

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

**Modulare Synthese und Makrozyklisierung
Ruthenium-markierter Diarylether-Peptide**

Alexander Schmid
aus
München

2005

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Prof. Dr. Th. Lindel betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 16. Januar 2005

Dissertation eingereicht am 17. Januar 2005

1. Gutachter: Prof. Dr. Th. Lindel
2. Gutachter: Prof. Dr. Th. Carell

Mündliche Prüfung am 7. Februar 2005

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2001 bis August 2004 am Department Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. Thomas Lindel durchgeführt.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Thomas Lindel, danke ich sehr herzlich für die Überlassung dieses außerordentlich interessanten Forschungsthemas, die mir überlassenen Freiräume bei der Bearbeitung und besonders für seine grenzenlose Unterstützung, sein Interesse und die immer offene Tür während der Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. Thomas Carell gilt mein Dank für die Übernahme des Koreferats.

Meinen Kollegen Frau Dr. N. Lysek, Frau Dr. D. E. N. Jacquot, Frau Dr. T. Mülhaupt, Frau Dr. D. Leone-Stumpf, Herrn Dr. G. Breckle, Frau L. Bräuchle und Herrn C. Pöverlein danke ich für das tolle Arbeitsklima und die vielen wertvollen Ratschläge. Herrn M. Friedel und Herrn M. Zöllinger schulde ich besonders großen Dank für die kritische Korrektur dieser Arbeit und die abwechslungsreiche und motivierende Atmosphäre. Frau P. Böhrer danke ich für ihre umfassende administrative Unterstützung und die angenehmen und konstruktiven Gespräche. Den Diplomanden A. Meyer, R. Weisser, B. von der Eltz, S. Otto, H. Kaspar, B. Kindler und T. Hausmann sei ebenso gedankt für die erfrischende Zusammenarbeit wie meinen Forschungspraktikanten D. Weber, S. Warncke, H. Müller, S. Hering und K. Beyer. Herrn Dr. T. Fröhlich und Frau Dr. K. Fuchs der Arbeitsgruppen Arnold und Langhals danke ich für die fruchtbare Kooperation. Den Mitglieder des Arbeitskreises Steglich, im Besonderen Frau C. Gräf, Frau K. Hohnholt, Frau S. Voß und Frau Dr. N. ERMEL danke ich für ihre Unterstützung. Den Mitarbeitern der analytischen Abteilung am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich für ihre gewissenhafte Arbeit. Im Besonderen Frau C. Dubler und Herr Dr. D. Stevenson für die NMR-Messungen, Frau D. Ewald, Frau B. Tschuck, Frau W. Bogatsch, Herr Dr. H. Lerche, Herr Dr. G. Fischer und Herr Dr. W. Spahl für die Anfertigung der Massenspektren, Herr H. Huber und Herr I. Brück für die IR- und UV/Vis-Spektren, sowie Herr Dr. P. Mayer und Herr Dr. K. Polborn für die Röntgenstrukturanalysen.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die diese Promotion ermöglicht haben. Die Unterstützung meiner Mutter war immer grenzenlos. Für die großzügige Unterstützung möchte ich mich auch bei Familie Greißl sehr herzlich bedanken.

Den größten Dank aber verdient meine Liebe Stephanie, die es ermöglicht hat, dass wir trotz Promotionsstress eine glückliche, kleine Familie sind.

Für Jakob und Stephanie

INHALTSVERZEICHNIS

I	ALLGEMEINER TEIL.....	1
1	Einleitung, Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit.....	1
2	Veränderte Biooligomere.....	5
2.1	PNA.....	5
2.2	β -Peptide.....	7
3	Metall-haltige Wirkstoffe.....	9
3.1	Metalle in der Medizin.....	9
3.2	Platin-basierte Verbindungen.....	12
3.3	Ruthenium-haltige Metallopharmazeutika.....	14
3.4	Metallmarkierte biologisch aktive Moleküle.....	16
3.5	Metallmarkierung von Peptiden und Proteinen.....	17
3.6	Ruthenium als Strahler in der Radiomedizin.....	21
4	Synthese von Diarylethern.....	23
4.1	Naturstoffe mit Diarylethereinheit.....	23
4.2	Synthesemöglichkeiten.....	28
4.3	Ruthenium-Komplexierung als milder Weg zu Diarylether-Naturstoffen.....	31
II	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	35
1	Möglichkeiten und Grenzen des einstufigen Zugangs zu [Cp*Ru]⁺-Sandwichkomplexen.....	35
1.1	Bekannte Methoden, Substrattoleranz der einstufigen Synthese und Optimierung der Bedingungen.....	35
1.2	Aminosäure-Sandwichkomplexe.....	43
1.3	Optimierte Aufarbeitung der Reaktionsprodukte.....	48
1.4	Synthese des ersten η^5 -, η^6 -[3]Ruthenocenophans 124	50

2	Modulare Synthese Ruthenium-markierter Diarylether-Peptoide.....	54
2.1	Synthese eines Dipeptoids – Pentafluorphenylester als Alternative zu HOBt/EDCI.....	56
2.2	Chromatographie von Cp*Ru-Sandwichkomplexen.....	60
2.2.1	Grenzen von Aminopropyl- und Möglichkeiten von <i>n</i> -Propylbenzolsulfonsäure-funktionalisiertem Kieselgel.....	60
2.2.2	Standard-Gradient zur Analyse von [Cp*Ru] ⁺ -Sandwichkomplexen an Nucleosil 100-5 SA.....	64
2.3	Synthese eines Tripeptoids.....	66
2.3.1	Das ambidente Verhalten des Tyramins.....	66
2.3.2	TCP-geschütztes Tyramin als Sauerstoff-Nukleophil.....	68
2.3.3	Unterdrückung des Angriffs durch das Amin mittels Variation der Reaktionsbedingungen.....	70
2.4	Synthese eines Tetrapeptoids.....	70
2.4.1	Verseifung der Methyl- und Ethylester [Cp*Ru] ⁺ -komplexierter Boc- <i>N</i> -Aminosäuren mit aktivierten Chlorsubstituenten.....	71
2.4.2	Kupplung der freien Säure 108 mit Tripeptoid 144	72
3	Festphasen-gestützte Peptoid-Synthese.....	75
3.1	Übertragung der unter II.2 entwickelten modularen Peptoidsynthese auf festphasengestützte Prozesse.....	77
3.1.1	Synthese eines Dipeptoids.....	77
3.1.2	Versuch der Tetrapeptoidsynthese am Harz.....	82
3.1.2.1	Synthese.....	82
3.1.2.2	Detektion und Analyse der Syntheseprodukte – CP-MAS- ¹³ C-NMR-Spektroskopie.....	83
3.2	SPPS mit der [Cp*Ru] ⁺ -markierten Aminosäure 108	87
3.2.1	Wahl der Testsequenzen.....	88
3.2.2	Synthese.....	88

4	Ruthenium-markierte Diarylether-Zyklopeptide durch doppelte Makroveretherung.....	92
4.1	Modi der Zyklodimerisierung.....	92
4.2	Synthese eines einfachen Dipeptoids 176 als Zyklodimerisierungsvorstufe.....	94
4.3	Makroveretherung des Dipeptoids 176 und Trennung der Diastereomere 178a und 178b	95
5	Entfernung der Cp*Ru-Markierung.....	102
5.1	Thermische Dekomplexierung mit 1,10-Phenanthrolin.....	103
5.2	Photochemische Dekomplexierung.....	105
6	Chromatographie-Anhang.....	109
6.1	Fluoreszenzmarker als Chromatographie-Hilfe.....	109
6.2	Trennungsbeispiele an Nucleosil 100-5 SA.....	113
III	ZUSAMMENFASSUNG.....	117
IV	EXPERIMENTELLER TEIL.....	123
1	Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden.....	123
2	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.1.....	127
2.1	Einstufige Synthesen kationischer Ru-Sandwichkomplexe.....	127
2.1.1	Cyclopentadiene.....	127
2.1.2	Synthese der Aromaten.....	130
2.1.3	Einstufige Synthesen mit Cyclopentadienen.....	136
2.2	Synthesen kationischer Ru-Sandwichkomplexe über den Oligomer-Methanol/Methanolat-Weg.....	150
3	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.....	152
3.1	Schutz und Synthese der Module.....	152
3.2	Modulare Synthese.....	156
4	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.....	162
4.1	Festphasensynthesen.....	162

5	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.4.....	169
5.1	Zyklodimerisierung.....	169
6	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.5.....	173
6.1	Entfernung des Metallfragments.....	173
6.1.1	Synthese eines einfachen Diarylethers für das Bestrahlungsexperiment.....	173
6.1.2	Bestrahlung.....	174
7	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.6.....	175
7.1	Schutzgruppeneinführung.....	175
7.2	Metallkomplex-Farbstoff-Kupplung.....	177
8	Arbeitsvorschrift zu Kapitel II.....	179
V	ANHANG.....	181
1	Kristallstrukturdaten.....	181
1.1	Einkristall-Strukturanalyse von 114	181
1.2	Einkristall-Strukturanalyse von 102	185
1.3	Einkristall-Strukturanalyse von 178a	190
VI	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	195
VII	LITERATURVERZEICHNIS.....	197

I ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung, Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit

Es besteht großer Bedarf an neuen Wirkstoffen zur Therapie, aber auch zur Diagnose von Krankheiten. Auf Seiten der chemischen Grundlagenforschung hat die Entdeckung neuartiger Moleküle mit neuen Eigenschaften die entscheidendsten Beiträge zum Fortschritt in der Medizin, und allgemeiner in den Lebenswissenschaften geleistet. Auf molekularer Ebene kann es sich dabei um verschiedenartigste Verbindungen handeln, vom kleinen Metallkomplex bis zum Antikörper.^{1,2} Diese dürfen allerdings nicht beliebig gewählt sein.

Lebewesen bilden die ergiebigste Quelle neuer Wirkstoffe.^{3,4} Einen Boom erleben gegenwärtig die sogenannten "Biologics", deren Anteil an der Gesamtheit der klinisch eingesetzten Verbindungen zwischen 1994 und 2002 von 5 % auf 12 % gestiegen ist.⁵ Hierzu zählen Biotech-Produkte wie der rekombinant hergestellte Erythrozyten-Wachstumsfaktor Erythropoetin,⁶ Insulin und eine wachsende Zahl monoklonaler Antikörper.²

Auch auf Seiten niedermolekularer Sekundärstoffe gibt es große Erfolge zu verzeichnen. Bei Naturstoffen³ hat man eine gute Chance, etwas Interessantes zu erforschen.⁵ Etwa 50 % der zwischen 1981 und 2002 zugelassenen Medikamente sind Naturstoffe oder bauen intellektuell auf Naturstoffen auf.^{5,7} Zu den jüngeren Beispielen zählt sicherlich Paclitaxel (**1**, "Taxol").^{8,9} Naturstoffe müssen keineswegs unverändert eingesetzt werden. Beständige Fortschritte auf dem Gebiet der Organischen Synthese führten zur Entwicklung komplexer Naturstoff-Analoga, unter denen das ursprünglich von Epothilon B¹⁰ abgeleitete Aza-Epothilon B (**2**) ein Kandidat für eine baldige Markteinführung als Antitumor-Mittel ist (Abb. 1).¹¹

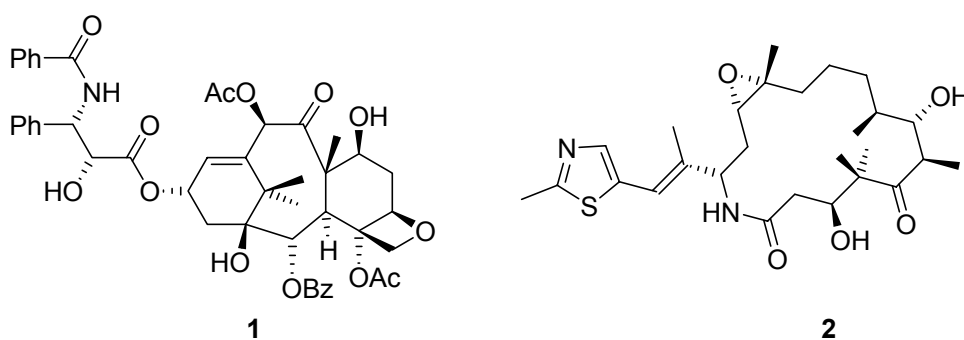


Abbildung 1: Mikrotubuli-stabilisierende Wirkstoffe Paclitaxel (**1**)^{8,9} und Aza-Epothilon B (**2**).¹¹

Wie steht es mit mittelgroßen Molekülen mit Molmassen zwischen 1000 und 2000 Da? Abbildung 2 zeigt zwei peptidische Verbindungen, die aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken sind. Vancomycin (**4**)^{12,13} bildet noch immer die letzte Reserve bei der Bekämpfung Penicillin-resistenter Pathogene, auch wenn es bereits Vancomycin-resistente Keime gibt.¹⁴ Octreoscan (**3**) ist ein 1994 zugelassenes, ¹¹¹In-haltiges Diagnostikum für Krebszellen, die den Somatostatin-Rezeptor überexprimieren.^{15,16,17}

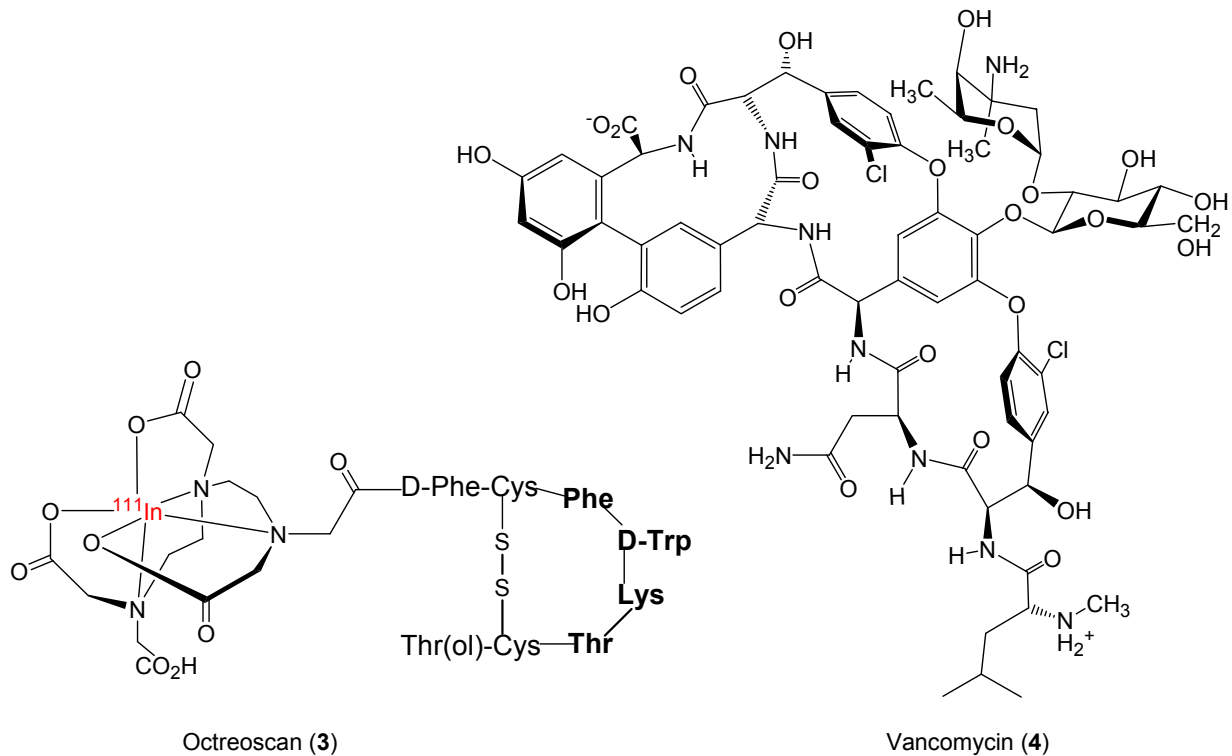
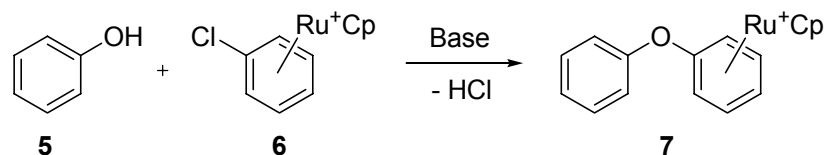


Abbildung 2: Peptide Octreoscan (**3**) und Vancomycin (**4**).^{2,12,13}

Peptidische Verbindungen haben Vorteile gegenüber kleinen Molekülen, aber auch gegenüber Proteinen. Sie sind durch ihre dreidimensionale Struktur hoch spezifisch und aktiv, zeigen niedrige Toxizitäten, akkumulieren nur wenig in den Organen und erzeugen keine Immunantwort.^{18,19,20} Zu den Nachteilen vieler Peptid-Pharmaka zählen deren Proteaseinstabilität, die eingeschränkte orale Verfügbarkeit und Probleme bei der Überwindung von Zellmembranen oder der Blut-Hirn-Schranke.²¹ Vancomycin (**4**) allerdings ist dank seiner Diaryl- und Biphenyl-Teilstrukturen nahezu stabil gegen Hydrolyse durch Proteasen.^{22,23}

Es hat in der Vergangenheit eine Reihe sehr erfolgreicher Ansätze gegeben, durch Veränderung der chemischen Architektur von Peptiden vielversprechende, biologisch aktive Strukturen zu erhalten.²⁴ Ein interessanter Aspekt heterooligomerer Moleküle ist ihre fast schon grenzenlose Diversität, die ihrem modularen Aufbau zu verdanken ist.²⁵ Stellvertretend für diese Grundüberlegung stehen die Entwicklung der Peptid-Nukleinsäuren²⁶ und im Falle der Peptidmimetika die β -Peptide,²⁷ γ -Peptide und Poly-*N*-substituierte Glycine (Peptoide).^{24,25}

Kann man auch die bei Vancomycin (**4**) und anderen Wirkstoffen "bewährten"²⁸ Diarylether-Teilstrukturen zum Aufbau künstlicher "Biooligomere" nutzen? Die Chemie eröffnet hier eine interessante Möglichkeit, die zusätzlich die Einführung von Metallen erlaubt, die, wie im Fall von Octreoscan (**3**), vielleicht als diagnostische Werkzeuge einsetzbar wären. Schema 1 zeigt die Synthese $[\text{CpRu}]^+$ -komplexierter Diarylether durch nukleophilen Angriff von Phenolat auf das entsprechende Chloraren-Derivat. Diese 1985 von Segal erstmals beschriebene Reaktion könnte der Schlüssel zu neuartigen, Ruthenium-markierten Diarylether-Peptoiden sein.^{29[b]} Radioaktive Ruthenium-Isotope (97, 103, 106) sind für die Nuklearmedizin geeignet.^{30,31} Allerdings fehlt es noch an biochemischer Selektivität, die deren Einbau in eine peptoid Struktur beitragen könnte.



Schema 1: $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktion von Phenol mit $[\text{CpRu}]^+$ -komplexiertem Chlorbenzol.^{29[b]}

Die Möglichkeit, das Metall photochemisch wieder abzuspalten,³² führte zur Konzeption des im Rahmen dieser Dissertation bearbeiteten Hybrid-Projekts aus Naturstoffsynthese und Bioanorganischer Chemie, welches sich mit der Erforschung der modularen Synthese $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -markierter Diarylether-Peptoide beschäftigt.

Das Strukturmotiv des Diarylethers ist unter biologisch aktiven Naturstoffen verbreitet, so auch bei Tubocurarin (**9**, Abb. 3).³³ In einer Struktur-Aktivitäts-Studie (SAR) zu Bisbenzylisochinolin-Alkaloiden konnte gezeigt werden, dass die Existenz von zwei oder mehr Diaryletherbindungen eine essentielle Bedingung für die biologische Aktivität ist.²⁸

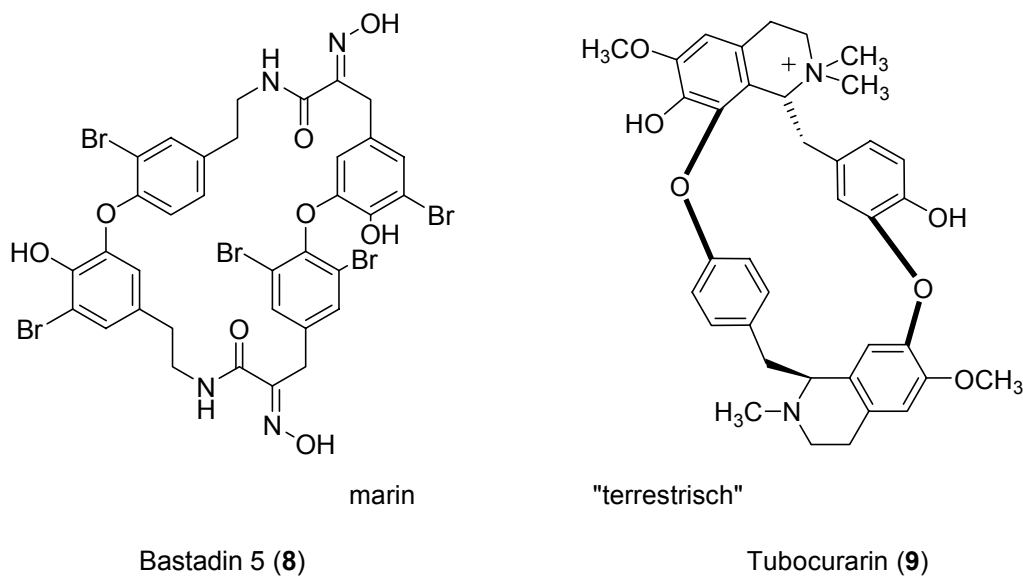


Abbildung 3: Naturstoff Bastadin 5 (8) aus *Ianthella basta* und Tubocurarin (9) aus der Curarepflanze *Chondrodendron tomentosum*.^{33,34}

Bastadin 5 (8), ein makrozyklischer mariner Naturstoff aus dem Meeresschwamm *Ianthella basta*³⁴ inhibiert die Aufnahme von Ca^{2+} in das Sarcoplasmatische Retikulum von Muskelzellen.^{34[b],35} Wäre es möglich, derartige Strukturen in einer bisher noch nie gelungenen, Metall-vermittelten und doppelten Makroveretherung zu erhalten?

Es ergaben sich für diese Doktorarbeit folgende Forschungsziele:

- ◆ Entwicklung einer einstufigen Synthese von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen und einer kurzen und effektiven Synthese von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -markierten Aminosäuren im Multigramm-Maßstab
- ◆ Reinigung und Trennung von geladenen Ruthenium-Sandwichkomplexen
- ◆ Entwicklung einer modularen Synthese von oligomeren $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -markierten Diarylether-Peptoiden
- ◆ Makrozyklodimerisierung von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -markierten Peptoiden durch doppelte Diaryletherbildung
- ◆ Demetallierung der Sandwichkomplexe

2 Veränderte Biooligomere

Biooligomere wie Peptide, Oligosaccharide, DNA und RNA bilden die molekularen Grundlagen des Lebens und stellen deshalb attraktive Ziele für die pharmazeutische Forschung und die Grundlagenforschung dar.^{36,37,38} Die Entwicklung von veränderten Biooligomeren führte zu zahlreichen wichtigen Forschungsergebnissen für diese Bereiche. Besonders bemerkenswerte Beispiele sind die Peptidnucleinsäuren (PNA) von Nielsen²⁶ und die β -Peptide von Seebach.²⁷ Allein ihre guten Ergebnisse rechtfertigen das Interesse an neuen Verbindungen dieser Art. Eine besondere Form veränderter Biooligomere stellt das Konzept der $[\text{CpRu}^{(*)}]^+$ -markierten Diaryletherpeptide dar ($^{(*)}$ bezeichnet sowohl den Cp-Liganden, als auch dessen Pentamethylanalogon). Die Bezeichnung "Peptoid" ("-oid" aus dem Altgriechischen "εἶδος" - "Bild") wurde ursprünglich auf Oligomere *N*-substituierter Glycine beschränkt und wird in dieser Arbeit als Bezeichnung für $[\text{Cp}^{(*)}\text{Ru}]^+$ -markierte Diaryletherpeptide verwendet.²⁵ Bevor diese vorgestellt werden, soll kurz auf die Geschichte der PNA und der β -Peptide eingegangen werden.

2.1 PNA

Viele natürliche Oligonucleotide sind nicht als Medikamente einsetzbar. Hauptursache ist ihr polyanionischer Charakter, der sie an der Überwindung der hydrophoben Zellmembran hindert.^{37,39,40} Des Weiteren werden natürliche Oligonucleotide im Organismus u. a. von verschiedenen Enzymen (Nucleasen) schnell abgebaut.³⁷ Es gibt zahlreiche Ansätze, durch Modifikationen an den Phosphodiesterbrücken, bspw. durch den Ersatz von Sauerstoff durch Schwefel oder Methylgruppen (Phospho(di)thioate, Methylphosphonate, etc.) die Polarität sowie die Stabilität der Oligonucleotide zu verbessern.³⁷ Besondere Beispiele sind die DNA-Modifikationen, denen die Phosphodiesterbrücke und sogar der Zuckerbaustein gänzlich fehlen.

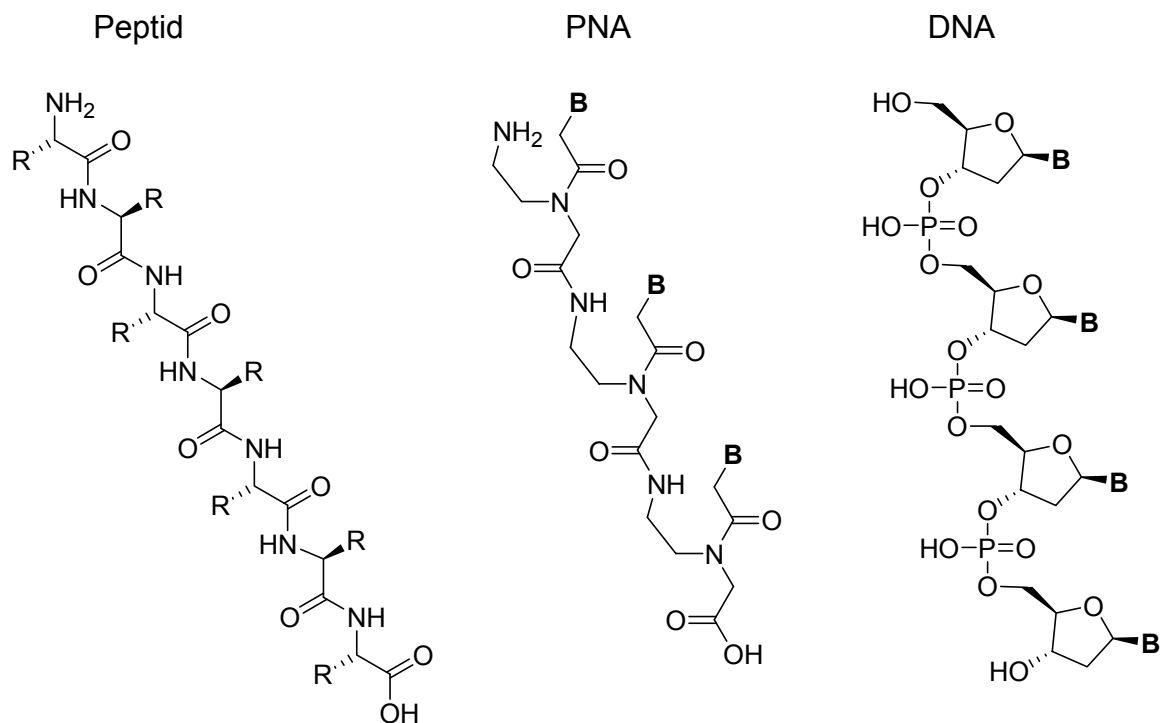


Abbildung 4: Gegenüberstellung der Strukturen eines Peptid-, PNA- bzw. DNA-Strangs; R steht für die Aminosäurereste, B symbolisiert die verschiedenen Basen.³⁷

Nielsen entwickelte 1991 das ungeladene, achirale, auf *N*-(2-Aminoethyl)glycin basierende Polyamid PNA (Abb. 4), das in der Lage ist, sehr stabil mit DNA und noch stärker mit RNA zu hybridisieren.^{26,41} Die Oligomere lassen sich gut mit Hilfe der Peptid-Festphasensynthese herstellen und zeigen extreme Stabilität gegenüber Nukleasen und Proteasen. Stabile Basenpaarungen führen neben der Bildung von Überstrukturen wie Duplexen (Doppelhelices) aus PNA:PNA, PNA:DNA bzw. PNA:RNA auch zur Bildung von Triplexen der Zusammensetzungen PNA:(DNA)₂ und (PNA)₂:DNA.^{40,41,42} Die Basenpaarungsspezifität der PNA ist viel höher als die der DNA, was sich in einer Schmelzpunktserniedrigung pro falscher Base bei PNA-Duplexen von $\Delta T_m = 8 - 20$ K widerspiegelt (doppelt so viel wie bei der DNA).⁴² Vor kurzem wurden von Ganesh einige starrere Fünf- und Sechsring-PNA-Analoga entwickelt, die zum Teil zusätzlich eine positive Ladung im Peptid-Rückgrat tragen.⁴³ Die verbesserten biophysikalischen Eigenschaften dieser kationischen Aminoethylprolyl-PNAs, Pyrrolidin-PNAs und Piperidin-PNAs zeichnen sich durch erhöhte Wasserlöslichkeit und Selektivität bei der Basenpaarung gegenüber gewöhnlichen PNAs aus.⁴³ Die potentiellen therapeutischen Anwendungen von PNAs reichen von Translationsinhibitoren (Antisens), Transkriptions- und

Replikationsmodulatoren (Antigen), bis hin zu Ribonukleoprotein-Interaktionen (bspw. Telomerase Inhibition).⁴⁴ Die vielversprechendsten Varianten sind PNA:DNA-Chimären für die Antisens-Therapie, da sie von der Zelle genauso wie Oligonukleotide aufgenommen werden, um danach spezifisch an RNA zu binden und deren sequenzspezifische Spaltung durch das Enzym RNase H zu stimulieren.⁴⁰ Eine weitere Strategie, um die in vivo Verfügbarkeit zu erhöhen, findet man bei Nastruzzi, der PNA in Liposome verpackt.⁴⁵ PNAs kann man für zahlreiche DNA-Diagnose-Experimente heranziehen. So ist es beispielsweise möglich mit der PNA-geführten PCR clamping Methode Einzelbasenmutationen festzustellen.⁴⁰

Die Einführung der PNA eröffnete einen sehr breiten Bereich der Strukturvielfalt und neuer Anwendungen, der hier nur sehr knapp dargestellt werden konnten. Der anfängliche Enthusiasmus bei der Entdeckung der Möglichkeiten der PNA wird durch ungünstige Eigenschaften wie Unlöslichkeit und die Neigung zur Selbstaggregation gemindert.^{37,42}

2.2 β -Peptide

Man findet in der Literatur zahlreiche Ansätze, die für die Wirkstoffentwicklung negativen Eigenschaften von Peptiden - wie schlechte Bioverfügbarkeit, Antikörperbildung und schlechte Stabilität - zu eliminieren.^{24,25,46} Neben dem Ersatz einzelner Aminosäuren durch ihre Enantiomere oder andere Derivate gibt es einige modulare Ansätze, die durch Amid-Isostere oder durch Modifikation des Peptidrückgrats durch Kettenverlängerung oder Heteroatomeinsatz die Primärstruktur von Peptiden vortäuschen.²⁴ Spezielle Peptidmimetika, sogenannte Foldamere bilden Sekundärstrukturen wie Helices, Schleifen und kleine Blattstrukturen aus.²⁴ Beispiele einfacher Peptidmimetika wie Azapeptide, Oligocarbamate und Oligoharnstoffe und bekannter Foldamere wie β -Peptide, γ -Peptide, Oligo(phenylenethylen)e, vinyloge Sulfopeptide und Poly-*N*-substituierte Glycine (Peptide) finden sich in Abbildung 5.^{24,25,26,27}

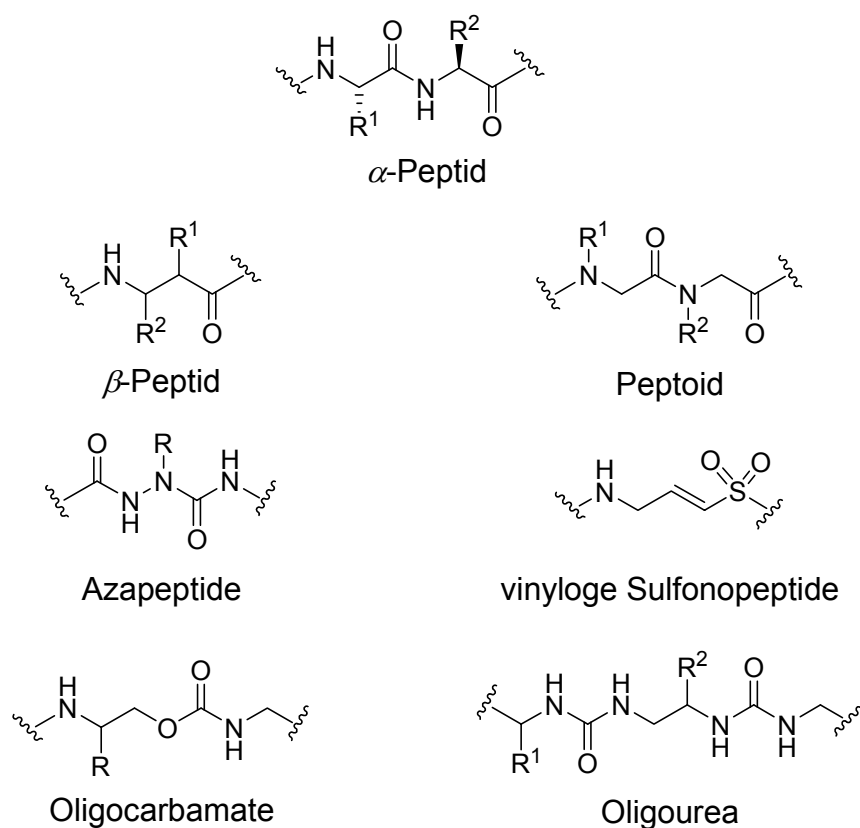


Abbildung 5: Bekannte sequenz-spezifische Peptidmimetik-Oligomere.²⁴

Ein Beispiel mit vielfältigen Möglichkeiten ist das Konzept der flexiblen β -Peptide von Seebach.⁴⁷ Die Einführung eines zusätzlichen Kohlenstoffatoms in die Struktur der natürlichen Peptide, zwischen der Carboxyl- und der Aminofunktion, erhöht die Anzahl der möglichen Konstitutions- und Konfigurationsisomere beträchtlich.⁴⁷

Im Vergleich zu den natürlichen α -Peptiden bilden sich bei β -Peptiden schon bei sehr kurzen Sequenzen verschiedene helicale Strukturen aus.^{24,38} Gellman zeigte mit starreren β -Aminosäuren wie *trans*-2-Aminocyclohexancarbonsäure (*trans*-ACHC) und *trans*-2-Aminocyclopentancarbonsäure (*trans*-ACPC), dass es das Konzept ermöglicht, durch die Veränderung der β -Aminosäurereste gezielten Einfluss auf die Sekundärstruktur zu nehmen.⁴⁸

Die häufigste Anwendung bilden antibakterielle β -Peptide.²⁴ Zwei Klassen werden unterschieden: die 14-helicale und die 12-helicale Konformation. Aufgrund der Annahme, dass antibakterielle Selektivität auf einer exakten Balance zwischen Peptid-Hydrophobie und elektrostatischer Ladung beruht, entwickelten DeGrado und Seebach zeitgleich 14-helicale, kationische monosubstituierte β -Peptide (12 und 15

Monomere) mit unterschiedlichen, unpolaren Seitenketten.²⁴ Bemerkenswert ist, dass die Aktivität gegenüber dem Gram-negativen Bakterium K91 *Escherchia coli* deutlich unterschiedlich ausfällt, abhängig von der Polarität der Seitenketten der ansonsten identischen Peptide.²⁴

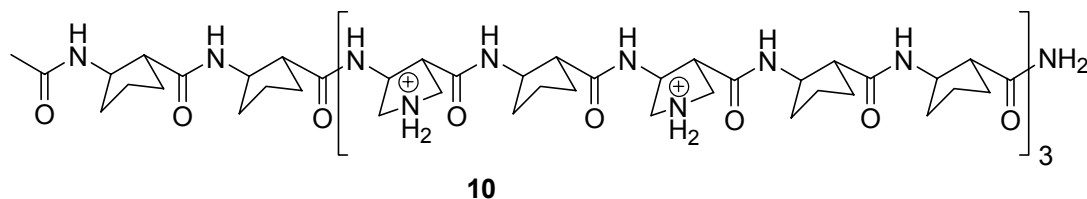


Abbildung 6: β -17 (**10**) von Gellman.²⁴

Gellman entwarf außerdem ein 12-helicales β -Peptid aus 17 *trans*-ACPC-Monomeren (**10**, β -17, Abb. 6), das gute antibakterielle Aktivität gegenüber einer Reihe von Gram-positiven wie Gram-negativen Erregern besitzt.²⁴

Bisher gibt es im β -Peptidbereich noch keine Erkenntnisse über Tertiärstrukturen. Ansätze dazu lieferten aber Gellman und Burkoth. Sie berichten über die Synthese von Tetra-, Hexa- und sogar Pentadecameren.²⁴

In den letzten Jahren ist das Wissen über Proteinstrukturen und Funktionen stark gewachsen und verhalf zu einem tieferen mechanistischen Einblick in eine Vielzahl von biologischen Prozessen.³⁸ Wenn dieses Verständnis durch die Erforschung neuartiger, modifizierter Biooligomere noch grundsätzlicher wird, sollte es möglich sein, biomimetische Polymere zu erzeugen, die Sekundär- wie auch Tertiärstrukturen und Funktionen der natürlichen Vorbilder zeigen.

3 Metall-haltige Wirkstoffe

3.1 Metalle in der Medizin

Anorganische Medizinalchemie wird seit ca. 5000 Jahren betrieben.^{49,50} So nutzten die Ägypter 3000 v. Chr. Kupfer, um Wasser zu sterilisieren.⁵⁰ Gold wurde in einer Vielzahl von Medikamenten in Arabien und China vor ca. 3500 Jahren verwendet, wahrscheinlich ohne Kenntnis der medizinischen Aktivität, sondern vielmehr wegen seiner Kostbarkeit. Verschiedene eisenhaltige Heilmittel wurden 1500 vor Christus in Ägypten eingesetzt, ungefähr zur selben Zeit, in der man herausfand, dass sich Zink

zur Wundheilung eignet. Während der Renaissance in Europa fand Quecksilberchlorid Einsatz als Diuretikum, und man entdeckte, wie essentiell Eisen in der Nahrung ist. Etwa um das Jahr 1900 fand $K[Au(CN)_2]$ Verwendung zur Tuberkulose-Bekämpfung, verschiedene Antimon-Verbindungen setzte man bspw. gegen die Leishmaniose (durch Leishmanien hervorgerufene Tropenkrankheit), ein und Gold-Salze wurden wegen ihrer antibakteriellen Aktivitäten geschätzt.⁵¹

Heute weiß man, dass eine Vielzahl von Metallen essentiell für den Organismus sind. Eine sich stetig erweiternde Liste enthält neben sehr bekannten Vertretern wie Zink, Kupfer und Mangan auch Selen und Molybdän, die man früher nur als Gifte kannte. Auch zunächst unerwartete Elemente wie Arsen, Nickel, Silicium und Vanadium lassen sich in die Liste der „möglicherweise essentiellen“ Elemente aufnehmen.¹

Ein gutes Beispiel ist Selen. Vormalig als giftiges Element erkannt, wird es heute in Multivitamin-Formulierungen eingesetzt und hat nachweislich wichtige biochemische Funktionen in Selenoproteinen im menschlichen Körper. Ähnlich verhält es sich mit Platin, das zwar kein essentielles Element ist, aber höchste Priorität als Medikament in der Krebstherapie genießt, obwohl es nachweislich giftig ist.⁵² Die breite Einführung von Cisplatin (**11**) als anorganisches Chemotherapeutikum reduzierte die Sterblichkeit von jungen Männern, die an Hodenkrebs erkrankten, in den letzten 25 Jahren von 100 auf 10 %.¹

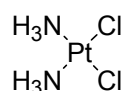
**11**

Abbildung 7: Anorganisches Chemotherapeutikum Cisplatin (**11**).⁵³

Interessanterweise führte die erste Studie zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung (SAR) in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts durch Paul Ehrlich zur Entwicklung der anorganischen Verbindung Arsphenamin (Salvarsan oder Ehrlich 606) als erfolgreiches Heilmittel für Syphilis.⁵⁴ Heute macht man sich die SAR hauptsächlich zur Entwicklung organischer Wirkstoffe zu nutze.⁵¹

Die verbesserte chemische Analytik und das wachsende biochemische Verständnis, dass viele biologische Aktivitäten von Proteinen und Enzymen aktiven Metallzentren zugeschrieben werden können, führten zur Entwicklung metallmarkierter Pharmaka.⁵¹

Die Kombination eines spezifischen, organischen Restes für ein biologisches Target mit einem Metallfragment stellt eine besonders faszinierende Form dar. Die Spezifität des organischen Restes verwandelt die möglicherweise unspezifische, aber aktive anorganische Komponente in ein präzises Werkzeug. Die eventuell hohe Toxizität der anorganischen Komponente kann darüber hinaus durch die Verminderung der Konzentration in sensiblen Gewebe, vermieden werden.

Der Einsatz von radioaktiven Elementen in der Medizin erweitert den Anwendungsspielraum in der Therapie und Diagnose erneut. Gerade in der Krebstherapie eröffnet sich über organische, spezifisch wirksame Reste die Möglichkeit, Radionuklide exakt zu ihrem Bestimmungsort zu transportieren. So wird das restliche Gewebe vor Zerstörung bewahrt oder der Ort der Erkrankung exakt detektiert.

In der Medizinalchemie sind Li-, Bi- und Ba-Salze relativ lange bekannt.

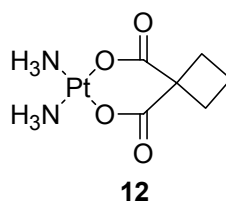


Abbildung 8: Carboplatin (**12**).⁵³

Auranofin und Carboplatin (**12**, Abb. 8) sind aktueller und es gibt von ihnen viele modifizierte Formen, die sich z.T. auch noch in der Entwicklung befinden. Das Lanthanoid-haltige ¹⁵³Sm(III)-EDTMP (Quadramet) wurde erst vor etwa zehn Jahren in den Markt eingeführt und wird zur Schmerzbehandlung von metastasenbildenden Tumoren eingesetzt.

Unter der Vielzahl der Verbindungen, die in der Diagnose im Einsatz sind, findet man den Gadolinium-Komplex Gd(III)-BOPTA (Gadobenate) als Leber-Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRI).

Ionen der Elemente Indium (¹¹¹In-DTPA), Technetium (^{99m}Tc-Cardiolite) und Gallium (⁶⁷Ga-Citrat) können für die Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) eingesetzt werden.¹ Sestamibi oder Cardiolite® (Du Pont) [Tc(CN-R)₆]⁺ ist bisher der einzige in den Markt eingeführte organometallische ^{99m}Tc-Komplex (R = CH₂C(CH₃)₂(OCH₃)). Er wird hauptsächlich zur Herzmuskel-Bildgebung als

Perfusions-Arzneimittel verwendet und hat ein Marktpotential von mehreren hundert Millionen Dollar.⁵⁵

Darüber hinaus existieren umfassende Forschungsaktivitäten auf dem vielversprechenden Gebiet des „Radiolabeling“ von organischen Molekülen, die mit hoher Affinität an spezifische Rezeptoren binden.⁵⁶

In den folgenden Kapiteln kann deshalb nur eine kleine Auswahl interessanter Ansätze vorgestellt werden, wobei der Schwerpunkt im Peptid-, Radiotherapie- bzw. Diagnosebereich liegen soll.

Übergangsmetalle sind darüber hinaus sehr interessante Biomarker. Ihre UV- und IR- Absorptionsspektren zeigen intensive, charakteristische Banden in Bereichen, die außerhalb derer von organischen, biologisch aktiven Molekülen liegen. Deshalb können die Signale von metallmarkierten Molekülen leicht in einem „spektralen Fenster“, sogar in picomolaren Konzentrationen, detektiert werden.^{57,58}

3.2 Platin-basierte Verbindungen

Das Interesse an Platin-basierten, antitumoral wirksamen Verbindungen hat seinen Ursprung in Rosenbergs zufälliger Entdeckung der Hemmung der Zellteilung durch Pt-Komplexe im Jahr 1960.⁵⁹ Platin(II)-Komplexe sind heutzutage die am weitest verbreiteten Wirkstoffe in der Krebs-Therapie.

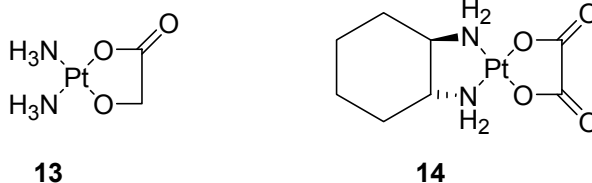


Abbildung 9: Platin-Komplexe mit klinischer Anwendung.⁵³

Vier verschiedene, intravenös applizierbare Verbindungen finden in der Klinik Anwendung, und viele weitere *cis*-Diam(m)in-Komplexe, darunter ein oral applizierbarer Pt(IV)-Komplex, befinden sich in klinischen Studien.⁵³ Am weitesten verbreitet unter ihnen ist immer noch Cisplatin (**11**), neben Carboplatin (**12**), der zweiten Generation von Verbindungen dieses Typs (vgl. Abb. 7 bzw. 8). Die Glycolato- und Oxalato-Komplexe Nedaplatin (**13**) und Oxaliplatin (**14**) sind in Frankreich und Japan in der Klinik zugelassen (vgl. Abb. 9).⁵³ Die Verbindungen sind

besonders in der Kombinationschemotherapie geeignet, um fortgeschrittenen Lungenkrebs, Eierstock- und kolorektale Karzinome zu bekämpfen.⁵³

Zur Überwindung der Cisplatin-Resistenz von menschlichen Eierstock-Karzinomzellen kann der sterisch gehinderte Komplex **15** eingesetzt werden, der sowohl oral als auch intravenös applizierbar ist und 1997 in die klinischen Studien kam (Abb. 10). Auch Lobaplatin (**17**) kann bei Cisplatin-Resistenz verwendet werden und kam 1992 in klinische Studien. Der oral aktive Pt(IV)-Komplex **16** ist gegenwärtig in der II. Phase der klinischen Studien und soll Cisplatin (**11**, Abb. 7) *in vitro* und *in vivo* weit überlegen sein (Abb. 10).⁵³ Auch ein dreikerniger Pt-Komplex **18** wird klinisch untersucht. Es wird berichtet, dass **18** eine 100-fach bessere Wirksamkeit hat als Cisplatin (**11**) gegenüber menschlichen Tumorzellen, die gegen **11** resistent sind (Abb. 10).⁵³

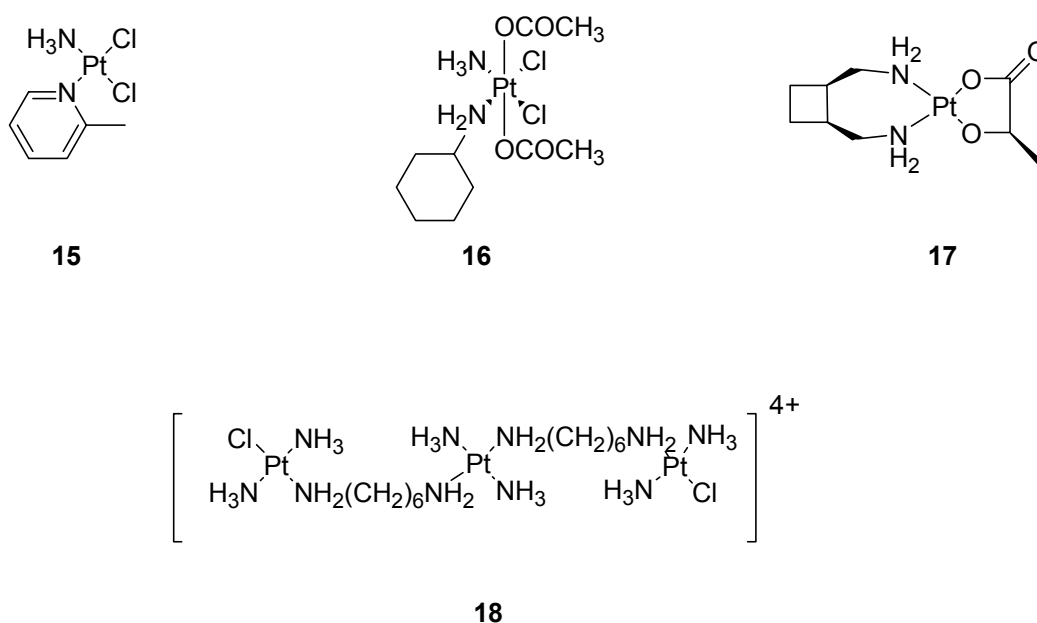


Abbildung 10: Medizinalchemische Antworten auf die Cisplatin-Resistenz einiger Tumore; alle vier Verbindungen befinden sich in klinischen Phasen.⁵³

Der Mechanismus der Cytotoxizität von Cisplatin (**11**) und seinen Verwandten ist größtenteils geklärt. Es handelt sich hauptsächlich um recht starke Bindungen zur DNA, die eine Vervielfältigung bzw. das Kopieren der genetischen Information unmöglich machen. Die N7-Position des Guanins ist als elektronenreichste Stelle in der DNA das bevorzugte Ziel der Cisplatin-Derivate. Es kommt zur Ausbildung von 1,2-GpG und 1,2-ApG Interstrang-Crosslinks. Die Verbrückungen durch Platin-Addukte finden bevorzugt zwischen Guanin-Einheiten auf gegenüberliegenden

Strängen statt. Der häufigste Fall ist eine Cross-linking Sequenz von 5'-CG und 3'-CG. Die Addukte bewirken eine signifikante Veränderung der Topologie der DNA.^{53,59,60}

Einen aktuellen Ansatz, die Nebenwirkungen einer Cisplatin-Chemotherapie so gering wie möglich zu halten, stellt die Photochemotherapie dar. Das applizierte Agens wird durch Licht spezieller Wellenlänge nur in den erkrankten Regionen des Körpers aktiviert. Sadler stellte zwei neue, unter physiologischen Bedingungen stabile Photo-Cisplatinkomplexe vor. Er konnte mit den Pt(IV)-Azid-Komplexen *cis,trans*-[Pt^{IV}(en)(N₃)₂(OH)₂] (en = Ethylendiamin) und *cis,trans,cis*-[Pt^{IV}(N₃)₂(OH)₂(NH₃)₂] zeigen, dass die Bestrahlung bei 647 nm (rotes Licht gelangt besser durch das Gewebe als blaues) zum effektiven Cross-linking zwischen den N7-Positionen von Guanin führt. Die Photoaktivierungsstrategie soll grundsätzlich für alle Pt^{IV}-diazido-Komplexe geeignet sein und lässt deshalb auf neue Medikamente des Cisplatintyps mit reduzierten Nebenwirkungen hoffen.⁶¹

3.3 Ruthenium-haltige Metallopharmazeutika

Die Vielseitigkeit der Ruthenium-Synthesechemie eröffnet den Zugang zu einem breiten Bereich von Komplexen mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Liganden, wie bspw. Aminen und Iminen, Polyaminopolycarboxylaten, DMSO und vielen mehr.⁶² Dies führt zu einem großen Arsenal an potentiellen Verbindungen für den klinischen Einsatz. Ruthenium-Verbindungen sind in der Lage, Tumore gut zu penetrieren und binden an zelluläre DNA.⁶³ Während die primäre Bindungsstelle von vielen Ruthenium-Komplexen mit der N7-Position von Guanin dieselbe ist wie von Cisplatin, scheint ihr Wirkmechanismus unterschiedlich zu sein. Im Fall der vielversprechenden Imidazol-Verbindung NAMI-A (**19**), die sich seit 1999 als erste Ruthenium(III)-Verbindung in der klinischen Phase I befindet, beruht die antimetastatische Wirkung offensichtlich nicht auf einer Wechselwirkung mit der DNA (Abb. 11). Vielmehr scheint die von Sava entwickelte Verbindung **19** Einfluss auf die Regulation von Matrix-Metalloproteinasen zu nehmen.⁶⁴ Die Toxizität von NAMI-A (**19**) ist geringer als die von Cisplatin (**11**).

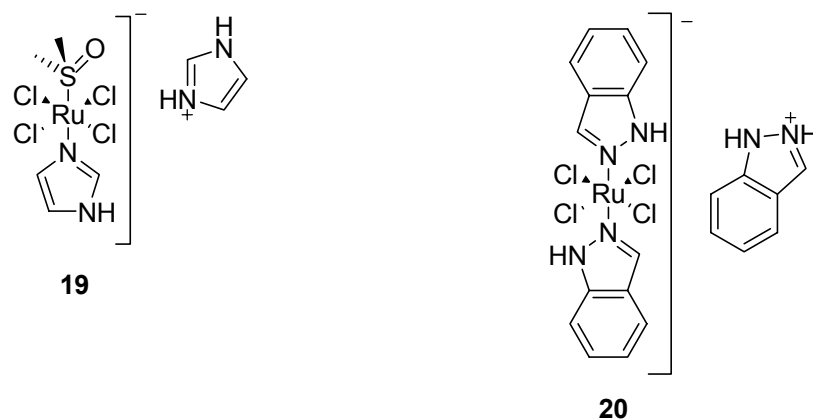


Abbildung 11: NAMI-A (**19**) und KP1019 (**20**), die beiden ersten Ruthenium-Krebstherapeutika in klinischen Versuchsphasen.⁶⁵

Als aktuellstes Beispiel eines aktiven Ruthenium(III)-Komplexes, der 2003 in die klinische Versuchsphase I gebracht wurde, sei der von Keppler entwickelte Indazol-Komplex KP1019 (**20**) angeführt (Abb. 11).⁶⁵ Die Substanz zeigt besonders gegen Darmkrebszellen und deren Metastasen gute Cytotoxizität.⁶⁶

Beide Verbindungen vereinen eine höhere biologische Aktivität mit geringerer Toxizität, verglichen mit Cisplatin-Derivaten.⁶⁶

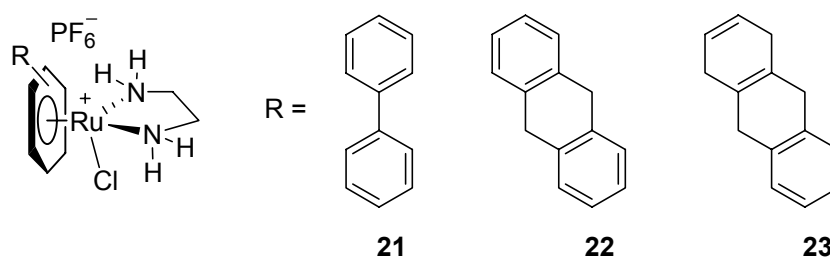


Abbildung 12: Ruthenium(II)komplexe des Typs $[(\eta^6\text{-Aren})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$ mit Biphenyl, Dihydro- und Tetrahydroanthracen Liganden (**21**), (**22**) und (**23**).⁶⁷

Aktuelle Beispiele für Ruthenium(II)komplexe des Typs $[(\eta^6\text{-Aren})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$ zur Krebstherapie, die auch an die N7-Position von Guanin binden, zusätzlich aber π,π -Wechselwirkungen zu den Nucleobasen haben (Intercalation), lassen neue Strukturabweichungen im DNA-Duplex erwarten (Abb. 12).⁶⁷

3.4 Metallmarkierte biologisch aktive Moleküle

Die biochemische Selektivität, von biologisch aktiven Molekülen kann u.a. genutzt werden, um Metalle zu transportieren.⁶⁸ Zusätzliche physikalische Eigenschaften wie bspw. Paramagnetismus oder Radioaktivität können dann rezeptorspezifisch genutzt werden.⁵⁵

Die größte Herausforderung besteht bei diesem Konzept darin, die verwendeten biologisch aktiven Moleküle so wenig wie möglich in ihrer Größe, Sterik oder Polarität zu verändern, aber durch inerte Metallanbindung die Stabilität der erzeugten Hybride zu gewährleisten.

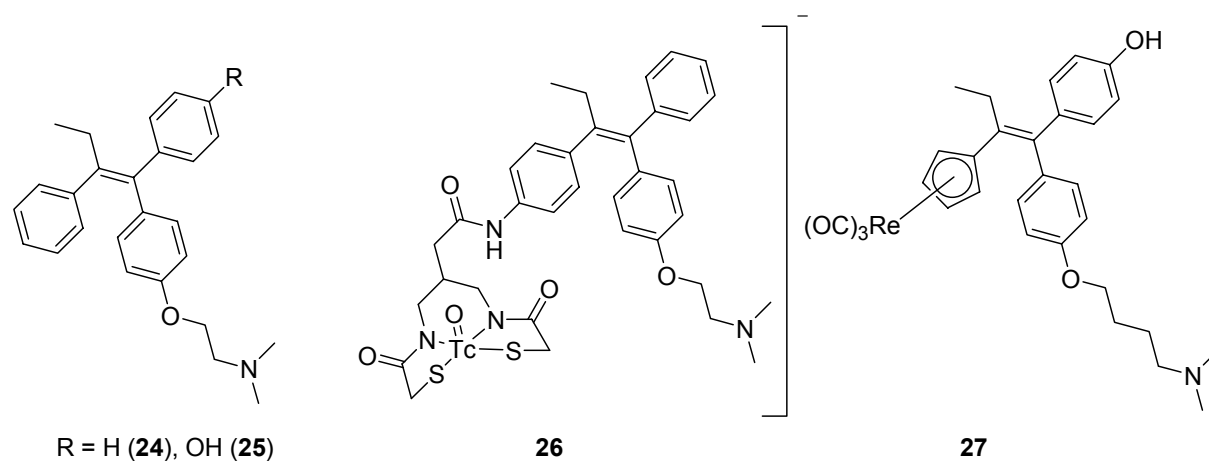
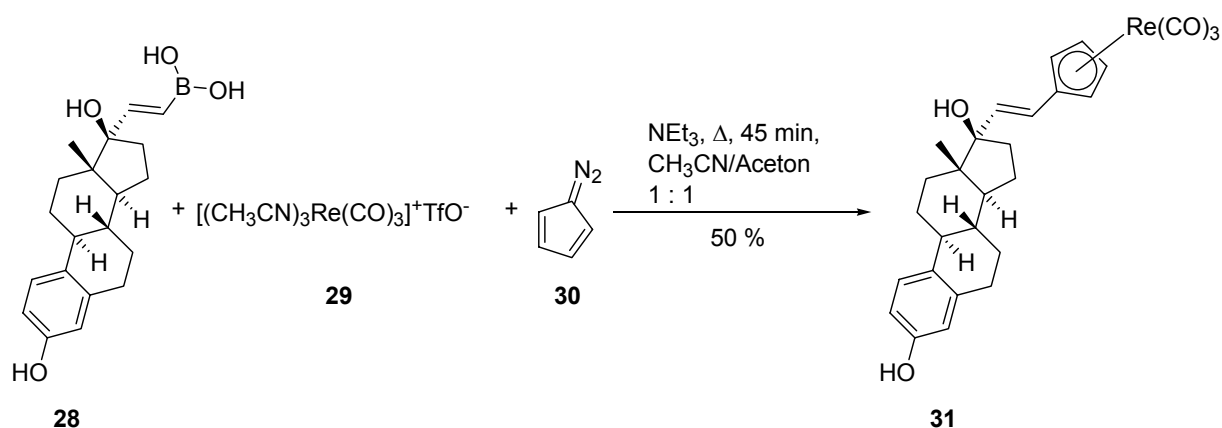


Abbildung 13: Tamoxifen (**24**) und der aktive Metabolit **25**, sowie deren Derivate, markiert mit Re- bzw. Tc-Fragmenten; **26** weist den sterisch viel größeren Chelatrest (N_2, S_2) zur Metall-Anbindung im Vergleich zu **27** ($Re(CO)_3$) auf.⁶⁹

Ein gutes Beispiel für den negativen Einfluss, den eine nachträgliche Veränderung eines biologisch aktiven Moleküls haben kann, zeigt der Vergleich der beiden Tamoxifen-Derivate **26** und **27** (Abb. 13).⁶⁹ Die markierten Varianten des Brustkrebstherapeutikums zeigen unterschiedliche Bindungsaffinitäten zum Östrogen-Rezeptor. Die Verbindung 4-OH-Tamoxifen (**25**, Abb. 13)⁶⁹ hat eine relative Bindungsaffinität (RBA) von 38.5 %. Dagegen liegt die von **26** mit 0.009 % außerhalb des Messbereichs. Jaouens Re-Derivat **27** dagegen hat eine Affinität von 9.75 %. Verbindung **27** zeigt darüber hinaus eine Tamoxifen-ähnliche Antiproliferations-Aktivität gegenüber der MCF7-Zelllinie.⁶⁹

Die Auswahl geeigneter Metalle und damit auch die Art der Anbindung richtet sich nach der gewünschten Anwendung. Beim Radiolabeling spielen Halbwertszeiten, Strahlungsart und -stärke eine große Rolle. So erfordert der Einbau von Radionukliden mit kurzen Halbwertszeiten (bspw. ^{186}Re $t_{1/2} = 3.7$ d, ^{188}Re $t_{1/2} = 16.8$ h, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ $t_{1/2} = 6$ h) effektive, kurze Synthesen, die das Metallfragment idealerweise am Ende einführen.⁶⁹ Der günstigste Fall ist demnach eine einstufige Synthese, die das radioaktive Isotop direkt einführt. Eine faszinierende Dreikomponenten-Synthese eines Re-markierten Östradiols **31** stellte Katzenellenbogen vor (Schema 2).⁷⁰



Schema 2: Einstufige Dreikomponentensynthese des Re-markierten Östradiols **31**, mit Albertos Reagenz **30**, nach Katzenellenbogen.⁷⁰

Verwendung findet das Boronsäurederivat **28** und Albertos Diazocyclopentadien (**30**) als Vorstufe des Cyclopentadienylkomplexes **31**.⁶⁹ Nachteil könnte die beschriebene Instabilität des Cyclopentadiens **30** sein, das keine leichte Handhabung, besonders bei der Arbeit in sehr verdünntem Milieu, gewährleistet.⁶⁹

3.5 Metallmarkierung von Peptiden und Proteinen

Die Diagnose und Therapie mit Radionuklid-markierten Antikörpern, Antikörperfragmenten und Peptiden ist eine wichtige Anwendung verschiedener Radionuklide wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{67}Ga , ^{123}I (zur Diagnose) und ^{18}F , ^{124}I , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{67}Cu , ^{90}Y und ^{188}Re (zur Therapie) in der Nuklearmedizin.^{2,71,72}

Proteine besitzen eine hohe Affinität zu charakteristischen Rezeptoren oder Antigenen, die von Tumoren oder anderen Zelltypen ausgebildet werden.¹⁹ Die erste Zulassung eines Radionuklid-markierten monoklonalen Antikörpers durch die FDA

(US Food and Drug Administration) fand mit Oncoscint 1993 statt.² Die Substanz wird für die erste Diagnose und beim Wiederauftreten von Kolorektalkarzinomen sowie Eierstocktumoren verwendet.¹⁹

Weitere Verbindungen dieser Art für verschiedene Krankheitsbilder folgten. Deshalb versprach man sich zunächst sehr viel von diesem Konzept, allerdings gibt es eine Reihe von Nachteilen gegenüber Peptiden. Der größte Nachteil ist die langsame Entfernung der Antikörper aus dem Blut. Patienten müssen deshalb Tage warten, bis die Diagnose durchgeführt werden kann (bspw. ¹¹¹In markiertes Proscint: die Diagnose ist erst 5 Tage nach Applikation möglich).¹⁹ Hinzu kommt, dass große Moleküle (50000 – 150000 Da) Schwierigkeiten haben, größere Tumore zu penetrieren. Des Weiteren haben die meisten Antikörper (wegen ihrer Herkunft aus Mäusen) das Potential, eine Immunantwort in Form von Anti-Maus-Antikörpern zu erzeugen (HAMA). Diese HAMA-Antwort sorgt dafür, dass das Medikament nur einmal verwendet werden kann. Schließlich kann es auch zum Verlust der Tracer-Einheit kommen (Oncoscint, Proscint, CEA-Scan).¹⁹

Peptide sind viel kleiner (~ 5500 Da; ab 100 Aminosäureresten spricht man von einem Protein) und werden zügig aus dem Blut entfernt, schnell vom Blut in das Gewebe aufgenommen, selten als Antigen identifiziert und können einfach und kostengünstig hergestellt werden.^{2,19}

Die Markierung von Peptiden ist auf unterschiedliche Weise möglich: a) direkte Markierung, die bei der Koordination des Metalls über bestimmte Peptidseitenketten erreicht wird, b) indirekte Markierung oder nachträgliche Markierung, bei der ein geeigneter Chelatligand nachträglich in das Molekül eingefügt wird und abschliessend das Metall koordiniert, c) Koordinierung eines Metalls an eine in der Festphasen-Peptidsynthese (SPPS) eingeführte unnatürliche Aminosäure mit Chelatfunktion, d) Markierung mit einem vorgebildeten Komplex.^{17,69}

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl neuer Peptide mit hoher Affinität für charakteristische Rezeptoren, die an vielen Tumor-Zelltypen überexprimiert sind, identifiziert.^{2,19} Tabelle 1 zeigt eine Liste ausgewählter Peptide, ihrer Funktion und der Ziel-Rezeptoren, die derzeit untersucht werden. Zusätzlich hat man die Möglichkeit aus ca. 850 gut charakterisierten endogenen Peptiden auszuwählen, wenn man spezielle Anwendungen beabsichtigt.^{19,73,74,75}

Tabelle 1: Peptide, ihre Funktion und die zu bekämpfende Krankheit bzw. der exprimierte Rezeptor; Tabelle übernommen aus Lit.¹⁹

Peptide	Function	Target disease/receptor
Bombesin	CNS ^b & GI tract activity. Suppresses feeding in rats	Glioblastomas, SCLC, prostate, breast, gastric, colon and pancreatic CA
CCK-B ^c /gastrin	Gallbladder contraction/acid secretion	SCLC, GI tumors, ovarian cancer, medullary thyroid, homology to VIP receptors
Epidermal growth factor	Growth promoter	Breast CA
Gastrin releasing peptide	Gastrin secretion	GRP/neuromedin B, see Bombesin
α -MSH	Regulation of skin pigment	Melanoma cells
Somatostatin & analogs	Growth hormone release inhibiting factor	Neuroendocrine, SCLC, breast CA, lymphocytes, subtypes 1-5
VIP	Vasodilator, growth promoter, immunomodulator	Subtypes 1 & 2, epithelial tumors, breast CA, Colon CA nSCLC, pancreatic CA, prostate, bladder and ovarian CA

^a Compiled from Okarvi (1999), Reubi (1995a,b, 1997), Heasley (2001).

^b CNS = central nervous system, GI = gastrointestinal, SCLC = small cell lung cancer, CA = cancer and nSCLC = non-SCLC.

^c CCK = cholecystokinin, GRP = gastrin releasing peptide, VIP = Vasoactive Intestinal Peptide, and α -MSH = α -melanocyte stimulating hormone.

Die angeführten Markierungsmethoden haben einen Nachteil: die Größe und Polarität der Peptide wird nachträglich verändert, was eine Veränderung der Konformation zur Folge haben kann. Das kann signifikanten Einfluss auf die Rezeptoraffinität haben und verändert die Verteilung im Körper.^{76,77}

Viele endogene Peptide haben, verursacht durch die Proteolyse, biologische Halbwertszeiten, die zu kurz sind, um als Therapie- oder Diagnoseverbindungen eingesetzt zu werden.

Eine Veränderung der Halbwertszeit kann man nutzen, um die Wirkung zu beeinflussen.¹⁹ Beispielsweise hat Somatostatin (**32**), ein endogenes Hormon, das aus 14 Aminosäuren besteht, eine sehr kurz Blut-Halbwertszeit (2-4 min).¹⁹

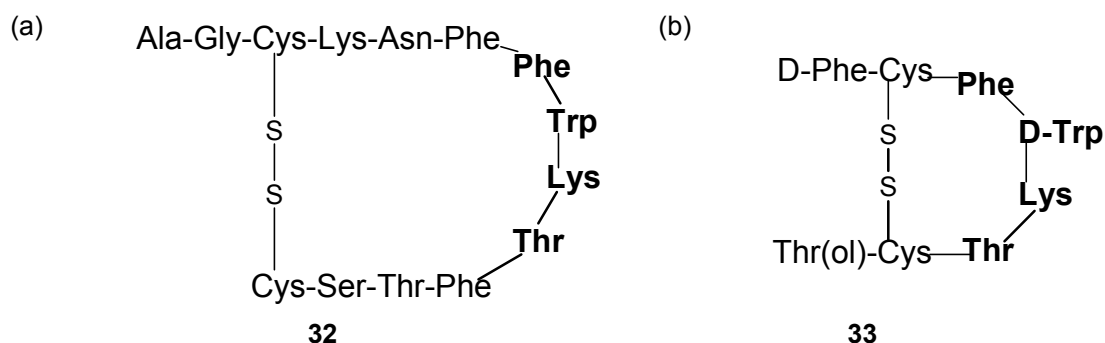
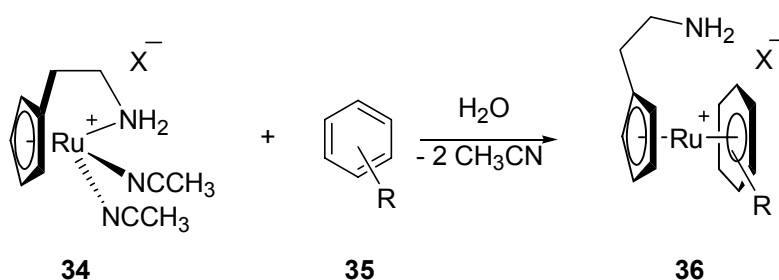


Abbildung 14: (a) Somatostatin (**32**) und (b) Octreotid (**33**); fett-gedruckte Aminosäuren sind involviert in die Somatostatin-Rezeptor-Bindung; alle Aminosäuren sind L-konfiguriert, Ausnahmen sind bezeichnet, Thr(ol) ist der von Thr abgeleitete Aminoalkohol.¹⁹

Octreotid (**33**, Sandostatin), ein Somatostatin-Analogon mit einer Sequenz von acht Aminosäuren, kann das Tumor-Wachstum durch die längere Halbwertszeit (1.5-2 h) hemmen (vgl. Tab. 1 und Abb. 14).^{15,19} Dieses Peptid wurde von Krenning durch das Anbringen eines Chelatliganden (Diethylentriaminpentaessigsäure, DTPA) über eine Amidbrücke zu D-Phe weiter modifiziert.¹⁶ Die Diagnose von Tumoren wurde durch die Koordination von ¹¹¹In ermöglicht (Octreoscan (**3**) wurde 1994 das erste Radionuklid-Peptid-basierende Diagnostikum, das von der FDA zugelassen wurde, vgl. I.1, Abb. 2).¹⁵ Octreoscan (**3**) detektiert neuroendokrine Läsionen zu 60 bis 90 %.¹⁶ Rezeptoren für Octreoscan (**3**) sind bei Lungen-, Darm- und Brustkrebs sowie Hodgkin's und anderen Lymphknotenerkrankungen exprimiert.^{2,19}

Es folgte die Entwicklung von vielen Analoga zu **3**, wie bspw. dem von Virgolini eingeführten Peptid Lanreotid mit einem anderen Chelatliganden (1,4,7,10-tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure, DOTA). DOTALAN wird zur Diagnose mit ¹¹¹In genutzt.^{15,19} Der Vorteil besteht darin, dass nach Detektion mit ¹¹¹In dasselbe Peptid mit dem Therapiekern ⁹⁰Y ausgestattet werden kann.² Das gewährleistet die präzise Therapie an exakt detektierten Positionen.

⁹⁰Y-DOTA-Octreotid (DOTATOC), eine Substanz von Novartis Pharma (SMT487) kann auch mit ⁸⁶Y, einem Positronen-Strahler, zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt werden.¹⁹



Schema 3: Derivatisierung von Aren-haltigen Peptiden nach Grotjahn.⁷⁸

Moriarty berichtete erstmals von einer leicht möglichen Markierung der Aminosäuren Trp, Phe und Tyr durch Umsetzung mit $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$.⁷⁹ Sheldrick erweiterte diese Methode zur Markierung von Dipeptiden.⁸⁰ Die Aren-selektive Peptid und Protein-Derivatisierung gelang Grotjahn mit dem Rutheniumkomplex **34** sogar in Gegenwart von N- und S-Donoren (vgl. Schema 3).⁷⁸ Das 3039 Da schwere, menschliche Hormon Secretin konnte so mit einem Rutheniumfragment markiert

werden (Schema 3). Von Nachteil ist allerdings, dass Peptide, die wie Secretin nur eine Phe-Einheit enthalten, eher die Ausnahme darstellen.

Die vorgestellten Ansätze der Peptidmarkierung mit Metallen stellen vielversprechende Methoden in der Wirkstoffforschung dar. Allen ist aber das Defizit der nachträglichen Veränderung des vormals identifizierten, biologisch aktiven Moleküls gemein. Leone-Stumpf stellte erstmals ein Konzept zur Synthese von $[\text{CpRu}]^+$ -markierten Peptoiden vor, die aus bereits markierten Bausteinen synthetisiert werden.⁸¹ Durch ein Chromatographie-Verfahren an Aminopropyl-funktionalisiertem Kieselgel⁸² gelang es, Strukturen bis zur Größe von Tripeptoiden darzustellen, zu reinigen und zu charakterisieren.⁸¹ Der Ansatz gewährleistet als einziger bisher, dass neue bioaktive Peptoide nachträglich nicht mehr in ihrer Struktur verändert werden müssen, um mit einem Radionuklid ausgestattet zu werden.

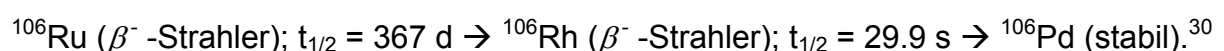
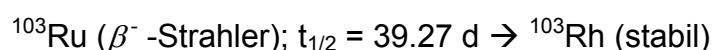
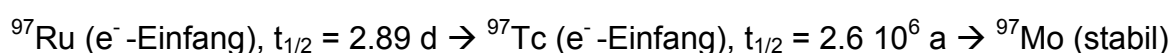
3.6 Ruthenium als Strahler in der Radiomedizin

Der russische Chemiker Carl E. Claus gab 1844 einem Element mit sieben natürlichen Isotopen den Namen seiner Heimat, des Landes der Ruthenen ("Klein-Russen").⁸³ Die natürliche Isotopenverteilung von Ru gibt Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2: Natürliche Isotopenverteilung von $_{44}\text{Ruthenium}$.⁸³

Nukleonenzahl	96	98	99	100	101	102	104
Anteil (%)	5.5	1.8	12.7	12.6	17.0	31.6	18.7

Zusätzlich zur natürlichen Verteilung existieren drei künstlich (hauptsächlich in Kernreaktoren) gewonnene Nuklide.⁸³ Allen drei gemeinsam ist die Aktivität als γ -Strahler. Zusätzlich sind sie als β^- -Strahler bzw. durch e^- -Einfang aktiv. Mit drei völlig verschiedenen Halbwertszeiten unterscheiden sie sich dabei aber grundlegend voneinander:



Die unterschiedlichen Anwendungen und Anreicherungen von Radiopharmazeutika im Körper führen zur Klassifizierung der aktiven Kerne in Diagnose- und Therapiekern. α - und β -Strahler können bspw. zur Abtötung von Tumorzellen genutzt werden, γ -Strahler hingegen verwendet man zur Detektion (bspw. ^{99m}Tc -Radioscintigraphie).⁷¹ Die γ -Strahlen werden von einem Photodetektor erfasst und in Echtzeit in ein sichtbares Bild umgewandelt.⁶² So können Organe sowie ihre Funktionen sichtbar gemacht werden. Aktuelle Methoden der Bildgebung sind PET und SPECT (vgl. I.3.1 und I.3.5).

Vor dem Hintergrund der stark unterschiedlichen Halbwertszeiten der Radionuklide von Ruthenium und deren unterschiedlichen Strahlungsarten sollte man mit nur einem Element viele Anwendungen der Radiomedizin abdecken können.

Die radiophysikalischen Eigenschaften des nicht kommerziell erhältlichen ^{97}Ru sind sogar fast ideal für einige Radiodiagnostikverfahren.^{30,62} Der Zerfall nach Elektroneneinfang mit einer Halbwertszeit von 2.89 Tagen emittiert γ -Strahlung mit 216 keV, die in radioscintigraphischen Instrumenten eingesetzt werden kann.⁶² Das kommerziell erhältliche Isotop ^{103}Ru emittiert γ -Strahlung mit 497 keV, die für die Radioscintigraphie ebenfalls geeignet ist.⁶² Mit seiner längeren Halbwertszeit von 39.27 Tagen ist es besonders geeignet, um Anwendung in der Synthesechemie zu finden.³¹

Relativ frühe Anwendung fanden einfache ^{103}Ru -haltige Ruthenocene in der Diagnose.⁸⁴ Die ausgehend von $^{103}\text{RuCl}_3$ und Ferrocen hergestellten lipophilen Verbindungen, wurden über die Nieren oder die Galle bzw. nach Hydroxylierung über die Leber ausgeschieden.⁸⁵ Einige Ruthenocenderivate wurden entworfen, um sie in speziellen Organen wie z.B. den Nebennieren anzureichern, um diese sichtbar zu machen.⁸⁶ Ähnliches wurde mit dem abgewandelten Neuroleptikum Ruthenocen-Haloperidol **37** versucht (vgl. Abb. 15).⁸⁷ Die Substanz reichte sich stark in der Lunge, nicht aber im Hirn von Ratten an.⁶²

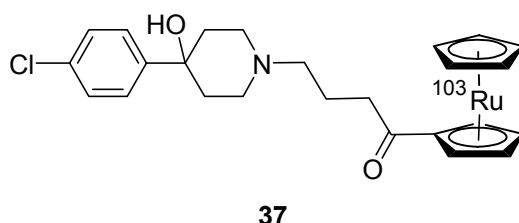


Abbildung 15: ^{103}Ru -Ruthenocen-Haloperidol **37** nach Wenzel.⁸⁷

Der leicht oxidierbare, zum cytologischen Anfärben seit Jahrzehnten benutzte, mischwertige Komplex Ruthenium-Rot $[(\text{NH}_3)_5\text{Ru}(\text{III})\text{ORu}(\text{IV})(\text{NH}_3)_4\text{Ru}(\text{III})(\text{NH}_3)_5]^{6+}$ (**38**) bindet an eine Reihe Ca^{2+} -bindender Proteine und interferiert so mit dem Ca^{2+} -Metabolismus.⁶² Außerdem bindet **38** in vitro und in vivo an Zelloberflächen, die einen großen Anteil an aziden Glycoproteinen aufweisen, und wurde als ^{103}Ru -haltiger Komplex zur Detektion von Tumoren benutzt.⁶²

Die Markierung eines klinisch eingesetzten Glycopeptid-Antibiotikums mit cytotoxischer Wirkung, welches sich vorzugsweise in Tumoren anreichert, gelang Clarke mit dem Komplex $[(\text{BLM})(\text{NH}_3)_5^{103}\text{Ru}]$ (**39**) von Bleomycin (**40**, BLM).⁸⁸ Die ^{103}Ru -markierte Form ergab exakt dieselbe Verteilung im Gewebe von Mäusen wie die Antitumorsubstanz **40** alleine.^{31,88}

Einen interessanten Ansatz, bei dem ein Protein genutzt wurde, um Radioruthenium in einen Tumor zu transportieren, findet man bei Srivastava und Larson.^{31,89} Sie konnten zeigen, dass die Aufnahme ^{103}Ru -markierten Transferrins durch EMT-6-Sarcoma-Zellen der Maus fast doppelt so hoch war wie die des weit verbreiteten Tumordiagnose-Agens ^{67}Ga -Citrat.^{89[b]} In einer Folgestudie wurde das Experiment mit ^{97}Ru -markiertem Transferrin sehr erfolgreich mit nochmals verbesserter Aufnahme wiederholt.^{89[a]}

Die Beispiele zeigen, dass die Isotope 97 und 103 von ^{44}Ru erfolgreich in der Radiomedizin einsetzbar sind und durchaus mit etablierten Kernen konkurrieren können. Der Einsatz von Ruthenium als Biomarker ist im Vergleich zu anderen Metallen aber noch nicht sehr weit entwickelt. Das liegt auch an der schwierigen Reinigung der Komplexe, die bis vor kurzem,⁸² gerade im Bereich der Sandwichkomplexe, ein ungelöstes Problem darstellte.⁹⁰ Inerte Komplexe, gerade dieser Sandwichklasse würden die Radiorutheniummedizin aber zu einem attraktiven Forschungsgebiet machen.⁵⁸

4 Synthese von Diarylethern

4.1 Naturstoffe mit Diarylethereinheit

Diaryletherfunktionen findet man in vielen Naturstoffen „terrestrischen“ wie auch marinen Ursprungs.⁹¹ Sie stellen ein wichtiges Strukturelement in biologisch aktiven Naturstoffen dar.⁸² Das bekannteste Beispiel ist neben Teicoplanin und Ristocetin

das glykopeptidische Antibiotikum Vancomycin (**4**, vgl. I.1, Abb. 2), das u. a. aus dem Bakterium *Nocardia orientalis* isoliert wurde. **4** wird klinisch gegen β -Laktam-resistente, bakterielle Pathogene eingesetzt.^{12,13}

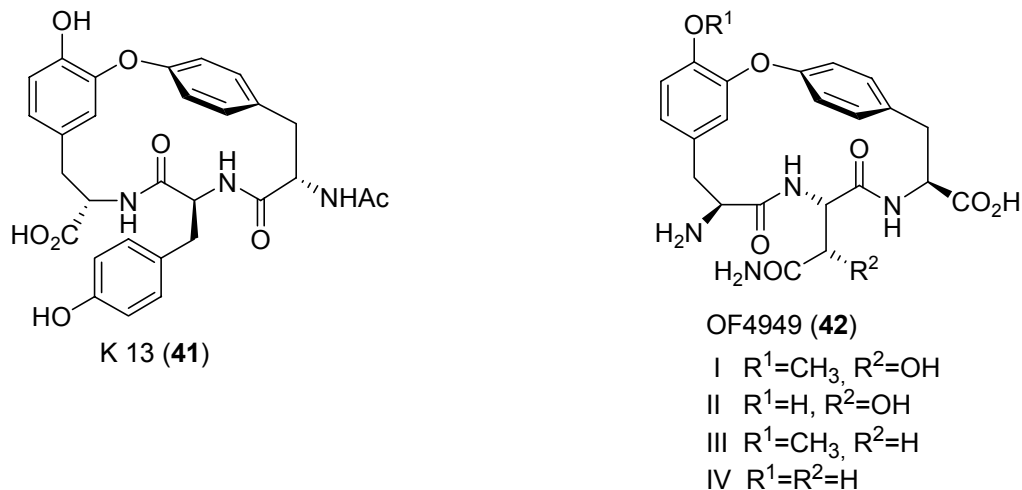


Abbildung 16: Naturstoffe mit Diarylethereinheiten.

Zyklopeptide wie die Vertreter der OF-4949 (**42** I-IV)-Serie als Aminopeptidase-Inhibitoren oder K-13 (**41**) - als nicht kompetitiver Hemmer des Enzyms ACE (angiotensin converting enzyme), das für die Bildung des blutdrucksteigernden Hormons Angiotensin II verantwortlich ist – mit Diarylether-Brücke der Isodityrosin-Einheit, stellen weitere prominente Beispiele dar (Abb. 16).⁹²

Als Bisbibenzyl-Einheiten findet man das Strukturmotiv auch bei den Perrotinen, sowie ihren zyklischen Analoga, den Marchantinen, Plagiochinen und Riccardinen wieder.^{93,94} Sie werden ausschließlich in Moosen (Bryophyten) gebildet und haben einen weiten Bereich biologischer Aktivität.^{93[a]} Man findet cytotoxische Beispiele, wie die Riccardine A und B, aber auch antibakterielle und antifungische Varianten.⁹⁴

Sie bestehen aus je zwei Einheiten Lunularin (**43**), die auf unterschiedliche Weise kombiniert werden können.^{93[a]} Abbildung 17 zeigt dies am Beispiel einer Zyklodimerisierung von zwei Einheiten **43** zu Marchantin I (**44**).^{93[a]}

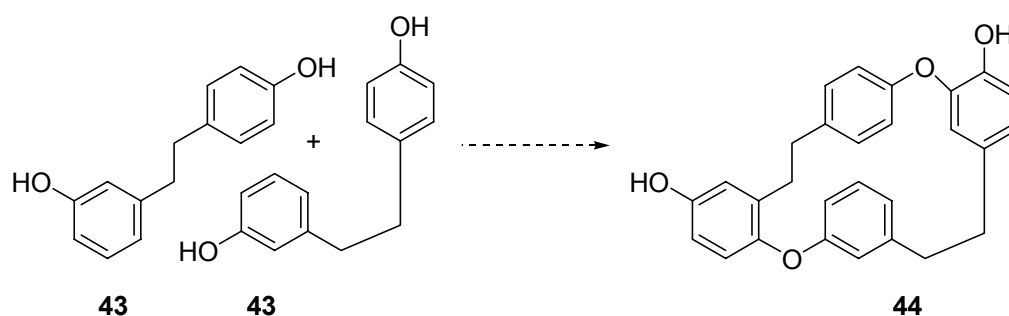


Abbildung 17: Zwei Einheiten von Lunularin (**43**) ergeben verschiedene makrozyklische oder offenkettige Bisbibenzylsysteme; Marchantin I (**44**) als Beispiel einer Zyklodimerisierung von **43**.^{93[a]}

Makrozyklische Moleküle wie Marchantin A, mit zwei Diaryletherbrücken, stellen wegen ihrer Calmodulin-Inhibitor-Aktivität besonders attraktive Verbindungen dar.²⁸ In Struktur-Aktivitäts-Studien und verglichen mit dem in der Kombinationschemotherapie eingesetzten Bisbenzylisochinolin Alkaloid Cepharanthin (**45**) konnten die grundsätzlichen strukturellen Voraussetzungen für die Aktivität dieser Verbindungen definiert werden (Abb. 18).^{28,95,96}

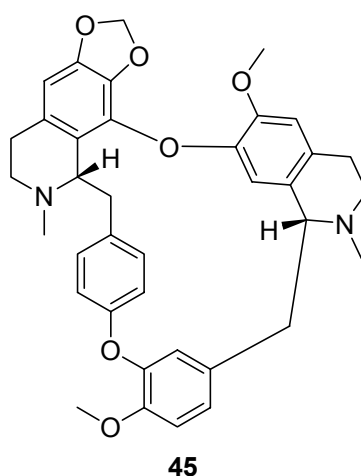
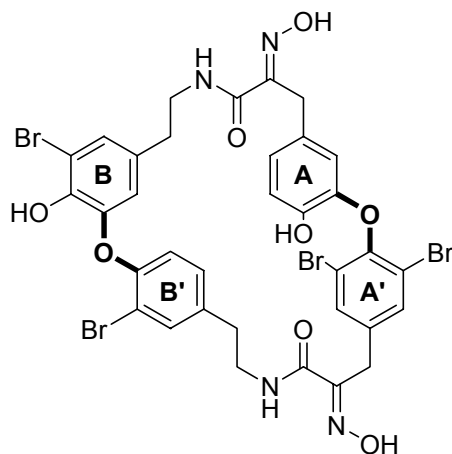


Abbildung 18: Cepharanthin (**45**).⁹⁵

So sind bspw. monomere Benzylisochinoline völlig inaktiv, die Existenz von zwei oder mehr Diaryletherbindungen scheint dagegen eine essentielle Bedingung für die biologische Aktivität zu sein.²⁸

Im marinen Bereich findet man bei den Bastadinen makrozyklische Bisdiarylether-Strukturen. Bastadin 19 (**46**, Abb. 19), ist ein Vertreter dieser hoch modifizierten

Bromtyrosin-Tetrapeptide, die aus den Meeresschwämmen *lanthella* sp., *lanthella basta* und *Psammaphysilla purpurea* isoliert wurden.³⁴



Bastadin 19 (**46**)

Abbildung 19: Bastadin 19 (**46**) aus dem Schwamm *lanthella basta* mit Isobastaran-Geometrie.^{34,97}

Mit Bastadin 19 (**46**) sei einer von vier bekannten Vertretern mit Isobastaran-Geometrie dargestellt. Eine strukturelle Ähnlichkeit zum muskelrelaxierenden Inhaltsstoff Tubocurarin (**9**, vgl. I.1, Abb. 3) des Pfeilgifts Curare der südamerikanischen Indianer ist unübersehbar.^{33,97}

Die Bastadine bestehen aus zwei Tyrosin- und zwei Tyramin-Einheiten, die unterschiedlich verknüpft sein können. Bei den makrozyklischen Vertretern liegen aber immer zwei Diarylether-Einheiten und zwei Amidbindungen vor. Die einzelnen Vertreter sind bis zu sechs mal an den Aromaten bromiert. Der Bastadin-Makrozyklus kann in zwei Hälften unterteilt werden, einer nördlichen bzw. südlichen Hemisphäre (Abb. 20).⁹⁸ Die unterschiedlichen Zyklisierungsmuster der beiden Gerüsttypen legen eine differenzierte Herkunft der Diarylether-Sauerstoffe nahe. In der Bastaran-Geometrie stammt der Sauerstoff beispielsweise von der B-Tyramin Einheit, während der Sauerstoff im Isobastaran-Skelett von der B'-Tyramin Einheit beigetragen wird.⁹⁸

Die mittlerweile 25 Mitglieder umfassende Gruppe der meist makrozyklischen Bastadine zeichnet sich ebenfalls durch eine reichhaltige biologische Aktivität aus.⁹⁹ Man findet antibakterielle,⁹⁹ cytotoxische¹⁰⁰ und entzündungshemmende Vertreter,¹⁰⁰ aber auch Topoisomerase(II)-Hemmer.¹⁰¹ Der marine Naturstoff Bastadin 5 (**8**, vgl.

I.1, Abb. 3) beispielsweise ist Antagonist des immunsuppressiven Naturstoffs FK506 mit der interessanten biologischen Aktivität, die Ca^{2+} -Aufnahme in das Sarcoplasmatische Retikulum von Muskelzellen zu hemmen.^{34[b],35}

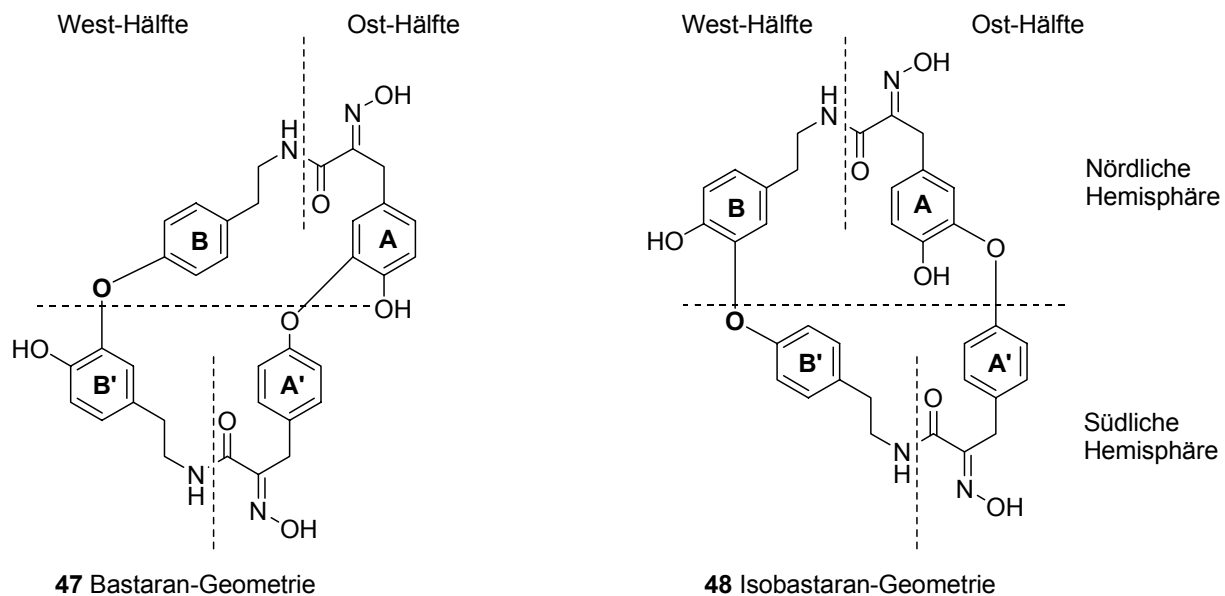


Abbildung 20: Bastaran- und Isobastaran-Geometrie.⁹⁸

Die Isolierung der Hemibastadine 1 (**49**), 2 (**50**) und 3 (**51**), sowie der Hemibastadinole 1 (**52**), 2 (**53**) und 3 (**54**) aus *lanthella basta* lieferte wertvolle Informationen über die Biosynthese des Bastadin-Makrozyklus, da sie dessen nördliche und südliche Hemisphäre repräsentieren (Abb. 20 und 21).^{98,102}

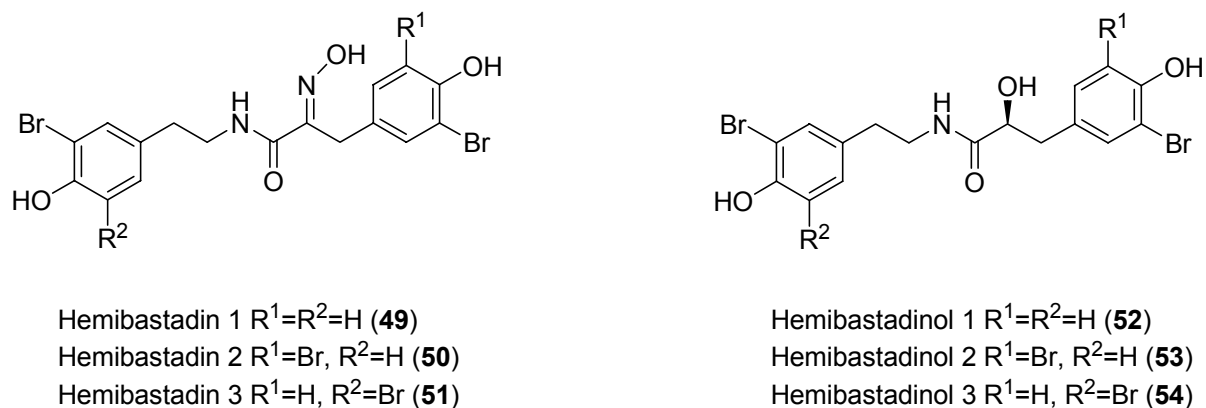


Abbildung 21: Hemibastadine und Hemibastadinole aus *lanthella basta*.⁹⁸

Diese Beispiele stellen nur einen kleinen Teilbereich der Naturstoffe mit der weit verbreiteten Funktionalität Diarylether dar, unterstreichen aber die Relevanz der Diaryletherfunktion in Naturstoffen im Zusammenhang mit deren biologischer Aktivität.

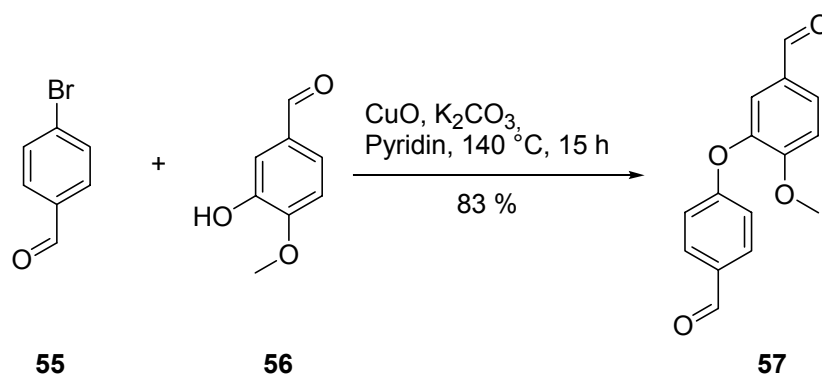
4.2 Synthesemöglichkeiten

Lineare, zyklische oder makromolekulare Diarylether, die keine empfindlichen funktionellen Gruppen aufweisen, synthetisiert man klassisch durch die nukleophile Substitution von Arylhalogeniden (Cl oder F) mit Kupferphenolaten (CuO, K₂CO₃, ArOH oder ArOCu) unter Ullmann-Bedingungen.^{103,104} Diese und auch die modifizierten Bedingungen von Boger^{105[a]} und Smith^{105[b]} sind für die Synthese empfindlicher Naturstoffe häufig zu drastisch, weshalb mildere Methoden entwickelt wurden.⁹¹

So besitzt die Phenoloxidation große Bedeutung bei der Biosynthese von Naturstoffen und dient als Vorbild biomimetischer Diarylethersynthesen.¹⁰⁶ Mit Hilfe von toxischem TI(NO₃)₃ (bei 0 - 4 °C) können Dihalogenphenole unter verschiedenen Bedingungen oxidativ zu substituierten Dienonen gekuppelt werden, die mit Zn reduktiv in Diarylether überführt werden können.¹⁰⁷ Bastadin 6 wurde von Yamamura auf diese Weise synthetisiert.¹⁰⁸ Eine verbesserte Variante der Methode beschrieb Evans im Rahmen der Synthese des bizyklischen Orienticin-C-Aglycons unter Verwendung von zusätzlichem CrCl₂ (Ausbeute 54-70 %).¹⁰⁹

Sih verwendete eine äußerst milde, Enzym-katalysierte (Meerrettich-Peroxidase) Variante der oxidativen Phenolkupplung zur Synthese des Isodityrosin-Gerüsts. Nachteil der Methode ist, dass die Reaktionsbedingungen bei neuen Edukten zunächst langwierig optimiert werden müssen.¹¹⁰ Eine Totalsynthese von Bastadin 6 mit dieser Methode lieferte eine Ausbeute von 27 %.¹¹¹

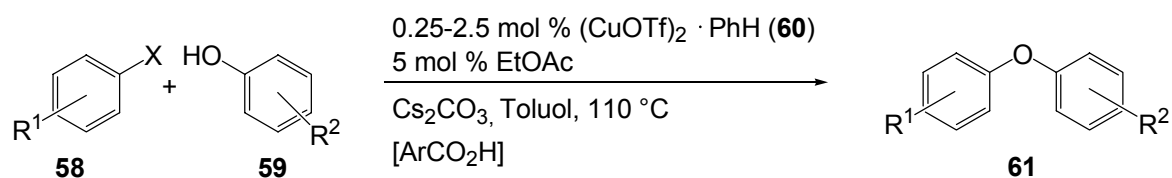
Die nukleophile aromatische *ipso*-Substitution macht sich Molinski in einem Ansatz zum Bastadin 5-Gerüst zunutze.¹¹² Die für die Makrolaktamisierungsreaktion von Isodityrosin-Derivaten durch eine Tandem-Erlenmeyer-Kondensation erforderlichen Diarylether-Einheiten, wurden mit Hilfe einer modifizierten Ullmann-Ethersynthese dargestellt (Schema 4).



Schema 4: Modifizierte Ullmann-Ethersynthese nach Molinski.¹¹²

Robuste Edukte wie 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (**56**) und 4-Brombenzaldehyd (**55**) wurden innerhalb von 15 h bei $140\text{ }^\circ\text{C}$ in 83 % zum Diaryletherdibenzaldehyd **57** umgesetzt.¹¹²

Buchwald präsentierte mit einer katalytisch geführten Ullmann-Synthese einen allgemeineren Weg zu Diarylethern, ohne zusätzliche aktivierende Gruppen bei etwas milderen Reaktionsbedingungen.¹¹³ Es wurden Iod- oder Brom-substituierte Arene **58** mit zahlreichen Phenolen **59**, Cs_2CO_3 und katalytischen Mengen eines Kupfer(I)komplexes **60** umgesetzt (Schema 5).

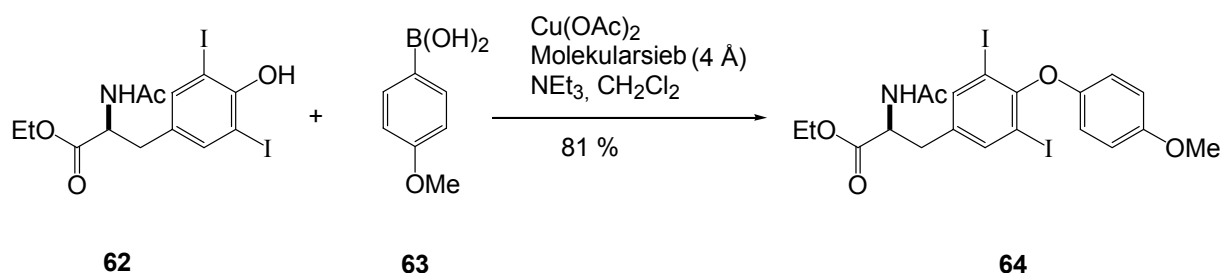


Schema 5: Kupfer-katalysierte Synthese von Diarylethern **61** nach Buchwald.¹¹³

Der Umsatz schlecht löslicher Phenole und unaktivierter, halogensubstituierter Aromaten konnte durch den stöchiometrischen Einsatz einer aromatischen Carbonsäure (ArCO_2H) verbessert werden, und man erreichte im Mittel Ausbeuten zwischen 70-80 %.¹¹³ Der sehr flexible Ansatz könnte wegen der nach wie vor hohen Reaktionstemperatur aber wenig Erfolg in der Synthese sensibler Zielmoleküle haben.

Forschern bei DuPont¹¹⁴ und Evans¹¹⁵ gelang 1998 zeitgleich eine sehr einfache Synthese. Ausgehend von strukturell und elektronisch verschiedenen Phenolen und Arylboronsäuren **63** in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, NEt_3 oder Pyridin und

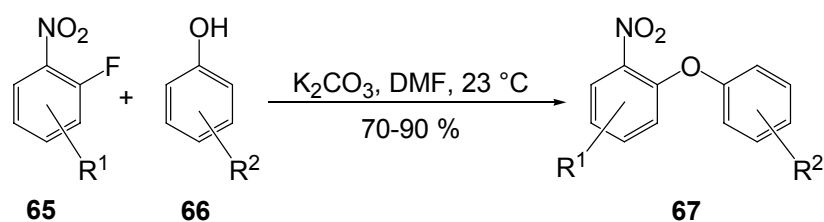
Molekularsieb konnten sie phenolische Aminosäurederivate **62** glatt und racemisierungsfrei zu Diarylethern **64** umsetzen (vgl. Schema 6).¹¹⁵



Schema 6: Synthese des Thyroxin-Derivates **64** nach Evans.¹¹⁵

Couladouros^{116,117} bekam mit der klassischen Iodonium-Salz Methode¹¹⁸ Zugang zur Diarylether-Funktion. Am Beispiel eines allgemeinen Wegs zur östlichen Hälfte der Bastadine 4-16 wird von einer Ausbeute (über 18 Stufen) von 15 % berichtet.¹¹⁶

Eine Verbesserung der nukleophilen *ipso*-Substitution gelingt durch den Einsatz von voraktivierten Aromaten. Zhu setzte in Analogie zu „Sangers Reagenz“ *o*-Fluornitroarene **65** mit Phenolaten **66** bei Raumtemperatur zu Diarylethern **67** um.¹¹⁹

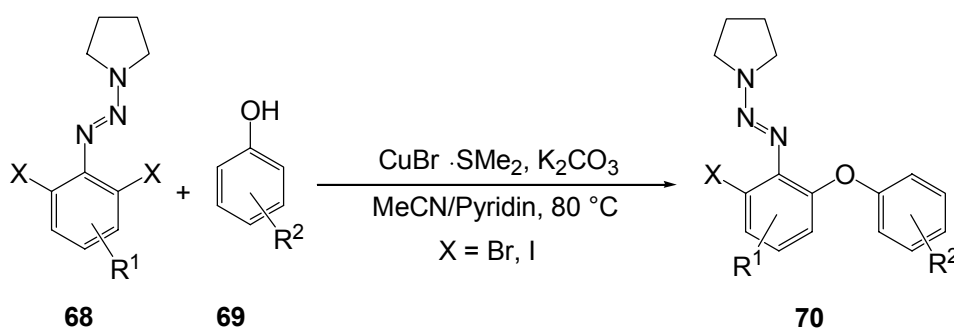


Schema 7: Synthese von Diarylethern nach Zhu.¹¹⁹

Mit dieser Methode wurden mehrere makrozyklische Diarylether (u.a. K-13 (**41**)) und Untereinheiten von Vancomycin (**4**, vgl. I.1, Abb. 2) bzw. Teicoplanin synthetisiert.¹¹⁹

Die sehr guten Ausbeuten und milden Bedingungen dieser Strategie bei der Bildung des Diarylethers sprechen für sich. Neben dem nicht immer leichten Zugang zu substituierten *ortho*-Fluornitroarenen, ist der erforderliche Abbau der Nitrogruppe durch Reduktions- und Desaminierungsschritte allerdings ein großer Nachteil.¹¹⁹

Nicolaou platzierte eine leicht zugängliche Triazen-Einheit *ortho* zur Abgangsgruppe am halogensubstituierten Aromaten, um eine Doppelrolle als „electron sink“ und dirigierender Ligand bei der nukleophilen aromatischen Substitution in einem Kupferkomplex wahrzunehmen.¹²⁰



Schema 8: Triazen-Methode nach Nicolaou.¹²⁰

Der Umsatz von *ortho*-Triazenarylbromiden und -iodiden **68** mit Phenolen **69** in Gegenwart von K₂CO₃ und CuBr·SMe₂ lieferte Diarylether **70** in guten Ausbeuten, die bei der nachträglichen Entfernung des Triazenrestes und des zweiten Brom-Substituenten aber mehr als halbiert werden (Schema 8).¹²⁰

4.3 Ruthenium-Komplexierung als milder Weg zu Diarylether-Naturstoffen

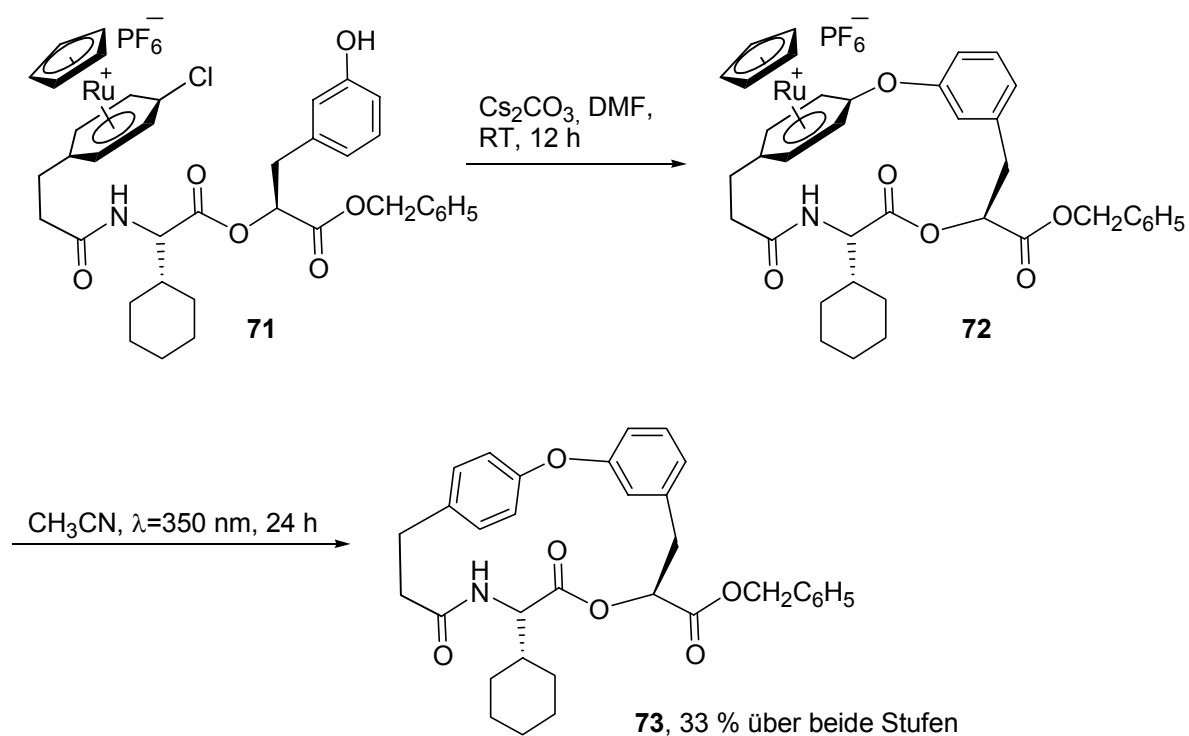
Durch Komplexierung an Übergangsmetallfragmente wie Cr(CO)₃, [CpFe]⁺, [Mn(CO)₃]⁺, [CpRu]⁺ oder [Cp^{*}Ru]⁺ lässt sich die nukleophile *ipso*-Substitution von halogensubstituierten Arenen erleichtern.¹²¹ Die Elektrophilie des komplexierten Arens wird durch den elektronenziehenden Effekt der Übergangsmetallfragmente entscheidend erhöht. Der Zugang zu [Cp^(*)Ru]⁺-komplexierten, mono- oder dihalogenierten Arenen ist im Vergleich zu Cr(CO)₃- oder [Mn(CO)₃]⁺-Komplexen einfacher.¹²² Zusätzlich ist die Aktivierung durch das Cr(CO)₃-Fragment bei der nukleophilen Substitution an halogensubstituierten Arenen im Vergleich zu [Cp^(*)Ru]⁺-komplexierten Arenen schwächer.¹²³ Die Einführung der [Mn(CO)₃]⁺-Einheit in elektronenarme Benzolderivate gelingt kaum.¹²²

In einer vergleichenden Studie zur selektiven nukleophilen Substitution an [CpFe]⁺- bzw. [CpRu]⁺-komplexiertem 1,3-Dichlorbenzol konnte Pearson zeigen, dass die Substitution durch Phenolate unter sehr milden Bedingungen (-78 °C) innerhalb kurzer Zeit (4 h) in beiden Fällen sehr hohe Ausbeuten des komplexierten Diarylethers liefert.¹²² Die [CpFe]⁺-Sandwichkomplex-Synthese durch Ligandenaustausch an Ferrocen bei 70-190 °C in Gegenwart von AlCl₃/Al ist allerdings für viele Arenliganden mit sensiblen Substituenten, wie bspw. geschützte aromatische Aminosäuren zu drastisch.¹²² Neben schlechten Ausbeuten gibt es eine

Reihe von unerwünschten Nebenreaktionen. Auch neuere Varianten gestalten sich nicht unproblematisch.¹²⁴

Deshalb wird in der Literatur zur Diarylethersynthese die $[\text{CpRu}]^+$ -Einheit als aktivierende Gruppe bevorzugt. Die Darstellung der $[\text{CpRu}(\text{aren})]^+$ -Komplexe verläuft über den $[\text{CpRu}(\text{NCMe})_3]^+$ -Komplex, den man unter sehr milden Bedingungen (1,2-Dichlorethan, Rückfluß) mit zahlreichen Arenen in einer Ligandenaustauschreaktion umsetzen kann.³² Man erzielt dabei durchweg hohe Ausbeuten.¹²²

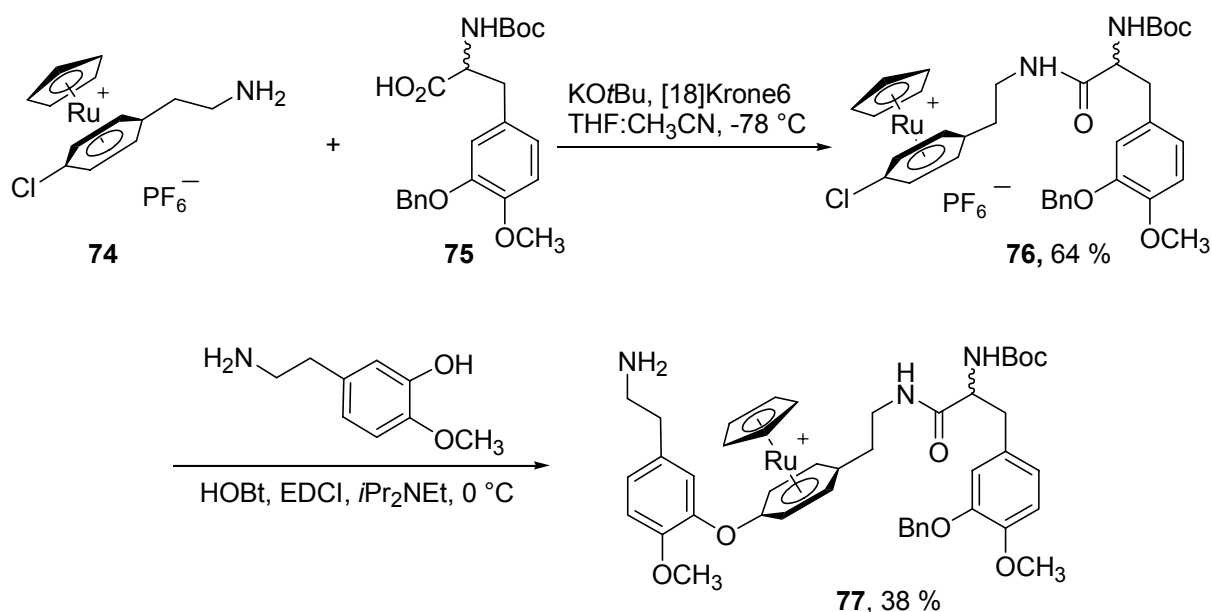
Der nukleophile Angriff von Phenolaten an $[\text{CpRu}(\text{aren})]^+$ -Komplexen, der zunächst von Nesmeyanov^{29[a]} und Segal^{29[b]} unter sehr milden Bedingungen berichtet wurde, fand später Anwendung in der Naturstoffsynthese.^{79,125[b],126} Die Eignung der Methode ist gerade zur Synthese makrozyklischer Diarylether, wie die formalen bzw. Totalsynthesen von K-13 (**41**),^{126,127} OF4949 III (**42**)^{126,128} und die Synthese der Makrozyklen von Ristocetin A¹²⁹ und Teicoplanin¹³⁰ zeigen, besonders hervorzuheben. Die geringe Ausbeute (33 % über zwei Stufen) der erst kürzlich vorgestellte Synthese eines Depsipeptids **73** zeigt, dass bei der Diarylethersynthese die Reinigung der geladenen $[\text{CpRu}]^+$ -Komplexe ein besonderes Problem darstellt (Schema 9).^{131[b]}



Schema 9: Makrozyklisierung und nachfolgende Dekomplexierung eines Depsipeptids **73** nach Venkatraman.^{131[b]}

Dies hat zur Folge, dass in zu Makrozyklen führenden Diarylethersynthesen das Metallfragment nur in den letzten Schritten der Synthese Verwendung finden konnte. Nach der Einführung des Metallfragments wurde entweder ohne Aufarbeitung weiter umgesetzt oder nach der verethernden Makrozyklisierung direkt durch Bestrahlung vom Metallfragment abgespalten.¹³¹ Die Reinigung der dann rein organischen Verbindung war deutlich leichter.^{131[b]}

Einen wichtigen Beitrag zu Lösung dieses Problems lieferte Leone-Stumpf durch die Chromatographie von $[\text{CpRu}]^+$ -Diaryletherpeptoiden an Aminopropylfunktionalisiertem Kieselgel.⁸² Es gelang so erstmals, Zwischenstufen in der Synthese metallmarkierter Bastadin 5 Vorstufen vollständig zu charakterisieren, das Metallfragment durch mehrere Synthesestufen zu führen und Ausbeuten von Einzelschritten zu bestimmen (vgl. Schema 10).^{81,98}



Schema 10: Darstellung des tripeptoiden Bausteins **77** in der Synthese von metallmarkierten Bastadin 5 Vorstufen durch Leone-Stumpf; alle metallmarkierten Komplexe konnten gereinigt und charakterisiert werden.⁹⁸

Um Metallfragmente zur Synthese metallfreier Diarylether-Naturstoffe einsetzen zu können, muss es möglich sein, deren Dekomplexierung effektiv aber auch mild zu erreichen. Die Abspaltung der $[\text{CpRu}]^+$ -Fragmente durch Bestrahlung funktioniert für einfache Sandwichkomplexe wie dem von Benzol sehr gut (100% nach 22 h).³² Bei der Freisetzung komplexerer Strukturen variieren die Ausbeuten aber sehr (20 – 88

%)^{126,129,131,132} Das $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Fragment wurde bisher nicht als Werkzeug zur Diarylether-Naturstoffsynthese verwendet. Die im Rahmen dieser Arbeit verbesserte einstufige Synthese von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen würde zur Frage führen, ob es möglich wäre, die nach wie vor nur über vier Stufen erreichbaren Cp-Komplexe durch ihre Permethylanaloge zu ersetzen.¹³³ Um die $[\text{Cp}^{(*)}\text{Ru}]^+$ -Markierung zu einem noch effektiveren Werkzeug der Diarylethersynthese für komplexe Naturstoffe zu machen, bedarf es der Optimierung der Synthese einzelschritte, wie auch des Bestrahlungsexperiments. Dafür ist es zwingend notwendig, mit hochreinen Verbindungen arbeiten zu können, da nur dann eine Aussage über die möglichen Ursachen auftretender Probleme getroffen werden kann. Deshalb ist die Chromatographie der $[\text{Cp}^{(*)}\text{Ru}]^+$ -markierten Peptide der Schlüssel zum Erfolg.

II ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1 Möglichkeiten und Grenzen des einstufigen Zugangs zu $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen

1.1 Bekannte Methoden, Substrattoleranz der einstufigen Synthese und Optimierung der Bedingungen

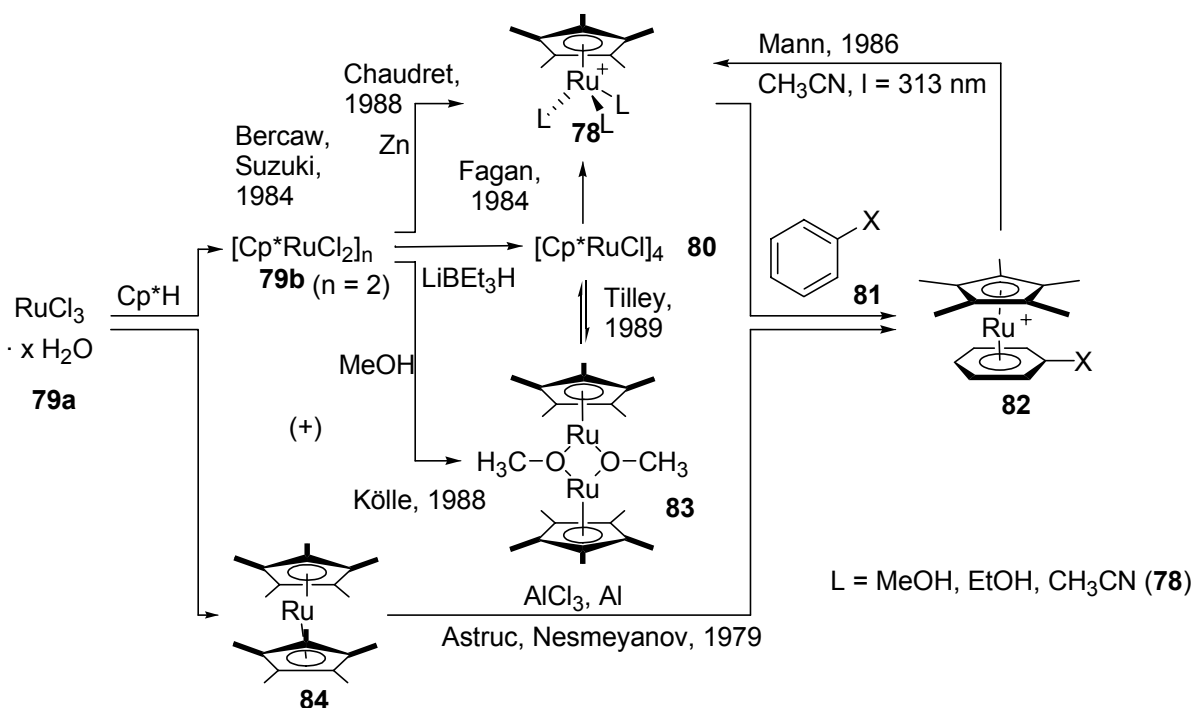
Um einen schnellen und effektiven Zugang zu großen Mengen geeigneter $[\text{Cp}^{(*)}\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexe einerseits für die Naturstoffsynthese und andererseits für die Synthese metallmarkierter Peptide zu gewährleisten, ist es notwendig, einen möglichst kurzen Syntheseweg zu wählen. Es gibt in der Literatur zahlreiche mehrstufige Ansätze, um ausgehend von $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (**79a**) zu Sandwichkomplexen zu gelangen. Pearson, Rich und Matassa haben Pionierarbeit auf dem Gebiet der $[\text{CpRu}]^+$ -Markierung peptoider Diarylether geleistet.¹²⁹ Die $[\text{CpRu}]^+$ -Komplexierung der Chloraren-Vorstufen der Diarylether folgte einer Vorschrift, die von Gill und Mann entwickelt wurde.³² Das Protokoll wurde kürzlich durch Beiträge von Trost und Older, sowie Kündig und Monnier verbessert, umfasst aber nach wie vor vier Stufen, ausgehend von $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (**79a**).^{134,135} Der Zugang zu Ruthenium-Sandwichkomplexen des Cp^* -Typs scheint günstiger zu sein.

$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\eta^6\text{-aren})]^+$ -Komplexe kann man durch eine Liganden-Austausch-Reaktion ausgehend von Decamethylruthenocen und dem betreffenden Aren in Gegenwart von Aluminiumchlorid/Aluminium erhalten. Geringe Ausbeuten (3-10 %) und die unerwünschte Nebenreaktion der Demethylierung machen diesen Ansatz aber unattraktiv.^{136,137}

Der reaktive Ruthenium-Komplex $[\text{Tris}(\text{acetonitril})](\eta^5\text{-pentamethylcyclopentadienyl})\text{ruthenium(II)}$ $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{NCCH}_3)_3]^+$ (**78**), der von Mann 1986 erstmals dargestellt wurde, eröffnete einen breiteren Zugang zu Pentamethylcyclopentadienyl(aren)ruthenocenen (Schema 11). Das Interesse von Mann lag in der photolytischen Abspaltung der Arenliganden bei gemischten (η^5/η^6) -Sandwichkomplexen von Ruthenium und Eisen. Den dabei erzeugten Trisacetonitril-Komplex **78** erhält man nach langen Reaktionszeiten allerdings nur in geringen Gesamtausbeuten.^{138,139} Seitdem wurde **78** mit Anionen wie PF_6^- , BF_4^- und CF_3SO_3^-

von zahlreichen Forschungsgruppen in Ligandenaustauschreaktionen unter anderem zur Darstellung gemischter Ruthenium-Sandwichkomplexe genutzt.^{126,127,128,158,160}

Fagan,¹⁴⁰ Chaudret¹⁴¹ und Schenk¹⁴² nutzten das seit 1984 zugängliche Dichloro(η^5 -pentamethylcyclopentadienyl)ruthenium (III) Oligomer $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{RuCl}_2]_n$ (**79b**), welches unabhängig voneinander von Moro-Oka, Suzuki¹⁴³ und Bercaw¹⁴⁴ dargestellt wurde, als Quelle der $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Einheit (Schema 11).



Schema 11: Zugänge zu $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen **82** über das Oligomer **79b**, bzw. mit Ruthenocen **84**.^{140,141,142,143,144,145,147,148}

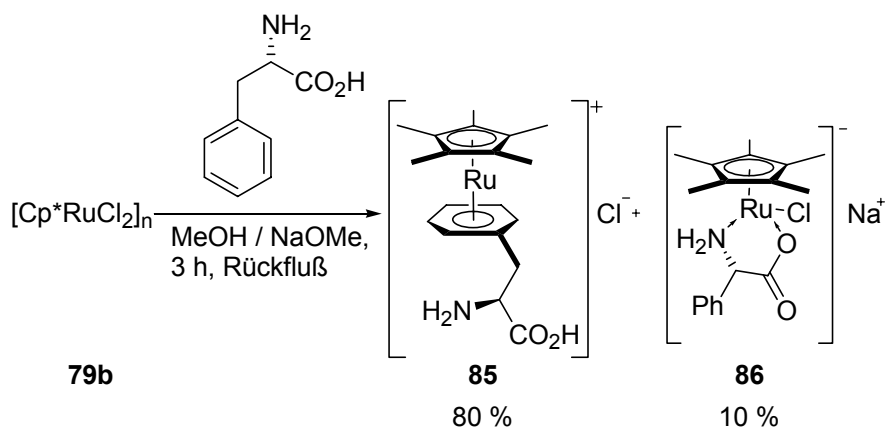
Sie setzten unterschiedliche Reduktionsmittel wie bspw. Zink¹⁴¹ in verschiedenen Lösungsmitteln ein, um über das primäre Reduktionsprodukt $[\text{Cp}^*\text{Ru(II)}(\mu^3\text{-Cl})_4]$ (**80**) zum Trisacetonitril-Komplex **78** zu gelangen und diesen dann in Ausbeuten zwischen 54 und 77 % zu Sandwichkomplexen umzusetzen (bezogen auf $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (**79a**)).¹⁴⁵

Die oligomere Spezies **79b** wurde in variierender Qualität und in verschiedenen Alkoholen mit unterschiedlichen Ausbeuten (55 bis 80 %) dargestellt, wobei 10-30 % Decamethylruthenocen (**84**) als Nebenprodukt anfielen.¹⁴⁶ Es gibt darüber hinaus keine Information über die Anzahl n der Monomereinheiten, und auch in der neueren Literatur findet man nur die Charakterisierung des Dimeren, dessen längere Lagerung schwierig ist.¹⁴⁷ Das Oligomere **79b** verändert sich bei längerer Lagerung

und wird unlöslicher, so dass man es nach längerer Zeit nicht mehr effektiv einsetzen kann.¹⁴⁶ Deshalb ist es wünschenswert, das Oligomere **79b** in der Synthese zu vermeiden.

Kölle umging das Problem und synthetisierte dimere Ru-Alkoxide des Typs $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{OR})_2]_2$ durch die Reduktion von **79b** (vgl. Schema 11). Milde Bedingungen mit verschiedenen Alkoholen (Methanol, Ethanol, *n*Propanol, *n*Butanol) in Gegenwart von Basen (OH^- , CO_3^{2-} , etc.) lieferten quantitative Ausbeuten. Der Abbau mit Protonensäuren unter Abspaltung des Alkohols zu Pianostuhlkomplexen, die mit anwesenden Arenen Ruthenium-Sandwichkomplexe bilden verlief in Ausbeuten zwischen 36 % und 72 %.¹⁴⁸

Sheldrick setzte 1994 ungeschützte α -Aminosäuren mit dem Oligomer **79b** in Methanol und Natriummethanolat um, um die Art der Koordination an das Metallzentrum zu untersuchen (Schema 12). Für aliphatische α -Aminosäuren (L-Ala, L-Met) fand man wie erwartet $\kappa^2\text{N,O}$ - (für L-Ala) und $\kappa^3\text{N,O,S}$ - Koordination (für L-Met). Aromatische α -Aminosäuren, wie bspw. L-Phe, haben dagegen durch die Existenz des aromatischen Rings in der Seitenkette zusätzlich die Möglichkeit der η^6 -Koordination mit dem Aromaten. Sheldrick zeigte, dass das kinetisch bevorzugte Produkt die Chelatvariante des Ru-Komplexes ist und dass man bei Raumtemperatur ein Gemisch aus beiden Komplexen erhält. Führt man die Reaktion dagegen thermodynamisch, kann die Ausbeute zu Gunsten des Sandwichkomplexes verschoben werden (80% η^6 : 10% $\kappa^2\text{N,O}$). Im Vergleichsexperiment von L-Phe und L-*p*-Chlorphenylalanin (L-*p*-ClPhe) in CD_3OD bei 75 °C stellte sich für beide Sandwichkomplexe nach drei Stunden ein Gleichgewicht zwischen η^6 - und $\kappa^2\text{N,O}$ -Koordination ein. Auffällig ist, dass die Ausbeute an Sandwichprodukt (bedingt durch den elektronenziehenden Effekt des Chlor-Substituenten) von L-*p*-ClPhe im Vergleich zur unsubstituierten Aminosäure um 40 % geringer ist.¹⁴⁹

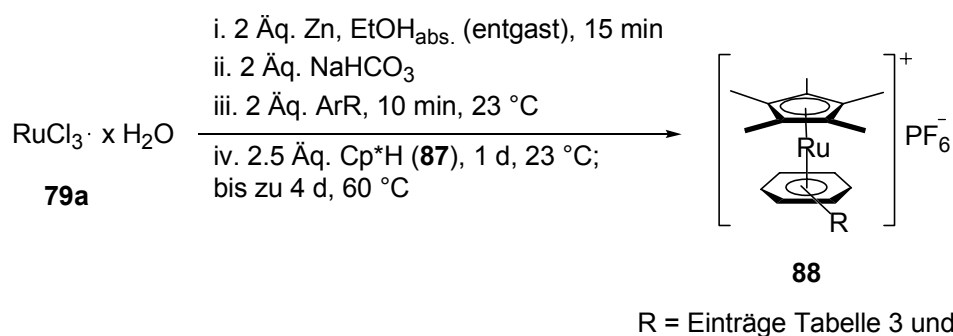


Schema 12: Zugang zu $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen nach Sheldrick.¹⁴⁹

Ein Weg zu $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen, der nicht von $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (**79a**) ausgeht, wurde von Salzer und Ludi vorgestellt. Ru(II) triflat wurde mit einer Mischung aus Cp^*H und Aren zum Sandwichkomplex umgesetzt. Problematisch ist allerdings die dreistufige Synthese von $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{OTf})_2$, bei der man das toxische RuO_4 destillieren muss.¹⁵⁰

Die von Kudinov¹⁵¹ 1986 veröffentlichte und von uns^{133,152} weiterentwickelte, einstufige Reaktion bietet einen effektiveren Zugang zu Sandwichkomplexen als die bisher genannten, da sie die Synthese des problematischen Oligomers **79b** und des labilen^{140,153} Trisacetonitril-Komplexes **78** vermeidet. Zu Beginn dieser Arbeit war die Reaktion allerdings nur mit folgenden sechs Aromaten möglich: Benzol, Toluol, 2-Chloranisol, 2-Methylanisol, 4-Methylanisol und Mesitylen. Die erzielten Ausbeuten machen die Reaktion aber so attraktiv, dass ein breiterer Substratbereich erschlossen werden sollte. Darüber hinaus sollten die Reaktionsführung und die Bedingungen des Zugangs hinsichtlich der Ausbeuten, der Nebenprodukte und der Aufarbeitung optimiert werden, wobei ein Schwerpunkt im Zugang zu Aminosäurederivaten lag.

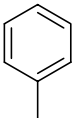
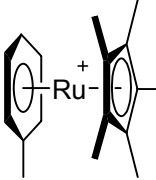
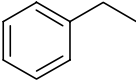
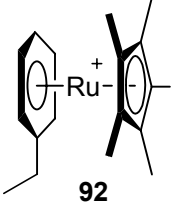
Deshalb wurden 14 verschiedene Arene den Bedingungen der einstufigen Reaktion unterzogen. Mit Hilfe der experimentellen Ergebnisse wurden folgende für den gesamten Substratbereich geltende, optimierte Synthesebedingungen entwickelt (Schema 13).



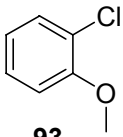
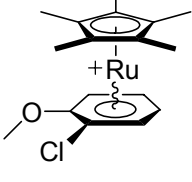
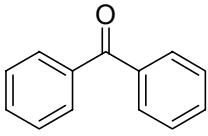
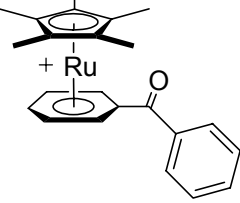
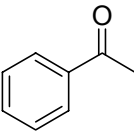
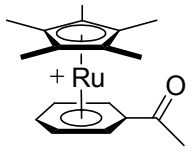
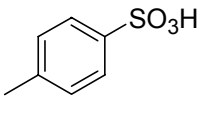
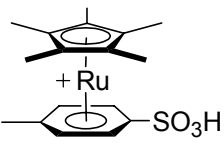
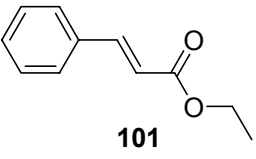
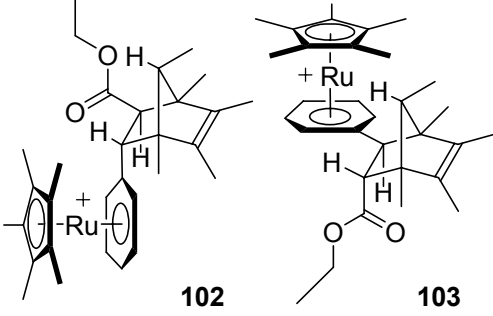
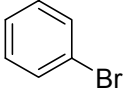
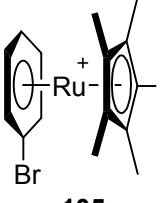
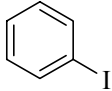
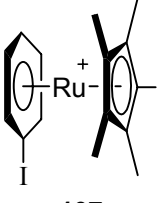
Schema 13: Optimierter einstufiger Zugang zu Ruthenium-Sandwichkomplexen für 14 unterschiedlich funktionalisierte Aromaten.

Auf Zugabe von Zn (2 Äq.) zu einer entgasten, tief kirschroten ethanolischen Lösung von $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (**79a**) folgt ein rascher Farbumschlag nach dunkelgrün bis tiefblau. Daraufhin versetzt man mit NaHCO₃ (2 Äq.), um im Laufe der Reaktion freiwerdendes HCl abzufangen. Erst dann gibt man den zu komplexierenden Aromaten zu. Man durchmischt die Lösung einige Minuten, um danach das Cyclopentadien **87** zuzugeben. Durch die Reihenfolge der Zugabe wird die Bildung von Decamethylruthenocen als unpolares Nebenprodukt der Reaktion unterdrückt. Die gewählte Stöchiometrie, Reaktionszeit sowie Temperatur ergibt die besten Ausbeuten.

Tabelle 3: Neun verschieden funktionalisierte $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexe, erhältlich über den optimierten, einstufigen Zugang. Gegenion ist immer PF_6^- .

Eintrag	Aromat	Reaktionsprodukt	Ausbeute [%]
1	 89	 90	54
2	 91	 92	67

Fortsetzung Tabelle 3:

3	 93	 94	35
4	 95	 96	35
5	 97	 98	51
6	 99	 100	66
7	 101	 102 103	51
8	 104	 105	39
9	 106	 107	49

Die Farbveränderung der Reaktionslösung nach Zugabe des Zinks deutet auf eine zumindest teilweise Reduktion des $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (**79a**) vor der Zugabe der Aromaten und des Cp^*H (**87**) hin. Das überschüssige Zink könnte allerdings auch die freiwerdende HCl abfangen. Der Alkohol wäre dann das Reduktionsmittel, wie von Salzer vorgeschlagen.¹⁵⁴

Die Oxidationsprodukte des Ethanolts konnten aber auch in ^1H -NMR-Spektren der Rohprodukte nicht nachgewiesen werden. Darüber hinaus gelang es in *t*BuOH (vgl. Tab. 4, Komplex **108**) zu arbeiten, einem Alkohol der nicht reduzierend wirken kann. Die Ausbeuten der optimierten einstufigen Reaktion sind mit denen der bekannten Synthesewege vergleichbar und bewegen sich zwischen 15 – 67 %. Es fällt auf, dass die Ausbeuten mit verlängerten Reaktionszeiten drastisch steigen. Während beispielsweise die Reaktion mit Acetophenon (**97**) nach 10 Minuten eine Ausbeute von 36 % liefert (bezogen auf einen Rutheniumgehalt von 37 % in $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (**79a**)), erhielt man bei 60 °C nach drei Tagen 51 % des Sandwich-Komplexes **98**. Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur brachte keine höheren Ausbeuten. Im Fall von Arenen mit Boc-Schutzgruppen führen höhere Temperaturen zur Zersetzung der Schutzgruppe.

Die Ruthenium-Komplexe **92**, **96** (Tab. 3) und **109** (vgl. Tab. 4), der elektronenreichen Aromaten wurden synthetisiert um die Synthesevorschrift zu etablieren. Die Komplexe **90**, **96** und **100** wurden bereits auf andere Weise hergestellt.^{150,151,155,156}

Es war unklar, ob Benzophenon einmal oder zweimal komplexiert würde (Eintrag 4). Literaturbekannt ist das Überwiegen des doppelt markierten Produkts, deshalb stellt der einstufige Zugang einen exklusiven Weg zum reinen, monomarkierten Produkt dar.¹⁵⁶ Die Abnahme an Elektronendichte im unkomplexierten Phenylring könnte die zweite Markierung mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ verhindern.

Ungeschützte *p*-Toluolsulfonsäure (**99**) lässt sich glatt zum korrespondierenden Cp^* -Komplex umsetzen und reinigen.

Relativ inkompatibel ist das Syntheseverfahren mit Dienophilen, wie (*E*)-Zimtsäureethylester (**101**). Man erhält zwei neue diastereomere Sandwichkomplexe **102** und **103**, die durch eine Diels-Alder-Zykloaddition von Cp^*H mit der Doppelbindung entstanden sind.¹⁵⁷ Eine 2D NMR spektroskopische Analyse (COSY, HSQC, HMBC) gestattete die vollständige Zuordnung aller Resonanzsignale zu den Diastereomeren **102** und **103**. Da die beiden Diastereomere nicht durch HPLC

trennbar waren, wurden NOE-Effekte zur Zuordnung herangezogen. Man konnte so die beiden Signalsätze eindeutig den Diastereomeren zuordnen. Komplex **102**, mit dem Sandwichkomplex in axialer Position des Norbornen-Gerüsts, zeigt eine Korrelation zwischen 7-H und 17-H, während für das Diastereomer **103** eine Korrelation zwischen 8-H und 17-H beobachtet werden kann (Positionsziffern der Protonen beziehen sich auf die Nummerierung der Kohlenstoffatome des Norbornen-Gerüsts in Abb. 22).

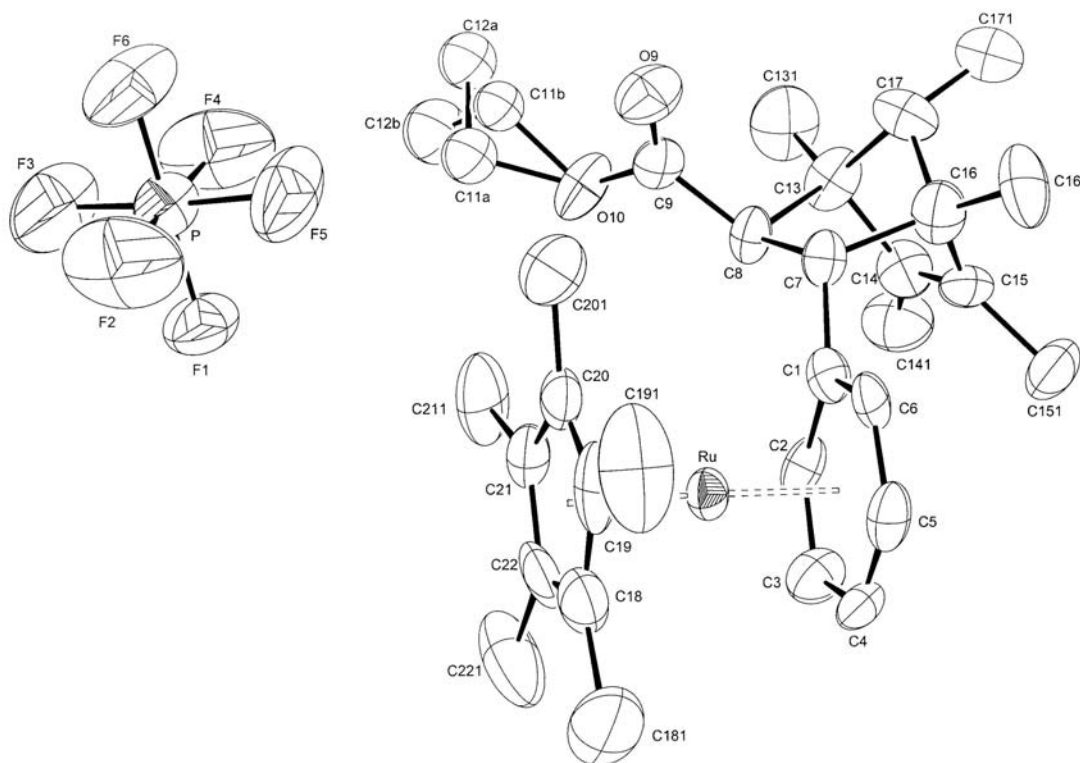


Abbildung 22: ORTEP Darstellung des Diels-Alder Addukts **102**; die Atome C11a und C12a (Ethylgruppe) sind fehlgeordnet.

Im Fall von Verbindung **102** konnte eine Röntgenstrukturanalyse die Stereochemie bestätigen (Abb. 22).

Die Halobenzol-Komplexe **105** und **107** konnten in Ausbeuten von 39 und 49 % erhalten werden. Ziel der Synthese unterschiedlicher Halobenzol-Komplexe war ein Konkurrenzexperiment unter den Bedingungen der Diarylveretherung verschiedener Halogen-funktionalisierter Aromaten, um ggf. zusätzliche Br-Substituenten durch die Synthese führen zu können. Da diese beiden Verbindungen hydrolyseempfindlich sind, konnte das Experiment, welches sich auf quantifizierbare Ausbeuten gestützt hätte, nicht durchgeführt werden. Lediglich die Möglichkeit der Synthese von

Diarylethern ausgehend von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Brom- bzw. $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Iodbenzol Vorläufern und Phenolaten konnte durch die Synthese von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Diphenylether **110** gezeigt werden.

1.2 Aminosäure-Sandwichkomplexe

Während in der Literatur $[\text{CpRu}]^+$ -markierte aromatische Aminosäuren relativ häufig erwähnt werden und sich deren Markierung mit dem $[\text{CpRu}(\text{NCCH}_3)_3]^+$ -Komplex etabliert hat, findet man zur Synthese der Cp^* -Analoge weniger Beispiele.^{32,79,129,158}

Außergewöhnlich glatt setzte Sheldrick das Oligomer **79b** unter reduktiven Bedingungen in Methanol und Natriummethanolat u. a. mit den ungeschützten, aromatischen α -Aminosäuren L-Phe, L-Tyr, L-Dopa, L-Trp und L-(5-Hydroxy)-Tryptophan unter thermodynamischen Bedingungen zu Sandwichkomplexen um.¹⁴⁹ Er erzielte Ausbeuten zwischen 38 und 90 %. Sheldrick stellte fest, dass die Cp^* -Sandwichkomplexe der Aminosäuren im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei Sätze von Resonanzsignalen der Cp^* -Signale und der α - bzw. β -Protonen der Aminosäure im Verhältnis 30:70 lieferten. Er schrieb dies der Anwesenheit von Diastereomeren zu, die einerseits durch das Stereozentrum der Aminosäure und andererseits durch die planare Chiralität, die durch eine eingeschränkte Rotation des Phenylrings um die C-C-Bindung zustande kommen kann, entstehen.¹⁴⁹

Die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -markierten Aminosäure-Sandwichkomplexe **108**, **111**, **112** und **113** (Tabelle 4) liefern dagegen weder in CD_3OD , CD_2Cl_2 noch in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ doppelte Signalsätze. Alle vier genannten Verbindungen sind aufgrund der Boc-Schutzgruppe sterisch deutlich anspruchsvoller als die freien Aminosäuren der Studie Sheldricks.

Die Synthese der Modellverbindung **92** zur Untersuchung der Effizienz von Sheldricks Zugangs lieferte neben 44 % der gewünschten Verbindung **92** das Nebenprodukt **114** zu 12 %.

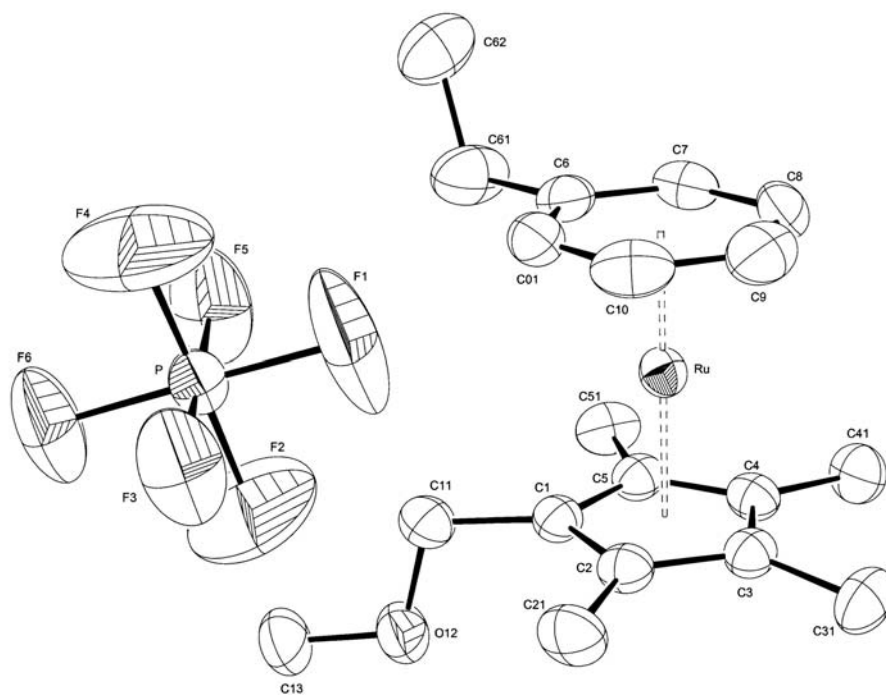
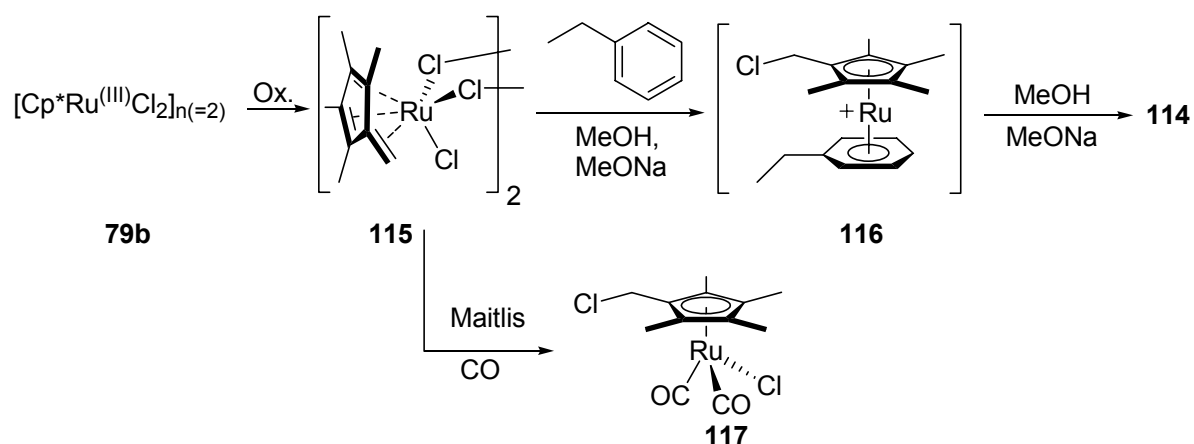


Abbildung 23: ORTEP Darstellung des methoxylierten Sandwichkomplexes **114**.

Dieses Ergebnis legt nahe, dass es sich statt der vermeintlichen Diastereomere der Aminosäurekomplexe möglicherweise um am Cp*-Liganden monomethoxylierte Cp*Ru-Aminosäure-Sandwichkomplexe handeln könnte. Das Signal der Methoxy-Gruppe von **114** hat in CD₃OD eine chemische Verschiebung von 3.40 und das der CH₂O-Gruppe von 4.19 ppm. Sheldrick berichtete Verschiebungen in CD₃OD für die Komplexe von L-Phe, L-CIPhe und L-Tyr von 2.96-3.1 ppm für die β-CH₂-, und 4.15-4.39 ppm für die α-CH-Protonen.¹⁴⁹

Eine mögliche Erklärung für die Bildung dieses Nebenprodukts könnte die Oxidation der beiden Cp*-Liganden des Dimeren (n = 2) [Cp*RuCl₂]_n (**79b**) zu zwei η⁶-Tetramethylfulven-Liganden (Schema 14) sein. Eine C-H Bindung in **79b** wird unter dem Einfluß von Sauerstoff leicht gespalten.



Schema 14: Möglicher Mechanismus zur Bildung des methoxylierten Sandwich-Komplexes **114** in Methanol/Methanolat ausgehend von **79b** im Vergleich mit der Monochlorierung des Cp^* -Liganden des Komplexes **117** nach Maitlis.¹⁵⁹

Maitlis berichtete von der Monochlorierung des Cp^* -Liganden nach Behandlung von **115** mit Kohlenmonoxid.¹⁵⁹ Im vorliegenden Fall könnte Ethylbenzol die Rolle der drei Kohlenmonoxidliganden übernehmen und den Sandwichkomplex **116** liefern. Die nukleophile Substitution im abschließenden Schritt zu **114** findet bereitwillig statt.^{159[b]} Die basischen Bedingungen des Zugangs zu Sandwichkomplexen über das Dimer mit Methanol/Methanolat verhindern die Synthese am Kern chlorierter η^6 -Aromatenkomplexe, wie das Beispiel mit *o*-Chloranisol als Aren zeigt. Man erhält nach drei Stunden Erhitzen unter Rückflussbedingungen mit *o*-Chloranisol 20 % des Dimethoxybenzol-Komplexes **118** und unter 5 % des gewünschten *o*-Chloranisol-Komplexes **94**.^{133,152} Das einstufige Verfahren hingegen liefert die reine Verbindung **94** in 35 % Ausbeute (Tabelle 3).

Offensichtlich wird die nukleophile Substitution unter den Bedingungen von Sheldrick nicht unterdrückt. Ungewöhnlicherweise erhält Sheldrick bei der Komplexbildung der freien Aminosäure L-CIPhe (berichtete Ausbeute: 38 %) keine Substitutionsprodukte.¹⁴⁹ Der Syntheseweg zu $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Aminosäurederivaten mit der „Oligomer/Methanol/Methanolat-Methode“ ist demnach ungeeignet, um größere Mengen reiner Produkte zu erhalten. Deshalb wurden zahlreiche aromatische Aminosäurederivate den Bedingungen der einstufigen Reaktion ausgesetzt.

Die einstufige Synthese mit freien Aminosäuren (Säure und Aminofunktion) gelingt nicht. Wahrscheinlich kommt es zur stabilen $\kappa^2\text{N,O}$ -Koordination durch die Amino- und Säurefunktion.¹⁴⁹ Anders als von Sheldrick berichtet, lässt sich aber auch unter

thermodynamischen Bedingungen keine Verschiebung zur η^6 -Koordination feststellen.^{160,161}

Eine lineare Synthese zum Aufbau peptoider Strukturen mit abwechselnden Amid- und Diarylethereinheiten, die Aminosäure-Bausteine oder deren Derivate verwendet, ist auf orthogonale Schutzgruppen angewiesen. Diese gewährleisten, dass keine unerwünschten Nucleophile bei den Diarylether- bzw. Amidbildungsreaktionen auftreten. In der Festphasen-Peptidsynthese hat sich seit einigen Jahren die Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-Schutzgruppe (Fmoc) als Alternative zur *tert*-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe (Boc) durchgesetzt, da deren Handhabung gerade in der Festphasensynthese einfacher ist.¹⁶²

Fmoc-Schutzgruppen können unter den Bedingungen der einstufigen Reaktion aber nicht als Aminoschutzgruppen zum Einsatz kommen, da die aromatische Struktur kostbare $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Einheiten „verbrauchen“ würden.

Deshalb fiel die Wahl auf die Boc-Aminoschutzgruppe, die in der Peptidsynthese ebenfalls etabliert ist, Synthesizer-geeignet, leicht und effektiv einzuführen und bei der Abspaltung nur Produkte liefert, die destillativ zu entfernen sind.

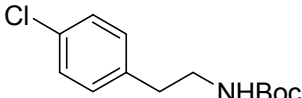
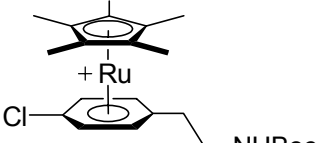
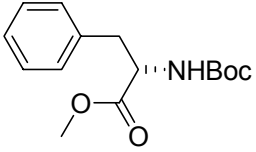
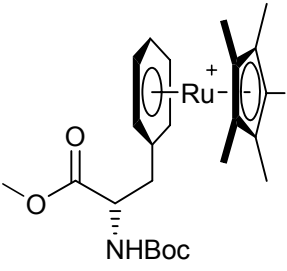
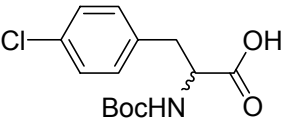
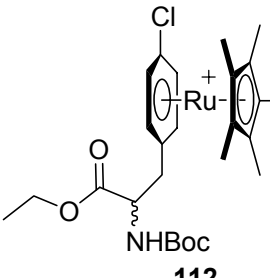
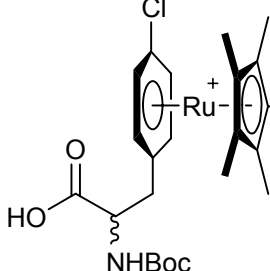
Da das Einführen und nachfolgende Entfernen einer Schutzgruppe Zeit und Ausbeuteverlust bedeutet, wurde zunächst versucht, die Boc-geschützten Aminosäurederivate mit der freien Säurefunktion zum $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplex umzusetzen.

Es gab dabei zwei Probleme: einerseits wurde die Boc-Schutzgruppe abgespalten, da die einstufige Reaktion zunächst ohne Zugabe von NaHCO_3 durchgeführt wurde,¹³³ und andererseits setzte sich bspw. Boc-*N*-D,L-CIPhe **121** unter den einstufigen Bedingungen zum Ethylester **112** des gewünschten Sandwichkomplexes **108** um (vgl. Tab. 4). Die Zugabe von zwei Äquivalenten NaHCO_3 zur Reaktionslösung kurz nach der Zn-Reduktion reguliert den pH-Wert derart, dass die Boc-Schutzgruppe im Folgenden bei allen Boc-Derivaten quantitativ erhalten bleibt, unter gleichzeitigem Erhalt des Halogens am komplexierten Aromaten. Ein Beispiel dafür ist die Synthese des wichtigen Cp^*Ru -Tyramin-Vorläufers **109** mit 44 % Ausbeute (vgl. Tab. 4).

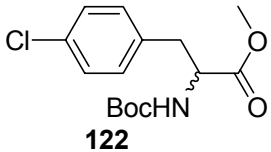
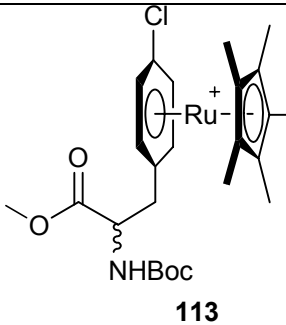
Die Veresterung hingegen konnte durch Zugabe von NaHCO_3 nicht zurückgedrängt werden. Immerhin lieferte die Wahl von *t*BuOH als Lösungsmittel den Sandwichkomplex der Boc-*N*-geschützten Säure **108** zu 15 %.

Die Idee, die einstufige Reaktion mit freien Aminosäuren auf das aprotische, polare Lösungsmittel Acetonitril umzustellen, um die Veresterung zu verhindern, erwies sich als Sackgasse, da quantitativ der bekannte Pentacetonitrilchlorruthenium(II)-Komplex (**123**) entsteht.¹⁶³

Tabelle 4: Fünf $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexe von Aminosäurederivaten sowie einer Tyramin-Vorstufe, erhältlich über den optimierten, einstufigen Zugang. Gegenion ist immer PF_6^- ; Eintrag 4: Lösungsmittel $t\text{BuOH}$.

1	 <p style="text-align: center;">119</p>	 <p style="text-align: center;">109</p>	44
2	 <p style="text-align: center;">120</p>	 <p style="text-align: center;">111</p>	55
3	 <p style="text-align: center;">121</p>	 <p style="text-align: center;">112</p>	45
4	<p style="text-align: center;">121</p>	 <p style="text-align: center;">108</p>	15

Fortsetzung Tabelle 4:

5	 <p style="text-align: center;">BocHN 122</p>	 <p style="text-align: center;">NHBoc 113</p>	65
---	---	--	----

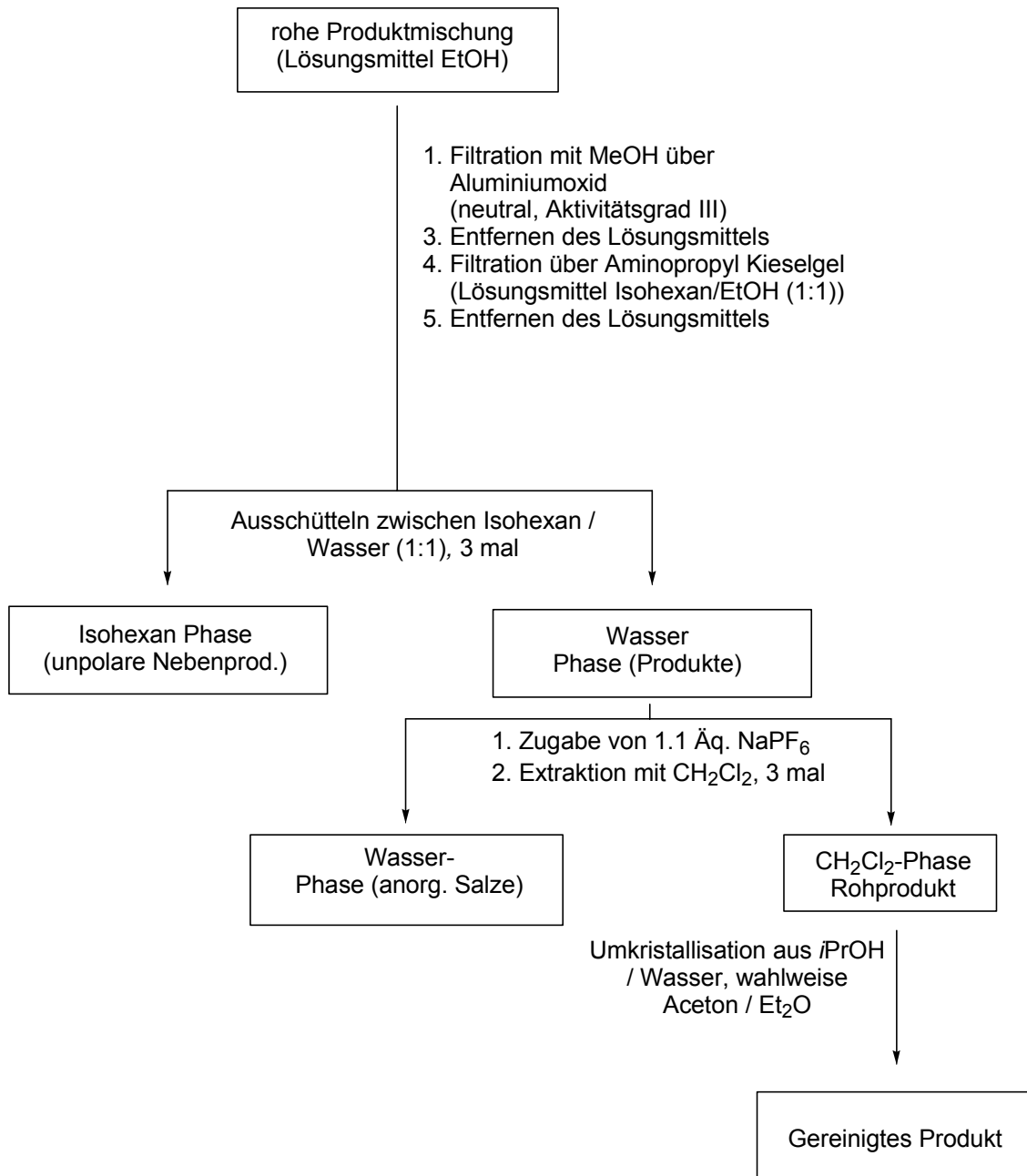
Die Reinigung der freien Säure **108** erwies sich als problematisch, da es sich bei **108** um ein Zwitterion handelt. Das Ru-Kation kann seine Ladung wahlweise intra- bzw. intermolekular ausgleichen. Dies führt dazu, dass die Verbindung gleichzeitig kationisch wie auch neutral sein kann und deshalb chromatographisch wie auch in den Verteilungsschritten zwischen den unterschiedlich polaren Lösungsmittelphasen sehr schlecht fassbar ist (vgl. II.1.3). Die schlechte Ausbeute in Kombination mit der problematischen Reinigung der freien Säure rechtfertigt den Aufwand, vor der Komplexierung eine Schutzgruppe einzuführen, um sie gleich danach wieder abzuspalten.

Die günstigsten Varianten bilden die Methyl- oder Ethylester, da bei deren Verseifung nur das Alkoholat bzw. der Alkohol entsteht, den man abdestillieren kann. Deshalb wurden die Methylester **120** und **122** (vgl. Tab. 4) der Aminosäuren L-Phe und DL-CIPhe hergestellt, um sie der einstufigen Reaktion zu unterziehen. Man erhält die gewünschten Sandwich-Verbindungen **111** und **113** zu 55 und 65 %.

Die Ester der $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Boc-*N*-Aminosäure-Komplexe verhalten sich im Reinigungsprotokoll analog der anderen Sandwichkomplexe. Die Verseifung der Ester ist unter II.2.4.1 beschrieben.

1.3 Optimierte Aufarbeitung der einstufigen Reaktionsprodukte

Für Synthesen im Multigramm-Maßstab ist es essentiell, ein gut reproduzierbares und effektives Aufreinigungsprotokoll zur Verfügung zu haben, da unerwünschte Nebenprodukte in größeren Ansätzen häufig Probleme bereiten. Deshalb wurde ein Reinigungsprotokoll entwickelt, das es sowohl gewährleistet, die unpolaren wie auch die polaren Nebenprodukte der Komplexierungsreaktion vollständig und einfach abzutrennen.



Schema 15: Aufarbeitung der geladenen Ruthenium-Komplexe.

Am besten gelang dies durch Filtration über Aluminiumoxid und Aminopropyl-Kieselgel, mit nachfolgender Verteilung der Bestandteile zwischen Isohexan und Wasser. Die Wasserlöslichkeit der Komplexe mit Chlorid als Gegenion ist sehr gut. Die schlechte Löslichkeit mit Hexafluorosphat als Gegenion macht man sich danach zunutze, indem man die Ruthenium-Komplexe durch Zugabe von NaPF_6 (1.1 Äq.) als farblosen Niederschlag ausfällt. Nur CH_2Cl_2 -Extraktion dieser wässrigen Phasen (inkl. Niederschlag) gewährleistet allerdings die völlige Abtrennung der anorganischen Salze. Verschiedene Möglichkeiten der Endreinigung durch

Umkristallisation schließen das Protokoll ab. Die Leistungsfähigkeit des Reinigungsverfahrens macht folgendes Beispiel deutlich: es konnte innerhalb von fünf Stunden die beachtliche Menge von 18.8 g (27.05 mmol, 65 %) reiner Aminosäuremethylester-Komplex **113** aus einem Gemisch der einstufigen Reaktion isoliert werden.

Die verbesserte Reaktionsführung und die optimierten Bedingungen der einstufigen Reaktion eröffnen die Möglichkeit der Multigramm-Synthese von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen aromatischer Aminosäuren und deren effektiver Reinigung.

1.4 Synthese des ersten η^5, η^6 -[3]Ruthenocenophans **124**

Prinzipiell ist es möglich, die Distanz aromatischer Liganden (Cp^* und Aren) mit der kleinsten denkbaren Zahl an Atomen ($n = 1$) zu verbrücken, wie es das Beispiel des [1]Ruthenocenophans **125** zeigt.^{164,165} Das Brückenatom ist in diesem Fall kein Kohlenstoffatom, sondern das größere Zirkonium.

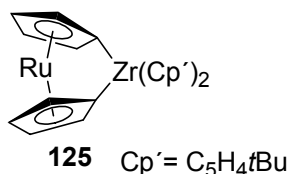


Abbildung 24: [1]Ruthenocenophan nach Manners.¹⁶⁴

Aber auch [2]Ruthenocenophane mit einer CH_2CH_2 -Brücke sind noch so gespannt, dass es zur Ringneigung (Winkel α zwischen den Ebenen der Cp-Ringe) von $\alpha = 29.6(5)^\circ$ kommt.¹⁶⁶ Für das kleinere Eisenanalogon ergibt sich immer noch ein Winkel von $\alpha = 21.6(5)^\circ$.¹⁶⁶

Ringspannungen oder möglicherweise auftretende Winkel α zwischen den Ringebenen von verbrückten, gemischten η^5 -, η^6 -Ruthenium-Sandwichkomplexen sind nicht erforscht. Es gibt bisher nur Beispiele für verbrückte η^5 -, η^5 - bzw. η^6 -, η^6 -Kombinationen in der Literatur.^{166,167,168,169}

Daher soll die einstufige Reaktion zu $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen genutzt werden, um einen Zugang zu gemischten η^5 -, η^6 -Ruthenocenophanen zu eröffnen.

Die Distanz zwischen den beiden Ringebenen für η^5 -, η^5 -Pentamethylruthenocen^{170,171} liegt bei 3.616(6) Å. Im Fall des unverbrückten η^5 -, η^6 -[Cp*Ru]⁺-Sandwichkomplexes von Hexamethylbenzol findet man eine Distanz zwischen den Ringebenen von 3.55 Å.¹⁴⁰

Ausgehend von Ruthenocen konnten [3] und [4]Ruthenocenophane in mehreren Stufen synthetisiert werden.¹⁶⁹ Die Cp-Liganden dieser [n]Ruthenocenophane sind um 14.8(2)° (n = 3) und 1.7(2)° (n = 4) gegeneinander geneigt.^{166,169}

Der Ringebenenabstand der gemischten η^5 -, η^6 -Ruthenium-Sandwichkomplexe ist geringer als der von Ruthenocen. Deshalb sollte sich für verbrückte, gemischte η^5 -, η^6 -Ruthenium-Sandwichkomplexe bei einer Methylenkettenlänge mit n = 3 im Vergleich zum [3]Ruthenocenophane, ein kleinerer Winkel α zwischen den Ebenen ergeben.

Die Ringspannung der Metallocenophane kann man mit dem Winkel α in Bezug setzen.¹⁷² So polymerisiert ein gespanntes Metallocenophan mit größerem Winkel α leichter als ein ungespanntes zu Metallopolymeren.¹⁶⁶ Die Ringöffnungspolymerisation ist für verschiedene methylenverbrückte Ruthenocenophane mit n = 2 bei 220 °C erfolgreich gezeigt worden.¹⁶⁶ Für [1] und [2]Ferrocenophane mit Siliciumatomen in der Brücke verglich man die Polymerisationsneigung und die zugehörigen Winkel α der Ringebenen. Man stellte fest, dass im Fall der längeren Brücke (n = 2) nur ein Winkel $\alpha = 4.19(2)^\circ$ zwischen den Cp-Ringebenen vorliegt. Die Verbindung mit der kürzeren Brücke (n = 1) hat einen Winkel $\alpha = 20.8(5)^\circ$. Letztere polymerisiert quantitativ bei 130 °C innerhalb kurzer Zeit. Die Verbindung mit dem kleineren Winkel α hingegen war auch nach mehreren Tagen bei 340 °C nicht polymerisierbar.¹⁷²

Der [3]-verbrückte, kationische η^6 -, η^6 -Bis(aren)ruthenium(II)-Komplex ist als stabil bekannt.¹⁶⁷ Man kann auch [3]Ruthenocenophane trotz des Winkels $\alpha = 14.8(2)^\circ$ in guter Ausbeute (80 %) herstellen.¹⁶⁹

Daher sollte ein Testligand mit n = 3 der Methylenkettenlänge kein signifikant gespanntes, gemischtes η^5 -, η^6 -[3]Ruthenocenophane ergeben (Abb. 25).

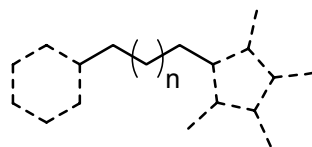
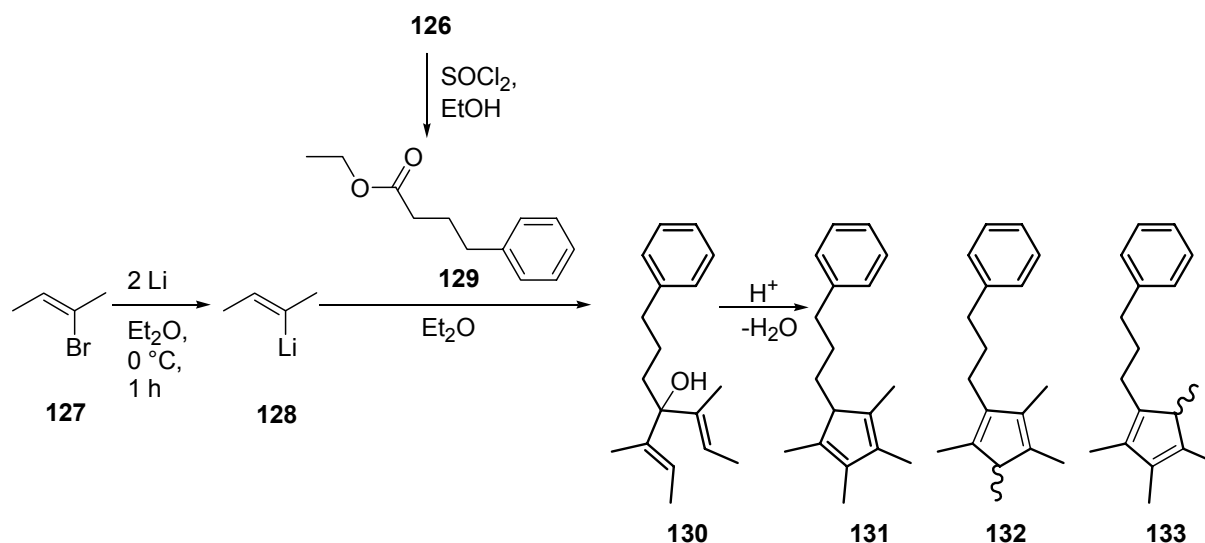


Abbildung 25: Ligand mit η^5 - und η^6 -Funktion in einem Molekül.

Der gewünschte Ligand lässt sich ausgehend von 4-Phenylbuttersäure (**126**) in 63 % nach einer abgewandelten Vorschrift zur Cp*H-Synthese herstellen.^{167,173}



Schema 16: Synthese der Isomeren **131**, **132** und **133** des Testliganden.

Die NMR-spektroskopische Zuordnung gestaltet sich durch das Auftreten aller drei möglichen Isomere **131**, **132** und **133** in einer Siedefraktion schwierig, kann aber auf Basis der 2D-NMR-Spektren getroffen werden. Dadurch ist sichergestellt, dass keine anderen Konkurrenz-Aromaten oder Diene vorliegen.

Die Isomerenmischung **131**, **132** und **133** führt unter den Bedingungen der einstufigen Reaktion zu einer Produktmischung. Man erhält im HPL-Chromatogramm (Kationenaustauscher, Nucleosil® 100-5 SA) der Rohproduktmischung im Retentionsbereich der Kationen, drei Produktpeaks (Abb. 26).

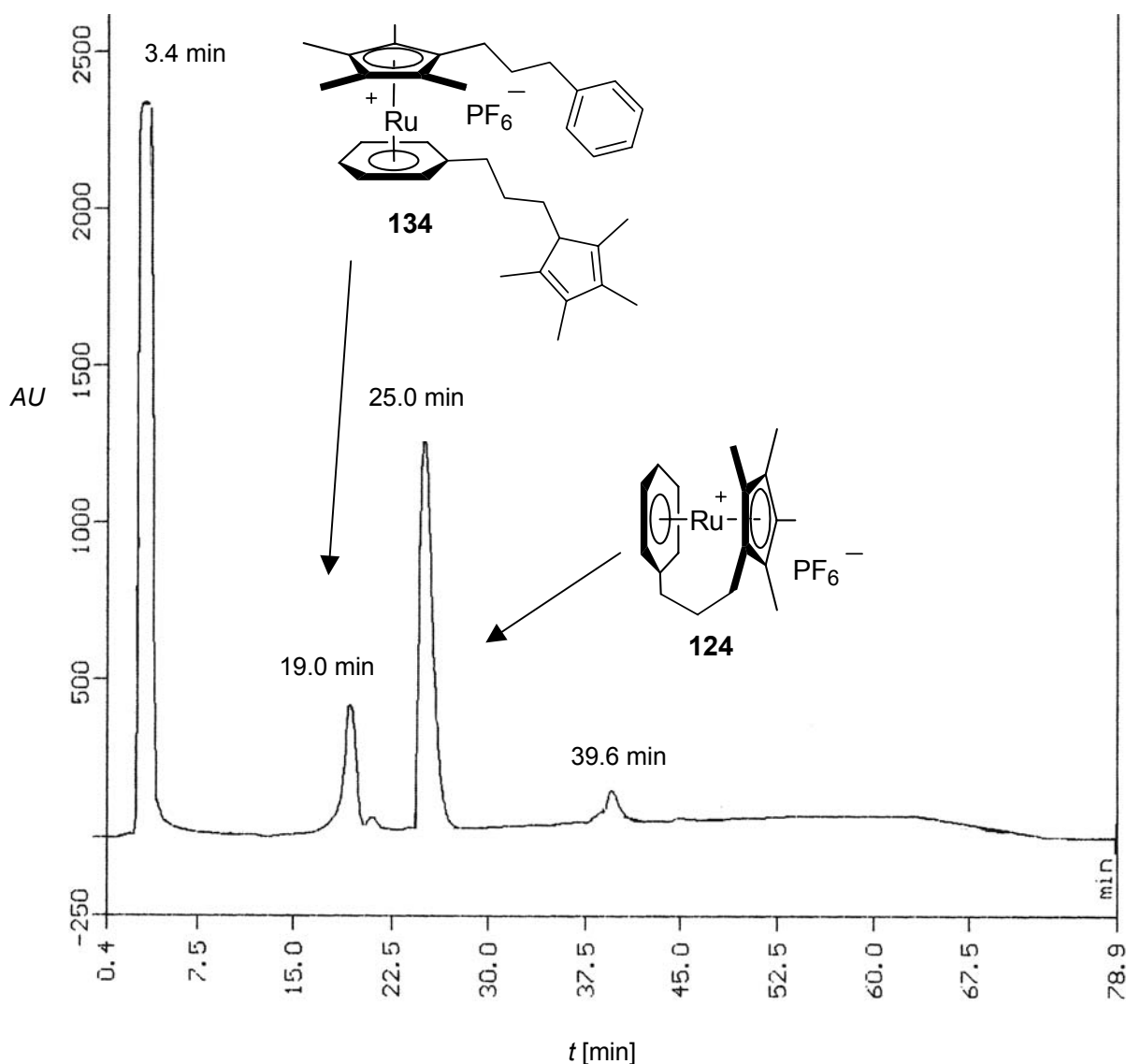


Abbildung 26: HPLC-Elutionsprofil des Produktgemisches der einstufigen Synthese mit dem Isomerengemisch **131**, **132** und **133**; HPLC-Bedingungen: stationäre Phase: Macherey-Nagel EC 250/4 Nucleosil® 100-5 SA (Länge 25 cm, Durchmesser 0.4 cm, Korngröße 5 μm); mobile Phase: MeOH (10 min), dann Gradient MeOH nach MeOH/NaOAc·3H₂O (0.74 M) innerhalb von 40 min, dann MeOH/NaOAc·3 H₂O (0.74 M) für 10 min; Fluss: 1 mL/min; Detektionswellenlänge: 245 nm.¹⁷⁴

Bei einer Retentionszeit von 25.0 min (1 mL/min) erhält man das gewünschte Ruthenocenophan **124** mit dem Molekülionenpeak [M⁺] 340/341/343 (54/100/59) (ESIMS, *m/z*, %) zu 80 %. Die Struktur ist durch HRMALDIMS und ¹H-, bzw. ¹³C-NMR-Spektroskopie sowie 2D-NMR-basierter Zuordnung der Resonanzsignale bestätigt. Die ¹H-NMR-Signale der Brückenprotonen sind stark verbreitert, was auf eine schnelle Brückeninversion zurückgeführt werden könnte.¹⁶⁷ Der Peak bei 19.0 min enthält das durch zwei Liganden koordinierte η^5 -, η^6 -Rutheniumsandwichkation **134**. Außerdem beinhaltet die Fraktion, wie auch der Peak bei 39.6 min, weitere

bislang ungeklärten Kationen. Daher konnte **134** bisher nur massenspektrometrisch eindeutig gefasst werden. Die Fraktion bei 3.4 min (im Retentionsbereich der ungeladenen Verbindungen) enthält kein Ruthenium. Das ungeladene Ruthenocen ist nicht entstanden. Das Hauptprodukt ist mit 80 % Ruthenocenophan **124**. Wichtigstes Nebenprodukt scheint der gemischte Sandwichkomplex **134** zu sein, für dessen Dominanz in der Fraktion bei 19.0 min auch das verunreinigte $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum spricht. Wie erwartet überwiegt in der einstufigen Reaktion die intramolekulare Koordination des Liganden durch die Bildung des ersten η^5 -, η^6 -[3]Ruthenocenophans **124**, zusätzlich kommt es aber durch die Bildung von **134** in geringem Umfang auch zur intermolekularen Koordination.

2 Modulare Synthese Ruthenium-markierter Diarylether-Peptide

Die Grundlagenforschung auf dem Gebiet peptoider²⁵ Verbindungen ist von großer Bedeutung für die bioorganische und -anorganische Chemie. Man findet wichtige Beispiele dafür in der faszinierenden Welt der von Seebach erforschten β - and γ -Peptide¹⁷⁵. Radioaktive Metallkomplexe von Peptiden bilden eine besonders interessante Gruppe und versprechen die empfindliche, selektive Detektion und vielleicht sogar Zerstörung von Tumorzellen.

Das übliche Verfahren, Peptide nach ihrer Synthese zu markieren, seit kurzem auch an speziell funktionalisierten Positionen, birgt Nachteile.¹⁷ Beispielsweise können die Eigenschaften kleiner Peptide durch das Einführen sterisch anspruchsvoller Metallkomplexe verändert werden. Deshalb wäre es von Vorteil, wenn man auf der Suche nach biologischer Aktivität aus einem Pool bereits metallmarkierter Peptide auswählen könnte. Die Schwierigkeit bei der Verwendung von Ru-Markierungen besteht allerdings darin, dass man im Peptidbereich vorwiegend kleine Moleküle wie β -Ruthenocenylalanin charakterisieren konnte.⁹⁰ Oder man setzte das $[\text{CpRu}]^+$ -Fragment lediglich als Werkzeug zur Naturstoffsynthese ein und spaltete ohne Charakterisierung wieder ab.¹²⁹ Einzig Sheldrick gelang es, aus Dipeptiden und Diketopiperazinen durch doppelte Markierung zweifach markierte Peptide herzustellen und auch zu charakterisieren.^{80,149} Eine direkte Quelle radioaktiver Ruthenium-Sandwichkomplexe ist $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, das man in einer Stufe zu inerten Sandwichkomplexen umsetzen kann.^{151,152}

Aus den genannten Gründen wurde in dieser Arbeit die Synthese einer vollständigen Startsequenz für den modularen Aufbau metallmarkierter Peptide mit neuartiger Architektur entwickelt. Als Strukturmotiv sollten $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -komplexierte Diarylether-Bausteine eingeführt werden, da sie die Stabilität des Peptoids gegen Proteasen erhöhen.²² Die gewählte, markierende Gruppe $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ sollte eine doppelte Funktion als Metallmarker und als Aktivator von Chlorarenen für die nukleophile Substitution durch Phenolate erfüllen.²⁹ Ziel war es ausserdem, ein Protokoll zu entwickeln, das auf die feste Phase und damit auf kombinatorische Verfahren übertragbar ist. Es scheint günstig zu sein, die Sequenz mit einem geschützten Phenol zu beginnen, um nach Abspaltung der Schutzgruppe oder von der festen Phase eine einfache, zusätzliche Möglichkeit der effektiven Zyklisierung zur Stabilisierung der Struktur mit Hilfe der Metall-vermittelten Diaryletherbildung zu haben.^{12,29}

Das Bauprinzip der gewünschten Oligopeptide mit alternierenden Diarylether- und Amidbindungen zeigt Abbildung 27.

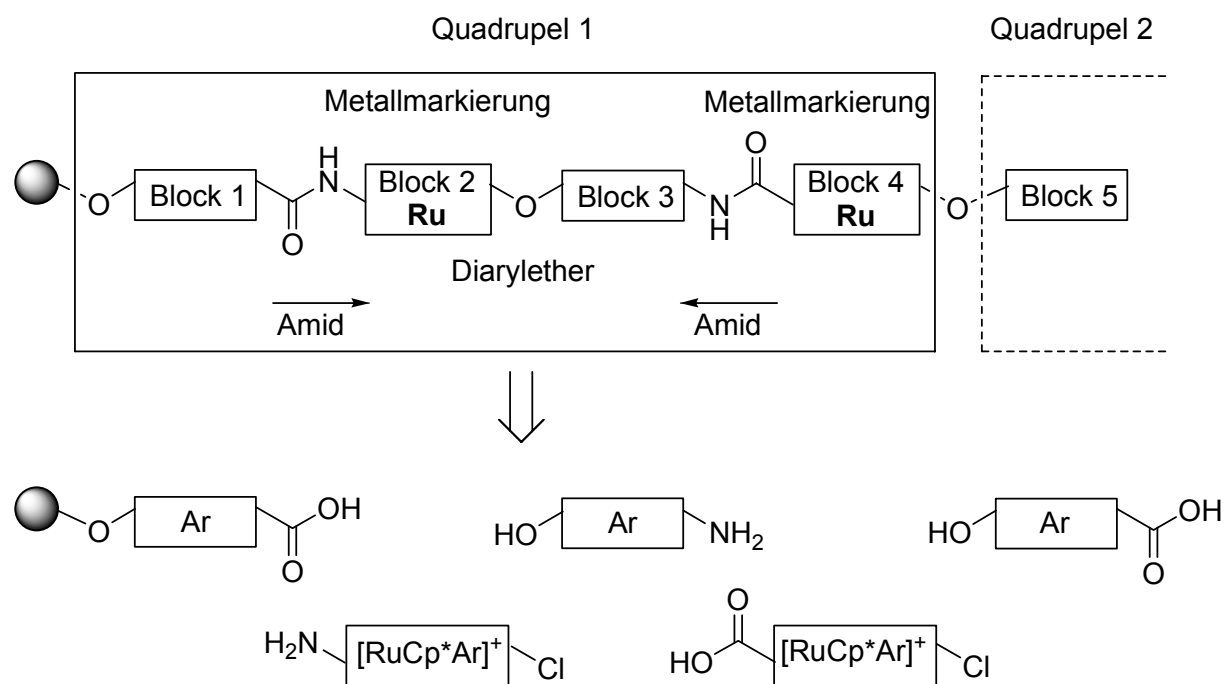


Abbildung 27: Modularer Aufbau Ruthenium-markierter Peptide mit alternierenden Amid- und Diaryletherbindungen. Nach den ersten vier Einheiten (Quadrupel 1) ist die wiederholende Verlängerung möglich.

Zur Wiederholung des Synthesesyklus soll es, anders als bei Peptiden, erst nach vier Verlängerungsschritten (Quadrupel) kommen. Jeder zweite Baustein soll Ruthenium-

markiert vorliegen, wodurch eine hohe Markierungsdichte gewährleistet werden kann. Für die spätere Entwicklung eines automatisierten Protokolls zur modularen Synthese dieses Typs metallmarkierter Oligomere galt es zunächst zu zeigen, dass die Synthese der vollständigen tetrapeptoiden Startsequenz in Lösung möglich ist.¹⁷⁶

2.1 Synthese eines Dipeptoids – Pentafluorphenylester als Alternative zu HOBt/EDCI

Als einfachster Startpunkt des ersten Quadrupels bietet sich die natürliche Aminosäure L-Tyrosin (**135**) an, da sie einerseits alle funktionellen Gruppen des Blocks 1 enthält, andererseits enantiomerenrein günstig erhältlich ist. Das Phenol und die freie Aminogruppe von **135** müssen adäquat geschützt werden, um in den folgenden Umsetzungen nicht als Konkurrenzfunktionen zu agieren. Für das Phenol eignet sich die Benzyl-Schutzgruppe, da sie leicht einzuführen ist, ggf. durch katalytische Hydrierung wieder abspaltbar ist und später durch einen Festphasenlinker ersetzt werden kann.¹⁷⁷

Für die Schützung der Aminofunktion gibt es vielfältige Möglichkeiten, allerdings haben sich in der Festphasensynthese wegen der leichten Handhabung die beiden Schutzgruppen Boc und Fmoc besonders etabliert.¹⁷⁸ Die nukleophile Substitution der Chlorsubstituenten der Blöcke 2 und 4 durch Phenolate wird im Basischen durchgeführt. Unter diesen Bedingungen kommt es zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe.¹⁷⁸ Die gesamte Synthesesequenz kann aber unter Ausschluss saurer Bedingungen durchgeführt werden. Deshalb soll die basenstabile Boc-Schutzgruppe Verwendung finden.¹⁷⁸

Einfachster metallmarkierter Amidbindungspartner (Block 2) ist $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -markiertes *p*-Chlorphenylethylamin **136**. Man erhält Boc-geschütztes **109** in einem Schritt in guter Ausbeute direkt aus $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (**79a**). Das freie Amin **136** erzeugt man unmittelbar vor der Verwendung mit Hilfe von TFA in CH_2Cl_2 .

Die Synthese von Amidbindungen ist in den letzten Jahren stark optimiert worden, und zahlreiche neue, effektive Aktivierungsreagenzien sind zugänglich.¹⁷⁸ Die Peptidsynthese an der festen Phase erfordert den Einsatz großer Edukt- und Reagenzüberschüsse. Deshalb ist bei der Entwicklung festphasengestützter Protokolle neben dem wissenschaftlichen Fortschritt auch die Kostenrechnung nicht außer Acht zu lassen. So werden auch im Zeitalter der effektiven, aber sehr teuren

Phosphonium- und Amidinium-Kupplungsreagenzien (PyBOP, HATU, etc.), Peptidsynthesizer noch mit der Kombination HOBt/DCC betrieben.^{162,178}

Der Nachteil der Amidsynthese in Lösung mit den Kupplungsreagenzien HOBt/DCC besteht in der Schwierigkeit, das entstehende Dicyclohexyl-Harnstoffderivat vollständig abzutrennen. Deshalb wurde das wasserlösliche Carbodiimid EDCI entwickelt.¹⁷⁸ Dieses ebenfalls sehr teure Reagenz trennt man als Kation durch Ausschütteln ab.

Aus Reinigungs-, Reaktivitäts- und Kostengründen erschien es deshalb günstig, den Pentafluorphenylester zur Aktivierung des Tyrosins **137** einzusetzen.¹⁷⁹ Zur Knüpfung der ersten Amidbindung wurde die Carbonsäure **137** mit in situ erzeugtem *tert*-Butyl(pentafluorphenyl)carbonat (**141**) in den aktivierten Ester **143** überführt, der dann mit dem [Cp**Ru*]⁺-markierten freien Amin **136** zum Dipeptoid **138** umgesetzt wurde. Man erhielt **138** in guter Ausbeute (75 %) und konnte die Reagenzien und das Edukt durch Ausschütteln mit 1.1 Äquivalenten NaPF₆ in H₂O/CH₂Cl₂ vom Produkt vollständig abtrennen. Abbildung 28 zeigt den Bereich der Metallkomplexierten und freien aromatischen Protonen der ¹H-NMR-Spektren des Bocgeschützten Amins **109** und des Dipeptoids **138**. Zwei der vier Dubletts der diastereotopen aromatischen Protonen des Dipeptoids **138** liegen bei 6.30 ppm übereinander, die beiden anderen erscheinen bei 6.09 und 5.99 ppm (unter dem Signal bei 5.99 ppm liegt zudem ein NH). Im Fall der achiralen Vorstufe **109** erhält man aus Symmetriegründen für die vier Protonen zwei Dubletts (das Signal bei 6.19 ppm ist ein NH).

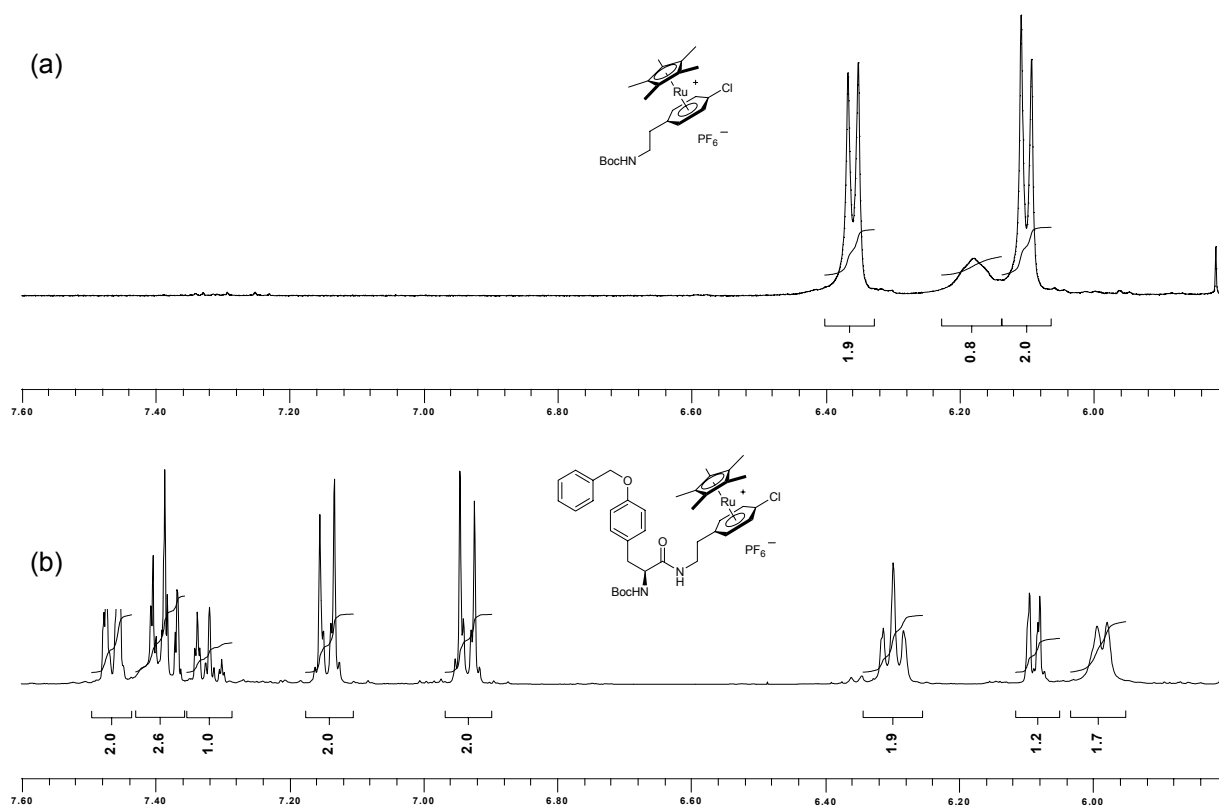
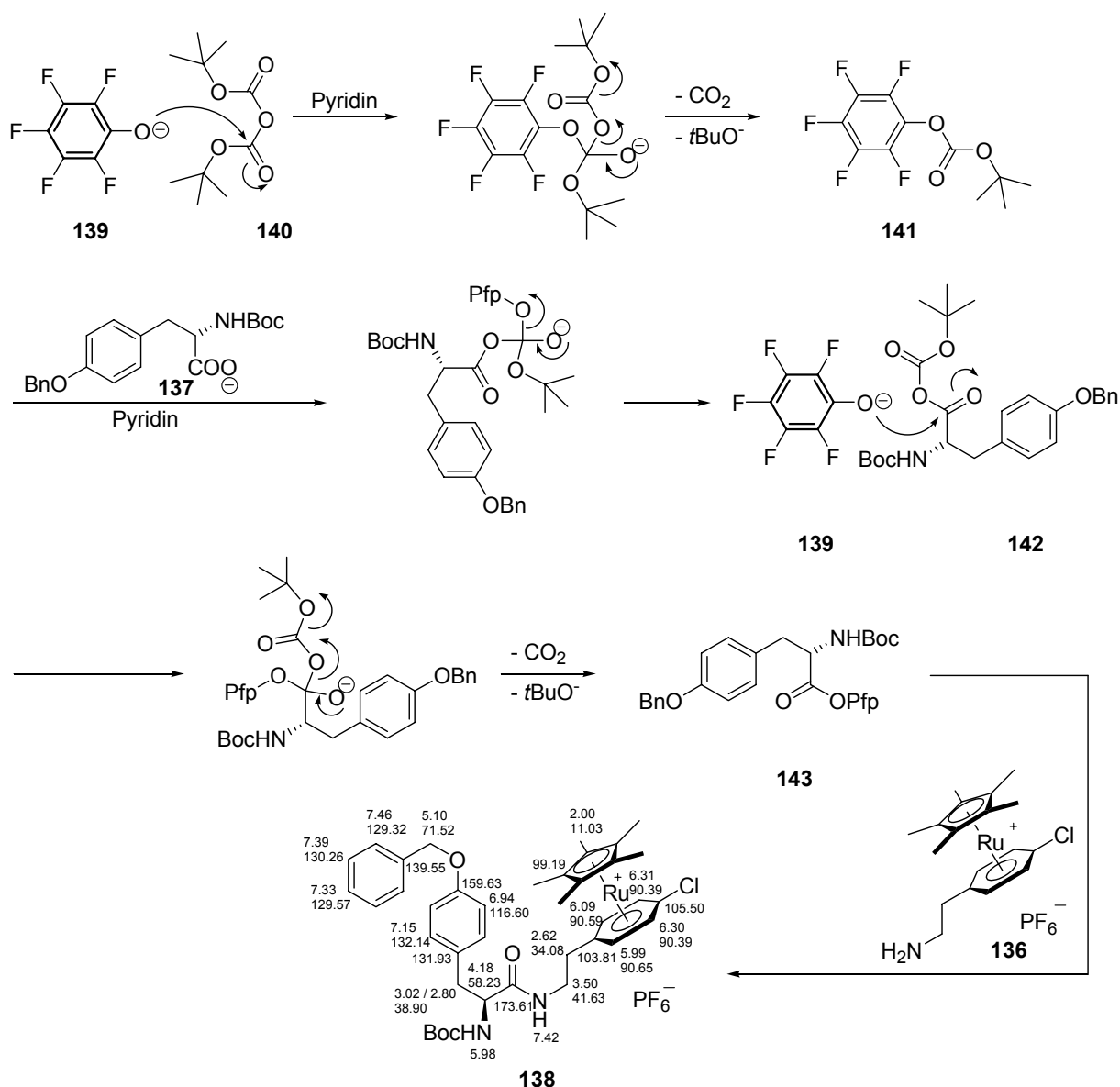


Abbildung 28: Bereich der Metall-komplexierten und freien aromatischen Protonen der ^1H -NMR-Spektren von (a) Boc-geschütztem Amin **109** und (b) Dipeptoid **138** in $[\text{D}_6]$ Aceton bei 400 MHz.

Die Synthese des aktivierten Esters **143** verläuft über die Bildung des reaktiven Carbonats **141**.¹⁷⁹ Der weitere Mechanismus ist in der Literatur unklar. Einen Vorschlag dazu liefert Schema 17. Das Carbonat **141** wird möglicherweise vom Carbonsäureanion **137** nukleophil angegriffen, um das wahrscheinlich instabile Intermediat **142** zu bilden.

Dieses kann vom Phenolat **139** nukleophil abgefangen werden und liefert unter CO_2 - und Butanolat-Abspaltung den aktivierten Ester **143**.¹⁷⁹



Schema 17: Möglicher Mechanismus zur Bildung des aktivierten Pentafluorphenylesters **143** in Pyridin mit 1 Äquivalent Pentafluorphenol (**139**), 1 Äquivalent Boc₂O (**140**) und Boc-*N*-, Bn-*O*-geschütztem L-Tyrosin (**137**) (23 °C, 4 h); nachfolgende Synthese des Dipeptoids **138** durch Zugabe des freienamins **136** (1 d, 23 °C, 1 d, 50 °C, 75 %); mit ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen chemischen Verschiebungen (400 bzw. 100 MHz in [D₆]Aceton).

Ein leichter Überschuss von Boc₂O (**140**) führt in Pyridin zum Boc-Schutz des Kupplungspartners (freies Amin **136**), und damit zu einem erheblichen Ausbeuteverlust. Die Kupplungsmethode ist hinsichtlich der leichten Aufreinigung des erzeugten Dipeptoids **138** empfehlenswert. Nachteil ist aber die Notwendigkeit der Einhaltung der exakten Stöchiometrie bei der Boc₂O-Zugabe.

Bei der Verwendung anderer Kupplungsreagenzien zur Synthese des Dipeptoids **138** zeigte sich, dass die Reinigung amidhaltiger Sandwichkomplexe an Aminopropyl-funktionalisiertem Kieselgel problematisch ist.⁸² Daher wurde es nötig, zunächst ein neues Chromatographie-Verfahren zu entwickeln, bevor weitere Verlängerungsschritte am Dipeptoid **138** durchgeführt werden konnten.

2.2 Chromatographie von Cp*Ru-Sandwichkomplexen

2.2.1 Grenzen von Aminopropyl- und Möglichkeiten von *n*-Propylbenzolsulfonsäure-funktionalisiertem Kieselgel

Überraschenderweise wird in der Literatur relativ wenig über die Chromatographie von geladenen Ruthenium-Sandwichkomplexen berichtet, obwohl $[\text{Cp}^{(*)}\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexe in einer Vielzahl von Arbeiten zur Synthese peptidartiger Diarylether eingesetzt werden.^{129,131} An Kieselgel gelang es Uemura, kleine $[\text{CpRu}]^+$ -Sandwichkomplexe von dem $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]^+$ -Synthon abzutrennen.¹⁸⁰ Ebenfalls kleine Ruthenium-Sandwichkomplexe des Cp-Typs reinigte Kimura nach einem H/D-Austausch-Experiment an Kieselgel.¹⁸¹ Sheldrick bediente sich der Größenausschluss-Chromatographie zur Trennung von Bis(aren)ruthenium(II)-Sandwichkomplexen von L-Tyrosin und L-Tryptophan-Derivaten.¹⁸² Eine Reversed Phase (RP) HPLC-Trennung kann man bei Grotjahn in einer Studie zur nachträglichen Peptidmarkierung mit Rutheniumfragmenten finden.¹⁸³ Alle genannten Methoden werden nie zur Trennung von Sandwichkomplexen untereinander benutzt. Sie wurden nie bei mehrstufigen, organischen Synthesen mit Ru-markierten Intermediaten verwendet.

Ein Durchbruch bei der chromatographischen Reinigung von geladenen Sandwichkomplexen des Cp-Typs gelang Leone-Stumpf mit der Einführung von Aminopropyl-funktionalisiertem Kieselgel zur Trennung $[\text{CpRu}]^+$ -komplexierter Bastadin Vorstufen.⁸² Mit *i*PrOH/CH₃CN –Lösungsmittelmischungen gelang es, markierte Diarylether und sogar Tripeptide von den Ru-haltigen Vorstufen und zum Teil voneinander zu trennen. Die stufenweise Synthese größerer Peptide aus bereits markierten Bausteinen schien greifbar nahe, auch wegen der Möglichkeit, den Reaktionsfortschritt auf Dünnschichtchromatographie-Platten des selben Materials zu verfolgen.⁸²

Die Anwendbarkeit dieser effektiven Reinigungsmöglichkeit für geladene $[\text{CpRu}]^+$ -Sandwichkomplexe auf $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexe konnte erfolgreich gezeigt werden.¹³³ Auch komplexierte Diarylether konnten mit guten Ergebnissen von ihren Vorstufen abgetrennt werden. Aminopropyl-funktionalisiertes Kieselgel trägt außerdem in hohem Maß zur effektiven Reinigung der $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexe aus dem einstufigen Zugang bei (vgl. II.1). Bei der Reinigung amidhaltiger Sandwichkomplexe traten allerdings Probleme auf. Es galt deshalb, ein neues Reinigungsprotokoll für $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexe zu entwickeln.

Kieselgel führt mit unterschiedlichsten Lösungsmittelmischungen zu erheblichen Ausbeuteverlusten (bis zu 75 %), bei schlechten Trennleistungen. An RP-Kieselgel konnten keine Bedingungen zur Trennung gefunden werden.

Die Größenausschluss-Chromatographie an Sephadex LH-20 mit MeOH ermöglichte die präparative Trennung des Dipeptoids **138** von seinem Vorläufer **136**. Das effektive Trennen an Sephadex LH-20 gestaltet sich ohne UV-Detektor aber schwierig bis unmöglich. Dazu kommt die sehr lange Trennzeit. Effektive Trennungen konnten nur bei Säulenlaufzeiten von vier bis sechs Tagen (2 m Säulenlänge, 10 cm Durchmesser) erzielt werden.

Die Kombination von Adsorptions- und Ionenaustauscheigenschaften erbrachte dagegen schon bei Cp-Derivaten gute Ergebnisse.⁸² Deshalb schienen stationäre Phasen, die die ionischen Eigenschaften der polaren Ruthenium-Sandwichkomplexe nutzen, prinzipiell geeignet.

Die untersuchten Ionenaustauscher lassen sich aufgrund ihres Polymeren Gerüsts in zwei Kategorien einteilen: Polystyrol-Divinylbenzol-Copolymere und Kieselgelbasierte Phasen. Tabelle 5 gibt eine Übersicht der verwendeten stationären Phasen.

Tabelle 5: getestete stationäre Phasen zur Trennung von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen; [a] bezogen von Macherey-Nagel®; [b] bezogen von Sigma-Aldrich®; [c] Struktur wird vom Hersteller nicht angegeben; [d] durch 1 N NaOH in die Na^+ -Form überführt; [e] durch 1 N HCl in der Chlorid-Form überführt; [f] Beladung wird vom Hersteller nicht angegeben.

Rückgrad	Austauscherfunktion	
Polystyrol	PS-OH ⁻ , ^[a,c,e,f] starker Anionentauscher	PS-H ⁺ , ^[a,c,d,f] starker Kationentauscher
		Amberlyst 15, ^[b,d] stark saurer Kationentauscher, 4.7 mÄq/g
	Chelex 100, ^[b,d] schwach saurer Anionentauscher; Kationentauscher durch Chelateffekt, ¹⁸⁴ 0.6 mÄq/g	
Kieselgel	Chromabond SB, ^[a,e] stark basischer Anionentauscher, 0.6 mÄq/g	Chromabond SA, ^[a,d] stark saurer Kationentauscher, 0.9 mÄq/g
	Chromabond DMA, ^[a,f] schwacher Anionentauscher	

Zu Trennungsversuchen wurde in allen Fällen die Rohproduktmischung der Synthese des Dipeptoids **138** in der PF_6^- -Form verwendet. Die getesteten Anionenaustauscher (Chromabond DMA, SB und PSOH^-) sollten weniger nukleophil als Aminopropyl-funktionalisiertes Kieselgel sein. Nukleophile Substitutionen/Additionen, die möglicherweise Einfluss auf die beschriebene Zersetzung der Peptoidkomplexe nehmen könnten, sollten so vermieden werden. Die Zersetzung des Dipeptoids **138** konnte nach Reinigung an den drei Anionentauschern nicht beobachtet werden. Identifizierbare Immobilisierungen traten an den genannten stationären Phasen aber auch nicht auf. Während **138** am amphoteren Ionenaustauscher Chelex 100 (Aminodiessigsäure-funktionalisiertes Polystyrol hat sich bei der Immobilisierung von Kupferkomplexen¹⁸⁵ bewährt) in MeOH keine Retention erfährt, wird der Komplex an den starken Kationentauschern PS-H^+ und Amberlyst 15 in MeOH immobilisiert. Die Elution gelingt mit 1 N HCl.

Die Immobilisierung der Ruthenium-Sandwichkationen ist auch an Chromabond SA möglich. Der *n*-Propylbenzolsulfonsäure-haltige Kationentauscher wird vorwiegend zur Trennung anorganischer Kationen verwendet.¹⁸⁶ Im Gegensatz zu den Polystyrol-basierten Kationentauschern gelingt hier neben einfacher Elution *auch* die Trennung verschiedener Kationen. Die Selektivität eines Kationenaustauscher-Harzes ist nach Klingenberg stark abhängig von der Struktur der Austauscher-Funktionalität, deren Distanz vom Harz, sowie von der Kapazität des Tauschers. Die Verringerung der unspezifischen Wechselwirkungen (niedrigere Kapazität) steigert den Chromatographieeffekt dramatisch.¹⁸⁷

Das Dipeptoid **138** wurde zunächst mit 1 N HCl eluiert, was zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe führte. Deshalb wurden verschiedene Ionenpaare getestet, darunter NaCl, NaPF₆ und Na-Acetat. Es zeigte sich, dass Na-Acetat in MeOH die besten Elutions- und Trennungseigenschaften besitzt und zudem den Erhalt säurelabiler Schutzgruppen garantiert.

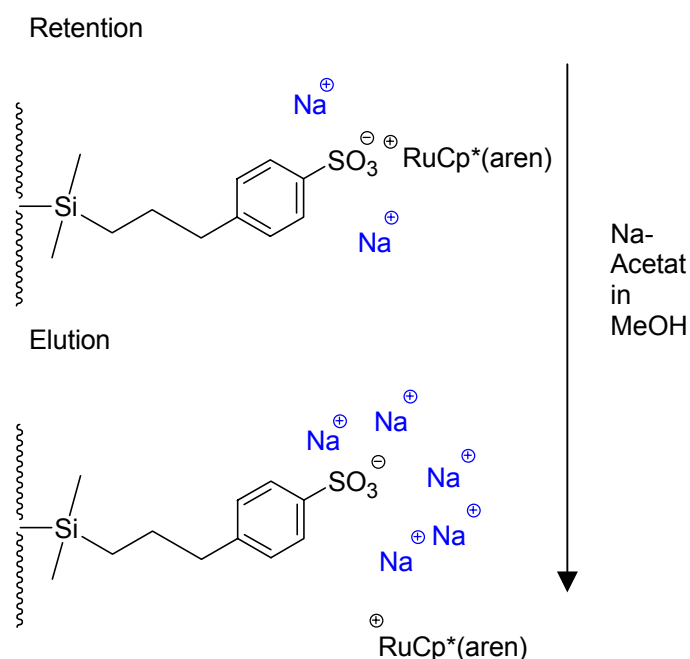


Abbildung 29: Retention und Elution von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen an Chromabond SA mit Na-Acetat in MeOH.

Die nachträgliche Abtrennung der Ruthenium-Sandwichkomplexe vom Na-Acetat-Überschuß aus der Chromatographie gelingt sehr leicht. $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexe sind als Acetate sehr gut in Wasser löslich. Die Zugabe von

äquimolaren Mengen NaPF_6 zur wässrigen Lösung fällt die Sandwichkomplexe als PF_6^- -Salze. Diese kann man einerseits durch Filtration abtrennen, oder aber mit CH_2Cl_2 extrahieren. Diese Variante hat sich bewährt, da der Ausbeuteverlust bei der Abtrennung von Na-Acetat am geringsten ist.

Die Immobilisierung der Produktkationen aus einer Rohproduktmischung an einem Kationenaustauscher führt zu einem weiteren prinzipiellen Trennungseffekt, der Festphasenextraktion genannt wird.¹⁸⁸ Alle unpolaren und anionischen Edukte oder Nebenprodukte werden mit dem polaren Lösungsmittel MeOH ohne Retention eluiert. Nach dieser „Filtration“ können die verschiedenen Kationen durch unterschiedliche Ionenstärke des Eluenten nacheinander eluiert werden. Kommt wie im Fall von Chromabond SA ein zusätzlicher Adsorptionseffekt durch das Kieselgel-Rückgrad und die unpolaren Wechselwirkungen durch den Aromaten der Benzolsulfonsäure hinzu, können je nach Ionengröße und Ladungszustand unterschiedlichste Kombinationen von Retentionswechselwirkungen genutzt werden. Die klassische Glassäulentrennung mit Chromabond SA ist zwar möglich, allerdings muss das Retentionsverhalten durch vorherige analytische HPLC-Experimente abgeschätzt werden. Die Produktfraktionen müssen nach der Glassäulen-Chromatographie aufwendig einzeln mit Hilfe der HPLC analysiert werden, da keine DC-Karten zur Verfügung stehen.

2.2.2 Standard-Gradient zur Analyse von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexen an Nucleosil 100-5 SA

Zur Umsatzkontrolle der Reaktionen mit Ruthenium-Sandwichkationen, wie auch zur Analyse der Glassäulen-Chromatographie-Fraktionen wurde ein Standard Na-Acetat-Gradient (in MeOH) für die analytische HPLC entwickelt. Im Gegensatz zur Adsorptions-Chromatographie hat man bei der Ionenaustausch-Chromatographie drei frei veränderliche Parameter für die mobile Phase um die Trennung zu beeinflussen: die Art des Puffers, die Ionenstärke und den pH-Wert.¹⁸⁸

Die Art des Puffers und des pH-Werts wurden unter II.2.2.1 festgelegt. Durch Verändern der Ionenstärke der mobilen Phase lässt sich die Konkurrenz von Lösungsmitteln und Probenmolekülen um die funktionellen Ionengruppen am Trägermaterial beeinflussen. Zur vollständigen Elution auch der polarsten Ruthenium-Sandwichkationen erwies sich eine maximale Konzentration von 0.74

mol/L als ausreichend. Als optimale Konzentrationsänderung/Zeit zur Basislinientrennung der meisten Ruthenium-haltigen Kationen, beginnend bei reinem MeOH bis zur maximalen Na^+ -Konzentration von 0.74 mol/L, hat sich der Wert 0.0185 mol/L·min bewährt, was einer Gradientendauer von 40 min entspricht (Abb. 30).

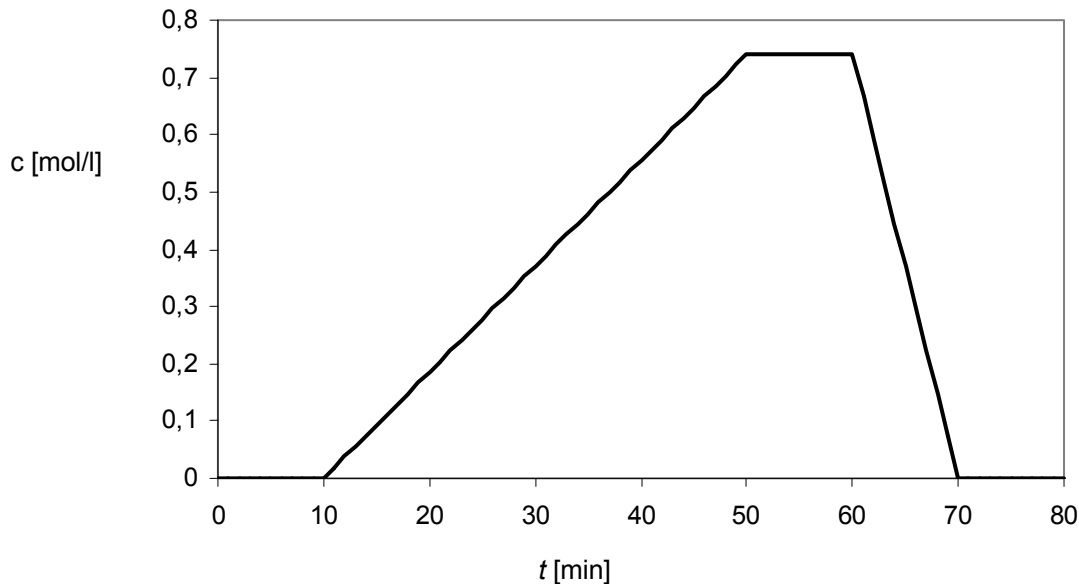


Abbildung 30: Standard-Gradient für die stationäre Phase: Macherey-Nagel EC 250/4 Nucleosil® 100-5 SA (Länge 25 cm, Durchmesser 0.4 cm, Korngröße 5 μm); mobile Phase: MeOH (10 min), dann Gradient MeOH nach MeOH/NaOAc·3H₂O (0.74 M) innerhalb von 40 min, dann MeOH/NaOAc 3 H₂O (0.74 M) für 10 min; dann Gradient MeOH/NaOAc·3H₂O (0.74 M) nach MeOH innerhalb von 10 min; dann MeOH 10 min.

Um das Zeitintervall des Ionengradienten eindeutig für den Nachweis der Kationen verwenden zu können, kann der Filtrationseffekt (vgl. II.2.2.1), der in reinem MeOH am *n*-Propylbenzolsulfonsäure-haltigen Kationentauscher auftritt, genutzt werden. Unter Berücksichtigung des Totvolumens der HPLC-Säule und eventueller Retentionen polarer, nicht-kationischer Substanzen wird dem Gradienten ein Zeitintervall, mit reinem MeOH, von zehn Minuten vorangestellt. Die Regeneration des Kationentauschers erfordert ausserdem weitere zehn Minuten Spülen mit 0.74 M Na-Acetat-Lösung in MeOH. Innerhalb der darauf folgenden zehn Minuten wird der Kationentauscher dann auf reines MeOH zurückgespült, und abschliessendes

zehnminütiges Spülen mit reinem MeOH gewährleistet gleiche Startbedingungen für den nächsten Lauf.

Die Bedingungen garantieren, dass unabhängig von der Vermischung mit möglichen unpolaren oder anionischen Edukten oder Nebenprodukten, Kationen selektiv und unabhängig von ihrem bei Applikation vorhandenen Anion im Zeitfenster zwischen zehn und 50 Minuten eluiert werden. Die Methode trennt das Dipeptoid **138** effektiv von seiner Vorstufe **136** ab. Weitere Beispiele für die Leistungsfähigkeit des erläuterten Trennverfahrens finden sich im Chromatographie-Anhang (II.6).

2.3 Synthese eines Tripeptoids

2.3.1 Das ambidente Verhalten des Tyramins

Segal entdeckte, dass $[\text{CpRu}]^+$ -komplexierte Diarylether durch den nukleophilen Angriff von Phenolaten an Ruthenium-Sandwichkomplexen von Chlorbenzolen leicht gebildet werden.²⁹ Pearson, Rich und Matassa haben diese Methode zur Synthese ihrer Ruthenium-freien Diarylether-Peptide verwendet.^{129,131} Die Substitutions-Reaktion mit einem ungeschützten ambidenten Nukleophil wie bspw. Tyramin selektiv zur Bildung des Diarylethers zu nutzen, gelang Leone-Stumpf mit den Synthesen $[\text{CpRu}]^+$ -komplexierter Bastadin 5-Vorstufen unter Verwendung der Base $\text{KO}t\text{Bu}/[18]\text{Krone-6}$.⁸¹

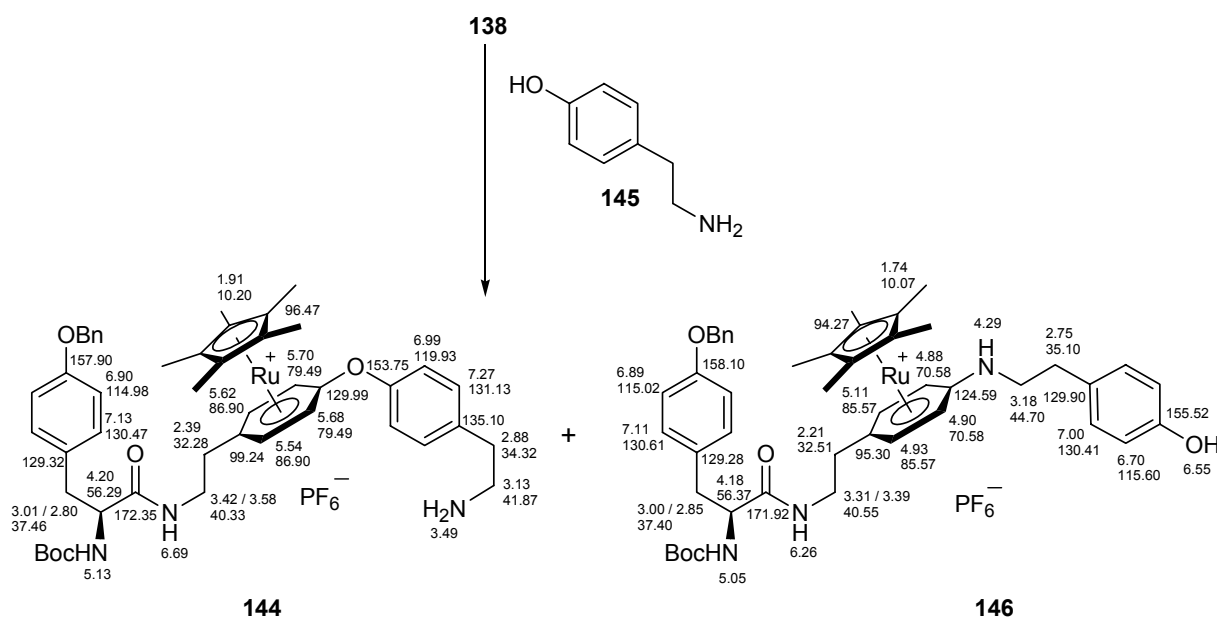
Wenn man im einfachsten Fall für Block 3 des Quadrupels Tyramin als ambidenten Nukleophil verwendet, müsste man gegebenenfalls eine Schutzgruppe für die Aminofunktion wählen. Beim Aufbau größerer Peptide neuartiger Architektur hätte das besonders an der festen Phase schwerwiegende Folgen für die Gesamtausbeuten. Deshalb wurde zunächst versucht, die Synthese des Tripeptoids **144** mit dem ungeschützten, ambidenten Nukleophil Tyramin (**145**) durchzuführen.

Man setzt bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung des Dipeptoids **138** mit einer Lösung des vorgebildeten Phenolats **145** 90 Minuten um und belässt diese Mischung weitere 90 Minuten bei $23\text{ }^\circ\text{C}$, um vollständigen Umsatz zu erzielen.

Das leistungsfähige Chromatographie-Protokoll ermöglicht die Isolierung und vollständige Charakterisierung des Nebenprodukts **146** des nukleophilen Angriffs von Tyramin (**145**) am Dipeptoid **138** (vgl. II.6). Das zum erwarteten Diarylether **144** regioisomere Tripeptoid **146** weist eine $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -komplexierte Alkylarylamin-

Teilstruktur auf. Es wird zu 26 % neben dem Hauptprodukt **144** (64 %) erhalten (Schema 18).

Ähnlich wie bei entsprechenden Sandwichkomplexen freier Phenole¹⁸⁹ könnte man annehmen, dass die verglichen mit dem Diarylether **144** ausgeprägte Hochfeld-Verschiebung der Signale der aromatischen Protonen der Sandwich-Teilstruktur von **146** die Bildung einer C=N Doppelbindung, sowie eine Koordination des Benzolrings zum Metall, die zwischen der η^5 -, bzw. η^6 -Form liegt, anzeigt.¹⁸⁹



Schema 18: Produktgemisch (**144** 64 %, **146** 26 %) des Umsatzes einer Lösung des Dipeptoids **138** in THF/MeCN (1:1) mit einer Lösung von vorgekühltem Tyramin (**145**) und KO^tBu, [18]Krone-6 in THF/MeCN (1:1); mit ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen chemischen Verschiebungen (600 (**144**), 400 (**146**), bzw. 100 (**144**, **146**) MHz in CD₂Cl₂).

Im ¹H-NMR-Spektrum ist jedoch bei $\delta = 4.29$ ppm ein durch COSY-, HSQC- und HMBC-Experimente eindeutig zuzuordnendes NH-Proton zu erkennen, welches eine η^6 -Koordination belegt. Das quartäre η^6 -Aryl-NH-Kohlenstoffatom erscheint bei 124.59 ppm, das des Diarylethers η^6 -Aryl-O bei 129.99 ppm. Den Vergleich mit der chemischen Verschiebung des η^6 -Aryl-Cl-Kohlenstoffatoms des Dipeptoids **138** mit 105.50 ppm kann man nutzen, um das Vorliegen des jeweiligen Substitutionstyps festzustellen.

Chromatographisch ist die Trennung der beiden Regioisomere ohne weiteres möglich (vgl. II.6). Die Synthese bedarf aber der Optimierung (Schutzgruppe oder

Unterdrückung des Aminoangriffs), da die Bildung solcher Nebenprodukte an der festen Phase bei wachsender Kettenlänge die Ausbeute verschlechtern würde.

2.3.2 TCP-geschütztes Tyramin als Sauerstoff-Nukleophil

Eine für die Synthese geeignete Amino-Schutzgruppe muss orthogonal zur Boc-Schutzgruppe abspaltbar sein und zusätzlich die basischen Bedingungen der Diarylether-Bildung tolerieren. Auf dem Gebiet der Synthese von Aminoglykosiden stellen sich ähnliche Herausforderungen, und man erzielte gute Ergebnisse bei Verwendung der Tetrachlorphthaloyl-Schutzgruppe (TCP).¹⁹⁰ Die Hydrolyse von Phthalimiden, säure- oder basenkatalysiert, ist normalerweise ein sehr langsamer Prozess.¹⁰³ Deshalb wurden andere Methoden der Abspaltung entwickelt, unter denen die Hydrazinolyse nach der Ing-Manske-Prozedur sehr populär ist.¹⁹¹ Andere Bedingungen der Phthaloyl-Abspaltung (Phth) verwenden bspw. Hydroxylamin mit NaOMe/MeOH, oder Butylamin in MeOH unter Rückflussbedingungen, bzw. Natriumborhydrid in *i*PrOH/H₂O bei 25 °C, gefolgt von Behandlung mit Essigsäure bei 80 °C.¹⁹² Die Abspaltung von Phthalimiden durch Amine ist ein reversibler, zweistufiger Prozess, der intermediär über Phthamide verläuft, die dann im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu den freien Aminen weiterreagieren.¹⁹²

Im Vergleich mit der unsubstituierten Phth-Schutzgruppe (Ing-Manske-Protokoll, Hydrazinhydrat in EtOH, 25 °C, 12 Stunden, oder unter Rückflussbedingungen zwei Stunden) ist die TCP-Schutzgruppe leichter abspaltbar. Die Abspaltung an der festen Phase ist zudem möglich (Hydrazin/DMF, 35 °C, 30 Minuten).¹⁹²

Die Bedingungen der [Cp*Ru]⁺-vermittelten Diaryletherkupplung mit KO^tBu, [18]Krone-6 in THF/MeCN (1:1, 90 Minuten bei -78 °C) sollten andererseits so mild sein, dass die TCP-Schutzgruppe erhalten bleibt. Im Idealfall wird die Schutzgruppe aber beim Erwärmen auf Raumtemperatur nach der Kupplung abgespalten.

Die Einführung der Pht-Schutzgruppe ist einstufig direkt aus dem Anhydrid unter Zusatz von NEt₃ in Toluol unter Rückfluss am Wasserabscheider möglich.¹⁹³ Die Synthese des TCP-geschützten Tyramins **147** gelingt unter Adaption der Bedingungen ebenfalls direkt aus dem Anhydrid. Man erhält das geschützte Tyramin **147** nach 12 Stunden in einer Ausbeute von 86 %, wobei in CHCl₃ unter Rückfluss ohne Wasserabscheider gearbeitet wurde.

Zur Synthese des TCP-geschützten Tripeptoids **148** setzt man das Dipeptoid **138** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit KO^tBu und $[18]\text{Krone-6}$ in THF/MeCN (1:1) zwei Minuten um und versetzt dann mit TCP-Tyramin, rührt 90 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, um dann auf $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu erwärmen.

Das analytische HPL-Chromatogramm zeigt nur Spuren an Produkten. Das Massenspektrum (ESI+) der Rohproduktmischung ist in Abbildung 31 zu sehen.

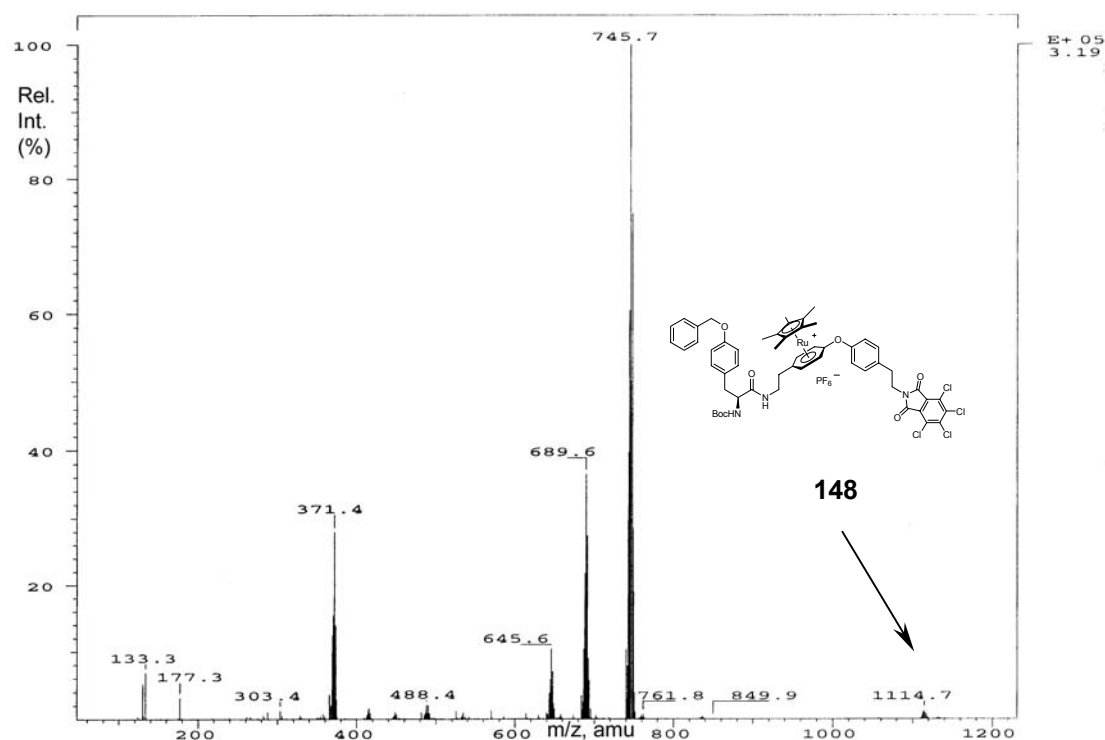


Abbildung 31: Massenspektrum (ESI+) der Rohproduktmischung der Synthese des TCP-geschützten Tripeptoids **148**.

Man erkennt neben dem Molekülionenpeak des Dipeptoids **138** (m/z , 745) mit einer Intensität von 100 % den Molekülionenpeak des gewünschten TCP-Tripeptoids **148** (m/z , 1114) als Spur. Eine HRESIMS-Analyse bestätigt mit $[M^+] = 1114.1904$ die berechnete, exakte Molekularmasse $M_{\text{ber.}} = 1114.1843$ der Summenformel $\text{C}_{55}\text{H}_{56}^{35}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_7^{102}\text{Ru}$. Die Vorbildung des Phenolats bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde in diesem Experiment unterlassen, um die TCP-Schutzgruppe nicht vorzeitig abzuspalten. Für die Bildung des Produkts in solch geringer Menge gibt es zwei mögliche Erklärungen. Entweder ist die Deprotonierung des TCP-Tyramins bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehemmt oder **147** ist durch den TCP-Schutz nicht mehr in der Lage, die nukleophile Substitution effektiv einzugehen.

2.3.3 Unterdrückung des Angriffs durch das Amin mittels Variation der Reaktionsbedingungen

Die Schwierigkeiten bei der Synthese des TCP-geschützten Tripeptoids **148** ließen es sinnvoll erscheinen, das Produktverhältnis **144** zu **146** zu optimieren, da die Ausbeuterelation **144** zu **146** (3 zu 1) klar zeigt, dass der Phenolatangriff bevorzugt ist. Der Weg ohne Schutzgruppe spart außerdem zwei Syntheseschritte.

Durch wiederholte Experimente bei verschiedenen Reaktions- und Aufarbeitungs-Temperaturen sowie -Zeiten konnten gezeigt werden, dass der Angriff der freien Aminogruppe des ambidenten Nukleophils Tyramin (**145**) am Dipeptoid **138** bei -78 °C und der Reaktionsdauer von 90 Minuten vollständig unterdrückt werden kann, wenn danach schnell bei 23 °C aufgearbeitet wird. Der Überschuß an Amin beträgt idealerweise 1.1 Äquivalente. Längeres Belassen der Reaktionsmischung bei 23 °C führt zu einem Anteil an Alkyl-Arylamin-Nebenprodukt **146** von bis zu 50 %. Auf diese Weise kann Block 3 des ersten Quadrupels effektiv eingeführt werden.

2.4 Synthese eines Tetrapeptoids

Zur Darstellung der vollständigen Startsequenz der beschriebenen Oligomere muss mit der Einführung des zweiten metallmarkierten Bausteins (Block 4) wieder eine Amidbindung gebildet werden. Einfachstes Beispiel für Block 4 ist $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -komplexiertes Boc-*N-p*-Cl-*D,L*-Phe.

Die Synthese der Amidbindung wurde zunächst nach der Pentafluorphenylester-Methode (Pfp) versucht. Da hier ein im Vergleich zur ersten Amidbindung (zwischen Block 1 und 2) gegenläufiges Amid etabliert werden soll, muss der Ruthenium-Baustein (Block 4) in Form des aktivierten Esters vorliegen. Die Komplexierung der freien Boc-*N*-Aminosäure *p*-Cl-*D,L*-Phe gelingt schlecht (vgl. II.1.2) und zur Zeit der Syntheseversuche des Pfp-Esters war die Verseifung der Methyl- und Ethylester des $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -komplexierten Boc-*N-p*-Cl-*D,L*-Phe noch nicht entwickelt (vgl. II.2.4.1). Deshalb sollte der Sandwichkomplex des Pfp-Esters von Boc-*N-p*-Cl-*D,L*-Phe direkt über die einstufige Synthese erhalten werden. Dabei wurde vorausgesetzt, dass der Pentafluorphenyl-Teil durch die elektronenziehenden Substituenten bei der Komplexierung gegenüber dem Aminosäure-Aromaten benachteiligt ist. Man erwartete ausschliesslich das am Aminosäure-Aromaten markierte Produkt.

Die Synthese des unkomplexierten Pfp-Esters **149** erfolgte mit Boc-*N-p*-Cl-D,L-Phe (**121**), DCC und Pentafluorphenol und lieferte die gewünschte Verbindung in 78 % Ausbeute.¹²⁵ Die Synthese des [Cp*Ru]⁺-komplexierten, aktivierten Esters **150** nach dem Einstufenverfahren gelang nicht. Nach wie vor unklar ist, ob die Synthese oder die Aufreinigung (Ionenaustauschchromatographie, nach II.2.2 war noch nicht entwickelt; Aminopropylkieselgel ist wahrscheinlich in der Lage, mit dem aktivierten Ester zu reagieren) zu einer komplexen Produktmischung führt.

Der Zugang zu aktivierten Pfp-Estern [Cp*Ru]⁺-komplexierter Boc-*N*-Aminosäuren ist evtl. über das gemischte Carbonat **141** möglich (vgl. Schema 17). Es war aber zu diesem Zeitpunkt unmöglich, stöchiometrisch richtig einsetzbare, hochgereinigte Mengen der freien Säure **108** chromatographisch zu erhalten. Aus diesen Gründen wurde für die Synthese der zweiten Amidbindung das bewährte Verfahren mit den Kupplungsreagenzien HOBt/EDCI verwendet (II.2.4.2).¹⁷⁸

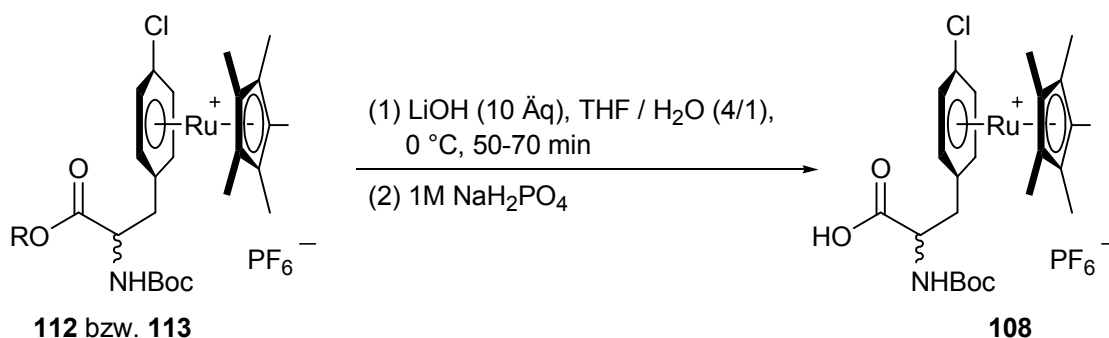
2.4.1 Verseifung der Methyl- und Ethylester [Cp*Ru]⁺-komplexierter Boc-*N*-Aminosäuren mit aktivierten Chlorsubstituenten

Da die [Cp*Ru]⁺-Komplexierung der freien Boc-*N*-Aminosäure *p*-Cl-D,L-Phe nur schlecht gelingt (vgl. II.1.2), musste der Umweg über die Esterschutzgruppen und deren nachfolgende Verseifung gewählt werden, um zu freien Säurefunktionen zu gelangen.

Die Verseifung von Methyl- und Ethylestern kann sowohl sauer als auch basisch erfolgen, wobei die basische Verseifung den Vorteil der irreversiblen Bildung der Säureanionen hat.¹⁰³ Die basische Verseifung in Gegenwart aktivierter Halogensubstituenten am [Cp*Ru]⁺-komplexierten Aromaten birgt aber die Gefahr der nukleophilen Substitution des Chlorids durch Hydroxid. Die saure Verseifung des Ethylesters **112** mit 2 N HCl in CH₂Cl₂ (23 °C, 24 h) liefert keine freie Säure. Milde Bedingungen verspricht die Verseifung mit LiOH in THF/H₂O (4/1). In der Naturstoffsynthese wurde sie z. B. erfolgreich von Paquette für die chemoselektive Verseifung sensibler Carbonsäureester bei der Synthese von Sanglifehrin A verwendet.²³⁰

Auch im Fall der Methyl- und Ethylester **113** und **112** ist die Verseifung zur freien Säure **108** mit LiOH in THF/H₂O (4/1) chemoselektiv und effektiv (100 %). Der Chlorsubstituent wird bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C innerhalb von 50 bis 70

Minuten mit nachfolgender Neutralisation durch 1.0 M NaH_2PO_4 -Lösung (bei 0 °C) nicht substituiert. Man setzt LiOH im zehnfachen Überschuss ein.

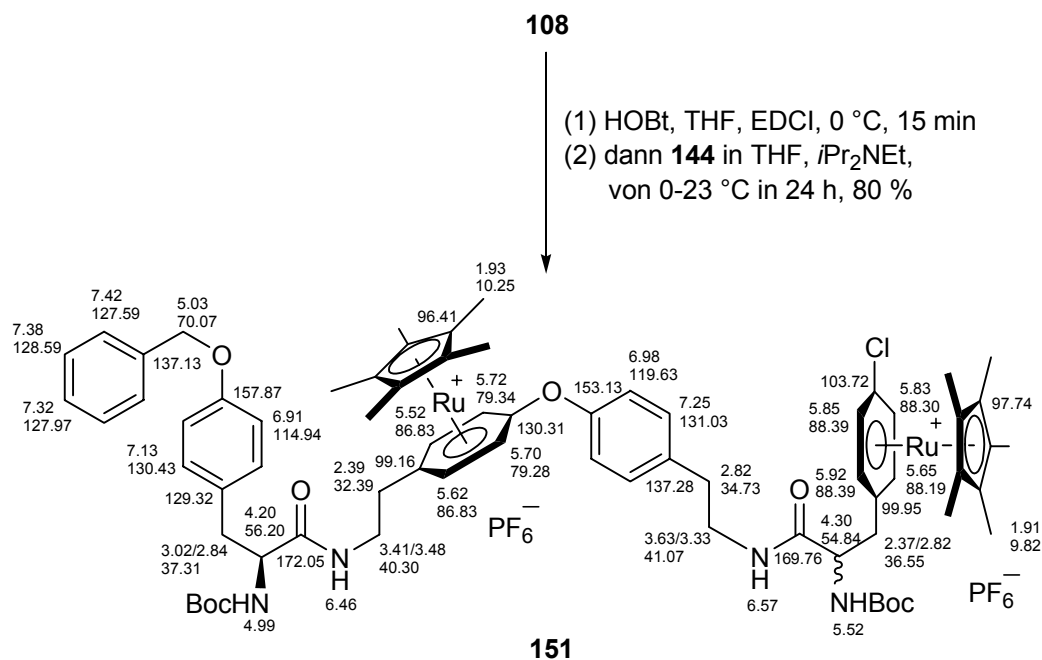


Schema 19: Verseifung der Ester (R = Me (**113**), bzw. Et (**112**)) zur freien Säure **108**, durch LiOH in THF/ H_2O (4/1) bei 0 °C.

Wird die Verseifung bei Raumtemperatur durchgeführt, so tritt bereits Substitution des Chlorids durch Hydroxid ein. Auch erheblich längere Reaktionszeiten (120 Minuten) oder die Zugabe von NaH_2PO_4 nach Erwärmen auf 23 °C führen zur Substitution. Die Reaktion ist im beschriebenen Rahmen aber durchaus für Multigramm-Ansätze geeignet. So wurden durch Verseifung des Methylesters **113** 7.8 g der freien Säure **108** in einem Schritt erzeugt.

2.4.2 Kupplung der freien Säure **108** mit Tripeptoid **144**

Durch das beschriebene Chromatographie-Protokoll (siehe II.2) wird die Reinigung des Tripeptoids **144** in größerer Menge möglich. Die effektive Verseifung der Ester **112** oder **113** liefert den zweiten metallmarkierten Baustein (Block 4) in ausreichender Menge und Qualität. Das Amidbildungs-Verfahren mit den Kupplungsreagenzien HOBt/EDCI ist für Ruthenium-Komplexe schon erfolgreich angewendet worden.⁸¹ Schema 20 zeigt die erfolgreiche Synthese des zweifach $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -markierten Diaryletherpeptoids **151** in einer Ausbeute von 80 %.



Schema 20: Synthese des doppelt Ruthenium-markierten Tetrapeptoids **151** nach dem HOBt/EDCI-Protokoll, mit ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen chemischen Verschiebungen (600 bzw. 150 MHz in CD₂Cl₂).

Leicht lässt sich nach der Reaktion der wasserlösliche Harnstoff durch Ausschütteln der Produktmischung mit H₂O/CH₂Cl₂ abtrennen. Nach intensiver HPLC-Reinigung kann man das in Abbildung 32 gezeigte ¹H-NMR-Spektrum der Diastereomerenmischung von **151** erhalten. Wie beim Dipeptoid **138** und den Tripeptoiden **144** und **146** konnten die Resonanzsignale der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren durch 2D-NMR-Spektroskopie eindeutig zugeordnet werden (Schema 20). Auffällig ist der Bereich der chemischen Verschiebung der freien (6.90 bis 7.45 ppm) und der komplexierten Aromatensignale (5.45 bis 5.95 ppm). Die Verschiebungen in Richtung des höheren Feldes durch das Metallfragment können zwischen 0.3-1.2 ppm für Protonen und bis zu 40 ppm für Kohlenstoffatome betragen. Der modulare Zuwachs der Oligomere lässt sich am Integralverhältnis dieser Bereiche zueinander sehr schön und schnell erkennen. Darüber hinaus kann die erfolgreiche Amidsynthese durch das Resonanzsignal eines zweiten α-H des metallmarkierten Bausteins **108** mit 4.30 ppm neben dem bereits vorhandenen mit 4.20 ppm überprüft werden. Sogar die großen Singulets der beiden Cp*-, „Kappen“ zeigen

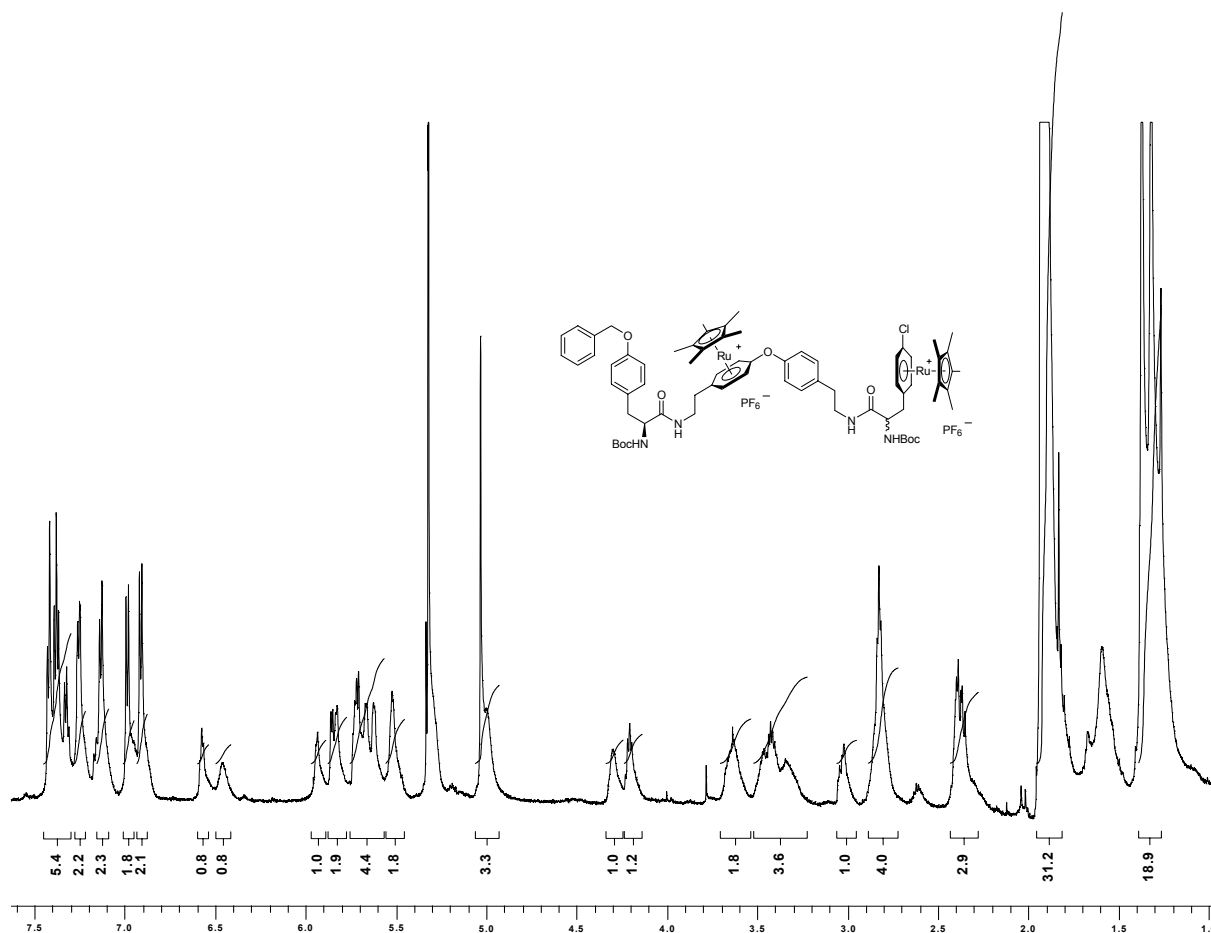


Abbildung 32: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Tetrapeptoids **151** in CD_2Cl_2 bei 600 MHz.

mit 1.91 und 1.93 ppm unterschiedliche chemische Verschiebungen. Diese Signale können den Blöcken 2 und 4 nicht zugeordnet werden. Auch die Boc-Schutzgruppen mit den Verschiebungen 1.32 und 1.37 ppm sind nicht eindeutig zuzuordnen. Die Methylenprotonen der beiden Diastereomere mit ihren unterschiedlichen chemischen Verschiebungen gestalten das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in dem Bereich zwischen 2.37 und 3.63 ppm relativ unübersichtlich. Die Signale lassen sich aber mit Hilfe von $^1\text{H}, ^1\text{H-COSY}$ -, $^1\text{H}, ^{13}\text{C-HSQC}$ - und $^1\text{H}, ^{13}\text{C-HMBC}$ -Spektren zuordnen. Im ^{13}C -Spektrum kann man den zweiten metallmarkierten Baustein **108** (Block 4) leicht durch das chlorierte Kohlenstoffatom bei 103.72 ppm erkennen. Das Sauerstoff-substituierte Kohlenstoffatom des Blocks 2 erscheint bei 130.31 ppm.

Alle gereinigten Zwischenstufen der modularen Synthese des ersten Quadrupels sind an Luft und Wasser stabil. Durch die erfolgreiche Synthese des Tetrapeptoids **151** wurde die Grundlage geschaffen, über repetitive Schritte dieses leistungsfähigen Synthese- und Chromatographie-Protokolls höhere Oligomere gleicher Bauart zu

erzeugen. Der Ansatz erlaubt die Kontrolle der Häufigkeit und Position der [Cp*Ru]⁺-Markierungen.

3 Festphasen-gestützte Peptoid-Synthese

Es ist meist unvermeidlich, Zwischenprodukte während mehrstufiger Synthesen durch Kristallisation oder Chromatographie zu isolieren. Die Filtration ist die demgegenüber einfachste Möglichkeit, eine Substanz aus einer Lösung von Reagenzien und Nebenprodukten abzutrennen, die natürlich nur bei als Feststoff anfallenden Produkten möglich ist. Vor über 40 Jahren war diese Beschränkung für Merrifield der Hintergrund für die Entwicklung der Peptidsynthese an der festen Phase und ist grundsätzlich der Anlaß organische Moleküle an eine feste Phase geknüpft aufzubauen.^{194,195}

Als feste Phase dient ein Harzpartikel aus einem geeigneten Polymer, das passende Ankergruppen bzw. Linker trägt. Mit dem Linker wird der gewünschte Baustein verknüpft und man erhält ein System an dem chemische Reaktionen ausgeführt werden, zum Beispiel kann ein zweiter Baustein angefügt werden. Am Ende der Synthese spaltet man das gebildete Molekül vom Linker ab. Dieses Vorgehen bietet gegenüber der Methode, der Chemie in Lösung, einige Vorteile:

- wesentlich vereinfachte Reaktionsführung, weil komplexe Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte durch einfaches Waschen des polymergebundenen Produktes am Ende jedes Reaktionsschrittes ersetzt werden.
- hohe Überschüsse der gelösten Reaktionspartner beeinflussen den Reaktionsverlauf thermodynamisch und kinetisch positiv – viele Reaktionen können bis nahe an den vollständigen Umsatz gebracht werden. Durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen müssen Nebenreaktionen wie Mehrfachsubstitution vermieden werden.
- die Automatisierung aller Arbeitsgänge auch bei mehrstufigen Synthesen kann durch die Festphasensynthese ermöglicht werden – eine Grundvoraussetzung für die multiple, parallele Synthese von Einzelverbindungen und für den Aufbau von Verbindungsbibliotheken.

- bei Reaktionen, die sowohl intra- als auch intermolekular erfolgen können, wie Zyklisierungen, oder Umsetzungen von Molekülen mit mehreren potentiellen Reaktionszentren, kann man bei polymergebundenen Edukten oft ein Verhalten wie bei Reaktionen in sehr stark verdünnten Lösungen („Pseudo-Verdünnung“) beobachten.¹⁹⁶

Das relativ neue Prinzip birgt aber auch Nachteile, die durch künftige Entwicklungen ausgeräumt werden sollten:

- zum Anbringen am festen Träger und zum abschließenden Ablösen der Produkte sind zusätzliche Reaktionsschritte erforderlich.
- die physikalischen und chemischen Eigenschaften der polymeren Träger und der verwendeten Linker schränken die Zahl der verwendbaren Reaktionen ein.
- die Charakterisierung der Polymere ist schwierig.

Bei der Durchführung mehrstufiger Synthesen an der festen Phase ist die Analytik der Zwischenprodukte eines der größten Probleme. Ein einfaches Dünnschichtchromatogramm zur Reaktionskontrolle ist bspw. nicht möglich.^{197,198}

Folgende Methoden stellen sich aus praktischer Sicht für den Laboralltag als geeignet dar: qualitative und quantitative Farbreaktionen, Titrations saurer oder basischer Gruppen, Infrarotspektroskopie, Verbrennungsanalyse, MAS-Gelphasen-NMR-Spektroskopie und ESI- bzw. MALDI-MS-Spektrometrie. Nur für wenige funktionelle Gruppen sind bisher Farbreaktionen, die teilweise durch Extinktionsmessung quantitativ ausgewertet werden können, entwickelt worden.^{199,}

^{200,201} Weit verbreitet ist die Ninhydrin-Reaktion, die bei der Peptidsynthese über den Acylierungsfortschritt durch Nachweis freier Aminofunktionen Auskunft gibt.^{202,203}

Besonders hohen analytischen Wert hat die IR-Spektroskopie harzgebundener Moleküle, wegen ihrer hohen Empfindlichkeit.^{197,204} Von Nachteil ist die

Beschränkung auf funktionelle Gruppen mit charakteristischen Absorptionsbanden.

Einen gewissen Unsicherheitsfaktor bringt dagegen die Verbrennungsanalyse mit sich.¹⁹⁷ Der Anteil der funktionellen Gruppen ist im Vergleich mit dem polymeren

Träger klein und außerdem sind nicht alle verbrennungsanalytisch fassbaren Heteroatome tatsächlich auch für Reagenzien erreichbar. Die MAS-Gelphasen-NMR-Spektroskopie hat sich zu einer leistungsfähigen Methode entwickelt, bei der im Vergleich zu gelösten Substanzen nur noch wenig verbreiterte Linien beobachtet

werden.¹⁹⁷ Vorteilhaft bei der MALDI-MS-Spektrometrie ist die hohe Empfindlichkeit. Für die Analyse genügt schon ein einzelnes Harzkorn. Nachteilig ist, dass die Moleküle vor der Analyse vom Harz abgespalten werden müssen.¹⁹⁷ Es besteht in jedem Fall einiger Bedarf an neuen leistungsfähigen Methoden zur schnellen Analytik harzgebundener Moleküle, um den Erfolg mehrstufiger Synthesen sicherer verfolgen zu können.²⁰⁵

3.1 Übertragung der unter II.2 entwickelten modularen Peptidsynthese auf festphasengestützte Prozesse

3.1.1 Synthese eines Dipeptoids

Das Protokoll der modularen Synthese Ruthenium-markierter Diarylether-Peptide in Lösung setzt die Möglichkeit der Synthese von Amidbindungen mit abwechselnder Laufrichtung voraus. Darüber hinaus muss es möglich sein, basische Bedingungen, einerseits bei den Diarylethersynthesen und andererseits bei den Verseifungsreaktionen der Ester, einzusetzen. Die klassische Festphasen-Peptidsynthese (SPPS) erlaubt keine Modifikationen am C-Terminus oder gar die Kopf-Schwanz-Zyklisierung von Peptiden, die noch am Harz gebunden sind.²⁰⁶ Zyklische Peptide zeichnen sich aber gerade durch ihre hohe Protease-Stabilität und Rezeptorselektivität aus.²⁰⁶ Ein festphasengestütztes Protokoll zur Synthese Ruthenium-markierter Diarylether Peptide in Anlehnung an II.2, sollte deshalb neben den genannten Grundanforderungen möglichst viel strukturellen Spielraum lassen.

In den frühen 90er Jahren wurde eine neue Strategie der SPPS entwickelt, die auf der Anknüpfung der Aminosäuren über ihre Seitenketten an das Harz beruht.²⁰⁶ Bis heute wurde diese Methode mit unterschiedlichen C-terminalen Schutzgruppen auf Asparagin- und Glutaminsäure, bzw. Lysin, Serin und Tyrosin mit der Boc-Strategie sowie auf Asparagin- und Glutaminsäure, bzw. Lysin und Tyrosin mit der Fmoc-Strategie angewendet.²⁰⁶ Die Seitenkettenanknüpfung von Aminosäuren an das Harz stellt mittlerweile ein wirksames Werkzeug zur Festphasensynthese von Zyklopeptiden dar.²⁰⁶

Die Anknüpfung von Tyrosin über die Phenolfunktion an ein Harz passt ideal zum unter II.2 entwickelten, modularen Synthesekonzept. Eine Benzylschutzgruppe verhindert in Lösung die nukleophile Konkurrenz der Phenolfunktion bei der

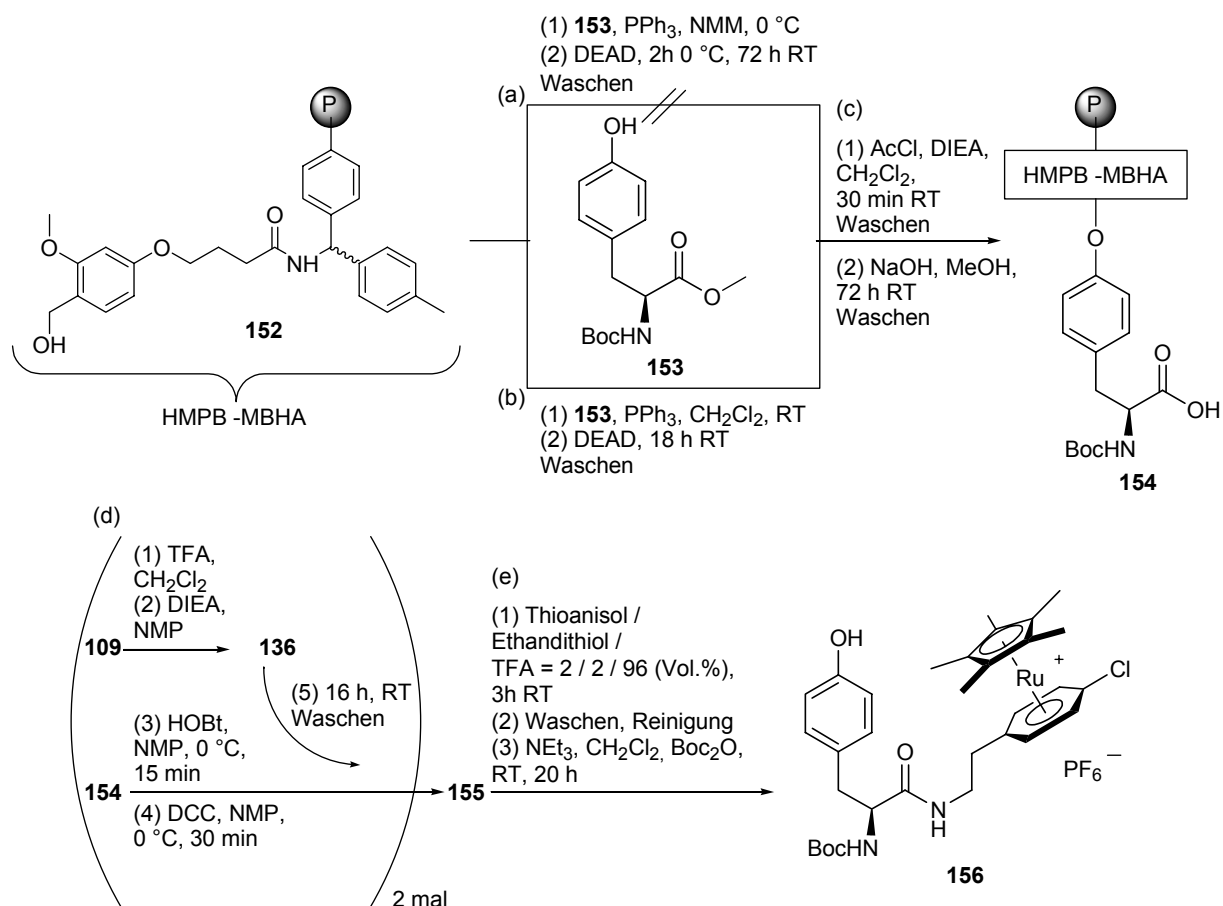
Diaryletherkupplung, sie steht dort aber auch stellvertretend für einen Linker zum Harz.

Das Protokoll der modularen Synthese Ruthenium-markierter Diarylether Peptide in Lösung kommt völlig ohne saure Reaktionsbedingungen aus (permanente Boc-*N*^α-Schutzgruppen). Deshalb kann ein säurelabiler Linker gewählt werden. Dies hat zwei Vorteile: der Prozess der Abspaltung kann mit konventionellen Säuren wie TFA durchgeführt werden, ist deshalb automatisierbar und in jeder Größenordnung durchführbar.¹⁶² Die Aminoschutzgruppen können außerdem bei sehr milden Abspaltungsbedingungen erhalten bleiben.^{207,208} Man könnte so Peptidfragmente erzeugen, die einerseits in der Peptidfragment-Kupplung zur Synthese größerer Peptide eingesetzt werden können und andererseits mit Hilfe der Diarylethersynthese zyklisierbar wären.²⁰⁷

Einige solcher Linker sind kommerziell erhältlich (Wang, Rink, SASRIN, HMBP, etc.^{207,208}) und deshalb bestens geeignet für den schnellen Zugang zur Entwicklung eines neuen Festphasenprotokolls.

Im Jahre 1999 untersuchte Beck-Sickinger die Seitenkettenanknüpfung von Fmoc-Tyrosinmethylester an Harze des Benzyl-Typs über die Mitsunobu-Reaktion.²⁰⁶ Es gelang, alle drei Harze der Studie (HMBP-MBHA, Wang, und SASRIN) über die Phenolfunktion mit dem geschützten Tyrosin zu verknüpfen. Deutliche Unterschiede ergaben sich aber im Maß der Beladung. So erhielt man mit 38.6 % für das HMPB-MBHA-Harz die beste und damit mehr als vierfache Beladung im Vergleich zu dem SASRIN-Harz (9.43 %). Das Wang-Harz ließ sich zu 24.0 % mit der Aminosäure beladen. Zusätzlich wurden gute Ergebnisse bei der Abspaltung vom HMPB-MBHA-Harz mit TFA und den Scavenger-Reagenzien Thioanisol und Thiocresol berichtet.²⁰⁶ Deshalb wurde untersucht, ob die modulare Synthese Ruthenium-markierter Diarylether-Peptide mit Hilfe eines HMPB-MBHA-Linkers an der festen Phase möglich ist. Block 1 wäre in diesem Fall ein Boc-*N*-geschützter Tyrosinmethylester, der über seine Phenolfunktion mit einer Mitsunobu-Reaktion an das Harz geknüpft werden soll. Danach können die gleichen Bausteine verwendet werden, wie in Lösung.

Das erste Etappenziel war die Synthese des Dipeptoids **156**. Schema 21 zeigt zwei unterschiedliche Wege zu **156**.



Schema 21: Mitsunobu-Reaktionen des geschützten Tyrosins **153** mit dem HMPB-MBHA-Harz **152**, PPh₃ und DEAD in verschiedenen Lösungsmitteln, (a) NMM und (b) CH₂Cl₂; (c) Capping mit AcCl und nachfolgende Verseifung des Methylesters mit NaOH; (d) Amidkupplung zwischen **136** und **154** mit HOBt/DCC; (e) Abspaltung vom Harz mit TFA, Reinigung und nachfolgender Boc-Schutz des freien Amins mit Boc₂O; Ausbeute 33 %.

Die Synthese erfolgt in einem speziell angefertigten, vakuumfähigen Glasgefäß mit Pore 4 Glasfilterfritte und KPG-Innenrührer. Es besteht durch ein angeblasenes Glasbecken die Möglichkeit der Außenkühlung.

Nach Richter und Gadek wurde bei der Mitsunobu-Reaktion der Phenolfunktion von Tyrosin mit Hydroxymethyl-Polystyrol die höchste Beladung erzielt, wenn *N*-Methylmorpholin (NMM) als Lösungsmittel eingesetzt wurde und die Aminosäure Boc-geschützt war.²⁰⁹

Im Fall des HMPB-MBHA-Harzes (Beladung 1.1 mmol/g) gelingt die Mitsunobu-Reaktion mit PPh₃ und DEAD mit NMM als Lösungsmittel (Weg (a)) aber nicht. Weg (b) in CH₂Cl₂ in Anlehnung an Beck-Sickinger²⁰⁶ liefert Tyrosin-beladenes Harz (**154**, Schema 21). Nachfolgende Acetylierung (c) mit AcCl soll in der weiteren Synthese

die nukleophile Konkurrenz der freien Hydroxymethylgruppen verhindern. Der festphasengebundene Tyrosinmethylester wird mit NaOH²⁰⁶ verseift, um die freie Säure für die Amidkupplung zur Verfügung zu stellen. Frisch Boc-entschütztes Amin **136** wird anschließend mit der HOBt/DCC-aktivierten Säure **154** zum Amid **155** umgesetzt. Ein Teil des gewaschenen Harzes wird zur Charakterisierung des Dipeptoids **156** den Bedingungen der Abspaltung mit TFA, Thioanisol und Ethandithiol unterzogen.²⁰⁶ Die freie Aminofunktion des Dipeptoids **157** wird aus Reinigungsgründen nachfolgend Boc-geschützt.

Nach Abspaltung vom Harz lässt sich durch analytische HPLC feststellen, dass mit Hilfe des Synthesewegs (a), keine Amidbindung zwischen [Cp*Ru]⁺-Amin **136** und immobilisiertem Tyrosin **154** gebildet wurde. Wahrscheinlich wurde bei der Mitsunobu-Reaktion mit NMM keine Anbindung des Tyrosins **153** erreicht, da über Weg (b) erfolgreich ein Dipeptoid **156** synthetisiert werden konnte. Bis auf die Bedingungen bei der Mitsunobu-Reaktion gab es keinen Unterschied in den Synthesewegen (a) und (b). Abbildung 33 zeigt vergleichend zwei analytische HPL-Chromatogramme des Dipeptoids direkt nach Abspaltung **157** und mit geschützter Aminofunktion **156** nach Behandlung mit Boc₂O. Die Abspaltung des Dipeptoids erfolgte zunächst nach Literaturbedingungen²⁰⁶ und nicht unter Erhalt der Boc-Schutzgruppen, um die Methode grundsätzlich zu etablieren. Die Reinigung des freienamins erwies sich allerdings als schwierig, deshalb wurde die Aminogruppe von **157** nachträglich wieder geschützt.

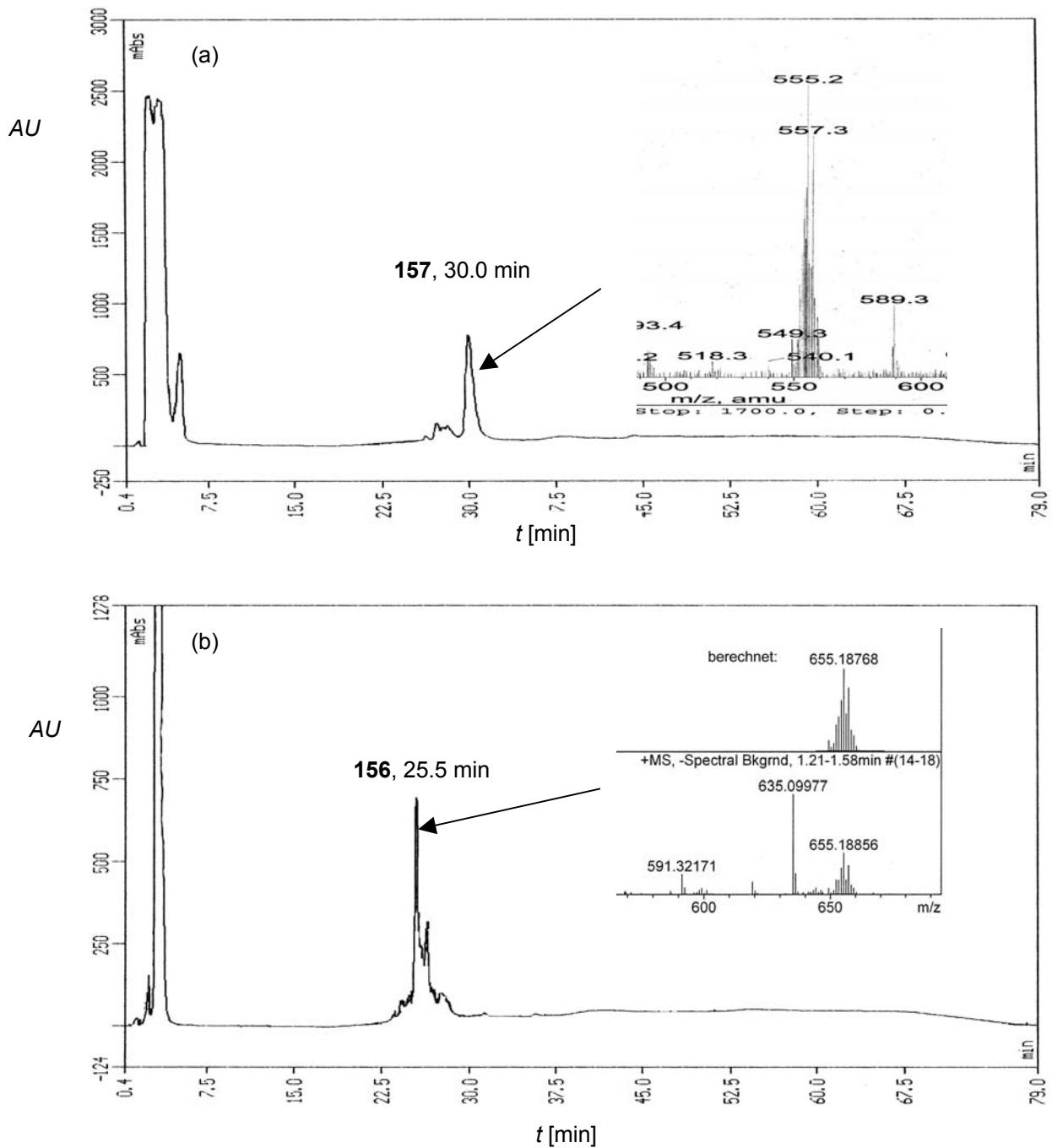


Abbildung 33: Elutionsprofile der rohen Produktmischung (a) Dipeptoid **157** nach Abspaltung vom Harz und (b) **156** nach Boc-Schutz mit Boc_2O ; Ausschnitte aus Massenspektren (ESI+) von (a) **157** und (b) **156**; analytische HPLC-Bedingungen siehe Lit.¹⁷⁴

Der Vergleich der beiden analytischen HPLC-Profile macht deutlich, dass diese Chromatographie (vgl. II.2) in Kombination mit der Massenspektrometrie (ESI+ oder MALDI) eine geeignete Methode zur Analyse der Festphasen-Syntheseintermediate der Ruthenium-markierten Diaryletherpeptide ist.

Das Dipeptoid **156** wurde ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch vollständig charakterisiert. Die Resonanzsignale wurden durch Vergleich mit dem Dipeptoid **138** zugeordnet. Die Gesamtausbeute der Reaktionsfolge ist mit 33 % gering. Da die Einzelreaktionen keinen Standardfall der SPPS darstellen, ist jedoch zu erwarten, dass nach entsprechender Optimierung der Vorteil hoher Umsätze der Festphasentechnik ausgenutzt werden kann.

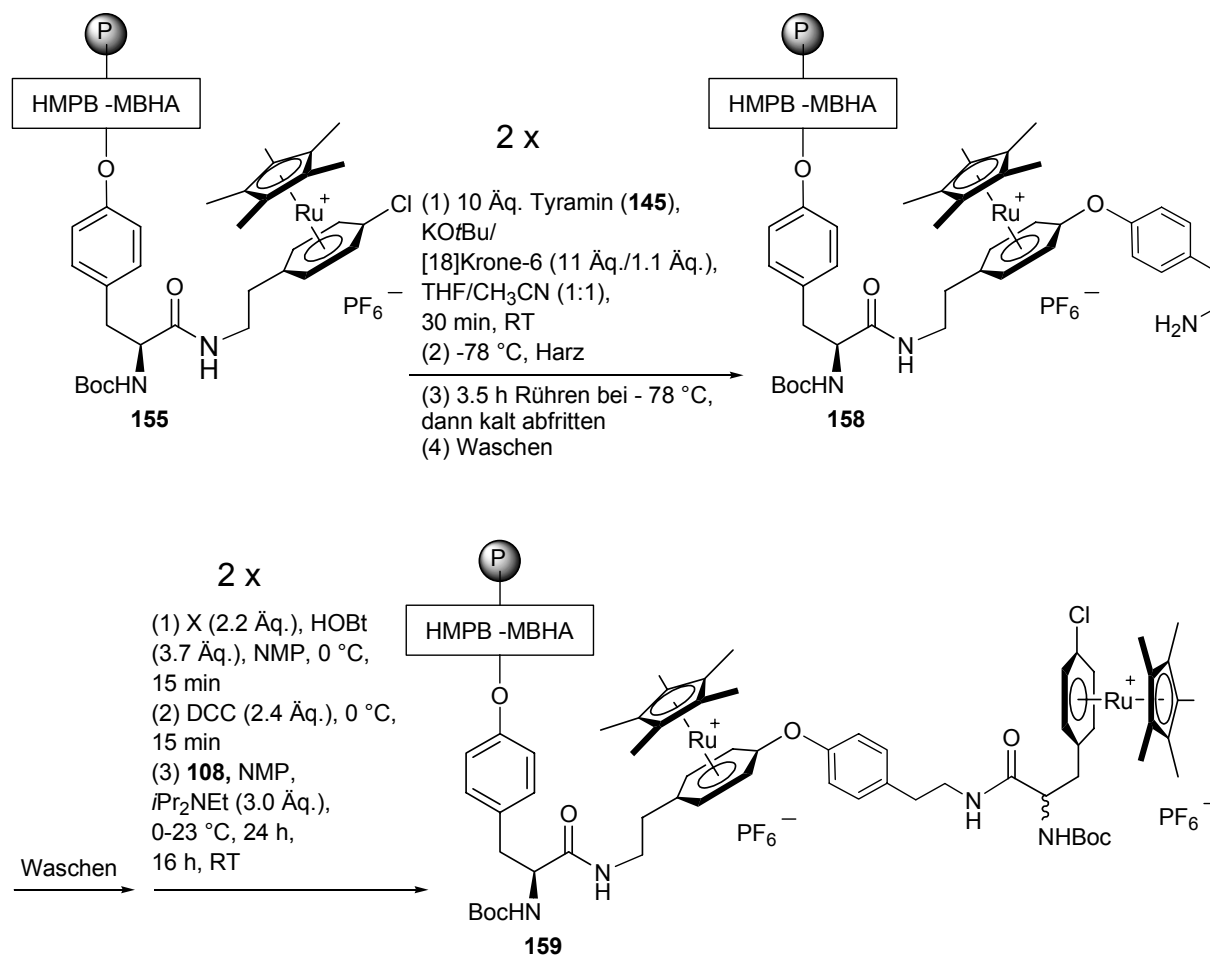
3.1.2 Versuch der Tetrapeptoidsynthese am Harz

3.1.2.1 Synthese

Ungeachtet der schlechten Ausbeute ermutigte der Erfolg der ersten $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -markierten Dipeptoidsynthese an der festen Phase zur Verlängerung der gestarteten Sequenz an mit dem Dipeptoid beladenem Harz. Es galt nun, die Schlüsselreaktion in der Synthese der neuartigen Biooligomere auf Festphasentauglichkeit zu überprüfen. Diarylethersynthesen an der festen Phase unter milden Bedingungen und im Besonderen unter Mithilfe eines aktivierenden Metallfragments wie $[\text{Cp}^{(*)}\text{Ru}]^+$ sind in der Literatur bislang unbekannt.

Die Diarylethersynthese zwischen einem $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -aktivierten Chloraromaten und dem ambidenten Nukleophil Tyramin **145** unter basischen Bedingungen mit $\text{KO}t\text{Bu}$ und [18]Krone-6 muss kinetisch geführt werden ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) um selektiv den nukleophilen Angriff des Phenolats zu gewährleisten (vgl. II.2.3.3). Da unter Beachtung dieser Beschränkung gute Ausbeuten zu erzielen sind, soll auch an der festen Phase unter diesen Bedingungen gearbeitet werden. Bei Reaktionen an der festen Phase muss die Diffusion in das Innere der Harzpartikel berücksichtigt werden.¹⁹⁸ Deshalb ist es notwendig, gleichzeitig alle Reagenzien in Lösung zu halten und das Quellen des Harzes zu gewährleisten. Neben den Lösungsmitteln THF und CH_3CN soll in der Diarylethersynthese deshalb das Lösungsmittel NMP Verwendung finden. Die Reaktionszeit wird auf 3.5 Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ verlängert, um die evtl. verlangsamte Diffusion auszugleichen. Man arbeitet mit dem zehnfachen Überschuss der Reagenzien und entfernt diese ebenfalls bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, um die in II.2.3.1 beschriebene Konkurrenzreaktion zu unterdrücken. Die Reaktion wird nach dem Waschen mit THF (3x), DMF (3x), NMP (3x), MeOH (3x), NMP (2x) und THF (2x), einmal wiederholt. Schema 22 zeigt den Versuch der Tetrapeptoidsynthese am Harz. Der Diarylethersynthese schließt sich eine Amidkupplung zwischen dem erzeugten

Amin **158** und der freien Säure **108** mit den Aktivierungsreagenzien HOBt/DCC in NMP an. Diese wird zweimal mit dem 2.2 fachen Überschuss der freien Säure **108** durchgeführt. Nach den Kupplungsreaktionen wird mit NMP, DCM, MeOH, DCM und NMP (je 2x) gewaschen, und man trocknet das Harz im Hochvakuum.



Schema 22: Versuch der Tetrapeptid-Synthese am Harz, ausgehend von Harz-gebundenem Dipeptoid **155**.

3.1.2.2 Detektion und Analyse der Syntheseprodukte – CP-MAS-¹³C-NMR-Spektroskopie

Neben der Analyse und Charakterisierung der SPPS-Produkte durch Abspaltung, HPLC und nachfolgender massenspektrometrischer, wie NMR-spektroskopischer Analyse, soll die Synthese des Tetrapeptoids **159** noch am Harz analysiert werden. Die Detektion der erfolgreichen Anknüpfung jedes weiteren Blocks während der

modularen Peptidsynthese am Harz (ohne Abspaltung), würde wertvolle Zeit und Material im weiteren Aufbau von Oligomeren sparen. Dazu stehen grundsätzlich zwei praktikable Methoden zur Verfügung (vgl. II.3). Die NMR-Spektroskopie ist dabei der IR-Spektroskopie überlegen, da sie nicht wie letztere abhängig ist von der Anwesenheit charakteristischer, funktioneller Gruppen. Der Erfolg der MAS-Gelphasen-NMR-Spektroskopie ist stark abhängig von der Harz-Struktur, der Polymereinzelfadenlänge und dem Lösungsmittel, in dem das Harz gequollen wird.²¹⁰ Die Bedingungen der MAS-Gelphasen-NMR-Spektroskopie sind für das HMPB-MBHA-Harz nicht beschrieben. Charakteristische, hochfeldverschobene ^{13}C -NMR-Signale der $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -komplexierten Aromaten, wie auch der Cyclopentadienyl-Liganden sollten auch bei ungünstigerer Linienbreite der Signale im Vergleich zur Gelmethode erkennbar sein.²¹¹

Deshalb soll das Tetrapeptoid mit Hilfe der Festkörper CP-MAS- ^{13}C -NMR-Spektroskopie am Harz detektiert werden.^{212,213} Die Einführung einer neuen Analyseverfahren an dieser Stelle (und nicht unter II.3.1.1) hat folgende Gründe. Der Analyseversuch direkt am Harz, mit einer für das HMPB-MBHA-Harz in der Literatur nicht erprobten Methode, setzt Probenmaterial voraus, welches mit Sicherheit beladen ist. Bei negativem Ergebnis könnte man sonst keine Aussage zur prinzipiellen Eignung der Methode treffen. Das Harz ist nachweislich mit Dipeptoid **156** (II.3.1.1) beladen worden. Die Beladung des Harzes mit einem weiteren Ruthenium-haltigen Block (4) verbessert das Verhältnis der erwarteten hochfeldverschobenen ^{13}C -NMR-Signalen der $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -komplexierten Aromaten verglichen mit den vorhandenen ^{13}C -NMR-Resonanzen der Polystyrolaromaten des Harzes dabei sehr. Man unterwirft Tetrapeptoid **159** am Harz einem CP-MAS- ^{13}C -NMR-Experiment. Zum Vergleich wird auch das käufliche, unbeladene Harz vermessen. Abbildung 34 zeigt beide Spektren, die bei einer Rotationsfrequenz von 14.5 kHz aufgenommen wurden. Zusätzlich sieht man das Differenzspektrum (c) der beiden Experimente und das ^{13}C -NMR von Tetrapeptoid **151** in Lösung (d). Bis auf die mit „*“ gekennzeichneten, stammen alle Signale in Abbildung 34 (a) von Divinylbenzol-quervernetztem Polystyrol und dem daran gebundenen Linker HMPB-MBHA. Im Spektrum (b) des beladenen Harzes erkennt man am deutlichsten bei ca. 10 ppm den Unterschied zum unbeladenen Harz. Der Vergleich mit dem in Lösung aufgenommenen NMR von Tetrapeptoid **151** zeigt deutlich, dass es sich um das Signal der Methylgruppen des Cyclopentadienylliganden handeln muss.

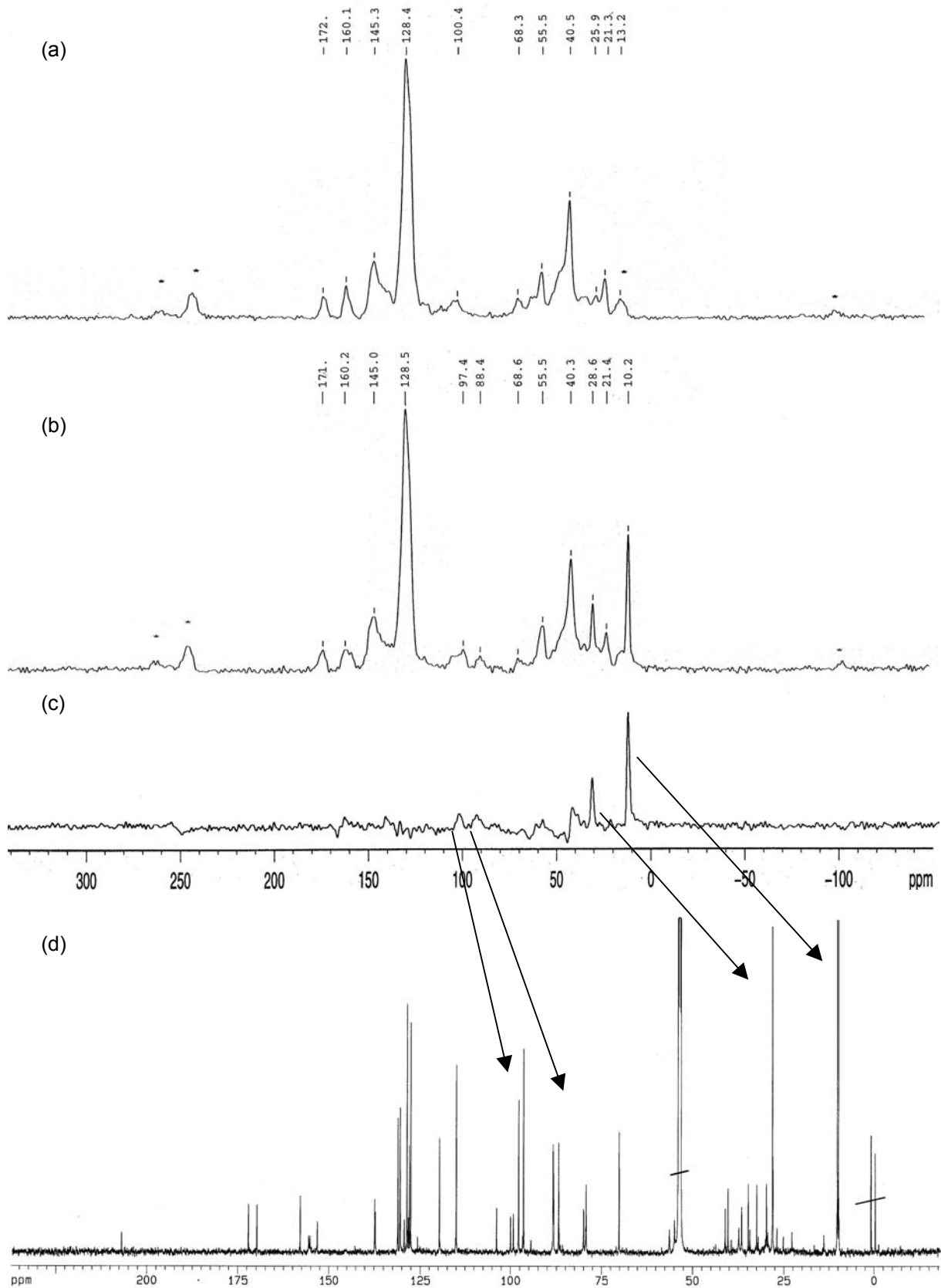


Abbildung 34: ^{13}C -CP-MAS-NMR-Spektren des (a) unbeladenen und (b) mit dem Tetrapeptoid **159** beladenen Harzes, (c) Differenzspektrum aus (a) und (b); (d) ^{13}C -NMR-Spektrum des Tetrapeptoids **151**.²¹⁴

Ähnlich deutlich kann das Signal bei ca. 29 ppm den Methylgruppen der Boc-Schutzgruppen zugeordnet werden. Das Signal im Differenzspektrum bei ca. 55 ppm scheint eher ein Artefakt der Differenz der Spektren als das Signal zweier Methin-Kohlenstoffatome des Tetrapeptoids **159** zu sein. Bei ca. 88 ppm und 97 ppm erkennt man die Signale der hochfeldverschobenen Aromaten-, bzw. der quartären Cyclopentadienyl-Kohlenstoffatome.

Die unerwartet große Linienbreite der MAS- ^{13}C -Spektren²¹⁵ läßt keine Aussage über die Anzahl der Cp*-Liganden zu, die man beispielsweise in Lösung einzeln erkennen kann. Das relativ schlechte Signal-/ Rauschverhältnis - trotz Cross polarization²¹⁵ - im Vergleich zum NMR in Lösung hat zur Folge, dass man nur qualitativ feststellen kann, ob $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -markierte Aromaten am Harz gebunden sind. Genauere Informationen über die Struktur sind nicht möglich. Die Methode ist deshalb geeignet, um relativ schnell und ohne Materialverlust die Beladung mit Metall-markierten Aromaten zu detektieren.

Erheblich bessere Ergebnisse erreicht man wahrscheinlich mit der MAS-Gelphasen-NMR-Spektroskopie, mit der man hochauflösende Spektren realisieren kann.²¹⁶ Dies konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr überprüft werden.

Ein Teil des gewaschenen Harzes wird zur Charakterisierung des Tetrapeptoids **159** den Bedingungen der Abspaltung mit TFA, Thioanisol und Ethandithiol unterzogen. Nach HPLC-Analyse des Abspaltungs-Extrakts sind mindestens fünf kationische Verbindungen entstanden. Die nachfolgende massenspektrometrische Analyse zeigt drei verschiedene Ruthenium-haltige Kationen. Abbildung 35 zeigt die relevanten Massenspektren (ESI+). Mit einer Masse (m/z) von 551.1837 (berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3^{102}\text{Ru}$: 551.1842 (m/z)) entstand der Methylarylether **160**, offenbar herrschten noch basische Bedingungen, als mit MeOH gewaschen wurde.

Das Isotopenmuster bei 536.1652 (m/z) dagegen ist nicht eindeutig. Es könnte sich sowohl um die dikationische Zielverbindung **161** mit der berechneten Masse von (m/z) 536.6435, für $\text{C}_{54}\text{H}_{66}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_4^{102}\text{Ru}_2^{2+}$, oder aber um das Phenolat **162** (Wasser in MeOH) mit der Masse (m/z) 536.1652 (berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3^{102}\text{Ru}$: 536.1613(m/z)) handeln. Alternativ kann man auch zwei überlagerte Isotopenmuster annehmen. Die simulierten Isotopenmuster im Vergleich mit den stark vergrößerten Messergebnissen (vgl. Abb. 35 unten) zeigen deutlich, dass wahrscheinlich keines der angenommenen Kationen entstanden ist.

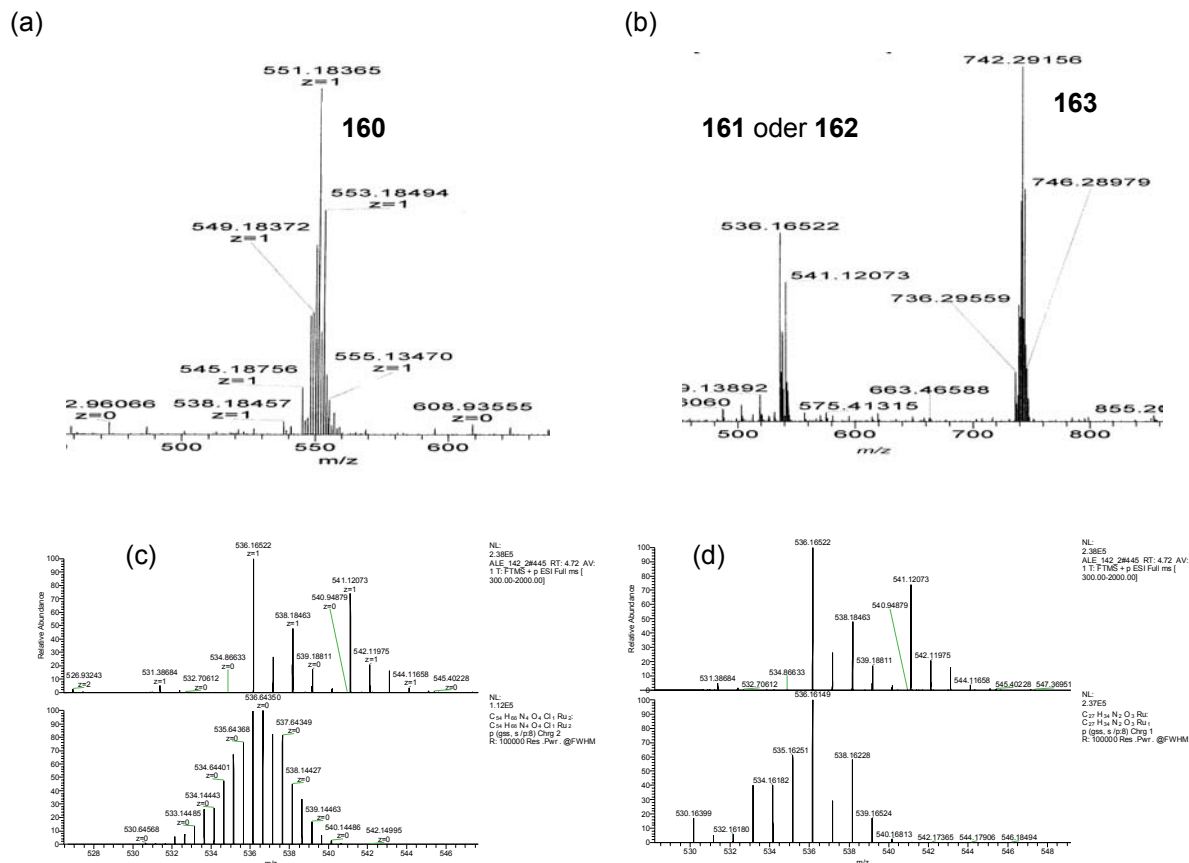


Abbildung 35: oben: Ausschnitte aus Massenspektren (ESI+) zweier Fraktionen (a) und (b) der HPLC-Analyse der Rohproduktmischung der Festphasensynthese von Tetrapeptoid **161**; unten: simulierte Isotopenmuster der Zielverbindung **161** (c) und des Phenolats **162** (d).²¹⁷

Die Masse des Mono-Ruthenium-Kations **163** bei (m/z) 742 lässt sich keiner Verbindung, die der Festphasensynthese entstammen könnte, zuordnen.

Nur die *präparative* Abspaltung und Aufreinigung des Peptoids **161** vom Harz und nachfolgende NMR-spektroskopische Untersuchungen könnten abschließend klären, ob **161** entstanden ist. Dies war im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht mehr möglich.

3.2 SPSS mit der [Cp*Ru]⁺-markierten Aminosäure **108**

Die Möglichkeit, durch die vollautomatische SPSS Peptide zu erzeugen, die sich in ihrer Sequenz nur durch die Metallmarkierung einer aromatischen Aminosäure unterscheiden, sollte geprüft werden. Festphasenpeptid-Synthesen wurden bisher erfolgreich mit Cymanthrenyl- und Ferrocenylalanin durchgeführt.⁵⁷

Die räumliche Struktur eines Moleküls ist für die medizinische und biochemische Funktion essentiell.^{36,218} Deshalb ist es von besonderem Interesse den Einfluss einer Metallmarkierung mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$, beispielsweise hinsichtlich der Sekundärstruktur von Peptiden genauer zu untersuchen. Um diese Frage durch Vergleich zweier Strukturen erörtern zu können, sollte neben einer metallmarkierten Aminosäure-Testsequenz zunächst die eines unmarkierten Tetrapeptids mit Hilfe der automatisierten SPPS erzeugt werden.

3.2.1 Wahl der Testsequenzen

Die Auswahl einer möglichen Testsequenz orientierte sich an einem Strukturvorschlag von Mülhaupt, die aus einer Rohextraktfraktion des marinen Sedimentbakteriums CNH 741 einen peptidischen Inhaltsstoff in geringer Menge isolierte.²¹⁹

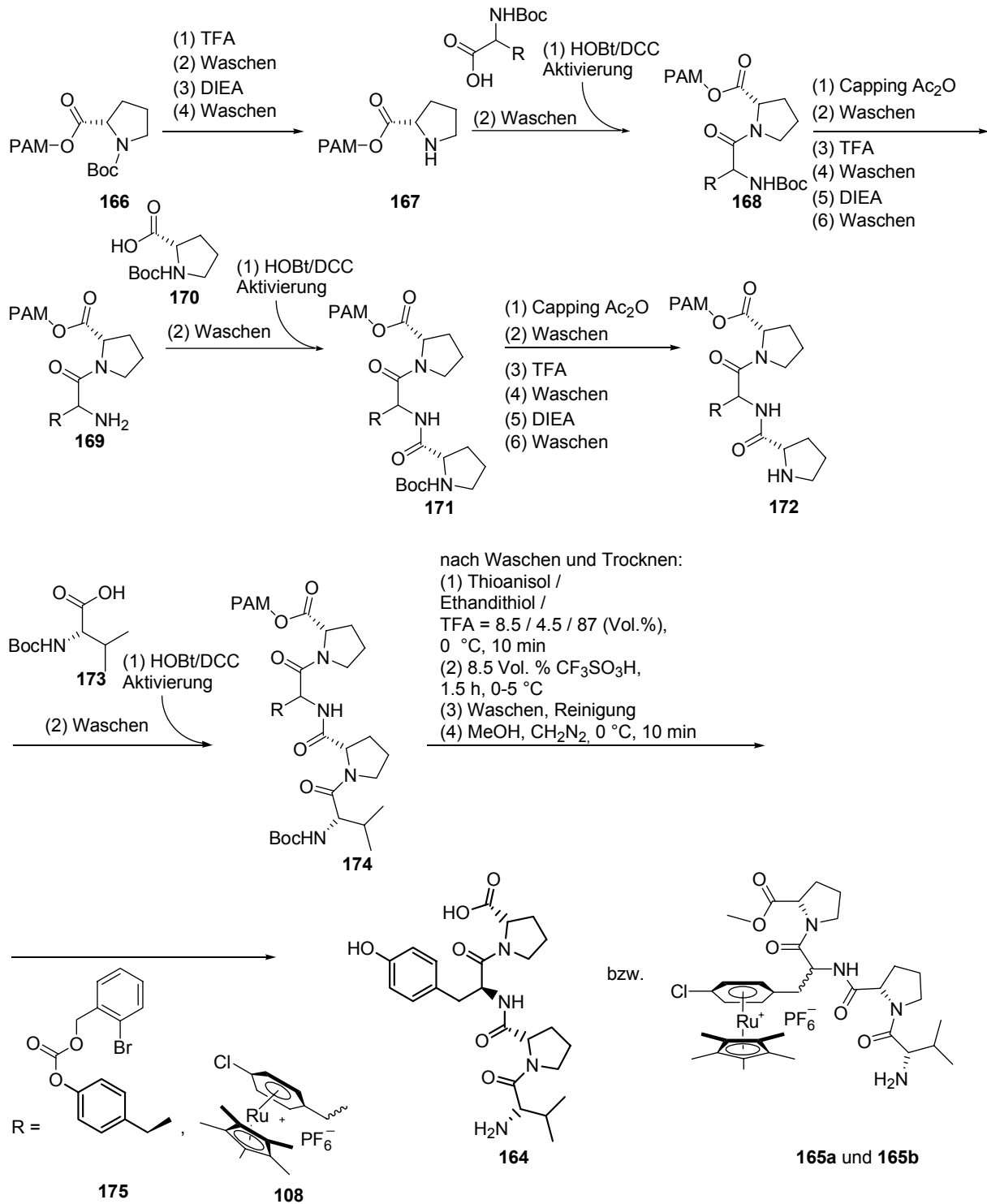
Für die metallmarkierte Sequenz des Tetrapeptids VPYP (**164**) wählte man an Stelle des Tyrosins ein metallmarkiertes Äquivalent **108** (vgl. Schema 23). Durch nukleophile Substitution mit Hydroxidionen kann man nach der SPPS aus **108** das Phenol erzeugen.¹³³ Für die metallmarkierte Aminosäure **108** wird im Folgenden die Abkürzung CRF bzw. das Buchstabensymbol F_{Ru} verwendet. Die metallmarkierte Sequenz lautet demnach $\text{VPF}_{\text{Ru}}\text{P}$ (**165**).

3.2.2 Synthese

Gearbeitet wurde an einem Synthesizer der Fa. Applied Biosystems (Model ABI 433 A) nach einem modifizierten Boc-Festphasenprotokoll (FastBoc, SynthAssistTM 2.0) und 0.1 mmol harzgebundenem L-Prolin.²²⁰ Man verwendete das vorbeladene Harz Boc-Pro-PAM[®] (**166**, 0.7 mmol/g) der Fa. Bachem mit TFA-stabilem Linker. Schema 23 zeigt die Synthese der beiden Tetrapeptide **164** und **165** mit nachfolgender Abspaltung vom Harz. Die vier Boc-geschützten Aminosäure-Bausteine wurden im zehnfachen Überschuß eingesetzt, die OH-Gruppe von **175** war 2-Brom-Z-geschützt. Die Abspaltung vom Harz erfolgte mit Trifluormethansulfonsäure und Scavenger-Reagenzien.¹⁶² Da es bei ungeschützten Aminosäuren zu Reinigungsproblemen kommen kann, wurde versucht, beide Verbindungen mit Diazomethan in die Methylester umzusetzen. Das gelang nur für die Diastereomerenmischung der

metallmarkierten Sequenzen **165a** und **165b**, die in 34 % Mischungsausbeute erhalten wurden. Die unmarkierte Sequenz konnte nach wiederholter Reversed-Phase HPLC in 42 % Ausbeute als freie Säure **164** isoliert werden.

Die HPL-chromatographische Reinigung der Diastereomeren **165a** und **165b** an Nucleosil SA reduzierte die isolierten Mengen so sehr, dass die Synthese zur Charakterisierung der Verbindungen in größerem Maßstab wiederholt wurde. In Kunststoffspritzen wurde die dreifache Menge des harzgebundenen Prolins manuell, in Anlehnung an das Synthesizer-Protokoll, mit 47proz. Ausbeute zur Diastereomerenmischung **165a** und **165b** umgesetzt.



Schema 23: Synthese der Peptide **164**, **165a** und **165b** mit Hilfe eines modifizierten Boc-Festphasenprotokolls, ausgehend von Boc-Pro-PAM[®] und den geschützten Aminosäuren **108**, **175**, **170** und **173**; Abspaltung vom Harz mit CF₃SO₃H; Versuch der nachfolgenden Methylierung mit Diazomethan.

Die beiden Diastereomere ließen sich an Nucleosil SA mit dem Standardgradienten sehr gut trennen.¹⁷⁴ Diastereomer **165a** hat unter den Bedingungen mit 28.94 Minuten eine um ungefähr acht Minuten kürzere Retentionszeit als **165b**.

Alle drei Peptide **164**, **165a** und **165b** konnten ¹H-, ¹³C-NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch charakterisiert werden. Abbildung 36 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von **165a**. Die Zuordnung der Signale für **165a** und **165b** erfolgte durch Vergleich mit den Signalen von **164**, die mit Hilfe von 2D-NMR-Spektren zugeordnet werden konnten.

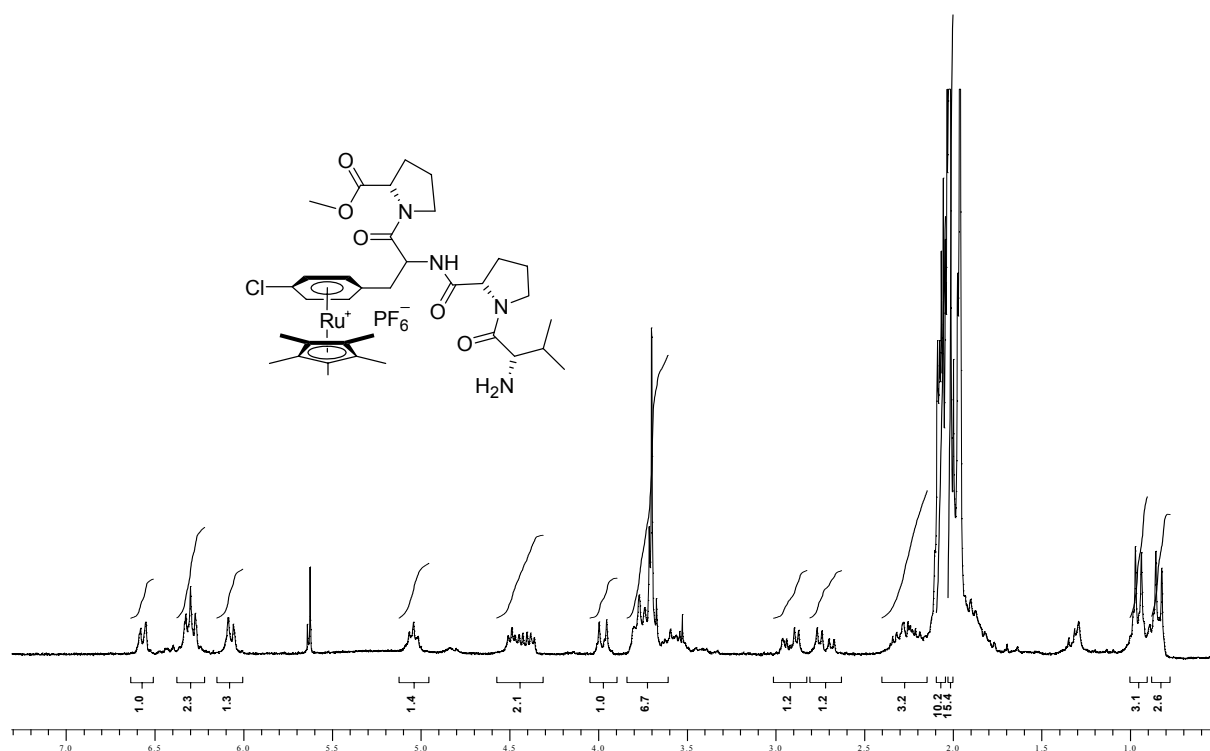


Abbildung 36: ¹H-NMR-Spektrum von **165a** (200 MHz, [D₆]Aceton).

Die gewünschte Konformationsanalyse der Diastereomeren **165a** und **165b** war nicht möglich, da sich die Verbindungen nach 8 Wochen in [D₆]Aceton zersetzten. Im Rahmen dieser Arbeit war es nicht mehr möglich die Synthesen zu wiederholen.

4 Ruthenium-markierte Diarylether-Zyklopeptide durch doppelte Makroveretherung

Es gibt gerade im Bereich der marinen Naturstoffe biologisch aktive, makrozyklische Verbindungen, die als typisches Strukturelement zwei Diaryletherfunktionen beinhalten (vgl. I.4).

Retrosynthetische Überlegungen, die die gleichzeitige Synthese beider Diaryletherfunktionen berücksichtigen, werden normalerweise wegen der möglichen Konkurrenz der Oligo- bzw. Polymerisationsreaktion nicht in Betracht gezogen.⁹⁸

Die Möglichkeit der doppelten Makroveretherung als Retrosyntheseelement ergäbe aber hochkonvergente Ansätze für diesen Bereich der Naturstoffsynthesen. Einen weiteren Bereich, für den doppelte Makroveretherungen von Phenolen interessant sind, stellt die konsequente Erweiterung des unter II.2 vorgestellten modularen Synthesekonzepts metallmarkierter Oligopeptide dar. Neue Strukturen, die durch das lineare, modulare Verfahren erzeugt werden, können in ihren möglichen Konformationen stabilisiert und/oder eingeschränkt werden, wenn sie nach der Synthese durch einfache oder doppelte Makroveretherung zyklisiert werden. Dies ist besonders interessant, wenn man die mögliche festphasengestützte Synthese (vgl. II.3) dieser Verbindungen berücksichtigt. Die Homodimerisierung der freien Phenole direkt nach der Abspaltung vom Harz würde den bislang schnellsten Zugang zu komplexen neuartigen Strukturen gewährleisten.

4.1 Modi der Zyklodimerisierung

Prinzipiell gibt es zwei retrosynthetische Möglichkeiten, *para*-substituierte makrozyklische Moleküle mit zwei Diaryletherfunktionen, bspw. peptidischer Natur, durch das Schneiden der Diaryletherbrücken zu zerlegen. Abbildung 37(a) zeigt die Variante des unsymmetrischen Schnitts. Man erzeugt doppelt Ruthenium-markierte, Chlor-substituierte Dipeptide und freie peptidische Bisphenole. Nachteil ist die Möglichkeit der Bildung zweier Regioisomere durch den Einsatz unsymmetrischer Edukte und die Diastereomerenbildung bei chiralen Edukten.

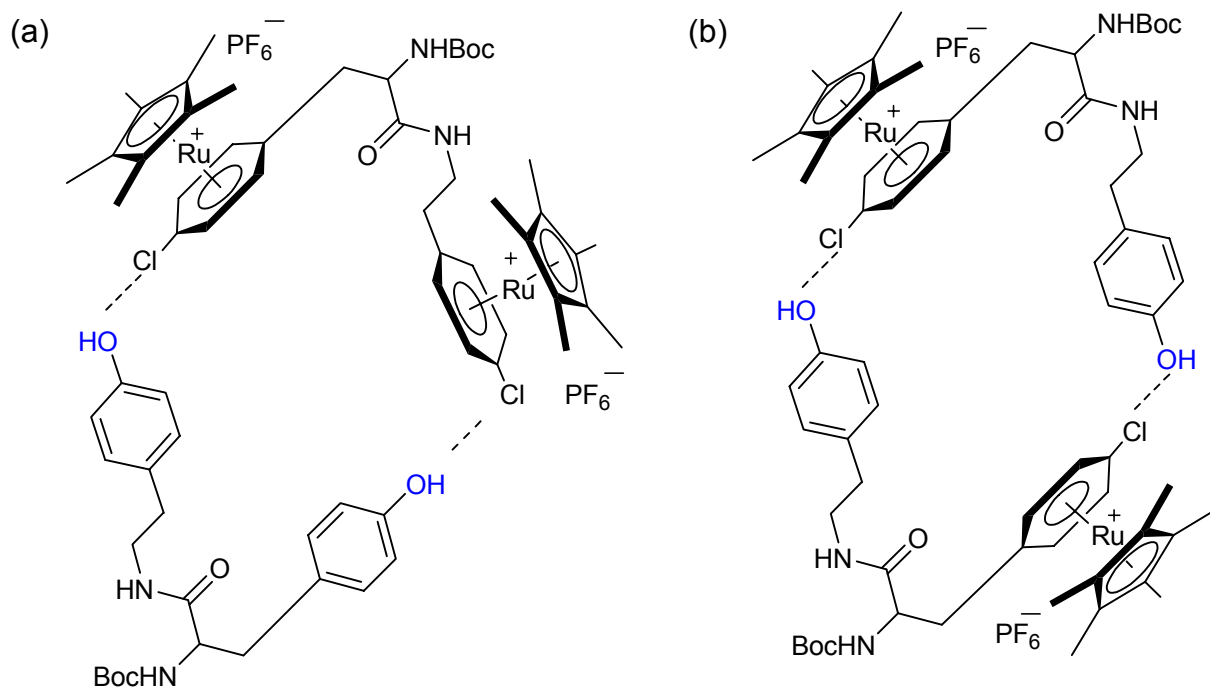


Abbildung 37: (a) unsymmetrischer Retrosyntheseschnitt für makrozyklische Bisdiarylether; mögliche Vorläufer sind doppelt Ruthenium-markierte Dipeptide und freie peptidische Bisphenole; (b) symmetrischer Retrosyntheseschnitt für makrozyklische Bisdiarylether; mögliche Vorläufer sind einfach Ruthenium-markierte Dipeptide mit freien Phenolen.

Die Variante des symmetrischen Schnitts ist in Abbildung 37(b) dargestellt. Hier wird der Makrozyklus auf nur ein Molekül einfach metallmarkierter, Chlor-substituierter Peptide mit freier Phenolfunktion zurückgeführt. Die Synthese makrozyklischer Bisdiarylether ist nur mit zwei verschiedenen Aromaten-Vorläufern möglich. Auch hier ist die Diastereomerenbildung bei racemischen Mischungen chiraler Edukte möglich.

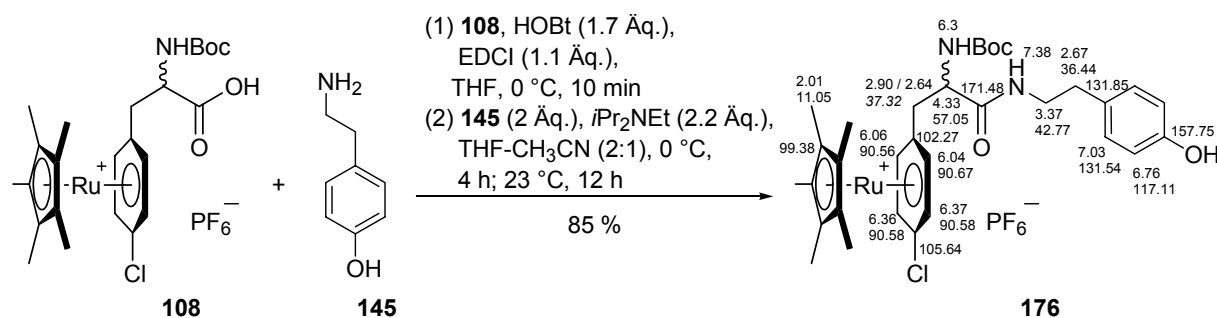
Beide Möglichkeiten bieten keinen Zugang zum Bastaran- bzw. Isobastaran-Gerüst der Bastadine, da alle Aromaten *para*-substituiert sind. Dieses Substitutionsmuster stellt allerdings den einfachsten Fall dar um grundsätzlich zu prüfen, ob die Methode geeignet ist.

Die Erweiterung der Strukturvielfalt der aus dem modularen Ansatz stammenden Peptide und/oder deren mögliche Stabilisierung und die mit dem symmetrischen Schnitt verbundene Vereinfachung der Vorläufersynthese legt es nahe, zunächst das symmetrische Beispiel zu studieren.

Beide Ansätze bergen die Gefahr der Oligo- oder Polymerisation, die durch geeignete Verdünnung unterdrückt werden soll. Es wird angenommen, dass das relativ große $[Cp^*Ru]^+$ -Fragment hinsichtlich der Ringgröße dirigierend wirken kann, bzw. nur bestimmte Winkel am Diarylether zulässt.

4.2 Synthese eines einfachen Dipeptoids 176 als Zyklodimerisierungsvorstufe

Unter den durch das bisherige Syntheseprogramm (vgl. II.2) erzeugten, peptoiden Strukturen befindet sich auch das Dipeptoid **138** als ein erster möglicher Vorläufer-Kandidat der Makroveretherung. Die Benzyl-Schutzgruppe der Phenolfunktion müsste aber zunächst entfernt werden, was einen weiteren Reinigungsschritt nach sich ziehen würde. Der in der Stufenzahl kürzere Ansatz zu einem einfachen Dipeptoid mit beiden benötigten Funktionalitäten ist in Schema **24** dargestellt.



Schema 24: Synthese des Dipeptoids **176** mit freier Phenolfunktion und metallmarkiertem Chloraromaten nach dem HOBT/EDCI-Protokoll; mit ¹H- und ¹³C-NMR-chemischen Verschiebungen für **176** (400 bzw. 100 MHz in [D₆]Aceton).

Die Synthese geht von dem *para*-substituierten Aromaten Tyramin (**145**) und *p*-Cl-D,L-Phe aus. Die Aminosäure wird nach Einführung geeigneter Schutzgruppen in einem Schritt zum Ruthenium-Sanwichkomplex umgesetzt (vgl. II.1) und anschliessend zur freien Säure verseift (vgl. II.2). Die Kondensation zu **176** konnte mit Hilfe von HOBT/EDCI unter Einsatz zweier Äquivalente Tyramin (**145**) in einer Ausbeute von 85 % durchgeführt werden. Durch die freie Phenolfunktion ergaben sich allerdings Schwierigkeiten bei der Chromatographie (vgl. II.6), deshalb ist wahrscheinlich die Ausbeute an **176** noch höher.

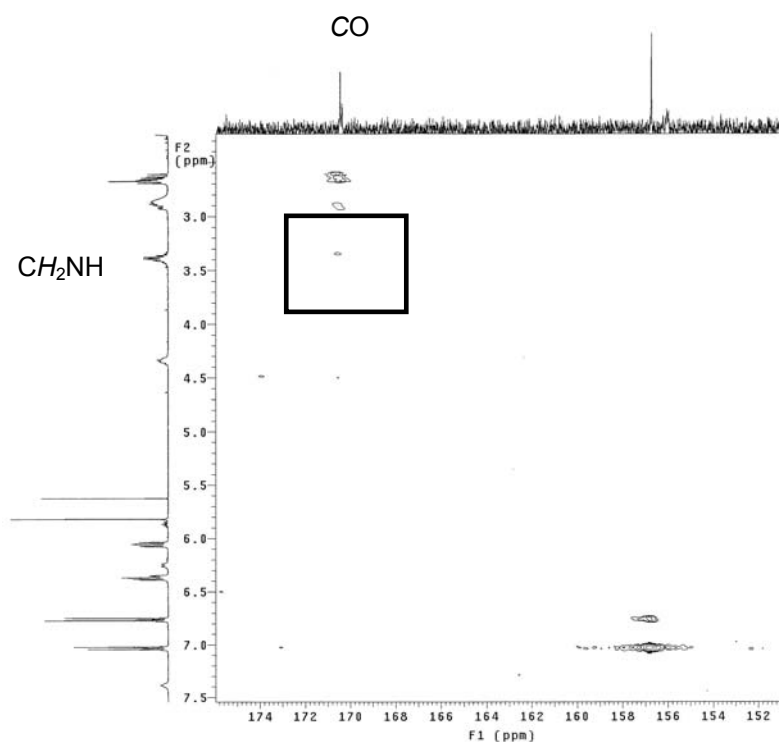


Abbildung 38: Ausschnitt aus dem ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum des Dipeptoids **176** in $[\text{D}_6]$ Aceton bei 400 MHz; hervorgehoben ist die 3J -Korrelation der CH_2NH -Methylenprotonen des Tyramins (**145**) mit dem Carbonyl-Kohlenstoff der Amidbindung.

Die Resonanzsignale der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden durch 2D-NMR-Spektroskopie eindeutig zugeordnet. Abbildung 38 zeigt einen Ausschnitt des HMBC-Spektrums von **176** in $[\text{D}_6]$ Aceton bei 400 MHz. Die 3J -Korrelation der CH_2NH -Methylenprotonen des Tyramins mit dem Carbonyl-Kohlenstoff der Amidbindung beweist die erfolgte Kupplung.

4.3 Makroveretherung des Dipeptoids **176** und Trennung der Diastereomere **178a** und **178b**

Das Zyklisierungsexperiment sollte drei Fragen klären: (a) können $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -markierte *zyklo*-Oligomere durch Makroveretherung überhaupt erzeugt werden, (b) welche Ringgröße wird bevorzugt gebildet und (c) wenn Mischungen gleich großer Diastereomere erzeugt werden, können sie durch die Ionenaustausch-Chromatographie voneinander getrennt werden (vgl. II.2)?

Die guten Ausbeuten der Diaryletherbildung, ausgehend von $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -komplexierten Chlorbenzolderivaten, sollten grundsätzlich die Bildung zweier Diaryletherfunktionen

in einem Schritt ermöglichen. Die $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -„Kappe“ des Dipeptoid-Vorläufers **176** sollte die beiden *para*-ständigen Substituenten in Positionen auf die selbe Seite des Aromaten zwingen. Dieser für die Makroveretherung wichtige Effekt sei an der Konformation der tetrapeptoiden offenkettigen Zwischenstufe **177** in Abbildung 39 skizziert.

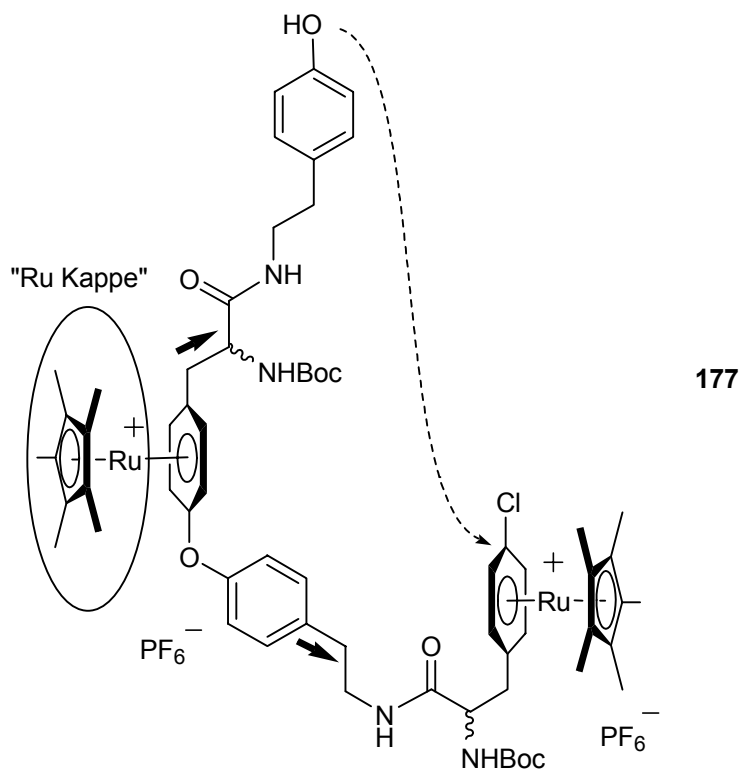


Abbildung 39: „Ruthenium-Kappe“ mit dem Ziel, die Makroveretherung des Tetrapeptoids **177** zu ermöglichen.

Für die doppelte Kondensationsreaktion des Dipeptoids **176** wurde in großer Verdünnung (1 mM) gearbeitet, um die Oligomerisation zu unterdrücken. Schema 25 zeigt die Makrodimerisierung mit Hilfe der nukleophilen Substitution durch Phenolate am aktivierten Chloraromaten.

(m/z) mit der Intensitätsverteilung des Isotopenmusters der drei prominentesten Molekülen bei 1418/1419/1421 (m/z) von 90/100/80 (%) ließ sich in der hochauflösenden Massenspektrometrie nicht fassen, hat aber die gleiche Isotopenverteilung wie die des theoretisch berechneten von 92/100/83 (%).

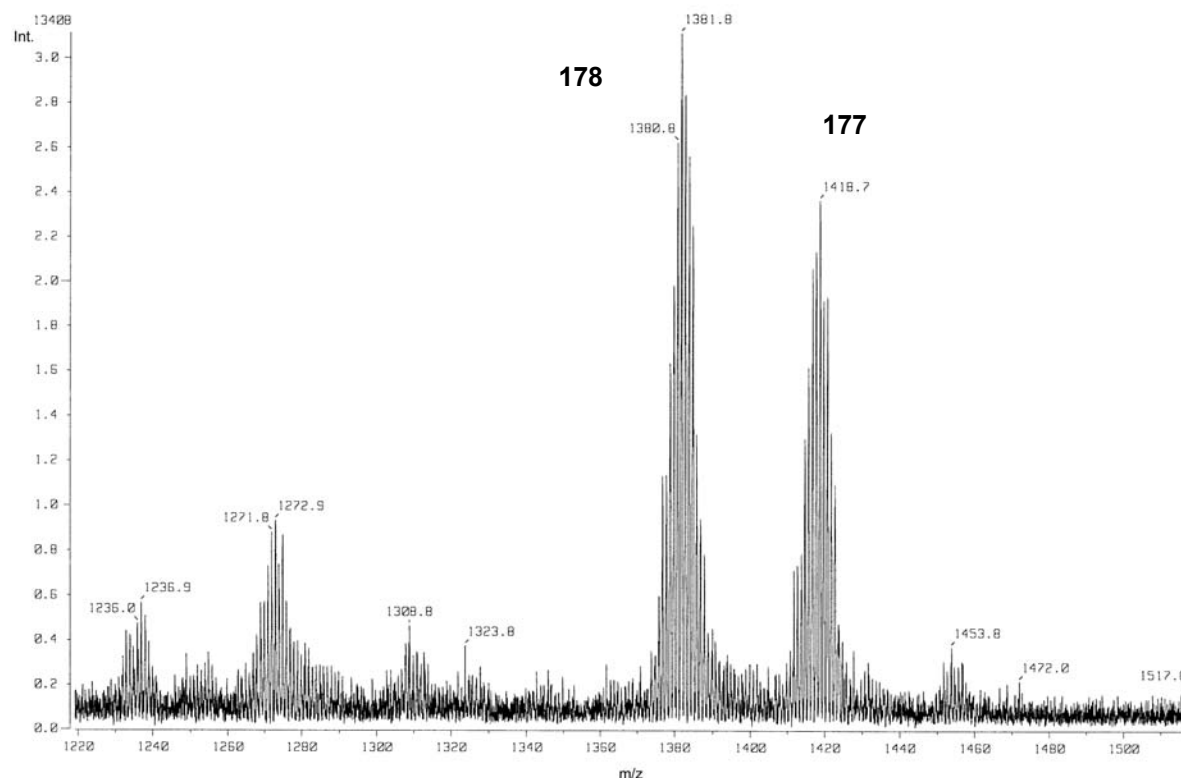


Abbildung 40: Massenspektrum (FAB+) der Rohproduktmischung aus der Makroveretherung von **176** nach 10 min; mit dem Molekülenpeak bei 1419 (m/z) erkennt man offenkettiges **177**, neben den Makrozyklen **178a** und **178b** mit 1383 (m/z).

Auch nach mehrfacher Wiederholung der Synthese gelang es nicht, charakterisierbare Mengen offenkettiges **177** zu isolieren. Die beiden Diastereomeren **178a** und **178b** konnten mit Hilfe der Ionenaustauschchromatographie (vgl. II.6) getrennt werden.

Die 2D-NMR Analyse ermöglicht die vollständige Zuordnung der Resonanzsignale der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der beiden Verbindungen und bestätigt die Bildung der Diarylether.

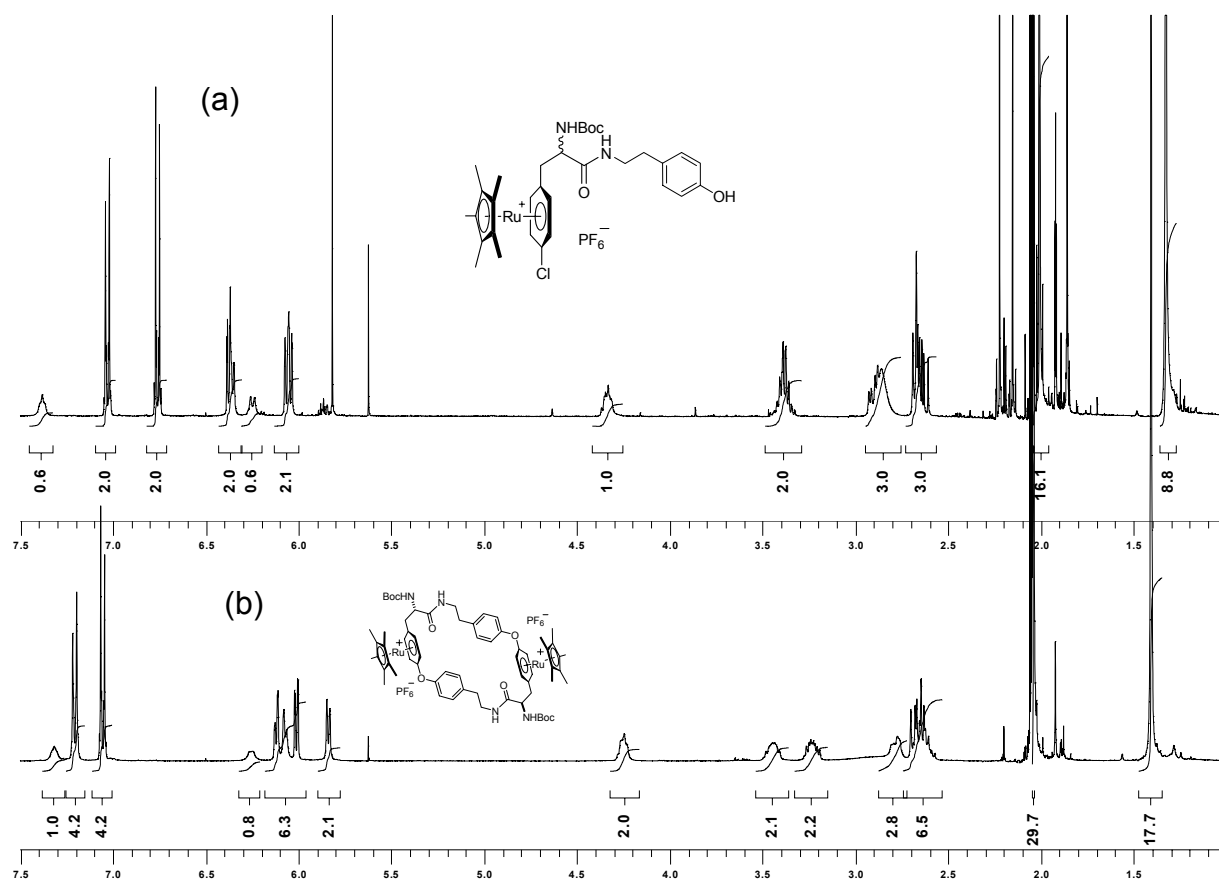


Abbildung 41: ^1H -NMR-Spektrum (a) des Dipeptoids **176** und (b) des Makrozyklus **178a**, beide in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$, 400 MHz.

Die ^1H -NMR-Spektren des Dipeptoid-Vorläufers **176** und des inversionssymmetrischen Makrozyklus **178a** zeigt Abbildung 41 im Vergleich. Durch die Makroveretherung erfahren einige Resonanzsignale des Dipeptoids **176** eine Veränderung in ihrer chemischen Verschiebung. Die Signale der CH_2NH -Methylenprotonen bei 3.37 ppm der Dipeptoid-Vorstufe **176** zeigen nach Makroveretherung Diastereotypie und erscheinen einzeln bei 3.23 bzw. 3.45 ppm. Die Signale der unkomplexierten Aromaten erfahren durch die Makroveretherung einen Tieffeld-Shift von ca. 0.2 ppm, die Multiplizität bleibt aber gleich. Die Resonanzen der aromatischen Protonen des komplexierten Teils sind dagegen um fast den gleichen Betrag (0.2 ppm) zu tiefem Feld verschoben.

Der Beweis der vollständigen Substitution der Chlorsubstituenten und damit der Bis-Veretherung gelingt aber nur mit dem ^{13}C -NMR-Spektrum. Abbildung 42 vergleicht den Bereich der Chlor-substituierten, komplexierten Kohlenstoffatome der

Verbindungen **176** und **178a**. Man erkennt, dass das charakteristische ClC-Kohlenstoffatom (105.64 ppm) von **176** im Spektrum von **178a** verschwunden ist.

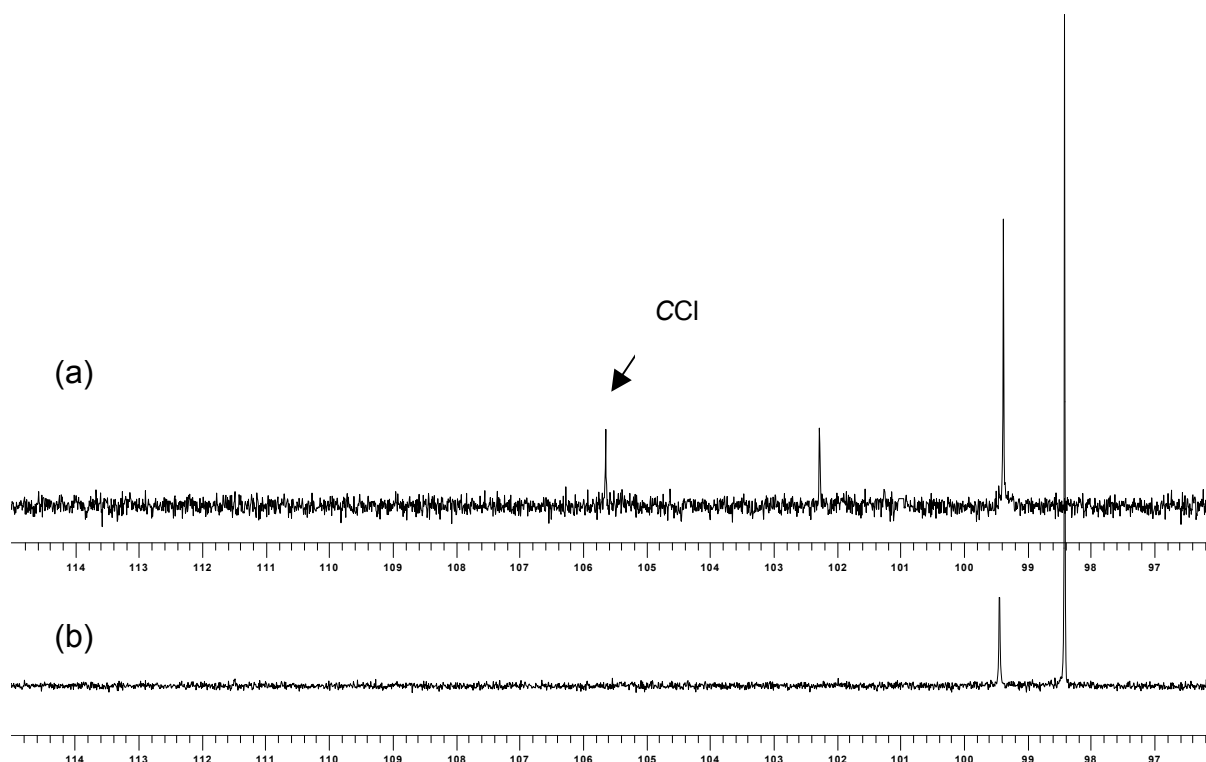


Abbildung 42: ausgewählter Bereich der ^{13}C -NMR-Spektren (a) des Diptoids **176** (100 MHz) und (b) des Makrozyklus **178a** (150 MHz), beide in $[\text{D}_6]$ Aceton; Pfeil markiert das ClC-Kohlenstoffatom des Diptoids **176**.

Die Zuordnung der relativen Konfiguration der Makrozyklen **178a** und **178b** konnte durch NMR-Spektroskopie nicht vorgenommen werden, da die beiden Stereozentren zu weit voneinander entfernt sind. Die Moleküle besitzen darüber hinaus Inversions- (**178a**) bzw. C_2 -Symmetrie (**178b**).

Trotz der Inversions- bzw. C_2 -Symmetrie der Moleküle kann man in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, gestützt durch 2D-NMR-Spektren, zusätzliche Signale für einige aus Symmetriegründen theoretisch isochrome Protonen und Kohlenstoffatome zuordnen (vgl. Schema 25). Dies mag an der denkbaren Einnahme von Vorzugskonformationen auch in Lösung liegen. Es gelang darüber hinaus, einen der beiden Makrozyklen aus Aceton zu kristallisieren. Die Kristalle mussten sehr vorsichtig behandelt werden, da sich die eingeschlossenen Acetonmoleküle leicht aus dem Kristall herauslösten, wenn man sie der Mutterlauge entnahm. Die

Kristallstrukturanalyse von **178a** ergab, dass es sich um die Verbindung mit Inversionssymmetrie handelt (Abbildung 43).

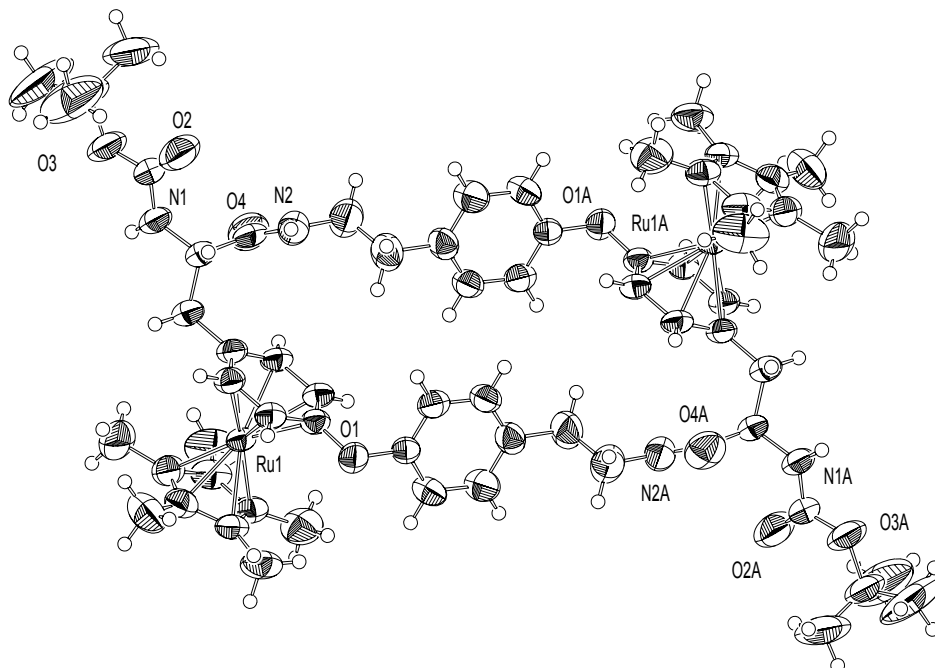


Abbildung 43: ORTEP Darstellung von **178a** im Kristall; zur besseren Darstellung sind die PF_6^- Gegenionen und eingeschlossene Acetonmoleküle nicht abgebildet.

Sechs Acetonmoleküle befinden sich in der Elementarzelle. Wie erwartet befinden sich die $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -„Kappen“ ausserhalb des Makrozyklus. Man hätte annehmen können, dass sich die Gegenionen PF_6^- über und unter dem Zentrum des 30-gliedrigen Makrozyklus befinden. Beide Gegenionen liegen aber außerhalb des Rings. Die Makrozyklen im Kristall liegen übereinander und bieten ein röhrenartiges Bild.

Die beiden Makrozyklen sind die ersten peptidartigen Makrozyklen mit zwei $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -„Kappen“.²²¹ Interessanterweise wurden bei der Makroveretherung keine höheren Oligomere oder gar Polymere gebildet,⁹⁸ die Dimerisierung scheint die stabilste Ringgröße zu erzeugen. Das stärkt die Annahme, dass die $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -„Kappe“ dirigierenden Einfluss auf die Reaktion hat. Die Synthese sollte auf Ihre

Eignung bzgl. des anderen, unter II.4.1 diskutierten Modus der Zyklisierung überprüft werden, da sie in sehr guter Ausbeute erfolgt (gesamt 95 %).

Die erzeugten Makrozyklen sollen im weiteren der Abspaltung vom Metall durch Bestrahlung unterzogen werden, um die Eignung der Methode für die Naturstoffsynthese zu untersuchen (vgl. II.5).

5 Entfernung der Cp**Ru*-Markierung

Der Einsatz Ruthenium-markierter Intermediate in der Naturstoffsynthese wurde diskutiert (vgl. I.4.3). Die Funktion des Metallfragments als Werkzeug zur Veretherung wird meist kombiniert mit der direkten photochemischen Abspaltung bzw. Freisetzung der gewünschten Zielverbindungen.^{126,129,131} Der Einsatz des [CpRu]⁺-Fragments dominiert die Literatur. Da die Reinigung der [CpRu]⁺-markierten Intermediate bis vor kurzem⁸² ein Problem darstellte, wurden die metallmarkierten Diaryletherpeptide meist nicht charakterisiert, und die Abspaltung der Metallfragmente erfolgte umgehend nach der Diaryletherbildung. Deshalb sind für die Syntheseschritte Diaryletherbildung und photochemische Abspaltung oft nur Gesamtausbeuten über beide Schritte beschrieben.^{126,129,131} Der Einsatz des [Cp**Ru*]⁺-Fragments als Werkzeug in der Naturstoffsynthese ist nicht beschrieben. Ursächlich dafür könnte auch die tendenziell schlechtere Quantenausbeute bei der photochemischen Abspaltung der Cp*-Analoge im Vergleich zu [CpRu]⁺-Verbindungen sein.^{32,153} Die Ausbeuten bei der Abspaltung der [CpRu]⁺-Fragmente sind für einfache Sandwichkomplexe wie dem von Benzol sehr gut (100% nach 22h).³² Bei der Freisetzung komplexerer Strukturen variieren die Ausbeuten aber sehr (20 – 88 %).^{126,129,131,132} Die Reaktivität der [CpM(η^6 -aren)]⁺ Komplexe (M = Fe, Ru, Os) im Bestrahlungsexperiment zur Freisetzung der Aromaten fällt in der Reihenfolge Fe > Ru > Os einfach Methyl-substituierter Arene ab.²²² Die Substitution des Cp-Liganden durch Cp* führt sowohl bei Fe als auch bei Ru zu einem Reaktivitätsverlust, wobei gezeigt werden konnte, dass im Gegensatz zu den Fe-Komplexen, im Fall von Ru kein sterischer, sondern ein elektronischer Effekt zum tragen kommt.¹⁵³ Die photochemische Abspaltungsreaktion in Acetonitril erzeugt im Fall der [Cp^(*)Ru(η^6 -aren)]⁺-Verbindungen neben den freien Aromaten die [Cp^(*)Ru(CH₃CN)₃]⁺-Komplexe (Pianostuhlkomplexe). Im Fall der homologen [CpOs(aren)]⁺-Komplexe erreicht die Dekomplexierung durch Bestrahlung in

Acetonitril mit 30 % Umsatz ihr Maximum. Der entstehende Pianostuhl-Komplex zersetzt sich unter den Bestrahlungs-Bedingungen. Es bildet sich eine nicht charakterisierte Verbindung, die durch ihre UV-Absorption den weiteren photochemischen Umsatz stoppt.²²³

Das Problem der Zersetzung des Osmium-Komplexes konnte gelöst werden, indem man der Bestrahlungslösung einen UV-Schutz für den Trisacetonitrilkomplex zusetzte. Man wählte Biphenyl mit einem Absorptionsmaximum bei 250 nm und konnte damit zeigen, dass langwellige Strahlung größer 280 nm keine Zersetzung der photochemischen Produkte bewirkt. Der Umsatz der Reaktion konnte so auf 100 % gesteigert werden.²²³

Für die in dieser Arbeit erzeugten zyklischen, dikationischen $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Komplexe peptoider Strukturen stellt sich ebenfalls die Frage nach der Abspaltung der Metallfragmente. Der stark verbesserte Zugang zu den Sandwichkomplexen einerseits, die neue leistungsfähige Chromatographie andererseits und nicht zu vergessen die guten Ergebnisse der Zyklodimerisierungsexperimente versprechen kurze, hocheffiziente Wege für die Naturstoffsynthese.

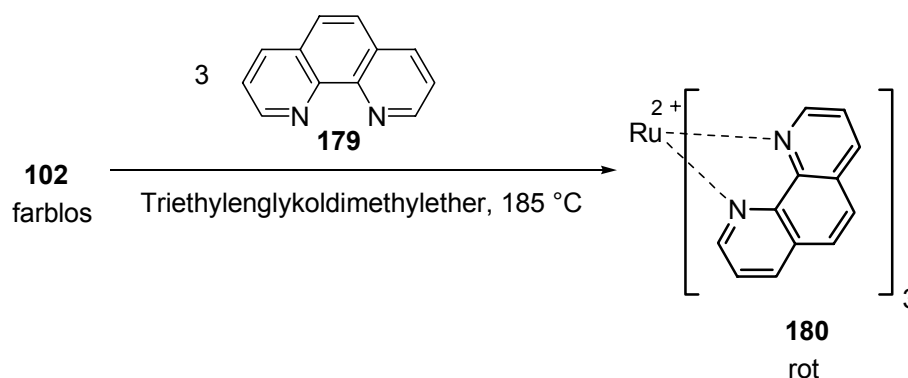
Deshalb sollte geklärt werden, ob es (a) möglich ist thermische Abspaltungsverfahren einzusetzen, bzw. (b) ob die Verbesserung der photochemischen Dekomplexierung im Osmium-Fall auch im Fall der komplexen $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Peptoide zur Verbesserung der Ausbeuten beiträgt und so bspw. beide $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -„Kappen“ der makrozyklischen Verbindung **178a** entfernt werden können.

5.1 Thermische Dekomplexierung mit 1,10-Phenanthrolin

Gemischte η^5 -, η^6 -Ruthenium-Sandwichkomplexe verschiedener Cyclopentadienyl-Liganden (Cp, Cp*, Cp[‡] = 1-Trifluormethyl-2,3,4,5-tetramethylcyclopentadienyl) und substituierter Benzole sind bekannt dafür, thermisch stabil zu sein (bis 160 °C in DMSO).^{29[b],224,225} Die thermische Dekomplexierung gelingt dagegen leicht bei Komplexen polyzyklischer Aromaten wie Naphthalin, Anthracen, Pyren, etc.²²⁵

Zur visuellen Detektion $[\text{CpRu}]^+$ -markierter Peptoide auf DC-Karten mit Aminopropyl-funktionalisiertem Kieselgel, verwendet man eine 2M Tauch-Lösung von 1,10-Phenanthrolin (**179**) in EtOH und entwickelt durch Behandlung mit dem Heißluftföhn.⁸²

Der $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ -Komplex (**180**) zeichnet sich durch seine rote Farbe und Temperaturstabilität aus.¹⁷¹ Der $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{3+}$ -Komplex (**181**) ist ebenfalls bekannt, aber nicht sehr stabil.¹⁷¹ Die rotbraune Farbe der Analyse-DCs zeigt das Vorliegen des $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ -Komplexes (**180**) nach thermischer Abspaltung beider Sandwich-Liganden an. Im Experiment soll die Abspaltungstemperatur in einem hochsiedenden Lösungsmittel bestimmt werden. Als Testkomplex wird das Diels-Alder-Produkt **102** gewählt, da **102** in größerer Menge verfügbar war.



Schema 26: Thermische Zersetzung des Sandwichkomplexes **102** in Triethylglykoldimethylether; charakteristische Farbveränderung durch Bildung von **180** bei 178 – 185 °C.

Komplex **102** wird in Triglyme gelöst und mit drei Äquivalenten 1,10-Phenanthrolin (**179**) versetzt. Die erhaltene Lösung ist farblos. Innerhalb von 70 Minuten wird die Temperatur unter Rühren von 23 °C auf 185 °C erhöht. Bei 178 °C beginnt die Rotfärbung der Lösung. Nach zehn Minuten bei 185 °C liegt eine tief rote Lösung vor. Bei photochemischen Dekomplexierungsversuchen des $[\text{CpOs}(\text{Benzol})]^+$ -Kations wurde festgestellt, dass im Fall von nicht-nukleophilen Anionen wie BF_4^- und PF_6^- , als Gegenion fast keine Reaktion eintritt. Nukleophilere Anionen wie Br^- und Cl^- dagegen beschleunigen die Abspaltungsreaktion.²²⁶

Deshalb wurde das thermische Abspaltungsexperiment mit der Zugabe von einem Äquivalent NaCl bzw. NaBr wiederholt. Die Temperatur bei der die Verfärbung beginnt ließ sich dadurch nicht senken. Die massenspektrometrische Analyse (ESI+) der Produkte zeigt außer den Edukt-Molekülonen und deren Fragmentierungspeaks keine kationischen, Ruthenium-haltigen Verbindungen. Da das rote Produkt nicht isoliert wurde, ist unklar, ob das $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ -Ion (**180**) entstanden ist.

Wegen der hohen Zersetzungstemperatur, die für sensible peptoid Strukturen ungeeignet ist, wurden die Versuche zur thermischen Abspaltung zugunsten photochemischer Experimente eingestellt.

5.2 Photochemische Dekomplexierung

Die Experimente der photochemischen Dekomplexierung wurden in einer Doppelmantel-Quarzglasapparatur mit einem Innenvolumen von 4 mL durchgeführt, das durch Leitungswasser auf ca. 10 °C gekühlt wurde. Das Lösungsmittel war in allen Fällen mit Argon entgastes Acetonitril (HPLC-Qualität). Die Bestrahlung der Quarzglaszelle erfolgte mit einem Desaga UV Hochdruck Intensiv-Strahler 366.

Zwei Versuche zur photochemischen Abspaltung sollten zunächst die Frage klären, ob die Dekomplexierung der $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{aren})]^+$ -Komplexe mit der gewählten Versuchsanordnung grundsätzlich möglich ist und welcher Umsatz erzielt werden kann. Die Umsatzkontrolle erfolgt mit Hilfe des unter II.2 entwickelten Chromatographie-Verfahrens für kationische Sandwichkomplexe. Im Bereich des Standardgradienten zwischen 0 – 10 Minuten werden nur unpolare oder anionische Verbindungen eluiert, danach folgen bei steigender Na^+ -Konzentration die Kationen. Der Umsatz der Reaktion kann mit Hilfe der Integrale der Retentionspeakflächen bestimmt werden. Bei völligem Verschwinden des Edukt-Peaks wurde die Vollständigkeit der Reaktion angenommen.

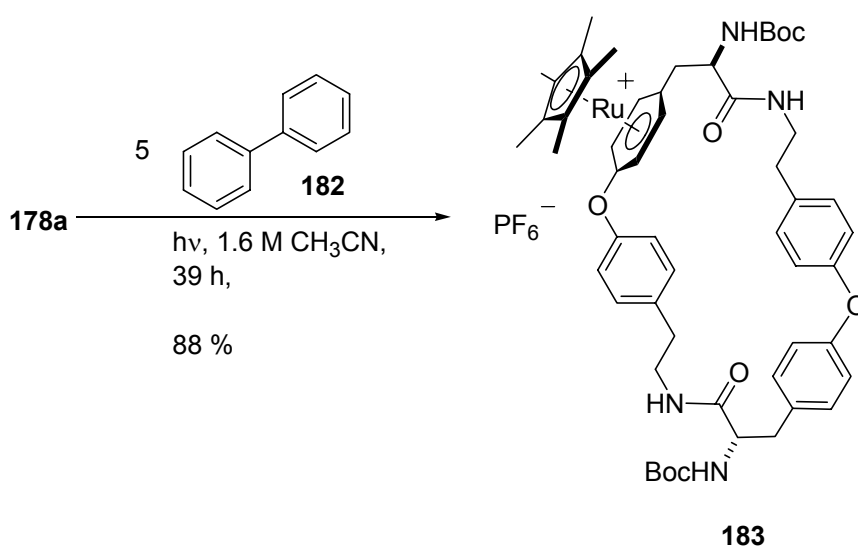
Im ersten Versuch wurde eine 25 M CH_3CN -Lösung des Cp^* -Sandwichkomplexes von Ethylbenzol **92** bestrahlt. Nach 43 Stunden Bestrahlung stagnierte der Umsatz bei ca. 50 %. Die Farbe der Bestrahlungslösung änderte sich von farblos zu schwarzbraun. Die beobachtete Farbe und die unvollständige Dekomplexierung steht im Einklang mit den Resultaten des Bestrahlungsexperiments von $[\text{CpOs}(\text{Benzol})]^+$.²²³ Scheinbar unterliegt auch der $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]^+$ -Komplex bei diesen Bedingungen der photochemischen Zersetzung. Die Zersetzungsprodukte verhindern durch ihre starke Absorption eine weitere Dekomplexierung. Der eingesetzte Desaga UV Hochdruck Intensiv-Strahler 366 emittiert überwiegend Licht der Wellenlänge 366 nm. Es ist allerdings anzunehmen, dass zusätzlich Licht kürzerer Wellenlängen emittiert wird.²²³ Dieses ist im Fall der Osmium-Analoga verantwortlich für die Zersetzung der gebildeten Pianostuhl-Komplexe, und damit für die Stagnation des Umsatzes. Deshalb wurde die Reaktionslösung im folgenden Experiment mit

Biphenyl (**182**) als internem UV-Filter zur Absorption von Licht mit Wellenlängen kleiner 280 nm versetzt.²²³

Eine 25 M CH₃CN-Lösung des Cp*-Sandwichkomplexes von Diphenylether **110** wurde mit fünf Äquivalenten Biphenyl (**182**) versetzt und bestrahlt. Nach 11 Stunden Bestrahlung konnte mit Hilfe analytischer HPLC-Experimente kein Eduktkomplex mehr nachgewiesen werden. Die Farbe der Bestrahlungslösung veränderte sich von farblos zu leicht grau.

Die gewählten Reaktionsbedingungen gewährleisteten die effektive Unterdrückung der unbekanntenen Nebenreaktion, die dafür verantwortlich gemacht werden kann, dass der Umsatz der photochemischen Dekomplexierung stagniert. Der vollständige Umsatz der Reaktion nach 11 Stunden übertrifft den besten Literaturwert von 89 % nach 20 Stunden für [Cp*Ru]⁺-Sandwichkomplexe.¹⁵³ Durch die Wahl von Diphenylether **110** konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Abspaltungsbedingungen auch für Metall-markierte Verbindungen mit Diaryletherfunktion geeignet sind.

Der racemische Makrozyklus **178a** mit zwei Metallfragmenten (II.4) wurde unter diesen verbesserten, photochemischen Bedingungen umgesetzt. Fünffacher Überschuss von Biphenyl (**182**) zur 1.6 M CH₃CN-Lösung des Makrozyklus **178a** gewährleistet als interner Filter den UV-Schutz. Das Resultat der photochemischen Reaktion gibt Schema 27 wieder.



Schema 27: Photochemische Abspaltung eines der beiden [Cp*Ru]⁺-Fragmente des doppelt markierten Makrozyklus **178a**.

Zu 88 % findet man nach 39 stdg. Bestrahlung und Aufarbeitung die Mischung der diastereomeren, monomarkierten Makrozyklen **183**. Abbildung 44 zeigt das analytische Chromatogramm der Bestrahlungslösung vor der Bestrahlung, und ein ausgewähltes Beispiel nach 11.5 Stunden. Analytische HPLC-plots nach 39 Stunden Bestrahlung zeigten außer dem Peak mit der Retentionszeit von 3.2 Minuten nur die Basislinie. Dies könnte die völlige Entmetallierung des Makrozyklus **178a** anzeigen. Bei 42.1 Minuten findet man in den abgebildeten Chromatogrammen den Edukt-Makrozyklus **178a**.

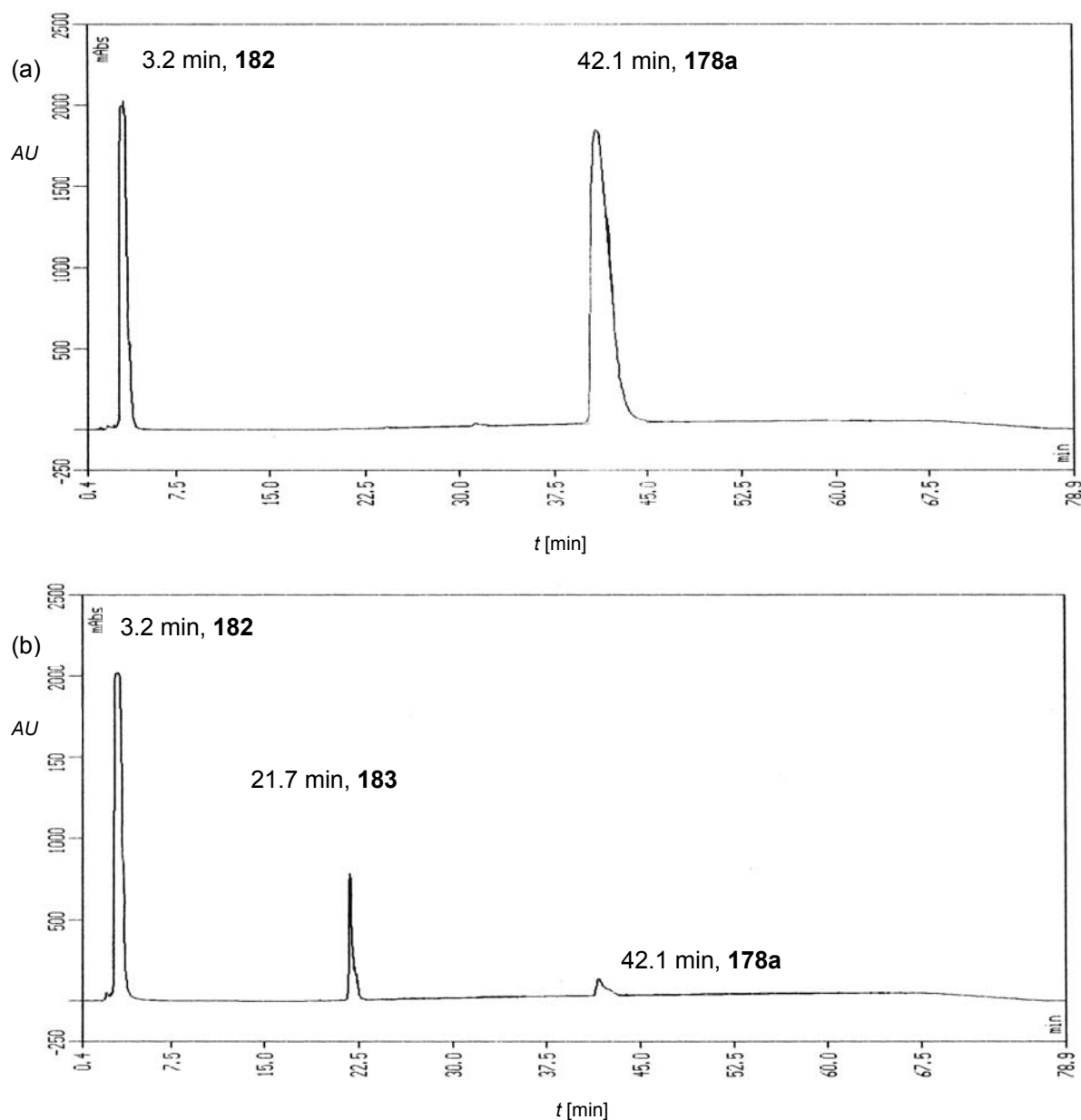


Abbildung 44: Elutionsprofile der rohen Produktmischung (a) zu Beginn und (b) nach 11.5 Stunden Bestrahlung von **178a** mit Biphenyl (**182**) Zusatz; HPLC-Bedingungen siehe Lit.¹⁷⁴

Nach 3.24 Minuten wird Biphenyl **182** eluiert. Die Zuordnung des Peaks bei 21.7 Minuten konnte zunächst durch massenspektrometrische Analyse (ESI+) getroffen werden. Die Summenformel $C_{54}H_{67}N_4O_8^{102}Ru$ für **183** ergibt den berechneten Wert von 1001.3996 (m/z). Gefunden wird eine Masse von 1001.3946 (m/z). Im Laufe der Reaktion bildete sich ein farbloser Niederschlag. Die Analyse des Rohprodukts ergab, dass der Hauptbestandteil des Niederschlags die monomarkierte Verbindung **183** ist (+12 % Edukt). Makrozyklus **183** wurde nach HPL-chromatographischer Reinigung NMR-spektroskopisch analysiert (1H und ^{13}C). Durch Vergleich mit dem Edukt **178a** konnten die Resonanzsignale der 1H - und ^{13}C -NMR spektroskopischen Verschiebungen zugeordnet werden. Abbildung 45 zeigt vergleichend den Bereich von 7.6 - 5.1 ppm der 1H -NMR Spektren von **178a** und **183**.

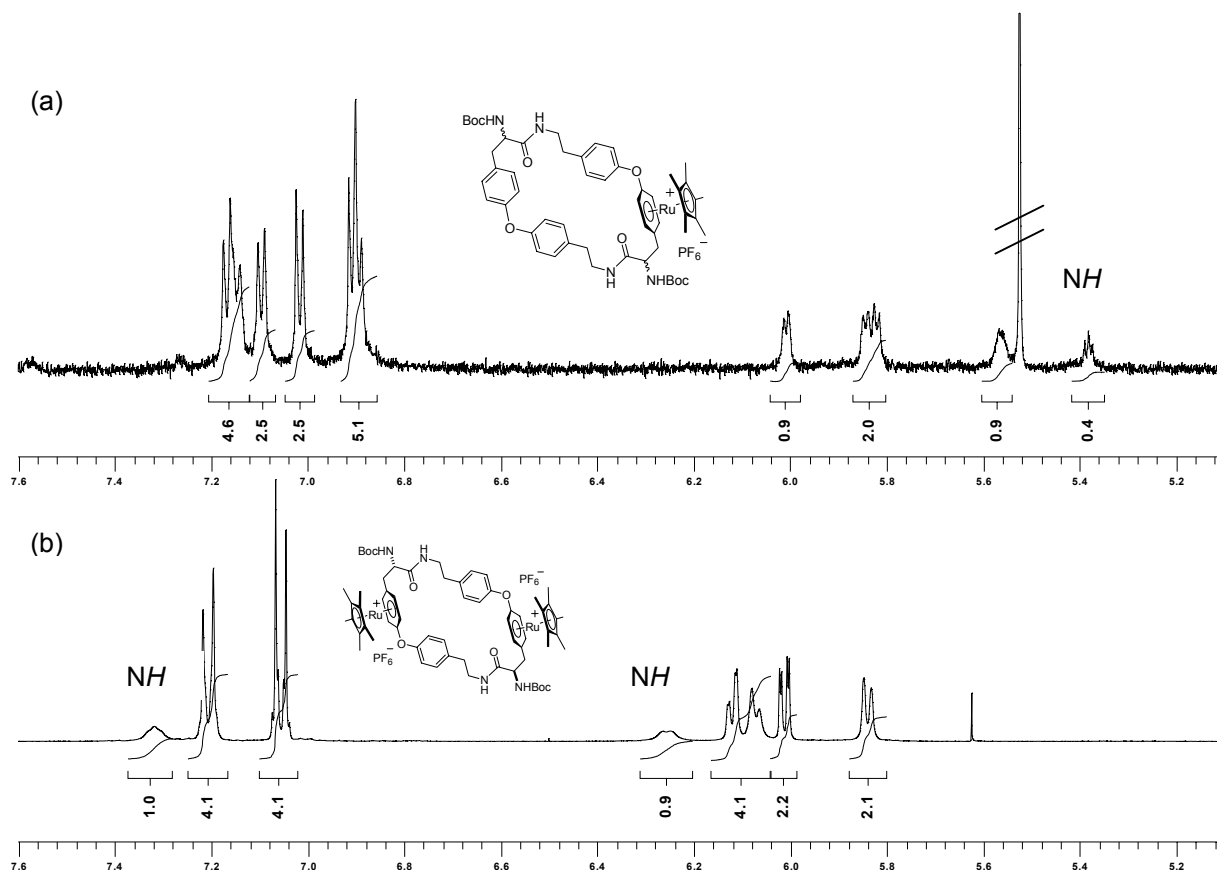


Abbildung 45: ausgewählter Bereich der 1H -NMR-Spektren (a) des einfach metallmarkierten Makrozyklus **183** (600 MHz, CD_3OD) und (b) des doppelt metallmarkierten Makrozyklus **178a** (400 MHz, $[D_6]Aceton$).

Charakteristisch sind die jeweiligen Integralverhältnisse der Aromatensignale im Verhältnis zu den hochfeldverschobenen Signalen der metallmarkierten Aromaten. Die hochfeldverschobenen Aromaten-Protonen der einfach markierten Verbindung

183 stehen im Verhältnis 1 : 3 zu den Signalen der freien Aromaten. Im Fall des Edukt-Makrozyklus **178a** liegt das Verhältnis bei 1 : 1. Die hochfeldverschobenen Signale der Metall-markierten Aromaten von **183** erscheinen als Multipletts, da es sich um eine Mischung der Diastereomeren handelt.

Die gute Ausbeute von 88 % der photochemischen Dekomplexierungsreaktion mit dem UV-Schutz Biphenyl **182** spricht grundsätzlich für den gewählten Weg zu makrozyklischen Diarylethern. Da der monomarkierte Makrozyklus **183** nach Reinigung in CH₃CN löslich ist, wäre es sinnvoll, weitere Experimente zur völligen Demetallierung durchzuführen. Interessant ist außerdem die Frage, warum der Makrozyklus nach der einfachen Demetallierung aus der Lösung ausfällt.

6. Chromatographie-Anhang

6.1 Fluoreszenzmarker als Chromatographie-Hilfe

Verschiedenste [Cp*Ru]⁺-Sandwichkomplexe können auf kieselgelbasierenden *n*-Propylbenzolsulfonsäure-haltigen Kationentauschern unter Standard-Bedingungen¹⁷⁴ getrennt werden (vgl. Tabelle 6, II.6.2). Die Trennung mit Hilfe der Größenausschluss-Chromatographie (MeOH, Sephadex LH-20) gelingt für das Dipeptoid **138** ebenfalls. Beide Methoden leiden aber unter der fehlenden zügigen Analysemöglichkeit der Produktfraktionen.

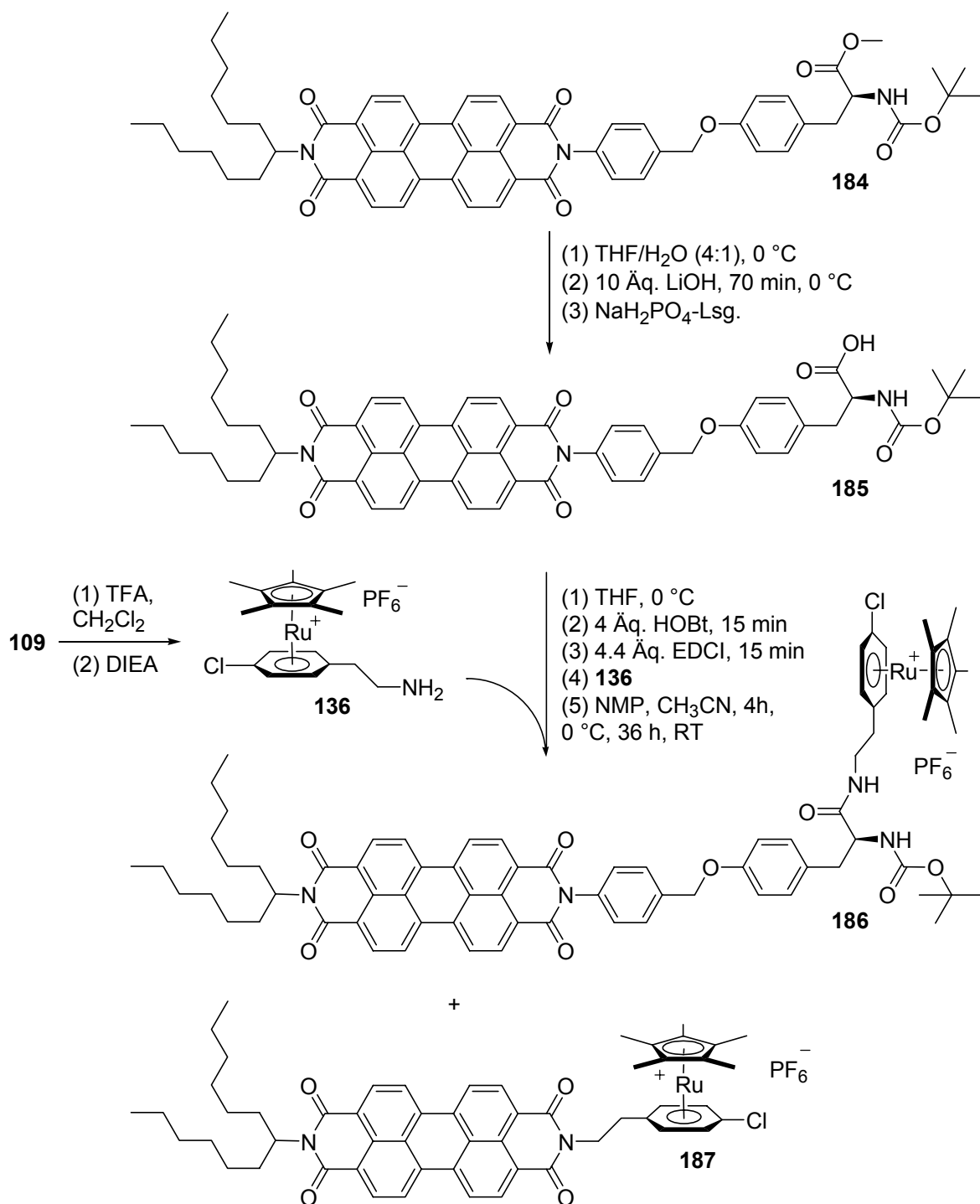
Der Einsatz von Dünnschichtchromatographie-Karten ist im Fall von Sephadex LH-20 nicht möglich, der Kationenaustauscher Chromabond SA ist in dieser Form nicht erhältlich. Die Analyse mittels HPLC ist sehr zeitaufwendig (80 min/Lauf). Die direkte Aufreinigung durch präparative HPLC verursacht einen sehr großen Zeit- und Kostenaufwand.

Deshalb wurde die Startverbindung (Block 1) der modularen Synthese Ruthenium-markierter Diarylether-Peptide mit einem Farbmater versehen (Schema 28). So sollte es möglich sein, alle modular aufgebauten Peptide bei der Reinigung entweder an Sephadex LH-20, oder an Chromabond SA mit bloßem Auge zu verfolgen. Besonders geeignet sind dafür Fluoreszenz-Farbstoffmarker des Perylen-Typs, die schon erfolgreich an andere Aminosäuren wie bspw. Lysin geknüpft wurden.²²⁷

Die geschützte Aminosäure **153** sollte mit der Phenolfunktion über einen Linker mit dem Farbstoff verbunden werden. Anschliessend sollte gezeigt werden, dass **185** in der modularen Synthese (vgl. II.2) Verwendung finden kann und diese nachhaltig erleichtert. Unklar waren u. a. die Stabilität der Imidbindung des eingesetzten Linkers zum Perylen,²²⁸ die Reaktivität der Aminosäurefunktionen in der Nähe des zur Agglomeration neigenden unpolaren Restes und die Löslichkeit der Zielverbindung **186** in MeOH.^{227,229}

Schema 28 zeigt den Boc-*N*-L-Tyrosinmethylester **184** (Block 1), der statt der Benzyl-Schutzgruppe einen Perylen-Fluoreszenz-Farbstoff trägt. Ausgehend vom Boc-*N*-geschützte Aminosäuremethylester **153** konnte der perylenmarkierte Block 1 mit Hilfe des Perylenbenzylbromids und Kaliumcarbonat aus Aceton/CH₂Cl₂ nach zehn Tagen unter Rückflussbedingungen zu 53 % erhalten werden.²²⁷ Im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe Langhals wurden uns 14 mg der perylenmarkierten Aminosäure **184** zur Verfügung gestellt.

Da nur der Methylester **153** und nicht die freie Säure **188** perylenmarkiert werden konnte, musste **184** vor der Kupplung mit dem Amin **136** zur Säure verseift werden. Man setzte **184** mit LiOH in THF/H₂O 70 Minuten bei 0 °C um.²³⁰ Die Reaktionsmischung wurde aus Mangel an Substanz nicht aufgearbeitet, sondern nur durch Verteilen zwischen CH₂Cl₂ und Wasser von den anorganischen Salzen befreit. Man trocknete am Hochvakuum und setzte **185** mit großem Überschuß an Kupplungsreagenzien mit frisch Boc-entschütztem Amin **136** zum Amid um.



Schema 28: Synthese des Fluoreszenzfarbstoff-markierten Dipeptoids **186** (23 %); das Nebenprodukt **187** entsteht zu 18 %.

Nach Entfernen des Lösungsmittels stellte man fest, dass die Produktmischung zum größten Teil in MeOH löslich ist. Das Chromatogramm der Rohproduktmischung zeigte mehrere kationische Verbindungen. Die anschließende massenspektrometrische Untersuchung (ESI⁺) zeigte, dass neben dem

gewünschten Dipeptoid **186** Imid **187** entstanden ist. Beide Verbindungen konnten mit Hilfe der hochauflösenden Massenspektrometrie eindeutig identifiziert werden. Abbildung 46 zeigt das Massenspektrum (ESI+) der Rohproduktmischung von **186** und **187**.

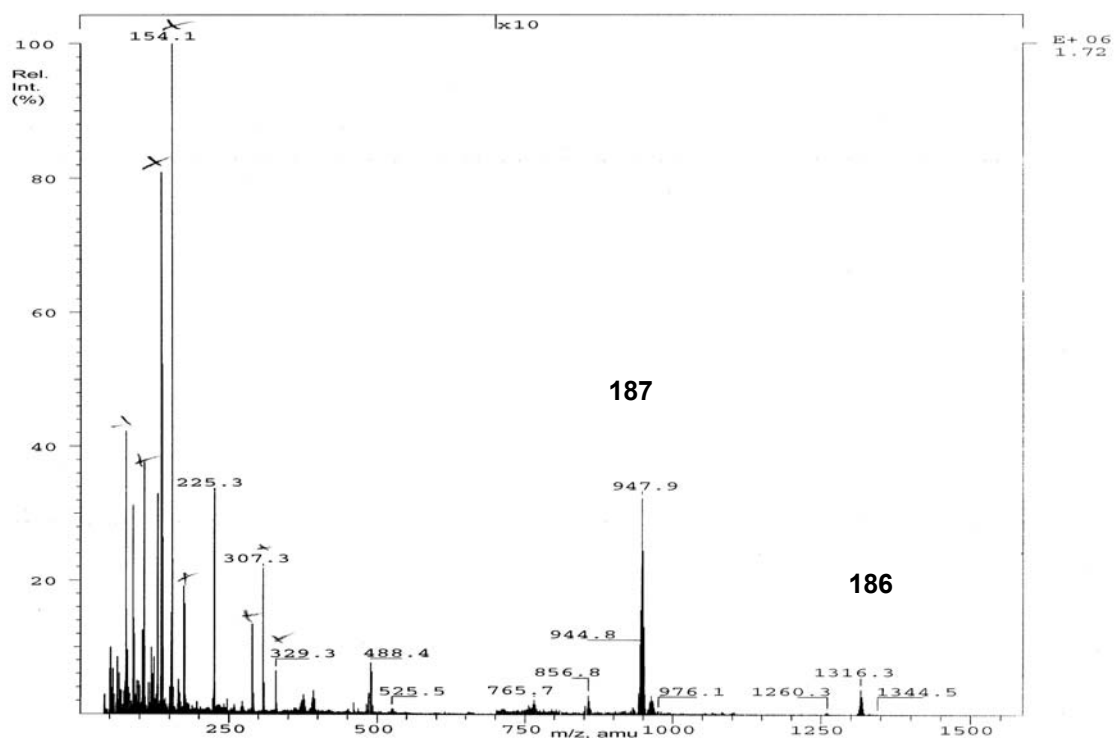


Abbildung 46: Massenspektrum (ESI+) der Rohproduktmischung der Synthese des Dipeptoids **186** (m/z 1315) mit Nebenprodukt **187** (m/z 947).

Die Signale bei $m/z = 947.3144$ und 1315.4926 der Verbindungen **187** und **186** bestätigen die berechneten Summenformeln $C_{55}H_{58}^{35}ClN_2O_4^{102}Ru$ und $C_{76}H_{82}^{35}ClN_4O_8^{102}Ru$. Darüber hinaus sind auch die Isotopenmuster der Verbindungen mit den theoretisch berechneten identisch. Nach Trennung durch HPLC konnten bei Farbstoffe vollständig charakterisiert werden.

Beide Verbindungen sind rot-fluoreszierend und in MeOH bzw. sogar in Wasser mit Acetat als Anion sehr gut löslich. Versetzt man mit $NaPF_6$, verändert sich die Löslichkeit drastisch, und man kann **186** und **187** aus der Wasserphase mit CH_2Cl_2 extrahieren. Für Perylenderivate ist diese gute Löslichkeit in polaren, protischen Lösungsmitteln bisher nur durch den Einsatz von Sulfonsäuren oder quartären

Ammoniumionen als Substituenten des Perylengerüsts oder der Perylentetracarbonsäurebisimidfunktionen verwirklicht worden.^{229,231}

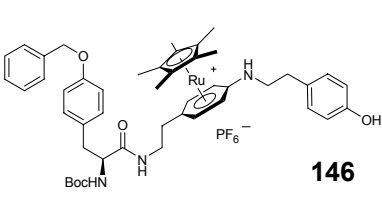
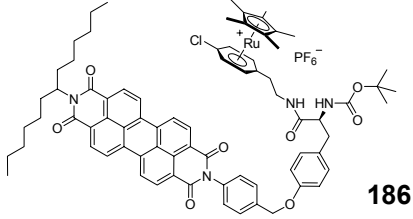
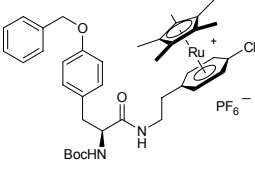
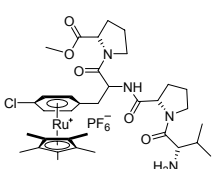
Die Synthese des ersten Farbstoff-markierten Ruthenium-Sandwich-Dipeptoids **186** ist gelungen. Perylen-markierte Aminosäuren sind selten in der Literatur,²²⁷ markierte Peptide findet man gar nicht und die Metallmarkierung von Perylenen mit über Linker verknüpften Sandwichkomplexen gibt es bisher nur für Ferrocen.²³²

Eine Verbesserung für die modulare Synthese (vgl. II.2) durch die Farbstoffmarkierung von Block 1 ist aber noch nicht abzusehen, da das Imid **187** in ähnlichen Mengen angefallen ist, wie die gewünschte Zielverbindung **186**. Grund dafür könnte die Hydrolyse der Aryl-Imidfunktion von **184** während der Methylesterverseifung sein.²²⁸ Wegen der fehlenden Charakterisierung nach der Verseifung von **184** kann dies aber nicht mit letzter Sicherheit festgestellt werden. Die geringen Mengen der dargestellten Verbindungen **184**, **186** und **187** lassen keine weiterführenden Versuche zu. Es ist deshalb weiterer Forschungsbedarf in diesem Bereich gegeben.

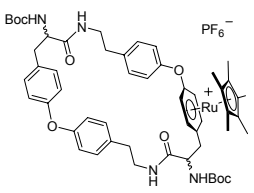
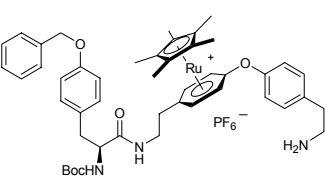
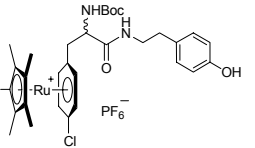
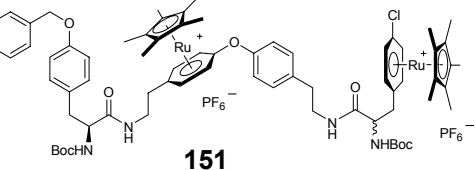
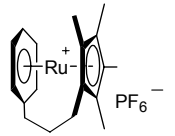
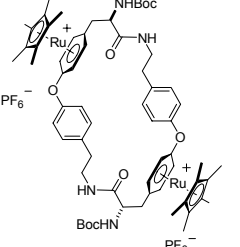
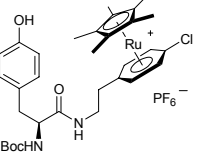
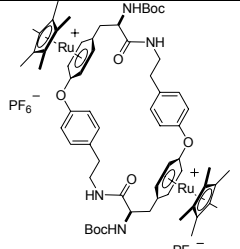
6.2 Trennungsbeispiele an Nucleosil 100-5 SA

Tabelle 6 zeigt vergleichend die Retentionszeiten zwölf verschiedener $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexe, die in dieser Arbeit synthetisiert wurden.

Tabelle 6: Retentionszeiten zwölf verschiedener $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -Sandwichkomplexe bei Standardbedingungen nach ansteigender Zeit geordnet.¹⁷⁴

Verbindung	t [min] ^[a]	Verbindung	t [min] ^[a]
 146	18.98	 186	25.89
 138	20.91	 165a	28.94

Fortsetzung Tabelle 6:

 <p>183</p>	21.85	 <p>144</p>	31.76
 <p>176</p>	24.8	 <p>151</p>	36.80
 <p>124</p>	25.03	 <p>178a</p>	42.1
 <p>156</p>	25.46	 <p>178b</p>	47.2

Doppelt metallmarkierte Verbindungen weisen deutlich längere Retentionszeiten auf als einfach markierte.

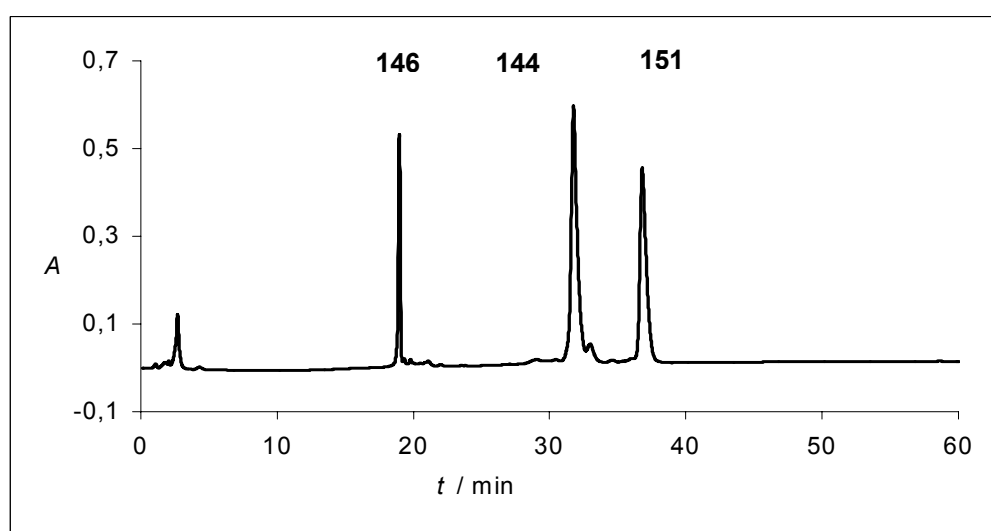


Abbildung 47: HPLC-Elutionsprofil eines Gemisches der regioisomeren Tripeptide **146** und **144** sowie des Tetrapeptids **151**; HPLC-Bedingungen siehe Lit.¹⁷⁴

Ein Beispiel aus der modularen Synthese Ruthenium-markierter Diarylether-Peptide (vgl. II.2) für das Potential der Chromatographie liefert das Dreikomponentengemisch aus **144**, **146** und **151** (Abb. 47). Das zu **146** regioisomere freie Amin **144** wird fast 13 Minuten später eluiert als **146**. Möglicherweise liegt das freie Amin **144** protoniert vor.

Die Aufreinigung freier Phenole wie bspw. **146** oder auch **176** aus der Rohproduktmischung gestaltet sich ein wenig schwieriger. Das aus der Diarylethersynthese stammende 18[Krone]-6-K⁺ eluiert unter Standard-Gradienten-Bedingungen nur zehn Sekunden später als **146**. Isokratische Bedingungen am *n*-Propylbenzolsulfonsäure-haltigen Kationentauscher mit einer 0.024 M Na-Acetat-Lösung in MeOH/*i*PrOH (4 : 1) ermöglichen aber auch die Reinigung von **146**.

Zyklodimerisierungsvorläufer **176** wurde ebenfalls isokratisch unter Zusatz von *i*PrOH gereinigt, da Reste des kationischen Harnstoffs aus der Synthese gleich eluierten wie **176**. Der Anteil an unpolarerem *i*PrOH darf nicht zu hoch werden, da sonst Na-Acetat ausfällt.

Der Standard-Gradient ist außerdem geeignet um Diastereomere zu trennen. Die Diastereomeren-Mischung des offenkettigen Tetrapeptoids **151** eluiert noch gleich, völlig unterschiedliche Retentionszeiten zeigen dagegen die beiden zyklischen, racemischen Diastereomere **178a** und **178b** des Zyklodimerisierungsexperiments (Abb. 48; vgl. II.4).

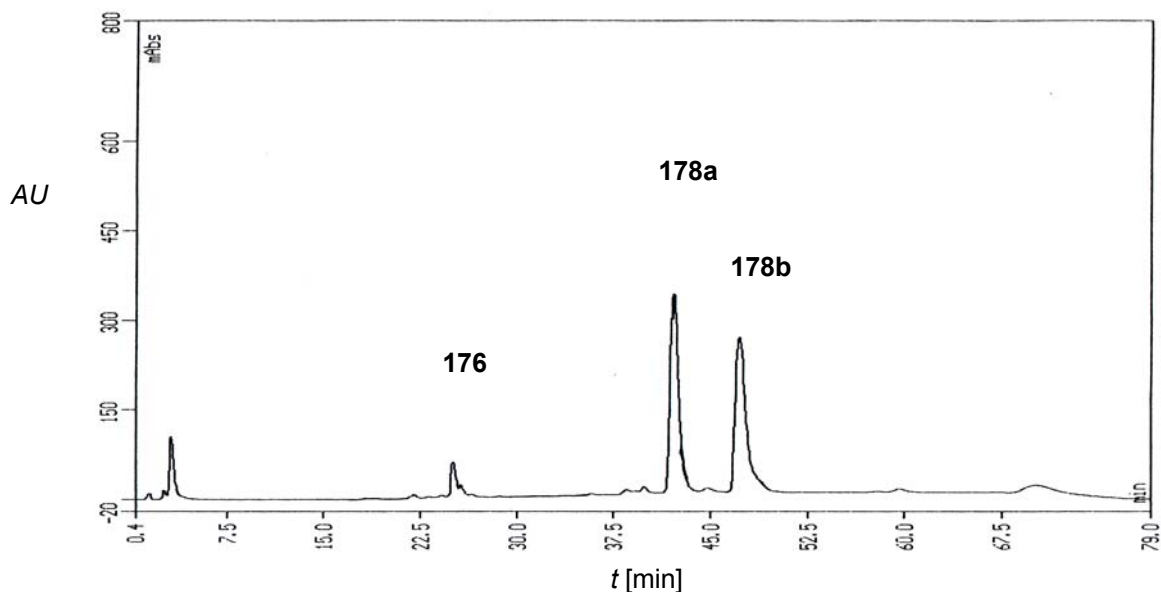


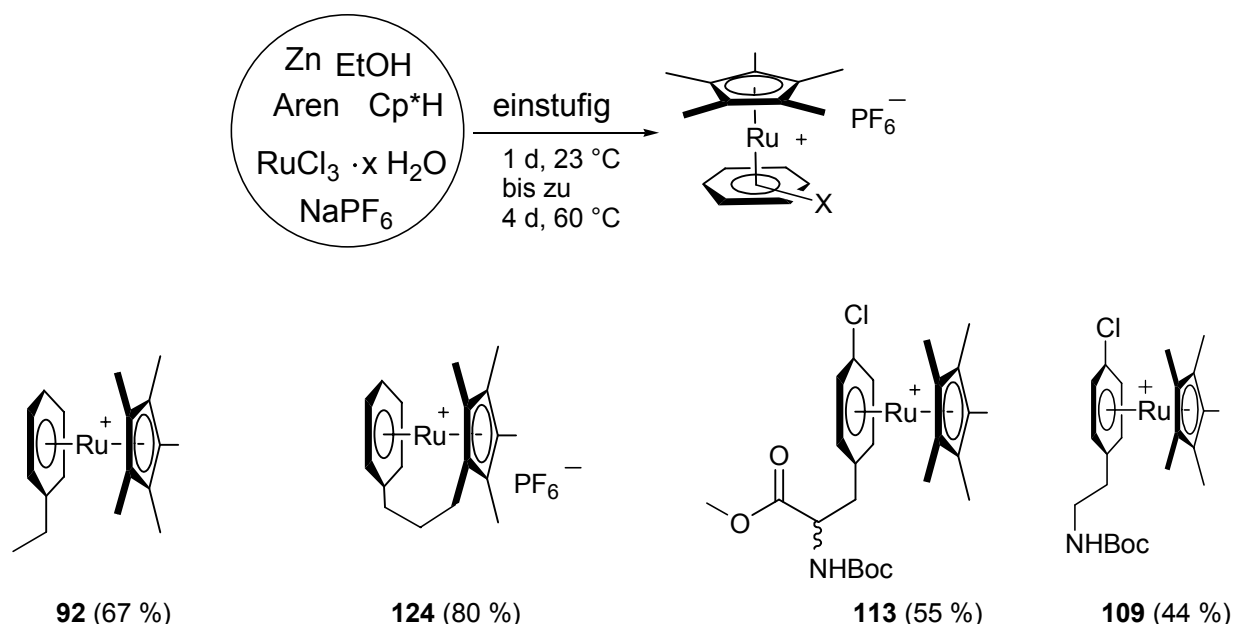
Abbildung 48: HPLC-Elutionsprofil der Rohproduktmischung der makrozyklischen Diastereomere **178a** und **178b** nach Makrodimerisierung des Phenols **176**; HPLC-Bedingungen siehe Lit.¹⁷⁴

Die Möglichkeit der Diastereomerentrennung vor der Demetallierung eröffnet neue Perspektiven für die Naturstoffsynthese (vgl. I.5 und II.5).

III ZUSAMMENFASSUNG

Es hat in der Vergangenheit eine Reihe sehr erfolgreicher Ansätze gegeben, durch Veränderung der chemischen Architektur von Peptiden vielversprechende, biologisch aktive Strukturen zu erhalten.²⁴ Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich erstmals mit der Synthese peptoider²⁵ Moleküle mit Diarylether-Teilstrukturen, die auch in biologisch aktiven Naturstoffen wie den makrozyklischen Bastadinen³⁴ aus Meeresschwämmen oder dem Antibiotikum Vancomycin vorkommen.^{12,13} Schlüsselschritt ist die S_NAr -Reaktion von Phenolaten mit $[Cp^*Ru]^+$ -komplexierten Chloraromaten.²⁹ Die Ruthenium-vermittelte Synthese von Diarylethern folgt einer Doppelstrategie zur Totalsynthese von Naturstoffen und zur stabilen Metallmarkierung peptoider Strukturen,²⁵ die, wenn man radioaktives Ruthenium einsetzt, auch neue Wege zur Radiodiagnostik und -therapie eröffnen könnten.³⁰

Einstufige Synthese der Sandwichkomplexe. Es konnte ein einstufiger, effektiver Zugang zu $[Cp^*Ru]^+$ -Sandwichkomplexen entwickelt werden, der von $RuCl_3 \cdot xH_2O$, Pentamethylcyclopentadien (Cp^*H) und einem Benzol-Derivat ausgeht (Schema 29).



Schema 29: Einstufiger Zugang zu unterschiedlich funktionalisierten Ruthenium-Sandwichkomplexen.

Als Reduktionsmittel wird Zink verwendet. Als η^6 -Komponente können vielfältige Aromaten, insbesondere aromatische Aminosäuren (bspw. **108**, **111**, **112** und **113**), eingesetzt werden. Erstmals konnte auf diese Weise auch ein η^5 -, η^6 -[3]Ruthenocenophan (**124**) erhalten werden. Es ist möglich, die Esterfunktionen der Komplexe **112** und **113** mit LiOH in THF-H₂O selektiv unter Erhalt des nukleophil angreifbaren, [Cp*Ru]⁺-komplexierten Chloraromaten zu verseifen. Die freien Carbonsäuren sind also für nachfolgende Schritte der Peptoid-Synthese leicht zugänglich. Nur Dienophile wie bspw. Zimtsäureethylester können zwar komplexiert werden, gehen aber zusätzlich eine Diels-Alder-Reaktionen mit Cp*H ein.¹⁵²

Chromatographie. Die Charakterisierung aller Synthese-Zwischenstufen der Ruthenium-vermittelten Synthesen von Diarylethern, bspw. des interessanten regioisomeren Alkylarylamin-Nebenprodukts **146** der Diaryletherkupplung erforderte die Entwicklung eines neuen Chromatographie-Protokolls, da sich peptidische [Cp*Ru]⁺-Sandwichkomplexe an für einfache Fälle geeignetem, Aminopropyl-funktionalisiertem Kieselgel als instabil erwiesen.^{81,82}

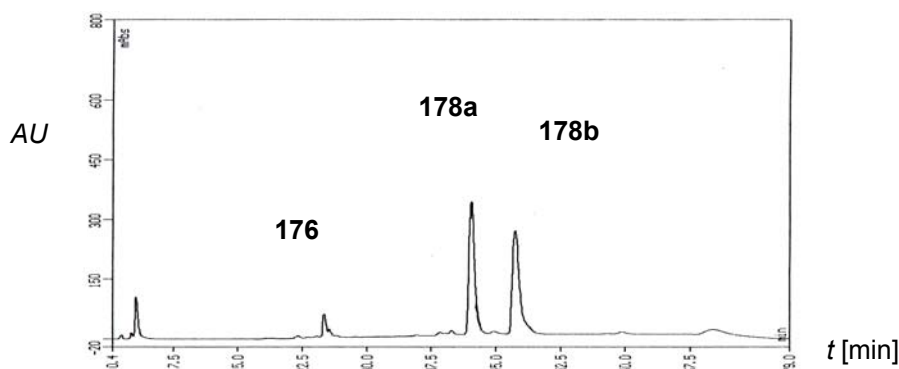


Abbildung 49: HPLC-Elutionsprofil der Rohproduktmischung der makrozyklischen Diastereomeren **178a** und **178b** nach Makrodimerisierung des Phenols **176**; HPLC-Bedingungen siehe Lit.¹⁷⁴

Es wurde gefunden, dass die kationischen Sandwichkomplexe hervorragend an *n*-Propylbenzolsulfonsäure-funktionalisiertem Kieselgel (Nucleosil SA) mittels eines Natriumacetat-Gradienten auf HPLC-Niveau nicht nur aufgearbeitet, sondern auch voneinander getrennt werden können (Abb. 49).¹⁷⁶ Das neue Chromatographie-Verfahren erlaubt neben der effektiven Trennung aller in dieser Arbeit erzeugten Ruthenium-Komplexe sogar die Trennung der makrozyklischen Diastereomere **178a** und **178b** und gestattet die Kontrolle aller Syntheseschritte.²²¹

Da Nucleosil SA nicht für die Dünnschichtchromatographie erhältlich ist, wurde Tyrosin **153** zur auch visuellen Detektierbarkeit mit einem Perylenfarbstoff funktionalisiert und mit dem Amin **136** erfolgreich zum intensiv rot gefärbten Perylen-Farbstoff **186** umgesetzt (Abb. 50).

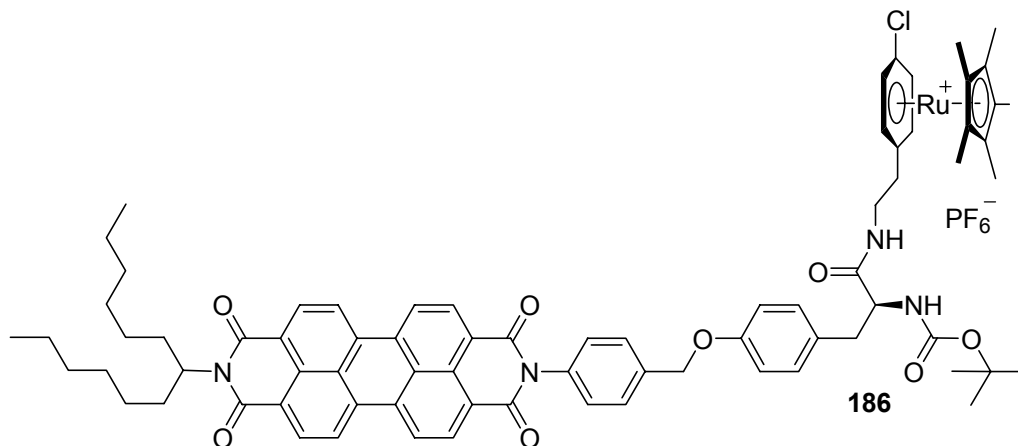
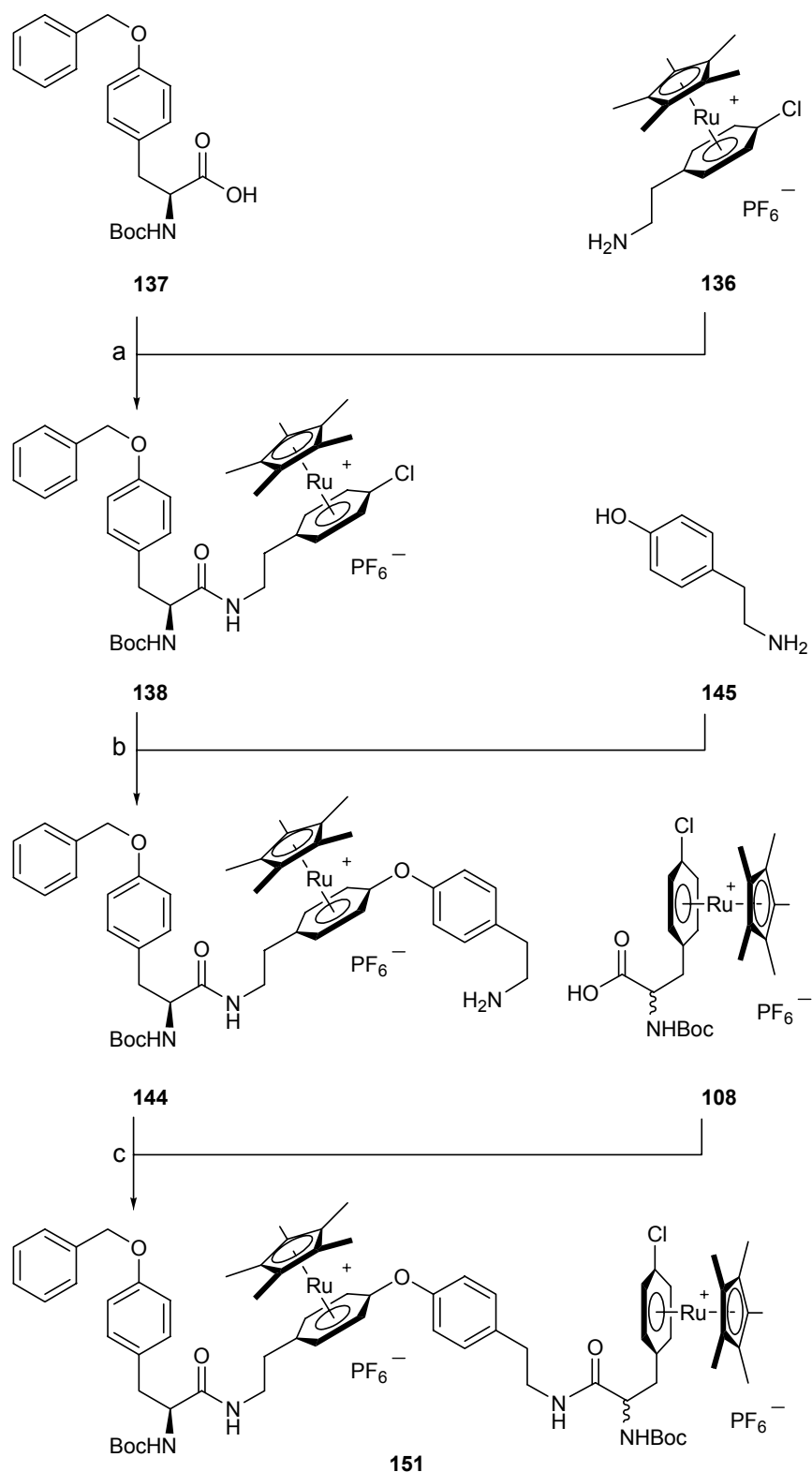


Abbildung 50: Perylen-Farbstoff **186**.

Modulare Synthese. Mit der erstmalig gelungenen Darstellung einer vollständigen Startsequenz in Form des tetrapeptoiden Dikations **151** konnte die prinzipielle Eignung des modularen Konzepts zur Synthese neuartiger [Cp*Ru]⁺-markierter Biooligomere gezeigt werden (Schema 30, s. folgende Seite).¹⁷⁶ Das tetrapeptoid Motif setzt sich aus vier verschiedenen Bausteinen zusammen, die nacheinander in abwechselnden Amid- und Diaryletherkupplungen verknüpft werden. Der Ansatz erlaubt die Kontrolle der Häufigkeit und Position der [Cp*Ru]⁺-Markierungen. Auf Basis des Tetrapeptoids **151** sind nun repetitive Schritte möglich.

Festphasensynthese. Die Synthese wurde bis zum [Cp*Ru]⁺-Dipeptoid **156** auf die feste Phase übertragen, indem Tyrosin **153** über eine Mitsunobu-Reaktion mit der freien Phenolfunktion an einem säurelabilen HMBP-MBHA-Harz immobilisiert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass CP-MAS-¹³C-NMR-Experimente geeignet sind, die Beladung des Harzes mit [Cp*Ru]⁺-markierten Peptoiden zu detektieren.

Die [Cp*Ru]⁺-markierten Verbindungen **165a** und **165b** konnten in einem konventionellen Peptid-Synthesizer nach der Boc-Methode synthetisiert werden. Die diastereomeren, metallmarkierten Tetrapeptide **165a** und **165b** waren nach dem neuen Chromatographie-Protokoll glatt trennbar (Abb. 51).



Schema 30: Modulare Synthese des dikationischen Tetrapeptoids **151**; a) **137**, PfpOH (1 Äquiv.), Boc₂O (1 Äquiv.), Pyridin, 23 °C, 4 h; dann **136**, 1 d, 23 °C, 1 d, 50 °C, 75 %. b) **145**, [18]Krone-6, KO^tBu, THF/MeCN (1:1), 30 min, 0 °C; dann Transfer in eine vorgekühlte Lösung von **138**, -78 °C bis 23 °C, 90 min, 64 %. c) **108**, HOBT, THF, EDCI, 0 °C, 15 min; dann **144** in THF, *i*Pr₂NEt, 0 °C bis 23 °C, 24 h, 80 %.

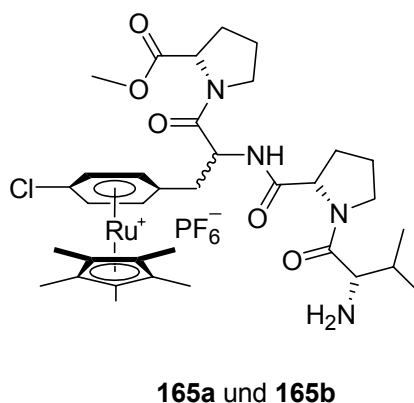


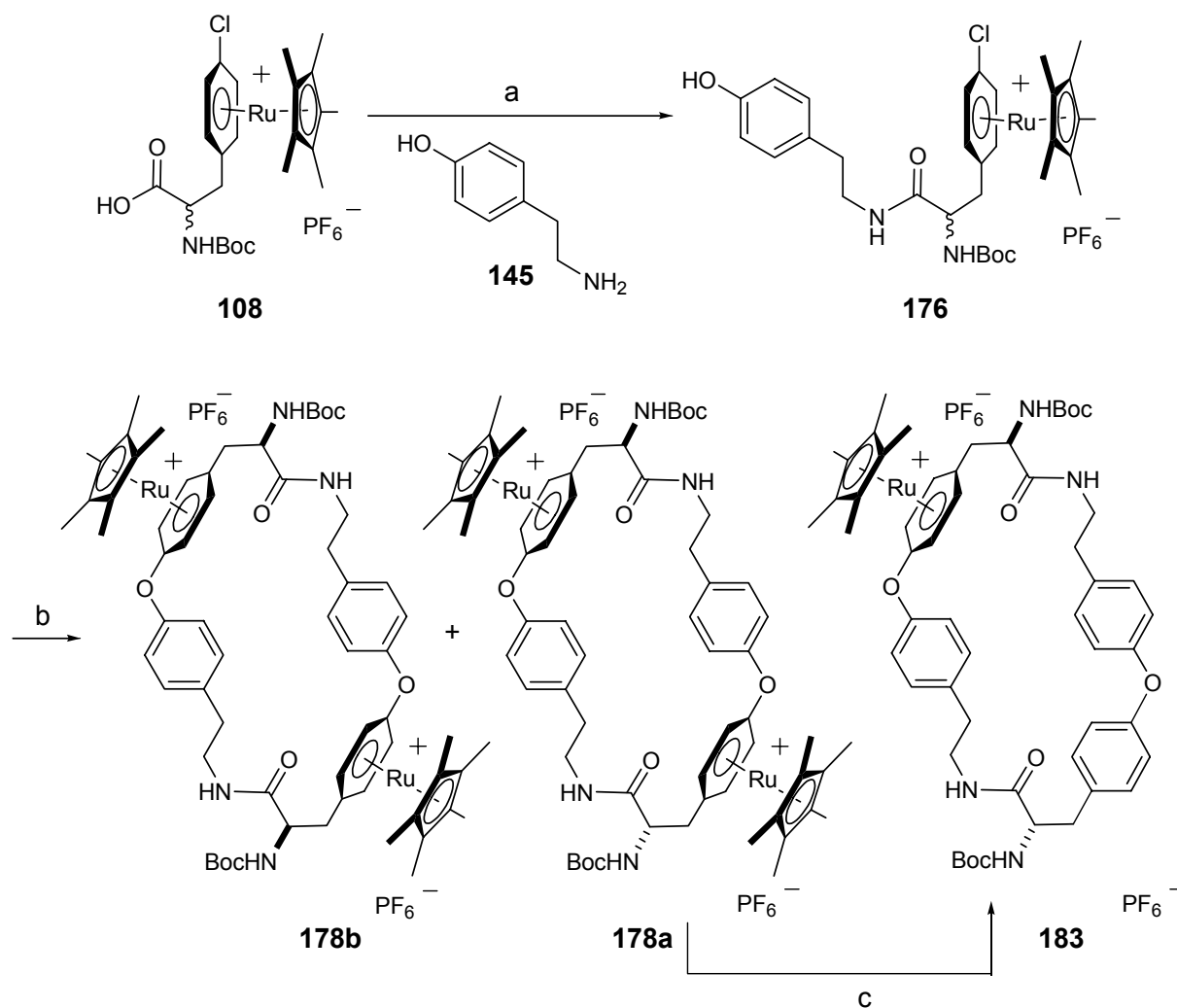
Abbildung 51: Metallmarkierte Tetrapeptide **165a** und **165b**.

Makrozyklodimerisierung. Es war offen, ob $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -komplexierte Dipeptide Makrodimerisierungen eingehen würden, die auch als Modellreaktionen auf dem Weg zu den makrozyklischen Bastadinen aufzufassen wären. Es konnte erstmalig eine selektive Makrozyklodimerisierung der dipeptoiden Vorstufe **176** zu den bislang größten bekannten, metallmarkierten 30-gliedrigen Ringen **178a** und **178b** erreicht werden (Schema 31, s. folgende Seite).²²¹ Denkbare Oligo- oder Polymerisationsprodukte werden bei sehr guten Ausbeuten nicht beobachtet, was wahrscheinlich an der dirigierenden Funktion der sterisch anspruchsvollen $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -„Kappen“ liegt.

Demetallierung. Die Abspaltung der $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ -„Kappen“ von peptoiden Strukturen durch Bestrahlung konnte durch den Zusatz des UV-Schutzes Biphenyl erheblich verbessert werden.²²³ Die Bestrahlung des Makrozyklus **178a** lieferte nach 39 Stunden selektiv den monomarkierten Makrozyklus (**183**, Schema 31) in einer Ausbeute von 88 %. Zur Freisetzung von vollständig demetallierten Bisdiaryletherpeptiden sollte es möglich sein, **183** in einem weiteren Bestrahlungsexperiment umzusetzen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit eröffnen neue, effektivere Synthesemöglichkeiten für makrozyklische Bisdiarylether-Naturstoffe und liefern gleichzeitig eine solide Grundlage zur zukünftigen kombinatorischen Synthese von unnatürlichen, metallmarkierten Biooligomeren. Die Synthesen unterscheiden sich grundlegend von bekannten Möglichkeiten, metallmarkierte Peptidmimetika zu erzeugen, da sie von

stabilen, bereits metallmarkierten Bausteinen ausgehen und diese unbeschadet durch die Synthese tragen.



Schema 31: Synthese und Makrodimerisierung des [Cp*Ru]⁺-markierten Dipeptoids **176**; a: (i) **108**, HOBT (1.7 Äquiv.), EDCI (1.1 Äquiv.), THF, 0 °C, 10 min; (ii) **145** (2 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (2.2 Äquiv.), THF-MeCN (2:1), 0 °C, 4 h, dann 23 °C, 12 h, 85 %; b: **176** (1 mM), [18]Krone-6 (0.2 Äquiv.), KO^tBu (2 Äquiv.), THF-MeCN (1:1), -78 °C bis 23 °C innerhalb 1 h, dann 23 °C, 24 h, 48 % (**178b**) und 47 % (**178a**); Demetallierung von **178a** durch Bestrahlung; c: **178a** (1.6 M), CH₃CN, hv, 39 h, 88 %.

IV EXPERIMENTELLER TEIL

1 Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden

Synthesen

Die Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Acros, Alfa, Fluka und Merck in hoher Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Alle Reaktionen wurden unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Standardvorschriften absolutiert und getrocknet, oder in solcher Qualität bezogen. Für Reinigungsoperationen wurden destillierte Lösungsmittel technischer Qualität eingesetzt. Ausbeuten beziehen sich, sofern nicht extra vermerkt, auf gereinigte Verbindungen.

Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat der Fa. Reichert oder dem IA 9100 Series Electrothermal bestimmt und sind nicht korrigiert.

Spezifische optische Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer PE-241 Polarimeter gemessen und sind in $\text{deg}\cdot\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$ angegeben.

pK_s -Wertbestimmung wurde von Dr. F. R. Kunz der Analytischen Abteilung der Degussa. AG, Industriepark Wolfgang GmbH durchgeführt.

NMR-Spektren wurden mit den Geräten Varian Mercury 200 (200 MHz für ^1H), Varian VRX 400S (400 MHz für ^1H , 100 MHz für ^{13}C) und Bruker AMX 600 (600 MHz für ^1H , 150 MHz für ^{13}C), jeweils bei 296 K durchgeführt. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben und ist bezogen auf den internen Lösungsmittelstandard (CHD₂COCD₃: 2.05/ [D₆]Aceton: 30.83, CHDCl₂: 5.32/ CD₂Cl₂: 53.5, CHD₂OD: 3.35/ CD₃OD: 49.3, CHCl₃: 7.26/ CDCl₃: 77.0, CHD₂SOCD₃: 2.49/ [D₆]DMSO: 39.7, CHD₂CN: 1.94/ CD₃CN: 1.24) und auf TMS. Die Signalzuordnung erfolgte aufgrund von $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC und $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC Experimenten. Die Multiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), qi (Quintuplett), se (Sextett) und m (Multiplet) bezeichnet, verbreiterte Signale werden zusätzlich mit br. gekennzeichnet.

Massenspektren wurden mit den Ionisierungsverfahren EI, FAB, ESI und MALDI mit den Spektrometern Finnigan MAT95Q, SM 1 B Varian MAT und Bruker Autoflex II erhalten. Angegeben sind die Massenzahlen m/z in u, die relativen Intensitäten in % und teilweise die Fragmentierung. Aus den Isotopenmustern der Massenspektren wurden die drei häufigsten Isotope aufgelistet. Bei hochaufgelösten Massen werden zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des Moleküliions angegeben (immer das häufigste Isotop).

IR-Spektren wurden an einem IFS 45 Bruker und IR 1420 Perkin-Elmer Spektrometer als KBr-Presslinge oder als Film auf KBr vermessen.

UV/Vis-Spektren wurden mit Perkin-Elmer Lambda-16 und Omega 20 Bruins Instruments UV-Spektrometern angefertigt. Die Wellenlänge λ der Absorptionsmaxima wird in nm angegeben.

Röntgenstrukturanalysen wurden in der strukturchemischen Abteilung des Departments für Chemie und Biochemie der LMU angefertigt.

Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie wurde an Kieselgel 60-Fertigkarten F₂₅₄, an Aluminiumoxid 60-Fertigkarten F₂₅₄ neutral und Kieselgel NH₂-Fertigkarten F₂₅₄ S (Aminopropyl-funktionalisiertes Kieselgel), bzw. Aluminiumfolien der Fa. Merck durchgeführt. Der Nachweis der Zonen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge $\lambda=254$ nm. Aminogruppen wurden zusätzlich durch Eintauchen in eine 1proz. Lösung von Ninhydrin in EtOH, Ruthenium-Komplexe durch eine 2 m Lösung von 1,10-Phenanthrolin in EtOH und anschließender Wärmebehandlung detektiert.

Säulenchromatographie wurde an Kieselgel der Korngröße 63-200 μm , Aluminiumoxid 90 der Korngröße 63-200 μm (Aktivität III) und LiChroprep[®] NH₂ der Korngröße 40-63 μm (Aminopropyl-funktionalisiertes Kieselgel) der Firma Merck und Chromabond[®] Sorbenz SA (4-Propylbenzolsulfonsäure-funktionalisiertes Kieselgel)

der Korngröße 45 µm der Firma Macherey-Nagel ohne Druck durchgeführt. Zur Reinigung wurden zylindrische Glassäulen von 30, 60 und 80 cm Länge und 15, 4.5, 3 cm bzw. 1 cm Durchmesser benutzt. Bei der chromatographischen Reinigung durch Flash-Chromatographie wurden die oben genannten Glassäulen mit einem Betriebsdruck von 2-4 bar eluiert.

Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) wurde bei 296 K mit einem HPLC-Gerätesystem der Fa. Varian (Varian Prep Star 218, Varian Pro Star 320 UV/Vis Detektor, ERC Sedex 75 Lichtstreuendetektor und dem Computerprogramm Varian Chromatography Workstation 5) sowie einem Kontron Instruments 322 Pump System (Kontron Instruments 440 Photodiodenarray-Detektor) durchgeführt. Es wurden analytische und semipräparative Säulen mit 0.4 und 1.0 cm Durchmesser eingesetzt: Macherey-Nagel EC 250/4 Nucleosil[®] 100-5 SA (0.4x25 cm, Korngröße 5 µm), Macherey-Nagel SP 250/10 Nucleosil[®] 100-5 SA (1.0x25 cm, Korngröße 5 µm), Microsorb-MV RP-18 (0.4x25 cm, Korngröße 5 µm) und Phenomenex Luna RP-18 (1.0x25 cm, Korngröße 5 µm). MeCN, MeOH und *i*PrOH hatten HPLC-Qualität, Reinstwasser wurde mit einer Anlage der Firma Millipore hergestellt. NaOAc·3 H₂O war reinst und TFA 99proz.. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 239 nm (abweichende Bedingungen sind angegeben).

Zur HPLC-Detektion und -Reinigung der Ruthenium-freien peptidischen Verbindungen wurde folgender H₂O/CH₃CN-Gradient an RP-18 Kieselgel verwendet: Lösung A: 0.1 % TFA, 5 % CH₃CN und 94.9 % H₂O, Lösung B: 0.1 % TFA, 5 % H₂O und 94.9 % CH₃CN;

0 – 3 min: 100 % A

3 – 23 min: von 100 % A auf 20 % A

24 – 25 min: von 20 % A auf 100 % B

25 – 27 min: 100 % B

27 – 34 min: von 100 % B auf 100 % A.

Ionenaustauschchromatographie

Vor der Reinigung an den stark sauren Kieselgelen Chromabond[®], Sorbenz SA und Nucleosil[®] 100-5 SA wurden die Kationentauscher mit gesättigten NaOAc/MeOH-Lösungen in die Natrium-Form gebracht.

Zur HPLC-Detektion und Reinigung der kationischen Verbindungen wurde folgender Natriumacetat-Gradient (MeOH) an Nucleosil[®] 100-5 SA entwickelt: MeOH (10 min), dann Gradient MeOH zu MeOH/NaOAc·3H₂O (0.74 M) innerhalb von 40 min, dann MeOH/NaOAc 3 H₂O (0.74 M) für 10 min.

Die angegebenen Retentionszeiten der kationischen Verbindungen sind vom aufgetragenen Anion unabhängig und beziehen sich auf die analytische HPLC-Säule von Macherey-Nagel EC 250/4 Nucleosil[®] 100-5 SA (0.4x25 cm, Korngröße 5 µm), bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 1 mL·min⁻¹.

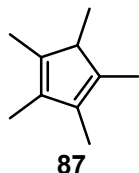
Zur Reinigung in Glassäulen wurden die Gemische an Chromabond[®] Sorbenz SA zunächst in MeOH aufgetragen. Dann wurde drei Säulenlängen mit MeOH gespült um danach mit einer 0.74 M Lösung von NaOAc·3H₂O in MeOH zu eluieren. Die stationären Phasen wurden mit gesättigten NaOAc/MeOH-Lösungen regeneriert und nach Neutralspülen wieder eingesetzt.

2 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.1

2.1 Einstufige Synthesen kationischer Ru-Sandwichkomplexe

2.1.1 Cyclopentadiene

1,2,3,4,5-Pentamethylcyclopentadien (Cp^*H)^[233] (87)

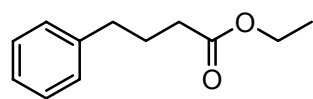


Lithiumdraht (10.5 g, 1.50 mol) wird in kleine Scheiben geschnitten und flachgehämmert, dann in Et_2O (100 mL) vorgelegt und MeOH (2.5 mL) zugegeben. Man wäscht dreimal mit Et_2O (je 100 mL). EtOAc (33 g, 0.38 mol) wird dreimal mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung, dann dreimal mit gesättigter CaCl_2 -Lösung gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und anschließend destilliert (Sdp. 75 °C). Gereinigtes Lithium wird unter Argon-Atmosphäre in Et_2O (100 mL) vorgelegt, und man tropft langsam 2-Brom-2-buten (100 g, 0.74 mol) zu, das vorher über eine 2 x 8 cm Aluminiumoxid-Säule gereinigt wurde. Dann gibt man weiteren Et_2O (450 mL) zu. Die grüngelbe Lösung wird eine Stunde gerührt, und anschließend wird ein Gemisch aus EtOAc (33 g, 0.38 mol) und Et_2O (40 mL) zugetropft. Es wird über Nacht gerührt und dann mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (1000 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et_2O (je 300 mL) gewaschen, die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Produkt wird zu einer Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (6.5 g, 34 mmol) in Et_2O (150 mL) getropft und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird dreimal mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung (je 70 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit Et_2O (je 100 mL) gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Produkt unter vermindertem Druck destilliert. Man erhält 27.9 g (56 %) einer hellgelben Flüssigkeit.

Sdp. 65 °C (Lit.: 68 - 70 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (d, 3J = 7.7 Hz, 3H, CHCH_3), 1.79 (s, 6H, C_qCH_3), 1.83 (s, 6H, C_qCH_3), 2.51 (q, 3J = 7.7 Hz, 1H, CH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 136 (94) [M^+], 121 (100), 105 (63), 93 (26), 79 (17), 65 (5), 53 (4), 41 (9).

4-Phenylbutancarbonsäureethylester^[234] (129)

129

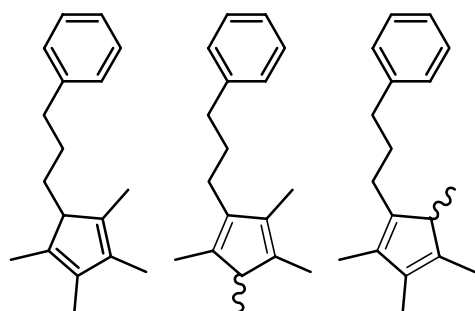
Zu absolutem EtOH (36 mL) wird bei 0 °C tropfenweise SOCl₂ (9.77 mL, 15.9 g, 0.13 mol) zugegeben, um dann 4-Phenylbuttersäure (20.0 g, 0.12 mol), gelöst in absolutem EtOH (10 mL), zuzutropfen. Nach 48stdg. Rühren und 12stdg. Erhitzen unter Rückfluss erhält man durch Destillation unter vermindertem Druck 22.3 g (95 %) einer farblosen Flüssigkeit.

Sdp. 112 °C (bei 29 · 10⁻³ mbar).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.91 (tt, ³J = 7.0 Hz, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.25 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, C_qCH₂CH₂), 2.60 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, COCH₂CH₂), 4.07 (q, ³J = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.13 (m, 3H, C_{ar}H), 7.23 (m, 2H, C_{ar}H).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 192 (30) [M⁺], 147 (50), 129 (4), 117 (20), 104 (82), 91 (100), 88 (80), 78 (14), 70 (20), 65 (30), 60 (59), 51 (4), 45 (6), 41 (18).

[3-(2,3,4,5-Tetramethylcyclopenta-2,4-dienyl)-propyl]-benzol (131), *rac*-[3-(2,3,4,5-Tetramethyl-cyclopenta-1,4-dienyl)-propyl]-benzol (132) und *rac*-[3-(2,3,4,5-Tetramethyl-cyclopenta-1,3-dienyl)-propyl]-benzol (133)



131

132

133

Lithiumdraht (3.12 g, 0.45 mol) wird in kleine Scheiben geschnitten und flachgehämmt, dann in Et₂O (30 mL) vorgelegt und MeOH (0.75 mL) zugegeben. Man wäscht dreimal mit Et₂O (je 30 mL). Das gereinigte Lithium wird unter Argon-Atmosphäre in Et₂O (30 mL) vorgelegt, und man tropft langsam 2-Brom-2-buten (30 g, 0.22 mol) zu, das vorher über eine 2 x 8 cm Aluminiumoxid-Säule gereinigt wurde. Dann gibt man weiteren Et₂O (135 mL) zu. Die grüngelbe Lösung wird 1 h gerührt, und anschließend wird ein Gemisch aus dem Ethylester **129** (22.3 g, 0.116 mol) und Et₂O (12 mL) zugetropft. Es wird über Nacht gerührt und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (300 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et₂O (je 100 mL) gewaschen. Die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Produkt wird zu einer Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (1.94 g, 10.2 mmol) in Et₂O (50 mL) getropft und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird dreimal mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung (je 20 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit Et₂O (je 30 mL) gewaschen und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Produkt unter vermindertem Druck destilliert. Man erhält 18.4 g (66 %) einer hellgelben Flüssigkeit.

Daten der Mischung aus **131**, **132** und **133**:

Sdp. 127 °C (bei $49 \cdot 10^{-3}$ mbar).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 207 nm (11384), 245 nm (4587 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3468 cm⁻¹ (vw), 3085 (w), 3062 (w), 3026 (m), 2959 (vs), 2928 (vs), 2856 (vs), 2738 (vw), 1940 (w), 1866 (w), 1801 (w), 1656 (w), 1603 (m), 1496 (s), 1452 (s), 1378 (m), 1155 (vw), 1080 (m), 1030 (m), 906 (w), 848 (vw), 747 (s), 698 (vs), 562 (w), 492 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 240 (45) [M⁺], 135 (100), 121 (52), 105 (20), 91 (24), 77 (8), 65 (4), 41 (4).

HREIMS ber. für C₁₈H₂₄: 240.1878, gef. 240.1875.

Zugeordnete NMR-Daten auf Basis der 2D-NMR-Spektren:

131:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (m, 2H, CHCH₂), 1.65 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.74 (br. s, 6H, CHCCH₃), 1.76 (br. s, 6H, C=CCH₃), 2.50 (m, 1H, CHCH₂), 2.60 (m, CCH₂), 7.10 (m, 1H, CCHCHCH), 7.15 (m, 2H, CCH), 7.22 (m, 2H, CCHCH).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): δ = 11.01 (2C, CHCCH₃), 11.15 (2C, C=CCH₃), 25.38 (CHCH₂), 27.34 (CHCH₂CH₂), 35.81 (CCH₂), 55.99 (CHCH₂), 125.54 (CCHCHCH), 128.17 (CCHCH), 128.33 (CCH), 135.47 (C=CCH₃CH), 138.35 (C=CCH₃CH), 142.73 (CH₂C_qCH).

132:

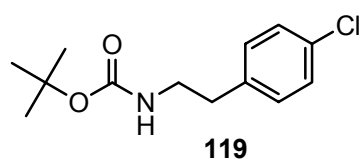
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1.00 (d, 3J = 7.6 Hz, 3H, CHCH₃), 1.69 (m, 2H, C=CCH₂CH₂CH₂), 1.75 (br. s, 3H, CH₃C=CCH), 1.79 (br. s, 3H, CH₃CCH), 1.80 (br. s, 3H, CH₂C=CCH₃), 2.25 (t, 3J = 7.6 Hz, 2H, C=CCH₂CH₂CH₂), 2.49 (m, 1H, CH₃CH), 2.60 (m, 2H, C=CCH₂CH₂CH₂), 7.10 (m, 1H, CCHCHCH), 7.15 (m, 2H, CCH), 7.22 (m, 2H, CCHCH).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): δ = 11.57 (2C, CHCCH₃), 11.64 (2C, CHC=CCH₃), 14.27 (CH₃CH), 25.52 (C=CCH₂), 31.40 (C=CCH₂CH₂), 36.83 (C=CCH₂CH₂CH₂), 51.46 (CHCH₃), 125.54 (CCHCHCH), 128.17 (CCHCH), 128.33 (CCH), 135.15 (C=CCH₃CH), 138.19 (CH₂C=CCH₃), 138.45 (CCH₃CH), 142.57 (CH₂C=C), 142.73 (CH₂C_qCH).

133:

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 0.98 (d, 3J = 7.6 Hz, 3H, CHCH₃), 1.69 (m, 2H, C=CCH₂CH₂CH₂), 1.75 (br. s, 3H, CH₃C=CCH₂), 1.77 (br. s, 3H, CH₃CC=CCH₂), 1.81 (br. s, 3H, CHCCH₃), 2.19 (m, 1H, C=CCHHCH₂CH₂), 2.36 (m, 1H, C=CCHHCH₂CH₂), 2.60 (m, 2H, C=CCH₂CH₂CH₂), 2.61 (m, 1H, CH₃CH), 7.10 (m, 1H, CCHCHCH), 7.15 (m, 2H, CCH), 7.22 (m, 2H, CCHCH).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): δ = 11.57 (2C, C=CCH₃), 11.75 (2C, CH₂C=CCH₃), 14.05 (CH₃CH), 25.92 (C=CCH₂), 32.13 (C=CCH₂CH₂), 36.83 (C=CCH₂CH₂CH₂), 49.35 (CHCH₃), 125.54 (CCHCHCH), 128.17 (CCHCH), 128.33 (CCH), 134.02 (C=CCH₃CH), 134.67 (CH₂C=CCH₃), 138.06 (CCH₃CH), 142.03 (CH₂C=C), 142.73 (CH₂C_qCH).

2.1.2 Synthese der Aromaten**[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]carbaminsäure tert-butylester (119)⁹⁸**

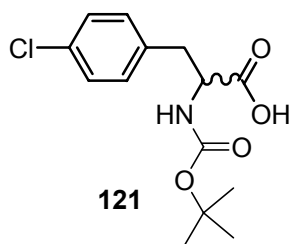
Di-*tert*-butyldicarbonat (3.84 g, 17.6 mmol) wird zu einer Lösung von 2-(4-Chlorphenyl)ethylamin (2.22 mL, 16 mmol) und NEt₃ (2.47 mL, 17.6 mmol) in MeOH gegeben.

Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel entfernt, und nach Umkristallisation aus Isohexan erhält man 4.0 g (98 %) farbloser Nadeln.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 2.76 (t, 3J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.33 (t, 3J = 6.8 Hz, 2H, CH_2NH), 4.57 (br. s, 1H, CH_2NH), 7.11 (d, 3J = 8.4 Hz, 2H, C_{ar}H), 7.26 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H, C_{ar}H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 255 (4) [M^+], 199 (76) [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8^+$], 138 (74) [$\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2^+$], 57 (100).

***rac*-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(4-chlorphenyl)propansäure (121)²³⁵**



121

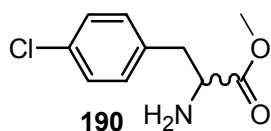
Et_3N (3.2 mL, 22.8 mmol) wird zu einer Lösung von D,L-4-Chlorphenylalanin (3.03 g, 15.2 mmol) in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (55 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und man gibt Di-*tert*-butyldicarbonat (3.64 g, 17.2 mmol) zu. Nach 30 min wird das Eisbad entfernt, und man rührt 42 h bei

Raumtemp.. Die Mischung wird bis zur Trockene eingeeengt, und man löst den Rückstand in $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ (1:1). Man trennt die organische Phase ab und bringt die Wasserphase mit 1 N HCl auf pH 1, um sie dann mit EtOAc zu extrahieren. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt aus Isohexan umkristallisiert. Man erhält 4.2 g (92 %) farbloser Nadeln.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.37 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 2.88 (dd, 2J = 14.1 Hz, 3J = 9.3 Hz, 1H, $\text{CHHCH}(\text{CO})\text{NH}$), 3.15 (dd, 2J = 14.0 Hz, 3J = 5.1, 1H, $\text{CHHCH}(\text{CO})\text{NH}$), 4.33 (dd, 3J = 5.4 Hz, 3J = 8.9 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NH}$), 7.20 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H, C_{ar}H), 7.26 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H, C_{ar}H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (1) [M^+], 243 (11) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_4$], 182 (67) [$\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$], 125 (26) [$\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$], 57 (100).

***rac*-2-Amino-3-(4-chlorphenyl)propansäuremethylester (190)²³⁶**



190

Unter Eiskühlung tropft man langsam zu trockenem MeOH (10 mL) SOCl_2 (0.52 mL, 7.21 mmol), um dann in trockenem MeOH (15 mL) gelöstes D,L-4-Chlorphenylalanin (1.31 g, 6.55 mmol)

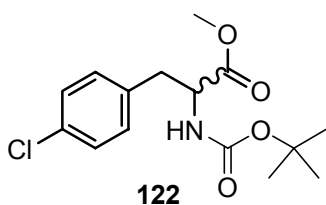
zuzutropfen. Man erhitzt 96 h unter Rückfluss und entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird langsam im Überschuss mit gesättigter NaHCO_3 -

Lösung versetzt, und man extrahiert dreimal mit CH_2Cl_2 . Nach Trocknen über Na_2SO_4 filtriert man ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält das Produkt nach Umkristallisation aus Isohexan/EtOAc als farblosen Feststoff (1.37 g, 98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.20$ (dd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{CHHCH}(\text{CO})\text{NH}$), 3.32 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CHHCH}(\text{CO})\text{NH}$), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NH}$), 7.26 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.32 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 8.90 (br. s, 2H, NH_2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 213 (2) $[\text{M}^+]$, 156 (16), 154 (56), 125 (13), 119 (15), 91 (10), 88 (100).

***rac*-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(4-chlorphenyl)propansäuremethylester (122)²³⁷**



Methylester **190** (1.12 g, 5.23 mmol) wird in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (25 mL, 1:1) gelöst und bei 0 °C mit NEt_3 (1.32 mL, 9.35 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (1.25 g, 5.92 mmol) versetzt. Nach 48stdg. Rühren bei Raumtemp. entfernt man das Lösungsmittel und erhält nach Chromatographie 2.1 g (94 %) eines farblosen Feststoffs.

Schmp. 76 °C.

DC [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (5:3)]: $R_f = 0.80$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.88 (dd, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, CHHCH), 3.13 (dd, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, CHHCH), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.56 (ddd, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, CH_2CH), 4.99 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, NH), 7.10 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{HCCH}_2$), 7.27 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{HCl}$).

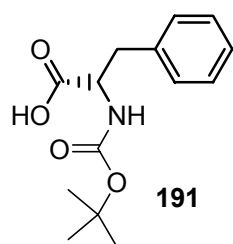
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.25$ (3C, CCH_3), 38.46 (CHCH_2), 50.21 (OCH_3), 54.45 (CHCH_2), 80.44 (CCH_3), 128.78 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 130.57 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 132.98 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 134.80 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 155.87 (NCO), 171.87 (COCH_3).

MS (ESI+): m/z (%) = 313 (100) $[\text{M}^+]$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3432 \text{ cm}^{-1}$ (s), 2932 (vs), 2856 (m), 1714 (vs), 1649 (vs), 1527 (s), 1452 (m), 1368 (m), 1256 (m), 1229 (m), 1169 (s), 1092 (w), 1016 (w).

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 221 \text{ nm}$ ($47199 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

2-(2S)-tert-Butoxycarbonylamino-3-phenylpropansäure (191)²³⁸



L-Phenylalanin (1.0 g, 6.1 mmol) wird in Dioxan/Wasser (50 mL, 1:1) gelöst und mit NEt_3 (0.9 g, 9.2 mmol) versetzt. Das Gemisch wird auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und anschließend mit Di-*tert*-butyldicarbonat (1.46 g, 6.7 mmol) versetzt. Nach weiteren 30 min bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ wird bei

Raumtemp. 3 d gerührt. Dann reduziert man das Volumen am Rotationsverdampfer und schüttelt zweimal mit EtOAc aus. Die wässrige Phase wird mit 2 N HCl auf pH 1 gebracht und ein weiteres Mal mit EtOAc ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, zweimal mit NaCl-Lösung (je 30 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, bleibt ein klares Öl zurück. Das Rohprodukt wird aus Isooctan umkristallisiert, und man erhält 1.3 g (80 %) farblose Substanz.

Schmp. $243 \text{ }^\circ\text{C}$.

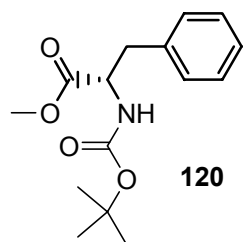
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s, 9H, CCH_3), 3.15 (dd, $^2J = 14.6 \text{ Hz}$, $^3J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 3.20 (dd, $^2J = 12.7 \text{ Hz}$, $^3J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H, CH'_2), 4.90 (d, $^3J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, CH), 5.40 (s, 1H, NH), 7.18 (dd, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.25 (d, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.28 (d, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.28$ (3C, CCH_3), 37.85 (CH_2), 54.60 (CH), 80.28 (CCH_3), 126.98 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.54 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.41 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 136.15 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 155.48 (NHCO), 176.20 (COOH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 265 (0.16) [M^+], 209 (12.5) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 164 (15.8) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3432 \text{ cm}^{-1}$ (vs), 3030 (vs), 2979 (vs), 2931 (vs), 1714 (vs), 1694 (vs), 1681 (vs), 1651 (vs), 1504 (vs), 1455 (vs), 1393 (vs), 1368 (vs), 1252 (s), 1164 (vs), 1080 (m), 1053 (s), 1029 (m), 855 (w), 737 (m), 700 (s), 564 (vw), 463 (vw).

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 206 \text{ nm}$ ($9266 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

2-(2S)-tert-Butoxycarbonylamino-3-phenylpropansäuremethylester (120)²³⁹

Boc-L-Phenylalanin **191** (0.86 g, 3.2 mmol) wird in 20 mL CHCl_3 gelöst und mit DCC (0.74 g, 3.6 mmol), MeOH (0.15 mL, 3.6 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (0.53 g, 0.3 mmol) versetzt. Bei Raumtemp. wird 43 h gerührt, danach wird Methanol (0.4 mL) zugegeben und weitere 10 h gerührt. Anschließend wird die

Reaktionslösung filtriert und nacheinander mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 380 mg (43 %) des farblosen Produkts erhält man durch Flashchromatographie.

Schmp. 136 °C.

DC [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (5:1)]: $R_f = 0.30$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9H, CCH_3), 3.03 (dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, CHH), 3.13 (dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, CHH), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.58 (ddd, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, CH), 4.98 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 7.12 (dd, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.26 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.29 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

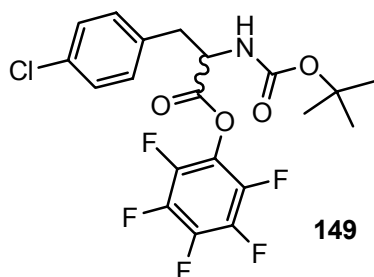
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.28$ (3C, CCH_3), 38.38 (CH_2), 52.16 (OCH_3), 54.44 (CH), 79.90 (CCH_3), 127.00 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.53 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.28 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 136.02 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 155.06 (NHCO), 172.32 (COOCH_3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279 (2) [M^+], 223 (7.4) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 164 (11) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3369$ cm^{-1} (m), 3064 (w), 3030 (w), 2978 (s), 1744 (vs), 1716 (vs), 1604 (vw), 1498 (vs), 1455 (s), 1391 (s), 1366 (vs), 1250 (vs), 1216 (s), 1168 (vs), 1080 (m), 1053 (s), 1020 (m), 858 (w), 779 (w), 752 (w), 701 (s), 551 (vw), 493 (w), 462 (vw).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 206 nm (7786 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

***rac*-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(4-chlorphenyl)propansäure-pentafluorphenylester (149)**^{125[b]}



149

rac-Boc-Chlorphenylalanin **121** (2.3 g, 7.7 mmol) wird in Dioxan (100 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Man gibt DCC (1.75 g, 8.5 mmol) zu und rührt 20 min bei 0 °C. Anschließend wird Pentafluorphenol (1.42 g, 7.7 mmol) zugegeben, und man rührt weitere 30 min bei 0 °C sowie 12 h bei Raumtemp.. Man filtriert und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Waschen mit Isooctan und Umkristallisieren aus Isohexan/EtOAc (1:1) liefert 2.8 g (78 %) eines farblosen Pulvers.

Schmp. 126 °C.

DC [Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton (24:1)]: *R_f* = 0.91.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.17 (dd, ²*J* = 13.9 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H, CHHCH), 3.29 (dd, ²*J* = 13.9 Hz, ³*J* = 5.9 Hz, 1H, CHHCH), 4.93 (dd, ³*J* = 6.5 Hz, ³*J* = 5.9 Hz, 1H, CH₂CH), 4.70 (br. s, 1H, NH), 7.17 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H, C_{ar}HCCH₂), 7.32 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H, C_{ar}H CCl).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.18 (3C, C(CH₃)₃), 37.31 (CH₂), 54.20 (CH₂CH), 124.46 (COOC_q), 128.96 (C_{ar}C_{ar}Cl), 130.62 (C_{ar}C_{ar}CH₂), 133.41 (C_{ar}CH₂), 133.45 (C_{ar}F), 134.74 (C_{ar}Cl), 136.62 (C_{ar}F), 139.68 (C_{ar}F), 154.80 (CO), 168.15 (COOC_q).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -152.21 (d, ³*J* = 18.3 Hz, 2F, OC_{ar}C_{ar}F), -157.45 (t, ³*J* = 21.4 Hz, 1F, OC_{ar}C_{ar}FC_{ar}FC_{ar}F), -162.14 (dd, ³*J* = 18.3 Hz, ³*J* = 21.4 Hz, 2F, OC_{ar}C_{ar}FC_{ar}F).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 465/466 (20/4) [M⁺], 224/225/226 (50/9/3), 198 (5), 184 (23), 180/181 (3/2), 165 (2), 153/154/155/156 (3/7/3/2), 142/143/144 (5/45/3), 136/137 (14/2), 125/126/127 (17/3/6), 116/117 (4/7), 96/97/98/99/100 (3/6/29/50/10), 81/82/83 (7/9/10), 79 (3), 67/69/70/71 (10/4/19/2), 57/58/59/61 (12/3/2/28), 53/54/55/56 (3/6/19/100), 43/44 (11/5), 39/41 (5/15).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3357 cm⁻¹ (s), 2981 (w), 2934 (m), 2855 (vw), 1778 (m), 1694 (s), 1681 (s), 1628 (w), 1523 (vs), 1494 (m), 1449 (vw), 1394 (vw), 1369 (m), 1299 (w), 1254 (w), 1171 (s), 1124 (s), 1103 (w), 1051 (vw), 1005 (vs), 894 (vw), 848 (vw), 809 (w).

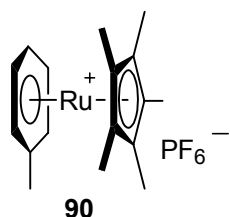
UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 221 nm (14696 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRESIMS ber. für $C_{20}H_{17}^{35}ClF_5NO_4$: 465.0766, gef. 465.0787.

2.1.3 Einstufige Synthesen mit Cp*H

Allgemeine Vorschrift zur Synthese und Reinigung von Ruthenium-Sandwich-Komplexen: Unter Argon gibt man Zinkstaub (2 Äq.) zu einer Lösung von $RuCl_3 \cdot xH_2O$ (**79a**, 35–40 % Ru) in EtOH (mit Ar entgast; absolut, um Fremdaromaten auszuschließen; 15 mL pro mmol). Nachdem die zunächst tiefrote Lösung dunkelblau bis blaugrün geworden ist, gibt man den zu komplexierenden Aromaten (2 Äq.) zu, und es wird 10 min gerührt. Im Fall säurelabiler Aromaten, wie bspw. Boc-geschützten Verbindungen, gibt man $NaHCO_3$ (2 Äq.) zur blauen Lösung, bevor der Aromat zugegeben wird. Cp*H (**87**, 2.5 Äq.) wird zugegeben, und die Reaktionsmischung wird einen Tag bei Raumtemp. und bis zu 4 Tage bei 60 °C gerührt. Man filtriert über neutrales Aluminiumoxid (Aktivität III) und spült mit MeOH, wahlweise EtOH oder Acetonitril nach. Die organischen Phasen werden bis zur Trockene eingengt, und man nimmt mit dem Laufmittelgemisch zur Filtration über Aminopropyl-Kieselgel auf. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und man versetzt den Rückstand mit Wasser (50 mL pro mmol) und Isooctan, wahlweise Petrolether (50 mL pro mmol). Man extrahiert die polare Phase dreimal mit Isooctan, vereinigt die Isooctanphasen und extrahiert diese einmal mit Wasser. Die polaren Phasen werden vereinigt, und man reduziert das Lösungsmittelvolumen auf ein Viertel. Die darauffolgende Zugabe von $NaPF_6$ (1.1 Äq., bis zu 5 Äq.) führt zur Trübung der Lösung bis zum Ausfällen eines farblosen Niederschlags. Man versetzt mit CH_2Cl_2 und extrahiert das Rohprodukt dreimal. Die CH_2Cl_2 -Phasen werden vereinigt, und man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Umkristallisation erfolgt wahlweise aus Wasser/Isopropanol (halogenfreie Aromaten), bzw. Aceton/ Et_2O . Bei ungenügender Reinheit kann chromatographisch an Chromabond SA mit $NaOAc \cdot 3H_2O$ in MeOH ($c = 0.74$ mol/L) gereinigt werden.

**(Methyl- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium
hexafluorosphat (90)¹⁵¹**



4 Tage bei 60 °C. Man erhält ein gelbliches Pulver (142 mg, 54 %).

Schmp. 332 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, *i*PrOH/CH₃CN (8:1)]: $R_f = 0.43$.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.98$ (s, 15H, η^5 -CCH₃), 2.19 (s, 3H, η^6 -C_{ar}CH₃), 5.82 (m, 5H, η^6 -CH_{ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 10.52$ (5C, η^5 -CCH₃), 18.54 (η^6 -C_{ar}CH₃), 87.75 (η^6 -C_{ar}H), 88.44 (η^6 -C_{ar}H), 89.49 (η^6 -C_{ar}H), 97.42 (5C, η^5 -CCH₃), 101.81 (η^6 -C_{ar}CH₃).

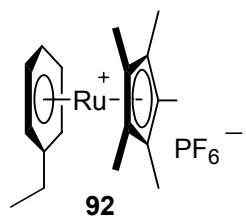
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 328/329/331 (67/100/54) [M⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ cm⁻¹ (m), 3095 (w), 2921 (m), 1637 (vw), 1528 (w), 1476 (m), 1457 (m), 1388 (s), 1075 (vw), 1036 (m), 836 (vs), 779 (vw), 585 (vs), 458 (vw), 409 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 206 nm (46734 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRESIMS ber. für C₁₇H₂₃¹⁰²Ru: 329.0837, gef. 329.0842.

**(Ethyl- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium
hexafluorosphat (92)¹³³**



4 Tage bei 60 °C. Man erhält ein farbloses Pulver (194 mg, 67 %).

Schmp. 290 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, MeOH]: $R_f = 0.95$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.17$ (t, $^3J = 7.7$ Hz, 3H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.92 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.36 (q, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.91 (m, 5H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 10.57$ (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 15.88 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.40 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 87.92 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 88.49 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 88.66 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 97.48 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 107.30 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_3$).

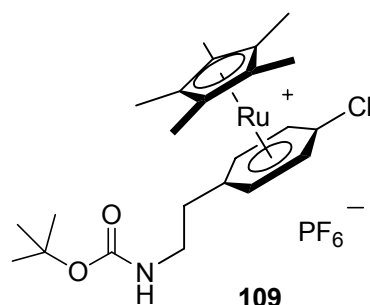
MS (ESI+): m/z (%) = 342/343/345 (57/100/55) [M^+].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ cm^{-1} (s), 2975 (m), 2918 (m), 1629 (m), 1525 (w), 1477 (m), 1458 (m), 1417 (w), 1389 (m), 1074 (w), 1035 (m), 837 (vs), 767 (w), 558 (s), 493 (w), 461 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 209 nm (36330 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}^{102}\text{Ru}$: 343.0993, gef. 343.0997.

[1-{2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ethyl}-4-chlor- η^6 -benzol]}(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorophosphat (109)



4 Tage bei 60 °C. Man erhält ein gelbliches Pulver (157 mg, 44 %).

Schmp. 117 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Isooctan/EtOH (1:1)]: $R_f = 0.40$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 1.35$ (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 2.01 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.63 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.40 (td, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 6.10 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 6.18 (br. s, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 6.36 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 11.02$ (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 29.57 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 34.71 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 42.88 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 79.99 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 90.33 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 90.60 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 99.21 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 104.10 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 105.50 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 157.51 (NHCO).

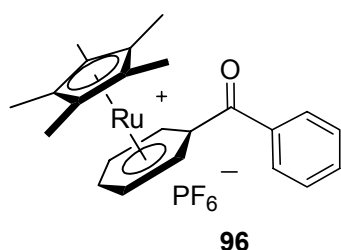
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 491/492/494 (60/100/75) [M^+].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm^{-1} (m), 3091 (w), 2980 (m), 2931 (w), 1706 (s), 1513 (m), 1477 (w), 1454 (m), 1390 (m), 1367 (m), 1339 (w), 1271 (m), 1251 (m), 1170 (s), 1088 (m), 1033 (m), 984 (w), 840 (vs), 780 (w), 739 (w), 623 (w), 558 (s), 454 (w), 412 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 213 nm ($37200 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}^{35}\text{ClNO}_2^{102}\text{Ru}$: 492.1243, gef. 492.1224.

**(Benzoyl- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium
hexafluorphosphat (96)**



4 Tage bei 60 °C. Man erhält ein gelbliches Pulver (109 mg, 35 %).

Schmp. 192 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Isooctan/EtOH (1:1)]: R_f = 0.37.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ Aceton): δ = 1.95 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 6.31 (m, 3H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 6.49 (m, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCO}$), 7.63 (d, 3J = 8.0 Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HCCO}$), 7.77 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HCCO}$), 7.95 (d, 3J = 8.0 Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{HCCO}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ Aceton): δ = 11.31 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 89.57 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 89.92 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 91.19 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 97.74 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CO}$), 99.82 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 130.28 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 131.58 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 135.83 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 138.12 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CO}$), 194.73 (CO).

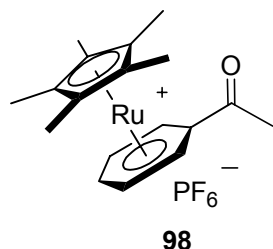
MS (ESI+): m/z (%) = 418/419/421 (57/100/54) [M^+].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 cm^{-1} (s), 3094 (w), 2970 (s), 2925 (m), 1665 (s), 1598 (m), 1511 (w), 1477 (w), 1381 (m), 1294 (m), 1266 (m), 1161 (w), 1125 (m), 1083 (s), 1036 (w), 952 (m), 919 (w), 861 (m), 840 (vs), 738 (m), 717 (w), 697 (w), 637 (w), 558 (m), 447 (w), 409 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 210 nm ($10812 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}^{102}\text{Ru}$: 419.0949, gef. 419.0939.

**(Acetyl- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium
hexafluorophosphat (98)**



4 Tage bei 60 °C. Man erhält ein gelbliches Pulver (144 mg, 51 %).

Schmp. 208 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Isooctan/EtOH (1:1)]: $R_f = 0.55$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 2.00$ (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.62 (s, 3H, CH_3CO), 6.29 (m, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCHCCO}$), 6.32 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCHCHCCO}$), 6.61 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCO}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 11.33$ (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 28.39 (CH_3CO), 88.35 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 90.40 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 91.23 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 94.30 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CO}$), 99.61 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 198.07 (CO).

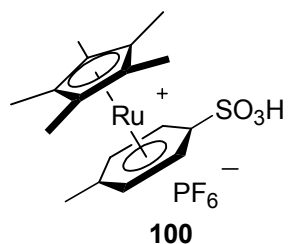
MS (ESI+): m/z (%) = 356/357/359 (56/100/55) $[\text{M}^+]$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ cm^{-1} (s), 3098 (m), 2967 (m), 2926 (m), 1694 (s), 1636 (m), 1515 (w), 1497 (w), 1473 (m), 1455 (m), 1406 (w), 1390 (m), 1363 (w), 1292 (w), 1254 (s), 1079 (w), 1035 (m), 959 (w), 839 (vs), 741 (w), 584 (w), 559 (s), 465 (w), 416 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 215 nm (27454 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}^{102}\text{Ru}$: 357.0792, gef. 357.0776.

**(Pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)(1-sulfo-4-methyl- η^6 -benzol)ruthenium
hexafluorophosphat (100)**



4 Tage bei 60 °C. Man erhält ein gelbliches Pulver (203 mg, 66 %).

Schmp. 258 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Isooctan/EtOH (1:1)]: $R_f = 0.60$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 1.98$ (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.26 (s, 3H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 5.82 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, $\eta^6\text{-CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 6.14 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, $\eta^6\text{-CHC}_{\text{ar}}\text{SO}_3\text{H}$), 10.17 (br. s, 1H, SO_3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 11.13$ (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 19.20 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 86.77 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 89.21 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 97.85 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 130.37 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 131.22 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{SO}_3\text{H}$).

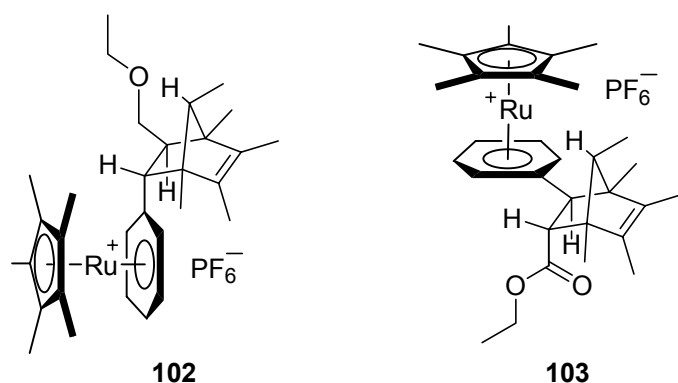
MS (ESI+): m/z (%) = 408/409/411 (57/100/59) $[\text{M}^+]$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ cm^{-1} (vs), 3060 (w), 2962 (w), 2919 (m), 2854 (w), 1631 (s), 1522 (w), 1476 (m), 1454 (m), 1388 (s), 1349 (w), 1234 (vs), 1223 (vs), 1107 (s), 1031 (vs), 1005 (vw), 875 (w), 797 (w), 671 (vs), 574 (s), 565 (s), 505 (w), 458 (w), 426 (s).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 212 nm (26274 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}^{102}\text{Ru}$: 409.0411, gef. 409.0437.

((3*R*)-3-Ethoxycarbonyl-(1*S*,4*R*,7*S*)-1,4,5,6,7-pentamethyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-(2*R*)-yl)- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorphosphat (102) und ((3*R*)-3-Ethoxycarbonyl-(1*R*,4*S*,7*R*)-1,4,5,6,7-pentamethyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-(2*S*)-yl)- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorphosphat (103)



Aren: (*E*)-Zimtsäureethylester;
4 Tage bei 60 °C. Man erhält ein
gelbliches Pulver (199 mg, 51 %).

Daten der Mischung aus **102** und **103**:

Schmp. 240 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Isooctan/EtOH (1:1)]: $R_f = 0.35$.

UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\epsilon) = 210 \text{ nm} (17676 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1})$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435 \text{ cm}^{-1}$ (m), 3101 (vw), 2963 (m), 2929 (m), 2873 (w), 1720 (vs), 1628 (vw), 1522 (vw), 1477 (m), 1455 (m), 1416 (vw), 1386 (m), 1312 (m), 1275 (w), 1239 (vw), 1183 (s), 1154 (w), 1138 (vw), 1079 (w), 1035 (m), 841 (vs), 739 (vw), 698 (vw), 558 (s), 460 (vw), 405 (m).

MS (ESI+): m/z (%) = 548/549/551 (58/100/54) [M^+].

HRESIMS ber. für $C_{31}H_{43}O_2^{102}Ru$: 549.2307, gef. 549.2299.

Zugeordnete NMR-Daten auf Basis des NOESY-Spektrums:

102 (Positionsziffern beziehen sich auf Abb. 22):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 0.60$ (d, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, 171-H), 0.95 (dd, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, $^4J = 2.7 \text{ Hz}$, 3H, 131-H), 1.05 (s, 3H, 151-H), 1.11 (s, 3H, 141-H), 1.34 (t, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.66 (d, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H, 161-H), 1.98 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.15 (q, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, 17-H), 2.54 (d, $^3J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, 8-H), 3.27 (d, $^3J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, 7-H), 4.16-4.30 (q, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.60 (m, 1H, $\eta^6\text{-4-H}$), 5.89-6.03 (m, 4H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$).

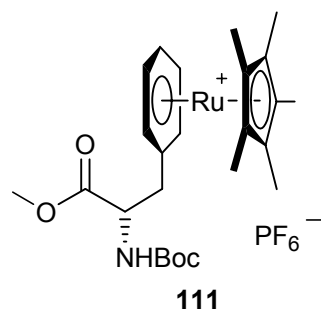
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 9.60$ (C-171), 10.80 (C-161), 11.68 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 13.6 (C-131), 14.6 (C-141), 14.8 (C-151), 15.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 53.78 (C-8), 56.47 (C-7), 58.49 (C-17), 60.63 (C-16), 61.92 (C-13), 62.50 (OCH_2CH_3), 85.87 (C-4), 88.86 (C-2/6), 89.11 (C-3/5), 98.20 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 108.34 (C-1), 136.55 (C-15), 137.74 (C-14), 175.87 (C=O).

103:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 0.55$ (d, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_q(\text{C}_q)(\text{C}_q)\text{H}$), 0.65 (s, 3H, $(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{C}_q)\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.34 (s, 3H, $(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{C}_q)\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.34 (t, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.45 (dd, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, $^4J = 2.4 \text{ Hz}$, 3H, $(\text{C}=\text{O})\text{CHC}_q(\text{CH}_3)$), 1.59 (d, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H, $(\eta^6\text{-C}_{\text{ar}})\text{CHC}_q(\text{CH}_3)$), 1.82 (q, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_3\text{C}_q(\text{C}_q)(\text{C}_q)\text{H}$), 2.04 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.94 (d, $^3J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, $(\eta^6\text{-C}_{\text{ar}})\text{CH}$), 2.98 (d, $^3J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, $(\text{C}=\text{O})\text{CH}$), 4.16-4.30 (q, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.96-6.09 (m, 4H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 6.32 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 9.20$ ($\text{CH}_3\text{C}_q(\text{C}_q)(\text{C}_q)\text{H}$), 10.70 ($(\eta^6\text{-C}_{ar})\text{CHC}_q(\text{CH}_3)$), 11.48 (5C , $\eta^5\text{-CCH}_3$), 12.40 ($(\text{C}=\text{O})\text{CHC}_q(\text{CH}_3)$), 14.90 ($(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{C}_q)\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)$), 15.50 ($(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{C}_q)\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)$), 15.60 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 52.11 ($(\eta^6\text{-C}_{ar})\text{CH}$), 56.56 ($(\text{C}=\text{O})\text{CH}$), 57.90 ($\text{CH}_3\text{C}_q(\text{C}_q)(\text{C}_q)\text{H}$), 60.57 ($(\text{C}=\text{O})\text{CHC}_q(\text{CH}_3)$), 60.75 ($(\eta^6\text{-C}_{ar})\text{CHC}_q(\text{CH}_3)$), 62.50 (OCH_2CH_3), 85.77 ($\eta^6\text{-C}_{ar}\text{H}$), 88.92 ($\eta^6\text{-C}_{ar}\text{H}$), 89.65 ($\eta^6\text{-C}_{ar}\text{H}$), 98.23 (5C , $\eta^5\text{-CCH}_3$), 109.73 ($(\eta^6\text{-C}_{ar})\text{CH}$), 135.52 ($(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{C}_q)\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)$), 137.83 ($(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{C}_q)\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)$), 174.73 ($\text{C}=\text{O}$).

[1-{2-(2S)-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-(methoxycarbonyl)ethyl}- η^6 -benzol](pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorophosphat (111)



4 Tage bei $60\text{ }^\circ\text{C}$. Man erhält ein gelbliches Pulver (195 mg, 55 %).

Schmp. $90\text{ }^\circ\text{C}$ (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Isooctan/EtOH (1:1)]: $R_f = 0.41$.

$[\alpha]_{\text{Hg } 365}^{32}$ = -11.2° ($c = 12.6\text{ mg/mL}$, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 1.33$ (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 2.02 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.78 (dd, $^2J = 13.6\text{ Hz}$, $^3J = 9.2\text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{ar}\text{CHHCH}(\text{CO})\text{NH}$), 2.96 (dd, $^2J = 13.6\text{ Hz}$, $^3J = 5.2\text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{ar}\text{CHHCH}(\text{CO})\text{NH}$), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (ddd, $^3J = 5.2\text{ Hz}$, $^3J = 8.8\text{ Hz}$, $^3J = 9.2\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NH}$), 5.96 (d, $^3J = 5.5\text{ Hz}$, 1H; $\eta^6\text{-C}_{ar}\text{H}$), 6.02 (d, $^3J = 5.2\text{ Hz}$, 2H; $\eta^6\text{-C}_{ar}\text{H}$), 6.04 (dd, $^3J = 5.2\text{ Hz}$, $^3J = 5.5\text{ Hz}$, 2H; $\eta^6\text{-C}_{ar}\text{H}$), 6.45 (d, $^3J = 8.8\text{ Hz}$, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 10.51$ (5C , $\eta^5\text{-CCH}_3$), 28.45 (3C , $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 36.08 ($\eta^6\text{-C}_{ar}\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NH}$), 52.64 (OCH_3), 55.46 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NH}$), 79.84

((CH₃)₃CO), 88.47 (η^6 -C_{ar}H), 89.18 (η^6 -C_{ar}H), 89.53 (η^6 -C_{ar}H), 97.29 (5C, η^5 -CCH₃), 100.51 (η^6 -C_{ar}CH₂), 156.15 (NHCO), 172.03 (COOCH₃).

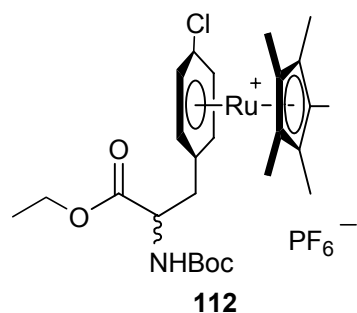
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 515/516/518 (60/100/54) [M⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3427 cm⁻¹ (m), 2978 (m), 1743 (m), 1704 (s), 1514 (w), 1477 (w), 1455 (w), 1368 (m), 1254 (m), 1167 (m), 1033 (s), 984 (w), 843 (vs), 740 (vw), 558 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 210 nm (20665 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRFABMS ber. für C₂₅H₃₆NO₄¹⁰²Ru: 516.1688, gef. 516.1697.

***rac*-[1-{2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-(ethoxycarbonyl)ethyl}-4-chlor- η^6 -benzol](pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorophosphat (112)**



Aren: *rac*-Boc-*N*-(4-Chlor)-phenylalanin (**121**);

4 Tage bei 60 °C. Man erhält ein gelbliches Pulver (160 mg, 45 %).

Schmp. 97 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, *i*Hexan/EtOH (2:1)]: R_f = 0.66.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1.21 (t, ³ J = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.34 (s, 9H, (CH₃)₃CO), 2.00 (s, 15H, η^5 -CCH₃), 2.80 (dd, ² J = 13.6 Hz, ³ J = 9.5 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}CHHCH(CO)NH), 2.98 (dd, ² J = 13.6 Hz, ³ J = 5.1 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}CHHCH(CO)NH), 4.15 (q, ³ J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.41 (ddd, ³ J = 5.1 Hz, ³ J = 5.5 Hz, ³ J = 9.5 Hz, 1H, CH₂CH(CO)NH), 6.08 (d, ³ J = 5.9 Hz, 2H; η^6 -C_{ar}HCCl), 6.18 (d, ³ J = 5.9 Hz, 2H; η^6 -C_{ar}HCCCH₂), 7.62 (d, ³ J = 5.5 Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): δ = 10.94 (5C, η^5 -CCH₃), 15.40 (OCH₂CH₃), 29.41 (3C, (CH₃)₃CO), 36.23 (η^6 -C_{ar}CH₂CH(CO)NH), 56.39 (CH₂CH(CO)NH), 63.00 (OCH₂CH₃), 80.83 ((CH₃)₃CO), 90.55 (η^6 -C_{ar}HCCCH₂), 90.70 (η^6 -C_{ar}HCCl), 99.39 (5C, η^5 -CCH₃), 101.84 (η^6 -C_{ar}CH₂), 105.64 (η^6 -C_{ar}Cl), 157.16 (NHCO), 172.30 (COOCH₂).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 562/564/566 (43/100/41) [M⁺].

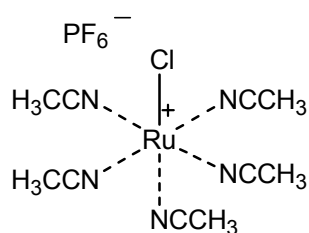
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3351 cm⁻¹ (s), 3089 (w), 2983 (m), 2931 (s), 2852 (m), 2495 (w), 1740 (s), 1703 (vs), 1627 (m), 1609 (w), 1575 (w), 1527 (w), 1479 (m), 1453 (m), 1421 (w),

1392 (m), 1369 (m), 1344 (m), 1257 (m), 1218 (vw), 1164 (s), 1089 (m), 1032 (vs), 980 (w), 842 (vs), 558 (s), 442 (vw), 412 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 213 nm ($19333 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

HRFABMS ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{37}^{35}\text{ClNO}_4^{102}\text{Ru}$: 564.1455, gef. 564.1459.

Pentacetonitrilchlorruthenium(II) hexafluorosphat (**123**)¹⁶³



123

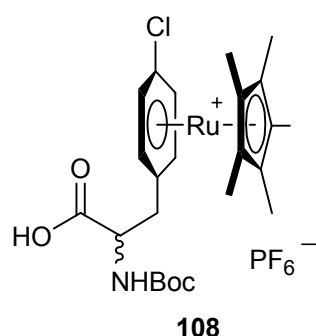
Aren: *rac*-Boc-*N*-(4-Chlor)-phenylalanin (**121**); Lösungsmittel der Reaktion: CH_3CN ; 4 Tage bei 60 °C. Die Lösung wird klar, farblos bis hellgelb.

Man erhält hellgelbe Kristalle (70 mg, 95 %).

¹H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 2.47 (s, 3H, *trans*- CH_3CN), 2.49 (s, 12H, *cis*- CH_3CN).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 341/342/344 (60/100/77) [M^+].

rac-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-(carboxy)ethyl-4-chlor- η^6 -benzol[(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorosphat (**108**)



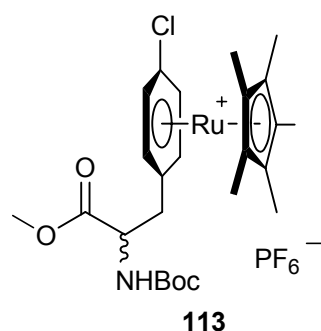
108

Aren: *rac*-Boc-*N*-(4-Chlor)-Phenylalanin (**121**), Lösungsmittel der Reaktion *t*BuOH; 4 Tage bei 60 °C.

Nachdem das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt worden ist, verfährt man nach der allgemeinen Vorschrift zur Aufreinigung der Sandwichkomplexe unter II.2.2. Man erhält einen bräunlichen Feststoff (20 mg, 15 %).

Spektroskopische Daten von **108** siehe 4.1.

***rac*-[1-{2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-(methoxycarbonyl)ethyl}-4-chlor- η^6 -benzol](pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorophosphat (113)**



Aren: *rac*-Boc-*N*-(4-Chlor)-Phenylalaninmethylester (**122**), 4 Tage bei 60 °C. Man erhält einen gelblichen Schaum (18.8 g, 65 %).

Schmp. 57 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Toluol/CH₃CN (1:3)]: *R_f* = 0.50.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.00 (s, 15H, η^5 -C_qCH₃), 2.80 (dd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 9.5 Hz, 1H, CHHCH), 2.99 (dd, ²*J* = 13.6 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1H, CHHCH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.45 (s, 1H, CH₂CH), 6.10 (d, ³*J* = 5.9 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}HCCH₂), 6.21 (d, ³*J* = 5.9 Hz, 1H, C_{ar}HCCH₂), 6.37 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}HCCl), 6.39 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}HCCl), 7.28 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): δ = 9.65 (5C, η^5 -C_qCH₃), 29.64 (3C, C_qCH₃), 35.25 (CH₂CH), 52.55 (OCH₃), 55.23 (CH₂CH), 79.60 (C_q(CH₃)₃), 89.10 (η^6 -C_{ar}H), 89.27 (η^6 -C_{ar}H), 89.42 (η^6 -C_{ar}H), 98.37 (5C, η^5 -C_qCH₃), 100.80 (η^6 -C_qCH₂), 104.70 (η^6 -C_qCl), 155.88 (CONH), 171.72 (COCH₃).

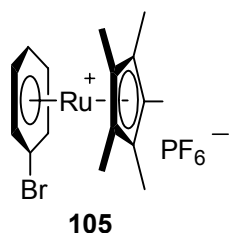
MS (FAB+, NBA): *m/z* (%) = 549/550/552 (60/100/74) [M⁺], 493/494/496 (12/20/14), 449 (4), 433 (3), 389/390/392 (3/7/5), 371 (4), 307/306 (34/4), 289 (11), 233 (2), 176 (8), 152/154/155 (7/29/100), 136/137/138 (61/63/35), 93/95/96 (19/36/25), 68/69/70 (22/56/25), 55/56 (59/54).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432 cm⁻¹ (s), 2980 (w), 2924 (vw), 1744 (m), 1711 (m), 1630 (m), 1510 (w), 1477 (w), 1453 (m), 1389 (w), 1368 (w), 1252 (vw), 1167 (m), 1089 (m), 1033 (m), 842 (vs), 558 (s), 444 (vw), 412 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 213 nm (18541 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRFABMS ber. für C₂₅H₃₅³⁵ClNO₄¹⁰²Ru: 550.1292, gef. 550.1321.

**(Brom- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium
hexafluorosphat (105)**



4 Tage bei 60 °C. Man erhält ein gelbliches Pulver (209 mg, 39 %), das der Zersetzung bei Raumtemp. und an Luft unterliegt.

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Isooctan/EtOH (1:1)]: $R_f = 0.65$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 2.06$ (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 6.29 (m, 5H, $\eta^5\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 11.17$ (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 89.47 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 89.86 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 92.29 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{Br}$), 92.84 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 99.81 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$).

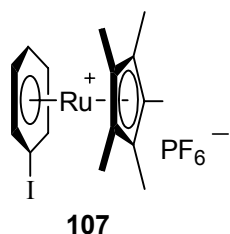
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 392/393/395 (60/100/90) $[\text{M}^+]$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436$ cm^{-1} (m), 3089 (m), 2968 (w), 2920 (w), 1629 (w), 1475 (m), 1455 (w), 1436 (m), 1390 (s), 1279 (w), 1123 (m), 1083 (s), 1061 (s), 1036 (s), 1006 (m), 984 (w), 838 (s), 740 (w), 673 (m), 559 (s), 521 (w), 460 (w), 408 (m).

UV (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 210 nm (29454 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}^{79}\text{Br}^{102}\text{Ru}$: 392.9783, gef. 392.9731.

**(Iod- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorosphat
(107)**



Tage bei 60 °C. Man erhält ein gelbliches Pulver (284 mg, 49 %), das der Zersetzung bei Raumtemp. und an Luft unterliegt.

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Isooctan/EtOH (1:1)]: $R_f = 0.58$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 2.05$ (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 6.25 (m, 5H, $\eta^5\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 10.83$ (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 88.52 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 89.81 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 94.36 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arI}}$), 96.67 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 97.52 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$).

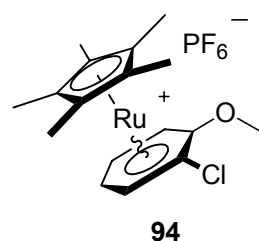
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 440/441/443 (50/100/57) $[\text{M}^+]$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ cm^{-1} (m), 2923 (m), 2281 (w), 1626 (m), 1452 (w), 1388 (m), 1252 (m), 1076 (w), 1036 (w), 836 (w), 694 (w), 561 (m), 454 (m).

UV (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 210 nm (23656 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}^{127}\text{I}^{102}\text{Ru}$: 440.9699, gef. 440.9742.

***rac*-(1-Chlor-2-methoxy- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorophosphat (94)¹⁵²**



4 Tage bei 60 °C. Man erhält ein farbloses Pulver (101 mg, 35 %).

Schmp. 335 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Toluol/ CH_3CN (1:1)]: $R_f = 0.30$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 2.02$ (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 4.02 (s, 3H, $\eta^6\text{-C}_{\text{arOCH}_3}$), 5.96 (ddd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 6.12 (ddd, $^3J = 5.4$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 6.38 (dd, $^3J = 5.4$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 6.54 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 10.13$ (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 58.38 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arOCH}_3}$), 74.95 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 86.18 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 87.21 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 89.02 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 95.67 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arCl}}$), 97.69 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 130.93 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arOCH}_3}$).

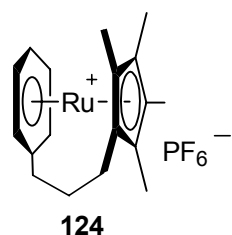
MS (ESI+): m/z (%) = 378/379/381 (43/100/76) $[\text{M}^+]$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436$ cm^{-1} (m), 3104 (w), 2919 (vw), 1636 (w), 1514 (m), 1460 (m), 1429 (m), 1407 (vw), 1391 (m), 1266 (s), 1224 (w), 1179 (vw), 1111 (vw), 1062 (w), 1029 (w), 1005 (m), 838 (vs), 794 (vw), 740 (vw), 685 (m), 660 (vw), 581 (vw), 559 (s), 514 (vw), 457 (vw), 424 (vw).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 214 nm (29363 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRESIMS ber. für C₁₇H₂₂³⁵ClO¹⁰²Ru: 379.0396, gef. 379.0415.

η^{11} -{[3-(2,3,4,5-Tetramethylcyclopenta-2,4-dien-1-yl)-propyl]-benzol}ruthenium hexafluorophosphat (124)



Unter Argon gibt man Zinkstaub (266 mg, 4.07 mmol) zu einer Lösung von RuCl₃·xH₂O [1.5 g, 2.01 mmol (35–40 % Ru)] in EtOH (mit Ar entgast; absolut, um Fremdaromaten auszuschließen; 30 mL). Nachdem die zunächst tiefrote Lösung dunkelblau bis blaugrün geworden ist, gibt man 4.6 Äq. des η^5 -, η^6 -Liganden **131**, **132**, **133** (1.5 g, 6.24 mmol) zu und rührt einen Tag bei Raumtemp. und 4 Tage bei 60 °C. Man filtriert über neutrales Aluminiumoxid (Aktivität III) und spült mit MeOH nach. Die organischen Phasen werden bis zur Trockne eingeeengt, und man reinigt säulenchromatographisch an Chromabond SA mit NaOAc·3H₂O in MeOH (c = 0.74 mol/l). Nachfolgender Austausch des Anions AcO⁻ gegen PF₆⁻ durch Ausschütteln von CH₂Cl₂ gegen Wasser (mit 1.1 Äq. NaPF₆) führt zu einem hellgelben Pulver (780 mg, 80 %).

Schmp. 167 °C (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: R_t = 25.03 min.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1.98 (s, 6H, η^5 -CH₂CCCH₃), 2.03 (s, 6H, η^5 -CH₂CCCH₃), 2.19 (t, ³J = 6.2 Hz, 2H, η^5 -CCH₂), 2.31 (m, 2H, η^6 -CH₂CH₂CC_{ar}H), 2.37 (m, 2H, η^6 -CH₂CC_{ar}H), 5.65 (d, ³J = 5.9 Hz, 2H, η^6 -CH₂CC_{ar}H), 6.06 (dd, ³J = 5.9 Hz, ³J = 6.6 Hz, 2H, η^6 -CH₂CC_{ar}HC_{ar}H), 6.23 (dd, ³J = 5.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H, η^6 -CH₂CC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): δ = 11.77 (2C, η^5 -CH₂CCCH₃), 11.96 (2C, η^5 -CH₂CCCH₃), 20.94 (η^5 -CCH₂), 29.48 (η^6 -CH₂CC_{ar}H), 39.09 (η^5 -CCH₂CH₂), 89.55 (η^6 -CH₂CC_{ar}HC_{ar}H), 89.62 (η^6 -CH₂CC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 91.21 (η^6 -CH₂CC_{ar}H), 95.05 (η^5 -CCH₂), 98.91 (2C, η^5 -CH₂CCCH₃), 99.96 (2C, η^5 -CH₂CCCH₃), 100.97 (η^6 -CH₂CC_{ar}H).

MS (ESI+): m/z (%) = 340/341/343 (54/100/59) [M⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435 \text{ cm}^{-1}$ (s), 3096 (vw), 2959 (w), 2925 (w), 1577 (m), 1453 (m), 1412 (m), 1389 (m), 1338 (vw), 1069 (w), 1029 (w), 831 (vs), 654 (vw), 557 (s), 464 (w).

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 205 \text{ nm}$ ($25631 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

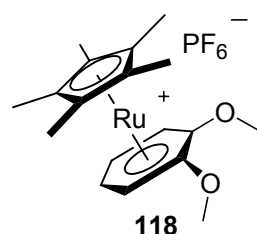
HRMALDIMS ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}^{102}\text{Ru}$: 341.0841, gef. 341.0843.

2.2 Synthesen kationischer Ru-Sandwichkomplexe über den Oligomer-Methanol/Methanolat-Weg¹³³

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Man gibt zu einer Lösung von $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$ (**79b**, 1 Äq.) in MeOH (6.5 mL pro mmol) und NaOMe (1 Äq.) zwei Äquivalente des Aromaten. Dann erhitzt man die Lösung 3 h zum Rückfluss. Nach der Zugabe von NaPF_6 (1.1 Äq.) und MeOH (15 mL pro mmol) wird über Aluminiumoxid (neutral, Aktivität III) filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum entfernt, man nimmt in Isooctan/EtOH (1:1) auf und filtriert über Aminopropyl Kieselgel. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und man versetzt den Rückstand mit Wasser (50 mL pro mmol), Isooctan (100 mL pro mmol, wahlweise Petrolether) und solange mit MeOH, bis die Lösung klar wird. Die Isooctan-Phase wird abgetrennt, und man extrahiert weitere zweimal mit Isooctan. Die vereinigten Isooctan-Phasen werden mit Wasser/MeOH (1:1) extrahiert. Man engt die Wasser/MeOH-Phasen bis zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand mit CH_2Cl_2 (15 mL, dreimal). Die CH_2Cl_2 -Phasen werden vereinigt, und man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Umkristallisation erfolgt aus Wasser/Isopropanol (Zugabe von Isopropanol zu einer kochenden wässrigen Lösung).

(1,2-Dimethoxy- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorophosphat (**118**)



Aren: 2-Chloranisol;

Man erhält ein farbloses Pulver (66 mg, 20 %).

Schmp. 342 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, Isooctan/EtOH (1:1)]: $R_f = 0.28$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 2.01$ (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 3.93 (s, 6H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 5.75 (m, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 6.33 (m, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 10.52$ (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 57.68 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 75.36 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 83.86 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 95.86 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 124.44 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$).

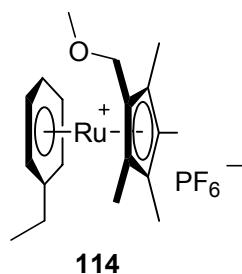
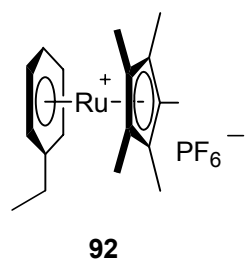
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 374/375/377 (59/100/56) $[\text{M}^+]$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ cm^{-1} (s), 3104 (w), 2920 (w), 1629 (w), 1526 (m), 1516 (m), 1485 (s), 1437 (m), 1417 (w), 1390 (m), 1267 (s), 1216 (m), 1177 (w), 1106 (m), 1031 (w), 1011 (s), 840 (vs), 748 (m), 584 (m), 558 (s), 524 (w), 458 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 214 nm (32491 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2^{102}\text{Ru}$: 375.0892, gef. 375.0905.

(Ethyl- η^6 -benzol)[(1-methoxymethyl-2,3,4,5-tetramethyl)- η^5 -cyclopentadienyl]ruthenium hexafluorophosphat (114) und (Ethyl- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorophosphat (92)



Man erhält ein farbloses Pulver [500 mg, 56 %, Mischung **92** (44 %) und **114** (12 %)].

Man trennt **114** von **92** durch selektive Kristallisation aus MeOH bei 4 °C.

114:

Schmp. 277 °C (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.17$ (t, $^3J = 7.7$ Hz, 3H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.92 (s, 12H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.36 (q, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.40 (s, 3H, $\eta^5\text{-CCH}_2\text{OCH}_3$), 4.19 (s, 2H, $\eta^5\text{-CCH}_2\text{O}$), 5.91 (m, 5H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 10.57$ (4C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 15.88 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.40 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 59.03 ($\eta^5\text{-CCH}_2\text{OCH}_3$), 66.04 ($\eta^5\text{-CCH}_2\text{O}$), 87.92 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{H}$), 88.49

(η^6 -C_{ar}H), 88.66 (η^6 -C_{ar}H), 97.29 (η^5 -CCH₂O), 97.48 (4C, η^5 -CCH₃), 107.30 (η^6 -C_{ar}CH₂CH₃).

MS (ESI+): m/z (%) = 372/373/375 (56/100/54) [M⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 cm⁻¹ (s), 2975 (m), 2918 (m), 1629 (m), 1525 (w), 1477 (m), 1458 (m), 1417 (w), 1389 (m), 1074 (w), 1035 (m), 837 (vs), 767 (w), 558 (s), 493 (w), 461 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 209 nm (36330 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

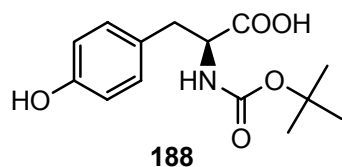
HRESIMS ber. für C₁₉H₂₇O¹⁰²Ru: 373.1105, gef. 373.1117.

Spektroskopische Daten von **92** siehe 2.1.3.

3 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2

3.1 Schutz und Synthese der Module

2-(2S)-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-hydroxyphenyl)propansäure (**188**)²⁴⁰



Man legt Dioxan/Wasser (200 mL, 1:1) vor und löst darin L-Tyrosin (5.8 g, 32 mmol). Zu dieser Mischung gibt man NEt₃ (7 mL, 0.104 mol) und Di-tert-butylidicarbonat (7.7 g, 35 mmol). Die Reaktionsmischung wird drei Tage bei Raumtemp. gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Man wäscht mit EtOAc. Die wässrige Phase bringt man mit 2 N HCl auf pH 1 und schüttelt erneut mit EtOAc aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, zweimal mit ges. NaCl-Lösung (je 30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt aus Isohexan umkristallisiert. Man erhält 6.4 g (71%) eines farblosen Feststoffs.

Schmp. 255 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.40 (s, 9H, CCH₃), 2.86 (dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1H, CHH), 3.06 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H, CHH), 4.31 (dd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H, CH), 6.71 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, C_{ar}H), 7.03 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, C_{ar}H).

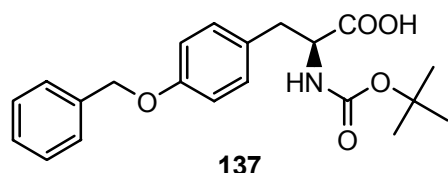
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 28.61$ (3C, CCH_3), 37.83 (CH_2), 56.25 (CH), 80.23 (CCH_3), 115.89 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.80 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 131.05 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 156.70 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{OH}$), 157.18 (NHCO), 175.87 (COOCH_3).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 281 (1) [M^+], 225 (17) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 179 (15) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2$].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3428$ cm^{-1} (vs), 2979 (m), 1690 (vs), 1615 (s), 1516 (vs), 1453 (m), 1394 (s), 1368 (s), 1255 (vs), 1165 (vs), 1119 (m), 1080 (w), 1054 (w), 1025 (w), 899 (w), 871 (m), 829 (w), 781 (w), 614 (w), 575 (w), 493 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 225 nm (8011), 277 nm (1622 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(2S)-tert-butoxycarbonylaminopropansäure (**137**)²⁴¹



137

Boc-L-Tyrosin **188** (6.4 g, 22.7 mmol) wird in MeOH (60 mL) aufgeschlämmt und mit NaOH (3.0 g, 75 mmol) versetzt. Unter kräftigem Rühren versetzt man mit einigen Tropfen Wasser, wobei sich **188**

vollständig löst. Anschließend wird mit Benzylbromid (8.6 g, 50 mmol) versetzt und 14 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann versetzt man die Reaktionslösung mit Wasser (120 mL) und wäscht mit CHCl_3 . Die wässrige Phase wird mit 5 N H_2SO_4 unter Rühren auf pH 1 gebracht und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Umkristallisieren aus Toluol liefert 6.74 g (80 %) eines gelblich braunen Feststoffs.

Schmp. 282 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 1.34$ (s, 9H, CCH_3), 2.97 (m, 1H, CHHCH), 3.05 (m, 1H, CHHCH), 4.41 (s, 1H, CH), 4.99 (s, 2H, CH_2O), 5.1 (s, 1H, NH), 6.85 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{OCC}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.08 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{OCC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.30 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.33 (dd, $^3J = 5.2$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{q}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.36 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{q}}\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 28.04$ (3C, CCH_3), 36.80 (CH_2CH), 55.15 (CH), 69.91 (CH_2O), 80.03 (CCH_3), 114.72 ($\text{OCC}_{\text{ar}}\text{H}$), 127.50 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 127.83 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.44

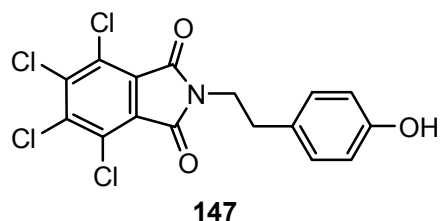
(C_{ar}H), 130.45 (C_{ar}H), 132.20 (C_{ar}CH₂), 137.25 (C_{ar}CH₂O), 155.58 (NHCO), 157.81 (C_{ar}O), 175.07 (COOH).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 371 (15) [M⁺], 316 (44) [M⁺ - C₄H₈].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3428 cm⁻¹ (s), 3064 (m), 3033 (m), 2978 (s), 2930 (s), 1887 (vw), 1711 (vs), 1612 (s), 1584 (m), 1512 (vs), 1454 (s), 1392 (s), 1367 (s), 1297 (m), 1244 (vs), 1175 (vs), 1110 (w), 1054 (m), 1025 (s), 917 (vw), 861 (w), 827 (w), 777 (w), 736 (m), 696 (m), 646 (vw), 608 (w), 544 (w), 505 (vw), 459 (vw).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 225 nm (6189), 276 nm (585 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

4,5,6,7-Tetrachlor-2-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]isoindol-1,3-dion (147)



Man versetzt eine Suspension aus Tyramin (686 mg, 5.0 mmol) in CHCl₃ (50 mL) mit Tetrachlorphthalsäureanhydrid (2.93 g, 10.3 mmol) und NEt₃ (556 mg, 5.5 mmol). Nach 12 stdg. Erhitzen

zum Rückfluss entfernt man das Lösungsmittel und erhält nach Chromatographie 1.73 g (86 %) eines farblosen Feststoffs.

Schmp. 98 °C.

DC [Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH (9:1)]: R_f = 0.99.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 2.88 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, CH₂CH₂N), 3.83 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, CH₂CH₂N), 6.75 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, C_{ar}HCOH), 7.09 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, C_{ar}HC_q).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): δ = 34.87 (CH₂CH₂N), 41.98 (CH₂CH₂N), 117.15 (C_{ar}HCOH), 130.37 (C_qCCl), 130.61 (CH₂C_q), 131.57 (C_{ar}HC_q), 134.00 (C=OC_qCCl), 140.71 (CClCCl), 157.92 (COH), 165.06 (C=O).

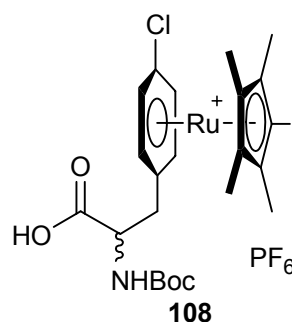
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 402/404/406 (12/10/6) [M⁺], 239/241/243 (18/20/10), 211/213/215 (10/15/8), 120 (100), 107 (64), 77 (18), 70 (9).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 cm⁻¹ (s), 2961 (w), 1776 (m), 1707 (vs), 1614 (m), 1515 (s), 1438 (m), 1403 (s), 1372 (s), 1357 (s), 1299 (w), 1260 (m), 1200 (m), 1173 (vw), 1120 (m), 1092 (w), 1011 (m), 826 (m), 749 (m), 737 (s), 698 (vw), 545 (vw), 511 (vw).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 236 nm (41557), 281 nm (3345), 333 nm (2059 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HREIMS ber. für $C_{16}H_9NO_3^{35}Cl_4$: 402.9337, gef. 402.9329.

***rac*-[1-{2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-(carboxy)ethyl}-4-chlor- η^6 -benzol](pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorophosphat (**108**)**



Zu einer Lösung von Ethylester **112** (20 mg, 0.028 mmol) oder wahlweise Methylester **113** (20 mg, 0.029 mmol) in einer THF/H₂O Mischung (4:1, 5 mL) gibt man bei 0 °C Lithiumhydroxid (7 mg, 0.292 mmol). Nach 1 d bei 0 °C neutralisiert man mit 1.0 M NaH₂PO₄-Lösung (5 mL). Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit 1.1 Äq.

NaPF₆ in H₂O (10 mL) und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂. Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und erhält das Rohprodukt durch Umkristallisation aus Aceton/Et₂O als bräunliches Pulver (19 mg (**112**) bzw. 19.8 mg (**113**), 100 %).

Schmp. 175 °C (Zers.).

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃CO), 2.00 (s, 15H, η^5 -CCH₃), 2.78 (bs, 1H, η^6 -C_{ar}CHHCH(CO)NH), 3.02 (bs, 1H, η^6 -C_{ar}CHHCH(CO)NH), 4.31 (bs, 1H, CH₂CH(CO)NH), 6.02 (bs, 1H, NH), 6.06 (d, ³J = 4.8 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}HCCH₂), 6.18 (bs, 1H, η^6 -C_{ar}HCCI), 6.25 (bs, 1H, η^6 -C_{ar}HCCH₂), 6.32 (d, ³J = 4.8 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}HCCI).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): δ = 11.04 (5C, η^5 -CCH₃), 29.59 (3C, (CH₃)₃CO), 37.10 (η^6 -C_{ar}CH₂CH(CO)NH), 57.21 (CH₂CH(CO)NH), 80.39 ((CH₃)₃CO), 90.47 (η^6 -C_{ar}HCCI), 90.59 (η^6 -C_{ar}HCCH₂), 90.87 (η^6 -C_{ar}HCCI), 90.93 (η^6 -C_{ar}HCCH₂), 99.15 (5C, η^5 -CCH₃), 102.68 (η^6 -C_{ar}CH₂), 105.48 (η^6 -C_{ar}Cl), 157.06 (NHCO), 174.35 (COOH).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 535/536/538 (60/100/76) [M⁺].

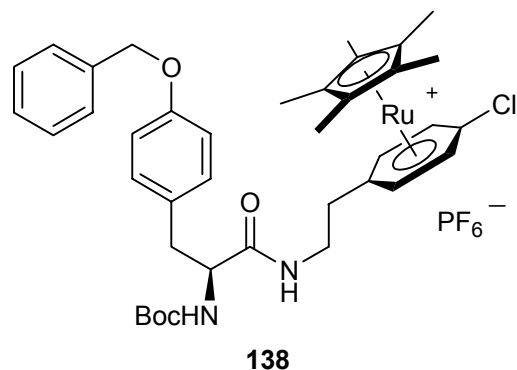
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 cm⁻¹ (vs), 3080 (w), 2978 (w), 2925 (w), 1706 (s), 1618 (m), 1477 (m), 1453 (m), 1389 (m), 1367 (m), 1252 (w), 1167 (s), 1088 (m), 1032 (w), 843 (vs), 558 (s), 446 (vw), 412 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 213 nm (34168 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRFABMS ber. für C₂₄H₃₃³⁵ClNO₄¹⁰²Ru: 536.1138, gef. 536.1153.

3.2 Modulare Synthese

Dipeptoid **138**



Zu einer Lösung von Boc-*N*-, Benzyl-*O*-geschütztem L-Tyrosin (**137**, 483 mg, 1.3 mmol) in Pyridin gibt man Pentafluorphenol (240 mg, 1.3 mmol) und Di-*tert*-butyl dicarbonat (284 mg, 1.3 mmol). Man rührt die Mischung 4 h bei 23 °C. Boc-*N*-geschütztes Amin **109** (829 mg, 1.302 mmol) versetzt man mit TFA (1.0 g, 13

mmol in 10 mL CH₂Cl₂) und rührt 2 d bei 23 °C. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und neutralisiert mit Pyridin (10 mL). Anschließend gibt man die vorbereitete Lösung des aktivierten Esters **143** in Pyridin zu und läßt die Mischung einen Tag bei 23 °C und einen Tag bei 50 °C rühren. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit 1.1 Äq. NaPF₆ in H₂O (30 mL) und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂. Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und erhält das Rohprodukt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Chromabond SA mit NaOAc·3H₂O in MeOH (*c* = 0.74 mol/l) und nachfolgendem Austausch des Anions AcO⁻ gegen PF₆⁻ durch Ausschütteln von CH₂Cl₂ gegen Wasser (H₂O mit 1.1 Äq. NaPF₆). Man erhält ein gelbliches Pulver (869 mg, 75 %).

Schmp. 95 °C (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: *R*_t = 20.91 min.

[α]³²_{Hg 365} = + 17.47° (*c* = 7.1 mg/mL, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃CO), 2.00 (s, 15H, η⁵-CCH₃), 2.62 (m, 2H, η⁶-C_{ar}CH₂CH₂), 2.80 (dd, ²*J* = 13.9 Hz, ³*J* = 9.5 Hz, 1H, CH(NH)(CO)CHHC_{ar}), 3.02 (dd, ²*J* = 13.9 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, CH(NH)(CO)CHHC_{ar}), 3.50 (m, 2H, η⁶-C_{ar}CH₂CH₂), 4.18 (ddd, ³*J* = 5.5 Hz, ³*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 9.5 Hz, 1H, CH(NH)(CO)), 5.10 (s, 2H, CH₂O), 5.98 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1H, CH(NH)(CO)), 5.99 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, η⁶-C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl), 6.09 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, η⁶-C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl), 6.30 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, η⁶-C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl), 6.31 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, η⁶-C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl), 6.94 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H, CH₂OC_{ar}C_{ar}H), 7.15 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H, CH₂OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 7.33

(d, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 7.39 (dd, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 7.42 (br. s, 1H, CH_2NH), 7.46 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $[D_6]$ Aceton): $\delta = 11.03$ (5C, η^5 -CCH₃), 29.59 (3C, $(CH_3)_3CO$), 34.08 (η^6 - $C_{ar}CH_2CH_2$), 38.90 ($CH_2CH(NH)CO$), 41.63 (η^6 - $C_{ar}CH_2CH_2$), 58.23 ($CH_2CH(NH)CO$), 71.52 (CH_2O), 80.42 ($(CH_3)_3CO$), 90.39 (η^6 - $C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl$), 90.59 (η^6 - $C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl$), 90.65 (η^6 - $C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl$), 99.19 (5C, η^5 -CCH₃), 103.81 (η^6 - $C_{ar}CH_2CH_2$), 105.50 (η^6 - $C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl$), 116.60 ($CH_2OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 129.32 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 129.57 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 130.26 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 131.93 ($C_{ar}CH_2CH(NH)CO$), 132.14 ($CH_2OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 139.55 ($C_{ar}CH_2O$), 155.96 ($CH_2CH(CO)NHCO$), 159.63 ($CH_2OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 173.61 ($CH_2CH(CO)NHCO$).

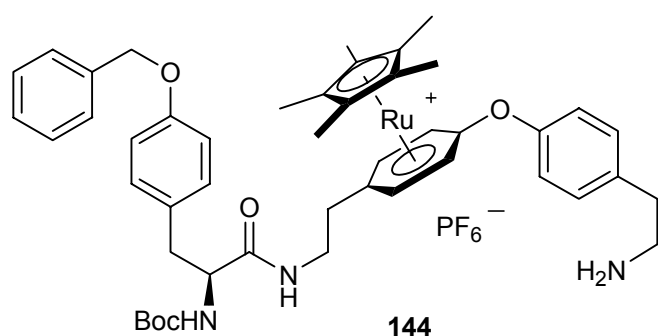
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 744/745/747 (60/100/75) [M^+].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3420$ cm⁻¹ (s), 3067 (w), 2977 (m), 2929 (m), 1709 (vs), 1677 (vs), 1611 (w), 1583 (vw), 1512 (vs), 1477 (m), 1453 (s), 1388 (m), 1367 (m), 1297 (vw), 1244 (s), 1169 (s), 1111 (vw), 1088 (m), 1027 (m), 842 (vs), 777 (vw), 740 (w), 698 (w), 622 (vw), 558 (vs), 459 (vw), 412 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 277 (2690), 232 (18828), 212 nm (58828 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRFABMS ber. für C₃₉H₄₈³⁵ClN₂O₄¹⁰²Ru: 745.2346, gef. 745.2321.

Tripeptoid 144



Man gibt Tyramin (22 mg, 0.16 mmol) zu einer Lösung von KO^tBu (1.1 Äq.) und [18]Krone-6 (0.1 Äq.) in THF/MeCN (1:1, 10 mL). Nach 30 min kühlt man die Mischung auf 0 °C ab und gibt sie zu einer vorgekühlten (-78 °C) Lösung des Dipeptoids **138**

(143 mg, 0.16 mmol) in THF (15 mL). Nach 90 min bringt man die Reaktionsmischung auf 23 °C und rührt weitere 90 min. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit 1.1 Äq. NaPF₆ in H₂O (10 mL) und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂. Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und erhält das Rohprodukt. Trennung der Produkte und

Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Chromabond SA mit NaOAc·3H₂O in MeOH (c = 0.74 mol/l). Nachfolgender Austausch des Anions AcO⁻ gegen PF₆⁻ durch Ausschütteln von CH₂Cl₂ gegen Wasser (H₂O mit 1.1 Äq. NaPF₆) führt zu einem gelblichen Pulver des freienamins **144** (103 mg, 64 %).

Schmp. 126 °C (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: $R_t = 31.76$ min.

$[\alpha]_{\text{Hg } 365}^{32} = -16.1^\circ$ (c = 13.7 mg/mL, MeOH).

¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 1.35$ (s, 9H, (CH₃)₃CO), 1.91 (s, 15H, η^5 -CCH₃), 2.39 (m, 2H, η^6 -C_{ar}CH₂CH₂), 2.80 (dd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 9.5 Hz, 1H, CH(NH)(CO)CHHC_{ar}), 2.88 (br. s, 2H, C_{ar}CH₂CH₂NH₂), 3.01 (dd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 5.7 Hz, 1H, CH(NH)(CO)CHHC_{ar}), 3.13 (br. s, 2H, C_{ar}CH₂CH₂NH₂), 3.42 (m, 1H, η^6 -C_{ar}CH₂CHH), 3.49 (br. s, 2H, C_{ar}CH₂CH₂NH₂), 3.58 (m, 1H, η^6 -C_{ar}CH₂CHH), 4.20 (ddd, ³J = 5.7 Hz, ³J = 7.7 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H, CH(NH)(CO)), 5.00 (s, 2H, CH₂O), 5.13 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, CH(NH)(CO)), 5.54 (d, ³J = 4.5 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O), 5.62 (d, ³J = 6.1 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O), 5.68 (d, ³J = 4.5 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O), 5.70 (d, ³J = 6.1 Hz, 1H, η^6 -C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O), 6.69 (br. s, 1H, η^6 -C_{ar}CH₂CH₂NH), 6.90 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, CH₂OC_{ar}C_{ar}H), 6.99 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 7.13 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, CH₂OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 7.27 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 7.31 (d, ³J = 7.3 Hz, 1H, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 7.36 (dd, ³J = 7.3 Hz, ³J = 7.7 Hz, 2H, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 7.40 (d, ³J = 7.7 Hz, 2H, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 10.20$ (5C, η^5 -CCH₃), 28.08 (3C, (CH₃)₃CO), 32.28 (η^6 -C_{ar}CH₂CH₂NH), 34.32 (C_{ar}CH₂CH₂NH₂), 37.46 (CH₂CH(NH)CO), 41.87 (C_{ar}CH₂CH₂NH₂), 40.33 (η^6 -C_{ar}CH₂CH₂NH), 56.29 (CH₂CH(NH)CO), 70.09 (CH₂O), 80.12 ((CH₃)₃CO), 79.49 (η^6 -C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O), 86.90 (η^6 -C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O), 96.47 (5C, η^5 -CCH₃), 99.24 (η^6 -C_{ar}CH₂CH₂), 114.98 (CH₂OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 119.93 (η^6 -C_{ar}OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 127.57 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 127.99 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 128.57 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 129.32 (C_{ar}CH₂CH(NH)CO), 129.99 (η^6 -C_{ar}OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 130.47 (CH₂OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 131.13 (η^6 -C_{ar}OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 135.10 (C_{ar}CH₂CH₂NH₂), 137.30 (C_{ar}CH₂O), 153.75 (η^6 -C_{ar}OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 155.67 (CH₂CH(CO)NHCO), 157.90 (CH₂OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 172.35 (CH₂CH(CO)NHCO).

MS (ESI+): m/z (%) = 845/846/848 (68/100/53) [M^+], 754/755/757 (13/23/12) [$C_{40}H_{52}N_3O_5Ru^+$].

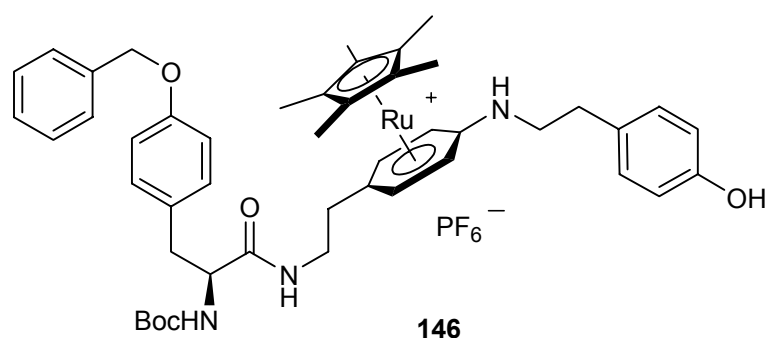
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3425 cm^{-1} (s), 2925 (s), 2854 (w), 1714 (s), 1510 (s), 1473 (s), 1385 (m), 1240 (s), 1169 (m), 1027 (m), 844 (vs), 739 (vw), 698 (vw), 558 (s).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 275 (3303), 228 (99100), 210 nm ($17408 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $C_{47}H_{58}N_3O_5^{102}Ru$: 846.3420, gef. 846.3361.

Nebenprodukt der Reaktion:

Phenol **146**



146 (41 mg, 26 %) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Die Bildung von **146** kann unterdrückt werden, wenn bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ nach 90 Minuten schnell bei $23 \text{ }^\circ\text{C}$

aufgearbeitet wird und der Überschuß an Amin 1.1 Äquivalente beträgt.

Schmp. $162 \text{ }^\circ\text{C}$ (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: R_t = 18.98 min.

$[\alpha]^{32}_{Hg \ 365}$ = -33.9° (c = 5.2 mg/mL, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.36 (s, 9H, $(CH_3)_3CO$), 1.74 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.21 (m, 2H, $\eta^6\text{-C}_{ar}CH_2CH_2$), 2.75 (t, 3J = 6.6 Hz, 2H, $\eta^6\text{-C}_{ar}NHCH_2CH_2$), 2.85 (dd, 2J = 13.9 Hz, 3J = 7.3 Hz, 1H, $CH(NH)(CO)CHHC_{ar}$), 3.00 (dd, 2J = 13.9 Hz, 3J = 6.6 Hz, 1H, $CH(NH)(CO)CHHC_{ar}$), 3.18 (dt, 3J = 6.6 Hz, 3J = 5.5 Hz, 2H, $\eta^6\text{-C}_{ar}NHCH_2CH_2$), 3.31 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{ar}CH_2CHH$), 3.39 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{ar}CH_2CHH$), 4.18 (ddd, 3J = 5.9 Hz, 3J = 6.6 Hz, 3J = 7.3 Hz, 1H, $CH(NH)(CO)$), 4.29 (t, 3J = 5.5 Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{ar}NHCH_2CH_2$), 4.88 (d, 3J = 6.2 Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{ar}HC_{ar}HC_{ar}N$), 4.90 (d, 3J = 6.6 Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{ar}HC_{ar}HC_{ar}N$), 4.93 (d, 3J = 6.6 Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{ar}HC_{ar}HC_{ar}N$), 5.02 (s, 2H, CH_2O), 5.05 (d, 3J = 5.9 Hz, 1H, $CH(NH)(CO)$), 5.11 (d, 3J = 6.2 Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{ar}HC_{ar}HC_{ar}N$), 6.26 (br. s, 1H, $\eta^6\text{-C}_{ar}CH_2CH_2NH$), 6.55 (br. s, 1H, $C_{ar}OH$), 6.70 (d, 3J = 8.4 Hz, 2H, $C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}OH$), 6.89 (d, 3J = 8.4 Hz, 2H, $C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}OCH_2$), 7.00 (d, 3J = 8.4 Hz, 2H, $C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}OH$), 7.11 (d, 3J = 8.4 Hz, 2H, $C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}OCH_2$), 7.29 (d, 3J = 7.0

Hz, 1H, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 7.35 (dd, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 7.40 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 10.07$ (5C, η^5 -CCH₃), 28.05 (3C, (CH₃)₃CO), 32.51 (η^6 -C_{ar}CH₂CH₂NH), 35.10 (η^6 -C_{ar}NHCH₂CH₂), 37.40 (CH₂CH(NH)CO), 40.55 (η^6 -C_{ar}CH₂CH₂NH), 44.70 (η^6 -C_{ar}NHCH₂CH₂), 56.37 (CH₂CH(NH)CO), 70.09 (CH₂O), 70.58 (η^6 -C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}N), 80.77 ((CH₃)₃CO), 85.57 (η^6 -C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}N), 94.27 (5C, η^5 -CCH₃), 95.30 (η^6 -C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}N), 115.02 (CH₂OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 115.60 (C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}OH), 124.59 (η^6 -C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}N), 127.60 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 128.05 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 128.64 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 129.28 (C_{ar}CH₂CH(NH)CO), 129.90 (η^6 -C_{ar}NHCH₂CH₂C_{ar}), 130.41 (C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}OH), 130.61 (CH₂OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 137.24 (C_{ar}CH₂O), 155.52 (C_{ar}OH), 155.99 (CH₂CH(CO)NHCO), 158.10 (CH₂OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 171.92 (CH₂CH(CO)NHCO).

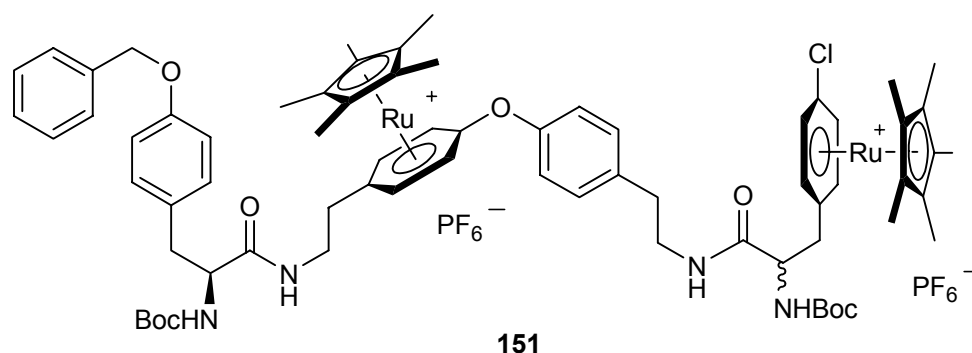
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 845/846/848 (68/100/53) [M^+].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3413$ cm⁻¹ (vs), 2925 (s), 2855 (m), 1699 (m), 1660 (m), 1613 (w), 1594 (w), 1561 (m), 1514 (s), 1474 (w), 1454 (w), 1367 (m), 1344 (w), 1247 (s), 1174 (m), 1111 (vw), 1027 (m), 845 (vs), 740 (vw), 697 (vw), 558 (s), 449 (vw).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 277 (3270), 224 (16917), 209 nm (22627 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRESIMS ber. für C₄₇H₅₈N₃O₅¹⁰²Ru: 846.3420, gef. 846.3361.

rac-Trapeptoid 151



Man gibt HOBT
(5.8 mg, 0.043
mmol) und
EDCI (5.4 mg,
0.028 mmol)
bei 0 °C zu
einer Lösung

von **108** (18 mg, 0.026 mmol) in THF (3 mL). Nach 15 min fügt man bei 0 °C eine Lösung von **144** (25 mg, 0.026 mmol) in THF (5 mL) und *i*Pr₂NEt (4.5 μ L) zu. Die Mischung wird bei 0 °C 4 h und bei Raumtemp. 20 h gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit NaPF₆ (1.1 Äq.) in H₂O (10 mL) und extrahiert

dreimal mit CH_2Cl_2 . Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und erhält das Rohprodukt. Trennung der Produkte und Reinigung erfolgten durch Säulenchromatographie an Chromabond SA mit $\text{NaOAc}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in MeOH ($c = 0.74 \text{ mol/l}$) und nachfolgendem Austausch des Anions AcO^- gegen PF_6^- durch Ausschütteln von CH_2Cl_2 gegen Wasser (H_2O mit 1.1 Äq. NaPF_6) und führten zu einem gelblichen Pulver **151** (34 mg, 80 %).

Schmp. 97 °C (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: $R_t = 36.80 \text{ min}$.

¹H-NMR (600 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 1.32$ (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 1.37 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 1.91 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 1.93 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.37 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CHHCH}(\text{NH})(\text{CO})$), 2.39 (m, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.82 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})$), 2.82 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CHHCH}(\text{NH})(\text{CO})$), 2.84 (m, 1H, $\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})\text{CHHC}_{\text{ar}}$), 3.02 (m, 1H, $\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})\text{CHHC}_{\text{ar}}$), 3.33 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CHHNH}(\text{CO})$), 3.41 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CHH}$), 3.48 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CHH}$), 3.63 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CHHNH}(\text{CO})$), 4.20 (m, 1H, $\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 4.30 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})$), 4.99 (br. s, 1H, $\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 5.03 (s, 2H, CH_2O), 5.52 (br. s, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})$), 5.52 (br. s, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{O}$), 5.62 (d, $^3J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{O}$), 5.65 (d, $^3J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})$), 5.70 (d, $^3J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{O}$), 5.72 (br. s, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{O}$), 5.83 (d, $^3J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})$), 5.85 (d, $^3J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})$), 5.92 (d, $^3J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})$), 6.46 (br. s, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})$), 6.57 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})$), 6.91 (d, $^3J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 6.98 (d, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.13 (d, $^3J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.25 (d, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.32 (d, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.38 (dd, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.42 (d, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$).

¹³C-NMR (150 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.82$ (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 10.25 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 27.99 (3C, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 28.06 (3C, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 32.39 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 34.73 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})$), 36.55 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})$), 37.31 ($\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 40.30 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 41.07 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})$), 54.84 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})$), 56.20 ($\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 70.07 (CH_2O), 79.28 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{O}$), 79.34 ($\eta^6\text{-$

$C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O$), 79.97 $((CH_3)_3CO)$, 86.83 ($\eta^6-C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O$), 88.19 ($\eta^6-C_{ar}HC_{ar}CH_2CH(NH)(CO)$), 88.30 ($\eta^6-C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}CH_2CH(NH)(CO)$), 88.39 ($\eta^6-C_{ar}HC_{ar}CH_2CH(NH)(CO)$), 88.39 ($\eta^6-C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}CH_2CH(NH)(CO)$), 96.41 (5C, η^5-CCH_3), 97.74 (5C, η^5-CCH_3), 99.16 ($\eta^6-C_{ar}CH_2CH_2$), 99.95 ($\eta^6-C_{ar}CH_2CH(NH)(CO)$), 103.72 ($\eta^6-C_{ar}Cl$), 114.94 ($CH_2OC_{ar}C_{ar}H$), 119.63 ($\eta^6-C_{ar}OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 127.59 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 127.97 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 128.59 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 129.32 ($C_{ar}CH_2CH(NH)CO$), 130.31 ($\eta^6-C_{ar}OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 130.43 ($CH_2OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 131.03 ($\eta^6-C_{ar}OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 137.13 ($C_{ar}CH_2O$), 137.28 ($C_{ar}CH_2CH_2NH(CO)$), 153.13 ($\eta^6-C_{ar}OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 155.13 ($C_{ar}CH_2CH(CO)NHCO$), 155.56 ($\eta^6-C_{ar}CH_2CH(CO)NHCO$), 157.87 ($CH_2OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 169.76 ($\eta^6-C_{ar}CH_2CH(CO)NH$), 172.05 ($C_{ar}CH_2CH(CO)NH$).

MS (ESI+): m/z (%) = 1508/1509/1512 (61/100/71) [$M^{2+}PF_6^-$].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 cm^{-1} (vs), 2925 (w), 2855 (vw), 2071 (vw), 1710 (w), 1636 (m), 1509 (w), 1473 (w), 1454 (vw), 1387 (vw), 1368 (vw), 1240 (m), 1167 (w), 1088 (vw), 1028 (vw), 844 (vs), 740 (vw), 558 (s).

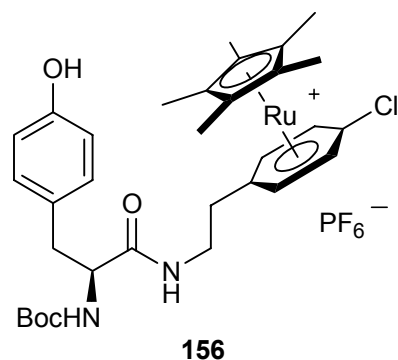
UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 268 (4136), 228 (34467), 212 nm (80975 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$).

HRESIMS ber. für $C_{71}H_{89}^{35}ClF_6N_4O_8P^{102}Ru_2$: 1509.4113, gef. 1509.4185.

4 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3

4.1 Festphasensynthesen

Dipeptoid 156



Festphasensynthese: Man arbeitet in einem Glaszylinder (6 x 16 cm) mit Pore 4 Bodenfritte, 29 NS Hülse und Schutzgaszu- und ablaufhähnen. Durchmischt wird mit einem KPG-Rührarm mit Teflonrührflügeln. Die Temperatur der Apparatur ist von außen durch ein angeblasenes Glaskühlbecken variierbar. Es wird ein HMPB-MBHA-Harz (200 mesh,

Sigma Aldrich) mit einer Beladung von 1.1 mmol/g eingesetzt.

Man lässt Harz (500 mg, 0.55 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) 15 min quellen, entfernt das Lösungsmittel und gibt bei Raumtemp. Boc-N-L-TyrOMe **153** (849 mg, 2.88 mmol) und PPh_3 (885 mg, 3.38 mmol), gelöst in CH_2Cl_2 (25 mL), zu. Dann gibt man bei

Raumtemp. tropfenweise DEAD (1.47 g, 40 proz. Lsg. in Toluol, 3.38 mmol) zu und rührt über Nacht. Es wird abfiltriert und nacheinander mit je dreimal mit CH₂Cl₂, DMF, MeOH, DMF und einmal mit Et₂O (je 40 mL) gewaschen. Man trocknet im Hochvakuum. Man quillt das Harz in trockenem CH₂Cl₂, filtriert und versetzt mit AcCl (0.25 mL) und DIEA (0.6 mL) in CH₂Cl₂ (4 mL). Nach 30 min. Rühren entfernt man das Lösungsmittel und wäscht je dreimal mit CH₂Cl₂ bzw. MeOH und trocknet im HV. Man quillt das Harz in MeOH (15 mL), filtriert ab und versetzt mit NaOH (1.30 g) in MeOH (85 mL) und rührt bei Raumtemp. drei Tage. Dann wird dreimal nacheinander mit MeOH, DMF, CH₂Cl₂, DMF, MeOH, DMF und Et₂O (je 40 mL) gewaschen und im HV getrocknet. Man quillt das Harz in trockenem NMP, filtriert ab und versetzt bei 0 °C mit HOBt (743 mg, 5.5 mmol) in NMP (12 mL). Nach 15 min. Rühren versetzt man mit DCC (1.13 g 5.5 mmol) in NMP (10 mL) und rührt weitere 30 min. Boc-*N*-geschütztes Amin **109** (1512 mg, 2.37 mmol) versetzt man mit TFA (1.0 g, 13 mmol in 10 mL CH₂Cl₂) und rührt bei 23 °C 2 d. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und versetzt mit DIEA (1.7 g) in NMP (20 mL), um diese Lösung dann zu teilen. Einen Teil dieser Lösung (10 mL) gibt man zur Mischung aus Harz, HOBt und DCC in NMP und rührt 16 h. Man frittet ab und wäscht dreimal mit NMP (20 mL) um dann den beschriebenen Zyklus der Aktivierung zu wiederholen und den zweiten Teil der Lösung (10 mL) des freien Amins zuzugeben. Es wird 2 d gerührt, abfiltriert und nacheinander mit NMP, MeOH, CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ (je 40 mL) gewaschen und im HV getrocknet.

Abspaltung und Schutz: Man legt das Harz (70 mg) in einem 50 mL Schlenkkolben mit Magnetrührfisch unter Argon vor und versetzt mit Thioanisol (0.04 mL) und Ethandithiol (0.04 mL). Dann versetzt man mit TFA (1.92 mL) und rührt 3 h. Die Filtration Harzes von der Lösung erfolgt mit Hilfe einer Pore 4-fritte (Nachspülen mit TFA). Dann versetzt man sehr vorsichtig mit H₂O (5 mL) und extrahiert dreimal mit Et₂O und reextrahiert dann die etherischen Phasen mit H₂O. Die vereinten polaren Phasen werden im Hochvakuum mit zusätzlicher Kühlfalle unter Rühren bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (2 mL) aufgenommen und mit NEt₃ (25 mg, 0.25 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (20 mg, 0.09 mmol) versetzt. Die Mischung wird bei Raumtemp. 20 h gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit 1.1 Äq. NaPF₆ in H₂O (10 mL) und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂. Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und erhält das Rohprodukt. Trennung der Produkte und Reinigung erfolgt

durch HPLC an Nucleosil[®] 100-5 SA mit einem NaOAc-Gradienten in MeOH. Nachfolgender Austausch des Anions AcO^- gegen PF_6^- durch Ausschütteln von CH_2Cl_2 gegen Wasser (H_2O mit 1.1 Äq. NaPF_6) führt zu einem gelblichen Feststoff **156** (20 mg, 33 %).

Schmp. 110 °C.

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: $R_t = 25.46$ min.

$[\alpha]_{\text{Hg}}^{26} = + 10.0^\circ$ (c = 0.8 mg/mL, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 1.36$ (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 1.98 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.60 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.78 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})\text{CHHC}_{\text{ar}}$), 3.09 (dd, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})\text{CHHC}_{\text{ar}}$), 3.53 (m, 2H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.23 (ddd, $^3J = 6.23$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})$), 5.94 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 6.04 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 6.13 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 6.14 (m, 1H, $\text{CH}(\text{NH})(\text{CO})$), 6.14 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 7.09 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{HOC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.26 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{HOC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.52 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, CH_2NH).

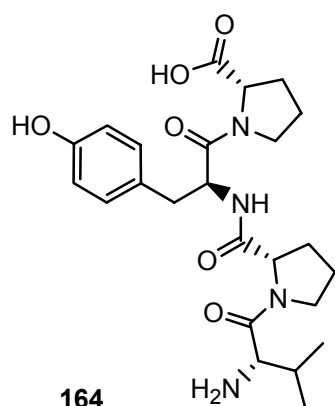
¹³C-NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 11.16$ (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 29.58 (3C, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 34.31 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 38.95 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CO}$), 41.68 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.95 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CO}$), 80.54 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 89.77 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 90.07 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 90.10 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 98.25 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 103.09 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 104.33 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 122.95 ($\text{HOC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 132.09 ($\text{HOC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 135.31 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CO}$), 155.09 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NHCO}$), 173.43 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NHCO}$).

MS (ESI+): m/z (%) = 654/655/657 (54/100/59) $[\text{M}^+]$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436$ cm^{-1} (s), 2920 (vs), 2900 (m), 1737 (m), 1666 (m), 1443 (s), 1373 (m), 1200 (w), 1150 (m), 980 (m), 841 (s), 561 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 213 nm (13478 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{42}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4^{102}\text{Ru}^+$: 655.1871, gef. 655.1886.

VPYP (164)

Festphasensynthese: Man arbeitet an einem Synthesizer der Fa. Applied Biosystems, Model ABI 433 A, mit einem modifizierten Boc-Festphasenprotokoll.²²⁰ Es wird vorbeladenes Harz verwendet: Boc-Pro-PAM[®] (200-400 mesh, 0.7 mmol/g, Bachem, 142.8 mg, 0.1 mmol). Die drei Boc-geschützten Aminosäure-Bausteine werden im zehnfachen Überschuß (1 mmol) eingesetzt: Boc-L-Tyr(2-brom-Z)-OH: 495 mg, Boc-L-Pro-OH: 215 mg, Boc-L-Val-

OH: 217 mg. Am Ende der Synthesesequenz wird das Harz mit CH₂Cl₂ gewaschen und im HV getrocknet.

Abspaltung: Man legt das Harz in einem 50 mL Schlenkkolben mit Magnetrührfisch unter Argon vor und versetzt mit Thioanisol (0.28 mL) und Ethandithiol (0.14 mL). Nach Kühlen auf 0 °C versetzt man mit TFA (2.8 mL) und rührt 10 min. Dann gibt man unter starkem Rühren langsam (20 min) Trifluormethansulfonsäure (0.28 mL) zu. Man rührt 1.5 h bei 0-5 °C und trennt nachfolgend das Harz über eine Pore 4-fritte von der Lösung ab (Nachspülen mit TFA). Dann versetzt man sehr vorsichtig mit H₂O (14 mL) und extrahiert dreimal mit Et₂O, um dann die etherischen Phasen mit H₂O zu reextrahieren. Die vereinten polaren Phasen werden im Hochvakuum mit zusätzlicher Kühlfalle unter Rühren bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird durch HPLC an RP-18-Kieselgel gereinigt (H₂O/CH₃CN).

Man erhält einen farblosen Feststoff (20 mg, 42 %).

Schmp. 78 °C.

Anal. HPLC [RP-18, H₂O/CH₃CN-Grad.]: R_t = 16.64 min.

$[\alpha]_{\text{Hg } 365}^{26}$ = - 87.6° (c = 1.05 mg/mL, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.06 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH), 1.16 (d, ³J = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH), 1.99 (m, 2H, CHCHHCH₂), 2.00 (m, 4H, CHCH₂CH₂), 2.23 (m, 2H, CHCHHCH₂), 2.32 (m, 1H, CH₃CH), 2.90 (dd, ³J = 6.6 Hz, ²J = 13.9 Hz, 1H, C_{ar}CHHCH), 3.06 (dd, ³J = 6.6 Hz, ²J = 13.9 Hz, 1H, C_{ar}CHHCH), 3.71 (m, 4H, NCH₂), 4.09 (d, ³J = 5.5 Hz, 1H, H₂NCH), 4.43 (dd, ³J = 4.0 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1H, HOOCCH), 4.55 (dd, ³J = 4.8 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1H, CHCONH), 4.74 (dd, ³J = 6.6 Hz,

$^3J = 7.0$ Hz, 1H, CH₂CH), 6.74 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, OCC_{ar}H), 7.19 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, CH₂CC_{ar}H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 17.25$ (CH₃CH), 19.26 (CH₃CH), 25.85 (CHCH₂CH₂), 26.07 (CHCH₂CH₂), 30.17 (CHCH₂CH₂), 30.34 (CHCH₂CH₂), 30.88 ((CH₃)₂CH), 37.74 (C_{ar}CH₂), 48.83 (NCH₂), 54.57 (CH₂CH), 58.12 (H₂NCH), 60.63 (HOOCCH), 61.57 (CHCONH), 116.30 (OCC_{ar}H), 128.67 (C_{ar}CH₂), 131.76 (CH₂CC_{ar}H), 157.42 (COH), 168.75 (H₂NCHCO), 172.23 (C_{ar}CH₂CHCO), 173.39 (CONH), 175.08 (COOH).

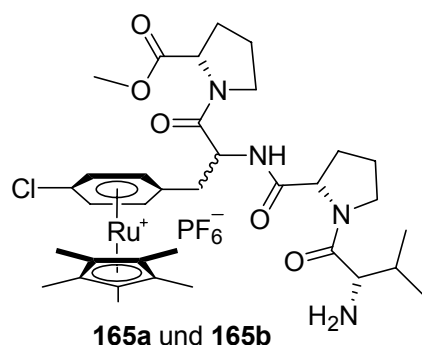
MS (ESI+): m/z (%) = 475 (100) [M⁺+H].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430$ cm⁻¹ (vs), 2924 (s) 2853 (m), 1631 (vs), 1516 (m), 1451 (s), 1208 (s), 1137 (m), 838 (vw), 802 (w), 723 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 277 (4770), 223 nm (32706 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRESIMS ber. für C₂₄H₃₅N₄O₆: 475.2556, gef. 475.2569.

VPF_{Ru}POMe (165)



Festphasensynthese: Man arbeitet mit einer Kunststoff-Spritze (mit Fritte) nach einem modifizierten Boc-Festphasenprotokoll. Es wird vorbeladenes Harz verwendet: Boc-Pro-PAM® (200-400 mesh, 0.7 mmol/g, Bachem) 429 mg (0.3 mmol). Die drei Boc-geschützten Aminosäure-Bausteine werden im zehnfachen Überschuß (1 mmol)

eingesetzt: Boc-D,L-CRF-OH: 2.04 g, Boc-L-Pro-OH: 645 mg, Boc-L-Val-OH: 651 mg. Zunächst wird das Harz 30 min in NMP gequollen. Dann wird dreimal mit CH₂Cl₂ gewaschen und mit 50 proz. TFA in CH₂Cl₂ versetzt. Nach 10 min wird nacheinander mit CH₂Cl₂, 5% DIEA in CH₂Cl₂ und NMP gewaschen. Die Aminosäure wird unter Argon in NMP gelöst und mit einer NMP-Lösung (je 6 mL) von HOBT (1.062 M) und DCC (0.81 M) versetzt. Diese Lösung wird nach 10 min unter Argon abfiltriert, und man zieht davon die Hälfte mit der Spritze auf, um 10 min zu schütteln. Dann wird nacheinander mit DMSO (dann 5 min schütteln) und DIEA versetzt (5 min schütteln). Die Lösung wird vom Harz getrennt, und man versetzt erneut mit aktivierter Aminosäure. Nach zwei Wiederholungen wird mit NMP gewaschen, mit 5 % DIEA,

10 % Ac₂O in NMP versetzt und 10 min geschüttelt. Nach Entfernen der Lösung wird dreimal mit NMP gewaschen. Die Reaktionsfolge wird mit den anderen Bausteinen wiederholt. Am Ende der Synthesesequenz wird das Harz mit CH₂Cl₂ gewaschen und im HV getrocknet.

Abspaltung: Man legt das Harz in einem 50 mL-Schlenkkolben mit Magnetrührfisch unter Argon vor und versetzt mit Thioanisol (0.84 mL) und Ethandithiol (0.42 mL). Nach Kühlen auf 0 °C versetzt man mit TFA (8.4 mL) und rührt 10 min. Dann gibt man unter starkem Rühren langsam (20 min) Trifluormethansulfonsäure (0.84 mL) zu. Man rührt 1.5 h bei 0-5 °C und trennt nachfolgend das Harz über eine Pore 4-Fritte von der Lösung ab (Nachspülen mit TFA). Dann versetzt man sehr vorsichtig mit H₂O (42 mL) und extrahiert dreimal mit Et₂O, um dann die etherischen Phasen mit H₂O zu reextrahieren. Die vereinten polaren Phasen werden im Hochvakuum mit zusätzlicher Kühlfalle unter Rühren bis zur Trockne eingeengt. Zur Veresterung versetzt man eine 40proz. KOH-Lösung (3 mL) mit Et₂O (5 mL) und kühlt auf 0 °C. Langsame Zugabe von *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (200 mg, 1.94 mmol) unter gutem Rühren färbt die Etherphase gelb. Man versetzt die freie Säure (Lösung in MeOH, 15 mL) mit Diazomethan in Et₂O. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird der Reinigung durch HPLC an Nucleosil® 100-5 SA mit einem NaOAc-Gradienten in MeOH zugeführt. Es lassen sich zwei Diastereomere trennen, deren relative Stereochemie nicht bestimmt werden konnte. Man erhält zwei farblose Feststoffe **165a** und **165b** (60 mg, 23 %, bzw. 61 mg, 24 %).

Daten für Diastereomer **165a**:

Schmp. 114 °C (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil® 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: $R_t = 28.94$ min.

$[\alpha]_{\text{Hg } 365}^{26} = + 58.1^\circ$ (c = 8.39 mg/mL, MeOH).

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]Aceton): $\delta = 0.84$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃CH), 0.96 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃CH), 1.99 (m, 2H, CHCHHCH₂), 2.00 (m, 4H, CHCH₂CH₂), 2.02 (s, 15H, η^5 -CCH₃), 2.23 (m, 2H, CHCHHCH₂), 2.28 (m, 1H, CH₃CH), 2.72 (dd, $^3J = 5.9$ Hz, $^2J = 13.6$ Hz, 1H, C_{ar}CHHCH), 2.92 (dd, $^3J = 4.8$ Hz, $^2J = 13.6$ Hz, 1H, C_{ar}CHHCH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (m, 2H, NCH₂), 3.77 (m, 2H, NCH₂), 3.97 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, H₂NCH), 4.39 (m, 1H, HOOCCH), 4.48 (m, 1H, CHCONH), 5.04 (m, 1H, CH₂CH), 4.84 (br. s, 1H, NH), 6.07 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, η^6 -C_{ar}H), 6.28 (d, $^3J = 5.5$

Hz, 1H, η^6 -C_{ar}H), 6.31 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, η^6 -C_{ar}H), 6.56 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, η^6 -C_{ar}H).

¹³C-NMR (150 MHz, [D₆]Aceton): $\delta = 11.05$ (5C, η^5 -CCH₃), 16.57 (CH₃CH), 19.88 (CH₃CH), 26.59 (CHCH₂CH₂), 30.05 ((CH₃)₂CH), 31.33 (CHCH₂CH₂), 35.73 (C_{ar}CH₂), 48.75 (NCH₂), 53.43 (CH₂CH), 56.45 (H₂NCH), 60.77 (CH₃OCCH), 61.76 (CHCONH), 90.44 (η^6 -C_{ar}H), 91.18 (η^6 -C_{ar}H), 91.58 (η^6 -C_{ar}H), 91.96 (η^6 -C_{ar}H), 98.98 (5C, η^5 -CCH₃), 100.62 (η^6 -C_{ar}CH₂), 105.58 (η^6 -C_{ar}Cl), 169.54 (H₂NCHCO), 172.90 (C_{ar}CH₂CHCO), 173.43 (CONH), 174.32 (COOCH₃).

MS (MALDI+): m/z (%) = 742/743/745 (54/100/59) [M⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400$ cm⁻¹ (m), 2960 (m), 2924 (m), 1738 (m), 1643 (s), 1514 (w), 1452 (s), 1385 (w), 1217 (w), 1179 (vw), 1089 (w), 1030 (w), 831 (vs), 754 (s), 666 (w), 558 (s).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 212 nm (115821 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRESIMS ber. für C₃₅H₅₀³⁵ClN₄O₅¹⁰²Ru: 743.2508, gef. 743.2510.

Daten für Diastereomer **165b**:

Schmp. 121 °C (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: $R_t = 36.97$ min.

$[\alpha]_{\text{Hg } 365}^{26} = +35.9^\circ$ (c = 8.8 mg/mL, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): $\delta = 0.80$ -0.98 (m, 6H, CH₃CH), 1.89 (m, 4H, CHCH₂CH₂), 1.99 (m, 2H, CHCHHCH₂), 2.01 (s, 15H, η^5 -CCH₃), 2.08 (m, 2H, CHCHHCH₂), 2.21 (m, 1H, CH₃CH), 2.64 (m, 1H, C_{ar}CHHCH), 2.89 (m, 1H, C_{ar}CHHCH), 3.45-3.60 (m, 2H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (m, 2H, NCH₂), 3.95 (m, 1H, H₂NCH), 4.35 (m, 1H, HOOCCH), 4.40 (m, 1H, CHCONH), 4.74 (m, 1H, NH), 4.93 (m, 1H, NH), 5.00 (m, 1H, CH₂CH), 6.11 (m, 2H, η^6 -C_{ar}H), 6.34 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, η^6 -C_{ar}H).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): $\delta = 11.05$ (5C, η^5 -CCH₃), 20.31 (CH₃CH), 21.14 (CH₃CH), 26.48 (CHCH₂CH₂), 30.05 ((CH₃)₂CH), 32.51 (CHCH₂CH₂), 36.23 (C_{ar}CH₂), 48.70 (NCH₂), 53.23 (CH₂CH), 56.49 (H₂NCH), 60.83 (CH₃OCCH), 61.02 (CHCONH), 90.51 (η^6 -C_{ar}H), 90.64 (η^6 -C_{ar}H), 91.06 (η^6 -C_{ar}H), 91.13 (η^6 -C_{ar}H), 99.30 (5C, η^5 -CCH₃), 101.62 (η^6 -C_{ar}CH₂), 105.65 (η^6 -C_{ar}Cl), 169.66 (H₂NCHCO), 173.16 (C_{ar}CH₂CHCO), 173.92 (CONH), 174.93 (COOCH₃).

MS (MALDI+): m/z (%) = 742/743/745 (54/100/59) [M⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435 \text{ cm}^{-1}$ (m), 2964 (m), 1739 (m), 1643 (s), 1578 (s), 1448 (s), 1199 (m), 1089 (m), 1031 (m), 843 (vs), 740 (vw), 647 (w), 558 (s).

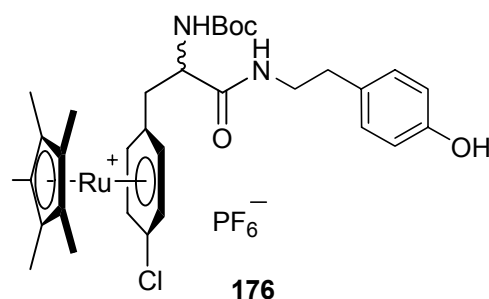
UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 213 \text{ nm}$ ($30032 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{50}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_5^{102}\text{Ru}$: 743.2508, gef. 743.2494.

5 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.4

5.1 Zyklodimerisierung

rac-Dipeptoid **176**



Man gibt bei 0 °C HOBt (74 mg, 0.54 mmol) und nach 10 min EDCI (68 mg, 0.36 mmol) zu einer Lösung der freien Säure **108** (220 mg, 0.324 mmol) in THF (15 mL). Nach 10 min gibt man eine Lösung von Tyramin (89 mg, 0.648 mmol) in THF (7.5 mL), CH_3CN (7.5 mL) und *i*Pr₂NEt (0.13

mL) zu. Die Mischung wird 4 h bei 0 °C und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit NaPF_6 (1.1 Äq.) in H_2O (10 mL) und extrahiert dreimal mit CH_2Cl_2 . Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und erhält das Rohprodukt. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Chromabond SA mit $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in MeOH ($c = 0.74 \text{ mol/l}$) und *i*PrOH Zusatz. Der nachfolgende Austausch des Anions AcO^- gegen PF_6^- durch Ausschütteln von CH_2Cl_2 gegen Wasser (H_2O mit 1.1 Äq. NaPF_6) führt zu einem gelblichen Pulver **176** (220 mg, 85 %).

Schmp. 118 °C (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil® 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: $R_t = 24.8 \text{ min}$.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): $\delta = 1.33$ (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 2.01 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.64 (dd, $^2J = 13.2 \text{ Hz}$, $^3J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CHHCH}(\text{CO})\text{NH}$), 2.67 (t, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2.90 (dd, $^2J = 13.2 \text{ Hz}$, $^3J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CHHCH}(\text{CO})\text{NH}$), 3.37 (dt, $^3J = 4.8 \text{ Hz}$, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 4.33 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NH}$), 6.04 (d, $^3J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCH}_2$), 6.06 (d, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCH}_2$), 6.30 (d, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NH}$), 6.36 (d, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCl}$), 6.37

(d, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, η^6 -C_{ar}HC_{ar}Cl), 6.76 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}OH), 7.03 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}OH), 7.38 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 1H, C_{ar}CH₂CH₂NH), 8.25 (br. s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): $\delta = 11.05$ (5C, η^5 -CCH₃), 29.48 (3C, (CH₃)₃CO), 36.44 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 37.32 (η^6 -C_{ar}CH₂CH(CO)NH), 42.77 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 57.05 (CH₂CH(CO)NH), 80.89 ((CH₃)₃CO), 90.56 (η^6 -C_{ar}HCCH₂), 90.58 (η^6 -C_{ar}HC_{ar}Cl), 90.67 (η^6 -C_{ar}HCCH₂), 99.38 (5C, η^5 -CCH₃), 102.27 (η^6 -C_{ar}CH₂), 105.64 (η^6 -C_{ar}Cl), 117.11 (HOC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 131.54 (HOC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 131.85 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 156.99 (NH(CO)OC(CH₃)₃), 157.75 (HOC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 171.48 (CH₂CH(CO)NH).

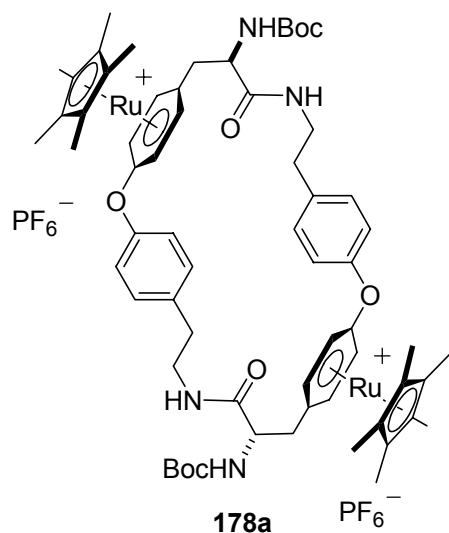
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 654/655/657 (60/100/76) [M⁺], 598/599/601 (60/100/75) [C₂₈H₃₄ClN₂O₄Ru⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3418$ cm⁻¹ (s), 3085 (vw), 2977 (w), 2924 (m), 1710 (s), 1676 (s), 1615 (w), 1594 (vw), 1516 (s), 1477 (m), 1453 (m), 1388 (m), 1367 (m), 1251 (m), 1168 (m), 1089 (w), 1032 (w), 843 (vs), 739 (vw), 558 (s).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 213 nm (25947 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRFABMS ber. für C₃₂H₄₂³⁵ClN₂O₄¹⁰²Ru: 655.1877, gef. 655.1838.

(*RS*)-Zyklotetrapeptoid **178a** und (*R*R**)-Zyklotetrapeptoid **178b**



Zu einer Lösung ($c = 1$ mM) des Dipeptoids **176** (67 mg, 0.084 mmol) in THF/CH₃CN (1:1) bei -78 °C gibt man KOtBu (18.8 mg, 0.17 mmol) und [18]Krone-6 (4.42 mg, 0.017 mmol). Nach einer Stunde bei -78 °C rührt man die Mischung bei Raumtemp. 24 h weiter. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit NaPF₆ (1.1 Äq.) in H₂O (10 mL) und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂. Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und

erhält das Rohprodukt. Trennung der Produkte und Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Chromabond SA mit NaOAc·3H₂O in MeOH ($c = 0.74$ mol/l) und nachfolgendem Austausch des Anions AcO⁻ gegen PF₆⁻ durch

Ausschütteln von CH₂Cl₂ gegen Wasser (H₂O mit 1.1 Äq. NaPF₆) führt zu gelblichen Pulvern **178a** (30.0 mg, 47 %) und **178b** (30.6 mg, 48 %).

Daten des (*RS*)-Zyklotetrapeptoids **178a**:

Schmp. 209 °C (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: *R*_t = 42.1 min.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1.41 (s, 18H, (CH₃)₃CO), 2.04 (s, 30H, η^5 -CCH₃), 2.66 (m, 4H, C_{ar}CH₂CH₂NH), 2.67 (dd, ²*J* = 12.8 Hz, ³*J* = 4.8 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}CHHCH(CO)NH), 2.79 (dd, ²*J* = 12.8 Hz, ³*J* = 4.8 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}CHHCH(CO)NH), 3.23 (m, 2H, C_{ar}CH₂CHHNH), 3.45 (m, 2H, C_{ar}CH₂CHHNH), 4.25 (m, 2H, CH₂CH(CO)NH), 5.84 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}HCCH₂), 6.01 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}HCO), 6.07 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}HCCH₂), 6.12 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}HCO), 6.26 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂CH(CO)NH), 7.06 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 4H, C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O), 7.21 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 4H, C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O), 7.32 (br. s, 2H, C_{ar}CH₂CH₂NH).

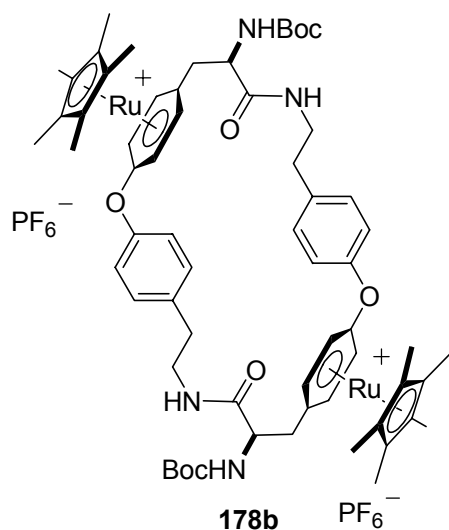
¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): δ = 11.38 (10C, η^5 -CCH₃), 29.56 (6C, (CH₃)₃CO), 36.75 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 36.99 (η^6 -C_{ar}CH₂CH(CO)NH), 37.03 (η^6 -C_{ar}CH₂CH(CO)NH), 41.94 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 42.06 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 57.65 (CH₂CH(CO)NH), 80.84 ((CH₃)₃CO), 82.01 (η^6 -C_{ar}HCO), 82.33 (η^6 -C_{ar}HCO), 89.52 (η^6 -C_{ar}HCCH₂), 89.54 (η^6 -C_{ar}HCCH₂), 98.42 (10C, η^5 -CCH₃), 99.44 (η^6 -C_{ar}CH₂), 121.50 (OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 132.20 (η^6 -C_{ar}O), 132.69 (OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 138.39 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 156.40 (OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 156.81 (NH(CO)OC(CH₃)₃), 171.41 (CH₂CH(CO)NH), 171.50 (CH₂CH(CO)NH).

MS (FAB+, NBA): *m/z* (%) = 1381/1382/1383 (77/92/100) [M⁺], 1235/1236/1237 (77/93/100) [C₆₄H₈₁N₄O₈Ru₂⁺], 618/618.5/619 (78/93/100) [C₆₄H₈₂N₄O₈Ru²⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3434 cm⁻¹ (vs), 2926 (vw), 1710 (w), 1636 (m), 1533 (vw), 1505 (w), 1472 (m), 1368 (w), 1236 (m), 1166 (w), 1030 (vw), 846 (s), 558 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 214 nm (43834 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRESIMS ber. für C₃₂H₄₁N₂O₄¹⁰²Ru: 619.2104, gef. 619.2141.

Daten des (*R***R**)-Zyklotetrapeptoids **178b**:

Schmp. 212 °C (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: $R_t = 47.2$ min.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): $\delta = 1.41$ (s, 18H, (CH₃)₃CO), 2.04 (s, 30H, η^5 -CCH₃), 2.67 (m, 4H, C_{ar}CH₂CH₂NH), 2.68 (m, 2H, η^6 -C_{ar}CHHCH(CO)NH), 2.96 (m, 2H, η^6 -C_{ar}CHHCH(CO)NH), 3.26 (m, 1H, C_{ar}CH₂CHHNH), 3.30 (m, 1H, C_{ar}CH₂CHHNH), 3.34 (m, 1H, C_{ar}CH₂CHHNH), 3.38 (m, 1H, C_{ar}CH₂CHHNH), 4.17 (m, 2H, CH₂CH(CO)NH), 5.81 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}HCCH₂), 5.88 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}HCO), 6.10 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}HCCH₂), 6.18 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 2H, η^6 -C_{ar}HCO), 6.28 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂CH(CO)NH), 7.06 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 4H, C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O), 7.23 (br. s, 2H, C_{ar}CH₂CH₂NH), 7.26 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 4H, C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O).

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): $\delta = 11.41$ (10C, η^5 -CCH₃), 29.56 (6C, (CH₃)₃CO), 36.75 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 37.20 (η^6 -C_{ar}CH₂CH(CO)NH), 42.21 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 42.34 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 57.88 (CH₂CH(CO)NH), 80.89 ((CH₃)₃CO), 81.89 (η^6 -C_{ar}HCO), 82.73 (η^6 -C_{ar}HCO), 89.50 (η^6 -C_{ar}HCCH₂), 98.44 (10C, η^5 -CCH₃), 99.83 (η^6 -C_{ar}CH₂), 121.44 (OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 132.44 (η^6 -C_{ar}O), 132.83 (OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 138.53 (C_{ar}CH₂CH₂NH), 156.51 (OC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 157.00 (NH(CO)OC(CH₃)₃), 171.51 (CH₂CH(CO)NH), 171.61 (CH₂CH(CO)NH).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 1381/1382/1383 (77/92/100) [M⁺], 1235/1236/1237 (77/93/100) [C₆₄H₈₁N₄O₈Ru₂⁺], 618/618.5/619 (78/93/100) [C₆₄H₈₂N₄O₈Ru²⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3424 \text{ cm}^{-1}$ (s), 2976 (w), 2927 (w), 1713 (m), 1677 (m), 1533 (w), 1505 (m), 1473 (s), 1388 (w), 1368 (w), 1236 (s), 1166 (m), 1075 (vw), 1030 (w), 845 (vs), 739 (vw), 558 (s).

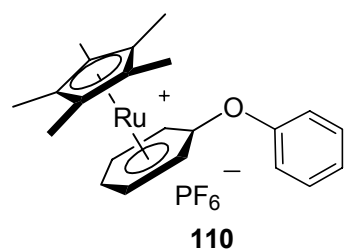
UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 214 \text{ nm}$ ($91205 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

HRMALDIMS ber. für $\text{C}_{64}\text{H}_{82}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_8\text{P}^{102}\text{Ru}_2$: 1383.3882, gef. 1383.3849.

6 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.5

6.1 Entfernung des Metallfragments

6.1.1 Synthese eines einfachen Diarylethers für das Bestrahlungsexperiment (Phenoxy- η^6 -benzol)(pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorphosphat (**110**)



Phenol (14 mg, 0.15 mmol) gibt man zu einer Lösung von KO^tBu (17 mg, 0.15 mmol) und [18]Krone-6 (4 mg, 0.015 mmol) in THF (9 mL). Bei Raumtemp. wird 30 min gerührt, anschließend auf 0 °C gekühlt um diese Lösung zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von Brom- **105** oder Iodbenzol-Komplex **107** (**105** 80 mg, **107** 87 mg, je 0.15 mmol) in THF (13 mL) zu geben. Nach einer Stunde entfernt man die Kühlung und läßt die Lösung auf Raumtemp. erwärmen um weitere vier Tage zu rühren. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit NaPF₆ (1.1 Äq.) in H₂O (10 mL) und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂. Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und erhält das Rohprodukt. Trennung der Produkte und Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an LiChroprep[®] NH₂ mit CH₂Cl₂/Aceton (1:1) und führt zu gelblichen Pulvern **110** (15.0 mg, 18 % (**105**); 18.0 mg, 22 % (**107**)).

Schmp. 178 °C (Zers.).

DC [Aminopropyl-Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton (1:1)]: $R_f = 0.30$.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): $\delta = 2.08$ (s, 15H, η^5 -CCH₃), 5.93 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, η^6 -C_{ar}H), 6.09 (dd, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, η^6 -C_{ar}H), 6.12 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, η^6 -C_{ar}H), 7.21 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, C_{ar}H), 7.29 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, C_{ar}H), 7.50 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 11.61 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 81.77 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 87.95 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 88.47 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arH}}$), 98.72 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 121.24 (C_{arH}), 127.31 (C_{arH}), 131.72 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arOC}}$), 132.41 (C_{arH}), 157.12 ($\eta^6\text{-C}_{\text{arOC}}$).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 406/407/409 (50/100/50) $[\text{M}^+]$.

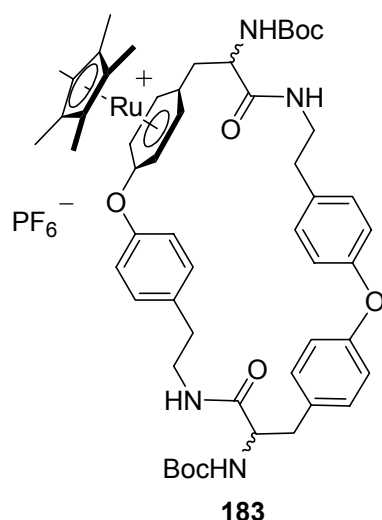
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3685 cm^{-1} (w), 3436 (m), 3095 (w), 2923 (w), 1636 (w), 1591 (w), 1517 (m), 1505 (w), 1488 (m), 1450 (m), 1416 (w), 1391 (m), 1230 (s), 1192 (w), 1160 (w), 1073 (w), 1034 (w), 840 (s), 796 (m), 752 (w), 696 (m), 558 (s), 481 (w), 462 (w), 411 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 212 nm (20382 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}^{102}\text{Ru}$: 407.0948, gef. 407.0944.

6.1.2 Bestrahlung

rac-Mono-Ruthenium-Zyklotetrapeptoid **183**



Zu einer mit Argon entgasten CH_3CN -Lösung (4 mL) von Zyklotetrapeptoid **178a** (10.0 mg, 0.0065 mmol) in einer wassergekühlten Quarzglasküvette gibt man 5 Äq. Biphenyl (**182**) (5.04 mg, 0.0327 mmol) und bestrahlt 39 h mit einem Desaga UV-Hochdruck-Intensiv-Strahler 366. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Trennung der Produkte und Reinigung erfolgt durch HPLC an Nucleosil[®] 100-5 SA mit einem NaOAc-Gradienten in MeOH. Nachfolgender Austausch des Anions AcO^- gegen PF_6^- durch Ausschütteln von CH_2Cl_2

gegen Wasser (H_2O mit 1.1 Äq. NaPF_6) führt zu einem gelblichen Feststoff **183** (6.6 mg, 88 %).

Schmp. 147 °C (Zers.).

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: R_f = 21.85 min.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD): δ = 1.33 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 1.38 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 2.01 (s, 15H, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 2.55-2.71 (m, 6H, CH_2), 2.86 (m, 1H, CH_2), 2.94 (m, 1H, CH_2), 3.17 (m, 1H, CH_2), 3.23 (m, 1H, CH_2), 3.47 (m, 1H, CH_2), 3.53 (m, 1H, CH_2), 3.70 (br. s, 2H, NH), 3.77 (br. s, 1H, NH), 4.20 (m, 2H, CHNH), 5.38 (m, 1H, NH),

5.56 (m, 1H, η^6 -C_{ar}H), 5.82 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, η^6 -C_{ar}H), 5.85 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, η^6 -C_{ar}H), 6.01 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, η^6 -C_{ar}H), 6.90 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, C_{ar}H), 6.91 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, C_{ar}H), 7.02 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, C_{ar}H), 7.10 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, C_{ar}H), 7.15 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, C_{ar}H), 7.17 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD): $\delta = 10.67$ (5C, η^5 -CCH₃), 28.95 (3C, (CH₃)₃CO), 28.97 ((CH₃)₃CO), 35.63 (CH₂), 35.92 (CH₂), 36.01 (CH₂), 40.86 (CH₂), 41.70 (CH₂), 55.08 (CH), 56.25 (CH), 80.93 ((CH₃)₃CO), 87.54 (η^6 -C_{ar}H), 88.83 (η^6 -C_{ar}H), 98.26 (5C, η^5 -CCH₃), 98.28 (C_q), 120.97 (C_{ar}H), 121.11 (C_{ar}H), 131.62 (C_{ar}H), 131.67 (C_{ar}H), 132.29 (C_q), 132.40 (C_{ar}H), 137.95 (C_q), 157.33 (C_q), 157.42 (C_q), 169.51 (C_q), 174.29 (C_q).

MS (ESI+): m/z (%) = 1000/1001/1003 (60/100/53) [M⁺], 944/945/947 (5/12/6) [M⁺-C₄H₈], 844/845/847 (5/10/4) [C₄₅H₅₁N₄O₆Ru⁺], 540/541/543 (5/13/4), 366/367/369 (16/27/24).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3427$ cm⁻¹ (m), 2924 (vs), 2853 (s), 1700 (m), 1659 (m), 1502 (m), 1469 (m), 1383 (w), 1235 (m), 1166 (m), 1077 (w), 842 (s), 758 (w), 558 (w).

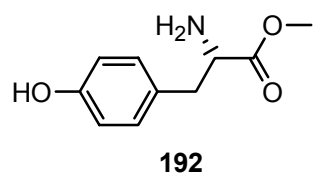
UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 277 (3378), 213 nm (27052 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRESIMS ber. für C₅₄H₆₇N₄O₈¹⁰²Ru: 1001.3996, gef. 1001.3946.

7 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.6

7.1 Schutzgruppeneinführung

2-(2S)-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)propansäuremethylester (192)²⁴²

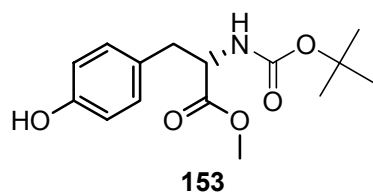


Unter Eiskühlung tropft man langsam zu trockenem MeOH (30 mL) SOCl₂ (2.42 mL, 33.1 mmol), um dann in trockenem MeOH (45 mL) gelöstes L-Tyrosin (3.0 g, 16.6 mmol) zuzutropfen. Man erhitzt 96 h unter Rückfluss und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird langsam im Überschuss mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ filtriert man ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält nach Umkristallisation aus Isohexan/EtOAc 3.16 g (98 %) eines farblosen Feststoffs.

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.70 (br. s, 2H, NH₂), 2.73 (dd, ²J = 13.2 Hz, ³J = 7.7 Hz, 1H, CHHCH(CO)NH), 2.80 (dd, ²J = 13.2 Hz, ³J = 7.7 Hz, 1H, CHHCH(CO)NH), 3.52 (t, ³J = 8.3 Hz, 1H, CH₂CH(CO)NH), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 6.70 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, C_{ar}H), 6.95 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, C_{ar}H).

MS (ESI+): m/z (%) = 195 (100) [M⁺].

2-(2S)-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-hydroxyphenyl)propansäure-methylester (153)²⁴³



Methylester **192** (3.16 g, 16.2 mmol) wird in MeOH (70 mL) gelöst und bei 0 °C mit NEt₃ (2.32 mL, 34.4 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (7.23 g, 33.1 mmol) versetzt. Nach 48stdg. Rühren bei Raumtemp. entfernt man das

Lösungsmittel und erhält nach Chromatographie 3.82 g (80%) eines farblosen Feststoffs.

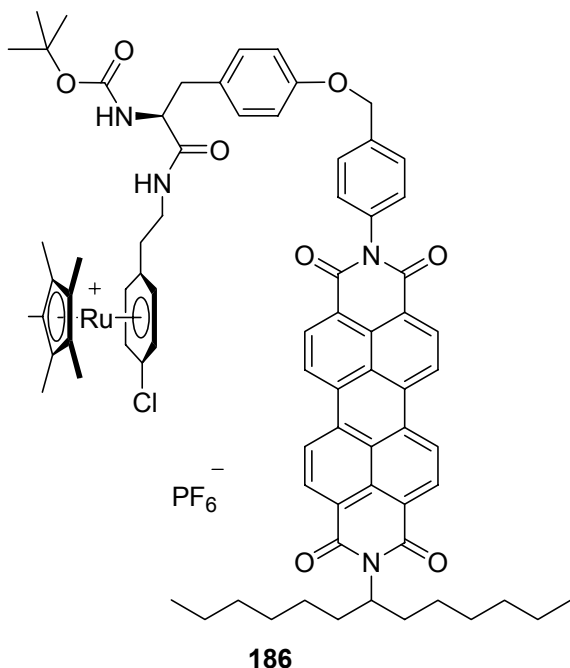
DC [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (8:2)]: R_f = 0.75.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.00 (m, 2H, CH₂CH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.57 (m, 1H, CHNH), 5.05 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H, NH), 5.80 (br. s, 1H, OH), 6.68 (d, ³J = 7.7 Hz, 2H, C_{ar}H), 6.99 (d, ³J = 7.8 Hz, 2H, C_{ar}H).

MS (ESI+): m/z (%) = 295 (100) [M⁺].

7.2 Metallkomplex-Farbstoff-Kupplung

Perylen-markiertes Dipeptoid **186**



Zu einer Lösung von (S13-Perylen-Bz-O)-Boc-N-L-Tyr-Methylester **184** (14 mg, 0.015 mmol)²²⁷ in einer THF/H₂O Mischung (4:1, 2.6 mL) gibt man bei 0 °C Lithiumhydroxid (3.6 mg, 0.150 mmol). Nach 70 min bei 0 °C neutralisiert man mit 1.67 M NaH₂PO₄-Lösung (0.90 mL). Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit H₂O (10 mL) und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂. Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und erhält das Rohprodukt. Man trocknet im

Hochvakuum, nimmt dann in trockenem THF auf (4 mL) und kühlt auf 0 °C. Dann gibt man 4 Äq. HOBt (8 mg, 0.059 mmol) zu, rührt 15 min und versetzt mit 13 mg EDCI (4.4 Äq., 0.065 mmol). Nach 15 min. Rühren gibt man 10 Äq. Boc-N-geschütztes Amin **109** (96 mg, 0.15 mmol) zu, versetzt mit TFA (100 mg, 1.3 mmol in 3 mL CH₂Cl₂) und rührt 2 d bei 23 °C. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und versetzt mit DIEA (60 mg) in THF (5 mL). Diese Lösung gibt man zur voraktivierten Säure. Man versetzt mit NMP (2 mL) sowie CH₃CN (2 mL). Die Mischung wird 4 h bei 0 °C und 36 stdg. bei Raumtemp. gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit 1.1 Äq. NaPF₆ in H₂O (10 mL) und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂. Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und erhält das Rohprodukt. Trennung der Produkte und Reinigung erfolgt durch HPLC an Nucleosil[®] 100-5 SA mit einem NaOAc-Gradienten in MeOH. Nachfolgender Austausch des Anions AcO⁻ gegen PF₆⁻ durch Ausschütteln von CH₂Cl₂ gegen Wasser (H₂O mit 1.1 Äq. NaPF₆) führt zu einem roten Pulver **186** (5 mg, 23 %).

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: $R_t = 25.89$ min.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.79$ (t, $^3J = 6.9$ Hz, 6H, CH₂CH₃), 1.19 (m, 16H, CH₂CH₃), 1.32 (s, 9H, CCH₃), 1.85 (m, 2H, NHCHCHH), 1.93 (s, 15H, η^5 -CCH₃), 2.16

(m, 2H, NHCHCHH), 2.56 (m, 2H, η^6 -C_{ar}CH₂CH₂), 2.82 (m, 2H, CH(NH)(CO)CH₂C_{ar}), 3.60 (m, 2H, η^6 -C_{ar}CH₂CH₂), 4.37 (m, 1H, CH(NH)(CO)), 4.99 (m, 1H, NH), 5.05 (m, 1H, NCHCH₂), 5.23 (s, 2H, CH₂O), 5.77 (m, 1H, η^6 -C_{ar}H), 5.82 (m, 1H, η^6 -C_{ar}H), 5.94 (m, 1H, η^6 -C_{ar}H), 5.96 (m, 1H, η^6 -C_{ar}H), 7.02 (m, 2H, C_{ar}H), 7.08 (m, 2H, C_{ar}H), 7.33 (m, 2H, C_{ar}H), 7.59 (m, 2H, C_{ar}H), 8.10-8.61 (m, 8H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 9.90 (5C, η^5 -CCH₃), 14.07 (2C, CH₃), 22.63, 27.10, 29.26, 29.69 (3C, (CH₃)₃CO), 31.81, 32.38, 40.66, 53.80, 70.13 (CH₂O), 80.30 ((CH₃)₃CO), 88.23 (η^6 -C_{ar}H), 88.43 (η^6 -C_{ar}H), 88.53 (η^6 -C_{ar}H), 97.67 (5C, η^5 -CCH₃), 101.29 (η^6 -C_{ar}), 103.72 (η^6 -C_{ar}Cl), 117.60, 123.10, 123.20, 123.30, 126.50, 126.80, 128.30, 128.40, 128.80, 129.32, 129.57, 130.46, 131.83, 132.14, 134.33, 134.65, 139.55, 163.76, 164.43, 170.17.

MS (ESI+): *m/z* (%) = 1315/1316/1317 (100/75/82) [M⁺].

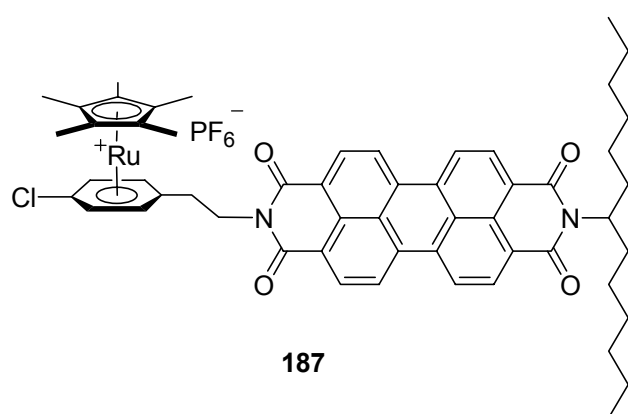
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3412 cm⁻¹ (m), 2923 (vs), 2854 (s), 1694 (m), 1658 (m), 1595 (m), 1454 (m), 1343 (m), 1259 (m), 1088 (m), 832 (vs), 747 (m), 558 (s).

UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 213 nm (21627), 258 nm (3454), 454 nm (623), 486 nm (1367), 522 nm (1972 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRESIMS ber. für C₇₆H₈₂³⁵ClN₄O₈¹⁰²Ru: 1315.4875, gef. 1315.4926.

Nebenprodukt der Reaktion:

Imid 187



187 (3 mg, 18 %) wurde als roter Feststoff erhalten.

Anal. HPLC [Nucleosil[®] 100-5 SA, NaOAc-Grad., MeOH]: *R_t* = 24.32 min.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (m, 6H, CH₂CH₃), 1.19 (m, 16H, CH₂CH₃), 1.86 (m, 2H, NHCHCHH), 1.92 (s, 15H, η^5 -CCH₃), 2.03 (m, 2H, NHCHCHH), 2.80 (m, 2H,

η^6 -C_{ar}CH₂CH₂), 3.49 (m, 2H, η^6 -C_{ar}CH₂CH₂), 5.07 (m, 1H, NCHCH₂), 5.77 (m, 2H, η^6 -C_{ar}H), 5.92 (m, 2H, η^6 -C_{ar}H), 8.19-8.41 (m, 8H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 10.05 (5C, η^5 -CCH₃), 14.05 (2C, CH₃), 22.61, 23.29, 24.71, 29.25, 29.70, 31.80, 32.34, 41.30, 53.40, 87.98 (2C, η^6 -C_{ar}H), 88.22 (2C, η^6 -C_{ar}H), 97.68 (5C, η^5 -CCH₃), 102.12 (η^6 -C_{ar}), 103.95 (η^6 -C_{ar}Cl), 122.21, 127.79, 130.48, 134.53, 162.13.

MS (ESI+): m/z (%) = 946/947/949 (62/100/77) [M⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3428 cm⁻¹ (m), 2923 (vs), 2853 (s), 1658 (m), 1453 (m), 1385 (m), 1259 (w), 1088 (m), 839 (vs), 558 (s).

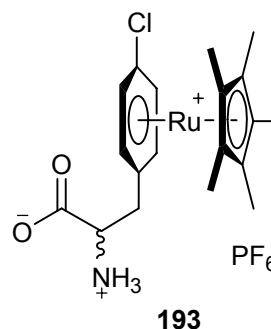
UV (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 213 nm (12816), 258 nm (1623), 455 nm (239), 486 nm (4848), 522 nm (7027 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRESIMS ber. für C₅₅H₅₈³⁵ClN₂O₄¹⁰²Ru: 947.3133, gef. 947.3144.

8 Arbeitsvorschrift zu Kapitel II

F_{Ru}:

***rac*-[1-{2-Amino-2-(carboxy)ethyl}-4-chlor- η^6 -benzol](pentamethyl- η^5 -cyclopentadienyl)ruthenium hexafluorosphat (193)**



Zu einer CH₂Cl₂-Lösung (10 mL) der freien Säure **108** (164 mg, 0.239 mmol) gibt man TFA (273 mg, 2.39 mmol) und rührt bei Raumtemp. 16 h. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit NaPF₆ (1.1 Äq.) in H₂O (10 mL) und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂. Man entfernt das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum und erhält nach Umkristallisation aus Aceton/Et₂O ein bräunliches Pulver (137 mg, 99 %).

Schmp. 145 °C (Zers.).

pK_{s1} = 2.2; **pK_{s2}** = 5.7.

isoelektrischer Punkt: 3.97.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1.86 (s, 15H, η^5 -CCH₃), 2.94 (br. s, 1H, η^6 -C_{ar}CHHCH(CO)NH), 3.09 (br. s, 1H, η^6 -C_{ar}CHHCH(CO)NH), 4.00 (br. s, 1H,

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NH}$), 6.07 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCH}_2$), 6.09 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCl}$), 6.18 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCH}_2$), 6.19 (m, 1H, $\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCl}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 10.94 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 36.42 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NH}$), 60.17 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO})\text{NH}$), 90.40 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCl}$), 90.50 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCH}_2$), 90.64 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCl}$), 90.70 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{HCCH}_2$), 99.60 (5C, $\eta^5\text{-CCH}_3$), 100.88 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 105.80 ($\eta^6\text{-C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 199.24 (COO^-).

MS (ESI+): m/z (%) = 435/436/438 (58/100/75) [M^+].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 cm^{-1} (s), 2964 (m), 2920 (m), 1635 (m), 1477 (w), 1453 (m), 1388 (m), 1203 (vw), 1089 (m), 1032 (w), 868 (s), 841 (vs), 739 (vw), 558 (s).

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 213 nm (33854 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}^{35}\text{ClNO}_2^{102}\text{Ru}^+$: 436.0611, gef. 436.0626.

Tabelle 7: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (\AA^2) von **114**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	X	y	Z	U (eq)
Ru	0.20315(3)	0.18661(3)	0.21318(2)	0.02987(14)
P	0.73797(12)	0.15016(10)	0.29436(8)	0.0394(3)
C1	0.2335(4)	0.0976(3)	0.1042(2)	0.0330(10)
C11	0.3327(5)	0.0136(4)	0.1087(3)	0.0447(12)
H11A	0.4178	0.0435	0.1365	0.054
H11B	0.3191	-0.0496	0.1431	0.054
O12	0.3210(3)	-0.0169(3)	0.0210(2)	0.0512(9)
C13	0.4048(5)	-0.1035(4)	0.0172(3)	0.0615(15)
H13A	0.4922	-0.0800	0.0430	0.092
H13B	0.3930	-0.1242	-0.0438	0.092
H13C	0.3868	-0.1656	0.0499	0.092
C2	0.2462(4)	0.2108(3)	0.0893(3)	0.0348(10)
C21	0.3617(5)	0.2654(4)	0.0769(3)	0.0502(12)
H21A	0.3589	0.2630	0.0150	0.075
H21B	0.4375	0.2280	0.1116	0.075
H21C	0.3638	0.3409	0.0959	0.075
C3	0.1280(4)	0.2602(3)	0.0837(2)	0.0340(10)
C31	0.0946(5)	0.3776(4)	0.0630(3)	0.0503(13)
H31A	0.1703	0.4223	0.0849	0.075
H31B	0.0305	0.3999	0.0912	0.075
H31C	0.0613	0.3868	-0.0003	0.075
C4	0.0423(4)	0.1796(3)	0.0949(3)	0.0344(10)
C41	-0.0938(4)	0.1967(4)	0.0886(3)	0.0498(12)
H41A	-0.1421	0.2053	0.0272	0.075
H41B	-0.1028	0.2620	0.1211	0.075
H41C	-0.1259	0.1342	0.1134	0.075
C5	0.1070(4)	0.0787(3)	0.1076(2)	0.0349(10)
C51	0.0498(5)	-0.0291(4)	0.1195(3)	0.0498(12)
H51A	0.0022	-0.0218	0.1624	0.075
H51B	0.1172	-0.0825	0.1401	0.075
H51C	-0.0070	-0.0529	0.0635	0.075
C6	0.2711(5)	0.0922(4)	0.3365(3)	0.0411(11)
C61	0.2924(7)	-0.0291(4)	0.3477(3)	0.0706(17)
H61A	0.2144	-0.0673	0.3154	0.085
H61B	0.3604	-0.0507	0.3220	0.085
C62	0.3276(6)	-0.0634(5)	0.4420(4)	0.0731(17)
H62A	0.4027	-0.0235	0.4749	0.110
H62B	0.3456	-0.1411	0.4461	0.110
H62C	0.2575	-0.0479	0.4664	0.110
C7	0.1534(5)	0.1383(4)	0.3324(3)	0.0436(11)
H7	0.0865	0.0932	0.3379	0.052
C8	0.1329(5)	0.2491(4)	0.3203(3)	0.0492(13)
H8	0.0530	0.2789	0.3185	0.059
C9	0.2306(6)	0.3167(4)	0.3110(3)	0.0576(15)
H9	0.2166	0.3921	0.3020	0.069
C10	0.3495(5)	0.2718(4)	0.3151(3)	0.0507(13)
H10	0.4163	0.3167	0.3092	0.061
C01	0.3680(5)	0.1599(4)	0.3280(3)	0.0444(12)
H01	0.4482	0.1298	0.3309	0.053
F1	0.6418(4)	0.2334(3)	0.3120(4)	0.133(2)
F2	0.6573(5)	0.1418(5)	0.1986(3)	0.149(2)
F3	0.8151(3)	0.2454(2)	0.2688(3)	0.0865(11)
F6	0.8349(3)	0.0675(3)	0.2748(3)	0.0910(12)
F4	0.8202(6)	0.1553(5)	0.3899(3)	0.152(2)
F5	0.6622(4)	0.0536(3)	0.3202(3)	0.1039(14)

Tabelle 8: Bindungslängen (Å).

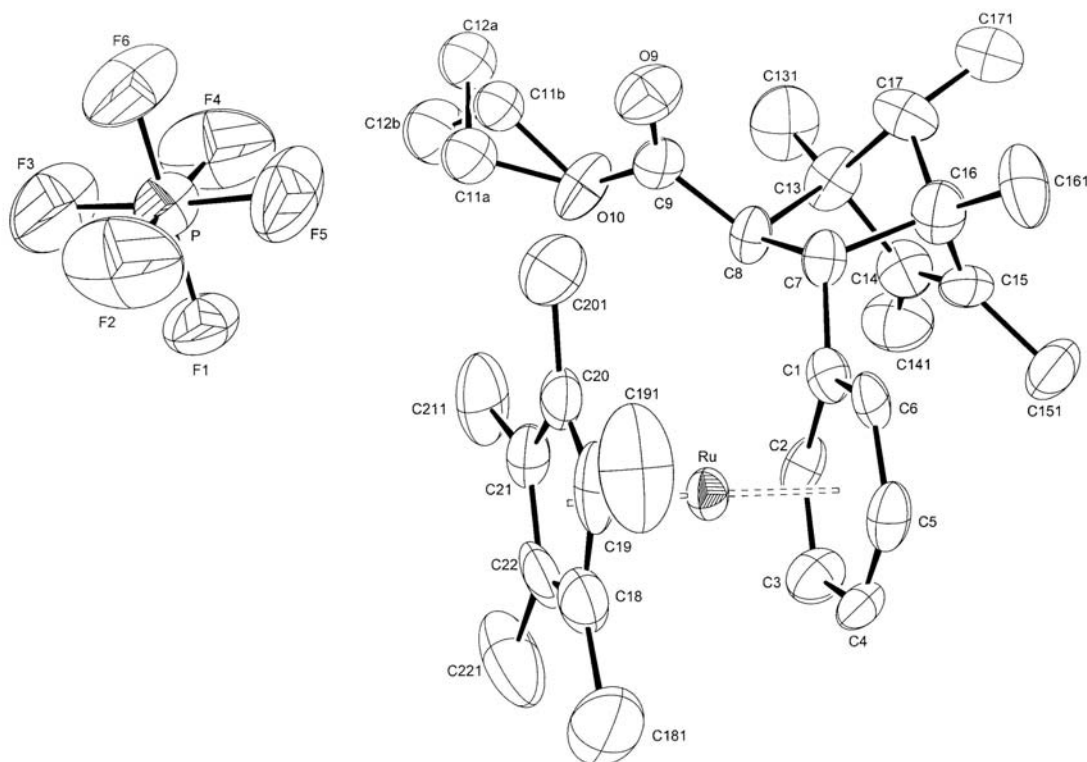
Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Ru-C1	2.165(4)	C11-H11A	0.9900	C5-C51	1.511(6)
Ru-C5	2.177(4)	C11-H11B	0.9900	C51-H51A	0.9800
Ru-C2	2.183(4)	O12-C13	1.429(6)	C51-H51B	0.9800
Ru-C3	2.196(4)	C13-H13A	0.9800	C51-H51C	0.9800
Ru-C4	2.198(4)	C13-H13B	0.9800	C6-C01	1.397(7)
Ru-C9	2.203(5)	C13-H13C	0.9800	C6-C7	1.404(7)
Ru-C7	2.208(4)	C2-C3	1.421(6)	C6-C61	1.521(7)
Ru-C10	2.209(5)	C2-C21	1.506(6)	C61-C62	1.506(7)
Ru-C8	2.209(4)	C21-H21A	0.9800	C61-H61A	0.9900
Ru-C01	2.212(5)	C21-H21B	0.9800	C61-H61B	0.9900
Ru-C6	2.229(4)	C21-H21C	0.9800	C62-H62A	0.9800
P-F2	1.539(4)	C3-C4	1.421(6)	C62-H62B	0.9800
P-F4	1.540(4)	C3-C31	1.513(6)	C62-H62C	0.9800
P-F1	1.562(4)	C31-H31A	0.9800	C7-C8	1.393(7)
P-F3	1.575(3)	C31-H31B	0.9800	C7-H7	0.9500
P-F6	1.575(3)	C31-H31C	0.9800	C8-C9	1.406(8)
P-F5	1.579(3)	C4-C5	1.424(6)	C8-H8	0.9500
C1-C5	1.433(6)	C4-C41	1.494(6)	C9-C10	1.410(8)
C1-C2	1.435(6)	C41-H41A	0.9800	C9-H9	0.9500
C1-C11	1.497(6)	C41-H41B	0.9800	C10-C01	1.406(7)
C11-O12	1.420(5)	C41-H41C	0.9800	C10-H10	0.9500
				C01-H01	0.9500

Tabelle 9: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C1-Ru-C5	38.54(16)	F1-P-F6	178.8(2)	C4-C5-C51	125.5(4)
C1-Ru-C2	38.55(15)	F3-P-F6	89.18(18)	C1-C5-C51	126.6(4)
C5-Ru-C2	64.26(16)	F2-P-F5	90.5(3)	C4-C5-Ru	71.8(2)
C1-Ru-C3	63.71(15)	F4-P-F5	88.8(3)	C1-C5-Ru	70.3(2)
C5-Ru-C3	63.47(15)	F1-P-F5	90.8(2)	C51-C5-Ru	125.0(3)
C2-Ru-C3	37.86(16)	F3-P-F5	179.2(2)	C5-C51-H51A	109.5
C1-Ru-C4	63.94(16)	F6-P-F5	90.06(19)	C5-C51-H51B	109.5
C5-Ru-C4	37.99(15)	C5-C1-C2	107.9(4)	H51A-C51-H51B	109.5
C2-Ru-C4	63.70(15)	C5-C1-C11	126.4(4)	C5-C51-H51C	109.5
C3-Ru-C4	37.73(15)	C2-C1-C11	125.6(4)	H51A-C51-H51C	109.5
C1-Ru-C9	157.0(2)	C5-C1-Ru	71.2(2)	H51B-C51-H51C	109.5
C5-Ru-C9	159.4(2)	C2-C1-Ru	71.4(2)	C01-C6-C7	118.4(4)
C2-Ru-C9	121.38(19)	C11-C1-Ru	126.3(3)	C01-C6-C61	120.5(5)
C3-Ru-C9	107.71(17)	O12-C11-C1	106.0(3)	C7-C6-C61	121.1(5)
C4-Ru-C9	123.60(18)	O12-C11-H11A	110.5	C01-C6-Ru	71.0(3)
C1-Ru-C7	133.51(17)	C1-C11-H11A	110.5	C7-C6-Ru	70.7(2)
C5-Ru-C7	108.42(17)	O12-C11-H11B	110.5	C61-C6-Ru	128.6(3)
C2-Ru-C7	171.91(17)	C1-C11-H11B	110.5	C62-C61-C6	112.6(4)
C3-Ru-C7	143.53(17)	H11A-C11-H11B	108.7	C62-C61-H61A	109.1
C4-Ru-C7	113.09(16)	C11-O12-C13	111.2(4)	C6-C61-H61A	109.1
C9-Ru-C7	66.69(19)	O12-C13-H13A	109.5	C62-C61-H61B	109.1
C1-Ru-C10	125.97(18)	O12-C13-H13B	109.5	C6-C61-H61B	109.1
C5-Ru-C10	163.27(19)	H13A-C13-H13B	109.5	H61A-C61-H61B	107.8
C2-Ru-C10	107.48(17)	O12-C13-H13C	109.5	C61-C62-H62A	109.5
C3-Ru-C10	119.88(17)	H13A-C13-H13C	109.5	C61-C62-H62B	109.5
C4-Ru-C10	153.68(18)	H13B-C13-H13C	109.5	H62A-C62-H62B	109.5
C9-Ru-C10	37.3(2)	C3-C2-C1	107.4(4)	C61-C62-H62C	109.5

C7-Ru-C10	78.64(17)	C3-C2-C21	126.6(4)	H62A-C62-H62C	109.5
C1-Ru-C8	165.77(19)	C1-C2-C21	125.9(4)	H62B-C62-H62C	109.5
C5-Ru-C8	127.84(18)	C3-C2-Ru	71.6(2)	C8-C7-C6	121.3(5)
C2-Ru-C8	150.30(18)	C1-C2-Ru	70.0(2)	C8-C7-Ru	71.7(3)
C3-Ru-C8	117.56(17)	C21-C2-Ru	126.2(3)	C6-C7-Ru	72.4(2)
C4-Ru-C8	107.69(17)	C2-C21-H21A	109.5	C8-C7-H7	119.4
C9-Ru-C8	37.2(2)	C2-C21-H21B	109.5	C6-C7-H7	119.4
C7-Ru-C8	36.78(18)	H21A-C21-H21B	109.5	Ru-C7-H7	129.0
C10-Ru-C8	66.84(19)	C2-C21-H21C	109.5	C7-C8-C9	120.0(5)
C1-Ru-C01	108.14(16)	H21A-C21-H21C	109.5	C7-C8-Ru	71.5(3)
C5-Ru-C01	131.04(17)	H21B-C21-H21C	109.5	C9-C8-Ru	71.2(3)
C2-Ru-C01	115.59(16)	C2-C3-C4	108.9(4)	C7-C8-H8	120.0
C3-Ru-C01	147.67(17)	C2-C3-C31	126.1(4)	C9-C8-H8	120.0
C4-Ru-C01	168.95(17)	C4-C3-C31	124.9(4)	Ru-C8-H8	129.7
C9-Ru-C01	66.81(19)	C2-C3-Ru	70.6(2)	C8-C9-C10	119.6(5)
C7-Ru-C01	65.98(17)	C4-C3-Ru	71.2(2)	C8-C9-Ru	71.7(3)
C10-Ru-C01	37.09(18)	C31-C3-Ru	127.4(3)	C10-C9-Ru	71.6(3)
C8-Ru-C01	78.34(17)	C3-C31-H31A	109.5	C8-C9-H9	120.2
C1-Ru-C6	110.68(16)	C3-C31-H31B	109.5	C10-C9-H9	120.2
C5-Ru-C6	109.32(16)	H31A-C31-H31B	109.5	Ru-C9-H9	128.8
C2-Ru-C6	140.13(17)	C3-C31-H31C	109.5	C01-C10-C9	119.3(5)
C3-Ru-C6	172.78(16)	H31A-C31-H31C	109.5	C01-C10-Ru	71.6(3)
C4-Ru-C6	136.58(17)	H31B-C31-H31C	109.5	C9-C10-Ru	71.1(3)
C9-Ru-C6	79.21(17)	C3-C4-C5	107.9(4)	C01-C10-H10	120.3
C7-Ru-C6	36.91(17)	C3-C4-C41	125.9(4)	C9-C10-H10	120.3
C10-Ru-C6	66.84(18)	C5-C4-C41	126.1(4)	Ru-C10-H10	129.3
C8-Ru-C6	66.64(17)	C3-C4-Ru	71.1(2)	C6-C01-C10	121.4(5)
C01-Ru-C6	36.66(17)	C5-C4-Ru	70.2(2)	C6-C01-Ru	72.3(3)
F2-P-F4	178.4(4)	C41-C4-Ru	127.2(3)	C10-C01-Ru	71.3(3)
F2-P-F1	89.5(3)	C4-C41-H41A	109.5	C6-C01-H01	119.3
F4-P-F1	91.9(3)	C4-C41-H41B	109.5	C10-C01-H01	119.3
F2-P-F3	89.8(3)	H41A-C41-H41B	109.5	Ru-C01-H01	129.6
F4-P-F3	90.9(3)	C4-C41-H41C	109.5		
F1-P-F3	90.0(2)	H41A-C41-H41C	109.5		
F2-P-F6	89.7(3)	H41B-C41-H41C	109.5		
F4-P-F6	88.9(3)	C4-C5-C1	107.9(4)		

1.2 Einkristall-Strukturanalyse von **102**



Kristallstrukturdaten von **102**: Kenn-Nummer g078; Messtemperatur 200(2) K; Strahlung Mo-K α , $\lambda = 71.073$ pm; orthorhombisch; Raumgruppe $Pca2_1$, $a = 2007.8(2)$ pm, $\alpha = 90^\circ$; $b = 914.78(4)$ pm, $\beta = 90^\circ$; $c = 1739.88(9)$ pm, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $3195.6(3)$ Å 3 ; $Z = 4$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.442$ [mg/m 3]; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.602$ [mm $^{-1}$]; $F(000)$ 1432; Kristallabmessungen $0.02 \times 0.30 \times 0.32$ mm 3 ; 17452 gesammelte Reflexe, 4886 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.0631$]; Strukturlösung SIR97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; max. und min. Transmissionen 0.9876 und 0.8619; Goodness-of-fit on F^2 0.885; Endverfeinerte Parameter [$>2\sigma(I)$] $R1 = 0.0412$, $wR2 = 0.0761$, alle Daten $R1 = 0.0715$, $wR2 = 0.0822$; Restelektronendichte 0.394 und -0.338 eÅ $^{-3}$.

Die kristallographischen Daten von **102** sind im Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 189008) abgelegt.

Tabelle 10: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (\AA^2) von **102**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U (eq)
Ru	0.06596(2)	0.69052(6)	0.09546(3)	0.03351(12)
C1	0.1720(2)	0.7735(5)	0.0977(6)	0.0353(13)
C2	0.1317(3)	0.8649(7)	0.1442(3)	0.0383(17)
H2	0.1451	0.8837	0.1956	0.046
C3	0.0734(4)	0.9281(10)	0.1172(4)	0.049(2)
H3	0.0468	0.9859	0.1506	0.059
C4	0.0534(4)	0.9062(9)	0.0397(5)	0.050(2)
H4	0.0143	0.9518	0.0204	0.060
C5	0.0922(3)	0.8164(10)	-0.0080(3)	0.0451(17)
H5	0.0793	0.8001	-0.0599	0.054
C6	0.1501(3)	0.7507(8)	0.0210(3)	0.0353(17)
H6	0.1756	0.6891	-0.0117	0.042
C7	0.2376(3)	0.7123(8)	0.1222(3)	0.0360(17)
H7	0.2416	0.6124	0.0993	0.043
C8	0.2509(3)	0.6972(9)	0.2107(3)	0.0394(15)
H8	0.2150	0.7478	0.2404	0.047
C9	0.2573(3)	0.5435(9)	0.2368(4)	0.0402(18)
O9	0.2750(3)	0.4409(6)	0.2012(3)	0.0617(15)
O10	0.2393(3)	0.5361(5)	0.3126(3)	0.0606(15)
C11B	0.2548(10)	0.3867(12)	0.3404(10)	0.043(4)
H11C	0.2259	0.3131	0.3153	0.052
H11D	0.3020	0.3614	0.3307	0.052
C11A	0.2196(13)	0.397(2)	0.3522(11)	0.053(6)
H11A	0.2087	0.3185	0.3148	0.063
H11B	0.1813	0.4115	0.3871	0.063
C12B	0.2410(9)	0.3960(19)	0.4222(9)	0.077(6)
H12D	0.2647	0.4801	0.4440	0.116
H12E	0.2561	0.3063	0.4476	0.116
H12F	0.1931	0.4080	0.4303	0.116
C12A	0.2856(12)	0.361(2)	0.3982(11)	0.060(8)
H12A	0.3042	0.4516	0.4191	0.090
H12B	0.3181	0.3156	0.3635	0.090
H12C	0.2755	0.2935	0.4404	0.090
C13	0.3210(4)	0.7837(9)	0.2206(4)	0.049(2)
C131	0.3584(4)	0.7539(10)	0.2938(5)	0.085(3)
H13A	0.4009	0.8066	0.2930	0.127
H13B	0.3668	0.6488	0.2984	0.127
H13C	0.3319	0.7870	0.3377	0.127
C14	0.2993(4)	0.9389(9)	0.2029(4)	0.0503(19)
C141	0.2922(4)	1.0519(10)	0.2659(5)	0.080(3)
H14A	0.2855	1.1486	0.2429	0.119
H14B	0.3327	1.0530	0.2973	0.119
H14C	0.2539	1.0273	0.2982	0.119
C15	0.2887(3)	0.9473(9)	0.1290(4)	0.0480(19)
C151	0.2665(4)	1.0789(10)	0.0841(8)	0.099(4)
H15A	0.2649	1.1641	0.1182	0.148
H15B	0.2221	1.0609	0.0627	0.148
H15C	0.2980	1.0974	0.0423	0.148
C16	0.2995(3)	0.8041(8)	0.0936(7)	0.0559(15)
C161	0.3129(5)	0.7912(11)	0.0068(4)	0.075(3)
H16A	0.2779	0.8427	-0.0216	0.112
H16B	0.3131	0.6879	-0.0080	0.112
H16C	0.3562	0.8349	-0.0052	0.112
C17	0.3557(3)	0.7449(9)	0.1427(4)	0.053(2)

H17	0.3577	0.6363	0.1370	0.064
C171	0.4229(3)	0.8065(11)	0.1319(4)	0.075(2)
H17A	0.4386	0.7848	0.0798	0.113
H17B	0.4535	0.7631	0.1694	0.113
H17C	0.4214	0.9127	0.1394	0.113
C18	-0.0320(3)	0.5903(9)	0.0858(6)	0.055(2)
C181	-0.0905(4)	0.6563(13)	0.0466(6)	0.113(4)
H18A	-0.0839	0.6522	-0.0092	0.169
H18B	-0.0953	0.7584	0.0627	0.169
H18C	-0.1308	0.6018	0.0603	0.169
C19	0.0168(5)	0.4928(9)	0.0553(4)	0.056(2)
C191	0.0179(6)	0.4362(12)	-0.0257(5)	0.105(4)
H19A	-0.0148	0.3574	-0.0311	0.158
H19B	0.0624	0.3986	-0.0376	0.158
H19C	0.0068	0.5157	-0.0612	0.158
C20	0.0625(4)	0.4548(7)	0.1144(4)	0.045(2)
C201	0.1179(4)	0.3486(8)	0.1080(8)	0.081(3)
H20A	0.1030	0.2529	0.1266	0.121
H20B	0.1556	0.3822	0.1390	0.121
H20C	0.1316	0.3403	0.0541	0.121
C21	0.0413(3)	0.5269(9)	0.1821(4)	0.0450(19)
C211	0.0729(5)	0.5092(11)	0.2611(4)	0.083(3)
H21A	0.0745	0.6043	0.2870	0.124
H21B	0.1183	0.4712	0.2554	0.124
H21C	0.0464	0.4408	0.2918	0.124
C22	-0.0159(4)	0.6097(9)	0.1652(5)	0.058(2)
C221	-0.0545(5)	0.6980(11)	0.2237(6)	0.111(4)
H22A	-0.0855	0.6337	0.2512	0.166
H22B	-0.0796	0.7751	0.1975	0.166
H22C	-0.0235	0.7422	0.2605	0.166
P	0.07272(11)	0.0488(2)	0.34856(9)	0.0553(6)
F1	0.0318(2)	0.1944(6)	0.3703(2)	0.0803(14)
F2	0.0164(3)	-0.0002(8)	0.2961(4)	0.143(3)
F3	0.0483(4)	-0.0288(7)	0.4223(3)	0.144(3)
F4	0.1334(3)	0.1055(8)	0.3975(4)	0.138(3)
F5	0.1047(4)	0.1291(6)	0.2774(3)	0.123(2)
F6	0.1129(3)	-0.0944(6)	0.3280(3)	0.107(2)

Tabelle 11: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Ru-C22	2.173(6)	C11B-H11C	0.9900	C171-H17A	0.9800
Ru-C19	2.176(7)	C11B-H11D	0.9900	C171-H17B	0.9800
Ru-C18	2.176(6)	C11A-C12A	1.58(4)	C171-H17C	0.9800
Ru-C21	2.181(7)	C11A-H11A	0.9900	C18-C19	1.427(11)
Ru-C20	2.182(7)	C11A-H11B	0.9900	C18-C22	1.430(13)
Ru-C6	2.199(6)	C12B-H12D	0.9800	C18-C181	1.486(11)
Ru-C5	2.201(6)	C12B-H12E	0.9800	C181-H18A	0.9800
Ru-C3	2.211(9)	C12B-H12F	0.9800	C181-H18B	0.9800
Ru-C4	2.213(8)	C12A-H12A	0.9800	C181-H18C	0.9800
Ru-C2	2.238(6)	C12A-H12B	0.9800	C19-C20	1.421(10)
Ru-C1	2.260(4)	C12A-H12C	0.9800	C19-C191	1.502(10)
C1-C2	1.417(9)	C13-C131	1.503(10)	C191-H19A	0.9800
C1-C6	1.419(11)	C13-C14	1.517(11)	C191-H19B	0.9800
C1-C7	1.495(8)	C13-C17	1.564(10)	C191-H19C	0.9800
C2-C3	1.388(10)	C131-H13A	0.9800	C20-C21	1.417(10)
C2-H2	0.9500	C131-H13B	0.9800	C20-C201	1.480(10)

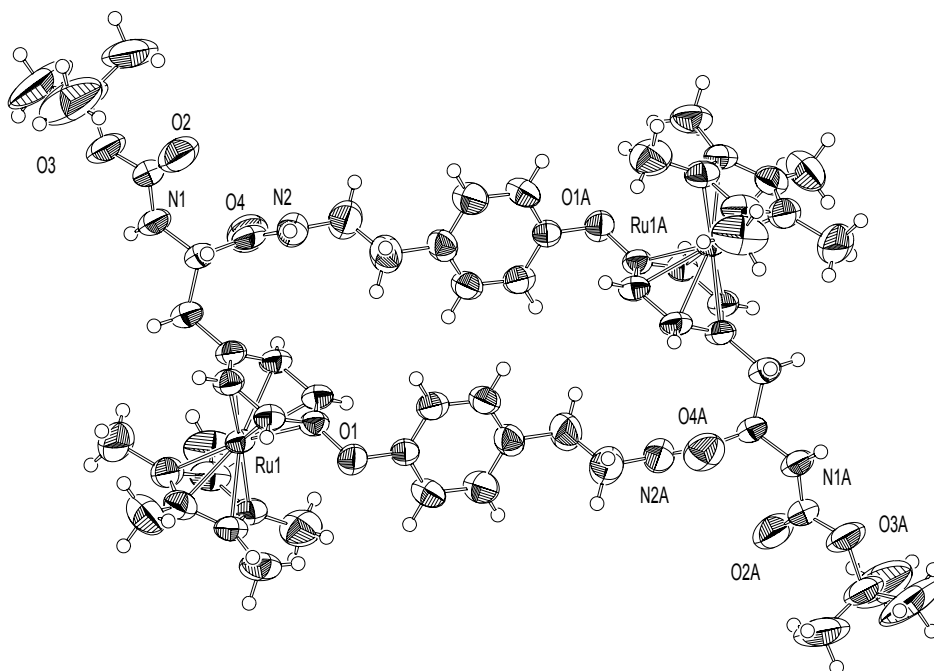
C3-C4	1.422(10)	C131-H13C	0.9800	C201-H20A	0.9800
C3-H3	0.9500	C14-C15	1.304(9)	C201-H20B	0.9800
C4-C5	1.404(11)	C14-C141	1.513(10)	C201-H20C	0.9800
C4-H4	0.9500	C141-H14A	0.9800	C21-C22	1.407(10)
C5-C6	1.403(9)	C141-H14B	0.9800	C21-C211	1.523(10)
C5-H5	0.9500	C141-H14C	0.9800	C211-H21A	0.9800
C6-H6	0.9500	C15-C16	1.463(11)	C211-H21B	0.9800
C7-C8	1.569(7)	C15-C151	1.503(10)	C211-H21C	0.9800
C7-C16	1.580(9)	C151-H15A	0.9800	C22-C221	1.513(11)
C7-H7	1.0000	C151-H15B	0.9800	C221-H22A	0.9800
C8-C9	1.482(10)	C151-H15C	0.9800	C221-H22B	0.9800
C8-C13	1.625(9)	C16-C17	1.516(10)	C221-H22C	0.9800
C8-H8	1.0000	C16-C161	1.538(14)	P-F2	1.521(5)
C9-O9	1.180(8)	C161-H16A	0.9800	P-F3	1.546(5)
C9-O10	1.368(8)	C161-H16B	0.9800	P-F4	1.574(6)
O10-C11B	1.482(13)	C161-H16C	0.9800	P-F5	1.576(5)
O10-C11A	1.50(2)	C17-C171	1.475(10)	P-F6	1.579(5)
C11B-C12B	1.45(3)	C17-H17	1.0000	P-F1	1.609(5)

Tabelle 12: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C22-Ru-C19	63.4(3)	C5-C6-Ru	71.5(3)	C171-C17-H17	109.3
C22-Ru-C18	38.4(3)	C1-C6-Ru	73.8(3)	C16-C17-H17	109.3
C19-Ru-C18	38.3(3)	C5-C6-H6	118.9	C13-C17-H17	109.3
C22-Ru-C21	37.7(3)	C1-C6-H6	118.9	C17-C171-H17A	109.5
C19-Ru-C21	63.1(3)	Ru-C6-H6	128.1	C17-C171-H17B	109.5
C18-Ru-C21	63.9(3)	C1-C7-C8	117.6(6)	H17A-C171-H17B	109.5
C22-Ru-C20	63.6(3)	C1-C7-C16	113.8(5)	C17-C171-H17C	109.5
C19-Ru-C20	38.1(3)	C8-C7-C16	102.9(6)	H17A-C171-H17C	109.5
C18-Ru-C20	64.3(3)	C1-C7-H7	107.3	H17B-C171-H17C	109.5
C21-Ru-C20	37.9(3)	C8-C7-H7	107.3	C19-C18-C22	106.4(7)
C22-Ru-C6	174.5(3)	C16-C7-H7	107.3	C19-C18-C181	128.7(10)
C19-Ru-C6	111.6(3)	C9-C8-C7	113.5(6)	C22-C18-C181	124.8(9)
C18-Ru-C6	139.0(3)	C9-C8-C13	110.8(5)	C19-C18-Ru	70.9(4)
C21-Ru-C6	138.9(3)	C7-C8-C13	102.0(5)	C22-C18-Ru	70.7(4)
C20-Ru-C6	111.1(3)	C9-C8-H8	110.1	C181-C18-Ru	125.3(6)
C22-Ru-C5	144.7(3)	C7-C8-H8	110.1	C18-C181-H18A	109.5
C19-Ru-C5	106.3(3)	C13-C8-H8	110.1	C18-C181-H18B	109.5
C18-Ru-C5	111.9(3)	O9-C9-O10	123.1(7)	H18A-C181-H18B	109.5
C21-Ru-C5	168.1(3)	O9-C9-C8	128.3(7)	C18-C181-H18C	109.5
C20-Ru-C5	130.4(3)	O10-C9-C8	108.6(6)	H18A-C181-H18C	109.5
C6-Ru-C5	37.2(2)	C9-O10-C11B	107.8(8)	H18B-C181-H18C	109.5
C22-Ru-C3	106.8(3)	C9-O10-C11A	123.6(10)	C20-C19-C18	109.2(7)
C19-Ru-C3	154.5(3)	C11B-O10-C11A	28.7(10)	C20-C19-C191	125.8(9)
C18-Ru-C3	119.2(3)	C12B-C11B-O10	103.1(12)	C18-C19-C191	125.0(9)
C21-Ru-C3	124.8(3)	C12B-C11B-H11C	111.1	C20-C19-Ru	71.2(4)
C20-Ru-C3	161.4(2)	O10-C11B-H11C	111.1	C18-C19-Ru	70.9(4)
C6-Ru-C3	78.6(3)	C12B-C11B-H11D	111.1	C191-C19-Ru	125.5(6)
C5-Ru-C3	67.0(3)	O10-C11B-H11D	111.1	C19-C191-H19A	109.5
C22-Ru-C4	117.5(3)	H11C-C11B-H11D	109.1	C19-C191-H19B	109.5
C19-Ru-C4	123.3(3)	O10-C11A-C12A	100.7(17)	H19A-C191-H19B	109.5
C18-Ru-C4	103.8(3)	O10-C11A-H11A	111.6	C19-C191-H19C	109.5
C21-Ru-C4	152.7(3)	C12A-C11A-H11A	111.6	H19A-C191-H19C	109.5
C20-Ru-C4	160.6(3)	O10-C11A-H11B	111.6	H19B-C191-H19C	109.5
C6-Ru-C4	66.8(3)	C12A-C11A-H11B	111.6	C21-C20-C19	107.0(7)
C5-Ru-C4	37.1(3)	H11A-C11A-H11B	109.4	C21-C20-C201	126.4(8)

C3-Ru-C4	37.5(3)	C11A-C12A-H12A	109.5	C19-C20-C201	126.3(8)
C22-Ru-C2	118.5(3)	C11A-C12A-H12B	109.5	C21-C20-Ru	71.0(4)
C19-Ru-C2	169.1(3)	H12A-C12A-H12B	109.5	C19-C20-Ru	70.7(4)
C18-Ru-C2	149.6(3)	C11A-C12A-H12C	109.5	C201-C20-Ru	127.9(5)
C21-Ru-C2	111.2(2)	H12A-C12A-H12C	109.5	C20-C201-H20A	109.5
C20-Ru-C2	131.8(3)	H12B-C12A-H12C	109.5	C20-C201-H20B	109.5
C6-Ru-C2	65.9(2)	C131-C13-C14	119.1(7)	H20A-C201-H20B	109.5
C5-Ru-C2	78.2(2)	C131-C13-C17	118.1(7)	C20-C201-H20C	109.5
C3-Ru-C2	36.3(2)	C14-C13-C17	99.4(6)	H20A-C201-H20C	109.5
C4-Ru-C2	66.3(3)	C131-C13-C8	115.7(6)	H20B-C201-H20C	109.5
C22-Ru-C1	144.8(4)	C14-C13-C8	100.7(6)	C22-C21-C20	108.8(7)
C19-Ru-C1	135.4(3)	C17-C13-C8	100.6(5)	C22-C21-C211	125.9(8)
C18-Ru-C1	173.6(3)	C13-C131-H13A	109.5	C20-C21-C211	125.1(7)
C21-Ru-C1	115.6(3)	C13-C131-H13B	109.5	C22-C21-Ru	70.8(4)
C20-Ru-C1	111.0(3)	H13A-C131-H13B	109.5	C20-C21-Ru	71.1(4)
C6-Ru-C1	37.1(3)	C13-C131-H13C	109.5	C211-C21-Ru	127.0(5)
C5-Ru-C1	67.2(3)	H13A-C131-H13C	109.5	C21-C211-H21A	109.5
C3-Ru-C1	66.6(2)	H13B-C131-H13C	109.5	C21-C211-H21B	109.5
C4-Ru-C1	79.4(3)	C15-C14-C141	131.2(8)	H21A-C211-H21B	109.5
C2-Ru-C1	36.7(2)	C15-C14-C13	107.6(6)	C21-C211-H21C	109.5
C2-C1-C6	116.6(6)	C141-C14-C13	121.2(7)	H21A-C211-H21C	109.5
C2-C1-C7	124.1(7)	C14-C141-H14A	109.5	H21B-C211-H21C	109.5
C6-C1-C7	119.1(6)	C14-C141-H14B	109.5	C21-C22-C18	108.6(7)
C2-C1-Ru	70.8(3)	H14A-C141-H14B	109.5	C21-C22-C221	124.4(9)
C6-C1-Ru	69.2(3)	C14-C141-H14C	109.5	C18-C22-C221	127.0(9)
C7-C1-Ru	135.2(4)	H14A-C141-H14C	109.5	C21-C22-Ru	71.5(4)
C3-C2-C1	122.2(6)	H14B-C141-H14C	109.5	C18-C22-Ru	70.9(4)
C3-C2-Ru	70.8(5)	C14-C15-C16	109.8(8)	C221-C22-Ru	125.6(6)
C1-C2-Ru	72.5(3)	C14-C15-C151	127.4(9)	C22-C221-H22A	109.5
C3-C2-H2	118.9	C16-C15-C151	122.8(9)	C22-C221-H22B	109.5
C1-C2-H2	118.9	C15-C151-H15A	109.5	H22A-C221-H22B	109.5
Ru-C2-H2	130.8	C15-C151-H15B	109.5	C22-C221-H22C	109.5
C2-C3-C4	120.1(7)	H15A-C151-H15B	109.5	H22A-C221-H22C	109.5
C2-C3-Ru	72.9(5)	C15-C151-H15C	109.5	H22B-C221-H22C	109.5
C4-C3-Ru	71.4(6)	H15A-C151-H15C	109.5	F2-P-F3	97.3(5)
C2-C3-H3	120.0	H15B-C151-H15C	109.5	F2-P-F4	175.7(5)
C4-C3-H3	120.0	C15-C16-C17	101.1(7)	F3-P-F4	87.1(4)
Ru-C3-H3	127.9	C15-C16-C161	120.5(8)	F2-P-F5	88.2(4)
C5-C4-C3	119.1(7)	C17-C16-C161	113.3(7)	F3-P-F5	174.3(5)
C5-C4-Ru	71.0(4)	C15-C16-C7	103.1(7)	F4-P-F5	87.5(4)
C3-C4-Ru	71.1(5)	C17-C16-C7	102.6(7)	F2-P-F6	89.9(4)
C5-C4-H4	120.4	C161-C16-C7	114.0(7)	F3-P-F6	88.2(3)
C3-C4-H4	120.4	C16-C161-H16A	109.5	F4-P-F6	90.0(4)
Ru-C4-H4	129.8	C16-C161-H16B	109.5	F5-P-F6	90.1(3)
C6-C5-C4	119.8(6)	H16A-C161-H16B	109.5	F2-P-F1	90.3(3)
C6-C5-Ru	71.3(3)	C16-C161-H16C	109.5	F3-P-F1	91.3(3)
C4-C5-Ru	71.9(4)	H16A-C161-H16C	109.5	F4-P-F1	89.7(3)
C6-C5-H5	120.1	H16B-C161-H16C	109.5	F5-P-F1	90.4(3)
C4-C5-H5	120.1	C171-C17-C16	118.2(7)	F6-P-F1	179.5(3)
Ru-C5-H5	129.0	C171-C17-C13	115.5(6)		
C5-C6-C1	122.1(6)	C16-C17-C13	94.4(6)		

1.3 Einkristall-Strukturanalyse von 178a



Kristallstrukturdaten von **178a**: Kenn-Nummer Schmid3; Messtemperatur 295(2) K; Strahlung Mo-K α , $\lambda = 71.073$ pm; triklin; Raumgruppe *P*-1, $a = 10.937(2)$ Å, $\alpha = 84.53(2)^\circ$; $b = 10.988(3)$ Å, $\beta = 75.12(2)^\circ$; $c = 20.184(6)$ Å, $\gamma = 82.12(2)^\circ$; Volumen 2317.6(10) Å³; $Z = 1$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.344$ [mg/m³]; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.443$ [mm⁻¹]; $F(000)$ 976; Kristallabmessungen 0.23x0.43x0.53 mm³; 7505 gesammelte Reflexe, 7266 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.0133$]; Strukturlösung SHELXS-86, Strukturverfeinerung SHELXL-93; max. und min. Transmissionen 0.9998 und 0.9331; Goodness-of-fit on F^2 1.071; Endverfeinerte Parameter [$|I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0396$, $wR2 = 0.1029$, alle Daten $R1 = 0.0462$, $wR2 = 0.1086$; Restelektronendichte 0.500 und -0.464 eÅ⁻³.

Die kristallographischen Daten von **178a** sind im Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 247119) abgelegt.

Tabelle 13: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (\AA^2) von **178a**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U (eq)
Ru1	0.46917(2)	0.18699(2)	0.807901(13)	0.04883(11)
P1	0.34149(12)	0.69686(10)	0.88718(7)	0.0854(3)
F1	0.4111(7)	0.7807(7)	0.9201(4)	0.143(3)
F2	0.2726(8)	0.6163(7)	0.8526(4)	0.158(4)
F3	0.3568(12)	0.5936(5)	0.9420(3)	0.207(6)
F4	0.2125(5)	0.7571(8)	0.9281(5)	0.160(4)
F5	0.3386(7)	0.8000(4)	0.8272(3)	0.116(3)
F6	0.4738(6)	0.6449(7)	0.8414(4)	0.155(3)
F1A	0.4581(14)	0.6097(14)	0.8974(14)	0.218(13)
F2A	0.2230(15)	0.7822(14)	0.8786(12)	0.169(10)
F3A	0.2591(17)	0.6378(24)	0.9556(8)	0.170(10)
F4A	0.4209(21)	0.7547(25)	0.8206(8)	0.237(15)
F5A	0.3147(25)	0.6034(14)	0.8399(12)	0.182(13)
F6A	0.3773(19)	0.7954(10)	0.9283(9)	0.117(7)
O1	0.2846(3)	0.1638(2)	0.96337(12)	0.0658(6)
O2	0.0083(4)	0.2560(5)	0.5925(2)	0.127(2)
O3	0.1490(3)	0.2860(3)	0.49106(14)	0.0956(10)
O4	0.1854(4)	0.4884(3)	0.6653(2)	0.0987(10)
N1	0.2108(3)	0.2761(3)	0.58647(15)	0.0755(9)
H1	0.2847(3)	0.2843(3)	0.55973(15)	0.091
N2	0.0363(4)	0.3910(3)	0.7416(2)	0.0796(9)
H2	0.0036(4)	0.3229(3)	0.7530(2)	0.096
C1	0.6311(3)	0.2367(4)	0.8395(2)	0.0641(9)
C2	0.6278(3)	0.1080(3)	0.8501(2)	0.0602(9)
C3	0.6423(3)	0.0579(4)	0.7861(2)	0.0677(9)
C4	0.6547(4)	0.1574(5)	0.7348(2)	0.0746(11)
C5	0.6473(4)	0.2675(4)	0.7678(2)	0.0750(11)
C6	0.6223(5)	0.3235(5)	0.8937(3)	0.101(2)
H6A	0.7064(5)	0.3331(23)	0.8970(12)	0.121
H6B	0.5746(26)	0.2911(15)	0.9370(4)	0.121
H6C	0.5803(27)	0.4020(10)	0.8818(9)	0.121
C7	0.6128(4)	0.0374(5)	0.9186(2)	0.0893(14)
H7A	0.6954(4)	0.0082(23)	0.9260(7)	0.107
H7B	0.5669(24)	-0.0314(16)	0.9193(6)	0.107
H7C	0.5666(24)	0.0903(8)	0.9542(3)	0.107
C8	0.6489(5)	-0.0762(4)	0.7746(3)	0.104(2)
H8A	0.7355(7)	-0.1136(8)	0.7674(18)	0.125
H8B	0.6183(30)	-0.0844(4)	0.7349(10)	0.125
H8C	0.5970(26)	-0.1164(8)	0.8141(7)	0.125
C9	0.6790(5)	0.1466(7)	0.6588(2)	0.125(2)
H9A	0.6416(32)	0.0772(22)	0.6505(2)	0.150
H9B	0.7691(5)	0.1354(37)	0.6389(4)	0.150
H9C	0.6418(32)	0.2203(15)	0.6384(4)	0.150
C10	0.6626(5)	0.3932(5)	0.7323(3)	0.124(2)
H10A	0.6299(34)	0.4003(13)	0.6921(11)	0.149
H10B	0.7513(6)	0.4048(15)	0.7192(18)	0.149
H10C	0.6165(31)	0.4548(5)	0.7630(7)	0.149
C11	0.2926(3)	0.1878(3)	0.8945(2)	0.0525(7)
C12	0.3003(3)	0.3074(3)	0.8621(2)	0.0546(8)
H12	0.2982(3)	0.3745(3)	0.8873(2)	0.066
C13	0.3112(3)	0.3229(3)	0.7905(2)	0.0572(8)
H13	0.3151(3)	0.4013(3)	0.7687(2)	0.069
C14	0.3161(3)	0.2211(3)	0.7515(2)	0.0583(8)
C15	0.3143(3)	0.1028(3)	0.7856(2)	0.0583(8)

H15	0.3199(3)	0.0346(3)	0.7605(2)	0.070
C16	0.3041(3)	0.0855(3)	0.8565(2)	0.0541(8)
H16	0.3050(3)	0.0067(3)	0.8779(2)	0.065
C17	0.2256(3)	0.2577(3)	1.0073(2)	0.0513(7)
C18	0.2938(3)	0.2994(3)	1.0460(2)	0.0665(9)
H18	0.3789(3)	0.2690(3)	1.0418(2)	0.080
C19	0.2345(4)	0.3879(4)	1.0919(2)	0.0764(11)
H19	0.2802(4)	0.4171(4)	1.1189(2)	0.092
C20	0.1076(4)	0.4336(3)	1.0981(2)	0.0665(9)
C21	0.0408(3)	0.3873(4)	1.0594(2)	0.0657(9)
H21	-0.0449(3)	0.4157(4)	1.0639(2)	0.079
C22	0.0990(3)	0.2997(4)	1.0141(2)	0.0636(9)
H22	0.0531(3)	0.2686(4)	0.9880(2)	0.076
C23	0.0433(5)	0.5348(4)	1.1449(2)	0.0890(13)
H23A	0.0948(5)	0.6026(4)	1.1339(2)	0.107
H23B	-0.0381(5)	0.5643(4)	1.1349(2)	0.107
C24	0.0212(6)	0.5027(4)	1.2182(2)	0.101(2)
H24A	0.1015(6)	0.4708(4)	1.2290(2)	0.121
H24B	-0.0346(6)	0.4384(4)	1.2306(2)	0.121
C25	0.3265(4)	0.2373(4)	0.6755(2)	0.0703(10)
H25A	0.3676(4)	0.1618(4)	0.6543(2)	0.084
H25B	0.3792(4)	0.3023(4)	0.6556(2)	0.084
C26	0.1948(4)	0.2700(4)	0.6599(2)	0.0647(9)
H26	0.1397(4)	0.2067(4)	0.6817(2)	0.078
C27	0.1130(4)	0.2692(4)	0.5593(2)	0.0690(10)
C28	0.0617(5)	0.2762(5)	0.4476(2)	0.096(2)
C29	0.0336(10)	0.1497(7)	0.4549(5)	0.200(5)
H29A	-0.0303(50)	0.1425(15)	0.4310(31)	0.240
H29B	0.0027(62)	0.1259(22)	0.5027(5)	0.240
H29C	0.1096(19)	0.0969(10)	0.4359(31)	0.240
C30	-0.0538(10)	0.3640(9)	0.4648(5)	0.229(6)
H30A	-0.1058(35)	0.3392(39)	0.5087(20)	0.275
H30B	-0.1006(41)	0.3657(56)	0.4304(23)	0.275
H30C	-0.0306(10)	0.4446(14)	0.4665(39)	0.275
C31	0.1426(10)	0.3014(12)	0.3770(3)	0.241(6)
H31A	0.1030(44)	0.2778(77)	0.3437(4)	0.289
H31B	0.2251(31)	0.2550(62)	0.3724(15)	0.289
H31C	0.1517(68)	0.3877(16)	0.3697(17)	0.289
C32	0.1361(4)	0.3947(4)	0.6885(2)	0.0712(10)
O5	0.4133(7)	0.9044(5)	0.6590(3)	0.191(3)
C33	0.3798(10)	0.8022(7)	0.6653(3)	0.140(3)
C34	0.4676(11)	0.6906(9)	0.6672(5)	0.210(5)
H34A	0.4299(28)	0.6217(13)	0.6585(36)	0.253
H34B	0.4855(55)	0.6775(38)	0.7117(13)	0.253
H34C	0.5454(26)	0.6989(26)	0.6327(25)	0.253
C35	0.2459(10)	0.7819(13)	0.6734(7)	0.262(7)
H35A	0.2135(30)	0.7443(80)	0.7183(19)	0.314
H35B	0.2413(15)	0.7289(73)	0.6392(32)	0.314
H35C	0.1959(20)	0.8594(16)	0.6680(49)	0.314
O6	-0.0356(5)	0.1471(6)	0.8090(3)	0.192(3)
C36	-0.0286(6)	0.0506(8)	0.8399(6)	0.142(3)
C37	-0.0361(8)	0.0472(9)	0.9169(6)	0.192(4)
H37A	0.0433(23)	0.0090(53)	0.9254(7)	0.230
H37B	-0.1035(41)	0.0007(51)	0.9419(6)	0.230
H37C	-0.0528(60)	0.1296(10)	0.9317(9)	0.230
C38	-0.0138(9)	-0.0661(10)	0.8177(6)	0.208(4)
H38A	-0.0883(31)	-0.1056(26)	0.8393(29)	0.249
H38B	0.0594(42)	-0.1128(23)	0.8296(34)	0.249
H38C	-0.0019(68)	-0.0615(11)	0.7688(7)	0.249
O7	0.4908(7)	0.1650(8)	0.5115(4)	0.113(2)

C39	0.6158(9)	-0.0012(9)	0.5054(5)	0.196(4)
H39A	0.6691(9)	0.0603(9)	0.5072(5)	0.236
H39B	0.6546(9)	-0.0493(9)	0.4665(5)	0.236
H39C	0.6056(9)	-0.0539(9)	0.5467(5)	0.236
C40	0.4973(8)	0.0556(11)	0.4993(5)	0.119(5)
O8	0.4754(9)	0.3423(10)	0.5251(5)	0.140(3)
C41	0.6067(11)	0.4686(9)	0.5143(5)	0.218(5)
H41A	0.6533(11)	0.3940(9)	0.5279(5)	0.262
H41B	0.5918(11)	0.5265(9)	0.5490(5)	0.262
H41C	0.6551(11)	0.5030(9)	0.4717(5)	0.262
C42	0.4926(9)	0.4434(14)	0.5061(6)	0.113(4)

Tabelle 14: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Ru1-C2	2.167(3)	O3-C27	1.333(5)	C18-C19	1.384(5)
Ru1-C3	2.179(4)	O3-C28	1.473(5)	C19-C20	1.389(5)
Ru1-C1	2.180(3)	O4-C32	1.225(5)	C20-C21	1.369(5)
Ru1-C5	2.182(4)	N1-C27	1.335(5)	C20-C23	1.506(5)
Ru1-C4	2.185(4)	N1-C26	1.443(4)	C21-C22	1.366(5)
Ru1-C15	2.198(3)	N2-C32	1.321(5)	C23-C24	1.452(6)
Ru1-C13	2.201(3)	N2-C24	1.461(5)	C24-N2	1.461(5)
Ru1-C16	2.213(3)	C1-C2	1.414(5)	C25-C26	1.540(5)
Ru1-C12	2.220(3)	C1-C5	1.425(5)	C26-C32	1.531(6)
Ru1-C14	2.228(3)	C1-C6	1.495(6)	C28-C29	1.450(9)
Ru1-C11	2.247(3)	C2-C3	1.416(5)	C28-C30	1.467(9)
P1-F2A	1.530(8)	C2-C7	1.500(5)	C28-C31	1.494(9)
P1-F3	1.531(5)	C3-C4	1.429(6)	O5-C33	1.214(8)
P1-F1A	1.533(8)	C3-C8	1.503(6)	C33-C34	1.454(11)
P1-F4A	1.534(9)	C4-C5	1.420(6)	C33-C35	1.477(12)
P1-F4	1.537(5)	C4-C9	1.501(6)	O6-C36	1.181(8)
P1-F2	1.553(5)	C5-C10	1.504(6)	C36-C38	1.373(11)
P1-F1	1.561(5)	C11-C16	1.395(5)	C36-C37	1.532(12)
P1-F6	1.568(5)	C11-C12	1.414(4)	O7-C40	1.240(12)
P1-F5A	1.569(9)	C12-C13	1.414(5)	C39-C40	1.389(10)
P1-F6A	1.571(8)	C13-C14	1.416(5)	C40-C40	1.21(2)
P1-F3A	1.578(8)	C14-C15	1.413(5)	C40-C39	1.473(11)
P1-F5	1.581(4)	C14-C25	1.504(5)	O8-C42	1.164(14)
O1-C11	1.372(4)	C15-C16	1.403(5)	C41-C42	1.368(10)
O1-C17	1.402(4)	C17-C18	1.355(5)	C42-C42	1.27(3)
O2-C27	1.189(5)	C17-C22	1.374(5)	C42-C41	1.467(11)

Tabelle 15: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C2-Ru1-C3	38.03(14)	F2-P1-F1	178.3(5)	C11-C12-Ru1	72.6(2)
C2-Ru1-C1	37.97(14)	F3-P1-F6	89.0(4)	C13-C12-Ru1	70.6(2)
C3-Ru1-C1	63.80(15)	F4-P1-F6	175.4(5)	C12-C13-C14	121.1(3)
C2-Ru1-C5	63.56(14)	F2-P1-F6	90.5(3)	C12-C13-Ru1	72.1(2)
C3-Ru1-C5	63.8(2)	F1-P1-F6	89.2(4)	C14-C13-Ru1	72.4(2)
C1-Ru1-C5	38.13(15)	F2A-P1-F5A	90.2(5)	C15-C14-C13	118.1(3)
C2-Ru1-C4	63.58(14)	F1A-P1-F5A	89.8(5)	C15-C14-C25	120.6(3)
C3-Ru1-C4	38.2(2)	F4A-P1-F5A	85.5(14)	C13-C14-C25	121.3(3)
C1-Ru1-C4	63.7(2)	F2A-P1-F6A	90.4(5)	C15-C14-Ru1	70.2(2)
C5-Ru1-C4	37.9(2)	F1A-P1-F6A	89.8(5)	C13-C14-Ru1	70.3(2)

C2-Ru1-C15	131.37(14)	F4A-P1-F6A	89.1(12)	C25-C14-Ru1	129.7(2)
C3-Ru1-C15	108.72(14)	F5A-P1-F6A	174.6(12)	C16-C15-C14	121.6(3)
C1-Ru1-C15	169.19(13)	F2A-P1-F3A	89.2(5)	C16-C15-Ru1	72.1(2)
C5-Ru1-C15	147.6(2)	F1A-P1-F3A	89.3(6)	C14-C15-Ru1	72.6(2)
C4-Ru1-C15	116.0(2)	F4A-P1-F3A	179.7(7)	C11-C16-C15	119.3(3)
C2-Ru1-C13	157.85(14)	F5A-P1-F3A	94.4(14)	C11-C16-Ru1	73.1(2)
C3-Ru1-C13	159.92(14)	F6A-P1-F3A	90.9(11)	C15-C16-Ru1	70.9(2)
C1-Ru1-C13	122.89(14)	F3-P1-F5	174.9(5)	C18-C17-C22	121.2(3)
C5-Ru1-C13	108.63(14)	F4-P1-F5	89.6(4)	C18-C17-O1	118.5(3)
C4-Ru1-C13	124.28(14)	F2-P1-F5	89.5(4)	C22-C17-O1	120.2(3)
C15-Ru1-C13	66.92(13)	F1-P1-F5	88.8(3)	C17-C18-C19	118.9(3)
C2-Ru1-C16	108.33(13)	F6-P1-F5	85.9(3)	C18-C19-C20	120.6(4)
C3-Ru1-C16	109.53(14)	C11-O1-C17	117.6(2)	C21-C20-C19	119.0(4)
C1-Ru1-C16	135.71(13)	C27-O3-C28	121.6(4)	C21-C20-C23	119.6(4)
C5-Ru1-C16	171.84(13)	C27-N1-C26	121.3(3)	C19-C20-C23	121.4(4)
C4-Ru1-C16	139.1(2)	C32-N2-C24	123.1(4)	C22-C21-C20	120.5(3)
C15-Ru1-C16	37.08(12)	C2-C1-C5	107.6(4)	C21-C22-C17	119.9(3)
C13-Ru1-C16	79.24(13)	C2-C1-C6	125.9(4)	C24-C23-C20	116.4(4)
C2-Ru1-C12	125.40(13)	C5-C1-C6	126.6(4)	C23-C24-N2	111.6(4)
C3-Ru1-C12	162.65(13)	C2-C1-Ru1	70.5(2)	C14-C25-C26	111.6(3)
C1-Ru1-C12	106.03(14)	C5-C1-Ru1	71.0(2)	N1-C26-C32	110.4(3)
C5-Ru1-C12	117.9(2)	C6-C1-Ru1	125.0(3)	N1-C26-C25	108.8(3)
C4-Ru1-C12	152.3(2)	C1-C2-C3	108.9(3)	C32-C26-C25	108.5(3)
C15-Ru1-C12	79.07(13)	C1-C2-C7	124.8(4)	O2-C27-O3	126.1(4)
C13-Ru1-C12	37.32(12)	C3-C2-C7	126.2(4)	O2-C27-N1	123.6(4)
C16-Ru1-C12	66.97(12)	C1-C2-Ru1	71.5(2)	O3-C27-N1	110.1(4)
C2-Ru1-C14	164.87(14)	C3-C2-Ru1	71.4(2)	C29-C28-C30	112.3(8)
C3-Ru1-C14	128.24(14)	C7-C2-Ru1	123.7(3)	C29-C28-O3	107.7(4)
C1-Ru1-C14	153.53(14)	C2-C3-C4	107.4(4)	C30-C28-O3	111.9(4)
C5-Ru1-C14	120.36(14)	C2-C3-C8	125.9(4)	C29-C28-C31	109.1(7)
C4-Ru1-C14	109.60(14)	C4-C3-C8	126.7(4)	C30-C28-C31	113.0(7)
C15-Ru1-C14	37.21(13)	C2-C3-Ru1	70.5(2)	O3-C28-C31	102.3(5)
C13-Ru1-C14	37.27(13)	C4-C3-Ru1	71.1(2)	O4-C32-N2	123.9(4)
C16-Ru1-C14	67.18(13)	C8-C3-Ru1	125.5(3)	O4-C32-C26	120.7(4)
C12-Ru1-C14	67.29(13)	C5-C4-C3	108.0(3)	N2-C32-C26	115.2(4)
C2-Ru1-C11	106.99(12)	C5-C4-C9	125.9(5)	O5-C33-C34	122.7(10)
C3-Ru1-C11	131.27(13)	C3-C4-C9	126.0(5)	O5-C33-C35	122.4(10)
C1-Ru1-C11	112.47(13)	C5-C4-Ru1	70.9(2)	C34-C33-C35	114.9(9)
C5-Ru1-C11	144.2(2)	C3-C4-Ru1	70.7(2)	O6-C36-C38	129.9(12)
C4-Ru1-C11	169.37(13)	C9-C4-Ru1	126.8(3)	O6-C36-C37	118.9(10)
C15-Ru1-C11	65.77(13)	C4-C5-C1	108.1(3)	C38-C36-C37	111.2(9)
C13-Ru1-C11	66.32(12)	C4-C5-C10	125.6(5)	C40-C40-O7	167.2(14)
C16-Ru1-C11	36.44(12)	C1-C5-C10	126.2(5)	C40-C40-C39	68.6(7)
C12-Ru1-C11	36.91(11)	C4-C5-Ru1	71.1(2)	O7-C40-C39	107.4(10)
C14-Ru1-C11	78.28(12)	C1-C5-Ru1	70.8(2)	C40-C40-C39	61.4(8)
F2A-P1-F1A	178.5(7)	C10-C5-Ru1	126.6(3)	O7-C40-C39	121.4(9)
F2A-P1-F4A	90.5(6)	O1-C11-C16	116.0(3)	C39-C40-C39	130.0(10)
F1A-P1-F4A	91.0(6)	O1-C11-C12	122.7(3)	O8-C42-C42	172.3(18)
F3-P1-F4	95.4(5)	C16-C11-C12	121.1(3)	O8-C42-C41	110.9(11)
F3-P1-F2	91.4(4)	O1-C11-Ru1	127.9(2)	C42-C42-C41	67.5(9)
F4-P1-F2	90.4(3)	C16-C11-Ru1	70.5(2)	O8-C42-C41	121.6(13)
F3-P1-F1	90.2(4)	C12-C11-Ru1	70.5(2)	C42-C42-C41	59.5(8)
F4-P1-F1	89.7(3)	C11-C12-C13	118.7(3)	C41-C42-C41	127.0(13)

VI ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalent(e)
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
d	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIEA	Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et ₂ O	Diethylether
FAB	fast atom bombardment
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HR	high resolution
IR	Infrarot-Spektroskopie
konz.	konzentriert
MAS	Magic angle spinning
HMPB-MBHA-Harz	4-Hydroxymethyl-3-methoxyphenoxybuttersäure-4-methylbenzhydrylamin-funktionalisiertes Polystyrol
min	Minute(n)
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernresonanz-Spektroskopie
PAM-Harz	Phenylacetamidomethyl-funktionalisiertes Polystyrol

Ph	Phenyl
Phen	1,10-Phenanthrolin
RT	Raumtemperatur
Rink-Harz	4-(2',4'-Dimethoxyphenyl-Fmoc-aminomethyl)phenoxyethyl-funktionalisiertes Polystyrol
Sasrin	Super acid-sensitive resin
Schmp.	Schmelzpunkt
SPPS	Solid-phase peptide synthesis
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMP	2,2,4-Trimethylpentan
TMS	Trimethylsilyl
Wang-Harz	<i>p</i> -Alkoxybenzylalkohol-funktionalisiertes Polystyrol
Zers.	Zersetzung

VII LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. H. Thompson, C. Orvig, *Science* **2003**, *300*, 936-939.
- [2] A. Heppeler, S. Froidevaux, A. N. Eberle, H. R. Maecke, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 971-994.
- [3] K. C. Nicolaou, R. K. Guy, J. L. Gunzer, *Med. Chem. News* **1997**, *7*, 12-18.
- [4] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1997**, 16-23.
- [5] [a] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037; [b] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216-1238.
- [6] W. Schänzer, M. Thevis, *Chem. unserer Zeit* **2004**, *38*, 230-241.
- [7] [a] B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, W. Steglich, *Römpp Lexikon Naturstoffe*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**, 428-429; [b] G. M. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-61.
- [8] K. C. Nicolaou, W. M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38-69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15-44.
- [9] K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120-2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014-2045.
- [10] G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach, *DE-B4138042*, **1993**.
- [11] S. Goodin, M. P. Kane, E. H. Rubin, *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 2015-2025.
- [12] [a] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264-1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1173-1193; [b] D. H. Williams, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 364-369.
- [13] [a] C. T. Walsh, S. L. Fisher, I.-S. Park, M. Parhalad, Z. Wu, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 21; [b] C. M. Henry, *Chem. Eng. News* **2000**, *78*, 41-43; [c] C. M. Henry, *Chem. Eng. News* **2000**, *78*, 46-58.
- [14] F. Van Bambeke, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2004**, *4*, 471-478.
- [15] [a] A. Janecka, M. Zubrzycka, T. Janecki, *J. Pept. Res.* **2001**, *58*, 91-107. [b] A. J. van der Lely, W. W. de Herder, E. P. Krenning, D. J. Kwekkeboom, *Endocrine* **2003**, *20*, 307-311.
- [16] E. P. Krenning, D. J. Kwekkeboom, S. Pauwels, *Nucl. Med. Ann.* **1995**, 1-50.
- [17] W. E. P. Greenland, K. Howland, J. Hardy, I. Fogelman, P. J. Blower, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1751-1757 und dort zit. Literatur.
- [18] R. Meloen, P. Timmerman, H. Langedijk, *Mol. Diversity* **2004**, *8*, 57-59.

- [19] R. E. Weiner, M. L. Thakur, *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, *57*, 749-763 und dort zit. Literatur.
- [20] S. Wächter, N. Wächter-Gerstner, R. Pötter, *Oncology* **2003**, *65*, 29-33.
- [21] W. A. Loughlin, J. D. A. Tyndall, M. P. Glenn, D. P. Fairlie, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6085-6117.
- [22] P. E. Reynolds, *Cell. Mol. Life Sci.* **1998**, *54*, 325-331.
- [23] H. Eickhoff, G. Jung, A. Rieker, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 353-364.
- [24] J. A. Patch, A. E. Barron, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 872-877.
- [25] R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, D. C. Spellmeyer, R. Tan, A. D. Frankel, D. V. Santi, F. E. Cohen, P. A. Bartlett, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 9367-9371; Die Bezeichnung "Peptoid" ("-oid" aus dem Altgriechischen "εἶδος" - "Bild") wurde ursprünglich auf Oligomere *N*-substituierter Glycine beschränkt.
- [26] P.E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, *Science* **1991**, *254*, 1497-1500.
- [27] D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kühnle, B. Martinoni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913.
- [28] G. M. Keseru, M. Nógrádi, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1511-1517.
- [29] [a] A. N. Nesmeyanov, N. A. Vol'kenau, I. N. Bolesova, L. S. Shul'pina, *Akad. Nauk. SSSR.* **1980**, *254*, 1408-1409. [b] J. A. Segal, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1338-1339.
- [30] ⁹⁷Ru (Halbwertszeit 2.89 d, Elektronen-Einfang), ¹⁰³Ru (39.27 d, β⁻), und ¹⁰⁶Ru (1.02 a, β⁻); *Handbook of Chemistry and Physics*, 76. Aufl., D. R. Lide (Hrsg.), CRC press, Boca Raton **1995**, 11-64.
- [31] S. C. Srivastava, L. F. Mausner, M. J. Clarke, *Prog. Clin. Biochem. Med.* **1989**, *10*, 111.
- [32] T. P. Gill, K. R. Mann, *Organometallics* **1982**, *1*, 485-488.
- [33] Z. Tuba, S. Maho, E. S. Vizi, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1507-1536.
- [34] [a] M. A. Franklin, S. G. Penn, C. B. Lebrilla, T. H. Lam, I. N. Pessah, T. F. Molinski, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1121-1127; [b] M. Mack, T. F. Molinski, E. D. Buck, I. N. Pessah, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 23236-23349.

- [35] A. Gonzalez, W. G. Kirsch, N. Shirokova, G. Pizarro, G. Brum, I. N. Pessah, M. D. Stern, H. Cheng, E. Rios, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 4380-4385.
- [36] L. Stryer, *Biochemie*, 4. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Berlin, **1996**, 1-1125.
- [37] T. Carell, *Chemische Biologie für Chemiker*, Vorlesungsskript, **2001**, Marburg.
- [38] R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219-3232.
- [39] P. E. Nielson, U. Koppelhus, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2003**, *55*, 267-280.
- [40] E. Uhlmann, A. Peyman, G. Breipohl, D. W. Will, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2954-2983; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2796-2823.
- [41] P. E. Nielson, G. Haaima, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 73-78.
- [42] F. Pellestor, P. Paulasova, *Chromosoma* **2004**, *112*, 375-380.
- [43] V. A. Kumar, M. D'Costa, P.S. Lonkar, P. S. Pallan, K. N. Ganesh, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1599-1603.
- [44] [a] D. A. Dean, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2000**, *44*, 81-95; [b] M. Pooga, T. Land, T. Bartfai, Ü. Langel, *Biomol. Engin.* **2001**, *17*, 183-192.
- [45] C. Nastruzzi, R. Cortesi, E. Eposito, R. Gambari, M. Borgatti, N. Bianchi, G. Feriotto, C. Mischiati, *J. Control Release* **2000**, *68*, 237-249.
- [46] D. Seebach, L. Schaeffer, M. Brenner, D. Hoyer, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 800-802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 776-778.
- [47] D. Seebach, L. Matthews, *Chem. Commun.* **1997**, 2015-2022.
- [48] D. H. Apella, L. A. Christianson, D. A. Klein, D. R. Powell, X. Huang, J. J. Barchl Jr, S. H. Gellman, *Nature* **1997**, *387*, 381-384.
- [49] H. E. Howard-Lock, C. J. L. Lock, in *Comprehensive Coordination Chemistry*, (Hrsg.: G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty), Pergamon, Oxford, **1987**, *6*, 755-778.
- [50] P. J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *36*, 1-48.
- [51] C. Orvig, M. J. Abrams, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2201-2203.
- [52] A. P. Silverman, W. Bu, S. M. Cohen, S. J. Lippard, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 49743-49749.
- [53] Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1610-1630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1512-1531.

- [54] A. Albert, *Selective Toxicity*, 7th Ed., Chapman and Hall, New York, **1985**, 206-219.
- [55] R. Alberto, in *Bioorganometallic Chemistry*, Kapitel Radio-Pharmaceuticals, in Vorbereitung, **2004**.
- [56] [a] G. Vaidyanathan, M. R. Zalutsky, *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 2965-2979; [b] C. Bleeker-Rovers, O. C. Boerman, H. J. J. M. Rennen, F. H. M. Corstens, W. J. G. Oyen, *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 2935-2950; [c] N. Koglin, A. G. Beck-Sickinger, *Neuropeptides* **2004**, *38*, 153-161; [d] D. E. Milenic, E. D. Brady, M. W. Brechbiel, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 488-499.
- [57] K. Severin, R. Bergs, W. Beck, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1722-1743; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1635-1654.
- [58] R. Krämer, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1287-1289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1197-1199.
- [59] E. Wong, C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451-2466.
- [60] B. P. Espósito, R. Najjar, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 137-149.
- [61] P. Müller, B. Schröder, J. A. Parkinson, N. A. Kratochwil, R. A. Coxall, A. Parkin, S. Parsons, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 349-353; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 335-339.
- [62] M. J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *236*, 209-233.
- [63] M. J. Clarke, F. Zhu, D. R. Frasca, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2511-2533.
- [64] M. Bouma, B. Nuijen, M. T. Jansen, G. Sava, F. Picotti, A. Flaibani, A. Bult, J. H. Beijnen, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, *31*, 215-228.
- [65] F. Piccioli, S. Sabatini, L. Messori, P. Orioli, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1135-1142.
- [66] M. Galanski, V. B. Arion, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 2078-2089.
- [67] H. Chen, J. A. Parkinson, R. E. Morris, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 173-186.
- [68] N. Farrell, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 1-4.
- [69] F. Le Bideau, M. Salmain, S. Top, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2289-2294.
- [70] F. Minutolo, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13264-13265.

- [71] W. A. Volkert, T. J. Hoffman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2269-2292.
- [72] R. P. Warner, T. M. O'Dorisio, *Seminars in Nuclear Medicine* **2002**, *XXXII*, 79-83.
- [73] S. M. Okarvi, *Nucl. Med. Commun.* **1999**, *20*, 1093-1112.
- [74] [a] J. C. Reubi, *J. Nucl. Med.* **1995**, *36*, 1846-1853; [b] J. C. Reubi, *J. Nucl. Med.* **1995**, *36*, 1825-1835; [c] J. C. Reubi, *J. Nucl. Med.* **1997**, *41*, 63-70.
- [75] L. E. Heasley, *Oncogene* **2001**, *20*, 1563-1569.
- [76] K. E. Baidoo, K.-S. Lin, Y. Zhan, *Bioconjugat Chem.* **1998**, *10*, 218-225.
- [77] T. Qu, Y. Wang, Z. Zhu, *Nucl. Med. Commun.* **2001**, *22*, 203-215.
- [78] D. B. Grotjahn, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190-192*, 1125-1141.
- [79] R. M. Moriarty, Y.-Y. Ku, U. S. Gill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1837-1838.
- [80] A. J. Gleichmann, J. M. Wolff, W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 1549-1554.
- [81] D. Leone-Stumpf, T. Lindel, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1853-1858.
- [82] D. Leone-Stumpf, T. Lindel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3961-3965.
- [83] A. F. Holleman, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 101. Aufl., W. de Gruyter, Berlin, **1995**, 1534.
- [84] M. Wenzel, *Strahlentherapie* **1978**, *154*, 506-7.
- [85] A. J. Taylor, M. Wenzel, *Biochem. J.* **1978**, *172*, 77-82.
- [86] [a] R. Herken, M. Wenzel, *Eur. J. Nucl. Med.* **1985**, *10*, 56; [b] M. Wenzel, I. H. Park, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1986**, *37*, 491.
- [87] M. Wenzel, Y. Wu, *Appl. Radiat. Isot.* **1988**, *39*, 1237.
- [88] R. Margalit, H. B. Gray, L. Podbielski, M. J. Clarke, *Chem-Biol. Interact.* **1986**, *59*, 231.
- [89] [a] S. C. Srivastava, P. Richards, G. E. Meinken, S. M. Larson, Z. Grünbaum, *Radiopharm. Struct.-Act. Relat., [Proc. Symp.]* **1981**, 207-223; [b] P. Som, Z. H. Oster, K. Matsui, G. Guglielmi, B. R. R. Persson, M. L. Pellettieri, S. C. Srivastava, P. Richards, H. L. Atkins, A. B. Brill, *Eur. J. Nucl. Med.* **1983**, *8*, 491-494.
- [90] W. H. Soine, C. E. Guyer, F. F. Knapp, Jr., *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 803-806.
- [91] F. Theil, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2493-2495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2345-2347.

- [92] [a] S. Sano, K. Ikai, H. Kuroda, T. Nakamura, A. Obayashi, Y. Ezure, H. Enomoto, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1674-1684; [b] H. Kase, M. Kaneko, K. Yamada, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 455-458.
- [93] [a] T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchl, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877-888; [b] A. Speicher, J. Kolz, R. P. Sambanje, *Synthesis* **2002**, 2503-2512.
- [94] Y. Asakawa, M. Toyota, Z. Taira, T. Takemoto, M. Kido, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2164-2167.
- [95] Z. Taira, M. Takei, K. Endo, T. Hashimoto, M. Sakiya, Y. Asakawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 52-56.
- [96] K. Takashi, *Saibo* **2004**, *36*, 202-203.
- [97] E. Lesky, *Österreichische Apotheker-Zeitung* **1969**, *23*, 774-776.
- [98] D. Leone-Stumpf, *Dissertation* **2001**, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- [99] R. Kazlauskas, R. O. Lidgard, P. T. Murphy, R. J. Wells, J. F. Blount, *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 765-786.
- [100] E. O. Pordesimo, F. J. Schmitz, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4704-4709.
- [101] J. R. Carney, P. J. Scheuer, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 153-157.
- [102] G. R. Pettit, M. S. Butler, M. D. Williams, M. J. Filiault, R. K. Pettit, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 927-934.
- [103] J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 4. Aufl., John Wiley & Sons, New York, **1992**, S. 1-1800.
- [104] J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433-1456.
- [105] [a] D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6000-6017; [b] K. Smith, D. Jones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 407-408.
- [106] Y. Ma, Z. Guo, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9357-9360.
- [107] H. Noda, M. Niwa, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3247-3248.
- [108] S. Nishiyama, T. Suzuki, S. Yamamura, *Chem. Lett.* **1982**, 1851-1852.
- [109] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, D. A. Evrard, J. C. Barrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3417-3418.
- [110] Z. Guo, G. M. Salamonczyk, K. Han, K. Machiya, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6700-6701.
- [111] Z. Guo, K. Machiya, G. M. Salamonczyk, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4269-4276.

- [112] K. L. Bailey, T. F. Molinski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2500-2504.
- [113] J. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539-10540.
- [114] D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936.
- [115] D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937-2940.
- [116] E. A. Couladouros, V. I. Moutsos, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7027-7030.
- [117] E. A. Couladouros, E. N. Pitsinos, V. I. Moutos, G. Sarakinos, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 406-421.
- [118] F. M. Behringer, M. Drexler, E. M. Gindler, C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2705-2708.
- [119] J. Zhu, *Synlett* **1997**, 133-144.
- [120] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Natarajan, T. Yue, H. Li, S. Bräse, J. M. Ramanjulu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3421-3422.
- [121] A. J. Pearson, *Metallo-Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1985**, Chapter 9.
- [122] A. J. Pearson, J. G. Park, P. Y. Zhu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3583-3589.
- [123] [a] A. C. Knipe, S. J. McGuinness, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1981**, 193-200; [b] K. Schellhaas, H.-G. Schmalz, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 57-66; [c] D. Astruc, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 351-370.
- [124] E. P. Kündig, P. Jeger, G. Bernardinelli, *Inorg. Chim. Act.* **2004**, *357*, 1909-1919.
- [125] [a] I. Schön, L. Kisfaludy, *Synthesis* **1986**, 303-305. [b] A. J. Pearson, J. G. Park, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1744-1752.
- [126] J. W. Janetka, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6488-6495.
- [127] A. J. Pearson, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2304-2313.
- [128] A. J. Pearson, P. Zhang, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6581-6586.
- [129] [a] A. J. Pearson, J. G. Park, S. H. Yang, Y. H. Chuang, *J. Chem Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1363-1364. [b] A. J. Pearson, J.-N. Heo, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2987-2990 und dort zit. Literatur. [c] C. W. West, D. H. Rich, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1819-1822 und dort zit. Literatur. [d] A. Marchetti, J. M. Ontoria, V. G. Matassa, *Synlett* **1999**, *S1*, 1000-1002.

- [130] [a] A. J. Pearson, G. Bignan, P. Zhang, M. Chelliah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3940-3941; [b] A. J. Pearson, P. O. Belmont, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1671-1675.
- [131] [a] A. J. Pearson, S. Zigmantas, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8765-8768 und dort zit. Literatur. [b] S. Venkatraman, F. G. Njoroge, V. Girijavallabhan, A. T. McPhall, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3152-3155.
- [132] A. J. Pearson, G. Bignan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 735-738.
- [133] A. Schmid, *Diplomarbeit* **2001**, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- [134] B. M. Trost, C. M. Older, *Organometallics* **2002**, *21*, 2544-2546.
- [135] E. P. Kündig, F. R. Monnier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 901-904.
- [136] E. Román, D. Astruc, *Inorg. Chim. Acta* **1979**, *37*, L465-L466.
- [137] A. N. Nesmeyanov, N. A. Vol'kenau, I. N. Bolesova, L. S. Shulpina, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *182*, C36-C38.
- [138] U. Kölle, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1313-1334.
- [139] R. A. Zelonka, M. C. Baird, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 383-389.
- [140] P. J. Fagan, M. D. Ward, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1698-1719.
- [141] B. Chaudret, F. Jalón, M. Pérez-Manrique, *New J. Chem.* **1990**, *14*, 331-338.
- [142] B. Steinmetz, W. A. Schenk, *Organometallics* **1999**, *18*, 943-946.
- [143] N. Oshima, H. Suzuki, Y. Moro-Oka, *Chem. Lett.* **1984**, 1161-1164.
- [144] T. D. Tilley, R. H. Grubbs, J. E. Bercaw, *Organometallics* **1984**, 274-278.
- [145] P. J. Fagan, W. S. Mahoney, J. C. Calabrese, I. D. Williams, *Organometallics* **1990**, *9*, 1843-1852.
- [146] [a] H. Lehmkuhl, M. Bellenbaum, J. Grundke, H. Mauermann, C. Krüger, *Chem. Ber.* **1988**, 1719-1728. [b] U. Koelle, J. Kossakowski, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *362*, 383-398.
- [147] [a] U. Koelle, J. Kossakowski, N. Klaff, L. Wesemann, U. Englert, G. E. Herberich, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 732-733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 690-691. [b] U. Koelle, J. Kossakowski, D. Grumbine, T. D. Tilley, *Inorg. Synth.* **1992**, *29*, 225-228.
- [148] [a] U. Kölle, J. Kossakowski, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *362*, 383-398. [b] U. Kölle, J. Kossakowski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 549-551. [c] U.

- Kölle, J. Kossakowski, R. Boese, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 378, 449-455.
[d] U. Kölle, M. H. Wang, *Organometallics* **1990**, 9, 195-198.
- [149] W. S. Sheldrick, A. Gleichmann, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 470, 183-187.
- [150] [a] M. Stebler-Roethlisberger, A. Salzer, H. B. Bürgi, A. Ludi, *Organometallics* **1986**, 5, 298-302. [b] P. Bernhard, H. B. Bürgi, J. Hauser, H. Lehmann, A. Ludi, *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 3936-3941.
- [151] [a] V. S. Kaganovich, A. R. Kudinov, M. I. Rybinskaya, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1986**, 2, 492-493; [b] A. R. Kudinov, M. I. Rybinskaya, Yu. T. Struchkov, A. I. Yanovskii, P. V. Petrovskii, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 336, 187-197.
- [152] A. Schmid, H. Piotrowski, T. Lindel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2255-2263.
- [153] J. L. Schrenk, A. M. McNair, F. B. McCormick, K. R. Mann, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3501-3504.
- [154] A. Bauer, U. Englert, S. Geysler, F. Podewils, A. Salzer, *Organometallics* **2000**, 19, 5471-5476.
- [155] M. E. Navarro Clemente, P. Juárez Saavedra, M. C. Vásquez, M. A. Paz-Sandoval, A. M. Arif, R. D. Ernst, *Organometallics* **2002**, 21, 592-605.
- [156] X. D. He, B. Chaudret, F. Dahan, Y.-S. Huang, *Organometallics* **1991**, 10, 970-979.
- [157] J. E. Letourneau, M. A. Wellman, D. J. Burnell, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7272-7277.
- [158] J. W. Janetka, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10585-10586.
- [159] [a] L. Fan, C. Wei, F. I. Aigbirhio, M. L. Turner, O. V. Gusev, L. N. Morozova, D. R. T. Knowles, P. M. Maitlis, *Organometallics* **1996**, 15, 98-104. [b] L. Fan, M. L. Turner, H. Adams, N. A. Bailey, P. M. Maitlis, *Organometallics* **1995**, 14, 676-684. [c] D. R. T. Knowles, H. Adams, P. M. Maitlis, *Organometallics* **1998**, 17, 1741-1749.
- [160] W. S. Sheldrick, R. Exner, *Inorg. Chim. Acta* **1989**, 166, 213-219.
- [161] D. Carmona, F. J. Lahoz, R. Atencio, L. A. Oro, M. P. Lamata, F. Viguri, E. S. José, C. Vega, J. Reyes, F. Joó, Á. Kathó, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1544-64.
- [162] M. Mergler, J. P. Durieux in *The Bachem Practice of SPPS*, (Hrsg.: Bachem AG, CH-4416 Bubendorf, Schweiz), Bachem AG, Bubendorf, **2000**, 1-83 und dort zit. Literatur.

- [163] D. A. Freedman, D. J. Magneson, K. R. Mann, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2617-2624.
- [164] U. Vogel, A. J. Lough, I. Manners, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3383-3387; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3321-3325.
- [165] M. Herberhold, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1985-1987; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1837-1839.
- [166] J. M. Nelson, A. J. Lough, I. Manners, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1019-1021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 989-991.
- [167] V. S. Kaganovich, A. R. Kudinov, M. I. Rybinskaya, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *323*, 111-121.
- [168] J. C. Green, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 263-271.
- [169] S. Kamiyama, T. M. Suzuki, T. Kimura, A. Kasahara, *Bull. Soc. Chem. Jap.* **1978**, *51*, 909-912.
- [170] D. C. Liles, A. Shaver, E. Singleton, M. B. Wiege, *J. Organomet. Chem.* **1985**, C33-C36.
- [171] E. A. Seddon, K. R. Seddon, *The Chemistry of Ruthenium*, Monograph 19, Elsevier, Amsterdam, **1984**.
- [172] W. Finckh, B.-Z. Tang, D. A. Foucher, D. B. Zamble, R. Ziembinski, A. Lough, I. Manners, *Organometallics* **1993**, *12*, 823-829.
- [173] R. S. Threlkel, J. E. Bercaw, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *136*, 1-5.
- [174] Stationäre Phase: Macherey-Nagel EC 250/4 Nucleosil® 100-5 SA (Länge 25 cm, Durchmesser 0.4 cm, Korngröße 5 µm); Mobile Phase: MeOH (10 min), dann Gradient MeOH nach MeOH/NaOAc·3H₂O (0.74 M) innerhalb von 40 min, dann MeOH/NaOAc·3 H₂O (0.74 M) für 10 min; Fluss: 1 mL/min; Detektionswellenlänge: 245 nm.
- [175] [a] D. Seebach, T. Sifferlen, D. J. Bierbaum, M. Rueping, B. Jaun, B. Schweizer, J. Schaefer, A. K. Mehta, R. D. O'Connor, B. H. Meier, M. Ernst, A. Glättli, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2877-2917. [b] D. Seebach, L. Schaeffer, M. Brenner, D. Hoyer, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 800-802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 776-778 und dort zit. Literatur.
- [176] A. Schmid, T. Lindel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1607-1609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1581-1583.

- [177] [a] E. Wuensch, G. Fries, A. Zwick, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 542-547; [b] P. G. Katsoyannis, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1420-1423.
- [178] Y. Okada, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 1-43.
- [179] M. Breslav, N. Doviborov, F. Naider, *J. Chem. Res. Synop.* **1994**, 362-363.
- [180] K. Kamikawa, M. Furusyo, T. Uno, Y. Sato, A. Konoo, G. Bringmann, M. Uemura, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3667-3670.
- [181] M. Kimura, M. Morita, H. Mitani, H. Okamoto, K. Satake, S. Morosawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2557-2559.
- [182] J. M. Wolff, W. S. Sheldrick, *Chem. Ber./Recueil* **1997**, *130*, 981-988.
- [183] D. B. Grotjahn, C. Joubran, D. Combs, D. C. Brune, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11814-11815.
- [184] Z. Samczynski, B. Danko, R. Dybczynski, *Chem. Anal. (Warsaw, Pol.)* **2000**, *45*, 843-858.
- [185] J. W. Scott, D. Parker, D. R. Parrish, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 303-314.
- [186] M. M. Muentert, K. C. Stokes, R. T. Obie, J. R. Jezorek, *J. Chromatogr. A* **1999**, *844*, 39-51 und dort zit. Literatur.
- [187] A. Klingenberg, A. Seubert, *J. Chromatogr. A* **1993**, *640*, 167-178.
- [188] C. Wagner, *Chromatographie*, Macherey-Nagel, Düren, **2002**, S. 1-400.
- [189] L. Djakovitch, F. Moulines, D. Astruc, *New J. Chem.* **1996**, *20*, 1071-1080.
- [190] J. S. Debenham, R. Madsen, C. Roberts, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3302-3303.
- [191] H. Ing, R. Manske, *J. Chem. Soc.* **1926**, 2348-2351.
- [192] E. Cros, M. Planas, G. Barany, E. Bardají, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3633-3642.
- [193] R. A. Glennon, C. Chaurasia, M. Titeler, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2777-2784.
- [194] R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 801-812.
- [195] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [196] C. Paulitz, *Dissertation* **1998**, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- [197] J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19-46; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 17-42.
- [198] K. S. Lam, M. Lebl, V. Krchnák, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 411-448.
- [199] V. Krchnák, J. Vágner, P. Safár, M. Lebl, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 2542-2548.

- [200] S. S. Chu, S. H. Reich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1053-1058.
- [201] B. Gisin, *Anal. Chim. Acta* **1972**, *58*, 248-249.
- [202] J. M. Stewart, J. D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois **1984**.
- [203] V. K. Sarin, S. B. H. Kent, J. P. Tam, R. B. Merrifield, *Anal. Biochem.* **1981**, *117*, 147-157.
- [204] J. R. Hauske, P. Dorff, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1589-1592.
- [205] P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643-5678.
- [206] C. Cabrele, M. Langer, A. G. Beck-Sickinger, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4353-4361 und dort zit. Literatur.
- [207] M. Mergler in *SASRIN*, (Hrsg.: Bachem AG, CH-4416 Bubendorf, Schweiz), Bachem AG, Bubendorf, **1999**, 2. Aufl., 1-50 und dort zit. Literatur.
- [208] A. Flörsheimer, B. Riniker in *Peptides 1990, Proc. 21st European Peptide Symposium*, (Hrsg. E. Giralt, D. Andreu), ESCOM Sci. Publ., Leiden, **1991**, 131-133.
- [209] L. S. Richter, T. R. Gadek, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4705-4706.
- [210] P. A. Keifer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1558-1559.
- [211] M. A. Gallop, W. L. Fitch, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 94-100.
- [212] B. Wrackmeyer, *Chem. in unserer Zeit* **1988**, *21*, 100-112.
- [213] D. D. Laws, H. M. L. Bitter, A. Jerschow, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3224-3259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3096-3129.
- [214] Alle ^{13}C -CP-MAS-NMR-Spektren wurden bei einer Resonanzfrequenz von 125 MHz und der Rotationsfrequenz von 14.5 kHz an einem Bruker DSX Avance 500 FT NMR-Spektrometer gemessen; * = Rotationsseitenbanden; Das ^{13}C -NMR-Spektrum des Tetrapeptoids **151** wurde in CD_2Cl_2 bei 150 MHz gemessen.
- [215] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1995**, 1-364.
- [216] [a] P. A. Keifer, L. Baltusis, D. M. Rice, A. A. Tymiak, J. N. Shoolery, *J. Magn. Reson. A* **1996**, *119*, 65-75; [b] R. Warrass, G. Lippens, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2946-2950.

- [217] Die simulierten Isotopenmuster stammen von der Fa. Thermo Electron Corporation.
- [218] Y. Okamoto, *Proteins: Structure, Function, and Genetics* **1994**, *19*, 14-23.
- [219] T. Mülhaupt, *Dissertation* **2003**, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- [220] SynthAssist™ 2.0 (Software) und Handbuch des Peptid-Synthesizers ABI 433 A der Fa. Applied Biosystems, **1993**.
- [221] A. Schmid, K. Polborn, T. Lindel, **2005**, eingereicht.
- [222] K. R. Mann, A. M. Blough, J. L. Schrenk, R. S. Koefod, D. A. Freedman, J. R. Matachek, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 95-101.
- [223] D. A. Freedman, T. P. Gill, A. M. Blough, R. S. Koefod, K. R. Mann, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 95-102.
- [224] J. K. Evju, K. R. Mann, *Organometallics*, **2002**, *21*, 993-996.
- [225] A. M. McNair, K. R. Mann, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 2519-2527.
- [226] D. A. Freedman, J. R. Matachek, K. R. Mann, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 1078-1080.
- [227] K. Fuchs, *Dissertation* **2004**, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- [228] H. Kaiser, J. Lindner, H. Langhals, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 529-535.
- [229] [a] H. Langhals, *Heterocycles* **1995**, *40*, 477-500; [b] H. Langhals, *DE-3703513*, **1987**.
- [230] L. A. Paquette, M. Duan, I. Konetzki, C. Kempmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4257-4270.
- [231] C. Kohl, J. Qu, K. Müllen, *DE-2003-10308940*, **2004**.
- [232] C.-C. You, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9716-9725.
- [233] R. S. Threlkel, J. E. Bercaw, P. F. Seidler, J. M. Stryker, R. G. Bergman, *Organic Syntheses*, CV8, 505-507.
- [234] S.-H. Liu, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3209-3210.
- [235] P. Rivaille, D. Le, G. Milhaud, *Sciences Chimiques* **1973**, *227*, 343-346.
- [236] J. F. Deakin, *Pharmacol., Biochem. Behav.* **1980**, *13*, 525-530.
- [237] L. Lankiewicz, F. Kasprzykowski, Z. Grzonka, U. Kettmann, P. Hermann, *Bioorg. Chem.* **1989**, *17*, 275-280.
- [238] H. Otsuka, K. Inouye, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1964**, *37*, 289-290.
- [239] E. Wünsch, H. G. Heidrich, W. Grassmann, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1818-1828.
- [240] E. Schnabel, *Ann. Chem., Justus Liebigs* **1967**, *702*, 188-196.

-
- [241] E. Wünsch, G. Wendlberger, J. Jentsch, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3298-3304.
- [242] T. Oishi, S. Szabo, *J. Neurochem.* **1984**, *42*, 894-896.
- [243] E. Schröder, *Ann. Chem., Justus Liebigs* **1963**, *670*, 127-136.

Lebenslauf

Name: Alexander Schmid
Geburtsdatum: 16. Januar 1973
Geburtsort: München

Schulbildung

1979 – 1983 Grundschule Putzbrunn, Lkr. München
1983 – 1993 Gymnasium Neubiberg, Lkr. München
07/1993 Abitur

Studium und Berufsausbildung

11/1994 – 02/2001 Chemiestudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
11/1999 – 04/2000 Studienaufenthalt an der University of British Columbia in Vancouver (Kanada) bei Herrn Prof. Dr. Felix Aubke
04/2001 – 10/2001 Diplomarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München zum Thema „Synthese und Chromatographie [RuCp*]⁺-markierter Diarylether“ unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Thomas Lindel
10/2001 Diplom

Dissertation

11/2001 – 08/2004 Experimentelle Arbeiten zur Dissertation „Modulare Synthese und Makrozyklisierung Ruthenium-markierter Diarylether-Peptide“ bei Prof. Dr. Th. Lindel an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Beschäftigungen

07/1995 – 01/2002 Flughafen München GmbH, Schichtmanager im Profit-Center Bodenverkehrsdienste
04/2001 – 10/2001 Tätigkeit als studentische Hilfskraft am Department Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München
11/2001 – 12/2004 Wiss. Mitarbeiter am Department Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München