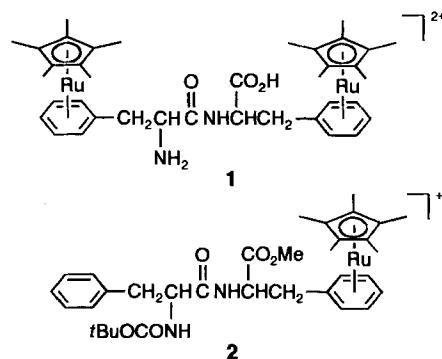


## Anwendung von $\pi$ -Aren-Rutheniumkomplexen in der Peptidmarkierung und Peptidsynthese

Roland Krämer\*

Organoobergangsmetallkomplexe mit biologisch relevanten Liganden fanden in den letzten Jahren große Beachtung, und für die Forschung auf diesem Gebiet wurde der Begriff „Biometallorganische Chemie“ geprägt<sup>[1, 2]</sup>. Die Kombination von natürlich vorkommenden Liganden und Organometallverbindungen mit charakteristischen physikalischen und chemischen Eigenschaften eröffnet interessante Perspektiven für Anwendungen in der Biochemie und in der organischen Synthese. Beispiele sind die Entwicklung eines Immunoassays auf Metallcarbonyl-Basis<sup>[1, 3]</sup>, die Erforschung aktiver Zentren von Rezeptoren und Enzymen mit metallorganisch markierten Substraten<sup>[1]</sup> und die Anwendung von Organoobergangsmetallkomplexen mit Aminosäureliganden in der enantioselektiven Katalyse<sup>[4]</sup>. An dieser Stelle werden einige „biometallorganische Kuriositäten“ aus dem Gebiet der [Ru( $\pi$ -aren)]-Peptid-Komplexe beschrieben. Dabei sind zwei Eigenschaften der Ru<sup>II</sup>- $\pi$ -Aren-Wechselwirkung von besonderer Bedeutung: die bemerkenswerte thermische Stabilität Ru- $\pi$ -Aren-Bindung und die Ru-induzierte Aktivierung von Arenen mit guten Abgangsgruppen für nucleophile Substitutionsreaktionen.

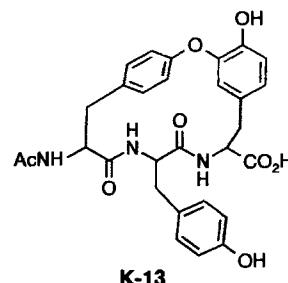
Moriarty und Mitarbeiter beschrieben erstmals die Synthese von [RuCp]-Sandwichkomplexen ( $Cp = \eta^5$ -Cyclopentadienyl) mit aromatischen Aminosäuren durch einfache Umsetzung von N/O-geschütztem Phenylalanin (Phe), Tryptophan (Trp) oder Tyrosin (Tyr) mit  $[RuCp(MeCN)_3](PF_6)$ <sup>[5]</sup>. Vor kurzem entdeckten Sheldrick et al., daß diese Methode auch auf ungeschützte Aminosäuren<sup>[6]</sup> und Peptide<sup>[7]</sup> anwendbar ist. Der [Ru<sup>II</sup>Cp\*]-Dipeptid-Komplex **1** ( $Cp^* = \eta^5$ -Pentamethylcyclopentadienyl) ist durch Reaktion von PhePhe mit zwei Äquivalenten  $[RuCp^*(MeCN)_3](CF_3SO_3)$  leicht zugänglich. Die analoge Reaktion mit TrpTrp liefert Bis-Sandwichkomplexe mit regioselektiver  $\eta^6$ -Koordination des sechsgliedrigen Indolrings. Eine alternative N/O-Chelatkoordination, die bei der Reaktion von [RuCp\*] mit Phenylalanin bei Raumtemperatur eintritt<sup>[6]</sup>, wird durch Erhöhung der Reaktionstemperatur unterdrückt. Die Untersuchungen wurden auf die Verwendung von [Ru<sup>II</sup>( $\eta^6$ -aren)]-Fragmenten als metallorganische Marker ausgedehnt<sup>[8]</sup>. Sheldrick et al. zeigten, daß [RuCp\*]-markierte aromatische Aminosäuren durch klassische Carbodiimidkupplung in Peptiden eingebaut werden können<sup>[7]</sup>. So führt die Reaktion von



[RuCp\*]-Phenylalaninemylester mit N-geschütztem Phenylalanin zu **2** (92 %) mit spezifischer [RuCp\*]-Markierung des C-terminalen Phe-Restes. Die bemerkenswerte Stabilität der Ru- $\eta^6$ -Aren-Bindung wird daran deutlich, daß nach Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe mit Eisessig der Sandwichkomplex intakt isoliert werden kann.

Die oben erwähnten Methoden zur metallorganischen Markierung von Peptiden – durch direkte Bindung von [RuCp\*] an aromatische Seitenketten oder durch Einbau einer [RuCp\*]-substituierten Aminosäure bei der Peptidsynthese – sind für biochemische Anwendungen relevant: Ruthenocen-Derivate, die sich selektiv in Geweben anreichern, sind als Radiopharmazeutica (<sup>97</sup>Ru, <sup>103</sup>Ru, <sup>106</sup>Ru) interessant. Radioaktiv markiertes Ruthenocenylalanin wurde beispielsweise zur Abbildung der Bauchspeicheldrüse verwendet<sup>[9]</sup>. Außerdem könnten [RuCp\*]-Derivate von bioaktiven Peptiden neue analytische Möglichkeiten zur Erforschung der Substrat-Bindungsstellen von Rezeptoren eröffnen. [RuCp\*]-markiertes Estradiol wurde bereits erfolgreich zur Untersuchung von Hormonrezeptor-Substrat-Wechselwirkungen eingesetzt<sup>[11]</sup>.

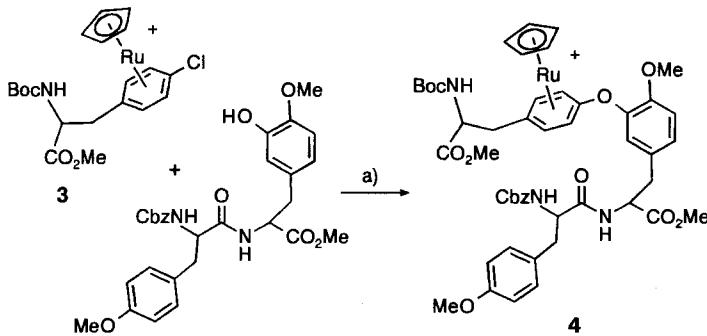
Das nächste Beispiel ist die Anwendung der Ru<sup>II</sup>- $\pi$ -Aren-Chemie auf die Synthese von wichtigen Peptid-Antibiotika. Cyclische Biphenylether sind Bestandteil vieler biologisch aktiver Peptide, z. B. der Vancomycin und des Protease-Inhibitors K-13. Ein Problem bei der Synthese dieser Verbindungen ist die Empfindlichkeit des Peptids unter den drastischen Bedingungen, die gewöhnlich zur Knüpfung der Aryletherbin-



[\*] Dr. R. Krämer

Anorganisch-chemisches Institut der Universität  
Wilhelm-Klemm-Straße 8, D-48149 Münster  
Telefax: Int. + 251-83-8366  
E-mail: KRAMERR@VNWZ01.UNI-MUENSTER.DE

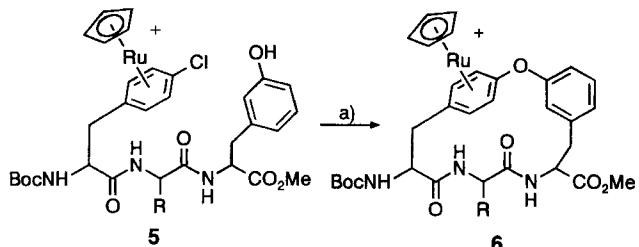
dung nötig sind. Pearson et al. haben eine formale Totalsynthese von K-13 beschrieben, bei der die Diaryletherkupplung unter sehr milden Bedingungen an einer rutheniumaktivierten Chlorarylgruppe erreicht wird<sup>[10]</sup>. Die nucleophile Substitution<sup>[11]</sup> des Chlorsubstituenten im [Ru<sup>II</sup>Cp]-Derivat des geschützten *p*-Chlorphenylalanins, **3**, durch die Phenolatgruppe eines Isotyrosin-Dipeptids führt zu **4** (Schema 1) ohne Racemisierung an den



Schema 1. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl. Cbz = Carbobenzoyloxy. a) Natrium-2,6-di-*tert*-butylphenoxid.

$\alpha$ -C-Atomen der Aminosäurebausteine. Die [RuCp]-Gruppe kann photochemisch leicht wieder entfernt werden, wobei  $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ , das zur Synthese von **3** verwendet wurde, in 85% Ausbeute wiedergewonnen wird. Die Synthese des K-13-Analogs wird komplettiert durch Entfernung der Schutzgruppen und Cyclisierung von **4** durch intramolekulare Knüpfung einer Peptidbindung. Ein 4 durch intramolekulare Knüpfung einer Peptidbindung. Ein Schwachpunkt dieser Reaktionssequenz sind die niedrigen Ausbeuten in der Cyclisierung.

Kürzlich haben Rich et al. dieses Problem durch eine elegante Variation der Syntheseroute gelöst<sup>[12]</sup>. Durch Kopplung von  $[\text{RuCp}(N\text{-Boc}-p\text{-Cl-Phe})]^+$  mit einem Isotyrosin-Dipeptid wurde die Tripeptid-Kette vor der Bildung der Aryletherbindung aufgebaut. Der lineare Tripeptid-Komplex **5** wurde durch intramolekulare nucleophile Substitution zu **6** umgesetzt (Schema 2),

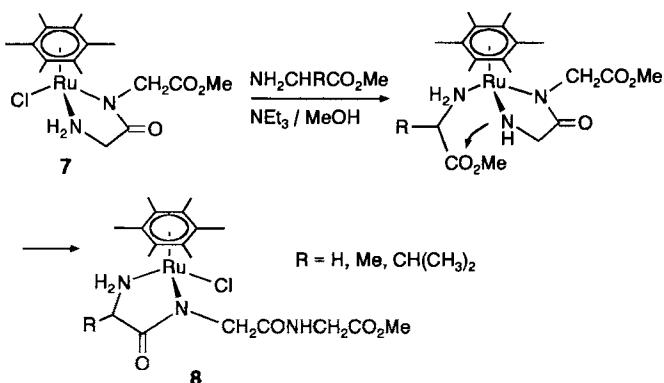


Scheme 2. R = *sec*-Butyl, Benzyl, 4-*tert*-Butoxybenzyl. a) Natrium-2,6-di-*tert*-butylphenoxid.

und nach photochemischer Abspaltung des [RuCp]-Fragments wurde der metallfreie 17-gliedrige Makrocyclus in 60% Ausbeute isoliert. Eine Erklärung für die überraschend hohen Cyclisierungsausbeuten ist die intramolekulare Präorganisation des elektronenarmen,  $\pi$ -komplexierten Rings und des elektronenreichen Phenolrings durch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen, wodurch die Bildung des Makrocyclus gegenüber einer Polymerisation be-

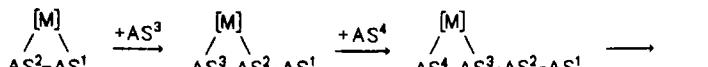
günstigt wird. Die Vielseitigkeit der von Rich et al. entwickelten Strategie sollte die Bildung von Bibliotheken aus cyclischen Biphenyletherpeptiden erleichtern. Es ist zu erwarten, daß durch Variation des N- und des C-terminalen Substituenten sowie der zentralen Aminosäure durch kombinatorische Verfahren zahlreiche Analoga von K-13 und von strukturverwandten Antibiotika zugänglich werden.

Das abschließende Beispiel ist eine bemerkenswerte Peptidsynthese, bei der ein  $\pi$ -Aren-koordiniertes Ruthenium(II)-Zentrum direkt die Knüpfung der Amidbindung vermittelt. Der chloroverbrückte Komplex  $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-hexamethylbenzol})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}\}_2]$  reagiert mit Peptidestern glatt unter Bildung von N,N-Chelatkomplexen<sup>[13]</sup>. Mit aromatischen Aminosäuren werden keine Sandwichkomplexe gebildet. Im Glycylglycinmethylester-Komplex  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-hexamethylbenzol})(\text{GlyGlyOMe})\text{Cl}]$  **7** ist das Dipeptid über die  $\text{NH}_2$ -Gruppe und das deprotonierte Amid-Stickstoffatom koordiniert. Bei Zugabe von Aminosäureestern in Gegenwart von Base geht **7** eine ungewöhnliche Peptidsynthesereaktion ein, die auch mit  $[\text{MCp}^*]$ -Komplexen ( $M = \text{Rh}^{III}$ ,  $\text{Ir}^{III}$ ) eintritt<sup>[14]</sup>. Die hinzukommende Aminosäure wird am N-Terminus der koordinierenden Peptidkette eingebaut. Die Tripeptidester-Komplexe **8** werden in 80–90% Ausbeute erhalten



Ten<sup>[15]</sup>. Mechanistisch plausibel ist der nucleophile Angriff eines koordinierten Aminoanions auf die Carbonylgruppe des N-koordinierten Aminosäureesters, wobei das pseudooktaedrische  $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{Me}_6)]$ -Fragment mit drei freien, facial orientierten Koordinationsstellen als Templat dient.

Auch längere Peptidketten können so aufgebaut werden (Schema 3). Das Tetrapeptid SerGlyGlyGly wurde sequenzspezifisch in einer Eintopfreaktion durch sukzessive Zugabe von GlyOMe und SerOMe zu einem Dipeptid-Komplex erhalten<sup>[14]</sup>. Diese Reaktion erinnert an die Funktionsweise eines Ribosoms in biologischen Systemen, in dem die Peptidbindung durch einen nucleophilen Angriff der  $\text{NH}_2$ -Gruppe auf die mit dem Riboserest eines tRNA-Moleküls veresterte Carboxygruppe geknüpft wird. Während die biologische Peptidsynthese über den Einbau der neuen Aminosäure am C-Terminus der Peptidkette verläuft, findet der Peptidaufbau durch das metallabhängige „künstliche Ribosom“ in umgekehrter Richtung statt.



Scheme 3. AS: Aminosäurebaustein; AS<sup>1</sup>: C-terminale Aminosäure; [M]: Organometall-Fragment.

**Stichworte:** Biometallorganische Chemie • Komplexe mit Kohlenstoffliganden • Peptide • Rutheniumverbindungen • Sandwichkomplexe

- [1] G. Jaouen, A. Vessières, I. S. Butler, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 361; siehe auch: A. D. Ryabov, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 945–955; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 931–941.
- [2] D. P. Smith, E. Baralt, B. Morales, M. M. Olmstead, M. F. Maestre, R. H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10647–10649.
- [3] A. Vessières, M. Salmain, V. Philomin, G. Jaouen, *Immunoanal. Biol. Spec.* **1992**, *31*, 9; M. Salmain, A. Vessières, P. Brossier, I. S. Butler, G. Jaouen, *J. Immunol. Methods* **1992**, *148*, 65.
- [4] K. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 590–613; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 584–608; H. Brunner, *ibid.* **1983**, *95*, 921–931 bzw. **1983**, *22*, 879–907; H. Brunner, B. Reiter, G. Riepl, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1330–1354; P. Kvintovics, B. R. James, B. Heil, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1810–1811; G. Süss-Fink, T. Jenke, H. Heitz, M. A. Pellinghelli, A. Trippicchio, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *379*, 311–323.
- [5] R. M. Moriarty, Y.-Y. Ku, U. S. Gill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1837–1838.
- [6] W. S. Sheldrick, A. Gleichmann, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, 183–187.
- [7] A. J. Gleichmann, J. M. Wolff, W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 1549–1554.
- [8] J. M. Wolff, A. J. Gleichmann, C. Schmidt, W. S. Sheldrick, *J. Inorg. Biochem.* **1995**, *59*, 219.
- [9] W. H. Soine, C. E. Guyer, F. F. Knapp, Jr., *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 803.
- [10] A. J. Pearson, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2304–2313.
- [11] Übersichtsartikel: M. F. Semmelhack in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 517–549.
- [12] J. W. Janetka, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10585–10586.
- [13] R. Krämer, M. Maurus, R. Bergs, K. Polborn, K. Sünkel, B. Wagner, W. Beck, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1969–1980.
- [14] W. Beck, R. Krämer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1492–1493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1467–1468.
- [15] M. Maurus, Dissertation, Universität München, **1994**.

## Von Oxiden zu Nitriden: Neues aus der Strukturchemie der Alkali/Erdalkalimetall-Sub-Verbindungen

Caroline Röhr\*

Nahezu ein Jahrhundert nach der Entdeckung der strukturchemisch bemerkenswerten Rubidium- und Caesium-Suboxide und über zwei Jahrzehnte nach deren vollständiger Strukturaufklärung und thermoanalytischer Charakterisierung durch Simon<sup>[1]</sup> ist in den letzten Jahren die Übertragung dieser Strukturchemie auf entsprechende ternäre Natrium-Barium-Nitride gelungen. Die kürzlich von Simon und Steinbrenner beschriebene Verbindung  $\text{Na}_{14}\text{Ba}_{14}\text{CaN}_6$ <sup>[2]</sup> bildet eine Brücke zwischen den neueren Subnitriden und den klassischen Suboxiden. Mit einem bisher nicht erreichten Grad der Flächenverknüpfung von Koordinationsoktaedern um O/N ist die quaternäre Phase mehr als nur ein neues Endglied in der Reihe der inversen Cluster in den Sub-Verbindungen; sie ist eine wesentliche Erweiterung der Strukturchemie dieser Verbindungsklasse, da hier auch Kationen im salzartigen Innern eines Clusters vorliegen.

Die chemische Bindung und die charakteristischen Bauelemente der Strukturen sind in den Rb/Cs-Suboxiden und den Na-Ba-Subnitriden ähnlich. Bemerkenswert und zugleich eine Besonderheit dieser Verbindungen sind Cluster aus flächenverknüpften, X-zentrierten Oktaedern (X = O, N) der elektropositiven Partner (A) Rubidium und Caesium bzw. Barium. Die Bindungen innerhalb der Oktaeder sind ionisch, während zwischen den Clustern Koordinationszahlen und Atomabstände wie in Metallen auftreten. Rubidium und Caesium sowie Barium bilden die „Clusterhaut“ und „vermitteln“ zwischen dem ionischen und dem metallischen Bereich. Die metallische Matrix und damit die Zusammensetzung der Phasen ist in allen Systemen über weite Bereiche variabel. Daß Verbindungen mit derart

bemerkenswerten Bindungsverhältnissen auch ungewöhnliche physikalische Eigenschaften (Eigenfarbe, niedrige Austrittsarbeit usw.) aufweisen, erstaunt ebensowenig wie die Tatsache, daß viele der Cluster z.B. auch in Metallschmelzen nachgewiesen wurden.

Eine Sonderstellung unter den Subnitriden nehmen die Erdalkalimetall-Nitride  $\text{A}_2\text{N}$  (A = Ca, Sr, Ba) ein, die im Anti-CdCl<sub>2</sub>-Typ kristallisieren und demnach als einzige Sub-Verbindungen N-zentrierte Erdalkalimetall-Oktaeder aufweisen, die nicht über Flächen, sondern über sechs der zwölf Oktaederkanten verknüpft sind. Alle anderen Suboxide und -nitride lassen sich nach der in den inversen Clustern zunehmenden Verknüpfung der A-Oktaeder (A = Rb, Cs, Ba, Ca) um die Anionen X (X = O<sup>2-</sup>, N<sup>3-</sup>) und dem entsprechend fallenden Verhältnis A/X ordnen (A = Zahl der Oktaederecken, X = Zahl der Oktaederzentren; Tabelle 1, Abb. 1). Die Reihe beginnt bei maximalem Verhältnis A/X = 6 für isolierte [NBa<sub>6</sub>]-Oktaeder in  $\text{Na}_{16}\text{Ba}_6\text{N}$ <sup>[3]</sup>, die kubisch innenzentriert angeordnet und durch

Tabelle 1. Übersicht über die Strukturelemente in Suboxiden und Subnitriden (A = Ba, Rb, Cs; A' = Ca; X = O, N; \*: weitere Na-, Rb- oder Cs-Atome in der metallischen Matrix).

Strukturelement	Abb. 1	Nitrid	Oxid	A/X
isolierte Oktaeder [XA <sub>6</sub> ]	a	$\text{Na}_{16}\text{Ba}_6\text{N}^*$		6
Cluster $\text{a}[\text{X}_2\text{A}_9]$	b		Rb <sub>9</sub> O <sub>2</sub> Rb <sub>8</sub> O <sup>*</sup>	4.5
Cluster $\text{a}[\text{X}_3\text{A}_{11}]$	c		Cs <sub>9</sub> O <sup>*</sup> Cs <sub>11</sub> O <sub>3</sub> Cs <sub>4</sub> O <sup>*</sup>	3.67
Oktaederstränge $\text{a}[\text{X}_{\text{A}_{6/2}}]$	d	$\text{NaBa}_3\text{N}^*$ $\text{Na}_4\text{Ba}_3\text{N}^*$	Cs <sub>3</sub> O	3
Cluster $\text{a}[\text{X}_5\text{A}'\text{A}_{14}]$ aus sechs Oktaedern $[\text{XA}'\text{A}_5]$	e	$\text{Na}_{14}\text{Ba}_{14}\text{CaN}_6$		2.5

[\*] Dr.-Ing. C. Röhr  
Eduard-Zintl-Institut, Anorganische Chemie II der Technischen Hochschule  
Hochschulstraße 10, D-64289 Darmstadt  
Telefax: Int. + 6151/166029  
E-mail: caroline@iisirius.ac.chemie.th-darmstadt.de