

E-Selectin komplexiert ausschließlich eine Konformation aus dem in wässriger Lösung präsentierten Konformerengemisch, bei der die Neuraminsäure eine Orientierung aufweist, die etwa der Konformation A von Rutherford et al.^[13] bzw. der Konformation C von Ichikawa et al.^[11b] entspricht und wobei die Fucose ihre Orientierung gegenüber der in wässriger Lösung bevorzugten geringfügig ändert (vgl. Abb. 3). Hieraus lassen sich bei genauerer quantitativer Auswertung der Transfer-NOE-Daten möglicherweise Schlussfolgerungen über die Flexibilität der $\alpha(1 \rightarrow 3)$ -glycosidischen Bindung zwischen dem Fucose- und dem N-Acetylglucosaminrest ableiten. Diese Ergebnisse dienen derzeit als Grundlage für die Modellierung potenter Inhibitoren für die E-Selectinrezeptoren.

Eingegangen am 25. Februar 1995 [Z 7735]

Stichworte: Glycoproteine · Kohlenhydrate · NMR-Spektroskopie · Selectine · Sialyl-Lewis^x

- [1] M. P. Bevilacqua, S. Stengelin, M. A. Gimbrone, Jr., B. Seed, *Science* **1989**, *243*, 1160–1165.
- [2] L. A. Lasky, *Science* **1992**, *258*, 964–969.
- [3] B. J. Graves, R. L. Crowther, C. Chandran, J. M. Rumberger, S. Li, K.-S. Huang, D. H. Presky, P. C. Familletti, B. A. Wolitzky, D. K. Burns, *Nature* **1994**, *367*, 532–538.
- [4] R. M. Cooke, R. S. Hale, S. G. Lister, G. Shah, M. P. Weir, *Biochemistry* **1994**, *33*, 10591–10596.
- [5] P. Hensley, P. J. McDevitt, I. Brooks, J. J. Trill, J. A. Feild, D. E. McNulty, J. R. Connor, D. E. Griswold, N. V. Kumar, K. D. Kopple, S. A. Carr, B. J. Dalton, K. Johanson, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 23949–23958.
- [6] a) G. M. Clore, A. M. Gronenborn, *J. Magn. Reson.* **1982**, *48*, 402–417; b) G. M. Clore, A. M. Gronenborn, *ibid.* **1983**, *53*, 423–442; c) F. Ni, *J. Magn. Reson.* **1992**, *96*, 651–656.
- [7] B. Ernst, N. Cooke, P. M. Åberg, unveröffentlicht. Das synthetische Tetrasaccharid entspricht dem im Text gezeigten Formelbild.
- [8] Die Ectodomänen von humanem E-Selectin wurden mit Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit der Fc-Region von humanem IgG1 kombiniert und in den Expressionsvektor pcDNA1/neo (Invitrogen) subkloniert. Durch Transfektion von CHO-K1-Zellen (ATCC CCL-61) und Selektion mit G418 (Gibco) wurde eine stabile Zelllinie erhalten, welche ca. 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ rekombinantes E-Selectin/hIgG sekretierte. Zur Produktion größerer Mengen wurde diese Zelllinie in einem Hohlfaserbioreaktor (1.1 m^2 , 50 mL, Cellco) in Opti-MEM Kulturmöglichkeit (Gibco) supplementiert und mit 2% fötalem Kälberserum und 200 mg mL^{-1} Gentamycin kultiviert. Konditionierte Zellüberstände wurden zuerst durch Affinitätschromatographie an Protein A-Agarose (Sigma) gereinigt. Die durch Elution mit 20 mM Glycin-HCl, pH 3.0, erhaltene Proteinfraktion wurde nach Neutralisierung direkt an einer Anti-human-E-Selectin-Affinitätsäule (2 mg monoklonaler Antikörper 7A9 pro mL Affigel) chromatographiert. Spezifisch gebundenes E-Selectin/IgG wurde mit 5 M Harnstoff in gepufferten Salzlösung eluiert und anschließend gegen Dulbeccos PBS-Lösung (PBS = Phosphate Buffered Saline) dialysiert. Das erhaltenen Protein zeigte in einer Natriumdodecylsulfat(SDS)-Polyacrylamidelektrophorese unter reduzierenden Bedingungen eine einzige Bande bei ca. 140 kD. Für die NMR-Analyse wurden ca. 6 mg E-Selectin/hIgG gegen 50 mM perdeuteriertes Imidazol (Sigma), 1 mM CaCl_2 , pH 7.4, in D_2O dialysiert und mit Centricon YM-50 (Amicon) auf ein Endvolumen von 0.5 mL konzentriert.
- [9] a) Alle NMR-Experimente wurden im Institut für Biophysikalische Chemie der Universität Frankfurt an einem Bruker-DMX-600-Spektrometer durchgeführt; wir danken Prof. Dr. H. Rütterjans für die Meßmöglichkeit. b) Für die NMR-Experimente am Komplex wurde ein E-Selectin(IgG-Chimäre)/Tetrasaccharid-Hälfte von 1:15 gewählt. Die Konzentration von Sialyl-Lewis^x betrug 0.81 mM, die von E-Selectin(IgG-Chimäre) 54 μM . Als Puffer wurde $[\text{D}_4]\text{Imidazol}$ (30 mM) eingesetzt. Die Lösung enthielt außerdem NaCl (50 mM) und CaCl_2 (1 mM). Der pH-Wert betrug 7.4. Bei 600 MHz und 310 K wurden Spinlock-filterierte NOESY-Spektren [10] mit Mischzeiten τ_m von 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 und 200 ms aufgenommen. Die Relaxationswartezeit betrug 1.85 s. Die spektrale Weite war in allen Fällen 3000 Hz (5 ppm). Es wurden 512 Inkremente in t_1 aufgenommen. Für jedes Inkrement wurden 32 Transienten mit jeweils 2 K Datenpunkten aquiriert. Nach Auffüllen mit Nullen und Multiplikation mit quadrierten cos-Funktionen in t_1 und t_2 wurde durch 2D-Fourier-Transformation eine 2 K \times 1 K Datenmatrix erhalten.
- [10] T. Scherf, J. Anglister, *Biophys. J.* **1993**, *64*, 754–761.
- [11] NOESY-Spektren für freies E-Selectin(IgG-Chimäre) und Sialyl-Lewis^x-Tetrasaccharid wurden wie unter [9] beschrieben mit folgenden Änderungen aufgenommen. Für freies E-Selectin wurden Mischzeiten τ_m von 50, 100, 150, 200 und 400 ms (mit Spinlockfilter) verwendet, für freies Sialyl-Lewis^x solche von 200, 300, 500, 600, 800 und 900 ms (ohne Spinlockfilter). Für freies Sialyl-Lewis^x wurde eine Meßtemperatur von 303 K gewählt.

- [12] a) J. Breg, L. M. J. Kroon-Batenburg, G. Strecker, J. Montreuil, J. F. G. Vliegenthart, *Eur. J. Biochem.* **1989**, *178*, 727–739; b) Y. Ichikawa, Y.-C. Lin, D. P. Dumas, G.-J. Shen, E. Garcia-Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketchem, L. E. Walker, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9283–9298; c) C. Mukhopadhyay, K. E. Miller, C. A. Bush, *Biopolymers* **1994**, *34*, 21–29.
- [13] T. J. Rutherford, D. G. Spackman, P. J. Simpson, S. W. Homans, *Glycobiology* **1994**, *4*, 59–68.
- [14] a) N. Murali, G. K. Jarori, S. B. Landy, B. D. N. Rao, *Biochemistry* **1993**, *32*, 12941–12948; b) F. Ni, H. A. Scheraga, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 257–264; c) F. Ni, Y. Zhu, *J. Magn. Reson. Ser. B* **1994**, *102*, 180–184.
- [15] a) L. Poppe, R. Stuiken-Prill, B. Meyer, H. van Halbeek, *J. Biomol. NMR* **1992**, *2*, 109–136; b) G. Zhu, A. Renwick, A. Bax, *J. Magn. Reson. Ser. A* **1994**, *110*, 257–261; c) L. W. Jaques, S. Glant, W. Weltner, Jr., *Carbohydr. Res.* **1980**, *80*, 207–211; d) M. F. Czarniecki, E. R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8273–8279.
- [16] Die Integration der NOE-Kreuzsignale wurde mit UXNMR-Software (Bruker, Karlsruhe) durchgeführt. Es wurden die in Abbildung 1 gezeigten Spektren für die Integration ausgewählt. Das NOE-Kreuzsignal zwischen $\text{H}_{3\alpha}^N$ und $\text{H}_{2\alpha}^N$ diente dabei als Referenz (100%). Transfer-NOEs sind um ca. eine Größenordnung intensiver als NOEs für freies Sialyl-Lewis^x.
- [17] A. M. Gronenborn, G. M. Clore, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1985**, *17*, 1–32.
- [18] a) T. Peters, B. Meyer, R. Stuiken-Prill, R. Somorjai, J.-R. Brisson, *Carbohydr. Res.* **1993**, *238*, 49–73; b) R. Stuiken-Prill, B. Meyer, *Eur. J. Biochem.* **1990**, *194*, 903–919.
- [19] Die MMC-Simulationen für Sialyl-Lewis^x wurden mit einem Temperaturparameter von 2000 K und 1×10^6 Makroschritten durchgeführt. Die maximalen Schrittweiten betrugen 20° (ϕ, ψ) und 25° (ω). Die Diederwinkel sind dabei wie folgt definiert: $\phi = \text{H}-\text{C}1-\text{O}1-\text{C}x$ (für NeuNAc: C1-C2-O2-Cx), $\psi = \text{C}1-\text{O}1-\text{C}x-\text{H}x$ (für NeuNAc: C2-O2-Cx-Hx) und $\omega = \text{O}5-\text{C}5-\text{C}6-\text{O}6$ (für NeuNAc werden entsprechende Notierungen zur Bezeichnung der Orientierung der Seitenkette verwendet). Das Akzeptanzverhältnis betrug 46%. Aufgrund der Wahl des hohen Temperaturparameters werden auf diese Weise alle sterisch möglichen Konformationen erreicht. Die Auswertung der MMC-Daten und die Extraktion der den experimentell ermittelten Abstandsbeschränkungen (siehe Tabelle 2) genügenden Konformationen wurde mit Fortran- und MATLAB-Programmen durchgeführt. Alle Rechnungen wurden auf einer Silicon-Graphics-Indy-II-Workstation durchgeführt.

Neue Netzwerke von Silber(I)-Kationen in ungewöhnlicher Koordination: die waffelartige Struktur von $[\text{Ag}(\text{pyz})_2][\text{Ag}_2(\text{pyz})_5](\text{PF}_6)^- \cdot 2\text{G}$ und das einfache kubische Gerüst von $[\text{Ag}(\text{pyz})_3](\text{SbF}_6)^{**}$

Lucia Carlucci, Gianfranco Ciani*, Davide M. Proserpio und Angelo Sironi

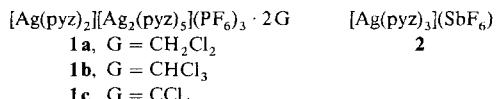
Entwurf und Synthese kristalliner zwei(2D)- und dreidimensionaler(3D) Koordinationspolymere sind von großem Interesse^[1–3], sowohl theoretisch im Hinblick auf die Topologien neuer Netzwerke als auch aufgrund ihrer zu erwartenden physikalisch-chemischen Eigenschaften, z.B. der elektrischen Leitfähigkeit^[4] und des Magnetismus^[5]. Anwendungen dieser Systeme in der Wirt-Gast-Chemie^[1, 6] und in der Katalyse^[7] wurden beschrieben. Koordinationspolymere bieten im Vergleich mit supramolekularen Verbänden aus wasserstoffverbrückten organischen Molekülen^[8] mehr Möglichkeiten wegen der Vielzahl an Koordinationsgeometrien und den spezifischen Eigenschaften der Metallzentren. Wir untersuchen die Selbstorganisation von Silber(I)-Kationen mit zweizähnigen N-N'-Donor-Liganden und haben 2D- und 3D-Netzwerke hergestellt. Dazu

[*] Prof. G. Ciani, Dr. L. Carlucci, Dr. D. M. Proserpio, Prof. A. Sironi
Dipartimento di Chimica Strutturale e Stereochemica Inorganica
und
Centro CNR
Via G. Venezian 21, I-20133 Milano (Italien)
Telefax: Int. + 2/70635288

[**] pyz = Pyrazin, G = CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 .

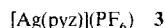
gehört auch ein Netzwerk mit vier sich durchdringenden Untergittern mit aufgeweiteter Diamantstruktur, das aus Einheiten des Typs $[\text{Ag}(\text{N}-\text{N}')_2]\text{X}$ ($\text{N}-\text{N}' = 4,4'\text{-Bipyridyl}$, $\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3^-$, $\text{N}-\text{N}' = 4\text{-Cyanpyridin}$, $\text{X} = \text{BF}_4^-$)^[19] aufgebaut ist sowie die Verbindung $[\text{Ag}_2(\text{pyz})_3](\text{BF}_4)_2$ mit drei sich durchdringenden 3D-Untergittern^[110], deren Struktur der von $\alpha\text{-ThSi}_2$ ähnelt.

Wir beschreiben nun zwei neue Ag^+ -Polymere, welche nur den zweizähnigen Liganden Pyrazin (pyz) als Brücke enthalten: Das 2D-Polymer **1a** mit waffelartiger Struktur, welches aus alternierenden, unterschiedlich aufgebauten Schichten besteht und zwischen den Schichten Solvensmoleküle (G) enthält, und das 3D-Polymer **2** mit kubischer Symmetrie, dessen Struktur der von $\alpha\text{-Polonium}$ ähnelt.



Diese außergewöhnlichen Gittertypen sind präzedenzlos für Koordinationspolymere, die auf stäbchenförmigen Molekülen (kationische Polymere) basieren. Darüber hinaus ist ungewöhnliche Koordination der Silber-Ionen bemerkenswert (siehe unten).

Verbindungen des Typs **1** erhält man beim Überschichten einer Lösung von Pyrazin im entsprechenden Chlorkohlenwasserstoff mit einer Lösung von AgPF_6 in Ethanol (molares Verhältnis Pyrazin/ Ag^+ -Salz 2:1 bis 3:1). In allen drei Fällen (**1a**–**1c**) entstehen tafelförmige Kristalle, die ohne Mutterlauge instabil sind. Kristalle, die aus CH_2Cl_2 (**1a**) isoliert wurden, waren am besten für eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse geeignet^[111]. Daneben wurde auch in wechselnden Mengen das lineare Polymer **3** in Form nadelförmiger Kristalle erhalten, und dessen Struktur wurde ebenfalls durch eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt^[112].



Die Struktur von **1a** (Abb. 1) besteht aus entlang der tetragonalen *c*-Achse angeordneten alternierenden Stapeln aus zwei unterschiedlichen 2D-Schichten. Die erste Schicht (Schicht I) enthält Ag^+ -Würfel, deren Kanten von den Pyrazin-Liganden verbrückt werden und die über vier gemeinsame Flächen zu einem unendlichen 2D-Netzwerk verknüpft sind (Abb. 2). Jeder

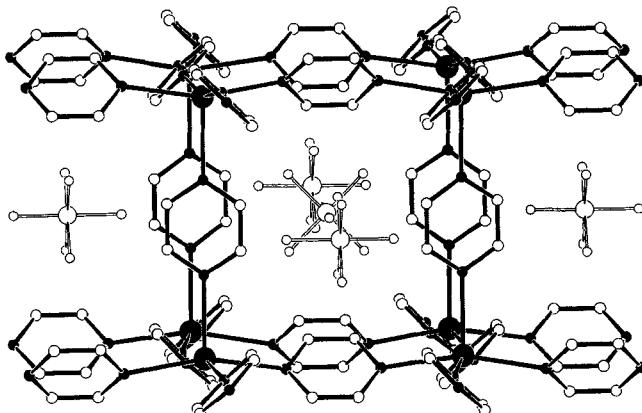


Abb. 2. Struktur von Schicht I in **1a** (SCHAKAL-Darstellung). Nur ein Modell der fehlgeordneten Pyrazin-Liganden ist gezeigt.

Ag^+ -Würfel (äquatoriale und axiale $\text{Ag} \cdots \text{Ag}$ -Kantenlänge von jeweils 7.548(2) bzw. 7.645(3) Å) hat ein PF_6^- -Ion im Zentrum. Die Metall-Ionen (Koordinationszahl fünf) befinden sich auf vierzähligen Drehachsen und sind quadratisch-pyramidal koordiniert, mit je vier äquatorialen $\text{Ag}-\text{N}_{\text{aq}}$ -Bindungen von 2.454(9) Å Länge und einer axialen $\text{Ag}-\text{N}_{\text{ax}}$ -Bindung von 2.44(2) Å Länge (Ag liegt um 0.367(9) Å außerhalb der Koordinationsebene mit Winkeln von $\text{N}_{\text{ax}}\text{-Ag-N}_{\text{aq}}$ von 98.6(2)° und $\text{N}_{\text{aq}}\text{-Ag-N}_{\text{aq}}$ von 162.8(4)°). Die vier äquatorialen Pyrazin-Liganden sind propellerartig angeordnet; die Metall-Ionen sind nicht exakt linear am N-Liganden koordiniert ($\text{Ag-N} \cdots \text{N}$ 166.9(2)°).

Die zweite Schicht (Schicht II) ist ein unendliches ebenes Netzwerk quadratisch angeordneter Ag^+ -Ionen, die über Pyrazin-Liganden verbunden sind. Die Silber-Ionen, die sich auf speziellen Lagen mit *mmm*-Symmetrie befinden, sind quadratisch-planar umgeben mit je zwei Ag-N -Bindungen von 2.32(2) Å und 2.45(2) Å Länge sowie zwei längeren Kontakten (2.685(11) Å) zu den Fluoratomen der axial angeordneten Anionen (Abb. 3). Berücksichtigt man diese schwachen Wechselwirkungen bei der Ag^+ -Koordination, kann man die Koordinationssphäre als oktaedrisch mit tetragonaler Verzerrung beschreiben (4+2). Diese Schichten mit der Zusammensetzung $[\text{Ag}(\text{pyz})_2](\text{PF}_6)_2$ sind demnach negativ geladen, während die anderen Schichten mit der Zusammensetzung $[\text{Ag}_2(\text{pyz})_5](\text{PF}_6)_2$ positiv geladen sind. Die waffelartige Struktur von **1a** ergibt sich durch eine ABAB-Abfolge dieser Schichten, wobei die Me-

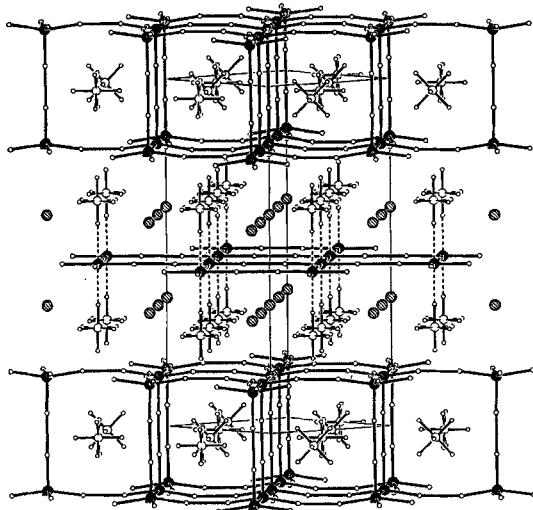


Abb. 1. Kristallstruktur von **1a** (SCHAKAL-Darstellung), Blick ungefähr entlang [110]. Die Pyrazin-Liganden sind durch Stäbchen wiedergegeben, die die Stickstoffatome verbinden. Gefüllte, leere und schraffierte Kugeln entsprechen Ag, P bzw. Solvensmolekülen G.

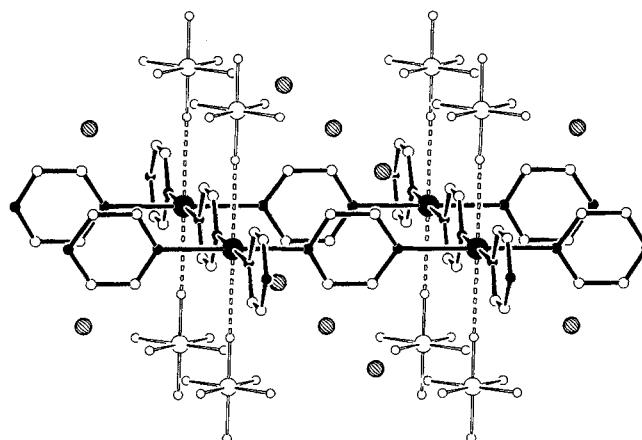


Abb. 3. Struktur von Schicht II in **1a** (SCHAKAL-Darstellung). Von den fehlgeordneten PF_6^- -Ionen ist nur das Modell mit der höher besetzten Lage gezeigt.

tall-Ionen der einen Schicht abwechselnd über dem Zentrum der Quadrate der angrenzenden Schicht liegen. Zwischen jedem Schichtpaar sind Hohlräume (von ca. 100 Å³), die z.B. CH₂Cl₂ als Solvensmolekül einlagern können.

Die zu **1a** isomorphen Verbindungen **1b** und **1c**, die ebenfalls Solvensmoleküle enthalten, haben Zellparameter^[13], die schrittweise, mit wachsender Zahl der Chloratome der Gastmoleküle ansteigen (ca. 1.7% des Zellvolumens pro Schritt). Das gleichzeitige Auftreten unterschiedlicher Strukturmotive in einer Verbindung ist bei Koordinationspolymeren sehr selten. Ein Beispiel, bei dem ein solches Phänomen auftritt, ist das Polyselenid K₂PdSe₁₀^[14], welches zwei verschiedene, einander durchdringende diamantartige Untergitter enthält.

Führt man die zuvor beschriebene Reaktion mit AgSbF₆ in einem der Chlorkohlenwasserstoff-Lösungsmittel aus, erhält man Verbindung **2** in Form von gut ausgebildeten, vielflächigen Kristallen^[15]. Die Kristallstruktur von **2** ist in Abbildung 4 ge-

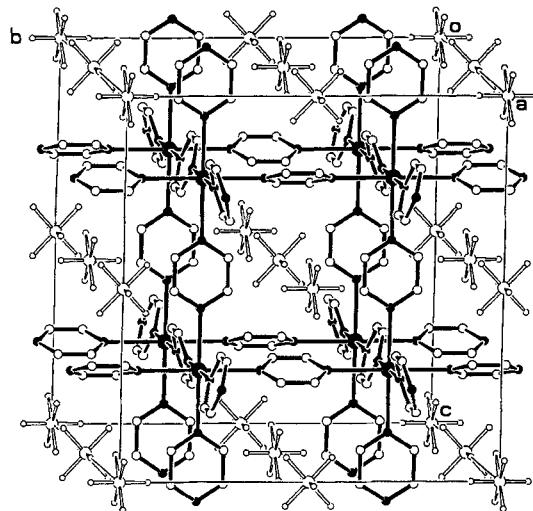


Abb. 4. Struktur der Elementarzelle von **2** (SCHAKAL-Darstellung). Von den fehlgeordneten SbF₆⁻-Ionen ist nur das Modell mit der höher besetzten Lage gezeigt und der Übersichtlichkeit halber etwas verkleinert dargestellt.

zeigt. Sie besteht aus einem einfachen kubischen Gitter, wobei die Silber-Ionen, die auf speziellen Lagen mit 222-Symmetrie liegen, oktaedrisch von sechs Pyrazin-Liganden koordiniert sind mit Ag-N-Bindungslängen von 2.481(7) bis 2.519(8) Å. Alle Ag⁺-Würfel haben eine durchschnittliche Ag · · · Ag-Kantenlänge von 7.761 Å, und ähneln damit den Würfeln der Schicht I von **1a**; die Anionen befinden sich im Zentrum der Polyeder. In den linearen Pyz-Ag-Pyz-Ag-Ketten, die sich entlang der drei Kristallachsen erstrecken, befinden sich die Pyrazin-Liganden abwechselnd verdreht auf gegenüberliegenden Seiten und schließen mit den Achsen *a*, *b* und *c* Winkel von jeweils 16.5(5)[°], 18.3(4)[°] bzw. 2.9(7)[°] ein.

Das Gitter von **2** ist der α -Polonium-Struktur topologisch ähnlich, der ReO₃-Struktur und den Strukturen von Berliner-Blau-Verbindungen. Dies ist von Interesse für den Aufbau von grundlegenden Strukturtypen, da mit **2** das erste kationische Gitter vorliegt, das nur durch stäbchenförmige Moleküle zusammengehalten wird und ein einzelnes Netzwerk ausbildet. Die bekannten α -Polonium-Strukturtypen zeichnen sich durch gegenseitige Durchdringung der Gitter aus, wie bei den kürzlich vorgestellten Cyanoverbindungen Rb[Cd(Ag(CN)₂)₃]^[16] und [Cd(pyz)(Ag₂(CN)₃)(Ag(CN))]^[17]. Die Netzwerke der Verbindungen **1a** und **2** sind besonders bemerkenswert und unerwartet

in Anwesenheit von Metallzentren wie Ag^I, da diese gewöhnlich eine lineare, trigonale oder tetragonale Koordination bevorzugen^[18]. Im Gegensatz dazu haben die oktaedrisch koordinierten M²⁺-Ionen bekannter polymerer Pyrazin-Komplexe maximal vier äquatoriale und zwei axiale M-Pyrazin-Bindungen. Die Fortsetzung der äquatorialen Bindungen führt zu Ebenen aus miteinander verknüpften Quadraten, während die axialen Koordinationsstellen in Wechselwirkung mit den Gegenionen treten^[5, 19]. Die Bildung von **2** regt dazu an, ähnliche 3D-Gitter zweiwertiger Metallkationen und geeigneter Dianionen aufzubauen. Die Selbstorganisation dieser Polymere hängt jedoch von Faktoren wie dem Lösungsmittelsystem und den sterischen Anforderungen an das Gegenion ab. So ergibt die Reaktion von AgPF₆ mit Pyrazin in H₂O/Ethanol [Ag(pyz)₂](PF₆), das aus gewellten Ebenen aus quadratischen Einheiten besteht^[20]. AgBF₄ reagiert mit Pyrazin in Ethanol unter anderem zu [Ag(pyz)₃](BF₄) mit einer Zusammensetzung analog zu der von Verbindung **2**; es liegt jedoch ein zickzackförmiges 1D-Polymer mit tetraedrisch koordinierten Silber-Ionen und zwei einzähnigen Pyrazin-Liganden vor^[10]. Die stereochemische Anpassungsfähigkeit von Ag^I kann daher auch zu einem Problem beim Design neuer Festkörper werden. Es bietet sich damit aber auch die Möglichkeit, neuartige Polymere mit ungewöhnlichen Strukturmotiven zu entdecken und diese auf andere Übergangsmetallsysteme zu übertragen.

Experimentelles

1a: Eine Lösung von AgPF₆ (0.104 g, 0.410 mmol) in Ethanol (3 mL) wurde auf eine Lösung von Pyrazin (0.103 g, 1.290 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) geschichtet. Nach einigen Tagen fiel ein kristalliner Niederschlag aus, der filtriert und mit Ethanol gewaschen wurde. Das Produkt zersetzt sich langsam an Luft. Einige nadelförmige Kristalle von [Ag(pyz)](PF₆) **3** wurden von Hand entfernt, danach wurde die Zusammensetzung des Produkts durch Elementaranalyse bestimmt. Ausbeute: 57%; Elementaranalyse für C₃₀H₃₂Ag₃Cl₄F₁₈N₁₄P₃: ber. C 25.66, H 2.28, N 13.97; gef. C 25.02, H 2.02, N 13.57; IR (Nujol): ν (pyz) 1417 (s), 1047 (m), ν (PF₆⁻) 843 (s) cm⁻¹.

2: Eine Lösung von AgSbF₆ (0.230 g, 0.670 mmol) in Ethanol (4 mL) wurde auf eine Lösung von Pyrazin (0.161 g, 2.010 mmol) in CH₂Cl₂ geschichtet. Nach 2 d wurde ein kristalliner Niederschlag erhalten, der filtriert und mit Ethanol gewaschen wurde. Das Produkt ist luftstabil. Ausbeute: 88%. Elementaranalyse für C₁₂H₁₂AgF₆N₆Sb: ber. C 24.68, H 2.07, N 14.39; gef. C 24.47, H 1.98, N 14.20. Wichtigste IR-Banden (Nujol): ν (pyz) 1411 (s), 1031 (s), ν (SbF₆⁻) 650 cm⁻¹.

Eingegangen am 18. April 1995 [Z 7896]

Stichworte: Festkörper · Komplexe mit Stickstoffliganden · Koordinationspolymere · Silberverbindungen

- [1] a) B. F. Hoskins, R. Robson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1546; b) R. Robson, B. F. Abrahams, S. R. Batten, R. W. Gable, B. F. Hoskins, J. Liu, *Supramolecular Architecture* (ACS Symp. Ser. **1992**, *449*, Kap. 19).
- [2] M. Zaworotko, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 283.
- [3] J. S. Moore, S. Lee, *Chem. Ind.* **1994**, 556.
- [4] a) A. Aumüller, P. Erk, G. Klebe, S. Hüning, J. U. von Schütz, H.-P. Werner, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 759; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 740; b) O. Ermer, *Adv. Mater.* **1991**, *3*, 608, zit. Lit.
- [5] Siehe beispielsweise G. De Munno, M. C. Munoz, M. Julve, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2701, zit. Lit.
- [6] Siehe beispielsweise a) T. Kitazawa, S. Nishikiori, R. Kuroda, T. Iwamoto, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 1029, zit. Lit.; b) H. Yuge, T. Iwamoto, *ibid.* **1994**, 1237.
- [7] M. Fujita, Y. J. Kwon, S. Washizu, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1151.
- [8] a) G. R. Desiraju, *Crystal Engineering: Design of Organic Solids*, Elsevier, Amsterdam, 1989; b) O. Ermer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3747; c) O. Ermer, A. Eling, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, 925, zit. Lit.; d) D. Venkataraman, S. Lee, J. Zhang, J. S. Moore, *Nature* **1994**, *371*, 591.
- [9] L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio, A. Sironi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2755.
- [10] L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio, A. Sironi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4562.

- [11] Ein Einkristall von **1a** wurde, um Zersetzung zu vermeiden, mit Cyanacrylkleber überzogen und auf einem CAD-4-Diffraktometer befestigt; Kristallstrukturdaten: tetragonal, $P4/nbm$ (Nr. 127), $a = b = 10.675(3)$, $c = 23.290(2)$ Å, $V = 2654.0(11)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.863$ g cm⁻³, Mo_{Kα}-Strahlung ($\lambda = 0.71069$ Å), $T = 293$ K, ω -Scan im Bereich $3^\circ < \theta < 26^\circ$. Die Struktur wurde mit der Direkten Methode (SIR 92) gelöst. Verfeinerung: Vollmatrix/Kleinste Fehlerquadrate (SHELX 93). Die Pyrazin-Liganden liegen auf vierzähligen Drehachsen und verbinden die Doppelschichten, aus denen sich die Würfel bilden. Die Kohlenstoffatome sind daher statistisch fehlgeordnet und um 90° um die *c*-Achse versetzt (in Abb. 2 ist nur eine Lage abgebildet). An den PF₆⁻-Ionen, die axial an den quadratischen Flächen koordiniert sind, sind die Fluoratome fehlgeordnet (zwei Modelle mit der Besetzung 0.58 und 0.42; nur die höher besetzte Lage ist abgebildet). Die CH₂Cl₂-Solvansmoleküle sind ebenfalls fehlgeordnet. Die Chloratome liegen auf einer vierzähligen Drehachse und die CH₂-Gruppen sind statistisch verteilt. $R = 0.0751$ für 799 unabhängige beobachtete Reflexe mit [$F_0 > 3\sigma(F_0)$] und korrigierten Absorptionsdaten; anisotrope Verfeinerung für alle Nicht-H-Atome [21].
- [12] Kristallstrukturanalyse von **3**: tetragonal, $I4/mcm$ (Nr. 140), $a = b = 8.026(2)$, $c = 14.203(6)$ Å, $V = 914.9(5)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 2.417$ g cm⁻³, $R = 0.0621$ für 190 beobachtete Reflexe mit [$F_0 > 2\sigma(F_0)$]. Die Struktur zeigt eine streng lineare polymere Ausbreitung entlang der tetragonalen Achse, die Pyrazin-Liganden sind abwechselnd um 90° verdreht, mit Ag-N-Bindungen von 2.168(14) Å [21].
- [13] Verbindung **1b**: $a = b = 10.725(6)$, $c = 23.481(6)$ Å, $V = 2700.9$ Å³. – Verbindung **1c**: $a = b = 10.794(3)$, $c = 23.566(15)$ Å, $V = 2745.7$ Å³.
- [14] K.-W. Kim, M. G. Kanatzidis, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4878.
- [15] Die Kristalle von **2** sind orthorhombisch, $Fmmm$ (Nr. 69), $a = 15.442(2)$, $b = 15.495(3)$, $c = 15.630(3)$ Å, $V = 3739.8(11)$ Å³, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 2.074$ g cm⁻³. Datensammlung im Bereich $3^\circ < \theta < 25^\circ$. Die SbF₆⁻-Ionen befinden sich in zwei speziellen Lagen, in beiden Fällen fehlgeordnet (nur eine Lage ist in Abb. 4 zu sehen). $R = 0.0432$ für 565 unabhängige beobachtete Reflexe mit [$F_0 > \sigma(F_0)$]. Weitere experimentelle Bedingungen wie unter Verbindung **1a** beschrieben [21]. Die Kristalle sind pseudokubisch, aber die Zugehörigkeit zu einer orthorhombischen Kristallklasse wurde anhand der Aufspaltung der ausgewählten Signale des Pulver-Diffraktogramms bestätigt. Dieses zeigt ebenso den homogenen Aufbau der Pulverproben.
- [16] a) B. F. Hoskins, R. Robson, N. V. Y. Scarlett, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2025. b) Ein Gutachter hat darauf hingewiesen, daß Rb[Co(Ag(CN)₂)₃] isomorph K[Co(Au(CN)₂)₃] ist: S. C. Abrahams, J. L. Bernstein, R. Liminga, E. T. Eisenmann, *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*, 4585.
- [17] T. Soma, H. Yuge, T. Iwamoto, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1746; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1665.
- [18] Nur zwei Beispiele von Komplexen mit Ag⁺-N₆-Chromophoren, beide mit makrocyclischen Liganden, wurden bereits veröffentlicht: a) J. de Mendoza, E. Mesa, J.-C. Rodriguez-Ubis, P. Vazquez, F. Vögtle, P.-M. Windsscheif, K. Rissanen, J.-M. Lehn, D. Lilienbaum, R. Ziessel, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1365; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1331; b) C. Stockheim, K. Wieghardt, B. Nuber, J. Weiss, U. Florke, H.-J. Haupt, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 1487.
- [19] a) P. W. Carreck, M. Goldstein, E. M. McPartlin, W. D. Unsworth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1634; b) J. Darriet, M. S. Haddad, E. N. Duesler, D. N. Hendrickson, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2679; c) J. S. Haynes, S. J. Rettig, J. S. Sama, R. C. Thompson, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 420.
- [20] L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio, A. Sironi, unveröffentlicht.
- [21] Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.

Platinierungsmechanismen für Reaktionen von Cisplatin mit GG-Einzelstrang- und -Doppelstrang-Decanucleotiden **

Kevin J. Barnham, Susan J. Berners-Price, Tom A. Frenkel, Urban Frey und Peter J. Sadler*

Das Antitumormittel Cisplatin, *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], verhindert Replikation und Transkription durch die Bildung von Pt-DNA-Addukten, meist Quervernetzungen zwischen dem gleichen Strang angehörigen Guanin-Guanin (GG)- oder Adenin-Guanin (AG)-Einheiten^[1, 2]. Deshalb ist es wichtig, zu verstehen, welche Mechanismen bei der DNA-Platinierung wirksam sind und wie die Adduktbildung die Struktur der Doppelhelix verändert. Als geschwindigkeitsbestimmender Reaktionsschritt gilt die Hydrolyse von Cisplatin, gefolgt von einzähniger Komplexierung des Platins durch N7 entweder von 3'- oder 5'-G. Der Ringschluß unter Bildung des GG-Pt-Chelates beendet die Reaktion. Ein direkter Nachweis des bei diesem Mechanismus intermediär auftretenden Aquaplatin-Komplexes ist jedoch außerordentlich schwierig. Bancroft et al.^[3] versuchten ihn mit ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektroskopie zu erbringen, scheiterten aber selbst mit ¹⁹⁵Pt angereicherten Proben und hohen Konzentrationen an DNA-Oligomeren (ca. 14–32 mM). Sie konnten allerdings die intermediäre einzähnige Komplexierung beobachten und in einer unabhängigen Studie zur Wechselwirkung des Aqua-chloro-Komplexes mit DNA die Geschwindigkeitskonstante der Ringschlußreaktion bestimmen. Kürzlich benutzten Chottard et al.^[4, 5] eine HPLC-Trapping-Methode, um die Geschwindigkeitskonstante des Angriffs von Diaqua-Cisplatin (Cl ersetzt durch H₂O) auf GG-Oligonucleotide und die der nachfolgenden Ringschlußreaktion zu bestimmen. Wir zeigen nun, daß die wichtigsten während der Platinierungsreaktion von GG-Oligonucleotiden in Einzel- und Doppelstrang-DNA mit ¹⁵N angereichertem Cisplatin vorkommenden Spezies alle gleichzeitig mit ¹H, ¹⁵N-NMR-Spektroskopie beobachtet werden können. Wir konnten erstmalig die Lebensdauer des nur in mikromolaren Mengen vorhandenen Aqua-chloro-Zwischenproduktes messen und Unterschiede der Platinierungsmechanismen für Einzel- und Doppelstrang-DNA feststellen. Sowohl die ¹H- als auch die ¹⁵N-Resonanzsignale reagieren auf die von Cisplatin verursachte Helixdenaturierung. Die Methode ist generell auf eine Reihe von DNA-Substraten und Ammin- und Aminplatin-

* Prof. Dr. P. J. Sadler, Dr. K. J. Barnham

Department of Chemistry, Birkbeck College, University of London

Gordon House and Christopher Ingold Laboratories

29 Gordon Square, GB-London WC1H 0PP (Großbritannien)

Telefax: Int. +171/380-7464

E-mail: ubca424@ccs.bbk.ac.uk

Dr. S. J. Berners-Price

Faculty of Science and Technology

Griffith University

Nathan, Brisbane 4111 (Australien)

Dr. T. A. Frenkel

Biomedical NMR Centre

National Institute for Medical Research

The Ridgeway, Mill Hill, GB-London NW7 1AA (Großbritannien)

Dr. U. Frey

Institut de Chimie Minerale et Analytique

University of Lausanne, BCH

CH-1015 Lausanne (Schweiz)

** Diese Arbeit wurde gefördert vom Medical Research Council, vom Australian NH & MRC (R. Douglas Wright Award für S.J.B.-P.), vom British Council, von der Association for International Cancer Research und von EG-HCM-(CHRX-CT92-0016)- und COST-(D1-0002-92)-Programmen. Den Mitgliedern dieser Gremien danken wir auch für die stimulierenden Diskussionen. Für ihre Hilfe bei der deutschen Übersetzung danken wir Heike Schmitt und Sabine Best.