

Tabelle 1. Ausbeuten und physikalische Daten von **1aaa**–**1ccb**.

Verbindung	Bausteine	Ausb. ^[a]	<i>m/z</i> [<i>M</i> + H ⁺]	<i>R_t</i> (HPLC) [min] (Intensität) ^[b]
1aaa	2a, 3a, 4a	130	479	4.26 (96.0)
1aab	2a, 3a, 4b	137	491	5.03 (90.0)
1aba	2a, 3b, 4a	69	505	4.78 (99.7)
1abb	2a, 3b, 4b	165	493	5.59 (98.7)
1aca	2a, 3c, 4a	111	535	6.02 (99.8)
1acb	2a, 3c, 4b	88	547	6.76 (96.5)
1baa	2b, 3a, 4a	80	485	5.57 (98.6)
1bab	2b, 3a, 4b	122	497	6.26 (97.2)
1bba	2b, 3b, 4a	113	499	6.03 (99.3)
1bbb	2b, 3b, 4b	117	511	6.81 (95.1)
1bca	2b, 3c, 4a	105	541	7.16 (94.1)
				7.42 (5.8)
1bcb	2b, 3c, 4b	121	553	8.19 (82.8)
				8.52 (6.1)
1caa	2c, 3a, 4a	134	516	2.14 (97.9)
1cab	2c, 3a, 4b	142	528	2.67 (82.1)
1cba	2c, 3b, 4a	91	530	2.44 (99.0)
1cbb	2c, 3b, 4b	191	542	3.19 (94.8)
1cca	2c, 3c, 4a	140	572	3.85 (96.4)
1ccb	2c, 3c, 4b	166	584	4.68 (97.9)

[a] Die Ausbeute ist angegeben in Milligramm Produkt pro Gramm Harz.

[b] Retentionszeit *R_t*, in Klammern ist die relative Intensität in Flächenprozent angegeben; bei **1bca** und **1bcb** treten Diastereomere auf, die durch partielle Racemisierung der Aminosäurebausteine entstanden sind.

bindungen wurden durch HPLC und MS auf ihre Reinheit und Identität geprüft (Tabelle 1).

Die hohe Reinheit der erwarteten Produkte, nach einer immerhin neunstufigen Festphasensynthese, kann in direktem Zusammenhang mit der angewendeten intrinsischen Reinigung gesehen werden. Das Verfahren beruht darauf, daß nach der Umsetzung mit Isocyanaten nur die Moleküle durch Cyclisierung vom Harz abgelöst werden, die unter erfolgreichem Aufbau des 2-Aminothiazol-Templates hergestellt wurden. Durch sorgfältige Auswahl der Synthesestrategie konnte somit nachgewiesen werden, daß sich eine vielstufige Festphasensynthese zum Aufbau strukturell komplexer und qualitativ hochwertiger Molekülbibliotheken eignet.

Experimentelles

HPLC: LiChroCART 125-4, Lichrospher, RP-select B; Laufmittelzusammensetzung: CH₃CN/H₂O, 1/1 (1 min), CH₃CN/H₂O, 1/1 → 3/1 (4 min), CH₃CN/H₂O, 3/1 (3 min); Fließgeschwindigkeit 1 mL·min⁻¹.

2a–c: Hergestellt durch Veresterung von 4-Hydroxybuttersäurebenzylester^[3] mit entsprechenden *N*-Boc-Aminosäuren (*N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), CH₂Cl₂) und anschließender Hydrogenolyse der Benzylester (H₂, 10% Pd auf Aktivkohle, EtOH).

Modifiziertes Benzhydrylaminharz: Benzhydrylaminharz (0.9 mmol NH₂-Gruppen pro Gramm) wurde mit 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-geschützter 6-Aminohexansäure (PTPU, iPrNEt₂, DMF) gekuppelt, und anschließend wurde die Fmoc-Gruppe abgespalten (20% Piperidin in DMF). Bei allen Festphasenreaktionen wurden die Reagenzien im Überschuß eingesetzt (1.2–1.5 mmol g⁻¹). Nach beendeter Reaktion wurden die Harze mehrfach mit DMF, iPrOH und Et₂O gewaschen. Nach Abspaltung vom polymeren Träger wurden die Produktlösungen durch eine möglichst geringe Menge an neutralem Aluminiumoxid (Aktivität 3) filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingedampft.

Eingegangen am 5. September 1997 [Z10892]

Stichwörter: Festphasensynthesen • Heterocyclen • Kombinatorische Chemie

- [1] a) A. Nefzi, J. M. Ostresh, A. Hougen, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449–472; b) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; c) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600; d) N. K. Terret, M. Gardener, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135–8173; e) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233–1251, 1385–1401.
- [2] a) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4527–4554; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42.
- [3] F. Dardoize, C. Goasdoué, N. Goasdoué, H. M. Laborit, G. Topall, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7783–7794.
- [4] J. Podlech, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1217–1228.
- [5] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927–1930.
- [6] a) A. Takamizawa, K. Hirai, K. Matsui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 1214–1220; b) P. Hebeisen, persönliche Mitteilung.
- [7] A. Merzouk, F. Guibé, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 477–480.
- [8] Kürzlich beschriebene Festphasensynthesen von Hydantoinen: a) S. W. Kim, S. Y. Ahn, J. S. Koh, J. H. Lee, S. Ro, H. Y. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4603–4606; b) B. A. Dressman, L. A. Spangle, S. W. Kaldor, *ibid.* **1996**, *37*, 937–940; c) S. W. Hobbs DeWitt, J. S. Kieley, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. Reynolds Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6909–6913.
- [9] Festphasensynthesen unter Nutzung von intramolekularen Abspaltungsreaktionen: a) L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Synlett* **1996**, 667; b) L. F. Tietze, A. Steinmetz, F. Balkenhohl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1303–1306.

Kooperative Haarnadel-Dimere für die Erkennung von DNA durch Pyrrol/Imidazol-Polyamide**

John W. Trauger, Eldon E. Baird und Peter B. Dervan*

Kleine Moleküle, die in die Zelle eindringen können und dort an DNA-Abschnitte sequenzspezifisch binden, können gezielt zur Kontrolle der Genexpression verwendet werden.^[1,2] Kürzlich wurde gezeigt, daß ein Polyamid mit acht heterocyclischen Einheiten an einen DNA-Abschnitt aus sechs aufeinanderfolgenden Basenpaaren bindet und die Transkription des entsprechenden Gens in einer Zellkultur

[*] Prof. P. B. Dervan, J. W. Trauger, E. E. Baird
Arnold and Mabel Beckman Laboratories of Chemical Synthesis
California Institute of Technology
Pasadena, CA 91101 (USA)
Fax: (+1) 626-568-8824
E-mail: dervan@cco.caltech.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert (GM-27681). Wir danken der National Science Foundation und der Ralph M. Parsons Foundation (J.W.T.) sowie dem Howard Hughes Medical Institute (E.E.B.) für Doktorandenstipendien. – Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder vom Autor anzufordern.

unterdrückt.^[2] Polyamide, die längere DNA-Sequenzen erkennen, sollten eine spezifischere biologische Aktivität aufweisen,^[3] was möglicherweise durch die Herstellung längerer Polyamide erreicht werden kann.^[4] Allerdings ist die für eine effiziente Zellpermeation tolerierbare maximale Größe von Polyamiden nicht bekannt.

Ein alternativer, biomimetischer Ansatz ist die Nachahmung natürlicher Transkriptionsfaktoren, die durch die kooperative Bildung von Proteindimeren an lange DNA-Abschnitte binden.^[5] Die kooperative Bindung mehrerer Polyamidmoleküle sollte daher bei unveränderter Molekülmasse die Erkennung längerer DNA-Sequenzen ermöglichen. Bei kooperativ bindenden Dimeren aus Pyrrol(Py)/Imidazol(Im)-Polyamiden mit gestreckter (linearer) Konformation können sich die parallel angeordneten Liganden relativ zueinander verschieben, was die Erkennung anderer Sequenzen ermöglicht.^[6] Heterocyclische Polyamidliganden, die eine γ -Aminobuttersäureeinheit enthalten,^[7] nehmen im Komplex mit DNA eine Haarnadel-Konformation ein. Dadurch überlappen die DNA-Bindungsstellen der beiden Dimer-Untereinheiten, so daß diese nicht relativ zueinander verschoben werden können. Wir berichten hier über ein Haarnadel-Polyamid mit sechs heterocyclischen Einheiten, das unter kooperativer Dimerisierung spezifisch an einen DNA-Abschnitt aus zehn Basenpaaren bindet.

Als DNA-Bindungsstelle wählten wir eine Sequenz, die im regulatorischen Bereich des HIV-1-Genoms liegt.^[8] Für den Entwurf des Liganden berücksichtigten wir die empirischen Regeln für die Erkennung von DNA durch Polyamidliganden mit heterocyclischen Einheiten,^[9–13] die Notwendigkeit für den Einbau von β -Alanin (β) zur Anpassung der Ligandenkrümmung^[6, 13] sowie die Bevorzugung der Haarnadel-Konformation durch die γ -Aminobuttersäureeinheit (γ) im Polyamid-DNA-Komplex.^[6, 7a,e] Diese Analyse ließ vermuten, daß ein sechs heterocyclische Einheiten enthaltendes Polyamid des Grundtyps ImPy β ImPy γ ImPy durch die kooperative Bildung eines Haarnadel-Dimers an einen DNA-Abschnitt der Sequenz 5'-AGCAGCTGCT-3' bindet (Abb. 1). Um eine Abstoßung zwischen dem N-terminalen Ende des einen und dem C-terminalen Ende des anderen Liganden im Komplex zu vermeiden, wurde die üblicherweise als C-Terminus verwendete, positiv geladene β -Alanindimethylaminopropylamid-Einheit durch die kürzere, ungeladene $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ -Gruppe ($\text{C}_2\text{-OH}$) ersetzt. Durch die Einführung der kationischen Turn-Einheit (R)-2,4-Diaminobuttersäure ($(R)^{\text{H}_2\text{N}}\gamma$)^[14] bleibt die positive Ladung erhalten, was eine optimale Wasserlöslichkeit gewährleistet.

Das Polyamid ImPy β ImPy $(R)^{\text{H}_2\text{N}}\gamma$ ImPyC₂-OH **1** wurde durch Festphasensynthese^[15] an einem Glycin-PAM-Harz^[16]

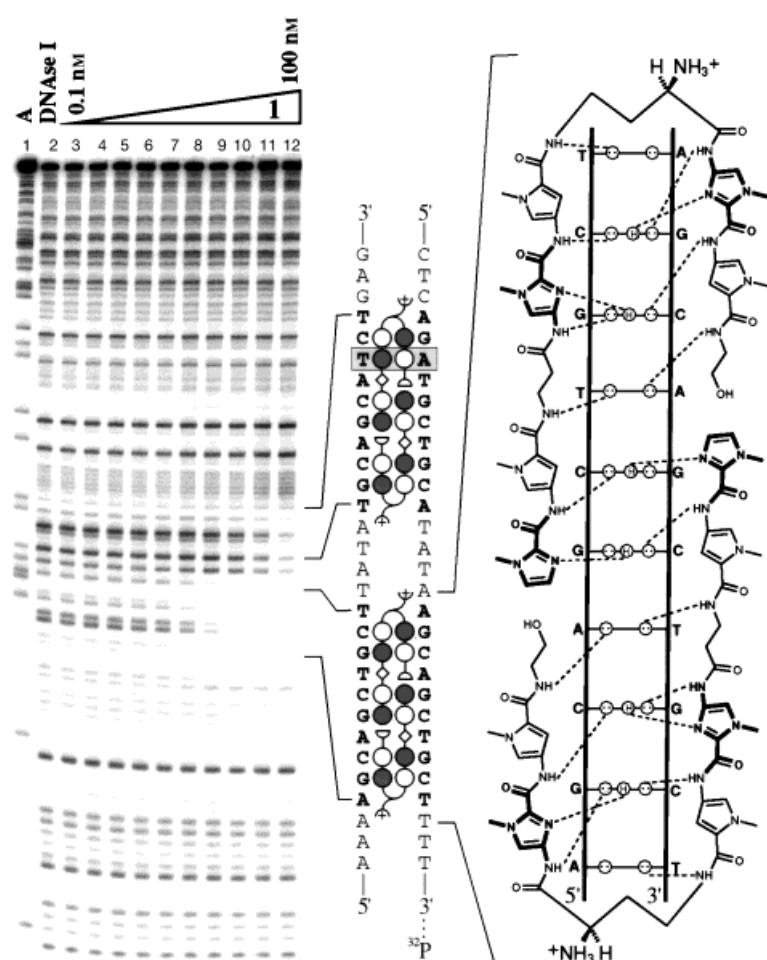
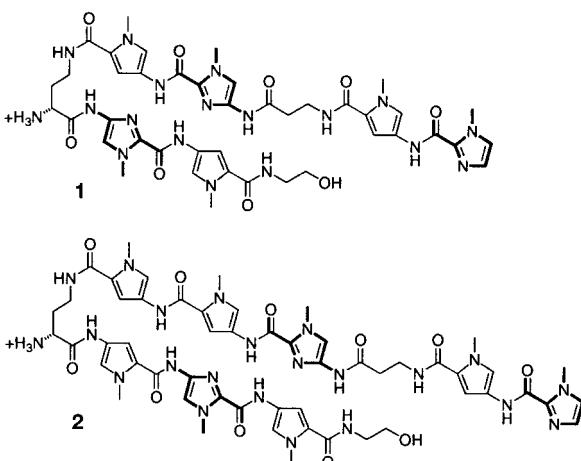


Abb. 1. Rechts: Modell des Komplexes **(1)**₂·5'-AGCAGCTGCT-3'. Das Symbol ⊙ repräsentiert die freien Elektronenpaare der N3-Atome der Purinbasen oder die der O2-Atome der Pyrimidinbasen, das Symbol ⊖ steht für das Wasserstoffatom am N2-Atom des Guaninrestes, die postulierten Wasserstoffbrückenbindungen sind durch gestrichelte Linien wiedergegeben. Mitte: Schematisches Modell für die Bindung des Komplexes **(1)**₂ an den zehn Basenpaare langen Zielsequenzabschnitt sowie an den Sequenzabschnitt mit einer Fehlpaarung (das Mismatch-Basenpaar ist grau unterlegt). Schattierte und leere Kreise stellen Imidazol- bzw. Pyrrolringe dar, die Raute repräsentiert eine β -Alanin-Einheit, der Halbkreis eine $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ -Gruppe und die gekrümmte Linie eine (R)-2,4-Diaminobuttersäure-Einheit. Links: ^{32}P -Autoradiogramm eines denaturierenden 8%-Polyacrylamid-Gels, das zur Auf trennung der Fragmente diente, die im quantitativen DNase-I-Footprint-Titrationsexperiment^[21] erhalten wurden: Spur 1: A-Reaktion; Spuren 3–12: durch DNase-I ohne Zusatz des Polyamids **1** in steigender Konzentration (0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 bzw. 100 nM) gebildete Abbauprodukte.

(PAM = Phenylacetamidomethyl) hergestellt, reduktiv mit LiBH₄ vom Trägermaterial abgespalten^[17] und durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt.^[18] Quantitative DNase-I-Footprint-Titrationsexperimente^[19] mit einem 245 Basenpaare langen, $3'\text{-}^{32}\text{P}$ -endmarkierten Restriktionsfragment ergaben, daß **1** an den Zielsequenzabschnitt 5'-AGCAGCTGCT-3' („Match“-Sequenz) bei nanomolaren Konzentrationen bindet (scheinbare monomere Assoziationskonstante $K_a = 1.9 (\pm 0.3) \times 10^8 \text{ M}^{-1}$). Dagegen ist die Bindungsaffinität für einen Sequenzabschnitt mit einer durch einen Basenaustausch verursachten A-Im,T-Py-Fehlpaarung („Single-base-pair-mismatch“-Sequenz; 5'-AGATGCTGCA-3') neunmal geringer ($K_a = 2.2 (\pm 0.5) \times 10^7 \text{ M}^{-1}$; Abb. 1).^[20] Diese Bindungsdaten



stimmen gut mit den für die kooperative Bildung von Polyamid-DNA-Komplexen im Verhältnis 2:1 erwarteten Bindungsisothermen überein.^[5] Ein Sequenzabschnitt mit zwei Fehlpaarungen („Double-base-pair-mismatch“-Sequenz; 5'-AGCTGCATCC-3') wurde auch erkannt, allerdings mit einer um den Faktor 65 geringeren Bindungsaffinität. Die Tatsache, daß dieser Sequenzabschnitt, der den einen Teil der Bindungsstelle enthält (5'-AGCTGCA-3'), nicht effizient gebunden wird, deutet darauf hin, daß die Erkennung der Zielsequenz durch eine kooperative Dimerisierung und nicht durch die Bildung eines 1:1-Komplexes erfolgt.

Weitere Studien zum universellen Charakter und zur Sequenzspezifität dieses Bindungsmusters sind in Arbeit. So haben wir gefunden, daß das aus acht heterocyclischen Einheiten bestehende Polyamid ImPy β ImPyPy(R) H_2N γ PyIm-PyC₂-OH **2** die zwölf Basenpaare lange Zielsequenz 5'-AAGCAGCTGCTT-3' mit einer zehnfach höheren Bindungsaffinität als **1** erkennt. Die Bindungsaffinität von **2** zu diesem Sequenzabschnitt ist ungefähr hundertmal größer als jene zu einem Sequenzabschnitt mit zwei Fehlpaarungen (5'-CAGATGCTGCAT-3').

Es ist bemerkenswert, daß die DNA-Bindungsaffinität und die Spezifität von **1** für die zehn Basenpaare lange Sequenz der von gewöhnlichen Haarnadel-Polyamiden aus sechs heterocyclischen Einheiten ähnelt, die eine fünf Basenpaare lange Sequenz erkennen.^[7] Die Länge der Bindungsstelle wird also durch das Bindungsmuster des kooperativen Haarnadel-Dimers verdoppelt, ohne daß die Affinität oder die Spezifität der Bindung sinken und die Molekülmasse des Liganden erhöht wird. Unsere Ergebnisse belegen, daß Pyrrol-Imidazol-Polyamide mit kleiner relativer Molekülmasse ($M_r = 950 - 1200$) durch die Bildung eines neuartigen Bindungsmusters, des kooperativen Haarnadel-Dimers, spezifisch DNA-Abschnitte von 10 – 12 Basenpaaren erkennen können. Solche Polyamide können zur Bestimmung der optimalen Größe eines Liganden sowie seiner optimalen Bindungsstelle an der DNA nützlich sein, was für das Erreichen einer spezifischen biologischen Aktivität erforderlich ist.

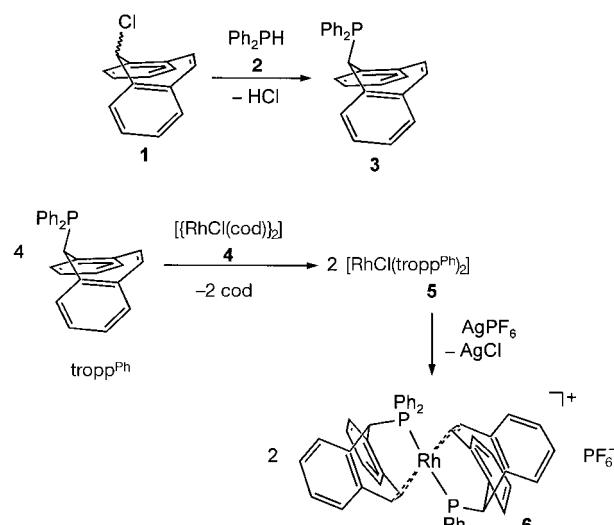
Eingegangen am 8. Januar 1998 [Z11344]

Stichwörter: DNA-Erkennung · Kooperative Effekte · Polyamide

Hintergrundinformationen verfügbar

- [1] J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Nature* **1996**, *382*, 559–561.
- [2] J. M. Gottesfeld, L. Neely, J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Nature* **1997**, *387*, 202–205.
- [3] P. B. Dervan, *Science* **1986**, *232*, 464.
- [4] J. M. Turner, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7636–7644.
- [5] a) M. Ptashne, *A Genetic Switch*, Blackwell and Cell Press, Palo Alto, CA, **1986**; b) C. O. Pabo, R. T. Sauer, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 1053–1095; c) R. Marmorstein, M. Carey, M. Ptashne, S. C. Harrison, *Nature* **1992**, *356*, 408–414; d) J. D. Klemm, M. A. Rould, R. Aurora, W. Herr, C. O. Pabo, *Cell* **1994**, *77*, 21–32; e) S. F. Bellon, K. K. Rodgers, D. G. Schatz, J. E. Coleman, T. A. Steitz, *Nature Struct. Biol.* **1997**, *4*, 586–591.
- [6] a) J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6160–6166; b) S. E. Swalley, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1600–1607.
- [7] a) M. Mrksich, M. E. Parks, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7983–7988; b) M. E. Parks, E. E. Baird, P. B. Dervan, *ibid.* **1996**, *118*, 6153–6159; c) S. E. Swalley, E. E. Baird, P. B. Dervan, *ibid.* **1996**, *118*, 8198–8206; d) *ibid.* **1997**, *119*, 6953–6961; e) J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 369–377; f) R. P. L. Declairac, B. H. Geierstanger, M. Mrksich, P. B. Dervan, D. E. Wemmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7909–7916.
- [8] a) K. A. Jones, B. M. Peterlin, *Annu. Rev. Biochem.* **1994**, *63*, 717–743; b) K. Frech, R. Brack-Werner, T. Werner, *Virology* **1996**, *224*, 256–267.
- [9] a) W. S. Wade, M. Mrksich, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8783–8794; b) M. Mrksich, W. S. Wade, T. J. Dwyer, B. H. Geierstanger, D. E. Wemmer, P. B. Dervan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 7586–7590; c) W. S. Wade, M. Mrksich, P. B. Dervan, *Biochemistry* **1993**, *32*, 11385–11389.
- [10] a) J. G. Pelton, D. E. Wemmer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 5723–5727; b) J. G. Pelton, D. E. Wemmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1393–1399; c) X. Chen, B. Ramakrishnan, S. T. Rao, M. Sundaralingam, *Nature Struct. Biol.* **1994**, *1*, 169–175; d) S. White, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Biochemistry* **1996**, *35*, 12532–12537.
- [11] a) M. Mrksich, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2572–2576; b) B. H. Geierstanger, T. J. Dwyer, Y. Bathini, J. W. Lown, D. E. Wemmer, *ibid.* **1993**, *115*, 4474; c) B. H. Geierstanger, J. P. Jacobsen, M. Mrksich, P. B. Dervan, D. E. Wemmer, *Biochemistry* **1994**, *33*, 3055; d) S. White, E. E. Baird, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 569–578.
- [12] a) B. H. Geierstanger, M. Mrksich, P. B. Dervan, D. E. Wemmer, *Science* **1994**, *266*, 646–650; b) M. Mrksich, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3325–3332.
- [13] C. L. Keilkopf, E. E. Baird, P. B. Dervan, D. C. Rees, *Nature Struct. Biol.* **1998**, *5*, 104–109.
- [14] D. M. Herman, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1382–1391.
- [15] E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6141–6146.
- [16] Erhältlich von Peptides International, Louisville, KY, mit einem Substitutionsgrad von 0.3 mmol g⁻¹.
- [17] a) A. R. Mitchell, S. B. Kent, M. Engelhard, R. B. J. Merrifield, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2845; b) J. M. Stewart, J. D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, Pierce Chemical Company, Rockford, IL, **1984**.
- [18] Die Identität und die Reinheit der Polyamide **1** und **2** wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie, analytische HPLC und matrixunterstützte Laserdesorptions/ionisations-Flugzeit-Massenspektrometrie (MALDI-TOF-MS) bestätigt. MALDI-TOF-MS (monoisotop): **1**: gef. 953.3 [M + H]⁺, ber. (C₄₂H₅₃N₁₈O₉) 953.4; **2**: gef. 1197.5 [M + H]⁺, ber. (C₅₄H₆₅N₂₂O₁₁) 1197.5.
- [19] a) M. Brenowitz, D. F. Senear, M. A. Shea, G. K. Ackers, *Methods Enzymol.* **1986**, *130*, 132–181; b) M. Brenowitz, D. F. Senear, M. A. Shea, G. K. Ackers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 8462–8466; c) D. F. Senear, M. Brenowitz, M. A. Shea, G. K. Ackers, *Biochemistry* **1986**, *25*, 7344–7354.
- [20] Für die Auswertung der Daten zur kooperativen Assoziation der Liganden siehe: C. R. Cantor, P. R. Schimmel, *Biophysical Chemistry, Part III: The Behavior of Biological Macromolecules*, W. H. Freeman, New York, **1980**, S. 863.
- [21] Alle Reaktionsansätze enthalten ein 3'-³²P-endmarkiertes (15 000 cpm) Fragment des Plasmids pJT-LTR, das durch Restriktionspaltung mit EcoRI und HindIII erhalten wurde, 10 mM Tris·

HCl, 10 mM KCl, 10 mM MgCl₂ und 5 mM CaCl₂ (pH 7.0, 24 °C). Das Plasmid pJT-LTR wurde durch Ligieren eines DNA-Fragments mit der Sequenz 5'-CCGGTAACCAGAGACCCAGTACAGGCAA-AAAGCAGCTGCTTATATGCAGCATCTGAGGGACGCCACT-CCCCAGTCCCAGGCCACGCCTCCCTGGAAAGTCCC-CAGCGGAAAGTCCCTGTAGAAAGCTCGATGTCACTCAGCAGT-CTTTGTAGTACTCCGGATGCAGCTCTCGGGCACGTGAT-GAAATGCTAGGGCGCTGTCATCGA-3' in das Plasmid pUC19 erhalten, das zuvor mit *Ava*I und *Sal*I gespalten wurde.



Schema 1. Synthese der Rhodium(i)-Komplexe 5 und 6.

Ein monomerer d⁹-Rhodium(0)-Komplex**

Hartmut Schönberg, Souad Boulmaâz, Michael Wörle, Lorenz Liesum, Arthur Schweiger* und Hansjörg Grützmacher*

Komplexe mit Rhodiumzentren in formal niedrigen Oxidationsstufen (0 oder -1) sind selten. Bisher wurden sie entweder nur als kurzlebige Zwischenprodukte zumeist in elektrochemischen Reaktionen,^[1] als mehrkernige Cluster^[2] oder als Komplexe mit starken π-Acceptorliganden (z.B. [Rh(CO)₄]⁻,^[2] [Rh(PF₃)₄]⁻)^[3] beschrieben.^[4] Die Isolierung einer paramagnetischen, monomeren d⁹-Rhodium(0)-Verbindung gelang jedoch unseres Wissens bisher nicht. Wir berichten nun über ein Ligandsystem, das die einfache Synthese und reversible Umwandlung von Komplexen mit Rhodium in den formalen Oxidationsstufen 1, 0 und -1 ermöglicht. Aus 5-Chlor-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten **1**^[5] und Diphenylphosphan **2** wurde in guter Ausbeute (5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)diphenylphosphan **3** („Dibenzotropyliden-diphenylphosphan“, trop^{Ph}) erhalten, das im Unterschied zu einfachen Cycloheptatrienylphosphanan^[6] isomerenrein entsteht: Die Ph₂P-Gruppe befindet sich in axialer Position des siebengliedrigen Ringes^[7] (Schema 1).

Die Reaktion von vier Äquivalenten **3** mit $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ **4** (cod = Cyclooctadien) führte in nahezu quantitativer Ausbeute zum zitronengelben Rhodium(i)-Komplex $[\text{RhCl}(\text{trop}^{\text{Ph}})_2]$ **5**. Aus diesem konnte mit AgPF₆ der inversionssymmetrische Komplex $[\text{Rh}(\text{trop}^{\text{Ph}})_2]^+\text{PF}_6^-$ **6** gebildet werden, in dem das d⁸-Rhodium(i)-Zentrum erwartungsgemäß quadratisch planar koordiniert ist.^[8] Sowohl aus **5** als auch aus **6** konnte elektrochemisch in einem CH₃CN/nBu₄NPF₆-Elektrolyten in reversibel verlaufenden Einelek-

tronenschritten zunächst ein Rhodium(0)-Komplex **7** ($E_{1/2}^1 = -1.003 \text{ V}$) und nachfolgend ein Rhodium(-1)-Komplex **8** ($E_{1/2}^2 = -1.189 \text{ V}$) hergestellt werden (Abb. 1). Die Reduk-

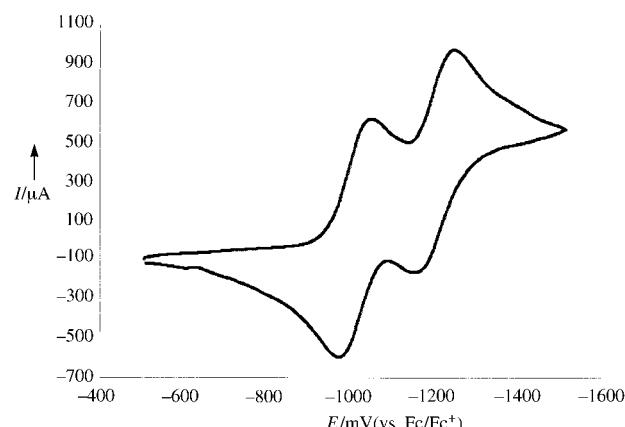


Abbildung 1. Cyclovoltammogramm von **7**. Vorschubgeschwindigkeit 30 mV s⁻¹, Pt/nBu₄NPF₆, CH₃CN/Ag.

tionspotentiale sind im Vergleich mit bekannten Werten^[1b-g, 2] (-1.3 bis -2.1 V vs. Ag/0.1 M Ag⁺) deutlich anodisch verschoben. Auch durch Reaktion von **5** oder **6** mit Natrium in THF konnten der tiefgrüne d⁹-Komplex $[\text{Rh}(\text{trop}^{\text{Ph}})_2]$ **7** sowie der rote d¹⁰-Komplex $[\text{Na}(\text{thf})_6][\text{Rh}(\text{trop}^{\text{Ph}})_2]$ **8** sehr einfach hergestellt werden (Schema 2). Durch Komproportionierung des Rhodium(i)-Komplexes **5** mit **8** gelang ebenfalls die Synthese der Rhodium(0)-Verbindung **7**, die in THF und Kohlenwasserstoffen relativ schlecht löslich ist. **7** und **8** sind sehr luftempfindlich. Magnetische Messungen mit **7** ergaben erwartungsgemäß ein effektives magnetisches Moment von 1.73 μ_B für ein ungepaartes Elektron. Die Strukturen von **7** und **8** wurden durch Einkristallstrukturanalysen bestimmt; die Struktur von **7** ist in Abbildung 2 dargestellt.^[9]

Die gemittelten Rh-P- (2.270(2) Å) und Rh-C-Abstände (2.224(7) Å) zeigen keine auffälligen Abweichungen von bekannten Werten. Das d⁹-Rhodium(0)-Zentrum in **7** ist im Kristall nicht planar koordiniert. Der Winkel φ zwischen den

[*] Prof. Dr. A. Schweiger, Dipl.-Chem. L. Liesum
Laboratorium für Physikalische Chemie, ETH-Zentrum
CH-8092 Zürich (Schweiz)
E-mail: schweiger@phys.chem.ethz.ch

Prof. Dr. H. Grützmacher, Dr. H. Schönberg, Dr. S. Boulmaâz,
Dr. M. Wörle
ETH-Zentrum, Laboratorium für Anorganische Chemie
Universitätstrasse 6, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-632-1090
E-mail: gruetz@inorg.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Den Gutachtern danken wir für wertvolle Hinweise.