

- Chem. Ind.* **1993**, 404; d) J. F. Nixon, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 145, 201; e) J. F. Nixon, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 319.
- [3] G. Becker, G. Gresser, W. Uhl, *Z. Naturforsch. B* **1981**, 36, 16.
- [4] G. Becker, W. Becker, R. Knebl, H. Schmidt, U. Weber, M. Westerhausen, *Nova Acta Leopold.* **1985**, 59, 55.
- [5] T. Allspach, M. Regitz, G. Becker, W. Becker, *Synthesis* **1986**, 31.
- [6] A. Mack, E. Pierron, T. Allspach, U. Bergsträßer, M. Regitz, *Synthesis* **1998**, 1305.
- [7] a) P. Binger, R. Milczarek, R. Mynott, M. Regitz, W. Rösch, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 645; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 644; b) P. Binger, R. Milczarek, R. Mynott, C. Krüger, H. Tsay, E. Raabe, M. Regitz, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 637.
- [8] P. B. Hitchcock, M. J. Maah, J. F. Nixon, *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1986**, 737.
- [9] P. Binger, B. Biedenbach, R. Schneider, M. Regitz, *Synthesis* **1989**, 960.
- [10] P. Binger, S. Leininger, J. Stannek, B. Gabor, R. Mynott, J. Bruckmann, C. Krüger, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2411; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2227.
- [11] P. Binger, G. Glaser, S. Albus, C. Krüger, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1261.
- [12] P. Binger, S. Leininger, K. Günther, U. Bergsträßer, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 1491.
- [13] R. Milczarek, W. Rüssler, P. Binger, K. Jonas, K. Angermund, C. Krüger, M. Regitz, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 957; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 908.
- [14] P. Binger, S. Stutzmann, J. Stannek, K. Günther, P. Phillips, R. Mynott, J. Bruckmann, C. Krüger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 763.
- [15] P. Binger, G. Glaser, B. Gabor, R. Mynott, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 114; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 81.
- [16] Eine metallassistierte Pentamerisierung von  $t\text{BuC}\equiv\text{P}$  zu einem metallfreien Pentamer wurde von U. Zenneck et al. ausgehend von ( $\eta^4$ -1-Methylnaphthalin)( $\eta^6$ -toluol)eisen beschrieben: D. Hu, H. Schäufele, H. Pritzkow, U. Zenneck, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 929; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 900; D. Böhm, D. Hu, U. Zenneck, *Phosphorus Sulfur Silicon* **1993**, 77, 5.
- [17] a) M. Scheer, K. Schuster, T. A. Budzichowski, M. H. Chisholm, W. E. Streib, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1671; b) M. Scheer, P. Kramkowski, K. Schuster, *Organometallics* **1999**, 18, 2874; c) P. Kramkowski, G. Baum, U. Radius, M. Kaupp, M. Scheer, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2890.
- [18] Daten zur Röntgenstrukturanalyse von  $2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8$ : IPDS der Firma Stoe,  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ ), Lösung mit Direkten Methoden, Methode der kleinsten Fehlerquadrate, alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden in idealisierten Positionen fixiert und als Reitermodell isotrop verfeinert.  $\text{C}_{63}\text{H}_{55}\text{O}_{13}\text{P}_3\text{W}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_8$ ,  $M_r = 1818.60$ , Kristallgröße  $0.45 \times 0.19 \times 0.08 \text{ mm}^3$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$  (Nr. 2);  $a = 15.985(3)$ ,  $b = 16.797(3)$ ,  $c = 17.358(4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.99(3)$ ,  $\beta = 111.35(3)$ ,  $\gamma = 116.62(3)^\circ$ ,  $T = 200(1) \text{ K}$ ,  $Z = 2$ ,  $V = 3788.5(13) \text{ \AA}^3$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.594 \text{ Mg m}^{-3}$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 47.05 \text{ cm}^{-1}$ , 13638 unabhängige Reflexe ( $2\theta_{\text{max}} = 53^\circ$ ), davon 12004 beobachtet mit  $F_o = 4\sigma(F_o)$ ; 900 Parameter,  $R_1 = 0.0361$ ,  $wR_2 = 0.1069$ ; Lösung und Verfeinerung der Struktur mit den Programmen SHELXS-86<sup>[28a]</sup> und SHELXL-93<sup>[28b]</sup>. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur-faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-125116“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [19] Für siebenfach koordinierte W-Atome vgl. auch: K. W. Chiu, D. Lyons, G. Wilkinson, M. Thornton-Pett, M. B. Hursthouse, *Polyhedron* **1983**, 2, 803; R. M. Laine, R. E. Moriarty, R. Bau, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1402; G. Huttner, J. Borm, L. Zsolnai, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 304, 309.
- [20] M. J. Aroney, I. E. Buys, M. S. Davies, T. W. Hambley, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 2827.
- [21] R. Appel in *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry* (Hrsg.: M. Regitz, O. J. Scherer), Thieme, Stuttgart **1990**, S. 157.
- [22] J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter in *Anorganische Chemie: Prinzipien von Struktur und Reaktivität*, de Gruyter, Berlin, **1995**, S. 1164.
- [23] A. Simon, H. Borrmann, J. Horakh, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 1235.
- [24] P. Kramkowski, M. Scheer, G. Baum, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 553, 511.
- [25] M. Scheer, K. Schuster, U. Becker, *Phosphorus Sulfur Silicon* **1996**, 109–110, 141.
- [26] J. Grobe, D. Le Van, B. Lüth, M. Hegemann, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2317.
- [27] G. Becker, W. Schwarz, N. Seidler, M. Westerhausen, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1992**, 612, 72.
- [28] a) G. M. Sheldrick, *SHELXS-86*, Universität Göttingen, **1986**; b) G. M. Sheldrick, *SHELXL-93*, Universität Göttingen, **1993**.

## Spezifische Spaltung von RNA-Dinucleotiden durch eine synthetische dreikernige Metall(II)-Phosphodiesterase auf Calix[4]aren-Basis\*\*

Peter Molenveld, Johan F. J. Engbersen\* und David N. Reinhoudt\*

Professor H. C. Beyerman zum 80. Geburtstag gewidmet

Phosphodiesterasen wie die Nuclease P1 verfügen im aktiven Zentrum über drei zweiwertige Metallionen (z. B.  $\text{Zn}^{\text{II}}$ ), um die Hydrolyse von Phosphodiester-Bindungen in Nucleotiden wie RNA und DNA zu katalysieren.<sup>[1]</sup> Synthetische Katalysatoren, die die RNA selektiv an bestimmten Stellen spalten, sind z. B. für zukünftige Anwendungen in der Gentechnologie von Interesse.<sup>[2, 3]</sup> Es gibt mehrere einkernige Komplexe von dreiwertigen Metallionen<sup>[3, 4]</sup> (z. B. Lanthanoid(III) und  $\text{Co}^{\text{III}}$ ), die RNA effizient spalten, weil sie stark Lewis-sauer sind. Wie in vorhergehenden Untersuchungen gezeigt, weisen einkernige und sogar zweikernige  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Komplexe<sup>[2, 5, 6]</sup> im allgemeinen bei der RNA-Spaltung nur eine mäßige katalytische Aktivität auf. Kürzlich konnten wir zeigen, daß synthetische zwei- und dreikernige<sup>[7]</sup> Metall-Phosphodiesterasen auf Calix[4]aren-Basis<sup>[8]</sup> eine sehr hohe katalytische Aktivität in der Umesterung des RNA-Modellsubstrats 2-Hydroxypropyl-*p*-nitrophenylphosphat (HPNP) aufweisen.<sup>[6, 9, 10]</sup>

Wir berichten hier, daß **1**- $\text{Zn}_3$  effizient die Spaltung von RNA-Dinucleotiden (3',5'-NpN) durch die kooperative Wirkung der  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Zentren mit großer Steigerung der Geschwindigkeit und beachtlicher Selektivität für Nucleobasen katalysiert. Der Hetero-Dreikernkomplex **1**- $\text{Zn}_2\text{Cu}$  ist sogar noch aktiver; er ahmt eine Phosphodiesterase mit einem hetero-

[\*] Prof. Dr. J. F. J. Engbersen, Prof. Dr. D. N. Reinhoudt, Dr. P. Molenveld  
Laboratory of Supramolecular Chemistry and Technology  
MESA<sup>+</sup> Research Institute, University of Twente  
P.O. Box 217, NL-7500 AE Enschede (Niederlande)  
Fax: (+31) 53-489-4645  
E-mail: smct@ct.utwente.nl

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Council for Chemical Sciences of the Netherlands Organization for Scientific Research (CW-NWO) unterstützt. Wir danken Dr. F. C. J. M. van Veggel (Molecular Modeling) sowie Dr. F. Venema und Dr. H. van Schijndel von Organon Teknika BV für ihre Hilfe bei einführenden Experimenten mit RNA-Oligonucleotiden.

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

dreikernigen Metallcluster mit einem  $Zn^{II}$ -Zentrum im aktiven Zentrum nach.<sup>[1]</sup>

Die katalytische Spaltung der RNA-Dinucleotide 3',5'-NpN (0.09 mM) durch die Komplexe **1-M<sub>3</sub>** (0.9 mM) wurde in 35proz. EtOH/20 mM HEPES-Puffer<sup>[11]</sup> bei 50 °C durchgeführt und durch HPLC verfolgt. Die Bildung der cyclischen Ribonucleosid-Monophosphate (2',3'-cNMP) und der entsprechenden Nucleoside zeigt, daß die RNA-Dinucleotide durch intramolekulare Umesterung der Hydroxygruppe an der 2'-Position gespalten werden.<sup>[12]</sup> Die katalytische Aktivität von **1-Zn<sub>3</sub>** wurde für eine Reihe von RNA-Dinucleotiden gemessen: GpG, UpU, CpC, GpA, ApG und ApA (Tabelle 1). Der dreikernige Komplex **1-Zn<sub>3</sub>** zeigt eine sehr hohe katalytische Aktivität; die Erhöhung der Geschwindigkeit

Tabelle 1. Beobachtete Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung ( $k_{\text{obs}}/10^5 \text{ s}^{-1}$ ) für die Spaltung von RNA-Dinucleotiden.<sup>[a]</sup>

Substrat	<b>1-Zn<sub>3</sub></b>	<b>1-Zn<sub>2</sub>Cu</b>	<b>1-Cu<sub>3</sub></b>	<b>2-Zn<sub>2</sub></b>	<b>3-Zn</b>
GpG	72	88	28	0.45	— <sup>[b]</sup>
UpU <sup>[c]</sup>	8.5	13	1.2	0.45	0.56
CpC	6.1	7.1	1.9	0.58	— <sup>[b]</sup>
GpA	4.6	5.9	— <sup>[b]</sup>	— <sup>[b]</sup>	— <sup>[b]</sup>
ApG	2.7	2.4	— <sup>[b]</sup>	— <sup>[b]</sup>	— <sup>[b]</sup>
ApA <sup>[d]</sup>	0.44	0.46	0.47	0.28	0.31

[a] In 35proz. EtOH/20 mM HEPES (pH 8.0) bei 50 °C; [Substrat] = 0.09 mM; [**1-Zn<sub>3</sub>**] = [**1-Cu<sub>3</sub>**] = [**2-Zn<sub>2</sub>**] = 0.9 mM; **1-Zn<sub>2</sub>Cu** ist ein statistisches Gemisch von [**1**] = 0.9 mM, [Zn] = 1.8 mM und [Cu] = 0.9 mM;<sup>[15]</sup> [**3-Zn**] = 2.7 mM. [b] Nicht bestimmt. [c]  $k_{\text{uncat}} \approx 9.8 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ .<sup>[5b]</sup> [d]  $k_{\text{uncat}} \approx 1.7 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ .<sup>[13]</sup>

gegenüber den unkatalysierten Reaktionen liegt im Bereich von  $10^4$ – $10^5$ .<sup>[5b, 13]</sup> Zudem ist **1-Zn<sub>3</sub>** als echter Katalysator anzusehen, weil er einen Turnover aufweist. Ein dreifacher Überschuß UpU wird vollständig umgesetzt, während eine Referenzlösung von UpU ohne Katalysator unangetastet bleibt. Für unterschiedliche Nucleobasen in den Dinucleotiden wurden überraschenderweise große Unterschiede in der Geschwindigkeit beobachtet: GpG  $\gg$  UpU  $\gg$  ApA (siehe unten).

Die Abhängigkeit der Geschwindigkeit vom pH-Wert für die durch **1-Zn<sub>3</sub>** katalysierte Spaltung von UpU zeigt sich in einer glockenförmigen Kurve mit einem Optimum bei pH 8. Der scheinbare  $pK_a$ -Wert für ein an  $Zn^{II}$  gebundenes Wassermolekül in **3-Zn** ist 7.9;<sup>[9]</sup> der Wert für **1-Zn<sub>3</sub>** ist aufgrund von hydrophoben und kooperativen Effekten geringer.<sup>[9, 10]</sup> Deshalb ist es wahrscheinlich, daß bei pH 8 ein oder zwei  $Zn^{II}$ -Zentren in **1-Zn<sub>3</sub>** durch ein Hydroxidion komplexiert sind. Der dreikernige Komplex **1-Zn<sub>3</sub>** ist bei der Spaltung von CpC, UpU und GpG um den Faktor 10, 19 bzw. 160 reaktiver als der zweikernige Komplex **2-Zn<sub>2</sub>**. Diese Unterschiede in der Aktivität sind wesentlich größer als die bei der durch **1-Zn<sub>3</sub>** und **2-Zn<sub>2</sub>** katalysierten Umesterung des *p*-Nitrophenyl-aktivierten Phosphatdiesters HPNP (Faktor 1.4).<sup>[9]</sup> Dies kann nur durch zusätzliche katalytische Effekte erklärt werden, die aus dem dritten  $Zn^{II}$ -Zentrum bei der Umesterung der RNA-Dinucleotide herrühren. Da die Basizität der Alkanolat-Abgangsgruppe in einem RNA-Dinucleotid wesentlich höher ist, kann eines der katalytischen Zentren von **1-Zn<sub>3</sub>** diese Abgangsgruppe stabilisieren.

Bisher wurden in aktiven Zentren von Phosphodiesterasen keine  $Cu^{II}$ -Ionen gefunden, sie zeigen aber in abiotischen Katalysatoren im allgemeinen eine höhere Hydrolyseaktivität.<sup>[10, 14]</sup> Während **1-Zn<sub>3</sub>** seinem Analogon **1-Cu<sub>3</sub>** überlegen ist (mit Ausnahme des Falles von ApA), zeigt ein statistisches Gemisch von **1**, zwei Äquivalenten  $Zn^{II}$  und einem Äquivalent  $Cu^{II}$  – aus dem das hetero-dreikernige Analogon **1-Zn<sub>2</sub>Cu** als Hauptspezies gebildet wird<sup>[15]</sup> – eine höhere Aktivität (Tabelle 1, Abbildung 1). Dies kann an der Synergie der bevorzugten Eigenschaften<sup>[9, 10]</sup> von  $Zn^{II}$  beim Binden ( $K_{\text{ass}}$ )<sup>[16]</sup> und von  $Cu^{II}$  bei der Umsetzung ( $k_{\text{cat}}$ ) des Phosphatdiester-Substrats liegen.

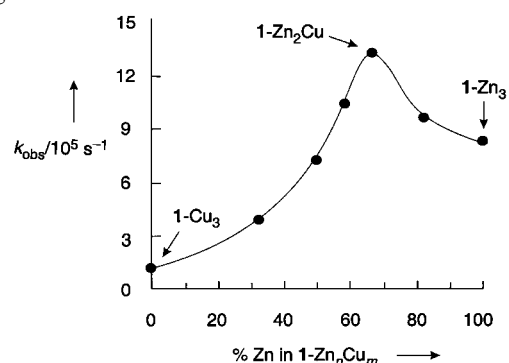
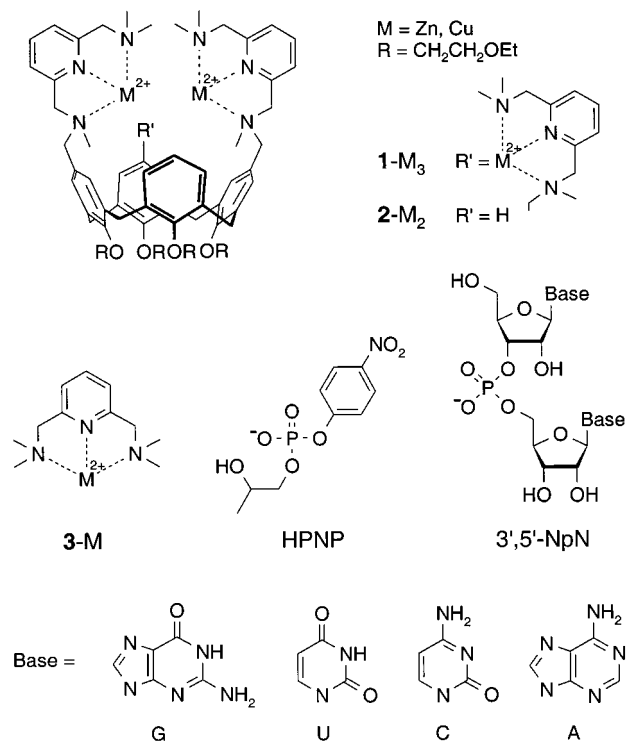


Abbildung 1. Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Spaltung von UpU, katalysiert durch **1-Zn<sub>n</sub>Cu<sub>m</sub>** ( $n + m = 3$ ), von der relativen Konzentration von  $Zn(ClO_4)_2$  in bezug zur Gesamtkonzentration von  $M(ClO_4)_2$  ( $M = Zn, Cu$ ; 2.7 mM) bei einer konstanten Konzentration des Liganden **1** (0.9 mM) in 35proz. EtOH/20 mM HEPES-Puffer (pH 8.0) bei 50 °C. Bei der maximalen Geschwindigkeit ist **1-Zn<sub>2</sub>Cu** die Hauptspezies in Lösung.<sup>[15]</sup>

Die katalytischen Aktivitäten der dreikernigen Komplexe hängen von der Struktur der Nucleobasen in den RNA-Dinucleotiden ab. Die Aktivität von **1-Zn<sub>3</sub>** bei der Spaltung von GpG ist um den Faktor 8.5 höher als die für UpU und



sogar um den Faktor 160 höher als die für ApA. Die gemischten Dinucleotide GpA und ApG sind ebenfalls reaktiver als ApA, aber sie sind weit weniger reaktiv als GpG. Es scheint, daß eine Adenylnucleobase in einem RNA-Dinucleotid die Aktivität des Katalysators **1-M<sub>3</sub>** verringert. Der Vergleich der Aktivität von **1-Zn<sub>3</sub>** mit der der Referenzkomplexe **2-Zn<sub>2</sub>** und **3-Zn** zeigt, daß bei der Spaltung von ApA die drei Metallzentren in **1-M<sub>3</sub>** bei der Katalyse nicht kooperieren (Tabelle 1). Dies wurde durch die Messung der Geschwindigkeiten in Abhängigkeit von der Konzentration des Katalysators **1-Zn<sub>3</sub>** bestätigt (Abbildung 2). Für ApA steigt die Geschwindigkeit linear mit der Katalysatorkonzentration. Die geringe Steigung ( $k_2 = 4.3 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) deutet darauf hin, daß nur kleine Mengen eines reaktiven

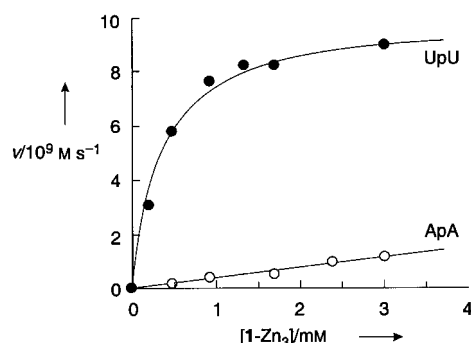


Abbildung 2. Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Spaltung von UpU und ApA (0.09 mM) von der Konzentration von **1-Zn<sub>3</sub>** in 35proz. EtOH/20 mM HEPES (pH 8.0) bei 50 °C. Für die Ausgleichskurve für die Spaltung von UpU lag eine Michaelis-Menten-Gleichung mit  $K_m = 0.34 \text{ mM}$  und  $k_{\text{cat}} = 1.1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  zugrunde. Für die Ausgleichskurve für die Spaltung von ApA wurde ein Geschwindigkeitsgesetz zweiter Ordnung mit  $k_2 = 4.3 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  angenommen.

Katalysator-Substrat-Komplexes gebildet werden. Die sehr reaktiven Substrate UpU (Abbildung 2) und GpG zeigen Sättigungskinetiken, was ein starkes Binden an den Katalysator **1-Zn<sub>3</sub>** bedeutet. Die Sättigungskurven gehorchen Michaelis-Menten-Kinetiken und wurden durch Eady-Hofstee-Auftragungen analysiert. Obwohl die Bindungskonstante ( $K_{\text{ass}}$ ) für GpG ( $7.7 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ ) um den Faktor 3.8 niedriger ist als für UpU ( $29 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ ), ist  $k_{\text{cat}}$  um den Faktor 16.4 größer (GpG:  $18 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ; UpU:  $1.1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ). Diese Untersuchungen zeigen, daß die höhere Aktivität in den Reaktionen von GpG und UpU gegenüber ApA ihre Ursache in der verstärkten Bindung an **1-Zn<sub>3</sub>** hat. Die höhere Reaktivität von GpG verglichen mit UpU tritt aufgrund einer höheren Umsatzgeschwindigkeit auf.

Die reaktivsten Nucleotide, GpG und UpU, haben eine saure Amid-NH-Gruppe, die durch einen an  $\text{Zn}^{\text{II}}$  gebundenen Hydroxoliganden deprotoniert werden kann. Das entstehende anionische Stickstoffatom kann an das Zn-Zentrum koordinieren unter Bildung eines stabilen Nucleobase- $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Komplexes.<sup>[17]</sup> Auf diesem Weg könnte eines der  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Zentren die RNA-Dinucleotide innerhalb des katalytischen Zentrums orientieren (Abbildungen 3 und 4). Folglich können die beiden verbleibenden  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Zentren die Phosphorylgruppe durch eine doppelte Lewis-Säure-Koordination aktivieren.

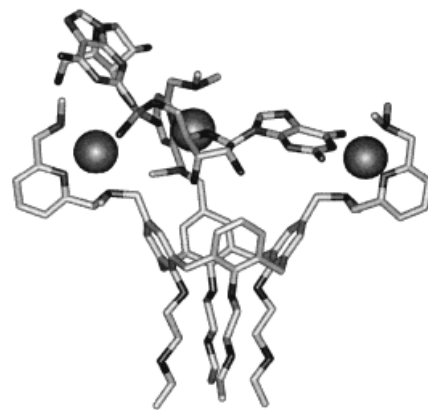


Abbildung 3. Computer-Modell von einem Komplex aus dem Katalysator **1-Zn<sub>3</sub>** und dem Substrat GpG, gebildet durch Koordination der Phosphorylgruppe und einer deprotonierten Guanodin-Gruppe an  $\text{Zn}^{\text{II}}$ . Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt.

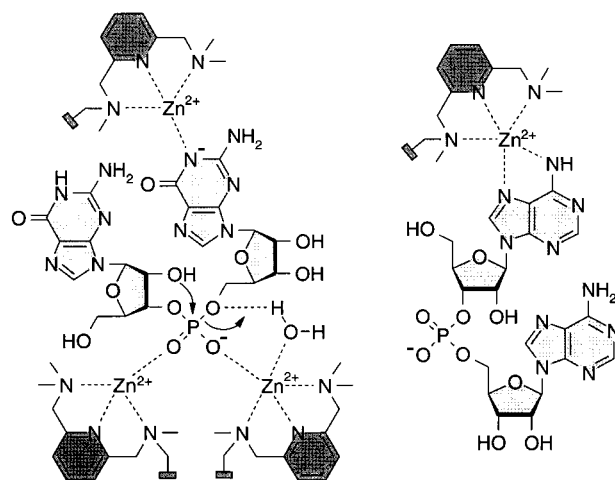


Abbildung 4. Schematische Darstellung von möglichen Bindungsarten von RNA-Dinucleotiden an **1-Zn<sub>3</sub>**. Links: Mechanismus für die GpG-Spaltung. Rechts: unproduktive Bindungsart für ApA.

Die Eliminierung der Abgangsgruppe kann durch die Protonierung durch ein an  $\text{Zn}^{\text{II}}$  gebundenes Wassermolekül unterstützt werden. Die Spezifität für GpG gegenüber UpU könnte von der – bedingt durch die unterschiedlichen Größen der Nucleobasen – geeigneteren Form herrühren. Die Adenylgruppe hat mehrfache Metallionen-Bindungsstellen, darunter eine zweizählige Bindungsstelle, die aus den Stickstoffatomen an den 6- und 7-Positionen gebildet wird. Die zweifache Koordination einer Adenylgruppe des Substrats führt zu einer anderen, weniger günstigen Orientierung des Substrats innerhalb des Katalysators **1-Zn<sub>3</sub>**, verglichen mit dem einfachen Binden einer deprotonierten Uracyl- oder Guanin-Gruppe (Abbildung 4).

Erste Experimente mit einer 24mer-RNA<sup>[18]</sup> ergaben, daß **1-Zn<sub>3</sub>** und **1-Zn<sub>2</sub>Cu** katalytische Aktivität bei der Spaltung von RNA-Oligonucleotiden aufweisen. Dieser Befund öffnet Möglichkeiten für die sequenzselektive Spaltung von RNA.<sup>[2, 3]</sup>

#### Experimentelles

Die Synthese und Charakterisierung der Komplexe **1-M<sub>3</sub>**, **2-M<sub>2</sub>** und **3-M** (M = Zn, Cu) wurde bereits beschrieben.<sup>[9]</sup> Lösungen für die kinetischen

Messungen wurden durch Zugabe von bis zu 35 % (v/v) EtOH zu einer 20 mm wäßrigen Pufferlösung, die mit NaOH auf den gewünschten pH-Wert eingestellt wurde, hergestellt.<sup>[11]</sup> Aliquote des Reaktionsgemisches wurden durch Umkehrphasen-HPLC (Waters) mit 10 mm KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 4.7 oder pH 5.5) und MeOH/H<sub>2</sub>O (3:2) als Eluens analysiert (1.0 mL min<sup>-1</sup>); die Detektion von Guanosin, Uridin, Cytidin und Adenosin erfolgte bei  $\lambda = 254, 260, 272$  bzw. 260 nm. In einem typischen Experiment wurden der Ligand **1** (10  $\mu$ L, 50 mm in EtOH) und M(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (30  $\mu$ L, 50 mm in Wasser) zu 0.5 mL der Pufferlösung gegeben und bei 50 °C thermostatisiert. Nach einigen Minuten zum Äquilibrieren wurde 3',5'-NpN (10  $\mu$ L, 5 mm in Wasser) injiziert. Aliquote (20  $\mu$ L) des Reaktionsgemisches wurden mit einem Überschuß Tris(2-aminomethyl)amin (20  $\mu$ L, 50 mm in EtOH) versetzt und durch HPLC analysiert (2.0- $\mu$ L-Injektion, 25 min Elution). Anfangsgeschwindigkeiten wurden durch Analyse von mindestens vier Aliquoten bestimmt (<10 % Umsatz). Die Konzentration des gebildeten Nucleosids wurde mit einer Kalibrierungskurve aus kommerziell erworbenen Nucleosiden bestimmt (Korrelationskoeffizient > 0.95). Die beobachteten Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung  $k_{\text{obs}}$  [s<sup>-1</sup>] wurden aus den Anfangsgeschwindigkeiten berechnet (Korrelationskoeffizient > 0.95).

Eingegangen am 24. März,

veränderte Fassung am 5. Juli 1999 [Z13208]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3189–3192

**Stichwörter:** Calixarene • Enzymmimetika • RNA • Umesterungen • Zink

- [1] N. Sträter, W. N. Lipscomb, T. Klabunde, B. Krebs, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2158; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2024; b) D. E. Wilcox, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2435.
- [2] S. Matsuda, A. Ishikubo, A. Kuzuya, M. Yashiro, M. Komiyama, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3285.
- [3] a) B. N. Trawick, A. T. Daniher, J. K. Bashkin, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 939; b) A. De Mesmaeker, R. Häner, P. Martin, H. E. Moser, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 366; c) M. Komiyama, *J. Biochem.* **1995**, 118, 665.
- [4] M. Komiyama, Y. Matsumoto, H. Takahashi, T. Shiiba, H. Tsuzuki, H. Yajima, M. Yashiro, J. Sumaoka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 691, zit. Lit.
- [5] a) M. Yashiro, A. Ishikubo, M. Komiyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1793; b) W. H. Chapman, Jr., R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5462; c) F. Chu, J. Smith, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 5689.
- [6] P. Molenveld, S. Kapsabelis, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2948.
- [7] M. Yashiro, A. Ishikubo, M. Komiyama, *Chem. Commun.* **1997**, 83.
- [8] a) „Calixarenes“: C. D. Gutsche in *Monographs in Supramolecular Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**; b) V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 713; c) A. F. Danil de Namor, R. M. Cleverley, M. L. Zapata-Ormachea, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2495.
- [9] P. Molenveld, W. M. G. Stikvoort, J. F. J. Engbersen, H. Kooijman, A. L. Spek, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3896.
- [10] P. Molenveld, J. F. J. Engbersen, H. Kooijman, A. L. Spek, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6726, zit. Lit.
- [11] Weil die Calix[4]arene in reinem Wasser unlöslich sind, wurde EtOH als Cosolvens zugegeben. Der im Text diskutierte pH-Wert bezieht sich auf den pH-Wert des wäßrigen Anteils des Reaktionsgemisches vor der Verdünnung mit EtOH.
- [12] Die Ribonucleosid-Monophosphate 2'-NMP und 3'-NMP wurden im Reaktionsgemisch identifiziert. Dieser Befund zeigt, daß 1-M<sub>3</sub> auch bei der Hydrolyse der cyclischen Monophosphate 2',3'-cNMP katalytisch aktiv ist.
- [13] M. Komiyama, K. Yoshinari, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2155.
- [14] a) M. Wall, R. C. Hynes, J. Chin, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1633; b) M. J. Young, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10577; c) S. Liu, Z. Luo, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2794; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2678.

- [15] Unter der Annahme, daß die Metallionen und **1** nur als komplexierte Spezies innerhalb eines dreikernigen Komplexes 1-M<sub>3</sub> und das Binden des zweiten und dritten Metallions unabhängig vom Inhalt der Liganden in 1-M und 1-M<sub>2</sub> ist, ist 1-Zn<sub>2</sub>Cu theoretisch mit 44 % in einem statistischen Gemisch zusammen mit 1-Zn<sub>3</sub> (30 %), 1-ZnCu<sub>2</sub> (22 %) und 1-Cu<sub>3</sub> (4 %) vorhanden. Zudem können zwei Komplexe mit der Zusammensetzung 1-Zn<sub>2</sub>Cu (44 %) existieren, also 1-ZnZnCu und 1-ZnCuZn mit theoretischen Mengen von 29 und 15 %. Wenn man die katalytische Aktivität von reinem 1-ZnZnCu oder 1-ZnCuZn gegenüber 1-Zn<sub>3</sub> betrachtet, dann ist die verstärkte Aktivität viel höher als um den für 1-Zn<sub>2</sub>Cu in Tabelle 1 und Abbildung 1 gezeigten Faktor von 1.3.
- [16] A. E. Martell, R. M. Smith, *Critical Stability Constants*, Vol. 2, Plenum, New York, **1974**.
- [17] a) E. Kimura, T. Koike, *Chem. Commun.* **1998**, 1495; b) K. Weis, M. Rombach, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 2470; c) H. Sigel, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 255; d) H. Sigel, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 2066.
- [18] Eine synthetische RNA: 5'-NH<sub>2</sub>-GAAUGGGAUAGAGUG-CAUCCAGUG-3'.

## Gold(II)- und Gold(0)-Komplexe mit Makrocyclen auf Phosphininbasis\*\*

Nicolas Mézailles, Narcis Avarvari, Nicole Maigrot, Louis Ricard, François Mathey,\* Pascal Le Floch,\* Laurent Cataldo, Théo Berclaz und Michel Geoffroy\*

Bei den weitaus meisten Goldkomplexen (metallorganischen, Koordinations- und katalytisch aktiven Verbindungen) hat das Metallzentrum eine Oxidationszahl von +1 bis +3.<sup>[1]</sup> Monomere Komplexe mit nullwertigem Gold konnten – wie die entsprechenden Spezies mit den anderen Elementen der 11. Gruppe des Periodensystems (Cu- oder Ag-Komplexe)<sup>[2]</sup> – lange Zeit nicht isoliert werden und sind immer noch als selten anzusehen.<sup>[3]</sup> Auf jeden Fall scheinen diese Gold(0)-Komplexe thermodynamisch zu instabil zu sein, um in chemischen Umsetzungen verwendet werden zu können. Die Carbonylderivate [Au(CO)<sub>n</sub>] ( $n = 1–3$ ) wurden mit kryochemischen Verfahren hergestellt und in einer Matrix bei tiefen Temperaturen identifiziert; sie zersetzen sich oberhalb von 77 K.<sup>[4]</sup> Daher ist die Synthese neuer und stabilerer Au<sup>0</sup>-Spezies ein aktuelles, aber auch schwieriges Forschungsgebiet.

[\*] Prof. F. Mathey, Dr. P. Le Floch, Dr. N. Mézailles, Dr. N. Avarvari, Dr. N. Maigrot, Dr. L. Ricard  
Laboratoire „Hétéroéléments et Coordination“  
Ecole Polytechnique  
F-91128 Palaiseau Cedex (Frankreich)  
Fax: (+33)1-69-33-39-90  
E-mail: lefloch@mars.polytechnique.fr  
Prof. M. Geoffroy, Dr. L. Cataldo, Dr. T. Berclaz  
Département de Chimie Physique  
Université de Genève  
30 Quai Ernest Ansermet, CH-1211 Genève 4 (Schweiz)  
Fax: (+41)22-702-61-03  
E-mail: michel.geoffroy@chiphys.unige.ch

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom CNRS, von der Ecole Polytechnique und vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gefördert.