

Festphasensynthese von 2-Aminothiazolen unter Verwendung des spurlosen Hydrazid-Ankers: Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren mit dualer Selektivität für Tie-2 und VEGFR-2^{**}

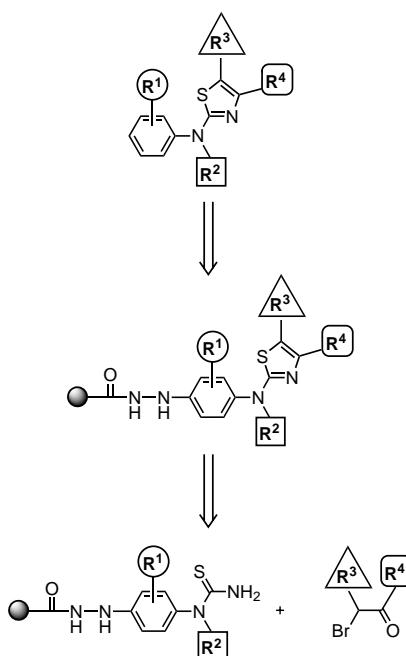
Frank Stieber, Ralph Mazitschek, Natascha Soric, Athanassios Giannis* und Herbert Waldmann*

Von entscheidender Bedeutung für die kombinatorische und parallele Synthese von Substanzbibliotheken an fester Phase sind die Auswahl geeigneter Grundgerüste, an die verschiedene Substituenten angeknüpft werden können, die Verfügbarkeit effizienter und verlässlicher Synthesemethoden sowie der Einsatz robuster Ankergruppen, die unter mildesten Bedingungen eine selektive Abspaltung der aufgebauten Zielverbindungen vom polymeren Träger ermöglichen. Eine ideale Ankergruppe sollte die Syntheseprodukte unter Bildung einer C-H-Bindung freisetzen und somit keine Spur der Festphasensynthese hinterlassen (so genannte spurlose Linker).^[1,2]

Bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe wurden 2-Aminothiazole intensiv untersucht: für die Behandlung von Allergien,^[3] Bluthochdruck,^[4] Entzündungen,^[5] Schizophrenie,^[6] bakteriellen^[7] und viralen^[8] Infektionen, vor kurzem auch zur Schmerzbehandlung,^[9] als Antagonisten des Fibrinogen-Rezeptors mit Anti-Thrombose-Aktivität,^[10] als neue Inhibitoren der bakteriellen DNA-Gyrase B^[11] und von Cyclin-abhängigen Kinasen.^[12]

Hier berichten wir über eine neue und effiziente Methode zur Festphasensynthese^[13] von 2-Aminothiazolen unter Verwendung des spurlosen Hydrazid-Ankers^[14] und die biologische Evaluierung der erzeugten Substanzbibliothek. Für den Aufbau des 2-Aminothiazolgerüsts an der festen Phase wurde die Hantzsch-Synthese als Schlüsselschritt verwendet

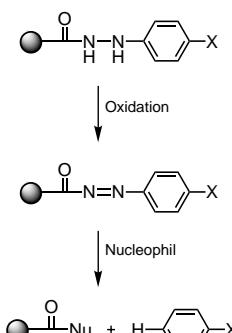
(Schema 1). Die als Zwischenstufe erforderlichen Thioharnstoffe wurden ausgehend von polymergebundenen Anilinen durch Umsetzung mit einem N-geschützten Isothiocyanat



Schema 1. Plan für die spurlose Festphasensynthese von 2-Aminothiazolen.

aufgebaut. Als Anknüpfungspunkt des spurlosen Hydrazid-Ankers wurde die zur Anilin-Aminogruppe *para*-ständige Position gewählt. Durch Oxidation des Phenylhydrazids zum Acyldiazen und nachfolgenden nucleophilen Angriff auf die Carbonylgruppe wurde der Anker am Ende der Synthesesequenz gespalten (Schema 2).

Ausgehend von aminofunktionalisiertem Polystyrol **1** (1.3 mmol g^{-1}) wurde mit Adipinsäuremonomethylester (**2**) das entsprechende polymergebundene Amid erhalten und der Methylester durch Behandlung mit LiOH verseift (Schema 3). Diese zweistufige Reaktionsfolge verläuft mit Gesamtausbeuten von 93–98 %.^[15] Das resultierende Säureharz **3** wurde anschließend durch Reaktion mit einem *p*-Nitrophe-nylyhydrazin **4** unter Aktivierung mit *N,N*-Diisopropylcarbo-diimid (DIC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) in das polymergebundene *p*-Nitrophenylhydrazid **5** überführt. Vor der Reduktion der Nitrogruppen wurden die NH-Gruppen des Hydrazids mit FmocCl (Fmoc = Fluorenylmethoxycarbonyl) acyliert, um mögliche Nebenreaktionen mit FmocNCS (**9**) bei einem der folgenden Syntheseschritte zu vermeiden. Die nachfolgende Reduktion der Nitrogruppen zu den Aminogruppen verlief quantitativ mit SnCl₂^[16a] in DMF als Lösungsmittel^[16b,c] (bestimmt durch GC-MS).



Schema 2. Prinzip der oxidativen Spaltung des Hydrazid-Ankers.

[*] Prof. Dr. A. Giannis

Institut für Organische Chemie
Universität Leipzig
Johanniskirche 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
Fax: (+49) 341-9736-599
E-mail: giannis@chemie.uni-leipzig.de

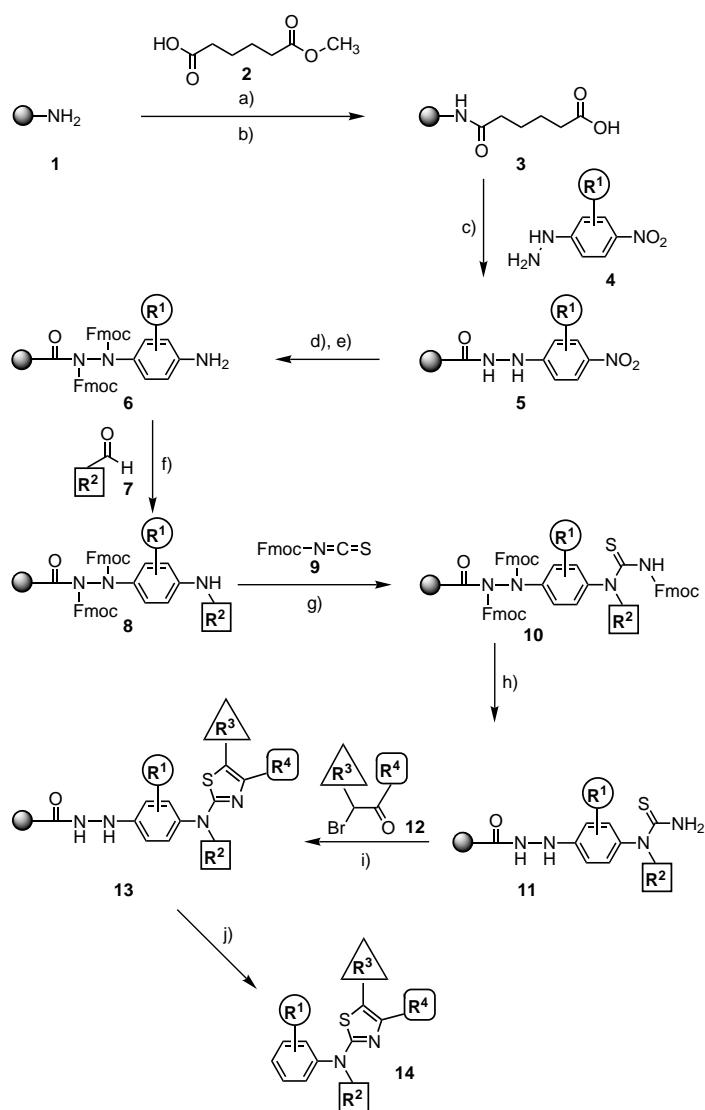
Prof. Dr. H. Waldmann, Dr. F. Stieber
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Abteilung Chemische Biologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-133-2499
E-mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de

und
Universität Dortmund
Fachbereich 3, Organische Chemie
44221 Dortmund (Deutschland)

Dr. F. Stieber
Semaia Pharmaceuticals GmbH & Co. KG
Emil-Figge-Straße 76a, 44227 Dortmund (Deutschland)

Dr. R. Mazitschek, Dipl.-Chem. N. Soric
Institut für Organische Chemie
Universität Karlsruhe
Richard-Willstätter-Allee 2, 76128 Karlsruhe (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der BASF AG und dem Fonds der Chemischen Industrie (Kekulé-Stipendium für F.S.) gefördert. R.M. und F.S. danken dem Land Baden-Württemberg für ein Landesgraduiertenstipendium.



Schema 3. Spurlose Festphasensynthese der 2-Aminothiazole **14**.
 a) 3 Äquiv. **2**, 3 Äquiv. DIC, 3 Äquiv. HOBT, 3 Äquiv. NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 18 h; b) THF/1-proz. LiOH in H₂O (1:1), RT, 24 h; c) 3 Äquiv. **4**, 3 Äquiv. DIC, 3 Äquiv. HOBT, 3 Äquiv. NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 18 h; d) 10 Äquiv. FmocCl, Pyridin, CH₂Cl₂, 15 h; e) 2 M SnCl₂·2H₂O, DMF, RT, 18 h; f) 10 Äquiv. **7**, THF, HOAc, RT, 1 h, waschen, dann 10 Äquiv. NaCNBH₃, THF/HOAc, RT, 15 h; g) 3 Äquiv. **9**, CH₂Cl₂, Pyridin, RT, 15 h; h) DMF/Piperidin (4:1), RT, 2 × 5 min; i) 0.1 M Lösung von **12** in Dioxan, RT, 2 × 3 h; j) 0.5 Äquiv. Cu(OAc)₂, *n*-Propylamin, O₂, RT, 2 h, dann Festphasenextraktion.

Die Verwendung der polymergebundenen Aniline **6** in der weiteren Synthese führte zur Bildung von N-monosubstituierten 2-Aminothiazolen. Um auch Zugang zu den N,N-disubstituierten Heterocyclen zu erhalten, sollten die Amine **6** durch reduktive Aminierung N-funktionalisiert werden. Obwohl diese Umsetzung in der Festphasensynthese etabliert ist, erwies sich die Derivatisierung des polymergebundenen Anilins **6** als unerwartet schwierig. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte ein quantitativer Umsatz des Anilins **6** mit 10 Äquiv. Aldehyd und NaCNBH₃ in THF/AcOH (100:1) erreicht werden.^[17] Dabei wurde jedoch auch die Bildung des tertiären Amins durch doppelte reduktive Aminierung beobachtet. Dieses Problem konnte durch die

Trennung von Iminbildung und folgender Reduktion in zwei separate Reaktionsschritte gelöst werden.

Die Überführung der Aniline in die entsprechenden Thioharnstoffe **11** erfolgte durch Reaktion mit FmocNCS^[13b] (**9**) und nachfolgende Entfernung aller drei Fmoc-Gruppen des Intermediats **10** in einem Schritt mit Piperidin in DMF. Die polymergebundenen Thioharnstoffe **11** wurden anschließend in der Hantzsch-Thiazol-Synthese eingesetzt, wobei sich die gewünschten 2-Aminothiazole leicht durch zweifache Umsetzung mit einer 0.1 M Lösung der verschiedenen α-Bromcarbonylverbindungen **12** in Dioxan bildeten (Schema 3). Die Zielverbindungen **14** wurden durch die Behandlung mit katalytischen Mengen Cu(OAc)₂ in *n*-Propylamin vom polymeren Träger abgespalten. Das bei der Oxidation des Hydrazid-Ankers gebildete Cu⁺ wurde dabei mittels Durchleiten von Luftsauerstoff zu Cu²⁺ reoxidiert. Das Kupfersalz konnte effizient durch Zugabe von 10 Äquiv. Kupfer-chelatisierendem Polyaminharz (Advanced Chemtech) oder durch einfache Filtration über eine Kieselgel-Festphasenkartusche entfernt werden. In beiden Fällen zeigte die atomabsorptionsspektroskopische Untersuchung des Produktes, dass über 99.9 % des Kupfers entfernt wurden.

Der beschriebenen Reaktionssequenz folgend wurden 23 unterschiedlich substituierte 2-Aminothiazole synthetisiert. Die in Tabelle 1 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die 2-Aminothiazole in jeweils 9 Stufen (N-monosubstituiert) oder 10 Stufen (N,N-disubstituiert) in sehr hohen Gesamtausbeuten (19–69 %, dies entspricht 84–96 % pro Stufe) hergestellt werden konnten. Diese Synthese toleriert verschiedene Substituenten, d.h., aromatische, heteroaromatische und aliphatische Gruppen können effizient eingeführt werden. Sie verlief so effizient, dass die Verbindungen nach der Spaltung des spurlosen Ankers in exzellenten Reinheiten (81–99 %) erhalten und ohne weitere Reinigung direkt für die folgende biologische Testung eingesetzt werden konnten. Bemerkenswert sind besonders die milden Bedingungen für die selektive Spaltung des spurlosen Hydrazid-Ankers. Selbst oxidationslabile Gruppen wie Furane, Thiophene oder Sulfide werden unter den für die Spaltung der Ankergruppe erforderlichen Oxidationsbedingungen nicht angegriffen.

Von den vielfältigen biologischen Aktivitäten von 2-Aminothiazolen stellt die ATP-kompetitive Inhibierung der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs) einen besonders attraktiven Ansatz zur Krebstherapie dar.^[12] Durch Inhibierung der CDKs kann die Teilung der Krebszellen verlangsamt oder sogar vollständig unterdrückt werden.^[18a, 19a] Zurzeit werden mindestens zwei CDK-Inhibitoren für die Tumorthерапie in klinischen Studien untersucht.^[18, 19] Leider zeigten die synthetisierten Verbindungen keine inhibierende Aktivität gegenüber CDK-2 oder CDK-4, was auf ein ungeeignetes Substitutionsmuster der hergestellten 2-Aminothiazole im Gegensatz zu dem der bekannten aktiven CDK-Inhibitoren aus dieser Substanzklasse hinweist.

Angesichts der hohen strukturellen Ähnlichkeit der ATP-Bindungsdomänen verschiedener Proteinkinasen^[18, 19] und des Konzepts, dass dieses konservative Vorgehen der Natur in der Evolution als Leitprinzip zur Entwicklung von Substanzbibliotheken dienen kann,^[20] wurden die hergestellten 2-Aminothiazole als potenzielle Inhibitoren verschiedener Rezeptor-

Tabelle 1. Ergebnisse der Festphasensynthese der 2-Aminothiazole **14**.

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Gesamtausbeute [%] ^[a]	Reinheit [%] ^[a]
14/1		H	H		69	96
14/2		H	H		49	99
14/3		H			34	86
14/4		H			19	99
14/5		H	H		29	89
14/6			H		28	99
14/7					31	92
14/8			H		38	99
14/9			H		25	92
14/10			H		42	99
14/11			H		20	86
14/12					30	87
14/13			H		47	81
14/14			H		35	84
14/15					19	98
14/16			H		24	99
14/17					35	86
14/18			H		20	82
14/19			H		33	85
14/20					35	81
14/21					28	93
14/22			H		42	82
14/23			H		31	84

[a] Ausbeute und Reinheit der ungereinigten Produkte nach der Abspaltung vom polymeren Träger und Festphasenextraktion ohne weitere Reinigung. Die Reinheit wurde durch HPLC und GC-MS bestimmt und die Strukturen NMR-spektroskopisch belegt.

tyrosinkinasen (RTK) untersucht. Um ein breites Spektrum biologischer Aktivität abzudecken, wurden der Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors^[21] (EGFR, ErbB-1), ErbB-2 (Her-2/Neu), der Rezeptor des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors 1 (IGF1R),^[22] der Rezeptor des Fibroblastenwachstumsfaktors 1 (FGFR-1),^[23] die vaskulären Endothel-spezifischen Rezeptortyrosinkinasen 2 (VEGFR-2) und 3 (VEGFR-3) sowie die Tie-2-Rezeptortyrosinkinase^[24–26] als Testsysteme ausgewählt.

Die Substanzbibliothek enthielt keine Inhibitoren von EGFR, ErbB-2 und IGF1R, die Anlass zu einer weiteren Untersuchung gegeben hätten. Bemerkenswerterweise konn-

ten jedoch sechs Verbindungen als Inhibitoren des Tie-2-Rezeptors und fünf Inhibitoren des VEGFR-2 aus der Bibliothek von nur 23 Aminothiazolen identifiziert werden (Tabelle 2). Weiterhin inhibieren zwei Verbindungen VEGFR-3 und eine FGFR-1. Dies bedeutet, dass drei der wichtigsten Regulatoren der Angiogenese (der Bildung neuer Blutgefäße aus bestehenden) und der Lymphangiogenese von den hergestellten 2-Aminothiazolen inhibiert werden.

Angiogenese ist für die Wundheilung, Entzündungsprozesse und die embryonale Entwicklung von zentraler Bedeutung. Fehlgesteuerte Angiogenese gilt als Schlüsselschritt bei Tumorwachstum und Metastasenbildung.^[24,25] Die Gefäßneubildung hängt auch von den vaskulären Endothel-spezifischen Rezeptortyrosinkinasen ab, insbesondere von den VEGFR-1–3 und dem Tie-2.^[26] Alle diese Rezeptortyrosinkinasen werden mit der tumorbedingten Angiogenese in Verbindung gebracht.^[27–31] Die Antagonisierung von Tie-2, VEGFR-2 oder VEGF-D, einem Liganden von VEGFR-3, inhibiert das Tumorwachstum und die Metastasierung *in vivo*.^[30,32,33] Die Entwicklung niedermolekularer Inhibitoren dieser Tyrosinkinasen ist ein vielversprechender Ansatz zur Entwicklung neuer Tumortherapeutika, und einige VEGFR-2 Inhibitoren sind in klinischer Entwicklung.^[34,35] Die Kombination von VEGFR-2-Inhibitoren und Tie-2-Antagonisten sollte deren antiangiogene Wirkung noch verstärken.^[29] Der Einsatz von VEGFR-3-Inhibitoren ist auch ein interessanter Ansatz zur Unterdrückung der lymphogenen Metastasierung von

Tumoren. Bis heute wurden jedoch nur wenige niedermolekulare Verbindungen als Inhibitoren von Tie-2 und VEGFR-3 beschrieben.^[36]

Einige der bekannten Inhibitoren wirken auf die isolierten Kinasen VEGFR-2 und Tie-2 im nanomolaren Konzentrationsbereich und sind somit deutlich potenter Wirkstoffe als die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen. Die beschriebenen 2-Aminothiazole repräsentieren aber eine neue Verbindungsklasse von VEGFR-2/3- und Tie-2-Inhibitoren und unterscheiden sich deutlich von den übrigen bekannten Inhibitoren durch ihre duale Aktivität gegen VEGFR-2 und Tie-2.

Tabelle 2. Inhibition von Rezeptortyrosinkinasen durch 2-Aminothiazole **14** (IC_{50} [μ M]).^[a,b]

Verbindung	VEGFR-2	VEGFR-3	Tie-2	FGFR-1
14/1	–	–	21	–
14/2	–	–	13	–
14/7	7.4	44	9.8	8.6
14/8	31	–	4.8	–
14/14	12	41	–	–
14/20	86	–	28	–
14/23	63	–	31	–

[a] Keine der hier aufgeführten Verbindungen inhibierte IGF1R, EGFR oder ErbB-2. [b] Zur Aktivitätsbestimmung der Inhibitoren wurde die von den Kinasen katalysierte Phosphorylierung von Poly(Glu-Tyr) bei unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen bestimmt. Die Kinasen wurden als Fusionsproteine der Glutathion-S-Transferase und der jeweiligen Kinasedomäne verwendet. Der Anteil an phosphoryliertem Substrat wurde mit Antiphosphotyrosin-ELISA bestimmt. Hierzu wurde ein an Meerrettichperoxidase (POD) konjugierter Antiphosphotyrosin-Antikörper verwendet. Nach Zugabe eines Chemolumineszenzsubstrats für POD wurden die Konzentrationen der gebundenen Antikörper anhand der Lichtemission bestimmt.

Die von uns vorgestellte Festphasensynthese einer kleinen Substanzbibliothek von 2-Aminothiazolen mit dem spurlosen Phenylhydrazid-Anker führte zur Identifizierung von dualen Inhibitoren der Rezeptortyrosinkinasen VEGFR-2 und Tie-2. Dieser Befund eröffnet neue Möglichkeiten zur Unterdrückung der Angiogenese und zur Entwicklung neuer Krebstherapeutika. Mithilfe der hier entwickelten Methoden sollte es möglich sein, eine größere Bibliothek von 2-Aminothiazolen aufzubauen und neue Inhibitoren mit dualer Aktivität gegen VEGFR-2/Tie-2 und höherer biologischer Aktivität zu identifizieren, die zur Entwicklung einer neuen Klasse von antiangiogenen Medikamenten beitragen können.

Eingegangen am 21. Mai 2002,
veränderte Fassung am 26. August 2002 [Z19344]

- [1] F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091–2157.
- [2] *Handbook of Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [3] K. D. Hargrave, F. K. Hess, J. T. Oliver, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1158–1163.
- [4] W. C. Patt, H. W. Hamilton, M. D. Taylor, M. J. Ryan, D. G. Taylor, Jr., C. J. C. Connolly, A. M. Doherty, S. R. Klutchko, I. Sircar, B. A. Steinbaugh, B. L. Batley, C. A. Painchaud, S. T. Rapundalo, B. M. Michniewicz, S. C. J. Olson, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2562–2572.
- [5] a) F. Haviv, J. D. Ratajczyk, R. W. DeNet, F. A. Kerdesky, R. L. Walters, S. P. Schmidt, J. H. Holms, P. R. Young, G. W. Carter, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1719–1728; b) F. Clemence, O. L. Martret, F. Delevallee, J. Benzoni, A. Jouanen, S. Jouquey, M. Mouren, R. Deraedt, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1453–1462.
- [6] J. C. Jaen, L. D. Wise, B. W. Caprathe, H. Tecle, S. Bergmeier, C. C. Humblet, T. G. Heffner, L. T. Meltzner, T. A. Pugsley, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 311–317.
- [7] K. Tsuji, H. Ishikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1601–1606.
- [8] F. W. Bell, A. S. Cantrell, M. Hogberg, S. R. Jaskunas, N. G. Johansson, C. L. Jordon, M. D. Kinnick, P. Lind, J. M. Morin, Jr., R. Noréen, B. Öberg, J. A. Palkowitz, C. A. Parrish, P. Pranc, C. Sahlberg, R. J. Ternansky, R. T. Vasileff, L. Vrang, S. J. West, H. Zhang, X. X. Zhou, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4929–4936.
- [9] J. S. Carter, S. Kramer, J. Y. Talley, T. Penning, P. Collins, M. J. Graneto, K. Seibert, C. M. Koboldt, J. Masferrer, B. Zweifel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1171–1174.
- [10] A. Badorc, M.-F. Bordes, P. de Cointet, P. Savi, A. Bernat, A. Lalé, M. Petitou, J.-P. Maffrand, J.-M. Herbert, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3393–3401.
- [11] J. Rudolph, H. Theis, R. Hanke, R. Endermann, L. Johannsen, F.-U. Geschke, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 619–626.
- [12] a) W. K. M. Chong, S. S. Chu, R. R. Duvadie, L. Li, W. Xiao, Y. Yang Agouran Pharmaceuticals Inc., WO 99/21845 **1999**; b) „Aminothiazole Inhibitors of Cyclin Dependent Kinases“: K. S. Kim, S. D. Kimball, M. A. Poss, R. N. Misra, Z.-W. Cai, D. B. Rawlins, K. Webster, J. T. Hunt, W.-C. Han, PCT, Int. Appl. WO9924416A1-990520.
- [13] a) J. Stadtwieser, E. P. Ellmerer-Müller, A. Takó, N. Maslouh, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1487–1489; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1402–1404; b) P. C. Kearney, M. Fernandez, J. A. Flygare, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 196–200; c) K. H. Bleicher, C. Lutz, Y. Wüthrich, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9037–9042.
- [14] a) F. Stieber, U. Grether, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1142–1145; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1073–1077; b) zur Verwendung des Hydrazid-Linkers für die Synthese von Peptiden in Lösung und an fester Phase siehe: H. B. Milne, C. F. Most, Jr., *J. Org. Chem.* **1968**, *3*, 169–175; b) A. N. Semenov, K. Y. Gordeev, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1995**, *45*, 303–304; c) C. R. Millington, R. Quarrell, G. Lowe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7201–7204; d) C. Rosenbaum, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5677–5680.
- [15] Die Beladung des Säureharzes **3** wurde durch nucleophile Verestierung mit 2-Methoxy-5-nitrobenzylbromid, basische Verseifung der Estergruppen und UV-spektroskopische Quantifizierung des freigesetzten 2-Methoxy-5-nitrobenzylalkohols bestimmt.
- [16] a) D. Tumely, M. K. Schwarz, K. Cao, M. C. Needels, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6185–6188; b) J. P. Mayer, Z. Jingwen, K. Bjergarde, D. M. Lenz, J. J. Gaudino, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8081–8084; c) A. S. Kiselyov, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6163–6166.
- [17] E. G. Brown, J. M. Nuss, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8457–8460.
- [18] a) T. M. Sielecki, J. F. Boylan, P. A. Benfield, G. L. Trainor, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1–18; b) N. Gray, L. Détivaud, C. Doernig, L. Meijer, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 859–875.
- [19] a) P. Cohen, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 309–315; b) A. J. Bridges, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2541–2571.
- [20] R. Breinbauer, I. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002–3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890.
- [21] C. Heldin, L. Rönstrand, *Oncogenes and Tumor Suppressors* (Hrsg.: G. Peters, K. Vousden), Oxford University Press, Oxford, **1997**, S. 62.
- [22] M. J. Ellis, S. Jenkins, J. Hanfeldt, M. E. Redington, M. Taylor, R. Leek, K. Siddle, A. Harris, *Breast Cancer Res. Treat.* **1998**, *52*, 175–184.
- [23] a) Y. Wang, D. Becker, *Nat. Med.* **1997**, *3*, 887–893; b) A. Compagni, P. Wilgenbus, M. A. Impagnatiello, M. Cotten, G. Christofori, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 7163–7169.
- [24] a) J. Folkman, *Nat. Med.* **1995**, *1*, 27–31; b) A. Giannis, F. Rübsam, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 606–609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 588–590.
- [25] a) J. Folkman, *N. Engl. J. Med.* **1971**, *285*, 1182–1186; b) P. Carmeliet, R. K. Jain, *Nature* **2000**, *407*, 249–257.
- [26] G. D. Yancopoulos, S. Davis, N. W. Gale, J. S. Rudge, S. J. Wiegand, J. Holash, *Nature* **2000**, *407*, 242–248; P. C. Maisonpierre, C. Suri, P. F. Jones, S. Bartunkova, S. J. Wiegand, C. Radziejewski, D. Compton, J. McClain, T. H. Aldrich, N. Papadopoulos, T. J. Daly, S. Davis, T. N. Sato, G. D. Yancopoulos, *Science* **1997**, *277*, 55–60.
- [27] S. Hiratsuka, Y. Maru, A. Okada, M. Seiki, T. Noda, M. Shibuya, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1207–1213.
- [28] H. Kubo, T. Fujiwara, L. Jussila, H. Hashi, M. Ogawa, K. Shimizu, M. Awane, Y. Sakai, A. Takabayashi, K. Alitalo, Y. Yamaoka, S. I. Nishikawa, *Blood* **2000**, *96*, 546–553.
- [29] A. Stratmann, T. Acker, A. M. Burger, K. Amann, W. Risau, K. H. Plate, *Int. J. Cancer* **2001**, *91*, 273–282.
- [30] S. A. Stacker, C. Caesar, M. E. Baldwin, G. E. Thornton, R. A. Williams, R. Prevo, D. G. Jackson, S. Nishikawa, H. Kubo, M. G. Achen, *Nat. Med.* **2001**, *7*, 186–191.
- [31] M. Skobe, T. Hawighorst, D. G. Jackson, R. Prevo, L. Janes, P. Velasco, L. Riccardi, K. Alitalo, K. Claffey, M. Detmar, *Nat. Med.* **2001**, *7*, 192–198.
- [32] P. Lin, J. A. Buxton, A. Acheson, C. Radziejewski, P. C. Maisonpierre, G. D. Yancopoulos, K. M. Channon, L. P. Hale, M. W. Dewhirst, S. E. George, K. G. Peters, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 8829–8834.

- [33] J. Drevs, I. Hofmann, H. Hugenschmidt, C. Wittig, H. Madjar, M. Muller, J. Wood, G. Martiny-Baron, C. Unger, D. Marmé, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 4819–4824.
- [34] D. H. Boschelli, *Drugs Future* **1999**, *24*, 515–537.
- [35] Siehe z. B.: G. Bold, K.-H. Altmann, J. Frei, M. Lang, P. W. Manley, P. Traxler, B. Wietfeld, J. Brüggen, E. Buchdunger, R. Cozens, S. Ferrari, P. Furet, F. Hofmann, G. Martiny-Baron, J. Mestan, J. Rösel, M. Sills, D. Stover, F. Acemoglu, E. Boss, R. Emmenegger, L. Lässer, E. Masso, R. Roth, C. Schlachter, W. Vetterli, D. Wyss, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2310–2323, und zit. Lit.
- [36] Tie-2 a) P. Stahl, L. Kissau, R. Mazitschek, A. Giannis, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1222–1226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1174–1178; b) L. D. Arnold, D. J. Calderwood, R. W. Dixon, D. N. Johnston, J. S. Kamens, R. Munschauer, P. Rafferty, S. E. Ratnofsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2167–2170; c) A. F. Burchat, D. J. Calderwood, G. C. Hirst, N. J. Holman, D. N. Johnston, R. Munschauer, P. Rafferty, G. B. Tometzki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2171–2174; VEGFR-3: d) V. Kirklin, R. Mazitschek, J. Krishnan, A. Steffen, J. Waltenberger, M. S. Pepper, A. Giannis, J. P. Sleeman, *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 5530–5540.

[Pd₃(InCp*)₄(μ₂-InCp*)₄]: drei linear angeordnete Palladium-Atome in einer fluktuierenden Verpackung aus acht [Cp*In]-Liganden**

Tobias Steinke, Christian Gemel, Manuela Winter und Roland A. Fischer*

Im Jahre 1999 äußerten Murugavel und Chandrasekhar in einem „Highlight“ in dieser Zeitschrift über metallorganische Verbindungen von einwertigen Elementen der 13. Gruppe die Vermutung, dass diese Verbindungen als Liganden in der Übergangsmetallchemie „wahrscheinlich einen immensen Einfluß darauf haben, wie man künftig neue Metall-Metall-Bindungen herstellt ... und wir in der Zukunft zweifellos Zeugen der Herstellung vieler neuer Clustertypen sein werden.“^[1] Die in den Jahren 1998 von Uhl et al. und 1999 von Jutzi et al. beschriebenen, einkernigen homoleptischen Komplexe $[M\{EC(SiMe_3)_4\}_4]$ ($M = Ni, E = Ga; M = Pt, E = In$)^[2] und $[Ni(GaCp^*)_4]$ ^[3] ($Cp^* = \text{Pentamethylcyclopentadienid}$) legten diese Perspektive nahe. Bis dahin waren nicht zuletzt infolge unserer Arbeit über $[(CO)_4Fe(AlCp^*)]$ ^[4] hauptsächlich Komplexe dieser neuen, zu CO isolobalen Liganden ER ($E = Al, Ga, In; R = \text{Alkyl, Aryl}$) an Carbonylmetall-Fragmenten $[(CO)_nM_a]$ untersucht worden.^[5,6] Konstitution und strukturelle Charakteristika der neuen $[Cp^*Ga]$ -

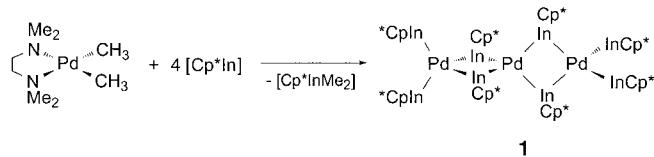
[*] Prof. Dr. R. A. Fischer, T. Steinke, Dr. C. Gemel, M. Winter
Lehrstuhl für Anorganische Chemie II - Organometallics & Materials
Ruhr-Universität Bochum
44780 Bochum (Deutschland)
Fax: (+49) 234-321-4174
E-mail: roland.fischer@ruhr-uni-bochum.de

[**] Organoerdmetallkomplexe von d-Block-Elementen, XXVII. Mitteilung. Die Autoren danken der Degussa AG für großzügige Chemikalienspenden. – XXVI. Mitteilung: Lit. [9b].

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

substituierten Ni_4 - und Rh_6 -Carbonylcluster von Jutzi et al.^[3,7] oder der Komplex $\{[(CpNi)(\mu-AlCp^*)_2]\}_2$ von Schnöckel et al.^[8] leiten sich unmittelbar von den Grundtypen der Metallcarbonyle ab. Eine heuristisch ebenso wertvolle Analogie der ER-Liganden zu Phosphanen ergibt sich z. B. anhand der von $[Pt(PR_3)_4]$ abgeleiteten Serie $[(dcpe)Pt(ER)_2]$ ($dcpe = \text{Bis}(\text{dicyclohexyl})\text{phosphanyl}ethan$).^[9] Mit dem aus $[Pt(\eta^2-C_2H_4)_3]$ und überschüssigem $[GaCp^*]$ selektiv zugänglichen Pt_2Ga_5 -Komplex $[Pt_2(GaCp^*)_2(\mu_2-GaCp^*)_3]$ fanden wir unlängst das erste Beispiel für einen homoleptischen Vertreter einer neuen Reihe $[M_a(ER)_b]$ ($b > a > 1$), zu dem es keine strukturanalogen Carbonyl- oder Phosphankomplexe gibt.^[10] Weitergehende Untersuchungen führten uns zu der Titelverbindung $[Pd_3(InCp^*)_4(\mu_2-InCp^*)_4]$ (**1**).

Wird gemäß Schema 1 $[(\text{tmeda})Pd(CH_3)_2]$ ($\text{tmeda} = N,N,N',N'-\text{Tetramethylethyldiamin}$) mit $[InCp^*]$ im Überschuss in Hexan-Lösung bei 60°C umgesetzt, so bildet sich



Schema 1. Herstellung von **1** aus $[(\text{tmeda})Pd(CH_3)_2]$ und $[Cp^*In]$.

nicht wie zunächst vermutet $[Pd(InCp^*)_4]$, sondern quantitativ der dreikernig Komplex $[Pd_3(InCp^*)_4(\mu_2-InCp^*)_4]$ (**1**), der aus Benzol in Form von großen, wohlgeformten, tiefroten Einkristallen in sehr guten, reproduzierbaren Ausbeuten um 90% analysenrein anfällt. Die Molekülstruktur von **1** im Festkörper (Abbildung 1)^[11] entspricht drei kantenverknüpften $PdIn_4$ -Tetraedern mit einer um ca. 10° von der Linearität abweichenden Anordnung der drei zentralen Pd-Atome (Abbildung 2). Die Verzerrung der drei $PdIn_4$ -Tetraeder zeigt sich an den In-Pd-In-Winkel, die für terminale In-Atome etwas kleiner (101.3° und 104.0°) und für verbrückende

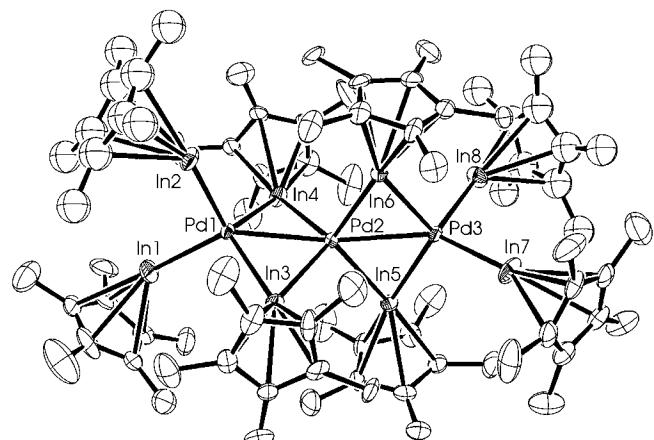


Abbildung 1. ORTEP-Darstellung von **1** (Schwingungsellipsoide für 30 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Die Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ausgewählte Abstände [\AA] und Winkel [$^\circ$]: $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}1$ 2.247, $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}2$ 2.343, $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}3$ 2.239, $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}4$ 2.236, $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}5$ 2.231, $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}6$ 2.246, $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}7$ 2.276, $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}8$ 2.31; $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}1\text{-Pd}1$ 153.8, $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}2\text{-Pd}1$ 147.3, $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}7\text{-Pd}3$ 174.3, $Cp_{\text{Zentrum}}^*\text{-In}8\text{-Pd}3$ 157.0.