

- [6] J. Bebendorf, U. Müller, *Z. Naturforsch. B* **1990**, *45*, 927–930.
[7] M.-J. Crawford, T. M. Klapötke, *Internet J. Vib. Spec.* **1999/2000**, *3*(6), 3 (<http://www.ijvs.com>).
[8] W. Beck, W. Becker, K. F. Chew, W. Derbyshire, N. Logan, D. M. Revitt, D. B. Sowerby, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, *7*, 245–247.
[9] a) G. Baliman, P. S. Pregosin, *J. Magn. Reson.* **1977**, *26*, 283; b) C. Brevard, P. Granger, *Handbook of High Resolution Multinuclear NMR*, Wiley, New York, **1981**, S. 136–137; c) H. P. A. Mercier, J. C. P. Sanders, G. J. Schrobilgen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2921; d) M. F. A. Dove, J. C. P. Sanders, E. L. Jones, M. J. Parkin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1578.
[10] W. Beck, T. M. Klapötke, J. Knizek, H. Nöth, T. Schütt, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 523–526.
[11] „Covalent Inorganic Non-Metal Azides“: I. C. Tornieporth-Oetting, T. M. Klapötke in *Combustion Efficiency and Air Quality* (Hrsg.: I. Hargittai, T. Vidoczy), Plenum, New York, **1995**, S. 51.
[12] U. Müller, R. Dübgen, K. Dehncke, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1980**, *463*, 7–13.

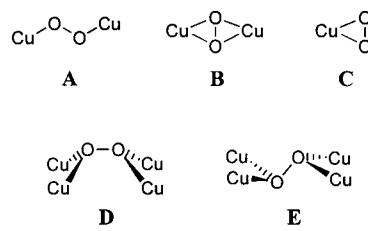
μ_4 -Peroxo- versus Bis(μ_2 -hydroxo)-Einheiten in strukturell analogen Tetrakupfer(II)-Komplexen**

Franc Meyer* und Hans Pritzkow

Für die Vermittlung von Mehrelektronen-Redoxumwandlungen nutzt die Natur häufig die vereinte Redoxkraft mehrerer benachbarter Metallzentren. Insbesondere beim O₂-Transport oder bei der Aktivierung von O₂ für Oxidations- bzw. Oxygenierungsreaktionen spielen mehrkernige Kupferenzyme eine Schlüsselrolle^[1] – Beispiele hierfür sind das O₂-Transportprotein Hämocyanin^[2] sowie die Enzyme Catechol-Oxidase und Tyrosinase.^[3] Zum Verständnis der Funktionsweise solcher Metalloenzyme sowie auch in Anbetracht des grundsätzlichen Interesses an der Nutzung molekularen Sauerstoffs für katalytische Oxidationen haben vielfältige Arbeiten zum Ziel, stabile Kupfer-Disauerstoffaddukte herzustellen^[4, 5] und Einblicke in die Art der O₂-Anbindung an mehrkernigen Kupferzentren zu gewinnen.^[6] Strukturellen Untersuchungen an Peroxo-Kupferkomplexen kommt hierbei grundlegende Bedeutung zu.

Die wenigen bislang strukturell charakterisierten Kupfer-Disauerstoffaddukte umfassen einen Komplex mit *trans*- μ -1,2-Peroxobrücke (**A**),^[7] zwei Modellkomplexe für das O₂-Transportprotein Hämocyanin mit $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxogruppe (**B**)^[5, 8] sowie eine einkernige η^2 -Superoxo-Kupfer(II)-Verbindung (**C**).^[9] Zudem beschrieben Krebs et al. einen in der Kupferchemie bislang einzigartigen Typ der O₂-Anbindung, bei dem eine Peroxoeinheit im Sinne einer μ_4 -Koordination

von vier Kupfer(II)-Zentren umgeben ist (**D**).^[10] Hier berichten wir über ein neuartiges Beispiel für eine solch ungewöhnliche μ_4 -Peroxo-Koordination (Typ **E**) sowie über die



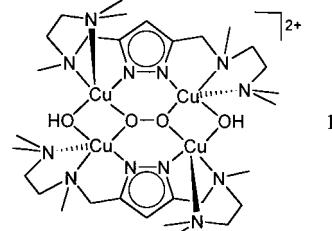
Charakterisierung eines strukturell analogen Komplexes, bei dem die O-O Verknüpfung formal geöffnet und unter Erhalt des Gesamtgerüsts durch zwei OH-Gruppen ersetzt ist.

Den neuen Kupferkomplexen liegt ein mehrzähliger Pyrazolatligand L⁻ zugrunde.^[11] Liganden dieses Typs hatten sich als geeignet erwiesen, um in ihren Koordinationstaschen zwei Metallionen in räumlicher Nachbarschaft zu fixieren und auf diese Weise zur Kooperativität zu bringen.^[12] Der Metall-Metall-Abstand lässt sich dabei über die Länge geeigneter Chelatarme am Pyrazolat einstellen: In Komplexen des Liganden L⁻ mit „kurzen“ Seitenarmen sind Abstände, die eine zusätzliche einatomige Verbrückung durch kleine Ionen wie OH⁻ ermöglichen würden, nicht zugänglich.^[13] Für den Fall der O₂-Aktivierung durch Dikupfer(I)-Komplexe mit L⁻ legten Molekülmodelle daher eine einleitende O₂-Anbindung in Form einer *cis*- μ -1,2-Peroxoverbrückung nahe.

Bei der Diffusion von O₂ in eine zuvor mit Et₂O über-schichtete Lösung von L⁻/2[Cu(MeCN)₄]PF₆ in EtCN fallen bei –80°C dunkelgrüne Kristalle des Peroxokomplexes **1**·2PF₆ aus. Die Molekülstruktur von **1** wurde röntgenographisch bestimmt^[14] (Abbildung 1). Abbildung 2 zeigt die zentrale Koordinationseinheit als Strukturausschnitt.

Es handelt sich bei **1** um einen vierkernigen Komplex mit zentralem O₂²⁻-Peroxoliganden. Wie aufgrund der geometrischen Vorgaben der Ligandmatrix L⁻ erwartet, überspannt die zweiatomige Peroxoeinheit die Kupferzentren Cu1 und Cu2 eines Dimetall-LCu₂-Grundbausteins in μ -1,2-Weise. Allerdings wird diese Peroxokoordination in **1** durch eine weitere Dikupfer(II)-Einheit LCu₂ stabilisiert, was zur Bildung des vierkernigen Gerüsts mit μ_4 -Koordination der O₂²⁻-Hantel führt. Die kürzeren Seiten des nichtplanaren Rechtecks aus vier Kupfer(II)-Ionen (Diederwinkel 23.6°) sind jeweils durch einen zusätzlichen Hydroxoliganden verbrückt, dessen H-Atom in einer Brückenbindung zum PF₆⁻-Gegenion lokalisiert werden konnte und dessen O-H-Streckschwingung sich im IR-Spektrum durch eine scharfe Bande bei 3641 cm⁻¹ zu erkennen gibt.

Die Kupfer(II)-Ionen in **1** sind in Jahn-Teller-verzerrter Weise quadratisch-pyramidal koordiniert, wobei die terminalen N-Donoren der Seitenarme von L⁻ (N4 und N6) mit



[*] Dr. F. Meyer, Dr. H. Pritzkow

Anorganisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49)-6221-54-5707
E-mail: Franc@sun0.urz.uni-heidelberg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn Prof. Dr. G. Huttner, Heidelberg, für seine großzügige Unterstützung.

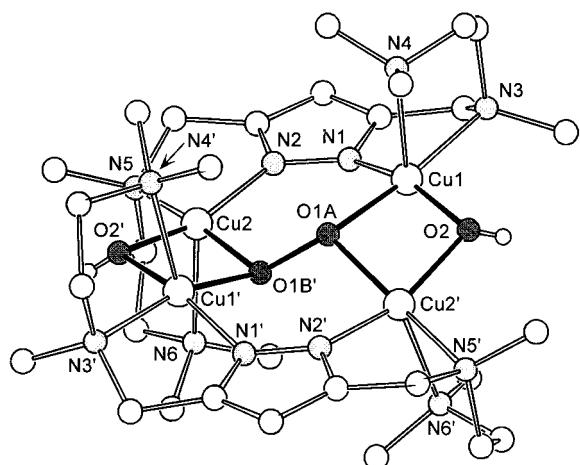


Abbildung 1. Molekülstruktur von **1** im Kristall. Nur eine Lage der fehlgeordneten Peroxoeinheit ist gezeigt. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: Cu1-N1 1.920(3), Cu1-N3 2.149(3), Cu1-N4 2.323(4), Cu1-O1A 2.040(4), Cu1'-O1B' 1.950(4), Cu1-O2 1.934(3), Cu2-N2 1.911(2), Cu2-N5 2.153(3), Cu2-N6 2.351(3), Cu2-O1B' 2.015(4), Cu2'-O1A 1.968(4), Cu2-O2' 1.919(3), N1-N2 1.357(3), O1A-O1B' 1.497(5), Cu1...Cu2 3.902, Cu1...Cu2' 2.986, O2...F2 3.013; Cu1-O2-Cu2' 101.6(2), Cu1-O1A-Cu2' 96.3(2), Cu1-O1A-O1B' 121.6(3), Cu2'-O1A-O1B' 115.4(2), Cu2-O1B' Cu1' 97.7(2), Cu2-O1B'-O1A 123.8(3), Cu1'-O1B'-O1A 113.0(2).

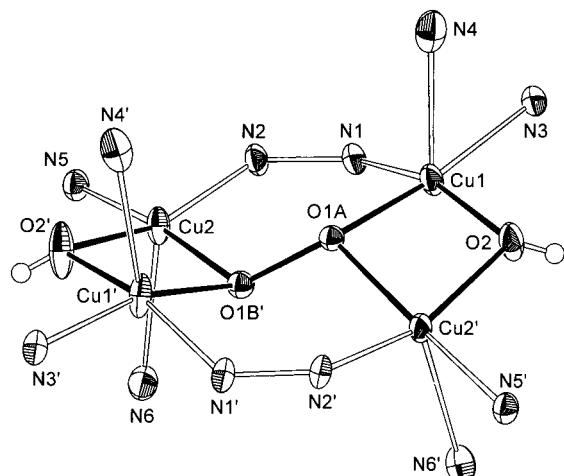


Abbildung 2. Zentrale Koordinationseinheit von **1**.

erwartungsgemäß langen Cu-N-Abständen (2.323(4) bzw. 2.351(3) Å) die apikalen Positionen besetzen. Das Zentrum des vierkernigen Molekulkations liegt auf einer zweizähligen kristallographischen Achse, und der Peroxoligand ist über zwei Positionen fehlgeordnet. Der Abstand O1A-O1B' (1.497(5) Å) liegt im charakteristischen Bereich für O_2^{2-} -Gruppierungen, ist dabei allerdings der längste aller bislang in röntgenographisch charakterisierten Kupfer-Peroxo-Komplexen gefundenen O-O-Abstände. Die Geometrie des $\{Cu_4(O_2)\}$ -Gerüsts in **1** unterscheidet sich von der des verwandten, von Krebs et al. beschriebenen μ_4 -Peroxotetrakupfer(II)-Komplexes:^[10] In dieser Verbindung überdacht der Peroxoligand die Fläche eines nahezu planaren Cu₄-Rechtecks und weist folglich eine ekliptische Orientierung bezüglich der O-O-Bindung auf (*cis*- μ_4 -Peroxo, Typ **D**). Eine solche Anordnung wurde auch in drei anderen Komplexen (von Fe, Mo bzw. Sb) mit μ_4 -Koordination eines Peroxoliganden gefun-

den.^[15] Im Fall eines sechskekernigen Fe-Komplexes wurde zudem eine μ_4 - O_2^{2-} -Koordination mit planarer Umgebung der O-Atome beobachtet.^[16] In **1** hingegen liegen die O-Atome der Peroxoeinheit auf verschiedenen Seiten des Cu₄-Gerüsts, und die Peroxogruppe ist in näherungsweise *trans*-gestaffelter Orientierung von den Metallzentren umgeben (*trans*- μ_4 -Peroxo, Typ **E**).

Der Peroxokomplex **1**·2PF₆ ist bei Raumtemperatur stabil, und seine Zusammensetzung kann auch massenspektrometrisch bestätigt werden: Das Fast-Atom-Bombardment(FAB)-Massenspektrum (Matrix Nitrobenzylalkohol) zeigt ein Signal bei *m/z* 1055 mit der für das Ion $[L_2Cu_4(O_2)(OH)_2(PF_6)]^+$ charakteristischen Isotopenverteilung.

Lässt man die Lösung mit dem gebildeten Komplex **1**·2PF₆ mehrere Tage bei Raumtemperatur unter Luftpzturitt stehen, so bilden sich allmählich einige blaue Kristalle der Verbindung **2**·2PF₆. Die röntgenographisch ermittelte Molekülstruktur von **2** ist in Abbildung 3 dargestellt,^[14] und Abbildung 4 zeigt zur Verdeutlichung ihre zentrale Koordinationseinheit.

Der Komplex **2** weist das von **1** her bekannte, vierkernige Gerüst aus zwei Dimetallfragmenten LCu₂ und zwei verknüpfenden OH-Brücken auf (O1 und O4), allerdings liegen in **2** nun zwei weitere Hydroxobrücken (O2 und O3) anstelle des zentralen Peroxoliganden vor. Die H-Atome aller vier Hydroxobrücken in **2** konnten lokalisiert werden: Zwischen den zentralen O-Atomen bildet das an O3 gebundene H-Atom eine kurze Wasserstoffbrücke (*d*(O2-O3)=2.747 Å),

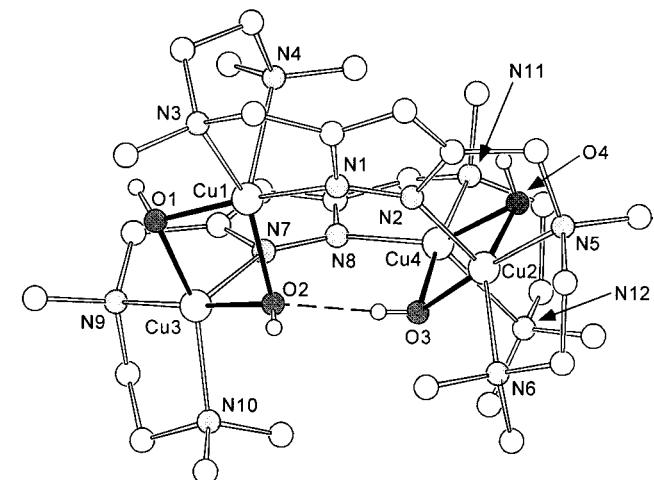
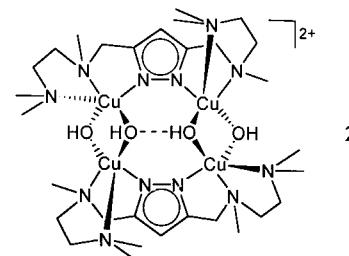


Abbildung 3. Molekülstruktur von **2** im Kristall. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: Cu1-N1 1.939(4), Cu1-N3 2.138(4), Cu1-N4 2.384(4), Cu1-O1 1.928(4), Cu1-O2 1.989(4), Cu2-N2 2.142(4), Cu2-N5 2.071(4), Cu2-N6 2.116(4), Cu2-O3 1.917(4), Cu2-O4 1.995(3), Cu3-N7 2.197(4), Cu3-N9 2.065(4), Cu3-N10 2.069(4), Cu3-O1 1.954(4), Cu3-O2 1.937(4), Cu4-N8 1.980(4), Cu4-N11 2.081(4), Cu4-N12 2.323(5), Cu4-O3 1.915(4), Cu4-O4 1.993(3), N1-N2 1.364(5), N7-N8 1.365(5), Cu1...Cu2 4.348, Cu3...Cu4 4.530, Cu1...Cu3 2.925, Cu2...Cu4 2.925, O2...O3 2.747; Cu1-O1-Cu3 97.8(2), Cu1-O2-Cu3 96.3(2), Cu2-O3-Cu4 99.5(2), Cu2-O4-Cu4 94.4(2).

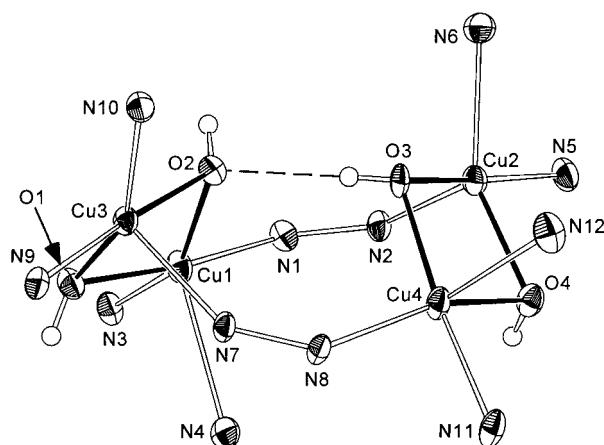


Abbildung 4. Zentrale Koordinationseinheit von 2.

alle anderen O-gebundenen H-Atome finden sich in Brücken zu PF_6^- -Gegenionen sowie zu einem EtCN-Solvensemolekül. Drei der vier terminalen N-Donoren der Chelatarme der Liganden L koordinieren von einer Seite die Cu_4 -Anordnung (N6, N10 und N12) und schirmen drei Quadranten der Umgebung der zentralen ($\text{H}_2\text{O} \cdots \text{HO}$)-Gruppierung ab. Einzig N4 steht auf der entgegengesetzten Seite des Cu_4 -Gerüst und lässt damit Raum für das an O2 gebundene H-Atom. Das IR-Spektrum von **2** zeigt zwei Banden im O-H-Streckschwingungsbereich ($3644, 3589 \text{ cm}^{-1}$).

Die Cu_4 -Grundstruktur aus jeweils zwei LCu_2 -Baugruppen findet sich demnach sowohl in **1** als auch in **2**. Das Vierkerngerüst ermöglicht die Variabilität des zentralen O-O Abstandes (1.497 Å für die Peroxogruppe in **1**, 2.747 Å für die ($\text{H}_2\text{O} \cdots \text{HO}$)-Brücke in **2**), zum einen durch unterschiedliche Cu...Cu-Abstände innerhalb jeder LCu_2 -Bimetallaleinheit (3.902 Å in **1**, 4.348/4.530 Å in **2**) und zum anderen durch eine Verkipfung der Ebenen der beiden Cu_2O_2 -Vierringeinheiten gegeneinander (99.4° in **2**). Vom strukturellen Gesichtspunkt aus ist somit eine wechselseitige Umwandlung von $\{\text{Cu}_4(\text{O}_2)\}$ - und $\{\text{Cu}_4(\text{OH})_2\}$ -Einheiten unter Erhaltung der Tetrametall-Grundstruktur möglich, wobei die Bildung des zentralen $\{\text{Cu}_4(\text{OH})_2\}$ -Strukturfragments in **2** formal einer Zweielektronenreduktion und doppelten Protonierung der in **1** vorliegenden $\{\text{Cu}_4(\text{O}_2)\}$ -Einheit entspricht. Der Komplex **2** liefert somit einen Hinweis darauf, wohin die reduktive Spaltung des als μ_4 -Peroxoligand auf einer Cu_4 -Oberfläche eingefangenen Disauerstoffs letztlich führen könnte. Der Frage, ob **2** durch Reduktion der Peroxoeinheit aus dem Komplex **1** hervorgeht, oder ob **2** auf anderem Weg entsteht, wird zurzeit nachgegangen.

Experimentelles

1: $\text{HL}^{[1]}$ (0.18 g, 0.61 mmol) wird in THF (20 mL) gelöst und bei 0°C mit 0.61 mL einer 1.0 M Lösung von $[\text{NBu}_4]\text{OH}$ in Methanol deprotoniert. Nach dem Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird der Rückstand in Propionitril (20 mL) aufgenommen und unter Argon bei -80°C mit einer Lösung von $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ (0.45 g, 1.21 mmol) in Propionitril (10 mL) versetzt. Die entstehende, gelbe Reaktionsmischung wird bei -80°C mit Et_2O (100 mL) überschichtet und sodann Luft in das überstehende Volumen des Schlenk-Rohres eingeschlossen. Das verschlossene Schlenk-Rohr wird daraufhin bei -80°C gelagert. Die Reaktionslösung wird dunkelgrün, und nach zwei Wochen hat sich ein feinkristalliner

Niederschlag von $\mathbf{1} \cdot \text{PF}_6$ gebildet, der bei Raumtemperatur abfiltriert und getrocknet wird (Ausbeute 0.14 g, 0.12 mol, 38%). Das Produkt kann durch Überschichten einer EtCN-Lösung mit Et_2O umkristallisiert werden. UV/Vis (EtCN): $\lambda_{\text{max}}(\varepsilon) = 360 \text{ nm}$ (3100), 631 nm ($260 \text{ m}^{-1}\text{cm}^{-1}/\text{Cu}_4$); Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{64}\text{Cu}_4\text{F}_{12}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{P}_2$ (1201.0): C 30.00, H 5.37, N 13.99; gef.: C 30.53, H 5.40, N 13.54. Wird die Reaktionslösung mit dem gebildeten $\mathbf{1} \cdot \text{PF}_6$ bei Raumtemperatur gelagert, entstehen allmählich blaue Kristalle der Verbindung $\mathbf{2} \cdot \text{PF}_6 \cdot \text{EtCN}$.

Eingegangen am 18. Januar 2000 [Z 14551]

- [1] Siehe beispielsweise: a) W. Kaim, J. Rall, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 47–64; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 43–60; b) E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563–2605.
- [2] K. A. Magnus, H. Ton-That, J. E. Carpenter, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 727–735.
- [3] T. Klabunde, C. Eicken, J. C. Sacchettini, B. Krebs, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 1084–1090.
- [4] a) J. E. Bol, W. L. Driessens, R. Y. N. Ho, B. Maase, L. Que Jr., J. Reedijk, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1022–1025; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 998–1000; b) H. Börzel, P. Comba, C. Katsichtis, W. Kiefer, A. Lienke, V. Nagel, H. Pritzkow, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1716–1721.
- [5] M. Kodera, K. Katayama, Y. Tachi, K. Kano, S. Hirota, S. Fujinami, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11006–11007.
- [6] a) Z. Tyeklár, K. D. Karlin, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 241–248; b) N. Kitajima, Y. Moro-Oka, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 737–757; c) K. D. Karlin, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 139–147; d) W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 227–237; e) P. L. Holland, W. B. Tolman, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190*–192, 855–869; f) A. P. Cole, D. E. Root, P. Mukherjee, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *Science* **1996**, *273*, 1848–1850.
- [7] R. R. Jacobsen, Z. Tyeklár, A. Farooq, K. D. Karlin, S. Liu, J. Zubietta, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3690–3692.
- [8] a) N. Kitajima, K. Fujisawa, Y. Moro-Oka, K. Toriumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8975–8976; b) N. Kitajima, K. Fujisawa, C. Fujimoto, Y. Moro-Oka, S. Hashimoto, T. Kitagawa, K. Toriumi, K. Tatsumi, A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1277–1291.
- [9] K. Fujisawa, M. Tanaka, Y. Moro-Oka, N. Kitajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12079–12080.
- [10] a) J. Reim, B. Krebs, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2040–2041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1969–1971; b) J. Reim, R. Werner, W. Haase, B. Krebs, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 289–298.
- [11] F. Meyer, U. Ruschewitz, P. Schober, B. Antelmann, L. Zsolnai, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 1181–1186.
- [12] a) F. Meyer, H. Pritzkow, *Chem. Commun.* **1998**, 1555–1556; b) F. Meyer, E. Kaifer, P. Kircher, K. Heinze, H. Pritzkow, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1617–1630.
- [13] a) F. Meyer, K. Heinze, B. Nuber, L. Zsolnai, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 207–213; b) F. Meyer, P. Rutsch, *Chem. Commun.* **1998**, 1037–1038.
- [14] Kristallstrukturdaten von $\mathbf{1} \cdot \text{PF}_6$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{64}\text{Cu}_4\text{F}_{12}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{P}_2$, $M_r = 1201.0$): monoklin, Raumgruppe $C2/c$, $a = 21.309(1)$, $b = 11.421(1)$, $c = 19.174(1)$ Å, $\beta = 97.562(1)^\circ$, $V = 4625.8(5)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.725 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo}_\text{K}\alpha) = 1.981 \text{ mm}^{-1}$, $2\theta_{\text{max.}} = 52.7^\circ$, 4720 unabhängige Reflexe, davon 3342 beobachtet mit $I > 2\sigma(I)$, 417 verfeinerte Parameter; alle H-Atome wurden lokalisiert und isotrop verfeinert, $R1 = 0.037$ [$I > 2\sigma(I)$], $wR2 = 0.088$ (alle Daten), GOF = 0.924 (Verfeinerung gegen F^2), max./min. Restelektronendichte 0.661/–0.300 e Å $^{-3}$. – Kristallstrukturdaten von $\mathbf{2} \cdot \text{PF}_6$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{66}\text{Cu}_4\text{F}_{12}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{P}_2$, $M_r = 1258.1$): monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 11.985(1)$, $b = 26.728(3)$, $c = 16.114(2)$ Å, $\beta = 100.505(2)^\circ$, $V = 5075.3(8)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.647 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo}_\text{K}\alpha) = 1.810 \text{ mm}^{-1}$, $2\theta_{\text{max.}} = 49.4^\circ$, 8656 unabhängige Reflexe, davon 5111 beobachtet mit $I > 2\sigma(I)$, 644 verfeinerte Parameter; die O-gebundenen H-Atome wurden lokalisiert und bis auf eines isotrop verfeinert, alle anderen H-Atome wurden in berechneten Lagen eingegeben, $R1 = 0.046$ [$I > 2\sigma(I)$], $wR2 = 0.108$ (alle Daten), GOF = 0.878 (Verfeinerung gegen F^2), max./min. Restelektronendichte 0.892/–0.434 e Å $^{-3}$. – Die Daten wurden auf einem Bruker-AXS-CCD-Diffraktometer aufgenommen;

- Mo_{Kα}-Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), Messtemperatur 173 K, ω -Scan, Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXS-86 und SHELXL-97). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-138151 und 138152“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [15] a) R. Stomberg, L. Trysberg, I. Larking, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 2678–2679; b) I. Shweky, L. E. Pence, G. C. Papaefthymiou, R. Sessoli, J. W. Yun, A. Bino, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1027–1042; c) H. J. Breunig, T. Krüger, E. Lork, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 654–655; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 615–617.
- [16] W. Micklitz, S. G. Bott, J. G. Bentzen, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 372–374.

Herstellung von Biokonjugaten durch Ugi-Reaktion**

Thomas Ziegler,* Sonja Gerling und Martin Lang

Professor Franz Effenberger zum 70. Geburtstag gewidmet.

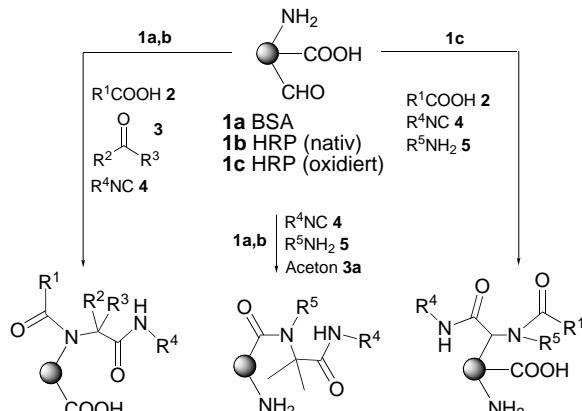
Die gezielte Herstellung von Biokonjugaten, d. h. ganz allgemein die kovalente Verknüpfung einer niedermolekularen Verbindung mit einem Protein oder Oligonucleotid oder auch die Verknüpfung zweier Proteine miteinander, gehört mit zu den wichtigsten Methoden der modernen Biochemie.^[1] Konjugate aus einem Protein oder einem Oligonucleotid, wie z. B. einem Enzym oder einem DNA-Fragment, und einem Farbstoff oder einer radioaktiven Verbindung werden in vielfältiger Form für analytische Zwecke, in der Histologie und in der Genetik eingesetzt. Antikörper-Enzym-Konjugate dienen bei nahezu allen immunologischen Untersuchungen als unverzichtbare analytische Hilfsmittel. Ebenso kommen Biokonjugate, z. B. Neoglykonjugate aus einem Saccharid und einem Protein, oder Konjugate mit pharmazeutischen Wirkstoffen als Impfstoffe und Therapeutika in der Medizin zur Anwendung, und geradezu beliebig ließe sich diese Aufzählung der Anwendungen von Biokonjugaten hier noch fortsetzen. Es ist aus diesem Grunde auch gut verständlich, dass die weitere Entwicklung neuer Methoden zur Herstellung von Biokonjugaten wünschenswert ist, obschon das Repertoire an ausgearbeiteten und etablierten Konjugationsverfahren einen beachtlichen Umfang erreicht hat. Einen Überblick gibt hierzu Lit. [2].

Üblicherweise basiert die Herstellung von Proteinbiokonjugaten auf der Kondensation oder Addition freier Amino-, Carboxyl-, Thiol- oder Aldehydgruppen im Protein mit

niedermolekularen Verbindungen, die ihrerseits freie Funktionalitäten aufweisen, wobei verschiedene Kondensationsmittel oder bifunktionelle Kupplungsreagentien zum Einsatz kommen können. Trotz des insgesamt hohen Niveaus, das die Methode der Biokonjugation heute erreicht hat, sind die Möglichkeiten zur gleichzeitigen Verknüpfung eines Biopolymers mit mehreren niedermolekularen Verbindungen in ganz definiertem stöchiometrischen Verhältnis beschränkt. Zwar lassen sich prinzipiell auch mehrere niedermolekulare Verbindungen sukzessive nach den bekannten Methoden mit einem Protein konjugieren, die Stöchiometrie der Konjugate ist dabei aber nicht kontrollierbar. Konjugate, die verschiedene Reportergruppen in ganz definiertem Verhältnis enthalten, wären aber dann wünschenswert, wenn es z. B. gilt, ein Protein mit zwei oder mehr Molekülen unterschiedlicher Eigenschaft zu konjugieren.^[3] Unsere Arbeiten zu Ugi-Reaktionen von Isocyanoglycosen^[4, 5] haben uns nun veranlasst, zu untersuchen, ob diese Mehrkomponentenreaktion, bei der im klassischen Fall ein Isonitril, ein Amin, eine Carbonylverbindung und eine Carbonsäure in exakt molarem Verhältnis zu einem Peptid reagieren,^[6, 7] auch für die Herstellung von Biokonjugaten des erwähnten Typs herangezogen werden kann.

Ugi-Reaktionen wurden hierfür unseres Wissens nach bisher nur für die Immobilisierung von Proteinen herangezogen, bei der ein Protein in einer Ugi-Reaktion an einen Isonitril-modifizierten Träger gebunden wurde.^[8] Um die Anwendbarkeit von Ugi-Reaktionen zur Herstellung von Biokonjugaten des oben erwähnten Typs zu nutzen, haben wir nun die beiden Proteine Rinderserumalbumin (BSA) **1a** und Meerrettichperoxidase (HRP) **1b, c** unter verschiedenen Bedingungen mit den Carbonsäuren **2**, den Carbonylverbindungen **3**, den Isonitriilen **4** und den Aminen **5** umgesetzt.^[9] BSA und HRP fungieren dabei über ihre jeweiligen freien funktionellen Gruppen entweder als Amin- oder Carbonsäurekomponente (native Proteine **1a, b**) oder als Aldehydkomponente (mit NaIO₄ oxidierte Meerrettichperoxidase, **1c**^[10]) bei den entsprechenden Ugi-Reaktionen und liefern die in Schema 1 dargestellten Biokonjugate.

Als repräsentative Komponenten für die Ugi-Reaktionen der Proteine **1** haben wir die Verbindungen in Schema 2 ausgewählt. Als Carbonsäurekomponenten **2** das Glycosid **2a**,



Schema 1. Prinzip der Konjugatbildung eines Proteins **1** mit den niedermolekularen Verbindungen **2–5** durch Ugi-Reaktion.

[*] Prof. Dr. T. Ziegler, S. Gerling, Dipl.-Chem. M. Lang
Institut für Organisch Chemie, Universität zu Köln
Greinstraße 4, 50939 Köln (Deutschland)
Fax: (+49) 221-470-5057
E-mail: thomas.ziegler@uni-koeln.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von Aventis Research & Technologies, Frankfurt am Main, gefördert.