

fürte uns zu einer Menge hinsichtlich ihrer Struktur ähnlicher Moleküle, unter denen **4** der wirksamste Inhibitor ist. Es bleibt unklar, ob diese Menge auch den wirksamsten Inhibitor in der Ausgangsbibliothek enthält. Derzeit untersuchen wir Bibliotheken, in denen einige Substituenten von **4** lokalisiert bleiben, während andere durch Verwendung von Teilmengen der 19 Bausteine neu diversifiziert werden. Dadurch sollte ein rasches Wechseln von einer Menge aktiver Verbindungen zur anderen möglich sein. Mit dieser Strategie hoffen wir, die Effizienz unseres derzeitigen Screeningverfahrens zur Auswahl des wirksamsten Inhibitors aus den 65 341 Verbindungen in Bibliothek A1 prüfen zu können.

Durch unser einfaches iteratives Screeningverfahren konnten wir die Einzelverbindung **4**, einen nichtlinearen Peptidinhibitor, der Trypsin mikromolar inhibiert, innerhalb weniger Wochen aus einer komplexen Bibliothek kleiner organischer Moleküle in Lösung isolieren. Synthese und Screening von Molekülbibliotheken, die aus Zentralkernen und einer Vielzahl von Bausteinen hergestellt wurden^[1], sind also nützliche Methoden zur Erforschung der Strukturvielfalt kleiner Moleküle. Sie können bestehende Methoden zur Auffindung geeigneter Leistructuren für Arzneistoffe ergänzen. Während in dieser Untersuchung nur einfach zugängliche geschützte L-Aminosäuren und lediglich zwei Sorten von Zentralkernen eingesetzt wurden, kann darüber hinaus jedes mit diesen oder anderen Zentralkernen zu hydrolysestabilen Produkten führende Nucleophil eingesetzt werden^[7]. Die mögliche Breite der durch diese neue Methode zugänglichen Bibliotheken ist unbegrenzt.

Eingegangen am 16. Juni 1994 [Z 7041]

- [1] T. Carell, E. A. Wintner, A. Bashir-Hashemi, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2159–2162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, Nr. 20.
- [2] S. Brenner, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 5381–5383; A. Borchardt, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 373–374; J. Nielsen, S. Brenner, K. D. Janda, *ibid.* **1993**, *115*, 9812–9813; J. M. Kerr, S. C. Banville, R. N. Zuckermann, *ibid.* **1993**, *115*, 2529–2530; M. H. J. Ohlmeyer, R. N. Swanson, L. W. Dillard, J. C. Reader, G. Asouline, R. Kobayashi, M. Wigler, C. Still, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10922.
- [3] H. M. Geysen, R. H. Meloen, S. J. Barteling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 3998–4002; R. A. Houghten, *ibid.* **1985**, *82*, 5131–5135; S. P. A. Fodor, J. L. Read, M. C. Pirrung, L. Stryer, A. T. Lu, D. Solas, *Science* **1991**, *251*, 767–773; A. Furka, F. Sebastyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 487–493. Übersichten: G. Jung, A. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 375–391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 367–383; M. R. Pavia, T. K. Sawyer, W. H. Moos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 387–396.

- [4] Zu einigen Selektionsverfahren in Lösung für an festen Trägern hergestellte Peptidbibliotheken mit den in Lit. [3] beschriebenen Methoden siehe A. M. Bray, N. J. Maeji, H. M. Geysen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5811–5814; R. A. Houghten, C. Pinilla, S. E. Blondelle, J. R. Appel, C. T. Dooley, J. H. Cuervo, *Nature* **1991**, *354*, 84–86; C. Pinilla, J. R. Appel, P. Blanc, R. A. Houghten, *BioTechniques* **1992**, *13*, 901–905.
- [5] L-Alanin-*tert*-butylester, *N*^o-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzylsulfonyl)-L-arginin, L-Asparagin-*tert*-butylester, *O*⁴-*tert*-Butyl-L-asparaginsäure-*tert*-butylester, *S*-Triyl-L-cystein, *O*⁵-*tert*-Butyl-L-glutaminsäure-*tert*-butylester, Glycin-methylester, *N*^{int}-Triyl-L-histidin, L-Isoleucin-*tert*-butylester, L-Leucin-*tert*-butylester, *N*⁶-Boc-L-lysinmethylester, L-Methioninmethylester, L-Phenylalanin-*tert*-butylester, L-Prolin-*tert*-butylester, *O*-*tert*-Butyl-L-serin-*tert*-butylester, *O*-*tert*-Butyl-L-threoninmethylester, L-Tryptophanmethylester, *O*-*tert*-Butyl-L-tyrosinmethylester, L-Valin-*tert*-butylester. Triyl(Trt) = Triphenylmethyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl. Schutzgruppenstrategien in der Peptidchemie: M. Bodansky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer, Berlin, **1984**.
- [6] J. Eichler, R. A. Houghten, *Biochemistry* **1993**, *32*, 11035–11041; Andere Trypsinassays: B. F. Erlanger, N. Kokowsky, W. Cohen, *Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, *95*, 271–278; H. F. Gaertner, A. J. Puigserver, *Enzyme Microb. Technol.* **1992**, *14*, 150–155.
- [7] T. Carell, J. Rebek, Jr., unveröffentlichte Ergebnisse.
- [8] M. Laskowski, Jr., I. Kato, *Ann. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 593–626.
- [9] Beide Verbindungen wurden vollständig charakterisiert. Eine detaillierte Beschreibung ihrer Synthesen und Charakterisierungen wird an anderer Stelle veröffentlicht. Nach Umsetzung von Verbindung **3** mit *N*⁶-Boc-Lys-OMe und Ile-OrBu (Positionen **4**, **5**) wurde das Isomer mit A¹ = Lys und A² = Ile chromatographisch isoliert. Die anschließende Debenzylierung und Umsetzung der resultierenden Dicarbonsäure mit Pro-OrBu und Val-OrBu (Positionen **2**, **7**) lieferte vier Verbindungen, von denen zwei Isomere chromatographisch isoliert wurden. Entschützen mit Trifluoressigsäure und Reinigung durch Umkehrphasen-HPLC lieferte **4** (A¹ = Lys, A² = Ile, B¹ = Val, B² = Pro) und **5** (A¹ = Lys, A² = Ile, B¹ = Pro, B² = Val) als farblose Pulver. Die analytischen Daten (NMR, COSY, NOE, MS) sind mit den vorgeschlagenen Strukturen in Einklang. Erste Versuche ergaben, daß **4** ein spezifischer Trypsininhibitor ist, der die Aktivität von Thrombin, einer verwandten Serinprotease, nicht hemmt.

Zum Koordinationsverhalten von Aldehyden gegenüber Zinkchlorid**

Bodo Müller, Michael Ruf und Heinrich Vahrenkamp*

Von der großen Zahl organischer Reaktionen mit Aldehyden als Ausgangsverbindungen oder Produkten werden viele durch einfache Metallsalze katalysiert, unter denen wiederum ZnCl₂ das bekannteste Co-Reagens für Carbonyl-Umwandlungen ist^[1]. Dies sollte bedeuten, daß die Koordinationschemie von Aldehyden oder die Reaktivität von Aldehyden in der Ligandensphäre von Komplexen attraktive Studienobjekte sind. Wegen der geringen Donorstärke von Aldehyden sind jedoch wohlcharakterisierte Metall-Aldehyd-Komplexe bisher auf einige metallorganische Komplexe der inerten schweren Übergangsmetalle^[2] und auf klassische Chelatkomplexe wie die des Salicylaldehyds^[3] beschränkt geblieben. Die Zahl bekannter Addukte von Metallhalogeniden mit einfachen Aldehyden^[4] oder von Aldehyd-Solvaten von Metallsalzen^[5] ist erstaunlich klein, und unseres Wissens ist bis jetzt erst ein solcher Komplex^[6] strukturell charakterisiert worden^[7].

Wir wurden auf diese Verbindungsklasse aufmerksam durch unsere Arbeiten zur bioanorganischen Chemie des Zinks, speziell durch Versuche zur Modellierung des aktiven Zentrums im Zinkenzym Alkoholdehydrogenase. Die unmittelbare Koor-

[*] Prof. Dr. H. Vahrenkamp, Dipl.-Chem. B. Müller, Dipl.-Chem. M. Ruf
Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität
Albertstraße 21, D-79104 Freiburg
Telefax: Int. + 761/203-6001

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

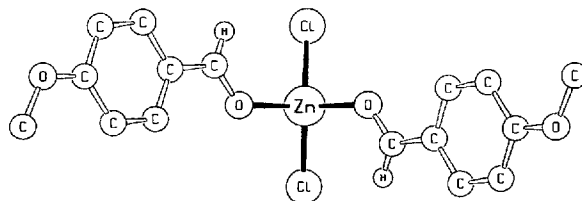
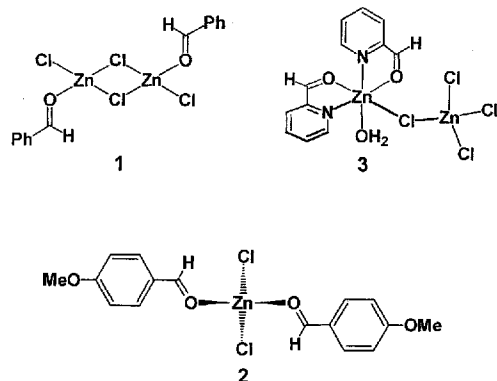


Abb. 1. Struktur von **2** im Kristall. Bindungslängen: Zn-Cl 219.8(1), Zn-O 202.0(4) pm. Bindungswinkel: O-Zn-O 100.2(2), Cl-Zn-Cl 130.0(1), Cl-Zn-O 105.0(1) und 106.5(1), Zn-O-C 127.3(4)°.

dinationssphäre des Metalls in diesem Enzym ist S_2NZn -Substrat^[9]. Die beste Annäherung an seine statische Natur erreichten bisher Bochmann et al., die die Komplexe $[Zn(SeR)_2 \cdot R'CHO]_2$ ($R = C_6H_5tBu_3$, $R' =$ aromatische Gruppe) isolierten und für $R' = p\text{-}C_6H_4OMe$ strukturell charakterisierten^[10]. Bei unseren Studien zu diesem Problem nahmen wir sowohl die Darstellung von Cystein-Zink-(O-Donor)-Komplexen als auch eine generelle Untersuchung des Donor-Acceptor-Verhaltens zwischen einfachen Zinksalzen und monofunktionellen Aldehyden in Angriff. Wir berichten nun über unsere Ergebnisse am Zinkchlorid-System.

Bei einfachen Aldehyden scheinen in Gegenwart von $ZnCl_2$ Kondensation und Polymerisation gegenüber der Koordination bevorzugt zu sein. Aber durch Auflösen von wasserfreiem Zinkchlorid in Benzaldehyd in hundertfachem Überschuß und Kristallisation durch Eindiffundieren von Petroether läßt sich die Verbindung $[ZnCl_2 \cdot \text{Benzaldehyd}]$ **1** in Form farbloser Kristalle erhalten^[11]. Auf die gleiche Weise bildet sich aus *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd) der farblose 1:2-Komplex $[ZnCl_2 \cdot 2 \text{ Anisaldehyd}]$ **2**. Setzt man den potentiell chelatisierenden Aldehyd Pyridin-2-carbaldehyd (L) in stöchiometrischer Menge mit Zinkchlorid und einem halben Äquivalent Wasser in Ether um, fällt $[L_2Zn_2Cl_4 \cdot H_2O]$ **3**, ein Produkt mit wiederum anderer Zusammensetzung, in Form farbloser Kristalle aus.

In **1**, **2** und **3** sind die $\nu(CO)$ -IR-Banden der freien Aldehyde bei 1682, 1677 bzw. 1663 cm^{-1} um 20–50 cm^{-1} zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben, was auf eine Koordination der Aldehyde über ihre Sauerstoffatome hindeutet^[4,5]. Gleichermäßen ein Indiz für die Komplexbildung sind die 1H -NMR-Signale der Aldehyd-Protonen von **1** ($\delta = 10.02$), **2** ($\delta = 9.91$) und **3** ($\delta = 10.27$) in Aceton mit Tieffeldverschiebungen von $\Delta\delta = 0.1\text{--}0.2$.



Komplex **1** lieferte keine zur Strukturanalyse geeigneten Kristalle. Die Löslichkeit von **1** deutet aber das Vorliegen einer molekularen Spezies an, die in Analogie zu Bochmanns Selenolatkomplex^[10] als chloridverbrücktes Dimer formuliert werden könnte. Die Struktur von **2** wurde kristallographisch ermittelt^[12]. Abbildung 1 zeigt ein Molekül von **2**, welches der erste strukturell charakterisierte Übergangsmetallhalogenidkomplex eines einfachen Aldehyds zu sein scheint. In der wie erwartet tetraedrischen Molekülstruktur liegen mit Ausnahme des leicht aufgeweiteten Cl-Zn-Cl-Winkels alle Abstände und Winkel im normalen Bereich. Die Bindungsparameter geben also keinen Hinweis darauf, daß solche Komplexe schwer zugänglich sein sollten. Das bedeutet letztlich, daß ungewöhnliche sterische Hinderung oder das Vorliegen spezieller Chalkogenolatliganden^[10] nicht Voraussetzung für ihre Isolierbarkeit sind. Es kommt vielmehr auf die sorgfältige Handhabung der Substan-

zen an, die äußerst hygroskopisch sind. Die (ebenfalls kristallographisch ermittelte) Struktur von **3**, welches zunächst durch unkontrollierten Wasserzutritt erhalten worden war, unterstreicht dies.

Der Vergleich von **1**, **2** und **3** macht auf die Feinheiten aufmerksam, die das Koordinationsverhalten der drei Aldehyde bestimmen. Bei **1** scheint im festen Zustand die Donorfunktion des Aldehyds nicht mit einer Zn-Cl-Funktion um eine Koordinationsstelle am Zink konkurrieren zu können, ungeachtet des großen Aldehydüberschusses in Lösung. Bei **2** hat der *p*-Methoxy-Substituent am Phenylring die Donorkapazität des Aldehyds soweit erhöht, daß dies möglich wird. Komplex **3** demonstriert noch eine andere Möglichkeit, die Donorfähigkeit der Aldehyd- und Chloroliganden auszutarieren: Ein Zink-Ion bindet beide chelatisierenden Aldehydliganden, das zweite ist nur von Chloroliganden umgeben.

Die hier gemachten Beobachtungen unterstreichen die Uneindeutigkeit der Koordinationsart von Aldehyden, die von ihrer geringen Donorkapazität herrührt. Umgekehrt bedeutet dies, daß mechanistische Aussagen über Metallsalz-vermittelte organische Reaktionen von Aldehyden^[1,13] mit einem ähnlichen Maß an Uneindeutigkeit behaftet sein können.

Eingegangen am 9. Mai 1994 [Z. 6911]

- [1] a) *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: D. Barton, W. D. Ollis, J. F. Stoddart), Pergamon, Oxford, 1979; b) R. Brettell in Lit. [1a], S. 943–1016; c) T. Laird in Lit. [1a], S. 1105–1160.
- [2] Y. H. Huang, J. A. Gladysz, *J. Chem. Educ.* **1988**, 65, 298–303.
- [3] Arbeiten, die Strukturdaten enthalten: D. Hall, A. J. McKinnon, T. N. Waters, *J. Chem. Soc.* **1965**, 425–430; M. R. Truter, R. C. Watling, *J. Chem. Soc. A* **1967**, 1955–1963; R. J. Hill, C. E. F. Rickard, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1977**, 39, 1593–1596; J. B. Hodgson, G. C. Percy, *Spectrochim. Acta Part A* **1978**, 34, 777–780.
- [4] F. Filippini, B. P. Susz, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 1175–1178, zit. Lit.
- [5] P. L. Verheijdt, P. H. van der Voort, W. L. Groeneveld, W. L. Driessen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1972**, 91, 1201–1204, zit. Lit.
- [6] S. E. Denmark, B. R. Henke, E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2512–2514.
- [7] Weitere Strukturuntersuchungen betreffen ein BF_3 -Addukt von Anisaldehyd [8a] und ein $MeAl(OR)_2$ -Addukt von *t*BuCHO [8b].
- [8] a) T. M. Reetz, M. Hüllmann, W. Massa, S. Berger, P. Rademacher, P. Heymanns, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2405–2408; b) M. B. Power, S. G. Bott, D. L. Clark, J. L. Atwood, A. R. Barron, *Organometallics* **1990**, 9, 3086–3097.
- [9] H. Eklund, A. Jones, G. Schneider in *Zinc Enzymes* (Hrsg.: I. Bertini, C. Luchinat, W. Maret, M. Zeppezauer), Birkhäuser, Basel, **1986**, S. 377–392.
- [10] M. Bochmann, K. J. Webb, M. B. Hursthouse, M. Mazid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1735–1737.
- [11] Zuvor als gelbes Pulver beschrieben: F. Filippini, B. P. Susz, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 835–845.
- [12] Kristalldaten für **2**. Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 896.4(1)$, $b = 1991.8(6)$, $c = 477.6(1)$ pm, 1689 Reflexe, 105 Parameter, $R = 0.053$. Das Molekül von **2** liegt auf einer zweizähligen Achse. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldsdafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-380052 angefordert werden.
- [13] *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**.