

Aufbruch in die nächste Dimension: nanometergroße, mehrkernige Koordinationsverbindungen mit C_3 -symmetrischen Liganden

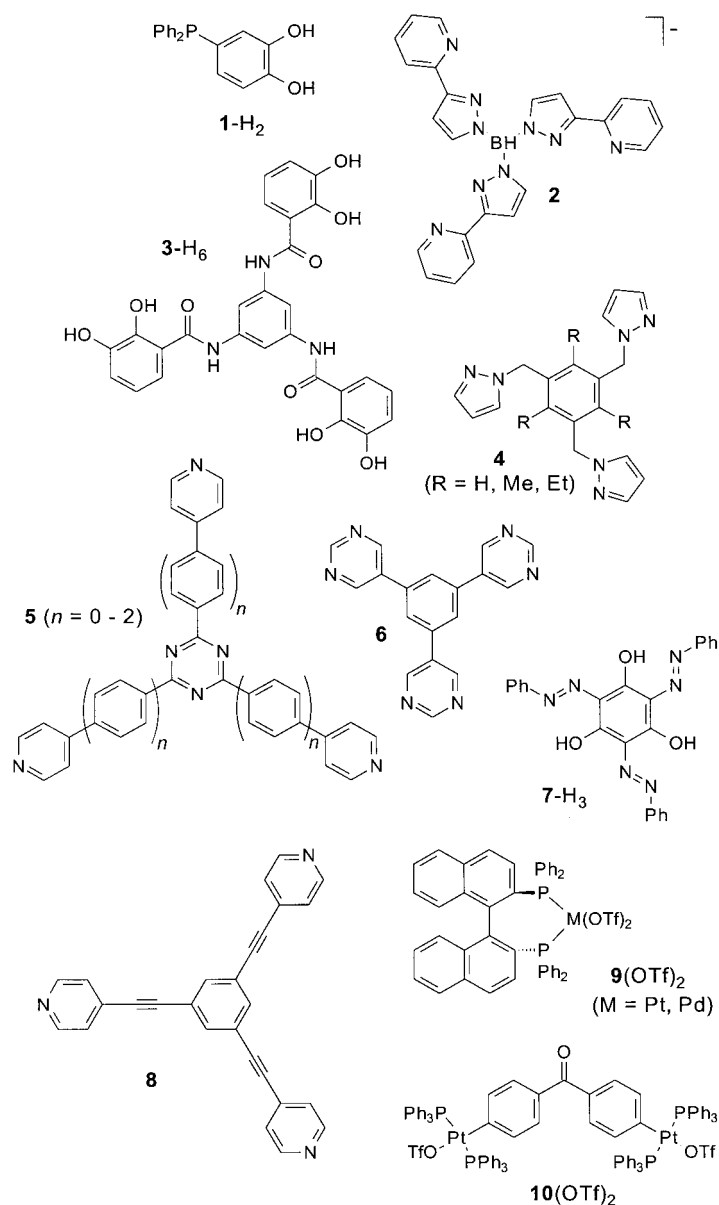
Markus Albrecht*

„Nanotechnologie“ ist ein interdisziplinäres Arbeitsgebiet, das in jüngster Zeit viele unterschiedlichste Arbeitsgruppen angeregt hat, sich damit zu beschäftigen, Funktionen makroskopischer Objekte (z.B. Maschinen) auf mikroskopische Gebilde zu transferieren. Dabei können prinzipiell zwei unterschiedliche Annäherungen an dieses Problem diskutiert werden: Zum einen kann man makroskopische Objekte in ihrer Größe auf ein Minimum reduzieren oder man kann mikroskopische Gebilde auf molekularer Ebene herstellen. Beispiele für den letzten Fall bietet uns die Natur, die z.B. Enzyme synthetisiert, die auf molekularer Ebene als „Maschinen“ wirken und spezielle Funktionen ausüben.^[1]

Da die schrittweise Herstellung nanometerdimensionierter Moleküle einen erheblichen Synthesaufwand beinhaltet, gelten molekulare Selbstorganisationsprozesse, bei denen mehrere Komponenten durch nichtkovalente Wechselwirkungen aggregieren können, als eine vielversprechende Alternative zu klassischen Synthesestrategien. Hierbei macht man sich zu Nutze, daß große symmetrische Gebilde aus mehreren kleinen molekularen Untereinheiten geeigneter Symmetrie aufgebaut werden können. Einen steuernden Einfluß auf solche molekulare Selbstorganisationsprozesse übt neben thermodynamischen Faktoren (Entropie, Enthalpie) auch die Symmetrie der Bausteine aus.^[2] Es ist wichtig, daß die dabei gebildeten nichtkovalenten Bindungen reversibel gespalten werden können, um eine Korrektur von Fehlern während der molekularen Selbstorganisation zu ermöglichen.^[3]

Grundlegende Untersuchungen zur Selbstorganisation „kleiner“ mehrkerniger supramolekularer Koordinationsverbindungen beschäftigten sich unter anderem mit der Bildung von Helicaten (eindimensional),^[4] molekularen Quadraten (zweidimensional)^[5] und tetraedrischen Komplexen (dreidimensional),^[6] bei denen jeweils lineare Liganden mit zwei (oder im Fall der Helicate auch mehreren) Bindungsstellen eingesetzt werden. Etwas größere Komplexe werden in Form der von Lehn et al. beschriebenen molekularen Zylinder erhalten.^[7] Ein Zugang zu großen – nanometerdimensionierten – Komplexverbindungen wurde jedoch erst kürzlich durch

Verwendung von C_3 -symmetrischen Ligandensystemen mit drei ($[(1)_3\text{Ti}]^{2-}$, **2–6**, **8**) oder sechs Bindungsstellen (**7**) für Metallionen erreicht (Schema 1). Die eingesetzten Metall-

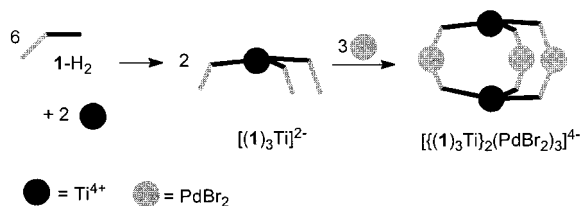


Schema 1. Hier diskutierte molekulare Bausteine für die Selbstorganisation von nanometerdimensionierten Koordinationsverbindungen.

[*] Dr. M. Albrecht
Institut für Organische Chemie der Universität
D-76131 Karlsruhe
Fax: (+49) 721-698529
E-mail: albrecht@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

komplexeinheiten können hierbei entweder lineare (z. B. *trans*-Pd^{II}Br₂) oder gewinkelte Geometrie (z. B. *cis*-(*en*)Pd^{II}) aufweisen.

Der Brenzkatechinligand **1**-H₂, der eine Diphenylphosphaneinheit in der 5-Position trägt, bildet mit Titan(IV)-Ionen den homoleptischen Metallkomplex [(**1**)₃Ti]²⁺, der anschließend mit PdBr₂ in die heteronucleare Koordinationsverbindung [(**1**)₃Ti]₂(PdBr₂)₃⁴⁺ überführt werden kann.^[8] Der Komplex [(**1**)₃Ti]²⁺ kann hierbei als ein C₃-symmetrischer Ligand angesehen werden, der drei Phosphandonorstellen trägt, die an die *trans*-PdBr₂-Einheit binden können (für eine vereinfachte Darstellung siehe Schema 2).



Schema 2. Bildung von [(**1**)₃Ti]₂(PdBr₂)₃⁴⁺.

Die C₃-Symmetrie der Liganden **2**–**6** und **8** führt dazu, daß man die bei ihrer Umsetzung mit Metallionen oder Komplexeinheiten entstehenden Strukturen auf einfache geometrische Grundkörper zurückführen kann, die aus Dreiecksflächen aufgebaut sind (z. B. Tetraeder, Hexaeder/trigonale Bipyramide, Oktaeder).^[2]

Sowohl der Ligand **2** und Mangan(II)-Ionen^[9] als auch der sechsfach deprotonierte Ligand **3**-H₆ und Titan(IV)-Ionen^[10] bilden jeweils tetraedrische vierkernige Metallkomplexe, [(**2**)₄Mn₄]⁴⁺ und [(**3**)₄Ti₄]⁸⁺, bei denen die Metallionen jeweils auf den Ecken und die Liganden auf den Flächen des Tetraeders liegen. Die Geometrie entspricht der in Abbildung 1 gezeigten Struktur **A**. Abbildung 1a zeigt die räumliche Anordnung der vier Liganden und der vier Metallzentren. Diese Darstellung ist in Abbildung 1b auf den geometrischen Grundkörper (hier das Tetraeder) und die Position eines der Liganden und der an diesen gebundenen Metalle reduziert. Die Liganden **2** bzw. **3** binden jeweils über zweizählige Chelateinheiten an Metallzentren, die eine oktaedrische Koordinationsgeometrie bevorzugen, so daß Strukturen des Typs **A** resultieren.

Der Metallkomplex, der spontan aus vier Liganden **4** und sechs *trans*-PdCl₂-Einheiten entsteht, kann ebenfalls auf einen Tetraeder als Grundkörper zurückgeführt werden.^[11] Der Komplex [(**4**)₄(PdCl₂)₆] gehört zum Strukturtyp **B**, in dem die Liganden um 30° verdreht auf den Flächen des Tetraeders liegen, während die verbrückenden Metallzentren die Mitten der Kanten besetzen. Die sechs Metallatome bilden somit die Ecken eines Oktaeders. Da in Komplexen des Typs **B** die Ecken des Tetraeders nicht besetzt sind, spricht man hier auch von einem abgestumpften Tetraeder. Im Fall von [(**4**)₄(PdCl₂)₆] wird der Winkel, der die „Dreiecksflächen“ an den Kanten des Tetraeders festlegt, durch die besondere Geometrie des Liganden vorgegeben. Ebenfalls zum Strukturtyp **B** gehören die Komplexe [(**5**)₄{(en)Pd}₆]¹²⁺ (en = 1,2-Ethylendiamin), die aus vier Liganden **5** mit sechs [(en)Pd(NO₃)₂]-Einheiten

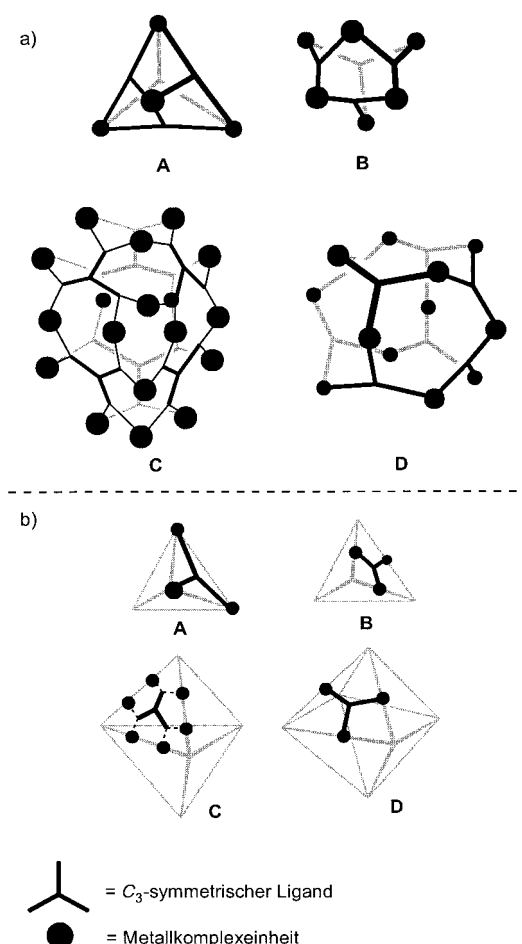


Abbildung 1. Strukturtypen von Metallkomplexen, die aus C₃-symmetrischen Liganden und Metallkomplexeinheiten gebildet werden. a) Schematische Darstellung unterschiedlicher Strukturen von Metallkomplexen; b) Reduktion der Strukturtypen auf einfache geometrische Grundkörper: Tetraeder **A**, **B**, Hexaeder **C** und Oktaeder **D** (nur einer der Liganden und die daran koordinierenden Metallkomplexeinheiten sind abgebildet).

gebildet werden.^[12] Im Unterschied zu dem aus dem Liganden **4** gebildeten Komplex [(**4**)₄(PdCl₂)₆] fungiert bei [(**5**)₄{(en)Pd}₆]¹²⁺ die *cis*-(*en*)Pd-Einheit als Winkel, der die Dreiecksflächen verknüpft. Durch Einführung unterschiedlich langer Spacer (direkte Bindung, *p*-Phenylen, 4,4'-Biphenyl) in den Liganden **5** kann man die Größe der mehrkernigen Koordinationsverbindungen [(**5**)₄{(en)Pd}₆]¹²⁺ beeinflussen. Diese weisen, je nach verbrückender Einheit, Hohlräume zwischen 1.9 und 4.6 nm Durchmesser auf. Das Innere der nanometergroßen Käfigmoleküle kann durch geeignete Gäste besetzt werden, die je nach Bedingungen ausgetauscht werden können.^[12]

Die von einem Hexaeder („trigonale Bipyramide“) abgeleitete supramolekulare Koordinationsverbindung [(**6**)₆{(en)Pd}₁₈]³⁶⁺ (Abbildung 2) wurde kürzlich von Fujita et al. beschrieben. Sie entsteht in einem molekularen Selbstorganisationsprozeß aus 24 Komponenten (6 Liganden, 18 (en)Pd-Einheiten). Die Verbindung weist eine Struktur des Typs **C** auf. Hierbei werden die Dreiecksflächen des sechszähligen Liganden **6** jeweils doppelt mit den benachbarten Dreiecksflächen (= Liganden) durch (en)Pd-Komplexe verknüpft. Die Verbindung [(**6**)₆{(en)Pd}₁₈]³⁶⁺ hat eine Masse von 7103 Da und Abmessungen von 3 × 2.5 × 2.5 nm. Das Volumen des

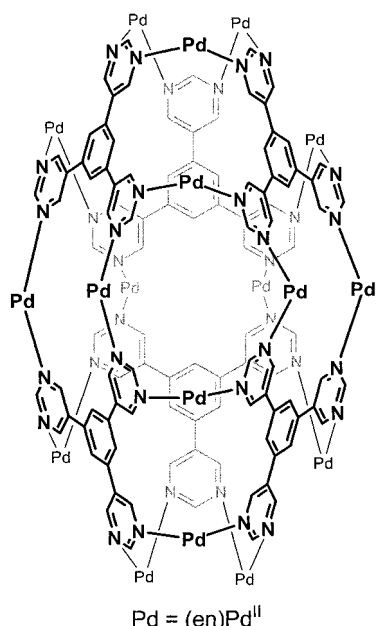


Abbildung 2. Die Struktur von $[(6)_6(en)Pd]_{18}]^{36+}$. Die (en)Pd^{II}-Einheiten sind in abgekürzter Form dargestellt.

Hohlraums beträgt ca. 900 Å³. Die schrittweise Umsetzung von **6** mit $[(en)Pd(NO_3)_2]$ ermöglicht die Isolierung und Charakterisierung der Zwischenstufen $[(6)_2(en)Pd]_2^{4+}$ und $[(6)_3(en)Pd]_3^{8+}$, die bei der Bildung von $[(6)_6(en)Pd]_{18}]^{36+}$ auftreten.^[13]

Die Verbindung **7**-H₃ wird in Gegenwart von Cu(NO₃)₂ und [Me₄N]OH deprotoniert und bildet den neutralen mehrkernigen Kupfer(II)-Komplex $[(7)_8Cu_{12}]$. Die Kupfer(II)-Ionen verbrücken in diesem Komplex zwei benachbarte Liganden und weisen eine verzerrt quadratisch-planare Koordinationsgeometrie mit einer *trans*-N₂O₂-Anordnung auf. Die sechs Liganden **7** liegen dabei auf den Flächen eines Oktaeders und werden durch die Metallionen auf den Kantenmitten verknüpft (siehe **D**, Abbildung 1). Hierbei wirken die Kupferionen nicht als „echte Ecksteine“, sondern führen durch die Verzerrung von der quadratisch-planaren Koordinationsgeometrie in Kombination mit einer Verzerrung am Liganden **7** zu einem angenähert sphärischen Käfigmolekül. Dieses weist einen Hohlraum mit einem Durchmesser von 1.4 nm und einem Volumen von ca. 816 Å³ auf. Dieser Raum bietet Platz für bis zu sechs DMF-Moleküle als Gäste. Die Kupfer(II)-Ionen von $[(7)_8Cu_{12}]$ besetzen die Ecken eines Würfels, so daß man die Geometrie der Koordinationsverbindung auch als abgestumpftes Oktaeder oder als Kuboktaeder beschreiben kann.^[14]

Die bisher beschriebenen nanometerdimensionierten Käfigmoleküle konnten durch Röntgenstrukturanalysen eindeutig charakterisiert werden. Im folgenden sollen zwei Koordinationsverbindungen diskutiert werden, die beide den Liganden **8** als organischen Baustein enthalten. Die Strukturen dieser Verbindungen konnten auf Grund von spektroskopischen Ergebnissen und Symmetrieüberlegungen zugewiesen werden.

So bildet der Ligand **8** mit den Platin(II)- oder Palladium(II)-Komplexen **9**(OTf)₂ (Tf = F₃CSO₂) enantiomerenreine Kä-

figmoleküle $[(8)_4(9)_6]^{12+}$ mit einer Struktur des Typs **B**. NMR-Spektroskopisch zeigt sich die Symmetrie der Verbindungen, während man massenspektrometrisch (ESI-FT-ICR) deren Zusammensetzung bestimmen kann.^[15] Verwendet man jedoch anstelle der einkernigen Komplexeinheiten **9** Ecksteine wie **10**, die zwei lineare *trans*-Platin(II)-Einheiten enthalten und bei denen die Geometrie durch einen Spacer zwischen den beiden Platinatomen bestimmt wird, so erhält man $[(8)_8(10)_{12}]^{24+}$. Der Komplex weist die Geometrie eines Kuboktaeders (**D**) auf, der laut Modellbetrachtungen einen Innendurchmesser von ca. 5 nm aufweist. Interessanterweise läßt sich ein analoger Komplex auch aus einem planaren C₃-symmetrischen Platin(II)-Komplex, der drei Metallkomplexeinheiten trägt, und einem gewinkelten Bispyridinderivat erhalten.^[16]

Der Übergang vom 90°-Winkel des Bausteins **9** zum 120°-Winkel des Bausteins **10** (sp²) führt bei der Komplexierung von **8** zur bevorzugten Bildung des kuboktaedrischen Komplexes $[(8)_8(10)_{12}]^{24+}$ (**D**) gegenüber der des Tetraeders $[(8)_4(9)_6]^{12+}$ (**B**). Dies zeigt, daß eine leichte Änderung der Geometrie der Bausteine bereits einen großen Einfluß auf die Struktur der durch Selbstorganisation gebildeten mehrkernigen Metallkomplexe nehmen kann.

Wie die diskutierten Beispiele zeigen, ist es möglich, in Selbstorganisationsprozessen mit C₃-symmetrischen Liganden und verschiedenen Metallkomplexfragmenten mehrkernige Komplexe zu erhalten, die nanometerdimensioniert sind und die Strukturen einfacher geometrischer Grundkörper (Tetraeder, Hexaeder, Oktaeder) nachahmen. Welche Struktur erhalten wird, wird dabei unter anderem von der Geometrie der eingesetzten Bausteine entscheidend beeinflusst. Die hier beschriebenen Komplexe weisen Hohlräume auf, in die Gäste eindringen können. Ein nächster Schritt wird es sein, im Inneren der Käfigverbindungen Reaktionen durchzuführen und damit die Funktion reaktiver Zentren in Enzymtaschen nachzuahmen.

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3463–3465

Stichwörter: Käfigverbindungen • Koordinationsverbindungen • Selbstorganisation • Supramolekulare Chemie

- [1] a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry—Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**; b) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1154.
- [2] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1081; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1018.
- [3] J. S. Lindsey, *New. J. Chem.* **1991**, 15, 153.
- [4] Neuere Übersichtsartikel: a) C. Piguat, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2005; b) M. Albrecht, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 281.
- [5] Neuere Übersichtsartikel: a) M. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 417; b) B. Olenyuk, A. Fechtenkötter, P. J. Stang, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 1707.
- [6] Ausgewählte Beispiele: a) R. W. Saalfrank, A. Stark, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 878; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 851; b) E. J. Enemark, T. D. P. Stack, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 932; c) M. Scherer, D. L. Caulder, D. W. Johnson, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1588.

- [7] P. Baxter, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 92; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 69.
- [8] X. Sun, D. W. Johnson, D. L. Caulder, R. E. Powers, K. N. Raymond, E. H. Wong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1303.
- [9] A. J. Amoroso, J. C. Jeffery, P. L. Jones, J. A. McCleverty, P. Thornton, M. D. Ward, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1577; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1443.
- [10] C. Brückner, R. E. Powers, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1937; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1837.
- [11] C. M. Hartshorn, P. J. Steele, *Chem. Commun.* **1997**, 541.
- [12] a) M. Fujita, D. Oguro, M. Miyazawa, H. Oka, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Nature* **1995**, *378*, 469; b) T. Kusakawa, M. Fujita, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3327; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3142. c) Für analoge Metallkomplexe mit niedrigerer Symmetrie siehe: M. Fujita, S.-Y. Yu, T. Kusakawa, H. Funaki, K. Ogura, K. Yamaguchi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2192; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2082.
- [13] N. Takeda, K. Umemoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Nature* **1999**, *398*, 794.
- [14] B. F. Abrahams, S. J. Egan, R. Robson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3535.
- [15] P. J. Stang, B. Olenyuk, D. C. Muddiman, R. D. Smith, *Organometallics* **1997**, *16*, 3094.
- [16] B. Olenyuk, J. A. Whiteford, A. Fechtenkötter, P. J. Stang, *Nature* **1999**, *398*, 796.

Chemisch modifizierte Antisense-Oligonucleotide: neue Fortschritte auf dem Gebiet der Bindung von RNA und der Aktivierung der Ribonuclease H

Oliver Seitz*

Anfang dieses Jahres wurde das erste Medikament auf Oligonucleotid-Basis, das gegen Zytomegalie-Virus-Retinitis (Netzhautentzündung) wirksame Phosphorothioat ISIS-2922 (Fomivirsen), auf den Markt gebracht. 21 Jahre nach der Einführung des Antisense-Ansatzes könnte dieses neue Medikament als der endgültige Beweis dieses Prinzips dienen.^[1] Beim Antisense-Konzept bindet ein von außen zugegebenes Antisense-Oligonucleotid selektiv an die Ziel-mRNA und blockiert die Translation. Ein großer Teil der Attraktivität dieses Ansatzes beruht auf der Möglichkeit des Designs von RNA-bindenden Molekülen gemäß den gut bekannten Watson-Crick-Basenpaarungsregeln. Somit wäre es möglich, mit diesen maßgeschneiderten Molekülen praktisch jedes (pathogene) Protein nach Belieben auszuschalten. Phosphorothioate, die erste Generation der Antisense-Oligomere, haben eine relativ geringe Bindungsaffinität gegenüber der Ziel-RNA. Aufgrund ihrer erhöhten Membrangängigkeit und ihrer Nucleaseresistenz sind sie dennoch biologisch aktiv. Zudem erkennt Ribonuclease H (RNase H), ein Enzym, das RNA in DNA-RNA-Hybriden spaltet, auch Phosphorothioat-RNA-Hybride und ermöglicht so die Spaltung von mehreren mRNA-Molekülen pro Antisense-Oligomer. Anstatt einen vollständigen Überblick über die Fortschritte in der Antisense-Technologie zu geben, konzentriert sich dieses Highlight auf kürzlich erzielte Verbesserungen bei Schlüsselementen wie der Bindung an RNA und der Aktivierung der RNase H.

Flanagan und Mitarbeiter berichteten über eine eindrucksvolle Verstärkung der Wirksamkeit eines Antisense-Phos-

phorothioats (S-AON).^[2] Ihre 20mer-Einheit mit nur einer Basenmodifikation inhibierte die Expression des *c-ras*-Gens bei nanomolaren Konzentrationen. Dieses kam in einem 25fachen Anstieg der Antisense-Wirksamkeit gegenüber einem zuvor optimierten S-AON-20mer zum Ausdruck, das gegenwärtig in der klinischen Testphase II zur Behandlung von Krebs steht. Der modifizierte Heterocyclus basiert auf einem von Lin und Matteucci synthetisierten Cytosin-Analogon.^[3] Ein tricyclisches Phenoxazin **2** dient als starres Gerüst für das Anbringen von Gruppen, die sich für weitere Wechselwirkungen mit Nucleobasen eignen (Abbildung 1).

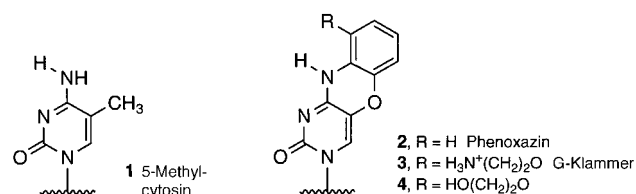


Abbildung 1. Cytosin-Analoga, die bei den Hybridisierungsexperimenten von Lin und Matteucci^[3] (Tabelle 1) verwendet wurden.

Durch Anhängen eines Aminoethoxy-Restes wurde das Phenoxazin mit starken Wasserstoffbrückenbindungs-Donoren versehen (\rightarrow 3), die sowohl die Watson-Crick- als auch die Hoogsteen-Basenpaarungsstellen von Guanin erkennen können; **3** wurde daher als „G-Klammer“ (G-clamp) bezeichnet (Abbildung 2). Die in Abbildung 1 gezeigten Analoga von Cytosin wurden in Antisense-Oligonucleotide (AONs) eingebaut und mit den komplementären Oligodesoxynucleotiden (ODNs) hybridisiert. Die Schmelztemperatur T_M , ein Maß für die thermische Stabilität von doppelsträngigen ODNs, wurde durch Analyse der temperaturabhängigen UV-Absorption bestimmt. Das eine G-Klammer enthaltende AON **3** wies eine deutlich erhöhte Stabilität auf (Tabelle 1),

[*] Dr. Oliver Seitz

Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe
Fax: (+49) 721-608-4825
E-mail: seitz@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de