20, 833–849.
- [3] F. Rogel, J. Zhang, M. W. Payne, J. D. Corbett, *Adv. Chem. Ser.* **1990**, 226, 369–389.
- [4] A. Simon, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 23–44; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 1–22.
- [5] F. A. Cotton, T. E. Haas, *Inorg. Chem.* **1964**, 3, 10–17.
- [6] T. Hughbanks, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1150–1162.
- [7] R. Chevrel, M. Sergent, J. Prigent, *J. Solid State Chem.* **1971**, 3, 515–519.
- [8] D. Bauer, H.-G. von Schnerring, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1968**, 361, 259–276.
- [9] a) A. Simon, *J. Solid State Chem.* **1985**, 57, 2–23; b) A. Simon, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 164–188; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 159–185.
- [10] R. P. Ziebarth, J. D. Corbett, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 256–262.
- [11] A. Simon in *Clusters and Colloids* (Hrsg.: G. Schmid), VCH, Weinheim, **1994**, S. 373–458.
- [12] R. E. McCarley, *Polyhedron* **1986**, 5, 51–61.
- [13] J. Köhler, G. Svensson, A. Simon, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1463–1483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1437–1456.
- [14] a) C. C. Torardi, R. C. McCarley, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3963–3964; b) T. Hughbanks, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3528–3537.
- [15] a) H. F. Franzen, J. G. Smeggill, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1969**, 25, 1729–1736; b) H. F. Franzen, J. G. Smeggill, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1969**, 25, 1736–1741; c) B. Harbrecht, *J. Less-Common Met.* **1988**, 138, 225–234.
- [16] M. E. Badding, F. J. Di Salvo, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 3952–3954; b) K. Ahn, T. Hughbanks, K. D. D. Rathnayaka, D. G. Naugle, *Chem. Mater.* **1994**, 6, 418–423; b) J. Neuhausen, E. W. Finckh, W. Tremel, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1621–1624; d) H. Kleinke, E. W. Finckh, W. Tremel, *Eur. J. Inorg. Chem.*, eingereicht.
- [17] O. Beckmann, H. Boller, H. Nowotny, *Monath. Chem.* **1970**, 101, 945–955.
- [18] H. Kleinke, E. W. Finckh, W. Tremel, *Chem. Mater.*, eingereicht.
- [19] Ta₄BTe₈ wurde ausgehend von einer Mischung (500 mg) der Elemente im molaren Verhältnis 1:1:2 in einer evakuierten Quarzglasampulle synthetisiert. I₂ (10 mg) wurde als Transportmittel hinzugefügt. Die Probe wurde in einem Rohrfen mit 1 °C min⁻¹ auf 1050 °C erhitzt und ca. 14 h bei dieser Temperatur gehalten; danach wurde der Ofen abgeschaltet; nachdem der Ofen auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde die Probe gemörsert und einer zweiten Temperaturbehandlung (1000 °C) unterworfen. Nach 10 d wurde der Ofen ausgeschaltet und die Probe so auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Ampulle enthielt lange Engelshaar-artige Kristalle mit metallischem Glanz. Eine EDAX-Analyse (EDAX = energy dispersive x-ray detector) mehrerer Kristalle deutete auf das Vorliegen von Tantal und Tellur im Verhältnis 1:2. Nach Abschluß der Strukturverfeinerungen von Ta₄BTe₈ wurde der Boranteil per Induction-coupled-plasma-Massenpektrometrie bestimmt. Die Auswahl von Kristallen für die röntgenographischen Untersuchungen war schwierig, nur wenige Kristalle waren von ausreichender Größe und Qualität für Einkristalluntersuchungen, sie waren lang (>2 mm) und extrem dünn (<0.01 mm). Nach Abschluß der Strukturbestimmung konnte eine phasenreine Pulverprobe von Ta₄BTe₈ erhalten werden, indem man eine stöchiometrische Mischung aus Ta, B und Te bei 1050 °C in einem evakuierten Quarzgefäß 10 d erhitzte. Das Pulverdiagramm dieser Probe entsprach dem berechneten Diagramm von Ta₄BTe₈.
- [20] Die Daten wurden mit monochromatisierter Mo_{Kα}-Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) und variablen Scan-Geschwindigkeiten von 1.9–19.3° min⁻¹ auf einem Syntex-P2₁-Vierkreisdiffraktometer gesammelt. Kristallgröße 0.05 × 0.03 × 0.18 mm³; θ-2θ-Scan, $2\theta_{\max} = 54^\circ$, 1719 Reflexe, empirische Absorptionskorrektur (ψ -Scan), Strukturlösung und -verfeinerung mit dem SHELXTL-Programmsystem, 850 unabhängige Reflexe, davon 419 mit $F > 6\sigma(F_o)$, $R(F_o)/R_w(F_o) = 0.081/0.067$. Das B-Atom wurde nach der Verfeinerung des Ta₄Te₈-Teils der Struktur als Hauptpeak der abschließenden Differenz-Fourier-Synthese lokalisiert. Bei den folgenden Verfeinerungen wurde der Koeffizient des isotropen Temperaturfaktors U des B-Atoms auf 0.01 fixiert und der Besetzungs faktor verfeinert. Aus diesen Verfeinerungen ergab sich eine vollständige Besetzung der B-Lage. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter der Hinterlegungsnummer CSD-410843 angefordert werden.
- [21] T. Saito in *Early Transition Metal Clusters with p-Donor Ligands* (Hrsg.: M. H. Chisholm), VCH, Weinheim, **1995**, S. 27–164.
- [22] R. P. Ziebarth, J. D. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1132–1139.
- [23] E. E. Havinga, H. Damsma, P. Hokkelin, *J. Less-Common Met.* **1972**, 27, 169–175.
- [24] W. Tremel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 709–710.
- [25] S. J. Hwu, J. D. Corbett, *J. Solid State Chem.* **1986**, 64, 331–346.
- [26] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, Ithaca, New York, **1967**, S. 150.
- [27] M.-H. Whangbo, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6093–6098; b) M.-H. Whangbo, R. Hoffmann, R.-B. Woodward, *Proc. R. Soc. London A* **1979**, 366, 23–46. Ta- und Te-Parameter: W. Tremel, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 230–233; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 29, 217–220.

Ein neues Platin-Krebsmedikament bildet hochstereoselektiv ein Addukt mit Duplex-DNA**

Yu Chen, John A. Parkinson, Zijian Guo, Tom Brown und Peter J. Sadler*

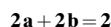
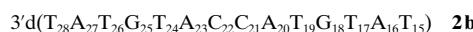
Große Aufmerksamkeit gilt zur Zeit dem Design neuer Generationen von Platinkomplexen, die als Krebsmedikamente die Resistenz gegen Cisplatin umgehen. Diese Resistenz beinhaltet häufig die Erkennung von Platin-DNA-Addukten durch Proteine und Enzyme von Excision-Repair-Systemen in Zellen.^[1] Das Verständnis der Art und Weise, wie der Ligand die Natur platininduzierter DNA-Läsionen beeinflußt, ist daher von größter Wichtigkeit. Ein Komplex, der eine große Aktivität gegen Cisplatin-resistente Zelllinien aufweist, ist der 2-Picolin-Komplex (2-Pic) =

[*] Prof. Dr. P. J. Sadler, Y. Chen, Dr. J. A. Parkinson, Dr. Z. Guo
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

Prof. Dr. T. Brown
Department of Chemistry, University of Southampton
Southampton SO17 1BJ (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde vom Biotechnology and Biological Sciences Research Council, vom Engineering and Physical Sciences Research Council (Biomolecular Sciences Programme) und im Rahmen des COST-Programms der EU gefördert. Wir danken dem Committee of Vice-Chancellors and Principals of the Universities of the United Kingdom für einen Overseas Research Student Award und der University of Edinburgh für ein Forschungsstipendium für Y. Chen. Dem Wellcome Trust danken wir für die Bereitstellung von Mitteln für die Molecular-modeling-Rechnungen und Johnson Matthey plc für das benötigte Platin.

2-Methylpyridin) *cis*-[PtCl₂(NH₃)(2-Pic)] **1** (ZD0473), ein neues Pt^{II}-Krebsmedikament, das sich zur Zeit in der klinischen Phase I befindet.^[2,3] Der sterische Effekt von 2-Picolin spielt eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der Geschwindigkeiten von Hydrolyse- und Substitutionsreaktionen mit dem Nucleotid Guanosin-5'-monophosphat (5'-GMP).^[4,5] Infolge einer langsamen Rotation um die Pt-N(2-Pic)-Bindung (0.62 s⁻¹ bei 296 K) und der nicht C₂-symmetrischen Struktur von **1** sind vier Isomere des Bis(GMP)-Addukts möglich, die in gleichen Mengen gebildet werden.^[5] Wie wir hier zeigen, ergeben Reaktionen von **1** mit dem 14mer-DNA-Duplex **2** dagegen vorwiegend ein einziges Stereoisomer, während man bei Reaktionen mit dem Desoxydinucleotid d(GpG) oder dem 14mer-Einzelstrang **2a** nur eine relativ geringe Stereoselektivität beobachtet. Die strukturelle Grundlage für diese ungewöhnlich hohe Stereoselektivität wurde durch NMR-Untersuchungen gefunden.



Reaktionen des Komplexes **1** mit d(GpG) oder dem 14mer-Einzelstrang **2a** im molaren Verhältnis 1:1 (1 mM, pH 6.0, 9 mM Phosphat, 100 mM NaClO₄, H₂O/D₂O 90:10, 298 K) wurden 1D-¹H- und 2D-[¹H,¹⁵N]-HSQC-NMR-spektroskopisch verfolgt. In beiden Fällen führte das GG-Chelat zu vier Kreuzsignalen mit ähnlicher Intensität, was ähnlichen Populationen für die vier möglichen Stereoisomere entspricht: 2-Picolin auf 5'-G oder 3'-G gerichtet und jeweils langsame Rotation um die Pt-N(2-Pic)-Bindung.^[6] Nach Temperaturerhöhung begannen die vier ¹H/¹⁵N-Kreuzsignale für die d(G*G*)-Addukte zu zweien zu koaleszieren, wie man es auch bei den Bis(GMP)-Addukten beobachtet.^[5]

Die Reaktion des Komplexes **1** mit dem Duplex **2** im Verhältnis 1:1 wurde unter denselben Bedingungen untersucht und mit denselben Methoden verfolgt. Nach einer Woche war nur ein größeres Kreuzsignal zu beobachten (Abbildung 1, δ = 4.51/–67.46), das von 90% der Gesamt-

menge der Platinaddukte stammte. Die Signale für H6 (δ = 8.88) und die 2-Methylprotonen (δ = 3.15) des 2-Picolin-Liganden von nicht umgesetztem **1** waren durch zwei neue Signale bei δ = 9.20 bzw. 3.19 ersetzt. Die neuen 2-Picolin-Signale waren breiter als die von freiem **1**, da der 2-Picolin-Komplex durch eine irreversible Bindung an DNA die T₂-Relaxationseigenschaften eines Makromoleküls annimmt. Auch außerhalb des Bereichs, in dem man NMR-Signale für Aren- oder Methylprotonen von DNA erwartet, wurden neue Signale beobachtet; diese ermöglichen weitere Zuordnungen. Wir untersuchten die Eignung von NMR-Verfahren zur Bestimmung der Struktur um den platinierter Bereich des Hauptadduktes herum, obwohl die Gegenwart von Signalen für die in geringeren Mengen vorliegenden Addukte und den freien Duplex **2** die Spektren komplizierte. Ein ¹H-2D-NOESY-NMR-Spektrum (Mischzeit 200 ms) derselben Probe wurde aufgenommen und mit dem des Cisplatin-GG-Bis(chelat)-Adduktes desselben DNA-Duplexes verglichen.^[7] Die wichtigsten aus diesen Daten abgeleiteten ¹H-NMR-Zuordnungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Sie beruhen auf

Tabelle 1. Zuordnungen der wichtigsten ¹H-NMR-Signale für das G*G*-Chelat von **2** mit **1**.

Zuordnung (2-Picolin)	δ	Zuordnung (DNA)	δ
H6	9.20	T6-CH ₃	1.16
H5	7.67	T6-H1'	5.82
H4	8.18	T6-H2'	0.43
H3	7.59	T6-H2''	1.91
2-CH ₃	3.19	T6-H3'	4.69
		T6-H4'	4.00
		G7-H8	8.55
		G8-H8	8.18

den folgenden Beobachtungen: einem eindeutigen starken NOE zwischen G7-H8 und G8-H8 mit ähnlichen chemischen Verschiebungen, wie man sie für das Cisplatin-DNA-Addukt eines DNA-Duplexes beobachtet (Abbildung 2 A),^[7,8] einem NOE zwischen 2-Picolin-H6 und G7-H8, einem Kreuzsignal zwischen einer Resonanz im üblichen H2'/H2''-Bereich und einer bei δ = 0.42, die T6-H2' zuzuordnen ist (gegenüber der von Cisplatin-gebundener DNA, δ = 1.37 für **2**^[7] und δ = 1.40 für einen 12mer-Duplex^[8], erheblich zu niedriger Frequenz verschoben), sowie einem starken Kreuzsignal zwischen 2-Picolin-CH₃ und T6-CH₃, das auch NOEs mit T6-H1' und T6-H2' zeigte. Eine Bestätigung der Zuordnungen der 2-Picolin-Ringprotonen erfolgte durch ein ¹H-2D-DQFCOSY-NMR-Spektrum. Die Zuordnungen von Signalen für T6 wurden weiterhin durch den zwischen T6-H2' und G7-H8 beobachteten NOE bestätigt. Abbildung 2 B zeigt Schnitte durch das 2D-NOESY-Spektrum bei den chemischen Verschiebungen von T6-CH₃, T6-H2' und 2-Picolin-H6. Die wichtigsten Zuordnungen von NOEs in der Nähe des platinierter Bereichs sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Vier Modelle für das GG-Addukt von **2** wurden berechnet durch Andocken von {Pt(NH₃)(2-Pic)}²⁺ an den G₇*G₈*-Teil des 14mer-DNA-Duplexes **2**. Die Struktur des koordinierenden Bereichs beruht auf der des Cisplatin-Addukts.^[7] Die Modelle unterschieden sich wie folgt: 2-Picolin *trans* zu G8

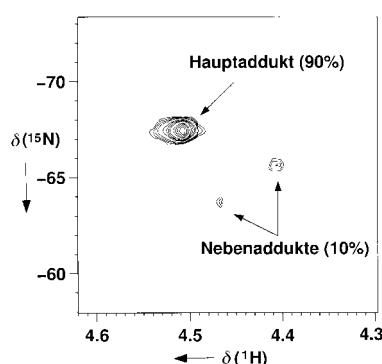


Abbildung 1. 2D-[¹H,¹⁵N]-HSQC-NMR-Spektrum, aufgenommen eine Woche nach der Reaktion von *cis*-[PtCl₂(¹⁵NH₃)(2-Pic)] **1** (1 Moläquivalent) mit dem 14mer-DNA-Duplex **2** (298 K, 100 mM NaClO₄, pH 6.0, 9 mM Phosphatpuffer, H₂O/D₂O 90:10). Die Prozentwerte wurden durch Integration des Hauptsignals und der beiden kleineren Signale erhalten.

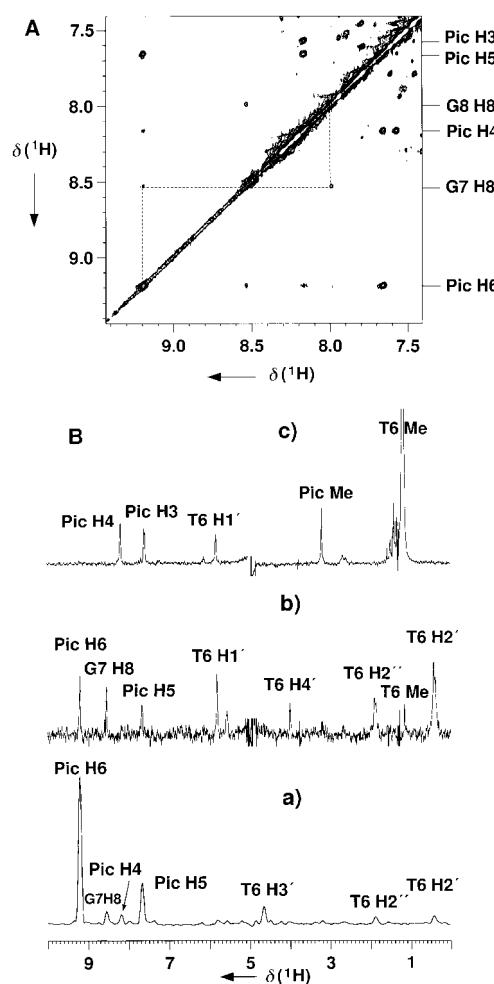


Abbildung 2. A) Vergrößerung des Arenbereichs des 2D-NOESY-NMR-Spektrums (Mischzeit 200 ms) für dieselbe Probe wie in Abbildung 1 in 99.9proz. D₂O. Zuordnungen sind rechts gezeigt (Pic bezeichnet den 2-Methylpyridin-Liganden), und die gestrichelte Linie zeigt die Wechselwirkung von Pic-H6 mit G7-H8 und von G7-H8 mit G8-H8. B) Schnitte durch das 2D-NOESY-Spektrum bei den chemischen Verschiebungen von a) 2-Picolin-H6, b) T6-H2' und c) T6-CH₃, die die NOE-Wechselwirkungen zu anderen Protonen zeigen. Ausführliche Signalzuordnungen und NOE-Informationen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 2. Wichtigste NOEs zwischen 2-Picolin- und DNA-Protonen nach der Bindung von **1** an **2**. Die entsprechenden Abstände in den vier Modellen sind zum Vergleich aufgeführt. Abstände über 5 Å liegen jenseits der Grenze für NOEs und sind mit (–) gekennzeichnet.

Beobachteter NOE 1 → 2	Abstände in den Modellen [Å]			
	3a	3b	3c	3d
H6 → G7-H8	4.45	3.47	5.70(–)	5.15(–)
H6 → T6-H3'	4.88	4.53	7.21(–)	7.06(–)
H6 → T6-H2''	4.98	4.50	7.08(–)	7.02(–)
H6 → T6-H2'	3.33	3.52	5.57(–)	5.88(–)
H5 → T6-H2'	3.78	3.85	7.86(–)	8.09(–)
CH ₃ → T6-CH ₃	8.22(–)	4.03	9.07(–)	5.31(–)
H3 → T6-CH ₃	7.26(–)	2.73	9.66(–)	7.35(–)
H4 → T6-CH ₃	5.42(–)	4.70	9.02(–)	9.15(–)

(3'-G) mit der 2-Methylgruppe entweder zum Phosphat-Rückgrat (Methyl-Out, **3a**) oder zum Zentrum der großen Furche (Methyl-In, **3b**) hin orientiert; 2-Picolin *trans* zu 5'-G, ebenfalls entweder mit Methyl-out- (**3c**) oder Methyl-in-

Orientierung (**3d**; siehe Schema 1). In jedem Fall wurden auf der Basis der in Tabelle 2 gezeigten Daten Grenzen für die Abstände festgelegt, und die Modelle wurden im Bereich der Bis(chelat)-Stelle so minimiert, daß sie diesen Daten genügten. Von den vier Modellen genügte nur das Modell mit 2-Picolin *trans* zu 3'-G mit der Methyl-In-Orientierung (**3b**) allen beobachteten NOEs (Abbildung 3).

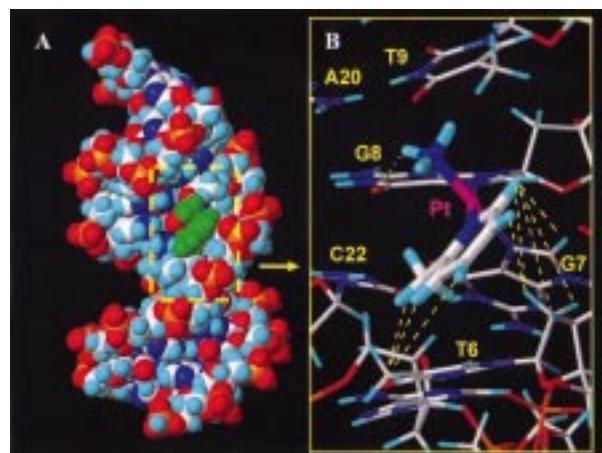


Abbildung 3. A) Kalottenmodell von *cis*-[Pt(NH₃)₂(2-Pic)]-d(ATAG*G*TACATA)-d(TATGTACCATGTAT), wobei *cis*-[Pt(NH₃)₂(2-Pic)]²⁺ grün dargestellt ist. Das genaue Passen und die Ausrichtung des 2-Picolin-Liganden entlang der großen Furche ist zu erkennen. B) Vergrößerte Ansicht des Pt-Bindungsbereichs, bei der NOE-Wechselwirkungen (gelbe gestrichelte Linien, in Tabelle 2 aufgeführt) zwischen 2-Picolin und DNA dargestellt sind. Eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen Pt-NH₃ und O₆ von G8 ist als gelbe punktierte Linie gezeigt. Farbcodes: C: weiß, H: hellblau, N: dunkelblau, O: rot, P: orange, Pt: purpurrot.

Das erste bemerkenswerte Merkmal des Modells **3b** besteht darin, daß der 2-Picolin-Ring genau in die große Furche des DNA-Duplexes hineinpaßt und entlang des Phosphat-Rückgrats liegt (Abbildung 3 A). Bei den Modellen **3c** und **3d**, bei denen der 2-Picolin-Ligand *trans* zu 5'-G mit Methyl-out- oder Methyl-in-Orientierung liegt, befindet sich der 2-Picolin-Ring in einer fast senkrechten Orientierung in bezug auf die Ebenen der benachbarten Nucleotidbasen. Wegen dieser sterischen Hinderung sind die Modelle **3c** und **3d** weit weniger stabil als die mit 2-Picolin *trans* zu 3'-G. Das zweite bemerkenswerte Merkmal ist die Orientierung des 2-Picolin-Rings, der fast senkrecht zur quadratischen Pt-Koordinationsebene liegt (Winkel 100°), wie es auch in der Struktur von **1** im Kristall der Fall ist (103°).^[4] Das Modell **3b** genügt auch mehreren anderen Aspekten der NMR-Daten. Wie in Tabelle 1 gezeigt, ist das T6-H2'-Signal bei $\delta = 0.44$ gegenüber seiner normalen Lage für ein G*G*-DNA-Duplex/Cisplatin-Addukt (gewöhnlich in der Nähe von $\delta = 1.39$) erheblich zu niedrigerer Frequenz verschoben. Aus Abbildung 3B geht hervor, daß T6-H2' für das Molekül **3b** innerhalb von 3 Å direkt unterhalb des Zentrums des 2-Picolin-Rings liegt. Dies ist im Einklang mit starken Abschirmeffekten durch den aromatischen Ringstrom.^[9, 10] Die chemische Verschiebung des NH₃-Signals des platingebundenen Duplexes im ¹H-NMR-Spektrum ist gegenüber der für **1** um $\delta = 0.4$ zu hoher Frequenz verschoben – im Einklang mit einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem NH₃-Ligan-

den von $\{\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{2-Pic})\}^{2+}$ und O6 des DNA-Restes G8 im Modell **3b**. Eine zusätzliche Stabilisierung des Komplexes **3b** ergibt sich möglicherweise aus dem van-der-Waals-Kontakt zwischen der Methylgruppe von 2-Picolin und der T6-Methylgruppe der DNA ($\text{C}\cdots\text{C}: 3.78 \text{ \AA}$).^[11] Dieser Kontakt wird im Methyl-out-Modell **3a** (Abstand zwischen 2-CH₃ und T9-CH₃: 5.13 Å) nicht beobachtet und scheint für die Unterscheidung zwischen den Methyl-in- und den Methyl-out-Modellen wichtig zu sein.

Bei früheren Beschreibungen der stereoselektiven Bildung von Platin-GG-Addukten^[12, 13] war die Selektivität gering und die Orientierung entgegengesetzt (NH_3 *cis* zu 5'-G). Im Falle von *cis*-[PtCl₂(NH₃)(C₆H₁₁NH₂)], einem Metaboliten des oral wirksamen Medikaments JM216, ist der Cyclohexylamin-Ligand bei dem häufigsten platierten G*G*-Stereoisomer (Isomerenverhältnis 2:1) auf 3'-G von Kalbsthymus-DNA gerichtet.^[14] Diese Präferenz wurde zum Teil einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen Pt-NH₃ und dem 5'-Phosphat zugeschrieben. Dasselbe Verhältnis von Orientierungsisomeren (2:1) wurde bei einem 11mer-DNA-Duplex beobachtet, bei dem *cis*-[Pt(NH₃)(4-AminoTEMPO)]²⁺ (TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl) an G*G* gebunden ist.^[15]

Erste kinetische Untersuchungen der Reaktion des Komplexes **1** mit dem Duplex **2** ergaben, daß die Monoqua-Spezies mit 2-Picolin *trans* zu H₂O schneller mit DNA reagiert, und daher ist die Bildung monofunktioneller Addukte mit GN7 *trans* zu 2-Picolin gegenüber solchen mit NH₃, *trans* zu GN7 bevorzugt (Schema 1). Dies ist wahrscheinlich das Ergebnis von ungünstigen sterischen Wechselwirkungen für den Fall, daß sich das 2-Picolin *cis* zu GN7 befindet. Dies

steht im Gegensatz zur Bildung monofunktioneller Addukte von *cis*- und *trans*-[PtCl(NH₃)₂(4-MePy)]⁺, bei denen der Methylsubstituent weiter von der Koordinationsebene entfernt liegt,^[16] und unterstreicht noch einmal die wichtige Rolle der 2-Methylgruppe von **1**, die nahe bei dem Pt-Ion liegt. Monofunktionelle 3'-G-platingebundene Addukte von DNA-Duplexen bilden sich gewöhnlich schneller und unterliegen schneller einem Ringschluß als monofunktionelle 5'-G-Addukte.^[17] Wenn dies auch für Addukte von **1** gilt, würde dies zusammen mit der Präferenz für eine Substitution *trans* zum 2-Picolin erklären, warum das bifunktionelle Addukt mit dem 2-Picolin *cis* zu 5'-G das bevorzugte Produkt ist.

Mehrere Faktoren scheinen für die hohe Stereoselektivität bei Reaktionen des Krebsmedikaments **1** mit dem DNA-Duplex **2** verantwortlich zu sein. Dazu gehören: ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen dem 2-Picolin-Ring und den benachbarten Nucleotidbasen bei den Modellen **3c** und **3d**, eine günstige Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem NH₃-Liganden und O6 von G8 beim Modell **3b** sowie van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen der 2-Picolin-CH₃-Gruppe und der T6 benachbarten CH₃-Gruppe, die beim Modell **3a** fehlen. Sowohl thermodynamische als auch kinetische Faktoren scheinen die Bildung des Komplexes **3b** zu begünstigen. Die hohe Stabilität von **3b** kann bei der Erklärung der fehlenden Kreuzresistenz zwischen **1** und Cisplatin wichtig sein. Eine solche Läsion wird von den Excision-Repair-Systemen in Zellen möglicherweise anders erkannt als bei Cisplatin-DNA-Addukten.^[18, 19]

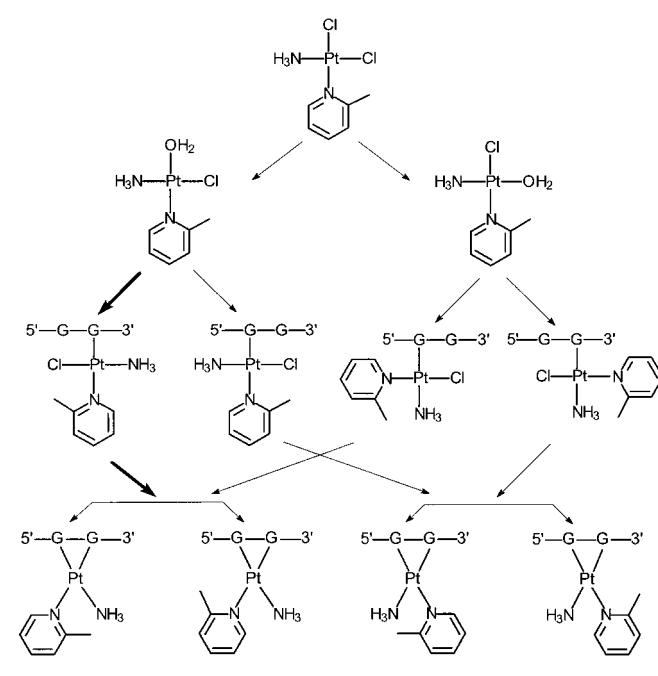
Experimentelles

2-Picolin wurde von Aldrich bezogen. Die Natriumsalze von HPLC gereinigten 14mer-Oligonukleotiden stammen von Oswel (Southampton). *cis*-[PtCl₂(¹⁵NH₃)(2-Pic)] **1** wurde aus *cis*-[PtCl₂(¹⁵NH₃)₂] nach einem ähnlichen Verfahren hergestellt, wie es für Pt^{II}-Komplexe mit gemischten Ammin/Amin-Liganden mit natürlichem Isotopenverhältnis beschrieben wurde.^[20]

Der 14mer-DNA-Duplex **2** wurde durch langsames Abkühlen, ausgehend von 343 K, reassoziert. Die Reaktion von **1** mit **2** wurde in einem molaren Verhältnis von 1:1 (1 mM) in H₂O/D₂O 90:10 (0.5 mL) durchgeführt. Die Proben enthielten 0.1M NaClO₄, um die Ionenstärke konstant zu halten. Bei den Reaktionen wurde Phosphatpuffer (9 mM) verwendet, um den pH-Wert auf 6.0 zu halten. Für Experimente in D₂O wurde die Probe zweimal aus 99.9proz. D₂O gefriergetrocknet und schließlich in 99.9proz. D₂O gelöst.

NMR-Spektren wurden, wie schon früher beschrieben,^[4, 5] auf NMR-Spektrometern der Typen Bruker DMX500 und Varian Unity INOVA600 aufgenommen (¹H-Resonanzfrequenzen 500.13 bzw. 599.842 MHz). 2D-¹H-NOESY-Datensätze wurden sowohl für die Probe mit H₂O/D₂O (90:10) als auch für die Probe mit 99.9proz. D₂O mit einer Mischzeit von 200 ms bei 278 K aufgenommen. 2D-DQFCOSY-Spektren wurden nur für die Probe mit 99.9proz. D₂O erhalten.

Messungen des pH-Werts erfolgten mit einem pH-Meter des Typs Corning 145 (ausgestattet mit einer Aldrich-Mikrokombinationselektrode), das mit Aldrich-Pufferlösungen von pH 4, 7 und 10 geeicht wurde. Die Molecular-modeling-Rechnungen wurden mit Sybyl, Version 6.3 (Tripos Inc.), durchgeführt. DNA-Duplex-Strukturen beruhen auf energieminierten Modellen eines Cisplatin-DNA-Duplexes, die aus NMR-Daten berechnet wurden.^[7] Die Koordinaten der Struktur von **1** im Kristall^[4] wurden verwendet, um das Fragment $\{\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{2-Pic})\}^{2+}$ zum „Andocken“ an DNA aufzubauen. Die Abstände zwischen GN7 und Pt beruhen auf den Kristallkoordinaten des 12mer-DNA-Duplex/Cisplatin-Adduktes.^[21] Vier verschiedene Modelle, die die mögliche Geometrie des endgültigen DNA-Adduktes widerspiegeln, wurden berechnet. Anhand



Schema 1. Reaktionspfade des als Krebsmedikament wirksamen Komplexes **1** mit dem DNA-Duplex **2** (nur G7 und G8 gezeigt). Ladungen der Komplexe sind nicht gezeigt. Ein möglicher bevorzugter Weg zum hauptsächlich vorkommenden GG-Addukt mit dem 2-Picolin-Liganden *cis* zu 5'-G ist durch fettgedruckte Pfeile angezeigt.

einer Berechnung der Abstände zwischen den Protonen aus den NOE-Daten wurden bei jedem Modell Grenzen für diese Abstände festgelegt. Die Abstände wurden für starke, mittlere und schwache NOEs im Bereich 2.5–4.5, 3.0–5.0 bzw. 4.0–5.0 Å festgelegt, jeweils mit Kraftkonstanten von 20 kcal mol⁻¹ Å⁻². Insgesamt acht identifizierbare NOE-Bedingungen für den Abstand zwischen dem 2-Picolin-Ring und dem DNA-Duplex wurden in das Modell eingebaut. Teilstrukturen jedes Modells ($T_6G_7^*G_8T_9 + [Pt(NH_3)(2-Pic)]^{2+}$) wurden einer Energieminimierung mit konjugiertem Gradienten in 200 Schritten unterzogen, damit die Modelle jeweils den Abstandsbedingungen genügen konnten.

Eingegangen am 18. Februar 1999 [Z13053]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2060–2063

Stichwörter: Bioanorganische Chemie · Cytostatika · DNA-Erkennung · Platin · Stereoselektivität

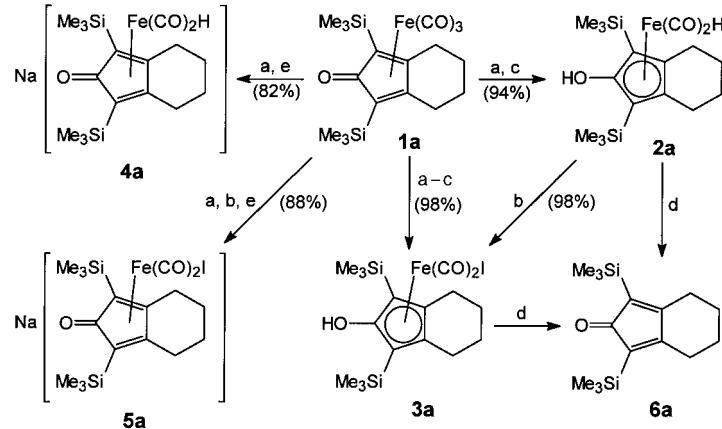
- [1] R. P. Perez, *Eur. J. Cancer* **1998**, *34*, 1535–1542.
- [2] F. I. Raynaud, F. E. Boxall, P. M. Goddard, M. Valenti, M. Jones, B. A. Murrer, M. Abrams, L. R. Kelland, *Clin. Cancer Res.* **1997**, *3*, 2063–2074.
- [3] J. Holford, S. Y. Sharp, B. A. Murrer, M. Abrams, L. R. Kelland, *Br. J. Cancer* **1998**, *77*, 366–373.
- [4] Y. Chen, Z. Guo, S. J. Parsons, P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 672–676.
- [5] Y. Chen, Z. Guo, J. A. Parkinson, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 3577–3585.
- [6] Für d(G*pG*): $\delta(^1\text{H} / ^{15}\text{N}) = 4.61 / -65.68, 4.57 / -65.73, 4.48 / -65.63, 4.46 / -65.31$ (relative Intensitäten: 2:2:3:3). Für **2a**: $\delta(^1\text{H} / ^{15}\text{N}) = 4.84 / -65.12, 4.82 / -65.03, 4.69 / -65.12, 4.65 / -65.25$ (zum Teil mit Signalen für Wasser überlappt, relative Intensitäten: ungefähr 2:2:3:3).
- [7] J. A. Parkinson, Y. Chen, Z. Guo, S. J. Berners-Price, T. Brown, P. J. Sadler, unveröffentlichte Ergebnisse. Das Cisplatin-G*G*-Chelat von **2** hat im wesentlichen die gleichen Strukturmerkmale wie der von Gelasco und Lippard beschriebene platингebundene 12mer-DNA-Duplex d(CCTCTG*G*TCTCC)·(GGAGACCAGAGG).^[8]
- [8] A. Gelasco, S. J. Lippard, *Biochemistry* **1998**, *37*, 9230–9239.
- [9] C. Giessner-Prettre, B. Pullman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1976**, *70*, 578–581.
- [10] J. A. Parkinson, S. E. Ebrahimi, J. H. McKie, K. T. Douglas, *Biochemistry* **1994**, *33*, 8442–8452.
- [11] A. H. Krotz, L. Y. Kuo, T. P. Shields, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3877–3882.
- [12] T. W. Hambley, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 181–223.
- [13] M. J. Bloemink, R. J. Heetebrij, K. Inagaki, Y. Kidani, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4656–4661.
- [14] J. F. Hartwig, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5646–5654.
- [15] S. U. Dunham, S. U. Dunham, C. J. Turner, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5395–5406.
- [16] C. Bauer, T. Peleg-Shulman, D. Gibson, A. H.-J. Wang, *Eur. J. Biochem.* **1998**, *256*, 253–260.
- [17] F. Reeder, Z. Guo, P. del S. Murdoch, A. Corazza, T. W. Hambley, S. J. Berners-Price, J.-C. Chottard, P. J. Sadler, *Eur. J. Biochem.* **1997**, *249*, 370–382.
- [18] T. Matsumoto, K. Endoh, K. Akamatsu, K. Kamisango, H. Mitsui, K. Koizumi, K. Morikawa, M. Koizumi, T. Matsuno, *Br. J. Cancer* **1991**, *64*, 41–46.
- [19] E. Cvitkovic, *Br. J. Cancer* **1998**, *77*, 8–11.
- [20] S. J. Barton, K. J. Barnham, A. Habtemariam, R. E. Sue, P. J. Sadler, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *273*, 8–13.
- [21] P. M. Takahara, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12309–12321.

Demettallierung von Tricarbonyl(cyclopentadienon)eisen-Komplexen durch eine Ligandenaustauschreaktion mit NaOH – Röntgenstrukturanalyse eines Komplexes mit nahezu quadratisch-planar koordiniertem Natrium**

Hans-Joachim Knölker,* Elke Baum,
Helmut Goesmann und Rüdiger Klauss

Die [2+2+1]-Cycloaddition von zwei Alkinen und Kohlenmonoxid in Gegenwart von Pentacarbonyleisen repräsentiert eine nützliche Methode zum Aufbau fünfgliedriger Ringe.^[1, 2] Die Demettallierung der resultierenden Tricarbonyl(η^4 -cyclopentadienon)eisen-Komplexe zu den freien Cyclopentadienonen eröffnet Anwendungen in der organischen Synthese. Diese Transformation wurde durch Oxidation mit Trimethylamin-N-oxid durchgeführt.^[1, 3] Wir beschrieben kürzlich eine neuartige Methode zur Demettallierung von Tricarbonyl(eisen)-Komplexen über einen photochemisch induzierten Austausch der Carbonylliganden mit Acetonitril.^[4] Im folgenden berichten wir über ein alternatives Verfahren für den Ligandenaustausch an Tricarbonyl(η^4 -cyclopentadienon)eisen-Komplexen und die anschließende Demettallierung an der Luft.

Tricarbonyl(η^4 -cyclopentadienon)eisen-Komplexe gehen eine Transformation ein, die analog zur Hieber-Reaktion ist.^[5] Daher führt die Reaktion des Komplexes **1a** mit wässriger NaOH in THF zu einem Gleichgewicht der korrespondierenden Hydridkomplexe **2a** und **4a**, die in einem Verhältnis von ca. 13:1 vorliegen (Schema 1). Tricarbonyl-



Schema 1. a) 1M NaOH/THF (1/2); b) CsH₁₁I; c) H₃PO₄; d) Luft, Tageslicht, Et₂O/THF, Na₂S₂O₃, Kieselgur, 3 h; e) NaH, Et₂O/THF.

[*] Prof. Dr. H.-J. Knölker, Dr. R. Klauss
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee, D-76131 Karlsruhe
Fax: (+49) 721-698-529
E-mail: knoe@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de
Dr. E. Baum, Dr. H. Goesmann
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Engesserstraße, D-76128 Karlsruhe

[**] Übergangsmetall-Komplexe in der organischen Synthese, 51. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Kn 240/5-3) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der BASF AG, Ludwigshafen, für eine großzügige Spende an Pentacarbonyleisen. – 50. Mitteilung: H.-J. Knölker, D. Herzberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3547.