

- [13] D. D. DesMarteau, W. Y. Lam, B. A. O'Brien, A. Shi-Ching Chang. *J. Fluorine Chem.* 25 (1984) 387.
 [14] J. C. Brahms, W. P. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8940.
 [15] W. J. Hehre, L. Radom, P. von R. Schleyer, J. A. Pople: *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York 1986.
 [16] D. A. Dixon, A. J. Arduengo III, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 970.
 [17] H. Bürger, S. Sommer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 456.
 [18] H. Bürger, W. Schneider, S. Sommer, W. Thiel, H. Willner, *J. Chem. Phys.*, im Druck.
 [19] K. O. Christe, R. D. Wilson, W. W. Wilson, R. Bau, S. Sukumar, D. D. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 3795.
 [20] C. H. Dungan, J. R. Van Wazer: *Compilation of Reported ¹⁹F NMR Chemical Shifts*, Wiley, New York 1970.
 [21] W. C. Firth, Jr., *J. Org. Chem.* 33 (1968) 3489.
 [22] a) D. Koschel in *Gmelin: Handbuch der Anorganischen Chemie, Kohlenstoff Teil D 1, 8. Aufl.*, Springer, Berlin 1971, S. 175; b) D. Koschel in *Gmelin: Handbuch der Anorganischen Chemie, Kohlenstoff Teil D 3*, Springer, Berlin 1976, S. 179.
 [23] FDPE = Fluor Plus Detachment Energy. Siehe K. O. Christe, D. A. Dixon, *J. Fluorine Chem.* 54 (1991) 2.

Gezielte Synthese von Peptiden aus α -Aminosäureestern an Metallzentren **

Von Wolfgang Beck * und Roland Krämer

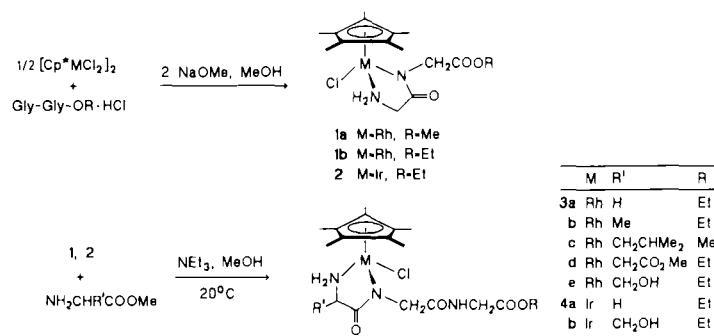
Professor Viktor Gutmann zum 70. Geburtstag gewidmet

Die erste gezielte Synthese von Peptiden aus nicht aktivierten α -Aminosäureestern an einem Metallzentrum gelang mit Cobalt(III)-Aminkomplexen^[1]. Das Cobaltatom wirkt dabei als Aminoschutzgruppe und aktiviert gleichzeitig die Carboxygruppe^[1]. Der präparative Aufwand für die Darstellung von Oligopeptiden ist jedoch relativ hoch, da das Peptid vom Metall abgespalten und isoliert werden muß, bevor es mit einem weiteren α -Aminosäureester-Cobaltkomplex umgesetzt werden kann^[2].

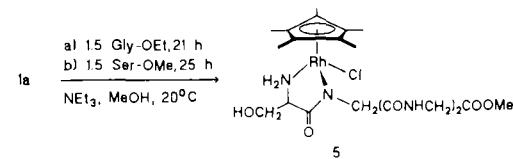
Mehrere Metallsalze, insbesondere von Kupfer(II), katalysieren die Bildung von Peptiden (bis zu Tetrapeptiden) aus α -Aminosäureestern^[3]. Dabei können unterschiedliche α -Aminosäureester nicht in einer definierten Sequenz verknüpft werden; statt dessen entstehen Gemische der entsprechenden Peptide^[3, 4]. Ein interessantes Modell für die präbiotische Entstehung von Peptiden ist die vor kurzem beschriebene Cu^{II}-katalysierte Peptidsynthese aus α -Aminosäuren in wässriger NaCl-Lösung^[5].

Wir fanden nun einen Weg, Metall-koordinierte Peptidester gezielt am Aminoende zu verlängern. Im Zuge unserer Arbeiten über chirale metallorganische Verbindungen mit α -Aminosäuren^[6] erhielten wir die Diglycinester-Komplexe **1** und **2** mit deprotoniertem Amid-N-Atom.

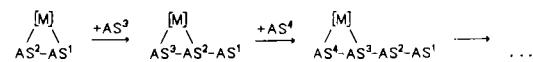
Diese Chelatkomplexe reagieren mit α -Aminosäureestern wie Gly-OEt, L-Ala-OMe, L-Leu-OMe, L-Asp-(OMe)₂ oder L-Ser-OMe in Gegenwart von Triethylamin bei 20 °C zu den entsprechenden Tripeptidester-Komplexen **3** bzw. **4** in Ausbeuten von 70–90% (kristalline Produkte)^[7]. **3b** wurde auch in einer Eintopfreaktion aus $[\{Cp^*\text{RhCl}_2\}_2]$ ($Cp^* = \eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$), Gly-Gly-OEt · HCl und Ala-OMe mit Na₂CO₃ als Base hergestellt (80% Ausbeute). Aus den Komplexen **3b**, **c** (siehe *Experimentelles*) lassen sich mit 0.2 N methanolischer



HCl-Lösung die Tripeptidester L-Ala-Gly-Gly-OEt · HCl bzw. L-Leu-Gly-Gly-OMe · HCl unter Rückbildung von $[\{Cp^*\text{RhCl}_2\}_2]$ abspalten und isolieren. Die Tripeptide in **3b**, **c** bilden sich nahezu racemisierungsfrei. Zum Vergleich wurde **3a**, das sich unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht rein isolieren läßt, direkt aus Gly-Gly-Gly-OEt und $[\{Cp^*\text{RhCl}_2\}_2]$ synthetisiert und durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert^[8]. Der Tetrapeptidester-Komplex **5** entsteht über einen Triglycinmethylester-Komplex als Zwischenstufe, wenn zu **1a** nacheinander Gly-OEt und Ser-OMe zugesetzt werden.



Als Nebenprodukte entstehen noch zu ca. 15% weitere Peptidester-Komplexe. Unabhängig davon wurde **5** auch aus $[\text{Cp}^*(\text{Cl})\text{Rh}(\text{Gly-Gly-Gly-OMe} - \text{H}^+)]$ und Ser-OMe in Gegenwart von NEt₃ erhalten und dessen Struktur röntgenographisch bestimmt^[9]. Gemäß dem in Schema 1 dargestellten Prinzip sollten sich noch längere Peptidketten in einem Eintopfverfahren am Komplex aufbauen lassen.



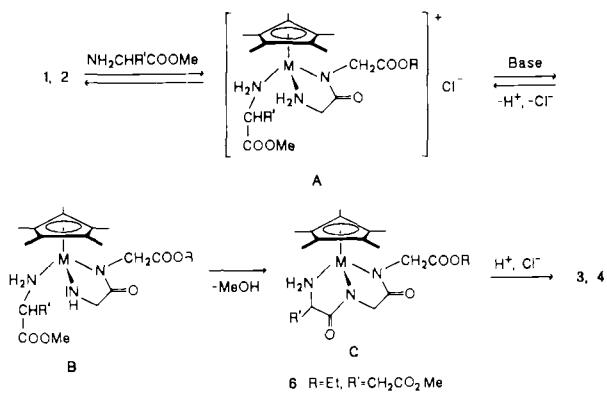
Schema 1. AS = α -Aminosäurebaustein, AS¹ = C-terminale Aminosäure; [M] = Metallkomplexfragment.

Für den Mechanismus der Peptidbildung ist eine Templat-Reaktion plausibel. Die Synthese des Tripeptids am Metallzentrum erfordert Komplexe mit drei zugänglichen, hier facial angeordneten Koordinationsstellen. Der entscheidende Schritt ist ein – auch von Yamada et al. für die Peptidbildung an Cu^{II} vorgeschlagener^[3c] – nucleophiler Angriff des koordinierten Amino-Anions in **B** auf die Carbonylgruppe des N-koordinierten Aminosäureesters. Die Base fungiert nur als Katalysator. Die Zwischenstufe **C** (M = Rh, R = Et, R' = CH₂CO₂Me) konnte durch Reaktion von **1b** mit Asparaginsäuredimethylester und Natriummethanolat anstelle von NEt₃ gefaßt werden. Der Komplex $[\text{Cp}^*\text{Rh}\{\text{L-Asp}(\beta\text{-OMe})\text{-Gly-Gly-OEt} - 2\text{H}^+\}]$ **6** wurde durch Kristallstrukturanalyse charakterisiert^[10] und enthält mit einem pyramidal umgebenen Brückenkopf-Peptid-N-Atom (Winkelsumme am N-Atom: 346.1°) ein ungewöhnliches Strukturelement^[11].

Besonders interessant erscheint die Frage, ob optisch aktive Dipeptidester-Komplexe ein Enantiomer eines α -Aminosäure-

[*] Prof. Dr. W. Beck, Dipl.-Chem. R. Krämer
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Meiserstraße 1, W-8000 München 2

[**] Metallkomplexe mit biologisch wichtigen Liganden, 62. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Professor Dr. E. Wünsch, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried, danken wir herzlich für Aminosäureanalysen und für wertvolle, ermutigende Diskussionen. – 61. Mitteilung: [16].



esters, der als Racemat angeboten wird, bevorzugt einbauen. Die Reaktionen von $[\text{Cp}^*(\text{Cl})\text{Rh}(\text{L-Ala-Gly-OMe} - \text{H}^+)]$ mit D,L-Leu-OMe und D,L-Ser-OMe deuten darauf hin, daß die Tripeptidester $\text{L-Leu-L-Ala-Gly-OMe}$ bzw. $\text{L-Ser-L-Ala-Gly-OMe}$ etwa rascher am Komplex entstehen als die entsprechenden Diastereoisomere $\text{D-Leu-L-Ala-Gly-OMe}$ bzw. $\text{D-Ser-L-Ala-Gly-OMe}$.

Experimentelles

Zu 0.20 mmol (84 mg) **1a** (dargestellt aus $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]$ [12], Gly-Gly-OMe · HCl und zwei Äquivalenten NaOMe in Methanol) und 0.21 mmol (32 μL) L-Leu-OMe in 5 mL absolutem Methanol gibt man 1.00 mmol (139 μL) NEt_3 . Nach 15 h Rühren bei 20°C wird auf ca. 0.5 mL eingeeignet und der orangefarbene Komplex durch Zugabe von 20 mL Ether und 30 mL Hexan ausgefällt. Der isolierte und getrocknete Komplex **3c** (Ausbeute 92%) wird in 5 mL 0.2 n methanolischer HCl aufgenommen, die Lösung auf ca. 1.5 mL eingeeignet und 2 h bei -78°C aufbewahrt. Der Niederschlag von $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]$ wird abzentrifugiert, die überstehende Lösung auf ca. 0.5 mL eingeeignet und mit 50 mL Ether versetzt. Man kühl dann in flüssigem Stickstoff bis zum Erstarren der Lösung und läßt unter Rühren auf Raumtemperatur auftauen. Das ausgefallene Tripeptidester-Hydrochlorid wird abzentrifugiert, mit 30 mL CHCl_3 /Hexan (1/1) gewaschen und aus Methanol/Ether umgesetzt (Ausbeute 61% bezogen auf **1a**). $^1\text{H-NMR}$ von $\text{L-Leu-Gly-Gly-OMe} \cdot \text{HCl}$ [13] (400 MHz, CD_3OD , 22°C, TMS): $\delta = 3.92$ (m, 1 H, teilweise verdeckt; Leu- $\text{H}\alpha$), 1.7 (m, 3 H; $\text{CH}-\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.01 (m, 6 H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.92, 4.05 (d, $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 16.3$ Hz, 1 H; NHCOCH_2 , diastereotop), 3.98 (s, 2 H; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.72 (s, 3 H; CO_2CH_3). Aminosäureanalyse [14]: Leu_{0.8}, Gly₂, DC($n\text{BuOH}/\text{Eisessig}/\text{Wasser}$ 4/1/1; Kieselgel): $R_f = 0.47$. Gaschromatographischer Racematest [15]: 1.5% D-Leu-OMe . Racematest für aus **3b** isoliertes $\text{L-Ala-Gly-Gly-OEt} \cdot \text{HCl}$: 1.0% D-Ala .

Die Reaktion von $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{Cl})(\text{L-Ala-Gly-OMe}-\text{H}^+)]$ mit D,L-Leu-OMe oder D,L-Ser-OMe wurde analog wie für **3c** durchgeführt. Die Reaktionszeiten wurden so bemessen, daß nur ein kleiner Teil des zugesetzten Aminosäureesters abreagiert. Nach 3.5 bzw. 2 h wurden die Komplexe isoliert und mit 0.2 n methanolischer HCl-Lösung versetzt. In den abgespaltenen Peptidestern (nicht umgesetzter Serinmethylester konnte nicht quantitativ vom Komplex abgetrennt werden) wurden die Aminosäureverhältnisse $\text{Leu}_{0.15}\text{Ala}_{0.96}\text{Gly}_{1.00}$ bzw. $\text{Ser}_{0.60}\text{Ala}_{0.98}\text{Gly}_{1.00}$ bestimmt und L-Anteile von L-Leu (52.3%), L-Ala (99.1%) bzw. L-Ser (61.3%) und L-Ala (99.1%) festgestellt.

Eingegangen am 25. April 1991 [Z 4594]

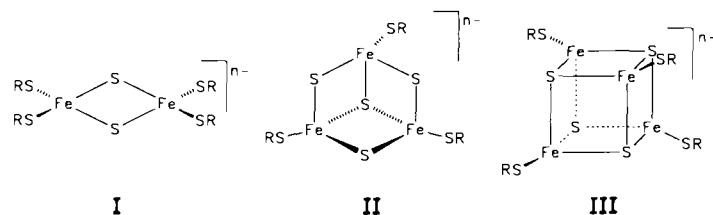
CAS-Registry-Nummern:

- 1a**, 136504-60-4; **1b**, 136504-61-5; **2**, 136504-62-6; **3a**, 136504-63-7; **3b**, 136504-64-8; **3c**, 136504-65-9; **3d**, 136504-66-0; **3e**, 136504-67-1; **4a**, 136504-68-2; **4b**, 136504-69-3; **5**, 136504-70-6; **6**, 136504-71-7; Gly-OEt, 459-73-4; L-Ala-OMe , 10065-72-2; L-Leu-OMe , 2666-93-5; L-Asp(OMe)_2 , 6384-18-5; L-Ser-OMe , 2788-84-3; Gly-Gly-OMe · HCl, 2776-60-5; Gly-Gly-Gly-OMe · HCl, 39692-67-6; $\text{L-Ala-Gly-Gly-OEt} \cdot \text{HCl}$, 96606-86-9; $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]$, 125611-06-5; $\text{L-Leu-Gly-Gly-OMe} \cdot \text{HCl}$, 136504-73-9; D,L-Leu-OMe , 18869-43-7; D,L-Ser-OMe , 2104-89-4; $[\text{Cp}^*(\text{Cl})\text{Rh}(\text{L-Ala-Gly-OMe} - \text{H}^+)]$, 136504-72-8; $\text{L-Leu-L-Ala-Gly-OMe}$, 136504-74-0; $\text{L-Ser-L-Ala-Gly-OMe}$, 53412-28-5.
- [4] H. Schmidt, *Diplomarbeit*, Universität München 1984; M. Maurus, *Diplomarbeit*, Universität München 1991.
- [5] M. G. Schwendiger, B. M. Rode, *Anal. Sci.* 5 (1989) 411; B. M. Rode, *Spektrum Wiss.* 1991, Nr. 3, S. 26; B. M. Rode, M. G. Schwendiger, *Origins Life Evol. Biosphere* 20 (1990) 401.
- [6] R. Krämer, K. Polborn, H. Wanjek, I. Zahn, W. Beck, *Chem. Ber.* 123 (1990) 767; W. Beck, W. Petri, *J. Organomet. Chem.* 127 (1977) C40. Vgl. auch D. Carmona, A. Mendoza, F. J. Lahoz, L. A. Oro, M. P. Lamata, E. San Jose, *ibid.* 396 (1990) C17.
- [7] a) In **3-5** (CD_3OD -Lösung, 20°C) ist die Epimerisierung am Metallatom rasch auf der NMR-Zeitskala. Dagegen lassen sich bei den Komplexen $[\text{Cp}^*(\text{Cl})\text{M}(\text{L-Aminosäureanion})]$, M = Rh, Ir, die erwarteten Diastereoisomere (S_cR_m , S_cS_m) NMR-spektroskopisch nachweisen [6]; b) Wir fanden, daß auch entsprechende Komplexe mit koordiniertem Glycinamid und Glycinat als zweizähnigen Liganden mit α -Aminosäureestern nach diesem Prinzip reagieren.
- [8] B. Wagner, R. Krämer, W. Beck, unveröffentlicht. Die Darstellung und Struktur des vergleichbaren Komplexes $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{Cl})\text{Ru}(\text{Gly-Gly-Gly-OH} - \text{H}^+)]$ wurde beschrieben: W. S. Sheldrick, S. Heeb, *J. Organomet. Chem.* 377 (1989) 357.
- [9] K. Sünkel, R. Krämer, W. Beck, unveröffentlicht.
- [10] C. Robl, R. Krämer, W. Beck, unveröffentlicht.
- [11] Wie in freien Peptiden sind auch koordinierte, deprotonierte Peptid-N-Atome gewöhnlich planar umgeben: H. C. Freeman, *Adv. Protein Chem.* 22 (1967) 257; H. Sigel, R. B. Martin, *Chem. Rev.* 82 (1982) 385; S. H. Laurie in G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty (Hrsg.): *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 2, Pergamon, Oxford 1987, S. 759.
- [12] 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.
- [13] Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten ähneln denen von $\text{Leu-Gly-GlyOH} \cdot \text{HCl}$. Vgl. M. Anteunis, R. Callens, *J. Magn. Reson.* 15 (1974) 317.
- [14] Hydrolyse mit halbkonzentrierter Salzsäure; Aminosäureanalysator Biotronic LC 6001.
- [15] Die Racematt-Tests wurden mit den N-(Pentafluorpropionyl)aminosäure-propylestern an Chirasil-Val* (Carlo Erba HR GC 4160) durchgeführt: H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* 167 (1978) 187.
- [16] I. Zahn, K. Polborn, W. Beck, *J. Organomet. Chem.* 412 (1991) 397.

$[\{\text{Fe}(\mu\text{-S}_4)\}_2(\mu\text{-S}_2)]$: Ein Modellkomplex für $[\text{Fe-S}]$ -Enzyme mit einem neuen Typ von $[2\text{Fe-2S}]$ -Zentrum **

Von Dieter Sellmann*, Günter Mahr und Falk Knoch

Enzyme mit Eisen-Schwefel-Zentren sind in der belebten Natur nahezu allgegenwärtig und finden sich unter anderem in Ferredoxinen, Hydrogenasen und Nitrogenasen^[11]. Zweifelsfrei wurde die Struktur solcher Zentren nur bei einigen Ferredoxinen bestimmt. In ihnen ist Eisen stets tetraedrisch von Thiolat- und Sulfid-S-Donoren umgeben und bildet $[\text{Fe-S}]$ -Cluster vom $[2\text{Fe-2S}]$ -, $[3\text{Fe-4S}]$ - oder $[4\text{Fe-4S}]$ -Typ (I–III)^[11]. Die SR-Liganden sind in Proteinen Cysteinat und in den synthetischen Analoga Thiolate wie $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$.



[*] Prof. Dr. D. Sellmann, Dipl.-Chem. G. Mahr, Dr. F. Knoch
Institut für Anorganische Chemie II der Universität
Egerlandstraße 1, W-8520 Erlangen

[**] $\text{S}_4^{2-} = 2,2'(\text{Ethylendithio})\text{dibenzolthiolat}$. Übergangsmetallkomplexe mit Schwefelliganden, 57. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Forschung und Technologie und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 76. Mitteilung: D. Sellmann, S. Fünfgelder, F. Knoch, M. Moll, *Z. Naturforsch.* B 46 (1991), im Druck.