

sind als die Wellenlänge des sichtbaren Lichtes, nicht nachgewiesen werden. Bei PHTP-Gast-Komplexen mit **5**, **8**, **9**, **13**, **14** sowie **16–20** war die  $2\omega$ -Response im Vergleich zu reinem 4'-Dimethylamino-*N*-methyl-stilbenazolium-*p*-tosylat<sup>[11]</sup> hinreichend intensiv, so daß eine überwiegend parallele Anordnung von Dipolen angenommen werden kann. Bezüglich möglicher Kristallisationsmechanismen überrascht, daß auch Festkörperreaktionen zwischen PHTP und apolaren Kristalliten der Gastmoleküle zu polaren PHTP-Gast-Materialien führen, ebenso der Miteinbau von 2-Butanon.

Anhand einer repräsentativen Auswahl von Verbindungen wurde gezeigt, daß racemisches PHTP mit vielen elektronisch interessanten Gastmolekülen ein stabiles Kanaleinschlußgitter bildet, wobei für D- $\pi$ -A-Gastmoleküle durch supramolekularen Aufbau in etwa 90% der Fälle Kristalle mit makroskopisch polaren Eigenschaften erhalten werden. Vorerst offen bleibt die Frage, warum bei PHTP-Einschlußverbindungen die Bildung einer polaren Anordnung gegenüber NLO-Reinstoffen derart begünstigt ist.

### Experimentelles

Die Gastverbindungen wurden vor der Co-Kristallisation chromatographisch gereinigt und mit üblichen Analysemethoden charakterisiert. In Anbetracht einer großen Vielfalt von NLO-Verbindungen [1–4] standen uns hier nur die beschriebenen 20 D- $\pi$ -A-Systeme zur Verfügung. Bei der Kristallisation durch kontrollierte isotherme Verdampfung von 2-Butanon oder Paraldehyd ist nach Lit. [19] sowie Angaben in Lit. [14] verfahren worden. Die Bildung über feste Ausgangsverbindungen setzte mit dem Zerreiben im Mörser ein und wurde durch isothermes Tempern bei 80–100°C fortgesetzt. Zur Kristallisation aus der Gasphase kann, z.B. für PHTP-**5**, nach Lit. [19] (Verdampfung aus Knudsen-Zellen) oder in verschlossenen Ampullen mit  $\Delta T < 1$  K,  $T = 60–120$ °C, je nach Dampfdruck der Gastverbindung, verfahren werden.

Die PHTP-Gast-Systeme wurden gaschromatographisch und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch in Lösung sowie durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen und charakterisiert. Ihre Schmelzpunkte lagen über dem von reinem PHTP (125.2°C). Oszillationsaufnahmen zeigen ein System aus diffusen Schichten senkrecht zur Kanalachse [14], aus denen die Translationsperiode der Gastmoleküle berechnet wurde. Diese stimmt in allen untersuchten Fällen mit der berechneten Moleküllänge [15] in guter Näherung überein (z.B.  $15_{\text{ger}}/15_{\text{ber}} = 22.9(3)/22.8(5)$  Å,  $16_{\text{ger}}/16_{\text{ber}} = 27.1(5)/28.8(7)$  Å,  $18_{\text{ger}}/18_{\text{ber}} = 18.0(4)/19.2(6)$  Å). Die *c*-Gitterkonstante des Wirtgitters wurde ebenfalls aus Oszillationsaufnahmen bestimmt und betrug stets 4.75(5) Å. Präzessionsaufnahmen zeigen für den Wirt eine orthorhombische *C*-zentrierte (**5**, **8**, **15**) oder monokline Elementarzelle (**16**, **17**, **18**).

Wie in Tabelle 1 zusammengestellt, wurden polykristalline Proben und kleine Einkristalle der PHTP-Gast-Komplexe bei 1064 oder 1300 nm (mit **1–6** bzw. **7–20**) auf SHG getestet. Zum Ausschluß möglicher Effekte durch miteingeschlossenes Lösungsmittel sind mit allen Gastkomponenten (ohne SHG-Effekt im reinen Festkörper) Proben aus Festkörperreaktionen gemessen worden.

Eingegangen am 6. November 1995,  
veränderte Fassung am 12. Februar 1996 [Z 8527]

**Stichworte:** Einschlußverbindungen • Elektro-optische Eigenschaften

- [1] „Organic Nonlinear Optical Materials“: C. Bosshard, K. Sutter, P. Prêtre, J. Hulliger, M. Flörshäuser, P. Kaatz, P. Günter in *Advances in Nonlinear Optics*, Vol. 1 (Hrsg.: A. F. J. Garito, F. Kajzar), Gordon and Breach, New York, **1995**.
- [2] *Molecular Nonlinear Optics* (Hrsg.: J. Zyss), Academic Press, New York, **1994**.
- [3] *Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals*, Vol. 1, 2 (Hrsg.: D. S. Chemla, J. Zyss), Academic Press, New York, **1987**.
- [4] „Materials for Nonlinear Optics“: *ACS Symp. Ser.* **1991**, 455.
- [5] N. J. Long, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 37–56; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 6–20.
- [6] M. Farina, *Inclusion Compd.* **1984**, 2, 69–95; G. Allegra, M. Farina, A. Immirzi, A. Colombo, U. Rossi, R. Broggi, G. Natta, *J. Chem. Soc. B* **1967**, 1020–1028; M. Farina, G. di Silvestro, P. Sozzani in *Compr. Supramol. Chem.*, Vol. 6, *Solid-State Supramolecular Chemistry: Crystal Engineering* (Hrsg.: D. D. Mac Nicol, F. Toda, R. Bishop), Pergamon, Elsevier, im Druck.
- [7] V. Ramamurthy, D. F. Eaton, *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1128–1136.
- [8] S. Tomaru, S. Zembutsu, M. Kawachi, M. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1207–1208.

- [9] A. G. Anderson, D. F. Eaton, W. Tam, Y. Wang (E. I. Du Pont de Nemours), US-A 4818898, **1989** [*Chem. Abstr.* **1991**, 115, 243 514].
- [10] E. Weber, *Top. Curr. Chem.* **1987**, 140, 3–20; J. E. D. Davies, W. Kemula, H. M. Powell, N. O. Smith, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1983**, 1, 3–44.
- [11] D. F. Eaton, A. G. Anderson, W. Tam, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1886–1888.
- [12] S. D. Cox, T. E. Gier, G. D. Stucky, J. D. Bierlein, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2986–2987.
- [13] I. Girnus, M.-M. Pohl, J. Richter-Mendau, M. Schneider, M. Noack, D. Venke, J. Caro, *Adv. Mater.* **1995**, 7, 711–714.
- [14] J. Hulliger, O. König, R. Hoss, *Adv. Mater.* **1995**, 7, 719–721.
- [15] Die Moleküllängen wurden mit dem Programm BatchMin aus dem Programmpaket MakroModel 4.5 der Columbia University, Cleveland, OH, berechnet.
- [16] S. K. Lee, Q.-Y. Shang, B. Hudson, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1992**, 211, 147–156.
- [17] K. Sutter, J. Hulliger, P. Günter, *Solid State Commun.* **1990**, 74, 867–870; J. Hulliger, K. Sutter, Y. Schumacher, B. Březina, V. A. Ivashin, *J. Cryst. Growth* **1993**, 128, 886–890.
- [18] S. K. Kurtz, T. T. Perry, *J. Appl. Phys.* **1968**, 39, 3798–3813.
- [19] J. Hulliger, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 151–171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 143–163.
- [20] O. König, H. B. Bürgi, J. Hulliger, noch unveröffentlichte Ergebnisse.

## Entwicklung von chiralen Katalysatoren durch kombinatorische Ligandenvariation – Ti-katalysierte enantioselektive Addition von TMSCN an meso-Epoxide\*\*

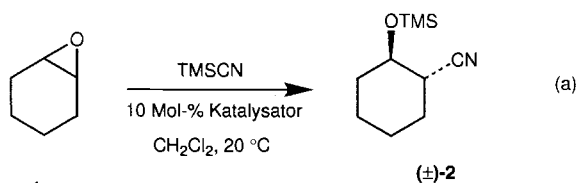
Bridget M. Cole, Ken D. Shimizu, Clinton A. Krueger, Joseph P. A. Harrity, Marc L. Snapper\* und Amir H. Hoveyda\*

Wir stellen hier eine neue Methode zur schnellen Entwicklung von Katalysatoren für die enantioselektive Synthese von chiralen Verbindungen vor. Durch diesen allgemeinen Ansatz, der keine Immunisierungsprozesse<sup>[1]</sup> erfordert, können niedermolekulare Liganden entdeckt werden, mit denen chirale Verbindungen effizient hergestellt werden können. Anstoß zu dieser Forschung gab der Gedanke, daß analog zur asymmetrischen Katalyse durch Enzyme<sup>[2]</sup> auch Übergangsmetall-Peptid-Komplexe leistungsfähige stereochemische Reaktionen katalysieren sollten. Kombinatorische und verwandte Methoden inspirierten uns bei der Suche nach einem optimalen Liganden. Unter diesem Aspekt sind von Peptiden abgeleitete Liganden eine gute Wahl: Sie sind modular aufgebaut, so daß ihre Asymmetrie leicht verändert werden kann. Außerdem sind die zum Aufbau erforderlichen Aminosäuren umweltfreundlich, leicht in optisch reiner Form erhältlich und preiswert<sup>[3]</sup>. Hier stellen wir nun die erste enantioselektive Bildung von  $\beta$ -Cyanhydrinen durch asymmetrische Öffnung von meso-Epoxiden vor<sup>[4]</sup>. Unsere Untersuchungen ergaben, daß unterschiedliche, auf Peptiden beruhende Liganden schnell synthetisiert und gemeinsam hinsichtlich ihrer Fähigkeit, eine beachtliche Enantiokontrolle zu induzieren, getestet werden können.

[\*] Prof. M. L. Snapper, Prof. A. H. Hoveyda, Dr. B. M. Cole, Dr. K. D. Shimizu, C. A. Krueger, Dr. J. P. A. Harrity  
Department of Chemistry, Merkert Chemistry Center, Boston College  
Chestnut Hill, MA 02167-3860 (USA)  
Telefax: Int. + 617/552-2705

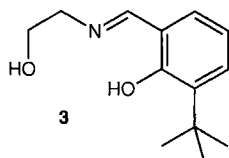
[\*\*] Diese Arbeit wurde von Johnson and Johnson (A. H. H.), von der Pfizer Foundation (Young Faculty Award an A. H. H.) und vom Massachusetts Department of Public Health (Breast Cancer Scholar Award an M. L. S.) gefördert. Wir danken der Pfizer Foundation außerdem für Mittel zur Anschaffung eines leistungsfähigen GC-Systems. K. D. S. ist NIH-Stipendiat und A. H. H. Sloan-Research-Stipendiat sowie Camille Dreyfus Teacher-Scholar. Prof. S. L. Schreiber und Prof. J. Rebek, Jr., danken wir für die kritische Durchsicht dieses Manuskripts und Prof. M. R. Ghadiri für hilfreiche Diskussionen.

Die Ti-katalysierte Addition von Trimethylsilylcyanid (TMSCN) an Epoxide wird durch eine Alkoxid-Schiff-Base erleichtert [Gl. (a)]<sup>[5]</sup>: Mit 10 Mol-%  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  wird ( $\pm$ )-**2** in nur

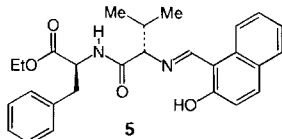
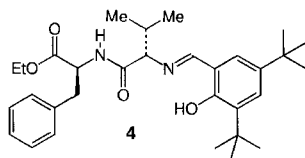
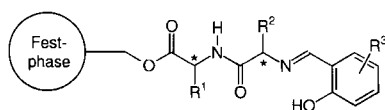


Katalysator:  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  12%

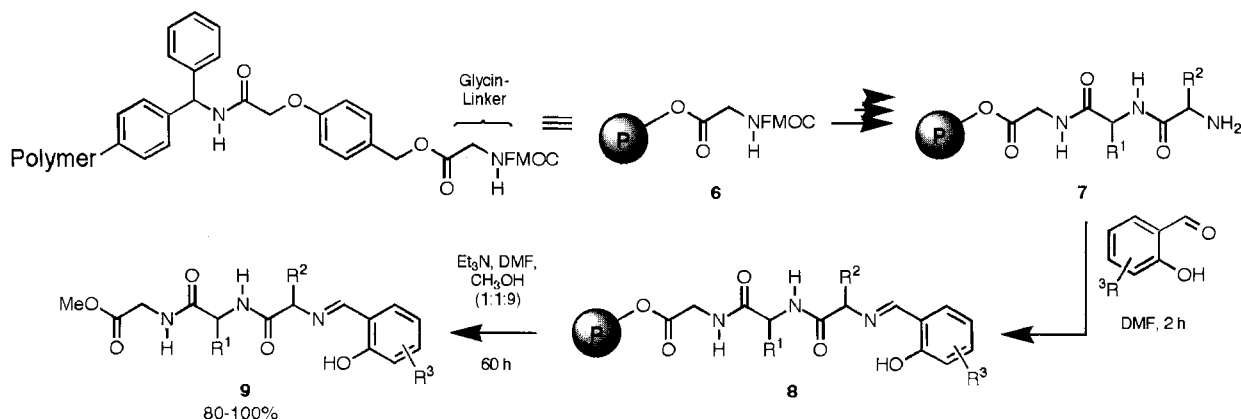
Katalysator:  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4 + \mathbf{3}$  80%



12% Ausbeute gebildet (18 h), bei Zusatz von 10 Mol-% **3** hingegen in 80% Ausbeute. Wenn also Liganden wie **3** die Bildung von C-C-Bindungen begünstigen, sollten auch Dipeptid-Schiff-Basen mit der in Schema 1 gezeigten allgemeinen Struktur zu



Schema 1. Allgemeine Struktur von polymergebundenen Dipeptid-Schiff-Basen sowie die Liganden **4** und **5**. ( $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  können weitere Chiralitätszentren enthalten.)



Schema 2. Festphasensynthese von **9**. Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl.

effektiven chiralen Katalysatoren führen. Durch die beiden Aminosäurereste sollte die Katalysatorwirkung genau kontrolliert werden können, und an die aromatische Schiff-Base kann der Ligand beliebig elektronisch angepaßt werden<sup>[6]</sup>. Ähnliche Ligandensysteme wurden von Inoue et al. in der enantioselektiven katalytischen Cyanhydrin-Synthese verwendet<sup>[3]</sup>, wobei der Katalysator allerdings auf klassische Weise durch Ligandenmodifizierung in Reihenversuchen optimiert wurde.

Die Dipeptid-Schiff-Basen wurden anhand der in Gleichung (a) wiedergegebenen Reaktion getestet: Mit **4** wurde **2** bei 4 °C (9 h,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) in 68% Ausbeute isoliert (6% *ee*) und mit **5** (Toluol, 4 °C) in 58% Ausbeute (40% *ee*). Somit kann von diesen chiralen Liganden eine nennenswerte Katalysatorwirkung erwartet werden. Dieses Ergebnis und die Vielfalt der verwandten Ligandensysteme machen die zuvor erwähnte Strategie zur Katalysatorentwicklung attraktiv, denn für die Suche nach einem wirksamen Katalysator können Festphasentechniken genutzt werden, die einen hohen Durchsatz ermöglichen. Da die Reaktionen durch die Dipeptid-Schiff-Basen beschleunigt werden<sup>[7]</sup>, sollten eventuell auftretende Nebenprodukte der Liganden-Festphasensynthese kein ernstes Hindernis für eine genaue Untersuchung sein, denn die Wahrscheinlichkeit, daß solche Verunreinigungen als Liganden fungieren, ist gering<sup>[8]</sup>.

Dipeptid-Schiff-Basen können schnell und effizient in Parallelsynthesen durch Standardmethoden hergestellt werden (Schema 2)<sup>[9, 10]</sup>. Die Schiff-Base **8** wird durch Umsetzung von **7** mit einem entsprechenden aromatischen Aldehyd erhalten. So können pro Tag über 20 Liganden hergestellt werden, was mit traditionellen Methoden kaum geleistet werden kann.

Als nächstes untersuchten wir, ob das Maß an Selektivität, das bei den polymergebundenen Dipeptid-Schiff-Basen beobachtet wurde, mit dem mit freien Liganden korreliert. Mit festphasengebundenem **4** liefert die Addition von TMSCN das Cyanhydrin **2** mit 56% *ee* (6% *ee* mit dem freien Liganden). Wenn **5** über 6-Aminocaprylsäure als Linker mit der Festphase verknüpft ist, wird unselektiv ( $\pm$ )-**2** erhalten (58% *ee* mit Glycin als Linker). Demnach sind enantioselektive Reaktionen mit immobilisierten Liganden möglich. Es erscheint jedoch, daß es zumindest in der Anfangsphase des Auffindens von in Lösung aktiven Katalysatoren günstiger ist, den vom polymeren Träger abgespaltenen Liganden zu untersuchen. Die freien Liganden werden in hervorragenden Ausbeuten als gelbe, kristalline Feststoffe erhalten<sup>[11]</sup>.

Dem „positional scanning“<sup>[12]</sup> analog wurde systematisch jeder Baustein des chiralen Liganden modifiziert (Abb. 1). Da in unseren ersten Untersuchungen mit **5** die höchsten Enantioselektivitäten (40% *ee*) erhalten wurden, wählten wir diese Verbindung als Ausgangspunkt. Um den besten ersten Aminosäu-

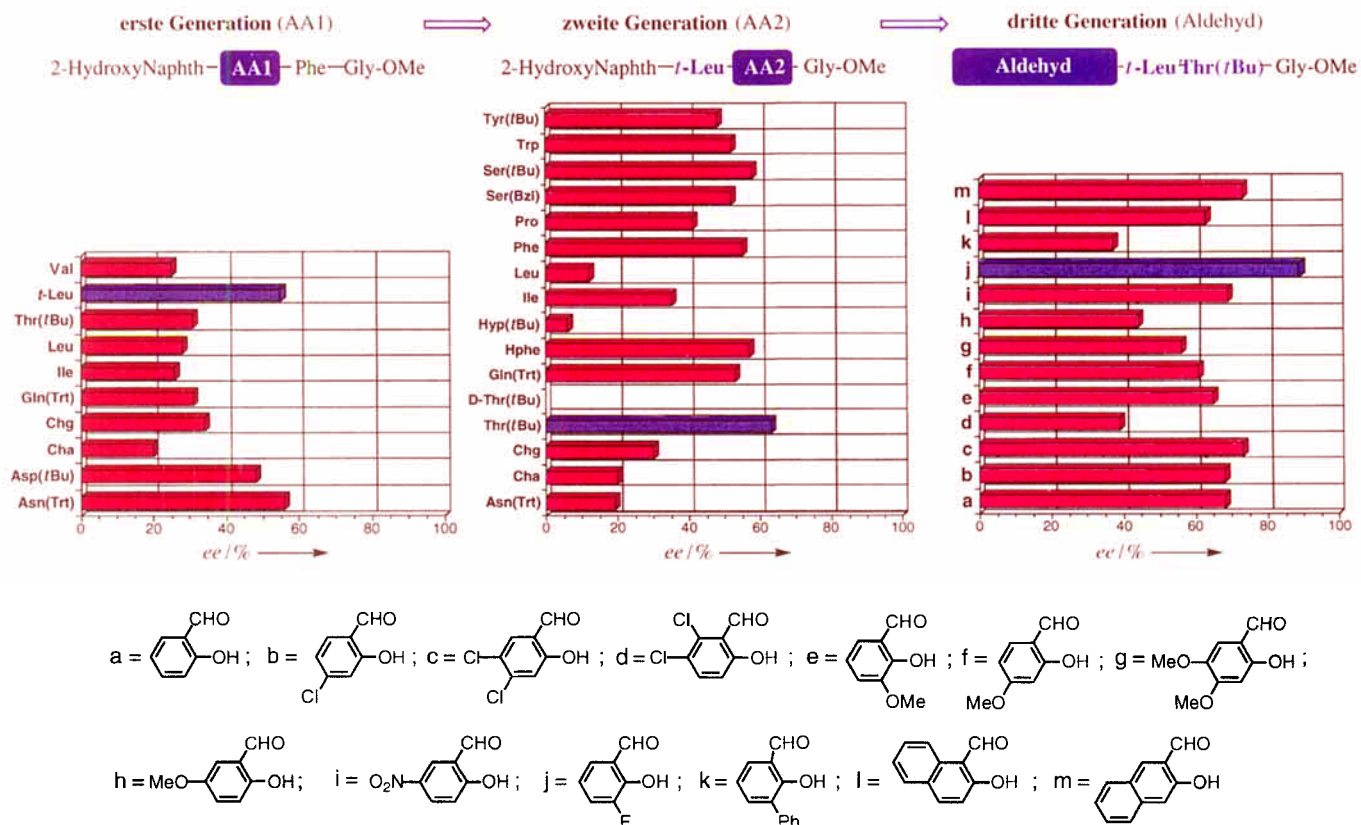


Abb. 1. Ligandenoptimierung durch Variation der Ligandenbausteine AA1 (erste Generation), AA2 (zweite Generation) und Aldehyd (dritte Generation). Asn(Trt) = *N*-β-Trityl-L-asparagin; Asp(*t*Bu) = L-Asparaginsäure-β-*tert*-butylester; Cha = L-Cyclohexylalanin; Chg = L-Cyclohexylglycin; D-Thr(*t*Bu) = *O*-*tert*-Butyl-D-threonin; Gln(Trt) = *N*-γ-Trityl-L-glutamin; Hphe = L-Homophenylalanin; Hyp(*t*Bu) = *O*-*tert*-Butyl-L-hydroxyprolin; Ile = L-Isoleucin; Leu = L-Leucin; Phe = L-Phenylalanin; Pro = L-Prolin; Ser(Bzl) = *O*-Benzyl-L-serin; Ser(*t*Bu) = *O*-*tert*-Butyl-L-serin; Thr(Bzl) = *O*-Benzyl-L-threonin; Thr(TBS) = *O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-L-threonin; Thr(*t*Bu) = *O*-*tert*-Butyl-L-threonin; Thr(Trt) = *O*-Trityl-L-threonin; *t*-Leu = L-*tert*-Leucin; Val = L-Valin; Trityl = Triphenylmethyl.

rebaustein (AA1) zu bestimmen, wurden zehn Liganden unter Beibehaltung der beiden anderen Bausteine an der Festphase synthetisiert, vom Polymer abgespalten und als Katalysatoren für die enantioselective Bildung von **2** parallel getestet (je 10 Mol-% Ligand und Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>). *t*-Leu war hierbei der beste AA1-Kandidat. Mit *t*-Leu als AA1 und der Schiff-Base von 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (2-HydroxyNaphth) führte die Suche nach dem geeignetsten zweiten Aminosäurebaustein (AA2) (zweite Ligandengeneration, 16 Aminosäuren) zu Thr(*t*Bu). Bemerkenswerterweise gibt das Enantiomer D-Thr(*t*Bu) das gewünschte Produkt überhaupt nicht. Mit *t*-Leu als AA1 und Thr(*t*Bu) als AA2 wurden 13 Aldehyde mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften ausgewählt, die entsprechenden Liganden synthetisiert und diese getestet. 3-Fluorsalicylaldehyd war hierbei am besten geeignet (dritte Ligandengeneration). So konnte durch Screening von drei Ligandenklassen, die aus 10 bis 17 Verbindungen bestanden, rasch ein Ligand (AA1 = *t*-Leu, AA2 = Thr(*t*Bu), Aldehyd = 3-Fluorsalicylaldehyd) selektiert werden, der die enantioselective Bildung von **2** mit 89% *ee* bewirkt.

Die Dipeptid-Schiff-Base **10** scheint somit ein effektiver chiraler Ligand für die Ti-katalysierte Addition zu sein. In der Tat verläuft die Umsetzung von **1** zu **2** in Gegenwart von **10** mit 86% *ee* (Tabelle 1, Nr. 1). Für die Reaktion von **11** ist **10** allerdings nicht am geeignetsten: Mit **10** wird das Additionsprodukt **12** mit 64% *ee* und mit **15** mit 75% *ee* erhalten (Nr. 3, 4). In der TMSCN-Addition an **1** ist **15** hingegen ein schlechterer Ligand als **10** (**2**: 70 bzw. 86% *ee* (Nr. 1, 2)). Diese Substratspezifität in der asymmetrischen Induktion als Funktion der Liganden-

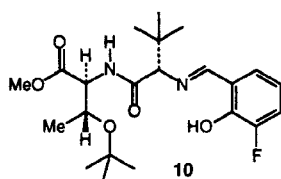
Tabelle 1. Ti-katalysierte enantioselective Addition von TMSCN an *meso*-Epoxide [a].

Nr.	Substrat	Produkt	Ligand	e.r. [b]	ee [%]	Ausb. [%] [c]	Umsatz [%] [d]
1			<b>10</b>	13.3:1	86	65	80
2			<b>15</b>	5.6:1	70	62	
3			<b>10</b>	4.1:1	64	56	
4			<b>15</b>	7:1	75	57	72
5			<b>10</b>	7:1	75	50	62
6			<b>15</b>	2.7:1	46	48	

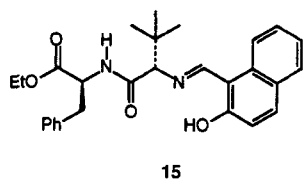
[a] Bedingungen: 20 Mol-% Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>, 20 Mol-% Ligand, 4°C, Toluol, 6–12 h. [b] Gaschromatographisch (BETADEx-120-Säule) bestimmtes Enantiomerenverhältnis (Vergleich mit authentischen Proben). [c] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [d] Gaschromatographisch bestimmt.

struktur ist eine bemerkenswerte Eigenschaft der vorliegenden Methode und ähnelt den Verhältnissen bei enzymkatalysierten Reaktionen. Die Ligandenoptimierung sollte für jede Klasse von Substraten durchgeführt werden, da der beste Ligand für sechsgliedrige Epoxide nicht unbedingt der wirksamste für

Reaktionen von fünfgliedrigen Epoxiden ist (siehe Nr. 1 und 3 sowie Nr. 2 und 4). Das Ergebnis der Ti-katalysierten asymmetrischen Öffnung von **13** (Nr. 5, 6) belegt diese Annahme.



10



15

Wir haben somit 1) das erste Beispiel für eine katalytische und enantioselektive Methode zur Addition von TMSCN an *meso*-Epoxide beschrieben und 2) gezeigt, daß Peptid-Liganden in Screeningverfahren mit hohem Durchsatz getestet werden können. Die im ersten Screening erhaltenen Ergebnisse korrelieren gut mit denen der Reaktionen in Lösung. Wir haben 3) eine neue Strategie zur Entwicklung von Katalysatoren für neue asymmetrische Umsetzungen vorgestellt: Durch schrittweise Strukturmodifizierung der Ligandenbausteine wurde so das jeweils effizienteste Katalysatorsystem erhalten und beispielsweise im Fall von **1** → **2** die Enantioselektivität von 40 auf 86% *ee* verbessert<sup>[13]</sup>. Die vorgestellte Strategie berücksichtigt keine erschöpfende Untersuchung jeder möglichen Ligandenstruktur; durch unseren iterativen Ansatz können allerdings einige Kombinationen – schnell und logisch – ausgeschlossen werden. Wir haben Liganden mit unterschiedlichster konformativer Raumausfüllung an jeder Position untersucht, indem wir die Untereinheiten willkürlich variiert und die besten Bausteine für jede Position kombiniert haben. Dabei wurde angenommen, daß die Einflüsse der Ligandenuntereinheiten voneinander unabhängig sind und sich addieren; synergetische Effekte können allerdings nicht ausgeschlossen werden, ohne jede Kombination separat zu testen. Additive Effekte sind aus den obigen Daten ersichtlich, und unsere Untersuchungen bestätigen, daß dieselbe Ligandenstruktur erhalten wird, wenn der Ligand in der entgegengesetzten Reihenfolge (d. h. Aldehyd → AA2 → AA1) optimiert wird. Die hier beschriebenen Dipeptid-Liganden, die Methode zur Untersuchung ihrer Wirksamkeit und die katalytische enantioselektive Addition von TMSCN an *meso*-Epoxide sollten breite Anwendung in der Synthese von chiralen Verbindungen finden.

### Experimentelles

**Allgemeine Vorschrift zur Festphasensynthese der Liganden:** Die Festphasensynthese wurde an dem funktionalisierten Harz Fmoc-Gly-PAC (Millipore; 0.42 mmol g<sup>-1</sup> Beladung) in Polypropylen-Bio-Spin-Chromatographiesäulen (Bio-Rad Laboratories) durchgeführt. Das PAC-Gly-Fmoc-Harz (100 mg, 0.04 mmol) wurde mit DMF (3 × 1.5 mL) gewaschen, 2 h durch Rühren in DMF (1.5 mL) gequollen und anschließend nochmals mit DMF (3 × 1.5 mL) gewaschen. Es wurde dann entschützt, indem es mit Piperidin/DMF (1/5, 1.5 mL) gewaschen, 1.5 h mit Piperidin/DMF (1/5, 1.5 mL) gerührt und schließlich mit DMF (10 × 1.5 mL) gewaschen wurde. Die Fmoc-geschützte Aminosäure (0.17 mmol) wurde durch Umsetzung mit 1,3-Diisopropylcarbodiimid im Überschuß (49 µL, 0.25 mmol) in DMF (1.5 mL, 20 min) als symmetrisches Anhydrid aktiviert. Die erhaltene Lösung wurde zu H<sub>2</sub>N-Gly-PAC gegeben, 1 h gerührt und dann das Harz mit DMF (10 × 1.5 mL) gewaschen. Eine Probe des Harzes wurde einem Ninhydrin-Test unterworfen [14]. Positiv reagierende Proben wurden erneut den Kupplungsbedingungen ausgesetzt: Fmoc-AA1-Gly-PAC wurde durch Waschen mit 20% Piperidin/DMF (1/5, 1.5 mL), 1.5 h Rühren mit Piperidin/DMF (1/5, 1.5 mL) und Waschen mit DMF (10 × 1.5 mL) entschützt. Die Kupplung der zweiten Aminosäure und das Entschützen wurden analog durchgeführt. Das erhaltene H<sub>2</sub>N-AA2-AA1-Gly-PAC wurde mit einem *ortho*-Hydroxyaldehyd (4.0 Äquiv., 0.17 mmol, in 1.5 mL DMF, 2 h) umgesetzt und dann mit DMF (10 × 1.5 mL) gewaschen. Der Ligand wurde vom Harz durch 60 h Rühren mit 2.0 mL Triethylamin/DMF/MeOH (1/1/9) abgespalten. Die Lösung wurde filtriert und das Harz mit destilliertem THF gewaschen (3 × 2 mL). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der gelbe Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) aufgenommen und die Lösung auf eine kurze Kieselgelsäule gegeben. Der Ligand wurde mit EtOAc (ca. 10 mL) eluiert. Das Produkt wurde in Toluol

(5 mL) gelöst und im Vakuum eingengt, um Wasser und DMF azeotrop zu entfernen; der anfallende schwach bis leuchtend gelbe Feststoff wurde im Vakuum getrocknet (80–100% Ausbeute).

**Test der Liganden in der Epoxidringöffnung:** Der durch Festphasensynthese erhaltene Ligand (0.02 mmol) wurde in CHCl<sub>3</sub> (1.0 mL) aufgenommen. Toluol (2.0 mL) wurde zugesetzt und die Lösung im Vakuum unter Bildung eines gelben Feststoffs eingengt. Unter Argon wurde Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (1 Äquiv., 1 M in Toluol; 200 µL, 0.02 mmol) zugegeben und das Gemisch 1 h bei 22°C gerührt. Anschließend wurden Cyclohexenoxid (1.0 M in Toluol; 200 µL, 0.2 mmol) und dann TMSCN (1.0 M in Toluol; 200 µL, 0.2 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei 4°C gerührt. Durch Zugabe von Ether/Hexan (1.0 mL, 1/1) wurde die Reaktion abgebrochen und die Lösung mit Ether/Hexan (1 mL, 1/1) durch Kieselgel filtriert. Die Enantioselektivität wurde gaschromatographisch an einer chiralen Phase (BETADEX-120) bestimmt.

Eingegangen am 22. Mai 1996 [Z 9146]

**Stichworte:** Asymmetrische Katalyse • Cyanhydrine • Epoxide • Kombinatorische Chemie • Peptide

- [1] a) T. Li, K. D. Janda, J. A. Ashley, R. A. Lerner, *Science* **1994**, *264*, 1289–1293; b) P. G. Shultz, R. A. Lerner, *ibid.* **1995**, *269*, 1835–1842; c) M. M. Davis, *ibid.* **1996**, *271*, 1078–1079.
- [2] C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, New York, **1994**.
- [3] Bis auf wenige Ausnahmen wurden Dipeptide hierfür bisher nicht eingesetzt: a) H. Nitta, D. Yu, M. Kudo, A. Mori, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7969–7975, zit. Lit.; b) M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1515–1522.
- [4] Zur Übersicht über verwandte Prozesse siehe: I. Paterson, D. J. Berrisford, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1204–1205; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1179–1180. Zur katalytischen enantioselektiven Öffnung von *meso*-Epoxiden mit TMSN<sub>3</sub> siehe: a) W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2768–2769; b) L. E. Martinez, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *ibid.* **1995**, *117*, 5897–5898.
- [5] M. Hayashi, M. Tamura, N. Oguni, *Synlett* **1992**, 663–664.
- [6] Beispiele für die elektronische Kontrolle von Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen: a) E. N. Jacobsen, W. Zhang, M. L. Guler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6703–6704; b) T. V. Rajanbabu, T. A. Ayers, A. L. Casalnuovo, *ibid.* **1994**, *116*, 4101–4102; c) A. Schnyder, L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 628–630; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 931–933, zit. Lit.
- [7] Neuere Übersicht über ligandenbeschleunigte Katalyse: D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [8] G. Liu, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7712–7713.
- [9] A. Tartar, C. Gesquiere, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 5000–5003.
- [10] a) L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404–3405; b) G. B. Fields, R. L. Nobel, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1990**, *35*, 161–214.
- [11] Die deutlich höhere Enantioselektivität mit festphasengebundenen Peptiden wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.
- [12] Unser Ansatz ähnelt dem „positional scanning“ von Peptid-Bibliotheken zur Untersuchung von Rezeptorwechselwirkungen: C. T. Dooley, R. A. Houghton, *Life Sciences* **1993**, *52*, 1509–1517.
- [13] Anders als die Enantioselektivität können die im Screening festgestellten relativen Katalysatoreffektivitäten nicht zuverlässig auf größere Ansätze extrapoliert werden.
- [14] E. Kaiser, R. L. Colosco, C. D. Bossinger, P. I. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595–598.