

ferrimagnetisch, obwohl das System homometallisch ist, entweder F- oder AF-Wechselwirkungen vorliegen und der Grundzustand durch  $S_A$  pro  $Mn_3$ -Grundeinheit gegeben ist. Verbindung **2** ist ein insgesamt antiferromagnetisches homometallisches System mit  $S=0$ -Grundzustand, aber nicht alle Wechselwirkungen sind antiferromagnetisch. Das ferrimagnetische Verhalten bis hinab zu 10 K und das Magnetisierungsverhalten weichen aber erheblich von dem eines konventionellen Antiferromagneten und auch von dem eines regelmäßig alternierenden Systems ab. Die Verbindungen **1** und **2** verdeutlichen, dass komplexe Topologien mit komplizierteren alternierenden Sequenzen von F- und AF-Wechselwirkungen bislang unerforschte Möglichkeiten zum Entwurf von Materialien mit neuen magnetischen Eigenschaften bieten.

Weitere Studien der magnetischen Eigenschaften dieser nicht stetig abwechselnd alternierenden Systeme sind geplant, ein allgemeines Gesetz kann aber bereits für homometallische Systeme mit Sequenzen von mehr als einer F/AF-Wechselwirkung angegeben werden. Ferrimagnetismus tritt auf, so wie bei **2** beobachtet, wenn auf  $2n+1$  AF-Wechselwirkungen unmittelbar eine oder mehrere F-Wechselwirkungen folgen; der Grundzustand ist hierbei immer  $S=0$ . Bei einer Sequenz aus einer geraden Zahl von AF-Wechselwirkungen ( $2n$ ) gefolgt von einer oder mehreren ( $m$ ) F-Wechselwirkungen tritt, wie bei **1** beobachtet, ein insgesamt ferrimagnetisches Verhalten mit einem Grundzustand  $S_T=mS$  für jeden der  $2n+m$  lokalen  $S$ -Spinträger auf.

Eingegangen am 16. November 1999 [Z14284]

- [1] a) O. Kahn, *Molecular Magnetism*, VCH, New York, **1993**, Kap. 11; b) P. Day, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 701–705.
- [2] a) J. Ribas, A. Escuer, M. Monfort, R. Vicente, R. Cortés, L. Lezama, T. Rojo, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193–5, 1027–1068; b) M. A. S. Abu-Youssef, A. Escuer, M. A. S. Goher, F. A. Mautner, R. Vicente, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 413–416, zit. Lit.
- [3] Kristallstrukturdaten von **1** ( $C_{12}H_{14}MnN_8$ ) und **2** ( $C_{14}H_{14}MnN_8O_4$ ; in eckigen Klammern): monoklin, Raumgruppe  $P2_1/n$  [ $P2_1/a$ ],  $a = 11.201(3)$ ,  $b = 14.499(4)$ ,  $c = 14.308(4)$  Å [ $a = 15.556(2)$ ,  $b = 16.831(2)$ ,  $c = 17.595(2)$  Å],  $\beta = 106.05(2)^\circ$  [110.80(1)°],  $V = 2233.1(11)$  Å<sup>3</sup> [4306.6(9) Å],  $Z = 6$  [10],  $\rho_{\text{ber.}} = 1.451 \text{ g cm}^{-3}$  [1.593 g cm<sup>-3</sup>], Kristallgröße  $0.15 \times 0.28 \times 0.50$  mm [ $0.30 \times 0.60 \times 1.0$  mm],  $\mu = 0.893 \text{ mm}^{-1}$  [0.807 mm<sup>-1</sup>]. 4887 [17574] Reflexe gemessen, davon beobachtet 3164 [6593] mit  $I > 2\sigma(I)$ ; 289 [612] Parameter.  $R(F) = 0.0363$  [0.0641],  $wR(F^2) = 0.0943$  [0.1861], min./max. Restelektronendichte  $-0.22/0.21 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$  [−1.94/1.80 e Å<sup>−3</sup>]. Die Datensammlungen erfolgten bei Raumtemperatur mit einem modifizierten STOE- [IPDS-] Diffraktometer, Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung ( $\lambda = 0.71069$  Å [0.71073 Å]). Korrekturen: Lorentz-Polarisations-Effekte, Intensitätsabfall und Absorption (DIFABS) [Lorentz-Polarisations-Effekte und numerische Absorption (X-SHAPE, min./max. Transmission 0.604/0.803)]. Strukturlösung und -verfeinerung: Direkte Methoden und Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methode gegen  $F^2$ . Programme: SHELXTL/PC-Progammepaket [Zwillingssroutine von SHELXL-97; Zwillingsmatrix 0.19 0 −0.81, 0 −1 0, −1.19 0 −0.19; Zwillingssverhältnis 0.244/0.756(1)]. Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert und Wasserstoffatome mittels eines Reitermodells berücksichtigt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-136997 (**1**) und -136998 (**2**) 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).

- [4] A. Escuer, R. Vicente, M. A. S. Goher, F. A. Mautner, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 782–787.
- [5] a) J. L. Manson, A. M. Arif, J. S. Miller, *Chem. Commun.* **1999**, 1479–1480; b) M. A. S. Abu-Youssef, A. Escuer, D. Gatteschi, M. A. S. Goher, F. A. Mautner, R. Vicente, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 5716–5723.

## Stereoselektive Bildung eines cyclischen dreikernigen *cis*-Dioxomolybdän(vi)-Komplexes aus einem chiralen Siderophor-Analogon\*\*

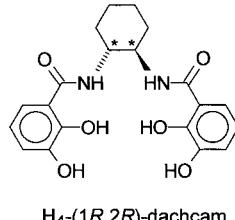
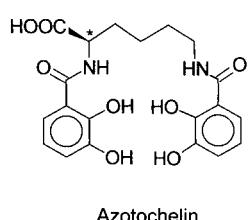
Anne-Kathrin Duhme-Klair,\* Guido Vollmer, Craig Mars und Roland Fröhlich

Die stereoselektive Synthese von Koordinationsverbindungen ist durch Verwendung enantiomerenreiner Liganden möglich, da diese bei der Komplexbildung ihre chirale Information auf das Metallzentrum übertragen können.<sup>[1]</sup> Ein biologisch relevantes Beispiel derartiger Liganden sind die Siderophore.<sup>[2]</sup> Dabei handelt es sich um hochaffine niedermolekulare Chelatoren, die von Mikroorganismen gebildet werden, um schwerlösliches Eisen(III) durch Komplexbildung zu mobilisieren und somit für die Aufnahme in die Zelle verfügbar zu machen. Die meisten Siderophore sind enantiomerenreine Aminosäurederivate, deren Chiralität für die biologische Aktivität von entscheidender Bedeutung sein kann. Dies ist z. B. für Enterobactin, den nativen Siderophor von *Escherichia coli*, beobachtet worden: Nur der natürlich vorkommende,  $\Delta$ -konfigurierte Eisen(III)-Enterobactin-Komplex, dessen Ligandenrückgrat auf einem Triester-Ring aus L-Serin beruht, ist in der Lage, die Eisenaufnahme in die Zellen zu vermitteln.<sup>[3, 4]</sup> Interessanterweise produzieren die N<sub>2</sub>-fixierenden Zellen von *Azotobacter vinelandii* mit Azotochelin (Schema 1) einen vierzähligen Siderophor, der nicht nur Eisen, sondern auch Molybdän bindet.<sup>[5, 6]</sup> Die Strukturen relevanter Modellkomplexe mit entsprechenden biomimetischen Liganden sind beschrieben worden.<sup>[7, 8]</sup> Sowohl Eisen als auch Molybdän sind Bestandteile des FeMo-Cofaktors der

[\*] Dr. A.-K. Duhme-Klair, C. Mars  
Department of Chemistry  
The University of York  
York YO105DD (Großbritannien)  
Fax: (+44) 1904-43-2516  
E-mail: akd1@york.ac.uk

G. Vollmer  
Anorganisch-chemisches Institut der Universität  
Wilhelm-Klemm-Straße 8, 48149 Münster (Deutschland)  
R. Fröhlich  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Dr. T. A. Dransfield, York, für die Aufnahme des ES-Massenspektrums und Dr. T. Vogel sowie B. Beermann, Münster, für die Aufnahme der CD-Spektren.



Schema 1.

konventionellen Nitrogenase und in *A. vinelandii* hängt die Siderophor-Biosynthese nicht nur von der Menge des Eisens in der Umgebung ab, sondern sie wird ebenfalls von der Molybdänkonzentration beeinflusst.<sup>[5b, 6b]</sup> Wir berichten hier, dass die Bildung von  $\Delta$ - und  $\Lambda$ -*cis*-Dioxomolybdänkomplexen mit dem L-Lysin-Derivat Azotochelin hoch diastereoselektiv verläuft. Mit dem Azotochelin-analogen Liganden H<sub>4</sub>-(1R,2R)-dachcam (Schema 1) war es möglich, die chirale Induktion bei der Molybdän-Komplexbildung im Festkörper zu untersuchen. Darüber hinaus wurden die CD-Spektren des Modellkomplexes mit denen des natürlich vorkommenden Azotochelinkomplexes unter analogen Bedingungen verglichen.

Die Umsetzung einer Lösung von H<sub>4</sub>-(1R,2R)-dachcam in DMSO mit einer wässrigen Natrium- oder Kaliummolybdat-Lösung im Verhältnis 1:1 lieferte einen orangefarbenen Komplex, der durch Zugabe von Aceton und THF ausgefällt werden konnte. Die Elementaranalysen der isolierten Feststoffe stimmten mit einem 1:1:2-Verhältnis von Molybdän, Ligand und Gegenion überein. Das Elektrospray(ES)-Massenspektrum einer Lösung des Natriumsalzes des Komplexes in Acetonitril zeigte Signale bei *m/z* 533, 811 (Basispeak) und 1645 für das dreifach geladene [M<sub>Trimer</sub>+3Na]<sup>3-</sup>, das zweifach geladene [M<sub>Trimer</sub>+4Na]<sup>2-</sup> bzw. das einfach geladene [M<sub>Trimer</sub>+5Na]<sup>-</sup>-Ion, die jeweils das für einen dreikernigen Komplex [{MoO<sub>2</sub>((1R,2R)-dachcam)}<sub>3</sub>]<sup>6-</sup> **1** typische Isotopenverteilungsmuster (Differenz von 1/3, 1/2 bzw. 1 Einheiten zwischend den isotopon Komponenten) aufweisen. Darüber hinaus wurde ein Peak bei *m/z* 1090 beobachtet, der einem zweikernigen Komplex [{MoO<sub>2</sub>((1R,2R)-dachcam)}<sub>2</sub>]<sup>4-</sup> mit drei Natrium-Kationen zugeordnet wurde.

Von dem Kaliumsalz von **1** konnten geeignete Einkristalle für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden. Die Kristallstruktur zeigt, dass der Komplex im festen Zustand dreikernig ist (Abbildung 1).<sup>[9]</sup> Die Molybdänatome bilden ein annähernd gleichseitiges Dreieck mit intramolekularen Mo(1)-Mo(2)-, Mo(1)-Mo(3)- und Mo(2)-Mo(3)-Abständen von 11.221(4), 11.104(4) bzw. 11.236(4) Å. Das Molybdänzentrum Mo(3) liegt auf einer pseudo-zweizähligen Drehachse, die beiden Catacholamideinheiten koordinieren es in Form des in Schema 2 gezeigten, thermodynamisch bevorzugten C<sub>2</sub>-symmetrischen *cis,trans,cis*-Isomers. Die Catacholamideinheiten an Mo(1) und Mo(2) liegen hingegen in der *cis,cis,cis*-Orientierung vor und ermöglichen so den Ringschluss. Beispiele für molekulare Dreiecke mit Metallatomen in den Eckpositionen sind in dem sich sehr schnell entwickelnden Gebiet der supramolekularen Koordinationschemie<sup>[10]</sup> immer noch relativ selten. Sie beschränken sich auf Edelmetall-<sup>[11-15]</sup> und Kupferkomplexe<sup>[16]</sup> und auf Liganden, die Stickstoff-

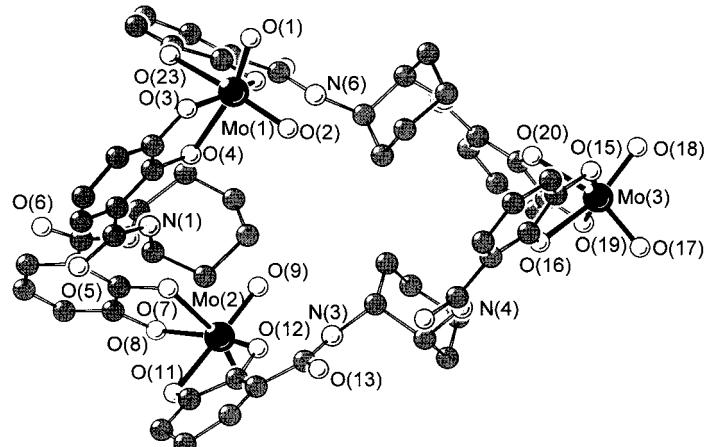
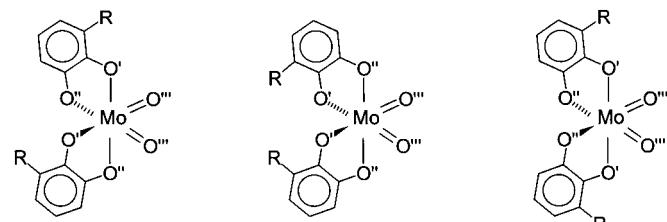


Abbildung 1. Die Struktur von  $\Delta,\Delta,\Delta\text{-}[\{\text{MoO}_2\text{((1R,2R)-dachcam)}\}_3]^{6-}$  mit der kristallographischen Nummerierung. Blick entlang der *a*-Achse. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden alle H-Atome weggelassen. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: Mo(1)-O(2) 1.71(2), Mo(1)-O(1) 1.72(2), Mo(1)-O(3) 2.02(2), Mo(1)-O(24) 2.04(2), Mo(1)-O(4) 2.10(2), Mo(1)-O(23) 2.12(2), Mo(2)-O(10) 1.70(2), Mo(2)-O(9) 1.70(2), Mo(2)-O(12) 2.02(2), Mo(2)-O(8) 2.02(2), Mo(2)-O(7) 2.13(2), Mo(2)-O(11) 2.16(2), Mo(3)-O(17) 1.71(2), Mo(3)-O(18) 1.72(2), Mo(3)-O(15) 1.98(2), Mo(3)-O(19) 2.02(2), Mo(3)-O(16) 2.12(2), Mo(3)-O(20) 2.13(2); O(23)-Mo(1)-O(24) 75.1(6), O(3)-Mo(1)-O(4) 75.7(7), O(1)-Mo(1)-O(2) 101.1(8), O(7)-Mo(2)-O(8) 75.2(7), O(11)-Mo(2)-O(12) 76.2(6), O(9)-Mo(2)-O(10) 102.5(9), O(19)-Mo(3)-O(20) 75.2(6), O(15)-Mo(3)-O(16) 75.5(6), O(17)-Mo(3)-O(18) 103.5(8).



Schema 2. Die drei möglichen *cis/trans*-Isomere, die bei Koordination zweier unsymmetrisch substituierter Catacholatliganden an eine *cis*-Dioxomolybdän(vi)-Einheit gebildet werden können (gezeigt jeweils in  $\Lambda$ -Konfiguration).

Heterocyclen enthalten. Demgegenüber besteht das neuartige molekulare Dreieck **1** aus Catacholatliganden und *cis*-MoO<sub>2</sub><sup>2+</sup>-Einheiten, was auf die Vielseitigkeit dieser Komponenten als Baueinheiten für die Selbstorganisation supramolekularer Aggregate hinweist.<sup>[17]</sup> Bei der Komplexbildung wird durch den enantiomerenreinen Liganden (1R,2R)-dachcam die Chiralität der Metallzentren festgelegt und es entsteht das homochirale cyclische Trimer  $\Delta,\Delta,\Delta\text{-}\mathbf{1}$ . Die absolute Konfiguration der Metallzentren konnte eindeutig bestimmt werden, da die absolute Konfiguration des Liganden bekannt ist.

Um festzustellen, ob die intramolekulare chirale Induktion, die für  $\Delta,\Delta,\Delta\text{-}\mathbf{1}$  im Festkörper beobachtet wurde, auch in wässriger Lösung bei pH 7 auftritt, wurde eine CD-spektroskopische Untersuchung durchgeführt. Wie eine zeitabhängige Messung ergab, findet nach Auflösung des kristallinen Feststoffes **1** eine schnelle Inversion der Konfiguration statt. Nach

Äquilibrierung in 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure(HEPES)-Puffer bei pH 7 liegt demnach bevorzugt der  $\Delta$ -konfigurierte Komplex vor, was zu einer CD-Bande mit einem Minimum bei 360 nm führt (Abbildung 2). Da die  $\Delta$ - und  $\Lambda$ -konfigurierten Komplexe von (1R,2R)-dachcam zuein-

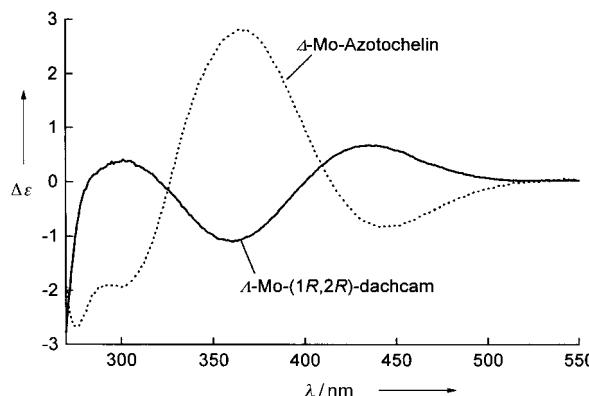
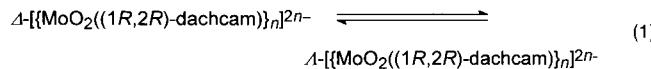


Abbildung 2. CD-Spektren der Molybdänkomplexe von  $H_4$ -(1R,2R)-dachcam und Azotochelin in gepufferter wässriger Lösung (0.2 mM) bei pH 7.

anderer diastereomer sind [Gl. (1)], haben sie unterschiedliche physikalische Eigenschaften, was auch das Löslichkeitsverhalten einschließt.<sup>[18]</sup> Das in der festen Phase vorliegende



(+)<sub>360</sub>-Diastereomer invertiert daher nach dem Lösen in Wasser und bildet das in wässriger Lösung stabilere (-)<sub>360</sub>-Diastereomer. Das Trimer scheint in Lösung teilweise zu dissoziieren. Die Geschwindigkeit der Inversion ist konzentrationsabhängig und gehorcht keinem einfachen Zeitgesetz. Darüber hinaus weisen das ES-Massenspektrum und eine gelchromatographische Molmassenbestimmung (LH20, Methanol) auf das Vorhandensein einer geringen Menge eines zweikernigen Komplexes in Lösung hin.

Auch bei der Komplexierung von Molybdän durch das natürlich vorkommende L-Lysin-Derivat Azotochelin tritt eine intramolekulare chirale Induktion auf. In diesem Fall zeigt das CD-Spektrum der Gleichgewichtsmischung in wässriger Lösung bei pH 7 eine intensive Bande mit einem Maximum bei 360 nm (Abbildung 2). Diesem Vergleich zufolge sollte die bevorzugte Konfiguration des Molybdänkomplexes des L-Lysin-Derivates Azotochelin in wässriger Lösung und bei neutralem pH-Wert die  $\Delta$ -Form sein, die interessanterweise auch bei der biologisch aktiven Form der Eisen(III)-Enterobactin-Komplexes vorliegt.

### Experimentelles

$H_4$ -(1R,2R)-dachcam: Der Ligand wurde nach Lit. [19] hergestellt: 2,3-Di(benzoyloxy)benzoësäure wurde mit 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium(HBTU)-hexafluorophosphat aktiviert und danach mit (1R,2R)-Diaminocyclohexan umgesetzt. Die Schutzgruppen wurden durch katalytische Hydrierung abgespalten (5% Pd auf Aktivkohle). Ausbeute: 85%. Korrekte Elementaranalyse für  $C_{20}H_{22}N_2O_6$ ;  $^1H$ -NMR (300 MHz,

$[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 1.13$  (m, 2H; C-CH<sub>2</sub>-C), 1.53 (m, 2H; C-CH<sub>2</sub>-C), 1.75 (m, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C\*), 1.92 (m, 2H; C-CH<sub>2</sub>-C\*), 3.76 (m, 2H; C-C\*-H-N), 6.61 (t, 2H; ArH), 6.84 (d, 2H; ArH), 7.17 (d, 2H; ArH), 8.48 (d, 2H; NH); MS (70 eV):  $m/z$  (%): 386 (94) [ $M^+$ ].

$K_6[\{MoO_2((1R,2R)\text{-dachcam})\}_3]$  und  $Na_6[\{MoO_2((1R,2R)\text{-dachcam})\}_3]$ : Die Molybdänkomplexe wurden durch Zutropfen einer Lösung von 0.25 mmol  $H_4$ -(1R,2R)-dachcam in 2 mL DMSO zu einer Lösung aus 0.25 mmol Kalium- bzw. Natriummolydat in 2 mL Wasser hergestellt. Nach Zugabe von 10 mL Aceton und 20 mL THF wurde ein mikrokristallines Produkt erhalten, das in 78 bzw. 80% Ausbeute isoliert wurde. Korrekte Elementaranalyse für  $C_{60}H_{54}N_6K_6Mo_3O_{24} \cdot 7C_2H_6OS \cdot 6H_2O$  sowie  $C_{60}H_{54}N_6Mo_3Na_6O_{24} \cdot 7C_2H_6OS \cdot 6H_2O$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 870, 897 \text{ cm}^{-1}$  (*cis*-MoO<sub>3</sub>); MS (ES, Na-Salz in Acetonitril):  $m/z$  (%): 533 (50) [ $M_{\text{Trimer}} + 3\text{Na}]^{3-}$ , 811 (100) [ $M_{\text{Trimer}} + 4\text{Na}]^{2-}$ , 1090 (25) [ $M_{\text{Dimer}} + 3\text{Na}]^-$ , 1645 (10) [ $M_{\text{Trimer}} + 5\text{Na}]^-$ .

Eingegangen am 7. Oktober 1999 [Z14126]

- [1] Aktuelle Übersicht: U. Knof, A. von Zelewsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 313; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 303.
- [2] „Iron Transport and Storage in Microorganisms, Plants and Animals“: A.-M. Albrecht-Gary, A. L. Crumbliss in *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 35 (Hrsg.: A. Sigel, H. Sigel), Marcel Dekker, New York, **1998**, S. 239.
- [3] J. B. Neilands, T. J. Erickson, W. H. Rastetter, *J. Biol. Chem.* **1981** *256*, 3831.
- [4] P. Thulasiraman, S. M. C. Newton, J. Xu, K. N. Raymond, C. Mai, A. Hall, M. A. Montague, P. E. Klebba, *J. Bacteriol.* **1998**, *180*, 6689.
- [5] a) W. J. Page, M. von Tigerstrom, *J. Bacteriol.* **1982**, *151*, 237; b) A. S. Cornish, W. J. Page, *BioMetals* **1995**, *8*, 332.
- [6] a) A.-K. Duhme, R. C. Hider, H. H. Khodr, *BioMetals* **1996**, *9*, 245; b) A.-K. Duhme, R. C. Hider, M. Naldrett, R. N. Pau, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1998**, *3*, 520.
- [7] M. Albrecht, S. J. Franklin, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5785.
- [8] A.-K. Duhme, Z. Dauter, R. C. Hider, S. Pohl, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3059.
- [9] Kristallstrukturdaten von  $K_6(\mathbf{1}) \cdot 7C_2H_6OS \cdot 6H_2O$ :  $C_{60}H_{54}K_6Mo_3N_6O_{24} \cdot 6C_2H_6OS \cdot 2/2C_2H_6OS \cdot 6H_2O$ ,  $M_r = 2420.5$ , roter Kristall,  $0.50 \times 0.35 \times 0.22 \text{ mm}$ , orthorhomatisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$  (Nr. 19),  $a = 14.041(3)$ ,  $b = 15.690(3)$ ,  $c = 47.573(10) \text{ \AA}$ ,  $V = 10480(4) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.534 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $2.50^\circ < \theta < 24.63^\circ$ ,  $F(000) = 4968$ ,  $\mu = 8.12 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\omega$ -Scan,  $T = 223 \text{ K}$ . Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer mit Drehanodengenerator ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). 9711 Reflexe gemessen ( $+h, +k, +l$ ),  $[(\sin\theta)/\lambda] = 0.59 \text{ \AA}^{-1}$ , 9711 unabhängig und 4253 beobachtet [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]. Empirische Absorptionskorrektur ( $\rho$ -Scan). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (SHELXS-86) und gegen  $|F^2|$  verfeinert (SHELXL-97, 601 Parameter).  $R1 = 0.092$ ,  $wR2 = 0.206$ , max./min. Restelektronendichte  $1.67/-0.87 \text{ e \AA}^{-3}$ , Flack-Parameter  $-0.05(13)$ . Aufgrund der begrenzten Anzahl der beobachteten Daten konnten nur die Mo- und K-Atome anisotrop verfeinert werden. Einige der DMSO-Moleküle sind stark fehlgeordnet. Die Wasserstoffatome der Wassermoleküle konnten nicht lokalisiert werden. Die übrigen Wasserstoffatome wurden auf idealisierten Positionen berechnet und nach dem „riding model“ verfeinert. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-135301“ 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).
- [10] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [11] a) D. P. Smith, E. Baralt, B. Morales, M. M. Olmstead, M. F. Maestre, R. H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10647; b) H. Chen, M. M. Olmstead, D. P. Smith, M. F. Maestre, R. H. Fish, *Angew. Chem.* **1995**, *34*, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1514.
- [12] a) S. Rüttimann, G. Bernadinielli, A. F. Williams, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 432; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 392; b) C. Provent, S. Hewage, G. Brand, G. Bernadinielli, L. H. Charbonniere, A. F. Williams, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1346; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1287.

- [13] a) R.-D. Schnebeck, L. Randaccio, E. Zangrando, B. Lippert, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 128; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 119; b) R.-D. Schnebeck, E. Freisinger, B. Lippert, *Chem. Commun.* **1999**, 675.
- [14] S.-W. Lai, M. C.-W. Chan, S.-M. Peng, C. M. Che, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 696; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 669.
- [15] L. Schenetti, G. Bandoli, A. Dolmella, G. Trovo, B. Longato, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3169.
- [16] P. Chaudhuri, I. Karpenstein, M. Winter, C. Butzlaff, E. Bill, A. X. Trautwein, U. Flörke, H. J. Haupt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 321.
- [17] A.-K. Duhme, S. C. Davies, D. L. Hughes, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5380.
- [18] P. Biscarini, R. Kuroda, *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *154*, 209.
- [19] A.-K. Duhme, R. C. Hider, H. H. Khodr, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 969.

## Erster nichtkovalent gebundener Calix[4]aren-Gd<sup>III</sup>-Albumin-Komplex

L. Henry Bryant, Jr.,\* Alexander T. Yordanov,  
Jenny J. Linnoila, Martin W. Brechbiel und  
Joseph A. Frank

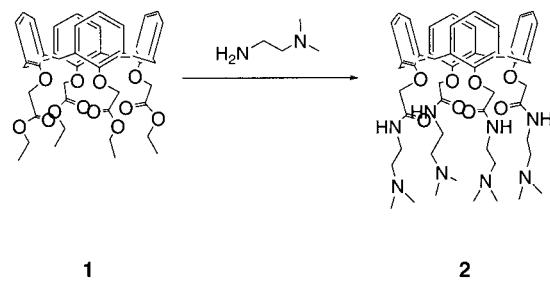
Gadolinium(III) wird in Form von Chelatkomplexen seit langem als Kontrastmittel in der Kernspintomographie (einem NMR-Bildgebungsverfahren, magnetic resonance imaging, MRI) verwendet, und zwar wegen seiner elektronischen Konfiguration  $f^7$  und langen Relaxationszeit. Die nichtkovalente Anbindung von Gd<sup>III</sup>-Komplexen geringer Molekülmasse an Serumalbumin liefert makromolekulare Blutkreislauf-MR-Kontrastmittel, die eine erhöhte Wirksamkeit und längere Verweilzeiten im Blutkreislauf aufweisen, allerdings ohne die sonst üblichen Probleme bei der Ausscheidung.<sup>[1]</sup> Lauffer et al.<sup>[2]</sup> sowie andere haben die Synthese und die Relaxivität (Geschwindigkeitskonstante der Relaxation) nichtkovalent gebundener Addukte von Gd<sup>III</sup>-Komplexen beschrieben.<sup>[3]</sup> Zur Chelatisierung wurden Diethylentriaminopentaessigsäure(DTPA)- sowie 1,4,7,10-Tetraazacyclodecan-1,4,7,10-tetraessigsäure(DOTA)-Derivate verwendet, die eine lipophile Gruppe enthalten. Überraschend ist, dass trotz des beträchtlichen Interesses an der Entwicklung wasserlöslicher, Lanthanoidionen bindender Calix[4]arene für zahlreiche Anwendungen<sup>[4, 5]</sup> keine Daten für wässrige Lösungen vorliegen, anhand derer ihr Potential als MR-Kontrastmittel bewertet werden könnte. Roundhill et al. berichteten über die Relaxivität eines Calix[4]aren-Tetraamid-Gd<sup>III</sup>-Komplexes

[\*] Dr. L. H. Bryant, Jr., J. J. Linnoila, Dr. J. A. Frank  
Laboratory of Diagnostic Radiology Research (CC)  
Bldg. 10, Room B1N256  
National Institutes of Health  
Bethesda, MD 20892 (USA)  
Fax: (+1) 301-594-2979  
E-mail: blh@helix.nih.gov

Dr. A. T. Yordanov, Dr. M. W. Brechbiel  
Radioimmune & Inorganic Chemistry Section  
Bldg. 10, Room B3B69  
Radiation Oncology Branch  
NCI, National Institutes of Health  
Bethesda, MD 20892 (USA)

bei 400 MHz.<sup>[5]</sup> Die Messung war allerdings in Wasser/DMSO durchgeführt worden, weshalb die Ergebnisse nicht unbedingt unmittelbar auf biomedizinische Anwendungen übertragbar sind. Im Folgenden stellen wir den ersten Calix[4]aren-Gd<sup>III</sup>-Komplex vor, der nichtkovalent an menschliches Serumalbumin (HSA) bindet, wie durch kernmagnetische Relaxationsdispersionsexperimente (magnetic relaxation dispersion, MRD) nachgewiesen wurde.

Das neuartige Tetraamidotetraamin 25,26,27,28-Tetrakis-*N*(*N,N*-dimethyl-2-aminoethyl)carbamoyloxymethoxy calix[4]aren **2** wurde in einem Schritt aus dem Tetraethylester **1** und *N,N*-Dimethylethylendiamin bei Raumtemperatur in hervorragender Ausbeute hergestellt. Es fällt in Form eines



weißen Niederschlags an und seine Struktur wurde durch Elementaranalyse, <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie sowie FAB-Massenspektrometrie bestätigt. Die Stabilitätskonstante des Komplexes, der durch Koordination von Gd<sup>III</sup> durch die acht Sauerstoffatome am unteren Rand von **2** gebildet wird, beträgt  $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  (kalorimetrische Titration).<sup>[6]</sup> Dieser Wert ist deutlich größer als der für einen anderen Calix[4]aren-Gd<sup>III</sup>-Komplex erhaltene Wert von  $1.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ .<sup>[5]</sup>

Die  $1/T_1$ - und  $1/T_2$ -MRD-Daten für Proben, die 0.001M  $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  und 0.001M **2** enthielten, ohne HSA und nach Zugabe von **2** oder 10% HSA sind in Abbildung 1 bzw. 2 gezeigt. Das  $1/T_1$ -MRD-Profil von [Gd<sup>III</sup>(**2**)] ähnelt denen der bereits beschriebenen DTPA-Gd<sup>III</sup>- und DOTA-Gd<sup>III</sup>-Komplexe.<sup>[7]</sup> Dies deutet darauf hin, dass das Gd<sup>III</sup>-Ion in Lösung neunfach koordiniert ist, wobei eine Koordinationsstelle durch ein Wassermolekül besetzt ist. Die Zugabe von HSA

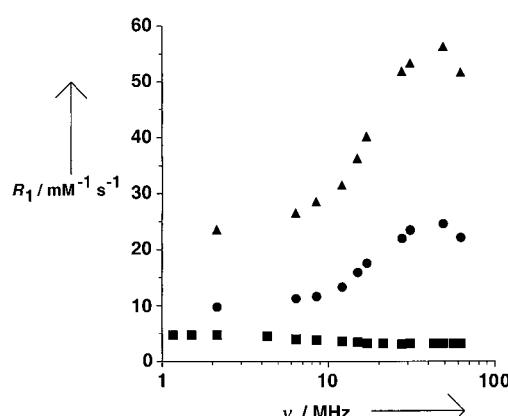


Abbildung 1.  $1/T_1$ -<sup>1</sup>H-MRD-Profil von [Gd<sup>III</sup>(**2**)] ohne (■) sowie in Gegenwart von **2** (●) und von 10% HSA (▲) bei 23 °C nach Abzug des HSA-Beitrags.  $\nu$  = Proton-Larmor-Frequenz,  $R_1$  = longitudinale oder Spin-Gitter-Wasserprotonen-Relaxivität.