

braune, klare Lösung bildete. Die Gelbildung verlief innerhalb 1 h. Nach 36 h wurde das Gel vorsichtig unter vermindertem Druck getrocknet. Das getrocknete Gel wurde pulverisiert und gründlich mit MeOH, THF und Et₂O gewaschen. Die erhaltenen, rosaroten Silica wurden bei -20°C gelagert. FT-IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2011 cm⁻¹ (CO); ³¹P-MAS-NMR (121.4 MHz, NH₄H₂PO₄ (δ = 0.8)): δ = 38 (br., Phosphan), 26 (br., etwas Phosphan-oxid), 51 (protoniertes Phosphan).

Die Experimente zum Recycling wurden wie folgt durchgeführt. Ein 50-mL-Edelstahlautoklav, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer, einem Substratgefäß, einer Kühlschleife und einem Probenablauf, wurde mit 1 g Silica, das 1×10^{-5} mol Rhodiumkatalysator enthielt, in 10 mL Toluol und 1 mL *n*-Propanol beschickt. Die Suspension wurde 1 h bei 80°C unter 20 bar CO/H₂ (1/1) inkubiert. Ein Gemisch aus 1 mL 1-Octen und 1 mL Decan in 3 mL Toluol wurde zugegeben, und der CO/H₂-Druck wurde auf 50 bar erhöht. Das Gemisch wurde 24 h gerührt. Der Autoklav wurde auf 10°C abgekühlt und der Druck auf 1.8 bar vermindert. Bei diesem geringen Überdruck wurde die Flüssigkeit mit einer 1.2-mm-Spritze langsam vom Katalysator entfernt. Nachdem der Katalysator mit 5 mL Toluol gewaschen worden war, wurden 10 mL Toluol zugegeben und der Druck auf 20 bar erhöht. Schließlich wurde das Gemisch auf 80°C erhitzt und der zweite Zyklus durchgeführt.

Eingegangen am 4. Juni 1999 [Z13513]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3231–3235

Stichwörter: Hydroformylierungen • Immobilisierungen • Rhodium • Sol-Gel-Verfahren

- [1] B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
- [2] E. G. Kuntz, *CHEMTECH* **1987**, 570–575.
- [3] F. R. Hartley, *Supported Metal Complexes. A New Generation of Catalysts*, Reidel, Dordrecht, **1985**.
- [4] W. A. Herrmann, B. Cornils, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1074–1095; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1048–1067.
- [5] C. M. Ingersoll, F. V. Bright, *CHEMTECH* **1997**, 26–31.
- [6] E. Lindner, M. Kemmler, H. A. Mayer, P. Weger, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 348–361.
- [7] E. Lindner, T. Schneller, F. Auer, P. Weger, H. A. Mayer, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1833–1845.
- [8] M. T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 373; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 301–302.
- [9] S. Wieland, P. Panster, *Catal. Org. React.* **1994**, 62, 383–392.
- [10] J. Blum, A. Rosenfeld, N. Polak, O. Israelson, H. Schumann, D. Avnir, *J. Mol. Catal.* **1996**, 107, 217–223.
- [11] C. P. Casey, G. T. Whiteker, M. G. Melville, L. M. Petrovich, J. A. Gavey, D. R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5535–5543.
- [12] M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, 14, 3081–3089.
- [13] L. A. van der Veen, M. D. K. Boele, F. R. Bregman, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, H. Schenk, C. Bo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11616–11626.
- [14] Die Synthesen von Siloxantphos **A** und SiloxPNP **C** werden an anderer Stelle veröffentlicht.
- [15] ³¹P-NMR (121.4 MHz, D₂O, H₃PO₄): [Rh(Xantphos)(acac)CO]: δ = 13 (d, J_{P-Rh} = 94 Hz); [Rh(Xantphos)CO]⁺: δ = 37 (d, J_{P-Rh} = 121 Hz).
- [16] Die Streckschwingung der Carbonylgruppe hängt geringfügig von der Art des Gegenions des Komplexes ab.
- [17] J. W. Niemantsverdriet, *Spectroscopy in Catalysis*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [18] M. Besson, P. Gallezot, C. Pinel, S. Neto, *Heterog. Catal. Fine Chem. Proc. Int. Symp. IV* **1997**, 215–222.
- [19] Kristallstrukturdaten für **2**(BF₄): C₄₀H₃₂O₂P₂Rh·BF₄·0.5 CH₂Cl₂, M_r = 838.78, gelbe Nadeln, $0.75 \times 0.25 \times 0.08$ mm³, triklin, Raumgruppe *P*1 (Nr. 2), a = 11.5217(10), b = 12.4937(13), c = 13.003(2) Å, α = 91.954(11), β = 89.957(11), γ = 106.025(8)°, V = 1797.9(4) Å³, Z = 2, ρ = 1.549 g cm⁻³, μ = 0.695 mm⁻¹. 8558 Reflexe wurden auf einem Enraf-Nonius-CAD4T-Diffraktometer mit rotierender Anode (λ = 0.71073 Å) bei einer Temperatur von 150(2) K gemessen. 8148

unabhängige Reflexe (R_{int} = 0.0483). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (SIR97) und mit SHELXL97 gegen F^2 verfeinert. R -Werte [$I > 2\sigma(I)$]: $R1$ = 0.0538, $wR2$ = 0.1337. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-128890“ 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).

- [20] N. W. Alcock, J. M. Brown, J. C. Jeffery, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 583–588.
- [21] Der Bißwinkel der Liganden wurde an [Rh(Ligand)] wie in Lit. [12] beschrieben berechnet.
- [22] Angaben zur Bestimmung der Geschwindigkeitsgleichung sind in den Hintergrundinformationen enthalten.

Inhibierung der Angiogenese in vivo durch *ets-1*-Antisense-Oligonucleotide – Hemmung der Expression des *Ets-1*-Transkriptionsfaktors durch das Antibiotikum Fumagillin**

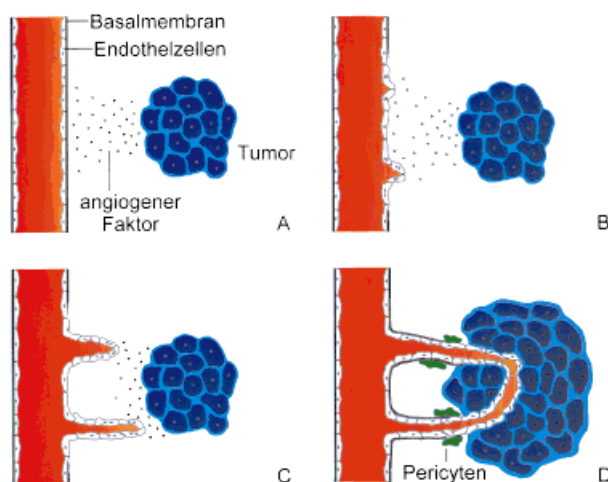
Nicolas Wernert,* Antje Stanjek, Serafim Kiriakidis, Anja Hugel, Hem Chandra Jha, Ralph Mazitschek und Athanassios Giannis*

Professor Konrad Sandhoff zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Bildung neuer Blutkapillaren aus bereits existierenden Blutgefäßen (Angiogenese oder Neovascularisation; Schema 1) ist bei einer Reihe physiologischer und pathologischer Vorgänge wie Reproduktion, Embryonalentwicklung, Wundheilung, chronischen Entzündungen und malignen Prozessen von fundamentaler Bedeutung.^[1] Die von Folkman Anfang der 70er Jahre vertretene Ansicht,^[2] daß für das Tumorstadium eine adäquate Blutversorgung notwendig ist, wurde inzwischen bestätigt. Nachfolgende Untersuchungen haben zudem belegt, daß nicht nur das Tumorstadium, sondern auch die Tumormetastasierung von der Angiogenese ab-

- [*] Prof. Dr. N. Wernert, Dr. A. Hugel
Institut für Pathologie der Universität
Postfach 2120, D-53011 Bonn
Fax: (+49) 228-287-50-30
E-mail: wernert@mail.meb.uni-bonn.de
Prof. Dr. A. Giannis, Dr. A. Stanjek,
Dipl.-Chem. R. Mazitschek
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe
Fax: (+49) 721-608-7652
E-mail: giannis@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de
Dr. S. Kiriakidis, Dr. H. C. Jha
Institut für Physiologische Chemie der Universität Bonn

[**] Wir danken Herrn G. Klemm und Herrn J. Fehmers für die technische Unterstützung bei der Gestaltung der Fotos. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Dr.-Mildred-Scheel-Stiftung für Krebsforschung finanziert. A.S. und R.M. danken dem Land Baden-Württemberg für ein Stipendium der Landesgraduiertenförderung.



Schema 1. Der komplexe Prozeß der Angiogenese beinhaltet folgende Phasen: A) Aktivierung von Endothelzellen durch Wachstumsfaktoren, B) Abbau der Basalmembran des Blutgefäßes durch Proteinasen (Kollagenasen, Plasminogen-Aktivator), C) Migration und Proliferation von Endothelzellen in Richtung des angiogenen Stimulus. Dabei werden Matrixmetalloproteinasen für den Abbau der extrazellulären Matrix herangezogen. D) Bildung einer neuen Basalmembran rund um das unreife Gefäß und Vereinigung der vorderen Enden zweier sich bildender Gefäße (Anastomose). Der Anschluß an das Blutgefäßsystem stimuliert das Tumorstadium. Modifiziert nach Lit. [5, 33].

hängt.^[3] Aus diesen Gründen hat sich die Angiogenese zu einem attraktiven Forschungsobjekt für die Therapie neoplastischer Erkrankungen entwickelt.^[4–7] Darüber hinaus kommen Inhibitoren der Angiogenese auch als Mittel zur Behandlung weiterer mit einer Angiogenese einhergehender Erkrankungen wie der diabetischen Retinopathie^[8] und der rheumatoiden Arthritis^[9] in Betracht.

Die Angiogenese wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht, und eine Reihe endogener Regulatoren wurde identifiziert.^[10] Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), ein in verschiedenen Isoformen vorkommendes Protein, wird als der wichtigste Stimulator der Angiogenese angesehen.^[11] Die unterschiedlichen VEGF-Isoformen binden an zwei Tyrosinkinase-Rezeptoren, VEGF-R1 (*flt-1*) und VEGF-R2 (*flk-1*), die fast ausschließlich auf der Plasmamembran von Endothelzellen vorkommen.^[12] Die Aktivierung der VEGF-Rezeptoren führt über den Ras-Raf-MAP-Kinase-Weg zur Expression^[11] von Proteinasen (Serinproteinasen, Cysteinproteinasen und Matrixmetalloproteinasen) und spezifischen Integrinen auf der Oberfläche der Endothelzellen und schließlich zur Initiierung der Proliferation und Migration dieser Zellen in Richtung des angiogenen Stimulus. Bei der Regulation der Angiogenese kommt dem Transkriptionsfaktor Ets-1 eine entscheidende Rolle zu.^[13, 14] Einige der Gene, die für die genannten Proteinasen codieren, enthalten in ihren Promotoren Ets-Bindungsstellen mit dem zentralen Motiv GGAA/T. Die Bindung von Ets-1 an diese regulatorische Kontrollregion erfolgt über ein Helix-Schleife-Helix-Motiv und führt zu einer verstärkten Expression dieser Proteinasen.

Wir konnten bereits zeigen, daß bei der tumorinduzierten Angiogenese die Expression von Ets-1 stimuliert wird.^[15, 16] Es ist weiterhin bekannt, daß die Stimulation humaner Endo-

thelzellen mit VEGF die Ets-1-Expression induziert.^[17] Interessanterweise ist Ets-1 als ein positives regulatorisches Element auch an der Kontrolle der Transkription des Gens für den VEGF-R1 (*flt-1*) maßgeblich beteiligt.^[18] Die Bedeutung von Ets-1 für die Angiogenese in vivo wurde jedoch bisher noch nicht nachgewiesen.

Wir berichten hier erstmals, daß *ets-1*-Antisense-Oligodesoxynucleotide (ODN) die Bildung neuer Blutgefäße auf der Chorioallantoismembran von Hühnerembryonen (CAM-Assay^[19]) drastisch reduzieren. Darüber hinaus zeigen wir, daß der Angiogenese-Inhibitor Fumagillin **3** die Ets-1-Expression stark inhibiert.

Um die Ets-1-Expression im CAM-Assay zu blockieren, setzten wir das Antisense-ODN-Phosphorothioat 5'-AGATC-GACGGCCGCTTCAT-3' **1** ein, das in kultivierten Endothelzellen die Ets-1-Expression unterdrückt.^[17] Dieses 20mer ist zum AUG-Startcodon und zu einer kurzen Sequenz „stromabwärts“ der *c-ets-1*-mRNA komplementär. Als negative Kontrolle (Sense-ODN) verwendeten wir das Phosphorothioat 5'-ATGAAGGCGGCCGTCGATCT-3' **2**. Die Antisense- und Sense-ODN wurden in drei Versuchsreihen (2,5, 5,0 und 10 µg/Ei; die ODN wurden jeweils in 5 µL einer 150 mM NaCl-Lösung und 5 µL Transfektionslösung^[20] gelöst) am 5. Entwicklungstag direkt auf die Chorioallantoismembran der Hühnerembryonen appliziert. Die Ergebnisse wurden am 7. Entwicklungstag ausgewertet. Bei der Applikation von 5 µg Antisense-ODN **1** (sieben Embryonen gegenüber acht Embryonen in der Sense-Kontrollgruppe) wurde eine drastische Einschränkung der Angiogenese beobachtet: Sowohl die Zahl als auch der Durchmesser der Blutgefäße waren signifikant reduziert (Abbildung 1 c–g). In den Experimenten, in denen 2,5 µg ODN appliziert wurden, konnte weder in der Antisensegruppe (zwei Embryonen) noch in der Sensegruppe (drei Embryonen) ein antiangiogener Effekt festgestellt werden. Nach Applikation von 10 µg Antisense- oder Sense-ODN waren am 7. Entwicklungstag alle sechs Embryonen in der Antisensegruppe und fünf der sechs in der Sensegruppe verstorben. Schließlich wurde bei der Verwendung der reinen Transfektionslösung keine Inhibierung der Angiogenese beobachtet (Abbildung 1 h).

Eine Beteiligung des Ets-1-Transkriptionsfaktors bei der Blutgefäßneubildung in vivo wurde bisher stark vermutet, da seine Biosynthese während der Angiogenese im Rahmen physiologischer und pathologischer Vorgänge deutlich erhöht ist und nach Abschluß der Angiogenese herunterreguliert wird.^[21] Unsere Untersuchungen zeigen eindeutig, welche Bedeutung dem Ets-1-Transkriptionsfaktor bei der Angiogenese in vivo zukommt. Unsere Ergebnisse werden durch frühere Experimente mit kultivierten Endothelzellen untermauert.^[17] Damals wurde festgestellt, daß die durch **1** induzierte Ets-1-Expressionshemmung zu einer Erniedrigung der Proliferationsrate und der Migrationsfähigkeit dieser Zellen führt. Damit in Einklang steht auch die gleichzeitig beobachtete Herabsetzung der Biosynthese des Plasminogen-Aktivatoren vom Urokinase-Typ und der Kollagenase I, beides Enzyme, die für die Remodellierung der extrazellulären Matrix während der Angiogenese essentiell sind.^[5, 22, 23]

Vor diesem Hintergrund ist der Ets-1-Transkriptionsfaktor ein interessantes Target^[13] für die experimentelle Krebsthe-

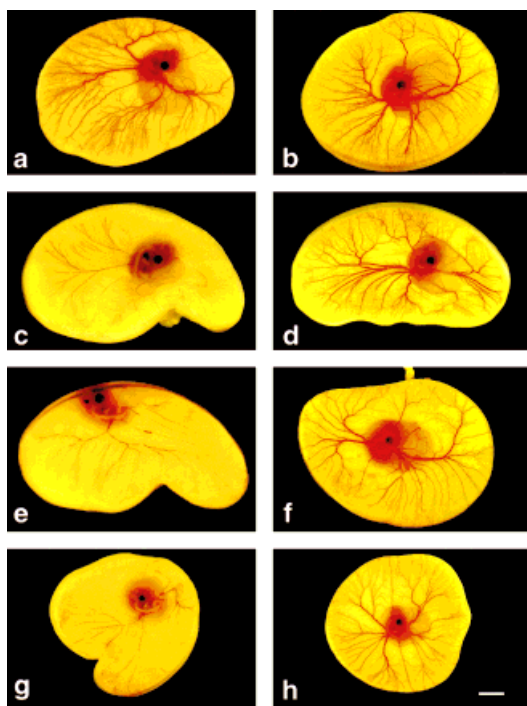
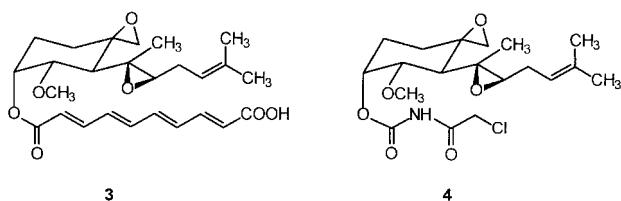


Abbildung 1. Inhibierung der Blutgefäßentwicklung in der Chorioallantoismembran von Hühnerembryonen durch das *ets-1*-Antisense-ODN **1**. Bei der Applikation von 2.5 µg Antisense-ODN in 10 µL Transfektionslösung (a) und 2.5 µg Sense-ODN in 10 µL Transfektionslösung (b) wurde kein angiostatischer Effekt festgestellt. Bei der Applikation von 5 µg Antisense-ODN in 10 µL Transfektionslösung (c, e und g, Beispiele unterschiedlicher Embryonen) wurde eine drastische Inhibierung der Angiogenese beobachtet. Im Vergleich zur Sense-Kontrollgruppe (d, f, jeweils 5 µg Sense-ODN in 10 µL) sind der Durchmesser und die Zahl der Blutgefäße signifikant erniedrigt. Bei der alleinigen Applikation der Transfektionslösung wurde kein angiostatischer Effekt beobachtet (h; der Balken entspricht 1 cm). Die Oligodesoxynucleotide wurden von Applied Biosystems, Weiterstadt, und die Transfektionslösung von Euromedex, Strasbourg, bezogen.

rapie. Neben Antisensestrategien erscheint die Verwendung niedermolekularer, die Ets-1-Expression hemmender Verbindungen besonders erfolgversprechend. Wir vermuteten, daß der Pilzmetabolit Fumagillin **3**,^[24] der die Proliferation von Endothelzellen in vitro und die Angiogenese in vivo drastisch inhibiert, seine Wirkung über die Modulation der Ets-1-Expression ausübt. Um dies zu beweisen, stimulierten wir humane Endothelzellen aus der Nabelschnurvene (HUVEC) mit VEGF und untersuchten die Ets-1-Expression mit Hilfe



des Western Blots in Anwesenheit und Abwesenheit von Fumagillin. Vier Stunden nach der Applikation von VEGF (150 ng) beobachteten wir einen signifikanten Anstieg der Biosynthese des p51- und p39-Ets-1-Proteins,^[25] während wir bei gleichzeitiger Gabe von Fumagillin (0.15 nM) eine annähernd vollständige Inhibierung der Biosynthese beider

Proteine feststellten (Abbildung 2). Erwartungsgemäß inhibiert Fumagillin auch die Angiogenese im CAM-Assay (Abbildung 3).^[24]

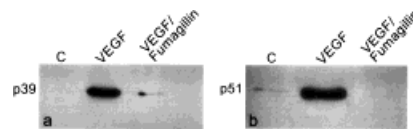


Abbildung 2. Inhibierung der VEGF-induzierten Ets-1-Expression an kultivierten humanen Endothelzellen aus der Nabelschnurvene (HUVEC) durch Fumagillin. HUVEC-Zellen wurden in Medium 200 (TEBU) in Gegenwart von Low-serum-growth-supplement (LSGS, TEBU) kultiviert. Die konfluenten Zellen wurden vier Stunden in LSGS-freiem Medium aufbewahrt und dann weitere vier Stunden mit VEGF (150 ng)/Fumagillin (0.15 nM) oder nur mit VEGF (150 ng) stimuliert. Proteine wurden mit Trizol^[34] extrahiert, mittels SDS-PAGE elektrophoretisch getrennt und anschließend auf einer Nitrocellulosemembran fixiert. Der Nachweis von Ets-1-Proteinen erfolgte mittels ELISA. Dabei wurden sowohl polyklonale Kaninchen-Antikörper (gegen Aminosäuren 422–441, Santa Cruz, Californien) als auch monoklonale Maus-Antikörper (gegen Aminosäuren 122–288, Transduction Laboratories) eingesetzt. Die Detektion erfolgte jeweils mit dem BM-Chemolumineszenz-Western-Blotting-Kit (Roche, Mannheim, Deutschland). VEGF führte zu einer starken Induktion von p39- (a, polyklonaler Kaninchen-Antikörper) und p51- (b, monoklonaler Maus-Antikörper) Ets-1-Proteinen (Bahn 2 in beiden Abbildungen), die durch die Zugabe von Fumagillin nahezu vollständig inhibiert wurde (Bahn 3).

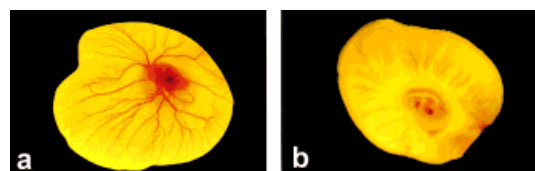


Abbildung 3. Hemmung der Blutgefäßentwicklung in der Chorioallantoismembran (CAM) von Hühnerembryonen durch Fumagillin. Am 5. Entwicklungstag wurde ein Methylcelluloseplättchen^[19] (Durchmesser ca. 2 mm), das 10 µg Fumagillin enthielt, auf das äußere Drittel der CAM appliziert. Nach 48 h wurde im Vergleich zur Kontrolle (a) eine signifikante systemische Inhibierung der Angiogenese beobachtet (b).

Das Bisepoxid **3** gehört zu den potentesten Angiogenese-Inhibitoren, und sein synthetisches Analogon TNP-470 **4** ist der erste Angiogenese-hemmende Wirkstoff, der in die klinische Prüfung kam.^[26]

Es wurde bereits gezeigt, daß Fumagillin ein Inhibitor des Enzyms Methionin-Aminopeptidase-Typ-2 (MetAP-2) ist.^[27] Die Kristallstruktur des Fumagillin-MetAP-2-Addukts wurde 1998 veröffentlicht.^[28] Der Zusammenhang zwischen der Inhibierung der MetAP-2 und der angiostatischen Wirkung blieb allerdings bisher unklar. Das Cobalt-abhängige MetAP-2^[29] ist verantwortlich für die hydrolytische Spaltung von N-terminalen Methioninresten in bestimmten Proteinen, die für die Progression des Zellzyklus von Endothelzellen essentiell sind. Vermutlich handelt es sich um Proteine, die an der Signaltransduktionskaskade des VEGF beteiligt sind.^[30] Aus unseren Untersuchungen schließen wir, daß die angiostatische Wirkung von Fumagillin vor allem auf die Ets-1-Expressions-hemmung zurückzuführen ist. Wie diese Hemmung zustande kommt, ist noch nicht geklärt, möglicherweise durch eine Fumagillin-vermittelte Inhibierung der Biosynthese oder Stimulierung des Abbaus von Ets-1. Ebenfalls denkbar wäre, daß die MetAP-2 an der Regulation der Aktivität des Ets-1-

Transkriptionsfaktors beteiligt ist.^[31] In diesem Zusammenhang ist wichtig anzumerken, daß Ets-1 einen N-terminalen Methioninrest aufweist^[32] und somit ein potentielles MetAP-2-Substrat darstellt.

Eingegangen am 29. März,
veränderte Fassung am 21. Juni 1999 [Z13221]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3228–3231

Stichwörter: Angiogenese • Antibiotika • Antisense-Wirkstoffe • Tumorthherapie

- [1] J. Folkman, H. Brehm in *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates* (Hrsg.: J. I. Gallin, I. M. Goldstein, R. Snyderman), 2. Aufl., Ranen, New York, **1992**, S. 821–839.
- [2] J. Folkman, *New Engl. J. Med.* **1971**, 285, 1182–1186.
- [3] a) J. Folkman, *Nat. Med.* **1995**, 1, 27–31; b) J. Folkman, *New Engl. J. Med.* **1995**, 333, 1757–1763.
- [4] S. Brehm, *Angiogenesis* **1998**, 2, 9–20.
- [5] A. Giannis, F. Rübsam, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 606–609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 588–590.
- [6] W. Risau, *Nature* **1997**, 386, 671–674.
- [7] R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1440–1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1374–1389.
- [8] H. P. Hammes, M. Brownlee, A. Jonczyk, A. Sutter, K. T. Preissner, *Nat. Med.* **1996**, 2, 529–533.
- [9] C. M. Storgard, D. G. Stupack, A. Jonczyk, S. L. Goodman, R. I. Fox, D. A. Chersesh, *J. Clin. Invest.* **1999**, 103, 47–54.
- [10] a) J. Folkman, Y. Shing, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 10931–10934; b) L. K. Shawver, K. E. Lipson, T. A. T. Fong, G. McMahon, G. D. Plowman, L. M. Strawn, *Drug Discov. Today* **1997**, 2, 50–63; H. A. Augustin, *Trends Pharm. Sci.* **1998**, 19, 216–222.
- [11] G. Neufeld, T. Cohen, S. Gengrinovitch, Z. Poltorak, *FASEB J.* **1999**, 13, 9–22.
- [12] D. Hanahan, *Science* **1997**, 277, 48–50.
- [13] J. Dittmer, A. Nordheim, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, 1377, F1–F11.
- [14] N. Wernert, *Virchows Arch.* **1997**, 430, 433–443.
- [15] N. Wernert, M. B. Raes, P. Lassalle, M. P. Dehouck, B. Gosselin, B. Vandeburgh, D. Stehelin, *Am. J. Pathol.* **1992**, 140, 119–127.
- [16] N. Wernert, F. Gilles, V. Fafeur, F. Bouali, M. B. Raes, C. Pyke, T. Dupressoir, G. Seitz, B. Vandeburgh, D. Stehelin, *Cancer Res.* **1994**, 54, 5683–5688.
- [17] C. Iwasaka, K. Tanaka, M. Abe, Y. Sato, *J. Cell Physiol.* **1996**, 169, 522–531.
- [18] K. Wakiya, A. Begue, D. Stehelin, M. Shibuya, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 30823–30828.
- [19] R. Crum, S. Szabo, J. Folkman, *Science* **1985**, 230, 1375–1378.
- [20] P. Noguez-Hellin, M. R. Le Meur, J. L. Salzmänn, D. Klatzmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 4175–4180.
- [21] I. Bolon, V. Gouyer, M. Devouassoux, B. Vandeburgh, N. Wernert, D. Moro, C. Brambilla, E. Brambilla, *Am. J. Pathol.* **1995**, 147, 1298–1310.
- [22] R. Bicknell, C. E. Lewis, N. Ferrara, *Tumour Angiogenesis*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- [23] D. R. Edwards, G. Murphy, *Nature* **1998**, 394, 527–528.
- [24] D. Ingber, T. Fujita, S. Kishimoto, K. Sudo, T. Kanamaru, H. Brehm, J. Folkman, *Nature* **1990**, 348, 555–557.
- [25] Das p51-Ets-1-Protein ist das „full-length“-c-ets-1-Transkript, während das p39-Ets-1-Protein einer Spleiß-Variante entspricht, der das Exon VII fehlt; siehe: R. J. Fisher, S. Koizumi, A. Kondoh, J. M. Mariano, G. Mavrothalassitis, N. K. Bhat, T. S. Papas, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 17957–17965.
- [26] Die Behandlung eines bereits metastasierten Cervix-Carcinoms einer 49-jährigen Patientin mit TNP-470 führte zu der bei dieser Erkrankung selten beobachteten kompletten Remission: A. P. Kudelka, C. F. Versaegen, E. Loyer, *New Engl. J. Med.* **1998**, 338, 991–992.
- [27] a) N. Sin, L. Meng, M. Q. W. Wang, J. J. Wen, W. G. Bornmann, C. M. Crews, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 6099–6103; b) E. C.

- Griffith, Z. Su, B. E. Turk, S. P. Chen, Y. H. Chang, Z. C. Wu, K. Biemann, J. O. Liu, *Chem. Biol.* **1997**, 4, 461–471; c) E. C. Griffith, Z. Su, S. Niwayama, C. A. Ramsey, Y.-H. Chang, J. O. Liu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 15183–15188.
- [28] S. Liu, J. Widom, C. W. Kemp, C. M. Crews, J. Clardy, *Science* **1998**, 282, 1324–1327.
- [29] R. A. Bradshaw, W. W. Brickey, K. W. Walker, *Trends Biochem. Sci.* **1998**, 23, 263–267.
- [30] J. Taunton, *Chem. Biol.* **1997**, 4, 493–496.
- [31] L. F. Fleischman, A. M. Pilaro, K. Murakami, A. Kondoh, R. J. Fischer, T. S. Papas, *Oncogene* **1993**, 8, 771–780.
- [32] D. K. Watson, M. J. McWilliams, P. Lapis, J. A. Lautenberger, C. W. Schweifert, T. S. Papas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 7862–7866.
- [33] R. K. Jain, K. Schlenger, M. Höckel, F. Yuan, *Nat. Med.* **1997**, 3, 1203–1208.
- [34] P. Chomczynski, *Biotechniques* **1993**, 15, 532–534.

Archimedische Synthese und magische Zahlen: Größenvariation von Molybdän-Sauerstoff-Riesenkugeln vom Keplerattyp**

Achim Müller,* Sabyasachi Sarkar, Syed Qaiser Nazir Shah, Hartmut Bögge, Marc Schmidtman, Shatarupa Sarkar, Paul Kögerler, Björn Hauptfleisch, Alfred X. Trautwein und Volker Schünemann

Professor Sir Harold Kroto gewidmet

Es war sicherlich ein Traum mancher Chemiker, nach vorgegebenem Plan die Größe einfacher molekularer Gebilde gleichen Typs zu variieren („Sizing“). Dies sollte sich z. B. bei einem kugelförmigen Gebilde über eine verschiedenartige Verknüpfung von Pentagonen realisieren lassen. Pentagone spielen in der Kultur- und Geistesgeschichte der Menschheit, aber auch in vielen Bereichen der modernen Naturwissenschaft, eine bedeutende Rolle – beginnend bei den Pythagoräern, dann über Archimedes, Kepler und interessanterweise Dürer bis zu Goethes Faust und schließlich bei Weyl und Penrose.^[1, 2] Für den Chemiker sind Pentagone

[*] Prof. Dr. A. Müller, Prof. Dr. S. Sarkar,^[+] Dipl.-Chem. S. Q. N. Shah, Dr. H. Bögge, M. Schmidtman, Sh. Sarkar,^[+] Dipl.-Chem. P. Kögerler, Dipl.-Chem. B. Hauptfleisch
Lehrstuhl für Anorganische Chemie I
Fakultät für Chemie der Universität
Postfach 100 131, D-33501 Bielefeld
Fax: (+49) 521-106-6003
E-mail: a.mueller@uni-bielefeld.de
Prof. Dr. A. X. Trautwein, V. Schünemann
Institut für Physik
Medizinische Universität
Ratzeburger Allee 160, D-23562 Lübeck

[+] Ständige Adresse:
Department of Chemistry
IIT Kanpur 208 016 (Indien)

[**] Wir danken den Herren E. Krickemeyer, C. Kuhlmann, F. Peters sowie Dr. S. K. Das für ihre Mithilfe. Prof. S. Sarkar dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für die Finanzierung eines mehrmonatigen Aufenthalts in Bielefeld.