

Metallkomplexe mit biologisch wichtigen Liganden, LX¹⁾

Metallkomplexe von 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT) und 3'-Isocyan-3'-desoxythymidin

Thomas Pill^a, Kurt Polborn²⁾, Andrea Kleinschmidt³⁾, Volker Erfle³⁾, Walter Breu³⁾, Hildebert Wagner³⁾ und Wolfgang Beck^{* a}

Institut für Anorganische Chemie der Universität München^a, Meiserstraße 1, W-8000 München 2

Medizinische Poliklinik der Universität München^b, Pettenkoferstraße 8a, W-8000 München 2

GSF, Abteilung für Molekulare Zellpathologie^c, Ingolstädter Landstraße 1, W-8042 Neuherberg

Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität München^d, Karlstraße 29, W-8000 München 2

Eingegangen am 17. Januar 1991

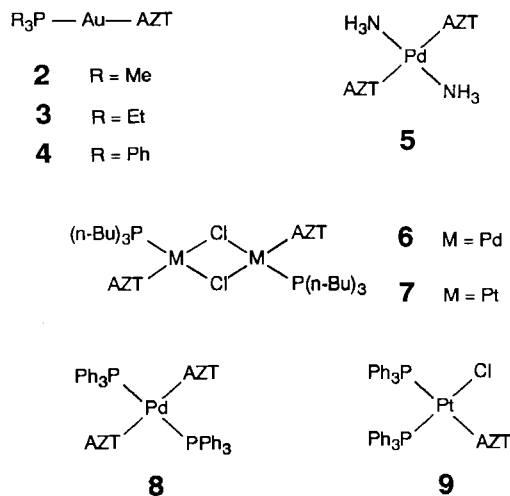
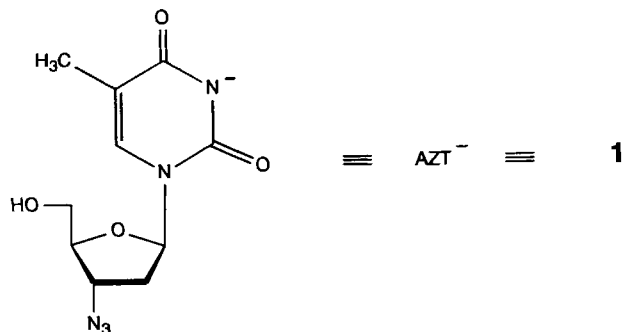
Key Words: Gold complexes / Palladium complexes / Platinum complexes / Rhodium complexes / Iridium complexes / 3'-Azido-3'-deoxythymidine / 3'-Isocyan-3'-deoxythymidine / Anti-HIV / Antiinflammatory activity

Metal Complexes of Biologically Important Ligands, LX¹⁾. – Metal Complexes of 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) and 3'-Isocyan-3'-deoxythymidine

Metal complexes of N-3-deprotonated 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT - H⁺), (AZT - H⁺)AuPR₃ (R = Me, Et, Ph) (**2**, **3**, **4**), *trans*-(AZT - H⁺)₂Pd(NH₃)₂ (**5**), [(*n*-Bu₃P)(AZT - H⁺)M(μ-Cl)₂M(AZT - H⁺)(*n*-Bu₃P)] (M = Pd, Pt) (**6**, **7**), *trans*-(Ph₃P)₂Pd(AZT - H⁺)₂ (**8**), *cis*-(Ph₃P)₂Pt(AZT - H⁺)(Cl) (**9**), and complexes of 3'-isocyan-3'-deoxythymidine (L), (Et₃P)(L)-

PdCl₂ (**11**), Me₂NCH₂C₆H₄Pd(L)Cl (**12**), (*n*-Bu₃P)(L)PtCl₂ (**13**), [(Ph₃P)₂(L)PtCl](BF₄) (**14**), (η⁵-C₅Me₅)(L)RhCl₂ (**15**), and (η⁵-C₅Me₅)(L)IrCl₂ (**16**) have been prepared and characterized by IR and NMR spectra, **2** by X-ray crystallography. **2**, **4**, and **9** show an anti-HIV activity very similar to AZT; **2** exhibits antiinflammatory activity.

Seit der Entdeckung des Retrovirus HTLV-III (HIV-III) als Ursache für die Immunschwächekrankheit AIDS wird intensiv nach neuen 2',3'-Didesoxynucleosiden geforscht, da sie z.T. sehr wirksam die Replikation dieses Erregers hemmen⁴⁾. Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Nucleosidderivate mit fehlender 3'-Hydroxygruppe zeigen, daß die Eigenschaft eines Terminators beim Aufbau der viralen DNA nicht der einzige Grund für deren Aktivität ist. In Fortführung unserer Arbeiten über Metallkomplexe von Nucleobasen, Nucleosiden^{5a)} und cyclischen Imiden^{5b)} modifizierten wir das als Arzneimittel gegen AIDS eingesetzte 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT, Zidovudine, Retrovir⁴⁾ sowie 3'-Isocyan-3'-desoxythymidin durch Koordination an ein Metall.

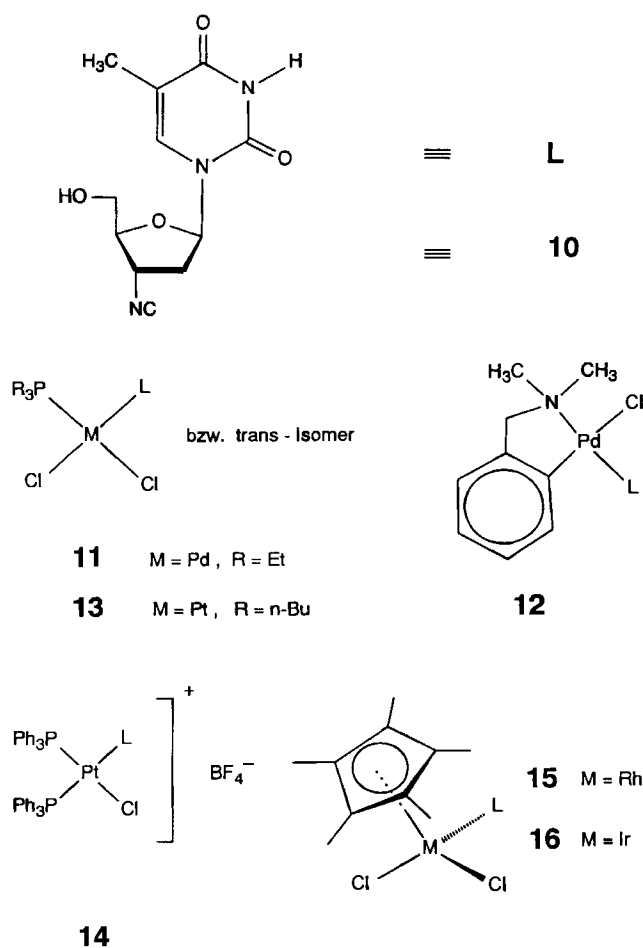


Das von Horwitz et al.⁶⁾ im Jahre 1964 erstmals synthetisierte 3'-Azido-3'-desoxythymidin setzt sich als in situ dargestelltes Anion AZT⁻ (**1**) mit (R₃P)AuCl (R = Me, Et, Ph), Na₂PdCl₄/NH₃, *trans*-(Ph₃P)₂PdCl₂ und *cis*-(Ph₃P)₂PtCl₂ zu den Komplexen **2–5** und **8**, **9** um. Aus den Chloro-verbrückten Komplexen (*n*-Bu₃P)(Cl)M(μ-Cl)₂M(Cl)(*n*-Bu₃P) (M = Pd, Pt) entstehen mit **1** die Verbindungen **6** und **7**.

Metallkomplexe mit Nucleobasen und Nucleosiden sind wegen der Antitumoraktivität von „*cis*-Platin“ ein breites

und intensiv untersuchtes Forschungsgebiet⁷⁾. Die hier vorgestellten Komplextypen sind mit Anionen verschiedener Nucleobasen, Nucleoside (auch von Thyminat, 1-Methylthyminat oder Thymidinat) und cyclischer Imide bekannt^{7,8)}.

Das vor kurzem erstmals synthetisierte 3'-Isocyanid-3'-desoxythymidin⁹⁾ setzt sich als Neutralligand unter Spaltung der Chloro-Brücken mit $(R_3P)(Cl)M(\mu-Cl)_2M(Cl)(PR_3)$ ($M = Pd, R = Et$ bzw. $M = Pt, R = n-Bu$) zu **11** und **13**, mit $[Me_2NCH_2C_6H_4Pd(\mu-Cl)]_2$, $[(Ph_3P)_2Pt(\mu-Cl)_2Pt(PPh_3)_2]^{2+}$ sowie $Cp^*(Cl)M(\mu-Cl)_2M(Cl)Cp^*$ ($M = Rh, Ir$) zu den Komplexen **12** und **14–16** um.



Komplexe dieses Typs sind mit anderen Isocyaniden bekannt¹⁰⁾. Die Zuordnung der *IR-Absorptionen* von **2–9** lehnt sich an die eingehende Untersuchung des Schwingungsspektrums von (1-Methylthyminato-*N*³)(triphenylphosphan)gold(I)^{8e)} an.

Die Substitution des Protons am N(3)-Atom durch das (Trimethylphosphan)gold(I)-Kation führt zu einem Verschwinden der ν_{N3-H} -Bande bei ca. 3150 cm^{-1} (Tab. 1). Weiterhin charakteristisch ist die breite Aufspaltung der Absorption bei $1600–1700\text{ cm}^{-1}$, die $\nu_{C2=O2}$, $\nu_{C4=O4}$ / $\nu_{C5=C6}$ -in-phase- bzw. -out-of-phase- und $\nu_{C=C(Ph)}$ -Schwingungen darstellt. Die starke Verschiebung aller $\nu_{C=O}$ -Banden zu kleineren Wellenzahlen resultiert aus der Elektronendelokalisierung über das gesamte System O–C–N–C–O nach Deprotonierung an N3, was zu einer

Abnahme des C=O-Doppelbindungscharakters führt. Die Konfiguration von Verbindung **5** ist im fernen IR-Bereich aufzuklären^{8c)}. Da keine Aufspaltung der ν_{Pd-N} -Banden der Imido- und der NH_3 -Liganden zu beobachten ist, liegt vermutlich die *trans*-Struktur vor. Das Bandenmuster der Triphenylphosphan-Absorption¹⁰⁾ bei ca. 500 cm^{-1} legt für **8** *trans*-Anordnung, für **9** *cis*-Struktur nahe. Die IR-Spektren der Komplexe **11–16** zeigen die zu erwartende Verschiebung der ν_{CN} -Bande zu größeren Wellenzahlen beim Übergang vom freien Liganden **10** zum Komplex (Isocyanid als σ -Donor) (Tab. 2). Dieser Anstieg ist im Fall der Rhodium- und Iridium-Komplexe **15, 16** geringer, d.h. hier ist ein merklicher M–CNR-Rückbindungsanteil zu erkennen. Die $\delta(PC_3)$ -Absorption von **14** bei ca. 500 cm^{-1} beweist die *cis*-Struktur dieser Verbindung¹¹⁾. Die ungenügende Auflösung der ν_{M-Cl} -Bande bei **11** und **13** läßt keine Aussage über *cis*- oder *trans*-Struktur zu.

Das ³¹P-NMR-Spektrum von **11** (siehe Exp. Teil) zeigt jedoch zwei Signale, was auf ein *cis/trans*-Gemisch schließen läßt. In einem zu **12** analogen *o*-Tolylisocyanid-Komplex¹⁰ⁱ⁾ steht der Isocyanid-Ligand in *trans*-Stellung zum Amin.

Zur Aufklärung der Konformation und für Hinweise auf eine Struktur-Wirkungs-Beziehung von 2',3'-Didesoxythymidin-Derivaten in Lösung erscheint insbesondere das ¹H-NMR-Spektrum von Interesse. Aufgrund der chemischen Verschiebungen, der Kopplungen, eines 2D-Spektrums (¹³C,¹H-Shift-korreliert) und durch Vergleich mit dem NMR-Spektrum von AZT¹²⁾ können alle Signale von **2** zugeordnet werden (Tab. 3). Die Aufspaltungsmuster der Protonen 2'-H, 2''-H, 3'-H und 4'-H reduzieren sich durch Überlagerung zu „Pseudo-Triplets“, die Kopplungen wurden durch Korrelation sowie in Anlehnung an die Werte für AZT¹²⁾ festgestellt. Die kleinen Werte für $J_{4',5'} = 3.41$ und $J_{4',5''} = 3.66\text{ Hz}$ lassen auf eine *gauche*-Anordnung von 4'-H zu 5'-H bzw. 5''-H in Lösung schließen (*g*⁺-Konformer)¹²⁾. Über die Konfiguration des Furanose-Rings (C2'-*endo* oder C3'-*endo*) lassen sich aufgrund der in Methanol nicht vollständig aufgelösten Signale von 2'-H und 2''-H keine Aussagen machen.

Die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **6, 7** und **9** sowie deren ³¹P-NMR-Daten (siehe Exp. Teil) zeigen, daß jeweils zwei Isomere vorliegen. Für **6** und **7** ist eine *cis/trans*-Isomerie naheliegend, während das IR-Spektrum von **9** (s.o.) und die Kopplungskonstanten ¹J(¹⁹⁵Pt,³¹P) beider Isomere von **9** die *cis*-Struktur beweisen¹¹⁾. Bei den Isomeren von **9** handelt es sich vermutlich um Konformere (behinderte Rotation um die Pt–N3- bzw. N1–Cl'-Bindungen). Das ¹H-NMR-Spektrum von **13** weist im Vergleich zum unkoordinierten Isocyanid **10**⁹⁾ keine charakteristischen Änderungen auf (Tab. 3).

Das ¹³C,¹H-Shift-korrelierte Spektrum von **2** ermöglicht eine zweifelsfreie Zuordnung aller ¹³C-NMR-Signale. Der Vergleich mit einer ¹³C-NMR-Studie von AZT¹³⁾ zeigt eine auffällige Tieffeldverschiebung der Resonanzen von C2 und C4 beim Übergang des neutralen Liganden zum Komplex (ca. 6 ppm). Das (Trimethylphosphan)gold(I)-Kation scheint eine stärker elektronenziehende Gruppe als das Proton zu sein, wie auch für einen entsprechenden Thyminat-Gold-

Tab. 1. Charakteristische IR-Absorptionen^{a)} (in Nujol/Hostaflon, cm⁻¹) der Verbindungen 2–9

Verbindung	$\nu\text{O-H}$	$\nu\text{N=N=N}$	$\nu\text{C(2)=O(2)}$, $\nu\text{C(4)=O(4)}$, $\nu\text{C(5)=C(6)}$, $\nu\text{C=C(ph)}$	weitere charakt. Absorptionen
2 (AZT ⁻)AuPMe ₃	3350br	2120sh, 2092s	1657s; 1634s; 1584s; 1578s; 1544m; 1537m	
3 (AZT ⁻)AuPEt ₃	3350br	2092vs,br	1650br,vs; 1575br,vs; 1540br,m	
4 (AZT ⁻)AuPPh ₃	3350br	2095vs	1650br,vs; 1589sh; 1577vs; 1566sh; 1542br,m	
5 (AZT ⁻) ₂ Pd(NH ₃) ₂	siehe νNH	2102vs	1657s; 1612s; 1574vs; 1546sh	3345s; 3238; 3162; 3070sh (νOH , νNH) 502w ($\nu\text{Pd-N}$, amine) 296w ($\nu\text{Pd-N}$, imide)
6 [(n-Bu ₃ P)(AZT ⁻)(μ -Cl)Pd] ₂	3410br	2095vs	1653vs; 1630sh; 1578s; 1544vs; 1521vs,br	
7 [(n-Bu ₃ P)(AZT ⁻)(μ -Cl)Pt] ₂	3380br	2090s	1652vs; 1617sh; 1579; 1555sh; 1536vs; 1516vs	
8 (Ph ₃ P) ₂ (AZT ⁻) ₂ Pd	3350br	2102s	1661s, 1649s, 1582vs, 1570vs, 1563vs, 1544m	522s, 512s, 497m [$\delta(\text{PC}_3)$]
9 (Ph ₃ P) ₂ (AZT ⁻)(Cl)Pt	3360br	2095vs	1655sh, 1648vs, 1587sh, 1577vs, 1567vs, 1550sh	547m, 526s, 516m, 495m [$\delta(\text{PC}_3)$]; 300m (M-Cl)

^{a)} Perkin-Elmer Modell 325.Tab. 2. Charakteristische IR-Absorptionen^{a)} (in Nujol/Hostaflon, cm⁻¹) der Verbindungen 10–16

Verbindung	$\nu\text{OH,NH}$	$\nu\text{C}\equiv\text{N}$	$\nu\text{C=O}$, $\nu\text{C=C}$ N-H
10 L ^b	3470	2140	1680
11 (Et ₃ P)(L)PdCl ₂	3420br; 3180	2231s	1680vs,br; 1598m
12 Me ₂ NCH ₂ C ₆ H ₄ Pd(L)Cl	3380br; 3180	2219s	1685vs,br; 1598w; 1580m
13 (n-Bu ₃ P)(L)PtCl ₂	3450br; 3195	2225s	1696vs,br; 1598sh
14 [(Ph ₃ P) ₂ (L)PtCl](BF ₄)	3520br; 3138	2234s	1690vs,br; 1586m; 1575m
	weitere charakt. Absorptionen	551s, 527vs, 516vs, 501s [$\delta(\text{PC}_3)$]	
15 (η^5 -C ₅ Me ₅)(L)RhCl ₂	3430br; 3180	2205s	1675vs,br; 1596m
16 (η^5 -C ₅ Me ₅)(L)IrCl ₂	3410br; 3190	2190s	1675vs,br; 1595m

^{a)} Perkin-Elmer Modell 325. — ^{b)} Vgl. Lit.⁹⁾

Komplex gefunden wurde^{8e)}. Weiterhin ist ein geringfügiger entschirmender Effekt auf die Kohlenstoffatome des Furanoserings festzustellen (1–2 ppm Tieffeldverschiebung), während sich die übrigen ¹³C-NMR-Signale nicht signifikant ändern (Tab. 4). Interessant erscheint die Aufspaltung der ¹³C-NMR-Signale von C4 und C5. Für den (Ph₃P)Au-Thyminat-Komplex^{8c)} wurde aufgrund der Röntgenstrukturanalyse eine van-der-Waals-Wechselwirkung des Goldatoms mit dem O4-Atom diskutiert. Denkbar ist eine ³¹P-Fernkopplung zu den Kohlenstoff-Atomen C4 und C5.

Zahlreiche Röntgenkristallstrukturanalysen¹⁴⁾ haben gezeigt, daß AZT im festen Zustand in zwei verschiedenen Konformeren, AZT A bzw. AZT B, vorliegt. Die Orientierung von Thymin relativ zum Desoxyribose-Ring ist in beiden Fällen *anti*, jedoch unterscheiden sie sich stark im glycosidischen Torsionswinkel χ [Molekül A: -124.4(3)^o; Molekül B: -173.6(3)^o]^{14e)}. Die Konformation des Zuckerrings ist bei AZT A C2'-*endo*/C3'-*exo*, für AZT B C3'-*exo*/C4'-*endo*, die Seitenkette *gauche*⁺ (A) bzw. *trans* (B)^{14b)}. AZT B hat damit eine für Nucleoside recht ungewöhnliche, energiereiche Konformation^{14b)}. Verbindung 2 (Abb. 1) zeigt einen glycosidischen Torsionswinkel χ [C2–N1–C1'–O4'] von -149.1(1.0)^o (*anti*) und liegt damit im üblichen Rahmen kristallographisch untersuchter Uridin-Analoga^{14c)} (Tab. 5). Die Abweichung der Atome C2' und C3' von der Ebene C1',

Tab. 3. ¹H-NMR-Daten ausgewählter Verbindungen

Verb.	$\delta^a)$	Multiplizität (J , Hz)	Zuordnung
2	1.66	d, $^2J_{\text{PCH}_3} = 11.72$	9H, P(CH ₃) ₃
	1.86	d, $^4J_{5\text{-CH}_3,6\text{-H}} = 1.22$	3H, 5-CH ₃
	2.36	pseudo-t, $J = 6.34$ ($J_{2'1'}$)	2H, 2',2''-H
	3.73	dd, $J_{5'5''} = -12.21$, $J_{5'4'} = 3.66$	1H, 5''-H
	3.82	dd, $J_{5'5''} = -12.21$, $J_{5'4'} = 3.41$	1H, 5'-H
	3.89	dpseudo-t, $J_d = 4.89$ ($J_{4'3'}$), $J_t = 3.41/3.66$ ($J_{4'5'}/J_{4'5''}$)	1H, 4'-H
	4.32	dpseudo-t, $J_d = 4.88$ ($J_{3'4'}$), $J_t = 6.11$ ($J_{3'2'} = J_{3'2''}$)	1H, 3'-H
	4.85	s	OH
	6.17	dd, $J_{1'2'} = 6.34$, $J_{1'2''} = 6.60$	1H, 1'-H
	7.69	m	1H, 6-H
13	0.93–1.89	m	30H, CH ₂ /CH ₃ (nBu), 5-CH ₃
	2.55–2.77	m	2H, 2'-H
	3.82, 3.89	dAB, $J_{\text{gem}} = 12.6$, $J_{\text{vic}} = 2.9$	2H, 5'-H
	4.12	dpseudo-t, $J_d = 5.6$, $J_t = 2.9$	1H, 4'-H
	4.29	dpseudo-t, $J_d = 5.6$, $J_t = 2.7$	1H, 3'-H
	4.85	s	OH
	6.32	pseudo-t, $J = 6.5$	1H, 1'-H
	7.71	m	1H, 6-H
	11.30	br s	1H, NH

^{a)} Bezogen auf TMS, [D₄]Methanol, Jeol EX 400.

Tab. 4. ¹³C-NMR-Daten von Verbindung 2 ($\delta_c \pm 0.005$)^{a)}

C-2	158.08	C-1'	86.96
C-4	172.90 (d, $J = 1.42$ Hz)	C-2'	38.42
C-5	112.20 (d, $J = 3.32$ Hz)	C-3'	61.75
C-6	137.28	C-4'	85.92
		C-5'	62.54
		CH ₃	13.60
		PCH ₃	15.31
			(d, $J = 40.75$ Hz)

^{a)} Bezogen auf internes [D₄]Methanol, in [D₄]Methanol.

O4', C4' beträgt 35.5 bzw. –8.9 pm; die vorliegende Desoxyribose hat damit wie auch AZT A C2'-endo/C3'-exo-Konfiguration.

Interessant ist die Orientierung der OH-Gruppe um die C4'–C5'-Bindung (Winkel γ). Im AZT-Gold-Komplex 2 beträgt der Torsionswinkel γ (C3'–C4'–C5'–O5') –155.4(1.6)°. Damit ist die Stellung der Seitenkette *trans* wie im Falle von AZT B. Das erklärt auch die fehlende intramolekulare H-Brücke zwischen H6 und O5' in 2, die bei AZT A gefunden wurde¹⁴⁾. Die Stellung der 5'-Hydroxylgruppe als Angriffspunkt für die Phosphorylierung und den

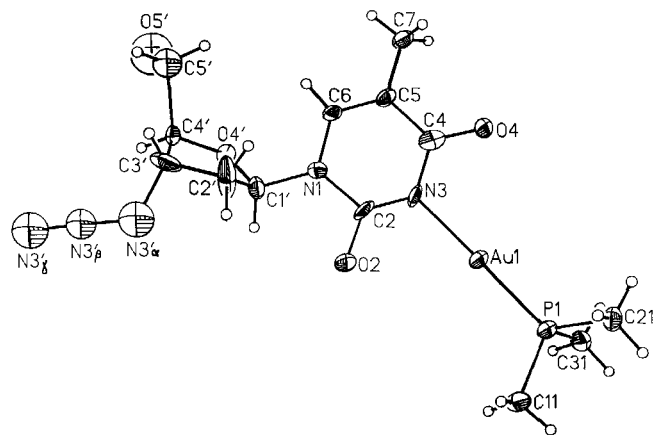


Abb. 1 Struktur von 2 im Kristall. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 20% Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Einbau in die DNA-Kette wird als entscheidender Cofaktor für die Wirksamkeit antiviraler Nucleoside angesehen^{14e)}. Die glycosidische Bindung N1–C1' [144.7(17) pm] ist ähnlich lang wie in Molekül A [146.0(4) pm]^{14e)}. Erwartungsgemäß wird wie in (1-Methylthyminato-*N*³)(triphenylphosphan)gold(I)^{8c)} auch in 2 eine Verlängerung des C4–O4-Bindungsabstandes [127.0(17) pm] gegenüber dem freien AZT A [123.0(4) pm]^{14b)} gefunden. Deutlicher ist dies für C2–O2 [2: 130.1(14), AZT A: 123.2(4) pm^{14b)}]. Auffällig ist die starke Verkürzung der Bindung N3–C2 [123.5(17) vs. 136.8(4) pm], während der Abstand N3–C4 [138.8(16) vs. 138.6(4) pm] verglichen mit AZT A^{14b)} gleichbleibt. Für den entsprechenden 1-Methylthyminato-Gold-Komplex^{8c)} wurde eine Verlängerung beider Bindungen durch Koordination gefunden. Die Konformation der Azidogruppe ist ähnlich wie in AZT A und AZT B^{14b,c)}. Der Torsionswinkel (C2'–C3'–N3'α–N3'β) beträgt 173.8(1.5)°. Damit ist der terminale Stickstoff N3'γ optimal vom Aglycon entfernt. Analog zu AZT ist auch bei 2 die Azidogruppe nicht linear, im Vergleich dazu sogar noch stärker gewinkelt. Der Winkel

Tab. 5. Ausgewählte Konformationsparameter

	2	AZT A ^{14e)}	AZT B ^{14e)}
Bindungsabstände (pm) und -winkel (°)			
N1–C1'	144.7(17)	146.0(4)	150.2(4)
C3'–N3'α	143.0(22)	148.7(5)	149.4(6)
N3'α–N3'β	123.7(25)	123.2(4)	124.8(4)
N3'β–N3'γ	111.1(24)	112.2(4)	112.4(4)
C3'–N3'α–N3'β	122.3(15)	115.0(3)	115.0(3)
N3'α–N3'β–N3'γ	167.5(17)	173.7(3)	173.2(3)
Torsionswinkel (°)			
C2–N1–C1'–O4' (χ)	–149.1(1.0)	–124.4(3)	–173.6(3)
C2–N1–C1'–C2'	93.4(1.4)	118.4(3)	66.7(4)
N1–C1'–O4'–C4' (ν)	–135.7(1.0)	–135.4(3)	–111.4(3)
O4'–C4'–C5'–O5'	87.9(1.7)	–67.9(4)	57.1(4)
C3'–C4'–C5'–O5' (γ)	–155.4(1.6)	50.9(4)	–173.4(3)
C2'–C3'–N3'α–N3'β	173.8(1.5)	177.5(3)	176.2(3)
Abstand von der Ebene C1', C4', O4' (pm)			
C2'	35.5	33.2	27.2
C3'	–8.9	–19.5	73.2

$N3'\alpha - N3'\beta - N3'\gamma$ beträgt $167.5(17)^\circ$ [vs. $173.5(4)^\circ$ ^{14b)}]. Die Bindungsabstände innerhalb der Azidogruppe zeigen, daß neben der dominierenden Resonanzform $C - \bar{N} - \bar{N} \equiv N$ auch ein Beitrag von $C - N = \bar{N} = \bar{N}$ vorliegt (Tab. 5)^{14b)}. Gerade diese partielle negative Ladung am terminalen $N3'\gamma$ wird als mitverantwortlich bei der Bindung von AZT-Triphosphat an die DNA des Retrovirus und damit für die antivirale Eigenschaft von AZT diskutiert^{14b,c)}.

Pharmakologische Untersuchungen

Die *antiinflammatorische Wirkung* von **2** wurde an intakten Schweineleukozyten getestet¹⁵⁾. In einer Konzentration von $10 \mu\text{M}$ hemmt Verbindung **2** zu 76% die Bildung der 5-Hydroxyeicosatetraensäure (5-HETE) als Hauptmetaboliten des 5-Lipoxygenase-katalysierten Arachidonsäure-Metabolismus. Beim Vitalitätstest der Leukozyten zeigte die Verbindung keine maßgebliche Toxizität. Eine antiinflammatorische Wirkung wurde auch bei vergleichbaren $\text{Et}_3\text{P} - \text{Au}$ -Komplexen mit cyclischen Imiden festgestellt^{8d)}.

Die *Anti-HIV-Wirksamkeit* von **2**, **4**, **9** und **13** wurde ebenfalls getestet. Dazu wurden alle Substanzen in DMSO gelöst und in folgenden Konzentrationen gemessen: $20 \mu\text{g/ml}$, $2 \mu\text{g/ml}$, 200 ng/ml , 20 ng/ml , 2 ng/ml , 0.2 ng/ml . AZT der Fa. Boehringer (AZT-Boe) diente als positive Kontrolle.

Versuchsansatz: Je 3×10^3 mit HIV-I (IIIB-Isolat) infizierte LC5-Zellen¹⁶⁾ wurden mit je $150 \mu\text{l}$ der Testsubstanzen in den oben genannten Verdünnungen bei 37°C inkubiert. Um die verbliebene Infektiosität zu testen, wurde der zellfreie Kulturüberstand nach drei Tagen auf je 3×10^3 nicht infizierte LC5-Zellen gegeben. Nach weiteren vier Tagen Inkubation bei 37°C wurden die Zellen mit Methanol/Aceton fixiert und die viralen Proteine mittels indirekter Immunperoxidasefärbung¹⁷⁾ dargestellt. Die Toxizität der

Substanzen wurde anhand der behandelten infizierten LC5-Zellen im MTT-Test nach Mosmann¹⁸⁾ überprüft.

Ergebnisse: **2**, **4** und **9** wirken in der Konzentration $20 \mu\text{g/ml}$ toxisch auf infizierte LC5-Zellen.

In Abb. 2 ist die Reduktion der „infectious centres“ durch die AZT-Behandlung im Vergleich zu unbehandelten Kontrollansätzen dargestellt, wobei eine bis 30proz. Reduktion als HIV-inhibierende Wirkung bezeichnet wird. **2**, **4** und **9** inhibieren HIV-I wie das Kontroll-AZT (Boehringer) bis zu einer Konzentration von ca. 20 ng/ml . Dagegen zeigt **13** eine deutlich schwächere Inhibition schon bei Konzentrationen im μg -Bereich. Alle Verdünnungen wurden im 6fachen Ansatz getestet mit einer Standardabweichung von $\pm 10\%$. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Substitution des $N3$ -Protons am Thyminrest durch das $\text{R}_3\text{P} - \text{Au}^+$ -Kation keinen signifikanten Einfluß auf die virostatistische Aktivität von AZT hat. Die Bedeutung des $3'$ -Azido- $2',3'$ -dideoxyribofuranosylrestes für eine Anti-HIV-Wirkung wird damit experimentell nachgewiesen. Es ist unwahrscheinlich, daß die Wirksamkeit der $(\text{AZT} - \text{H}^+)$ -Metallkomplexe auf die Freisetzung des freien AZT zurückzuführen ist, da speziell N^3 -gebundene Thyminat-Komplexe inert sind^{7b,8g)}.

$3'$ -Isocyan- $3'$ -desoxythymidin ist gegen HIV-I unwirksam⁹⁾. Dagegen zeigt das koordinierte Isocyanid in **13** eine merkliche antiretrovirale Aktivität (siehe Abb. 2). Die Koordinationschemie eröffnet damit einen weiteren Weg auf der Suche nach neuen Wirkstoffen gegen AIDS.

Einige Komplexe wurden von der Asta Pharma, Frankfurt, an L-1210-Murine-Zellen in vitro auf *cytotoxische Wirkung* geprüft, wobei folgende EC-90-Werte festgestellt wurden: 0.3 (**2**), 3.2 (**6**), >10.0 (**7**), 3.1 (**8**). **2** erwies sich als toxisch.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Degussa AG, Wolfgang, danken wir herzlich

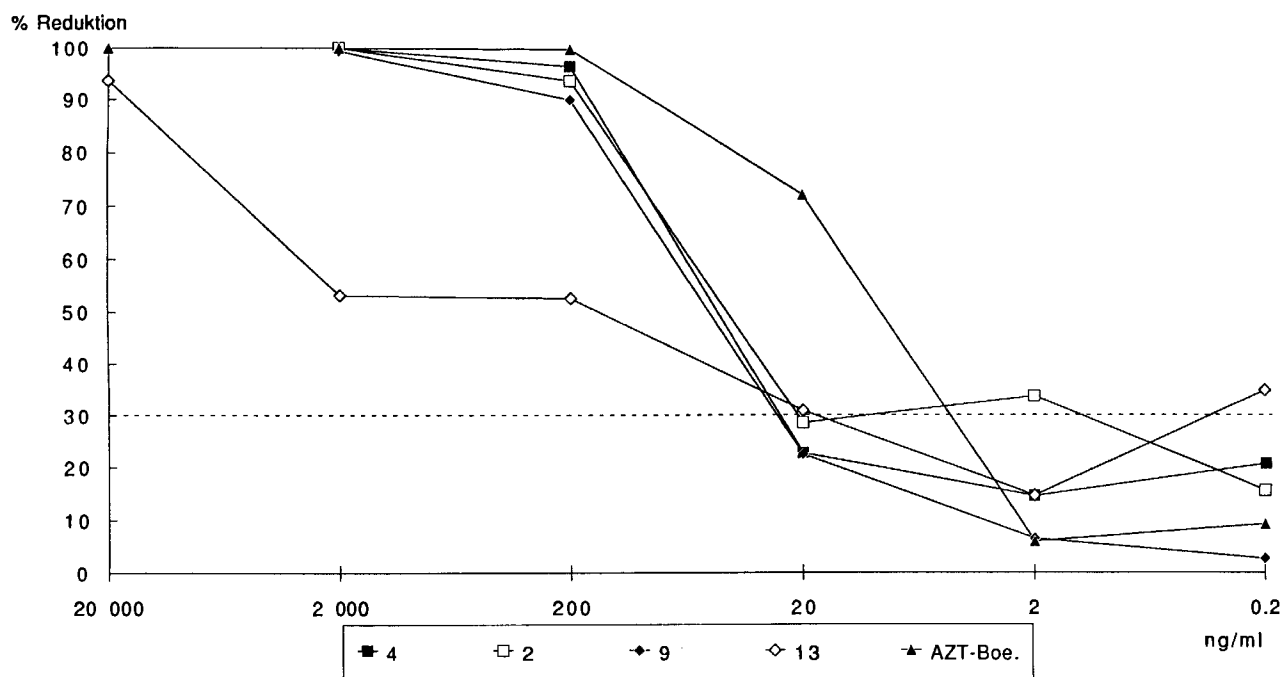


Abb. 2. Anti-HIV-Wirkung von **2**, **4**, **9**, **13** im Vergleich zu Kontroll-AZT (Boehringer)

für großzügige Förderung, Frau Dr. J. Altman für wertvolle Hinweise. Der Asta Pharma, Frankfurt, danken wir für Antitumor-Tests.

Experimenteller Teil

Sämtliche Reaktionen wurden in Schlenk-Rohren unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Soweit angegeben, waren die Lösungsmittel absolutiert und Argon-gesättigt.

3'-Azido-3'-desoxythymidin⁹⁾ (AZT) und 3'-Isocyan-3'-desoxythymidin⁹⁾ sowie die Komplexe (R₃P)AuCl (R = Me¹⁹⁾, Et¹⁹⁾, Ph²⁰⁾, [M(μ-Cl)(Cl)(PR₃)₂]₂ (M = Pd, Pt; R = Et, *n*-Bu^{20,21)} *trans*-(Ph₃P)₂-Pd(Cl)₂²²⁾, *cis*-(Ph₃P)₂Pt(Cl)₂²²⁾, [Me₂NCH₂C₆H₄Pd(μ-Cl)]₂²³⁾, [Pt(μ-Cl)(PPh₃)₂]₂(BF₄)₂²⁰⁾ und [MCl₂(η⁵-C₅Me₅)₂]₂ (M = Rh, Ir)²⁴⁾ wurden nach Literaturvorschriften dargestellt. — ³¹P-NMR: Jeol GSX 270, H₃PO₄ externer Standard. — Analysendaten siehe Tab. 6.

(3'-Azido-3'-desoxythymidinato-N³) (phosphan)gold(I)-Komplexe 2, 3, 4: 0.25 mmol (R₃P)AuCl und 80 mg (0.30 mmol) AZT werden zusammengegeben und mit 10 ml absol. Methanol versetzt; zur farblosen Lösung bzw. Suspension werden tropfenweise 0.25 ml (0.25 mmol) einer 1 M Lösung von Natriummethanolat in Methanol gegeben. Die erhaltene farblose Lösung rührt man 1 h bei Raumtemp. Das Lösungsmittel wird i. Vak. bis zur Trockne entfernt, der Rückstand bei 0°C mit 2–3 ml Wasser bis zur Kristallisation verrührt, nach Abzentrifugieren noch zweimal mit wenig kaltem Wasser gewaschen und schließlich i. Vak. bei 30–40°C getrocknet.

trans-Diamminbis(3'-azido-3'-desoxythymidinato-N³)palladium(II) (5): 80 mg (0.30 mmol) AZT und 44 mg (0.15 mmol) Na₂PdCl₄ werden zusammen mit 3 ml Wasser versetzt, zur klaren, orange-

roten Lösung werden tropfenweise 3 ml (0.30 mmol) 0.1 M NaOH gegeben, schließlich noch 1 ml konz. Ammoniak. Aus der kurzzeitig klaren Lösung fällt sehr bald ein farbloser Niederschlag aus, der nach vollständigem Auskristallisieren noch zweimal mit wenig kaltem Wasser gewaschen und anschließend bei 30–40°C i. Vak. getrocknet wird.

Bis(3'-azido-3'-desoxythymidinato-N³)di-μ-chlorobis(tri-*n*-butylphosphan)dipalladium(II) (6) und -diplatin(II) (7): 80 mg (0.30 mmol) AZT und 0.15 mmol des entsprechenden Metallkomplexes [M(μ-Cl)(Cl)(*n*Bu₃P)]₂ (6: M = Pd; 7: M = Pt) werden zusammen mit 10 ml absol. Methanol versetzt. Dann wird tropfenweise mit 0.3 ml 1 M Natriummethanolat in Methanol versetzt und 2 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand mit 5–10 ml Wasser bis zur Kristallisation verrührt, der erhaltene Feststoff noch zweimal mit je 5 ml Wasser gewaschen und schließlich i. Vak. bei Raumtemp. getrocknet. — 7: ³¹P-NMR ([D₄]Methanol): δ = -3.21, ¹J(¹⁹⁵Pt,³¹P) = 4001; -6.03, ¹J(¹⁹⁵Pt,³¹P) = 4275 Hz. — ¹H-NMR ([D₄]Methanol): δ = 0.89–1.89 [m; 30 H, CH₂/CH₃ (*n*Bu), 5-CH₃]; 2.33/2.39 (m; 2H, 2'-H); 3.74, 3.82 (d, AB, J_{gem} = 12.0, J_{vic} = 3.0 Hz; 2H, 5'-H); 3.91 (dpseudo-t, J_d = 4.7, J_t = 3.4 Hz; 1H, 4'-H); 4.33 (dpseudo-t, J_d = 4.7, J_t = 6.8 Hz; 1H, 3'-H); 4.86 (s; OH); 6.05/6.19 (pseudo-t, J = 6.2/6.8 Hz; 1H, 1'-H); 7.64 (m; 1H, 6-H).

trans-Bis(3'-azido-3'-desoxythymidinato-N³)bis(triphenylphosphan)palladium(II) (8) und *cis*-(3'-Azido-3'-desoxythymidinato-N³)chlorobis(triphenylphosphan)platin(II) (9): 80 mg (0.30 mmol) AZT und 0.15 mmol des entsprechenden Metallkomplexes [8: *trans*-(Ph₃P)₂PdCl₂; 9: *cis*-(Ph₃P)₂PtCl₂] werden zusammen mit 10 ml ab-

Tab. 6. Analytische Daten der dargestellten Verbindungen

Verb.	Summenformel (Molmasse)	Analyse			Schmp. ^{a)} [°C]	Farbe Ausb. (%)	
		C	H	N			
2	C ₁₃ H ₂₁ AuN ₅ O ₄ P (539.3)	Ber.	28.95	3.93	12.99	184 (Zers.)	farblos 85
		Gef.	28.78	3.87	12.73		
3	C ₁₆ H ₂₇ AuN ₅ O ₄ P · H ₂ O (599.4)	Ber.	32.06	4.88	11.68	91	farblos 85
		Gef.	31.84	4.38	11.59		
4	C ₂₈ H ₂₇ AuN ₅ O ₄ P (725.5)	Ber.	46.36	3.75	9.65	108	farblos 90
		Gef.	46.47	3.86	9.52		
5	C ₂₀ H ₃₀ N ₁₂ O ₈ Pd · 4H ₂ O (745.0)	Ber.	32.24	5.14	22.56	182 (Zers.)	farblos 80
		Gef.	32.48	4.55	21.93		
6	C ₄₄ H ₇₈ Cl ₂ N ₁₀ O ₈ P ₂ Pd ₂ · 2H ₂ O (1256.8)	Ber.	42.05	6.58	11.14	101 (Zers.)	gelb 95
		Gef.	41.98	6.80	10.51		
7	C ₄₄ H ₇₈ Cl ₂ N ₁₀ O ₈ P ₂ Pt ₂ · 2H ₂ O (1434.2)	Ber.	36.85	5.76	9.77	144 (Zers.)	gelb 95
		Gef.	37.20	5.88	8.99		
8	C ₅₆ H ₅₄ N ₁₀ O ₈ P ₂ Pd (1163.5)	Ber.	57.81	4.68	12.04	142 (Zers.)	hellgelb 90
		Gef.	57.76	4.88	11.63		
9	C ₄₆ H ₄₂ ClN ₅ O ₄ P ₂ Pt · H ₂ O (1039.4)	Ber.	53.16	4.26	6.73	178 (Zers.)	farblos 95
		Gef.	53.63	4.41	6.46		
11	C ₁₇ H ₂₈ Cl ₂ N ₃ O ₄ PPd (546.7)	Ber.	37.35	5.16	7.69	124 (Zers.)	gelb quantitativ
		Gef.	37.38	5.45	7.38		
12	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ Pd (527.3)	Ber.	45.56	4.78	10.63	46	hellgelb quantitativ
		Gef.	45.27	4.99	10.05		
13	C ₂₃ H ₄₀ Cl ₂ N ₃ O ₄ PPt (719.6)	Ber.	38.39	5.60	5.84	78 (Zers.)	hellgelb 85
		Gef.	38.92	5.83	5.31		
14	C ₄₇ H ₄₃ BClF ₄ N ₃ O ₄ P ₂ Pt (1093.2)	Ber.	51.64	3.96	3.84	141 (Zers.)	farblos quantitativ
		Gef.	52.01	4.20	3.43		
15	C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₃ O ₄ Rh (560.3)	Ber.	45.02	5.04	7.50	43	orangerot 90
		Gef.	44.68	5.15	7.24		
16	C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ IrN ₃ O ₄ (649.6)	Ber.	38.83	4.34	6.47	46	orangehell 95
		Gef.	39.02	4.56	6.09		

^{a)} Messung der Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte (unkorrigiert) in Glaskapillaren mit dem Mel-Temp.-Apparat der Fa. Laboratory Devices (Cambridge).

sol. Methanol versetzt; tropfenweise wird 1 m Natriummethanolat in Methanol zugegeben (**8**: 0.3 ml; **9**: 0.15 ml) und anschließend über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Die erhaltene, fast klare Lösung wird i. Vak. stark eingengt, mit 5–10 ml Wasser bis zur vollständigen Kristallisation verrührt, der Rückstand noch zweimal mit je 5 ml Wasser gewaschen und schließlich bei 30–40 °C i. Vak. getrocknet. — **9**: ^{31}P -NMR ($[\text{D}_4]$ Methanol): $\delta = 7.28$, $^1J(^{195}\text{Pt}, ^{31}\text{P}) = 3305$; 14.32, $^1J(^{195}\text{Pt}, ^{31}\text{P}) = 3955$ Hz. — ^1H -NMR ($[\text{D}_4]$ Methanol): $\delta = 1.59/1.64$ (s; 3H, 5-CH₃); 2.15/2.22 (m; 2H, 2'-H); 3.63, 3.72 (d, AB, $J_{\text{gem}} = 12.0$, $J_{\text{vic}} = 3.2$ Hz; 2H, 5'-H); 3.81 (dpseudo-t, $J_d = 4.9$, $J_t = 3.2$ Hz; 1H, 4'-H); 4.18 (dpseudo-t, $J_d = 4.6$, $J_t = 6.1$ Hz; 1H, 3'-H); 4.87 (s; OH); 5.91/6.00 (pseudo-t, $J = 6.1$ Hz; 1H, 1'-H); 7.17–7.45 (m; 30H, Ph); 7.61 (m; 1H, 6-H).

Dichloro(3'-isocyan-3'-desoxythymidin) (triethylphosphan) palladium(II) (11), *Chloro(N,N-dimethylbenzylamin-C-2,N) (3'-isocyan-3'-desoxythymidin)palladium(II) (12)*, *Dichloro(3'-isocyan-3'-desoxythymidin) (tri-n-butylphosphan)platin(II) (13)*, *Dichloro(3'-isocyan-3'-desoxythymidin) (η^5 -pentamethylcyclopentadienyl)rhodium(III) (15) und -iridium(III) (16)*: 100 mg (0.4 mmol) Isocyanid **10** und 0.2 mmol des entsprechenden Chloro-verbrückten Metallkomplexes werden zusammen in ein trockenes Schlenk-Rohr eingewogen, mit 10 ml absol. Dichlormethan versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand unter Kühlung in 5 ml Diethylether bis zur Kristallisation verrührt, noch zweimal mit wenig Ether gewaschen und schließlich bei Raumtemp. i. Vak. getrocknet. — **11**: ^{31}P -NMR ($[\text{D}_4]$ Methanol): $\delta = -2.14$, $^1J(^{195}\text{Pt}, ^{31}\text{P}) = 2805$; 2.20, $^1J(^{195}\text{Pt}, ^{31}\text{P}) = 3791$ Hz.

cis-Chloro(3'-isocyan-3'-desoxythymidin)bis(triphenylphosphan)platin(II)-tetrafluoroborat (14): 50 mg (0.2 mmol) Isocyanid **10** und 170 mg (0.1 mmol) $[\text{PtCl}(\text{PPh}_3)_2]_2(\text{BF}_4)_2$ werden zusammen eingewogen, 10 ml absol. Chloroform werden zugegeben, und die erhaltene Suspension wird 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration der nur mehr schwach trübigen Lösung wird das Lösungsmittel i. Vak. fast vollständig entfernt, mit 20 ml absol. Diethylether wird ein farbloser Niederschlag ausgefällt, der zweimal mit je 10 ml Ether gewaschen und anschließend i. Vak. bei Raumtemp. getrocknet wird.

Tab. 7. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope thermische Parameter ($\text{pm}^2 \times 10^{-1}$) von **2**

	x	y	z	U(eq) *
Au(1)	2270(1)	66(1)	3401(1)	60(1)
P(1)	2399(5)	1178(2)	4343(2)	56(1)
O(4)	2399(14)	-1948(5)	3613(5)	69(2)
O(2)	2025(10)	34(5)	1364(5)	81(2)
N(3)	2204(14)	-934(6)	2481(6)	58(2)
N(1)	1955(13)	-1402(6)	1010(7)	57(2)
C(11)	2454(19)	2216(7)	3809(9)	82(2)
C(21)	4305(12)	1200(9)	5050(9)	60(2)
C(31)	679(13)	1251(9)	5099(9)	66(2)
C(4)	2327(16)	-1783(8)	2790(10)	66(2)
C(5)	2285(16)	-2478(7)	2121(9)	51(2)
C(6)	2214(18)	-2257(7)	1268(9)	59(2)
C(2)	2047(15)	-751(7)	1688(10)	64(2)
C(7)	2476(17)	-3387(6)	2441(8)	73(2)
O(4')	834(9)	-1844(6)	-347(7)	60(2)
O(5')	1429(19)	-3398(13)	-1444(15)	249(4)
N(3' α)	2653(18)	-628(10)	-1722(13)	151(4)
N(3' β)	2400(18)	-608(9)	-2530(11)	108(3)
N(3' γ)	2457(19)	-524(10)	-3261(12)	156(4)
C(1')	1780(16)	-1174(9)	84(9)	66(2)
C(4')	1665(16)	-2039(8)	-1166(8)	59(2)
C(3')	3173(18)	-1405(9)	-1271(11)	94(2)
C(2')	3496(19)	-1114(12)	-388(10)	131(2)
C(5')	2633(20)	-3026(9)	-1207(13)	108(4)

* Äquivalente isotrope U berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Kristallstrukturbestimmung von 2 (Tab. 7–9)²⁹: $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{AuN}_5\text{O}_4\text{P}$, $M = 539.29$, Kristallgröße $0.07 \times 0.27 \times 0.4$ mm, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12$ (Nr. 18). $a = 774.4(2)$, $b = 1534.3(3)$, $c = 1509.3(4)$ pm, $V = 1.7933$ nm³, $Z = 4$, $D_{\text{ber.}} = 1.944$ g · cm⁻³, $\mu = 82.93$ cm⁻¹, Mo-K α -Strahlung (Graphit-Monochromator). — Datensammlung (Enraf-Nonius CAD 4): $T = 21(1)^\circ\text{C}$; $4^\circ < 2\theta < 46^\circ$, ω -Scan, Scan-Breite $0.90 + 0.35 \tan\theta^\circ$; max. Meßzeit 60 s; empirische Absorptionskorrektur (ψ -Scans), $T_{\text{min}} = 33.41\%$, $T_{\text{max}} = 99.92\%$; 2718 Reflexe gemessen und 2706 [$I > 2\sigma(I)$] beobachtet. Verfeinerte Parameter 192. Drei Intensitätskontrollreflexe wurden alle 3600 s gemessen. Lösung mit MULTAN, Verfeinerung mit SHELXL-PLUS, Blockverfeinerung: 2 Blöcke, $R = 0.0432$, $R_w = 0.0361$, $w = 1/\sigma^2(F_o)$. Alle Nichtwasserstoffatome außer N3' α , N3' β , N3' γ , C5', O5' anisotrop, H-Atome „reitend“ mit gemeinsamen Temperaturfaktoren. Restelektronendichte: +2.12 und -1.46 e · pm⁻³ · 10⁶ an Au. Erhebliche Zersetzung: -22.7%.

Tab. 8. Bindungsabstände (pm) in **2**

Au(1)–P(1)	222.4(3)	Au(1)–N(3)	206.9(9)
P(1)–C(11)	178.5(11)	P(1)–C(21)	182.1(12)
P(1)–C(31)	175.7(12)	O(4)–C(4)	127.0(17)
O(2)–C(2)	130.1(14)	N(3)–C(4)	138.8(16)
N(3)–C(2)	123.5(17)	N(1)–C(6)	138.3(14)
N(1)–C(2)	143.2(16)	N(1)–C(1')	144.7(17)
C(4)–C(5)	146.8(18)	C(5)–C(6)	133.3(19)
C(5)–C(7)	148.3(15)	O(4')–C(1')	142.0(16)
O(4')–C(4')	142.6(16)	O(5')–C(5')	115.1(23)
N(3' α)–N(3' β)	123.7(25)	N(3' α)–C(3')	143.0(22)
N(3' β)–N(3' γ)	111.1(24)	C(1')–C(2')	151.1(20)
C(4')–C(3')	152.8(18)	C(4')–C(5')	169.2(19)
C(3')–C(2')	142.8(23)		

Tab. 9. Bindungswinkel ($^\circ$) in **2**

P(1)–Au(1)–N(3)	177.4(3)	Au(1)–P(1)–C(11)	113.4(5)
Au(1)–P(1)–C(21)	115.2(4)	C(11)–P(1)–C(21)	103.2(6)
Au(1)–P(1)–C(31)	115.5(5)	C(11)–P(1)–C(31)	104.7(7)
C(21)–P(1)–C(31)	103.5(6)	Au(1)–N(3)–C(4)	118.0(8)
Au(1)–N(3)–C(2)	119.0(8)	C(4)–N(3)–C(2)	123.0(11)
C(6)–N(1)–C(2)	116.9(11)	C(6)–N(1)–C(1')	121.0(10)
C(2)–N(1)–C(1')	121.7(10)	O(4)–C(4)–N(3)	121.2(11)
O(4)–C(4)–C(5)	121.9(11)	N(3)–C(4)–C(5)	116.8(12)
C(4)–C(5)–C(6)	118.7(10)	C(4)–C(5)–C(7)	117.2(11)
C(6)–C(5)–C(7)	123.9(11)	N(1)–C(6)–C(5)	121.3(11)
O(2)–C(2)–N(3)	125.1(12)	O(2)–C(2)–N(1)	112.1(11)
N(3)–C(2)–N(1)	122.7(10)	C(1')–O(4')–C(4')	108.5(9)
N(3' β)–N(3' α)–C(3')	122.3(15)	N(3' α)–N(3' β)–N(3' γ)	167.5(17)
N(1)–C(1')–O(4')	108.4(10)	N(1)–C(1')–C(2')	112.8(11)
O(4')–C(1')–C(2')	106.4(11)	O(4')–C(4')–C(3')	107.5(10)
O(4')–C(4')–C(5')	114.8(11)	C(3')–C(4')–C(5')	103.1(10)
N(3' α)–C(3')–C(4')	111.4(12)	N(3' α)–C(3')–C(2')	103.5(13)
C(4')–C(3')–C(2')	103.7(13)	C(1')–C(2')–C(3')	105.5(12)
O(5')–C(5')–C(4')	95.5(14)		

CAS-Registry-Nummern

2: 133446-01-2 / **3**: 133446-02-3 / **4**: 133446-03-4 / **5**: 133446-04-5 / **6**: 133446-05-6 / **7**: 133446-06-7 / **8**: 133470-44-7 / **9**: 133446-07-8 / **10**: 123533-12-0 / **11** (*cis*-Form): 133470-45-8 / **11** (*trans*-Form): 133574-65-9 / **12**: 133446-08-9 / **13** (*cis*-Form): 133446-09-0 / **13** (*trans*-Form): 133521-73-0 / **14**: 133446-11-4 / **15**: 133446-12-5 / **16**: 133470-50-5 / AZT: 30516-87-1 / $(\text{Et}_3\text{P})\text{AuCl}$: 15529-90-5 / Na_2PdCl_4 : 13820-53-6 / *trans*-(Ph_3P) $_2\text{PdCl}_2$: 28966-81-6 / *cis*-(Ph_3P) $_2\text{PtCl}_2$: 15604-36-1 / $(\text{Me}_3\text{P})\text{AuCl}$: 15278-97-4 / $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$: 14243-64-2 / $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Cl})(n\text{Bu}_3\text{P})_2]_2$: 33677-27-9 / $[\text{Pt}(\mu\text{-Cl})(\text{Cl})(n\text{Bu}_3\text{P})_2]_2$: 15282-39-0 / $(\text{Et}_3\text{P})(\text{Cl})\text{Pd}(\mu\text{-Cl})_2\text{Pd}(\text{Cl})(\text{PEt}_3)$: 17522-87-1 / $[\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Pd}(\mu\text{-Cl})_2]_2$: 74985-42-5 / $\text{Cp}^*(\text{Cl})\text{Rh}(\mu\text{-Cl})_2\text{-Rh}(\text{Cl})\text{Cp}^*$: 83377-35-9 / $\text{Cp}^*(\text{Cl})\text{Ir}(\mu\text{-Cl})_2\text{Ir}(\text{Cl})\text{Cp}^*$: 80581-61-9 / $[\text{PtCl}(\text{PPh}_3)_2]_2(\text{BF}_4)_2$: 19394-83-3

¹⁾ Herrn Professor Hans Georg von Schnering zum 60. Geburtstag gewidmet. — LIX. Mitteilung: R. Krämer, K. Polborn, W. Beck, J. Organomet. Chem., im Druck.

²⁾ Röntgenstrukturanalyse.

- ³⁾ Pharmakologische Tests.
- ⁴⁾ H. Mitsuya, S. Broder, *Nature* **325** (1987) 773.
- ⁵⁾ ^{5a)} W. Beck, N. Kottmair, *Chem. Ber.* **109** (1976) 970. — ^{5b)} Y. Rosopolos, U. Nagel, W. Beck, *Chem. Ber.* **118** (1985) 931. — ^{5c)} E.-J. Schier, W. Sacher, W. Beck, *Z. Naturforsch. Teil B*, **42** (1987) 1424.
- ⁶⁾ J. P. Horwitz, J. Chua, M. Noel, *J. Org. Chem.* **29** (1964) 2076.
- ⁷⁾ Vgl. z. B. ^{7a)} *Metal Ions in Biological Systems* (H. Sigel, Ed.), Bd. 8, Marcel Dekker, New York 1979; J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.* **59** (1987) 181; S. J. Lippard, *ibid.* **59** (1987) 731; B. Lippert, *Progr. Inorg. Chem.* **37** (1989) 1; W. I. Sundquist, S. J. Lippard, *Coord. Chem. Rev.* **100** (1990) 293. — ^{7b)} Reviews über Thyminato-Komplexe: B. Lippert in *Platinum, Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents* (S. J. Lippard, Ed.), S. 147, ACS Symposium Series 209, American Chemical Society, Washington DC, 1983; M. Goodgame, D. A. Jakubovic, *Coord. Chem. Rev.* **79** (1987) 97.
- ⁸⁾ Vgl. z. B. ^{8a)} D. M. Roundhill, *Inorg. Chem.* **9** (1970) 254. — ^{8b)} W. Beck, J. C. Calabrese, N. D. Kottmair, *Inorg. Chem.* **18** (1979) 176. — ^{8c)} S. Komorita, S. Yamada, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **14** (1984) 485. — ^{8d)} S. J. Berners Price, M. J. DiMartino, D. T. Hill, R. Kuroda, M. A. Mazid, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **24** (1985) 3425. — ^{8e)} R. Faggiani, H. E. Howard-Lock, C. J. L. Lock, M. A. Turner, *Can. J. Chem.* **65** (1987) 1568. — ^{8f)} F. Bonati, A. Burini, B. R. Pietroni, E. Giorgini, *Inorg. Chim. Acta* **137** (1987) 81. — ^{8g)} W. Micklitz, O. Renn, H. Schöllhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **29** (1990) 1836; W. Micklitz, W. S. Sheldrick, B. Lippert, *ibid.* **29** (1990) 211; G. Frommer, B. Lippert, *ibid.* **29** (1990) 3259.
- ⁹⁾ M. Maillard, A. Faraj, F. Frappier, J.-C. Florent, D. S. Grierson, C. Monneret, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 1955; R. Karl, P. Lemmen, I. Ugi, *Synthesis* **1989**, 718.
- ¹⁰⁾ ^{10a)} L. Malatesta, F. Bonati, *Isonitrile Complexes of Metals*, Wiley-Interscience, London 1969. — ^{10b)} P. M. Treichel, *Adv. Organomet. Chem.* **11** (1973) 21. — ^{10c)} F. Bonati, G. Minghetti, *Inorg. Chim. Acta* **9** (1974) 95. — ^{10d)} W. P. Fehlhammer, K. Bartel, A. Völkl, D. Achatz, *Z. Naturforsch., Teil B*, **37** (1982) 1044. — ^{10e)} E. Singleton, H. E. Oosthuizen, *Adv. Organomet. Chem.* **22** (1983) 209. — ^{10f)} Y. N. Kukushkin, *Sov. J. Coord. Chem.* **11** (1985) 920. — ^{10g)} F. Faraone, V. Marsala, G. Tresoldi, *J. Organomet. Chem.* **152** (1978) 337. — ^{10h)} J. A. McCleverty, J. Williams, *Transition Met. Chem.* **3** (1978) 201. — ¹⁰ⁱ⁾ Y. Yamamoto, H. Yamazaki, *Inorg. Chim. Acta* **41** (1980) 229. — ^{10j)} W. D. Jones, R. P. Duttweiler, Jr., F. J. Feher, *Inorg. Chem.* **29** (1990) 1505. — ^{10k)} Th. Pill, K. Polborn, W. Beck, *Chem. Ber.* **123** (1990) 11.
- ¹¹⁾ S. H. Mastin, *Inorg. Chem.* **13** (1974) 1003; H. A. Brunc, M. Falck, R. Hemmer, G. Schmidtberg, H. G. Alt, *Chem. Ber.* **117** (1984) 2791.
- ¹²⁾ G. V. T. Swapna, B. Jagannadh, M. K. Gurjar, A. C. Kunwar, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **164** (1989) 1086.
- ¹³⁾ G. W. Buchanan, K. Bourque, *Magn. Reson. Chem.* **27** (1989) 200.
- ¹⁴⁾ ^{14a)} G. V. Gurskaia, E. N. Tsapkina, N. V. Skaptsova, A. A. Kraevskii, S. V. Lindeman, I. T. Struchkov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **291** (1986) 859. — ^{14b)} G. J. Birnbaum, J. Giziewicz, E. J. Gabe, T.-S. Lin, W. H. Prusoff, *Can. J. Chem.* **65** (1987) 2135. — ^{14c)} A. Camerman, D. Mastropalo, N. Camerman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84** (1987) 8239. — ^{14d)} I. Dyer, J. N. Low, P. Tollin, H. R. Wilson, R. A. Howie, *Acta Cryst. Sect. A*, **44** (1988) 767. — ^{14e)} P. Van Roey, J. M. Salerno, W. L. Duax, C. K. Chu, M. K. Ahn, R. F. Schinazi, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 2277. — ^{14f)} R. Parthasarathy, H. Kim, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **152** (1988) 351. — ^{14g)} P. Van Roey, J. M. Salerno, C. K. Chu, R. F. Schinazi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86** (1989) 3929.
- ¹⁵⁾ H. Wagner, B. Fessler, *Planta Med.* **1986**, 374 und dort zitierte Literatur.
- ¹⁶⁾ W. Mellert, A. Kleinschmidt, J. Schmidt, H. Festl, S. Emler, W. K. Roth, V. Erfle, *AIDS* **4** (1990) 527.
- ¹⁷⁾ W. Mellert, V. Erfle, R. Hehlmann, *AIDS Forschung* **2** (1986) 105.
- ¹⁸⁾ T. Mosmann, *J. Immunol. Methods* **65** (1983) 55.
- ¹⁹⁾ G. Banditelli, A. L. Bandini, F. Bonati, R. G. Goel, G. Minghetti, *Gazz. Chim. Ital.* **112** (1982) 539.
- ²⁰⁾ W. P. Fehlhammer, W. A. Herrmann, K. Öfele, *Handbuch der Präparativen Anorganischen Chemie* (G. Brauer, Ed.), Bd. III, 3. Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1981.
- ²¹⁾ J. Chatt, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2787.
- ²²⁾ F. R. Hartley, *Organomet. Chem. Rev., Sect. A*, **6** (1970) 119.
- ²³⁾ A. C. Cope, E. C. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 909.
- ²⁴⁾ P. M. Maitlis, *Acc. Chem. Res.* **11** (1978) 301; *Chem. Soc. Rev.* **10** (1981) 1; J. W. Kang, K. Moseley, P. M. Maitlis, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 5970; B. L. Booth, R. N. Haszeldine, M. Hill, *J. Chem. Soc. A* **1969**, 1299.
- ²⁵⁾ Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturbestimmung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55118, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.