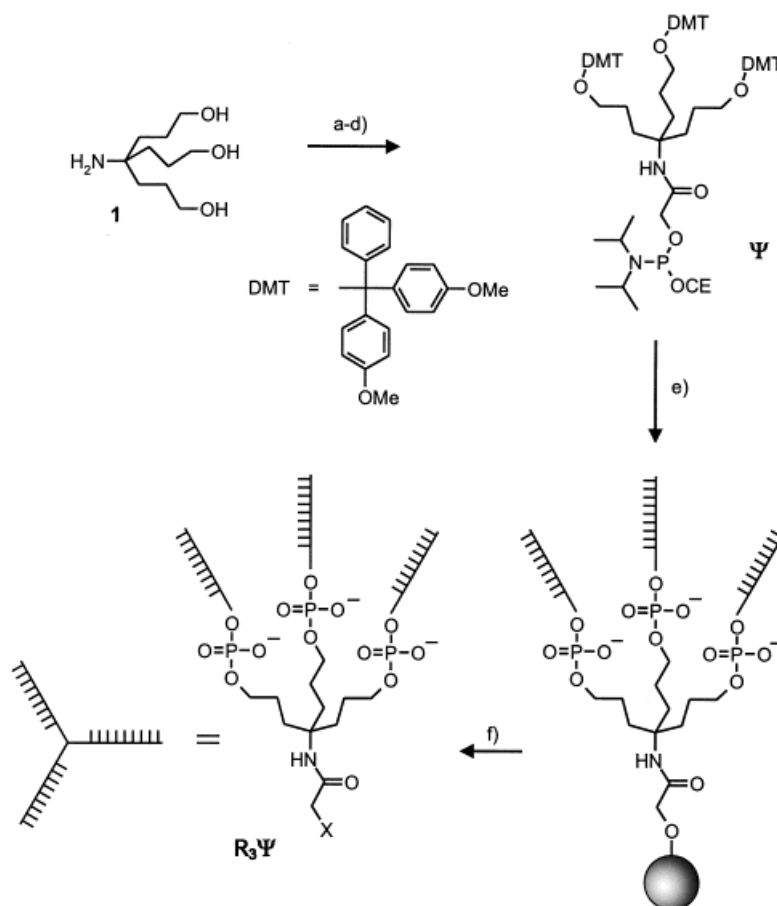


Selbstanordnung von Trisiligo-nucleotidylen: „Nano-Acetylen“ und „Nano-Cyclobutadien“**

Matthias Scheffler, Axel Dorenbeck, Stefan Jordan, Michael Wüstefeld und Günter von Kiedrowski*

Sowohl DNA als auch DNA-artige Materialien ermöglichen in einzigartiger Weise eine sequenz-bezogene Selbstanordnung und somit eine Informationsverarbeitung auf supramolekularer Ebene. Seit den bahnbrechenden Experimenten von Seeman^[1] hat das Potential von DNA als Baumaterial für synthetische Objekte im Nanometermaßstab innerhalb der Bioorganischen und Supramolekularen Chemie Beachtung gefunden. Stabförmig zusammengesetzte molekulare Objekte wurden aus drei- oder vierarmigen Verbindungselementen synthetisiert, die ihrerseits aus drei bzw. vier linearen Oligonucleotiden aufgebaut sind.^[2a-e] Kürzlich beschrieben Shi und Bergstrom die Anordnung von nanometergroßen Makrocyclen aus komplementären V-förmigen Molekülen, in denen die 3'-Enden zweier Oligonucleotide an einen bifunktionellen Linker geknüpft waren.^[3] Weitere Ansätze auf dem Gebiet der DNA-Nanotechnologie konzentrieren sich auf eine Oligonucleotid-adressierte räumliche Positionierung molekularer Objekte wie Metallcluster, die kovalent an einzelsträngige, lineare Oligonucleotide gebunden sind.^[4a-g]

Wir beschreiben hier die Synthese und Sequenz-adressierte Selbstanordnung von Trisiligo-nucleotidylen, einer neuartigen Klasse verzweigter Oligonucleotide, in denen ein trifunktioneller Linker drei Oligonucleotidstränge über ihre 3'-Enden miteinander verbindet. Unser Konzept für die Synthese von DNA-Nanostrukturen ist dem von Seeman verwandt, es beruht jedoch allein auf der Selbstanordnung und enthält somit keine Ligationsschritte zur Knüpfung kovalenter Bindungen. Dies ermöglicht zukünftige Ansätze für eine Selbstreplikation derartiger Nanostrukturen.



Schema 1. Synthese der Trisiligo-nucleotidyle **R₃Ψ**. a) 4,4'-Dimethoxytritylchlorid, Pyridin; b) Acetoxyessigsäurechlorid, Triethylamin, Toluol; c) 0.5N NaOH/THF (1:1); d) 2-(Cyanethoxy)-bis-*N,N*-(diisopropylamino)phosphan, Dichlormethan; e) Standard-Phosphoramidit-Methode für die Oligonucleotidsynthese an 500-Å-Controlled-pore-glass (CPG)-Kügelchen, außer für die Kupplung von **Ψ**, bei der die Reaktionszeit auf 3×15 min verlängert wurde; f) NH_3 (aq.), 85°C , 2 h, druckstabiles Gefäß. Unter diesen Spaltungsbedingungen wird die Amidogruppe an den 3'-Enden des Linkers nicht angegriffen, so daß die erste(n) Base(n) X von der festen Phase in die Trisiligo-nucleotidyle eingebaut wird. – CE = Cyanethoxy.

Die auf dem Linker **Ψ** (Schema 1) basierenden Trisiligo-nucleotidyle wurden bereits 1993 nach der Phosphoramidit-Methode an fester Phase synthetisiert,^[5a] das Fehlen geeigneter analytischer Methoden zur Identifizierung dieser Moleküle machte jedoch damals eine Veröffentlichung unmöglich. Tabelle 1 gibt die Sequenzen und ausgewählte analytische Daten für die Trisiligo-nucleotidyle wieder.^[5b] Das Linker-Phosphoramidit **Ψ** wurde aus dem Newcome-Dendrimersynthon **1** über eine vierstufige Reaktionssequenz in 50 % Gesamtausbeute erhalten.^[6]

Anhand von UV-Titrationsdaten bestimmten wir die stöchiometrische Zusammensetzung von verschiedenen Trisiligo-nucleotidylkomplexen. Gemische von Trisiligo-nucleotidylen mit ihren linearen Komplementärsträngen wiesen immer ein Molverhältnis von 1:3 auf (Abbildung 1a), wohingegen Gemische komplementärer Trisiligo-nucleotidyle immer ein Molverhältnis von 1:1 ergaben (Abbildung 1b). Die UV-spektroskopisch ermittelten Schmelzkurven der Komplexe aus komplementären linearen Oligonucleotiden und aus komplementären Trisiligo-nucleotidylen sowie die der oben erwähnten 1:3-Komplexe waren schwer zu unterscheiden,

[*] Prof. Dr. G. von Kiedrowski, Dr. M. Scheffler, A. Dorenbeck, M. Wüstefeld
Lehrstuhl für Bioorganische Chemie
Ruhr-Universität Bochum
D-44780 Bochum
Fax: (+49) 234-7094-355
E-mail: kiedro@ernie.orch.ruhr-uni-bochum.de

Dr. S. Jordan
Bayer AG
D-51366 Leverkusen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 452) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken R. Breuckmann für seine Hilfe bei der MALDI-MS-Analyse der Verbindungen.

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

Tabelle 1. Sequenzen und Analysedaten der in Schema 1 gezeigten Trisilgonucleotidyle $R_3\Psi$ ^[a]

$R_3\Psi$ ^[a]	Sequenz	X ^[c]	$M_{\text{ber.}}$	$M_{\text{gef.}}$ ^[d]	t_m [min] ^[e]	t_r [min] ^[f]	Ausb. [nmol] ^[g]
A_3*Y	ATTGGCGCCAAT	pTA	11990	11981.7	17.89	17.55	22.50
B_3Y	AATGCCGCCAAT	pTC	11882	11878.3	19.33	16.04	52.00
C_3Y	ATTGGCGGCATT	pTC	12068	12064.4	19.58	17.23	56.45
D_3*Y	AATTGGCGCCAATT	pTC	13827	13833.5	20.15	17.06	34.20
E_3Y	AAATGCCGCCAAAT	pTA	13785	13780.9	20.68	16.51	33.00
F_3Y	ATTTGGCGGCATTT	pTA	13917	13929.6	21.42	17.56	53.75
G_3*Y	ATAATGGCGCCATTAT	pTT	15679	15700.9	22.50	18.22	13.45
H_3Y	AATCAGCCGCCACAAT	pC	15192	15185.2	22.81	16.63	78.74
I_3Y	ATTGTGGCGGCTGATT	pC	15562	15554.9	23.35	16.62	86.23
J_3*Y	ATTGGACCGCGTCCAAT	pC	17236	17238.2	–	17.40	8.20
K_3Y	AATCCTCCGCGTCCAAT	pTA	17201	17226.3	26.42	17.02	33.10
L_3Y	ATTGGACGGCGGAGGATT	pTA	17922	17938.1	24.59	17.47	27.45
M_3*Y	ATTGGGACCGCGTCCAAT	pC	19107	19123.2	–	16.38	10.10
N_3Y	AATCCCTGCCGCCTCCAAT	pTC	18913	18926.8	29.25	16.94	24.70
O_3Y	ATTGGGAGGCGGCAGGGATT	pTC	19873	19887.7	29.37	17.89	32.70

[a] Die Verbindungen wurden durch Polyacrylamidgel-Elektrophorese (PAGE) unter denaturierenden Bedingungen gereinigt (10–16proz. Acrylamid) und dann auf NAP-Säulen (APB) entsalzt. Die Charakterisierung wurde mit Kapillarelektrophorese (CE), HPLC und Matrixassisterter-Laserdesorption/Ionisations-Flugzeit-Massenspektrometrie (MALDI-TOF-MS) durchgeführt. [b] Ein Stern zeigt eine selbstkomplementäre Sequenz an. [c] Mit p ist eine Phosphodiesterbindung bezeichnet. [d] Durch MALDI-TOF-MS bestimmt (3-Hydroxypicolinsäure, Acetonitril/H₂O (1:1)). [e] t_m ist die durch CE bestimmte Migrationszeit (eCAP-Cartridge, 27 cm, 0.1 M Tris/Borat-Puffer, 7 M Harnstoff, 10 kV). [f] t_r ist die durch HPLC bestimmte Retentionszeit (Lichrocart C-18 (Merck); Eluent A: 0.2 M Triethylammoniumacetat, 2proz. Acetonitril, pH 7; Eluent B: Acetonitril; Gradient: 5 min A, 0→25proz. B in 25 min, 25→50proz. B in 3 min. [g] Ausbeute nach Reinigung im 1.3- μ mol-Maßstab.

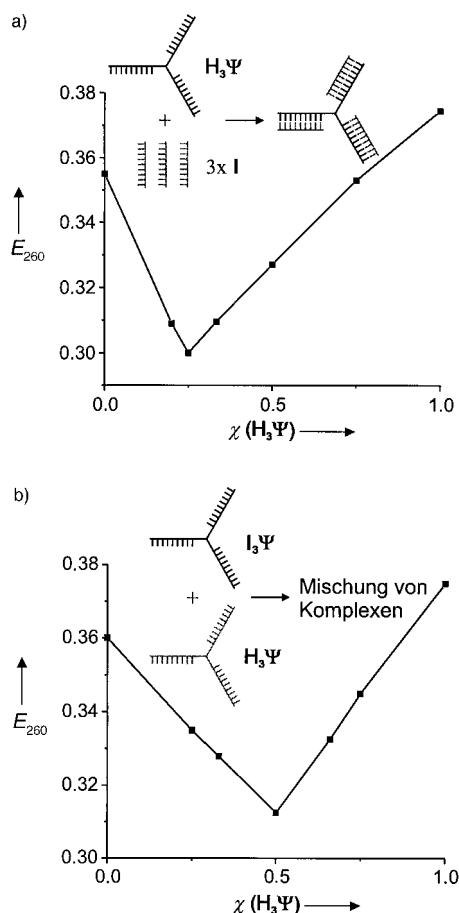


Abbildung 1. Bestimmung der stöchiometrischen Zusammensetzung der Trisilgonucleotidylkomplexe durch UV-Titration. Die Extinktion E bei $\lambda = 260$ nm wurde als Funktion des Molenbruchs χ von $H_3\Psi$ gemessen. Die Mischungskurve für $H_3\Psi*I$ zeigt ein molares Verhältnis von 1:3 (a), die für $H_3\Psi*I_3\Psi$ eines von 1:1. Alle Experimente wurden bei Konzentrationen, die zu gleichen Extinktionswerten führen, in Gegenwart von 100 mM NaCl, 0.5 mM EDTA und 10 mM Phosphatpuffer bei pH 7.5 und 25 °C durchgeführt. Die Konzentration von $H_3\Psi$ betrug 0.333 μ M bei $\chi = 1$.

wobei die Konzentrationen jeweils so gewählt wurden, daß die gleiche UV-Extinktion E resultierte.^[5b] Die Übergänge waren in allen Fällen monophasisch, selbst bei Variation der Aufheizrate zwischen 0.1 und 2 K min⁻¹. Offensichtlich findet bei den Trisilgonucleotidylen eine Selbstanordnung ebenso effizient statt wie bei ihren linearen Gegenstücken.

Die Größenverteilung der Trisilgonucleotidylkomplexe wurde durch Agarosegel-Elektrophorese sichtbar gemacht. Unbewegliche, hochmolekulare Aggregate wurden aus komplementären Trisilgonucleotidylen erhalten, wenn ein Standardhybridisierungsverfahren angewendet wurde, bei dem die Probe bei 95 °C denaturiert und dann langsam auf die Annealingtemperatur abgekühlt wird (mit 0.1 K min⁻¹ auf 20–25 K unterhalb der Schmelztemperatur T_m). Die Entstehung dieser polymeren Aggregate hängt von der Konzentration der Trisilgonucleotidyle ab und wurde z. B. für $H_3\Psi/I_3\Psi$ bei einer Konzentration $c > 1 \mu$ M beobachtet. Einzelne, gut getrennte Banden konnten aber durch eine Änderung der Hybridisierungsbedingungen sichtbar gemacht werden (siehe Hintergrundinformationen). Die neue Vorschrift beginnt mit einer Denaturierung bei 95 °C, gefolgt von raschem Abkühlen auf 0 °C (mit 1.8 K s⁻¹ zwischen 95 °C und 50 °C, siehe Hintergrundinformationen); bei dieser Temperatur wird die Probe 5 min belassen. Danach wird die Probe auf die von der jeweiligen Sequenz abhängige Annealingtemperatur erwärmt. Der Hintergrund für die neue Hybridisierungsmethode ist die Absicht, kinetisch kontrollierter Assoziationsprozesse zu begünstigen. Dies ist vergleichbar mit einem Kristallisationsprozeß, bei dem eine rasche Abkühlung normalerweise zu einer hohen Keimbildungsrate und somit zur Bildung kleinerer Kristalle führt.

Abbildung 2 zeigt ein typisches Gel aus einem Hybridisierungsexperiment, bei dem das Verhältnis zwischen den linearen Oligonucleotiden H und I und den Trisilgonucleotidylen $H_3\Psi$ und $I_3\Psi$ variiert wurde. Die Zusammensetzung der in den Bahnen 1–9 aufgetragenen Proben ist in Tabelle 2

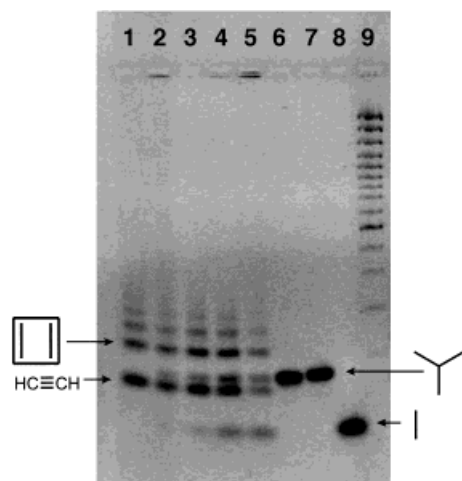


Abbildung 2. Elektrophorese von Oligonucleotidkomplexen auf einem 2proz. Agarosegel (SeaKream LE; FMC), Färbung mit Ethidiumbromid. Die Topologie der Komplexe wird unter Verwendung der Nomenklatur für Kohlenwasserstoffe beschrieben (Einzelheiten siehe Text). Die Zusammensetzung der auf den Bahnen 1–9 aufgetragenen Proben ist in Tabelle 2 angegeben; alle Proben enthielten 100 mM NaCl, 5 mM MgCl₂ und 10 mM Phosphatpuffer, pH 7.5. Die Proben wurden bei 95 °C denaturiert, auf 0 °C mit einer Geschwindigkeit von 1.8 K s⁻¹ abgekühlt und nach 5 min auf eine Annealingtemperatur von 40 °C erwärmt.^[5b] Die Elektrophorese wurde unter Eiskühlung durchgeführt.

Tabelle 2. Zusammensetzung der in Bahn 1–9 aufgetragenen Proben (Abbildung 2).

Bahn	H ₃ Y [mm]	I ₃ Y [mm]	H [mm]	I [mm]
1	3.33	3.33	–	–
2	3.12	3.12	0.625	0.625
3	3.00	3.00	1.75	1.75
4	2.75	2.75	1.75	1.75
5	2.50	2.50	2.50	2.50
6	–	3.33	10.00	–
7	3.33	–	–	10.00
8	–	–	10.00	10.00
9 ^[a]	–	–	–	–

[a] Molekulargewichtsstandard: GeneRuler 100 bp DNA Ladder Plus (MBI Fermentas).

angegeben. Wie zu erwarten war, weist der lineare Duplex **H*****I** die höchste Beweglichkeit der doppelsträngigen Komplexe auf (Bahn 8). Die 1:3-Komplexe **H**₃**Ψ***3**I** und **I**₃**Ψ***3**H** führen zu einzelnen Banden und haben die gleiche Beweglichkeit (Bahnen 6 bzw. 7). Bahn 1 zeigt die Verteilung der Komplexe, die aus einer 1:1-Mischung der Trisiliconucleotidyle **H**₃**Ψ** und **I**₃**Ψ** resultiert. Das Bandenmuster ist in den Bahnen 2–5 ebenfalls sichtbar, wo der relative Anteil der linearen Oligonucleotide **H** und **I** ansteigt. Im Prinzip wird hier eine Überlagerung der Bandenmuster der Bahnen 1 und 6–8 beobachtet. Die Bande mit der größten Beweglichkeit in Bahn 1 läuft etwas schneller als die in den Bahnen 6 und 7, was deutlich macht, daß der zugrundeliegende Komplex eine kompaktere Struktur hat als die 1:3-Komplexe. Letzteres wurde auch durch Gelpermeationschromatographie (siehe Hintergrundinformationen) bestätigt. Die oben erwähnte Bande ist bei den 14meren Komplexen **E**₃**Ψ** und **F**₃**Ψ** schwach sichtbar, dominiert aber im Fall der 20mere **N**₃**Ψ** und **O**₃**Ψ** (siehe Hintergrundinformationen).^[5b] Ihre Intensität hängt

entscheidend von der Gegenwart von Magnesiumionen (5 mM) während der Hybridisierung ab (siehe Hintergrundinformationen).^[5b] In jedem Fall stehen die Mobilitätsdaten mit der Annahme eines bimolekularen Komplexes in Einklang. Ein derartiger bimolekularer Komplex kann ein, zwei oder drei doppelsträngige Verknüpfungspunkte enthalten (Abbildung 3). Um zwischen den verschiedenen Bindungssituationen zu unterscheiden, wurden Abbauxperimente mit

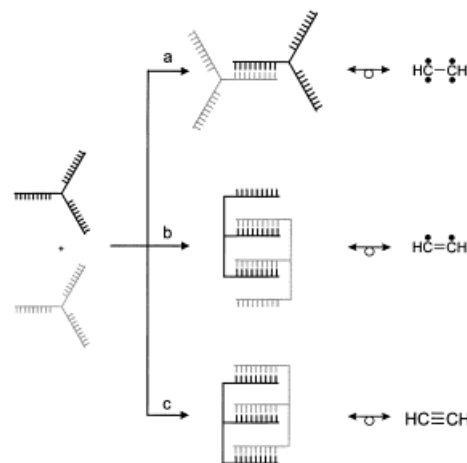


Abbildung 3. Mögliche Topologien eines bimolekularen Komplexes aus zwei komplementären Trisiliconucleotidyle. Jeder DNA-Doppelstrang ist als kovalente C-C-Bindung, jedes ungepaarte Oligonucleotid als ungepaartes Elektron dargestellt.

5'-Exonuclease aus Mungbohnen durchgeführt (siehe Hintergrundinformationen).^[5b] Unter Bedingungen, bei denen sowohl einzelsträngige Oligonucleotide **I** als auch das Trisiliconucleotidyl **H**₃**Ψ** vollständig enzymatisch abgebaut wurden, wurde für das Bandenmuster in Bahn 1 keinerlei Änderungen beobachtet, selbst bei doppelt so langen Reaktionszeiten und der zweifachen Enzymkonzentration.^[5b] Dies läßt darauf schließen, daß alle Strukturen, die den Banden in Bahn 1 zugrundeliegen (Abbildung 3), eine vollständige Basenpaarung aufweisen. Damit scheiden die Möglichkeiten a und b für die Struktur des 1:1-Komplexes aus, die in Abbildung 3 gezeigt sind. Eine weiterer Hinweis auf eine vollständige Paarung wurde aus Abfang-Experimenten abgeleitet (siehe Hintergrundinformationen). Bei Zugabe von entweder **H** oder **I** zu der Mischung aus **H**₃**Ψ** und **I**₃**Ψ** nach der Annealingprozedur bei 10 °C konnte keine Änderung des Bandenmusters in Bahn 1 (Abbildung 2) beobachtet werden, d.h., daß keine einzelsträngigen Komponenten in den Komplexen enthalten sind.^[5b]

Zur Vereinfachung möchten wir hier eine einfache Schreibweise für die diskutierten Strukturen einführen. Wir fassen ein einzelsträngiges Oligonucleotid als ein freies (ungepaartes) Elektron auf und ein doppelsträngiges Oligonucleotid als eine C-C-Bindung. Die in Abbildung 3 gezeigten Komplexe können dann mit Ethan-1,1,2,2-tetrayl (a), Ethen-1,2-diyl (b) und Acetylen (c) bezeichnet werden. Komplementäre Trisiliconucleotidyle führen immer zu einer Serie von Banden, deren Beweglichkeit mit dem Logarithmus der Molekularität des Komplexes linear abnimmt, wenn sie nach dem oben erwähnten Annealingverfahren behandelt werden.^[5b] Wenn also die Bande höchster Beweglichkeit Nano-Acetylen zuge-

ordnet wird, dann entspricht die nächste Bande Nano-Cyclobutadien. Bei der dritten Bande beginnend gibt es nicht mehr nur eine Möglichkeit für die Zuordnung der vollständig gepaarten Komplexe. So können z. B. 3:3-Komplexe entweder die Topologie von Nano-Benzol, von Nano-Dewar-Benzol oder von beiden annehmen. Noch mehr Möglichkeiten gibt es für höhere Komplexe wie 4:4-Komplexe, unter denen Nano-Cuban und Nano-Cyclooctatetraen vorkommen könnten. Auf jeden Fall sind die ersten beiden Mitglieder der Serien relativ sicher zuzuordnen und werden in Abbildung 4 dargestellt. Molecular-Modeling-Untersuchungen am Komplex $H_3\Psi^*I_3\Psi$ legen zumindest nahe, daß die Existenz eines Nano-Acetylen möglich ist, sowohl unter geometrischen als auch unter energetischen Gesichtspunkten (siehe Hintergrundinformationen).

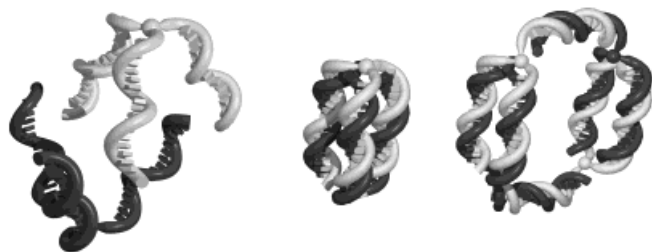


Abbildung 4. Modelle von komplementären Trisilgonucleotidyle (links), Nano-Acetylen (Mitte) und Nano-Cyclobutadien (rechts).

Das Gel mit den selbstkomplementären Trisilgonucleotidyle zeigt ein alternierendes Muster von Bandenintensitäten (Abbildung 5). Offensichtlich sind die aus einer geraden Zahl von Molekülen bestehenden Komplexe höher populiert als solche aus einer ungeraden. Wenn man die Intensitätsprofile für die 14- und 16meren Trisilgonucleotidyle $D_3^*\Psi$ bzw. $G_3^*\Psi$ vergleicht (Abbildung 5), wird klar, daß der Intensitätsunterschied mit zunehmender Kettenlänge ausgeprägter wird.^[5b] Letztlich verhalten sich die selbstkomplementären Tris(18mere) $J_3^*\Psi$ wie Mischungen aus komplementären

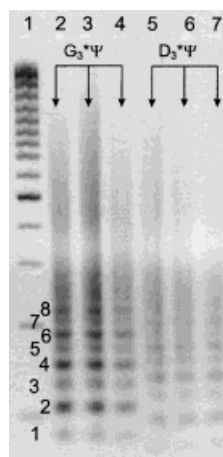


Abbildung 5. Agarosegel-Elektrophorese der selbstkomplementären Trisilgonucleotidyle $G_3^*\Psi$ (Bahnen 2–4; 3.34, 2.20 bzw. 1.67 μM), $D_3^*\Psi$ (Bahnen 5–7; 3.34, 2.20 bzw. 1.67 μM) nach Annealing in einem 10 mM Phosphatpuffer, pH 7.5, mit 100 mM NaCl und 5 mM MgCl_2 ; es wurde die Vorschrift zur schnellen Hybridisierung komplementärer Trisilgonucleotidyle angewendet. Die Banden mit großen Intensitäten werden vollständig gepaarten Komplexen aus einer geradzahlgigen Anzahl von Trisilgonucleotidyle zugeordnet.

Tris(18meren) und führen nur zu Banden, die aus einer geraden Zahl von Molekülen bestehenden Komplexen entsprechen.^[5b] Diese Daten stützen erneut unsere frühere Interpretation, die von einer maximalen Paarung zwischen den Strängen ausgeht, was nur bei geradzahlgigen Komplexen vorkommen kann. Moleküle mit selbstkomplementären Sequenzen können formal auch eine Paarung innerhalb eines Strangs oder des Moleküls aufweisen, wobei Haarnadeln bzw. Schleifen entstehen. Ein solches Verhalten wurde beim Design der Sequenzen berücksichtigt, die dahingehend ausgewählt wurden, daß sie immer einen CG-reichen zentralen Kern enthalten, um so eine Paarung zwischen den Strängen gegenüber einer Paarung innerhalb eines Strangs zu begünstigen. Auf jeden Fall übersteigt die Zahl der Paarungsmöglichkeiten solcher Komplexe die für komplementäre Systeme. Daher ist, zumindest für die ungeradzahlgigen Komplexe, die Zuordnung einer bestimmten Bindungstopologie nicht möglich.

Wir haben gezeigt, daß Trisilgonucleotidyle geeignete Bausteine für die nichtkovalente Synthese von Überstrukturen sind, die auf Verknüpfungen von DNA-Doppelsträngen basieren. Ähnliche Versuche können mit auf DNA basierenden Molekülen durchgeführt werden, die mit anderen Verknüpfungs- und Verzweigungsstrategien synthetisiert wurden.^[7a–c] So beschrieben vor kurzem Shchepinov et al. eine Untersuchung des Schmelzverhaltens durch UV-Titration, bei der die Existenz von bimolekularen Komplexen aus komplementären Oligonucleotid-Dendrimeren postuliert wird.^[8] Nanometergroße Objekte mit komplexeren Topologien und Strukturen, auch unregelmäßig geformte, sollten zugänglich sein, wenn man von einer Mehrkomponentenmischung aus Trisilgonucleotidyle ausgeht, in der jede Komponente aus drei oder mehr individuellen Sequenzen besteht.^[5b] Wenn diese Objekte an andere funktionelle Einheiten geknüpft sind, können sie für eine DNA-vermittelte Nanoverdrahtung und in der Elektronik verwendet werden.^[9] Auf jeden Fall sind weitere Experimente notwendig, um einen detaillierteren Einblick in die Strukturen derartiger Nanokomplexe zu gewinnen. Da konventionelle spektroskopische Techniken schwer auf solch große Systeme anwendbar sind, werden wir bald über Versuche zu ihrer direkten Sichtbarmachung berichten.

Eingegangen am 21. Juni 1999 [Z13590]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3312–3315

Stichwörter: DNA-Strukturen • Nanostrukturen • Supramolekulare Chemie • Wasserstoffbrücken

- [1] N. C. Seeman, *J. Theor. Biol.* **1982**, 99, 237–247.
- [2] a) N. C. Seeman, Y. Zhang, J. Chen, *J. Vac. Sci. Technol.* **1994**, 12, 1895–1903; b) N. C. Seeman, N. R. Kallenbach, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1994**, 23, 53–86; c) C. Mao, W. Sun, N. C. Seeman, *Nature* **1997**, 386, 3655–3662; d) N. C. Seeman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 357–363; e) N. C. Seeman, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3408–3428; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3220–3238.
- [3] J. Shi, D. E. Bergstrom, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 70–72; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 111–113.
- [4] a) A. P. Alivisatos, K. P. Johnsson, X. Peng, T. E. Wilson, C. J. Loweth, M. P. Bruchez, J. P. G. Schultz, *Nature* **1996**, 382, 609–611; b) C. J. Loweth, W. B. Caldwell, X. Peng, A. P. Alivisatos, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1925–1929; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1808–

- 1812; c) C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, R. C. Mucic, J. J. Storhoff, *Nature* **1996**, 382, 607–609; d) R. Elghanian, J. J. Storhoff, R. C. Mucic, R. L. Letsinger, C. A. Mirkin, *Science* **1997**, 277, 1078–1080; e) J. J. Storhoff, R. Elghanian, R. C. Mucic, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1959–1964; f) R. C. Mucic, J. J. Storhoff, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12674–12675; g) C. M. Niemeyer, W. Bürger, J. Peplies, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2391–2395; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2265–2268.
- [5] a) S. Jordan, Dissertation, Universität Göttingen, **1993**; b) M. Scheffler, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, **1999**.
- [6] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, K. J. Theriot, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5552–5554.
- [7] a) S. Teigelkamp, D. W. Will, T. Brown, J. D. Begg, *Nucleic Acids Res.* **1993**, 21, 4651–4652; b) R. H. E. Hudson, K. Ganeshan, M. J. Damha, *Carbohydr. Modif. Antisense Res.* **1994**, 133–152; c) R. H. E. Hudson, M. J. Damha, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2119–2124, d) M. S. Shchepinov, I. A. Udalovala, A. J. Bridgman, E. M. Southern, *Nucleic Acids Res.* **1997**, 25, 4447–4454; e) T. Horn, M. S. Urdea, *Nucleic Acids Res.* **1989**, 17, 6959–6967.
- [8] M. S. Shchepinov, K. U. Mir, J. K. Elder, M. D. Frank-Kamenetskii, E. M. Southern, *Nucleic Acids Res.* **1999**, 27, 3035–3041.
- [9] a) E. Braun, Y. Eichen, U. Sivan, G. Ben-Yoseph, *Nature* **1998**, 391, 775–778; b) S. O. Kelley, J. K. Barton, *Science* **1999**, 283, 375–381.

Organotitanfluoride als Matrix zum Abfangen von molekularem ZnF_2 und MeZnF^{**}

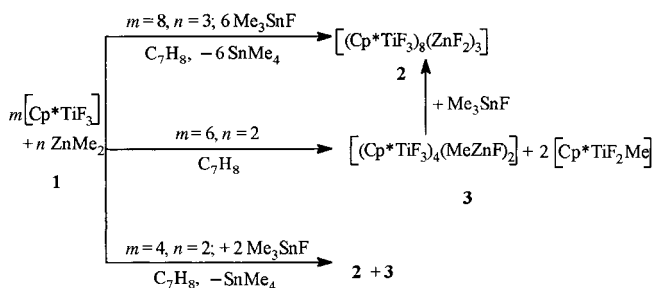
Peihua Yu, Peter Müller, Herbert W. Roesky,*
Mathias Noltemeyer, Alojz Demsar und Isabel Usón

Professor Marianne Baudler gewidmet

Die Kenntnis der Herstellung von Einkristallen aus Lösung steckt immer noch in den Kinderschuhen. Dabei ist gerade diese Hürde oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Weiterentwicklung der Forschung. Unser Interesse richtete sich daher auf das Verhalten von molekularen Feststoffen. Eine wichtige Strategie bei unseren Untersuchungen ist die Einbeziehung des HSAB-Konzepts von Pearson.^[1] Gerade in den letzten Jahren sind die Organometallfluoride von Metallen der Gruppe 4 sehr intensiv als Komplexbildungsreagentien für in organischen Lösungsmitteln unlösliche anorganische Stoffe wie LiF , NaF , MgF_2 , CaF_2 und Li_2O verwendet worden. Diese Kombination ergibt in organischen Lösungsmitteln lösliche Feststoffe, bei denen nicht nur die harten Kationen der Gruppe 4, sondern auch die der Alkali- und der Erdalkalimetalle an die harte Base Fluorid gebunden sind.^[2–7] Bisher ist noch nicht bekannt, ob die Organometallfluoride von Metallen der Gruppe 4 auch die in organischen Lösungsmitteln unlöslichen Übergangsmetallfluoride komplexieren, in denen weiche Säuren als Kationen vorliegen. Hier be-

richten wir über die ersten Aggregate, die ZnF_2 und MeZnF enthalten und in organischen Lösungsmitteln löslich sind.

Obwohl ZnF_2 wegen seiner hohen Gitterenergie und seiner Unlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln nicht direkt mit Organotitanfluoriden reagiert, ließ es sich, nachdem man es in situ aus Dimethylzink und Trimethylzinnfluorid hergestellt hatte, erfolgreich mit $[\text{Cp}^*\text{TiF}_3]_n$ **1** ($\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$) ausfällen.^[8] Man erhält $[(\text{Cp}^*\text{TiF}_3)_8(\text{ZnF}_2)_3]$ **2** in mäßiger Ausbeute. Die Reaktion von **1**, Me_3SnF und ZnMe_2 im Molverhältnis 8:3:6 in Toluol mit nachfolgendem Entfernen von SnMe_4 und dem Lösungsmittel und Umkristallisieren aus Toluol ergab bei 0 °C rote Kristalle von **2**. Wenn man **1** mit ZnMe_2 im Molverhältnis 3:1 reagieren ließ, entstand sofort eine rote Lösung und orangefarbene Kristalle der Zusammensetzung $[(\text{Cp}^*\text{TiF}_3)_4(\text{MeZnF})_2]$ **3**. Die Reaktion von **1**, ZnMe_2 und Me_3SnF im Molverhältnis von 4:2:2 in Toluol ergab jedoch nur eine Mischung von **2** und **3**. Offensichtlich ist **3** die Zwischenstufe für die Bildung von **2**. Im ersten Schritt der Reaktion wird ein Fluoratom von **1** schnell gegen eine Methylgruppe von ZnMe_2 ausgetauscht, dabei bildet sich **3** und das Nebenprodukt $[\text{Cp}^*\text{TiF}_2\text{Me}]$. Anschließend können die verbleibenden Methylgruppen am Zinkatom in **3** leicht durch Me_3SnF ausgetauscht werden, und es entsteht **2** (Schema 1).



Schema 1.

Die Verbindungen **2** und **3** sind in Toluol und Trichlormethan löslich, allerdings nur wenig löslich in Benzol und *n*-Hexan. Die Schmelzpunkte sowohl von **2** (155 °C) als auch **3** (121 °C) sind niedriger als die der Ausgangsverbindung **1** (189 °C). In der Gasphase beobachtete man massenspektrometrisch (m/z 240) nur das Ion $[(\text{Cp}^*\text{TiF}_3)]^+$ sowohl für **2** als auch für **3**. Im ^1H -NMR-Spektrum sieht man sieben Protonensignale für **2** ($\delta = 2.07$ – 2.13 (Cp^*)) und zwei Signale für **3** ($\delta = 1.95$ (Cp^* , breit), -0.71 (MeZn)). Das ^{19}F -NMR-Spektrum von **2** in C_7D_8 zeigt sieben Signale für die endständigen Fluoratome ($\text{Ti}-\text{F}_t$) von $\delta = 371.1$ bis 305.8 und 13 Signale für die Brückenfluoratome ($\text{Ti}-\text{F}_b-\text{Ti}$ und $\text{Ti}-\text{F}_b-\text{Zn}$) von $\delta = 178.1$ bis 49.9 , während man im ^{19}F -NMR-Spektrum von **3** in C_6D_6 vier Signale für die Fluoratome findet ($\delta = 121.8$ (TiF , breit), 83.8 ($\text{Ti}(\mu-\text{F})\text{Ti}$), -20.0 ($\text{Ti}(\mu-\text{F})\text{Zn}$), -40.0 ($\text{Ti}(\mu_3-\text{F})\text{Zn}$)). Den ^{19}F -NMR-Daten nach stimmt die Struktur von **2** und **3** in Lösung mit derjenigen im festen Zustand überein.

Die Strukturen von **2** und **3** sind durch Einkristall-Röntgenstrukturanalysen charakterisiert worden. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen den zentralen anorganischen Kern von **2** und die Molekülstruktur von **3**. Die Verbindungen **2**^[9a] und **3**^[9b] kristallisieren in der triklinen bzw. monoklinen Raumgruppe

[*] Prof. Dr. H. W. Roesky, Dr. P. Yu, Dipl.-Chem. P. Müller, Dr. M. Noltemeyer, Dr. A. Demsar, Dr. I. Usón
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Tammannstraße 4, D-37077 Göttingen
Fax: (+49) 551-39-3373
E-mail: hroesky@gwdg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Witco GmbH unterstützt.