

Einer der wichtigsten Aspekte der Katalyse durch Antikörper besteht in der Möglichkeit, ausgewählte Eigenschaften des Übergangszustandes jeder chemischen Reaktion zu untersuchen. Hier haben wir dieses Prinzip am Beispiel der erfolgreichen Hydrolyse von Phosphorsäureestern durch einen Antikörper demonstriert, der nur im Hinblick auf die elektrostatischen Gegebenheiten des Übergangszustandes der Reaktion selektiert worden war. Die besten katalytischen Antikörper wurden durch das Aminoxid **1** induziert. Aber auch **2** induzierte einige wirksame Katalysatoren, was darauf hindeutet, daß auch allein die Erniedrigung der Energie, die zur Bildung der positiven Ladung im Übergangszustand notwendig ist, ausreicht, um eine Katalyse zu erreichen. Erwartungsgemäß ist die Katalyse allerdings effektiver, wenn zusätzliche Eigenschaften des Übergangszustandes, wie die Bildung der negativen Ladung am Sauerstoffatom der Abgangsgruppe, berücksichtigt werden. Um noch effektivere Katalysatoren zu erhalten, muß man nun unter Beibehaltung der elektrostatischen Eigenschaften des Antikörpers dessen schwieriger zu beeinflussenden geometrischen Eigenschaften angehen. Indem wir ein Enzym schrittweise aufbauen, können wir so unser Wissen über die Katalyse vertiefen. Darüberhinaus könnten wir durch die Entwicklung geeigneter Antikörper die Frage beantworten, ob die Hydrolyse von Phosphorsäurediestern durch einen der Triester-Hydrolyse ähnlichen Mechanismus<sup>[23, 24]</sup> erleichtert werden kann, bei dem der einleitende Schritt die Protonierung des Sauerstoffatoms des Phosphations ist.

### Experimentelles

**3, 4: Alkylierung von Diethylisopropylidenmalonat**[25]: Zu einer Lösung von 10.0 g (50 mmol) Diethylisopropylidenmalonat in 20 mL wasserfreiem Ether wurden langsam 50 mmol Phenylmagnesiumbromid (50 mL, 1.0 M in THF) bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C gerührt und dann 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde anschließend eingeeengt, in eisgekühlte verdünnte Schwefelsäure gegeben und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden eingeeengt und das 1,4-Additionsprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 8/1) gereinigt (Ausbeute 3.8 g, 28 %).

**Reduktion des Diesters**: 1.34 g des erhaltenen Diesters wurden in 42 mL wasserfreiem Ether gelöst und langsam 0.37 g LiAlH<sub>4</sub> hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die übliche Aufarbeitung ergab das Diol in 35 % Ausbeute. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34–7.27 (m, 4H; arom.), 7.21–7.16 (m, 1H; arom.), 3.78 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 10.4, 9.8 Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (br. s, 2H; OH).

**Phosphorylierung des Diols**: Eine Lösung von 145 mg des Diols in 2 mL THF wurde zu einer Lösung von 133 µL Pyridin und 210 mg *p*-Nitrophenylphosphorsäuredichlorid in 5 mL THF getropft. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann eingeeengt. Die gewünschten Produkte **3** (70 mg, 25 %) und **4** (72 mg, 26 %) wurden durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2/1) getrennt. – **3**: R<sub>f</sub> = 0.27; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 2H; arom.), 7.39–7.24 (m, 7H; arom.), 4.32 (dd, J = 10.9, 4.9 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 10.9, 4.9 Hz, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.38 (s, 6H; CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, heteronuclear entkoppelt): δ = –13.37. – **4**: R<sub>f</sub> = 0.20; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 2H; arom.), 7.38–7.22 (m, 7H; arom.), 4.48–4.36 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 1.47 (s, 6H; CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, heteronuclear entkoppelt): δ = –12.29. – Die Konfigurationen von **3** und **4** wurden durch Vergleich ihrer R<sub>f</sub>-Werte sowie <sup>1</sup>H- und <sup>31</sup>P-NMR-Spektren mit denen bekannter ähnlicher Verbindungen [26] bestimmt.

**Assays**: Alle Reaktionen wurden bei 30 °C anhand der Bildung von *p*-Nitrophenol photometrisch (402 nm) verfolgt. Der Extinktionskoeffizient unter diesen Reaktionsbedingungen wurde zu 1.80 × 10<sup>4</sup> m<sup>–1</sup> cm<sup>–1</sup> bestimmt. Typischerweise wurde eine 50 mM Bicinlösung (pH = 8.5; Bicin = *N,N*-Bis(2-hydroxyethyl)glycin) mit 5 µM Tx1-4C6 30 min unter den Reaktionsbedingungen inkubiert (Kontrollversuch ohne Antikörper). Die Reaktion wurde durch Zugabe des Substrates in unterschiedlichen Konzentrationen in einem konstanten Volumen DMSO gestartet (die DMSO-Endkonzentration betrug 0.375 %). Die Reaktion wurde etwa 2 h verfolgt, wonach weniger als 10 % des Substrates umgesetzt worden waren.

Eingegangen am 2. Mai,  
veränderte Fassung am 24. Juli 1995 [Z 7949]

**Stichworte**: Elektrostatische Wechselwirkungen • Katalytische Antikörper • Phosphorsäureester • Hydrolysen • Übergangszustände

- [1] B. M. Saget, G. C. Walker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 9730–9734.
- [2] C. Perigaud, A. M. Aubertin, S. Benzaria, H. Pelicano, J. L. Girardet, G. Maury, G. Gosselin, A. Kirn, J. L. Imbach, *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *48*, 11–14.
- [3] A. Namane, C. Gouyette, M. P. Fillion, G. Fillion, T. Huynh-Dinh, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3039–3044.
- [4] N. D. Kristof, *The New York Times*, **1995**, A1, A6.
- [5] S. R. Caldwell, J. R. Newcomb, K. A. Schlecht, F. M. Raushel, *Biochemistry* **1991**, *30*, 7438–7444.
- [6] F. H. Westheimer, *Science* **1987**, *235*, 1173–1178.
- [7] H. Miyashita, Y. Karaki, M. Kikuchi, I. Fujii, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5337–5340.
- [8] D. A. Campbell, B. Gong, L. M. Kochersperger, S. Yonkovich, M. A. Gallop, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2165–2166.
- [9] Y. Ashani, N. Rothschild, Y. Segall, D. Levanon, L. Raveh, *Life Sciences* **1991**, *49*, 367–374.
- [10] E. Kaliste-Korhonen, P. Ylitalo, O. Hanninen, F. M. Raushel, *Toxicol. Appl. Pharm.* **1993**, *121*, 275–278.
- [11] R. A. Lerner, S. J. Benkovic, P. G. Schultz, *Science* **1991**, *252*, 659–667.
- [12] K. D. Janda, Y.-C. J. Chen, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, Vol. 113, Springer, Berlin, **1994**, S. 209–241.
- [13] R. M. Moriarty, J. Hiratake, K. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8575–8577.
- [14] Y.-C. J. Chen, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1488–1489.
- [15] K. D. Janda, *Abstr. Pap. 198th National Meeting Am. Chem. Soc.*, American Chemical Society, Washington, DC, **1987**; ORGN 196.
- [16] K. M. Shokat, C. J. Leumann, R. Sugawara, P. G. Schultz, *Nature* **1989**, *338*, 269–271.
- [17] K. D. Janda, M. J. Weinhouse, T. Dannon, K. A. Pacelli, D. M. Schloeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5427–5434.
- [18] T. Li, S. Hilton, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3308–3309.
- [19] Haptensynthese und Antikörperproduktion sind im Detail beschrieben in T. Li, K. D. Janda, J. A. Ashley, R. A. Lerner, *Science* **1994**, *264*, 1289–1293.
- [20] A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, Berlin, **1983**, S. 20–32.
- [21] W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, Dover, New York, **1987**, S. 51.
- [22] J. R. Knowles, *Annu. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 877–919; C. R. Hall, T. D. Finch, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2059–2095.
- [23] R. Breslow, R. Xu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 1201–1207.
- [24] D. Herschlag, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11631–11635.
- [25] F. S. Prout, E. P.-Y. Huang, R. J. Hartman, C. J. Korpics, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1911–1913.
- [26] L. D. Hall, R. B. Malcolm, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2102–2110.
- [27] S. R. Caldwell, F. M. Raushel, P. M. Weiss, W. W. Cleland, *Biochemistry* **1991**, *30*, 7444–7450.

## Molekulare Erkennung zwischen chemisch modifiziertem β-Cyclodextrin und 1-Decen: Zweiphasen-Hydroformylierung von wasserunlöslichen Olefinen\*\*

Eric Monflier\*, Georges Fremy, Yves Castanet und André Mortreux

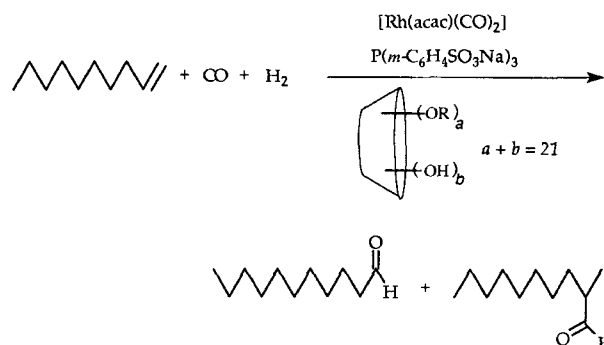
Die Entwicklung von wasserlöslichen Katalysatoren für die Hydroformylierung von Olefinen in einem Zweiphasensystem hat während der letzten Jahre beträchtliche Aufmerksamkeit auf sich gezogen. So wurde bei der Hoechst AG ein Verfahren zur industriellen Hydroformylierung von Propylen mit einem wasserlöslichen Rhodiumkatalysator mit sulfoniertem Triphenylphosphan als Ligand entwickelt<sup>[1]</sup>. Zwar werden bei der Hydroformylierung von langkettigen Olefinen in Gegenwart eines

[\*] Dr. E. Monflier  
Université d'Artois, Faculté des Sciences Jean Perrin  
Rue Jean Souvraz, Sac postal 18, F-62307 Lens (Frankreich)  
Telefax: Int. + 21791717  
Dipl.-Chem. G. Fremy, Prof. Dr. Y. Castanet, Prof. Dr. A. Mortreux  
Laboratoire de Catalyse Hétérogène et Homogène  
URACNRS 402, Villeneuve d'Ascq Cedex (Frankreich)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Centre National de la Recherche Scientifique gefördert.

organischen Lösungsmittels die Produktaldehyde in guten Ausbeuten erhalten, doch finden diese Reaktionen in Zweiphasensystemen wegen der schlechten Wasserlöslichkeit der Olefine im allgemeinen nur langsam und mit niedrigen Selektivitäten statt<sup>[2]</sup>. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurden Detergentien<sup>[3]</sup>, katalysatorbindende Liganden<sup>[4]</sup>, amphiphile Phosphane<sup>[5]</sup>, trägergebundene Katalysatoren für die wäßrige Phase<sup>[6]</sup> und/oder Cosolventien<sup>[7]</sup> eingesetzt. Doch trotz dieser zahlreichen Bemühungen bleibt die Hydroformylierung von wasserunlöslichen Olefinen eine große Herausforderung, und die Forschung auf diesem Gebiet wird intensiv fortgesetzt.

Vor kurzem berichteten wir hier über die erfolgreiche Wacker-Oxidation von höheren  $\alpha$ -Olefinen in einem wäßrigen Zweiphasensystem in Gegenwart von  $\beta$ -Cyclodextrinen, die mit hydrophilen oder lipophilen Gruppen funktionalisiert worden waren, wobei die entsprechenden Aldehyde in hohen Ausbeuten ( $\leq 95\%$ ) erhalten wurden<sup>[8]</sup>. Die chemisch modifizierten  $\beta$ -Cyclodextrine wirkten hierbei in erster Linie als inverse Phasentransferkatalysatoren. Tatsächlich können chemisch modifizierte Cyclodextrine höhere Olefine durch die Bildung von Einschlußkomplexen in die wäßrige Phase transportieren und so den Stoffaustausch zwischen der organischen und der wäßrigen Phase erleichtern. Wir möchten nun berichten, daß auch die Hydroformylierung von wasserunlöslichen Olefinen im Zweiphasensystem Wasser/Olefin ohne zusätzliches organisches Lösungsmittel mit diesen chemisch modifizierten  $\beta$ -Cyclodextrinen möglich ist<sup>[9]</sup> (Schema 1).



Schema 1. Rhodium-katalysierte Hydroformylierung von 1-Decen in einem Zweiphasensystem. Die chemisch modifizierten Cyclodextrine sind als abgeschnittene hohle Kegel dargestellt. R = CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>.

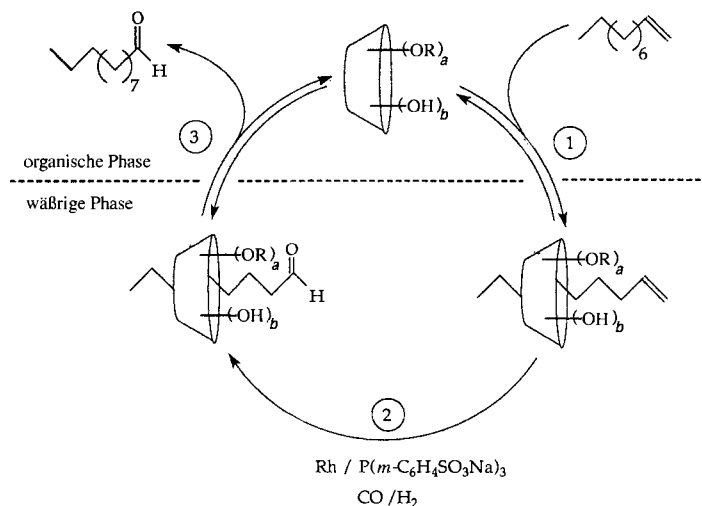
Typische Ergebnisse, die mit und ohne die chemisch modifizierten Cyclodextrine erhalten wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die katalytische Aktivität der klassischen  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrine ist hierbei enttäuschend<sup>[10]</sup>; lediglich das  $\beta$ -Cyclodextrin ist brauchbar, es verbessert den Umsatz von 1-Decen allerdings nur um den Faktor 2 (Nr. 4). Mit  $\beta$ -Cyclodextrinen, die mit hydrophoben oder hydrophilen Gruppen wie Methyl, Acetyl oder 2-Hydroxypropyl funktionalisiert wurden, ist der Umsatz von 1-Decen deutlich höher. Die besten Ergebnisse wurden mit einem teilmethylierten  $\beta$ -Cyclodextrin erzielt (Nr. 5 und 6), wobei ein Umsatz von 100% und eine Selektivität zugunsten der Aldehydbildung von 95% erreicht wurde (Nr. 6). Allerdings ist es bemerkenswert, daß die Aktivität des verwendeten  $\beta$ -Cyclodextrins sehr stark von dessen Substitutionsgrad abhängt. So weist das permethylierte  $\beta$ -Cyclodextrin eine erheblich niedrigere Aktivität auf als das teilmethylierte (Nr. 7). Ähnliches wurde bei den acetylierten Cyclodextrinen festgestellt (Nr. 8 und 9). Wenn, wie vorgeschlagen wurde, die Reaktionsgeschwindigkeit der Hydroformylierung von wasserunlöslichen Olefinen unter Zweiphasenbedingungen durch den Stoffaustausch begrenzt wird<sup>[11]</sup>, kann als Ursache für die förderliche Wirkung der modifizierten Cyclodextrine auf den Umsatz von 1-Decen eine Verbesserung des Stofftransports zwischen der wäßrigen und der organischen Phase angenommen werden (Schema 2).

Die Effizienz, mit der die chemisch modifizierten Cyclodextrine den Stofftransport vermitteln, beruht wahrscheinlich auf deren Löslichkeit in den beiden Phasen. Anders als  $\beta$ -Cyclodextrin und ein teilsulfoniertes Derivat (Nr. 11), die nicht in organischen Lösungsmitteln löslich sind, weisen das teilmethylierte und das teilacetylierte  $\beta$ -Cyclodextrin nicht nur eine gute Wasserlöslichkeit, sondern auch eine geringe Löslichkeit in der organischen Phase auf und können so das Olefin rasch in die wäßrige Phase transportieren<sup>[11]</sup>. Diese Hypothese wird durch die Resultate mit den permethylierten und den peracetylierten  $\beta$ -Cyclodextrinen gestützt, die nur geringfügig in Wasser löslich sind und sich daher bevorzugt in der organischen Phase befinden, so daß ein Transport des 1-Decens in die wäßrige Phase unwahrscheinlich ist. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit besteht in der unterschiedlichen Stabilität der Wirt-Gast-Komplexe. So ist der Einschlußkomplex aus Aldehyd und chemisch modifiziertem  $\beta$ -Cyclodextrin wegen der geringeren Zahl an Wasserstoffbrückenbindungen vermutlich weniger stabil als der Aldehyd/ $\beta$ -Cy-

Tabelle 1. Hydroformylierung von 1-Decen in Gegenwart von chemisch modifizierten Cyclodextrinen[a].

Nr.	Typ	R	Cyclodextrin[b]		<i>M<sub>r</sub></i> [c]	Umsatz (1-Decen) [Mol-%]	Ausb. [Mol-%]	<i>n</i> / <i>iso</i> - Verh. [d]	Selektivität (Aldehydbildung) [e][Mol-%]
			<i>a</i>	<i>b</i>					
1	—	—	—	—	—	10	6	2.7	60
2	$\alpha$	—	0	18	973	10	8.5	3.2	85
3	$\gamma$	—	0	24	1297	9	6	2.5	66
4	$\beta$	—	0	21	1135	19	15	2.1	78
5	$\beta$	CH <sub>3</sub>	12.6	8.4	1310	76	69	1.8	91
6[f]	$\beta$	CH <sub>3</sub>	12.6	8.4	1310	100	95	1.9	95
7	$\beta$	CH <sub>3</sub>	21	0	1428	30	17	2.5	57
8	$\beta$	COCH <sub>3</sub>	21	0	2017	6	4	2.6	66
9	$\beta$	COCH <sub>3</sub>	14	7	1724	46	26	2.6	57
10	$\beta$	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	6.3	14.7	1500	32	27	2	84
11	$\beta$	SO <sub>3</sub> Na	9	12	1253	7	5	2.8	69

[a] Reaktionsbedingungen: [Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>] (0.16 mmol), P(*m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>3</sub> (0.8 mmol), Cyclodextrin (1.12 mmol), H<sub>2</sub>O (45 mL), 1-Decen (80 mmol), Undecan (4 mmol); *p*(CO/H<sub>2</sub>) = 50 atm, *T* = 80 °C, *t* = 8 h. [b] Zu den Strukturen von Cyclodextrinen siehe Lit. [14]. *a* = Zahl der hydrophilen oder hydrophoben Gruppen R; *b* = Zahl der freien OH-Gruppen (Schema 1, 2). Die chemisch modifizierten Cyclodextrine wurden von Cyclolab (Budapest, Ungarn) sowie Aldrich Chemical Co. bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. [c] Relative Molekülmasse des Cyclodextrins. [d] Verhältnis von linearem (*n*) zu verzweigtem Aldehyd (*iso*). [e] Ausbeute(Aldehyd)/Umsatz(1-Decen); Nebenprodukte: hauptsächlich 2-, 3- und 4-Decen. [f] Cyclodextrin (2.24 mmol); bis zum vollständigen Umsatz wurden 6 h benötigt; gegen Ende der Reaktion war die Phasentrennung sehr gut und der Rh- sowie der P-Gehalt der organischen Phase betrug < 0.5 bzw. 1.2 ppm; d. h. die wasserlöslichen Katalysatoren können nach der Reaktion einfach und vollständig zurückerhalten werden.



Schema 2. Stofftransport zwischen wässriger und organischer Phase in Gegenwart eines chemisch modifizierten Cyclodextrins bei der Hydroformylierung von 1-Decen.

clodextrin-Komplex. Dementsprechend sollten die organischen Reaktionspartner und die Cyclodextrine leichter assoziieren und dissoziieren können (Schritte 1 und 3 in Schema 2).

Die ungewöhnlich hohe Selektivität zugunsten der Aldehydbildung ( $\leq 90\%$ ) mit dem teilmethylierten  $\beta$ -Cyclodextrin kann auf dessen tieferen hydrophoben Wirthohlraum zurückgeführt werden, so daß das Olefin vollständig umschlossen und dadurch vor einer Isomerisierung durch den Rhodiumkatalysator geschützt wird<sup>[12]</sup>. Die Änderungen im Verhältnis von linearem zu verzweigtem Aldehyd (1.8 bis 3.2) können der Fähigkeit der modifizierten Cyclodextrine, das 1-Decenmolekül im Wirthohlraum sterisch vorzuorientieren, und/oder den Wechselwirkungen zwischen dem Cyclodextrin und dem Katalysator zugeschrieben werden. So kann die Bildung von Cyclodextrin-Einschlußverbindungen durch Wechselwirkungen zwischen dem Cyclodextrin und einem Übergangsmetallkomplex gefördert werden<sup>[10, 13]</sup>. Um unsere dahingehende Hypothese zu prüfen, führen wir derzeit NMR-Untersuchungen durch.

Durch die hier vorgestellten Ergebnisse und unsere früheren Arbeiten über die Wacker-Oxidation von höheren Olefinen wird bestätigt, daß die reaktionsfördernde Wirkung von chemisch modifizierten Cyclodextrinen in wässrigen Zweiphasensystemen ein Phänomen von allgemeiner Bedeutung ist. Da diese Cyclodextrine ungiftig, preiswert, biologisch abbaubar und industriell in großen Mengen zugänglich sind, steht einer breiten Anwendung dieser Verbindungen in Übergangsmetallkomplex-katalysierten Zweiphasenreaktionen nichts im Wege. Wegen der Chiralität der Cyclodextrine können zudem weitere interessante Entwicklungen – etwa auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse – erwartet werden.

#### Experimentelles

In einem typischen Experiment wurden [Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>] (0.16 mmol; acac = Acetylacetonat), P(*m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>3</sub> (0.8 mmol; hergestellt nach der Vorschrift von Gärtner et al. [15]) und ein chemisch modifiziertes Cyclodextrin (1.12 mmol) in 45 mL Wasser gelöst. Die so erhaltene wässrige Phase und eine organische Phase aus 1-Decen (80 mmol) und Undecan (4 mmol; als interner GC-Standard) wurden unter Stickstoff in einen Edelstahlautoklaven (100 mL) gegeben, der auf 80 °C erhitzt und mit einem 1:1-Gemisch aus CO und H<sub>2</sub> bis zu einem Druck von 50 atm befüllt wurde. Das Gemisch wurde mit einem Mehrblattührer mechanisch gerührt (1000 U min<sup>-1</sup>). Der Gasdruck wurde während der gesamten Reaktionszeit aufrechterhalten (Gasreservoir, Druckregulator). Die Reaktion wurde durch quantitative GC-Analyse (CPSil 5-CB, 25 m, Innendurchmesser 0.32 mm) verfolgt.

Eingegangen am 3. Juni 1995 [Z8059]

**Stichworte:** Cyclodextrine • Hydroformylierungen • Phasentransferkatalyse • Rhodiumverbindungen • Wacker-Oxidation

- [1] a) W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1588; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1524; b) B. Cornils, E. Wiebus, *Chemtech* **1995**, *33*; c) *Chem. Ing. Tech.* **1994**, *66*, 916; d) W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, R. B. Manetsberger, H. Bahrman, H. Kottman, *J. Mol. Catal.* **1995**, *97*, 65.
- [2] S. S. Divekar, B. M. Bhanage, R. M. Deshpande, R. V. Gholap, R. V. Chaudhari, *J. Mol. Catal.* **1994**, *91*, 11.
- [3] a) M. J. H. Russel, B. A. Murrer (Johnson Matthey), US-A 4399312, **1983** [*Chem. Abstr.* **1982**, *97*, P23291n]; b) H. Bahrman, P. Lappe (Hoechst AG), *Eur. Pat. Appl.* 602463, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, *121*, P107982r]; c) T. Bartik, B. Bartik, B. E. Hanson, *J. Mol. Catal.* **1994**, *88*, 43.
- [4] R. V. Chaudhari, B. M. Bhanage, R. M. Deshpande, H. Delmas, *Nature* **1995**, *373*, 501.
- [5] a) H. Ding, B. E. Hanson, T. Bartik, B. Bartik, *Organometallics* **1994**, *13*, 3761; b) H. Ding, T. E. Glass, B. E. Hanson, *Inorg. Chem. Acta* **1995**, *229*, 3289; c) B. Fell, G. Papadogianakis, *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 143; d) H. Bahrman, G. Deckers, W. Greb, P. Heymanns, P. Lappe, T. Mueller, J. Szameitat, E. Weibus (Hoechst AG), *Eur. Pat. Appl.* 602442, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, *121*, P107978u].
- [6] J. P. Arhancet, M. E. Davis, J. S. Merola, B. E. Hanson, *J. Catal.* **1990**, *121*, 327.
- [7] F. Monteil, R. Queau, P. Kalck, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *480*, 177.
- [8] a) E. Monflier, E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2183; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2100; b) E. Monflier, S. Tilloy, G. Fremy, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 387.
- [9] E. Monflier, Y. Castanet, A. Mortreux (Centre National de la Recherche Scientifique), FR-A 9500466, **1995**.
- [10] Die fehlende Aktivität von  $\alpha$ -Cyclodextrin wurde bereits bei der Zweiphasen-Hydroformylierung von 1-Hexen festgestellt: J. R. Anderson, E. M. Campi, W. R. Jackson, *Catal. Lett.* **1991**, *9*, 55.
- [11] a) D. Duchene, D. Wouessidjewe, *J. Coord. Chem.* **1992**, *27*, 223; b) H. Ikeda, R. Kojin, C. J. Yoon, T. Ikeda, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1989**, *7*, 11; c) C. M. Spencer, J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1987**, 1323; d) Y. Kubota, T. Tanimoto, S. Horiyama, K. Koizumi, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 159.
- [12] M. Czugler, E. Ecke, J. J. Stezowski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1294.
- [13] H. M. Colquhoun, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 487.
- [14] G. Wenz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 851; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 803.
- [15] R. Gärtner, B. Cornils, H. Springer, P. Lappe (Ruhchemie AG), DE-B 3235030, **1982** [*Chem. Abstr.* **1984**, *101*, P55331f].

### Optimierung der biologischen Aktivität von kombinatorischen Verbindungsbibliotheken durch einen genetischen Algorithmus\*\*

Lutz Weber\*, Sabine Wallbaum, Clemens Broger und Klaus Gubernator

Professor Ivar Ugi zum 65. Geburtstag gewidmet

Der Schlüsselschritt zu Beginn einer Suche nach biologischen Wirkstoffen besteht in der Identifizierung eines eng bindenden Liganden für ein biologisches Zielmolekül. Die Nutzung molekularer Diversität durch den Einsatz von kombinatorischen Verbindungsbibliotheken wurde vorgeschlagen, um solche neuen, prototypischen Liganden schneller entwickeln zu können. Verbindungsbibliotheken werden entweder als komplexe

[\*] Dr. L. Weber, Dr. S. Wallbaum, Dr. C. Broger, Dr. K. Gubernator  
Präklinische Forschung, Pharma Division, F. Hoffmann-La Roche AG  
CH-4002 Basel (Schweiz)  
Telefax: Int. + 41/61-6888714  
E-mail: lutz.weber@roche.com

[\*\*] Wir danken Dr. David Weininger, Daylight Chemical Information Systems, Irvine (USA), für hilfreiche Diskussionen.