

Biometallorganische Chemie – Übergangsmetallkomplexe mit α -Aminosäuren und Peptiden

Kay Severin, Ralph Bergs und Wolfgang Beck*

Professor Heribert Offermanns zum 60. Geburtstag gewidmet

Eine charakteristische Entwicklung in der Wissenschaft war in den letzten Jahrzehnten das allmähliche Verschmelzen von getrennten Forschungsbereichen. Die Biometallorganische Chemie ist ein recht neues Resultat einer solchen Fusion. Bei ihr werden metallorganische Verbindungen mit Biomolekülen (Zuckern, DNA und deren Bestandteilen, Steroiden etc.) verknüpft. Thema dieses Aufsatzes sind metallorganische Komplexe der Übergangsmetalle mit α -Aminosäuren und Peptiden. Dieses Teilgebiet der Biometallorganischen Chemie kann einerseits als konsequente Weiterführung der klassischen Koordinations-

chemie von α -Aminosäure- und Peptidliganden betrachtet werden, andererseits ermöglichen die speziellen chemisch-physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen aber auch völlig neue Anwendungen. Das Potential interdisziplinärer Forschung spiegelt sich dabei in der Vielfältigkeit dieser Anwendungen wider: α -Aminosäuren, Peptide und deren Derivate können durch metallorganische Komplexe synthetisiert, markiert und stabilisiert, aber auch aktiviert werden. Dies wird z. B. bei der Synthese von α -Aminosäuren mit ungewöhnlichen Seitenketten genutzt und hat zur Entwicklung eines Immunoassays auf der

Basis von Carbonylkomplexen sowie zu einer templatgesteuerten Synthese von Peptiden an chiralen Halbsandwichkomplexen („künstlichen Ribosomen“) geführt. Zunehmende Anwendung finden α -Aminosäure- und Peptidliganden auch in der enantioselektiven Katalyse. Peptide sind wegen des modularen Charakters als Liganden für Katalysator-Bibliotheken besonders interessant.

Stichwörter: Aminosäuren • Biommetallorganische Chemie • Koordinationschemie • Peptide • Übergangsmetalle

1. Einleitung

Im Grenzgebiet zwischen Biochemie und metallorganischer Chemie ist in den letzten Jahren ein neues Forschungsgebiet entstanden: die biometallorganische Chemie. Thema dieses jungen Forschungsbereichs sind Synthesen, Reaktionen und Anwendungen von metallorganischen Komplexen mit biogenen Liganden. Voraussetzung für das Entstehen dieser Disziplin war ein wechselseitiger Lernprozeß: Zum einen haben Biologen und Biochemiker „entdeckt“, daß bestimmte metallorganische Verbindungen auch ohne hoch-

reine Inertgas-Atmosphäre stabil sind, vielfach sogar unter physiologischen Bedingungen, zum anderen haben Metallorganiker den Reiz und das Potential von biologisch relevanten Liganden erkannt. Der vorliegende Aufsatz beschäftigt sich mit metallorganischen Komplexen der Übergangsmetalle mit α -Aminosäuren und Peptiden, einem Teilgebiet der Biometallorganischen Chemie.^[1] Abschnitt 2 gibt eine Übersicht über die Synthese, die Struktur und die Reaktivität der bisher bekannten Verbindungsklassen, wobei α -Aminocarboxylatkomplexe den Schwerpunkt bilden. Es werden Verbindungen mit ungewöhnlichen Strukturen und/oder Reaktivitäten vorgestellt, zum Beispiel α -Aminosäuren mit metallorganischen Seitenketten oder Schutzgruppen, makrobicyclische Peptidkomplexe und pharmakologisch aktive Verbindungen. Die folgenden Abschnitte befassen sich mit Anwendungen der beschriebenen Komplexe. Die Vielseitigkeit der biometallorganischen Chemie äußert sich hier in einer Reihe unterschiedlicher Themen: α -Aminosäure- und Peptid-Synthesen, stereoselektive Reaktionen, Immunoassays und andere analytische Methoden sowie katalytische Reaktionen mit α -Aminosäuren und Peptiden als Liganden oder als Substrate.

[*] Prof. Dr. W. Beck, Dr. K. Severin
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Meiserstraße 1, D-80333 München
Telefax: (+89) 5902-214
E-mail: wbe@anorg.chemie.uni-muenchen.de

Dr. R. Bergs
Conica Technik AG
CH-8207 Schaffhausen (Schweiz)

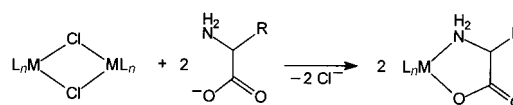
[**] Metallkomplexe mit biologisch wichtigen Liganden, 100. Mitteilung. – 99. Mitteilung: K. Haas, W. Ponikvar, H. Nöth, W. Beck, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1200–1203; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1086–1089.

2. Synthese, Struktur und Reaktivität

α -Aminosäuren und Peptide sind chirale, multifunktionelle Verbindungen und damit vielseitige Liganden. Dies gilt besonders im Bereich der metallorganischen Übergangsmetallchemie mit ihrem Reichtum an ungewöhnlichen Strukturen. Die in diesem Abschnitt vorgestellten Verbindungen lassen sich in zwei Klassen einteilen: A. Komplexe, bei denen die α -Aminosäure- oder Peptidliganden über Donoratome funktioneller Gruppen (z.B. Amino-, Carboxylato- oder Sulfanylgruppen) an das entsprechende metallorganische Komplexfragment koordiniert sind. B. Komplexe, bei denen die Aminosäuren über eine (oder mehrere) Kohlenstoff-Metall-Bindungen mit dem Metallatom verbunden sind. Bei Verbindungen der Klasse A gibt es eine Reihe typischer Koordinationsformen. So werden mit α -Aminosäureanionen im allgemeinen N,O-Chelate gebildet, α -Aminosäuren mit koordinierenden Seitenketten (z.B. Cystein oder Histidin) können hingegen als dreizählige Liganden fungieren. Das komplexchemische Verhalten von einfachen Peptiden und α -Aminosäurederivaten wird ebenfalls von den freien funktionellen Gruppen bestimmt. Die Koordination durch Amidgruppen tritt bei stark Lewis-sauren Metallzentren oder bei Zugabe eines Überschusses an Base auf.

Methodisch kann oft auf die Syntheseprinzipien der klassischen, nicht-metallorganischen Komplexchemie zurück-

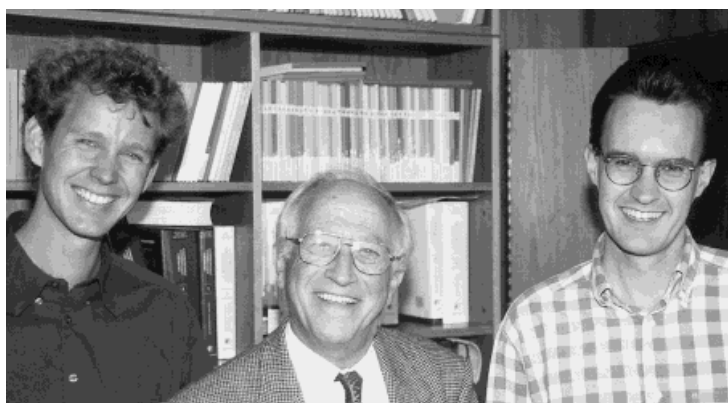
gegriffen werden, d. h. auf einfache Substitutionsreaktionen als wichtigste Herstellungsmethode. Dies gilt besonders bei Verbindungen, deren Liganden (Cp^* , CO, η^6 -Aren etc.) lediglich als „spectator ligands“ fungieren ($\text{Cp}^* = \eta^5$ -Pentamethylcyclopentadienyl). Als ideale Ausgangsverbindungen haben sich chlorverbrückte Komplexe bewährt (Schema 1).



Schema 1. Synthese von N,O-Chelaten durch Umsetzung von chlorverbrückten Komplexen mit α -Aminosäureanionen.

Eines der ersten Beispiele wurde von Hieber et al. beschrieben: die Umsetzung der chlorverbrückten Nitrosylkomplexe $[(\text{ON})_2\text{MCl}]_2$ ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Co}$) mit α -Aminocarboxylaten zu den entsprechenden N,O-Chelatkomplexen.^[2] Teilweise erfordern und/oder ermöglichen die physikalisch-chemischen Besonderheiten der gewählten Systeme aber auch alternative Synthesestrategien. Dies gilt vor allem für Komplexe, bei denen das metallorganische Fragment durch σ - oder π -Koordination an α -Aminosäureseitenketten verankert ist (siehe Abschnitt 2.4) oder z. B. für den Hydrido-Phosphan-Komplex **19**, der durch oxidative Addition von α -Aminosäuren an $[\text{Ru}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2]$ entsteht (siehe Abschnitt 2.1).

Wolfgang Beck, geboren 1932, wurde 1960 bei Prof. W. Hieber an der Technischen Hochschule (TH) München promoviert. Nach seiner Habilitation an der TH München (1963) folgte er 1968 einem Ruf auf den Lehrstuhl für Anorganische und Analytische Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München. 1977 war er Gastprofessor an der University of Wisconsin in Madison. Seine Forschungsinteressen sind die Komplexchemie (Metallkomplexe von biologisch wichtigen Liganden, von Farbstoffen, von stabilen Radikalen und von Pseudohalogeniden) sowie die Metallorganische Chemie (metallorganische Lewis-Säuren, Kohlenwasserstoff-verbrückte Komplexe). Zu diesen Themen hat Beck ca. 500 Beiträge veröffentlicht, und er hat 120 Doktoranden zur Promotion geführt. Er erhielt den Chemiepreis der Akademie zu Göttingen und die Liebig-Denkmünze der Gesellschaft Deutscher Chemiker.



K. Severin

W. Beck

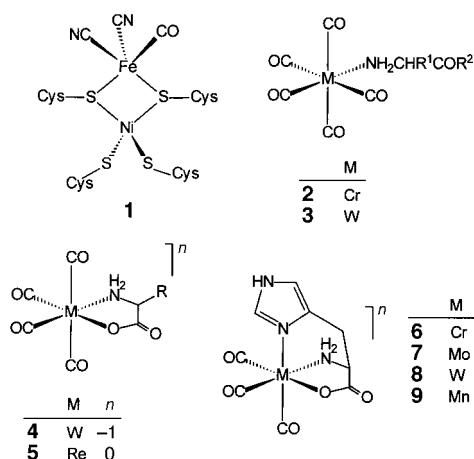
R. Bergs

Kay Severin, geboren 1967, studierte Chemie an der LMU in München und wurde 1995 bei Prof. W. Beck mit einer Arbeit über Biomimetallorganische Chemie promoviert. Von 1995 bis 1997 arbeitete er als Forschungsstipendiat der DFG bei Prof. M. R. Ghadiri am Scripps Research Institute in La Jolla, USA. Dort beschäftigte er sich mit selbstreplizierenden Peptiden, autokatalytischen Netzwerken und künstlichen Enzymen. Seit Mitte 1997 arbeitet er – unterstützt durch den Hans-Zehetmair-Preis – in München an seiner Habilitation.

Ralph Bergs, geboren 1966, studierte Chemie an der LMU in München, wurde 1994 bei Prof. W. Beck mit einer Arbeit über metallorganische Verbindungen von α -Aminosäuren und Peptiden promoviert und verbrachte anschließend einen einjährigen Postdoktoranden-Aufenthalt bei Prof. J. Vicente an der Universidad de Murcia. Seit 1995 arbeitet er als Abteilungsleiter bei der Conica Technik AG.

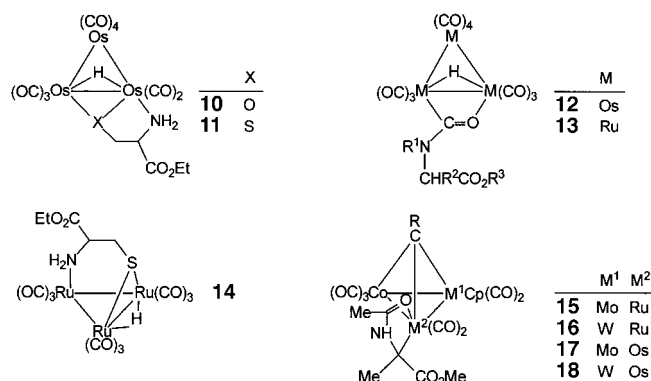
2.1. Carbonylkomplexe

Den ersten Hinweis auf einen α -Aminocarboxylat-Carbonyl-Komplex – $[\text{Fe}(\text{CysO})_2(\text{CO})_2]$ – findet man in einer bereits 1929 erschienenen Arbeit.^[3a] Vier Jahre später wurde die genaue Herstellung der Verbindung beschrieben,^[3b] die damit der erste isolierte und charakterisierte metallorganische α -Aminosäurekomplex ist. Auf der Grundlage IR-spektroskopischer Daten wurde für die Struktur ein N,S-Chelat mit *cis*-ständigen Carbonylliganden vorgeschlagen.^[4] Interessanterweise wurde kürzlich gezeigt, daß das aktive Zentrum von Ni/Fe-Hydrogenasen ebenfalls einen Carbonyleisenkomplex (**1**) enthält.^[5]



Heute sind zahlreiche α -Aminocarboxylat-Carbonyl-Komplexe bekannt, unter anderem von den Elementen Cr, Mo, W, Mn, Re, Fe, Ru, Os und Rh.^[6] Die photochemische Reaktion von $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$ oder $[\text{W}(\text{CO})_6]$ mit α -Aminosäure- oder Peptidestern führt zu den in Lösung relativ instabilen η^1 -Aminokomplexen **2** und **3**.^[7] Bei der Umsetzung von $[\text{W}(\text{CO})_5(\text{thf})]$ mit Alkalimetall- α -Aminocarboxylaten erhält man hingegen das N,O-Chelat **4**.^[8] Bei diesem liegt im Kristall eine intermolekulare Verknüpfung über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Aminprotonen und Carboxylatgruppen vor. Die Herstellung des entsprechenden neutralen Re,N,O-Chelats **5** gelingt mit der metallorganischen Lewis-Säure $[\text{Re}(\text{CO})_4(\text{OEt})_2]\text{BF}_4$.^[9] Mit dem dreizähligen Liganden L-Histidinat und dem Dianion von L-Cystein werden Tricarbonylmetallkomplexe wie **6–9** erhalten.^[10] Die räumliche Anordnung der Donoratome wird hier durch die Konfiguration am α -C-Atom festgelegt, so daß die Koordination an die $\{\text{M}(\text{CO})_3\}$ -Gruppe stereospezifisch erfolgt. Das dreizählige Histidinat läßt sich in seinem komplexchemischen Verhalten dem Hydridotrispyrazolylborat- (Tp) und dem Cyclopentadienidion (Cp) an die Seite stellen: analog zu $[\text{TpM}(\text{CO})_3]$ und $[\text{CpM}(\text{CO})_3]$ (M=Mo, W) reagieren **6** und **7** mit Elektrophilen unter Substitution eines Carbonylliganden.^[10b] Wasserlösliche Tricarbonyldiiminorhenium(II)-Komplexe mit Histidinliganden wurden kürzlich als Sensibilisatoren für photochemisch induzierte Elektronentransferprozesse vorgeschlagen.^[11] Weitere $[\text{Re}(\text{CO})_n]$ -Komplexe mit α -Aminosäuren und Peptiden sind durch Umsetzung mit $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}]$ zugänglich.^[12] Vielfach tritt dabei eine ungewöhnliche η^1 - NH_2 -Koordination mit freier Säuregruppe auf.

Seltene Koordinationsformen werden auch bei der Umsetzung mit Carbonylclustern erhalten: In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen führt die Reaktion von dreikernigen Osmiumcarbonylclustern mit α -Aminosäureestern zu den Alkoholat- bzw. Thiolat-verbrückten Komplexen **10** und **11** oder zu Carbamoyl-Hydrid-Komplexen des Typs **12**.^[13] Mit

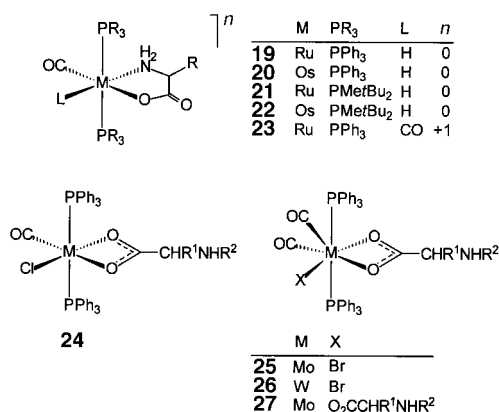


$[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ werden ähnliche Verbindungen erhalten (**13** und **14**).^[14] Chirale, heterodreikernige Hydridocluster des Typs $[(\mu\text{-RC})\text{CoM}^1\text{M}^2\text{Cp}(\text{CO})_8\text{H}]$ (R=Me, Ph; $\text{M}^1=\text{Ru}$, Os; $\text{M}^2=\text{Mo}$, W) reagieren mit der prochiralen Alaninvorstufe Acetamidoacrylsäuremethylester unter Insertion in die M-H-Bindung und Substitution einer CO-Gruppe (**15–18**).^[15] Die Metallierung erfolgt regioselektiv am α -C-Atom und ist diastereospezifisch. Anhand der CoRuMo-Verbindung **15** gelang erstmals die vollständige Charakterisierung einer zentralen Zwischenstufe für die enantioselective katalytische Hydrierung von Amidoacrylsäurederivaten (weitere α -metallierte Aminosäurederivate werden in Abschnitt 2.4 vorgestellt). Eine solche Hydrierung ist die Schlüsselreaktion bei der industriellen Synthese von L-Dopa aus der entsprechenden Dehydroaminosäure.

Die Funktionalisierung von elektronenreichen, phosphanhaltigen Carbonylkomplexen der späten Übergangsmetalle mit chiralen α -Aminocarboxylatliganden ist besonders im Hinblick auf katalytische Anwendungen von Interesse (siehe Abschnitt 6). Dabei hat man sich bisher auf oktaedrische Ru^{II} - und Os^{II} - sowie auf quadratisch-planare Rh^{I} -Komplexe konzentriert.

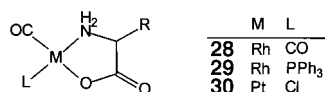
Bei der Reaktion von $[\text{MHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ ^[16] und $[\text{MHCl}(\text{CO})(\text{PMe}_2\text{Bu}_2)_2]$ (M=Ru, Os)^[17] mit den Anionen von α -Aminosäuren entstehen die Hydridokomplexe **19** und **20** bzw. **21** und **22**,^[18] und ausgehend von der metallorganischen Lewis-Säure $[\text{Ru}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2](\text{BF}_4)_2$ sind die Dicarboxylkomplexe **23** erhältlich.^[19] Verbindungen des Typs **19** können alternativ durch oxidative Addition von α -Aminosäuren an $[\text{Ru}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2]$ erhalten werden,^[16] ein bisher sehr selten beschriebener Reaktionstyp. Verzichtet man auf die Basenzugabe, so entstehen bei der Reaktion von $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ mit α -Aminosäuren unter Entwicklung von Wasserstoff Chlorokomplexe der Formel $[\text{RuCl}(\text{NH}_2\text{CHRCO}_2)(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$. Diese sind insofern bemerkenswert, als bei ihnen die beiden Phosphangruppen eine ungewöhnliche *cis*-Stellung aufweisen.

Das komplexchemische Verhalten von N-Acylaminosäuren gleicht im allgemeinen dem von einfachen Carbonsäuren: In



Abhängigkeit vom Lewis-Säure-Charakter des Metallatoms koordiniert die Carboxylatgruppe ein- oder zweizählig. η^2 -Koordination tritt bei den Ru^{II}-, Mo^{II}- und W^{II}-Carbonylkomplexen **24**–**26** auf; η^1 -Koordination und η^2 -Koordination hingegen beim Mo^{II}-Komplex **27**.^[20]

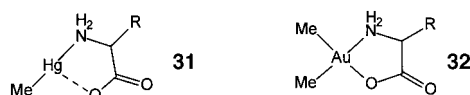
Quadratisch-planare α -Aminocarboxylatcarbonylkomplexe sind von Rhodium(I) (**28**, **29**)^[21] und Platin(II) bekannt (**30**).^[22] Dicarbonyl-Rh^I-Komplexe der Formel [Rh(CO)₂(NH₂CHRCO₂)] **28** wurden erstmals 1976 beschrieben.^[21g]



später wurde aber nachgewiesen, daß es sich bei diesen Verbindungen um HCl-Addukte handelt,^[21c] die vermutlich oligomer vorliegen. In derselben Arbeit^[21c] wird ein alternativer Syntheseweg für **28** vorgestellt. Ein entsprechender L-Aziridin-2-carboxylat-Komplex wurde röntgenographisch charakterisiert.^[21b] Phosphanhaltige Rh^I-Komplexe des Typs **29** wurden durch Umsetzung des kationischen Komplexes [Rh(CH₃CN)(CO)(PPh₃)₂]BF₄ mit L-Alanin oder L-Phenylalanin erhalten.^[21a] Diese Verbindungen haben im Kristall eine interessante Überstruktur mit intermolekularen Wasserstoffbrücken (wie bei **3**)^[8].

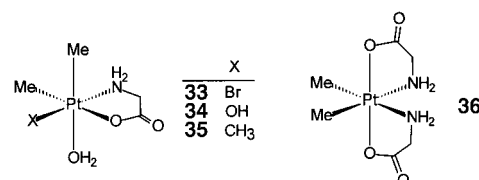
2.2. η^1 -Alkyl-, η^2 -Olefin und η^3 -Allylkomplexe

Das besonders toxische [MeHg]⁺-Ion wird im Organismus durch Biomethylierung aus Hg²⁺ gebildet. Die Wechselwirkung von MeHg⁺ mit α -Aminosäuren und Peptiden ist aus physiologischer Sicht von Interesse, da die Komplexbildung die Bioverfügbarkeit dieser Schwermetallspezies stark beeinflussen kann. Zahlreiche Studien über das Verhalten von [MeHg]⁺ in Lösung wurden durchgeführt,^[23] und als Modellverbindungen wurden α -Aminocarboxylatkomplexe des Typs [MeHg(NH₂CHRCO₂)] **31**^[24] und der Dipeptidkomplex [MeHg(GlyGlyO)]^[25] in Substanz isoliert und charakterisiert. Röntgenstrukturanalysen ergaben, daß [MeHg]⁺ in diesen

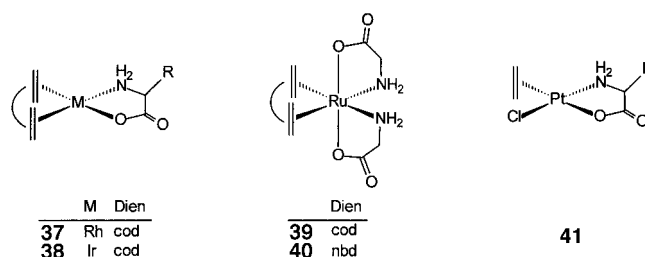


Komplexen linear an die Amino- bzw. Mercaptogruppe koordiniert ist. Im Kristall bestehen zudem intra- und intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den Hg- und den Carboxylat-O-Atomen. Monomere, lichtempfindliche Dimethyl-Au^{III}-Komplexe des Typs **32** sind durch Umsetzung von [(H₃C)₂Au(OH₂)₂]NO₃ mit Salzen von α -Aminosäuren erhältlich;^[26] mit Ausnahme von [(H₃C)₂Au(CysO)] entstehen N,O-Chelate. Für [(H₃C)₂Au(CysO)] wird ein S,O-Chelat als Struktur vorgeschlagen.

Wegen der pharmakologischen Bedeutung von Cisplatin haben sich Studien zur Chemie von Platin-Aminosäure-Komplexen meist auf nicht-metallorganische Verbindungen der Oxidationsstufe +II konzentriert.^[27] Eine Ausnahme sind oktaedrische Di- und Trimethyl-Pt^{IV}-Komplexe, deren Synthese und Reaktivität in den letzten Jahren intensiv untersucht worden ist.^[28] In wäßrigen Lösungen dieser Chelatkomplexe tritt eine Reihe von Stereoisomeren auf, die sich in der Anordnung des α -Aminocarboxylatliganden bezüglich der stets *cis*-ständigen Methylgruppen unterscheiden. Als repräsentative Beispiele mögen die Glycinatkomplexe **33**–**36** dienen. Chelatkomplexe mit Pd-Aryl-Bindungen des Typs [(Tol₃P)(η^1 -Aryl)Pd(NH₂CHRCO₂)] entstehen aus der chlorverbrückten Verbindung [(Tol₃P)(η^1 -Aryl)PdCl]₂ durch Umsetzen mit α -Aminocarboxylaten.^[29]



Die Reaktion der chlorverbrückten Komplexe [(cod)MCl]₂ (M = Rh, Ir; cod = Cyclooctadien) mit Glycinat und Prolinat wurde erstmals 1975 beschrieben.^[30] Dabei entstehen N,O-Chelate (**37**, **38**). In derselben Arbeit werden

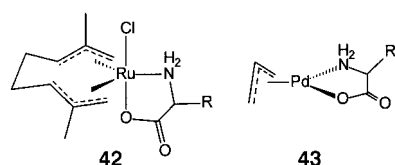


Komplexe der Formel [(Dien)Ru(GlyO)₂] · x H₂O (Dien = Norbornadien (nbd), cod) vorgestellt (**39**, **40**). Diese entstehen bei der Umsetzung von polymerem [(Dien)RuCl₂]_n mit Glycinat. Die Reaktion von [(Dien)RuCl₂]_n mit α -Aminosäuren wurde später von Sheldrick et al. eingehend untersucht.^[31] In Methanol entstehen unlösliche Komplexe der Formel [(Dien)RuCl(NH₂CHRCO₂)_n], in Wasser hingegen die bekannten Komplexe **39** und **40**. IR-spektroskopische Daten weisen darauf hin, daß bei der polymeren Verbindung die α -Aminosäureanionen als dreizählige Liganden mit verbrückenden Carboxylatgruppen fungieren. Dieser recht ungewöhnliche Koordinationstyp konnte für den tetrameren Komplex [(cod)RuCl(D,L-PheO)]₄ durch eine Röntgen-

strukturanalyse bestätigt werden.^[31c] Bei der Reaktion mit Histidinat sowie mit Anionen schwefelhaltiger α -Aminosäuren entstehen Verbindungen, bei denen die α -Aminocarboxylate als zwei-, drei- oder vierzählige Liganden mit S,N-, S,N,O-, N,N,O- und S,S,N,O-Koordination auftreten.^[31a, b]

Zu den am besten untersuchten α -Aminocarboxylat-Olefin-Komplexen gehören Pt^{II} -Komplexe der allgemeinen Formel $[\text{PtCl}(\text{NH}_2\text{CHRCO}_2)(\text{Olefin})]$ **41**.^[22, 32] Von diesen Verbindungen sind zwei stabile Isomere bekannt: *trans*-(N,Olefin) und *cis*-(N,Olefin). In Abhängigkeit von der Reaktionssequenz ist aber – unter Nutzung des unterschiedlichen *trans*-Effekts von Ethylen und des Chloridliganden – die selektive Synthese eines Isomers möglich: Die Umsetzung des Zeise-Salzes mit α -Aminosäureanionen liefert das *trans*-(N,Olefin)-Isomer, die Substitution eines Chloridliganden in $[\text{PtCl}_3(\text{NH}_2\text{CHRCO}_2\text{H})]^-$ gegen Ethylen und nachfolgende HCl-Eliminierung das thermodynamisch bevorzugte *cis*-(N,Olefin)-Isomer. Die Diastereoselektivität der Koordination von prochiralen Olefinen wurde systematisch untersucht.^[33] Für *trans*-(N,Olefin)-Komplexe ist die Selektivität gering, für *cis*-(N,Olefin)-Komplexe hingegen, besonders bei Verwendung von *N*-Alkylaminosäuren wie Sarkosin oder Prolin und funktionalisierten Olefinen, ist die Diastereoselektivität zum Teil bemerkenswert hoch. Dies wird auf die selektive Stabilisierung eines Isomers durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zurückgeführt.

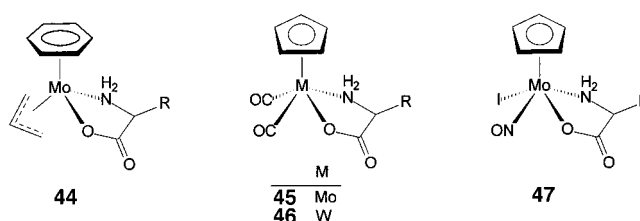
$[(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\text{RuCl}_2]_2$ ist ein in zweifacher Hinsicht ungewöhnlicher Komplex: Zum einen hat das Ru-Atom hier die formale Oxidationsstufe +IV, zum anderen ist das $\{(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\text{Ru}\}$ -Fragment chiral. Die Umsetzung mit Salzen von α -Aminosäuren führt zu den neutralen, trigonal-bipyramidal koordinierten Ru^{IV} -Komplexen **42**.^[34] Bei Verwendung von α -Aminosäureestern mit koordinierenden Seitenketten können



ein kationischer Chelatkomplex mit N,S-Koordination (L-CysOMe) und ein zweikerniger Komplex mit N,N-verbrückendem Ester (L-HisOMe) isoliert werden. Allylkomplexe mit α -Aminocarboxylatliganden von Pd^{II} sind schon länger bekannt (**43**).^[21b, 35] Diese können aus $[(\eta^3\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$ hergestellt werden und verhalten sich in Lösung dynamisch. Komplexe ähnlicher Struktur werden als Zwischenstufen bei der asymmetrischen α -Allylierung von Carbonylverbindungen diskutiert.^[36]

2.3. η^5 -Cyclopentadienyl- und η^6 -Arenkomplexe

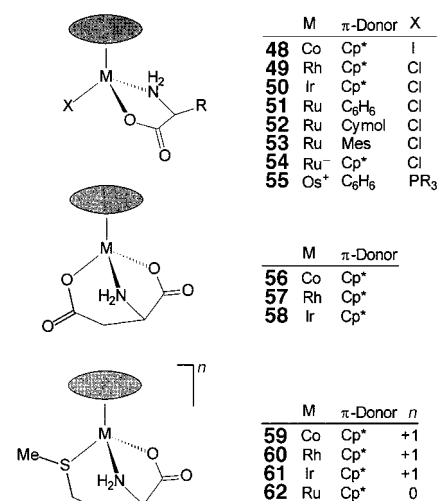
Der erste Halbsandwichkomplex mit einem α -Aminocarboxylatliganden (**44**), ein η^6 -Benzol- η^3 -Allyl-Komplex, wurde 1973 synthetisiert.^[37] Seitdem ist eine Vielzahl derartiger Verbindungen charakterisiert worden. Zwar dominieren einige Koordinationsformen, doch zeigt sich bei diesen Komplexen die strukturelle Vielfalt der ambidenten α -Aminosäure-



und Peptidliganden. Von besonderem Interesse ist die Konfiguration dieser Verbindungen, da das Metallatom hier als zusätzliches chirales Zentrum wirkt. Dies eröffnet Perspektiven im Hinblick auf stereoselektive Reaktionen.

Chirale α -Aminocarboxylatkomplexe von Mo und W wurden durch Umsetzung von $[\text{CpM}(\text{CO})_3\text{Cl}]$ ($\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$) mit den Alkalisalzen mehrerer α -Aminosäuren erhalten (**45**, **46**).^[35a, 38] Ersetzt man die beiden Carbonylliganden in **45** durch einen Nitrosyl- und einen Iodidliganden, so erhält man isoelektronische Verbindungen der Formel $[\text{CpMoI}(\text{NO})(\text{NH}_2\text{CHRCO}_2)]$ **47**. Die Synthese dieser Komplexe gelingt ausgehend von $[(\text{CpMo}(\text{NO})\text{I}_2)_2]$; entsprechende Cp^* -Komplexe wurden aus $[(\text{Cp}^*\text{Mo}(\text{NO})\text{I}_2)_2]$ hergestellt.^[39] Die Komplexe **45–47** weisen eine „Klavierhocker“-Geometrie auf. Bei Verwendung von optisch aktiven α -Aminocarboxylaten sind für **47** vier Diastereomere möglich. Bei der Herstellung und/oder der Aufarbeitung wird ein Isomer stark angereichert; so wurde beim Glycinatkomplex $[\text{CpMoI}(\text{NO})(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2)]$ ein *cis:trans*-Verhältnis von 7:3 festgestellt.

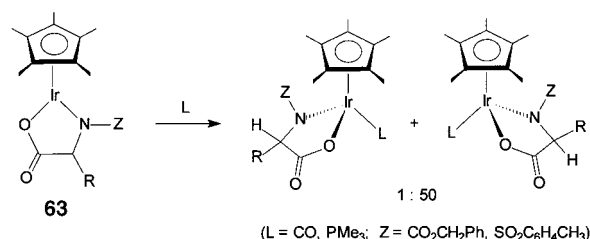
η^5 -Cyclopentadienylkomplexe der Elemente Co, Rh, Ir und Ru sowie η^6 -Arenkomplexe der Elemente Ru und Os haben große Gemeinsamkeiten im Hinblick auf ihre Struktur und Reaktivität. Sie werden im allgemeinen synthetisiert durch Umsetzung von α -Aminocarboxylaten oder von Aminosäure-N-Glykosiden^[32a] mit den halogenverbrückten Komplexen $[(\text{Cp}^*\text{MX}_2)_2]$ ($\text{M} = \text{Co}, \text{Rh}, \text{Ir}, \text{Ru}$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{I}$),^[21b, 32a, 35a, 40] $[(\eta^6\text{-Aren})\text{RuCl}_2]_2$ ($\text{Aren} = \text{C}_6\text{H}_6, \text{C}_6\text{Me}_6, \text{Mesitylen}, p\text{-Cymol}$)^[35a, 40g, 41] oder $[\text{Cp}^*\text{Co}(\mu\text{-Cl})_3\text{CoCp}^*]_2$ ^[42] oder aus $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$.^[43] Mit einfachen α -Aminosäureanionen werden diastereomere N,O-Chelate erhalten, meist im Verhältnis 1:1 (**48–50**). Hohe Selektivitäten werden hingegen für *N*-alkylierte α -Aminocarboxylate wie Prolinat (11:1)^[40f, g]



oder *N,N'*-Dimethylvalinat (>50:1) festgestellt.^[40b] Bei Raumtemperatur sind die Ru-, Rh- und Ir-Komplexe konfigurationsstabil; bei erhöhter Temperatur kommt es in Lösung jedoch zu einer Epimerisierung am Metallzentrum. Eine solche Epimerisierung tritt bei Co-Komplexen zum Teil bereits bei Raumtemperatur auf. Die Metall-Halogenid-Bindung ist bei **48–54** relativ labil; durch Substitutionsreaktionen ist die Einführung von Triphenylphosphan-^[40f] oder Alkynyliganden möglich.^[40d] Wird die Abstraktion des Chloridliganden durch AgBF₄ erzwungen, so wird im Fall von **49** ein dreikerniger Komplex mit verbrückenden Carboxylatgruppen erhalten. Die Trimerisierung erfolgt interessanterweise unter „chiraler Selbsterkennung“, d. h., es bildet sich mit hoher Selektivität das Isomer mit der Konfiguration *S_C, S_C, S_C, S_{Rh}, S_{Rh}, S_{Rh}*.^[44a, b] Ein ähnlicher dreikerniger Carboxylat-verbrückter Iridiumkomplex, [{Cp*Ir(Prolinat)]₃]³⁺, wurde aus [Cp*IrCl(Prolinat)] und AgOSO₂CF₃ erhalten.^[44c] Ein ebenfalls dreikerniger, Desoxyadenosin-verbrückter {Cp*Rh}-Komplex kann als Wirt für α-Aminosäuren fungieren.^[44d, e]

α-Aminosäuren mit koordinierenden Seitenketten können als dreizählige Liganden wirken unter Bildung von N,O,N- (Histidin^[40g, 42]), N,O,O- (Asparagin,^[43] Asparaginsäure;^[40g, 42, 43] **56–58**) und N,O,S-Chelaten (Methionin,^[32a, 40c, 42] Penicillamin;^[42] **59–62**). Bemerkenswert sind die Strukturen der {Cp*Co}-Asparaginatkomplexe (**56**): Diese Verbindungen kokristallisieren mit Alkalimetallhalogeniden, wobei das Asparagindianion als bis zu achtzähliger Ligand wirken kann.^[42, 43] Triphenylphosphanhaltige η⁶-Aren-Os^{II}-Komplexe der Formel [(C₆H₆)Os(NH₂CHRCO₂)(PR₃)₂]⁺X[–] **55** (PR₃ = P*i*Pr₃, P*Me*Bu₂; X = I, SbF₆, PF₆) wurden aus [(C₆H₆)Os(PR₃)₂] synthetisiert.^[17] Überraschenderweise verläuft die Umsetzung – anders als bei den Komplexen **48–54** – diastereospezifisch. Hydridotrispyrazolylborato-Rh^{III}-Komplexe der Formel [TpRhCl(NH₂CHRCO₂)] und [Tp*RhCl(NH₂CHRCO₂)] (Tp* = Hydridotris-3,5-dimethylpyrazolylborat) werden – in Analogie zu **49** – aus den chlorverbrückten Komplexen [{TpRhCl₂]₂] und [{Tp*RhCl₂]₂] erhalten.^[45]

Mit Dianionen N-funktionalisierter α-Aminosäuren lassen sich elektronisch ungesättigte 16-Elektronen-{Cp*Ir^{III}}-Komplexe **63** stabilisieren.^[46a–c] Diese Verbindungen addieren CO und sterisch wenig anspruchsvolle Phosphane wie P*Me*₃ oder P*Me*₂Ph mit der bemerkenswerten Diastereoselektivität von >50:1 (Schema 2). Addiert man chirale Amine, so lässt sich deren Enantiomerenreinheit aus den ¹H-NMR-Spektren der gebildeten Addukte bestimmen.^[46a] Bei ähnlichen Rh^{III}-Komplexen findet eine elektronische Absättigung durch



Schema 2. Stereoselektive Addition von Liganden an ungesättigte {Cp*Ir^{III}}-Komplexe.

Dimerisierung statt.^[44b] {Cp*Ru}-Komplexe mit Prolinat und Methioninat wurden für die stereoselektive Synthese von planar-chiralen Ruthenocenen verwendet.^[46d]

In unserem Arbeitskreis wurde eine iterative, sequenz-spezifische Peptidsynthese mit Halbsandwichkomplexen entwickelt (siehe Abschnitt 4).^[47] Im Zuge dieser Arbeiten wurden detaillierte Kenntnisse des Koordinationsverhaltens von α-Aminosäureestern, α-Aminosäureamiden^[48] sowie Di- und Oligopeptiden erhalten.^[47, 48] α-Aminosäure- oder Peptidester bilden kationische N,O-Chelate oder η¹-Aminkomplexe (**64–70**). Manchmal besteht auch ein Gleichgewicht

| | M | L ¹ | L ² | n | π-Donor |
|-----------|----|------------------|------------------|----|---------|
| | | | | | |
| 64 | Co | I | I | 0 | Cp |
| 65 | Rh | Cl | Cl | 0 | Cp* |
| 66 | Ir | Cl | Cl | 0 | Cp* |
| 67 | Ru | PPh ₃ | PPh ₃ | +1 | Cp |
| 68 | Ru | PPh ₃ | CO | +1 | Cp |
| 69 | Ru | Cl | Cl | 0 | Cp* |
| 70 | Cr | Br | Br | 0 | Cp* |

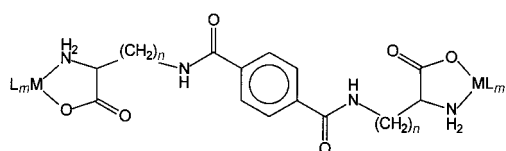
| | M | π-Donor |
|-----------|----|--------------------------------|
| | | |
| 71 | Rh | Cp* |
| 72 | Ir | Cp* |
| 73 | Ru | C ₆ Me ₆ |
| 74 | Ru | Cymol |

| | M | π-Donor |
|-----------|----|--------------------------------|
| | | |
| 75 | Rh | Cp* |
| 76 | Ru | C ₆ Me ₆ |

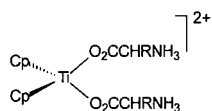
zwischen beiden Formen. In polaren Lösungsmitteln wie Methanol ist die Koordination der Estercarbonylgruppe bevorzugt und kann durch Abstraktion eines Halogenidliganden mit Silbersalzen erzwungen werden. Verwendet man bei der Herstellung ein zusätzliches Äquivalent Base, so entstehen die (N_{amin},N_{amid})-Chelatkomplexe **71–74**. Obwohl die Verbindungen mit chiralen Peptidesterliganden als Gemisch aus zwei Diastereomeren vorliegen, enthalten die ¹H-NMR-Spektren (in CD₃OD bei Raumtemperatur) nur einen Signalsatz. Dies weist auf eine rasche Inversion am Metallatom hin. Mit Dianionen von Tripeptidestern wurden N,N',N''-Chelate isoliert (**75, 76**). Einer Röntgenstrukturanalyse zufolge bedingt dieser Koordinationstyp eine ungewöhnliche Pyramidalisierung des „Brückenkopf“-Amid-N-Atoms.

Bei der Koordination von Diaminocarbonsäuren (z. B. Lysin) an Cu²⁺ entstehen N,O-Chelate mit freier Aminogruppe. Durch Umsetzung mit Elektrophilen und nachfolgende Demetallierung ist die selektive Funktionalisierung dieser Gruppe möglich.^[49] Nach diesem Reaktionsschema gelingt auch die Synthese von Terephthalamid-verbrückten α,γ-, α,δ- und α,ε-Diaminocarbonsäuren.^[49b] Durch Umsetzung dieser verbrückten Aminosäuren mit chlorverbrückten Halbsandwichkomplexen entstehen – in Analogie zu **49–52** – die Verbindungen **77–80** als Gemisch zweier Diastereomere.^[50]

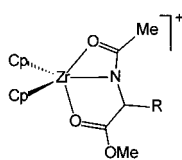
Bis(cyclopentadienyl)-Komplexe der frühen Übergangsmetalle, vor allem Titanocendichlorid, sind wegen ihrer cytostatischen Aktivität von besonderem Interesse. Als Modellverbindungen für die Wechselwirkungen mit biologisch relevanten Liganden wurden die Ti^{IV}-Komplexe **81** synthetisiert und charakterisiert.^[51] Im Kristall wurde eine η¹-Koor-



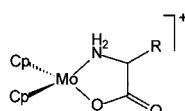
| | ML _m | n |
|----|---|-------|
| 77 | [Cp*RhCl] | 2 - 4 |
| 78 | [Cp*IrCl] | 2 - 4 |
| 79 | [(C ₆ Me ₆)RuCl] | 2 - 4 |
| 80 | [(Cymol)RuCl] | 2 - 4 |



81



82



83

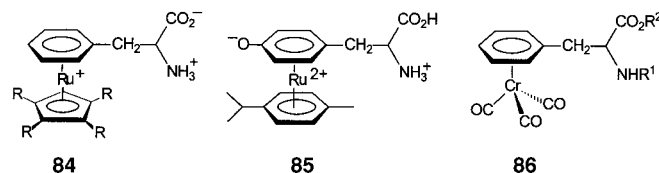
dination der Carboxylatgruppe mit freien, protonierten Aminogruppen nachgewiesen. In-vivo-Versuche haben ergeben, daß die α -Aminocarboxylatkomplexe **81** ebenfalls Antitumoraktivität aufweisen.^[52] Im Gegensatz zu [Cp₂TiCl₂] kann für [Cp₂NbCl₂] in wäßriger Lösung keine nennenswerte Wechselwirkung mit Aminosäuren festgestellt werden.^[53] Zu **81** analoge Komplexe der Formel [Cp₂Ti(O₂CCHR¹NH-COR²)₂] können durch Umsetzung von Titanocendichlorid mit *N*-Acyl- α -Aminosäuren erhalten werden.^[35a, 54] Diese Komplexe können als Acylierungsreagentien verwendet werden (siehe Abschnitt 4).^[54a] Die Koordination von C,N-geschützten α -Aminosäuren und Peptiden an {ZrCp₂}-Fragmente gelingt durch die Reaktion von [Cp₂ZrMe(thf)]⁺ mit OCNCHR¹COR² (**82**).^[55] Kationische Verbindungen der Formel [Cp₂Mo(NH₂CHRCO₂)]X **83** (X = Cl, PF₆) wurden schon frühzeitig aus [Cp₂MoCl₂] synthetisiert.^[56]

2.4. α -Aminosäuren und Peptide mit metallorganischen Seitenketten

Der Austausch von α -Aminosäuren gegen synthetische, nichtcodierte Analoga ist eine wirkungsvolle Methode, um die physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften von Peptiden gezielt zu beeinflussen. Die Koordination von metallorganischen Komplexfragmenten an α -Aminosäureseitenketten ist dabei in zweifacher Hinsicht von Interesse: Zum einen bieten die speziellen Eigenschaften dieser α -Aminosäuren (vergleichsweise hydrophob, zum Teil aromatischer Charakter, unkonventionelle Form) eine Möglichkeit, die stereochemischen und elektronischen Voraussetzungen für spezifische Substrat-Rezeptor-Wechselwirkungen zu prüfen, zum anderen erlauben die spektroskopischen Eigenschaften der Komplexfragmente eine Verwendung als Biomarker (siehe Abschnitt 5). α -Aminosäuren mit metallorganischen Seitenketten sind aber nicht nur unter analytischen, sondern auch unter präparativen Gesichtspunkten interessant, da weitergehende Funktionalisierungen möglich sind (siehe Abschnitt 3).

Das π -Elektronensystem aromatischer α -Aminosäureseitenketten ist ein naheliegender Angriffspunkt für die Einführung von Übergangsmetallkomplexfragmenten. Ausge-

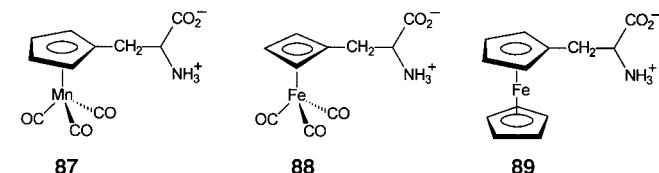
hend von [(η^5 -C₅R₅)Ru(CH₃CN)₃]⁺ oder [(η^5 -C₅R₅)RuCl₂]₂ (R = Me, H) ist die Herstellung von [(η^5 -C₅R₅)Ru(η^6 -Aren)]-Sandwichkomplexen mit Phenylalanin- (**84**), Tryptophan- und Tyrosinderivaten möglich.^[40c, 57] Anstelle von [(η^5 -C₅R₅)Ru] kann auch [(η^6 -*p*-Cymol)Ru] eingeführt werden (**85**).^[58] Ähnliche Tricarbonylchromkomplexe sind erstmals durch



84

85

86



87

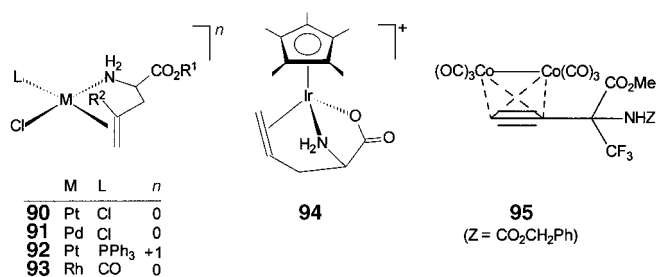
88

89

Umsetzung mit [Cr(CO)₆] erhalten worden (**86**).^[59] Carbonylkomplexe der Elemente Fe und Mn sind durch metallvermittelte Synthese (und Stabilisierung) der nichtnatürlichen Aminosäuren Cyclopentadienyl- und Cyclobutadienylalanin zugänglich (**87**, **88**).^[60] Über die Synthese der Ferrocenhaltigen α -Aminosäuren D,L- β -Ferrocenylalanin **89** und D,L-*p*-Ferrocenylphenylalanin wurde bereits 1957 von Schlögl berichtet.^[61] Später wurden alternative Synthesewege vorgestellt,^[62] unter anderem auch für Ferrocenylbis(alanin).^[63] Optisch aktives **89** konnte durch enantioselektive Hydrierung von Dehydro-*N*-Acylaminosäuren mit Rh-Phosphan-Katalysatoren^[64] und durch enzymatische Racematspaltung^[65] erhalten werden.

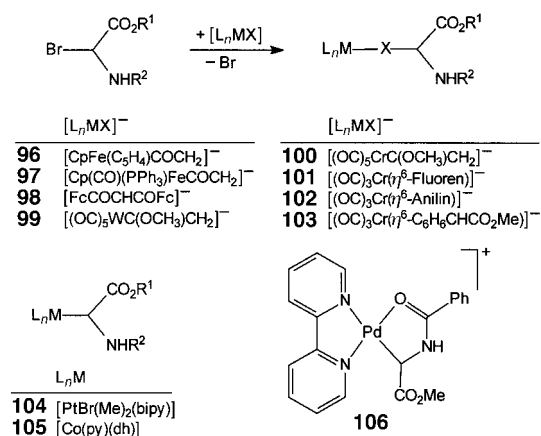
Entscheidend für die Verwendung von metallorganischen Aminosäuren bei biochemischen Untersuchungen ist die Möglichkeit, diese Verbindungen in Peptide einzubauen. Ausgehend von einem {Cp*Ru}-Komplex des Typs **84** wurden nach der Carbodiimid-Methode Dipeptide synthetisiert.^[57a] Die Hydrolyseempfindlichkeit von {Cp*Ru}-Sandwichkomplexen schränkt jedoch einen weitergehenden Einsatz ein. Als besonders stabil haben sich hingegen Cymantrenyl- und Ferrocenylalanin erwiesen. Mit diesen Verbindungen sind sogar Festphasen-Peptidsynthesen möglich (Abspaltung des Peptids vom Harz mit HF!).^[66] Dies wurde genutzt, um metallorganische Derivate einer Reihe biologisch aktiver Peptide (z.B. Enkephaline) zu synthetisieren.^[66b-e] Bemerkenswert vielseitig sind die Cymantrenylverbindungen: Durch photochemische Substitutionsreaktionen ist ein Austausch von CO gegen Phosphane möglich.^[66a, b] Dadurch kann die Größe und der hydrophobe Charakter dieser Aminosäure – auch am Peptid – gezielt variiert werden.

Bei Verwendung von synthetischen Aminosäuren wie C-Allyl- oder C-Alkylglycin ist ebenfalls eine π -Koordination an metallorganische Fragmente möglich. Ausgehend von chlorverbrückten Komplexen der Elemente Ir, Pd und Pt sind durch Umsetzung mit C-Allylglycin oder C-Allylglycineestern die Chelatkomplexe **90**–**94** zugänglich.^[67] In Analogie zu Allylaminen reagiert das koordinierte Olefin bei der kationischen Verbindung **92** mit C-Nucleophilen unter C-C-



Kupplung.^[67a] Dabei entstehen γ -metallierte Aminosäureester. Demetallierung ist hier möglich. Eine interessante Folgechemie gibt es auch beim Rh-Komplex **93**: Bei der Umsetzung mit HCl und P(OMe)₃ entstehen durch Hydro-metallierung und Insertion von CO *N*-Acylkomplexe. Nach Abspaltung des Liganden werden γ -Lactame erhalten.^[68] *C*-Vinylglycinat lässt sich als N,O-Chelat am {Cp*(Cl)M}-Fragment (M = Rh, Ir) stabilisieren.^[67a] Durch Umsetzung der Alkyltrifluormethylaminosäure ZNHC(CF₃)(C≡CH)CO₂Me (Z = CO₂CH₂Ph) mit [Co₂(CO)₈] gelang die Synthese des Metalltetrahedrans **95**.^[69] Dieses reagiert mit Norbornen in einer [2+2+1]-Cycloaddition zu einem Cyclopentenon-substituierten α -Trifluormethylaminosäurederivat.

α -Bromglycinderivate („elektrophile Glycinäquivalente“) sind wertvolle Synthesebausteine für die Synthese von α -Aminosäuren mit modifizierten Seitenketten. Durch Umsetzung mit einer Base entstehen Acylimine. Diese werden nicht isoliert, sondern in situ mit Nucleophilen wie Aminen, Thiolen, Silylenolethern, Lipshutz-Cupraten oder Grignard-Verbindungen umgesetzt.^[70] In analoger Weise gelingt die Einführung von Übergangsmetallkomplexfragmenten durch Reaktion von α -Bromhippursäuremethylester mit metallorganischen C- und N-Nucleophilen (Schema 3).^[71] Als Nucleophile wurden unter anderem Enolate von Acetylferrocen



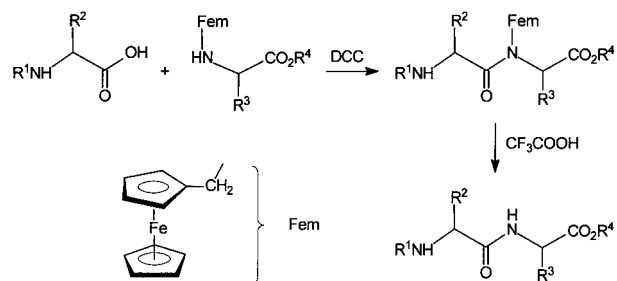
Schema 3. Synthese von α -Aminosäuren mit metallorganischen Seitenketten durch Umsetzung von elektrophilen Glycinäquivalenten mit nucleophilen Übergangsmetallkomplexen.

(**96**), [CpFe(CO)(PPh₃)(COCH₃)] (**97**) und einem Ferrocenyl-haltigen Acetylacetonatderivat (**98**) sowie Anionen von Fischer-Carbenkomplexen (**99**, **100**) und Tricarbonylchrom-Aren-Komplexen (**101**, **102**) eingesetzt. Ähnliche Chromkomplexe wurden schon früher ausgehend von chlorierten Glycin-

(**103**) oder iodierten Alaninderivaten erhalten.^[72] Der nucleophile Angriff kann auch direkt durch das Metallatom erfolgen: Bei der Umsetzung von α -Bromhippursäuremethylester mit [PtMe₂(bipy)] oder mit [Co(py)(dh)][−] entstehen die Komplexe **104** und **105**,^[73] die zu den ersten α -übergangsmetallierten Aminosäurederivaten gehören (bipy = 2,2'-Bipyridin, py = Pyridin, dh = Dimethylglyoxim). Der kationische C,O-Chelatkomplex **106** kann durch Umsetzung von [Pd(dba)₂] mit α -Bromhippursäuremethylester in Gegenwart von bipy und nachfolgende Halogenidabstraktion mit Silbersalzen erhalten werden (dba = Dibenzylidenacetone).^[73b] Die oxidative Addition eines N-geschützten Asparaginsäureanhydrids an einen Ni⁰-Komplex liefert einen chiralen, β -metallierten Metallacyclus, der mit Alkylhalogeniden zu α -Aminosäuren umgesetzt werden kann.^[73c]

2.5. α -Aminosäuren und Peptide mit metallorganischen Schutzgruppen

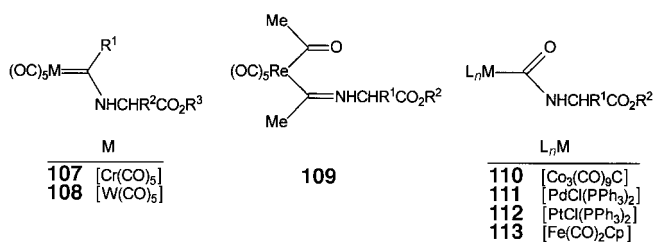
Die gezielte Beeinflussung der Löslichkeit und der Sekundärstruktur von Peptiden ist von großem präparativem Nutzen. Der chromophore und lipophile Ferrocenylmethyl-(Fem)-Rest^[74] ermöglicht die einfache und reversible Maskierung von Peptidbindungen.^[75] Die racemisierungsfreie Einführung der Fem-Gruppe gelingt durch katalytische reduktive Alkylierung von α -Aminosäuren oder α -Aminosäureestern mit Ferrocencarbaldehyd und Wasserstoff. Kupplungsreaktionen mit *N*-Fem-Aminosäurederivaten sind nach der Carbodiimid-Methode möglich (Schema 4). Neben ihrem stark



Schema 4. Reversible Maskierung von Peptidbindungen mit dem lipophilen und farbigen Ferrocenylmethyl(Fem)-Rest. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid.

lipophilen Charakter haben Fem-maskierte Peptide noch einen weiteren Vorteil: Sie sind farbig (gelb), und dies erleichtert die chromatographische Reinigung. Anstelle des Ferrocenylmethylrestes lässt sich auch unter milden Bedingungen die {(η -⁴-RC₆H₆)Fe(CO)₃}-Gruppe einführen (siehe Abschnitt 5).^[76] Nach den Umsetzungen kann der Komplex durch Abspaltung mit Trifluoressigsäure nahezu quantitativ zurückerhalten werden.

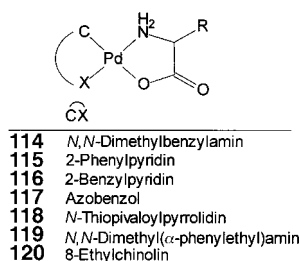
Mehrere Carbonylkomplexe wurden als Aminoschutzgruppen für Peptidsynthesen vorgeschlagen. Dazu gehören z. B. die Aminocarbenkomplexe **107** und **108**, die durch Aminolyse von [(OC)₃M=CR(OCH₃)] (M = Cr, W) mit α -Aminosäureestern entstehen.^[77] Eine weitere metallorganische Amino-



schutzgruppe basiert auf Carbonylrheniumkomplexen: Hierbei werden α -Aminosäureester mit Re-Acetylacetonat-Komplexen kondensiert.^[78] Es entstehen Rhena- β -Ketoimin-derivate **109** als Gemische zweier Isomere. Die Funktionalisierung von α -Aminosäureestern oder Peptidestern mit einem Cobaltcarbonylcluster gelingt durch Umsetzung mit $[(\text{OC})_9\text{Co}_3\text{CCO}]\text{PF}_6$ **110**.^[79] Ähnliche Carbamoylkomplexe entstehen durch Reaktion von $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{MCl}_2]$ ($\text{M} = \text{Pd}, \text{Pt}$) mit CO in Gegenwart von α -Aminosäureestern (**111**, **112**)^[80] oder durch Reaktion von $[\text{CpFe}(\text{CO})_3]\text{CF}_3\text{SO}_3$ mit α -Aminosäureestern (**113**).^[81a] Ebenso lassen sich α -Aminosäureester an koordinierte Olefine addieren.^[81b]

2.6. Weitere Verbindungen

Cyclopalladierte chlorverbrückte Komplexe des Typs $[(\text{C}^-\text{N})\text{Pd}(\mu\text{-Cl})_2]$ (auch planar-chirale Ferrocenderivate) sowie die entsprechenden Acetylacetonatderivate haben sich als geeignete Ausgangsverbindungen für die Synthese von quadratisch-planaren α -Aminocarboxylatkomplexen erwiesen (**114–120**).^[21b, 32a, 35, 82] Im allgemeinen steht bei diesen Verbindungen die Carboxylatgruppe *trans* zum metallierten C-Atom. Besondere Aufmerksamkeit verdienen Komplexe

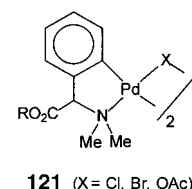


mit chiralen cyclometallierten Liganden (**118–120**).^[83a, d] Bei der Reaktion mit α -Aminosäuren entstehen diastereomere Verbindungen. Durch Integration der ^1H -NMR-Signale dieser Verbindungen kann die Enantiomerenreinheit der verwendeten α -Aminosäure bestimmt werden.^[84]

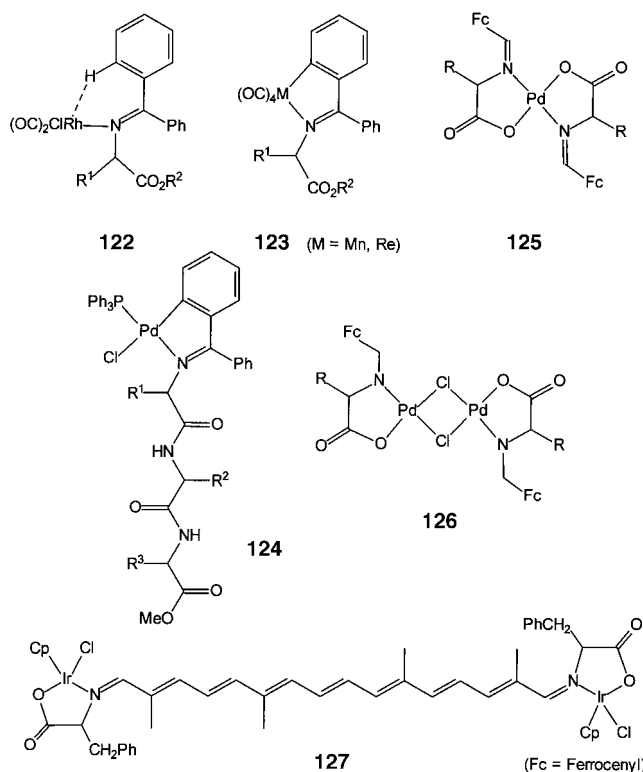
Werden racemische cyclometallierte Liganden eingesetzt (**120**), so können über eine Diastereomerenentrennung optisch aktive Liganden erhalten werden.^[83a, d]

Die orthometallierten Goldkomplexe $[\text{AuCl}_2(\text{dmmba} - \text{H})]$ und $[\text{Au}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{dmmba} - \text{H})]$ ($\text{dmmba} = N,N'$ -Dimethylbenzylamin) haben sich als antitumoraktive und antibakterielle Verbindungen erwiesen. Als Modell für die Wechselwirkung dieser Komplexe mit schwefelhaltigen α -Aminosäuren und Peptiden wurde die Reaktion mit L-Cystein und Glutathion untersucht; dabei wurden quadratisch-planare N,S-Chelate erhalten.^[85] Oktaedrische, stark fluoreszierende Ir^{III} -N,O-Chelate konnten ausgehend von dem chlorverbrückten Komplex $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\mu\text{-Cl})_2]$ ($\text{ppy} = 2\text{-Phenylpyridin}$) synthetisiert werden,^[82a] und die Cyclometallierung einer Aminosäureschutzgruppe wurde bei einem mehrkernigen Pd-Komplex

beschrieben.^[86] Komplexe, bei denen die α -Aminosäure selbst als cyclometallierter Ligand auftritt, sind vergleichsweise selten: Mit ungeschützten α -Aminocarboxylaten bilden sich bevorzugt N,O-Chelate. Bei der Reaktion von *N,N'*-Dimethylphenylglycinester mit Pd^{II} -Salzen lassen sich allerdings zweikernige C,N-Chelate (**121**) isolieren.^[87] Ein ähnlicher Pt^{II} -Komplex mit einem orthometallierten Phenylalaninliganden entsteht beim Erhitzen einer wässrigen Lösung von *trans*- $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{PheOH})_2\text{Cl}_2]$.^[88]

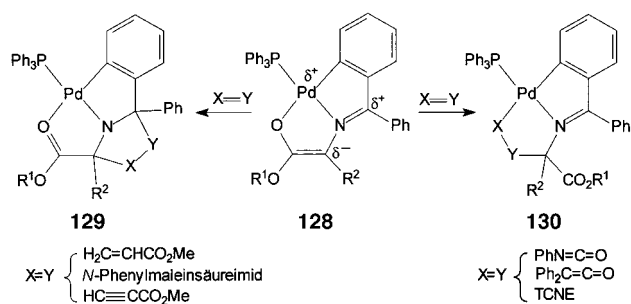


Bei der Kondensation von Benzophenon mit α -Aminosäureestern entstehen Schiff-Basen (O'Donnell-Reagentien^[89]). Diese Verbindungen weisen ein aktiviertes α -C-Atom auf und sind aus diesem Grund für die Synthese von nichtbiogenen Aminosäuren von Interesse (siehe Abschnitt 3).^[89, 90] In metallorganischen Komplexen können diese Liganden als einzähnige σ -N-Donoren (**122**),^[91] als zweizähnige C,N-Donoren (**123**, **124**)^[92] oder N,O-Donoren (**125**)^[93] sowie als



dreizähnige C,N,O-Donoren (**128**) auftreten.^[81, 92b, 94] Durch Reduktion der Schiff-Basen können *N*-Alkyl- α -Aminosäuren erhalten werden. Auf diesem Weg ist auch die Synthese von *N*-Ferrocenylmethyl- α -Aminosäuren möglich (siehe auch Schema 4). Diese setzen sich mit $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ zu den chlorverbrückten Komplexen **126** um.^[93] Das komplexchemische Verhalten von Schiff-Basen ungeschützter α -Aminosäuren gleicht dem von freien Aminosäuren, d.h., im allgemeinen entstehen N,O-Chelate.^[93] Ausgehend von konjugierten Diimininen wurden auch zweikernige, über einen starren Spacer verbrückte Komplexe synthetisiert (z. B. **127**).^[95]

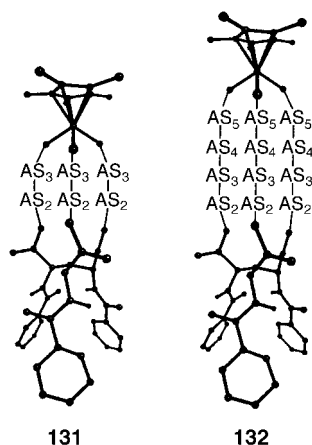
Bemerkenswert ist die Reaktivität von Enolat-Phosphan-Komplexen des Typs **128** (Schema 5): Als ambidente Dipole reagieren sie mit Dipolarophilen entweder unter Knüpfung



Schema 5. Cycloadditionen von Pd-Komplexen mit orthometallierten α -Aminosäure-Schiff-Base-Liganden. TCNE = Tetracyanethylen.

zweier C-C-Bindungen (**129**) oder unter Bildung von Metallheterocyclen (**130**).^[81, 92b, 94] Zu **128** analoge Enolatkomplexe mit Diphenylmethyl-Schiff-Base-Liganden aus Dipeptiden lassen sich an koordinierte, ungesättigte Kohlenwasserstoffe von kationischen Komplexen addieren.^[96]

Die Synthese von Peptiden mit definierten Metallbindungsstellen ist ein erster Schritt auf dem Weg zu künstlichen Metalloproteinen. Die hierfür erforderliche Präorganisation kann über hydrophobe und/oder elektrostatische Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrückenbindungen erfolgen und wird oft durch Templateffekte unterstützt. Ein eindrucksvolles Beispiel sind die kürzlich publizierten C_3 -symmetrischen Peptidbündel von Steglich et al.^[97] Als Templat dient hier ein über ein Stickstoffatom verknüpftes Triglycinderivat. Das komplexchemische Verhalten dieser Liganden wurde erstmals durch Umsetzungen mit $[\text{Cp}^*\text{TiCl}_3]$ untersucht.



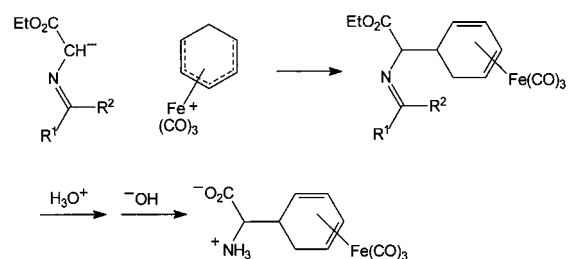
Dabei entstehen makrobicyclische, ebenfalls C_3 -symmetrische Komplexe mit einer Ringgröße von bis zu 32 Atomen (**131**, **132**).^[98] Im Hinblick auf eine mögliche Stabilisierung von Peptid-Sekundärstrukturen wurden auch Ferrocenyl-derivate untersucht.^[99] Das Interesse konzentriert sich hier auf β -Faltblatt-Strukturen, da der Ring-Ring-Abstand bei Ferrocen ungefähr dem N,O-Abstand zwischen zwei Peptidketten entspricht. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, daß Ferrocenylbrücken, unterstützt durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen, zwei α -Aminosäureester in einer definierten Konformation fixieren können.^[99, 100]

3. Synthese von α -Aminosäuren

Es gibt wenige Substanzklassen, für die so viele unterschiedliche Synthesestrategien entwickelt worden sind wie für

α -Aminosäuren und deren Derivate. Ein Großteil dieser oft stereoselektiven Synthesen basiert auf traditionellen organischen Reaktionen, doch gibt es eine Reihe von interessanten Methoden, die auf metallorganischen Transformationen beruhen. Konzeptionell lassen sich hier zwei Ansätze unterscheiden: Zum einen können Aminosäureseitenketten durch Reaktionen mit Übergangsmetallkomplexen eingeführt oder modifiziert werden, zum anderen kann aber auch das α -Aminosäuregrundgerüst durch metallorganische Reaktionen aufgebaut werden. Ein Aufsatz zu diesem Thema erschien 1995;^[101] an dieser Stelle werden lediglich die wichtigsten Methoden kurz zusammengefaßt, und es wird auf einige neuere Arbeiten hingewiesen.

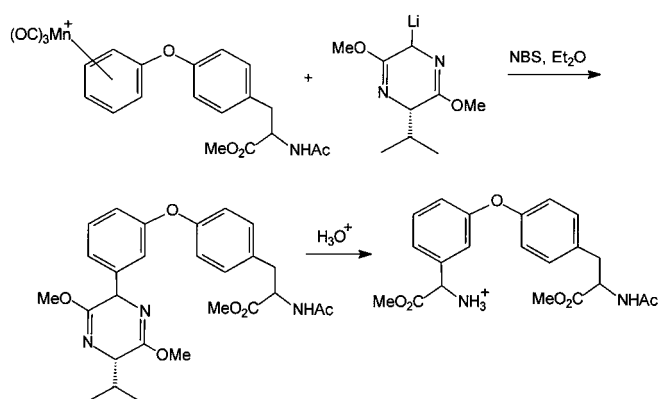
Die Addition von nucleophilen Glycin- oder Alaninsynthesebausteinen an Komplexe mit π -koordinierten, ungesättigten Kohlenwasserstoffen ist eine vielseitige Methode zur Synthese von α -Aminosäurederivaten mit ungewöhnlichen, auch metallhaltigen Seitenketten. Als Elektrophile wurden kationische Carbonylisen- (Schema 6),^[102a-c] -mangan-,^[103] -chrom-^[102d] und -rheniumkomplexe^[102d] sowie Allylpalla-



Schema 6. Synthese von α -Aminosäuren mit Cyclohexadienylseitenketten durch Umsetzung von nucleophilen Glycinäquivalenten mit kationischen Carbonylisenkomplexen.

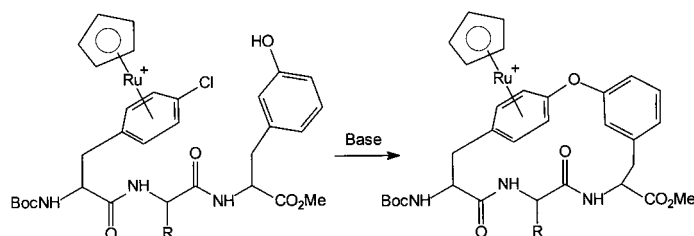
diumkomplexe^[102e] verwendet. Diese Methode kann als Umpolungsvariante der in Schema 3 (Abschnitt 2.4) vorgestellten Reaktion betrachtet werden. Mit dem nucleophilen Alaninsynthesebaustein $\text{IZnCH}_2\text{CH}(\text{NH}\text{Boc})\text{CO}_2\text{Bn}$ sind direkte Umsetzungen mit organischen Elektrophilen möglich (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl). Dieses Organozinkreagens kann in wenigen Schritten aus Serin erhalten werden und reagiert in Gegenwart von Cu- oder Pd-Verbindungen mit zahlreichen Elektrophilen wie Alkenyl-, Alkynyl- und Allylhalogeniden oder Säurechloriden.^[104]

Nucleophile Substitutionen mit halogenierten Arenen können durch η^6 -Komplexierung stark erleichtert werden. Auf diesem Weg wurde α -Arylglycin durch C_α - C_{Aryl} -Kupplung von Tricarbonylchromkomplexen mit anionischen Glycinäquivalenten erhalten.^[105b-f] Aus $[(\text{C}_6\text{H}_5\text{F})\text{FeCp}]^+$ und α -Aminosäureestern sind eisenhaltige *N*-Acylaminosäuren zugänglich.^[105a] Besonders interessant ist die Aktivierung von Chlorarenen durch das $\{\text{Mn}(\text{CO})_3\}$ -Fragment. Bei diesen Komplexen sind nucleophile Substitutionen mit Arylalkoholaten möglich.^[106] Die dabei entstehenden Diaryletherkomplexe können durch Umsetzung mit Schöllkopfs chiralen Glycinenolaten in die entsprechenden α -Arylglycinderivate überführt werden (Schema 7).^[106a, b] Diarylether-verbrückte Aminosäuren dieses Typs sind als Bausteine von Glycoprotein-Antibiotika wie etwa Vancomycin von hohem präparativem Wert.



Schema 7. Synthese von Diarylether-verbrückten Phenylglycinderivaten durch Aktivierung mit $\{\text{Mn}(\text{CO})_5\}^+$ -Fragmenten. NBS = *N*-Bromsuccinimid.

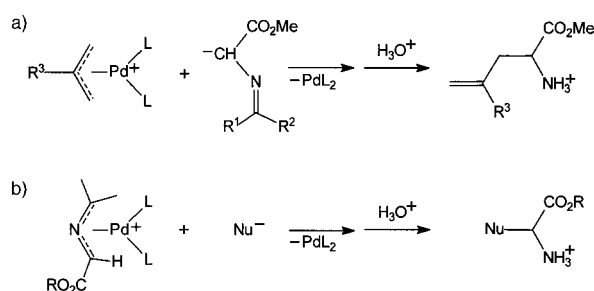
Die Knüpfung von Aryletherbindungen ist auch durch Aktivierung mit $\{\text{CpFe}\}$ - und $\{\text{CpRu}\}$ -Fragmenten möglich.^[107] Als Reagens der Wahl haben sich dabei die Ru-Komplexe erwiesen (Schema 8). Die Einführung des Frag-



Schema 8. Synthese von cyclischen Diarylethern ausgehend von halogenierten $\{\text{CpRu}\}$ -Sandwichkomplexen.

ments und die Kupplung gelingen unter sehr milden Bedingungen. Zudem sind mehrfache Substitutionen möglich. $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -Reaktionen dieser Art wurden bei formalen Totalsynthesen der Protease-Inhibitoren K13 und OF4949III^[108] sowie bei der Synthese von Modellverbindungen für die Antibiotika Teicoplanin,^[109] Ristocetin^[110] und Vancomycin^[111] genutzt.

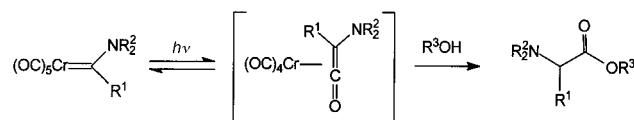
Eine katalytische Version des in Schema 6 gezeigten Reaktionstyps ist die Pd^0 -katalysierte Alkylierung von Schiff-Basen der Formel $\text{R}_3\text{C}=\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{R}^2$ mit Allylestern, Allylhalogeniden oder Allylcarbonaten.^[112] Die C-C-Kupplung erfolgt durch den nucleophilen Angriff der deprotonierten Schiff-Base an einen η^3 -Allyl-Pd-Komplex. Die gebildeten Iminoester können durch saure Hydrolyse in die entsprechenden α -Aminosäureester überführt werden (Schema 9a). Bei Verwendung von optisch aktiven Schiff-Basen und/oder Phosphanen sind auch enantioselective Alkylierungen möglich.^[113] Eine Variante dieser Reaktion erlaubt die Synthese von α -Aminosäureestern mit 1,3-Dienyl- oder Styryl-haltigen Seitenketten: Hier werden zunächst Allene mit Aryl- oder Vinyl-Halogeniden gekuppelt und dann mit nucleophilen Glycinäquivalenten umgesetzt.^[114] η^3 -Allyl-Pd-Komplexe können aber auch selbst als α -Aminosäuresynthesebaustein fungieren: Bei der Umsetzung von acetylierten Schiff-Basen mit Pd^0 -Phosphan-Komplexen entstehen intermediär Aza-



Schema 9. Synthese von α -Aminosäuren durch a) Reaktion von kationischen Allyl-Pd-Komplexen mit nucleophilen Glycinäquivalenten oder durch b) Reaktion von Aza-Allyl-Pd-Komplexen mit C-Nucleophilen.

Allyl-Pd-Komplexe. Diese reagieren mit C-Nucleophilen zu den entsprechenden α -Aminosäurederivaten (Schema 9b).^[115]

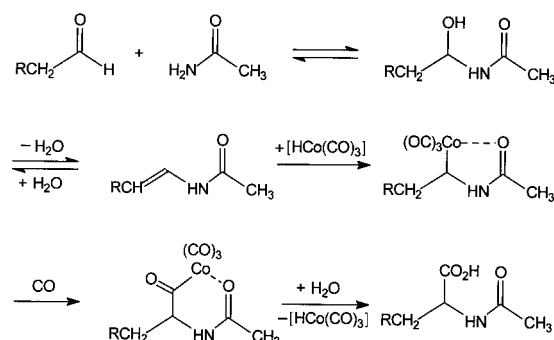
Eine besonders vielseitige Methode zur Herstellung von α -Aminosäuren (und Peptiden, siehe Abschnitt 4) wurde von der Arbeitsgruppe um Hegedus^[116] entwickelt: Die photochemische Aktivierung von Aminocarben-Cr-Komplexen führt zu CO-Insertionsprodukten, die sich ähnlich wie Ketene verhalten; ihre Umsetzung mit Alkoholen liefert α -Aminosäureester (Schema 10). Bei Verwendung von chiralen Auxiliaren sind stereoselektive Reaktionen mit hohen optischen



Schema 10. Synthese von α -Aminosäureestern durch photochemisch induzierte Reaktion von Aminocarbenkomplexen mit Alkoholen.

Ausbeuten möglich, wobei optisch aktive Oxazolidine besonders geeignet sind. Ausgehend von Aminocarben-Cr-Komplexen gelingt auch die Synthese von C-(Alkylidenamino)ketiminen, deren Hydrolyse zu α -Aminosäureamiden führt.^[117]

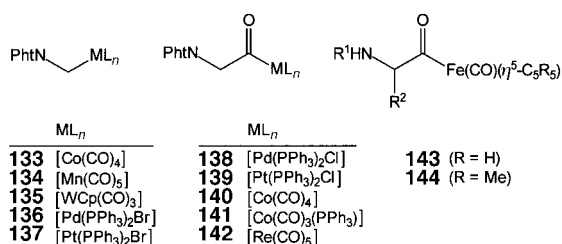
1971 berichteten Wakamatsu et al. über die Cobaltcarbonyl-katalysierte Amidocarbonylierung von Aldehyden unter den Bedingungen der Oxosynthese (H_2 , CO, $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ als Katalysator).^[118] Diese später als Wakamatsu-Reaktion bezeichnete Umsetzung führt zu *N*-Acyl- α -Aminosäuren (Schema 11).^[119] Der Amidocarbonylierung können andere katalytische Reaktionen vorangestellt werden. Anstelle des Alde-



Schema 11. Postulierter Mechanismus für die Cobalt-katalysierte Amidocarbonylierung von Aldehyden.

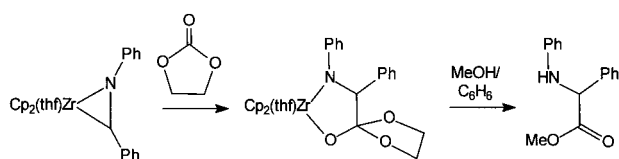
hyds können auch Oxirane, Allyl- und Homoallylalkohole verwendet werden.^[120] Diese Substrate lagern Cobalt-katalysiert zu den entsprechenden Aldehyden um. Da die Bedingungen der Amidocarbonylierung mit denen der Hydroformylierung übereinstimmen, können auch Olefine^[121] oder Benzylchlorid^[122] verwendet werden. Bei einer neueren Variante der Amidocarbonylierung werden Pd-Katalysatoren in Kombination mit ionischen Halogenidkomplexen eingesetzt.^[123] Dieses Verfahren kann unter vergleichsweise milden Bedingungen durchgeführt werden, erfordert keinen Wasserstoff und zeichnet sich durch eine hohe Effizienz aus. Eine weitere Pd-katalysierte Reaktion, die homogenkatalytische Hydrocarboxylierung von *N*-Alkenylamiden, ermöglicht einen Zugang zu *N*-geschützten α -Aminosäureestern.^[124]

Als Zwischenstufen der Amidocarbonylierung sind Aminomethyl- und Aminoacetylkomplexe anzunehmen (Schema 11); Verbindungen dieses Typs konnten isoliert und charakterisiert werden. Durch Umsetzung von *N*-Phthaloylmethylchlorid sowie *N*-Phthaloylglycylchlorid mit Carbonylmetallaten wurden die Komplexe **133–135** und **140–141** erhalten,^[125] durch oxidative Addition an Pd⁰- und Pt⁰-Verbindungen die Komplexe **136–139**.^[126] Die Acetyl-Verbindung **140** liefert – im Einklang mit dem postulierten



Mechanismus – mit Wasser Phthaloylglycin, mit α -Aminosäureestern Dipeptide.^[125b] Bei der Reaktion des gemischten Anhydrids von *N*-geschützten α -Aminosäuren oder Dipeptiden mit [CpFe(CO)₂][–] (Fp[–]) oder [Cp*Fe(CO)₂][–] (Fp*[–]) entstehen die Acetylisenkomplexe **143** und **144**.^[127] Die vergleichsweise stabilen Verbindungen **144** können nach Entfernung der *N*-Schutzgruppe mit aktivierten Aminosäuren zu Dipeptiden umgesetzt werden.^[127b] Die oxidative Spaltung von **143** und **144** führt, unter Verlust der Amino- und der Acylgruppe, zu Aldehyden.^[127a]

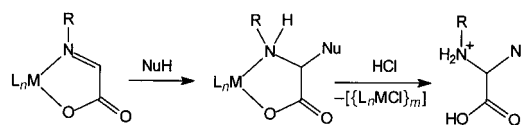
Der Aufbau des α -Aminosäuregrundgerüsts durch Knüpfung einer Bindung zwischen dem α -C-Atom und dem Carboxylat-C-Atom gelingt auch durch Reaktion des CO₂-Synthesebausteins Ethylencarbonat mit Zirkonocen-Imin-Komplexen (Schema 12).^[128] Eine solche Insertion ist auch direkt mit CO₂ möglich, allerdings hat sich hier die Ab-



Schema 12. Aufbau von α -Aminosäuren am Metallzentrum durch Umsetzung von Zirkonocen-Imin-Komplexen mit dem CO₂-Synthesebaustein Ethylencarbonat.

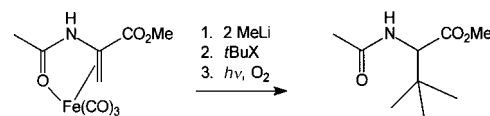
spaltung des Liganden vom Metallkomplexfragment als schwierig erwiesen. Bei Verwendung von verbrückten, optisch aktiven Bis(cyclopentadienyl)-Liganden verläuft die Insertion stereoselektiv mit über 96 % *ee*. Eine ähnliche Reaktion, die Kupplung von Ketaminen mit CO₂, ist in Gegenwart von Ytterbium-Metall möglich.^[129] Dabei entstehen α -Aminocarboxylat-Yb-Komplexe. Die freien Aminosäuren sind daraus durch Abspaltung mit HCl erhältlich.

Die Addition von Nucleophilen an das Imino-C-Atom von α -Iminocarbonsäurederivaten ist eine häufig genutzte Methode zur Herstellung von α -Aminosäuren. Elektronenziehende Substituenten unterstützen dabei den nucleophilen Angriff. Alternativ kann die Iminogruppe auch durch Koordination an Übergangsmetallzentren aktiviert werden. Hierzu wurden vielfach auch metallorganische Komplexe verwendet.^[130] Die Synthese dieser Verbindungen erfolgt im allgemeinen durch templatgesteuerte Kondensationen von Aminen mit 2-Oxocarboxylaten am Metallzentrum oder durch Eliminierungsreaktionen. Umsetzungen mit Nucleophilen führen zu α -Aminocarboxylatkomplexen; der Ligand kann anschließend durch Säurezugabe abgespalten werden (Schema 13). Besondere Aufmerksamkeit verdienen optisch aktive Komplexe, da hier die Möglichkeit von stereoselektiven C-C-Kupplungen gegeben ist. Im Sinne einer Umpolung können α -Iminocarbonsäureester nach Koordination an {Fe(CO)₄} mit Alkylhalogeniden umgesetzt werden.^[131]



Schema 13. Synthese von α -Aminosäuren durch Reaktion von α -Iminocarboxylatkomplexen mit Nucleophilen.

Carbonylisenkomplexe wurden auch bei der Synthese von β,β,β -Trialkyl- α -Aminosäuren verwendet: Durch Umsetzung eines Acetamidoacrylat-{Fe(CO)₃}-Komplexes mit zwei Äquivalenten Methyllithium, einem tertiären Alkylchlorid und nachfolgender oxidativer Aufarbeitung sind die entsprechenden Aminosäurederivate in guten Ausbeuten zugänglich (Schema 14).^[132]



Schema 14. Synthese von α -Aminosäuren mit sterisch anspruchsvollen Seitenketten unter Verwendung von Acetamidoacrylat-{Fe(CO)₃}-Komplexen.

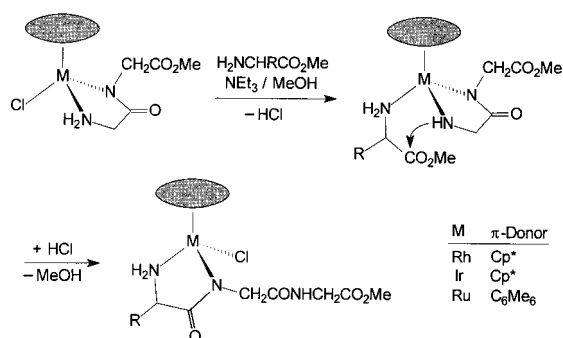
Schließlich sei noch kurz auf einige weitere Reaktionen hingewiesen, bei denen metallorganische Komplexe lediglich als reaktive Zwischenstufe auftreten. Eine der am besten untersuchten Methoden zur asymmetrischen Synthese von α -Aminosäuren ist die Hydrierung von prochiralen Dehydroaminosäurederivaten. Mit optisch aktiven Diphosphan-Rh- und -Ru-Komplexen sind stereoselektive Reaktionen mit sehr guten optischen Ausbeuten möglich (bis zu 100 % *ee*).^[133] Als

Zwischenstufen treten hier α -metallierte Aminosäurederivate auf (siehe auch Verbindungen **15**, **105**, **106**).^[133] Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen wurden auch zur Funktionalisierung von Aminosäureseitenketten genutzt. Bei Verwendung von α -Aminosäuren mit stannylierten oder halogenierten Seitenketten ist eine Pd⁰-katalysierte Kreuzkupplung und damit eine gezielte Verlängerung der Seitenkette möglich.^[134] Durch Metathesereaktionen mit Rutheniumcarbenkomplexen können *N*-Allyl-, *C*-Allyl- oder *C*-Vinylalkyl-substituierte Aminosäure- oder Peptidderivate in cyclische, konformativ starre Verbindungen überführt werden.^[135] Darüber hinaus können einfache Homoallylglycinderivate durch Kreuzmetathese modifiziert werden.^[136] Konformativ stabile Phenylalanderivate wurden durch Pd⁰-katalysierte, intramolekulare C-C-Kupplungen erhalten.^[137] Chirale Ferrocenyl-Phosphan-Liganden ermöglichen stereoselektive Synthesen von β -Hydroxy- α -Aminosäuren durch Au^I- oder Ag^I-katalysierte Aldolreaktionen von α -Isocyanmethylestern mit Aldehyden.^[138] Verwendet man als Aldehyd planar-chirale Tricarboxylchrom-Benzaldehyd-Komplexe, so entstehen – auch ohne Zusatz eines weiteren chiralen Auxiliars – metallorganische Oxazoline mit hoher Diastereoselektivität. Diese können ebenfalls in β -Hydroxy- α -Aminosäuren überführt werden.^[139]

4. Synthese von Peptiden

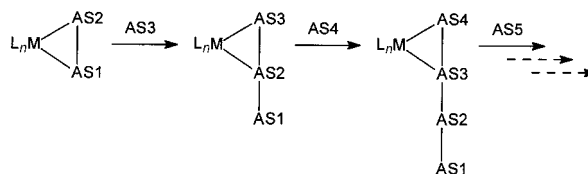
Über die gezielte Synthese von Peptiden in der Koordinationssphäre von Übergangsmetallen wurde erstmals 1967 berichtet.^[140] Dieser in der Folgezeit eingehend untersuchte Reaktionstyp hat als Synthesemethode nur untergeordnete Bedeutung erlangt, wird jedoch als möglicher Mechanismus für die Entstehung von Peptiden unter präbiotischen Bedingungen diskutiert.^[140e] Metallorganische Komplexe wurden bei der Synthese oder Modifizierung von Peptiden bisher selten genutzt, doch gibt es eine Reihe von bemerkenswerten Reaktionen, die im folgenden vorgestellt werden.

Unter Verwendung von Halbsandwichkomplexen der Elemente Rh, Ir und Ru wurde eine sequenzspezifische Peptidsynthese entwickelt.^[47] Hierbei werden N,N'-koordinierte Peptide durch Reaktion mit α -Aminosäureestern gezielt am N-Terminus verlängert. Die Knüpfung der Peptidbindung erfordert weder Aktivierungsreagentien noch Schutzgruppen; die gebildeten Peptidester können abschließend racemisierungsfrei vom Metallkomplex abgespalten werden. In



Schema 15. Sequenzspezifische Peptidsynthese an chiralen Halbsandwichkomplexen der Elemente Rh, Ir und Ru.

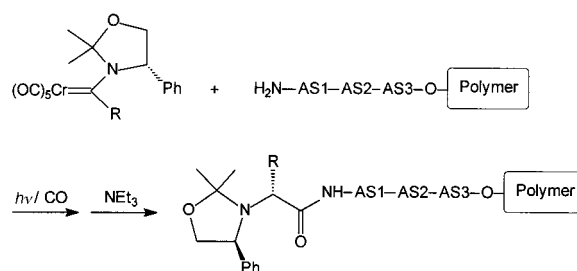
Schema 15 ist der postulierte Reaktionsmechanismus gezeigt. Die templatgesteuerte Kondensation erfolgt durch nucleophilen Angriff eines Aminoanions auf die Carbonylgruppe des η^1 -N-koordinierten Aminosäureesters. Prinzipiell ist nach dem in Schema 15 gezeigten Mechanismus eine beliebige Kettenverlängerung möglich: Bei wiederholter Zugabe von α -Aminosäureestern wird das koordinierte Peptid am N-Terminus sukzessive verlängert. Der Halbsandwichkomplex fungiert dabei lediglich als Katalysator (Schema 16). Über



Schema 16. Metallkatalysierter Aufbau von Peptiden durch sukzessive Reaktion von α -Aminosäureestern mit koordinierten Peptidkomplexen.

eine derartige Reaktionssequenz wurden bereits Peptide mit einer Kettenlänge von bis zu neun Aminosäuren am $\{(p\text{-Cymol})\text{RuCl}\}$ -Fragment hergestellt.^[47d] Vor kurzem wurde über die Ni⁰-katalysierte Polymerisation von α -Aminosäure-*N*-carboxyanhydriden (Leuchs-Anhydriden) berichtet, die zu Block-Copolypeptiden führt.^[141a,b] Die Pd-katalysierte Copolymerisation von Iminen mit CO wurde als ein möglicher Zugang zu Polypeptiden vorgeschlagen.^[141c]

In Abschnitt 3 wurde eine Methode beschrieben, nach der α -Aminosäureester durch photochemisch induzierte Alkoholyse von Aminochromcarbenkomplexen synthetisiert werden können (Schema 10). Wird als Reaktionspartner anstelle des Alkohols ein α -Aminosäureester oder ein Peptid mit ungeschütztem N-Terminus angeboten, so entstehen in guten Ausbeuten Di- oder Oligopeptide (Schema 17).^[116] Dieser

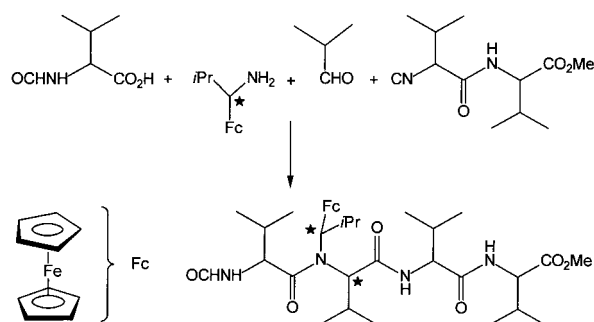


Schema 17. Diastereoselektiver Einbau von synthetischen α -Aminosäuren bei Festphasen-Peptidsynthesen durch Reaktion mit chiralen Aminocarbenkomplexen.

Prozess erlaubt damit den gezielten Einbau von nichtbiogenen oder markierten α -Aminosäuren in Peptide. Eine Reihe von Vorteilen gegenüber alternativen Methoden ist hervorzuheben: Durch Wahl des chiralen Auxiliars kann die Konfiguration der hinzukommenden Aminosäure bestimmt werden. Darüber hinaus verläuft die Kupplung selbst bei sterisch gehinderten Aminosäuren mit guten Ausbeuten und ist mit den Bedingungen der Festphasen-^[142] oder Polyethylenglykol-unterstützten^[143] Peptidsynthese kompatibel.

Carboxylatkomplexe der frühen d⁰-Übergangsmetalle gleichen in ihrer Reaktivität aktivierten Estern; daher ist ihre Verwendung als Acylierungsreagentien möglich. Der Einsatz von metallorganischen [Cp₂Ti]-N-Acylaminocarboxylat-Komplexen bei Peptidsynthesen wurde erstmals 1990 beschrieben.^[54a] Unter recht drastischen Bedingungen (THF, Rückfluß) entstehen bei der Reaktion mit L-Alaninmethyl-ester Dipeptidester in moderaten Ausbeuten. Wesentlich reaktiver sind Carboxylatkomplexe des Typs [Cp*TaCl₃(O₂CCHR¹NHR²)].^[144] Diese reagieren mit α-Aminosäureestern bereits bei tiefen Temperaturen. Die Ausbeute sowie der Grad an Racemisierung bei dieser Kondensation ist denen von Standardsystemen wie DCC/HOBt ähnlich (HOBt = Hydroxybenzotriazol).

In den bisher vorgestellten Arbeiten war das metallorganische Komplexfragment direkt an der Bildung der neuen Peptidbindung beteiligt. Es ist aber auch ein Einsatz als chiraler Hilfsstoff möglich. Ugi et al. beschrieben in einer Reihe von Publikationen die Synthese von Peptiden durch stereoselektive Vierkomponenten-Reaktionen.^[145] Hier werden eine N-geschützte α-Aminosäure, ein chirales Amin, ein Aldehyd und ein α-Isocyanacyl-α-Aminosäurederivat in einer Eintopfreaktion zu einem N-substituierten Tetrapeptid kondensiert (Schema 18). Durch Verwendung von α-Ferrocenylalkylaminen als chirale Auxiliare können diese Ugi-Reaktionen nahezu vollkommen diastereoselektiv durchgeführt werden.



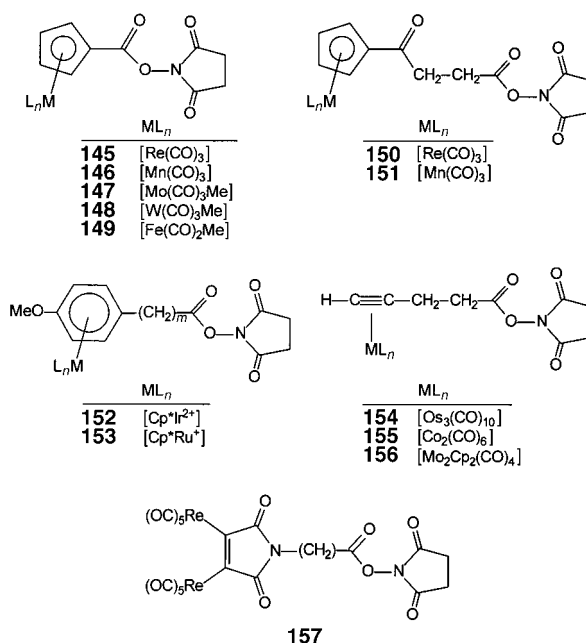
Schema 18. Ferrocenyl-derivate als chirale Auxiliare bei Ugi-Vierkomponentenreaktionen.

5. Verwendung als Markierungsreagentien

Über die Liganden (CO, NO, ungesättigte Kohlenwasserstoffe) sowie durch das Metallatom können metallorganische Komplexe selbst in geringen Mengen selektiv nachgewiesen werden. Dies hat dazu geführt, daß diese Verbindungen in zunehmenden Maße bei biochemischen oder biologischen Untersuchungen als Marker eingesetzt werden. Zu den Anwendungsgebieten gehören Immunoassays, röntgenographische oder elektronenmikroskopische Untersuchungen, die Charakterisierung von aktiven Zentren oder der Einsatz als Radiopharmazeutika. Voraussetzung hierfür sind Komplexe, die unter physiologischen Bedingungen ausreichend stabil sind und die über Linker mit den entsprechenden Biomolekülen kovalent verknüpft werden können. Im folgenden

werden die bisher beschriebenen Verbindungsklassen zusammen mit dem entsprechenden Anwendungsbereich vorgestellt.

Eine der einfachsten Möglichkeiten zur Funktionalisierung von Peptiden und Proteinen ist die Acylierung freier Amino-gruppen (z. B. Lysinseitenketten). Als Acylierungsreagens haben sich Succinimidylester bewährt. Durch Verknüpfung dieser reaktiven Einheit mit Übergangsmetallkomplexen wurde eine Reihe von metallorganischen Markern synthetisiert, darunter die Cyclopentadienylkomplexe **145–151**,^[146] die Sandwichkomplexe **152** und **153**,^[147] die Alkynylcluster **154–156**^[148] und der Re₂-Komplex **157**.^[149] Die Herstellung



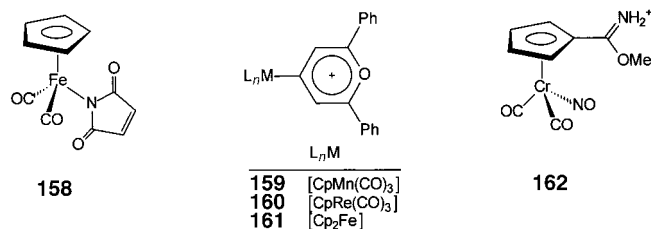
dieser Verbindungen gelingt durch Reaktion der entsprechenden Säuren mit N-Hydroxysuccinimid in Gegenwart von DCC. Eine Abschätzung der Reaktivität ist durch Umsetzung mit α-Aminosäureestern möglich. Die Einführung von metallorganischen Komplexfragmenten in Peptide ist nach Arbeiten von Sheldrick et al.^[58] auch durch Koordination an das π-Gerüst von Aminosäureseitenketten möglich (siehe Abschnitt 2.4).

Infrarotspektren der Carbonylkomplexe **145–151** und **157** enthalten extrem intensive und charakteristische Absorptionsbanden im Bereich von 1900 bis 2100 cm⁻¹, Biomoleküle haben in diesem Bereich hingegen ein „spektroskopisches Fenster“. Daher können Substrate, die mit diesen Komplexen markiert worden sind, durch Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR) detektiert werden. Die Nachweisgrenze hierfür liegt bei modernen FT-Spektrometern im Picomolbereich. Darauf aufbauend wurde in der Gruppe von Jaouen ein Carbonylmetalloimmunoassay (CMIA) entwickelt.^[149, 150] Durch kompetitive Antigen-Antikörper-Reaktionen mit einem metallorganischen Hapten können Hormone oder pharmakologisch relevante Stoffe quantitativ nachgewiesen werden. Der CMIA hat eine Reihe von Vorteilen gegenüber klassischen Immunoassays: Zum einen werden keine radioaktiven Verbindungen benötigt,^[151] zum anderen können –

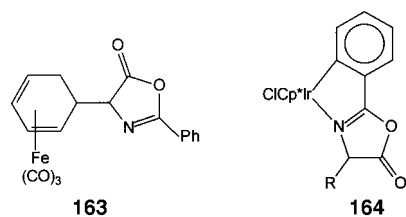
unter Verwendung verschiedener Marker – mehrere Immunoassays gleichzeitig durchgeführt werden.^[152] Dies ist möglich, da unterschiedliche Carbonylkomplexe über ihre charakteristischen Absorptionsbanden simultan bestimmt werden können.

Übergangsmetallkomplexe des Typs **145**–**156**, besonders die metall- und damit elektronenreichen Cluster **154**–**156**, sind neben einer potentiellen Verwendung für CMIA auch als Label für röntgenographische oder elektronenmikroskopische Untersuchungen^[153] von Interesse. Als Modellsystem wurde ein globuläres Protein (67 kDa) mit **154** markiert,^[148a] wobei im Durchschnitt 20 Cluster pro Protein eingebaut wurden.

Neben den bisher genannten Verbindungen mit aktiven Estergruppen sind noch weitere elektrophile Komplexe mit potentiellen Anwendungen als Biomarker beschrieben worden. Der {CpFe(CO)₂}-Komplex **158** reagiert mit α -Aminosäuren unter nucleophiler Addition von NH- oder SH-Funktionen an die Doppelbindung.^[154] Die Koordination des {CpFe(CO)₂}-Fragments (Fp) an Tryptophanmethylester gelingt auch durch direkte Reaktion mit FpI unter basischen Bedingungen.^[155] Die Markierung mit Carbonyl- oder Ferro-



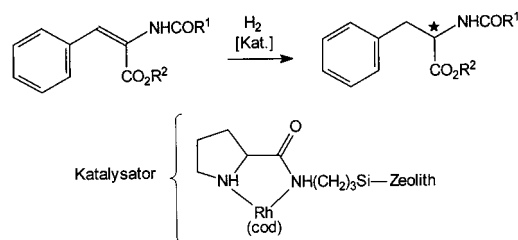
cenylkomplexen ist durch Reaktion freier Aminogruppen mit Pyryliumsalzen des Typs **159**–**161** möglich.^[156] Dabei entstehen Pyridiniumsalze. Sowohl die Succinimidylester- als auch die Pyryliumkomplexe haben zwei Nachteile: Zum einen sind sie in Wasser relativ schwer löslich, zum anderen wird bei einer Funktionalisierung der freien Aminogruppen die Gesamtladung des entsprechenden Proteins verändert. Deshalb wurde der Metallocarbonylimidoester **162** synthetisiert,^[157] der wasserlöslich ist und mit Aminogruppen Amidine bildet. Diese sind unter physiologischen Bedingungen positiv geladen. Als Nachteil hat sich hier allerdings die geringe Stabilität des {CpCr(NO)(CO)₂}-Fragments erwiesen. Die Markierung von α -Aminosäuren mit Tricarbonylchromkomplexen ist auch durch η^6 -Komplexierung von Cr(CO)₃ an *N*-Benzoylschutzgruppen möglich.^[35a] Die Oxazolinonkomplexe **163** und **164** können ebenfalls als aktivierte Ester betrachtet werden.^[70a, 158] Mit α -Aminosäureestern entstehen unter basischen Bedingungen übergangsmetallhaltige Dipeptide.^[159]



Kationische Carbonyleisenkomplexe der allgemeinen Formel $[(\eta^5\text{-RC}_6\text{H}_6)\text{Fe(CO)}_3]^+$ reagieren mit Nucleophilen unter Bildung von neutralen Dienkomplexen. In Abschnitt 3 wurde beschrieben, wie diese Reaktion genutzt werden kann, um α -Aminosäuren mit ungewöhnlichen Seitenketten zu synthetisieren (Schema 6). Kationische Eisenkomplexe dieses Typs können aber auch zur selektiven Markierung von Peptiden und Proteinen verwendet werden;^[160] dabei wurde eine deutliche Präferenz für Cystein und Histidin festgestellt. Neben traditionellen Analysetechniken hat sich die Elektrospray-Massenspektrometrie als geeignete Methode zur Charakterisierung dieser Addukte herausgestellt.^[161] Die Funktionalisierung von Peptiden und Proteinen mit Ferrocenylgruppen ist wegen der elektrochemischen Eigenschaften dieses Komplexes von Interesse.^[162] Der Einbau kann dabei über verschiedene Derivate mit aktivierten Estergruppen erfolgen.

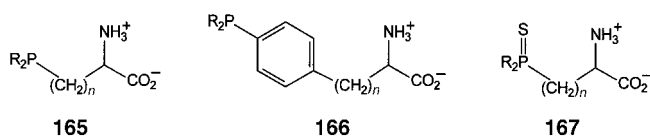
6. Verwendung als Katalysatoren

Die Einführung von α -Aminosäuren oder deren Derivaten in katalytisch aktive Übergangsmetallkomplexe ermöglicht einen einfachen und preiswerten Zugang zu chiralen Verbindungen mit potentiellen Anwendungen in der enantioselektiven Katalyse.^[163] Als Beispiel sei die heterogene Hydrierung von prochiralen Olefinen mit Rh^I-Prolinamidkomplexen genannt, die über einen Spacer mit modifiziertem Zeolith verknüpft sind.^[164] Diese Verbindungen haben sich als effiziente und hochenantioselektive Katalysatoren erwiesen (Schema 19). Ähnliche immobilisierte Katalysatoren wurden auch bei der Hydrierung von Arenen,^[165] bei der Addition von Diethylzink an Enone^[166] und bei Cyclopropanierungen^[167] eingesetzt.



Schema 19. Enantioselektive Hydrierung von Acetamidocinnamätsäureestern mit immobilisierten Prolinamid-Rh^I-Komplexen.

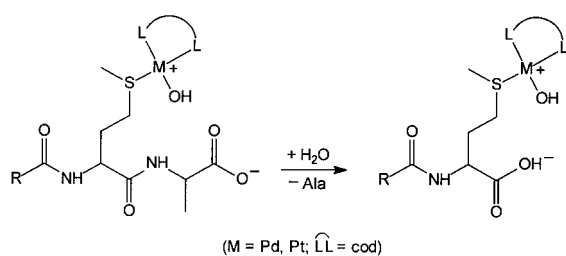
In vielen homogenkatalytischen Prozessen werden elektronenreiche Komplexe der späten Übergangsmetalle eingesetzt. Hier haben sich Phosphanliganden besonders bewährt. Aus diesem Grund wurden α -Aminosäuren – vor allem das relativ starre Prolin – vielfach mit Phosphangruppen funktionalisiert.^[163e] Ein interessanter neuerer Ansatz ist die Verknüpfung von Alkyl- oder Arylphosphanen mit α -Aminosäureseitenketten (**165**, **166**).^[168] Dies ermöglicht die Synthese von Peptiden mit definierten Bindungsstellen für katalytisch aktive Übergangsmetalle.^[169] Für Festphasen-Peptidsynthesen haben sich Verbindungen des Typs **167** bewährt.^[169] Diese



können anschließend zu den entsprechenden Phosphanen reduziert werden.

Die Anwendung von Methoden und Konzepten der kombinatorischen Chemie bei der Suche nach neuen metallhaltigen Katalysatorsystemen könnte auf diesem Gebiet zu einem ähnlichen Durchbruch führen, wie es in den letzten Jahren im Bereich der bioorganischen und pharmakologischen Chemie der Fall war.^[170] Dennoch haben sich bis jetzt erst vereinzelt Erfolge eingestellt. Ein erster wichtiger Schritt in diese Richtung ist die Herstellung von Katalysator-Bibliotheken. Naheliegender ist die Verwendung von modular aufgebauten Liganden. α -Aminosäuren sind als Bausteine für solche Liganden besonders attraktiv, zum einen, da sie optisch aktiv und in beiden Formen kommerziell erhältlich sind, zum anderen, da selbst mit wenigen Fragmenten Bibliotheken mit großer Diversität aufgebaut werden können. Daher ist es nicht verwunderlich, daß sich viele der kürzlich erschienenen Arbeiten über kombinatorische Katalyse dieses Synthesekonzepts bedienen.^[171]

In der metallorganischen Katalyse werden α -Aminosäuren und Peptide nicht nur als Liganden verwendet, sondern sind auch als Substrate Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Von besonderem Interesse sind Metallkomplexe, die Peptide hydrolytisch und nach Möglichkeit regioselektiv spalten können. Solche Reagentien könnten als chemische Alternativen zu proteolytischen Enzymen in der analytischen Biochemie Anwendung finden. Als künstliche Metallopeptidasen haben sich besonders Pt^{II} - und Pd^{II} -Aqua-Komplexe bewährt.^[172] Diese Verbindungen koordinieren an Heteroatome von Seitenketten und katalysieren die regioselektive Hydrolyse der benachbarten Amidbindung. Eine solche Spaltung erfolgt auch mit metallorganischen Komplexen des Typs $[\text{M}(\text{cod})(\text{D}_2\text{O})_2]^{2+}$ ($\text{M} = \text{Pd}, \text{Pt}$) (Schema 20).^[173]



Schema 20. Regioselektive Hydrolyse von Peptiden.

Wegen der großen Halbwertszeit der Hydrolyse von Amidbindungen unter neutralen Bedingungen werden viele Untersuchungen zunächst mit aktivierten Estern durchgeführt. So wurde berichtet, daß *N*-Boc-Methionin-*p*-nitrophenylester in Gegenwart von orthometallierten Pd - und Pt -Komplexen bis zu 535mal schneller hydrolysiert wird als in Kontrollversuchen ohne Zusatz von Metallkomplexen.^[174] Bei diesen Reaktionen wird kein Turnover festgestellt, da die Komplexe irreversibel an die schwefelhaltige Methioninsei-

tenkette koordiniert sind. Auch chlorverbrückte Halbsandwichkomplexe der Elemente Rh und Ir haben sich als Katalysatoren für Esteraustauschreaktionen mit α -Aminosäureestern erwiesen.^[48b] Dabei entstehen zunächst Amin-komplexe. Die Umesterung kann dann durch nucleophilen Angriff des Alkohols auf die ebenfalls koordinierende Carbonylgruppe oder durch eine Templatreaktion mit koordiniertem Alkohol erfolgen.

Die in diesem Aufsatz vorgestellten eigenen Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Wacker-Chemie, München, und der Degussa, Hanau, gefördert, wofür wir herzlich danken. W. B. dankt den in den Literaturziten genannten Mitarbeitern für den begeisterten Einsatz und die vielen kreativen und experimentellen Beiträge sowie Herrn Prof. W. Steglich, München, und seinen Mitarbeitern für die hervorragende Zusammenarbeit. Frau Prof. M. Y. Darensbourg, Texas A&M University, Herrn Prof. M. Beller, TU München, und Herrn Prof. V. A. Maksakov, Nowosibirsk, danken wir für die Überlassung von unveröffentlichten Manuskripten und Frau R. Bobadilla für ihre Hilfe bei der Literaturrecherche.

Eingegangen am 4. August 1997 [A 248]

- [1] Beispiele für metallorganische Komplexe mit anderen biologisch relevanten Liganden: a) Nucleobasen: H. Chen, S. Ogo, R. H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4993–5001; b) Enzyme: A. D. Ryabov, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 945–955; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 931; c) Steroide: G. Jaouen, A. Vessières, I. S. Butler, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 361–369; d) Zucker: S. Krawietzki, W. Beck, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1659–1662; e) K. H. Dötz, R. Ehlenz, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1751–1756, zit. Lit.
- [2] W. Hieber, H. Führling, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1971**, *381*, 235–240. Die Wechselwirkung von α -Aminosäuren und Peptiden mit paramagnetischen $[\text{Fe}(\text{NO})_2]^+$ -Komplexen wurde durch Elektronen-Spin-Resonanz(ESR)-Spektroskopie untersucht: J. C. Woolum, E. Tiezzi, B. Commoner, *Biochim. Biophys. Acta* **1968**, *160*, 311–320.
- [3] a) W. Cremer, *Biochem. Z.* **1929**, *206*, 208; b) M. P. Schubert, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4563–4570.
- [4] a) A. Tomita, H. Hirai, S. Makishima, *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 1746–1750; b) *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1968**, *4*, 715–718.
- [5] a) A. L. de Lacey, E. C. Hatcherian, A. Volbeda, M. Frey, J. C. Fontecilla-Camps, V. M. Fernandez, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7181–7189; b) R. P. Happe, W. Roseboom, A. J. Pierik, S. P. J. Albracht, K. A. Bagley, *Nature* **1997**, *385*, 126. Für das aktive Zentrum dieser Hydrogenasen wurden kürzlich mehrere Modellverbindungen synthetisiert: c) D. J. Darensbourg, J. H. Reibenspies, C.-H. Lai, W.-Z. Lee, M. Y. Darensbourg, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7903–7904; d) W.-F. Liaw, Y.-C. Horng, D.-S. Ou, C.-Y. Ching, G.-H. Lee, S.-M. Peng, *ibid.* **1997**, *119*, 9299–9300.
- [6] Die bis 1985 bekannten Aminosäure- und Peptidkomplexe mit Carbonylliganden wurden im nachstehend zitierten Aufsatz zusammengefaßt. Den Schwerpunkt des Abschnitts 2.1 dieses Aufsatzes bilden daher neuere, dort nicht erfaßte Arbeiten. A. A. Ioganson, *Russ. Chem. Rev.* **1985**, *54*, 277–292.
- [7] Yu. G. Kovalev, A. A. Ioganson, *J. Gen. Chem. USSR* **1985**, *55*, 1081–1083.
- [8] a) D. J. Darensbourg, E. V. Atnip, K. K. Klausmeyer, J. H. Reibenspies, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5230–5237; b) D. J. Darensbourg, J. D. Draper, J. H. Reibenspies, *ibid.* **1997**, *36*, 3648–3656.
- [9] T. Kerscher, Dissertation, Universität München, **1995**.
- [10] a) W. Beck, W. Petri, H.-J. Meder, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *191*, 73–77; b) H.-J. Meder, W. Beck, *Z. Naturforsch. B* **1986**, *41*, 1247–1254.

- [11] R.-J. Lin, K.-S. Lin, I.-J. Chang, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, 242, 179–183.
- [12] Yu. G. Kovalev, A. A. Ioganson, *J. Gen. Chem. USSR* **1987**, 57, 1736–1739.
- [13] V. A. Maksakov, V. A. Ershova, V. P. Kirin, *Russ. J. Coord. Chem.* **1996**, 22, 399–402, zit. Lit.
- [14] G. Süß-Fink, T. Jenke, H. Heitz, M. A. Pellinghelli, A. Tiripicchio, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 379, 311–323.
- [15] a) D. Mani, H.-T. Schacht, A. K. Powell, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 2245–2251; b) *Organometallics* **1987**, 6, 1360–1361.
- [16] K. Severin, K. Sünkel, W. Beck, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 615–620.
- [17] H. Werner, T. Daniel, O. Nürnberg, W. Knaup, U. Meyer, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 445, 229–235.
- [18] Ähnliche Dihydrido-Ir^{III}-Komplexe der allgemeinen Formel [IrH₂(NH₂CHRCO₂)(PPh₃)₂] wurden ausgehend von einem kationischen Ir-Dihydrido-Komplex erhalten: K. Severin, W. Beck, *Z. Naturforsch. B* **1995**, 50, 275–279. Für weitere α -Aminocarboxylat-hydridokomplexe siehe: C. P. Roy, J. S. Merola, 215th ACS Meeting, Dallas, TX, USA, March 29–April 2, **1998**, Abstract No. 420.
- [19] E. Lippmann, R. Krämer, W. Beck, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 466, 167–174.
- [20] K. Severin, D. Koch, K. Polborn, W. Beck, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1996**, 622, 562–570.
- [21] a) K. Severin, S. Mihan, W. Beck, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1127–1130; b) T. Hauck, K. Sünkel, W. Beck, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 235, 391–396; c) Z. Nagy-Magos, P. Kvintovics, L. Markó, *Transition Met. Chem.* **1980**, 5, 186–188; d) D. Dowerah, M. M. Singh, *J. Indian Chem. Soc.* **1980**, 57, 368–371; e) *J. Chem. Res. Miniprint* **1979**, 255–274; f) *J. Chem. Res. Synop.* **1979**, 38–38; g) *Transition Met. Chem.* **1976**, 1, 294–295.
- [22] T. Theophanides, *Inorg. Chim. Acta* **1970**, 4, 395–398.
- [23] a) A. J. Canty, R. Colton, A. D'Agostino, J. C. Traeger, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 223, 103–107; b) A. P. Arnold, A. J. Canty, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 1428–1434; c) D. L. Rabenstein, R. Ozubko, S. Libich, C. A. Evans, M. T. Fairhurst, C. Suvanprakorn, *J. Coord. Chem.* **1974**, 3, 263–271; d) D. L. Rabenstein, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 100–107, zit. Lit.
- [24] a) M.-C. Corbeil, A. Beauchamp, S. Alex, R. Savoie, *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 1876–1884; b) N. W. Alcock, P. A. Lampe, P. Moore, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1978**, 1324–1328; c) Y.-S. Wong, A. J. Carty, P. C. Chieh, *ibid.* **1977**, 1157–1160; d) N. J. Taylor, Y. S. Wong, P. C. Chieh, A. J. Carty, *ibid.* **1975**, 438–442; e) Y. S. Wong, N. J. Taylor, P. C. Chieh, A. J. Carty, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 625–626.
- [25] S. Alex, R. Savoie, M.-C. Corbeil, A. L. Beauchamp, *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 148–157.
- [26] R. S. Tobias, C. E. Rice, W. Beck, B. Purucker, K. Bartel, *Inorg. Chim. Acta* **1979**, 35, 11–14.
- [27] a) A. Iakovidis, N. Hadjiliadis, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 135/136, 17–63; b) W. Beck, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1357–1362; c) T. G. Appleton, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 166, 313–359.
- [28] a) T. G. Appleton, J. R. Hall, T. G. Jones, J. A. Sinkinson, *Polyhedron* **1995**, 14, 2613–2622; b) T. G. Appleton, K. A. Byriel, J. R. Hall, C. H. L. Kennard, D. E. Lynch, J. A. Sinkinson, G. Smith, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 444–455; c) N. H. Agnew, T. G. Appleton, J. R. Hall, *Inorg. Chim. Acta* **1981**, 50, 137–140; d) *ibid.* **1980**, 41, 71–83; e) *ibid.* **1980**, 41, 85–94; f) T. G. Appleton, J. R. Hall, T. G. Jones, *ibid.* **1979**, 32, 127–138; g) N. H. Agnew, T. G. Appleton, J. R. Hall, *ibid.* **1978**, 30, L343–L345; h) T. G. Appleton, J. R. Hall, L. Lambert, *ibid.* **1978**, 29, 89–99.
- [29] W. Ponikwar, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [30] C. Potvin, L. Davignon, G. Pannetier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 507–511.
- [31] a) W. S. Sheldrick, R. Exner, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 195, 1–9; b) *J. Organomet. Chem.* **1990**, 386, 375–387; c) *Inorg. Chim. Acta* **1989**, 166, 213–219.
- [32] a) Y. Zhou, B. Wagner, K. Polborn, K. Sünkel, W. Beck, *Z. Naturforsch. B* **1994**, 49, 1193–1202; b) D. Schmidt, E. Gil-Av, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 307, 377–383; c) P. Cavoli, R. Graziani, U. Casellato, P. Uguagliati, *Inorg. Chim. Acta* **1986**, 111, L35–L37; d) L. E. Erickson, D. C. Brower, *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 838–840; e) L. E. Nance, H. G. Frye, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1976**, 38, 637–639; f) G. Carturan, P. Uguagliati, U. Belluco, *Inorg. Chem.* **1974**, 13, 542–546; g) K. Konya, J. Fujita, K. Nakamoto, *ibid.* **1971**, 10, 1699–1702; h) J. Fujita, K. Konya, K. Nakamoto, *ibid.* **1970**, 9, 2794–2796.
- [33] a) K. F. Morris, L. E. Erickson, B. V. Panajotova, D. W. Jiang, F. Ding, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 601–607; b) L. E. Erickson, P. Hayes, J. J. Hopper, K. F. Morris, S. A. Newbrough, M. Van Os, P. Slangan, *ibid.* **1997**, 36, 284–290; c) L. E. Erickson, G. S. Jones, J. L. Blanchard, K. J. Ahmed, *ibid.* **1991**, 30, 3147–3155; d) K. Saito, K. Kashiwabara, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 330, 291–303; e) Y. Terai, H. Kido, K. Kashiwabara, K. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 3245–3250; f) S. Shinoda, Y. Sudo, Y. Yamaguchi, T. Iwayanagi, Y. Saito, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 121, 93–112.
- [34] K. Severin, S. Mihan, W. Beck, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1117–1125.
- [35] a) E. Schuhmann, C. Robl, W. Beck, *Z. Naturforsch. B* **1994**, 49, 1569–1579; b) Y. Nakagawara, K. Kikukawa, M. Takagi, T. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 2748–2750; c) E. Benedetti, G. Maglio, R. Palumbo, C. Pedone, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 60, 189–195.
- [36] a) K. Hiroi, J. Abe, K. Suya, K. Sato, T. Koyama, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 203–213; b) K. Hiroi, T. Koyama, K. Anzai, *Chem. Lett.* **1990**, 235–238.
- [37] M. L. H. Green, L. C. Mitchard, W. E. Silverthorn, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1973**, 1403–1408.
- [38] a) W. Petri, J. Meder, M. Girth-Weller, K. Bartel, V. Bejenke, G. Huttner, W. Beck, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 846–859; b) H. Wanjek, U. Nagel, W. Beck, *ibid.* **1988**, 121, 1021–1026; c) H. Brunner, W. Nowak, D. K. Rastogi, *Inorg. Chim. Acta* **1979**, 33, L115–L116.
- [39] M. Maurus, B. Aechter, W. Hoffmüller, K. Polborn, W. Beck, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1997**, 623, 299–303.
- [40] a) R. Bergs, K. Sünkel, C. Robl, W. Beck, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 533, 247–255; b) D. B. Grotjahn, C. Joubert, J. L. Hubbard, *Organometallics* **1996**, 15, 1230–1235; c) W. S. Sheldrick, A. Gleichmann, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 470, 183–187; d) D. Carmona, F. J. Lahoz, R. Atencio, L. A. Oro, M. P. Lamata, E. San José, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1425–1428; e) R. Krämer, K. Polborn, W. Beck, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2429–2430; f) D. Carmona, A. Mendoza, F. J. Lahoz, L. A. Oro, M. P. Lamata, E. San José, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 396, C17–C21; g) R. Krämer, K. Polborn, H. Wanjek, I. Zahn, W. Beck, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 767–778.
- [41] a) G. Capper, D. L. Davies, J. Fawcett, D. R. Russell, *Acta Crystallogr. C* **1995**, 51, 578–580; b) L. C. Carter, D. L. Davies, K. T. Duffy, J. Fawcett, D. R. Russell, *ibid.* **1994**, 50, 1559–1561; c) W. S. Sheldrick, S. Heeb, *Inorg. Chim. Acta* **1990**, 168, 93–100; d) *J. Organomet. Chem.* **1989**, 377, 357–366; e) D. F. Dersnah, M. C. Baird, *ibid.* **1977**, 127, C55–C58.
- [42] W. S. Sheldrick, E. Hauck, S. Korn, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 467, 283–292.
- [43] a) R. Bergs, K. Sünkel, W. Beck, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 2429–2432; b) R. Bergs, Dissertation, Universität München, **1994**.
- [44] a) S. Ogo, H. Chen, M. M. Olmstead, R. H. Fish, *Organometallics* **1996**, 15, 2009–2013; b) R. Krämer, K. Polborn, C. Robl, W. Beck, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 198–200, 415–420; c) W. Hoffmüller, K. Sünkel, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse; d) R. Bakhtiar, H. Chen, S. Ogo, R. H. Fish, *Chem. Commun.* **1997**, 2135–2136; e) H. Chen, S. Ogo, R. H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4993–5001.
- [45] A. Fehn, S. Mihan, K. Polborn, W. Beck, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1997**, 623, 665–675.
- [46] a) D. B. Grotjahn, C. Joubert, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 745–752; b) D. B. Grotjahn, T. L. Groy, *Organometallics* **1995**, 14, 3669–3682; c) *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6969–6970; d) U. Koelle, K. Bücken, U. Englert, *Organometallics* **1996**, 15, 1376–1383.
- [47] a) R. Krämer, M. Maurus, K. Polborn, K. Sünkel, C. Robl, W. Beck, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1518–1526; b) W. Beck, R. Krämer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1492–1493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1467–1468; c) R. Krämer, *ibid.* **1996**, 108, 1287–1289 bzw. **1996**, 35, 1197–1199; d) W. Hoffmüller, M. Maurus, K. Severin, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.*, im Druck.
- [48] a) W. Hoffmüller, K. Polborn, J. Knizek, H. Nöth, W. Beck, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1997**, 623, 1903–1911; b) R. Bergs, R. Krämer, M. Maurus, B. Schreiner, R. Urban, C. Missling, K. Polborn, K. Sünkel, W. Beck, *Z. Naturforsch. B* **1996**, 51, 187–200; c) R. Krämer, M.

- Maurus, R. Bergs, K. Polborn, K. Sünkel, B. Wagner, W. Beck, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1969–1980; d) Komplexe mit deprotonierten Aminosäureamidliganden sind das einfachste Modell für koordinierte Peptide. Dies wurde bereits 1941 von Pfeiffer erkannt: P. Pfeiffer, S. Saure, *J. Prakt. Chem.* **1941**, 157, 97–116.
- [49] a) S. Kuwata, H. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, 38, 676–677, zit. Lit.; b) I. O. Hartwell, J. C. Bailar, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1284–1289.
- [50] J. Chen, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [51] a) I. C. Tornieporth-Oetting, P. S. White, *Organometallics* **1995**, 14, 1632–1636; b) T. M. Klapötke, H. Köpf, I. C. Tornieporth-Oetting, P. S. White, *ibid.* **1994**, 13, 3628–3633; c) *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1587–1589; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1518–1519.
- [52] P. Köpf-Maier, I. C. Tornieporth-Oetting, *BioMetals* **1996**, 9, 267–271.
- [53] M. M. Harding, M. Protigalid, M. J. Lynch, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 5012–5016.
- [54] a) J. Recht, B. I. Cohen, A. S. Goldman, J. Kohn, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7281–7284; b) A. K. Saxena, S. Saxena, A. K. Rai, *Indian J. Chem.* **1990**, 29A, 255–259; c) A. Schäfer, E. Karl, L. Zsolnai, G. Huttner, H.-H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 328, 87–99; d) C. J. Cardin, A. Roy, *Inorg. Chim. Acta* **1985**, 107, L33–L35.
- [55] M. Oberhoff, G. Erker, R. Fröhlich, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1521–1525.
- [56] a) H. Wautier, V. Daffe, M.-N. Smets, J. Fastrez, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1981**, 2479–2483; b) E. S. Gore, M. L. H. Green, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2315–2319.
- [57] a) A. J. Gleichmann, J. M. Wolff, W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 1549–1554; b) R. M. Moriarty, Y. Y. Ku, U. S. Gill, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 362, 187–191; c) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1837–1838.
- [58] a) J. M. Wolff, W. S. Sheldrick, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 981–988; b) *J. Organomet. Chem.* **1997**, 531, 141–149.
- [59] a) C. Sergheraert, J.-C. Brunet, A. Tartar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1417–1418; b) C. Sergheraert, A. Tartar, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 240, 163–168. Chromkomplexe des Typs **86** können auch durch Reaktion von $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{X})\text{Cr}(\text{CO})_3]$ (X = Cl, Br) mit einem nucleophilen Alaninsynthesebaustein erhalten werden.^[62a]
- [60] J. C. Brunet, E. Cuingnet, H. Gras, P. Marcincal, A. Mocz, C. Sergheraert, A. Tartar, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 216, 73–77.
- [61] K. Schlögl, *Monatsh. Chem.* **1957**, 88, 601–621.
- [62] a) R. F. W. Jackson, D. Turner, M. H. Block, *Synlett* **1996**, 862–864; b) J. M. Osgerby, P. L. Paulson, *J. Chem. Soc.* **1958**, 656–660.
- [63] a) B. Basu, S. K. Chattopadhyay, A. Ritzén, T. Frejd, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1841–1846; b) A.-S. Carlström, T. Frejd, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4175–4180; c) *Synthesis* **1989**, 414–418.
- [64] H. Brunner, W. König, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 699–707.
- [65] M. Kira, T. Matsubara, H. Shinohara, M. Sisido, *Chem. Lett.* **1997**, 89–90.
- [66] a) A. Ricouart, P. Maes, T. Battmann, B. Kerdelhue, A. Tartar, C. Sergheraert, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1988**, 32, 56–63; b) P. Maes, A. Ricouart, E. Escher, A. Tartar, C. Sergheraert, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, 53, 2914–2919; c) E. Cuingnet, M. Dautrevaux, C. Sergheraert, A. Tartar, B. Attali, J. Cros, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1982**, 17, 203–206; d) R. Epton, G. Marr, G. A. Willmore, D. Hudson, P. H. Snell, C. R. Snell, *Int. J. Biol. Macromol.* **1981**, 3, 395–396; e) E. Cuingnet, C. Sergheraert, A. Tartar, M. Dautrevaux, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 195, 325–329. Die Verwendung von **89** bei Peptidsynthesen in Lösung wurde ebenfalls beschrieben: J. Pospíšek, Š. Thoma, I. Fric, K. Bláha, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980**, 45, 435–441.
- [67] a) I. Zahn, K. Polborn, B. Wagner, W. Beck, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1065–1073; b) N. Steiner, U. Nagel, W. Beck, *ibid.* **1988**, 121, 1759–1765.
- [68] I. Zahn, B. Wagner, K. Polborn, W. Beck, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 394, 601–614; ähnliche Reaktionen wurden erstmals von Krafft et al. beschrieben: M. E. Krafft, X. Y. Yu, S. E. Milczanowski, K. D. Donnelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9215–9217, zit. Lit.
- [69] N. Sewald, K. Gaa, K. Burger, *Heteroat. Chem.* **1993**, 4, 253–258.
- [70] a) S. Jaroch, T. Schwarz, W. Steglich, P. Zistler, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1803–1805; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1771–1772; b) V. A. Burgess, C. J. Easton, M. P. Hay, P. J. Steel, *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 701–710; c) G. Apitz, M. Jäger, S. Jaroch, S. Kratzel, L. Schäffeler, W. Steglich, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8223–8232; d) T. Bretschneider, W. Miltz, P. Münster, W. Steglich, *ibid.* **1988**, 44, 5403–5414; e) P. Münster, W. Steglich, *Synthesis* **1987**, 223–225; f) R. Kober, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1693–1701; g) R. Kober, W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 599–609; h) D. Ben-Ishai, J. Altman, J. Bernstein, N. Peled, *Tetrahedron* **1978**, 34, 467.
- [71] a) B. Kayser, K. Polborn, W. Steglich, W. Beck, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 171–177; b) O. Woisetschlager, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [72] A. Jenhi, J.-P. Lavergne, P. Viallefont, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 401, C14–C16.
- [73] a) B. Kayser, H. Nöth, M. Schmidt, W. Steglich, W. Beck, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1617–1620; b) B. Kayser, C. Missling, J. Knizek, H. Nöth, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 375–379; c) A. M. Castaño, A. M. Echavarren, *Organometallics* **1994**, 13, 2262–2268.
- [74] Die Synthese von *N*-Ferrocenylmethylaminosäuren ist durch Kondensation von Ferrocencarbaldehyd mit α -Aminosäuren und nachfolgende Reduktion möglich. Die Kondensationsreaktion wurde erstmals 1975 beschrieben: A. M. Osman, M. A. El-Maghraby, K. M. Hassan, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 2226.
- [75] a) H. Eckert, B. Forster, C. Seidel, *Z. Naturforsch. B* **1991**, 46, 339–352; b) H. Eckert, C. Seidel, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 168–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 159–160. Die Fem-Gruppe wurde auch als S-Schutzgruppe für Cystein verwendet: A. S. J. Stewart, C. N. C. Drey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1753–1756. S-Fem-Cysteinat wurde als mehrzähliger Ligand eingesetzt: Lit.^[1c] sowie: D. Freiesleben, T. Hauck, R. Lampeka, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [76] a) L. A. P. Kane-Maguire, R. Kanitz, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 353, C33–C34; b) S. Fu, J. A. Carver, L. A. P. Kane-Maguire, *ibid.* **1993**, 454, C11–C12.
- [77] a) K. Weiss, E. O. Fischer, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1868–1886; b) E. O. Fischer, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 651–682; c) K. Weiss, E. O. Fischer, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 1277–1284. Durch Aminolyse eines kationischen Alkylmethoxycarbenkomplexes mit α -Aminosäureestern wurden ähnliche $\{\text{Cp}(\text{CO})_2\text{Fe}\}$ -Komplexe erhalten: K. Rück-Braun, J. Kühn, D. Schollmeyer, *ibid.* **1996**, 129, 937–944; d) für Diaminocarben-Pd^{II}-Komplexe mit α -Aminosäureestern als Aminkomponente siehe: Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 131, 121–131.
- [78] a) D. Afzal, C. M. Lukehart, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 3954–3956; b) A. J. Baskar, C. M. Lukehart, K. Srinivasan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1467–1472.
- [79] J. E. Hallgren, C. S. Eschbach, D. Seyferth, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2547–2549.
- [80] W. Beck, B. Purucker, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 112, 361–368.
- [81] a) R. Urban, Dissertation, Universität München, **1995**; b) I. Zahn, K. Polborn, W. Beck, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 412, 397–405.
- [82] a) R. Urban, R. Krämer, S. Mihan, K. Polborn, B. Wagner, W. Beck, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 517, 191–200; b) O. Cantín, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, R. Navarro, E. P. Urriolabeitia, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2695–2702; c) R. Navarro, J. García, E. P. Urriolabeitia, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 490, 35–43; d) E. Ambach, W. Beck, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 2722–2737.
- [83] a) J. Spencer, F. Maassarani, M. Pfeffer, A. DeCian, J. Fischer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 321–324; b) V. V. Dunina, E. B. Golovan, E. I. Kazakova, G. P. Potapov, I. P. Beletskaya, *Organomet. Chem. USSR* **1991**, 4, 692–695; c) V. I. Sokolov, K. S. Nechaeva, O. A. Reutov, *Russ. J. Org. Chem.* **1983**, 19, 986–987; d) *J. Organomet. Chem.* **1983**, 253, C55–C58; e) T. Kamatsu, M. Nonoyama, J. Fujita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 186–189.
- [84] A. Böhm, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse. Eine NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheit ungeschützter Aminosäuren ist auch durch Verwendung von Pd^{II}-Kom-

- plexen mit C₂-chiralen Diaminliganden möglich: B. Staubach, J. Buddrus, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1443–1445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1344–1346.
- [85] R. V. Parish, J. Mack, L. Hargreaves, J. P. Wright, R. G. Buckley, A. M. Elsome, S. P. Fricker, B. R. C. Theobald, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 69–74.
- [86] L. Menabue, M. Saladini, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 1651–1655.
- [87] a) A. D. Ryabov, V. A. Polyakov, A. K. Yatsimirsky, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *91*, 59–65; b) A. D. Ryabov, V. A. Polyakov, V. V. Ryzhova, A. K. Yatsimirskii, G. B. Sergeev, I. V. Berezin, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1992**, *266*, 638–642; c) A. Böhm, K. Polborn, K. Sünkel, W. Beck, *Z. Naturforsch. B* **1998**, *53*, 448–458.
- [88] a) L. F. Krylova, L. D. Dikanskaya, *Sov. J. Coord. Chem.* **1986**, *12*, 982–987; b) L. F. Krylova, L. D. Dikanskaya, A. V. Podoplelov, *ibid.* **1982**, *8*, 830–835.
- [89] M. O'Donnell, *Tetrahedron* **1989**, *44*, 5389–5401, zit. Lit.
- [90] Übergangsmetallkomplexe mit chiralen Glycinester-Schiff-Base-Liganden werden für die asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren verwendet: Y. N. Belokon', *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1917–1924.
- [91] B. Schreiner, M. Prem, W. Bauer, K. Polborn, W. Beck, *Z. Naturforsch. B* **1997**, *52*, 1199–1202.
- [92] a) A. Böhm, K. Sünkel, K. Polborn, W. Beck, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *552*, 237–246; b) B. Schreiner, Dissertation, Universität München, **1991**; c) A. Böhm, B. Schreiner, N. Steiner, R. Urban, K. Sünkel, K. Polborn, W. Beck, *Z. Naturforsch. B* **1998**, *53*, 191–205.
- [93] D. Freiesleben, K. Polborn, C. Robl, K. Sünkel, W. Beck, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1164–1174.
- [94] a) R. Grigg, J. Devlin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 631–632; b) A. Zografidis, Dissertation, Universität München, **1993**.
- [95] A. Fehn, M. O'Brien, W. Beck, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1467–1473.
- [96] A. Böhm, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse. Siehe auch: W. Beck, B. Niemer, M. Wieser, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 969–996; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 923–949.
- [97] a) G. Trojandt, K. Polborn, W. Steglich, M. Schmidt, H. Nöth, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 857–860; b) G. Trojandt, U. Herr, K. Polborn, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1254–1268.
- [98] K. Severin, W. Beck, G. Trojandt, K. Polborn, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1570–1572; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1449–1451.
- [99] R. S. Herrik, R. M. Jarret, T. P. Curran, D. R. Dragoli, M. B. Flaherty, S. E. Lindyberg, R. A. Slate, L. C. Thornton, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5289–5292.
- [100] M. Oberhoff, L. Duda, J. Karl, R. Mohr, G. Erker, R. Fröhlich, M. Grehl, *Organometallics* **1996**, *15*, 4005–4011.
- [101] G. R. Stephenson in *Studies in Natural Products Chemistry, Vol. 16* (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1995**.
- [102] a) R. D. A. Hudson, S. A. Osborne, G. R. Stephenson, *Synlett* **1996**, 845–846; b) J.-P. Genet, R. D. A. Hudson, W.-D. Meng, E. Roberts, G. R. Stephenson, S. Thorimbert, *ibid.* **1994**, 631–634; c) M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, G. R. Stephenson, *ibid.* **1992**, 905–906; d) T. Ederer, Dissertation, Universität München, **1995**; e) B. M. Trost, X. Ariza, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2749–2751; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2635–2637.
- [103] F. Rose-Munch, K. Aniss, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6351–6354.
- [104] a) M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13905–13914; b) B. J. Dorgan, R. F. W. Jackson, *Synlett* **1996**, 859–860; c) M. J. Dunn, S. Gomez, R. F. W. Jackson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1639–1643; d) J. L. Fraser, R. F. W. Jackson, B. Porter, *Synlett* **1995**, 819–820; e) M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, J. Pietruszka, D. Turner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2210–2215; f) M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, J. Pietruszka, N. Wishart, S. Ellis, M. J. Wythes, *Synlett* **1993**, 499–500; g) M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 319–320; h) R. F. W. Jackson, N. Wishart, A. Wood, K. James, M. J. Wythes, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3397–3404; i) R. F. W. Jackson, A. Wood, M. J. Wythes, *Synlett* **1990**, 735–736; j) R. F. W. Jackson, K. James, M. J. Wythes, A. Wood, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 644–645; k) R. F. W. Jackson, M. J. Wythes, A. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5941–5944.
- [105] a) R. M. G. Roberts, E. Johnson, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *544*, 197–205; b) M. Chaari, A. Jenhi, J.-P. Laverigne, P. Viallefont, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4619–4630; c) *J. Organomet. Chem.* **1991**, *401*, C10–C13; d) F. Rose-Munch, K. Aniss, E. Rose, J. Vaisserman, *ibid.* **1991**, *415*, 223–255; e) F. Rose-Munch, K. Aniss, E. Rose, *ibid.* **1990**, 385, C1–C3; f) M. Chaari, J. P. Laverigne, P. Viallefont, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1211–1216.
- [106] a) A. J. Pearson, H. Shin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2314–2323; b) A. J. Pearson, P. R. Bruhn, *ibid.* **1991**, *56*, 7092–7097; c) A. J. Pearson, P. R. Bruhn, F. Gouzoules, S.-H. Lee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 659–661; d) A. J. Pearson, P. R. Bruhn, S.-Y. Hsu, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2137–2139.
- [107] a) A. J. Pearson, G. Bignan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 735–738; b) A. J. Pearson, J. G. Park, P. Y. Zhu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3583–3589; c) A. J. Pearson, J. G. Park, S. H. Yang, Y.-H. Chuang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1363–1364.
- [108] a) J. W. Janetka, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6488–6495; b) A. J. Pearson, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2304–2313; c) J. W. Janetka, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10585–10586; d) A. J. Pearson, P. Zhang, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6581–6586.
- [109] a) A. J. Pearson, P. Zhang, G. Bignan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4536–4538; b) A. J. Pearson, G. Bignan, P. Zhang, M. Chelliah, *ibid.* **1996**, *61*, 3940–3941.
- [110] A. J. Pearson, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7153–7160.
- [111] A. J. Pearson, J. G. Park, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1744–1752.
- [112] a) P. Dorizon, J. Ollivier, J. Salaün, *Synlett* **1996**, 1071–1075; b) A. Gaucher, P. Dorizon, J. Ollivier, J. Salaün, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2979–2982; c) J.-P. Genet, S. Thorimbert, S. Mallart, N. Kardos, *Synthesis* **1993**, 321–324; d) A. Stolle, J. Ollivier, P. P. Piras, J. Salaün, A. de Meijere, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4051–4067; e) J.-P. Genet, S. Juge, I. Besnier, J. Uziel, D. Ferroud, N. Kardos, S. Achi, J. Ruiz-Montes, S. Thorimbert, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *127*, 781–786; f) J.-P. Genet, S. Juge, J. R. Montes, J. M. Gaudin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 718–719; g) J.-P. Genet, S. Juge, S. Achi, S. Mallart, J. R. Montes, G. Levif, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5263–5275; h) B. Cazes, D. Djahanbini, J. Goré, J.-P. Genet, J.-M. Gaudin, *Synthesis* **1988**, 983–985; i) D. Ferroud, J.-P. Genet, R. Kiolle, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 23–26.
- [113] a) K. Voigt, A. Stolle, J. Salaün, A. de Meijere, *Synlett* **1995**, 226–228; b) J.-P. Genet, N. Kopola, S. Juge, J. Ruiz-Montes, O. A. C. Antunes, S. Tanier, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3133–3136; c) J.-P. Genet, D. Ferroud, S. Juge, J. R. Montes, *ibid.* **1986**, *27*, 4573–4576.
- [114] N. Kopola, B. Friess, B. Cazes, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3963–3966.
- [115] a) M. J. O'Donnell, N. Cheng, C. Zhou, A. Murray, C. P. Kubiak, F. Yang, G. G. Stanley, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3962–3975; b) M. J. O'Donnell, C. Zhou, N. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 621–624; c) M. J. O'Donnell, C. Zhou, A. Mi, N. Chen, J. A. Kyle, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4205–4208; d) M. J. O'Donnell, M. Li, W. D. Bennett, T. Grote, *ibid.* **1994**, *35*, 9383–9386; e) M. J. O'Donnell, X. Yang, M. Li, *ibid.* **1990**, *31*, 5135–5138.
- [116] L. S. Hegedus, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 299–305, zit. Lit.
- [117] R. Aumann, H. Heinen, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1139–1145.
- [118] H. Wakamatsu, J. Uda, N. Yamakami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1540–1540.
- [119] a) J. F. Knifton in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Vol. 1* (Hrsg.: B. Cornils, W. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 159; b) M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A* **1995**, *104*, 17–85; c) I. Ojima, Z. Zhang, *Organometallics* **1990**, *9*, 3122–3127; d) P. Magnus, M. Slater, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2829–2832; e) J.-J. Parnaud, G. Campari, P. Pino, *J. Mol. Catal.* **1979**, *6*, 341–350.
- [120] a) I. Ojima, K. Hirai, M. Fujita, T. Fuchikami, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 203–214; b) K. Hirai, Y. Takahashi, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2491–2494.
- [121] a) Y. Amino, K. Izawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 613–619; b) J. J. Lin, J. F. Knifton, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *147*, 99–110; c) I. Ojima, M. Okabe, K. Kato, H. B. Kwon, I. T. Horváth, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 150–157.
- [122] J. G. de Vries, R. P. de Boer, M. Hogeweg, E. E. C. G. Gielens, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1842–1846.
- [123] a) M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, S. Bogdanovic, H. Geissler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1534–1536; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*

- 1997, 36, 1494–1496; b) G. Dyker, *ibid.* 1997, 109, 1777–1779 bzw. 1997, 36, 1700–1703; c) E. Jäger, H.-P. Koll (Hoechst AG), EP-B 338.330, 1989 [Chem. Abstr. 1990, 112, 77951].
- [124] a) G. Delogu, G. Faedda, S. Gladiali, *J. Organomet. Chem.* 1984, 268, 167–174; b) G. Cavinato, L. Toniolo, C. Botteghi, S. Gladiali, *ibid.* 1982, 229, 93–100; c) Y. Becker, A. Eisenstadt, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2145–2151.
- [125] a) I. Nagy-Gergely, G. Szalontai, F. Ungváry, L. Markó, M. Moret, A. Sironi, C. Zucchi, A. Sisak, C. M. Tschoerner, A. Martinelli, A. Sorkau, G. Pályi, *Organometallics* 1997, 16, 2740–2742; b) W. Petri, W. Beck, *Chem. Ber.* 1984, 117, 3265–3269; c) W. Beck, W. Petri, *J. Organomet. Chem.* 1977, 127, C40–C44.
- [126] A. Enzmann, M. Beller, M. Eckert, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [127] a) C. Amiens, G. Balavoine, F. Guibé, *J. Organomet. Chem.* 1993, 443, 207–219; b) R. W. Hungate, F. Müller, M. S. Goodman, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4273–4276.
- [128] a) D. A. Gately, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 3479–3489; b) D. A. Gately, J. R. Norton, P. A. Goodson, *ibid.* 1995, 117, 986–996. Als formale Umkehrung dieser Reaktion kann die Photodecarboxylierung von Aminocarboxylatkomplexen betrachtet werden: c) V. I. Pavlovski, A. L. Poznyak, *Z. Chem.* 1989, 29, 6–10; d) A. L. Poznyak, V. I. Pavlovski, *Angew. Chem.* 1988, 100, 812–819; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 789–796, zit. Lit.
- [129] K. Takaki, S. Tanaka, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.* 1991, 493–494.
- [130] a) K. Severin, R. Bergs, M. Maurus, S. Miha, W. Beck, *Z. Naturforsch. B* 1995, 50, 265–274; b) R. Lampeka, R. Bergs, R. Krämer, K. Polborn, W. Beck, *ibid.* 1994, 49, 225–232; c) R. Bergs, R. Lampeka, C. Robl, W. Beck, *ibid.* 1994, 49, 483–488; d) R. Krämer, H. Wanjek, K. Polborn, W. Beck, *Chem. Ber.* 1993, 126, 2421–2427; e) J. Meder, W. Petri, W. Beck, *ibid.* 1984, 117, 827–832.
- [131] a) J. Y. Chenard, D. Commereuc, Y. Chauvin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 750–751; b) J. Y. Chenard, D. Commereuc, Y. Chauvin, *J. Organomet. Chem.* 1971, 33, C69–C72.
- [132] a) J. Barker, S. L. Cook, M. E. Lasterra-Sánchez, S. E. Thomas, *Inorg. Chim. Acta* 1994, 220, 137–143; b) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 830–832.
- [133] a) I. Ojima, M. Eguchi, M. Tzamarioudaki in *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol. 12* (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, 1995, S. 14–17; b) Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, VCH, Weinheim, 1993; c) J. A. Wiles, S. H. Bergens, V. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 2940–2941; d) A. S. C. Chan, J. Halpern, *ibid.* 1980, 102, 838–840.
- [134] a) B. Kayser, J. Altman, W. Beck, *Tetrahedron* 1997, 53, 2475–2484; b) E. Morera, G. Ortar, Synlett 1997, 1403–1405; c) M. E. Jung, L. S. Starkey, *Tetrahedron* 1997, 53, 8815–8824; d) G. T. Crisp, P. T. Glink, *ibid.* 1994, 50, 2623–2640; e) *ibid.* 1994, 50, 3213–3234.
- [135] a) A. S. Ripka, R. S. Bohacek, D. H. Rich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 357–360; b) J. Pernerstorfer, M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Commun.* 1997, 1949–1950; c) K. Hammer, K. Undheim, *Tetrahedron* 1997, 53, 5925–5936; d) S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9606–9614; e) J. H. van Maarseveen, J. A. J. den Hartog, V. Engelen, E. Finner, G. Visser, C. G. Kruse, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8249–8252; f) T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 12364–12365; g) S. J. Miller, R. H. Grubbs, *ibid.* 1995, 117, 5855–5865.
- [136] S. E. Gibson, V. C. Gibson, S. P. Keen, *Chem. Commun.* 1997, 1107–1108.
- [137] a) S. E. Gibson, N. Guillo, R. J. Middleton, A. Thuilliez, M. J. Tozer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1997, 447–455; b) S. E. Gibson, N. Guillo, M. J. Tozer, *Chem. Commun.* 1997, 637–638; c) S. E. Gibson, R. J. Middleton, *ibid.* 1995, 1743–1744.
- [138] a) T. Hayashi, M. Sawamura, Y. Ito, *Tetrahedron* 1992, 48, 1999–2012; b) M. Sawamura, Y. Ito, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2723–2726; c) Y. Ito, M. Sawamura, H. Hamashima, T. Emura, T. Hayashi, *ibid.* 1989, 30, 4681–4684; d) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *ibid.* 1988, 29, 235–238; e) Y. Ito, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron* 1988, 44, 5253–5262; f) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6215–6218; g) *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6405–6406.
- [139] S. Colonna, A. Manfredi, A. Solladié-Cavallo, S. Quazzotti, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6185–6188.
- [140] a) D. A. Buckingham, L. G. Marzilli, A. M. Sargeson, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 2772–2773; 4539–4540; b) J. P. Collman, E. Kimura, *ibid.* 1967, 89, 6096–6103; c) P. A. Sutton, D. A. Buckingham, *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 357–364; d) S. Terashima, M. Wagatsuma, S. Yamada, *Tetrahedron* 1973, 29, 1487–1496, 1497–1502; e) H. L. Son, Y. Suwannachot, J. Bujdak, B. M. Rode, *Inorg. Chim. Acta* 1998, 272, 89–94, zit. Lit.
- [141] a) T. J. Deming, *Nature* 1997, 390, 386–389; *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 4240–4241; b) Pt-Komplexe ungesättigter Leuchs-Anhydride wurden synthetisiert von: H. Wanjek, M. Steimann, W. Beck, *Chem. Ber.* 1988, 121, 1417–1420; c) R. D. Dghaym, K. J. Yaccato, B. A. Arndtsen, *Organometallics* 1998, 17, 4–6; S. Kacker, J. S. Kim, A. Sen., *Angew. Chem.* 1998, 110, 1335–1337; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1251–1253.
- [142] S. R. Pulley, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9037–9047.
- [143] J. Zhu, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5831–5837.
- [144] K. Joshi, J. Bao, A. S. Goldman, J. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 6649–6652.
- [145] a) I. Ugi, D. Marquarding, R. Urban in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, Vol. 6* (Hrsg.: B. Weinstein), Marcel Dekker, New York, 1982, S. 246–289; b) R. Urban, *Tetrahedron* 1979, 35, 1841–1843; c) R. Urban, D. Marquarding, I. Ugi, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 1978, 359, 1541–1552; d) G. Eberle, I. Ugi, *Angew. Chem.* 1976, 88, 509–510; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1976, 15, 492–493; e) R. Urban, G. Eberle, D. Marquarding, D. Rehn, H. Rehn, I. Ugi, *ibid.* 1976, 88, 644–646 bzw. 1976, 15, 627–628; f) R. Urban, I. Ugi, *ibid.* 1975, 87, 67–69 bzw. 1975, 14, 61–62. Für weitere Vierkomponenten-Kondensationen mit metallorganischen Fragmenten siehe: g) D. Rieger, S. D. Lotz, U. Kernbach, S. Schröder, C. André, W. P. Fehlhammer, *Inorg. Chim. Acta* 1994, 222, 275–290; h) W. P. Fehlhammer, M. Fritz, *Chem. Rev.* 1993, 93, 1243–1280.
- [146] a) A. Gorfitti, M. Salmain, G. Jaouen, M. J. McGlinchey, A. Bennouna, A. Mousser, *Organometallics* 1996, 15, 142–151; b) H. El Amouri, Y. Besace, J. Vaissermann, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 1996, 515, 103–107; c) B. El Mouatassim, H. El Amouri, J. Vaissermann, G. Jaouen, *Organometallics* 1995, 14, 3296–3303; d) B. El Mouatassim, H. El Amouri, M. Salmain, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 1994, 479, C18–C20; e) A. Gorfitti, M. Salmain, G. Jaouen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 433–434; f) M. Salmain, M. Gunn, A. Gorfitti, S. Top, G. Jaouen, *Bioconjugate Chem.* 1993, 4, 425–433.
- [147] a) H. El Amouri, S. Canceil, Y. Besace, L. Ricard, *Organometallics* 1996, 15, 2303–2307; b) *J. Organomet. Chem.* 1995, 485, 79–84.
- [148] a) D. Osella, M. Ravera, M. Vincenti, M. Salmain, G. Jaouen, *Organometallics* 1996, 15, 3037–3041; b) M. Savignac, A. Sasaki, P. Potier, G. Jaouen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 615–617; c) N. A. Sasaki, P. Potier, M. Savignac, G. Jaouen, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5759–5762; d) F. Le Borgne, J. P. Beaucourt, *ibid.* 1988, 29, 5649–5652; e) G. Jaouen, M. Savignac, A. Sasaki, S. Top, PCT Int. Appl. WEO 89 10372 [Chem. Abstr. 1990, 112, 217545].
- [149] M. J. Schweiger, T. Ederer, K. Sünkel, W. Beck, *J. Organomet. Chem.* 1997, 545–546, 17–25.
- [150] Immunoassays auf der Basis von Metallohaptenen wurden erstmals 1977 von Cais et al. beschrieben: M. Cais, S. Dani, Y. Eden, O. Gandolfi, M. Horn, E. E. Isaacs, Y. Josephy, Y. Saar, E. Slovin, L. Snarsky, *Nature* 1977, 270, 534–535.
- [151] Trotz der offensichtlichen Vorteile von „kalten“, nichtradioaktiven Markern können die Re- und Ru-Komplexe 145, 150, 153 und 157 jedoch auch als Modellverbindungen für den Einbau der Isotope ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ⁹⁷Ru und ¹⁰³Ru betrachtet werden.
- [152] A. Varenne, A. Vessieres, M. Salmain, S. Durand, P. Brossier, G. Jaouen, *Anal. Biochem.* 1996, 242, 172–179.
- [153] [Ir₄(CO)₁₁]-Cluster wurden dazu verwendet, die Länge von organischen Molekülen durch Transmissionselektronenmikroskopie zu bestimmen: F. R. Furuya, L. M. Miller, J. F. Hainfeld, W. C. Christopf, P. W. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 641–643.
- [154] B. Rudolf, J. Zakrzewski, *J. Organomet. Chem.* 1996, 522, 313–315.
- [155] A. Klys, J. Zakrzewski, C. Giannotti, *J. Organomet. Chem.* 1997, 531, 91–94.

- [156] K. L. Malisza, S. Top, J. Vaissermann, B. Caro, M.-C. Sénéchal-Tocquer, D. Sénéchal, J.-Y. Saillard, S. Triki, S. Kahlal, J. F. Britten, M. J. McGlinchey, G. Jaouen, *Organometallics* **1995**, *14*, 5273–5280.
- [157] S. Blanal, M. Salamain, B. Malezieux, G. Jaouen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6561–6564.
- [158] M. Prem, Dissertation, Universität München, **1996**.
- [159] W. Bauer, M. Prem, K. Polborn, K. Sünkel, W. Steglich, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 485–493.
- [160] a) L. A. P. Kane-Maguire, R. Kanitz, P. Jones, P. A. Williams, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *464*, 203–213; b) C. E. Anson, C. S. Creaser, O. Egyd, M. A. Fey, G. R. Stephenson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 39–40; c) J. A. Carver, B. Fates, L. P. Kane-Maguire, *ibid.* **1993**, 928–929.
- [161] K. L. Bennett, J. A. Carver, D. M. David, L. A. P. Kane-Maguire, M. M. Sheil, *J. Coord. Chem.* **1995**, *34*, 351–355.
- [162] a) H.-B. Kraatz, J. Luszytyk, G. D. Enright, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2400–2405; b) K. Di Gleria, H. A. O. Hill, L. L. Wong, *FEBS Lett.* **1996**, *390*, 142–144; c) I. Lavastre, J. Besançon, C. Moïse, P. Brossier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 188–195; d) H. Eckert, M. Koller, *Z. Naturforsch. B* **1990**, *45*, 1709–1714; e) A. M. Abeysekera, J. Grimshaw, S. D. Perera, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1797–1800.
- [163] a) A. Mori, H. Abe, S. Inoue, *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 189–197; b) K. Sharma, V. S. Darshane, P. T. Manoharan, S. Baduri, *Chem. Sci.* **1992**, *104*, 535–542 (*Proc. Indian Acad. Sci.*); c) P. Kvintovics, B. R. James, B. Hail, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1810–1811; d) H. Brunner, B. Reiter, G. Riepl, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1130–1354; e) K. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 590–613; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 584–608, zit. Lit.
- [164] a) A. Carmona, A. Corma, M. Iglesias, A. San José, F. Sánchez, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *492*, 11–21; b) A. Corma, M. Iglesias, C. del Pino, F. Sánchez, *ibid.* **1992**, *431*, 233–246; c) in *New Frontiers in Catalysis* (Hrsg.: L. Gucci), Elsevier, Amsterdam, **1993**, S. 2293–2296; d) F. Sánchez, M. Iglesias, A. Corma, C. del Pino, *J. Mol. Catal.* **1991**, *70*, 369–379; e) A. Corma, M. Iglesias, C. del Pino, F. Sánchez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1253–1255.
- [165] A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Catal. Lett.* **1995**, *32*, 313–318.
- [166] A. Corma, M. Iglesias, M. V. Martín, J. Rubio, F. Sánchez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 845–848.
- [167] A. Carmona, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *244*, 239–245.
- [168] a) S. R. Gilbertson, G. W. Starkey, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2922–2923; b) M. Tepper, O. Stelzer, T. Häusler, W. S. Sheldrick, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2257–2258.
- [169] a) S. R. Gilbertson, X. Wang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 434–435; b) S. R. Gilbertson, X. Wang, G. S. Hoge, C. A. Klug, J. Schaefer, *Organometallics* **1996**, *15*, 4670–4680; c) S. R. Gilbertson, G. Chen, M. McLoughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4481–4482. Phosphorylprolinderivate wurden auch als β -Turn induzierendes Strukturelement in Peptide eingebaut: S. R. Gilbertson, R. V. Pawlick, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 963–966; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 902–904.
- [170] a) O. Reiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1996**, *44*, 1182–1188; b) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337.
- [171] a) K. D. Shimizu, B. M. Cole, C. A. Cruieger, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1782–1785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1704–1707; b) M. B. Francis, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8983–8984; c) B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1776–1779; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1668–1671; d) S. R. Gilbertson, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6475–6478.
- [172] T. N. Parac, N. M. Kostic, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5946–5951; *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2141–2144, zit. Lit.
- [173] E. N. Korneeva, M. V. Ovinnikov, N. M. Kostic, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *243*, 9–13.
- [174] E. V. Krooglyak, G. M. Kazankov, S. A. Kurzev, V. A. Polyakov, A. N. Semenov, A. D. Ryabov, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4804–4806.