

$\alpha = 110.80(1)$ ,  $\beta = 107.09(1)$ ,  $\gamma = 97.04(1)^\circ$ ,  $V = 2354.9(3) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.320 \text{ g cm}^{-3}$ ;  $F(000) = 988$ ;  $\mu_{\text{Mo}} = 0.207 \text{ mm}^{-1}$ ; 20159 gemessene, 9992 unabhängige, 6497 beobachtete Reflexe ( $F_o^2 > 2\sigma F_c^2$ );  $\Theta_{\text{max}} = 27^\circ$ ;  $R1 = 0.066$ ,  $wR2 = 0.175$ . – Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer, Raumtemperatur,  $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden gelöst und gegen  $F^2$  für alle unabhängigen Reflexe verfeinert (Schweratome mit anisotropen, H-Atome mit isotropen Temperaturfaktoren);  $wR2 = [\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma w(F_o^2)]^{1/2}$ . Benutzte Programme: zur Strukturbestimmung SHELLS-86 und zur Verfeinerung SHELLXL-93 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). Gerechnet wurde auf den DV-Anlagen des Regionalen Rechenzentrums der Universität zu Köln. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-119092 und -119093 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [5] E. Vogel, W. Haas, B. Knipp, J. Lex, H. Schmickler, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 445–448; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 406–409.
- [6] M. Roeb, Dissertation, Universität Köln, **1996**.
- [7] a) B. Franck, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 327–337; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 343–353; b) E. Vogel, P. Röhrig, M. Sicken, B. Knipp, A. Herrmann, M. Pohl, H. Schmickler, J. Lex, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1683–1687; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1651–1655; c) M. Pohl, H. Schmickler, J. Lex, E. Vogel, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1737–1741; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1693–1697.
- [8] E. Vogel, J. Dörr, A. Herrmann, J. Lex, H. Schmickler, P. Walgenbach, J. P. Gisselbrecht, M. Gross, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1667–1670; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1597–1600.
- [9] R. C. Haddon, T. Fukunaga, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1191–1192. Zu einer ausführlichen Diskussion von Ringstromeffekten in Abhängigkeit von Ringgröße, Planarität und  $\pi$ -Elektronenzahl siehe K. Müllen, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 603–646.
- [10] Die Durchführung der Reduktionen von **1** und **2** erfolgte auf schon früher beschriebene Weise; K. Müllen, T. Meul, P. Schade, H. Schmickler, E. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4992–5003.
- [11] Über eine zu **1/3/5** bzw. **2/4/6** analoge Triade von  $(4n+2)\pi$ -Dikation,  $[4n]$ -Annulen und  $(4n+2)\pi$ -Dianion berichteten K. Müllen, T. Meul, E. Vogel, U. Kürschner, H. Schmickler, O. Wennerström, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 3091–3094.
- [12] Je nach dem, ob das  $\pi$ -Elektronensystem planar und vierzählig oder nur vierzählig ist, gehören die Soret- und Q-Übergänge zur Symmetrie  $E_u$  bzw.  $E$ .
- [13] P. R. Callis, T. W. Scott, A. C. Albrecht, *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 16–22.

## Gekreuzte Kondensation von zwei unterschiedlichen hydrogensulfidoverbrückten zweikernigen Komplexen: Struktur und Reaktivität von cubanartigen $\text{TiRu}_3\text{S}_4$ -Sulfidoclustern\*\*

Shin-ichiro Kabashima, Shigeki Kuwata, Keiji Ueno, Motoo Shiro und Masanobu Hidai\*

Ein wichtiges Ziel in der Anorganischen Syntheseschemie stellt der rationale Aufbau von Sulfidoclustern dar, da diese Cluster eine mögliche Relevanz für Metalloenzyme und nichtmolekulare Metallsulfidmaterialien einschließlich Hydrodesulfurierungskatalysatoren haben.<sup>[1]</sup> Wie wir gezeigt haben, liefert die Selbstkondensation der hydrogensulfidoverbrückten zweikernigen Komplexe  $[\text{Cp}^*\text{MCl}(\mu_2\text{-SH})_2\text{MClCp}^*]$  **1** (**1a**:  $\text{M} = \text{Ru}$ , **1b**:  $\text{M} = \text{Rh}$ , **1c**:  $\text{M} = \text{Ir}$ ;  $\text{Cp}^* = \eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$ ) in Gegenwart einer Base eine Reihe von cubanartigen Sulfidoclustern des Typs  $[(\text{Cp}^*\text{M})_4(\mu_3\text{-S})_4]$  **2** (**2a**:  $\text{M} = \text{Ru}$ ,<sup>[2]</sup> **2b**:  $\text{M} = \text{Rh}$ ,<sup>[3]</sup> **2c**:  $\text{M} = \text{Ir}$ <sup>[3]</sup>). Interessanterweise wird sogar Cyclopentadien aus dem hydrogensulfidoverbrückten heterobimetallischen Komplex  $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\mu_2\text{-SH})_2\text{RuClCp}^*]$  **3** ( $\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ) eliminiert, wobei der heterobimetallische Cluster  $[(\text{CpTi})_2(\text{Cp}^*\text{Ru})_2(\mu_3\text{-S})_4]$  **4** entsteht.<sup>[4]</sup> In Erweiterung dieser Untersuchungen beschreiben wir hier die gekreuzte Kondensation der beiden unterschiedlichen hydrogensulfidoverbrückten zweikernigen Komplexe **1a** und **3**, die zur Bildung des neuen cubanartigen  $\text{TiRu}_3\text{S}_4$ -Sulfidoclusters  $[(\text{CpTi})(\text{Cp}^*\text{Ru})_3(\mu_3\text{-S})_4]$  **5a** führt.

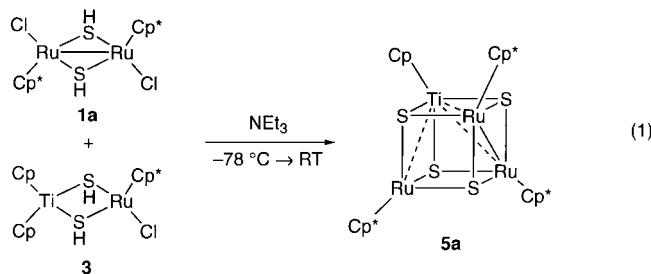
Bei Zugabe von Triethylamin im Überschuss zu einem 1:1-Gemisch von **1a** und **3** bei  $-78^\circ\text{C}$  schlug die dunkle, rötlich-braune Farbe der Lösung sofort nach Tiefviolet um; beim Erwärmen der Lösung auf Raumtemperatur änderte sie sich weiter zu Dunkelbraun. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reaktionsgemisches zeigte, dass vorwiegend das Produkt der gekreuzten Kondensation, **5a**, gebildet wurde [Gl. (1)]; daneben entstanden in Spuren die Selbstkondensationsprodukte **2a** und **4**. Die chromatographische Aufarbeitung und Umkristallisieren lieferten den cubanartigen Sulfidocluster **5a** (71 % Ausbeute an isoliertem Produkt). Eine Röntgenstrukturanalyse bestätigte die cubanartige  $\text{TiRu}_3\text{S}_4$ -Struktur von **5a**.

[\*] Prof. Dr. M. Hidai, S. Kabashima, Dr. S. Kuwata  
Department of Chemistry and Biotechnology  
Graduate School of Engineering  
The University of Tokyo  
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8656 (Japan)  
Fax: (+81) 3-5841-7265  
E-mail: hidai@chembio.t.u-tokyo.ac.jp

Dr. K. Ueno  
Department of Chemistry  
Graduate School of Science  
Tohoku University  
Aoba-ku, Sendai 980-8578 (Japan)

Dr. M. Shiro  
Rigaku Corporation X-ray Research Laboratory  
Matsubara-cho, Akishima-shi, Tokyo 196-8666 (Japan)

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch einen Grant-in-Aid for Specially Promoted Research (09102004) vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert.



(Abbildung 1).<sup>[5]</sup> Das Molekül hat näherungsweise eine Spiegelebene, die den Vektor Ru(1)-Ru(2) halbiert. Wie die 18-Elektronen-Regel vorhersagt, hat der 64-Elektronen-Cluster **5a** eine Ru-Ru- und drei Ti-Ru-Bindungen. Die Ti-Ru-Abstände (im Mittel 2.996 Å) sind ähnlich wie die der dativen

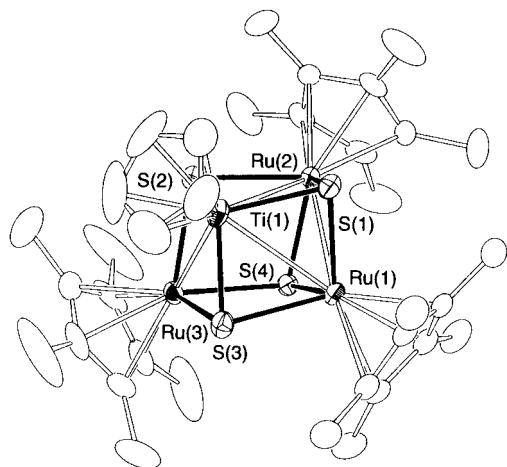
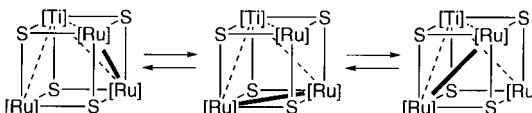


Abbildung 1. Molekülstruktur von **5a** im Kristall. Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Ausgewählte Atomabstände [Å]: Ti(1)-Ru(1) 2.9876(8), Ti(1)-Ru(2) 3.0158(8), Ti(1)-Ru(3) 2.9854(8), Ru(1)-Ru(2) 2.8215(5), Ru(1)-Ru(3) 3.612(1), Ru(2)-Ru(3) 3.616(1).

Ru → Ti-Bindungen im  $\text{Ti}_2\text{Ru}_2\text{S}_4$ -Cluster **4** (im Mittel 2.935 Å).<sup>[4]</sup> Der Ru(1)-Ru(2)-Abstand von 2.8215(5) Å ist ebenfalls in Einklang mit einer Ru-Ru-Bindungsordnung von Eins, während die anderen Ru-Ru-Abstände (im Mittel 3.614 Å) das Vorliegen einer direkten bindenden Wechselwirkung zwischen diesen Ru-Atomen ausschließen. Dieses Metall-Metall-Bindungsschema steht im scharfen Gegensatz zu dem des heterobimetallischen Elektronenmangelclusters **4**, der ebenfalls frühe und späte Übergangsmetalle enthält und 60 Elektronen und nur vier dative Ru → Ti-Bindungen, jedoch keine signifikanten Ru-Ru- oder Ti-Ti-Wechselwirkungen aufweist.<sup>[4]</sup> Mit **5a** verwandte cubanartige Mischmetallcluster<sup>[7]</sup> oder solche mit würfelförmiger Struktur<sup>[8]</sup> wurden vor kurzem beschrieben. Der Cluster **5a** ist auch eines der bisher seltenen Beispiele für cubanartige Cluster mit einem  $\text{MM}'_3\text{S}_4$ -Kern und vier  $\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5$ -Liganden.<sup>[9]</sup>

Wie Messungen des temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums gezeigt haben, wandert die Ru-Ru-Bindung in **5a** (Schema 1). In Übereinstimmung mit der Festkörperstruktur von **5a** findet man als Signale für die  $\text{Cp}^*$ -Gruppen bei  $-50^\circ\text{C}$  zwei Singulets mit einem Intensitätsverhältnis von

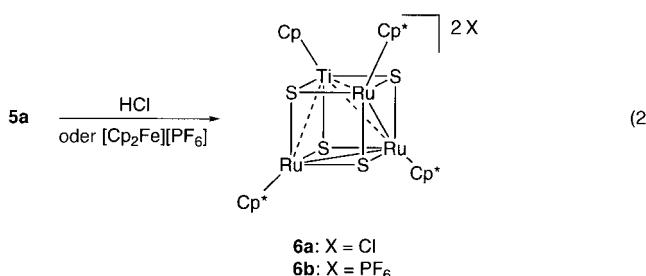


Schema 1. Wanderung der Bindung zwischen den Metallzentren in **5a**. – [Ti] =  $\text{CpTi}$ , [Ru] =  $\text{Cp}^*\text{Ru}$ .

2:1. Diese beiden Signale koaleszieren bei  $0^\circ\text{C}$  und erscheinen bei  $80^\circ\text{C}$  als scharfes Singulett. Als Signal für die  $\text{Cp}^*$ -Gruppe beobachtet man bei allen Messungen ein einzelnes scharfes Singulett. Die Aktivierungsparameter, die durch Anpassung der simulierten Spektren an die gemessenen ermittelt wurden, sind  $\Delta H^\ddagger = 53 \pm 4 \text{ kJ mol}^{-1}$  und  $\Delta S^\ddagger = -5 \pm 14 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$  mit  $\Delta G^\ddagger = 55 \pm 6 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $0^\circ\text{C}$ ). Rauchfuss und Mitarbeiter haben ein ähnliches fluktuiierendes Verhalten, das nur der Anordnung der Metall-Metall-Bindung(en) zugeschrieben wird, für homometallische Ruthenium-<sup>[10]</sup> oder Iridiumcluster<sup>[11]</sup> beschrieben.

Im Unterschied dazu lieferte eine entsprechende Umsetzung des Rhodium- oder Iridium-Analogs (**1b** bzw. **1c**) mit **3** das Gemisch von **2b** bzw. **2c**,  $[(\text{CpTi})(\text{Cp}^*\text{Ru})(\text{Cp}^*\text{M})_2(\mu_3\text{-S})_4]$  (**5b**: M = Rh, **5c**: M = Ir) und **4**. So betrug beispielsweise das Verhältnis der gebildeten Cluster **2b**, **5b** und **4** ungefähr 5:12:7 (geschätzt anhand des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des Rohprodukts). Versuche, diese Cluster durch Säulenchromatographie oder fraktionierende Kristallisation zu trennen, schlugen fehl.

Wir haben festgestellt, dass der  $\text{Ti}_2\text{Ru}_2\text{S}_4$ -Elektronenmangel-Cluster **4** durch HCl oxidiert wird, wobei der verzerrte cubanartige Cluster  $[(\text{CpTiCl}_2)(\text{CpTi})(\text{Cp}^*\text{Ru})_2(\mu_3\text{-S})_4]$  entsteht, in dem die Chloratome an eines der Titanatome koordiniert sind, um den Elektronenmangel an diesem Atom auszugleichen.<sup>[4b]</sup> Der  $\text{TiRu}_3$ -Cluster **5a**, der ausreichend Elektronen enthält, wurde von HCl auf eine andere Art oxidiert. So lieferte die Umsetzung von **5a** mit HCl-Gas in Toluol im Überschuss den dicationischen Cluster  $[(\text{CpTi})(\text{Cp}^*\text{Ru})_3(\mu_3\text{-S})_4]\text{Cl}_2$  [Gl. (2)]. **5a** wurde auch durch zwei



Äquivalente  $[\text{Cp}_2\text{Fe}][\text{PF}_6]$  oxidiert, wobei das  $\text{PF}_6^-$ -Salz **6b** entstand. Eine Röntgenstrukturanalyse von **6a** · HCl ·  $\text{H}_2\text{O}$  · MeCN bestätigte eindeutig die ionische Natur von **6a** (Abbildung 2).<sup>[5]</sup> Die Zwei-Elektronen-Oxidation führte zur Bildung einer zusätzlichen Ru-Ru-Bindung im Vergleich zu **5a**: Die Ru(1)-Ru(2)- und Ru(2)-Ru(3)-Abstände (im Mittel 2.845 Å) stimmen mit dem Vorliegen von Ru-Ru-Bindungen überein, während der Ru(1)-Ru(3)-Abstand (3.513(1) Å) ähnlich den Abständen der nichtbindenden Wechselwirkungen in **5a** ist. Die Ti-Ru-Abstände (im Mittel 2.984 Å) lassen

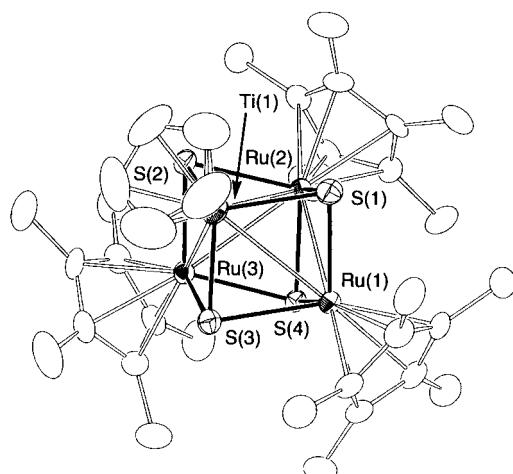


Abbildung 2. Struktur des Kations von **6a** · HCl · H<sub>2</sub>O · MeCN im Kristall. Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Ausgewählte Atomabstände [Å]: Ti(1)-Ru(1) 3.012(2), Ti(1)-Ru(2) 2.934(2), Ti(1)-Ru(3) 3.007(2), Ru(1)-Ru(2) 2.8386(9), Ru(1)-Ru(3) 3.513(1), Ru(2)-Ru(3) 2.850(1).

auf das Vorliegen von drei dativen Ru → Ti-Bindungen schließen.<sup>[12]</sup> Diese Befunde für den 62-Elektronen-Cluster **6** sind mit der 18-Elektronen-Regel in Einklang. Wie **5a** weisen die Cluster **6a** und **b** in Lösung fluktuierendes Verhalten auf; die Simulationen ergaben die Aktivierungsparameter  $\Delta H^\ddagger = 60 \pm 6 \text{ kJ mol}^{-1}$  und  $\Delta S^\ddagger = 6 \pm 20 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$  mit  $\Delta G^\ddagger = 58 \pm 8 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-10^\circ\text{C}$ ) für **6b**.

Die Kondensation von vorgebildeten Metall-Schwefel-Aggregaten ist von wachsendem Interesse, da sie einen rationalen Weg zu Metallsulfidoclustern mit größerer Zahl von Metallzentren bietet. Tatsächlich ließen sich Cluster mit symmetrischen Strukturmotiven wie Polycubane<sup>[13]</sup>, floßähnliche<sup>[14]</sup> und sechskeinige oktaedrische Gerüste, die mit Chevrel-Phasen verwandt sind,<sup>[14a]</sup> mit dieser Methode recht gut herstellen. Die gekreuzte Kondensation unterschiedlicher mehrkerniger Einheiten steckt jedoch noch in den Kinderschuhen. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Synthese-strategie erfolgreich auf die Synthese von cubanartigen Clustern mit M'M<sub>3</sub>S<sub>4</sub>-Kernen angewendet, die zuvor nur über Selbstorganisation<sup>[15]</sup> oder den Einbau eines Heterometalls in die vorgebildeten M<sub>3</sub>S<sub>4</sub>-Clusterkerne hergestellt worden waren.<sup>[16]</sup> Zurzeit führen wir weitere Untersuchungen zur Herstellung cubanartiger Mischmetallsulfidocluster auf diesem Syntheseweg und zur Reaktivität der TiRu<sub>3</sub>S<sub>4</sub>-Cluster **5a** und **6** durch.

### Experimentelles

**5a:** Zu einem Gemisch von **1a** (416.0 mg, 0.682 mmol) und **3** (352.6 mg, 0.683 mmol) in THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (je 40 mL) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  Triethylamin (1.5 mL, 11 mmol) gegeben; das Gemisch wurde langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das so erhaltene rotbraune Öl mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde anschließend mit Benzol an Aluminiumoxid chromatographiert; dann wurde aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (10 mL/50 mL) umkristallisiert. Die dunklen rotbraunen Kristalle wurden abfiltriert und im Vakuum getrocknet (463.0 mg, 71%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]Toluol,  $-50^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 5.94$  (s, 5 H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), 1.91 (s, 15 H, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>), 1.50 (s, 30 H, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>); Elementaranalyse: C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>Ru<sub>3</sub>S<sub>4</sub>Ti: gef. (ber.): C 43.88 (44.24), H 5.36 (5.30). – **5b:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]Benzol, 18°C, TMS):  $\delta = 6.07$  (s, 5 H,

C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), 1.84 (s, 15 H, RuC<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>), 1.54 (s, 30 H, RhC<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>). **5c:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]Benzol, 18°C, TMS):  $\delta = 6.02$  (s, 5 H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), 1.82 (s, 15 H, RuC<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>), 1.55 (s, 30 H, IrC<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>).

**6a:** Durch eine Lösung von **5a** (52.8 mg, 0.0556 mmol) in Toluol (5 mL) wurde 5 min HCl-Gas geleitet; das Gemisch wurde anschließend 2 h gerührt. Die so erhaltene braune Suspension wurde im Vakuum zur Trockne eingeengt. Die Umkristallisation des Rückstands aus MeCN/Et<sub>2</sub>O (3 mL/17 mL) lieferte **6a** · HCl · H<sub>2</sub>O · MeCN in Form dunkler rotbrauner Kristalle (50.5 mg, 81%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, [D<sub>2</sub>]Dichlormethan,  $-50^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 6.01$  (s, 5 H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), 1.91 (s, 15 H, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>), 1.80 (s, 30 H, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>); Elementaranalyse: C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>Cl<sub>3</sub>NORu<sub>3</sub>S<sub>4</sub>Ti: gef. (ber.): C 39.69 (39.80), H 5.13 (5.06), N 1.36 (1.25), Cl 9.91 (9.53).

**6b:** Ein Gemisch von **5a** (65.6 mg, 0.0690 mmol) und [Cp<sub>2</sub>Fe][PF<sub>6</sub>] (45.9 mg, 0.139 mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) gelöst und 12 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das so erhaltene rotbraune Pulver mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Umkristallisierte aus MeCN/Et<sub>2</sub>O (3 mL/17 mL) lieferte **6b** · 0.5 MeCN · 0.5 Et<sub>2</sub>O in Form rotbrauner Kristalle (78.6 mg, 88%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, [D<sub>2</sub>]Dichlormethan,  $-50^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 6.01$  (s, 5 H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), 1.81 (s, 15 H, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>), 1.78 (s, 30 H, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>); Elementaranalyse: C<sub>38</sub>H<sub>56</sub>F<sub>12</sub>N<sub>0.5</sub>O<sub>0.5</sub>P<sub>2</sub>Ru<sub>3</sub>S<sub>4</sub>Ti: gef. (ber.): C 35.25 (35.17), H 4.39 (4.39), N 0.78 (0.54).

Eingegangen am 13. September 1999 [Z 14010]

- [1] *Transition Metal Sulfur Chemistry: Biological and Industrial Significance* (Hrsg.: E. I. Stiefel, K. Matsumoto), A.C.S., Washington, DC, **1996**.
- [2] S. Kuwata, M. Andou, K. Hashizume, Y. Mizobe, M. Hidai, *Organometallics* **1998**, *17*, 3429–3436.
- [3] a) Z. Tang, Y. Nomura, Y. Ishii, Y. Mizobe, M. Hidai, *Organometallics* **1997**, *16*, 151–154; b) Z. Tang, Y. Nomura, Y. Ishii, Y. Mizobe, M. Hidai, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *267*, 73–79.
- [4] a) S. Kuwata, M. Hidai, *Chem. Lett.* **1998**, 885–886; b) S. Kabashima, S. Kuwata, M. Hidai, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7837–7845.
- [5] Strukturlösung und -verfeinerungen wurden mit dem teXsan-Programmpaket<sup>[6]</sup> durchgeführt. Kristallstrukturanalyse von **5a**: C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>Ru<sub>3</sub>S<sub>4</sub>Ti,  $M_r = 950.14$ , Kristallabmessungen  $0.1 \times 0.2 \times 0.5$  mm, triklin,  $P1$ ,  $a = 10.557(1)$ ,  $b = 11.5116(9)$ ,  $c = 17.152(2)$  Å,  $\alpha = 78.371(8)^\circ$ ,  $\beta = 77.116(10)^\circ$ ,  $\gamma = 69.960(8)^\circ$ ,  $V = 1891.0(4)$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.669$  g cm<sup>-3</sup>,  $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$ ,  $\omega/2\theta$ -Scans, Raumtemperatur,  $F(000) = 956$ ,  $\mu = 16.23$  cm<sup>-1</sup>, Rigaku-AFC7R-Diffraktometer, Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung ( $\lambda = 0.7107$  Å), Graphit-Monochromator, 9158 gemessene Reflexe, Lorentz-, Polarisations- und Absorptionskorrekturen wurden durchgeführt (Transmissionsfaktoren 0.8789–0.9982), Volle-Matrix-kleinst-Fehlerquadrate-Verfeinerung gegen  $|F|$ , 389 Parameter, H-Atome mit festen Parametern einbezogen,  $R = 0.029$  und  $R_w = 0.027$  ( $w = 1/\sigma^2 F_o$ ) für 6701 beobachtete Reflexe [ $I > 3\sigma(I)$ ], max./min. Restelektronendichte 0.28–0.26 e Å<sup>-3</sup>. – Kristallstrukturanalyse von **6a** · HCl · H<sub>2</sub>O · MeCN: C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>Cl<sub>3</sub>NORu<sub>3</sub>S<sub>4</sub>Ti,  $M_r = 1116.57$ , Kristallabmessungen  $0.2 \times 0.3 \times 0.7$  mm, monoklin, Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 14.627(2)$ ,  $b = 14.762(2)$ ,  $c = 20.654(2)$  Å,  $\beta = 97.923(4)^\circ$ ,  $V = 4417.1(8)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.679$  g cm<sup>-3</sup>,  $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$ , Raumtemperatur,  $F(000) = 2248$ ,  $\mu = 15.81$  cm<sup>-1</sup>, Rigaku-RAXIS-RAPID-Imaging-Platte-Flächenzähler, Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung ( $\lambda = 0.7107$  Å), Graphit-Monochromator, 17753 gemessene Reflexe, Lorentz-, Polarisations- und Absorptionskorrekturen wurden durchgeführt (Transmissionsfaktoren 0.3044–0.7289), Volle-Matrix-kleinst-Fehlerquadrate-Verfeinerung gegen  $|F|$ , 461 Parameter, H-Atome (mit Ausnahme derjenigen von HCl/H<sub>2</sub>O) mit festen Parametern einbezogen,  $R = 0.052$  und  $R_w = 0.076$  ( $w = 1/\sigma^2 F_o$ ) für 6248 gemessene Reflexe [ $I > 3\sigma(I)$ ], max./min. Restelektronendichte 0.78–1.26 e Å<sup>-3</sup>. – Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publications no. CCDC-134168 (**5a**) and -134169 (**6a** · HCl · H<sub>2</sub>O · MeCN)“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [6] *teXsan: Crystal Structure Analysis Package*, Molecular Structure Corp., The Woodlands, TX, USA, **1999**.
- [7] T. Amemiya, S. Kuwata, M. Hidai, *Chem. Commun.* **1999**, 711–712.

- [8] M. A. Casado, M. A. Ciriano, A. J. Edwards, F. J. Lahoz, L. A. Oro, J. J. Pérez-Torrente, *Organometallics* **1999**, *18*, 3025–3034.
- [9] a) A. A. Pasynskii, I. L. Eremenko, B. Orazsakhatov, V. T. Kalinnikov, G. G. Aleksandrov, Y. T. Struchkov, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 211–221; b) S. Harris, *Polyhedron* **1989**, *8*, 2843–2882.
- [10] E. J. Houser, A. Venturelli, T. B. Rauchfuss, S. R. Wilson, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6402–6408.
- [11] A. Venturelli, T. B. Rauchfuss, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4824–4831.
- [12] Wir haben durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt, dass die Struktur des kationischen Teils von **6b**·0.5MeCN·0.5Et<sub>2</sub>O im wesentlichen identisch mit der von **6a**·HCl·H<sub>2</sub>O·MeCN ist: S. Kabashima, S. Kuwata, M. Hidai, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] a) K. D. Demadis, C. F. Campana, D. Coucovanis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7832–7833; b) C. Goh, B. M. Segal, J. Huang, J. R. Long, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11844–11853; c) H. R. Hoveyda, R. H. Holm, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4571–4578.
- [14] a) T. Saito, H. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2403–2417; b) R. D. Adams, *Polyhedron* **1985**, *4*, 2003–2025.
- [15] a) Y. Deng, Q. Liu, C. Chen, Y. Wang, Y. Cai, D. Wu, B. Kang, D. Liao, J. Cui, *Polyhedron* **1997**, *16*, 4121–4128; b) F. M. Hornung, K. W. Klinkhammer, W. Kaim, *Chem. Commun.* **1998**, 2055–2056.
- [16] a) T. Shibahara, *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *123*, 73–147; b) R. H. Holm, *Adv. Inorg. Chem.* **1992**, *38*, 1–71; c) N. Miyake, H. Imoto, T. Saito, *Chem. Lett.* **1997**, 631–632.

## Pseudoproline: Induktion einer biologisch relevanten *cis*-Peptidbindung in Mimetika der V3-Schleife des HIV-1-Proteins gp120\*\*

Angela Wittelsberger, Michael Keller, Leo Scarpellino, Luc Patiny, Hans Acha-Orbea und Manfred Mutter\*

Pseudoproline ( $\Psi$ Pro) sind synthetische Prolin-Analoga, die in einer direkten Cyclokondensationsreaktion aus den Aminosäuren Cystein, Threonin oder Serin mit Aldehyden oder Ketonen hergestellt werden können.<sup>[1]</sup> Ihrer ersten Verwendung als sekundärstrukturbrechende, löslichkeitsvermittelnde Schutzgruppen in der Peptidsynthese<sup>[2, 3]</sup> folgten Untersuchungen zur *cis/trans*-Isomerisierung  $\Psi$ Pro-haltiger Peptidbindungen.<sup>[4, 5]</sup> Dabei zeigte sich, dass durch Einführung unterschiedlicher Substituenten am C2-Atom von  $\Psi$ Pro der in der *cis*-Konformation vorliegende Anteil der Xaa<sub>i-1</sub>– $\Psi$ Pro<sub>i</sub>-Peptidbindung in weiten Grenzen variiert werden

[\*] Prof. Dr. M. Mutter, Dipl.-Chem. A. Wittelsberger, Dr. M. Keller, Dr. L. Patiny, Institute of Organic Chemistry, University of Lausanne, BCH-Dorigny, 1015 Lausanne (Schweiz) Fax: (+41)21-692-39-55  
E-mail: Manfred.Mutter@ico.unil.ch

L. Scarpellino, Prof. Dr. H. Acha-Orbea, Ludwig Institute for Cancer Research, Lausanne Branch and Institute of Biochemistry, University of Lausanne ISREC Ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges (Schweiz)

[\*\*] Wir danken Dipl.-Biol. Raymond Jacquet für hilfreiche Diskussionen. Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

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

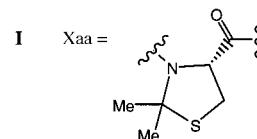
kann. Insbesondere die C2-dimethylierten Thiazolidin- und Oxazolidinderivate induzieren in Di- und Tripeptiden bis zu 100 % *cis*-Konformation.<sup>[4, 5]</sup> Wir stellen hier das erste Beispiel dieser Pseudoprolin-Klasse als Mimetika biologisch relevanter *cis*-Prolyl-Konformationen vor.

Als Zielmolekül für die Einführung eines *cis*-induzierenden Pseudoprolin-Bausteins bietet sich die V3-Schleife aus dem gp120-Oberflächenprotein des Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) an. V3 war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, seitdem gezeigt wurde, dass die Schleife das bedeutendste HIV-1-neutralisierende Epitop enthält.<sup>[6–8]</sup> Ihre auf die Erkennung zwischen gp120 und dem Zelloberflächenrezeptor CD4 folgende proteolytische Spaltung wurde als ein wichtiges Ereignis des Infektionsprozesses postuliert.<sup>[9, 10]</sup> Im exponierten Teil der V3-Schleife befindet sich das allgemein vor kommende Tetrapeptidmotiv Gly-Pro-Gly-Arg, das einen  $\beta$ -Turn vom Typ II bildet.<sup>[11]</sup> Als notwendiger Schritt für die Spaltung und die daraus hervorgehende Fusion wurde von Johnson et al. eine Isomerisierung zu einem  $\beta$ -Turn vom Typ VI mit einer *cis*-Prolin-Peptidbindung vorgeschlagen.<sup>[12]</sup> Weitere Hinweise auf konformativ Änderungen, die der Infektion vorangehen, wurden kürzlich veröffentlicht,<sup>[13, 14]</sup> und eine  $\beta$ -Turn-Konformation vom Typ VI wurde in einem von der HIV-1<sub>III</sub>B-V3-Schleife abgeleiteten Peptid im Komplex mit einem Anti-gp120-Antikörper gefunden.<sup>[15]</sup> Zur Untersuchung der vorgeschlagenen Infektions-aktiven *cis*-Konformation stellen wir hier die Synthese von Pseudoprolin enthaltenden V3-Analoga und deren Verwendung als Immunogene vor.

Als Basis für die Mimetika wurde das cyclische Undecamer *cyclo*(-Arg-His-Ile-Gly-Xaa-Gly-Arg-Ala-Phe-Cys-Tyr-) mit einer von der HIV-1<sub>III</sub>B-V3-Variante abgeleiteten Sequenz gewählt, die das Tetrapeptidmotiv Gly-Pro-Gly-Arg enthält (Abbildung 1). Ein Cysteinrest dient als nützliche Kupplungs-

*cyclo*(-Arg-His-Ile-Gly-Xaa-Gly-Arg-Ala-Phe-Cys-Tyr) **I<sup>c</sup>, II<sup>c</sup>, III<sup>c</sup>**

Ac-His-Ile-Gly-Xaa-Gly-Arg-Ala-Phe-Cys-NH<sub>2</sub> **I<sup>l</sup>, II<sup>l</sup>**



**II** Xaa = Pro

**III** Xaa = Aib ( $\alpha$ -Aminoisobuttersäure)

Abbildung 1. Sequenzen der cyclischen (**I<sup>c</sup>, II<sup>c</sup>, III<sup>c</sup>**) und linearen Peptide (**I<sup>l</sup>, II<sup>l</sup>**).

stelle für die immunologischen Studien. Es wurden drei cyclische V3-Peptide synthetisiert: ein konformativ eingeschränktes Pseudoprolin enthaltendes V3-Analogon (**I<sup>c</sup>**, Xaa = Cys( $\Psi$ <sup>Me,Me</sup>Pro)), ein die native Sequenz enthaltendes Peptid (**II<sup>c</sup>**, Xaa = Pro) und ein  $\alpha$ -Aminoisobuttersäure (Aib) enthaltendes Analogon (**III<sup>c</sup>**, Xaa = Aib). Zur Ermittlung des Einflusses der cyclischen Struktur auf die immunologischen Eigenschaften der Peptide wurden weiterhin die entsprechenden linearen Peptide **I<sup>l</sup>** und **II<sup>l</sup>** synthetisiert (Abbildung 1). In Abbildung 2 sind die *cis*-Gly- $\Psi$ Pro- und die