

dungen auftritt^[1b]. Die Schmelzpunkte, die an aus Chloroform/Ethanol-Gemischen kristallisiertem [Cu(Ar)] und [Ag(Ar)] gemessen wurden, sind mit dem Schmelzpunktbereich von aus verschiedenen Lösungsmitteln kristallisiertem BrAr in Einklang (siehe *Experimentelles*). Die Kristallstrukturen der drei Verbindungen sind isotop (siehe Tabelle 1)^[15]. Die Verfeinerung der Kristallstruktur von BrAr ergibt einen C-Br-Abstand von 189.2(5) pm^[14], der mit dem durch Gasphasenelektronenbeugung bestimmten Wert von 189.8(1) pm in Monobrombenzol vergleichbar ist^[17].

Schließlich haben wir die Cu-Daten und die Ag-Daten mit den Br-Daten verglichen, indem wir jeweils einen Skalierungsfaktor mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate für jene Reflexe berechneten, die in beiden Datensätzen auftreten; dies sind 621 Reflexe im Falle der Ag- und Br-Daten bzw. 646 Reflexe im Falle der Cu- und Br-Daten. Die Ag-Daten ergaben einen Skalierungsfaktor von 30.7(1.6) und ein R_w -Wert von 0.050; die Cu-Daten lieferten einen Skalierungsfaktor von 22.2(2.2) und ein R_w -Wert von 0.052. Wir glauben, daß diese Übereinstimmung zu stark ist, um die Möglichkeit auszuschließen, daß alle drei Datensätze an Kristallen derselben Zusammensetzung gemessen wurden.

Wir folgern daraus: 1) Der von Lingnau und Strähle^[1] zur Bestimmung der Molekülstruktur von [Ag(Ar)] verwendete Kristall bestand nicht aus reinem [Ag(Ar)]. Wir vermuten, daß der Kristall teilweise oder vollständig aus dem Edukt BrAr bestand. 2) Der von Lingnau und Strähle^[1] zur Bestimmung der Molekülstruktur von [Cu(Ar)] verwendete Kristall bestand möglicherweise zum Teil oder vollständig aus dem Edukt BrAr. Wir schlagen vor, daß die Untersuchung wiederholt werden sollte, bevor die Ergebnisse von Lingnau und Strähle als gesichert gelten können.

Experimentelles

1-Brom-2,4,6-triphenylbenzol (BrAr): 10.0 g (32.7 mmol) 1,3,5-Triphenylbenzol wurden in einem 250 mL-Zweihalskolben, versehen mit einem Rückflußkühler und einem Tropftrichter, in 100 mL CS₂ gelöst. Nach der Zugabe von 0.1 g Eisenpulver wurden 5.49 g (34.3 mmol) Brom tropfenweise hinzugefügt und die Mischung 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und die Lösung über Al₂O₃ filtriert. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 10.6 g (84%). Das Produkt ist gaschromatographisch rein (GC/MS). Elementaranalyse: ber. (gef.): C 74.82 (73.99), H 4.45 (4.42). Schmp.: 128.5 °C aus Isopropanol (Lit. [18]: 129–130 °C); 109 °C aus Ethanol (Lit. [18]: 108 °C). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, CDCl₃): δ = 7.70 (H-42,46), 7.65 (H-13,15), 7.60 (H-22,26), 7.54 (H-23,25), 7.50 (H-43,45), 7.49 (H-24), 7.43 (H-44). ¹³C-NMR: siehe Tabelle 2.

Ein eingegangen am 11. Juli 1994 [Z 7119]

- [1] a) R. Lingnau, J. Strähle, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 436; b) R. Lingnau, Dissertation, Universität Tübingen, **1990**.
- [2] E. M. Meyer, S. Gambarotta, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Organometallics* **1989**, *8*, 1067.
- [3] D. Nobel, G. van Koten, A. L. Spek, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 208.
- [4] J. A. J. Jarvis, R. Pearce, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 999.
- [5] K. P. Huber, G. Herzberg, *Molecular Spectra and Molecular Structure, Vol. IV, Constants of Diatomic Molecules*, Van Nostrand, New York, **1979**.
- [6] A. Haaland, *J. Mol. Struct.* **1983**, *97*, 115.
- [7] C. W. Bauschlicher, Jr., S. R. Langhoff, H. Partridge, L. A. Barnes, *J. Chem. Phys.* **1989**, *91*, 2399.
- [8] Die Röntgenbeugungsdaten von [Ag(Ar)] und [Cu(Ar)], im Text „Ag-Daten“ bzw. „Cu-Daten“ genannt, waren beim Fachinformationszentrum Karlsruhe hinterlegt worden [1]. Wir erhielten 1560 ([Ag(Ar)]) bzw. 1772 ([Cu(Ar)]) unabhängige Reflexe mit $I > 3\sigma(I)$. Die Anzahl der Reflexe, die hinterlegt wurden, ist somit kleiner als die von Lingnau und Strähle angegeben (1710 bzw. 1946 Reflexe). Wir entfernten zwei Reflexe aus dem Datensatz von [Cu(Ar)], die systematisch ausgelöscht sein sollten. Die R -Werte der publizierten und der hinterlegten Daten sind im Falle von [Ag(Ar)] etwas unterschiedlich. Eine empirische Absorptionskorrektur (DIFABS) beider Datensätze wurden von Lingnau und Strähle durchgeführt. Es wurden keine weiteren Korrekturen vorgenommen. Alle Berechnungen wurden auf einer DECstation 5000/25 mit den Programmen CRYSTALS [9] und PLATON [10] durchgeführt.

- [9] D. J. Watkin, P. W. Betteridge, J. R. Carruthers, *Crystals User Manual*, Oxford University Computing Laboratory, Oxford, **1986**.
- [10] A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, C34.
- [11] a) G. H. Stout, L. H. Jensen, *X-ray Structure Determination*, Wiley-Interscience, New York, **1989**, Kap. 16.4.; b) S. M. Rothstein, M. F. Richardson, W. D. Bell, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1978**, *34*, 969; c) J. K. Burdett, *The Importance of Accurate Structure Determination in Inorganic Chemistry in Accurate Molecular Structures* (Hrsg.: A. Domenicano, I. Hargittai), International Union of Crystallography, Oxford University Press, Oxford, **1992**, S. 498.
- [12] D. T. Cromer, J. T. Waber, *Int. Tables X-Ray Crystallogr.* **1974**, *IV*, Table 2.2B.
- [13] Auf diese Möglichkeit wies uns zuerst Prof. J. Strähle hin.
- [14] a) G. Varsanyi, *Assignments for Vibrational Spectra of Seven Hundred Benzene Derivatives*, Akadémiai Kladó, Budapest, **1974**; b) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1991**.
- [15] BrAr kristallisiert aus einer gesättigten Ethanol-Lösung bei 23 °C in Form dünner farbloser Plättchen (längste Ausdehnungen entlang der kristallographischen Achsen: 0.035 × 0.45 × 0.55 mm). Gitterkonstanten wurden aus der Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate anhand von 25 automatisch zentrierten Reflexen bei großen Beugungswinkel bestimmt ($30.0^\circ < 2\theta < 36.5^\circ$): $a = 1068.0(2)$, $b = 1509.4(1)$, $c = 1251.3(2)$ pm, $\beta = 113.634(7)^\circ$, $V = 1848 \times 10^6$ pm³, Messung bei 23 ± 1 °C, $\rho_{ber.} = 1.385$ g cm⁻³, $\mu = 22$ cm⁻¹, $F_{000} = 784$, $Z = 4$, monoklines Kristallsystem, Raumgruppe $P2_1/c$ (Nr. 14), Enraf-Nonius-CAD4, $\lambda = 71.073$ pm (Mo_{Kα}, Graphit-Monochromator), gemessen von $1.0^\circ < \theta < 25^\circ$, ω -Scan, Scanbreite ($1.4 + 0.3 \tan \theta$)° ($\pm 25\%$) vor und nach jedem Reflex zur Bestimmung des Untergrundes, $t_{max} = 60$ s, Reflexe zur Kontrolle der Orientierung wurden alle 200 Reflexe, die Intensität von drei Reflexen alle 3600 s überprüft. 6733 gemessene ($\pm h, +k, \pm l$), 2879 unabhängige Reflexe, von denen 1607 eine Intensität $I > 3\sigma(I)$ besaßen. Eine numerische Absorptionskorrektur, basierend auf 7 indizierten Kristallflächen, wurde durchgeführt (T_{max}/T_{min} : 51.4/85.8 %), 226 Parameter in der Verfeinerung (Kleinste-Fehlerquadrate-Verfahren); alle 25 Nicht-Wasserstoff-Atome wurden mit anisotropen thermischen Parametern verfeinert; alle Wasserstoff-Atome wurden in berechneten Positionen platziert und bei der Berechnung der Strukturfaktoren berücksichtigt, aber nicht verfeinert; shift/error < 0.0001. $R = \sum (|F_o| - |F_c|)/\sum |F_o| = 0.047$, $R_w = [w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|^2]^{1/2} = 0.034$, Restelektronendichte: +7.6/−5.6 × 10⁵ Δe pm⁻³. Alle Berechnungen wurden auf einer DECstation 5000/25 mit den Programmen SDP [16], CRYSTALS [9] und PLATON [10] durchgeführt. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können vom Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58457 angefordert werden.
- [16] B. A. Frenz, „The Enraf-Nonius CAD4 SDP System“, *Computing in Crystallography*, DELFT University Press, Delft, **1978**.
- [17] A. Almenningen, J. Brunvoll, M. V. Popik, S. Sokolkov, L. V. Vilkov, S. Samdal, *J. Mol. Struct.* **1985**, *127*, 85.
- [18] Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, *EIII 5*, Springer, Berlin, **1965**, S. 2564.

Kurze Synthese eines neuartigen C₃-symmetrischen Rezeptors für die sequenzselektive Bindung von Peptiden**

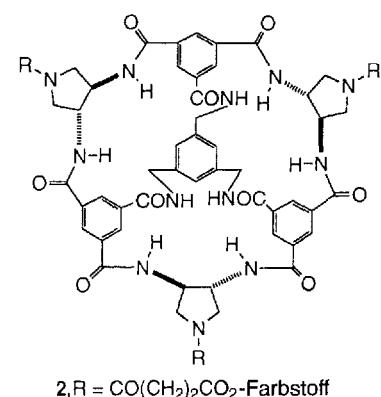
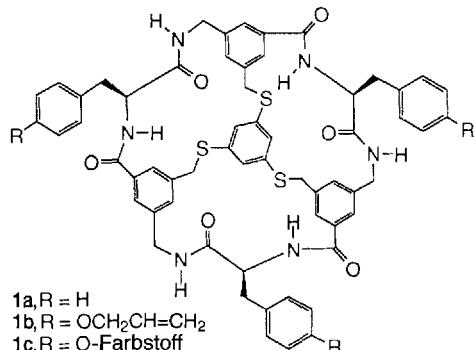
Seung Soo Yoon und W. Clark Still*

Einer der aufregendsten neueren Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Erkennung ist die Entwicklung synthetischer Rezeptoren oder Wirtmoleküle, die Biopolymere sequenzselektiv binden^[1]. Zu den selektivsten Rezeptoren gehört die C₃-symmetrische Verbindung **1**^[2]. Sie bindet Biooligomere, wie Glycoside sowie N- und C-geschützte Peptide, mit hoher Selektivität hinsichtlich Stereochemie und funktioneller Gruppen. Bei einfachen Peptiden beispielsweise bindet **1** die L-Peptidreste mit

[*] Prof. W. C. Still, S. S. Yoon
Department of Chemistry, Columbia University
New York, NY 10027 (USA)
Telefax: Int. + 212/932-1289

[**] Diese Arbeit wurde durch die National Science Foundation (CHE92 08254) gefördert.

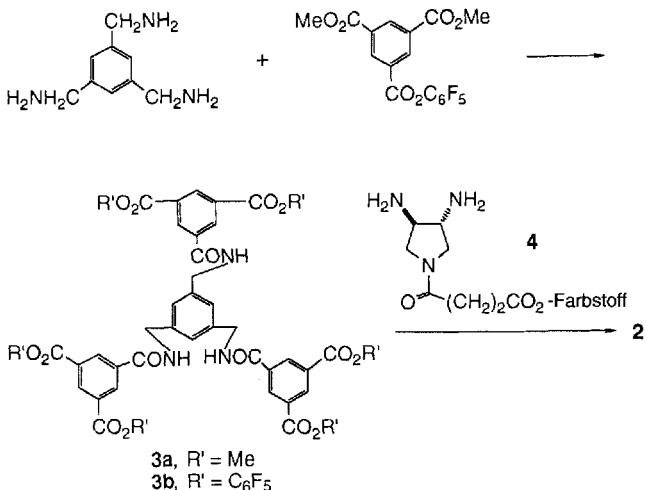
Enantioselektivitäten bis zu 3 kcal mol^{-1} ($> 99\% ee$). Obwohl **1** durch eine optimierte Synthese zugänglich ist^[2b], suchten wir nach verwandten Rezeptoren, die noch einfacher hergestellt werden können und daher Anwendung bei der Trennung von Peptiden finden könnten. Diesbezüglich sind der Rezeptor **2** und dessen Analoga vielversprechende Kandidaten. **1** und **2**



sind eng verwandt, da ihre halbkugelförmigen Bindungsstellen ähnliche Ausmaße haben und an deren Peripherie analoge Anordnungen von nichtassoziierten Wasserstoffbrückenbindungsdonoren und -acceptoren für die Substratbindung aufweisen. Hier beschreiben wir eine einfache Synthese von **2** und dessen Bindungseigenschaften, die durch Umsetzung mit einer codierten kombinatorischen Verbindungsbibliothek^[7] mit ca. 50 000 acylierten Tripeptiden bestimmt wurden. Nach unseren Ergebnissen ist **2** ein bemerkenswert selektiver Peptidrezeptor.

Unsere Synthese von **2** (Schema 1) beginnt mit der Verknüpfung von drei Äquivalenten Pentafluorphenyldimethylbenzol-1,3,5-tricarboxylat mit einem Äquivalent 1,3,5-Tris(aminomethyl)benzol zu **3a** (Ausbeute 78%). Die Verseifung der sechs Methylestergruppen und die Aktivierung der Carboxygruppen als Hexakis(pentafluorophenyl)ester lieferten **3b** (Ausbeute 30%). Durch dreifache Kupplung eines mit dem Farbstoff Disperse Red 1 über einen Succinylspacer verknüpften (*3R,4R*)-3,4-Diaminopyrrolidins^[3] an **3b** wurde der leuchtend rote Rezeptor **2** in 26% Ausbeute erhalten, wobei gleichzeitig drei 21gliedrige Ringe gebildet wurden. Mit anderen 1,2-Diaminen können weitere verwandte Rezeptoren hergestellt werden. Beispielsweise haben wir das im Handel erhältliche (*1R,2R*)-1,2-Diaminocyclohexan mit **3b** zu einem analogen Rezeptor umgesetzt (31% Ausbeute bei der Tricyclisierung), bei dem die Pyrrolidinringe durch Cyclohexan ersetzt sind.

Um die Bindungseigenschaften unseres neuen Rezeptors **2** zu bestimmen, setzten wir den farbstoffmarkierten Rezeptor vielen



Schema 1. Synthese des Rezeptors **2**.

potentiellen Substraten, einer Verbindungsbibliothek, aus^[2d]. Die Substratbibliothek war so auf Merrifield-Polystyrol-Kügelchen (50–80 μm) synthetisiert worden, daß sich auf jedem Kügelchen nur eine Verbindung der Bibliothek befand. Für die Bindungsversuche mußten einfach die rote Verbindung **2** und die an den Kügelchen gebundene Bibliothek zusammengegeben und die Kügelchen ausgewählt werden, die sich rot gefärbt hatten. So konnte die Bindung von **2** an die gesamte Bibliothek (hier ca. 50 000 acylierte Tripeptide) in einem Experiment getestet werden.

Wir verwendeten eine Bibliothek polymergebundener Verbindungen **5**^[2d], die wir nach dem Split-Synthesis-Verfahren hergestellt hatten^[4]. Die theoretische Zahl der unterschiedlichen Substrate in der Bibliothek beträgt demnach $15^4 = 50\,625$. Um die Struktur des Substrates an einem beliebigen Kügelchen, das mit **2** eine Bindung einging, zu bestimmen, setzten wir das binäre Codierungsverfahren ein, bei dem die Struktur eines Markers durch Elektroneneinfang-Gaschromatographie (electron capture gas chromatography, EC-GC) analysiert wird^[5].

RCO-AA3-AA2-AA1-NH(CH₂)₅CONHCH₂-Polystyrol **5**

AA*n* (*n* = 1–3) = Gly, D-Ala, L-Ala, *O*³-iBu-D-Ser, *O*³-iBu-L-Ser, D-Val, L-Val, D-Pro, L-Pro, *N*⁴-Trityl-D-Asn, *N*⁴-Trityl-L-Asn, *N*⁵-Trityl-D-Gln, *N*⁵-Trityl-L-Gln, *N*⁶-Boc-D-Lys, *N*⁶-Boc-L-Lys.

R = Me, Et, iPr, tBu, iBu, Neopentyl (*neoPe*), Trifluormethyl (TFM), Methoxymethyl (MOM), Cyclopropyl (cPr), Cyclobutyl (cBu), Cyclopentyl (cPe), Acetoxymethyl (AcOM), Ph, Me₂N, Morpholino (Mor).

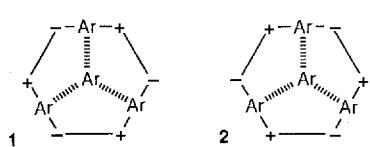
Für die Bindungsstudie wurde eine 10 mg-Probe (ca. 10^5 Kügelchen) der Peptidbibliothek mit ca. 0.3 mL einer 50 μM Lösung von **2** in CHCl₃ äquilibriert. Nach 24 h Rühren waren ca. 1% der Kügelchen dunkelrot bis orangefarben. Diese Kügelchen trugen also Peptide, die **2** besonders fest binden^[6]. Durch Messung der Gleichgewichtskonzentration von **2** in der Lösung über den Kügelchen ermittelten wir, daß durch **2** Acyl-Peptide mit Assoziationskonstanten $K_a \geq 3000$ selektiert wurden. Fünfzig der am tiefsten gefärbten Kügelchen wurden unter einem Mikroskop (vierfache Vergrößerung) aussortiert und ihre Strukturen durch EC-GC entschlüsselt. Die unterschiedlichen Bausteine der Peptide auf diesen Kügelchen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

In vielfacher Hinsicht ähnelt die Bindungsselektivität von **2** der von **1**^[2d]. So weisen beide Rezeptoren die höchste Selektivität für Reste am Terminus der Peptidkette auf: R wird dabei

Tabelle 1. Reste R und AA1–AA3 in acylierten, geschützten Peptidsubstraten, die von **2** selektiv gebunden werden (Häufigkeit bei 50 untersuchten Kugelchen).

R	AA3	AA2	AA1
MOM (31)	<i>N</i> ⁵ -Trityl-d-Gln (31)	Gly (15)	L-Pro (11)
Me ₂ N (13)	<i>N</i> ⁴ -Trityl-d-Asn (7)	<i>N</i> ⁴ -Trityl-d-Asn (8)	d-Ala (10)
Et (4)	<i>N</i> ⁶ -Boc-d-Lys (5)	<i>N</i> ³ -Trityl-d-Gln (5)	d-Pro (9)
Me (2)	<i>N</i> ⁴ -Trityl-L-Asn (4)	d-Ala (4)	Gly (7)
	d-Ala (2)	<i>N</i> ³ -Trityl-L-Gln (3)	<i>N</i> ⁵ -Trityl-d-Gln (3)
	Gly (1)	<i>N</i> ⁶ -Boc-d-Lys (3)	<i>N</i> ⁵ -Trityl-L-Gln (2)
		L-Val (3)	L-Ala (2)
		<i>N</i> ⁶ -Boc-L-Lys (2)	<i>N</i> ⁴ -Trityl-r-Asn (2)
		<i>N</i> ⁴ -Trityl-L-Asn (2)	d-Val (2)
		d-Val (2)	<i>O</i> ³ - <i>t</i> Bu-L-Ser (2)
		L-Ala (1)	
		<i>O</i> ³ - <i>t</i> Bu-L-Ser (1)	
		<i>O</i> ³ - <i>t</i> Bu-d-Ser (1)	

selektiv gebunden, wenn dieser Rest drei Nichtwasserstoffatome enthält, und AA3, wenn es sich hierbei um *N*⁵-Trityl-Gln handelt. Während **1** allerdings AA3 = *N*⁵-Trityl-L-Gln bindet, wechselwirkt **2** bevorzugt mit dem D-Enantiomer. Dieser Unterschied in der Enantioselektivität kann mit der enantiomeren Anordnung der durch Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen substraterkennenden Gruppen an der Peripherie der



Scheme 2. Schematische Darstellung der Rezeptoren **1** und **2**. Ar = Areneinheit; +, - = frei zugänglicher H-Donor bzw. -Acceptor.

durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen wechselwirken können. Andere H-Donoren und -Acceptoren in **1** und **2** stehen nicht für die Substratbindung zur Verfügung, weil sie von der Öffnung des Bindungshohlraumes wegweisen und zudem intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen bilden.

Andere Selektivitätsunterschiede zwischen **1** und **2** bestehen für die Reste AA2 (**1** bevorzugt L-Pro, **2** bevorzugt Gly) und AA1 (**1** ist nahezu unselektiv, **2** bevorzugt D-Pro, L-Pro und D-Ala). Interessanterweise ist die bemerkenswerte Selektivität von **1** für R = Cyclopropyl^[2d] bei **2** nicht vorhanden. Weder **1** noch **2** binden Peptide mit R = Isopropyl. Diese und andere Selektivitäten wurden bei **2** durch unabhängige Messungen der Bindungsenergie bestätigt: Durch einen Wechsel von MOM zu Cyclopropyl für R oder von *N*⁵-Trityl-d-Gln zu *N*⁵-Trityl-L-Gln für AA3 wird die Bindungsenergie bezogen auf das bevorzugte Substrat MOMCO-(*N*⁵-Trityl)-d-Gln-Gly-L-Pro ($\Delta G_{\text{Bindung}} = -4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) um $1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ verringert. Diese Ergebnisse wurden durch die Synthese von Substraten mit ausgewählten Sequenzen und photometrische Bestimmung der freien Rezeptorkonzentration vor und nach Behandlung mit einer bekannten Menge des polymergebundenen Substrates erhalten.

Darüber hinaus untersuchten wir die Umsetzung von **2** mit einer Bibliothek von Substraten mit ungeschützten Peptidketten (Tabelle 2). Die Bestimmung der Gleichgewichtskonzentration von **2** ergab, daß durch das Farbassay hier eine Selektion von Substraten mit $K_a > 5000$ erreicht werden konnte.

Anders als **1**, für das wir in früheren Untersuchungen ähnliche Selektivitäten bei der Umsetzung mit geschützten und ungeschützten Peptidsubstraten bestimmt hatten, erkannte der Rezeptor **2** einen anderen Satz von Peptiden aus der Bibliothek der

Tabelle 2. Reste R und AA1–AA3 in acylierten, entschützten Peptidsubstraten, die selektiv von **2** gebunden werden (Häufigkeit bei 45 untersuchten Kugelchen).

R	AA3	AA2	AA1
MOM (12)	D-Gln (23)	L-Gln (18)	L-Pro (23)
Me ₂ N (10)	D-Val (7)	D-Lys (8)	D-Pro (21)
Ph (6)	D-Lys (4)	L-Lys (3)	D-Gln (1)
Mor (6)	D-Pro (3)	Gly (4)	
Et (4)	D-Ala (2)	D-Gln (3)	
cPr (3)	D-Ser (2)	D-Asn (2)	
Me (1)	D-Asn (2)	D-Ala (2)	
cPen (1)	L-Asn (1)	L-Ala (2)	
<i>t</i> Bu (1)	L-Ser (1)	L-Pro (1)	
AcOM (1)		D-Ser (1)	
		L-Ser (1)	

entschützten Verbindungen. Der Rezeptor **2** wies die größte Substratselektivität bezüglich der AA1-Position auf, wobei Pro stark bevorzugt war. Besonders die Sequenzen mit AA3 = D-Gln, AA2 = D-Aminosäure und AA1 = L-Pro (40% der Kugelchen) sowie die mit AA2 = L-Gln und AA1 = D-Pro (40% der Kugelchen) wurden von **2** erkannt. Die Beziehung zwischen der Konfiguration des Pro-Restes in der AA1-Position und der Konfiguration sowie der Position des später in der Kette folgenden Gln ist ausgesprochen interessant. Diese neuartige Gln-Pro-Selektivität könnte auf Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Gln-Seitenkette und Amidgruppen am Boden der Bindungstasche von **2** zurückzuführen sein; solche Wasserstoffbrückenbindungen sind bei **1** nicht möglich. Die Fähigkeit von **2**, selektiv Peptidausschnitte von bis zu drei Resten zu binden, ist für ein so kleines Wirtmolekül bemerkenswert.

Diese Untersuchungen sowie andere, die wir in Kürze veröffentlichen werden, legen nahe, daß Rezeptoren, deren Strukturen denen von **1** und **2** ähneln, eine beachtliche Sequenzselektivität bei der Bindung von Peptiden aufweisen und daß die jeweilige Selektivität solcher Rezeptoren durch gezielte Strukturänderungen gesteuert werden kann. Zwar muß die Bandbreite der Variationen, die nicht zu einem Verlust der Bindungsaffinität führen, noch ermittelt werden, doch ist bereits jetzt klar, daß das vollständige makrotricyclische Gerüst von **2** für die Bindung von Peptiden notwendig ist: Durch Auslassen des zentralen Aren-Verbindungsstückes wird, wie wir mit unserem Festphasen-Farbassay feststellten, eine feste Bindung von Peptiden verhindert. Wegen der einfachen Synthese von **2**, dessen hohe Selektivität bei der Bindung von Peptiden und der Verfügbarkeit von vielen Bausteinen für die Herstellung von Analoga ist es wahrscheinlich, daß zahlreiche *C*₃-symmetrische Rezeptoren mit unterschiedlichen Selektivitäten für Peptidsequenzen analog hergestellt werden können.

Experimentelles

3a: Zu einer Lösung von Pentafluorphenyldimethylbenzol-1,3,5-tricarboxylat (0.42 g, 1.04 mmol) und 1,3,5-Tris(aminomethyl)benzol-trihydrochlorid (86 mg, 0.31 mmol) in 10 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) wurden 0.36 mL Diisopropylethylamin gegeben. Nach 8 h Röhren wurde die Mischung bei verminderter Druck eingeeignet. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, 5% MeOH in CH₂Cl₂) lieferte **3a** (0.20 g, 78%) als weißen, amorphen Feststoff. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.90 (s, 6 H), 4.38 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 8.61 (s, 2 H), 8.70 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 165.74, 165.36, 139.11, 134.99, 132.84, 132.18, 130.77, 126.35, 52.44, 43.71; IR (Film): 3234, 2815, 1730, 1674, 1573 cm⁻¹; HR-MS (FAB) für C₂₂H₄₀N₃O₅, ber.: 827.2537 [M + H⁺]; gef.: 827.2539.

2: Zu einer Lösung von **3a** (0.1 g, 0.121 mmol) in 5 mL THF, 3 mL MeOH und 1 mL H₂O wurden 0.85 mL 1 N NaOH gegeben. Nach 5 h Röhren wurde die Mischung mit 1 N HCl angesäuert und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die extrahierte Hexacarbonsäure wurde in 3 mL THF gelöst und CH₂Cl₂ (10 mL), C₆F₅OH (0.15 g, 0.84 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (EDC; 0.16 g, 0.84 mmol) zugefügt. Nach 5 h Röhren wurde die Mischung eingeeignet.

Flash-Chromatographic (Kieselgel, 20% Aceton in CH_2Cl_2) lieferte **3b** (63 mg, 30%) als einen weißen, amorphen Feststoff.

Eine Lösung von **3b** (44 mg, 0.025 mmol) und $4 \cdot 2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (63 mg, 0.084 mmol) in 10 mL DMA wurde bei Raumtemperatur in 20 h zu einer geführten Lösung von *N,N*-Diosopropylethylamin (0.19 mL, 1.09 mmol) in 200 mL wasserfreiem THF getropft. Nach 8 h Rühren wurde die Mischung eingengegnet. Flashchromatographisch (Kieselgel, 10% MeOH in CH_2Cl_2) wurde **2** (15 mg, 26%) als roter, amorpher Feststoff erhalten. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OH}/\text{CDCl}_3$, 1/1): $\delta = 0.70$ (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 2.45 (m, 4 H), 3.01 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 3.36 (br.s, 2 H), 3.50 (br.s, 2 H), 3.74 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 4.12 (m, 4 H), 4.58 (m, 1 H), 4.68 (m, 1 H), 6.64 (d, 2 H, $J = 9.1$ Hz), 7.72 (m, 5 H), 7.98 (m, 1 H), 8.10 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz), 8.23 (m, 1 H), 8.64 (m, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 1/1): $\delta = 172.82, 170.20, 169.72, 169.61, 167.70, 138.51, 136.06, 133.53, 131.27, 130.54, 130.46, 129.54, 126.72, 125.92, 125.22, 124.37, 124.24, 122.31, 118.85, 112.22, 61.34, 55.74, 50.54, 45.70, 44.42, 38.28, 28.76, 28.27, 27.52, 27.22, 11.94; IR (Film): 3324, 2815, 1720, 1675, 1573 cm^{-1} ; MS (FAB): m/z : 2127 [$M + \text{H}^+$].$

eingegangen am 25. Juli 1994 [Z 7172]

- [1] Übersichtsartikel: H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 890; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 848; T. H. Webb, C. S. Wilcox, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 383.
- [2] a) J.-I. Hong, S. K. Namgoong, A. Bernardi, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5111; b) S. D. Erickson, J. A. Simon, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1305; c) R. Liu, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2573; d) A. Borchardt, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 373.
- [3] Herstellung von (*R,R*)-Diaminopyrrolidinen: D. R. Reddy, E. R. Thornton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 172; S. S. Yoon, W. C. Still, *Tetrahedron*, im Druck.
- [4] a) A. Furka, M. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Abstr. 14th Int. Congr. Biochem.*, Prag, **1988**, 5, 47; b) *Abstr. 10th Int. Symp. Med. Chem.*, Budapest, **1988**, 288; c) *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 487; d) K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersh, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature (London)* **1991**, *354*, 82.
- [5] M. H. J. Ohlmeier, R. N. Swanson, L. W. Dillard, J. C. Reader, G. Asouline, R. Kobayashi, M. Wigler, W. C. Still, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10922.
- [6] Vorangegangene Untersuchungen haben ergeben, daß mit dem Farbassay Substrate, deren Bindungsenergien sich um mindestens $1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ unterscheiden, leicht unterschieden werden können. Durch Kontrollexperimente wurde festgestellt, daß die Anfärbung der Kugelchen auf die Bindung der Peptide und nicht die des Farbstoffs zurückzuführen ist: Mit dem Farbstoff in freier oder succinylierter Form konnten Kugelchen der Verbindungsbibliothek unter den Assaybedingungen nicht angefärbt werden.
- [7] Siehe beispielsweise P. Eckes, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1649; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1573.

Alternierende ferro- und antiferromagnetische Wechselwirkungen in einer Mn^{II} -Kette mit abwechselnd end-on- und end-to-end-verbrückenden Azidoliganden**

Roberto Cortés, Luis Lezama, J. Luis Pizarro, M. Isabel Arriortua, Xavier Solans und Teófilo Rojo*

In den letzten Jahren untersuchten wir die Rolle von Pseudo-halogenid-Ionen, besonders dem Azid-Ion, als Brückenliganden zwischen Übergangsmetallen, um Beziehungen zwischen Struktur und magnetischen Eigenschaften zu analysieren. Dabei konnten die erste Nickel(II)-Verbindung mit end-on-koordinier-

[*] Prof. T. Rojo, Dr. R. Cortés, Dr. L. Lezama

Departamento de Química Inorgánica
Universidad del País Vasco
Aptdo. 644, E-48080 Bilbao (Spanien)
Telefax. Int. +4/464-8500

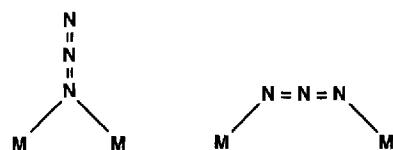
Dr. J. L. Pizarro, Prof. M. I. Arriortua
Departamento Mineralogía-Petrología, Universidad del País Vasco
Bilbao (Spanien)

Prof. X. Solans
Universitat de Barcelona (Spanien)

[**] Diese Arbeit wurde von der spanischen Dirección General de Investigación Científica y Técnica (Projekt PB90-0549) und der Universität des Baskenlandes (UPV 130.310-EB017/92) gefördert.

ten μ_2 -Azidobrücke[n]^[1] und der erste Komplex mit end-on-koordinierten μ_2 -Cyanatobrücke[n]^[2] charakterisiert werden.

Die Azidogruppe kann auf zwei Arten als Brückenligand fungieren: end-to-end (EE) und end-on (EO) koordinierend (Schemma 1). Bisher wurden zweikernige^[3a, b] und vierkernige^[3c] Komplexe sowie eindimensional (1D) polymere Systeme^[3b] mit EO-Brücken und zweikernige Komplexe^[4a] sowie 1D-Systeme^[4b-d] mit EE-Brücken synthetisiert. Auch ein Komplex mit zweidimensional (2D) unendlicher Struktur mit EE- und EO-Brücken ist bekannt^[5]. EE-Brücken führen zu antiferromagnetischen^[4] und EO-Brücken zu ferromagnetischen^[3] Wechselwirkungen zwischen den verbrückten Metallzentren, und zwar selbst für das Mn^{II} -Ion mit $S = 5/2$ ^[6]. Das ferromagnetische Verhalten in den Verbindungen mit EO-Brücken wurde für Winkel zwischen 100° und 105° durch das Spinpolarisations-Konzept^[7] erklärt.



Schema 1. Koordinationsmöglichkeiten des Azidoliganden: links: EO (ferromagnetische Wechselwirkung); rechts: EE (antiferromagnetische Wechselwirkung).

Das unterschiedliche magnetische Verhalten, das durch die beiden Arten der Koordination hervorgerufen wird, gilt allgemein für Metall-Ionen^[6, 8-10] und ermöglicht prinzipiell die Konstruktion der sehr seltenen 1D-Systeme mit wechselnden ferro- (durch EO-Brücken) und antiferromagnetischen Kopplungen (durch EE-Brücken)^[11]. Eine solche Verbindung muß beide Brückentypen aufweisen. Wir haben eine Synthesestrategie entwickelt, bei der ein zweizähniger Ligand und das Metall im Verhältnis 1:1 eingesetzt werden. Dadurch bleiben vier Koordinationsstellen am Metall-Ion frei, die durch Azid-Ionen besetzt werden müssen. Mit dieser Methode konnten wir eine neue 1D- Mn^{II} -Verbindung der empirischen Formel $[\text{Mn}(\text{N}_3)_2(\text{bpy})]_\infty$ ($\text{bpy} = 2,2'$ -Bipyridin) mit abwechselnden EO- und EE-Brücken isolieren.

Die Struktur im Festkörper^[12] besteht aus Ketten, bei denen die Mn^{II} -Ionen abwechselnd über zwei EO- und zwei EE-Azidobrücke[n] verknüpft sind (Abb. 1). Die beiden Stickstoffatome des bpy-Liganden vervollständigen die verzerrt oktaedrische Koordinationsphäre eines jeden Mangan-Ions. Die EO- und EE-Brücken befinden sich in *cis*-Position, wobei sie zueinander senkrecht stehen. Der $\text{Mn}-\text{N}-\text{Mn}$ -Winkel beträgt für die EO-Koordination 101.0° und stimmt gut mit den Werten überein, die man für diese Art der Brücke findet. Für die EE-Brücke betragen die $\text{Mn}-\text{N}-\text{N}$ -Winkel 131.1(5)° und 127.3(5)° bei einer Sesselkonformation der $\text{Mn}-(\text{N}_3)_2-\text{Mn}$ -Einheit und einem Torsionswinkel von 41.9°. Die $\text{Mn} \cdots \text{Mn}$ -Abstände innerhalb der Kette betragen 3.455(6) Å (EO) und 5.343(5) Å (EE).

ESR-Messungen ergaben ein durch Spinaustausch verschmälertes, isotropes Signal bei $g = 2.0$, das eine signifikante ferromagnetische Wechselwirkung anzeigt. Ein „Halbfeld-Signal“ wird ebenfalls beobachtet. Die Temperaturabhängigkeit der magnetischen Suszeptibilität wurde an einer Pulverprobe zwischen 298 und 2 K mit einem SQUID-SHE-Magnetometer untersucht. Aus dem magnetischen Verhalten ergibt sich eine globale antiferromagnetische Wechselwirkung (Abb. 2). Der χ_M -Wert steigt mit sinkender Temperatur, erreicht ein abgerundetes Maximum bei etwa 55 K und sinkt dann wieder bis 2 K. Der $\chi_M T$ -Wert beträgt bei Raumtemperatur $4.0 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$.