

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Metallvermittelte Synthese
von
Peptiden und Cyclopeptiden

Jan Schapp

aus

München

2002

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs.3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1999 von Herrn Prof. Wolfgang Beck betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 9. November 2001

.....

(Unterschrift des Autors)

Dissertation eingereicht am 21.12.2001

1. Berichterstatter: Prof. W. Beck

2. Berichterstatter: Prof. I.-P. Lorenz

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1998 bis November 2001 am Department für Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Beck

angefertigt.

Herr Prof. Beck, ich danke Ihnen für die vorbildliche Betreuung und Ihr großes Interesse an meiner Arbeit. Ihr Sinn für Humor hat mir immer viel Freude bereitet.

Für die freundliche und unproblematische Aufnahme in das zur damaligen Zeit mit vier Mann und Zentrifuge vollbesetzte Labor des Altbaus in der Meiserstraße danke ich ganz besonders Markus Lang, Christian Sommer und Bernd Kaiser.

Robert Fränkel, Walter Ponikwar und Armin Enzmann möchte ich für die freundschaftliche und angenehme Atmosphäre mit vielen netten Zeit teilenden Kaffeerunden danken. Robert Fränkel und Walter Ponikwar danke ich besonders für ihre Hilfe bei der Behebung aller kleineren und größeren Rechnerpannen.

Harry Dialer möchte ich natürlich für die Einführung in die „Kunst“ des Hydroxylierens danken.

Herrn Dr. Fischer und Frau Ewald bin ich für die prompte Anfertigung vieler Massenspektren Dank schuldig.

Frau Kiese Wetter danke ich für die sorgfältige Anfertigung einiger wichtiger IR-Spektren.

Herrn Dr. Piotrowski gilt mein Dank für die Lösung der besonders komplexen Röntgenstrukturanalyse.

Nicht zuletzt möchte ich Frau Hross für die Erledigung einiger mühsamer Schreibarbeiten danken.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	1
II. Allgemeiner Teil.....	3
1. Peptidsynthese unter präbiotischen Bedingungen.....	3
2. Metallkatalysierte Hydrolyse.....	5
2.1 „Aktivierung“ von Phosphoesterasen.....	5
2.2 Katalytische Hydrolyse von DNA durch Metallionen und Komplexe.....	6
2.3 Erste mechanistische Untersuchungen.....	6
2.4 Regioselektive Spaltung von Peptiden.....	9
3. Metallvermittelte Bildung von Peptiden.....	11
3.1 Aktivierung von Ester-Funktionen durch Koordination.....	11
3.2 Bildung von Peptidbindungen an der nicht aktivierten Estergruppe.....	13
3.3 Aktivierung der Carboxylat-Funktion durch Lewis-Säuren.....	14
3.4 Sequenzspezifische Übergangsmetallkatalysierte Peptidsynthese.....	15
4. Schutz von funktionellen Gruppen durch Metalle.....	17
5. Versuche zur Bildung von Peptiden am Pd(II)-Zentrum.....	19
5.1 Hinweise auf katalytische Aktivität.....	19
5.2 Schutz der Amino-Funktion und Aktivierung der Ester-Gruppe.....	20
5.2.1 Darstellung.....	21

5.2.2 Spektroskopische Untersuchungen.....	22
5.2.3 Folgereaktionen.....	24
5.2.4 Mechanismus.....	26
5.2.5 Diskussion.....	27
6. Katalytische Peptidbildung mit Hilfe starker Lewis-Säuren im protischen und aprotischen Medium.....	29
6.1 Grundlegende Arbeiten.....	29
6.2 Fortentwicklung des Konzepts.....	32
6.2.1 Trends in der katalytischen Aktivität.....	32
6.2.2 Versuchsbedingungen, Aufarbeitung, Derivatisierung.....	33
6.2.3 Chromatographie.....	35
6.2.4 Aufstellung der Eichgeraden.....	37
6.2.5 Dreiwertige Metallionen	38
6.2.5.1 Einleitung.....	38
6.2.5.2 Vergleich der experimentellen Daten.....	39
6.2.5.3 Untersuchungen zur Kinetik.....	43
6.2.5.4 Spektroskopische Untersuchungen.....	44
6.2.6 Vierwertige Übergangsmetallionen.....	45
6.2.7 Fünfwertige Metallionen.....	48
6.2.8 Sechswertige Metallionen.....	49
6.2.9 Abhängigkeit der Peptidbildung von d. Seitenkette d. Aminosäureesters	50
6.2.9.1 Sterischer Anspruch.....	50

6.2.9.2 Funktionelle Seitenkette, Versuche mit Histidinmethylester.....	54
6.2.9.2.1 Derivatisierung.....	54
6.2.9.2.2 Chromatographie.....	55
6.2.9.2.3 Ergebnis.....	57
6.2.10 Zusammenfassung.....	57
7. Übergangsmetallaktivierte Synthese cyclischer Peptide.....	59
7.1 Einleitung.....	59
7.2 Bindung von Metallen an Cyclopeptide.....	60
7.3 Klassische Synthese von Cyclopeptiden.....	63
7.3.1 Kopf-zu-Schwanz-Ringschluß in Lösung.....	63
7.3.2 Kopf-zu-Schwanz-Ringschluß an der festen Phase.....	64
7.4 Cyclisierung von Tripeptidestern am Ru-Hexamethylbenzol-Fragment.....	67
7.5 Cyclodimerisierung von Dipeptidestern.....	67
7.6 Ringschluß von Tripeptidestern.....	69
7.7 Synthese funktioneller Cyclotetrapeptide.....	70
7.7.1 Einleitung.....	70
7.7.2 Cyclotetrapeptide mit Carbonsäure- und Carbonsäureester-Seitenketten	70
7.7.2.1 Synthesestrategie.....	70
7.7.2.2 Spektroskopische Charakterisierung.....	73
7.7.3 Cyclotetrapeptide mit basischen funktionellen Gruppen.....	79
7.7.3.1 Synthesestrategie.....	79

7.7.3.2 Darstellung von Cyclotetrapeptid-Komplexen mit Lysin- und Ornithin-Einheiten.....	80
7.7.3.3 Spektroskopische Charakterisierung.....	81
7.8 Selektive α -C-Hydroxylierung von Glycin-Einheiten in Cyclotetrapeptid-Ni-Komplexen durch Sauerstoff aus der Luft.....	83
III. Experimenteller Teil.....	91
1. Allgemeines.....	91
1.2 Arbeitsmethodik.....	91
1.2 Physikalische Messungen.....	91
1.3 Ausgangsverbindungen.....	92
2. Arbeitsvorschriften.....	93
2.1 Carbonyl-koordinierte Aminosäureester-Palladium-Komplexe.....	93
2.2 Katalyse der Synthese offenkettiger Peptide.....	96
2.2.1 Metallionen der Seltenen Erdgruppe.....	96
2.2.2 Weitere Metallsalze.....	102
2.2.3 Verschiedene Aminosäureester.....	110
2.2.4 Derivatisierung nach der Dansyl-Methode.....	112
2.2.5 Derivatisierung nach der OPA-Methode.....	112
2.2.6 Standardlösungen.....	113
2.2.7 Eichgeraden.....	115
2.3 Komplexe cyclischer Tetrapeptide.....	120
IV. Zusammenfassung.....	129

V. Anhang.....	137
1. Daten zur Röntgenstrukturanalyse	137
2. Abkürzungsverzeichnis.....	138
VI. Literaturverzeichnis.....	141

I. Einleitung

Das Wissen um das Vorkommen von Übergangsmetallen in biologischen Systemen weckt naturgemäß den Ehrgeiz ihre Funktion zu verstehen. Die herausragende Rolle, die Metallionen in den aktiven Zentren von Metallenzymen, wie z.B. der Eisen-Nickel-Hydrogenasen, spielen, ist hierfür ein Beispiel.^[1] Beschäftigt man sich mit den besonderen Fähigkeiten von Komplexverbindungen biogener Liganden, gelangt man nahezu zwangsläufig zu der Entwicklung eigener vielversprechender „bioinspirierter“ Ansätze. Übergangsmetallionen besitzen zudem ein großes Potential in der Therapie schwer heilbarer Krankheiten. Hier ist der Einsatz des immer noch ausgiebig genutzten, cytostatischen *cis*-Platins, und dessen nahen Verwandten in der Behandlung von Krebsleiden zu nennen. Komplexverbindungen werden auch in der photodynamischen Therapie zur Behandlung von hämatologischen Krankheiten, Gelbsucht, und wiederum der Tumor-Erkrankungen genutzt.^[2] Die Markierung von Biomolekülen mit Komplexfragmenten bietet ebenfalls eine Vielfalt von Möglichkeiten.^[3] Weiterentwicklungen der schon von *Hieber* und Mitarbeitern erforschten, Tc⁹⁹ enthaltenden Metallcarbonyl-Komplexe^[4] könnten in Zukunft als Radiopharmazeutika zum Einsatz kommen.^[5] Möglicherweise können auch moderne biochemische Analyse-Methoden, wie der Immunoassay, von den außergewöhnlichen spektroskopischen Eigenschaften metallorganischer Reagenzien profitieren.^[6] Die biometallorganischen Verbindungen, in denen das Metall über Kohlenstoff-Atome mit den Liganden verknüpft sind, bieten sich als Zwischenstufen in der Synthese von α -Aminosäuren an.^[7] Ein interessantes Forschungsgebiet, das in den letzten Jahren eine Renaissance erlebte, ist die präbiotische Chemie: die Frage nach der Entstehung der ersten Aminosäuren und Peptiden auf der Erde ist noch nicht abschließend geklärt.^[8] Die frühen Experimente von *Miller*, die sich mit elektrischen Entladungen (Blitzschläge)^[9] in einem Gemisch aus den reduzierten Gasen NH₃, CH₄, H₂ und H₂O beschäftigten, sind

nach neueren geologischen Studien zur Zusammensetzung der Ur-Atmosphäre (vermutlich eine Mischung aus CO₂, N₂ und H₂O) obsolet.^[10] Zwei neue Ansätze sind in den letzten Jahren publiziert worden, in denen jeweils die Anwesenheit von Übergangsmetallverbindungen für die Genesis der ersten Bio-Moleküle essentiell ist. *Wächtershäuser* konnte die Synthese von Aminosäuren aus CO, Methylmercaptan und Ammoniak unter Reaktion mit FeS und NiS beweisen.^[11] Beide Metallverbindungen kommen in hohen Konzentrationen in der Umgebung von sog. „schwarzen Rauchern“ vor, die in den Tiefen der Ozeane vor nicht allzu langer Zeit entdeckt wurden. Auch die Entstehung von Peptiden aus einfachen Aminosäuren konnte unter diesen Bedingungen nachvollzogen werden.^[12] In *Rodes* Theorie der „salzinduzierten Peptidsynthese“ (SIPS) spielt die hohe Konzentration von einfachen Alkali- und Erdalkali-Salzen als präbiotisches Kondensationsreagenz die entscheidende Rolle. Katalytische Mengen des Übergangsmetallions Cu²⁺ ermöglichen hier die besten Ausbeuten.^[13]

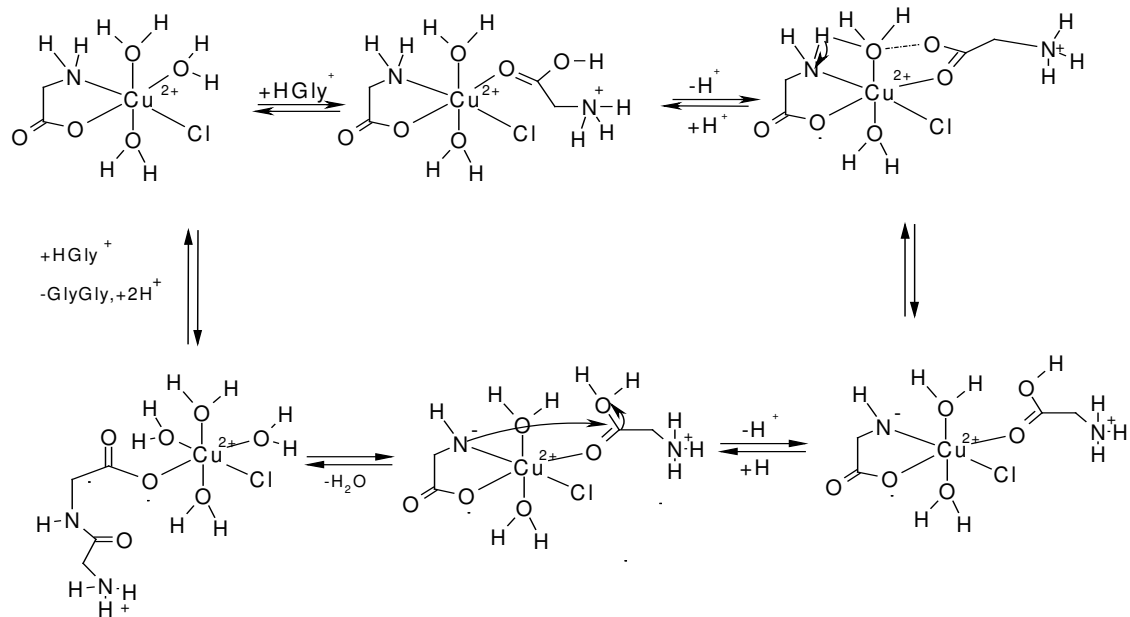
Während die Präbiotik ein sehr akademisches Arbeitsgebiet ist, hat die Suche nach präparativ geeigneten metallvermittelten Peptidsynthesen mögliche Anwendungen durchaus im Blick. Gegenstand dieser Arbeit soll daher die metallvermittelte Synthese von Peptidestern aus nichtaktivierten Aminosäureestern sein.

II. Allgemeiner Teil

1. Peptidsynthese unter präbiotischen Bedingungen

Wie schon in der Einleitung erwähnt, gehören die Umstände der Entstehung des Lebens auf der Erde vor über 3,5 Milliarden Jahren noch immer zu den heißdiskutierten Themen der Wissenschaft. Keine der vorgeschlagenen Theorien überzeugt gänzlich.^[14] Nicht nur die Bildung erster Aminosäuren ist interessant, sondern auch die Synthese erster Peptide ist ein Schlüsselschritt hin zur Entwicklung frühester Lebewesen. Ein generelles Problem, das bei der Bildung von Peptiden unter präbiotischen Bedingungen auftritt, ist die Eliminierung von Wasser bei der Kondensation von Aminosäuren. Mehrere mögliche Kondensationsreagenzien wie z.B. Imidazol, Triazol, oder Dicyanamid wurden diskutiert,^[15,16,17,18] doch ihre Anwesenheit in ausreichender Menge auf der Ur-Erde erscheint unwahrscheinlich. Eine einfache und plausible Erklärung liefert *Rode*, der 1989 erstmals von der „salzinduzierten Peptidsynthese“^[19,20,21,22,23,24,25,26] (SIPS) berichtete. Hier wurde die Bildung von Peptiden aus einer wässrigen Lösung von Aminosäuren, NaCl, und kleinen Mengen von CuCl₂ bei 80°C beobachtet. NaCl dient als wasserentziehendes Mittel, während CuCl₂ als Katalysator eine Rolle spielt. *Rode* schlägt einen Mechanismus nach *Schema 1* für die Bildung von Oligopeptiden vor.

Allgemeiner Teil



Schema 1: Präbiotische Peptidbildung nach der Cu-katalysierten SIPS

2. Metallkatalysierte Hydrolyse

Die metallkatalysierte Hydrolyse ist für die Entwicklung der Peptidsynthese in der Koordinationsphäre von Metallen von großer Bedeutung. Schließlich stellt sie nichts anderes als ihre Umkehrung dar. In welche Richtung die katalysierte Reaktion der Bildung oder Spaltung von Peptiden abläuft, hängt nur von den Randbedingungen ab, die der Chemiker in seiner Reaktionslösung einstellt.

2.1. „Aktivierung“ von Phosphoesterasen

Die ersten Beobachtungen zur metallkatalysierten Hydrolyse von Biomolekülen liegen weit zurück. Der später in München tätige *Eugen Bamann* untersuchte im Jahr 1938 an der Universität Tübingen die sog. vorgetäuschte und wirkliche „Aktivierung“ von Enzymen durch verschiedene Metallionen.^[27, 28, 29, 30, 31] Bei den Enzymen handelte es sich um die damals neu entdeckten Phosphoesterasen und Phosphatasen, die entweder Phosphorsäureester in Orthophosphorsäure, oder Poly- oder Pyrophosphorsäuren in ihre Spaltprodukte überführen. In vorangegangenen Arbeiten wurde über die Aktivierung dieser Enzyme durch Zugabe von Metallsalzen berichtet. *Bamann* zeigte jedoch, daß viele Metallhydroxide auch ohne Enzyme die Hydrolyse der Substrate zu katalysieren vermochten. Er untersuchte Gele der Hydroxide seltener Erden (La, Ce, Y), Übergangs- (Mn, Fe, Ni, Co, Zr) und Hauptgruppenmetallen (Al, Pb) auf katalytische Spaltungsaktivität gegenüber Pyrophosphorsäure und Metaphosphat. Die zum Teil guten Ausbeuten zeigten, daß in einigen Fällen von „aktivierender Wirkung“ gesprochen worden war, bei denen es sich um die Addition zweier voneinander unabhängigen Vorgänge handelte: enzymatisch und lewis-sauer katalysierte Hydrolyse. Im Jahr 1941 berichtete *Bamann* über die Mangan- und Kobaltaktivierung der Dipeptidasen. Nach aller Wahrscheinlichkeit waren dies die ersten Untersuchungen zur metallvermittelten Hydrolyse von Peptiden.

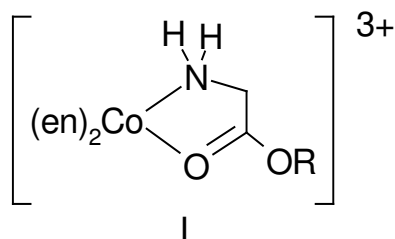
2.2. Katalytische Hydrolyse von DNA durch Metallionen und Komplexe

Die Untersuchungen zur Phosphosäureester-Spaltung mit Übergangsmetallionen wurden in letzter Zeit wieder aktuell im Hinblick auf die, in der Molekularbiologie, wichtige Hydrolyse des Phosphodiester-Rückrats der DNA.^[32] Aufgrund ihrer hohen Halbwertszeit von 200×10^6 (DNA) und 800 Jahren (RNA) gegenüber der Hydrolyse unter physiologischen Bedingungen sind Polynukleotide ein zuverlässiger Speicher für die genetische Information. Metallkomplexe, die zur sequenzspezifischen Hydrolyse fähig sind, könnten als „künstliche Restriktionsenzyme“ in der Medizin zur „*in-vivo*-Stilllegung“ von Codes pathogener Proteine genutzt werden.^[33] Die cyclische, superspiralisierte Plasmid-DNA ist durch intrinsische Spannung aktiviert, und kann durch Übergangsmetall-^[34,35,36,37] und Lanthanoid-Komplexe^[38,39,40] gespalten werden. Eine effiziente Hydrolyse von Dinukleotiden, also linearer DNA-Fragmente, ist unter milden Bedingungen mit Ce(IV)-Hydroxid-Gelen möglich.^[41] Aufgrund des hohen Ladungs/Radius-Verhältnisses dieser harten Lewis-Säure wird eine starke Aktivierung der Phosphatgruppe erzielt, mit bis zu 10^{11} fachen Reaktionsbeschleunigungen bei pH 7 und 30°C. La(III)-Ionen hydrolysieren lineare DNA dagegen nur sehr langsam, oder erst bei hohen Temperaturen. Bei der Hydrolyse von Phosphosäurediestern in schwach sauren, homogenen Lösungen erzielten Zr(IV)-Ionen nach kinetischen Untersuchungen von *Krämer* ähnliche Reaktions-Beschleunigungen wie Ce(IV), und sind zudem redoxinaktiv, ein Vorteil gegenüber dem reduktionsempfindlichen Ce(IV).^[42, 43, 44, 45, 46]

2.3. Erste mechanistische Untersuchungen

Die Entdeckung, daß Cu^{2+} (und in geringerem Ausmaß auch Co^{2+} und Ni^{2+}) die Hydrolyse von Aminosäureestern katalysierte stammt von *Kroll*.^[47] Ähnliche Studien folgten von *Li et al.* und *Bender* und *Turnquest*, die Sauerstoff-18 Austausch-Daten sammelten,^[48,49,50] und kinetische Untersuchungen durchführten.^[51] Sie schlugen einen Mechanismus vor, der die beschleunigte Hydrolyse durch eine chelatisierende Koordination des Aminosäureesters über die Aminogruppe und den Carbonyl-Sauerstoff erklärt. Die Polarisation der Carbonyl-Gruppe erleichtert dabei den

nukleophilen Angriff auf das Kohlenstoff-Atom. Die frühen Studien schlossen jedoch den Angriff der freien Estergruppe durch koordiniertes Wasser, oder eines Hydroxyl-Ions, nicht aus. Aufgrund der Labilität der involvierten Komplexe konnte der Mechanismus an dem Cu-System nicht endgültig geklärt werden. Mehr Aufschlüsse

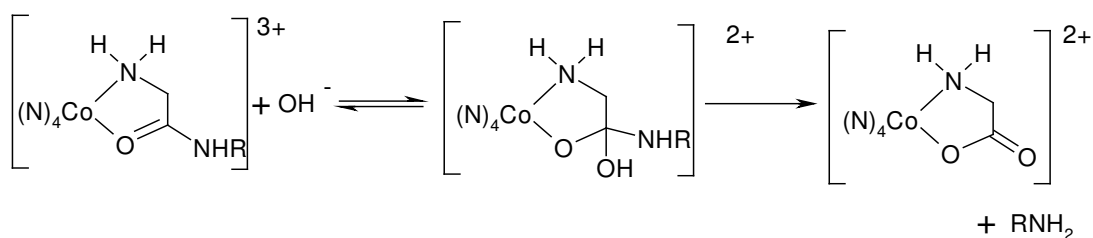


erbrachte die Untersuchung von kinetisch relativ inerten Kobalt(III)-Komplexen. Mit der Identifizierung des *Chelates I* (Abb. 1) in Lösung durch Alexander und Busch gelang die Charakterisierung einer Zwischenstufe des Hydrolyse-Prozesses.^[52]

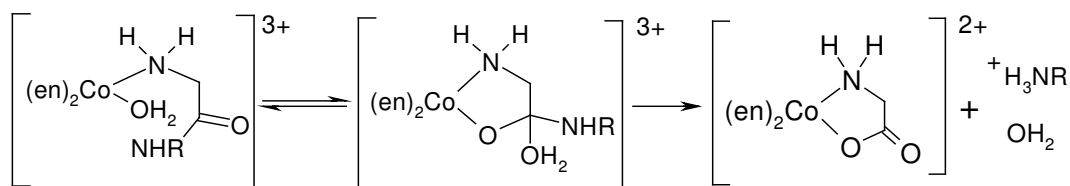
Abb.1: Identifizierung einer carbonyl-koordinierten Spezies in Lösung

Infrarotspektroskopische Untersuchungen nach dem Umsatz des Komplexes *cis*-[Co(en)₂(NH₂CH₂CO₂R)Cl]Cl₂ mit Hg²⁺ bewiesen die Existenz des *Chelats I*. Die Hydrolyse des Esters erfolgt in einem nachfolgenden Schritt. Mit der Spaltung von Peptiden durch den [Co(trien)(OH₂)(OH)]²⁺-Komplex befaßten sich Collman^[53] und Buckingham.^[54,55] Auch hier konnte eine Co(III)-Verbindung mit koordinierter Carbonyl-Funktion als Zwischenprodukt bei pH 7-8 sowohl in Lösung, als auch in Substanz, nachgewiesen werden, wobei die intramolekulare Hydrolyse durch am Metall koordiniertes H₂O die schnellere und damit die überwiegende Reaktion darstellt (*Schema 2*).

intermolekular :



intramolekular:



Schema 2: Intermolekulare vs. intramolekulare Hydrolyse von Carbonsäureestern am Metallkomplex

Neuere Untersuchungen zu Cu^{2+} vermittelten Peptid-Hydrolysen erbrachten weitere Erkenntnisse auf dem Weg zur Aufklärung der möglichen Reaktionsmechanismen. Anhand von Röntgenstrukturanalysen konnte gezeigt werden, daß auch am Cu-Ion carbonyl-koordinierte Zwischenstufen auftreten (*Abb. 2*). Erfolgt die Hydrolyse des Peptids H-GlyGlyOH bei pH 8 in Anwesenheit eines *cis,cis*-1,3,5-triaminocyclohexan-Kupfer(II)-Komplexes, kann folgende *Verbindung II* strukturell nachgewiesen werden. Das fünffach koordinierte Kupfer (II)-Atom ist mit dem Carbonyl-Sauerstoff-Atom der Amid-Gruppe verknüpft. Das Amid-Proton liegt bei diesem pH-Wert nicht dissoziiert vor. Somit ist die Amid-Funktion durch den elektronenziehenden Effekt des positiv geladenen Metall-Ions einem nukleophilen Angriff eines Hydroxyl- Ions leichter zugänglich.

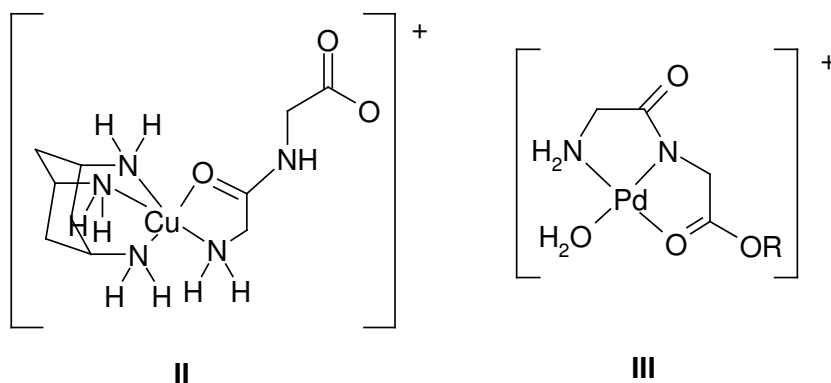
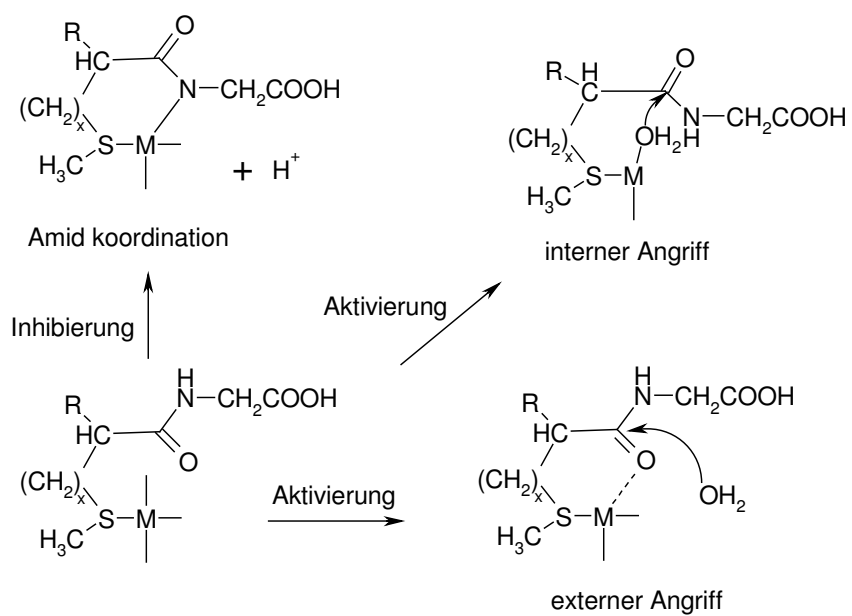


Abb. 2: Koordinierte Carbonylgruppe im Cu-Komplex (**II**) ; Dreizählige Koordination des Dipeptids am Pd(II)-Ion (**III**)

Schließlich konnte die Gruppe um *Hay* erstmals die Aktivierung einer Estergruppe am Palladium(II)-Ion nachweisen.^[56, 57] Untersucht wurde die beschleunigte Hydrolyse von, am Palladium-Ion koordinierten, Aminosäureestern in schwach saurem bis alkalischem Milieu. Palladium(II)-Ionen sind in diesem Zusammenhang sehr interessant, weil sie die feste Koordinationszahl vier aufweisen, eine stärkere Lewis-Acidität als vergleichbare zweiwertige oktaedrisch koordinierende Ionen besitzen, und eine große Tendenz zeigen, N,O-Chelate auszubilden. Außerdem weisen Pd(II)-Komplexe eine mittlere kinetische Labilität auf. Für die Hydrolyse von Dipeptidester wurde eine dreizählige Zwischenstufe (*Abb. 2*) postuliert.

2.4. Regioselektive Spaltung von Peptiden

Den nächsten Schritt in Richtung zu künstlichen Metall-Peptidasen machten *Kostic* und Mitarbeiter, als gezeigt werden konnte, daß Pd-Komplexe in der Lage sind, Peptide regioselektiv zu spalten.^[58,59,60,61, 62, 63, 64] Die Peptide werden unter milden Bedingungen spezifisch an der Carboxylgruppe einer Schwefel enthaltenden Aminosäure gespalten. Die schwefelhaltige Seitenkette dient als „Anker“ für den Pd-Komplex. Der niedrige pH = 1 verhindert die Oligomerisierung zu inaktiven, hydroxo-verbrückten Pd-Verbindungen. Bei diesem pH-Wert liegt die benachbarte Amidbindung protoniert vor. Deprotonierung würde zur Koordination am Metallatom führen, und damit die Amidgruppe stabilisieren, anstatt sie zu aktivieren. Da es sich um die Spaltung von internen Amidbindungen handelt, kann von einem Modell für die Klasse der Endopeptidasen gesprochen werden, zu der die meisten proteolytischen Enzyme gehören. Kobalt(III)- und Cu(II)-Verbindungen greifen Peptide dagegen nur am Amino-Terminus an. Sie sind daher Modelle für Exopeptidasen. *Kostic* et al. schlagen für die ausführlich kinetisch untersuchte Reaktion zwei mögliche Mechanismen (*Schema 3*) vor, die experimentell nicht voneinander unterschieden werden konnten. In Erweiterung dieses Konzeptes konnte gezeigt werden, daß auch Histidin enthaltende Peptide selektiv hydrolysiert werden können. Ähnlich wie mit dem Schwefelatom des Methionins, bildet das Metallatom eines Pd(en)Cl₂ Komplexes hier mit dem Stickstoff des Histidinrestes eine Komplexbindung aus. Wiederum erfährt die benachbarte Amidgruppe eine Aktivierung, die im wäßrigen Milieu zur Spaltung des Peptids führt.

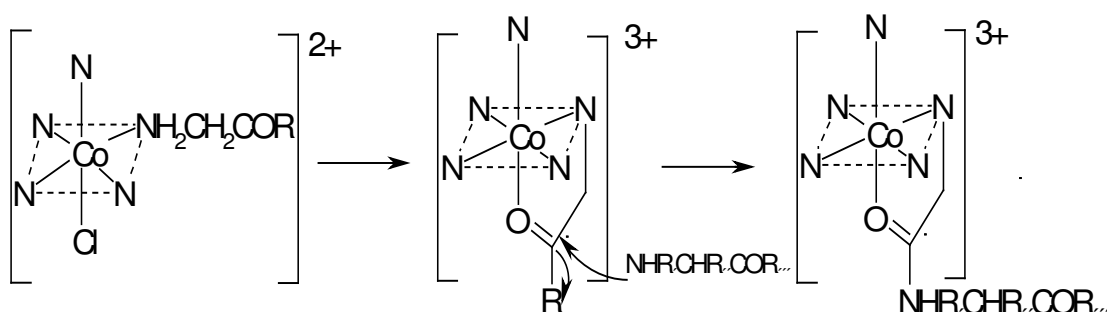


Schema 3: Regioselektive Hydrolyse von Amidbindungen in Oligopeptiden; M = Pd(II)

3. Metallvermittelte Bildung von Peptiden

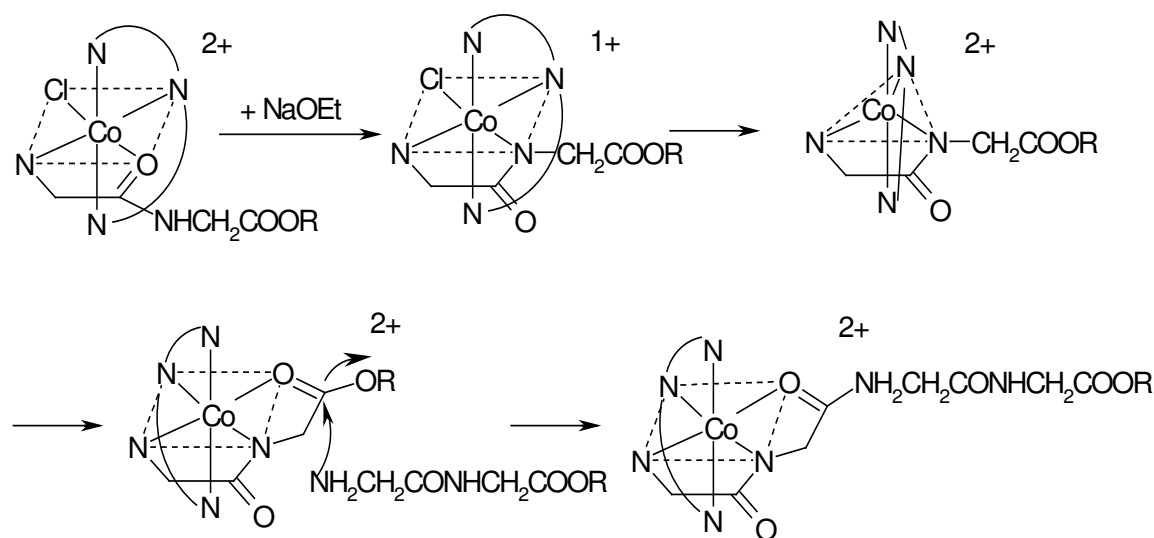
3.1. Aktivierung von Ester-Funktionen durch Koordination der Carbonyl-Gruppe

Die Bildung einer Peptidbindung in der Koordinationssphäre eines Metalles wurde erstmals von *Buckingham* et al. beobachtet.^[65,66,67,68] Im Zuge der Darstellung von einzähnigen Co(III)-Glycinester-Komplexen im nichtwässrigen Medium wurde in guten Ausbeuten ein Komplex mit einem zweizähnig koordinierenden Dipeptid erhalten. Das Co(trien)³⁺-Fragment ist daher in der Lage nicht nur die Hydrolyse von Estern und Peptiden zu katalysieren, sondern begünstigte auch den Aufbau von Peptiden aus den Monomeren. Die Reaktion gelang in verschiedenen nichtwässrigen Lösungsmitteln, wie z.B. DMF, Sulfolan, DMSO oder Aceton. Auch das Co(en)₂³⁺-Fragment erwies sich als Katalysator. Die Struktur des Produkt-Komplexes konnte durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden. In Anlehnung an die mechanistischen Studien zur Hydrolyse konnte der Reaktionsverlauf plausibel erklärt werden. Einer Aktivierung der Ester-Funktion im Komplex durch zweizählige Koordination des Aminosäureesters folgt der externe Angriff der Aminogruppe eines weiteren Aminosäureester-Moleküls (*Schema 4*). Die Koordination der Ester-Funktion führt zu der charakteristischen Verschiebung der IR-Absorptions-Bande von ca. 1730 cm⁻¹ zu 1630 cm⁻¹. Die Versuche konnten in der Folgezeit mit mehreren sterisch anspruchsvolleren Peptiden wiederholt werden.



Schema 4: Peptidbildung am Co(III)-Komplex

Unabhängig davon erhielten *Collman* und *Kimura*, bei dem Versuch den Komplex cis -[Co(trien)(glyOR)Cl]²⁺ zu isolieren, die unerwartete Verbindung cis -[Co(trien)(glyglyOR)]³⁺. Auch sie diskutieren einen zweizählig über die Carbonylgruppe der Ester-Funktion und Amino-Gruppe koordinierten Aminosäureester als maßgebliche Zwischenstufe.^[69] Der Aminosäureester wird zur selben Zeit an der Amino-Funktion geschützt, wie auch an der Ester-Funktion durch das Metall-Fragment aktiviert.

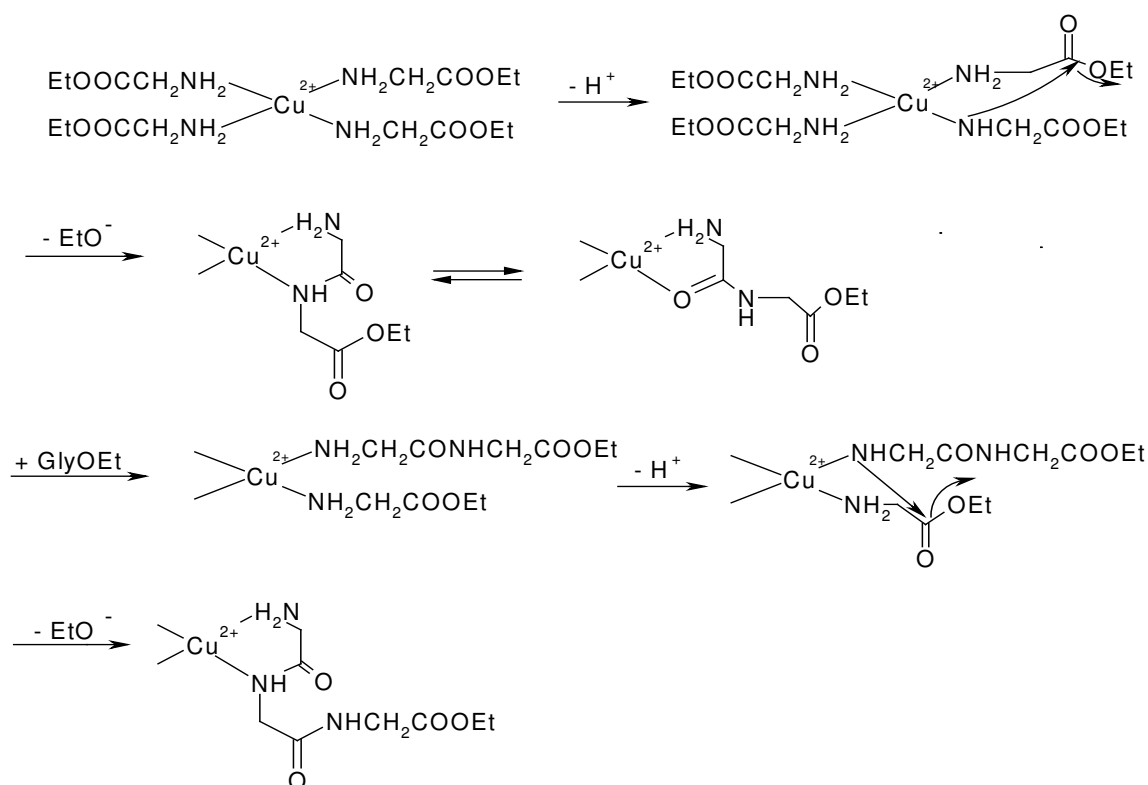


Schema 5: Aufbau eines Tetrapeptids am Komplex

In Erweiterung dieses Konzeptes gelang es *Busch*, ausgehend von Dipeptiden, ein Tetrapeptid an einem $\text{Co}(\text{dien})^{3+}$ -Fragment zu synthetisieren.^[70] Die zusätzliche Koordinationsstelle an diesem Fragment ermöglicht die dreizählige Verknüpfung des Edukt-Peptids über die terminale Amino-Gruppe, eine deprotonierte Amid-Funktion, und über die zu aktivierende Carbonyl-Gruppe der Esterfunktion (*Schema 5*). Durch den Verlust des Chlorid-Ions entsteht intermediär ein trigonal-bipyramidaler Komplex. Der externe Angriff eines weiteren Dipeptid-Moleküls führt zu dem erwarteten Tetrapeptid-Komplex.

3.2. Bildung der Peptidbindung an der nicht aktivierten Estergruppe

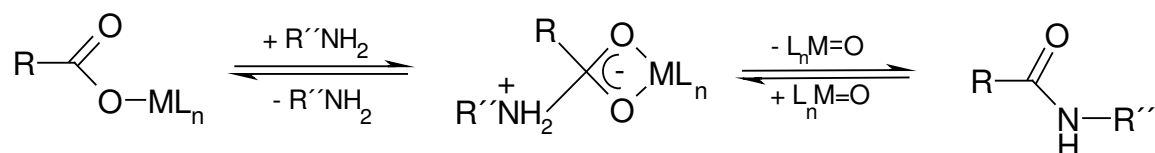
In Zuge der Untersuchung der Peptidbildung unter Katalyse von weiteren Übergangsmetallen konnte *Terashima* einen grundlegend andersartigen Mechanismus (*Schema 6*) nachweisen.^[71,72,73] Aufgrund von IR-spektroskopischen Daten ließ sich die Aktivierung der Ester-Funktion am Cu(II)-Kation ausschließen. Die Infrarot-Spektren der Reaktionslösung, die das Cu-Salz und einen Überschuß an Aminosäureester enthielt, zeigten lediglich die Absorptionsbanden der unkoordinierten Ester-Funktionen bei 1730 cm.⁻¹ Anhand von UV-VIS-spektroskopischen Untersuchungen konnte belegt werden, daß maximal vier Aminosäureester-Moleküle zur gleichen Zeit mit einem Cu-Zentrum verknüpft sind. Da bei Versuchen mit Histidinmethylestern keine Peptidbildung beobachtet wurde, konnte ein externer Angriff des Nucleophils ausgeschlossen werden. Eine zusätzliche Koordination über das zweite Stickstoffatom in der Seitenkette verhindert hier die Bildung des Edukt-Komplexes nach dem in *Schema 6* dargestellten Mechanismus. In räumlicher Nähe zu der nicht aktivierten Ester-Carbonyl-Funktion bildet sich ein stabilisiertes Amid-Anion, das diese angreift. So bildet sich eine neue Amid-Bindung, und es entsteht eine stabile zweizählige Chelat-Struktur am Cu-Zentrum. Die Verlängerung des Peptids erfolgt aus sterischen Gründen am Aminoterminal, da die Peptidestergruppe zu weit vom Reaktionszentrum entfernt ist. Sterische Hinderung ist auch der Grund für die alleinige Ausbildung von Dipeptiden beim Einsatz von Aminosäureestern mit räumlich anspruchsvolleren Seitenketten (z.B. PheOMe). Verläuft die Peptidbildungsreaktion nach diesem Mechanismus, ist nicht mit einer nennenswerten Racemisierungs-Tendenz zu rechnen. Ob das entstehende Peptid über den Carbonylsauerstoff oder über das Stickstoffatom der neugebildeten Amidgruppe an das Metall-Zentrum gebunden wird, konnte auch durch Auswertung der Infrarot-Spektren nicht eindeutig aufgeklärt werden.



Schema 6: Peptidaufbau ohne Aktivierung der Carbonyl-Funktion

3.3. Aktivierung d. Carboxylat-Funktion durch Lewis-Säuren

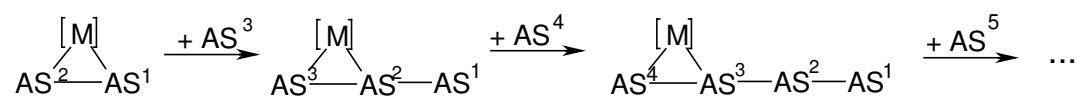
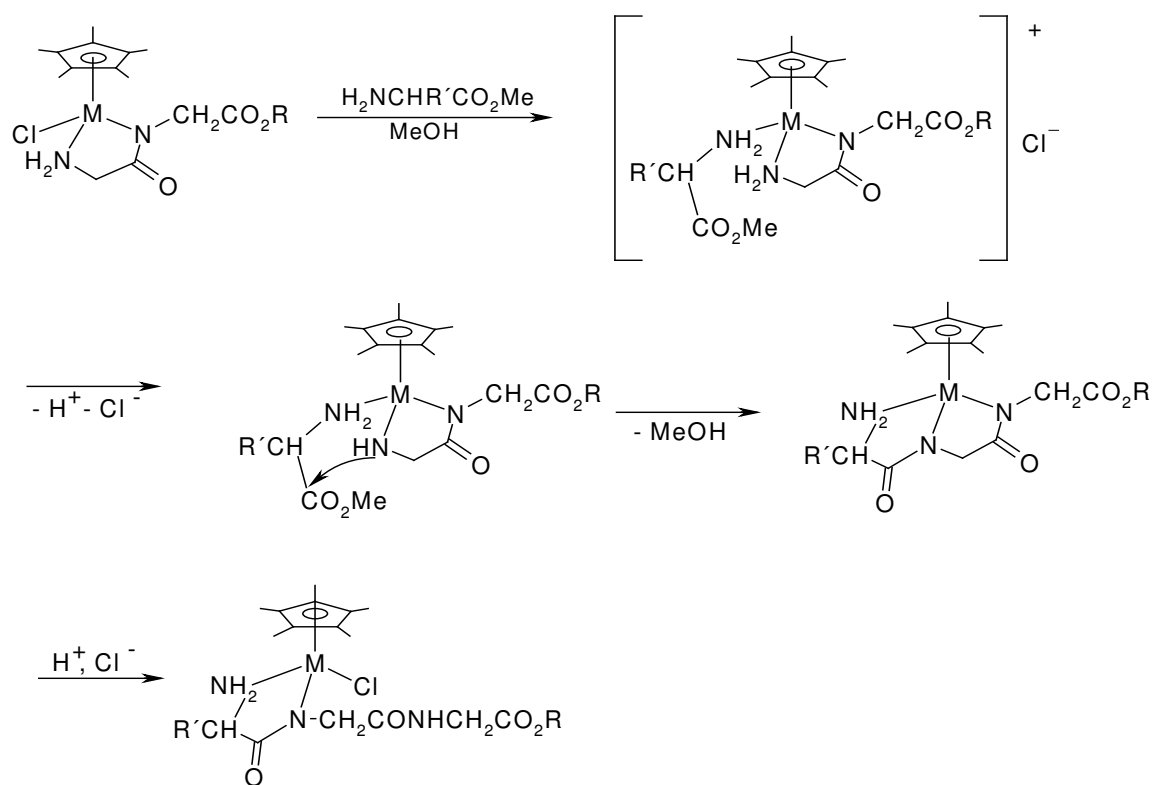
Einen komplementären Ansatz verfolgte die Gruppe um *Kohn*, die über die Aktivierung der Carboxylat-Funktion mit Hilfe von starken Lewis-Säuren berichtete.^[74, 75] In Analogie zu dem Konzept des Einsatzes von aktiven Estern in der Peptidsynthese wurde, anstatt einer elektronenziehenden organischen Gruppe, ein elektronenarmes metallorganisches Komplexfragment eingesetzt. Es eignen sich Ti(IV) und Zr(IV)-Verbindungen und das, 12 Elektronen besitzende, CpTaCl₃-Fragment in besonderer Weise. Das Metall-Zentrum liegt in der hohen Oxidationsstufe fünf vor, und ist durch seinen stark elektronenziehenden Effekt in der Lage die tetraedrische Zwischenstufe einer nukleophilen Substitution zu stabilisieren (*Schema 7*). Die Reaktion verläuft bei -14°C unter Erhalt von guten Ausbeuten (70-90%). Racemisierung tritt nur zu einem Anteil von etwa einem Prozent auf.



Schema 7: Aktivierung der Carboxylat-Gruppe durch ein Komplex-Fragment

3.4. Sequenzspezifische Übergangsmetallkatalysierte Peptidsynthese

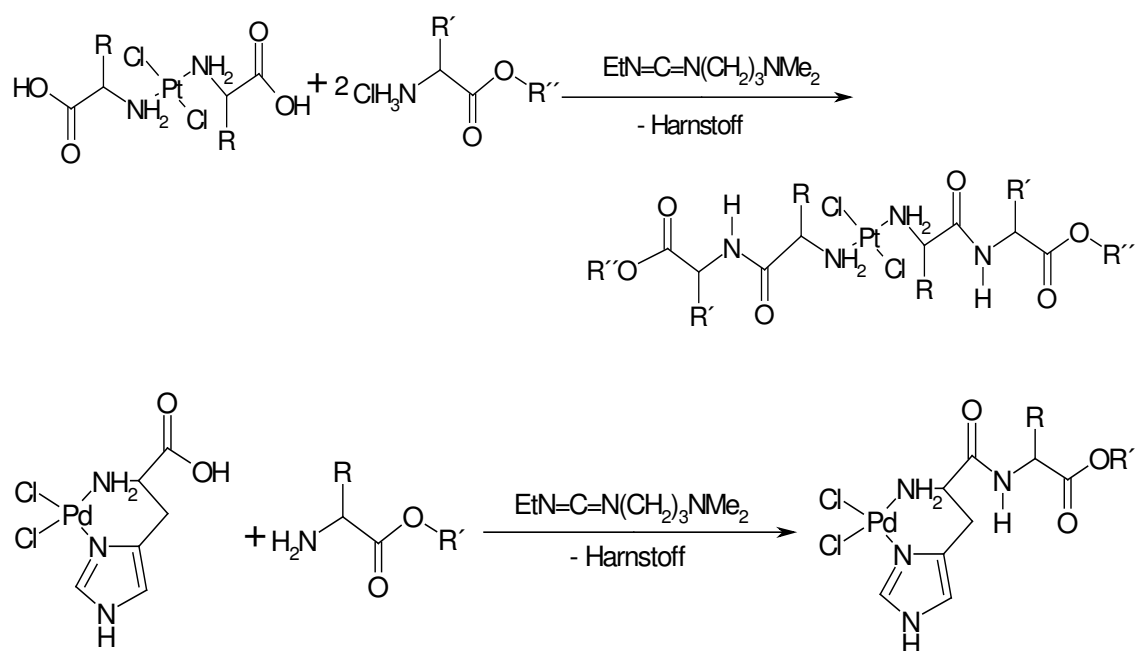
In unserer Arbeitsgruppe konnte unter Verwendung von organometallischen Halbsandwich-Komplexen, die drei *fac*-orientierte Koordinationsstellen besitzen, eine sequenzspezifische Synthese entwickelt werden.^[76] Wählt man ein Dipeptid als organisches Edukt, kann es über den Amino-Terminus und eine deprotonierte Amid-Funktion mit dem Komplex-Fragment verknüpft werden (*Schema 8*). Eine Koordinationsstelle kann in einem Übergangszustand mit einem einzähnig koordinierenden Aminosäureester besetzt werden. Wie auch in dem, von *Terashima* postuliertem Mechanismus, folgt eine Deprotonierung des Peptid-Amino-Terminus zu einem stabilisierten anionischen Amid. Dieses greift die, sich in räumlicher Nähe befindende, Carbonyl-Funktion des Aminosäureesters nukleophil an. Das entstandene Tripeptid ist zwischenzeitlich über den Amino-Terminus und zwei deprotonierte Amid-Funktionen an das Komplex-Fragment gebunden. Folgt die Reprotonierung einer Amid-Funktion, steht erneut eine Koordinationsstelle für die Bindung eines weiteren Aminosäureesters zur Verfügung. Auf diese Weise können Oligopeptide sequenzspezifisch aufgebaut werden. Massenspektroskopisch konnten nach dieser Methode synthetisierte Oligopeptide mit einer Länge bis zu zehn Glycin-Einheiten nachgewiesen werden.^[77] Sukzessive Zugabe der Aminosäureester führt zu der gewünschten Sequenz im Produkt-Peptid.



Schema 8: Sequenzspezifischer Aufbau von Peptiden: postulierter Mechanismus und schem. Darstellung

4. Schutz funktioneller Gruppen durch Metalle

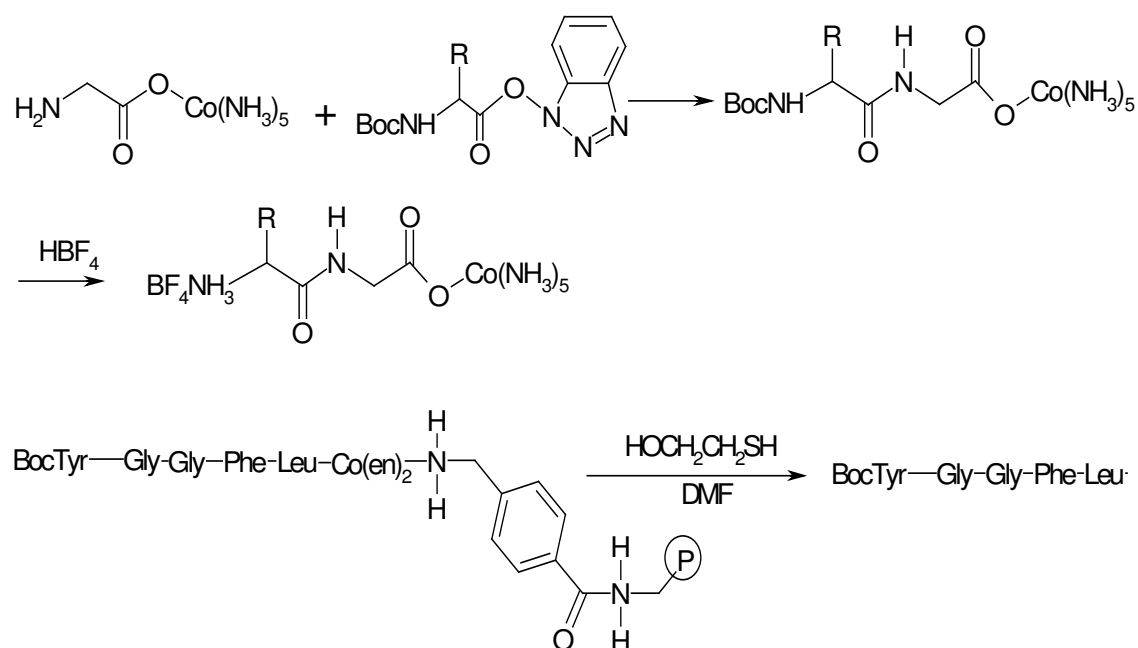
In unserer Arbeitsgruppe konnten *Purucker*, *Bissinger* und *Steiner* Pt(II) und Pd(II) als Aminoschutzgruppen in der Peptidsynthese einsetzen.^[78,79,80] Eine Reihe von Pt-Peptid-Komplexen wurde durch Umsetzungen von *cis*- bzw. *trans*- PtCl₂(NH₂CHRCO₂H)₂ mit den Hydrochloriden von Aminosäureestern erhalten (*Schema 9*). Als Kupplungsreagenz dient das wasserlösliche *N*-Ethyl-*N'*-[3-(dimethylamino)-propyl]carbodiimid (EDC). Für die *cis*-Pt-Komplexe konnte Antitumorwirkung nachgewiesen werden.^[81,82,83,84,85] Auch der Pd(II)-Komplex von HisOH wurde mit verschiedenen Aminosäureestern unter Zugabe des Kupplungsreagenz EDC zum Dipeptid-Komplex umgesetzt (*Schema 9*). Die Metalle können nach der Reaktion am Komplex leicht durch Reduktion aus der Lösung entfernt werden. Verantwortlich für diese Einsatzmöglichkeit der Metalle Pd und Pt ist die große Stabilität der Metall-Stickstoffbindungen.



Schema 9: Pt(II) und Pd(II) schützen Stickstoff-Funktionen

Zum Schutz des *C*-Terminus bei der Synthese von Peptiden setzten *Isied* und Mitarbeiter das Metall-Fragment [(NH₃)₅Co^{III}-] ein.^[86,87,88,89,90] Dieses geht selektiv eine Bindung zur Carboxylat-Gruppe einer α -Aminosäure oder eines Peptids ein, wobei ein stabiler anorganischer Ester entsteht (*Schema 10*). Selbst starke Säuren vermögen diese

Bindung nicht mehr zu hydrolysieren. Der Komplex ist unter den Bedingungen der Peptidsynthese stabil, kann jedoch leicht durch Behandlung mit Na_2S in NaHCO_3 -Lösung, oder mit milden Reduktionsmitteln abgetrennt werden. Der Vorteil der einfachen Einführung und Entfernung der Schutzgruppe wird begleitet von den günstigen physikalischen Eigenschaften des Komplex-Fragments. Farbe sowie dreiwertige Ladung vereinfachen die Reinigung des Peptid-Produkts. Als Weiterentwicklung dieser Schutzgruppentechnik beschreiben *Isied et al.* die Nutzung eines Bis(ethylendiamin)-Kobalt(III)-Fragments als Abstandhalter (spacer) in der Festphasen-Peptidsynthese. Die verbreitete Technik der Kupplung von Boc-Aminosäuren an der festen Phase setzt Benzylester-Bindungen zwischen Polymer und erster Aminosäure ein (*Schema 10*). Diese Bindungen müssen nach Beendigung der Synthese durch starke Säuren wie z.B. HF gebrochen werden. Eine Abspaltung von geschützten Peptiden ist unter diesen Bedingungen naturgemäß nicht möglich. Der Einsatz von Metall-Fragmenten als Spacer kann hier Abhilfe schaffen. Die Abtrennung des geschützten Peptids erfolgt durch Zusatz von Mercaptoethanol.

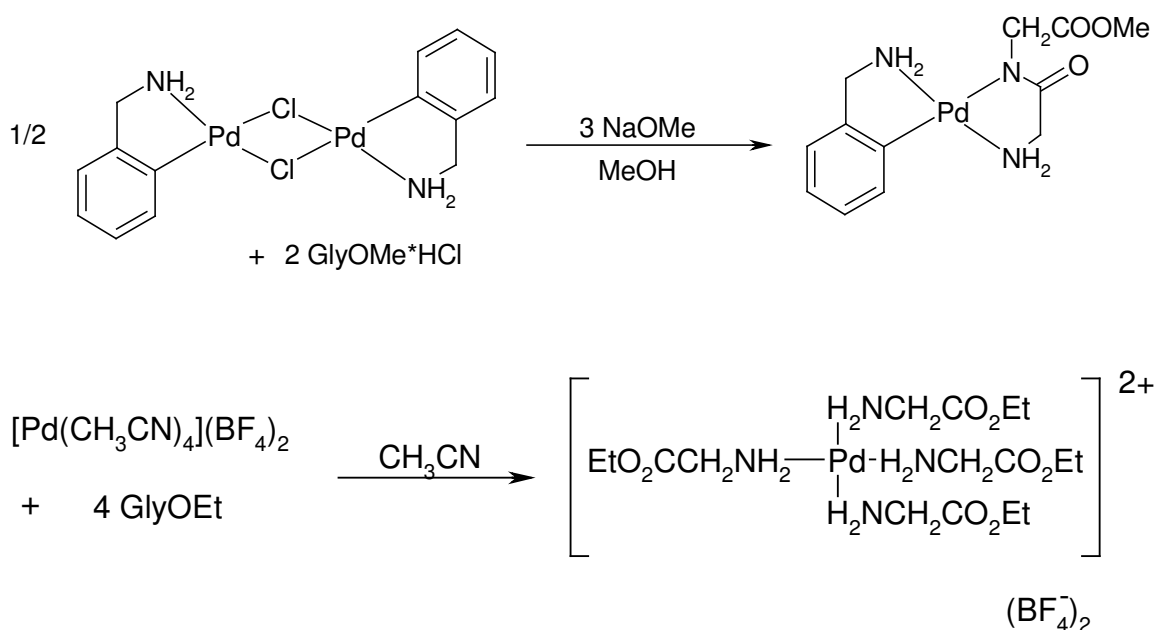


Schema 10: Schutz des C-Term. durch Metall-Fragmente; Metallorg. mod. Festphasen-Peptidsynthese

5. Versuche zur Bildung von Peptiden am Pd(II)-Zentrum

5.1. Hinweise auf katalytische Aktivität

In unserer Arbeitsgruppe setzte *Krämer* die cyclopalladierte, chloroverbrückte Verbindung $\{[C_6H_4CH_2NMe_2(C,N)]-PdCl\}_2$ mit zwei Äquivalenten Glycinmethylester unter stark basischen Bedingungen um^[91] und erhielt einen Diglycinester-Komplex (*Schema 11*). Es konnte allerdings nicht ausgeschlossen werden, daß der Dipeptidester in Lösung entsteht, und von dem Komplex lediglich abgefangen wird. Durch weitere Zugabe von Glycinester in Gegenwart von NEt_3 oder Na_2CO_3 nach dem Muster der Synthese am Halbsandwich-Komplex läßt sich der Diglycinester nicht weiter verlängern. Der Einsatz von Alaninester führte zu keinem Peptidaufbau.



Schema 11: Peptidbildung am Metall-Zentrum einer cyclopalladierten Verbindung; keine eindeutige Peptidbildung am homoleptischen Pd(II)-Aminosäureester-Komplex

Einen weiteren Hinweis auf die mögliche katalytische Aktivität des Pd(II)-Zentrums lieferte die Arbeit von *Maurus* aus unserem Arbeitskreis.^[92] Als Ausgangsverbindungen wurden hier die Komplexe $[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2$ und $[(Ph_2PCH_2CH_2PPh_2)Pd(OH_2)_2](CF_3SO_3)_2$ eingesetzt. Letzterer Komplex ist ein

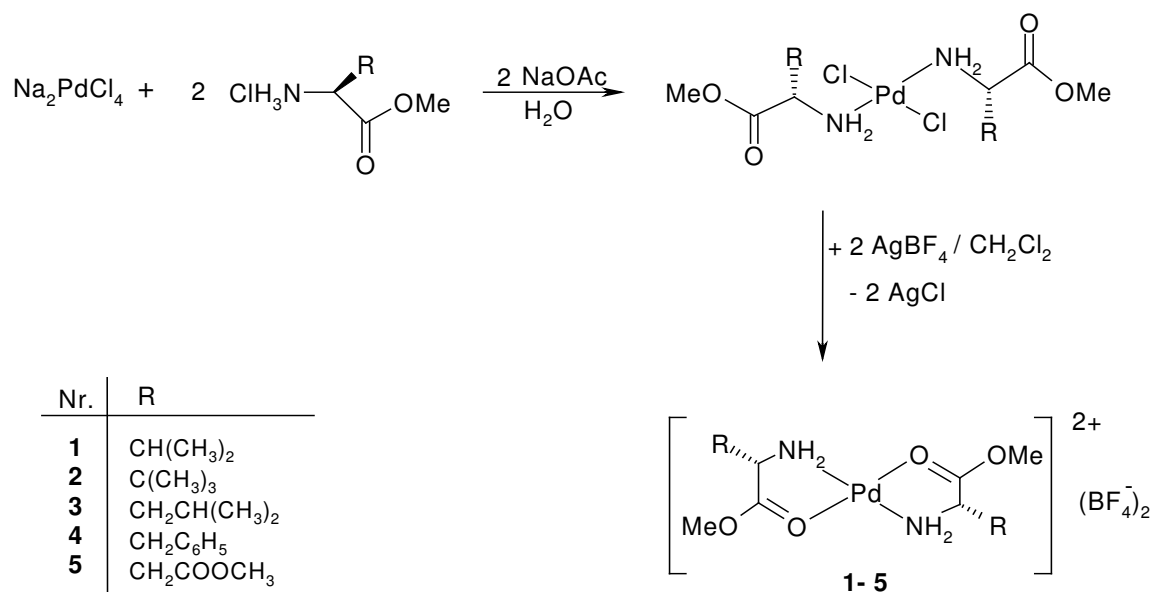
effektiver Katalysator für die Methanolyse von Silanen, die Hydrierung von Olefinen, als auch die Acetalisierung von Aldehyden und Ketonen. Die Umsetzungen mit Glycinethylester ergaben ein Produkt, dessen ^{31}P -NMR-Daten mit denen eines Diglycinethylester-Chelat-Komplexes übereinstimmen. Bei der Reaktion von $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ konnte ein Komplex mit vier, über Amino-Gruppen koordinierte, Aminosäureester erhalten werden (*Schema 11*). Ein analoger Platinkomplex wurde von *Volshtein* beschrieben.^[93] Auch ein achtfacher Überschuß an Glycinethylester führte mit diesem Edukt-Komplex zu keinen definierten Verbindungen. Nach Abspaltung des Metallions als Palladium(0) mit Hilfe von Wasserstoff, konnte Diglycinethylester spektroskopisch nachgewiesen werden. Bei der Umsetzung von GlyOEt mit einem Dipeptid-Chelat-Komplex in Anwesenheit von NaOMe konnte ein Tripeptid-Komplex als Hauptkomponente in einem Produktgemisch ermittelt werden.

5.2. Schutz der Amino-Funktion und Aktivierung der Ester-Gruppe

Die Versuche von *Maurus* zielten auf einen Peptidaufbau nach dem von *Terashima* et al. diskutierten Mechanismus in *Schema 6*. Das Metall-Zentrum dient als Templat, das ein intermediär durch Deprotonierung gebildetes Amid in räumliche Nähe zur nicht aktivierten Ester-Funktion bringt. Auch die Peptidbildung am Halbsandwich-Komplex verläuft vermutlich nach diesem Muster (*Schema 8*). Einen neuen Ansatz auf dem Weg zur Peptidbildung am Pd(II)-Zentrum könnte eine Reaktion nach dem von *Collman* und *Buckingham* bewiesenen Reaktionsweg bieten (*Schemata 4 u. 5*). Diese elegante Methode arbeitet unter Schutz der Amino-Funktion mit der Aktivierung der Ester-Funktion durch Koordination der Carbonyl-Gruppe am Metall-Zentrum. Durch die Lewis-Acidität des Ions wird die C=O-Funktion polarisiert, und macht die Ester-Gruppe somit einer nukleophilen Substitution zugänglicher. Als Nukleophil dient beim Peptidaufbau die Aminogruppe eines weiteren Aminosäureesters. Der Nachteil dieser Methode ist die erhöhte Racemisierungs-Tendenz an dem koordinierten Aminosäureester aufgrund der durch den Elektronenzug ausgelösten erhöhten C,H-Acidität am α -C-Atom. Der erste Schritt in Richtung auf die Verwirklichung dieses Konzeptes am Palladium(II)-Zentrum ist die Charakterisierung eines *N,O*-Chelates eines Aminosäureesters mit koordinierter Ester-Carbonyl-Funktion.

5.2.1 Darstellung

Als einfachste Edukte bieten sich die in unserem Arbeitskreis von *U. Taubald* erstmals dargestellten, Pd(II)-Aminosäureester-Komplexe an.^[94] Diese sind durch die Umsetzung von Na_2PdCl_4 mit dem jeweiligen Aminosäureesterhydrochlorid unter Zusatz von Natrium-Acetat als Base in dest. Wasser leicht zugänglich (*Schema 12*). Die Komplexe von Aminosäureestern mit stärker hydrophoben Seitenketten (ab Valin: $\text{R} = \text{iPr}$) weisen ein schlechtes Lösungsverhalten in Wasser, dafür aber ein sehr gutes in Dichlormethan auf. Trocknet man diese Edukt-Komplexe sorgsam im HV, kann man Wasser fast gänzlich ausschließen. Werden jetzt die Chlorid-Liganden aus dem Komplex durch Umsetzung mit AgBF_4 -Salz entfernt, besetzen die Carbonyl-Sauerstoff-Atome die frei gewordenen Koordinationsstellen. Wichtig ist, daß die Reaktion in einem nicht koordinierenden Lösungsmittel durchgeführt wird. Es eignet sich Dichlormethan, jedoch nicht Aceton, Methanol oder Acetonitril.



Schema 12: Darstellung der kationischen carbonyl-kooordinierten Verbindungen **1-5**

Die kationischen Komplexe **1-5** zeichnen sich durch eine außerordentlich große Empfindlichkeit gegen Feuchtigkeit der Luft aus. Außerhalb der trockenen Schutzgas-Atmosphäre zerfließen sie aufgrund ihrer starken Hygroskopie augenblicklich. Spektroskopische Untersuchungen sind nur unter Einsatz der strengsten Schutzgas-Technik möglich.

5.2.2 Spektroskopische Untersuchungen

Die **IR-Spektroskopie** liefert den zuverlässigen Beweis für die Koordination der Ester-C=O-Gruppe am Metall-Zentrum. Die charakteristische Verschiebung der Absorptions-Banden von Ester-Carbonyl-Gruppen in Richtung niedrigerer Wellenzahlen in Komplexen von Aminosäureestern mit verschiedenen Metallen wurde von *Springer* und *Curran* beschrieben.^[95] Den größten Effekt in Komplexen mit der Zusammensetzung 2:1 (Aminosäureester : Metall-Ion) zeigte Ni(II) als Metall-Zentrum. Die Verschiebung beträgt 55 cm^{-1} und resultiert aus der Bildung von oktaedrischen Chelat-Komplexen mit Chlorid-Ionen als zusätzlichen Liganden. Die Koordination der Carbonyl-Funktion einer Ester-Gruppe am Pd(II)-Zentrum konnte in unserer Arbeitsgruppe anhand der Verschiebung der Absorptionsbande zu kleineren Wellenzahlen belegt werden.^[96] Koordinierte Carbonyl-Funktionen cyclopalladierter Komplexe von Schiffbasen der α -Aminosäureester zeigen Absorptions-Banden bei 1645 cm^{-1} bis 1650 cm^{-1} . Die Verbindungen **1-5** weisen stärkere Verschiebungen (bis auf 1604 cm^{-1}) auf, da hier am Metall-Zentrum keine weiteren Liganden als Elektronen-Donoren wirken können (*Tabelle 1*). Aus dem starken Elektronen-Mangel erklärt sich auch die extreme Empfindlichkeit der Verbindungen gegenüber Luftfeuchtigkeit. Am Beispiel von Verbindung **2** wurde IR-spektroskopisch die Zersetzung verfolgt, die beim Aussetzen einer Probe an die Luft erfolgt. Wie aus *Abb. 3* zu ersehen ist, steigt die Intensität der „freien“ Ester-Bande bei 1730 cm^{-1} schon nach kurzer Zeit deutlich an.

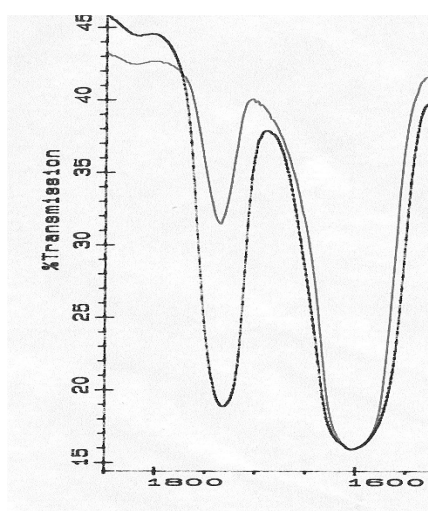


Abb. 3: Vergleich der IR-Spektren von **2** vor (graue Linie), und nach (schw. Linie) dem Aussetzen an Luft; x-Achse: Wellenzahlen (cm^{-1})

Verbindung **2** zeichnet sich im Vergleich mit den Komplexen anderer Aminosäureester durch die größte Stabilität aus, so daß hier noch die starke Absorption der koordinierten Esterfunktion bei 1604 cm^{-1} zu erkennen ist. Sorgfältiges Behandeln der Verbindungen unter trockenem Schutzgas ermöglicht die Aufnahme von Spektren, in denen die Absorptions-Bande der „freien“ Ester-Funktion ($\approx 1730\text{ cm}^{-1}$) vollständig zugunsten der Absorption der koordinierten ausgelöscht ist. Für die carbonyl-koordinierte Verbindung **IV** des Pt(II) (siehe *Abb. 4*) gibt *Venanzi* als IR-Absorptions-Banden der koordinierten Ester-Funktion zwei Wellenzahlen an:^[97] 1710 cm^{-1} und 1605 cm^{-1} . Die Bande mit der höheren Wellenzahl geht vermutlich auf ein nicht einheitliches Produkt zurück, in dem noch Anteile einer Verbindung mit nicht koordinierter Ester-Gruppe im Produktgemisch enthalten sind. Charakteristisch für die Verbindungen **1-5** ist auch die starke Schwingungsbande des freien Anions BF_4^- bei Wellenzahlen von $1015\text{-}1090\text{ cm}^{-1}$. Komplexe von kationischen Re-Carbonyl-Fragmenten mit koordiniertem BF_4^- weisen aufgrund von Symmetrie-Erniedrigung eine Aufspaltung in vier BF-Schwingungsbanden auf, von denen gelegentlich nur drei zu beobachten sind.^[98,99,100]

Tabelle 1: Spektroskopische Daten

Verbindung	Aminosäure-methylester	Rest	$\nu\text{ C=O}$ koordiniert (cm^{-1})	$^{13}\text{C-NMR C}_q$ (ppm)
1	Valin	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1610	189.3
2	<i>tert</i> -Leucin	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1604	189.5
3	Leucin	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1615	189.9
4	Phenylalanin	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1609	169.1
5	Asparaginsäure	$\text{CH}_2\text{COOCH}_3$	1624	170.8

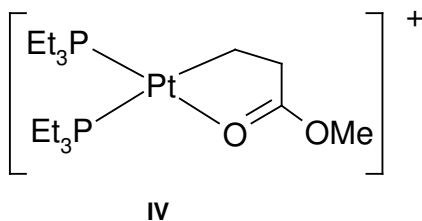


Abb. 4: *Venanzi* beschrieb ebenfalls eine carbonyl-koordinierte Verbindung

Im ^{13}C -Spektrum sind die stark zum tiefen Feld verschobene Signale der quartären Kohlenstoffatome der koordinierten Ester-Funktionen zu beobachten. Der von *U. Taubald* erstmals dargestellte Komplex $[\text{PdCl}_2(\text{LeuOEt})_2]$ ohne koordinierter Ester-Funktion erzeugt ein C_q -Signal bei 172.7 ppm.^[101] Das analoge Signal der Verbindung **3** (*Abb. 5*) erscheint bei deutlich tieferem Feld (189.9 ppm). Aufgrund der langen Meßzeit für diese Spektren ist diese Verschiebung nur für die stabileren Komplexe **1-3** zu beobachten. Die Verbindungen **4** und **5** zersetzen sich während der Nachtmessungen, so daß nur die Signale der unkoordinierten Ester zu beobachten sind.

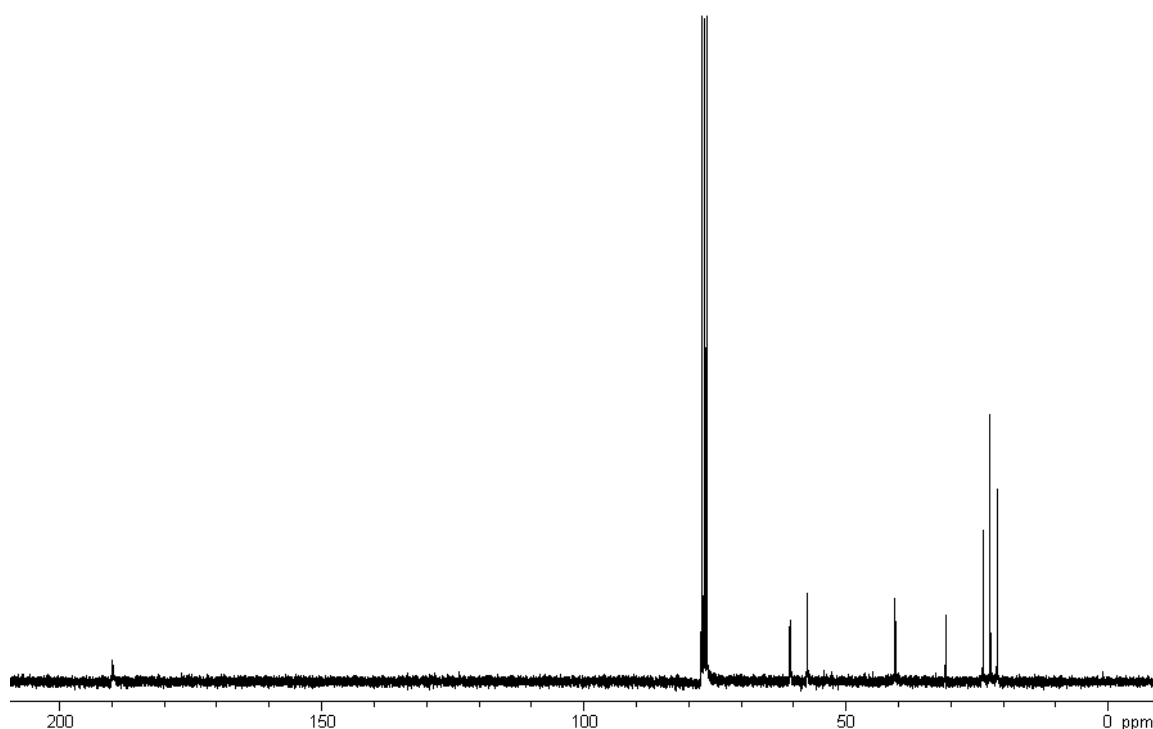
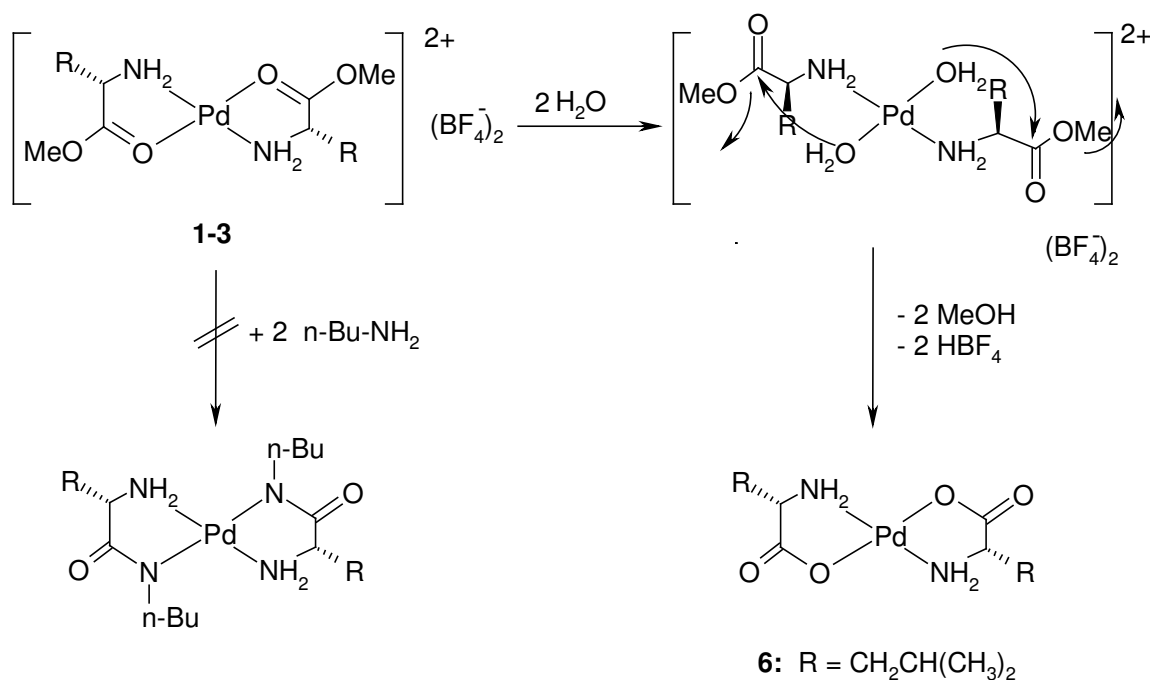


Abbildung 5: ^{13}C -NMR-Spektrum (68 MHz, CDCl_3) von **3** mit charakteristischem, zum tiefen Feld verschobenen, C_q -Signal bei 189.9 ppm

5.2.3 Folgereaktionen

Die starke Hygroskopie der Verbindungen **1-5** und die damit verbundene Aufnahme von Wasser führt zu der IR-spektroskopisch nachweisbaren Aufhebung der Koordination der $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe der Ester-Funktion. Die offenen Koordinationstellen am Pd-Zentrum von Verbindung **2** werden im Zuge dieser Reaktion von H_2O -Molekülen aus der Luftfeuchtigkeit besetzt (*Schema 13*). Im IR-Spektrum dieses ersten Hydrolyse-Produkts, überlagern die breiten Absorptionsbanden der OH-Schwingungen nunmehr

die vormals scharfen Banden der NH-Schwingungen im Bereich von 3150-3590 cm^{-1} . Setzt man Verbindung **3**, anstatt sie der langsamen Hydrolyse an der Luft auszusetzen, mit einem Überschuß an Wasser um, erhält man direkt die farblose Verbindung **6** (Schema 13). Die aktivierte Ester-Funktion wird hydrolysiert, und die entstandene Carboxylat-Gruppe koordiniert am Metall-Zentrum unter Ausbildung eines neuen *N,O*-Chelats. Im Infrarot-Spektrum von Verbindung **6** ist weder die Absorptionsbande der freien Ester-Gruppe (1730 cm^{-1}), noch die Bande bei 1615 cm^{-1} (koordinierte Funktion) vorhanden. Stattdessen ist die Absorptionsbande einer koordinierten Carboxylat-Funktion (1646 cm^{-1}) zu erkennen. Verbindung **6** konnte von *U. Taubald* auf direktem Wege unter Umsatz von einem Überschuß an Aminosäure mit Na_2PdCl_4 erhalten werden.^[102]



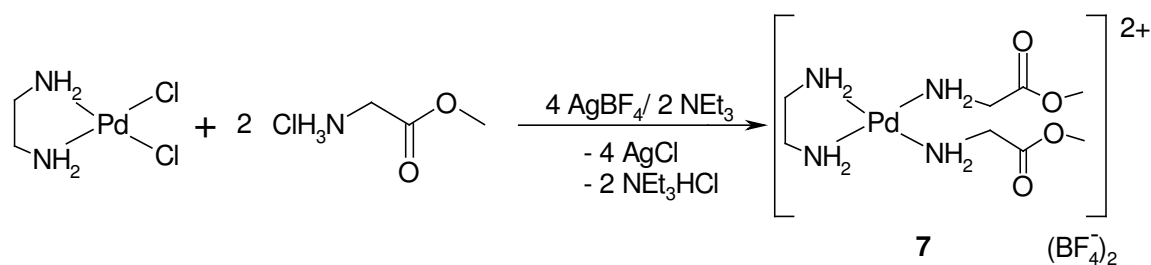
Schema 13: Mechanismus der Hydrolyse von Aminosäureestern am Pd(II)-Zentrum; Reaktion von **2** mit Wassermolekülen aus der Luftfeuchtigkeit führt zu einem ersten intermediären Hydrolyseprodukt; Reaktion von **3** mit einem Überschuß an Wasser ergibt **6**; **1** reagiert nicht mit *n*-Butylamin

Ob die Peptidbildung nach dem selben Muster abläuft, sollte durch Umsatz der Verbindung **1** mit *n*-Butylamin aufgeklärt werden (Schema 13). *n*-Butylamin als Reaktionspartner für den aktivierten Komplex ermöglicht eine aussagekräftige infrarotspektroskopische Untersuchung der CH_2Cl_2 -Reaktionslösung. Welche Reaktion

abläuft, ist sofort aus den Absorptionsbanden im Carbonyl-Bereich ablesbar. Im Fall der Peptidbildung sollten die Ester-Banden zugunsten der Bande einer Amid-C=O-Gruppe ausgelöscht werden. Da kein weiterer Aminosäureester zugegeben wurde, in Lösung aber die charakteristische IR-Bande bei $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$ detektiert wird, kann eine Amidbildung ausgeschlossen werden. Das zugegebene Amin verdrängt daher die C=O-Gruppe aus ihrer Koordination am Palladium(II)-Zentrum, ohne mit der Ester-Funktion nach dem von *Buckingham* und *Collman* für das Cobalt(III)-Ion postulierten Mechanismus zu reagieren (*Schemata 4 u. 5*).

5.2.4 Mechanismus

Aufgrund der nachgewiesenen Verdrängung der C=O-Gruppe der Ester-Funktion aus der Koordination am Metall-Zentrum durch aus der Luft aufgenommene Wassermoleküle, liegt die Vermutung nahe, daß auch die Hydrolyse der Ester-Funktion über eine Zwischenstufe (*Schema 13*) verläuft. Im Zuge der Untersuchung der Hydrolyse von Peptiden an Pd-Zentren hielten auch *Kostic* und Mitarbeiter einen ähnlichen Mechanismus, der einen internen Angriff eines koordinierten H_2O -Moleküls beinhaltet, für wahrscheinlich (*Schema 3*). Ein externer Angriff auf eine durch Koordination aktivierte Amid-Bindung konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden. Daß die Amidbildung aus den Verbindungen **1-5** nicht nachgewiesen werden konnte, ist ein weiterer Hinweis auf einen Mechanismus, der einen internen Angriff eines koordinierten Nukleophils einschließt (*Schema 13*). Ein Palladium(II)-Komplex mit vier, über Amino-Gruppen koordinierten, Liganden könnte so stabil sein, daß eine sich anschließende Reaktion ausbleibt.



Schema 14: Synthese von Verbindung **7** ohne nachfolgende Peptidbildung

Die Peptidbildung müßte dann ähnlich dem von *Terashima* et al. für den Aufbau am Cu(II)-Zentrum vorgeschlagenen Mechanismus ablaufen. Um dieses Prinzip des internen Angriffs einer deprotonierten Aminogruppe auf die Ester-Funktion am Pd(II) nachzuvollziehen, wurden Versuche mit [Pd(en)Cl₂] als Edukt-Komplex unternommen. Die Peptidbildung sollte beim Umsatz von diesem *cis*-Pd(II)-Komplex mit Glycinester-Hydrochlorid unter Entfernung der Chlorid-Liganden (Fällung mit AgBF₄) und Zugabe von Base in Gang kommen. Beobachtet wurde hier jedoch lediglich die Bildung von Verbindung **7**, die auch nach einer Reaktionszeit von 2d bei Raumtemperatur nicht weiter umgesetzt wurde (*Schema 14*). Der Einsatz einer stärkeren Base (NaOMe), oder die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 65°C in MeOH, erbrachten lediglich die Zersetzung von **7** unter Abscheidung von Pd(0).

5.2.5 Diskussion

Die Hinweise auf Peptidbildung am Pd(II)-Zentrum, die in unserer Arbeitsgruppe von *Maurus* und *Krämer* erhalten wurden, konnten in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Gestützt wird dieses Ergebnis von Studien der Gruppe um *Terashima*, bei denen verschiedenste Metallsalze auf Katalyse-Aktivität gegenüber der Peptidbildung aus freiem Glycinester getestet wurden. Im Fall des PdCl₂ wurde keine Ausbeute erzielt.^[103] Andererseits erfolgt die von *K. Haas* in unserer Arbeitsgruppe gefundene Bildung von Cyclotetrapeptiden mit Hilfe von Na₂PdCl₄ in guten Ausbeuten.^[104] Schließlich ist auch die Hydrolyse von Amidbindungen am Pd(II)-Ion, wie von *Kostic* et al. gezeigt werden konnte (*Schema 3*), sowie die Hydrolyse von Aminosäureestern (*Schema 13*) möglich. Diese Reaktionen stellen die Umkehrung der Peptidbildungsreaktion dar, die daher unter veränderten Rahmenbedingungen zugänglich sein sollte. Abschließend kann aus diesen widersprüchlichen Erkenntnissen kein eindeutiges Fazit zur Peptidbildung am Pd(II) gezogen werden. Die Hydrolyse am Pd(II)-Zentrum läuft jedenfalls auf dem Wege des internen Angriffs eines koordinierten Nukleophils auf eine nicht aktivierte Ester-Funktion ab.

6. Katalytische Peptidbildung mit Hilfe starker Lewis-Säuren im protischen und aprotischen Medium

6.1. Grundlegende Arbeiten

Ausgehend von der Erkenntnis, daß Cu(II)-Ionen die Peptidbildung im alkoholischen Medium begünstigen, weiteten *Terashima* et al. ihre Studien auf dem Gebiet der Peptidbildung in verschiedene Richtungen aus.^[105,106,107]

In der ersten Testreihe, unter Einsatz von CuCl₂ als Katalysator, wurde bei konstanter Metallsalzmenge die Konzentration des Aminosäureesters H-Gly-OEt erhöht. Als Lösungsmittel diente wasserfreies Ethanol, die Deprotonierung des Aminosäureester-Hydrochlorids erfolgte mit einer äquimolaren Menge an NEt₃. Die Peptidester wurden nach Abtrennung der Metallionen durch H₂S, mit der Benzyloxycarbonyl-(Z)-Schutzgruppe derivatisiert. Aufgetrennt wurde das Reaktionsgemische mit Hilfe der Säulenchromatographie. Wurde der Überschuß an H-Gly-OEt erhöht, so stieg die Ausbeute an Peptidester der höheren Molekulargewichte (*Tabelle 2*).

Tabelle 2: Variation des molaren Verhältnisses (*bez. auf eingesetztes H-GlyOEt) nach *Terashima* et al.

	CuCl ₂	H-GlyOEt	Reaktionszeit (h)	Ausbeute		Peptidester (%)*
	Molares	Verhältnis		Z-(Gly) ₂ OEt	Z-(Gly) ₃ -OEt	
1	1	6	3	41.3	14.3	Spuren
2	1	12	3	28.1	22.7	2.7
3	1	16	66	17.9	16.7	11.2

Die Solvens-Effekte wurden in einer weiteren Versuchsreihe aufgeklärt, in der nur die Lösungsmittel variiert wurden. Die Standard-Bedingungen beinhalteten ein Verhältnis 6:1 von H-Gly-OEt zu CuCl₂ bei einer Reaktionszeit von 3h. *Tabelle 3* gibt die ermittelten Peptid-Ausbeuten wieder. Die Ausbeute an erhaltenem Peptidester korreliert gut mit der Löslichkeit von CuCl₂ in dem jeweiligen Lösungsmittel. Je besser die Löslichkeit des Salzes, desto höher fallen die Ausbeuten aus.

Die Variation der Ester-Gruppen von Methyl-Ester über Ethyl-, Benzyl- zu iso-Propyl-Estern von Glycin ergab eine bessere Peptidbildung für die sterisch weniger anspruchsvollen Gruppen (Me- und Ethyl-Ester). Beim Einsatz verschiedener Kupfer(II)-Salze erzielte das Chlorid-Salz die höchsten Ausbeuten, gefolgt von Sulfat- und Acetat-Salz. CuO ist unlöslich in EtOH, und erbrachte nur geringe Ausbeuten an Diglycinester. Die Ausbildung eines besonders stabilen Chelat-Komplexes mit einem fünfgliedrigen Ring durch α -Aminosäuren mit den Metall-Zentren erklärt die besseren Ausbeuten dieser Aminosäuren gegenüber ihren β - und γ -Analogen. Die guten Ausbeuten, die Terashima et al. mit dem Cu(II)-Ionen im wasserfreien Lösungsmittel Ethanol erzielten, konnten auch durch den Einsatz weiterer zum Teil stärker lewis-saurer Metall-Zentren (wie z.B. Al(III)) nicht verbessert werden.

Tabelle 3 : Solvens-Effekte (*bezogen auf die Menge an eingesetztem H-Gly-OEt) nach *Terashima* et al.

Lauf	Lösungsmittel	Ausbeute an gebildetem Peptidester (%)*		
		Z-(Gly) ₂ -OEt	Z-(Gly) ₃ -OEt	Z-(Gly) ₄ -OEt
1	EtOH	41.3	14.3	Spuren
2	DMF	35.0	12.0	Spuren
3	CHCl ₃	28.0	8.0	Spuren
4	DMSO	22.6	6.8	-
5	THF	15.9	4.7	-
6	C ₆ H ₆	2.0	-	-

Die in *Tabelle 4* zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, daß auch Cu(I)- wie auch Mg(II), Al(III), Ni(II) und Sn(IV)-Ionen die Bildung von Peptiden aus Glycinester bei Raumtemperatur in Ethanol begünstigen. Die erzielten Ausbeuten sind jedoch, bis auf Cu(I), nicht einmal halb so hoch wie die mit Cu(II)-Salzen erhaltenen. Das Verhältnis Metallsalz : Glycinesterhydrochlorid : NEt₃ betrug in allen Fällen 1:6:6. Die Reaktionen wurden in wasserfreiem Ethanol bei Raumtemperatur durchgeführt. Die unterschiedlichen Eigenschaften der Metallsalze erforderten eine jeweils angepaßte Aufarbeitung. Die Inaktivität der Metallsalze ZnCl₂ und PdCl₂ erklären *Terashima* et al. mit der Bildung der Bis-(Aminosäure)-Komplexe Zn(GlyOEt)₂Cl₂ und Pd(GlyOEt)₂Cl₂, die in hohen Ausbeuten gewonnen werden konnten. Au(III), Hg(I) und Hg(II) wurden unter

den Reaktionsbedingungen zum Metall reduziert, und zeigten daher keine Katalyse-Aktivität.

Tabelle 4 : Peptidbildung unter Verwendung unterschiedlicher Metallsalze in wasserfreiem Ethanol (*bezogen auf die Menge an eingesetztem H-Gly-OEt) nach *Terashima et al.*

Metallchloride	Reaktionszeit (h)	Ausbeute an gebildetem		Gesamt
		Z-(Gly) ₂ -OEt	Peptidester (%)* Z-(Gly) ₃ -OEt	
MgCl ₂	3	16.8	6.8	23.6
AlCl ₃	3	15.0	6.3	21.3
CrCl ₃	240	9.1	9.7	18.8
MnCl ₂	3	8.6	2.3	10.9
FeCl ₂	240	11.3	12.0	23.3
FeCl ₃	3	10.9	10.8	21.7
CoCl ₂	3	9.5	2.8	12.3
NiCl ₂	24	14.5	0.9	15.4
CuCl	3	35.8	10.8	46.6
CuCl ₂	3	43.3	12.5	55.8
ZnCl ₂	48	-	-	
PdCl ₂	18	-	-	
SnCl ₄	4	11.8	12.0	23.8
HAuCl ₄	3	-	-	
HgCl	120	-	-	
HgCl ₂	24	-	-	
PbCl ₂	48	-	-	

6.2. Fortentwicklung des Konzepts

6.2.1 Trends in der katalytischen Aktivität

Die Untersuchungen der Gruppe um *Terashima* im Hinblick auf die unterschiedlichen Aktivität verschiedener Metallsalze in der Peptidbildung stellen einen guten Ausgangspunkt für weitergehende Studien auf diesem Gebiet dar. Wünschenswert wäre vor allem die Aufdeckung der zugrundeliegenden Trends im Periodensystem. Sie wären der Schlüssel zur nützlichen Vorhersagbarkeit katalytischer Aktivität. Um diesem Ziel näher zu rücken, untersuchte ich eine Anzahl weiterer Metall-Ionen zunächst unter identischen Bedingungen wie *Terashima* et al., um später nützlich erscheinende Abwandlungen vorzunehmen. *Terashima* und Mitarbeiter untersuchten mit wenigen Ausnahmen zwei- und einwertige Metallionen. Nach unseren Vorstellungen sollte jedoch der erste, und wichtigste Trend in Bezug auf steigende Peptidausbeuten die Ladung der Ionen betreffen.

Je höher die Ladung, desto höher

1. die Fähigkeit Carbonyl-Funktionen der Ester-Gruppen zu polarisieren, und damit zu aktivieren (*Schemata 4 u. 5*).
2. die Fähigkeit, die negative Ladung an der deprotonierten Aminogruppe zu stabilisieren (*Schema 6*).

Folgerichtig war es sinnvoll, zur verstärkten Untersuchung drei- und höherwertiger Metallionen voranzuschreiten. Als von *Terashima* et al. noch nicht in Betracht gezogene dreiwertige Spezies kommen beispielsweise die, neuerdings als potente Katalysatoren etablierten, Metallionen der Seltenen Erdgruppe^[108,109] in Frage. Als noch wirkungsvollere Katalysatoren könnten vierwertige (Zr^{4+}), fünfwertige (Ta^{5+} , V^{5+}), sechswertige (Mo^{6+} , Cr^{6+}), und schließlich siebenwertige (Re^{7+}) Metallionen reüssieren.

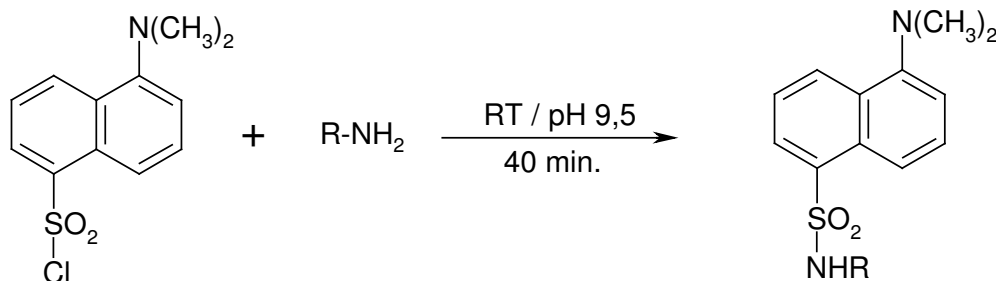
Als nächst wichtiger Parameter muß bei identischer Ladung der effektive Ionenradius^[110, 111] in die Betrachtung mit einbezogen werden. Je kleiner der effektive Ionenradius, desto höher ist das Verhältnis Z/r , und damit der „Härte“-Grad im Lewis-Säure-Base-Konzept von *Pearson*.

Schließlich sollten Solvenseffekte in Betracht gezogen werden, denn je stärker Lewis-acid die getesteten Ionen werden, desto problematischer wird der, von *Terashima* et al. favorisierte, Einsatz von Ethanol als Standard-Lösungsmittel. *Terashima* et al. untersuchten die Solvens-Effekte auf die katalytische Peptidbildung für die relativ schwache Lewis-Säure Cu(II). Da sich für diesen Fall Ethanol als das bestgeeignete Solvens erwies, wurde es auch bei der Untersuchung der katalytischen Eigenschaften anderer stärkerer Lewis-Säuren eingesetzt. Hierbei kommt es mit starken Lewis-Säuren naturgemäß zur Bildung von Alkoholat-Komplexen unter HCl-Eliminierung, welche die katalytische Aktivität der Metallzentren herabsetzen.

Außerdem erschien es sinnvoll die erfolgreichen Ansätze dieser Arbeiten mit modernen analytischen Methoden auszubauen. *Terashima* et al. setzten zur Auftrennung des entstandenen Peptidgemisches, die heute lediglich in rein qualitativen Arbeiten verwendete Säulen-Chromatographie unter Normaldruck ein. Die Quantifizierung durch Wägung der isolierten Reaktionsprodukte nach dieser, möglicherweise verlustreichen, Chromatographie-Methode führt sicherlich nicht zu der Genauigkeit, die heute mit einer modernen Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie zu erzielen ist.

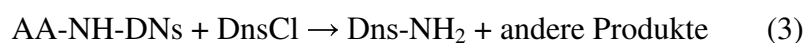
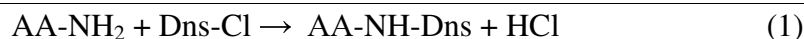
6.2.2 Versuchsbedingungen, Aufarbeitung und Derivatisierung

Die überwiegende Anzahl an Versuchen wurde im aprotischen, inerten und wasserfreien Lösungsmittel CH_2Cl_2 unter Schutzgas-Atmosphäre durchgeführt. Metallsalz und Glycinesterhydrochlorid wurden im Verhältnis 1:6 eingesetzt, um die erhaltenen Ergebnisse direkt mit den Werten von *Terashima* et al. vergleichen zu können (*Schema 16*). Zur Deprotonierung des Hydrochlorids wurde in äquimolarer Menge Triethylamin als Base zugesetzt. Die Reaktionszeit betrug in allen Fällen zwischen 20 und 24 Stunden. Um Solvens-Effekte herauszuarbeiten, wurden einige Versuche im Lösungsmittel Ethanol durchgeführt. Nach Ablauf der Reaktionszeit erfolgte das Entnehmen von jeweils 1ml der Reaktionslösung, und die Vertreibung des Lösungsmittels im Stickstoff-Strom. Der Rückstand wurde in 50 ml LiHCO_3 -Puffer-Lösung (pH = 9,5) aufgenommen. Nach der Abtrennung des Metall-Anteils als Hydroxid, kann eine Probe nach der Dansyl-Methode derivatisiert werden (*Schema 16*). Als organisches Solvens für das Dansylchlorid wurde Acetonitril eingesetzt.^[112]



Dansylchlorid

Schema 16: Formelgleichung des standartisierten Versuchsansatzes; Formelgleichung der Derivatisierung



Schema 17: Formelgleichungen zur Derivatisierung von Aminosäuren^[99]

Während der Derivatisierung spielen drei konkurrierende Reaktionen eine Rolle^[99] (Schema 17). Reaktion (3) kann, wie in mehreren analytischen Arbeiten beschrieben, im Fall einiger Aminosäuren (nicht im Fall der hier untersuchten Glycin- und Oligoglycinester) bei einem zu großen Überschuß (über 20:1) an Dansylchlorid zu einem Ausbeuteverlust führen. Die sorgsame Einstellung des pH-Wertes auf $\text{pH} = 9,5$ ist wichtig, da sowohl die erwünschte Reaktion (1), wie auch die Nebenreaktion (2) durch hohe pH-Werte beschleunigt werden. Glycin liegt schon nach 13 min vollständig derivatisiert vor. Alle anderen Aminosäuren, auch sterisch anspruchsvolle, reagierten mit dem Reagenz nach 35 min in hohen Ausbeuten. Nach Ablauf dieser Zeit wurde die Derivatisierung durch Zugabe von Ethyl- oder Butylamin beendet. Diese Reagenzien vernichten den Überschuß an Dansylchlorid, und gewährleisten, daß die Lagerung der Proben über längere Zeiträume möglich ist, da Reaktion (3) im weiteren Verlauf verhindert wird. Butylamin wurde als Quenching-Reagenz im Fall der Glycin- und Oligoglycinester-Versuche eingesetzt. In der Versuchsreihe mit Phenylalaninester und

seinen Oligomeren als Substrat wurde Ethylamin als weiteres, schnell reagierendes, primäres Amin verwendet. So wird eine Überlappung des Dns-Ethyl-Signals mit den Signalen der Phenylalanin-Derivaten verhindert. Die Existenz des Dns-Ethyl- und Dns-Butyl-Signals zeigte zudem an, daß ein, für die Derivatisierung notwendiger, Überschuß an Dns-Cl in der Reaktionslösung vorhanden war. Des weiteren konnte das Signal in der Chromatographie als Retentionszeit-Referenz verwendet werden.

6.2.3 Chromatographie

Das derivatisierte Produktgemisch wurde durch *Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie* aufgetrennt. Eine C_{18} -Umkehrphase diente als stationäre, ein Acetonitril-Wasser-Gemisch als mobile Phase. Die Elution der Derivate von **1**, **2** und **3** erfolgte mit Hilfe eines Laufmittel-Gradienten (*Tabelle 5*). Das Laufmittel-System bestand zu Anfang der Analyse aus einem 20%igen Acetonitril/Acetat-Puffer-Gemisch dessen Acetonitril-Konzentration in 20 min. linear um 2% pro Minute erhöht wurde. Die Zusammensetzung des anfänglichen Laufmittelgemisches wurde durch Verminderung des Acetonitril-Anteils um 4% in der Minute innerhalb von 10 min. wiederhergestellt. Es schloß sich eine 10 minütige isokratische Phase zur Equilibrierung des Trennsystems an, in deren letzten 5 min der, bis zu diesem Zeitpunkt, konstante Fluß von 1 ml/min linear um 0.2 ml/min vermindert wurde. Die gesamte Analysenzeit betrug 40 min. Die Detektion erfolgte zur bestmöglichen Erfassung der aromatischen Gruppe bei einer Wellenlänge von 254 nm im UV-Bereich. Mit Hilfe von Standard-Lösungen der käuflichen Edukte und Produkte konnten die, im Chromatogramm (*Abb. 6*) enthaltenen, vollständig aufgetrennten, Peaks anhand ihrer charakteristischen Retentionszeiten identifiziert werden. Zusätzlich wurden massenspektroskopische Untersuchungen durchgeführt.

Allgemeiner Teil

Tabelle 5 : Laufmittelsystem

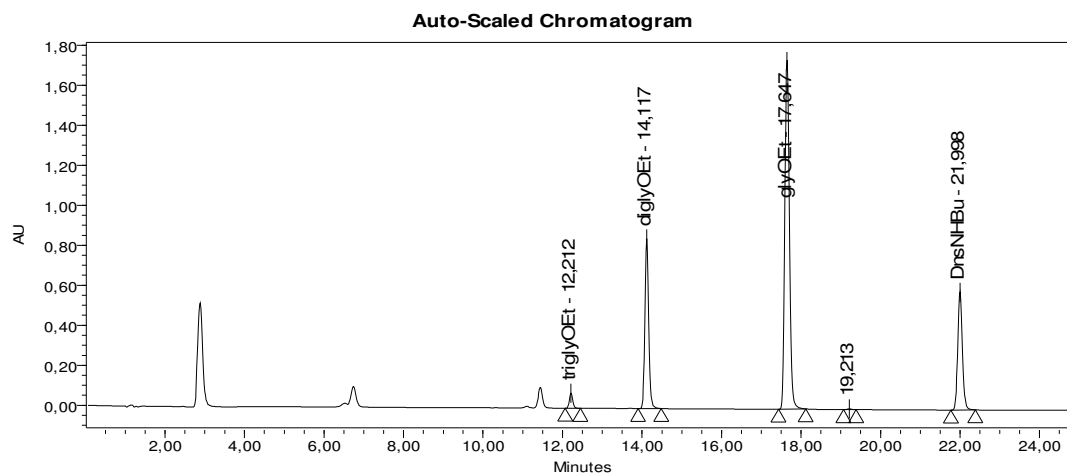
Zeit (min)	Fluß (ml/min)	% Wasser (Acetat-Puffer) pH= 5	% Acetonitril
0	1	80	20
20	1	40	60
30	1	80	20
35	1	80	20
40	0	80	20

Current Date 11.06.01

1 of 1

Sample Information

SampleName	sc-23	Sample Type	Unknown
Vial	1	Date Acquired	27.07.00 18:32:12
Injection	2	Acq Method Set	photo6
Injection Volume	20,00 ul	Processing Method	ext std
Channel	2487Channel 1	Date Processed	04.08.00 13:24:21
Run Time	25,0 Minutes		



Component Results

	Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1	trigly OEt	12,212	459534	76085	0,003	mmol/ml
2	digly OEt	14,117	5715461	844264	0,050	mmol/m
3	gly OEt	17,647	13916012	1744819	0,073	mmol/ml
4	DnsNHBU	21,998	4829635	589560		

Abbildung 6 : Elutionsprofil

6.2.4 Aufstellung der Eichgeraden, Überprüfung der Linearität und Quantifizierung

Zur Überprüfung der Linearität der Meßmethode wurden für jede Standardsubstanz die jeweiligen Flächenwerte von mehreren Konzentrationen gemessen. Die Konzentrationen decken einen Bereich von 70 % - 130 % des Sollwertes ab. Aus diesen Flächenwerten konnte für jede Standardsubstanz eine Eichgerade aufgestellt werden. Die berechneten Regressionskoeffizienten der verschiedenen Eichkurven sind ein Maß für die Anpassungsgenauigkeit von Eichwerten an eine Gerade (*Tabelle 6*). Der Regressionskoeffizient für die Eichkurve des Hauptprodukts DiglyOEt (*Abb. 6*) wurde zu 0,991 bestimmt. Somit kommt die Eichfunktion einer Geraden sehr nahe. Die Werte für das Edukt GlyOEt wurden lediglich zur Kontrolle bestimmt, während TriglyOEt in der überwiegenden Zahl von Ansätzen ein Nebenprodukt mit geringen Ausbeuten bleibt. Mit Hilfe der **Regressionsformel** läßt sich die Menge des gebildeten Produkts berechnen:

$$\text{mmol Substanz} = (\text{Fläche}_{\text{Substanz}} \times \text{Koeffizient} + \text{Verschiebung})$$

Die bestimmten und berechneten Werte der Eichgeraden in *Abbildung 7*, sowie der weiteren Eichgeraden von GlyOEt und TriglyOEt sind im Anhang nachzulesen. Versuche, die besonders gute Ausbeuten erzielten, wurden zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit doppelt durchgeführt. Die Quantifizierung erfolgte nach der Methode des externen Standards. Ein Verdünnungsfaktor mußte nicht in die Berechnung eingehen, da auch Standardlösungen verdünnt wurden.

Tabelle 6: Linearität der Eichgerade

Substanz	Regressions- koeffizient	*Verschiebung x 10 ⁸	x-Koeffizient x 10 ⁶
DiglyOEt	0,990906	-0,1110486	1,175322
TriglyOEt	0,946155	0,2002736	0,7656468
GlyOEt	0,962209	3,680875	1,398912

*y-Achsenabschnitt, der aus der Darstellung der Meßpunkte als Regressionsgerade resultiert

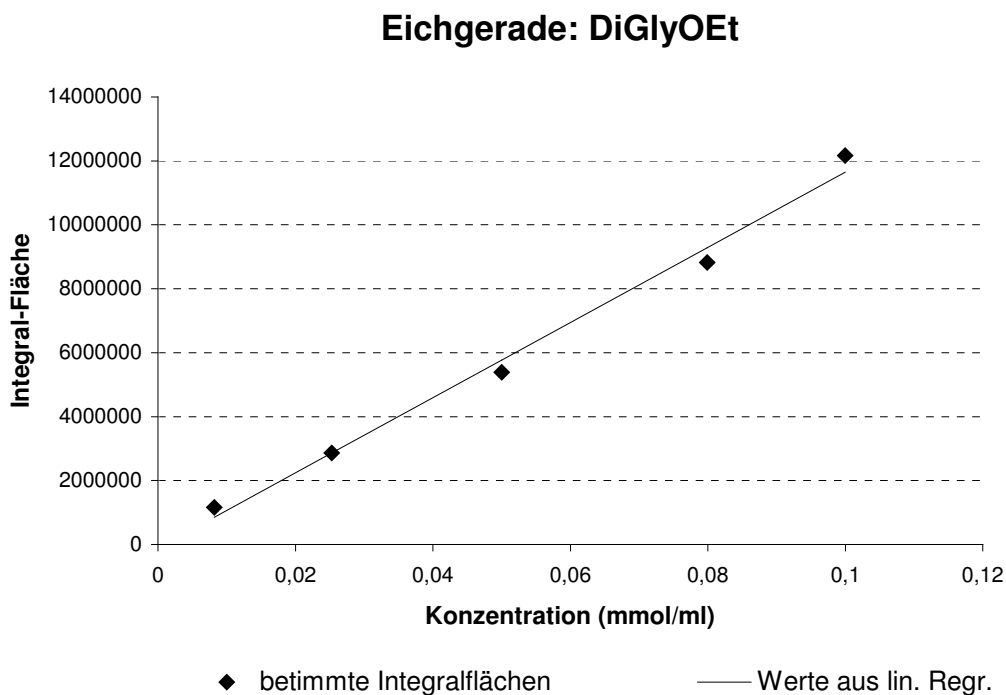


Abbildung 7: Eichgerade zur Bestimmung der Konzentration von DiGlyOEt in der Probenlösung

6.2.5 Dreiwertige Metallionen

6.2.5.1 Einleitung

Es ist bekannt, daß die Metall-Ionen der Seltenen Erdgruppe verschiedene interessante Hydrolyse-Reaktionen katalysieren (*Kapitel 2.1.1 und 2.1.2*). Die große Ähnlichkeit der Vertreter dieser Gruppe im chemischen Verhalten ist für deren schlechte Trennbarkeit verantwortlich. Für einen Trend in den Katalyseeigenschaften der einzelnen Ionen sollte daher nur das **Verhältnis Ladung/Ionenradius** eine bestimmende Rolle spielen.

Die **Ladung** ist für die Seltenen Erd-Metallionen entsprechend ihrer Einordnung in die dritte Gruppe fast durchgängig auf dreifach positiv festgelegt. Nach Abgabe der $5d$ und $6s$ -Elektronen verbleiben die $4f$ -Elektronen in den dreifach geladenen Ln-Ionen. Die wichtigste Ausnahme bildet das *Cer*, das zum Erreichen der besonders stabilen f^0 -Konfiguration ein weiteres Elektron abgibt, und daher vierwertig auch in wäßriger Lösung erhältlich ist. Die weiteren vierwertigen Ionen Tb^{4+} , Pr^{4+} , Dy^{4+} und Nd^{4+} sind starke Oxidationsmittel und zersetzen Wasser unter O_2 -Entwicklung. Als zweiwertiges

Ion ist in wäßriger Lösung nur Eu^{2+} stabil, das damit ein stabiles halbbesetztes f-Orbital aufweist (f^7).^[113]

Da die untersuchten Metallionen ausnahmslos die dreifache positive Ladung trugen, galt dem **effektiven Ionenradius** besondere Aufmerksamkeit. *Lanthan* besitzt in dieser Gruppe den größten Ionenradius, der für die Koordinationszahl 6 einen Wert von 1,17 Å aufweist. Gemäß der Lanthanoidenkontraktion, die auf die ungenügende Abschirmung der f-Elektronen untereinander bei zunehmender Kernladung zurückgeht, nehmen die Ionenradien bis zum *Lutetium* mit einem Wert von 1,00 Å ab.^[114] *Yttrium*, das nicht zu den Lanthanoiden zählt, aber wegen seiner Ähnlichkeit oft mit den Lanthanoiden vergesellschaftet in Mineralien vorkommt, zählt, wie auch *Scandium*, zu den Seltenen Erden. Das letztere besitzt aufgrund seines außerordentlich kleinen effektiven Ionenradius von 0,89 Å eine Sonderstellung.

Die ersten Versuche neue Metallionen für die Peptidsynthese zu erschließen, wurden mit Lanthanoid-Triflaten unternommen. Das Triflat-Anion unterstützt die, für katalytische Prozesse oftmals notwendige, Löslichkeit in unpolaren organischen Solventien. Da die dreiwertigen Metallionen auch im wäßrigen Medium katalytische Eigenschaften besitzen, war das Lösungsmittel Ethanol zunächst die erste Wahl. Schließlich sind Alkohole sehr gute Lösungsmittel für die Produkte DiglyOEt und TriglyOEt.

6.2.5.2 Vergleich der experimentellen Daten

Tatsächlich verliefen Versuche mit $\text{La}(\text{OTf})_3$ im Solvens Ethanol erfolgreich (*La-31 und La-40*). Die Ausbeute an DiglyOEt nach 21h Reaktionszeit im ersten Versuch belief sich auf 0,033 mmol/ml, und somit wurde ein Umsatz von 33 % des eingesetzten GlyOEt erzielt. Ein weiteres Experiment erbrachte einen höheren Umsatz von 36 % innerhalb von 17h. Jeweils entstand ein geringer Anteil an TriglyOEt (3%), das aus DiglyOEt durch Reaktion mit einem weiteren Äquivalent GlyOEt gebildet wird.

Greift man weitere exemplarische Vertreter aus der Gruppe der Seltenen Erden heraus, so kann festgestellt werden, daß alle diese Metallionen die Peptidbildung katalysieren. La^{3+} ist hier der Vertreter mit dem größten effektiven Ionenradius. Bei konstanter dreifach positiver Ionenladung nimmt der Ionenradius bis zum Lu^{3+} stetig ab. Sc^{3+}

nimmt eine Sonderstellung ein, da es nicht zu den Lanthanoiden zählt. Sein Ionenradius ist aufgrund seiner Stellung in der ersten Periode der Nebengruppen deutlich kleiner als die der Lanthanoiden. Bei konstanter Ladung und sonstiger chemischer Ähnlichkeit nimmt also das Verhältnis Ladung/Ionenradius stetig zu. In dem von *Terashima* et al. postuliertem Mechanismus der Peptidbildung unter Metallionen-Katalyse (*Schema 6*) spielt die Fähigkeit der Ionen, die negative Ladung der deprotonierten Aminosäure- und Peptidester zu stabilisieren, die dominierende Rolle. Bei zunehmendem Verhältnis Ladung/Ionenradius sollte diese Fähigkeit steigen.

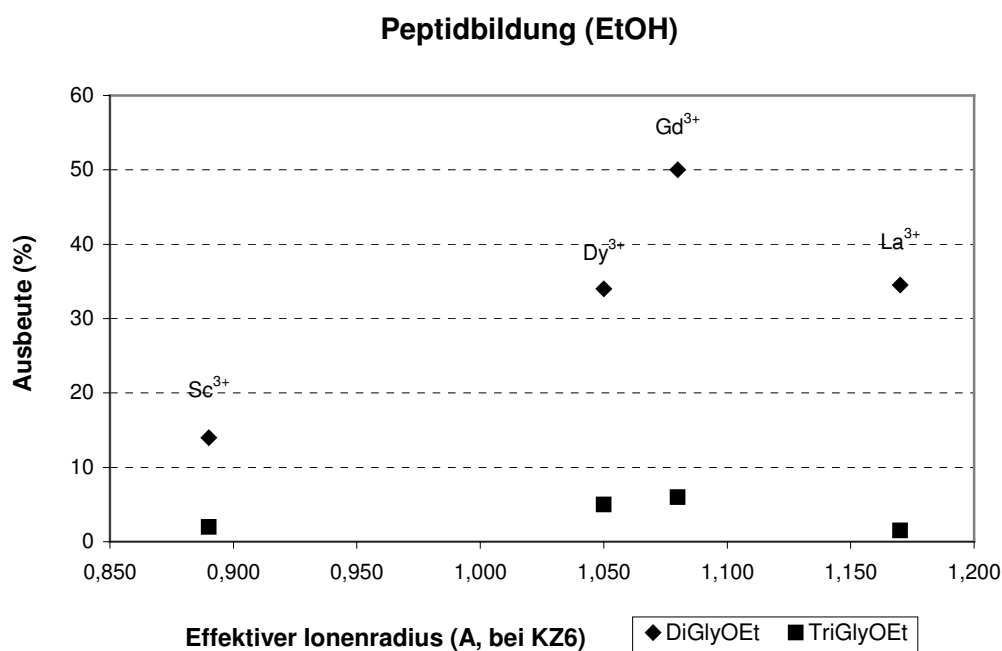


Abbildung 8: Peptidbildung in ethanolischer Lösung

Betrachtet man die Ergebnisse aus der Versuchsserie, die in ethanolischer Lösung durchgeführt wurde (*Tabelle 7*), ist ein solcher Trend jedoch nicht zu erkennen. *Abbildung 8* zeigt keine klaren Abhängigkeiten zwischen Peptidausbeuten und effektiven Ionenradien. Anders verhält es sich mit den Ergebnissen aus der Versuchsreihe, die im wenig koordinierenden Lösungsmittel Dichlormethan^[115] durchgeführt wurden. Die Ausbeuten in *Tabelle 8*, die in *Abbildung 9* graphisch veranschaulicht sind, bestätigen den vorausgesagten Trend. Außerdem zeigen sich

deutliche Ausbeute-Gewinne für die Metallionen, die in beiden Lösungsmitteln untersucht wurden ($\text{Sc}^{3+}/\text{La}^{3+}$).

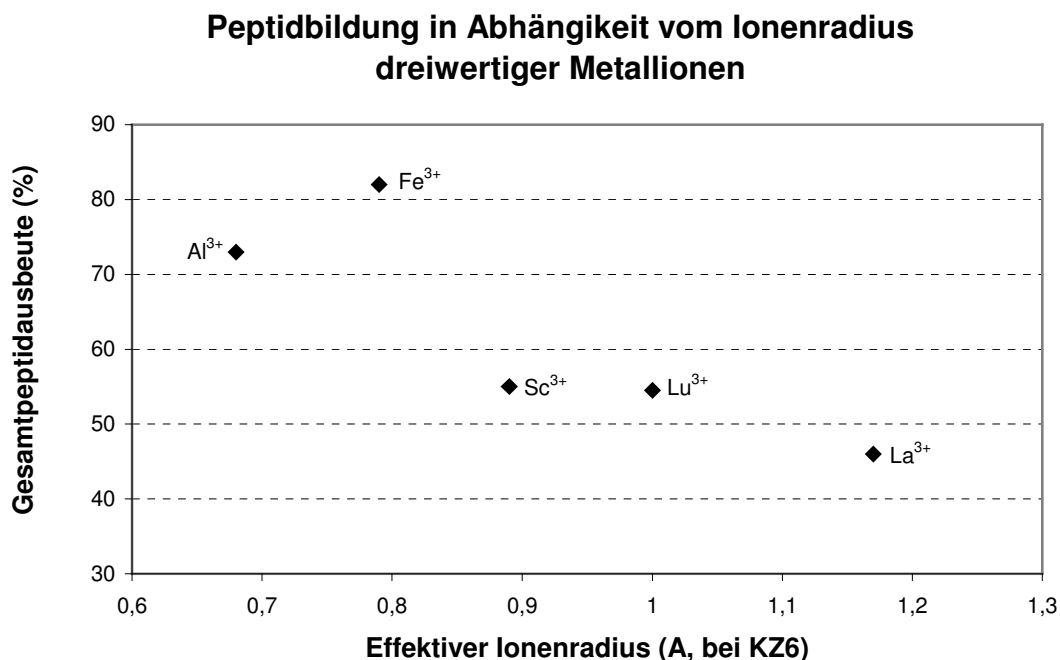


Abbildung 9: Peptidbildung mit Hilfe dreiwertiger Metallionen in Dichlormethan-Lösung

Tab. 7: Peptidbildung unter Katalyse der Metallionen der Seltenen Erdgruppe in ethanolischer Lösung

Metallion	Ionenradius für KZ 6(Å)	Gegenion	Name	Dauer (h)	Ausbeute Peptidester (%)	
					DiglyOEt	TriglyOEt
La^{3+}	1.17	OTf^-	La-31	17	36	3
La^{3+}	1.17	OTf^-	La-40	21	33	-
Gd^{3+}	1.08	Cl^-	Gd-1	21	50	6
Gd^{3+}	1.08	Cl^-	Gd-2	46	43	9
Dy^{3+}	1.05	Cl^-	Dy-10	18	34	5
Sc^{3+}	0.89	OTf^-	Sc-60	17	14	2

Tabelle 8: Versuche zur Peptidbildung dreiwertiger Metallionen in CH₂Cl₂ als Lösungsmittel

Metallion	Effektiver Ionenradius KZ6 (Å)	Gegenion	Name	Zeit (h)	Ausbeute Peptidester		Gesamt
					DiglyOEt	TriglyOEt	
La ³⁺	1.17	OTf	La-21	25	44	2	46
Lu ³⁺	1.00	OTf	Lu-1, 2b	21	52	2,5	54,5
Sc ³⁺	0.89	OTf	Sc-23	18	50	5	55
Fe ³⁺	0.79*	Cl ⁻	Fe-1d	20	41	41	82
Al ³⁺	0.68	Cl ⁻	Al-2	20	68	5	73

* für d⁵-high-spin

Eine mögliche Erklärung ist, daß die Katalyseaktivität der Metallionen in ethanolischer Lösung durch Lösungsmittel-Koordination herabgesetzt wird. Mit diesem Erklärungsansatz läßt sich die Ausbeutespitze bei Gd³⁺ als besten Kompromiß deuten. Eine besonders starke Lösungsmittelkoordination im Fall des Sc³⁺ aufgrund eines großen Ladungs/Ionenradien-Verhältnis verhindert die hohe Katalyse-Aktivität, die im wenig koordinierenden Lösungsmittel möglich ist.

Wird die Reihe der Metallionen aus der Seltenen Erdgruppe durch zwei weitere dreiwertige Metallionen ergänzt, bestätigt sich der Trend. Je kleiner der effektive Ionenradius, desto größer die Gesamtpeptidausbeute. Aufgrund des außergewöhnlich hohen Werts für die Bildung von Tripeptid unter Fe³⁺-Katalyse fällt die Gesamtausbeute besonders hoch aus. Hier scheint eher das Ergebnis für den Al³⁺-Versuch in die Reihe zu passen. Die Dipeptidbildung erhöht sich erwartungsgemäß, und die Tripeptidbildung bleibt im Rahmen. Der Vergleich mit den von *Terashima* et al. veröffentlichten Werten zeigt wiederum, daß die Wahl eines nicht koordinierenden Lösungsmittels zu einem Anstieg der Peptidausbeute führt. Auffällig ist weiterhin, daß auch *Terashima* et al. für die Fe³⁺-Katalyse einen überdurchschnittlichen Tripeptid-Anteil verzeichnen.

6.2.5.3 Untersuchungen zur Kinetik

Verfolgt man den Reaktionsverlauf der Peptidbildung unter Katalyse von La^{3+} -Ionen (Abb. 10, Tab. 9), so beobachtet man in den ersten 24h eine hohe Bildungsrate des Dipeptids. Nach etwa 48h erreicht die Ausbeute an DiGlyOEt ihr Maximum. Im weiteren Verlauf der Reaktion nimmt die Konzentration dieses ersten Produkts zugunsten der Bildung des Tripeptids kontinuierlich ab. Daß sich die Peptidbildungsrate nach etwa 24h deutlich verringert, läßt auf eine zunehmende Vergiftung des Katalysators schließen. Verantwortlich dafür könnte eine Produkthemmung durch Komplexierung der gebildeten Peptide sein. Nahezu alle getesteten Metallionen zeigen einen entsprechenden Reaktionsverlauf, mit etwas variierenden Reaktionsgeschwindigkeiten. Einzig die Fe^{3+} -Katalyse schien nicht nach geringer Tripeptidbildung zum Erliegen zu kommen.

Kinetik der Peptidbildung unter La^{3+} Katalyse

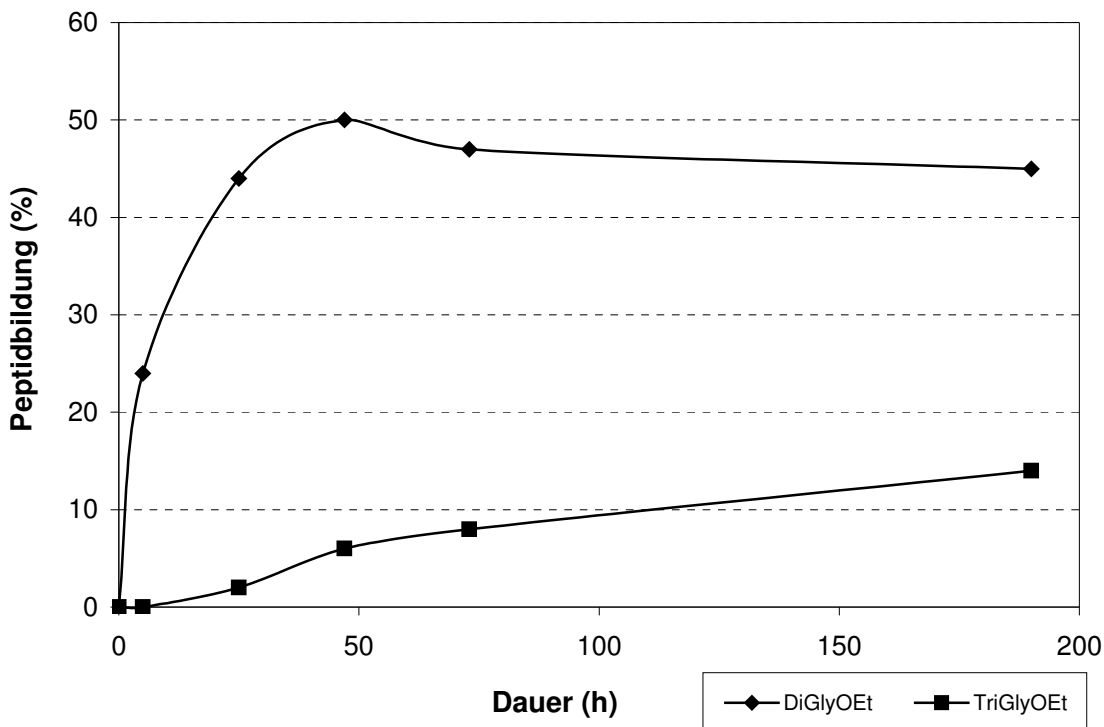


Abbildung 10: Kinetik

Tabelle 9: Kinetik der Peptidbildung unter La(OTf)₃-Katalyse in CH₂Cl₂ als Lösungsmittel

Bezeichnung	Dauer (h)	Ausbeute an Peptidester (%)		Gesamt
		DiglyOEt	TriglyOEt	
La-20	5	24	-	24
La-21	25	44	2	46
La-22	47	50	6	56
La-23	73	47	8	55
La-24	190	45	14	59

6.2.5.4 Spektroskopische Untersuchungen

Um die mögliche Vergiftung des Katalysators aufzuklären, wurde das farblose Präzipitat, das sich im Lauf von 24 h aus einem typischen Ansatz unter Sc(OTf)₃-Katalyse entwickelt, qualitativen Untersuchungen unterworfen.

Im **Infrarotspektrum** sind die, für Peptide charakteristischen, starken Absorptionsbanden der NH-Schwingungen bei den Wellenzahlen 3360 cm⁻¹ bzw. 3080 cm⁻¹ zu erkennen. Außerdem ist die Absorptionsbande der C=O-Schwingung in dem, für Carbonsäureester typischen, Bereich (1746 cm⁻¹) zu verzeichnen. Amid I und II-Schwingungsbanden bei 1685 cm⁻¹ und 1566 cm⁻¹ sind deutlich ausgeprägt.

Auch die **NMR-Spektren** bestätigen die Vermutung, daß eine Komplexverbindung mit Peptidestern als Liganden im Laufe der Reaktion gebildet wird. Im ¹H-NMR-Spektrum sind drei Signalsätze zu erkennen, die Ethylester- und drei α-CH₂-Gruppen entsprechen. Die Integrale der Singulette entsprechen jeweils zwei Protonen. Die drei Ester GlyOEt, GlyGlyOEt, und GlyGlyGlyOEt sind im Niederschlag daher etwa äquimolar vorhanden. Zusätzliche weitere Signale mit kleineren Integralwerten in dem, für α-CH₂-Protonen charakteristischen Bereich, lassen die Anwesenheit höherer Peptide vermuten. Das ¹³C-NMR-Spektrum zeigt ebenfalls die Signalsätze mehrerer Peptide. So sind drei Signale (168.0, 168.5, 171.9 ppm) in dem, für quartäre Ester-Carbonyl-Kohlenstoffatome, typischen Bereich vorhanden.

Das **FAB⁺-Massenspektrum** weist Signale, die dem Verhältnis $m/z = 104$ (GlyOEt+H⁺), 161 (DiglyOEt+H⁺) und 218 (TriglyOEt+H⁺) entsprechen, auf.

Zusätzlich sind, mit geringerer Intensität, Signale der schwereren Peptide TetraglyOEt+H⁺ (275) und PentaGlyOEt+H⁺ (332) zu beobachten. Diese Signale werden von Massenpeaks begleitet, die durch Abspaltung des Neutralteilchens NH₃ (257 bzw. 315) zu erklären sind.

Aufgrund der **C,H,N-Analyse** ist zu vermuten, daß sich eine Verbindung der Zusammensetzung Sc(GlyOEt)(DiglyOEt)(TriglyOEt)Cl₃ x 4H₂O im Laufe der fortschreitenden TriGlyOEt-Bildung formiert. Das dreiwertige Scandium-Zentralatom kann von drei, über Amino-Gruppen koordinierten, Aminosäure- und Peptidliganden, sowie entweder drei Chlorid-Liganden (KZ6) oder vier Wassermolekülen (KZ7) umgeben sein. Oxophilie ist für das Scandium typisch, wie auch die Koordinationszahl 7, die in vielen Sc-Verbindungen realisiert wird.^[116]

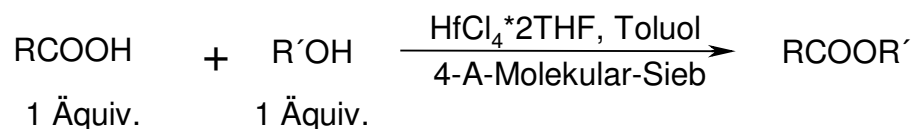
Die **Atomspektroskopie (ICP-AES)** bestätigt die Anwesenheit von Sc³⁺-Ionen im isolierten Produkt. Der ermittelte Gehalt an Sc³⁺ (7.14%) ergänzt die Werte der C,H,N-Analyse sehr gut.

Zusammengefaßt bieten diese analytischen Ergebnisse eine Erklärung für die im Laufe der Reaktion fortschreitende Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit: der anfangs in einer Menge von 16 Gew.% eingesetzte Katalysator wird mit zunehmender Tripeptidbildung der Reaktionslösung durch Komplexierung entzogen. Damit kann auch der hohe Wert für die Tripeptidbildung unter Fe³⁺-Katalyse verstanden werden, denn es ist bekannt, daß dieses Ion wenig stabile Komplexe mit Stickstoffdonor-Liganden ausbildet.^[117] Die ausbleibende Deaktivierung des Katalysators begünstigt die weitere Verlängerung des Dipeptids zum Tripeptid.

6.2.6 Vierwertige Übergangsmetallionen

Dass sich auch die vierwertigen Übergangsmetallionen zur Katalyse der Peptidbildung nutzen lassen, ließ sich schon aus der Kenntnis einiger Arbeiten zur Katalyse der Veresterung von Carbonsäuren ableiten. *Yamamoto* et al. fanden im Zuge eines Screenings von verschiedenen Lewis-Säuren, daß käufliches HfCl₄*2THF am effektivsten die Bildung von Estern aus Carbonsäuren und Alkoholen (*Schema 18*) fördert: Sie setzten nur 0.2 Mol-% Metallsalz ein, dessen Wirkung durch 4-Å-Molekularsieb zum Wasserentzug mit Hilfe der Soxhlet-Extraktion unterstützt

wurde.^[118,119] Die nahezu quantitativen Ausbeuten von 91-99 % bei Verwendung der Lösungsmittel Toluol, Xylol und Mesitylen gaben der Hoffnung Nahrung, daß mit den Lewis-Säuren der 4. Nebengruppe auch die Peptidbildung begünstigt wird.



Schema 18: Veresterung unter Hf⁴⁺-Katalyse

Natürlich sind die bei der Veresterung verwendeten Reaktionsbedingungen nicht mit den milden Konditionen der hier untersuchten Peptidbildung vergleichbar:

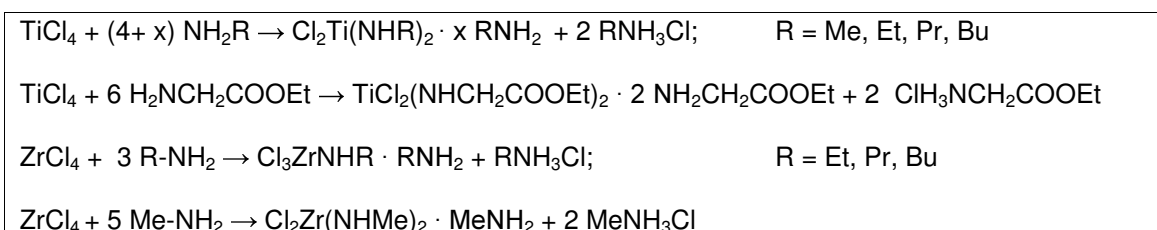
- | | | |
|--|---|--------------------------------------|
| • Veresterung | - | Peptidbildung |
| • Siedendes Toluol | - | RT |
| • Wasserentzug (4-Å-Molekularsieb) | - | abs. CH ₂ Cl ₂ |
| • Geringer sterischer Anspruch des ROH | - | Aminosäureester |

Dessen ungeachtet, erfüllt sich die Erwartung an eine gesteigerte Aktivität der vierwertigen (*Tabelle 10*) im Vergleich mit den dreiwertigen Metallionen. Zr⁴⁺ (als ZrCl₄) weist mit 0.86 Å (KZ6) einen, dem Sc³⁺ (0.89 Å) ähnlichen, effektiven Ionenradius auf. Aufgrund der höheren Ladung paßt die ermittelte höhere Gesamt-Peptid-Ausbeute von 62% gegenüber 55% in das entwickelte Konzept. ZrOCl₂*8 H₂O ist als Katalysator deutlich ungeeigneter (8%). Der Wassergehalt begünstigt möglicherweise die Hydrolyse des Aminosäureesters als unerwünschte Konkurrenz-Reaktion zur Peptidbildung.

Tabelle 10: Vergleich PeptidAusbeuten Ti, Zr, Hf

Metallchlorid	Name	E(NMe ₂) kcal/mol	DiglyOEt	TriglyOEt	Gesamt
			Ausbeute	(%)	
TiCl ₄	Ti-10	81	32	2	34
ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	Zr-1	91	8	-	8
ZrCl ₄	Zr-10	91	30	32	62
HfCl ₄	Hf-1	95	37	23	60

Im Zuge der Untersuchung der Katalyse-Aktivität des Ti⁴⁺ fällt die braun-gelbe Farbe der Reaktionslösung auf. Die Bildung von Metall-Amiden unter Salzeliminierung, die zu heteroleptischen Produkten führen können, ist bekannt (*Schema 19*).^[120,121] Aufgrund der vorliegenden Stöchiometrie von 6 : 1 (Aminosäureester : Metallsalz) ist die Bildung eines Aminosäureester-Amid-Komplexes unter HCl-Eliminierung möglich. Auch Zr⁴⁺ bildet bei der Umsetzung mit Aminen Amide (*Schema 19*).^[122] Nur das sterisch am wenigsten anspruchsvolle Methylamin kann (wie es am Ti⁴⁺ auch mit größeren Aminen möglich ist) zwei Amid-Bindungen zum Zirkon-Ion ausbilden.



Schema 19 : Salzeliminierungsreaktionen von Ti(IV) und Zr(IV)

Kalorimetrische Daten, die aus der Alkoholyse der homoleptischen Amide erhalten wurden, lassen einen Vergleich der Stabilitäten beider M-N-Bindungen zu. Die Zr-N-Bindung erweist sich mit einem Wert von 91 kcal/mol für die mittlere thermodynamische Bindungsstärke E(M-X) als deutlich stabiler, als die Ti-N-Bindung mit einem Wert von 81 kcal/mol (Werte jeweils aus der Alkoholyse von M(NMe₂)₄ ermittelt).^[123,124] Da die Ti⁴⁺-Katalyse einen deutlich geringere PeptidAusbeute erzielt, liegt die Vermutung nahe, daß die Bildung eines stabilen Amids günstig für die Peptidbildung ist. Diese Annahme stützt den von *Yamada* et al. postulierten

Mechanismus (*Schema 6*), der einen Amid-Komplex als Zwischenstufe enthält. Die geringere Anzahl der am Zr^{4+} möglichen Amid-Bindungen hat scheinbar keinen Einfluß auf die Katalyse-Aktivität des Metallions. Mit einem Wert von 95 kcal/mol bewegt sich die thermodynamische Stabilität der Hf-N-Bindung in einem ähnlichen Bereich wie die der Zr-N-Bindung. Auch die ermittelte Peptidausbeute ist den entsprechenden Werten des Zirkoniums sehr ähnlich: 60% (Hf^{4+}), 62% (Zr^{4+}). Parallelen zwischen Bindungsstabilität und Ausbeute bei der Peptidbildung sind in *Abbildung 13* veranschaulicht.

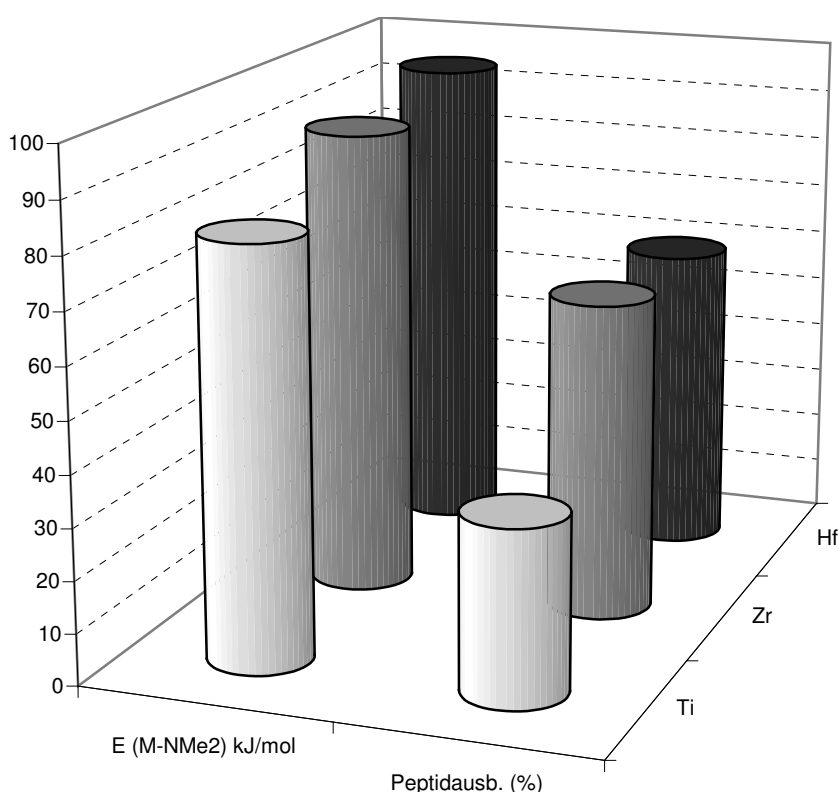
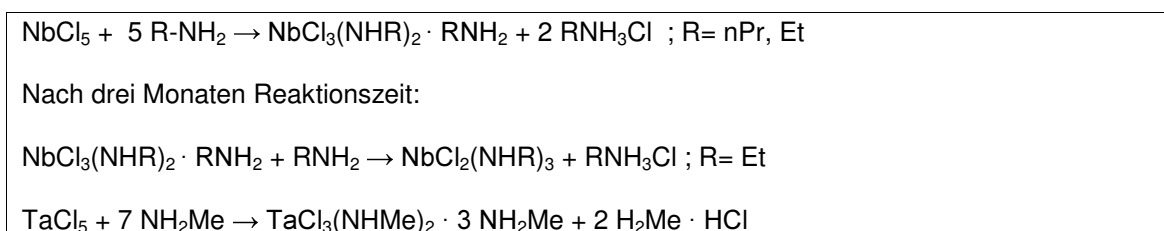


Abbildung 13: Vergleich: Peptidbildung Ti, Zr, Hf vs. thermodynamische Stabilität der M-N-Bindung

6.2.7 Fünfwertige Metallionen

Betrachtet man die aus den Katalyse-Versuchen mit den fünfwertigen Metallionen erhaltenen Ausbeuten (*Tabelle 11*), so fällt ein Vergleich schwer. Vanadium ist in seiner fünfwertigen Oxidationsstufe lediglich als Oxychlorid verfügbar. Wie sich die veränderte Ligandensphäre gegenüber den homoleptischen Chloriden auf die katalytische Aktivität auswirkt, ist aus einem Beispiel heraus kaum zu deuten. Von Niob in seiner fünfwertigen Oxidationsstufe ist bekannt, daß es in seinen Reaktionen

mit Aminen zur Reduktion nach Nb⁴⁺ neigt.^[125] Die, im Experiment beobachtete, braune Verfärbung der Reaktionslösung könnte als ein Hinweis auf die Entstehung von d¹-Zentren gewertet werden. Es sind jedoch auch Untersuchungen bekannt, in denen durch Solvolyse von zwei bis drei Niob-Chlorid-Bindungen, Niob^V-Amide ausgebildet werden (*Schema 20*).^[126] Ähnlich reagiert TaCl₅ mit Amidinen (*Schema 20*). Die TaCl₅-Lösung erweist sich als redoxstabil, ergibt jedoch unterdurchschnittliche Peptidausbeuten.



Schema 20: Salzeliminierungsreaktionen von Nb(V) und Ta(V)

Tabelle 11: Vergleich Ausbeuten V, Nb und Ta

Metallsalz	Name	DiglyOEt	TriglyOEt	Gesamt
		Ausbeute (%)		
VOCl ₃	V-1	38	5	43
VOCl ₃	V-2	33	2	35
NbCl ₅	Nb-1	22	5	27
TaCl ₅	Ta-1	16	6	22
TaCl ₅	Ta-2	23	6	29

6.2.8 Sechswertige Metallionen

Beim Vergleich der Metallionen der sechsten Nebengruppe bilden, ähnlich wie bei den Ionen der vierten Nebengruppe, calorimetrische Daten eine Grundlage für die Diskussion der Ergebnisse.

Experimentell bestimmt wurden die Dissoziationenthalpien D(M-X) für die Metall-Stickstoffbindungen der Moleküle Mo(NMe₂)₄ und W(NMe₂)₆.^[127] Die in den Katalyse-Versuchen gebildeten Metallamid-Komplexe könnten diesen Verbindungen ähnlich sein. Die unterschiedlichen Oxidationsstufen im Fall des Molybdäns schränken die

Vergleichbarkeit jedoch ein. Die stärkere M-NMe₂-Bindung liegt, mit einem Wert von D(M-NMe₂) = 255 kJ/mol gegenüber 222 kJ/mol, auf der Seite des Molybdäns. Auch hier bestätigt sich daher der Trend, der in der vierten Nebengruppe zu erkennen ist, daß je stärker die Amid-Bindung ist, desto besser die Peptidbildung gefördert wird (*Tabelle 12*).

Tabelle 12: Vergleich Peptidausbeuten für Mo und W

Metallsalz	Name	D (M-NMe ₂)	DiglyOEt	TriglyOEt	Gesamt
		kJ/mol	Ausbeute	(%)	
MoOCl ₄	Mo-1	255	22	8	30
WCl ₆	W-1	222	19	3	22

6.2.9 Abhängigkeit der Peptidbildung von der Seitenkette des Aminosäure-Esters

6.2.9.1 Sterischer Anspruch

Terashima et al. untersuchten den Effekt, den die sterische Hinderung auf die Peptidbildung unter CuCl₂-Katalyse ausübt.^[128] Berichtet wurde eine Abnahme der Peptidbildung in der Reihenfolge AlaOMe>LeuOMe>Ileu-OMe. Die Aminosäureester mit den größeren Seitenketten lieferten die kleineren Ausbeuten.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich aus meinen Versuchen zur Peptidbildung mit sterisch anspruchsvolleren Aminosäureestern unter ZrCl₄-Katalyse. Identische Reaktionsbedingungen wie bei GlyOEt-Experimenten stellten die Vergleichbarkeit sicher. Derivatisierung und Chromatographie-Bedingungen konnten ebenfalls von der vorausgegangenen Versuchsreihe übernommen werden. Die Identifizierung der Produkte wurde durch Vergleich der Retentionszeiten mit denen kommerziell erhältlicher Substanzen durchgeführt. Um Signalüberlagerungen zu vermeiden, wurde in der Derivatisierung des Reaktionsgemisches des PheOMe-Ansatzes anstelle des Butylamins, als Abfang-Reagenz für überschüssiges Dansylchlorid Ethylamin, verwendet. *Abbildung 14* zeigt das Chromatogramm der Reaktionslösung des AlaOMe/ZrCl₄-

Allgemeiner Teil

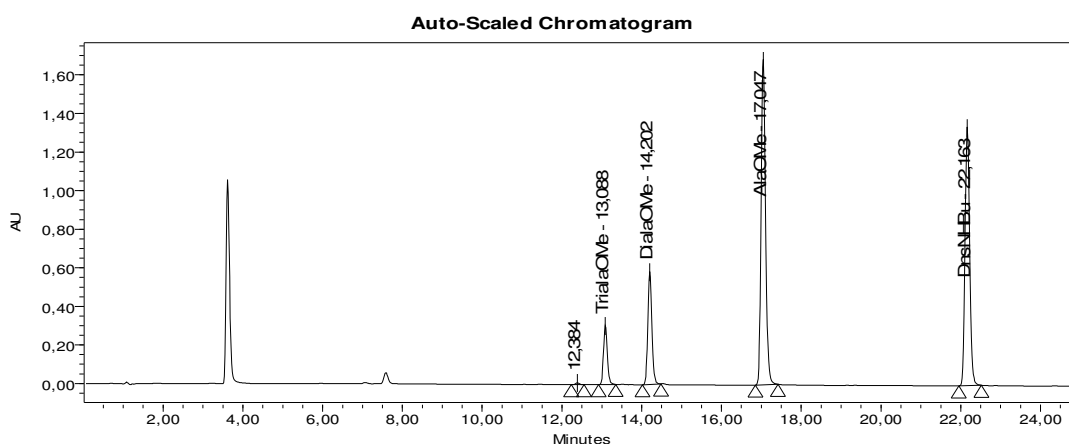
Ansatzes, in dem Edukt und die zwei Produkte in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten sind.

Current Date 16.07.01

1 of 1

Sample Information

SampleName	Zr-30	Sample Type	Unknown
Vial	1	Date Acquired	06.09.00 10:50:27
Injection	2	Acq Method Set	seltene_erden
Injection Volume	20,00 ul	Processing Method	alaext
Channel	2487Channel 1	Date Processed	15.09.00 10:42:23
Run Time	25,0 Minutes		



Component Results

	Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1	TrialaOMe	13,088	2050677	305832	0,014	mmol/ml
2	DialaOMe	14,202	4218611	583718	0,031	mmol/ml
3	AlaOMe	17,047	13293080	1688275	0,101	mmol/ml
4	DnsNHBU	22,163	10761320	1342792		

Abbildung 14: Chromatogramm des AlaOMe/ZrCl₄-Reaktionslösung

Tabelle 13: Linearität der Eichgeraden

Substanz	Regressionskoeffizient	x-Koeffizient x 10 ⁸	*Verschiebung x 10 ⁶
AlaOMe	0,993834	0,79566664	5,244113
DialaOMe	0,946155	1,313078	0,1782610
TrialaOMe	0,962209	1,235619	0,2707337

*y-Achsenabschnitt, der aus der Darstellung der Meßpunkte als Regressionsgerade resultiert

Der Regressionskoeffizient zeigt für die Eichgerade des Edukts AlaOMe eine sehr gute Annäherung an eine Gerade an. Den etwas abfallenden Werten für die Produkte liegen

mit großer Sicherheit Meßfehler bei der Einwage der sehr hygroskopischen Substanzen zugrunde (*Tabelle 13*). *Abbildung 15* zeigt das Chromatogramm der derivatisierten Reaktionslösung mit dem identifizierten Produkt Phe-Phe-OMe bei einer Retentionszeit von 24.5 min und dem Edukt PheOMe (22.8 min). Signale dieser beiden Verbindungen fanden sich auch in dem Massenspektrum (FAB⁺) der eingengten CH₂Cl₂-Reaktionslösung (m/z = 179 und m/z = 327). Beide Analyse-Methoden ergaben keinen Hinweis auf die Bildung des Tripeptids Phe-Phe-Phe-OMe. Betrachtet man die Retentionszeiten von derivatisiertem Edukt und Produkt, so fällt auf, dass hier erstmals die Substanz mit dem größeren Molekulargewicht später eluiert wird. Es überwiegt in diesem Fall, anders als in den Trennungen von Oligoglycinen und Oligoalaninen, nicht die, aus der Addition einer weiteren Amid-Gruppe, resultierende zunehmende Polarität. Die zusätzliche lipophile Seitenkette im Produkt führt im Vergleich zum Edukt zu einem verlängerten Verbleib auf der festen Phase. Hier bestimmt, im Gegensatz zu den oben beschriebenen Trennungen, die Seitenkette die Retentionszeit.

Tabelle 14: Linearität der Eichgeraden

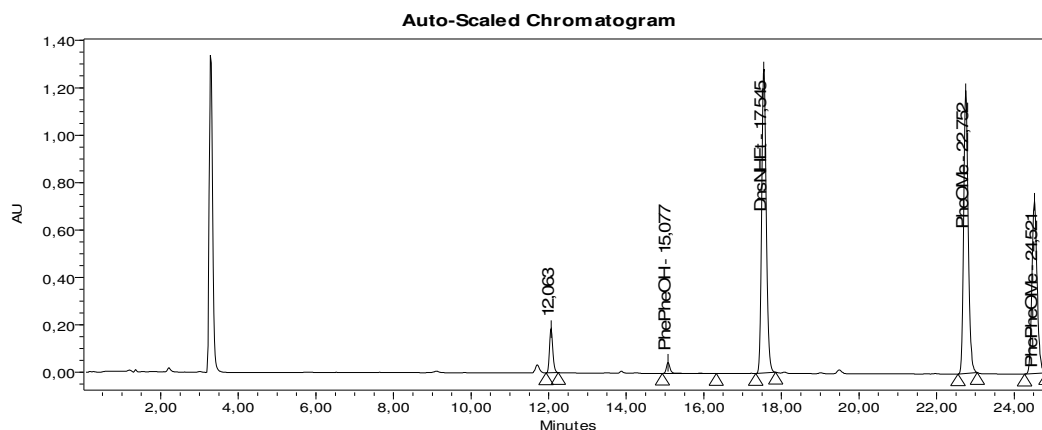
Substanz	Regressionskoeffizient	x-Koeffizient x 10 ⁸	*Verschiebung x 10 ⁶
PheOMe	0,997826	0,9923945	1,942579
DipheOMe	0,989691	1,250530	2,080871

* y-Achsenabschnitt, der aus der Darstellung der Meßpunkte als Regressionsgerade resultiert

Die Regressionkoeffizienten der Eichgeraden von PheOMe/DipheOMe, die aus *Tabelle 14* ersichtlich sind, weisen auf eine sehr gute Annäherung an eine Gerade hin. Der Vergleich der Ausbeuten der Oligomerisierung von GlyOEt, AlaOMe, LeuOMe und PheOMe (*Tabelle 15*) zeigt eine leicht geminderte Peptidbildung für AlaOMe mit 52% gegenüber 62% für GlyOEt. Der sterisch deutlich größere Anspruch der LeuOMe-Seitenkette schlägt sich in einer weiteren Abnahme der Peptidbildung nach 41% nieder. Im Fall des PheOMe werden 37% des Dipeptids erzeugt. Wie auch von *Terashima et al.* schon für die Cu²⁺-Versuche berichtet, konnte auch hier keine Tripeptidbildung für die beiden letzteren Aminosäureester verzeichnet werden.

Sample Information

SampleName	Zr-51	Sample Type	Unknown
Vial	1	Date Acquired	20.10.00 12:00:56
Injection	2	Acq Method Set	seltene_erden
Injection Volume	20,00 ul	Processing Method	Phe3
Channel	2487Channel 1	Date Processed	13.11.00 19:16:47
Run Time	25,0 Minutes		



Component Results

	Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1	PhePheOH	15,077	314878	45455		
2	DnsNHEt	17,545	10592860	1284613		
3	PheOMe	22,752	9771422	1191205	0,079	mmol/ml
4	PhePheOMe	24,521	6747358	728628	0,037	mmol/ml

Abbildung 15: Chromatogramm der Reaktionslösung PheOMe/ZrCl₄

Tabelle 15: Vergleich der Peptidbildung versch. Aminosäureester

Aminosäureester	Metallsalz	Name	Dipeptid	Tripeptid Ausbeute (%)	Gesamt
GlyOEt	ZrCl ₄	Zr-20	30	32	62
AlaOMe	ZrCl ₄	Zr-30	31	21	52
LeuOMe	ZrCl ₄	Zr-40b2	41	-	41
PheOMe	ZrCl ₄	Zr-51	37	-	37

6.2.9.2 Funktionelle Seitenkette, Versuche mit Histidinmethylester

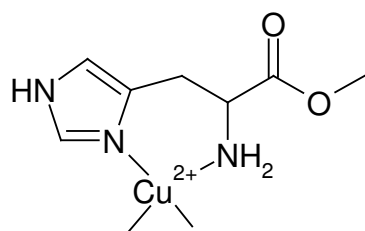


Abb.16: Cu²⁺-Chelat-Komplex

In den Peptidbildungsversuchen von *Terashima* et al. machten vor allem Aminosäureester mit stickstoffhaltigen funktionellen Gruppen Probleme.^[129]

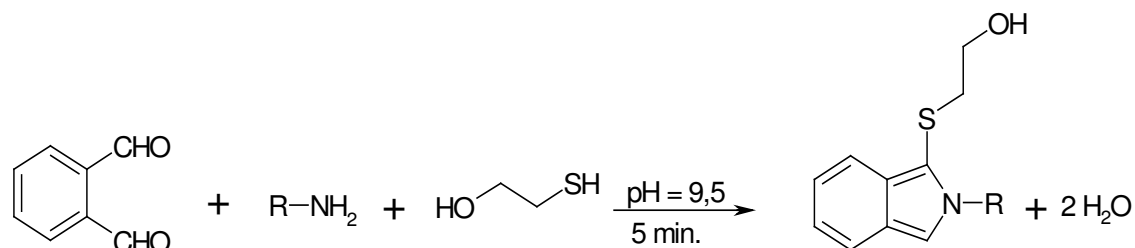
Aus den basischen Aminosäureestern Lys-OMe, Orn-OMe, Pro-OMe und His-OMe konnten keine Dipeptide

unter CuCl₂-Katalyse erhalten werden. Die Autoren machen hierfür entweder die Ausbildung eines stabilen Chelat-Rings verantwortlich (*Abb. 16*), der die Peptidbildung behindert, oder verzeichnen im Fall von Methyl-L-

Lysinat und Methyl-L-Ornithinat hohe Ausbeuten an L-3-Amino-Caprolactam (61%) bzw. L-3-Amino-Valerolactam (76%), deren Bildung durch den Einfluß von CuCl₂ stark beschleunigt wird. Besonders die Tendenz zur Ausbildung der Chelat-Ringe sollte von Metallion zu Metallion unterschiedlich hoch sein, und daher war nicht auszuschließen, daß sich Methyl-L-Histidinat in Gegenwart von ZrCl₄ zu dem entsprechenden Dipeptid umsetzen würde.

6.2.9.2.1 Derivatisierung

Die Dansylierung eignet sich als Derivatisierungsmethode in den Versuchen mit Methyl-L-Histidinat nur bedingt, da an den Oligomeren Mehrfachdansylierungen die Retentionszeiten stark verlängern würden. Als Alternative wurde die OPA-Methode angewandt, in der lediglich primäre Amino-Gruppen zu Derivaten reagieren (*Schema 21*).^[130]



Schema 21: OPA-Derivatisierung von Aminosäuren

6.2.9.2.2 *Chromatographie*

Eine stationäre C₁₈-Umkehrphase ermöglichte auch hier eine Auftrennung der, in der Reaktionslösung enthaltenen, Aminosäure- und Peptidester durch Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie. Als mobile Phase diente ein binäres Gemisch aus Acetonitril und einem wäßrigen Phosphatpuffer (pH = 7). Das Laufmittelsystem ist in *Tabelle 16* wiedergegeben. Beginnend mit einem 10%igen Acetonitril-Anteil, bei einem Fluß von 1 ml/min, wurde der Anteil des organischen Lösungsmittels innerhalb von 25 min auf 40% gesteigert. Daraufhin wurde der Acetonitril-Anteil für eine Dauer von 10 min um 3% in der Minute vermindert. Zur Equilibrierung der stationären Phase auf die Ausgangsbedingungen schloß sich eine 10 minütige isokratische Phase an. Innerhalb von weiteren 10 Minuten wurde der Fluß auf 0 ml/min gesenkt.

Tabelle 16: Laufmittelsystem (OPA-Derivatisierung)

Zeit (min)	Fluß (ml/min)	Acetonitril (%)	Phosphat-Puffer (%) (pH = 7)
0	1	10	90
25	1	40	60
35	1	10	90
45	1	10	90
55	1	10	90

Abbildung 17 zeigt das aus der UV-Detektion ($\lambda = 254$ nm) erhaltene Chromatogramm, welches im wesentlichen zwei Signale aufweist. Der Peak mit einer Retentionszeit von 17.4 min konnte durch Vergleich mit Standard-Lösungen der authentischen, kommerziell erhältlichen, Substanz His-His-OMe zugeordnet werden. Zeitlich verzögert erscheint das Signal des Edukt Aminosäureesters HisOMe (20.4 min). Der Regressionskoeffizient (*Tabelle 17*) zeigt für die Eichfunktion des Produktes eine sehr gute Annäherung an eine Gerade an. Die Eichgerade zur Bestimmung von in Lösung verbleibendem Edukt (HisOMe) weist eine etwas größere Streuung der Eichwerte auf. Im Zuge dieser Kontrollmessung wurde eine etwas geringere Präzision der Eichung toleriert.

Allgemeiner Teil

Tabelle 17: Linearität der Eichgeraden

Substanz	Regressionskoeffizient	x-Koeffizient x 10 ⁷	*Verschiebung x 10 ⁵
HisOMe	0,979700	3,019654	-4,549079
DiHisOMe	0,999556	3,220397	0,4344819

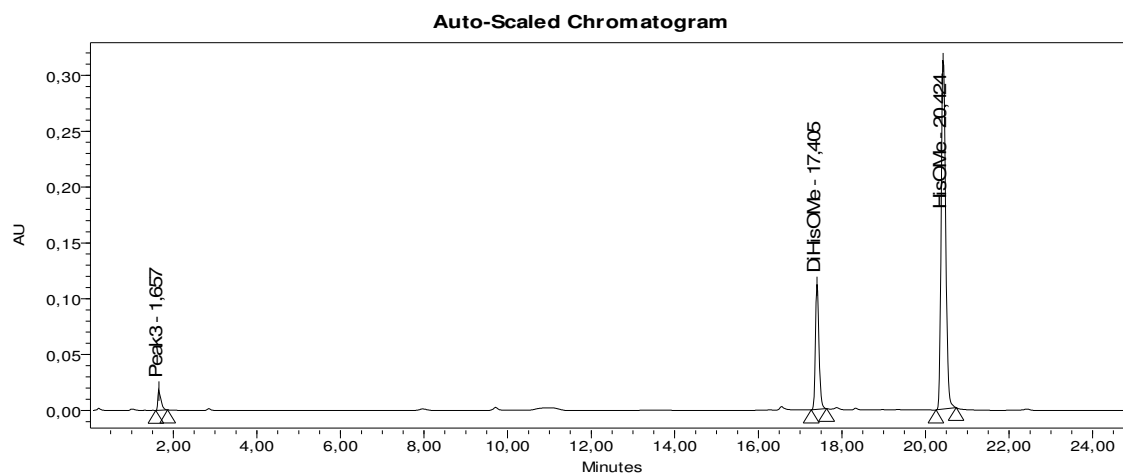
*y-Achsenabschnitt, der aus der Darstellung der Meßpunkte als Regressionsgerade resultiert

Current Date 12.06.01

1 of 1

Sample Information

SampleName	Zr-62	Sample Type	Unknow n
Vial	1	Date Acquired	07.11.00 17:09:50
Injection	7	Acq Method Set	phos2
Injection Volume	20,00 ul	Processing Method	his2
Channel	2487Channel 1	Date Processed	07.11.00 19:00:23
Run Time	25,0 Minutes		



Component Results

	Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1	Peak3	1,657	93734	17692		
2	HisOH	8,674				
3	DiHisOMe	17,405	656746	111668	0,019	mmol/ml
4	HisOMe	20,424	2311368	315121	0,092	mmol/ml

Abbildung 17: Chromatogramm Zr-62

6.2.9.2.3 *Ergebnis*

Die verzeichnete Ausbeute von 19% an His-His-OMe steht im Einklang mit dem Ergebnis, das für das sterisch ähnlich anspruchsvolle Phe-Phe-OMe (16%) erzielt wurde. Die Chelat-Komplex-Ausbildung, die *Terashima* et al. für Cu^{2+} annahm, und die auch bei Pd^{2+} und Pt^{2+} beobachtet wird, scheint für das Zr^{4+} eine geringere Rolle zu spielen.

6.2.10 Zusammenfassung

Abschließend kann festgestellt werden, daß viele, bisher nicht untersuchte, Metallionen die Bildung von Peptidbindungen in teilweise beträchtlichem Maße aktivieren. Voraussetzung für die Versuche mit den reaktiven wasserfreien Halogeniden der 4., 5. und 6. Nebengruppe war der Übergang vom alkoholischen zu dem wenig koordinierenden, chlorierten Lösungsmittel. CH_2Cl_2 besitzt noch die ausreichende Polarität, um kleine Peptide zu solvatisieren. Wie aus *Tabelle 18* ersichtlich, ergaben Versuche im chlorierten Solvens für zwei, bereits von *Terashima* et al. untersuchte, Metallionen ($\text{Fe}^{3+}/\text{Al}^{3+}$) deutliche Ausbeutegewinne.

Tabelle 18: Solvenseffekte auf Peptidbildung

Metallsalz	Gesamt-Peptid-Ausbeute (%) EtOH	CH_2Cl_2
AlCl_3	21*	73
FeCl_3	22*	82
CuCl_2	56*	36*
CoCl_2	12*	10

* Ergebnisse aus vergleichbaren Versuchen (*Terashima* et al.)^[131]

Die Ergebnisse mit den außergewöhnlich starken Lewis-Säuren Al^{3+} und Fe^{3+} verzeichnen einen starken Anstieg, der nicht nur auf die verbesserte Analyse-Methode zurückgeführt werden kann. Das geringere Ergebnis für Co^{2+} ist konsistent mit dem von *Terashima* et al. für Cu^{2+} festgestellten Ausbeuterückgang im chlorierten Solvens. Die Metallionen aus der Gruppe der Seltenen Erden förderten die Peptidbildung in guten Ausbeuten auch im alkoholischen Medium. Für ZrCl_4 konnte nachgewiesen werden,

daß es nicht nur die Peptidbildung aus sterisch anspruchsvolleren (AlaOMe, LeuOMe und PheOMe), sondern auch aus funktionellen Aminosäureestern (HisOMe) begünstigte. Probleme ergaben sich aus der zunehmenden Inaktivierung des Katalysators im Fall der dreiwertigen Ionen aus der Seltenen Erdgruppe.

Brack und *Spach* konnten in Versuchen mit dem CuCl_2 -Katalysator in Chloroform beweisen, daß sich die Ausbeute durch lange Reaktionszeiten (7d) und ein höheres molares Verhältnis Aminosäureester/ CuCl_2 (16:1 gegenüber 6:1) noch steigern läßt, bis auf einen 88%igen Umsatz des Aminosäureesters.^[132] Die verbesserte Analyseverfahren, die in diesen Arbeiten angewandt wurde (Beckmann-Aminosäure-Analysator), macht die Versuchsergebnisse zudem besser mit den hier vorgestellten Resultaten vergleichbar.

Die, im Zuge dieser Arbeit erreichten Ausbeuten, von 82 % (Fe^{3+}) und 73 % (Al^{3+}), sind jedoch innerhalb einer Zeit von nur 20h, und einem molaren Verhältnis von 1:6, unübertroffen. Soll aber die Kettenlänge der Oligopeptide gesteigert werden, so bietet sich eine Erhöhung des molaren Verhältnisses, und die Wahl eines alkoholischen Mediums an. *Brack* und *Spach* konnten schließlich sogar die Bildung von 3% Hexaglycin nachweisen.

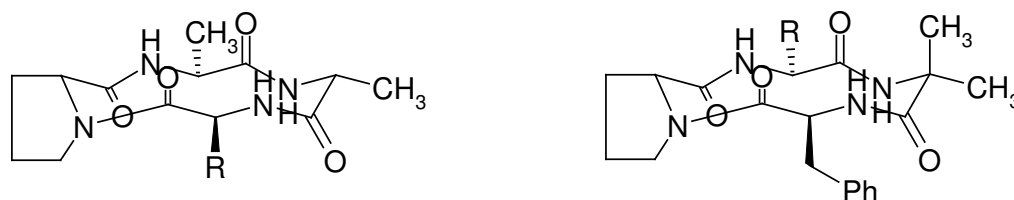
7. Übergangsmetallaktivierte Synthese cyclischer Peptide

7.1. Einleitung

Die Verbindungsklasse der cyclischen Peptide verdankt ihre Bedeutung der oftmals hohen biologischen Aktivität ihrer Vertreter. Da proteolytische Enzyme Peptide häufig entweder vom Amino- oder Carboxylat-Terminus angreifen, zeichnen sich cyclische Spezies durch eine verlängerte Verweildauer im Organismus aus. Die Wirksamkeit als Arzneistoff läßt sich noch weiter durch den Einbau von β -Aminosäuren optimieren. *Seebach et. al.* konnten das am Beispiel eines cyclo- β -Tetrapeptids zeigen, welches das natürliche α -Peptidhormon *Somatostatin* nachahmt.^[133,134] β -Aminosäuren sind leicht zugänglich, nach dem *Ames*-Test nicht mutagen, und zeichnen sich durch Resistenz gegen den Abbau durch proteolitische Enzyme von Säugetieren aus. Viele Cyclopeptide aus dem marinen Lebensraum besitzen zudem ungewöhnliche Aminosäuren (D-Aminosäuren oder Dehydroaminosäuren) als Bausteine, wodurch sich ihr Wirkungsspektrum noch erweitert.^[135]

Der cyclische Aufbau hat rigidere Konformationen zur Folge, so daß Proteinfaltungen nachgeahmt und studiert werden können.^[136] Der Selbstaufbau von supramolekularen Nanoröhren und Peptidzylindern, den *Ghadiri* und Mitarbeiter bei alternierend D- und L-Aminosäuren enthaltenden cyclischen Peptiden beobachten konnten, geht ebenfalls auf die besonderen konformativen Eigenschaften dieser Peptide zurück.^[137] Oftmals eignen sich natürliche Cyclopeptide als Antibiotika, wie z.B. *Gramicidin* oder *Valinomycin*. Diese Peptid-Antibiotika wirken aufgrund spezifischer Wechselwirkungen, welche die einzelnen Moleküle mit den bakteriellen Zellen eingehen. Ihre Wirkung basiert also auf dem Prinzip der molekularen Erkennung. Mikroorganismen können sich durch geringfügige Mutationen schnell gegen einen solchen Angriff schützen: sie entwickeln Resistenzen. Eine andere Situation liegt im Fall der, ebenfalls antibiotisch wirksamen, Cyclopeptid-Nanoröhren vor. Diese supramolekularen Peptid-Zusammenlagerungen können strukturell äußerst vielfältig gestaltet werden, und wirken

biozid durch Einlagerung in die Zellwand der Bakterien.^[138] Auch Vertreter aus der Gruppe der Cyclotetrapeptide, welche in dieser Arbeit näher behandelt werden, sind als cyto- oder phytotoxisch bekannt (Abb. 18).^[139]



HC-Toxin: Cyclo(-Aoe-D-Pro-Ala-D-Ala-)

Chlamydocin: cyclo(-Aoe-Aib-Phe-D-Pro-)

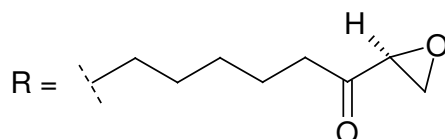


Abbildung 18: Pharmakologisch wirksame Cyclotetrapeptide

Viele neu entdeckte cyclische Peptide sind Metabolite von Organismen, die dem marinen Lebensraum entstammen. Sie werden in geringsten Mengen aus Algen (z.B. *Ceratospongamid*),^[140] Schwämmen (z.B. *Hymenamide*)^[141] und Manteltierchen (z.B. *Lissoclinamide*)^[142] isoliert, und der Strukturaufklärung mit modernen 1D-, 2D-NMR und massenspektropischen (FAB/ESI) Methoden unterzogen. Aber auch Pflanzen, wie z.B. die brasilianische „Douradinha-do-campo“ (portugiesisch für: „die Goldene vom Feld“), *Waltheria douradinha* St Hil. (*Sterculiaceae*), die in der traditionellen Volksmedizin eine Rolle spielen, sind Quellen für interessante Cyclopeptid-Alkaloide (*Waltherine*).^[143]

7.2. Bindung von Metallen an Cyclopeptide

Häufig treten ungewöhnliche cyclische Strukturen in den sekundären Metaboliten von marinen Lebewesen auf. Diese Tatsache gibt zu Spekulationen Anlaß, ob die im marinen Lebensraum ubiquitär in großen Mengen vorkommenden Metallsalze mit dieser Ansammlung in Zusammenhang steht. Wirken die Metallionen als Template für die Synthese dieser Metaboliten? Dienen die Metaboliten zum Transport dieser

Metalle? Oder ist die biologische Wirksamkeit dieser Stoffe mit deren Eigenschaft Metallionen zu binden, korreliert? Antworten auf diese Fragen sind noch nicht vollständig zu geben. In den letzten Jahren hat sich die Forschung jedoch mit der Komplexbildung der Vertreter dieser Stoffklasse beschäftigt. *Pattenden* konnte zeigen, daß die aus dem marinen Lebewesen *Lissoclinum patella* isolierten Cyclopeptide mit dem Namen *Patellamide* in der Lage sind Übergangsmetallionen wie Cu^{2+} und Zn^{2+} zu binden.^[144, 145] Die Beweise erbrachte vor allem die *Circular-Dichroismus-(CD)-Spektroskopie*. Selten sind röntgen-spektroskopische Struktur-Untersuchungen, wie die eines dinuklearen Cu^{2+} -Komplex des *Patellamid Ds* (Abb. 19).^[146] Durch EPR-Studien an dem cyclischen Octapeptid PatN, das mit dem Patellamid A verwandt ist, konnten ähnliche dinukleare Strukturen des Cu^{2+} in Lösung nachgewiesen werden.^[147]

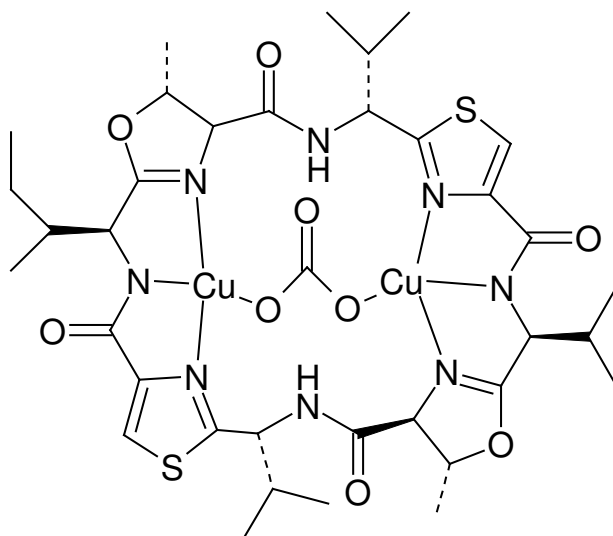


Abbildung 19: Dinuklearer, carboxylat-verbrückter Cu^{2+} -Komplex des Patellamids D

Mehr als 25 Vertreter von Cyclopeptiden sind aus der Familie der *Lissoclinamide* bekannt. Der *Indo-Pazifische-Ascidian* (*sea squirt*) synthetisiert diese Cyclopeptide, die strukturell äußerst vielfältig sind. Ihre pharmazeutische Wirkung ist stark an die rigide Struktur gekoppelt, die von den, in den 18-24-gliedrigen Ring integrierten, Oxazol-, Thiazol-, Oxazolin- und Thiazolin-Ringen bestimmt wird. Die ungewöhnlichen Aminosäuren der cyclischen *Hexa-*, *Hepta-* und *Octa-*Peptide erlauben nur drei Konformationen: Typ I (intermediat), II (saddle) und III (twisted figure eight).^[148] *Lissoclinamid 4* und *5* wirken beispielsweise cytotoxisch gegen *bladder carcinom (T24) Zellen*.^[149] Für das *Lissoclinamid 10* konnte letztlich die selektive Bindung von Cu^{2+} in

Gegenwart eines Überschusses von Zn^{2+} anhand von CD und MS-Spektren nachgewiesen werden.

Auch synthetische Cyclopeptide wurden auf ihr komplexchemisches Verhalten gegenüber biologisch wichtigen Metallionen untersucht. Sie dienen beispielsweise als Modelle für Struktur- und Reaktivitäts-Studien auf dem Weg zum Verständnis der, in der Biologie weit verbreiteten, Metall-Schwefel-Bindungen. So liegt das tetra-cysteinyl Peptid $cyclo-[Lys^{1,12}(Gln-Cys-Gly-Val-Cys-Gly-Lys-Cys-Ile-Ala-Cys-Lys)] = [cL(Cys\bullet SH)_4]$ in den Komplexen mit Fe^{2+} , Co^{2+} und Ni^{2+} in wässriger Lösung bei pH = 7,5 ausschließlich als Dimer $M_2(cL(Cys\bullet S)_4)_2$ vor.^[150] Die Cyclisierung von bereits metallhaltigen linearen Peptiden führt ebenfalls zu cyclischen Metallopeptiden. Auf diesem Weg wurden sowohl ein Cyclohexapeptid, als auch ein Cyclooctapeptid charakterisiert, deren Cystein-Seitenketten durch das (terpy)Pt^{II}-Komplex-Fragment komplexiert sind (Abb. 20).^[151,152]

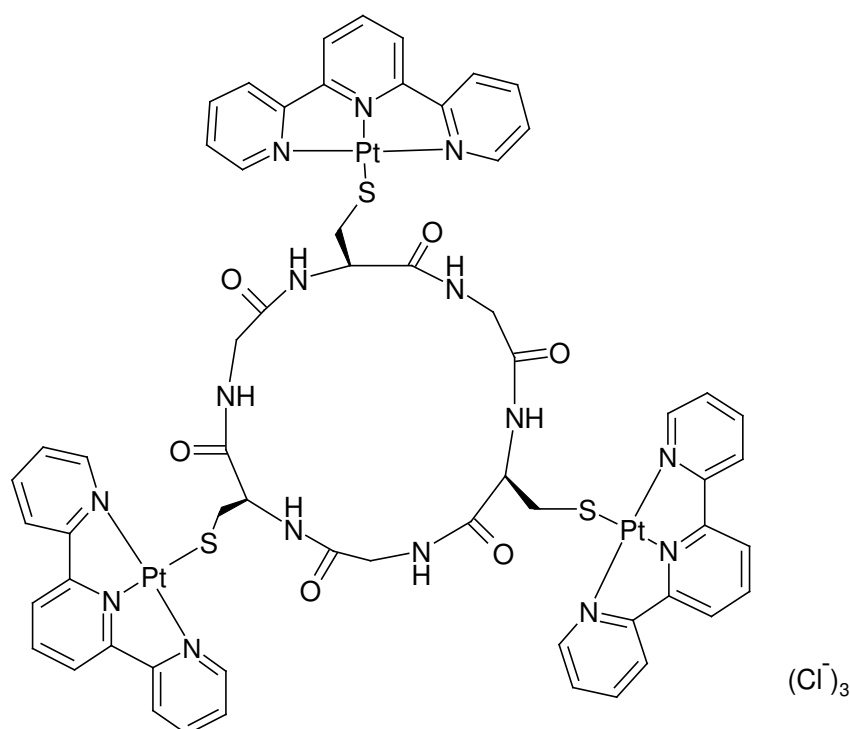


Abbildung 19: Pt^{II}-haltiges Cyclohexapeptid

7.3. Klassische Synthese von Cyclopeptiden

7.3.1 Kopf-zu-Schwanz- Ringschluss in Lösung

Die große Mehrheit der veröffentlichten Ringschluss-Reaktionen verläuft noch immer in Lösung. Mit Hilfe moderner Aktivierungsreagenzien sind unter Einsatz des Verdünnungsprinzips bei der Synthese mittlerer und größerer Ringe gute Ausbeuten zu erzielen.^[153,154] Die Vielzahl der zur Wahl stehenden Aktivierungsreagenzien erlaubt sogar vergleichende Studien über die Vorzüge einzelner Reagenzien in der Synthese eines einzelnen Naturstoffs.^[155] Gebräuchliche moderne Aktivierungsreagenzien sind in *Abb. 21* zusammengestellt. Im Gegensatz zu HOBT und verwandten Reagenzien, können HOAT, PyAOP, TBTU und HATU durch das zusätzliche basische Stickstoffatom im aromatischen Ring das zu acylierende Nukleophil noch zusätzlich aktivieren. Im Ergebnis werden mit diesen Reagenzien daher schnellere und racemisierungsärmere Kupplungen möglich.^[156] EDC zeichnet sich durch eine außergewöhnlich hohe Wasserlöslichkeit aus, die die Aufreinigung der Produkte erleichtert.

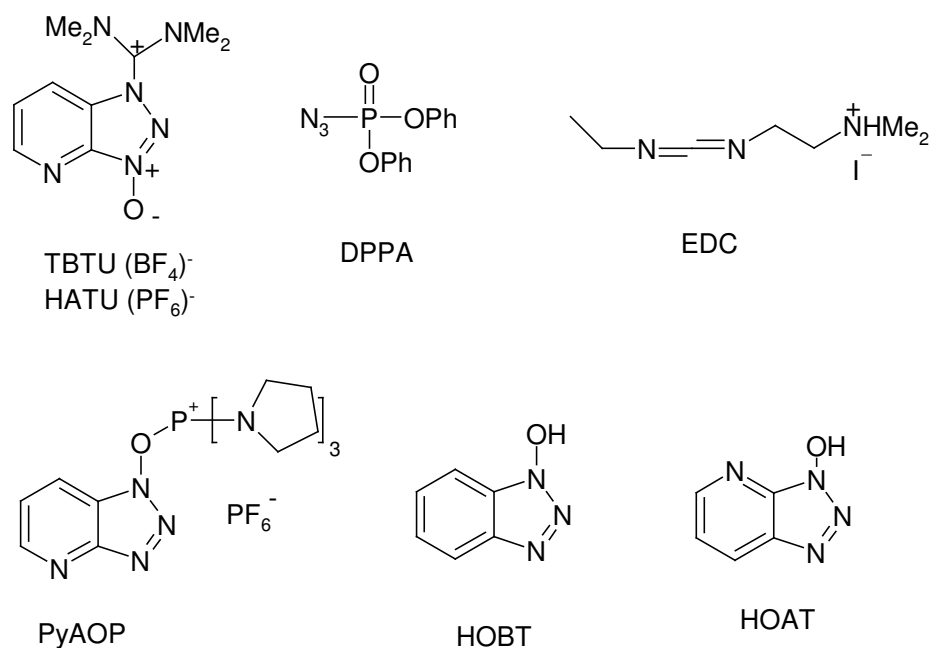
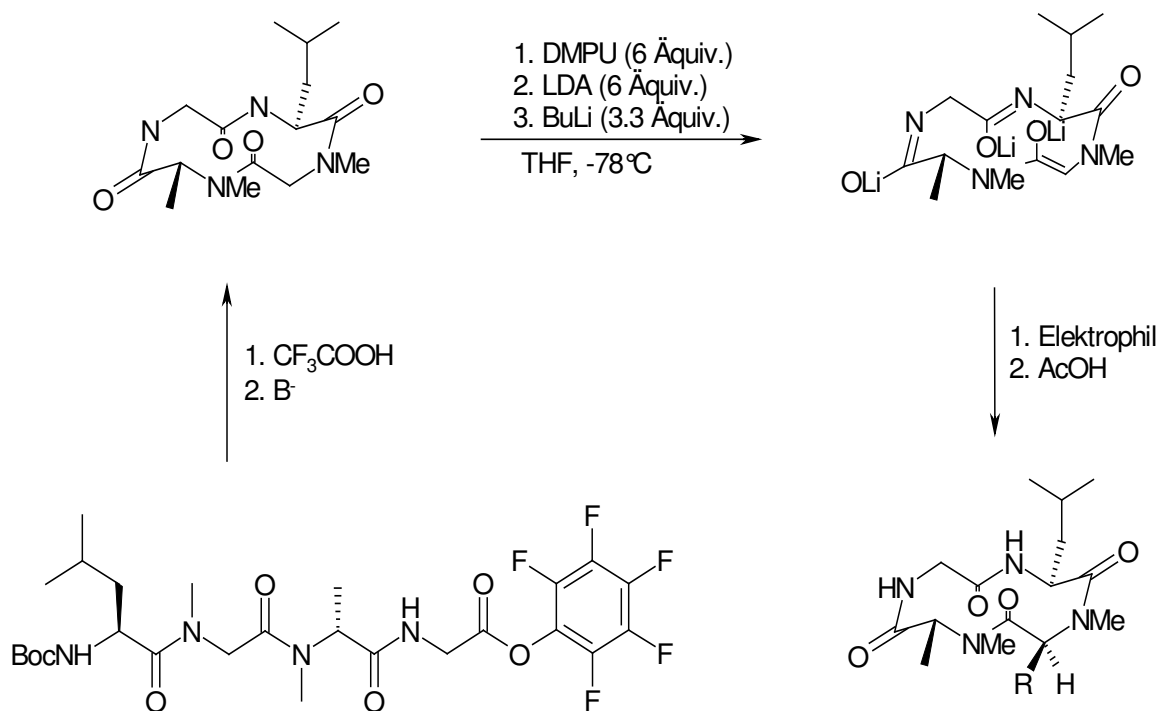


Abbildung 21: Moderne Aktivierungsreagenzien

U. Schmidt entwickelte eine Synthese für kleine Cyclotetrapeptide, die auf einem Ringschluß mit Hilfe eines aktivierten Pentafluorphenolesters basiert.^[157] Durch Isolierung des Aktivesters wird der Reaktionsschritt der Aktivierung zeitlich von dem Schritt des Ringschlusses abgekoppelt (*Schema 22*). Hier wird der Zielkonflikt zwischen den besten Bedingungen für die Aktivierung (hohe Konzentration in Lösung) und Cyclisierung (Verdünnungsprinzip) vermieden. Die bessere Cyclisierbarkeit von Peptiden, die Glycin-, Sarcosin- bzw. D-Aminosäure-Einheiten aufweisen, wird von der Gruppe um *Seebach* genutzt. Das cyclische Peptid *cyclo(-Leu-Sar-Me-D-Ala-Gly-)* wird durch Aktivester vermitteltem Ringschluß zugänglich, und kann in weiteren Schritten durch C-Alkylierungen via Lithium-Enolaten zu Cyclopeptiden höherer Substitution umgesetzt werden (*Schema 22*).^[158]



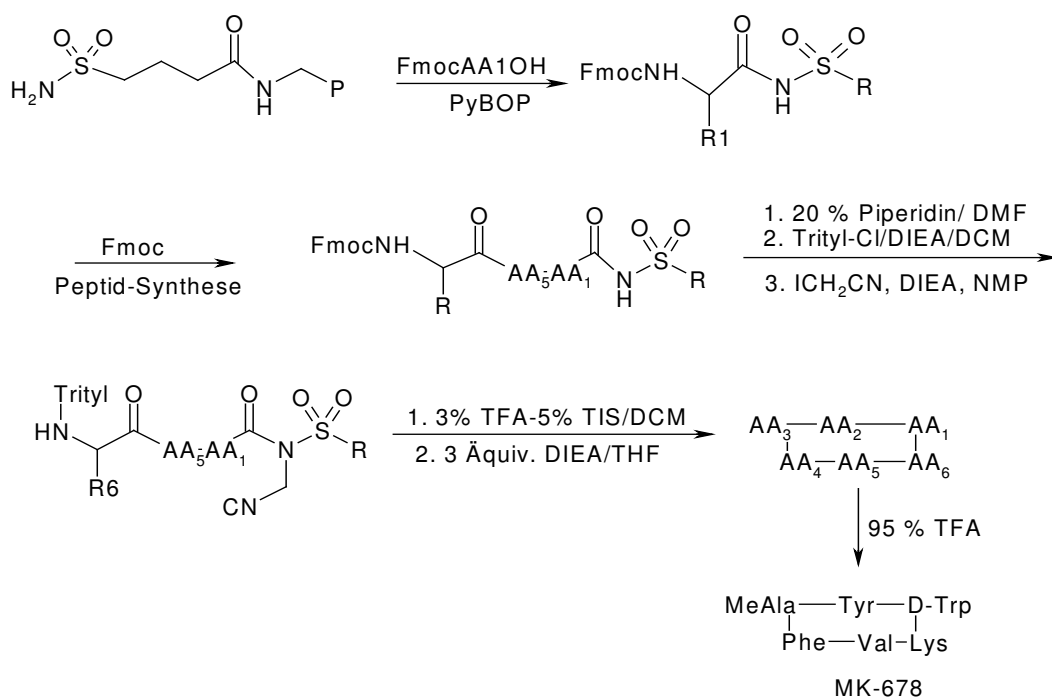
Schema 22: Ringschluß des aktivierten Pentafluorphenolesters nach *U.Schmidt*; C-Alkylierungen via Lithium-Enolaten nach *Seebach* et al.

7.3.2 Kopf-zu-Schwanz-Ringschluß an der festen Phase

Der Ringschluß auf der festen Phase macht sich das Prinzip der Pseudo-Verdünnung zu nutze. Durch eine geringe Belegung entstehen bei der polymergetragenen Methode ähnliche Bedingungen wie bei hoher Verdünnung in der flüssigen Phase: der

intramolekulare Ringschluß ist gegenüber der intermolekularen Oligomerisierung bevorzugt. Universell verwendbar sind Methoden, bei denen eine cyclisierende Abspaltung vom Polymer erfolgt. Hier kommen reaktive Linker zu Einsatz, wie zum Beispiel bei *Kaisers Oxim-Harz*,^[159,160] oder bei Thioester-Polymeren.^[161] Diesen Methoden liegt die Boc/Benzyl-Schutzgruppen-Strategie zugrunde, und es müssen besondere Schutzmaßnahmen gegen einen vorzeitigen Ringschluß getroffen werden.

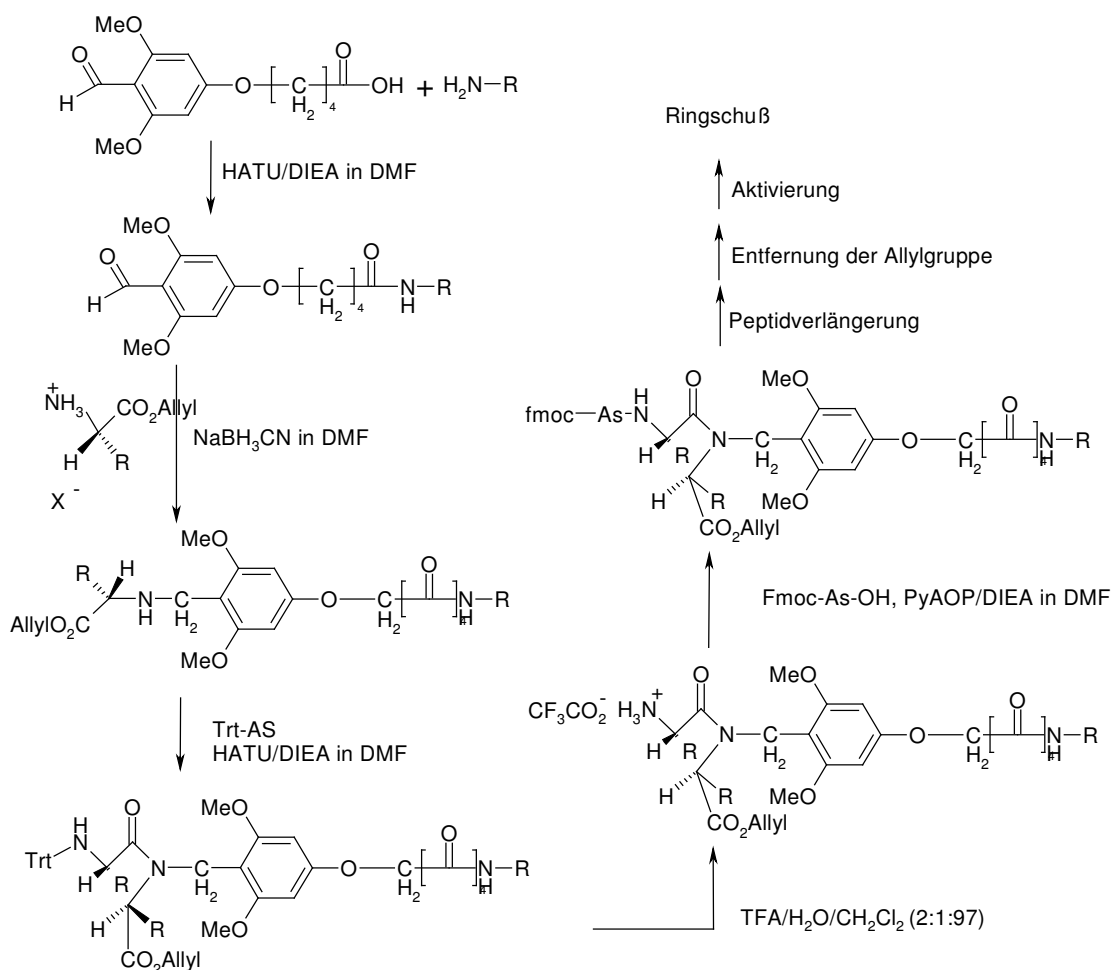
Verwendet man hingegen *Kenners* "Safety-Catch"-Sulfonamid-Linker, ist die Anwendung der Fmoc-Strategie möglich.^[162] Dieser Linker ist zunächst stabil gegenüber dem stark basischen, nukleophilen Piperidin, und ermöglicht den Peptidaufbau nach der klassischen Methode. Zum Ende des Peptidaufbaus muß der Aminoterminus umgeschützt werden, da die Fmoc-Gruppe unter Cyanomethylierungs-Bedingungen nicht stabil ist. Eine Trityl-Gruppe kann das Amino-Ende durch sterische Hinderung gegen Cyanomethylierung schützen. Durch TFA wird, nach erfolgter Cyanomethylierung des Linkers, die Trityl-Schutzgruppe abgespalten, und die Base DIEA leitet die cyclisierende Abspaltung des Peptids vom Harz ein (*Schema 23*).



Schema 23: Cyclisierende Abspaltung mit Hilfe von *Kenners* "safety-catch"-Linker

Ein weiteres universelles Konzept zur Cyclisierung von Peptiden ist die BAL (**B**ackbone-**A**mide-**L**inker)-Methode.^[163] Eine einfache Verfahrensweise zur

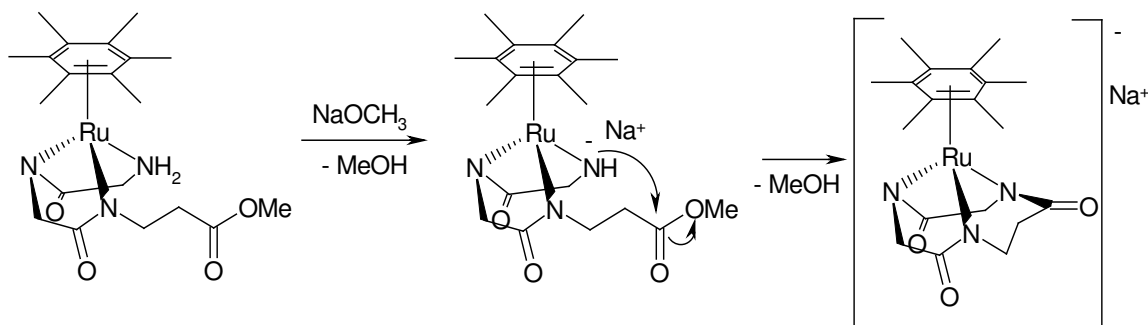
Darstellung dieses Linkers ist die reduktive Aminierung auf dem Harz. Das Polymer wird dafür zunächst mit dem sog. "PAL-dehyde" 5-(4-Formyl-3,5-dimethoxyphenoxy)-Valeriansäure modifiziert. Die erste, als Allylester geschützte, Aminosäure kommt dann mit dem polymergebundenen Aldehyd und Cyanoborhydrid zur Reaktion (Schema 24). Auf der Stufe des Dipeptids sollte das Amino-Ende entgegen der sonst angewandten Fmoc-Strategie bei der Peptidverlängerung eine sterisch anspruchsvollere Trt- oder Ddz-Gruppe zur Verhinderung der DKP-Bildung tragen. Die dritte Fmoc-Aminosäure wird dann unter *in situ* Neutralisations/Kupplungsbedingungen durch PyAOP in DMF eingeführt. Durch das orthogonale Schutzgruppen-Konzept kann der Ringschluß auf der festen Phase nach Freisetzung der C^α-Carboxylgruppe und deren nachfolgender Aktivierung erfolgen. Die pseudo-Verdünnung auf dem Harz begünstigt wiederum die intramolekulare Reaktion. Nach dem letzten Entschützen erfolgt die Freisetzung des gewünschten Cyclopeptids in die Lösung.



Schema 24: BAL-Methode der SPS-Synthese cyclischer Peptide

7.4. Cyclisierung von Tripeptidestern am Ru-Hexamethylbenzol-Fragment

In Anschluß an die Synthese offenkettiger Peptide am Rh- oder Ru-haltigen Halbsandwich-Komplex, gelang *K. Haas* in unserem Arbeitskreis die Cyclisierung offenkettiger Tripeptide (*Schema 25*).^[164] Durch Einbau einer β -Aminosäure am C-Terminus des Peptidesters konnte die notwendige Flexibilität für den Ringschluß bereitgestellt werden. Die Kopf-Schwanz-Reaktion wird begünstigt durch die räumliche Nähe der beteiligten funktionellen Gruppen, die aus der η^3 -Koordination des Peptids resultiert. Die neue Methode zum Aufbau des 10-gliedrigen Peptidrings kommt ohne die, bei klassischen Cyclisierungsmethoden nötige, hohe Verdünnung aus. Zugleich wirkt das eingebaute Metallatom als Abstandhalter für die Amid-Gruppen des Peptids, und verhindert somit die, für cyclischen Tripeptide charakteristischen, transannularen Zersetzungsreaktionen. Die Limitierung auf eine β -Aminosäure am C-Terminus schränkt den Einsatzbereich der Synthese jedoch ein.

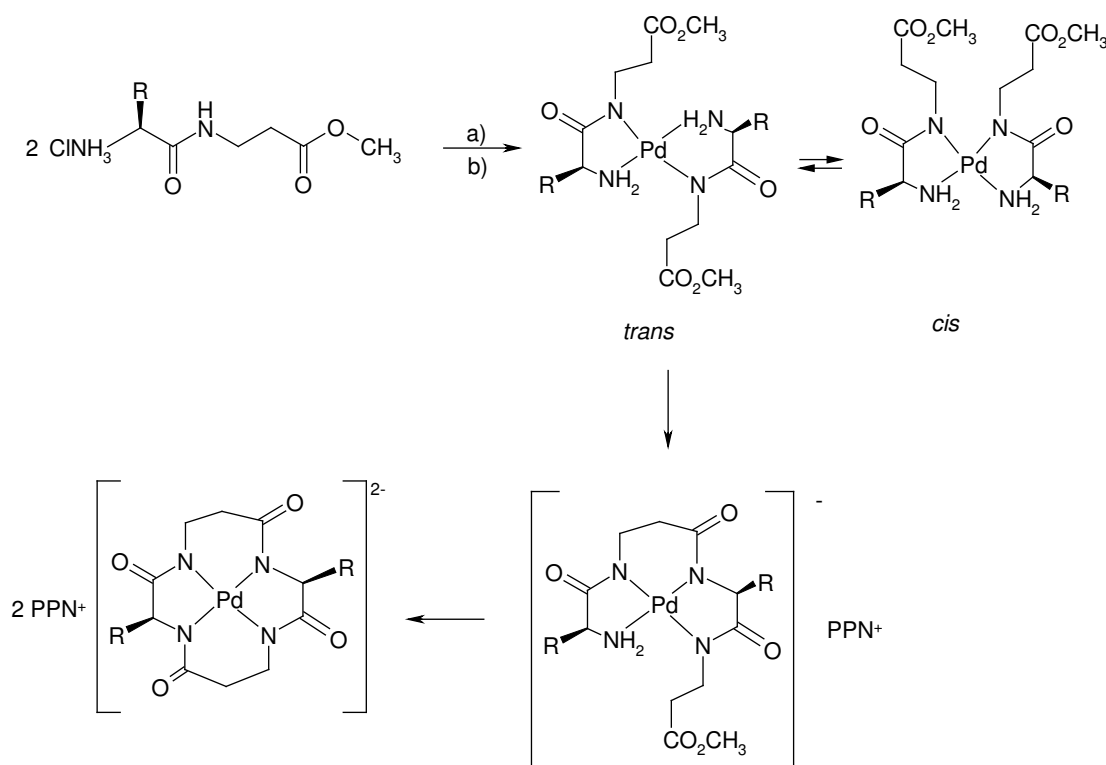


Schema 25: Ringschluß am Ru-Hexamethylbenzol-Fragment

7.5. Cyclodimerisierung von Dipeptidestern

Auf der Suche nach weiteren Templat-Reaktionen zur Darstellung kleiner ringförmiger Peptide richtete sich das Interesse unseres Arbeitskreises auf die bereits wohlbekannten Pd-Dipeptidester-Komplexe. *E. Ehrendorfer-Schäfers* konnte die Peptidester am Pd²⁺-Zentrum η^4 -koordinieren,^[165] und schuf damit die Grundlage für weitere von *K. Haas* durchgeführte Ringschlußreaktionen (*Schema 26*).^[166] Die kinetische Labilität, die für

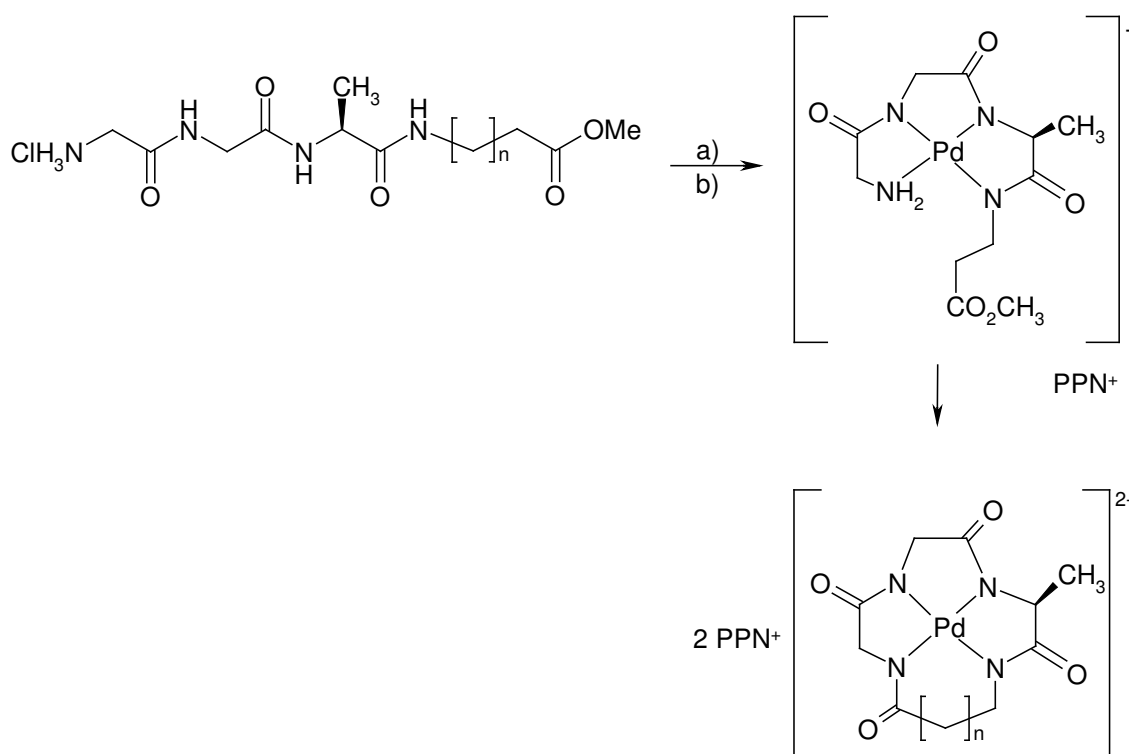
das Pd²⁺-Zentrum charakteristisch ist, sorgt für die Generierung des *trans*-Komplexes, in dem die, beim Ringschluß miteinander reagierenden, funktionellen Gruppen wiederum in räumlicher Nähe zueinander gestellt sind. Ob es sich um einen konzertierten Mechanismus handelt, oder aber die Cyclisierung stufenweise voranschreitet, konnte bisher nicht aufgeklärt werden. Essentiell für das Gelingen der Reaktion ist wiederum der Einbau einer β-Aminosäure in die Edukt-Peptide. Die notwendige Flexibilität kann auch durch den Einsatz von γ- oder δ-Aminosäuren bereitgestellt werden. Als Grund für die Einschränkung auf diese Homologen der einfachen α-Aminosäuren kann die Ringspannung im cyclischen Produkt diskutiert werden. Sinnvoll erscheint auch die Annahme, dass ein β-aminosäurehaltiger Dipeptidester nicht in dem Maß zu der vielfach beobachteten Bildung von Diketo-Piperazinen neigt. Das langzeitige Erhitzen der Reaktionslösung könnte diese Nebenreaktion der reinen α-Aminosäure-Peptide begünstigen.



Schema 26: Möglicher Mechanismus der Cyclodimerisierung von Dipeptidestern a) Na₂PdCl₄, 6 NaOMe, MeOH, 24h, 65°C. b) PPNCl, H₂O.

7.6. Ringschluß von Tetrapeptidestern

Nach einem ähnlichen Mechanismus verläuft die, ebenfalls von *K. Haas* entwickelte, Ringschlußreaktion von offenkettigen Tetrapeptidestern am Pd^{2+} -Zentrum. Hier entsteht die, nicht isolierte, Zwischenstufe aus der Dimerisierung der Dipeptidester vermutlich direkt durch η^4 -Koordination des Tetrapeptidesters am Metallion. Im Unterschied zu der Dimerisierung ist in diesem Fall nur eine Amidbindung zu knüpfen (*Schema 27*). Beide Cyclisierungen können ohne Isolierung der offenkettigen Zwischenstufen in Eintopfreaktionen durchgeführt werden. Außerdem ist eine begrenzte Variation des Zentralions möglich: die Aktivierung des Ringschlusses konnte ebenso für Ni^{2+} und Cu^{2+} bewiesen werden, da auch sie zur Ausbildung von Komplexen mit quadratisch-planarer Ligandensphäre befähigt sind.



Schema 27: Palladium vermittelter Ringschluß von Tetrapeptidestern: a) Na_2PdCl_4 , 5 NaOMe , MeOH , 24 h , 65°C , b) $[\text{PPN}]\text{Cl}$, H_2O

7.7. Synthese funktioneller Cyclotrapeptid-Komplexe

7.7.1 Einleitung

Um die universelle Anwendbarkeit der oben vorgestellten Methode zu untermauern, ist es interessant zu untersuchen, ob auf diesem Wege cyclische Peptide mit funktionellen Seitenketten zugänglich sind. Neben der Möglichkeit die pharmakologische Wirksamkeit zu modifizieren, liegt ein weiterer Vorteil der hydrophilen Seitenketten in der Erhöhung der Wasserlöslichkeit der Zielverbindungen. Eine gute Wasserlöslichkeit ist wichtig im Hinblick auf potentielle Anwendungen. Cyclotrapeptide könnten z.B. als *in vivo* langlebige Komplexbildner für Röntgenstrahlung absorbierende Schwermetallionen dienen. Diese Röntgenkontrastmittel müssen sich durch sehr gute Wasserlöslichkeit auszeichnen.^[167,168,169,170,171,172] Auch als Reagenzien für die Kernspintomographie kommen diese Cyclopeptid-Metall-Komplexe in Betracht. Des weiteren ist jede pharmakologische Wirksamkeit von einer guten Löslichkeit in den gepufferten biochemisch relevanten Milieus abhängig. Daher wurden Asparagin- und Glutaminsäure-haltige Dipeptide für die Cyclisierung eingesetzt.

Die einzigen bisher dargestellten Cyclotrapeptid-Komplexe mit funktioneller Seitenkette sind die Serin enthaltenden Komplexe $[M(-L-Ser-\beta-Ala)_2](PPN)_2$ mit $M = Pd(II), Ni(II)$ und $Cu(II)$.^[173,174] Diese Komplexe wurden aus dem Dipeptidester L-Ser- β -Ala-OMe, in dem L-Serin mit ungeschützter Seitenkette vorlag, dargestellt. Für die Synthese neuer funktioneller Verbindungen kommen nur Ausgangsstoffe mit geschützter Seitenkette in Frage. Freie Amino- oder Carboxylat-Funktionen würden mit ihrer Komplexbildungstendenz die, für die Synthese essentielle Koordination der Ausgangspeptide nach *Schema 26* verhindern.

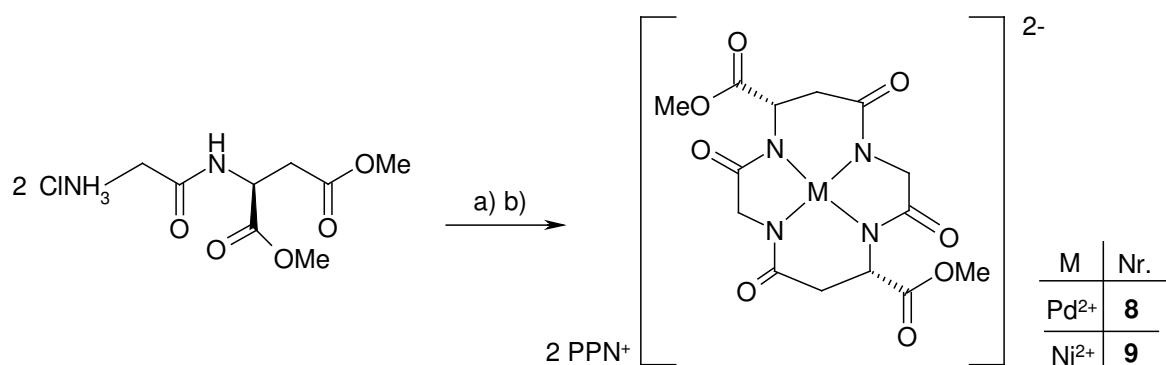
7.7.2 Cyclotrapeptid-Komplexe mit Carbonsäure- und Carbonsäureester-Seitenketten- Metallionen steuern die Ringgröße

7.7.2.1 Synthesestrategie

Es sind verschiedene Wege zu Asparaginsäure-haltigen Cyclotrapeptid-Komplexen denkbar. Aus den oben genannten Gründen ist der Schutz der Carboxylat-Seitenkette unabdingbar. Ein konservativer Ansatz bestünde in einer orthogonalen Schutzgruppen-Strategie. Die zwei Carboxylatgruppen der Asparaginsäure müßten durch zwei

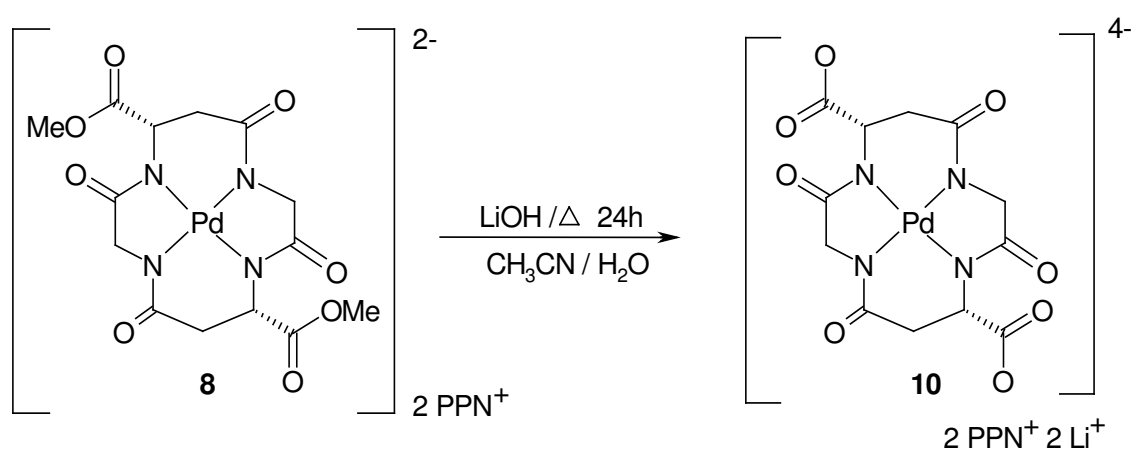
verschiedene Ester-Gruppen geschützt werden: eine Methyl-Ester-Gruppe, und eine *t*-Butyl-Ester-Formation. So könnte sichergestellt werden, daß nur eine, die Methylester-Gruppe, durch Metall-Aktivierung zum Ringschluß befähigt wäre. Die sterisch gehinderte *t*-Butyl-Ester-Funktion sollte als Seitenkette erhalten bleiben. Der Nachteil dieser Methode ist die aufwendige Darstellung der orthogonal geschützten Aminosäure. Hier ist nur der Weg über ein Metall-N,O-Chelat möglich, das zunächst die α -Carboxylatgruppe vor der Veresterung schützt. Nach Abspaltung des Metalls, kann in einem zweiten Schritt die noch freie Carboxylatfunktion mit einem anderen Veresterungsreagenz geschützt werden.

Eine einfachere Möglichkeit (*Schema 28*) besteht darin, beide Carboxylat-Funktionen in dem Dipeptid als Methyl-Ester zu schützen. Die Arbeiten von *K. Haas* zeigen, daß die Bildung des 14-gliedrigen Peptidringes durch den Templat-Effekt der Metallionen begünstigt ist. Ein kleinerer Ring konnte nur in einem Fall, dem *cyclo*[Gly-L-Ala-Gly-L-Ala]Ni(PPN)₂ nachgewiesen werden. Das Komplexanion mit diesem 12-gliedrigen Peptidring konnte nur in mäßigen Ausbeuten (30%) gewonnen werden. Sein ¹H-NMR-Spektrum weist verbreiterte, schlecht aufgelöste Signale auf.^[175] Da die Komplexverbindungen **8** und **9** aus H-Gly-Asp(OMe)₂ gut aufgelöste ¹H-NMR-Spektren erzeugen, und in guten Ausbeuten erhältlich sind, ist für sie die 14-gliedrige Ringkonstitution anzunehmen. Verbindung **9** weist im ¹H-NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz auf, der auf eingeschränkte konformative Beweglichkeit (*siehe S. 71 Abb. 22*) zurückgeführt werden kann. Die Bildung eines nicht symmetrischen 13-gliedrigen Peptidringes kann für dieses Ni(II)-Komplexanion ausgeschlossen werden, da im Massenspektrum das Signal fehlt, welches die Abspaltung der längeren Seitenkette als Neutralteilchen (CH₃COOCH₃ mit *m/z* = 74) anzeigt (*siehe 12 und 13*).



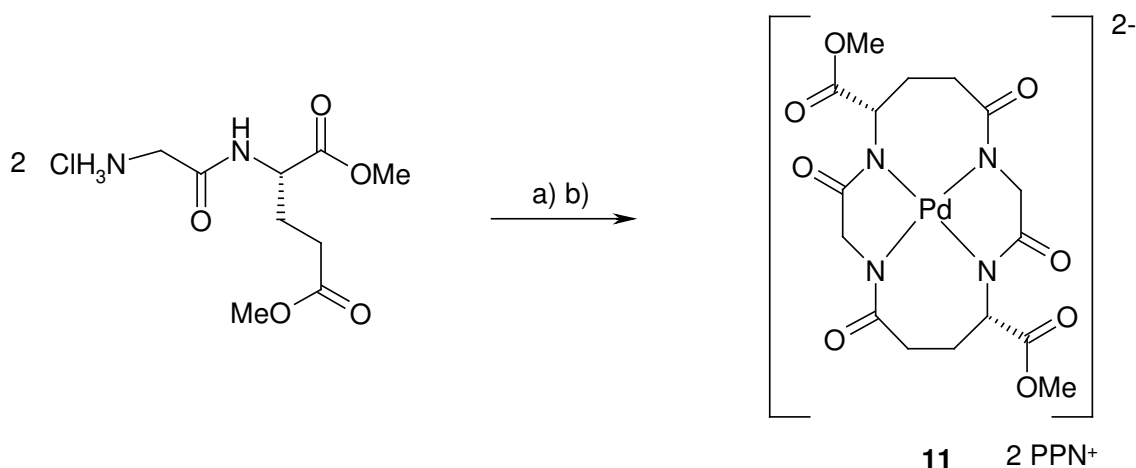
Schema 28: Darstellung von Asparaginsäure enthaltenden Cyclopeptid-Komplexen: a) Na₂PdCl₄ oder NiCl₂ · 6 H₂O, 6 NaOMe, 60 °C, 24 h; b) PPNCl, H₂O

Am Beispiel von **8** konnte gezeigt werden, daß aus der Reaktion mit einem Überschuß an LiOH in einer Mischung von Acetonitril und Wasser die Hydrolyse der beiden, im Komplexanion verbliebenen, Ester-Gruppen gelingt (*Schema 29*). Als Gegenionen für den vierfach negativ geladenen Komplex in Verbindung **10** dienen zwei PPN⁺- und zwei Li⁺-Kationen. Die Isolierung des farblosen Salzes **10** erfolgte weiterhin unter Ausnutzung der hydrophoben Eigenschaften des PPN⁺-Kations. Durch Austausch dieser Kationen gegen Na⁺ oder Ca²⁺ kann die Wasserlöslichkeit der Komplexe jedoch leicht in bedeutendem Maße gesteigert werden. *K. Haas* gelang dieser Austausch mit Hilfe eines Ionenaustauschers am Beispiel zweifach geladener Spezies.^[176]

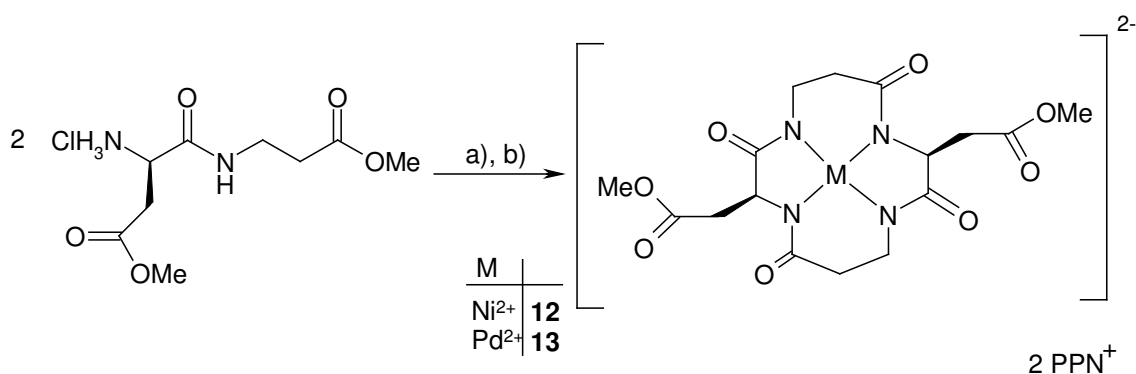


Schema 29: Hydrolyse der verbliebenen Carboxylester-Gruppen

Die Cyclodimerisierung des Dipeptidesters H-Gly-L-Glu(OMe)₂ muß entweder die Bildung eines 16-gliedrigen symmetrischen Peptidrings (*Schema 30*) oder die Formation eines 14-gliedrigen nicht symmetrischen Rings (*keine Abbildung*) zur Folge haben. Aus den Arbeiten von *K. Haas* ist bekannt, daß sich 16-gliedrige Ringe am Pd(II)-Templat synthetisieren lassen.^[177] Ein nicht symmetrischer Peptidring müßte im FAB(-)-Massenspektrum unter der Abspaltung von CH₃CH₂CH₂COOCH₃ (*m/z* = 88) fragmentieren. Da die Detektion eines solchen Peaks nicht erfolgte, kann davon ausgegangen werden, daß ein symmetrischer Peptidring in **11** vorliegt. Verbindung **11** erzeugt ein ¹H-NMR-Spektrum mit einem doppelten Signalsatz, der wiederum auf eine eingeschränkte konformative Beweglichkeit in Lösung (sterisch anspruchsvolle Seitenkette) zurückgeführt werden kann.



Schem. 30: Glutaminsre-Einh. bilden größere Ringe; a) Na_2PdCl_4 , 6 NaOMe, 60 °C, 24 h; b) PPNCl, H_2O
 Weitere Asparaginsäure enthaltende Cyclotetrapeptidkomplexe **12** und **13** sind aus dem Dipeptidester H-L-Asp(OMe)- β -Ala-OMe zugänglich. Nach der Koordination des Peptids am Metallion, kann nur der 14-gliedrige Ring gebildet werden (*Schema 31*). Der zweite Reaktionsweg könnte aus der Kondensation der Seitenketten- β -Carboxylester-Gruppe und dem Amino-Terminus zur Bildung eines gespannten β -Lactam-Ringes führen. Dagegen sollte aus H- β -Ala-L-Asp(OMe)₂ ein 16-gliedriger Ring zugänglich sein.



Schema 31: Im Fall des Dipeptids H-L-Asp(OMe)- β -Ala-OMe bietet sich nur eine Reaktionsmöglichkeit.
 a) Na_2PdCl_4 oder $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 6 NaOMe, 60°C, Δ 24h, b) PPNCl, H_2O

7.7.2.2 Spektroskopische Charakterisierung

Die **infrarotspektroskopischen Untersuchungen** an den Verbindungen **8-13** beweisen die Existenz freier Carboxylester-Gruppen in den Molekülen, die sich in intensiven Banden bei Wellenzahlen zwischen 1735 cm^{-1} (**8**) und 1723 cm^{-1} (**13**) manifestieren. Aus der Koordination der peptidischen Amid-Bindungen an den Metallzentren

resultieren die, zu niedrigeren Wellenzahlen verschobenen, Amid-I-Banden. Die C_2 -symmetrischen Verbindungen **8**, **9**, **11**, **12** und **13** weisen in ihren Spektren jeweils zwei Banden in dem Wellenzahlenbereich von 1590 und 1570 cm^{-1} auf. Sie können durch die zwei unterschiedlichen Amid-Bindungen in einem C_2 -symmetrischen Komplex-Anion erklärt werden. Starke OH-Schwingungen haben für alle Verbindungen breite Banden zwischen den Wellenzahlen 3440 und 3410 cm^{-1} zur Folge, und geben Zeugnis des hohen Kristallwassergehalts, der aus der Umkristallisation aus Methanol/Wasser rührt. Das Spektrum von Verbindung **10** zeigt anstatt der Schwingungsbanden der Carboxylester-Gruppen, Banden der Wellenzahlen 1677 cm^{-1} und 1665 cm^{-1} , die auf die Schwingungen der anionischen Carboxylat-Funktion zurückgehen.

Die **massenspektroskopischen Untersuchungen** (FAB-) belegen das Vorliegen der zweifach negativ geladenen Molekülanionen. Sie erzeugen Signale mit korrektem Isotopenmuster bei den Massen $m/z = 475$ (**8**), 427 (**9**), 503 (**11**), 455 (**12**) und 503 (**13**) für $[M^{2-} + H^+]$. Weitere Signale mit $m/z = 1012$ (**8**) und 964 (**9**) stammen aus der Detektion des Ionenpaares $[M^{2-} + PPN^+]$. Alle Verbindungen neigen zur thermischen Eliminierung der Seitenkette als Neutralteilchen. So stehen die Massendifferenzen 60 und 74 amu für die Abspaltung der Teilchen HCOOCH_3 , CH_3COOMe .^[178] In *Abbildung 22* sind die entsprechenden Fragmentierungen veranschaulicht. Massenpeaks, die auf den Verlust beider Seitenketten zurückgehen, treten nicht in Erscheinung.

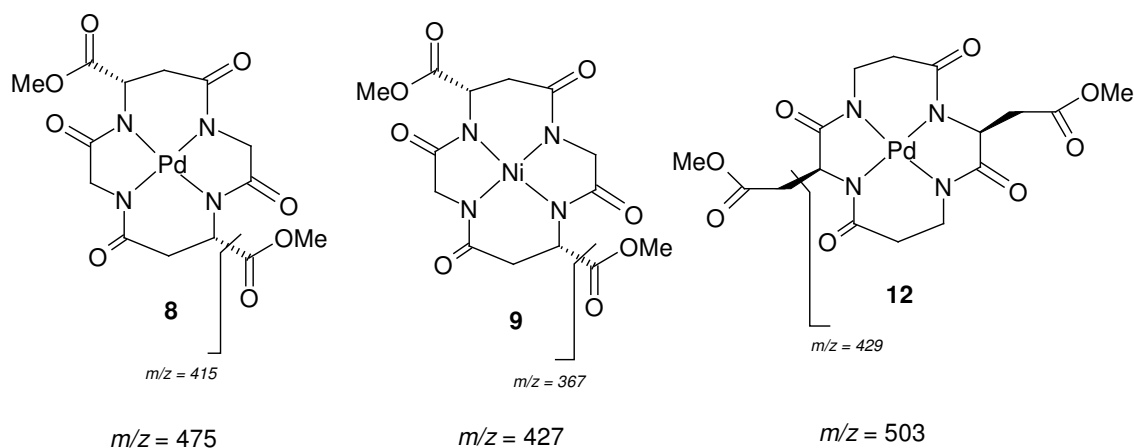


Abb. 22: Fragmentierungen der Komplex-Anionen von **8**, **9** und **12** im Vergleich (ohne Ladungen).

Da das Molekül-Anion von Verbindung **10** mit der hohen vierfach negativen Ladung nicht für die FAB-Ionisierung geeignet ist, wurden bei der *Firma Jeol (Japan)* massenspektroskopische Untersuchungen nach der **ESI-Methode** durchgeführt. Dieses

Massenspektrum (Abb. 23) zeigt erwartungsgemäß einfache Molekül-Peaks bei $m/z = 447$ für $[M^+ + 3H^+]$, wie auch, in Analogie zu den bereits von den FAB-Messungen bekannten Ionenpaaren, Signale bei $m/z = 984$ $[M^+ + PPN^+ + 2 H^+]$ und $m/z = 1521$ $[M^+ + 2PPN^+ + H^+]$. Zusätzlich treten Peaks auf bei $m/z = 453$ $[M^+ + Li^+ + 2H^+]$ und $m/z = 1074$ $[M^+ + PPN^+ + 2 H^+ + 5 H_2O]$, $m/z = 1611$ $[M^+ + 5 H_2O + 2 PPN^+ + H^+]$ bzw. $m/z = 1701$ $[M^+ + 10 H_2O + 2 PPN^+ + H^+]$. Die letztgenannten Signale sind ein Beleg für die hohe Anzahl an Kristallwasser-Molekülen, die auch bei der Berechnung der C,H,N-Analysen berücksichtigt werden müssen ($8 \cdot 10 H_2O$ bzw. $11 \cdot 10 H_2O$).

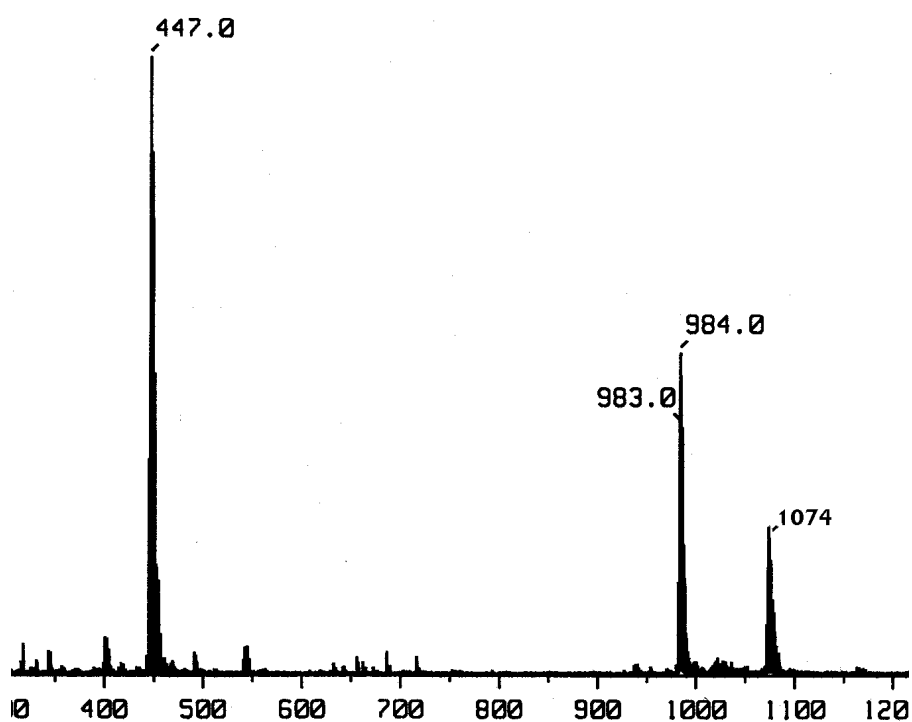


Abbildung 23: Ausschnitt aus dem ESI(-)-Massenspektrum von **10**

An Verbindung **9** und **11** wurden **ICP-AES-Analysen** durchgeführt. Der Ni-Gehalt von **9** konnte auf 4.16 % bestimmt werden. Der Wert übertrifft die berechneten 3.64 %, die Abweichung von 0.5 % bleibt jedoch im Rahmen. Im Fall der Pd-Verbindung **11** ist die Abweichung geringer, mit bestimmten 6.24 % gegenüber berechneten 6.05 %.

Aus dem **Protonen-NMR-Spektrum** von Verbindung **10** (Abb. 24) ist die Symmetrie der Verbindung ablesbar. Es weist für die Protonen des α -C-Atoms der beiden Asparaginsäure-Einheiten des Cyclotrapeptids aufgrund der C_2 -Symmetrie nur ein

Signal mit der chemischen Verschiebung $\delta = 4.36$ ppm auf. Sie bilden mit den, ebenfalls im Peptidring stehenden, Protonen der ehemaligen Asparagin-Seitenkette ein ABX-Spinsystem, und erscheinen daher als ψ -Triplet. Die Signale der vier Protonen der Glycineinheiten fallen ebenfalls symmetriebedingt zu zwei Dubletts ($\delta = 3.84/3.88$, $4.10/4.15$) zusammen, deren Kopplungskonstante eine, für vicinale Kopplungen charakteristische, Größe von ${}^2J = 19$ Hz erreicht. Schließlich ergeben die vier Protonen der zwei symmetrie-äquivalenten Methylen-Gruppen der Asparaginsäure-Einheiten als Teil des oben genannten ABX-Spinsystems zwei Doppel-Dubletts ($\delta = 2.48, 2.49, 2.51, 2.53 / 2.70, 2.72, 2.75, 2.76$).

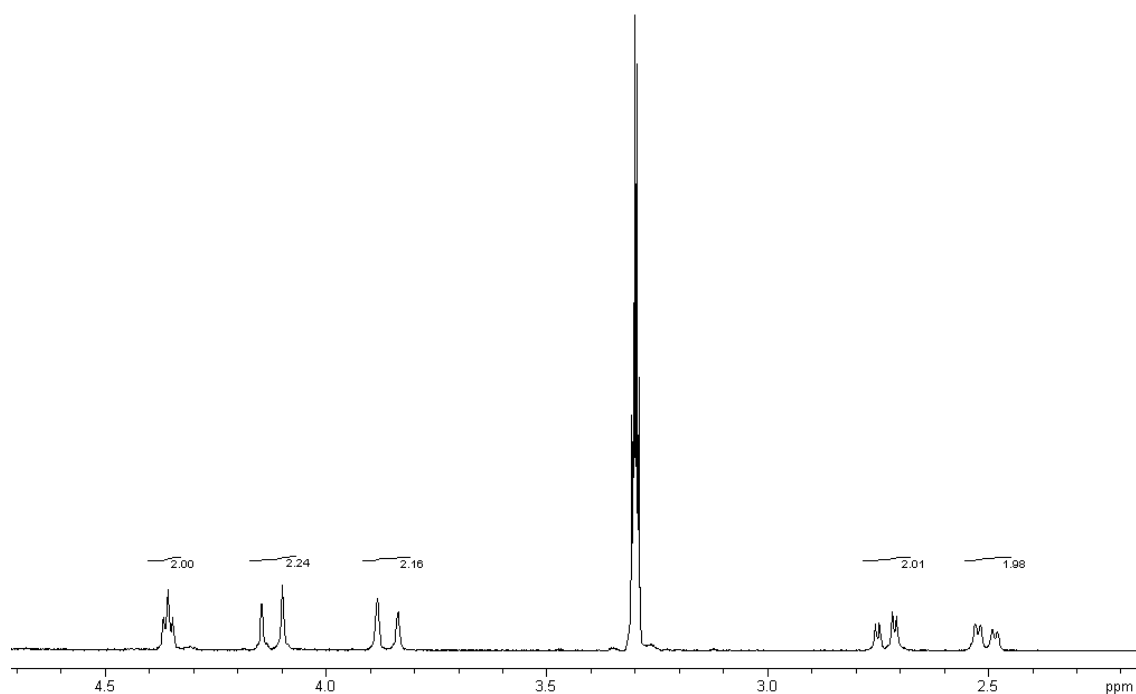


Abb. 24: ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Komplexanions von $\{\text{cyclo}[\text{Gly-L-Asp-Gly-L-Asp-4H}^+]\text{Pd}\}\text{Li}_2(\text{PPN})_2$ (**10**) (CD_3OD , 400 MHz)

Verbindung **9** zeigt hingegen im Vergleich zu **8** einen doppelten Signalsatz im Protonenspektrum. In Lösung sind vier Konformationen für den Peptidring (*Abb.25*) denkbar. Möglich ist, daß aufgrund des geringeren „Bisses“ des Nickel(II)-Ions im Vergleich zum Pd(II)-Ion, mindestens eine der Konformationen (z.B. **b** mit zweifach axial-ständiger Carbonsäureester-Gruppe) energetisch besonders ungünstig ist. Falls ein Durchschwingen des Chelat-Sechsrings nicht mehr möglich ist, sind die Molekülhälften

in unterschiedlichen Konformationen fixiert. Es liegt eine Symmetrierniedrigung vor, die einen doppelten Signalsatz erzeugt.

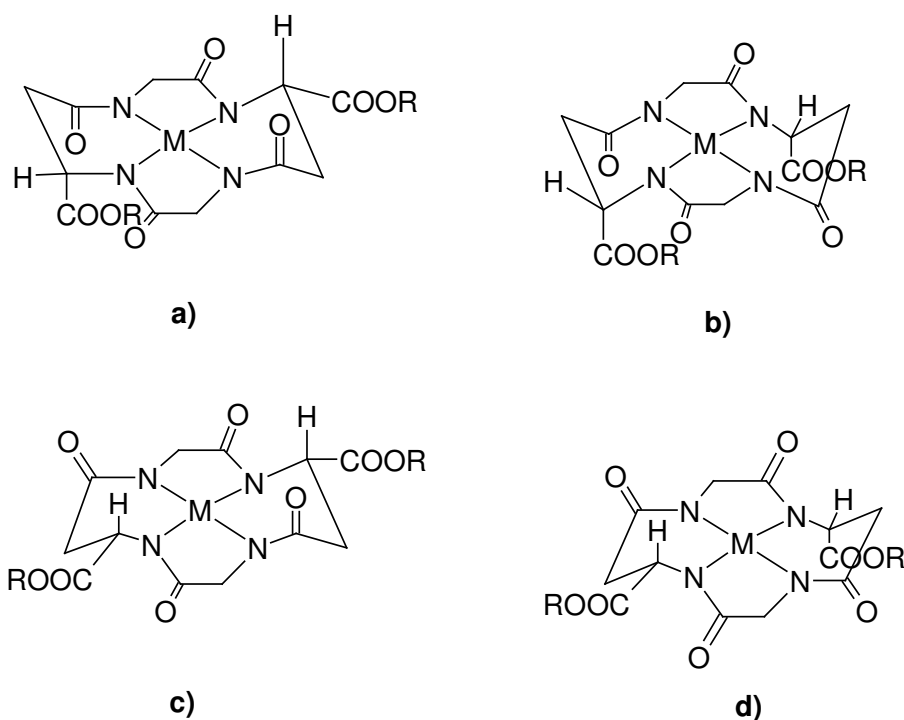


Abbildung 25: Denkbare Konformationen des Peptidrings in Lösung

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **8** weist aufgrund seiner C_2 -Symmetrie nur drei Signale für die sechs quartären Carbonyl-Kohlenstoff-Atome auf ($\delta = 171.0, 174.5$ und 181.2). Entsprechend der niedrigeren Symmetrie sind im entsprechenden Spektrum von **9** erwartungsgemäß sechs Signale zu verzeichnen ($\delta = 170.3, 172.1, 173.4, 177.6, 178.8, 180.5$). Einem Signal für die Methylester-Gruppen ($\delta = 52.6$) im Spektrum von **8** stehen zwei Signale ($\delta = 50.7, 51.1$) für **9** gegenüber. Im Spektrum von **9** finden sich für jede Methylen-Gruppe jeweils ein Signal, entsprechend für **8** nur die halbe Anzahl.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung **11** weisen ebenfalls aufgrund eingeschränkter konformativer Beweglichkeit des Chelat-Siebenrings einen doppelten Signalsatz auf. Bei tiefem Feld des ^{13}C -NMRs (Abb. 26) sind sechs Signale für die, in gleicher Zahl im Molekül vorhandenen, Carbonyl-Kohlenstoff-Atome ($181.7, 178.9, 177.1, 176.7, 173.6, 173.2$ ppm) vorhanden. Des weiteren sind vier Signale für die α -C-Atome der vier Glutaminsäure- und Glycin-Einheiten vorhanden ($62.4, 58.2, 57.2, 56.6$ ppm). Die Kohlenstoffatome der ehemaligen Glutaminsäure-Seitenkette erscheinen bei

relativ hohem Feld (31.5, 28.7, 27.2, 25.2 ppm). Die Signale der Methyl-Kohlenstoffatome der zwei Glutaminsäureester-Gruppen weisen nahezu identische chemische Verschiebungen von $\delta = 50.3$ und 49.1 auf.

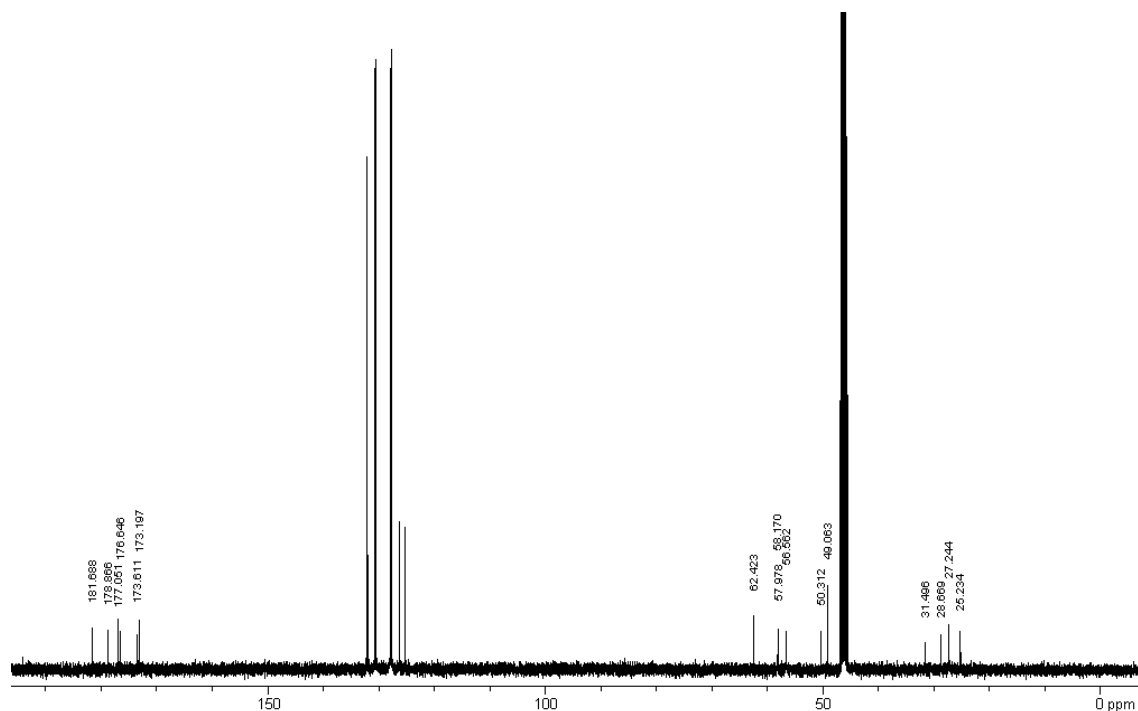


Abbildung 26: ^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CD_3OD) von **11**

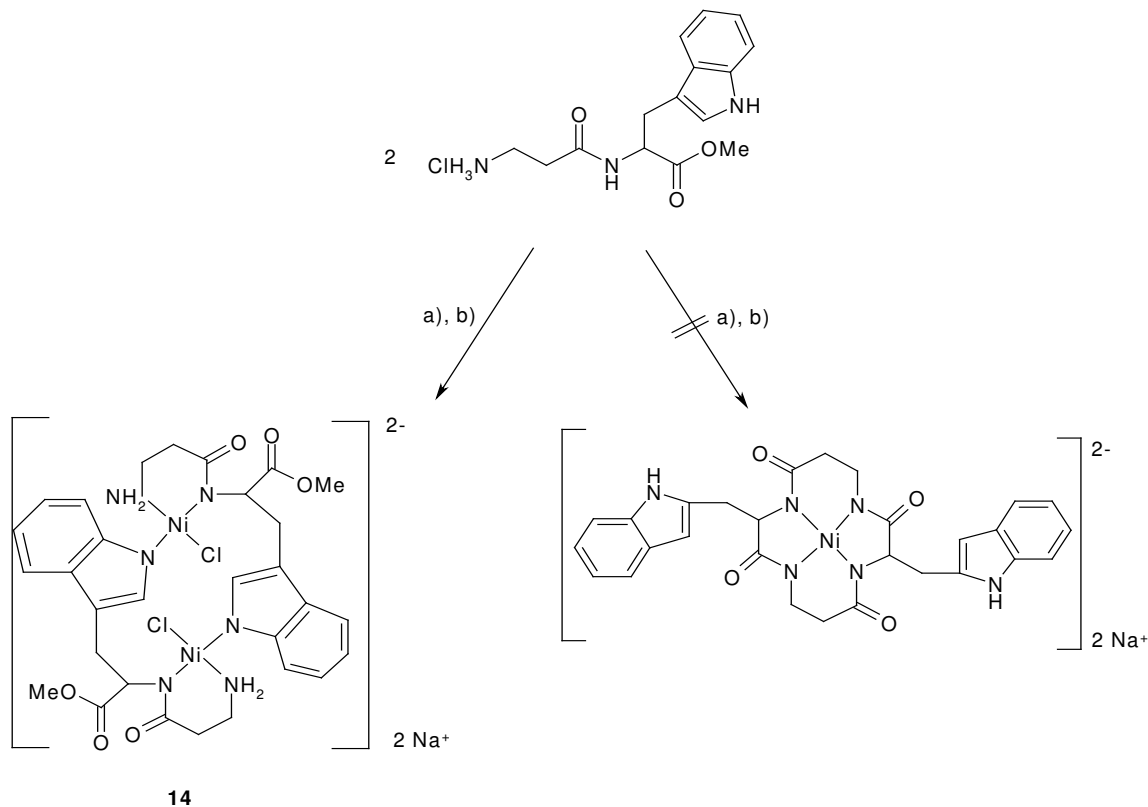
Im ^1H -NMR-Spektrum zeigen die Verbindung **12** und **13** einen doppelten Signalsatz, da die C_2 -Symmetrie durch unterschiedliche Konformationen des Peptidrings im Bereich der β -Ala-Methylengruppen gestört werden kann. Wie auch *K. Haas* beobachtete, verhindern sterisch anspruchsvolle Seitenketten ein Durchschwingen des Chelat-Sechsrings, und „frieren“ so unterschiedliche Konformationen für die beiden β -Ala-Ringe ein.

7.7.3 Cyclotetrapeptid-Komplexe mit basischen funktionellen Gruppen

7.7.3.1 Synthesestrategie

Daß freie Stickstofffunktionen in den Seitenketten der basischen Aminosäuren Histidin oder Tryptophan oftmals zusätzliche koordinative Bindungen zu den angebotenen Metallionen Pt^{2+} oder Pd^{2+} ausbilden, ist bekannt.^[179,180] Auch Ni-Ionen bilden Komplexe mit Peptiden aus, die diese basischen Aminosäuren enthalten.^[181,182,183] Diese Tendenz ist jedoch der Bildung des Vorläuferkomplexes für die Cyclotetrapeptid-

Verbindungen abträglich. So wurde etwa aus der Umsetzung des Dipeptids H- β -Ala-Trp-OMe mit $\text{NiCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ unter den basischen Cyclisierungsbedingungen eine Verbindung der Zusammensetzung **14** isoliert (*Schema 32*).

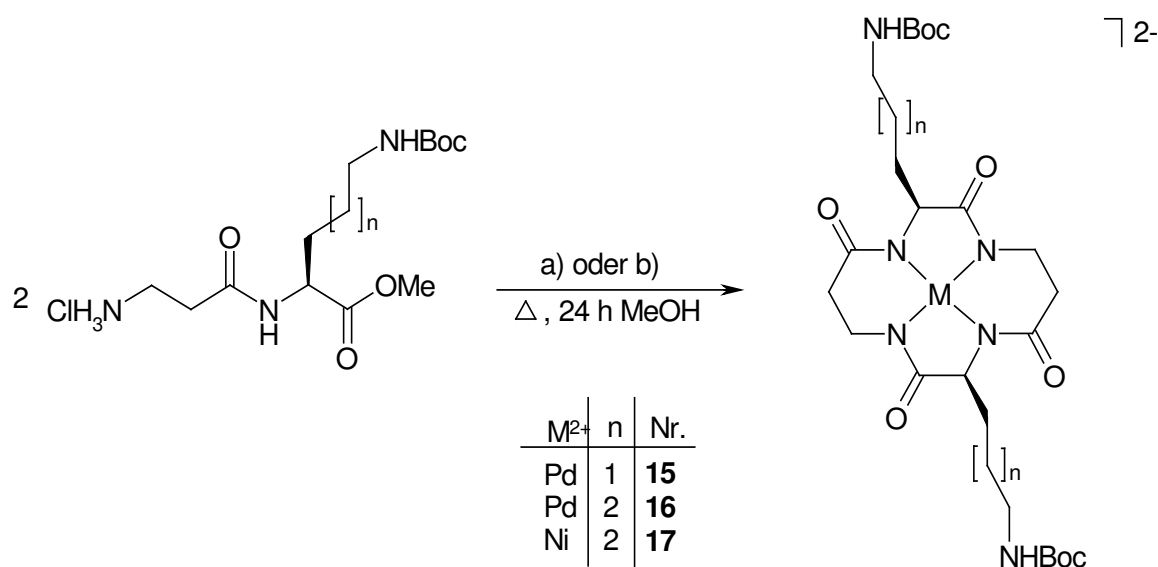


Schema 32: Reaktion des Dipeptids unter Cyclisierungsbedingungen führt nicht zum Ringschluß; a) $\text{NiCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 8 NaOMe; b) Δ MeOH, 24h

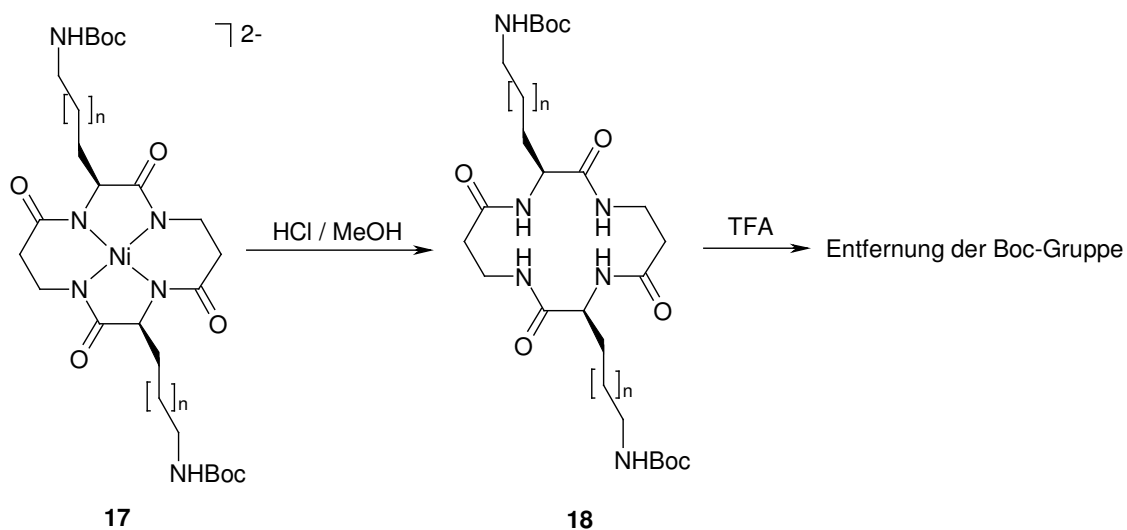
14 ist vermutlich dimer gebaut, da bei monomerer Struktur eine, nach der Bredt-Regel nicht mögliche, *trans*-konfigurierte C-C-Doppelbindung in einem siebengliedrigen Chelatring formuliert werden müsste. Aufgrund der dreizähligen Koordination des Peptidliganden in **14** ist der, für den Ringschluß notwendige, Eintritt eines weiteren sterisch anspruchsvollen Liganden unterblieben. Der verbleibende Weg zu den Zielverbindungen führt über den reversiblen Schutz der Aminofunktion in der Seitenkette. Elegant erscheint der Einsatz einer Boc-Schutzgruppe. Sie ist im basischen Milieu stabil, so daß der Ringschluß unter eben diese Bedingungen möglich sein sollte. In einem abschließenden Schritt sollte zugleich das Peptid unter Säure-Einwirkung vom Metallzentrum, und die Schutzgruppe vom organischen Liganden abgespalten werden können.

7.7.3.2 Darstellung von Cyclotetrapeptid-Komplexen mit Lysin- und Ornithin-Bausteinen

Als geeignete Ausgangspeptide wurden H- β -Ala-(L)-Lys(Boc)-OMe und H- β -Ala-(L)-Orn(Boc)-OMe für den Umsatz mit den Metallsalzen ausgewählt. Die resultierenden Cyclopeptidkomplexe wurden wie üblich als PPN-Salze isoliert. Die farblose Palladium Verbindung **16** und der gelbliche Nickel-Komplex **17** konnten vollständig charakterisiert werden. Die Bildung der Palladium-Koordinationsverbindung **15**, deren basische Seitenketten aus zwei Ornithin-Bausteinen stammen, wurde durch massenspektroskopische Untersuchungen belegt (Schema 33). Setzt man Verbindung **17** mit methanolischem Chlorwasserstoff um, so ergibt sich ein farbloser Niederschlag an freiem Cyclotetrapeptid **18** (Schema 34). Die schlechte Löslichkeit von **18** erleichtert die Abtrennung von der Reaktionslösung, verhindert jedoch die simultane Entfernung der Boc-Schutzgruppe. Wie NMR-Daten belegen, ist die Entschützung zum, freie Amino-Gruppen enthaltenden, Cyclotetrapeptid durch Lösung in TFA möglich (Schema 34).



Schema 33: Darstellung von Cyclopeptidkomplexen mit basischen Aminosäure-Bausteinen; a) Na₂PdCl₄, 6NaOMe b) NiCl₂ · 6 H₂O, 6 NaOMe



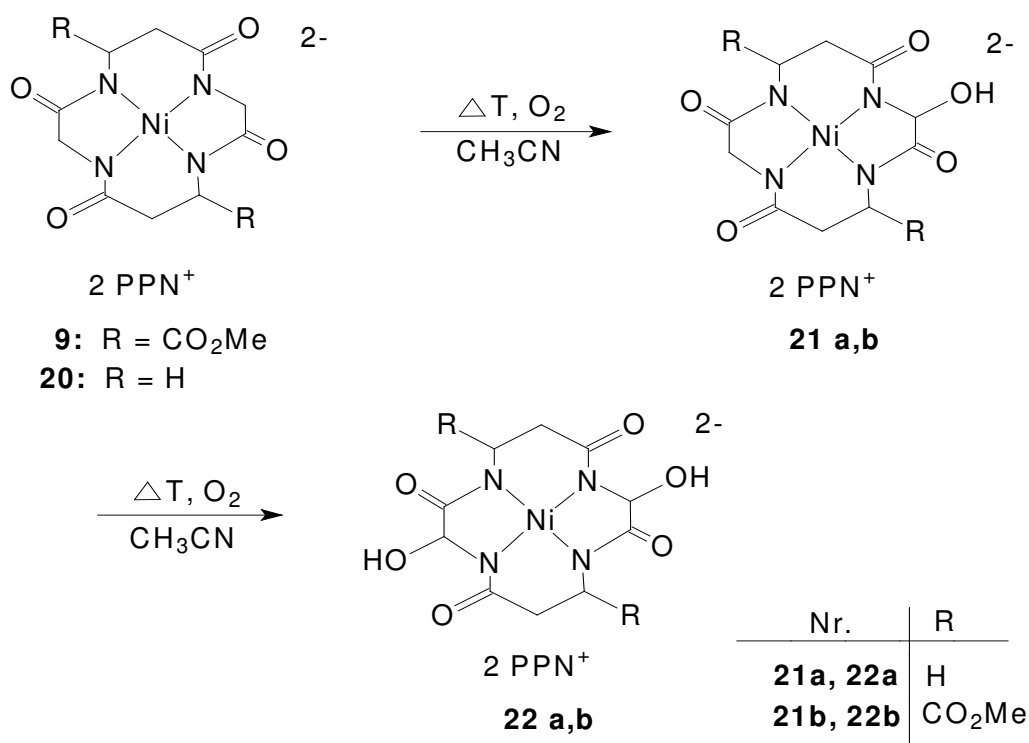
Schema 34: Schrittweise Entschützung des basischen Cyclotetrapeptids **18** ($n = 2$);

7.7.3.3 Spektroskopische Charakterisierung

Die Abspaltung des Cyclopeptids von Metallzentrum lässt sich gut **infrarot-spektroskopisch** verfolgen. Verbindung **16** zeigt die, für koordinierte Amide charakteristischen, Amid-I-Banden bei niedrigen Wellenzahlen ($1548\text{-}1588\text{ cm}^{-1}$). Das IR-Spektrum des freien Peptids **18** weist erwartungsgemäß Amid-I-Banden bei höheren Wellenzahlen von 1648 und 1689 cm^{-1} auf. Die Entfernung der säurelabilen Boc-Schutzgruppe mit Hilfe von wasserfreier TFA als Lösungsmittel lässt sich durch die Detektion eines zusätzlichen *tert*-Butyl-Signal im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum belegen.

7.8. Selektive α -C-Hydroxylierung von Glycineinheiten in Cyclotetrapeptid-Ni-Komplexen durch Sauerstoff aus der Luft

Das Erhitzen von $[\text{cyclo}(\text{Gly-}\beta\text{-Ala-Gly-}\beta\text{-Ala})\text{Ni}](\text{PPN})_2$ **20** in gesättigter CH_3CN -Lösung an Luft führt nach Untersuchungen von *K. Haas* zur α -C-Hydroxylierung der Glycineinheiten des Komplexes. Die Reaktion (*Schema 35*) verläuft stufenweise, so daß, in Abhängigkeit der Zahl der Siede-Abkühlungs-Zyklen, die mono-hydroxylierte Spezies **21a** oder die di-hydroxylierte Verbindung **22a** isoliert wird. Der Verlauf des Prozesses kann durch massenspektroskopische Untersuchungen (FAB-) verfolgt werden.



Schema 35: α -C-Hydroxylierung von Cyclotetrapeptid-Ni-Komplexen an Luft

Ausgehend von **9** konnte nun die α -C-Hydroxylierung an einem weiteren Beispiel nachgewiesen werden. Unterzieht man eine gesättigte CH_3CN -Lösung von Verbindung **9** sukzessiven Siede-Abkühlungs-Zyklen an Luft, sind FAB-Massenspektren der mono-

sowie di-hydroxylierten Komplexe **21b** und **22b** im Gemisch zu erhalten. Im Zuge dieser Arbeit konnten Kristalle erhalten werden, die fast zur Gänze aus der monohydroxylierten Spezies **21a** aufgebaut sind. Somit liefern die röntgenspektroskopischen Untersuchungen erstmals befriedigende Ergebnisse. Das Nickel(II)-Ion ist quadratisch-planar von den vier N-Atomen des Tetrapeptid-Liganden umgeben. Die Hydroxy-Gruppe am α -C-Atom lässt sich deutlich erkennen. In der ORTEP-Darstellung (25% Aufenthaltswahrscheinlichkeit) ist der Anteil der Fehlordnung mit dem höheren Besetzungsfaktor (*Abb. 27*) dargestellt. Am C12-Atom ist die, durch Oxidation entstandene, Hydroxy-Gruppe lokalisiert. Ausgewählte Atomabstände und Bindungswinkel sind in *Tabelle 19* zusammengefasst. Ein Wassermolekül liegt fehlgeordnet vor, zwei Wassermoleküle befinden sich auf unterbesetzten Positionen. Das Komplexanion ist zweifach fehlgeordnet. Die Fehlordnung (*Abb. 28*) lässt sich durch eine Drehung des Ligand-Moleküls um eine Achse durch Ni senkrecht zur Koordinationsebene beschreiben. Die hohe Restelektronendichte in der Nähe des zweiten α -C-Atoms wird vermutlich von Spuren der dihydroxylierten Spezies verursacht.

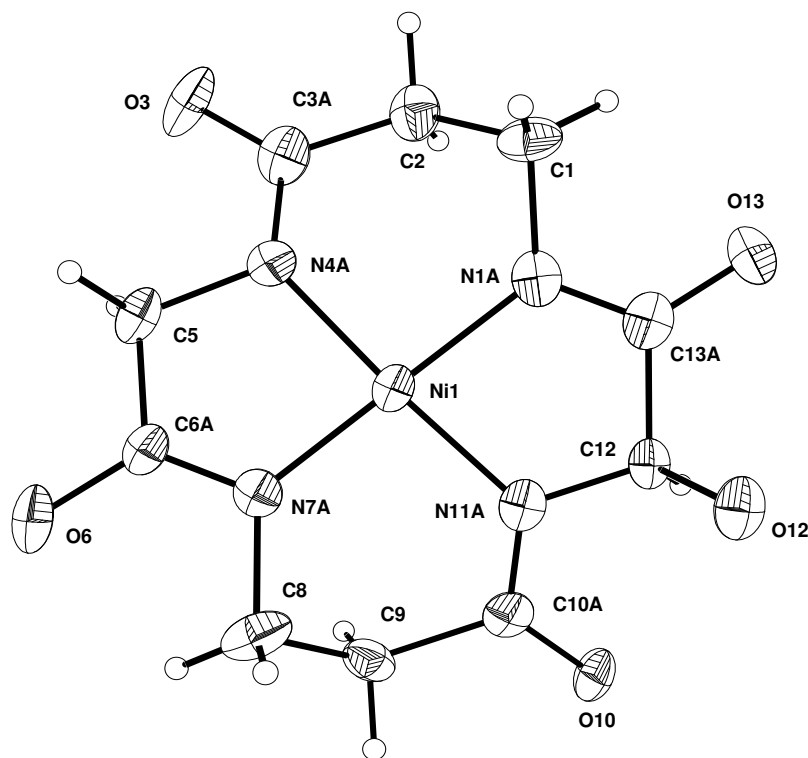


Abb. 27: Molekülstr. eines Anions von **21a** im Kristall (therm. Ellipsoide: 25 %ige Aufenthaltswahrsch.)

Tabelle 19: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] von **21a**

Ni(1)-N(1A):	1.914(12)	N(11A)-C(12):	1.405(13)	N(4A)-Ni(1)-N(1A):	94.2(5)
Ni(1)-N(11A):	1.877(12)	C(12)-C(13A):	1.573(19)	N(1A)-Ni(1)-N(11A):	82.3(5)
Ni(1)-N(7A):	1.811(10)	C(13A)-N(1A):	1.251(18)	N(4A)-Ni(1)-N(11A):	172.6(4)
Ni(1)-N(4A):	1.881(12)	C(10A)-O(10):	1.244(15)	N(1A)-Ni(1)-N(7A):	173.8(4)
N(1A)-C(1):	1.499(15)	C(12)-O(12):	1.438(9)	O(12)-C(12)-C(13A):	102.9(7)
C(1)-C(2):	1.497(13)	O(13):	1.296(16)	O(12)-C(12)-N(11A):	112.2(7)
C(2)-C(3A):	1.493(18)				
C(3A)-N(4A):	1.29(2)				

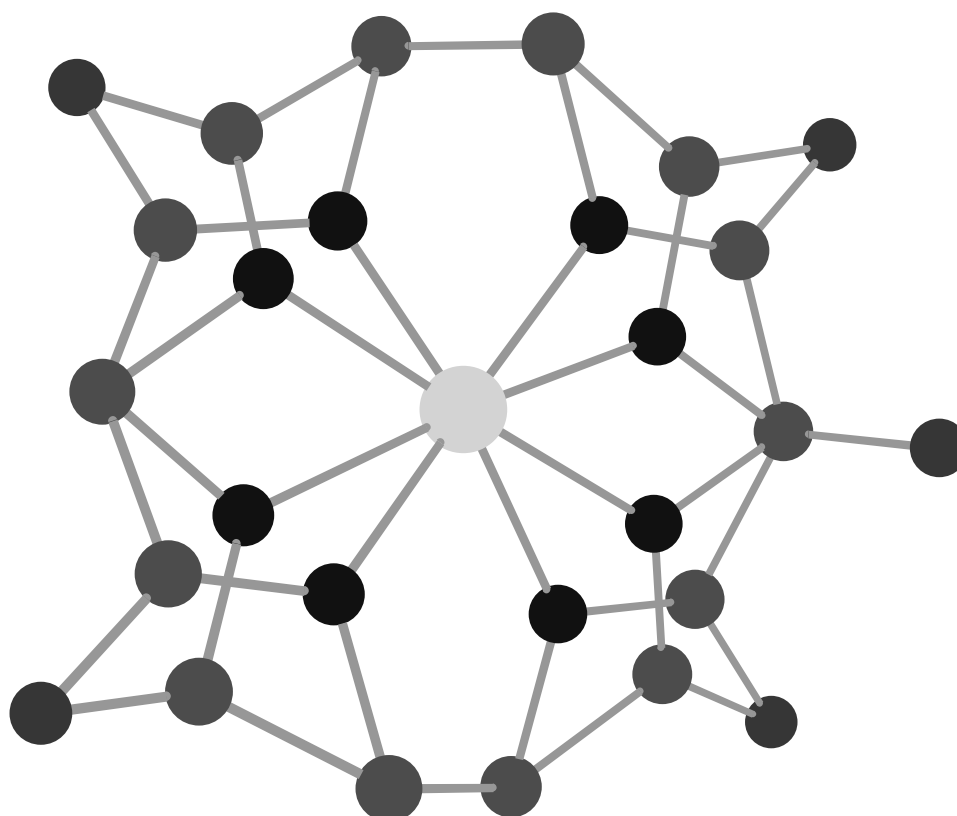


Abbildung 28: Die zweifache Fehlordnung des Komplexanions von **21a** kann durch eine Drehung des Ligand-Moleküls um eine Achse durch Ni senkrecht zur Koordinationsebene beschrieben werden.

Eine Reaktion mit Luftsauerstoff ist auch von Ni-Komplexen mit offenkettigen Peptiden bekannt. So berichtet *Magerum* von der Oxidation der C-terminalen Glycinkomponente in Komplexen von dreifach deprotoniertem Tetraglycin. Die Hauptprodukte daraus sind CO₂, Triglycyl-N-(hydroxymethyl)amid und Glycinamid.^[184,185] Ähnlich verläuft eine Decarboxylierung mit nachfolgender Hydroxylierung am α-C-Atom der His-Einheit von [Ni^{II}(Gly-Gly-(L)-His-2H⁺)].^[186, 187]

Diese Reaktion kann alternativ auch zu der Bildung von DNA-Addukten führen.^[188, 189] Verwandtschaft zu diesen Prozessen zeigt auch die Spaltung der C-N-Bindung in Ni^{II}-Schiffbase-Komplexen aus Salicylaldehyd und α -Aminosäureestern.^[190] *Paul Pfeiffer* berichtete über diese ungewöhnliche Umsetzung schon in der Frühzeit der Komplexchemie, und führte sie auf eine vorausgehende α -C-Hydroxylierung des Aminosäurebausteins zurück.^[191] Allen aufgeführten Reaktionen liegt vermutlich ein Mechanismus zugrunde, in dem eine Ni^{III}-Zwischenstufe involviert ist. Diese wird durch das starke Ligandenfeld der deprotonierten Peptidliganden stabilisiert. Cyclovoltammometrische Messungen (*Abb. 29*) von *H. Dialer* belegen für *cyclo*[Gly- β -Ala-Gly- β -Ala-4H⁺]Ni(PPN)₂ die leichte Zugänglichkeit der Ni^{III}-Oxidationstufe:

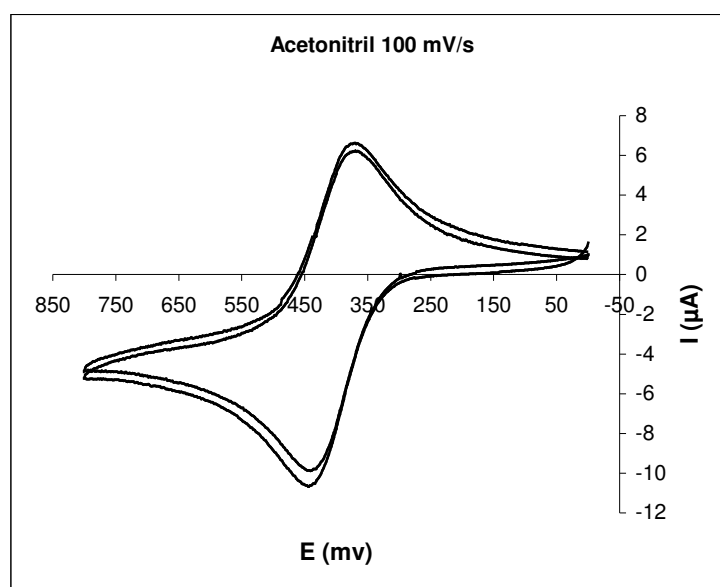
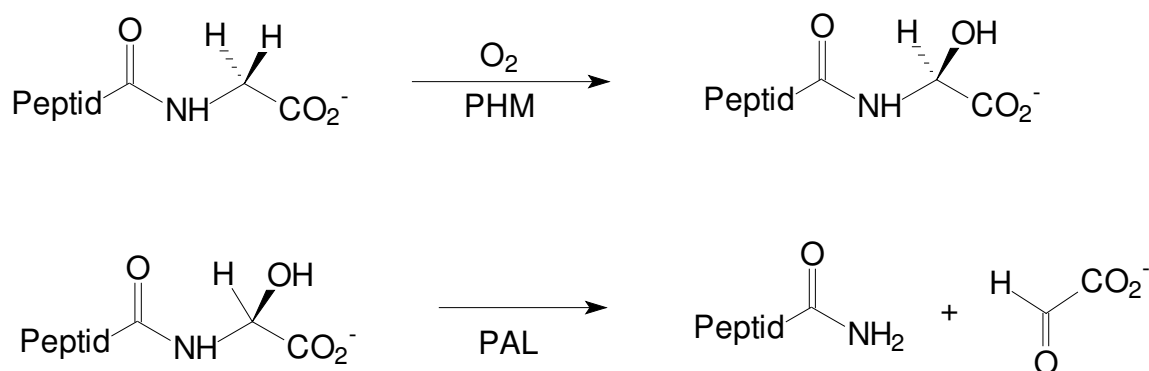


Abbildung 29: Cyclovoltammogramm von **20** in Acetonitril

Das vollständig reversible Redoxverhalten zwischen den Oxidationsstufen + II und + III für das Ni-Ion zeichnet sich in Acetonitril durch ein niedriges Normalpotential ($E_0 = 615$ mV) aus. *Margerum* bestimmte für offenkettige Ni-Peptidkomplexe in Wasser ein Normalpotential von $E_0 = 800-850$ mV.^[192, 193] Auch andere Metallionen vermögen α -C-Hydroxylierungen zu katalysieren: Cu^{II} hydroxyliert N-Acyl-Glycin,^[194] das Komplexfragment Co^{III}-terpyridin oxidiert gycinhaltige Dipeptide,^[195] und Nickel- bzw. Kupferperoxid spalten selektiv α -C-N-Bindungen eines Dipeptids.^[196]

Die, durch Kupferionen vermittelten, Umsetzungen gelten als Modellreaktionen für die Funktion eines bifunktionellen Enzyms. Die Cu-haltige **Peptidylglycin α -amidierende Monooxygenase (PAM)** spaltet ein α -Hydroxyglycinpeptid, und erzeugt bioaktive Peptidhormone aus deren Vorläuferverbindungen.^[197] Das α -Hydroxyglycinpeptid wird in einem ersten Schritt von der **Peptidylglycin α -hydroxylierenden Monooxygenase (PHM)** durch stereospezifische Hydroxylierung des C-terminalen Glycinrests bereitgestellt (*Schema 36*). Im zweiten Schritt wird die C-N-Bindung des α -Hydroxyglycinpeptids von der **Peptidyl α -hydroxyglycin amidierenden Lyase (PAL)** gespalten. Es entstehen das bioaktive Peptidamid und Glyoxal. Die PHM bedient sich für die α -C-Hydroxylierung des Redoxpaars $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$. Das zunächst inaktive Cu^{II} -haltige Enzym muß durch Reduktion mit Ascorbat erst in seine funktionsfähige Form überführt werden, um in einem weiteren Schritt Luftsauerstoff binden zu können.^[198]

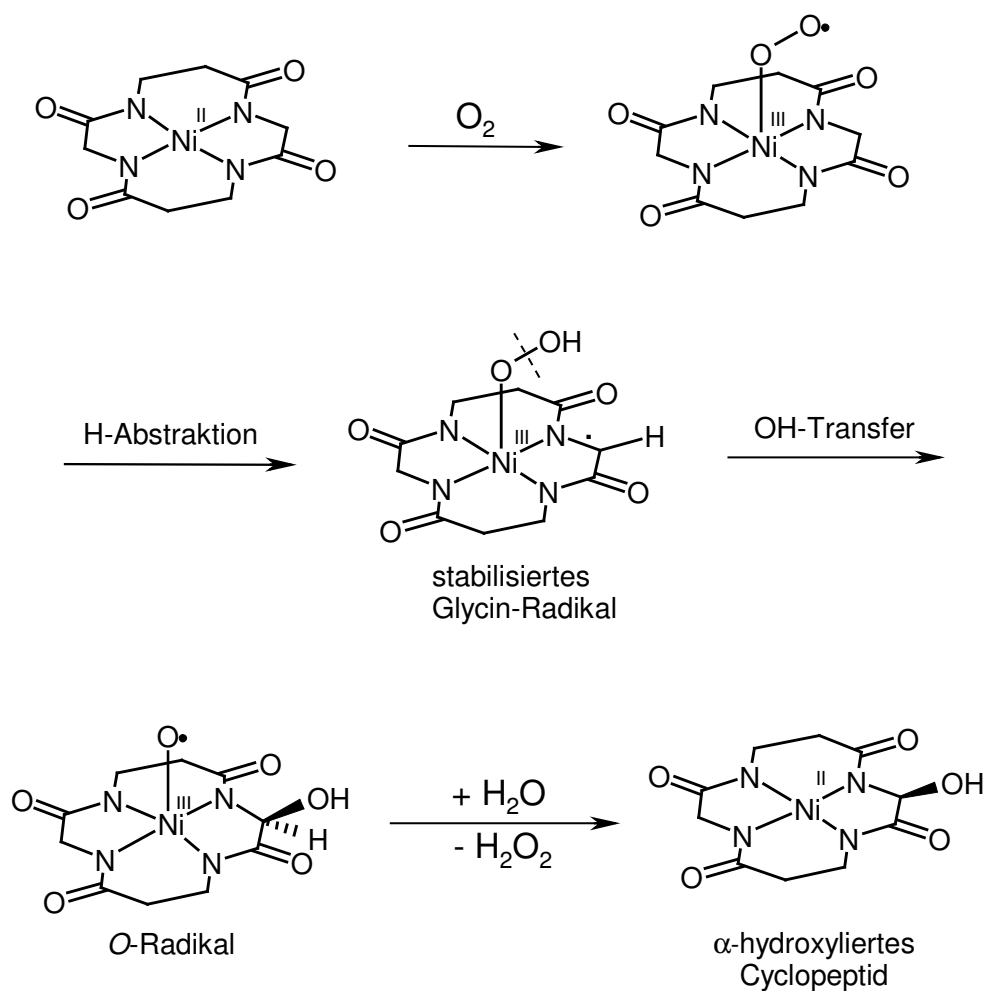


Schema 36: Funktion der PAM

Die Parallelen zu dem hier vorgestellten Prozeß lassen in Anlehnung an den für die PHM-Hydroxylierung postulierten Mechanismus einen Reaktionsweg, wie aus *Schema 37* ersichtlich, möglich erscheinen. In einem ersten Schritt bildet sich zunächst ein Ni^{III} -Disauerstoff-Komplex, in dem sich das Sauerstoff-Radikal durch H-Abstraktion in ein α -C-Radikal umwandeln kann. Metallkoordinierte Glycin-Radikale gelten allgemein als besonders stabil. Aus einem OH-Transfer bildet sich nun, neben dem hydroxylierten Liganden, ein Ni^{III} -Superoxid-Komplex. Durch Reaktion mit Wasser wird Wasserstoffperoxid und der hydroxylierte Ni^{II} -Cyclopeptidkomplex gewonnen.

Zur Überprüfung des in *Schema 37* vorgeschlagenen Mechanismus wurden Versuche zur Hydroxylierung in Anwesenheit von einem bedeutendem Überschuß an H_2^{18}O

durchgeführt. In Übereinstimmung mit dem postuliertem Reaktionsweg, in dem der Sauerstoff der Hydroxyl-Gruppe aus der Luft stammt, wurde keinerlei Einbau von ^{18}O in den hydroxylierten Komplex beobachtet.



Schema 37: Möglicher Mechanismus der α -C-Hydroxylierung an Cyclotetrapeptid-Ni-Komplexen

Aus Versuchen in $^{18}\text{O}_2$ -haltiger Atmosphäre^[199] konnten in der Tat Massenspektren von $\{\text{cyclo}[\text{Gly}(\text{OH})\text{-}\beta\text{-Ala}(\text{OH})\text{-Gly}(\text{OH})\text{-}\beta\text{-Ala}(\text{OH})\text{-}4\text{H}^+]\text{Ni}(\text{CH}_3\text{CN})_2\}(\text{PPN})_2$ (**23**) angefertigt werden, die den partiellen Einbau von ^{18}O in die Hydroxyl-Funktionen belegen ($m/z = 461, 462, 463$ [$\text{M}^{2+} + \text{H}^+$]).

Die offensichtliche zeitweilige Bindung von O₂ am Komplexanion gab den Anstoß zu dem Versuch einen ähnlichen zusätzlichen Liganden am Ni(II)-Ion zu koordinieren. Hier bot sich das ebenfalls radikalische und gasförmige NO an. Bei der Einleitung des farblosen Gases in die Acetonitril-Lösung von **20** wurde jedoch nicht die Bildung der erwarteten Koordinationsverbindung {*cyclo*[-Gly-β-Ala-]₂-4H⁺}[Ni(NO)](PPN)₂ beobachtet, sondern Verbindung **24** (Abb. 30) konnte als gelblicher Niederschlag erhalten werden. Durch eine teilweise Protonierung des Peptidliganden entsteht aus dem negativ geladenen Komplexanion eine neutrale Koordinationsverbindung. Durch den Verlust des PPN-Kations nimmt die Löslichkeit in Acetonitril signifikant ab, so daß es zur Abscheidung von **24** aus der Lösung kommt. Im IR-Spektrum (Abb. 30) manifestiert sich die Protonierung des Liganden durch eine intensive zusätzliche Amid-I-Bande bei 1651 cm⁻¹ und NH-Schwingungsbanden bei 3282 cm⁻¹. Die, für koordinierte Amid-Bindungen charakteristische, Amid-I-Bande bei 1549 cm⁻¹ ist weiterhin vorhanden, doch weniger intensiv. Die Aufklärung der Mechanismen, die zur Bildung von **24** führen, wurde nicht weiter verfolgt.

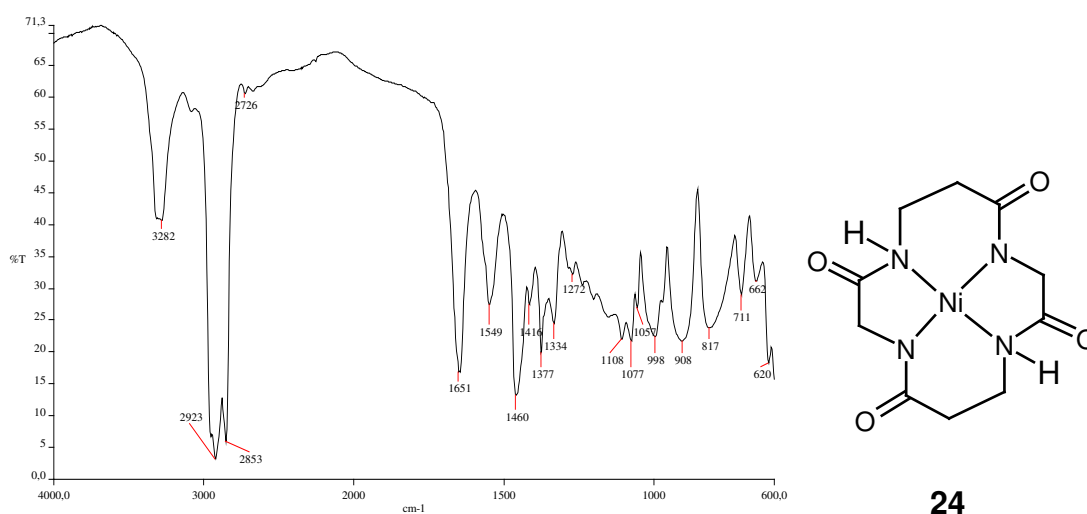


Abbildung 30: IR-Spektrum und Strukturvorschlag für **24**

III. Experimenteller Teil

1. Allgemeines

1.1. Arbeitsmethodik

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Umsetzungen in ausgeheizten Apparaturen und Schlenkrohren unter Stickstoff (Fa. Messer Griesheim, Reinheit 5.0) durchgeführt. Es wurden entweder käufliche Lösungsmittel (puriss.) oder nach Standardmethoden absolutierte Solventien verwendet. Zur Auftrennung von Suspensionen wurde eine Kryofuge 6000i Zentrifuge der Firma Hereaus eingesetzt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die im Unterschluß eingesetzte Komponente und sind nicht optimiert.

1.2. Physikalische Messungen und Analytik

IR-Spektroskopie: *Nicolet 520 FT-IR und Perkin Elmer Modell 841*

NMR-Spektroskopie: *Jeol GSX 270 (¹H, ¹³C, ³¹P)*

Jeol EX 400 (¹H, ¹³C)

Als interner Standard diente das deuterierte Lösungsmittel. Alle Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen.

Hochdruck-Chromatographie: *Hochdruckpumpe der Firma Waters W600*

Lösungsmittelmischsystem Waters W 600

Zweiwellenlängen UV-Detektor der Firma *Waters*
W2486

Trennsäulen der Firma *Waters Novapack 15 cm**
3,9 mm

Massenspektrometrie: *MStation JMS 700* der Firma *Jeol*. FAB: Xenon-
Atome mit einer Energie von meist 6 keV (Matrix:
m-Nitrobenzylalkohol);

C,H,N Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor des Departments Chemie
der Universität München

1.3. Ausgangsverbindungen

Über den Handel (Firmen Fluka, Sigma, Aldrich, Merck, Sigma und Bachem) wurden Aminosäuren, Aminosäureester-Hydrochloride, Peptide und andere Grundchemikalien bezogen. Wasserfreie Metallhalogenide wurden von der Firma Aldrich erworben, oder stammen aus der Darstellung von Studenten des AC(II)-Praktikums nach Literaturvorschriften. Edelmetalle wurden zum Großteil von der Firma Degussa gespendet.

$\text{Pd(en)Cl}_2^{[200]}$

2. Arbeitsvorschriften und spektroskopische Daten

2.1. Carbonyl-koordinierte Aminosäureester-Palladium-Komplexe

Die Ausgangsverbindungen $\text{Pd}(\text{Aminosäureester})_2\text{Cl}_2$ wurden erhalten durch Deprotonierung von 2 mmol Aminosäureester mit Hilfe von 164 mg (2 mmol) Natriumacetat in 10ml $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$, und nachfolgender Zugabe von 294 mg (1mmol) Na_2PdCl_4 . Innerhalb von 1h scheiden sich die Komplexverbindung aus der Lösung ab. Nach der Abtrennung von der Lösung durch Filtration, erhält man das hellgelbe Produkt nach gründlicher Trocknung im Hochvakuum.

Hellgelbe Pulver, Ausbeute: \varnothing 90%

[Pd(L-ValOMe)₂](BF₄)₂ (1)

423 mg $\text{PdCl}_2(\text{ValOMe})_2$ (0,96 mmol) werden in 6ml CH_2Cl_2 (abs.) gelöst, und unter Licht- und Luftabschluß zu unter Schutzgas abgewogenen 412 mg (2.1 mmol) AgBF_4 pipettiert. Aus der hellroten Reaktionslösung fällt ein farbloser AgCl -Niederschlag, der abgetrennt wird. Nach Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die stark hygroskopische Verbindung **1**.

Gelbes Pulver, Ausbeute: 460 mg (84 %)

IR (Nujol): ν NH 3304w, ν NH 3252w, ν NH 3157w, 1736 w, 1610 vs (C=O), 1057 vs (BF), 1035 vs (BF) ¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (t, ³J = 9 Hz, 3 H, CH_3); 1.23 (t, 7 Hz, 3H, CH_3); 2.35-2.39 (m, 1H, CH); 4.07 (s, 3H, OCH_3); 4.91 (m, 1H, CH) - ¹³C-NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 17.4 (CH_3); 17.8 (CH_3); 31.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}$); 57.6 ($\alpha\text{-C}$); 67.4 (OCH_3); 189.5 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$)

$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{Pd}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (560.37); C 25.62 (ber. 25.69), H 4.52 (5.00), N 4.66 (5.00)%.

[Pd(*tert*-L-LeuOMe)₂](BF₄)₂ (2)

175 mg PdCl₂(*tert*-LeuOMe)₂ (0.37 mmol) werden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, und unter Lichtauschluß zu 146 mg (0,75 mmol) AgBF₄ gegeben. Der farblose Niederschlag wird abzentrifugiert, und die hellrote Lösung im Hochvakuum zur Trockene eingengt.

Gelbes, stark hygroskopisches Pulver, Ausbeute : 90 %

IR (Nujol) : ν NH 3300w , ν NH 3256w, ν NH 3151w , ν C=O 1735w , ν C=O 1604vs, ν BF 1087-1015vs ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (s, 9H); 4.11 (s, 3H), ¹³C-NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 26.3 (CH₃); 35.5 (CH(CH₃)₂); 57.7 (α -C); 70.7 (OCH₃), 189.3 (COOCH₃)

C₁₄H₃₀B₂F₈N₂O₄Pd (570.42); C 30.06 (ber. 29.48), H 5.73 (5.26), N 4.59 (4.91) %.

[Pd(L-LeuOMe)₂](BF₄)₂ (3)

150 mg PdCl₂(LeuOMe)₂ (0.32 mmol) werden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, und zu 125 mg (0.64 mmol) unter Schutzgas abgewogenes AgBF₄ pipettiert. Unter Lichtausschluß läßt man 15 min. rühren. Durch Zentrifugieren wird der farblose AgCl-Niederschlag abgetrennt, und die erhaltene Lösung bis zur Trockene im Vakuum eingedampft.

Gelbes, stark hygroskopisches Pulver, Ausbeute: 90%

IR (Nujol): ν NH 3297w , ν NH 3252w, ν NH 3150w , ν C=O 1739w , ν C=O 1615vs, ν BF 1072vs - ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 CH₃ (ψ -t, ³J = 6Hz, 12H); 1.80 CH₂ (m, 4H); 2.00 CH (t, ³J = Hz, 2H); 4.05 OCH₃ (s, 6H); 4.29 α -CH (dd, 2H); 4.97 NH₂ (s, 4H) - ¹³C-NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (CH₃); 22.6 (CH₃); 23.9 (CH(CH₃)₂); 40.7 (CH₂); 57.4 (α -C); 60.7 (OCH₃); 189.9 (COOCH₃)

C₁₄H₃₀B₂F₈N₂O₄Pd (570.42); C 28.49 (ber. 29.48), H 4.59 (5.26), N 4.75 (4.91) %

[Pd(L-PheOMe)₂](BF₄)₂ (4)

457 mg PdCl₂(PheOMe)₂ (0.88 mmol) werden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst, und zu einer unter Schutzgas abgewogenen Menge von 340 mg AgBF₄ (1.75 mmol) pipettiert. Man läßt die Suspension 15 min unter Lichtausschluß rühren. Nach Abtrennung des farblosen Niederschlags durch Zentrifugieren, erhält man das Produkt durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum.

Gelbes, stark hygroskopisches Pulver, Ausbeute : 88%

IR (Nujol): ν NH 3465w , ν NH 3296w, ν NH 3245w , ν NH 3158w, ν C=O 1745w , ν C=O 1609vs, ν BF 1057vs - ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 3.30 CH₂ (m, 4H); 3.84 OCH₃ (s, 6H); 4.40 CH (m, 4H); 4.75 NH (s, 2H); 6.8 NH (s, 2H); 7.25 Ar-H (m, 10H) - ¹³C-NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 38.0 (CH₂); 63.6 (CH); 66.0 (OCH₃); 127.9 , 129.1, 129.4, 133.1 (Ar-C); 169.1 (COOCH₃)

C₂₀H₂₆B₂F₈N₂O₄Pd (638.46); C 37.25 (ber. 37.62), H 4.48 (4.07), N 4.11 (4.39) %.

{Pd[L-Asp(OMe)₂]₂}(BF₄)₂ (5)

200 mg PdCl₂(Asp(OMe)₂)₂ (0.40 mmol) werden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst, und zu einer unter Schutzgas abgewogenen Menge von 156 mg (0.80 mmol) AgBF₄ pipettiert. Unter Lichtausschluß läßt man 15 min. rühren. Nach Abtrennung des farblosen AgCl-Niederschlags durch Zentrifugieren, entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum.

Gelbes, stark hygroskopisches Pulver, Ausbeute: 90 %

IR (Nujol): ν NH 3300w , ν NH 3258w, ν NH 3199w , ν C=O 1734s , ν C=O 1624vs, ν BF 1054vs - ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ = 35.5 (CH₂); 50.5 (CH); 52.3 (OCH₃); 55.2 (OCH₃); 170.52, 170.8 (COOCH₃)

C₁₂H₂₂B₂F₈N₂O₈Pd (602.04); C 24.97 (ber. 23.92), H 3.76 (3.65); N 4.78 (4.65) %.

Pd(L-LeuO)₂ (6)

100 mg Pd(LeuOMe)₂(BF₄)₂ (0.17 mmol) werden in 5 ml H₂O gelöst. Nach kurzer Zeit scheidet sich aus der hellgelben Lösung ein farbloser Niederschlag ab. Nach dem Abfiltrieren wird der Rückstand mit wenig Wasser gewaschen.

Farbloses Pulver, Ausbeute 90%

IR (Nujol): ν OH 3437s, ν NH 3287w, ν NH 3152 w, ν C=O 1646s

C₁₂H₂₄N₂O₄Pd (366.75); C 38.91 (ber. 39.30); H 6.62 (6.60); N 7.55 (7.64)

[Pd(en)(GlyOEt)₂](BF₄)₂ (7)

100 mg Pd(en)Cl₂ (0.42 mmol) werden zusammen mit 118 mg GlyOEt*HCl (0.84 mmol) in 10 ml Methanol gelöst. Unter Schutzgas abgewogene 328 mg AgBF₄-Salz (1.70 mmol) gibt man zu, und läßt unter Lichtausschluß 2d rühren. Nach dem Abtrennen des AgCl-Niederschlags, fällt man das Produkt mit Diethylether aus. Im HV wird das erhaltene Produkt getrocknet.

Farbloses Pulver, Ausbeute: 82%

IR (Nujol): ν NH 3274s, ν NH 3174s, ν C=O 1742s, ν BF 1034s - ¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD): δ = 2.72 CH₂ (s, 4H); 3.34 α -CH₂ (s, 2H); 3.54 α -CH₂ (s, 2H); 3.80 OCH₃ (s, 3H); - ¹³C-NMR (68 MHz, CD₃OD): δ = 44.8 (CH₂) ; 46.3 (α -CH₂) ; 51.8 (OCH₃) ; 170.7 (COOCH₃);

C₈H₂₂B₂F₈N₄O₄Pd (518.04); C 18.62 (ber. 18.53); H 4.27 (4.25); N 10.72 (10.81)

2.2. Katalyse der Synthese offenkettiger Peptide

2.2.1 Metallionen der Seltenen Erdgruppe (mit Seltenen Erd-Triflaten)

Standardansatz: 279 mg (2 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid werden in 10ml Ethanol /CH₂Cl₂ gelöst, und mit 280 μ l (2 mmol, d = 0,726) Triethylamin umgesetzt. Die Lösung wird mit vorgelegten 0,333 mmol Metallsalz vereinigt. Im Laufe der Zeit

stellt sich eine geringfügige Eintrübung der farblosen Lösung ein. Nach 22h wird eine Probe von 1 ml der Reaktionslösung entnommen. Das Lösungsmittel wird im Stickstoffstrom vertrieben. Den Rückstand löst man in 50 ml einer LiHCO₃-Pufferlösung (40mM, pH = 9,5). Wenige ml der Lösung werden mit Hilfe eines Spritzenfilters vom Metall-Hydroxid-Niederschlag gereinigt.

Mit Sc(O₃SCF₃)₃ (Sc-20): Der farblose Rückstand, der sich während der Reaktion gebildet hat, wird von der Lösung abgetrennt, und nach mehrmaligen Waschens mit CH₂Cl₂ im HV getrocknet.

IR (KBr): ν NH 3360s, ν NH 3077s, ν C=O 1746, ν (C-N) + δ (CNH) 1566 – ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1,0, (CH₃CH₂)₃NHCl 1,1 ;3 OCH₂CH₃ (t, 9H), 3,03 (CH₃CH₂)₃NHCl (q; 1,5H); 3,73 α -H (s, 2H); 3,74 α -H (s, 2H); 3,86 α -H (s, 1H), 3,91 α -H (s, 2H); 4,06 OCH₂CH₃ (q), 4,07 OCH₂CH₃ (q, 2H), 4,13 OCH₂CH₃ (q, 2H) – ¹³C-NMR (270 MHz, D₂O): 8,59 (CH₃CH₂)₃NHCl; 13,52 OCH₂CH₃; 13,60 OCH₂CH₃; 17,14 OCH₂CH₃; 40,53 α -C; 40,69 α -C; 40,82 α -C; 41,66 α -C; 41,71 α -C; 44,09 α -C; 47,04 NCH₂CH₃; 57,78 OCH₂CH₃; 63,02 OCH₂CH₃; 63,67 OCH₂CH₃; 167,99 C=O; 168,53 C=O; 171,85 C=O

MS(FAB⁺, NBA): m/z = 102 [Et₃NH⁺], 104 [H-GlyOEt + H⁺], 161 [H-GlyGlyOEt + H⁺], 218 [H-GlyGlyGlyOEt + H⁺], 257 [H-GlyGlyGlyGlyOEt + H⁺ – NH₃], 275 [H-GlyGlyGlyGlyOEt + H⁺], 315 [H-GlyGlyGlyGlyGlyOEt + H⁺ – NH₃]

C₁₈Cl₃H₃₆N₆O₉Sc*4H₂O; 703.35; C 30.04 (ber. 30.71); H 6.35 (6.26); N 11.69 (11.94); Sc 7.14 (6,40)

Experimenteller Teil

Mit La(O₃SCF₃)₃; Ergebnisse La-20

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17.556	19833537	0.115	58	
DiglyOEt	13.912	2691402	0,024	24	
TriglyOEt	12,097	67294	-*	-	

* unterhalb der kleinsten Standard-Konzentration; RT = Retention Time

Ergebnisse La-21

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17.731	15361473	0.083	42	
DiglyOEt	14.160	5028201	0.044	44	
TriglyOEt	12.263	309797	0.001	2	

Ergebnisse La-22

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17.837	13077936	0,067	34	
DiglyOEt	14,130	5767723	0,050	50	
TriglyOEt	12,317	470114	0,004	6	

Experimenteller Teil

Ergebnisse La-23

Name	RT (min)	Fläche	ber. Menge (mmol/ml)	Ausbeute (%)
GlyOEt	18,085	11641910	0,057	29
DiglyOEt	14,483	5363958	0,047	47
TriglyOEt	12,585	613814	0,005	8

Ergebnisse La-24

Name	RT (min)	Fläche	ber. Menge (mmol/ml)	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,641	7497226	0,027	14
DiglyOEt	14,187	5179869	0,045	45
TriglyOEt	12,418	915087	0,009	14

Ergebnisse La-31

Name	RT (min)	Fläche	ber. Menge (mmol/ml)	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,701	10776516	0,051	26
DiglyOEt	14,118	4116754	0,036	36
TriglyOEt	12,297	357545	0,002	3

Experimenteller Teil

Ergebnisse La-40

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,929	12359165	0,062		31
DiglyOEt	14,501	3750959	0,033		33
TriglyOEt	12,763	-	-*		-

*außerhalb des RT-Fensters von 5%

Mit $\text{Lu}(\text{O}_3\text{SCF}_3)_3$; Lu-1

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,624	11246628	0,054		27
DiglyOEt	14,061	6114324	0,053		53
TriglyOEt	12,244	312246	0,001		2

Lu-2b

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,945	13277690	0,069		35
DiglyOEt	14,430	5888939	0,051		51
TriglyOEt	12,668	370753	0,002		3

Experimenteller Teil

Mit Sc(O₃SCF₃)₃; Sc-23

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,647	13916012	0,073		37
DiglyOEt	14,117	844264	0,050		50
TriglyOEt	12,212	459534	0,003		5

Mit Gd(O₃SCF₃)₃; Gd-1

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,908	9742504	0,043		22
DiglyOEt	14,252	5720062	0,050		50
TriglyOEt	12,347	504299	0,004		6

Gd-2

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,880	6998602	0,024		12
DiglyOEt	14,395	49418223	0,043		43
TriglyOEt	12,571	628167	0,006		9

Experimenteller Teil

Mit Dy(O₃SCF₃)₃; Dy-10

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,726	11786200	0,058		29
DiglyOEt	14,165	3853809	0,034		34
TriglyOEt	12,318	455990	0,003		5

Mit Sc(O₃SCF₃)₃; Sc-60

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,939	18661565	0,107		54
DiglyOEt	14,411	1476494	0,014		14
TriglyOEt	12,611	38399	0,001		2

2.2.2 Weitere Metallsalze

Probennahme: Nach 20-24h wird eine Probe von 1 ml der Reaktionslösung entnommen. Das Lösungsmittel wird im Stickstoffstrom vertrieben. Den Rückstand löst man in 50 ml einer LiHCO₃-Pufferlösung (40mM, pH = 9,5). Wenige ml der Lösung werden mit Hilfe eines Spritzenfilters vom Metall-Hydroxid-Niederschlag gereinigt.

Mit wasserfreiem FeCl₃ (Fe-1d): 139.58 mg (1mmol) GlyOEt*HCl werden in 5 ml CH₂Cl₂ mit 139 µl (1mmol) NEt₃ deprotoniert, und zu vorgelegten wasserfreien 27.03 mg (0,167 mmol) FeCl₃ mit einer Kanüle überführt. Aus der rotbraunen Lösung scheidet sich bald farbloser Niederschlag ab. Die Probennahme erfolgt nach 20h.

Experimenteller Teil

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	18,176	2244260	-*	-	-
DiglyOEt	14,802	4688840	0,041		41
TriglyOEt	13,155	2273769	0,027		41

*außerhalb des Wertebereichs der Eichgeraden

Mit AlCl₃ (Al-2): 139.58 mg (1mmol) GlyOEt*HCl werden in 5 ml CH₂Cl₂ mit 139 µl (1mmol) NEt₃ deprotoniert, und zu vorgelegten wasserfreien 22.22 mg (0.167 mmol) mit einer Kanüle überführt. Aus der farblosen Lösung scheidet sich nach kurzer Zeit ein ebenfalls farbloser Niederschlag ab. Die Probennahme erfolgte nach 20h.

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,932	8895141	0,037		19
DiglyOEt	14,296	7868925	0,068		68
TriglyOEt	12,369	462465	0,003		5

Mit ZrOCl₂ (Zr-1): 279 mg (2mmol) GlyOEt*HCl werden in 10 ml EtOH gelöst, und mit 280µl (2mmol) NEt₃ deprotoniert. Die Lösung wird zu vorgelegten 107 mg ZrOCl₂*8 H₂O (0.332 mmol) mit einer Kanüle überführt. Die Lösung bleibt während der Reaktion klar. Die Probennahme erfolgt nach 24h.

Experimenteller Teil

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,678	18395296	0,105		53
DiglyOEt	14,174	854319	0,008		8
TriglyOEt	12,386	51834	-*		-

* außerhalb des durch die Eichgerade abgedeckten Bereichs

Mit ZrCl₄ (Zr-10): 279 mg (2mmol) GlyOEt*HCl werden in 10ml CH₂Cl₂ gelöst, und mit 280 µl (2mmol) NEt₃ deprotoniert. Die erhaltene Lösung wird zu vorgelegten 78 mg ZrCl₄ (0.334 mmol) mit einer Kanüle überführt. Aus der farblosen Lösung scheidet sich nach kurzer Zeit ein ebenfalls farbloser Niederschlag ab. Die Probennahme erfolgte nach 21h.

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,699	10733623	0,050		25
DiglyOEt	14,154	3457922	0,030		30
TriglyOEt	12,284	1776139	0,021		32

Zr-20: 279 mg (2mmol) GlyOEt*HCl werden in 10 ml EtOH gelöst, und mit 280 µl (2mmol) NEt₃ deprotoniert. Die Lösung wird zu vorgelegten 83 mg (0.356 mmol) ZrCl₄ mit einer Kanüle überführt. Über Nacht fällt wenig farbloser Niederschlag aus der farblosen Lösung an. Die Probennahme erfolgt nach 17 h.

Experimenteller Teil

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,864	21510346	0,127		64
DiglyOEt	14,301	1678055	0,015		15
TriglyOEt	12,451	134973	-*		-

* außerhalb des durch die Eichgerade abgedeckten Bereichs

Mit TiCl₄ (Ti-10): 279 mg (2mmol) GlyOEt*HCl werden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst, und mit 280 µl (2 mmol) NEt₃ deprotoniert. Zu dieser Lösung werden unter sofortiger Schwarzfärbung 335 µl (0.335 mmol, 1M Lösung in CH₂Cl₂) TiCl₄ zugegeben. Über Nacht erfolgt eine Aufhellung der Lösung nach hellbraun, und eine Abscheidung von farblosen Niederschlag. Die Probennahme erfolgt nach 20h.

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,431	16785545	0,094		47
DiglyOEt	13,857	3677390	0,032		32
TriglyOEt	12,083	286382	0,001		2

Mit HfCl₄ (Hf-1): 558 (4 mmol) GlyOEt*HCl werden in 20 ml CH₂Cl₂ gelöst, und mit 560 µl (4 mmol) NEt₃ deprotoniert. Die Lösung wird zu vorgelegten 212 mg HCl₄ (0.662 mmol) mit einer Kanüle überführt. Aus der zunächst farblosen Lösung scheidet sich schon nach kurzer Zeit ein farbloser Niederschlag ab. Die Probennahme erfolgt nach 24 h.

Probennahme: Nach 24h wird eine Probe von 2 ml der Reaktionslösung entnommen. Das Lösungsmittel wird im Stickstoffstrom vertrieben. Den Rückstand löst man in 100 ml einer LiHCO₃-Pufferlösung (40mM, pH = 9,5). Wenige ml der Lösung werden mit Hilfe eines Spritzenfilters vom Metall-Hydroxid-Niederschlag gereinigt.

Experimenteller Teil

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,980	10198622	0,047		24
DiglyOEt	14,387	4295956	0,037		37
TriglyOEt	12,501	1378152	0,015		23

Mit NbCl₄ (Nb-1): 279 mg (2mmol) GlyOEt*HCl werden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst, und mit 280 µl (2mmol) NEt₃ deprotoniert. Die Lösung wird zu vorgelegten 97 mg NbCl₅ (0.360 mmol) mit einer Kanüle überführt. Die zunächst gelbe Lösung färbt sich innerhalb von 1 min. nach rot-braun um. Die Probennahme erfolgte nach 20h.

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,659	19693525	0,114		57
DiglyOEt	14,014	2434542	0,022		22
TriglyOEt	12,171	394400	0,003		5

Mit TaCl₅ (Ta-1): 279 mg (2mmol) GlyOEt*HCl werden in 10 ml CH₂Cl₂ durch Zugabe von 280 µl NEt₃ deprotoniert. Die erhaltene Lösung wird zu vorgelegten 119 mg (0.332 mmol) TaCl₅ mit einer Kanüle überführt. Aus der zu Anfang klaren, gelben Lösung fällt schnell ein farbloser Niederschlag an. Die Probennahme erfolgte nach 19.5h.

Experimenteller Teil

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,727	17416250	0,098		49
DiglyOEt	14,150	1794946	0,016		16
TriglyOEt	12,299	476138	0,004		6

Ta-2: 139 mg (1mmol) GlyOEt*HCl werden in 5 ml CH₂Cl₂ durch Zugabe von 139 µl NEt₃ deprotoniert. Die erhaltene Lösung wird zu vorgelegten 60 mg (0.167 mmol) TaCl₅ mit einer Kanüle überführt. Aus der zu Anfang klaren gelben Lösung fällt schnell ein farbloser Niederschlag an. Die Probennahme erfolgte nach 20h.

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	18,040	21238976	0,126		63
DiglyOEt	14,462	2644539	0,023		23
TriglyOEt	12,640	533796	0,004		6

Mit WCl₆ (W-1): 279 mg (2 mmol) GlyOEt*HCl werden in 10 ml CH₂Cl₂ durch Zugabe von 280 µl NEt₃ (2 mmol, d = 0.726) deprotoniert. Überführt man die Lösung mit einer Kanüle zu vorgelegten 135 mg (0.340 mmol) WCl₆, erhält man eine dunkelgelbe Lösung. Die Probennahme erfolgt nach 21 h.

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,870	19142757	0,111		56
DiglyOEt	14,394	2130035	0,019		19
TriglyOEt	12,503	355126	0,002		3

Experimenteller Teil

Mit ReCl_5 (Re-1): 279 mg (2 mmol) GlyOEt*HCl werden in 10 ml CH_2Cl_2 durch Zugabe von 280 μl NEt_3 (2 mmol, $d = 0.726$) deprotoniert. Überführt man die Lösung mit einer Kanüle zu vorgelegten 129 mg (0.354 mmol) ReCl_5 resultiert ein dunkelrote Lösung. Die Probennahme erfolgt nach 21 h.

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,674	21262085	0,126		63
DiglyOEt	14,117	415106	0,004		6
TriglyOEt	12,324	25197	-*		-

* außerhalb des Wertebereichs der Eichgeraden

Mit MoOCl_4 (Mo-1): 279 mg (2 mmol) GlyOEt*HCl werden in 10 ml CH_2Cl_2 durch Zugabe von 280 μl NEt_3 (2 mmol, $d=0.726$) deprotoniert. Überführt man die Lösung mit einer Kanüle zu vorgelegten 85 mg (0.333 mmol) MoOCl_4 resultiert eine dunkelgrüne Lösung. Die Probennahme erfolgt nach 22 h.

Mo-1

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,934	18018292	0,102		51
DiglyOEt	14,349	2485308	0,022		22
TriglyOEt	12,598	584839	0,005		8

Mit MoOCl_4 (Mo-3): 139 mg (1 mmol) GlyOEt*HCl werden in 5 ml CH_2Cl_2 durch Zugabe von 139 μl NEt_3 (1 mmol, $d=0.726$) deprotoniert. Überführt man die Lösung mit einer Kanüle zu vorgelegten 42 mg (0.167 mmol) MoOCl_4 resultiert eine dunkelgrüne Lösung. Die Probennahme erfolgt nach 20 h.

Experimenteller Teil

Mo-3

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,761	19115645	0,110		55
DiglyOEt	14,194	1624854	0,015		15
TriglyOEt	12,341	187274	-*		-

* außerhalb des Wertebereichs der Eichgeraden

Mit VOCl₃ (V-1): 139.58 mg GlyOEt·HCl (1mmol) werden in 5 ml CH₂Cl₂ durch Zugabe von 139 µl NEt₃ (1 mmol, d=0.726) deprotoniert. Bei Zugabe von 16 µl (0.170 mmol, d=1.840) VOCl₃ erhält man eine grüne Lösung aus der sich nach einiger Zeit ein farbloser Niederschlag abscheidet.

V-1

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,941	14413675	0,077		39
DiglyOEt	14,411	4320963	0,038		38
TriglyOEt	12,620	431069	0,003		5

Mit VOCl₃ (V-2): 139.58 mg GlyOEt·HCl (1mmol) werden in 5 ml CH₂Cl₂ durch Zugabe von 139 µl NEt₃ (1 mmol, d=0.726) deprotoniert. Bei Zugabe von 16 µl (0.170 mmol, d=1.840) VOCl₃ erhält man eine grüne Lösung aus der sich nach einiger Zeit ein farbloser Niederschlag abscheidet. Die Probennahme erfolgt nach 20h.

Experimenteller Teil

V-2

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	17,794	13755049	0,072		36
DiglyOEt	14,186	3747843	0,033		33
TriglyOEt	12,339	314639	0,001		2

Mit wasserfreiem CoCl₂ (Co-1): 139.58 mg GlyOEt·HCl (1mmol) werden in 5 ml CH₂Cl₂ mit 139 µl NEt₃ deprotoniert. Die erhaltene Lösung überführt man daraufhin mit einer Kanüle zu 22 mg (0.167 mmol) CoCl₂. Die intensiv blau gefärbte klare Lösung wird 20h bei RT gerührt.

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
GlyOEt	18,128	21868079	0,130		65
DiglyOEt	14,546	145381	0,010		10
TriglyOEt	12,137	-	-*		-

*außerhalb des Wertebereichs der Eichgeraden

2.2.3 Verschiedene Aminosäureester

Mit AlaOMe (Zr-30): 279 mg (2 mmol) AlaOMe· HCl werden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, und mit 280 µl NEt₃ (2 mmol, d= 0.726) deprotoniert. Die Lösung wird mit einer Kanüle zu vorgelegten 80 mg (0.343 mmol) ZrCl₄ überführt, und nach 19 h aus der gelblichen, klaren Lösung eine Probe entnommen.

Experimenteller Teil

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
AlaOMe	17,047	13293080	0,101	50	
DialaOMe	14,202	583718	0,031	31	
TrialaOMe	13,088	2050677	0,014	21	

Mit PheOMe (Zr-51): 216 mg (1mmol) PheOMe·HCl werden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, und mit 139 µl NEt₃ (1mmol, d=0.726) versetzt. Nach der Überführung mit einer Kanüle zu vorgelegten 39 mg (0.167 mmol) ZrCl₄, klart farblose Suspension nach 1h auf. Die Probennahme erfolgt nach 20h.

MS (FAB⁺) : $m/z = 327$ [H-Phe-Phe-OMe + H⁺]

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
H-PheOMe	22,752	9771422	0,079	40	
H-Phe-PheOMe	24,521	6747358	0,037	37	

Mit HisOMe (Zr-62): 242 mg (1mmol) HisOMe·HCl werden in 5 ml CH₂Cl₂ mit 139 µl NEt₃ (1mmol) umgesetzt. Die Lösung wird zu 39 mg ZrCl₄ (0.167 mmol) überführt. Die erhaltene Suspension wird bei RT 20h gerührt. Nach der Probennahme erfolgt die Derivatisierung nach der OPA-Methode.

Name	RT (min)	Fläche	ber. (mmol/ml)	Menge	Ausbeute (%)
H-HisOMe	20,424	2311368	0,092	46	
H-His-HisOMe	17,405	656746	0,019	19	

2.2.4 Derivatisierung nach der Dansylmethode

Darstellung des LiHCO₃-Puffers (40 mM, pH = 9,5):

1,478 g (20mmol) Li₂CO₃ werden in 500 ml HPLC-reines Wasser (Acros) gelöst. Durch Zugabe von 1M HCl-Lösung wird der pH-Wert mit Hilfe eines geeichten pH-Meters eingestellt.

Darstellung des Derivatisierungsreagenzes (6,84 mM):

36,9 mg (0,137 mmol) werden in 20 ml Acetonitril (Acros Gradient Grade) gelöst.

Derivatisierung:

400µl (∅ = 1,2 µmol, je nach Produktumsatz) der klaren Probenlösung werden mit 200µl (1,4 µmol) der Dansylchlorid-Lösung versetzt. Nach 40 min. wird die Reaktion durch Zugabe von 20 µl einer EtNH₂-Lösung (2%) beendet.

2.2.5 Derivatisierung nach der OPA-Methode

Darstellung des Borat-Puffers (50 mM, pH = 9):

0.251 g Na₂B₄O₇ (1.25 mmol) werden in 25 ml dest. Wasser aufgenommen, und mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der pH = 9 wird mit NaOH mit Hilfe eines geeichten pH-Meter eingestellt.

Darstellung des Derivatisierungsreagenzes OPA (*ortho*-Phtaldialdehyd, 13.3 mM):

0.1 g *ortho*-Phtaldialdehyd (0.75 mmol) werden unter Rühren in 10 ml Ethanol (abs.) gelöst.

1 ml der Reaktionslösung wird abgetrennt, und das Lösungsmittel im Stickstoffstrom vertrieben. Der farblose Rückstand wird in 1ml Wasser (Acros, Gradient Grade) aufgenommen. Nach der Filtration über einen Spritzenfilter werden 20µl (4 µmol) der klaren Lösung zu 1325 µl Borat-Puffer, 125 µl Mercapto-Ethanol, und 50 µl (0.665 mmol) OPA-Reagenz gegeben. Es wird kurz geschüttelt, dann 5 min. stehengelassen. Die Probe wird wegen der begrenzten Haltbarkeit der Derivate innerhalb von 35 min. der HPL-Chromatographie unterworfen.

2.2.6 Standardlösungen

Glycinethylester

Name	RT (min)	Fläche	Menge (mmol/ml)
Std7e	17.596	8590506	0.040
Std14c	17.694	10914213	0.050
Std16e	17.541	13685632	0.067
Std8e	17.518	16290777	0.086
Std15b	17.534	16891949	0.100

Diglycinethylester

Name	RT (min)	Fläche	Menge (mmol/ml)
Std7e	14.068	1158582	0.008
Std8e	14.095	2863172	0.025
Std15b	14.067	5387976	0.050
Std16e	14.050	8824865	0.080
Std14c	14.150	12171196	0.100

Triglycinethylester

Name	RT (min)	Fläche	Menge (mmol/ml)
Std7e	12.332	80819	0.008
Std16e	12.146	1213934	0.015
Std8e	12.264	1806682	0.020

Experimenteller Teil

Phenylalaninethylester

Name	RT (min)	Fläche	Menge (mmol/ml)
Phe-Std1	22,903	6755856	0,050
Phe-Std2	23,086	5524539	0,035
Phe-Std4	22,454	10973788	0,091

Diphenylalaninmethylester

Name	RT (min)	Fläche	Menge (mmol/ml)
Phe-8	24,576	5718249	0,030
Phe-6	24,663	9191007	0,055
Phe-7	24,726	10654054	0,070

Histidinmethylester

Name	RT (min)	Fläche	Menge (mmol/ml)
His-2	19,998	854152	0,050
His-6	20,625	274502	0,020
His-7	20,041	2640033	0,100

Experimenteller Teil

Dihistidinmethylester

Name	RT (min)	Fläche	Menge (mmol/ml)
Std-His-5	16,355	153989	0,003
His-Std-1	16,611	516026	0,015
His-4	16,772	1014171	0,030

2.2.7 Eichgeraden

Glycinethylester

Name	Wert (mmol/ml)	kalkulierter (mmol/ml)	Wert Abweichung (%)
GlyOEt	0.0400	0.0351	-12.260
GlyOEt	0.0500	0.0517	3.414
GlyOEt	0.0670	0.0715	6.743
GlyOEt	0.0859	0.0901	4.937
GlyOEt	0,1000	0.0944	-5.562

Achsabschnitte:

$$A = 3.680875e+006$$

$$B = 1.398912e+008$$

$$R^2 = 0.962209$$

Experimenteller Teil

Diglycinethylester

Name	Wert (mmol/ml)	kalkulierter Wert (mmol/ml)	Abweichung (%)
DiGlyOEt	0.0082	0.0108	31.640
DiGlyOEt	0.0253	0.0253	0.022
DiGlyOEt	0.0500	0.0468	-6.425
DiGlyOEt	0.0799	0.7603	-4.868
DiGlyOEt	0.1000	0.1045	4.501

Achsabschnitte:

$$A = -1.110486e+005$$

$$B = 1.175322e+008$$

$$R^2 = 0.990906$$

Triglycinethylester

Name	Wert (mmol/ml)	kalkulierter Wert (mmol/ml)	Abweichung (%)
TriglyOEt	0.0077	0.0085	8.974
TriglyOEt	0.0149	0.0132	-11.265
TriglyOEt	0.0200	0.0201	4.905

Achsabschnitte:

$$A = 2.002736e+005$$

$$B = 7.656468e+007$$

$$R^2 = 0.946155$$

Experimenteller Teil

Alaninmethylester

Name	Wert (mmol/ml)	kalkulierter Wert (mmol/ml)	Abweichung (%)
AlaOMe	0.0537	0.0498	-7.283
AlaOMe	0.1010	0.1071	6.002
AlaOMe	0.1870	0.1848	-1.150

Achsabschnitt: $A = 5.244113e+006$

Steigung : $B = 7.9566664e+007$

$R^2 = 0.993834$

Dialaninmethylester

Name	Wert (mmol/ml)	kalkulierter Wert (mmol/ml)	Abweichung (%)
DialaOMe	0.0019	0.0009	-51.087
DialaOMe	0.0095	0.0086	-9.422
DialaOMe	0.0239	0.0272	13.877
DialaOMe	0.0478	0.0463	-3.011

Achsabschnitte:

$A = 1.782610e+005$

$B = 1.313078e+008$

$R^2 = 0.988002$

Experimenteller Teil

Trialaninmethylester

Name	Wert (mmol/ml)	kalkulierter Wert (mmol/ml)	Abweichung (%)
TrialaOMe	0.0041	0.0016	-60.689
TrialaOMe	0.0255	0.0311	22.108
TrialaOMe	0.0510	0.0484	-5.021

Achsabschnitte:

$$A = 2.707337e+005$$

$$B = 1.235619e+008$$

$$R^2 = 0.970190$$

Phenylalaninmethylester

Name	Wert (mmol/ml)	kalkulierter Wert (mmol/ml)	Abweichung (%)
PheOMe	0.035	0,03609	3,126
PheOMe	0,050	0,04850	-2,997
PheOMe	0,0906	0,09100	0,446

Achsabschnitte:

$$A = 1,942579e+006$$

$$B = 9,923945e+007$$

$$R^2 = 0,997826$$

Experimenteller Teil

Diphenylalaninester

Name	Wert (mmol/ml)	kalkulierter Wert (mmol/ml)	Abweichung (%)
Phe-PheOMe	0.030	0,02909	-3,044
Phe-PheOMe	0,0545	0,05686	4,325
Phe-PheOMe	0,070	0,068556	-2,062

Achsabschnitte: $A = 2,080871e+006$

Steigung: $B = 1,250530e+008$

Regressionskoeffizient: $R^2 = 0,989691$

Histidinmethylester

Name	Wert (mmol/ml)	kalkulierter Wert (mmol/ml)	Abweichung (%)
HisOMe	0.020	0,02416	20,77
HisOMe	0,050	0,04335	-13,297
HisOMe	0,100	0,10249	2,493

Achsabschnitte: $A = -4,549079e+005$

Steigung: $B = 3,019654e+007$

Regressionskoeffizient: $R^2 = 0,979700$

Dihistidinmethylester

Name	Wert (mmol/ml)	kalkulierter Wert (mmol/ml)	Abweichung (%)
His-HisOMe	0.00325	0,00343	5,616
His-HisOMe	0,01500	0,01468	-2,170
His-HisOMe	0,03000	0,03014	0,477

Achsabschnitt: $A = 4,344819e004$

Steigung: $B = 3,220397e+007$

Regressionskoeffizient: $R^2 = 0,999556$

2.3. Komplexe cyclischer Tetrapeptide

$\{cyclo[(Gly-L-Asp(OMe)-Gly-L-Asp(OMe)-4H^+]Pd\}(PPN)_2$ (**8**)

508 mg (2 mmol) H-Gly-Asp(OMe)₂ werden zusammen mit 284 mg (0.97 mmol) Na₂PdCl₄ in 40 ml Methanol gelöst. Während der tropfenweise Zugabe von 1.5 ml (6 mmol) einer methanolischen NaOMe-Lösung entfärbt sich die vormals hellgelbe Mischung zusehends. Die erhaltene Lösung erhitzt man für 48h unter Rückflußkühlung zum Sieden (60°C). Daraufhin engt man auf 5 ml ein, und trennt das ausgefallene NaCl durch Filtration ab. Schließlich werden 1109 mg (1.93 mmol) PPNCl zugegeben. Verbindung **6** fällt nach Zugabe von 30 ml Wasser_{dest.} als farbloses Pulver an. Durch Umkristallisieren aus MeOH/Wasser erhält man farblose Nadeln.

Farblose kristalline Nadeln, Ausbeute: 58 %

IR (KBr): $\nu(OH)$ 3436vs (H₂O), $\nu(C=O)$ 1735s (COOMe), 1578vs, 1557vs (Amid-I) -
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 2.50, 2.51, 2.54, 2.55$ (dd, ²J = 15 Hz, ³J = 5 Hz, 2 H, CH-H_bCH_a); 2.67, 2.68, 2.71, 2.72 (dd, ²J = 15 Hz ³J = 5 Hz, 2 H, CH-H_bCH_a); 3.63 (s, 6H, OCH₃); 3.81, 3.86 (d, ²J = 19 Hz, 2H, H_bCH_a); 4.06, 4.11 (d, ²J = 19 Hz, 2H, N-

$\underline{H}_b\text{CH}_a$); 4.42, 4.43, 4.44 (ψ -t, $^3J = 4$ Hz, 2 H, CH_2 - $\underline{\text{CH}}$); 7.49-7.70 (m, 60H, PPN) - ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 44.2$ (CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$ -); 52.6 (OCH_3); 55.9 ($\underline{\text{CH}}$); 58.0($\underline{\text{CH}_2}$); 171.0, 174.5 ($\underline{\text{CONR}}$); 181.2 ($\underline{\text{COOCH}_3}$)

MS (FAB-/mNBA): m/z (%) = 475 (korrektes Isotopenmuster) [$\text{M}^{2-} + \text{H}^+$]; 1012 [$\text{M}^{2-} + \text{PPN}^+$]; 415 [$\text{M}^{2-} + \text{H}^+ - (\text{HCOOCH}_3)$]

$\text{C}_{86}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_8\text{P}_4\text{Pd} \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1730.42); C 59.61 (ber. 59.64) ; H 5.54 (6.47); N 4.76 (4.85)

{*cyclo*[Gly-L-Asp(OMe)-Gly-L-Asp(OMe)-4H⁺]Ni}(PPN)₂ (9)

gelbe kristalline Nadeln, Ausbeute: 59 %

IR (KBr): $\nu(\text{OH})$ 3428vs (H_2O), $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730s (COOMe), 1592vs, 1581vs, 1567vs (Amid-I)

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 2.42, 2.43, 2.46, 2.47, 2.48, 2.51, 2.52$ (dd, $^2J = 16$ Hz, $^3J = 4$ Hz, 2H, $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}$); 2.61, 2.62, 2.64, 2.66 (dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 6$ Hz, 1H, $\text{CH}-\underline{H}_b\text{CH}_a$); 2.67, 2.69, 2.71, 2.72 (dd, $^2J = 14$ Hz $^3J = 6$ Hz, 1H, $\text{CH}-\underline{H}_a\text{CH}_b$); 3.45, 3.50 (d, $^2J = 18$ Hz, 1H, $\underline{H}_b\text{CH}_a$); 3.55, 3.57 (d, $^2J = 9$ Hz, 1H, $\underline{H}_d\text{CH}_c$); 3.66 (s, 3H, OCH_3); 3.67 (s, 3H, OCH_3); 3.70, 3.75 (d, $^2J = 18$ Hz, 1H, $\underline{H}_a\text{CH}_b$); 3.99, 4.01, 4.03 (ψ -t, $^3J = 8$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2$); 4.11, 4.12, 4.13 (ψ -t, $^3J = 6$ Hz, 1H, CH_2 - $\underline{\text{CH}}$); 7.49-7.70 (m, 60H, PPN) - ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 37.4$ ($\underline{\text{CH}_2}$); 40.8 ($\underline{\text{CH}_2}$); 50.7 (OCH_3); 51.1 (OCH_3); 51.6, 53.1, 56.2, 60.0 ($\underline{\text{CH}}$) 170.3, 172.1, 173.4, 177.6 ($\underline{\text{CONR}}$); 178.8, 180.5 ($\underline{\text{COOCH}_3}$)

MS (FAB-/mNBA): m/z (%) = 427 (korrektes Isotopenmuster) [$\text{M}^{2-} + \text{H}^+$]; 964 (korrektes Isotopenmuster) [$\text{M}^{2-} + \text{PPN}^+$]; 367 [$\text{M}^{2-} + \text{H}^+ - (\text{HCOOMe})$]

$\text{C}_{86}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_8\text{P}_4\text{Ni} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1610.71); C 63.91 (ber. 64.07) ; H 5.49 (5.46); N 5.15 (5.22) %.

ICP-AES (Ni 231.60) = 4.16 (ber. 3.64) %

{*cyclo*[Gly-L-Asp-Gly-L-Asp-6H⁺]Pd}Li₂(PPN)₂ (10)

173 mg (0.1 mmol) {*cyclo*[Gly-Asp(OMe)-Gly-Asp(OMe)-4H⁺]Pd}(PPN)₂ (**8**) wurden in 10 ml CH₃CN mit 2 ml H₂O und 10 mg (0.4 mmol) LiOH versetzt. Es wird 24h unter Rückflußkühlung zum Sieden (60°C) erhitzt. Nach dem Einengen der Lösung auf 5 ml wurde **10** durch Zugabe von 40 ml H₂O ausgefällt.

Farblose kristalline Nadeln, Ausbeute: 110 mg (67 %)

IR (KBr): $\nu(\text{OH})$ 3377vs (H₂O), $\nu(\text{C=O})$ 1677s, 1665s (COOLi), 1570vs (Amid-I), 1438s, 1415 cm⁻¹ (COOLi)- ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.88, (s, 12H, 4 CH₃CN); 1.94 (s, 12H, 4 CH₃CN); 2.48, 2.49, 2.51, 2.53 (dd, ²J = 15 Hz, ³J = 4 Hz, 2 H, CH-H_bCH_a); 2.70, 2.72, 2.75, 2.76 (dd, ²J = 15 Hz ³J = 4 Hz, 2 H, CH-H_bCH_a); 3.84, 3.88 (d, ²J = 19 Hz, 2H, H_bCH_a); 4.10, 4.15 (d, ²J = 19 Hz, 2H, H_bCH_a); 4.35, 4.36, 4.37 (ψ-t, ³J = 4 Hz, 2 H, CH₂-CH); 7.49-7.70 (m, 60H, PPN) - ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 22.4 (CH₃CN), 24.3 (CH₃CN), 44.5 (CH₂-CH₂); 57.1 (CH); 58.4 (CH₂); 171.5 (CH₃CN), 176.7 (CH₃CN), 177.5 (CONR); 180.1 (CONR), 181.0 (COOH)

MS (ESI-): m/z (%) = 447 (korrektes Isotopenmuster) [M⁴⁺ + 3H⁺]; 453 [M⁴⁺ + Li⁺ + 2H⁺]; 984 [M⁴⁺ + PPN⁺ + 2H⁺]; 1074 [M⁴⁺ + PPN⁺ + 5 H₂O + 2H⁺]; 1521 (korrektes Muster) [M⁴⁺ + 2 PPN⁺ + H⁺]; 1611 (korrektes Muster) [M⁴⁺ + 5 H₂O + 2 PPN⁺ + H⁺]; 1701 (korrektes Muster) [M⁴⁺ + 10 H₂O + 2 PPN⁺ + H⁺];

C₈₄H₇₀Li₂N₆O₈P₂Pd · 10H₂O (1652.42); C 60.48 (ber. 61.00) ; H 5.85 (5.45); N 5.15 (5.08)

{*cyclo*[Gly-L-Glu(OMe)-Gly-L-Glu(OMe)-4H⁺]Pd}(PPN)₂ (11)

farblose kristalline Nadeln, Ausbeute: 61%

IR (KBr): $\nu(\text{OH})$ 3436vs (H₂O), $\nu(\text{C=O})$ 1726s (COOMe), 1590vs, 1568vs, 1557vs (Amid-I)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 2.00 (m, 1H, CH-CH₂-CH₂); 2.15 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂); 2.30 (m, 1H, CH₂-H_aCH_b); 2.46 (m, 2H, CH₂-CH₂); 2.64 (m, 1H, CH₂-H_aCH_b);

3.60 (s, 3H, OCH₃); 3.61 (s, 3H, OCH₃); 3.71, 3.76 (d, ²J = 18 Hz, 1H, H_bCH_a); 3.84, 3.87 (d, ²J = 11 Hz, 1H, H_dCH_c); 3.89, 3.92 (d, ²J = 11 Hz, 1H, N-H_dCH_c-CON); 3.94, 3.99 (d, ²J = 18 Hz, 1H, H_bCH_a); 4.03, 4.04, 4.045, 4.053 (dd, ³J = 7Hz, ³J = 3 Hz, 1H, CH-CH₂); 4.13, 4.14, 4.15 (ψ-t, ³J = 5 Hz, 1H, CH₂-CH); 7.49-7.70 (m, 60H, PPN) - ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 25.2 (CHCH₂CH₂); 27.2 (CHCH₂CH₂); 28.7 (CHCH₂CH₂); 31.5 (CHCH₂CH₂); 49.1 (OCH₃); 50.3 (OCH₃); 56.6, 57.2, 58.2, 62.4 (CHCH₂); 173.2, 173.6, 176.7, 177.1 (CONR); 178.9, 181.7 (COOCH₃)

MS (FAB-/mNBA): *m/z* (%) = 503 (korrektes Isotopenmuster) [M²⁻+H⁺]; 443 [M²⁻+H⁺-HCOOMe]

C₈₈H₈₀N₆O₈P₄Pd · 10H₂O (1758.42); C 60.18 (ber. 60.05) ; H 5.69 (5.69); N 4.74 (4.78)

ICP-AES (Pd 340.46) = 6.24 (ber. 6.05) %

{*cyclo*[β-Ala-L-Asp(OMe)-β-Ala-L-Asp(OMe)-4H⁺]Ni}(PPN)₂ (12)

gelbe kristalline Nadeln, Ausbeute: 72 %

IR (KBr): ν(OH) 3429vs (H₂O), ν(C=O) 1727s (COOMe), 1580vs, 1548vs (Amid-I)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.97 (ψ-t, 2H, CH₂CH₂); 2.09, 2.12, 2.16, 2.20 (dd, ²J = 16 Hz, 2H, CH-H_bCH_a); 2.20, 2.24, 2.27, 2.30 (dd, ²J = 16Hz, 2H, CH-H_bCH_a); 2.65 (ψ-t, 2H, CH₂CH₂); 2.74 (ψ-t, 2H, CH₂CH₂); 3.21 (ψ-t, 2H, CH₂CH₂); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 4.20 (br, CH), 4.21 (br, CH);

MS (FAB-/mNBA): *m/z* (%) = 455 [M²⁻+H⁺]; 381 [M²⁻+H⁺-(CH₃COOCH₃)]

C₈₈H₈₀N₆NiO₈P₄ · 7H₂O (1656.69); C 64.08 (63.74); H 5.57 (5.67); N 4.43 (5.07) %.

{*cyclo*[β-Ala-L-Asp(OMe)-β-Ala-L-Asp(OMe)-4H⁺]Pd}(PPN)₂ (13)

farblose kristalline Nadeln, Ausbeute: 64 %

IR (KBr): $\nu(\text{OH})$ 3414vs (H_2O), $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1723s (COOMe), 1590vs, 1568vs, (Amid-I)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 2.12 (ψ -t, 2H, CH_2CH_2); 2.21 (ψ -t, 2H, CH_2CH_2); 2.59 2.66, 2.72 (ψ -t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.85, 2.89, 2.92 (ψ -t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.7-2.8 (m, 4H, CH-CH_2); 3.69 (s, 3H, OCH_3); 3.70 (s, 3H, OCH_3); 4.48, 4.49, 4.50 (ψ -t, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 4.53, 4.54, 4.55 (ψ -t, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}$)

MS (FAB-/mNBA): m/z (%) = 503 [$\text{M}^{2-}+\text{H}^+$]; 429 [$\text{M}^{2-}+\text{H}^+(\text{CH}_3\text{COOCH}_3)$]; 1040 [$\text{M}^{2-}+\text{PPN}^+$]

$\text{C}_{88}\text{H}_{80}\text{N}_6\text{O}_8\text{P}_4\text{Pd} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1704.42); C 62.39 (61.96); H 5.80 (5.52); N 4.15 (3.29) %.

[(β -Ala-L-TrpOMe-2H $^+$)NiCl] $_2$ Na $_2$ (14)

212 mg (0.65 mmol) H- β -Ala-TrpOMe \cdot HCl wurden mit 75 mg (0.32 mmol) NiCl $_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 40 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe von 8 Äqu. NaOMe wird zum Sieden erhitzt. Innerhalb von 3h fällt ein gelber Niederschlag an, der von der Lösung durch Filtration abgetrennt werden kann.

Gelbes Pulver, Ausbeute: 94 mg (72%)

IR (KBr): $\nu(\text{OH})$ 3421vs (MeOH), $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1737s (COOMe), 1603vs (Amid-I), $\nu(\text{NH})$ 1541s (R-NH $_2$)

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2\text{Ni}_2\text{Na}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (872.30); C 45.00 (ber. 44.02); H 5.62 (4.81); N 10.19 (9.63)

{*cyclo*[\mathbf{\beta-Ala-L-Orn(NHBoc)-\beta-Ala-L-Orn(NHBoc)-4H^+}]Pd}(PPN) $_2$ (15)

MS (FAB-/mNBA): m/z (%) = 673 [$\text{M}^{2-}+\text{H}^+$]; 691 [$\text{M}^{2-}+\text{H}^++\text{H}_2\text{O}$]; 709 [$\text{M}^{2-}+\text{H}^++2\text{H}_2\text{O}$]; 1097 [$\text{M}^{2-}+\text{PPN}^+-2 \cdot (\text{CH}_3)_3\text{C}$]

{cyclo[β-Ala-L-Lys(ω-NHBoc)-β-Ala-L-Lys(ω-NHBoc)-4H⁺]Pd}(PPN)₂ (16)

farbloses Pulver, Ausbeute: 61%

IR (KBr): ν(OH) 3414vs (H₂O), ν(C=O) 1699s (Amid-I), 1588vs (Amid-I), 1567vs (Amid-I), 1548vs (Amid-I), ν(NH) 1628s (Amid-II)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.40 (s, 18H, C(CH₃)₃); 1.50-1.80 (br, 12H, CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH); 2.19 (br, 4H, NH-CH₂-CH₂-); 2.33, 2.36, 2.40 (ψ-t, 2H, N-CH₂-CH₂-CON); 2.84, 2.87, 2.91 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CON); 3.01, 3.03, 3.04 (ψ-t, 4H, N-CH₂-CH₂-CON); 4.35, 4.36, 4.37 (ψ-t, 2H, N-CHR-CON); 7.49-7.70 (m, 60H, PPN)

MS (FAB-/mNBA): *m/z* (%) = 701 [M²⁺+H⁺];

C₁₀₀H₁₀₆N₈O₈PdP₄·6H₂O (1884.42); C 63.26 (ber. 63.68), H 6.09 (6.26), N 6.17 (5.94)

{cyclo[β-Ala-L-Lys(ω-NHBoc)-β-Ala-L-Lys(ω-NHBoc)-4H⁺]Ni}(PPN)₂ (17)

gelbes Pulver, Ausbeute: 62%

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.34 (s, 18H, C(CH₃)₃); 1.40-1.80 (br, 12H, CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH); 2.00 (br, 4H, NH-CH₂-CH₂-); 2.17, 2.20, 2.25 (ψ-t, 2H, N-CH₂-CH₂-CON); 2.25, 2.30, 2.33 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CON); 3.01 (ψ-t, 4H, N-CH₂-CH₂-CON); 3.97 (ψ-t, 2H, N-CHR-CON); 7.49-7.70 (m, 60H, PPN) - ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 20.0, 28.6, 30.7 (CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH); 26.0 (C(CH₃)₃); 36.8 (NH-CH₂-CH₂-CON); 37.5 (NH-CH₂-CH₂-CON); 38.8 (N-CHR-CON); 61.5 [OC(CH₃)₃]; 155.5 (HNC₂OtBu); 172.1 (N-CH₂-CH₂-CON); 178.5 (N-CHR-CON);

MS (FAB-/mNBA): *m/z* (%) = 653 [M²⁺+H⁺];

C₁₀₀H₁₀₆N₈O₈NiP₄·3CH₃OH (1824.72); C 68.70 (ber. 67.72), H 6.13 (6.51), N 5.13 (6.13)

Cyclo[β -Ala-L-Lys(ω -NHBoc)- β -Ala-L-Lys(ω -NHBoc)] (18)

IR (KBr): $\nu(\text{OH})$ 3318vs (H_2O), $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1689s (Amid-I), 1648vs (Amid-I), $\nu(\text{NH})$ 1538s (Amid-II)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CF_3COOD): δ = 2.28 (s, $\text{ClC}(\text{CH}_3)_3$); 2.29 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$]; 2.55-2.66 (br, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 3.37-3.39 (br, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 3.65 (br, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$) 3.94 (br, 4H, $\text{NH-H}_b\text{CH}_a\text{CH}_2\text{-CON}$); 4.45 (br, 2H, $\text{N-H}_a\text{CH}_b\text{-CH}_2\text{-CON}$); 5.23 (br, 2H, N-RCH-CON); 7.49-7.70 (m, 60H, PPN)

MS (FAB+/mNBA): m/z (%) = 600 [$\text{M} + \text{H}^+$]; 500 [$\text{M} + 2\text{H}^+ - (\text{COOtBu}^+)$]; 400 [$\text{M} + 3\text{H}^+ - 2 \cdot (\text{COOtBu}^+)$]

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_8$ (598.74); C 55.77 (ber. 56.12), H 8.43 (8.35), N 13.94 (14.03) %

{cyclo[Gly(OH)-L-Asp(OMe)-Gly-L-Asp(OMe)-4H⁺]Ni}(PPN)₂ (21b)

20 mg (0.3 mmol) {cyclo[Gly-Asp(OMe)-Gly-Asp(OMe)-4H⁺]Ni}(PPN)₂ werden in 5 ml Acetonitril gelöst, und unter Luftzutritt mehrmals zum Sieden erhitzt. Die Farbe der Lösung wechselt hierbei von orangerot nach dunkelrot. **21b** kristallisiert in Form von orangefarbenen Nadeln aus der Lösung aus.

MS (FAB⁻): m/z (%): 443, 444, 445 [$\text{M}^{2-} + \text{H}^+$];

{cyclo[Gly(OH)-L-Asp(OMe)-Gly(OH)-L-Asp(OMe)-4H⁺]Ni}(PPN)₂ (22b)

20 mg (0.3 mmol) {cyclo[Gly-Asp(OMe)-Gly-Asp(OMe)-4H⁺]Ni}(PPN)₂ werden in 5 ml Acetonitril gelöst, und unter Luftzutritt mehrmals zum Sieden erhitzt. Die Farbe der Lösung wechselt hierbei von orangerot nach dunkelrot. **22b** kristallisiert in Form von orangefarbenen Nadeln aus der Lösung aus.

MS (FAB⁻): m/z (%): 459, 460, 461 [$\text{M}^{2-} + \text{H}^+$];

{*cyclo*[Gly(OH)- β -Ala(OH)-Gly- β -Ala(OH)-4H⁺]Ni(CH₃CN)₂}(PPN)₂ (23**)**

0.3 mmol {*cyclo*[Gly- β -Ala-Gly- β -Ala-4H⁺]Ni}(PPN)₂ werden in 10 ml Acetonitril gelöst, und mehrmals unter ¹⁶O₂/¹⁸O₂-Atmosphäre zum Sieden erhitzt. Die rötliche Lösung wird 6 Wochen unter der, mit schwerem Sauerstoff angereicherten, Atmosphäre stehen gelassen. Nach dem Einengen bis zur Trockene, wird der Rückstand massenspektroskopischen Untersuchungen (FAB⁻) unterworfen.

MS (FAB⁻): *m/z* (%): 461, 462, 463 [M²⁻+H⁺];

***Cyclo*[Gly- β -Ala-Gly- β -Ala-2H⁺]Ni (**24**)**

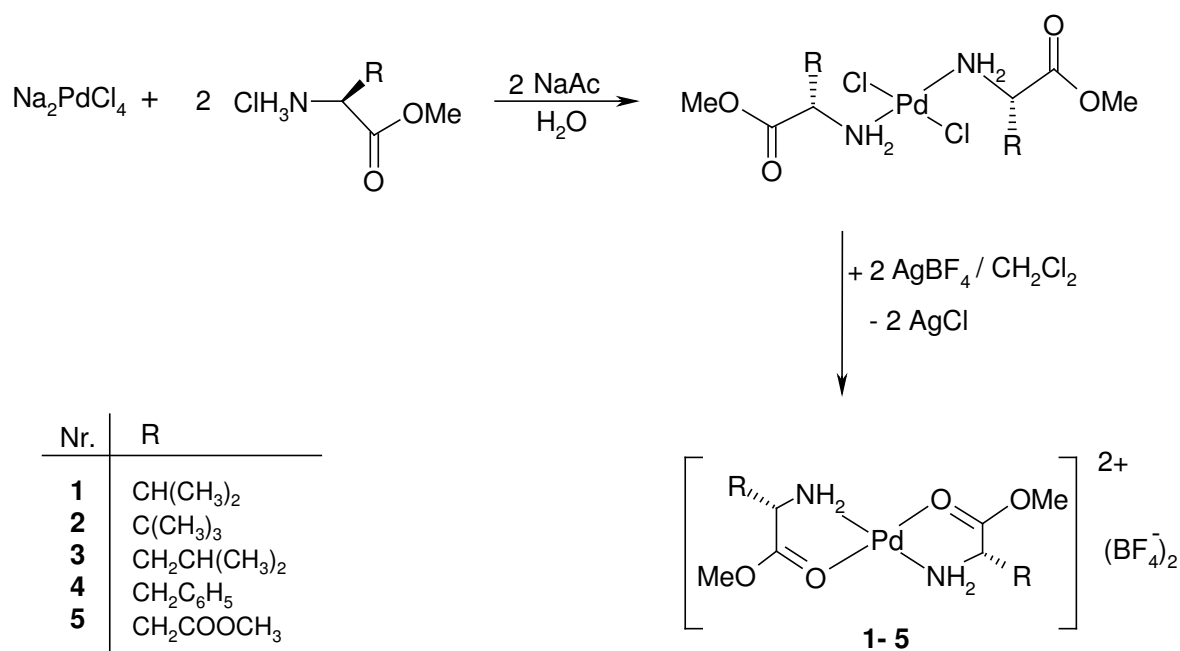
Durch eine Lösung von 0.5 mmol *cyclo*[Gly- β -Ala-Gly- β -Ala]Ni(PPN)₂ in 10 ml CH₃CN wurde 3h NO-Gas geleitet. Innerhalb von 12h unter NO-Atmosphäre fällt aus der Lösung quantitativ **24** als gelbes Pulver an.

Hellgelbes Pulver, Ausbeute: 97% ; IR (Nujol): ν (NH) 3282 (CONHR), ν (CO) 1651 (CONHR), 1549 (CONR)

C₁₀H₁₄N₄O₄ (312.71); C 39.14 (ber. 38.37), H 4.93 (4.48), N 18.75 (17.91) %

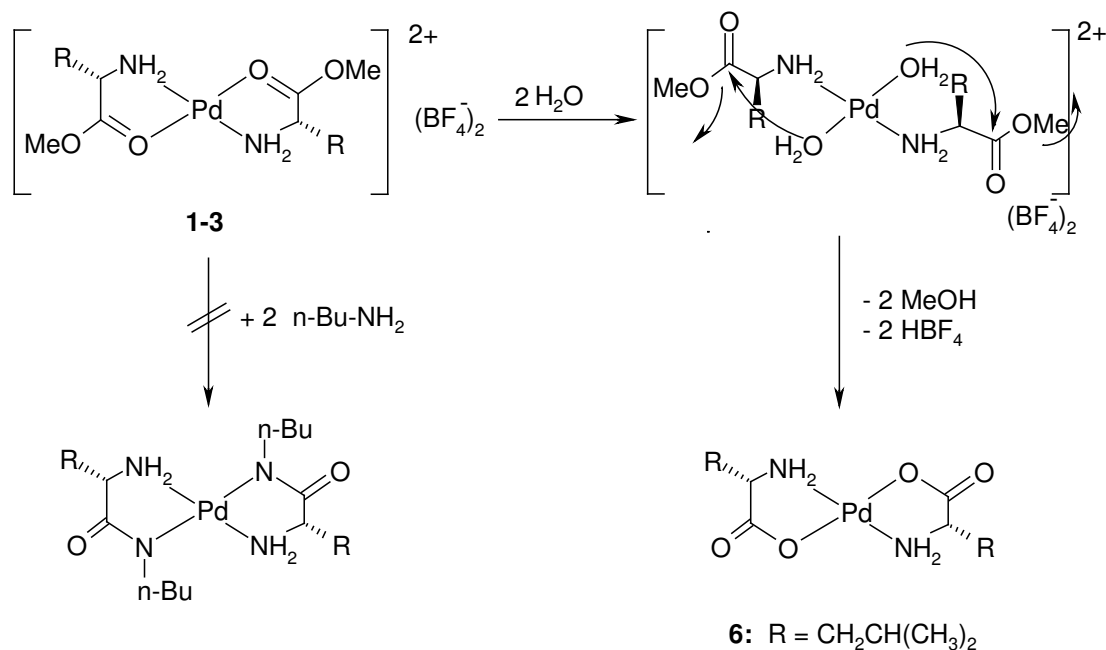
IV. Zusammenfassung

Zu Beginn dieser Arbeit wurde den Hinweisen nachgegangen, daß Pd(II)-Zentren in der Lage sind, die Bildung von Peptidbindungen aus nicht aktivierten Aminosäureestern zu vermitteln. Dies führte zu der Charakterisierung der Verbindungen **1-5**, die sich durch die Koordination der Ester-Carbonylgruppe am Metallzentrum auszeichnen. Die Aktivierung der Carbonyl-Gruppen läßt sich durch die starke Verschiebung der C=O-Banden nach kleineren Wellenzahlen im IR-Spektrum belegen.

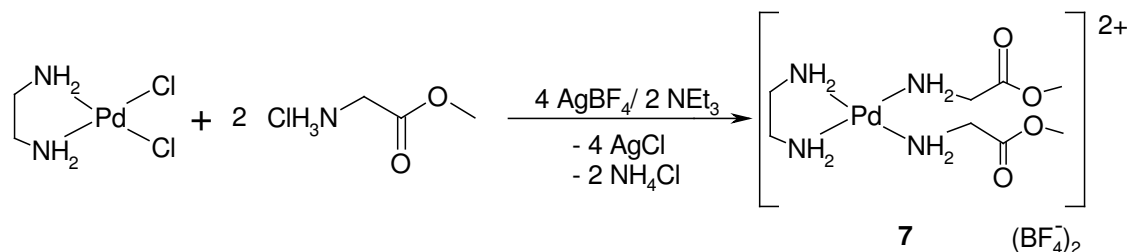


In einer Folgereaktion kann durch Umsatz mit einem Überschuß an Wasser das Hydrolyse-Produkt **6** isoliert werden. Bei Versuchen mit Butylamin als Reaktionspartner bleibt die Carbonsäureester-Gruppe im Molekül erhalten. Die Bildung einer Amid-Bindung wird nicht beobachtet.

Zusammenfassung



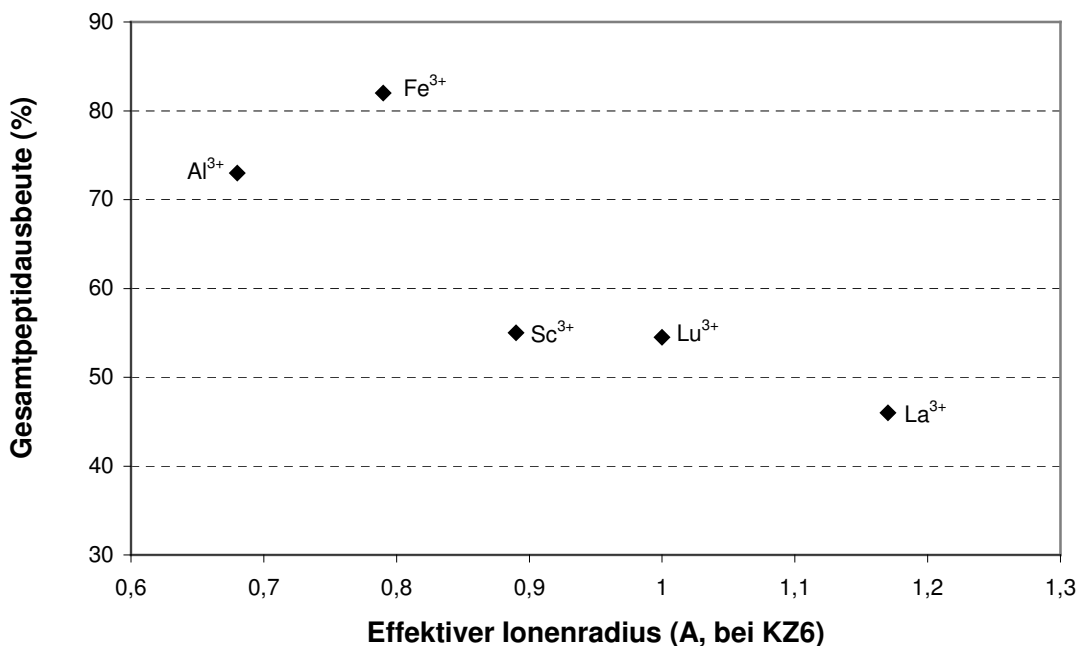
Beim Umsatz von Glycinerester mit der Komplex-Verbindung (en)PdCl₂, die von *Kostic* zur sequenzspezifischen Hydrolyse von Peptiden eingesetzt wurde, konnte Verbindung **7** erhalten werden. Die Bildung eines Peptids am Komplex wird nicht beobachtet.



Die Reihe von Metallionen für die bekannt ist, daß sie Aminosäureester aktivieren können, und damit eine katalytische Peptidbildung ermöglichen, konnte in dieser Arbeit wesentlich erweitert werden. Neu untersucht wurden die Metallverbindungen aus der Gruppe der Seltenen Erden, aber auch andere starke Lewis-Säuren, wie die Chloride der Metalle der vierten, fünften, und sechsten Nebengruppe in ihren jeweils höchsten Oxidationsstufen. Der Schlüssel hierfür ist die Verwendung des wenig koordinierenden Lösungsmittels Dichlormethan. In der Reihe der dreiwertigen Metallionen ergibt sich mit geringen Abweichungen eine Abhängigkeit der Peptidausbeute von dem effektiven Ionenradius. Je kleiner der Ionenradius, desto höher ist das Verhältnis Z/r (Ladung/Radius), und desto effektiver ist die Aktivierung der Aminosäureester.



Peptidbildung in Abhängigkeit vom Ionenradius dreiwertiger Metallionen



Hier ragen vor allem die „klassischen“ Lewis-Säuren Al³⁺ und Fe³⁺ heraus. Das Resultat, das für Fe³⁺-Ionen (Umsatz von Glycinester zu 82 %) erzielt wurde, ist höher als jedes andere, das unter diesen Reaktionsbedingungen bisher verzeichnet wurde. Die Ausbeuten der Metallionen aus der Gruppe der Seltenen Erden litten unter einer im Laufe der Zeit zunehmenden Vergiftung des Katalysators durch Komplexbildung. Kinetische und analytische Untersuchungen belegen dies.

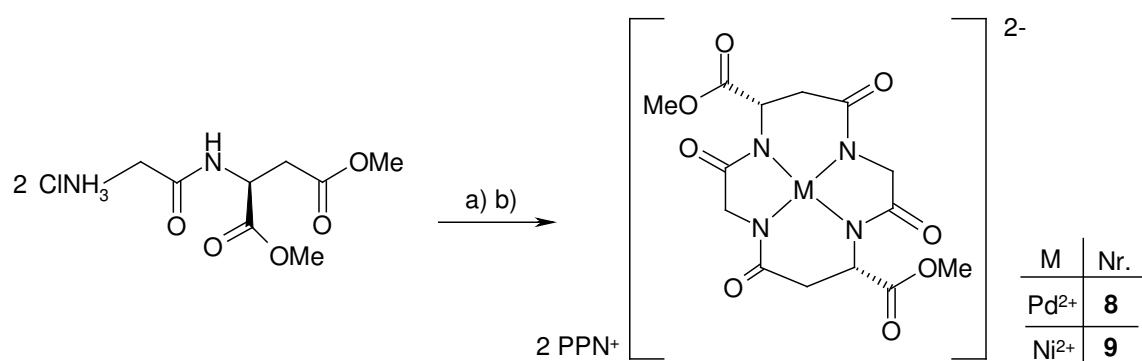
In der Gruppe der vierwertigen Metallionen wurden mit HfCl₄ und ZrCl₄ hohe Ausbeuten (um 60 %) erzielt. Dieses Ergebnis zeigt die Verwandtschaft zu der katalytischen Veresterung von Carbonsäuren, für die in einem Screening vor allem Hf⁴⁺ hervorragende Ergebnisse erbrachte.

Übergangsmetallchloride mit den Oxidationsstufen V und VI konnten diese Resultate nicht erreichen. Probleme bereiten hier beispielsweise Redox-Instabilitäten der höchsten

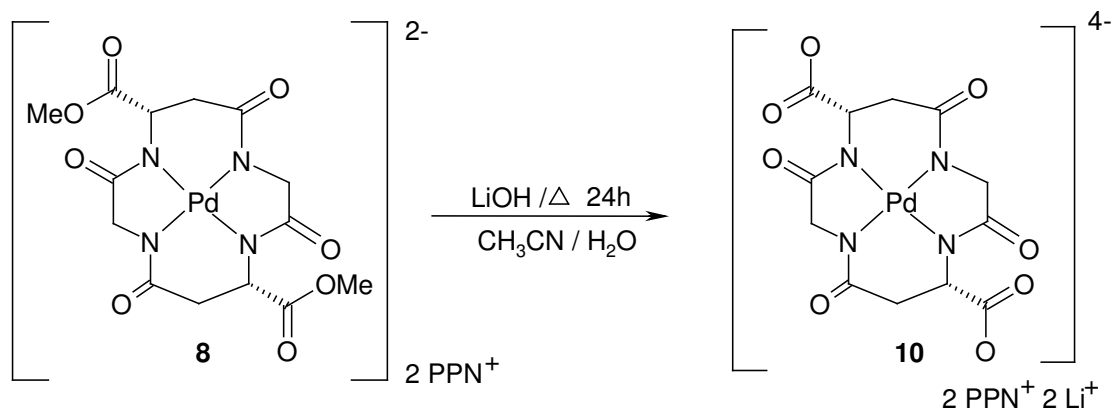
Oxidationsstufe. Betrachtet man die Ergebnisse innerhalb der Gruppen, so ist eine Abhängigkeit der Ausbeute von der thermodynamischen Stärke der M-N-Bindung zu beobachten.

Schließlich konnte die Abhängigkeit der Ausbeute von dem sterischen Anspruch der Aminosäure-Seitenkette, die schon für die Cu²⁺-Katalyse bekannt war, auch für das Zr⁴⁺ nachgewiesen werden. Selbst funktionelle Seitenketten, wie im Histidin vorhanden, konnten die Peptidbildung im Fall der Zr⁴⁺-Katalyse nicht unterdrücken.

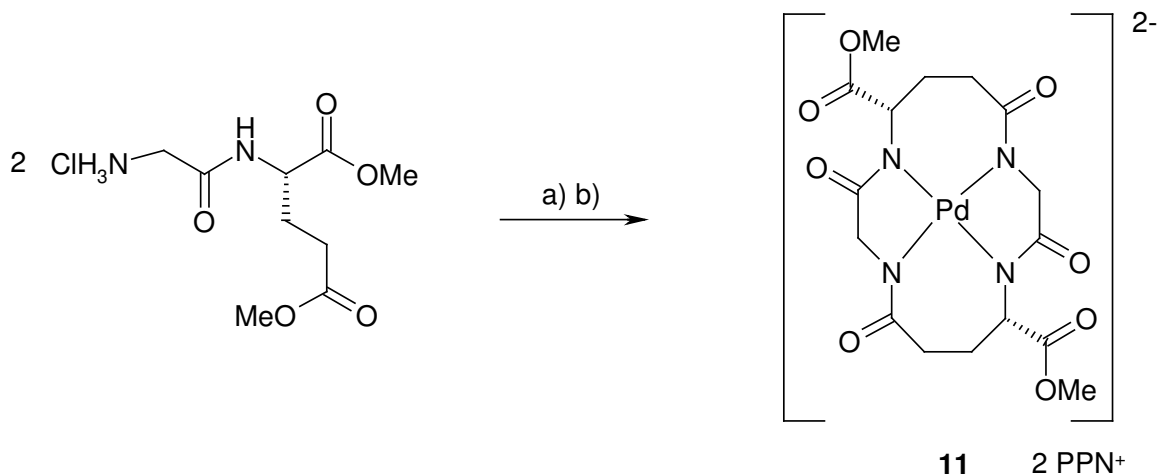
Die Erweiterung des Konzeptes der templat-gesteuerten Cyclotetrapeptid-Synthesen führte zur Darstellung der Asparaginsäure enthaltenden makrocyclischen Komplexen **8** und **9**. In dieser Synthese wird der Templat-Effekt in doppelter Weise ausgenutzt. Das Metallion schafft nicht nur die räumliche Nähe und die Aktivierung der zunächst nicht reaktiven Edukt-Peptidester, sondern legt auch die Ringgröße auf die begünstigte Zahl von 14 Gliedern fest.



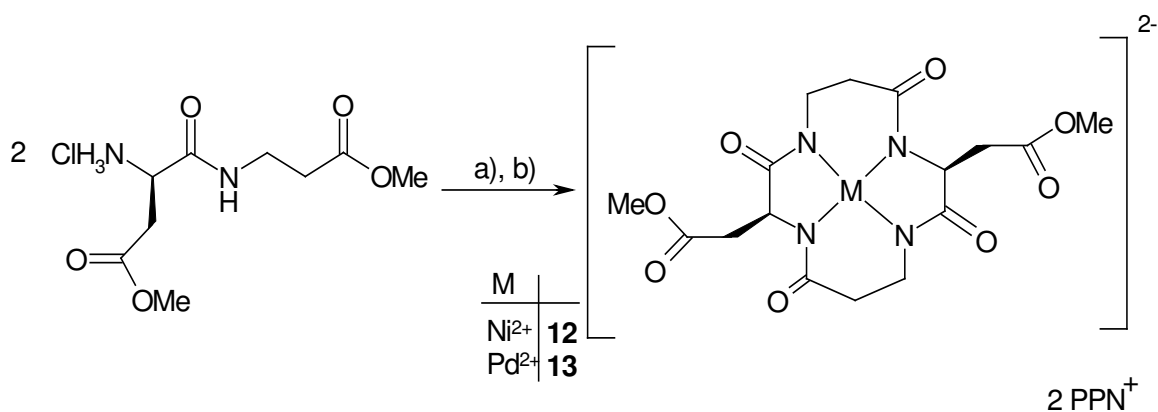
Verbindung **8** konnte erfolgreich zum vierfach geladenen Komplexanion **10** hydrolysiert werden. **10** sollte sich nach Austausch der PPN⁺-Kationen gegen Na⁺ durch eine verbesserte Wasserlöslichkeit auszeichnen, die wichtig ist für potentielle Anwendungen (z.B. als Röntgenkontrastmittel).



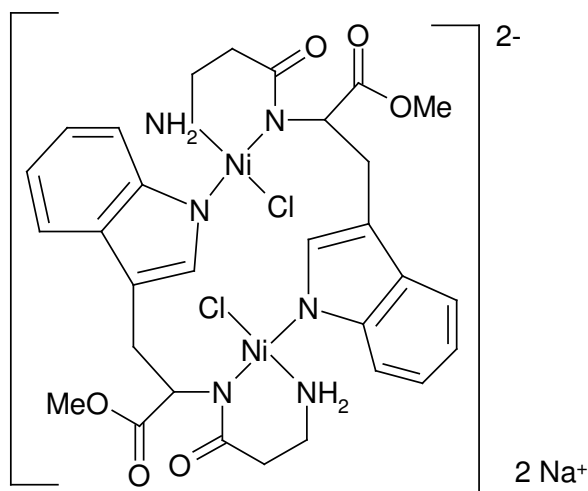
Mit Verbindung **11** konnte ein Cyclopeptidkomplex mit Glutaminsäure-Komponenten dargestellt werden. Unter Vermeidung des zu gespannten 12-gliedrigen Rings bildet sich ein größerer Zyklus mit 16 Atomen um das Pd(II)-Ion.



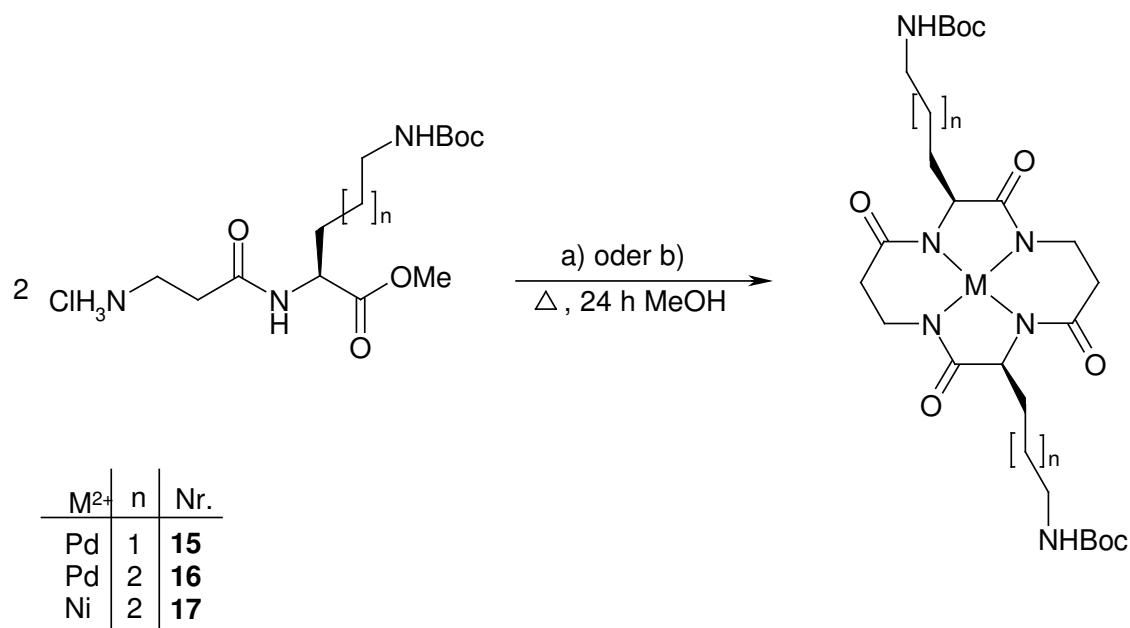
Positioniert man den funktionellen Aminosäureester am Amino-Terminus des Edukt-Dipeptids in Kombination mit einer β -Aminosäure-Einheit, so erhält man mit **12** und **13** Cyclopeptidkomplexe, deren Seitenketten im Vergleich zu denen von **8** und **9** um eine Methylen-Gruppe verlängert sind.



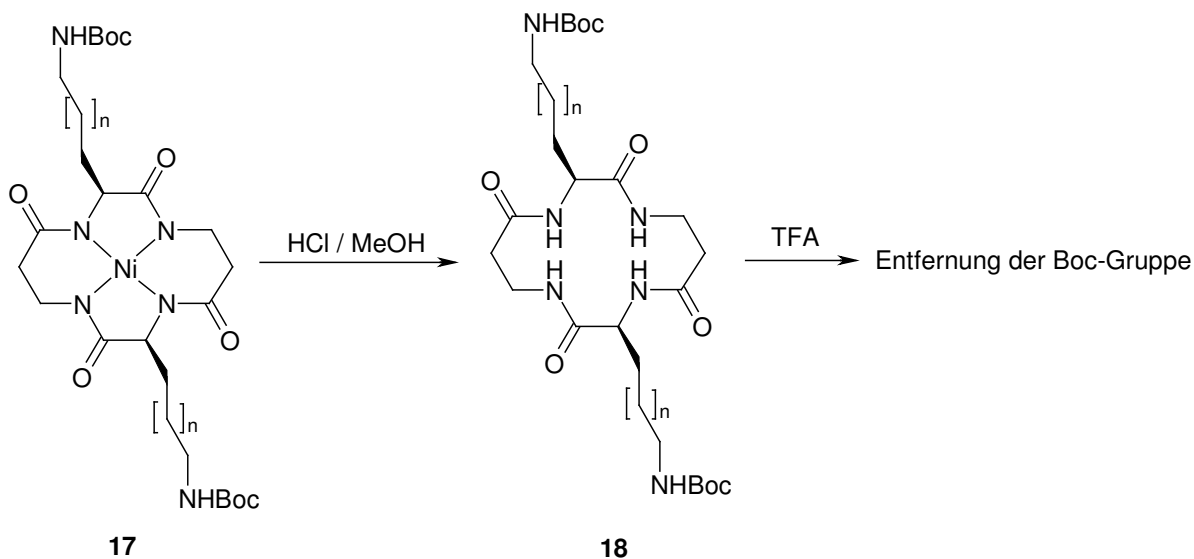
Werden ungeschützte, Stickstoff-enthaltende Aminosäuren als Komponenten in der Cyclotrapeptid-Synthese eingesetzt, können nur offenkettige Peptidkomplexe wie **14** isoliert werden. Das starke Koordinationsvermögen der Seitenkette verhindert die Ausbildung der Cyclopeptid-Vorläufer-Komplexe.



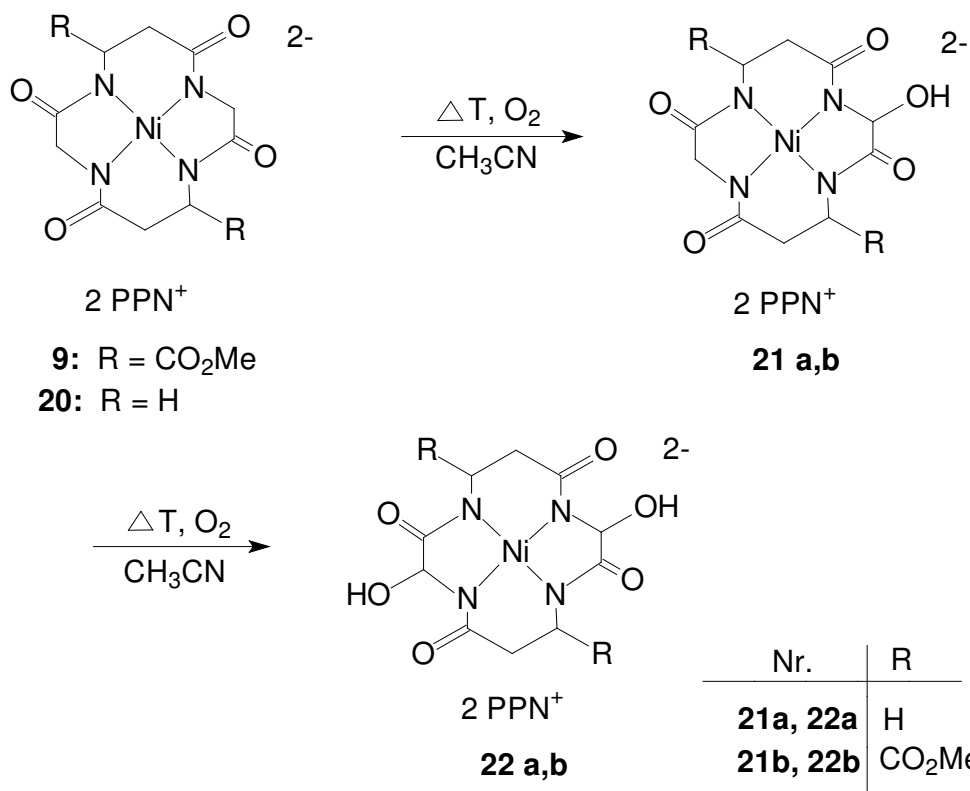
Schützt man hingegen das Amino-Ende von Ornithin oder Lysin, so ist der Ringschluß möglich und es können die Komplexe **15-17** isoliert werden. Aus **17** kann in einem weiteren Schritt durch Einwirkung von HCl das freie Cyclotetrapeptid von dem Metallion abgespalten werden.



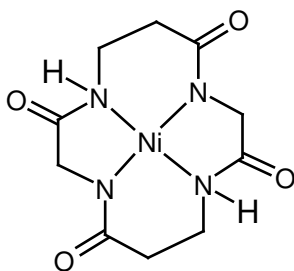
Aufgrund der geringen Löslichkeit des noch Boc-geschützten cyclischen Peptids **18** gelingt die Freisetzung der Amino-Gruppe der Seitenkette erst unter Einwirkung von TFA.



Ausgehend von Verbindung **9** konnte ein weiteres Beispiel für die α -C-Hydroxylierung der Glycinkomponente in Ni-Cyclotetrapeptidkomplexen unter Luftereinwirkung gesichert werden, die stufenweise erfolgt (**21b** und **22b**). Von **21a** konnte nach vielen Versuchen ein Kristall gewonnen werden, dessen Qualität für die Röntgenstrukturanalyse hinreichend war.



Mit Verbindung **24** wurde erstmals ein ungeladener Cyclopeptid-Komplex isoliert, dessen Ligand teilweise protoniert ist.



24

V. Anhang

1. Daten zur Röntgenstrukturanalyse

Die Kristallstrukturanalyse zu Verbindung **21a** wurde von Dr. Holger Piotrowski durchgeführt.

Chemische Formel	$C_{164}H_{178}N_{12}Ni_2O_{27}P_8$
Formelgewicht	3114.41
Identifikation	FN 268
Kristallgröße [mm ³]	0.34 x 0.14 x 0.02
Habitus	plateled
Farbe	rot
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P-1
a [Å]	14.3402(2)
b [Å]	14.7447(2)
c [Å]	19.3789(3)
α [°]	79.0455(5)
β [°]	75.3656(6)
γ [°]	74.7252(5)
V [Å ³]	3790.92 (9)
Z	1
ber. Dichte [mg/m ³]	1.36423(3)
Absorptionskoeffizient	0.410
Wellenlänge [Å]	0.71073
F(000)	1638
Index range	-15 < h < 15 -15 < k < 15 -20 < l < 20
θ range [°]	3.39 to 22.50
T (K)	200(2)
Gemessene Reflexe	9877
Unabhängige Reflexe	8165

R (int.)	
Completeness to	2 θ = 45.00: 99.6 %
Absorption correction	numerical
Min./max. Transmission	0.9116/ 0.9918
Verfeinerung	full-matrix least-squares on F ²
goodness-of-fit on F ²	1.082
data/restraints/parameter	9877/0/986
final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0857, wR2 = 0.2244
R indices (alle Daten)	R1 = 0.1006, wR2 = 0.2311
DiffPeak/hole [e/ Å ³]	1.295/-0.579

2. Abkürzungsverzeichnis

Ala	Alanin
Asp	Asparaginsäure
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl
DKP	Diketopiperazin
DialaOMe	H-Ala-Ala-OMe
DiglyOEt	H-Gly-Gly-OEt
DipheOMe	H-Phe-Phe-OMe
en	Ethylendiamin
ESI	Elektrospray
Et	Ethyl
FAB	Fast Atom Bombardment
Fmoc	Fluorenyl-methylenoxycarbonyl
Gly	Glycin
Glu	Glutaminsäure

Anhang

His	Histidin
Leu	Leucin
Lys	Lysin
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mNBA	m-Nitrobenzylalkohol
NaOMe	Natriummethanolat
Orn	Ornithin
Phe	Phenylalanin
PPNCl	Bis(triphenylphosphoranylidene)ammoniumchlorid
TrialaOMe	H-Ala-Ala-Ala-OMe
TriglyOEt	H-Gly-Gly-Gly-OEt
Val	Valin

VI. Literaturverzeichnis

¹Übersichtsartikel: M.Y. Darensbourg, E.J. Lyon, J.J. Smee, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 206-207, 533

² P.J. Sadler, Z. Guo, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1610

³ N. Metzler-Nolte, *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 1072; D.B. Grotjahn, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 190-192, 1125

⁴ W. Hieber, F. Lux, C. Herget, *Z. Naturforsch. B* **1965**, 20, 1159

⁵ R. Alberto, R. Schibli, A.P. Schubinger, U. Abram, H.J. Pietzsch, B. Johannsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6076

⁶ M. Salmai, A. Vessieres, A. Varenne, P. Brossier, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 589, 92

⁷ Matthias Beller, Markus Eckert, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1026

⁸ Übersichtsartikel: M.C. Maurel, J.L. Decout, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 3141

⁹ S.L. Miller, *Science*, **1953**, 117, 528

¹⁰ P.S. Braterman, A.G. Cairns-Smith, R.W. Sloper, *Nature*, **1983**, 303, 163; J.C.G. Walker, *Origins of Life* **1985**, 16, 117

¹¹ C. Huber, G. Wächtershäuser, *Science*, **1997**, 276, 245

¹² C. Huber, G. Wächtershäuser, *Science* **1998**, 281, 670

¹³ B.M. Rode, Y. Suwannachot, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 190, 1085

¹⁴ K. Severin, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3735

- ¹⁵ J. Hulshoff, C. Ponnampereuma, *Origins of Life* **1976**, 7, 197
- ¹⁶ J.R. Hawker, J. Oro, *J. Mol. Evol.* **1981**, 17, 285
- ¹⁷ J. Rishpon, P. O'Hara, N. Lahav, J. Lawless, *J. Mol. Evol.* **1982**, 18, 179
- ¹⁸ J. Rabinovitz, A. Hampai, *J. Mol. Evol.* **1985**, 21, 199
- ¹⁹ M. G. Schwendinger, R. Tauler, S. Saetia, K. R. Liedl, R. Kroemer, B.M.Rode, *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, 228, 207
- ²⁰ A. H. Eder, B.M. Rode, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 1125
- ²¹ H. L. Son, Y. Suwannachot, J. Budjdak, B.M. Rode, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 272, 89
- ²² A.H. Eder, S.Saetia, B.M. Rode, *Inorg. Chim. Acta* **1993**, 207, 3
- ²³ M.G. Schwendinger, B.M. Rode, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, 186, 247
- ²⁴ B.M. Rode, M.G. Schwendinger, *Origins Life*, **1990**, 20, 401
- ²⁵ M.G. Schwendinger, B.M. Rode, *Analytical Sciences*, **1989**, 5, 411
- ²⁶ Übersichtsartikel: B.M. Rode, Y. Suwannachot, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 190-192, 1085
- ²⁷ E. Bamann, M. Meisenheimer, *Ber. D. Chem. Ges.* **1938**, 71, 110
- ²⁸ E. Bamann, M. Meisenheimer, *Ber. D. Chem. Ges.* **1938**, 71, 126
- ²⁹ E. Bamann, M. Meisenheimer, *Ber. D. Chem. Ges.* **1938**, 71, 133
- ³⁰ E. Bamann, M. Meisenheimer, *Ber. D. Chem. Ges.* **1938**, 71, 143
- ³¹ E. Bamann, M. Meisenheimer, *Biochem. Zeitschr.* **1941**, 108, 130
- ³² A. Sreedhara, J.A. Cowan, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, 6, 337

- ³³ B. Meunier, *DNA and RNA Cleavers and Chemotherapy of Cancer or Viral Diseases*, Kluwer Academic, Boston, **1996**
- ³⁴ L.A. Basile, A.L. Raphael, J.K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7550
- ³⁵ M.P. Fitzsimmons, J.K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3379
- ³⁶ A. Sreedhara, J.A. Cowan, *Chem. Commun.* **1998**, 1737
- ³⁷ A. Sreedhara, J.D. Freed, J.A. Cowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8814
- ³⁸ J. Rammo, R. Hettrich, A. Roigk, H.J. Schneider, *Chem. Commun.*, **1996**, 105
- ³⁹ R. Hettrich, H.J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5638
- ⁴⁰ A. Roigk, O.V. Yesheulova, Y.V. Fedorov, O.A. Federova, S.P. Gromov, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 833
- ⁴¹ M. Komiyama, N. Takeda, Y. Takahshi, H. Uchida, T. Shiiba, T. Kodama, M. Yashiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 269
- ⁴² R.Ott, R. Krämer, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 2064
- ⁴³ U. Kühn, S. Warzeska, H. Pritzkow, R. Krämer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8125
- ⁴⁴ R. Krämer, *GIT Fachz. Lab.* **1996**, *40*, 1170
- ⁴⁵ E. Kövari, J. Heitker, R. Krämer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1205
- ⁴⁶ C. Wendelstorf, S. Warzeska, E. Kövari, R. Krämer, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 3087
- ⁴⁷ H. Kroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2036
- ⁴⁸ N.C. Li, R.A. Manning, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5225
- ⁴⁹ J.M. White, R.A. Manning, N.C. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2367
- ⁵⁰ R. Marthur, N.C. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1289

- ⁵¹ M.L. Bender, B.W. Turnquest, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 4271; **1957**, 79, 1889
- ⁵² M. D. Alexander, D.H. Bush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1130
- ⁵³ J. P. Collman, E. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6096
- ⁵⁴ D. A. Buckingham, C.E. Davis, D.M. Foster, A.M. Sargeson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5571
- ⁵⁵ P. A. Sutton, D.A. Buckingham, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 357
- ⁵⁶ P. Banerjee, R. W. Hay, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1981**, 362
- ⁵⁷ M. P. Pujari, R.W. Hay, *Inorg. Chim. Acta*, **1986**, 123, 175
- ⁵⁸ X. Y. Zhou, N. Kostic, *Polyhedron*, **1990**, 9, 1975
- ⁵⁹ L. Zhu, N. Kostic, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 3994
- ⁶⁰ L. Zhu, N. Kostic, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4566
- ⁶¹ L. Zhu, N. Kostic, *Inorg. Chim. Acta*, **1994**, 217, 21
- ⁶² L. Zhu, R. Bakhtiar, N. Kostic, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1998**, 3, 383
- ⁶³ N. V. Kaminskaia, N. Kostic, *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 4302
- ⁶⁴ X. Chen, L. Zhu, H. Yan, X. You, N. Kostic, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 2653
- ⁶⁵ D.A. Buckingham, L.G. Marzilli, A.M. Sargeson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2772
- ⁶⁶ D.A. Buckingham, L.G. Marzilli, A.M. Sargeson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 4539
- ⁶⁷ D.A. Buckingham, L.G. Marzilli, I.E. Maxwell, A.M. Sargeson, M. Fehlmann, H.C. Freeman, *Chem. Commun.*, **1968**, 161, 488

- ⁶⁸ Übersichtsartikel: R. J. Browne, D.A. Buckingham, C.R. Clark, P.A. Sutton, *Adv. Inorg. Chem.* **2000**, *49*, 307
- ⁶⁹ J.P. Collman, E. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 6096
- ⁷⁰ Y. Wu, D. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *94*, 4115
- ⁷¹ S. Yamada, M. Wagatsuma, Y. Takeuchi, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, **1971**, *19*, 2380
- ⁷² M. Wagatsuma, S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron*, **1972**, *29*, 1497
- ⁷³ M. Wagatsuma, S. Terashima, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 422
- ⁷⁴ K. Joshi, J. Bao, A.S. Goldman, J. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6649
- ⁷⁵ J. Recht, B.I. Cohen, A. S. Goldman, J. Kohn, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7281
- ⁷⁶ R. Krämer, M. Maurus, K. Polborn, K. Sünkel, C. Robl, W. Beck, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *12*, 1518
- ⁷⁷ W. Hofmüller, M. Maurus, K. Severin, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 729
- ⁷⁸ W. Beck, H. Bissinger, T. Castrillo de Castro, L. Olgemöller, B. Purucker, *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 3135
- ⁷⁹ N. Steiner, E. Ehrenstorfer, J. Chen, W. Beck, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 275
- ⁸⁰ Übersichtsartikel: W. Beck, *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1357
- ⁸¹ W. Beck, H. Bissinger, M. Girnth-Weller, B. Purucker, G. Thiel, H. Zippel, H. Seidenberger, B. Wappes, H. Schönenberger, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2256
- ⁸² H. Seidenberger, H. Schönenberger, W. Beck, M. Girnth-Weller, G. Ruckdeschel, *Arch. Pharm.* **1984**, *317*, 760
- ⁸³ H. Seidenberger, B. Wappes, H. Schönenberger, W. Beck, M. Girnth-Weller, G. Ruckdeschel, *Arch. Pharm.*, **1983**, *316*, 121

- ⁸⁴ H. Seidenberger, H. Schönenberger, W. Beck, M. Girnth-Weller, F. Lux, R. Zeisler, *Arch. Pharm.* **1983**, 316, 170
- ⁸⁵ H. Seidenberger, H. Schönenberger, W. Beck, M. Girnth-Weller, *Arch. Pharm.*, **1983**, 316, 1007
- ⁸⁶ S.S. Isied, C.G. Kuehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 6752
- ⁸⁷ S.S. Isied, J. Lyon, A. Vassilian, *Int. J. Peptide Protein Res.* , **1982**, 19, 354
- ⁸⁸ N. Mensi, S.S. Isied, *Inorg. Chem.* , **1986**, 25, 147
- ⁸⁹ N. Mensi, S.S. Isied, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7882
- ⁹⁰ G.C. Baumann, J.A. Potenza, S.S. Isied, *Inorg. Chim. Acta*, **1989**, 156, 85
- ⁹¹ W. Hofmüller, R. Krämer, M. Maurus, K. Polborn, W. Beck, *Z. Naturforsch.* **2000**, 55b, 855
- ⁹² W. Hofmüller, M. Maurus, K. Severin, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 729
- ⁹³ L.M. Volshtein, *Sov. J. Coord. Chem. (Engl.)* **1975**, 1, 483
- ⁹⁴ U. Taubald, *Dissertation* **1986**, LMU München, 5
- ⁹⁵ M.P. Springer, C. Curran, *Inorg. Chem.*, **1963**, 6, 1270
- ⁹⁶ A. Böhm, B. Schreiner, N. Steiner, R. Urban, K. Sünkel, K. Polborn, W. Beck, *Z. Naturforsch.*, **1998**, 53b, 191
- ⁹⁷ C. Sorato, L.M. Venanzi, *Inorg. Synth.* **1989**, V 26, 138
- ⁹⁸ E. Lippmann, R. Krämer, W. Beck, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 466, 167
- ⁹⁹ R. Krämer, E. Lippmann, K. Noisternig, M. Steinmann, U. Nagel, W. Beck, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 927
- ¹⁰⁰ W. Beck, K.H. Sünkel, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1405

- ¹⁰¹ U. Taubald, *Dissertation* **1986**, *LMU München*, 10
- ¹⁰² U. Taubald, *Dissertation* **1986**, *LMU München*, 14
- ¹⁰³ S. Yamada, M. Wagatsuma, Y. Takeuchi, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, **1971**, *19*, 2380
- ¹⁰⁴ K. Haas, W. Ponikwar, H. Nöth, W. Beck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1086
- ¹⁰⁵ S. Yamada, M. Wagatsuma, Y. Takeuchi, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, **1971**, *19*, 2380
- ¹⁰⁶ M. Wagatsuma, S. Terashima, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 422
- ¹⁰⁷ S. Yamada, S. Terashima, M. Wagatsuma, *PCT Int. Appl.* **1971**, JP 71-66788, *Chem. Abstr.* **1971**, *79*, 42838
- ¹⁰⁸ S.A Cotton, *Polyhedron* **1999**, *18*, 1691
- ¹⁰⁹ S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15
- ¹¹⁰ J.E. Huheey, E. Keiter, R. Keiter, *Anorganische Chemie, Prinzipien von Struktur und Reaktivität*, de Gruyter, New York **1995**, 134
- ¹¹¹ R.D. Shannon, *Acta Cryst.*, **1976**, *A32*, 751
- ¹¹² Y. Tapuhi, D. E. Schmidt, W. Lindner, B. L. Karger, *Anal. Biochem.* **1981**, *115*, 123
- ¹¹³ A.F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter & Co. **1998**, *101.-110. Auflage*, 1775
- ¹¹⁴ R.D. Shannon, *Acta Cryst.*, **1976**, *A32*, 751
- ¹¹⁵ W. Beck, K.H. Sünkel, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1405
- ¹¹⁶ S.A Cotton, *Polyhedron* **1999**, *18*, 1691
- ¹¹⁷ S.A. Cotton, *Coord. Chem. Rev.*, **1972**, *8*, 185

- ¹¹⁸ J. Otera, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2099
- ¹¹⁹ K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *Science* **2000**, *290*, 1140
- ¹²⁰ R.T. Cowdell, G.W.A. Fowles, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2522
- ¹²¹ R.T. Cowdell, G.W.A. Fowles, R.A. Walton, *J. Less-Common Metals* **1963**, *5*, 386
- ¹²² J.E. Drake, G.W.A. Fowles, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1498
- ¹²³ M. F. Lappert, D.S. Patil, J.B. Pedley, *J.C.S. Chem Comm.*, **1975**, 830
- ¹²⁴ D.C. Bradley, M.J. Hillyer, *Trans. Faraday Soc.*, **1966**, *62*, 2374
- ¹²⁵ F.A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. **1980**, *4. Auflage*, S. 836
- ¹²⁶ P.J.H. Carnell, G.W.A. Fowles, *J. Less-Common Metals* **1962**, *4*, 40
- ¹²⁷ J.A. Connor, G. Pilcher, H.A. Skinner, M.H. Chisholm, F.A. Cotton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7738
- ¹²⁸ S. Terashima, M. Wagatsuma and S. Yamada, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 1487
- ¹²⁹ M. Wagatsuma, S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron*, **1972**, *29*, 1497
- ¹³⁰ M. Roth, *Analytical Chem.*, **1971**, *43*, 880
- ¹³¹ S. Yamada, M. Wagatsuma, Y. Takeuchi, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, **1971**, *19*, 2380
- ¹³² A. Brack, D. Louembe, G. Spach, *Origins of Life*, **1975**, *6*, 407
- ¹³³ K. Gademann, M. Ernst, D. Seebach, D. Hoyer, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 16
- ¹³⁴ D. Seebach, J. L. Matthews, A. Meden, T. Wessels, C. Baerlocher, L.B. McCusker, *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 173

- ¹³⁵ U. Schmidt, *Nachr. Chem. Techn.Lab.* **1989**, 37, 1034
- ¹³⁶ H. Keßler, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 509
- ¹³⁷ D. T. Bong, M.R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2221
- ¹³⁸ S. Fernandez-Lopez, H.-S. Kim, E.C. Choi, M. Delgado, J.R. Granja, A. Khasanov, K. Krähenbühl, G. Long, D.A. Weinberger, K. M. Wilcoxon, M. R. Ghadiri, *Nature* **2001**, 412, 452
- ¹³⁹ S. A. Miller, S. L. Griffiths, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 563
- ¹⁴⁰ L.T. Tan, R.T. Williamson, W. Gerwick, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 419
- ¹⁴¹ J. Kobayashi, T. Nakamura, M. Tsuda, *Tetrahedron* **1996**, 52, 18, 6355
- ¹⁴² L.A. Morris, J.J. Kettenes-van den Bosch, K. Versluis, G.S. Thomson, M. Jaspars, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8345
- ¹⁴³ A.F. Morel, A. Flach, N. Zanatta, E. M. Ethur, M. Mostardeiro, I.T.S. Gehrke, *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 9205
- ¹⁴⁴ D.J. Freeman, G. Pattenden, A.F. Drake, G. Siligardi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2* **1998**, 129
- ¹⁴⁵ J.P. Michael, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1
- ¹⁴⁶ A.L. van den Brenk, K.A. Byriel, D.P. Fairlie, L.R. Gahan, G.R. Hanson, C.J. Hawkins, A. Jones, C.H.L. Kennard, B. Moubaraki, K.S. Murray, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 3549
- ¹⁴⁷ P. Comba, R. Cusack, D. Fairlie, L.R. Gahan, G.R. Hanson, U. Katzmaeir, A. Ramlow, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 6721
- ¹⁴⁸ R.M. Cusack, L. Grondahl, G. Abbenante, D.P. Fairlie, L.R. Gahan, G. Hanson, T.W. Hambley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2* **2000**, 323

- ¹⁴⁹ L.A. Morris, B.F. Milne, M. Jaspars, J.J. Kettenes-van den Bosch, K. Versluis, A. J.R. Heck, S. M. Kelly, N. C. Price, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3199
- ¹⁵⁰ A.L. Nivorozhkin, B. M. Segal, K.B. Musgrave, S.A. Kates, B. Hedman, K.O. Hodgson, R.H. Holm, *Inorg. Chem* **1999**, *10*, 1021
- ¹⁵¹ K. Tanaka, K. Shigemori, M. Shionoya, *Chem. Comm.* **1999**, 2475
- ¹⁵² M. Shionoya, K. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1945
- ¹⁵³ J. N. Lambert, J. P. Mitchell, K. D. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **2001**, 471
- ¹⁵⁴ F.A. Spatola, P. Romanovskis, *Amide Linkage* **2000**, 519
- ¹⁵⁵ P. Li, J. C. Xu, *J.Org. Chem.* **2000**, *65*, 2951
- ¹⁵⁶ L.A Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397
- ¹⁵⁷ U. Schmidt, *Pure&Appl. Chem.* **1986**, *58*, 295
- ¹⁵⁸ D. Seebach, O. Bezencon, B. Jaun, T. Pietzonka, J. L. Matthews, F.N.M. Kühnle, W.B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 588
- ¹⁵⁹ W. F. DeGrado, E.T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1295
- ¹⁶⁰ W. F. DeGrado, E.T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3258
- ¹⁶¹ L.S. Richter, J.Y.K. Tom, J.P. Burnier, *Tetrahedron* **1994**, *35*, 5547
- ¹⁶² L.Yang, G. Moriello, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 8197
- ¹⁶³ J. Alsina, K. J. Jensen, F. Albericio, G. Barany, *Chem. Eur. J.* **1999**, *10*, 2787
- ¹⁶⁴ K. Haas, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2485
- ¹⁶⁵ K. Haas, E. M. Ehrenstorfer-Schäfers, K. Polborn, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 465

- ¹⁶⁶ K. Haas, W. Ponikwar, H. Nöth, W. Beck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1086
- ¹⁶⁷ W.-R. Press, M. Bauer, H. Randow, W. Krause, Ger. Off. **1996**, DE 94-4433572, *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 336873
- ¹⁶⁸ D.S Edwards, S. Liu, *PCT Int. Appl.* **1996**, US 95-415908, *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 3911
- ¹⁶⁹ W.-R. Press, M. Bauer, H. Randow, W. Krause, Ger. Off. **1996**, DE 94-4433572, *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 336873
- ¹⁷⁰ J.C. Alexander, P.J. Lennon, A.S. Modak, W.L. Neumann, D.P. Riley, R.H. Weiß, *PCT Int. Appl.* **1995**, US 94-231599, *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 202319
- ¹⁷¹ G.R. Bower, A.M. Forster, A.L.M. Anthony, A.E. Storey, *PCT Int. Appl.* **1995**, US 94-300224, *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 279961
- ¹⁷² R. Dean, US 94-241625, *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 169545; R.T. Dean, US 95-783170, *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 136495
- ¹⁷³ K. Haas, W. Ponikwar, H. Nöth, W. Beck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1086
- ¹⁷⁴ K. Haas, E. M. Ehrenstorfer-Schäfers, K. Polborn, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 465
- ¹⁷⁵ K. Haas, *Dissertation* **1998**, 80
- ¹⁷⁶ K. Haas, *Dissertation* **1998**, 65
- ¹⁷⁷ K. Haas, *Dissertation* **1998**, 101
- ¹⁷⁸ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Synthese*, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1991**, 4.Auflage, 228
- ¹⁷⁹ A. Iakovidis, N. Hadjiliadis, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *135/136*, 17
- ¹⁸⁰ S. Kasselouri, A. Garoufis, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *104*, 1

- ¹⁸¹ R.B. Martin, *Metal Ions in Biol. Sys.* **1988**, 23, 123
- ¹⁸² R.J. Sundberg, R.B. Martin, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 471
- ¹⁸³ H.L. Drake, *The Bioinorganic Chemistry of Nickel* (J.R. Lancaster, Jr.,ed.), 111, VCH, New York **1985**
- ¹⁸⁴ E. B. Paniago, D.C. Weatherburn, D.W. Magerum, *Chem. Commun.*, **1971**, 1427
- ¹⁸⁵ F.P. Bossu, E. B. Paniago, D.W. Magerum, S. T. Kirksey, jr., J.L. Kurtz, *Inorg. Chem.*, **1978**, 17, 1035
- ¹⁸⁶ T. Sakurai, A. Nakahara, *Inorg. Chim. Acta*, **1979**, 34, L243
- ¹⁸⁷ W. Bal, M.Djuran, D.W. Magerum, E.T.Gray, jr., M.A. Mazid, R.T.Tom, E.Nieboer, P.J. Sadler, *J. Chem. Soc.Chem. Commun.*, **1994**, 1889
- ¹⁸⁸ C.J. Burrows, R.J. Perez, J.G. Muller, S.E. Rokita, *Pure & Appl. Chem.*, **1998**, 70, 275
- ¹⁸⁹ J.G. Muller, L.A. Kayser, S.J. Paikoff, V. Duarte, N. Tang, R.J. Perez, S.E. Rokita, C.J. Burrows, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 761
- ¹⁹⁰ P. Pfeiffer, W. Offermann, H. Werner, *J. Prakt. Chemie*, **1942**, 159, 313
- ¹⁹¹ O. Woisetschläger konnte die Reaktion in unserem Arbeitskreis bestätigen
- ¹⁹² F.P. Bossu, D.W. Magerum, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 4003
- ¹⁹³ F.P. Bossu, D.W. Magerum, *Inorg. Chem.*, **1977**, 16, 1210
- ¹⁹⁴ P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32, 3831
- ¹⁹⁵ K. Jitsukawa, T. Iriya, H. Einaga, H. Masuda, *Chemistry Letters*, **2001**, 30
- ¹⁹⁶ C.J. Easton, S.K. Eichinger, M.J. Pritt, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 5609

Literaturverzeichnis

¹⁹⁷ Übersichtsartikel: S.T. Prigge, R.E. Mains, B.A. Eipper, L.M. Amzel, *CMLS, Cell. and Mol. Life Science*, **2000**, 1236

¹⁹⁸ T.M. Zabriskie, H. Cheng, J.C. Vederas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 571

¹⁹⁹ Ich danke Herrn Prof. Klapötke für die großzügige Überlassung von $^{18}\text{O}_2$.

²⁰⁰ H.M. State, *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 216

Literaturverzeichnis

Lebenslauf

Jan Hendrik Schapp Geboren in München

29.04.1971 Eltern: Dr.-Ing. Udo Siegfried Schapp
Renate Schapp geb. Schulz

Schulbildung

1977–1980 Colégio Veritas, Sorocaba (Brasilien)

1980–1982 Grundschule Weßling

1982–1991 Gymnasium Gilching

Studium

1991– 1996 Chemie an der LMU München

Diplomzeugnis vom 19.10. 1997

Berufstätigkeit

1997 studentische Hilfskraft an der Universität München

seit Januar 1998 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität München