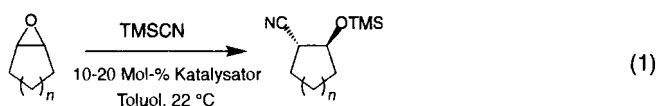


Suche nach chiralen Katalysatoren durch Ligandenvielfalt: substratspezifische Katalysatoren und Screening von Liganden an fester Phase**

Ken D. Shimizu, Bridget M. Cole, Clinton A. Krueger, Kevin W. Kuntz, Marc L. Snapper* und Amir H. Hoveyda*

Die Entwicklung neuer Methoden zur Entdeckung asymmetrischer, katalysierter Umsetzungen ist ein zunehmend wichtiger werdendes Gebiet in der Chemie. Sowohl andere als auch wir haben diesbezüglich vor kurzem über Strategien zur effizienten Suche nach chiralen Katalysatoren berichtet.^[1–3] Mit diesen Verfahren wird nicht nur die Zahl an effektiven, chiralen Liganden, sondern auch die Geschwindigkeit, mit der diese identifiziert werden können, deutlich erhöht. Hier berichten wir 1) darüber, daß die Ligandensuche auf einem festen Träger durchgeführt werden kann, was den Suchprozeß erheblich beschleunigt, 2) über einzigartige Möglichkeiten zur Identifizierung substratspezifischer Katalysatoren und 3) darüber, daß mit dem Diversitätsansatz Liganden entdeckt werden können, die ungewöhnliche Eigenschaften aufweisen und mit anderen Suchprozessen möglicherweise übersehen worden wären.

Zunächst konzentrierten sich unsere Untersuchungen auf die Öffnung von *meso*-Epoxiden mit Trimethylsilylcyanid (TMSCN) [Gl. (1)]. Dabei standen im Mittelpunkt unserer auf



Ligandenvielfalt basierenden Vorgehensweise modular zusammengesetzte Peptid-Schiff-Basen (Tabelle 1).^[4] Wie bereits beschrieben,^[1] werden die Liganden parallel auf festen Trägern synthetisiert und dann zu Testzwecken abgespalten. Der Erfolg dieser Strategie ist einerseits durch die Zahl der Dipeptid-Schiff-Basen gegeben, die so gleichzeitig hergestellt werden können, und andererseits durch die rationale und leichte Art, mit der die Liganden in einem Screening untersucht werden können. Wie das Beispiel in Tabelle 2 verdeutlicht, ist es durch kluge Auswahl repräsentativer Liganden für jede der variablen Positionen möglich, die Epoxidöffnung in nur drei Stufen zu optimieren, ohne vorher jede mögliche Kombination synthetisieren und testen zu müssen.^[5]

Am Anfang dieser Untersuchungen erkannten wir, daß die Methode besonders dann erfolgreich sein würde, wenn Synthese und Screening der Liganden direkt auf einem festen Träger durchgeführt werden würden. Es war jedoch fraglich, ob kataly-

Tabelle 1. Dipeptid-Schiff-Basen als chirale Liganden.

a, R³ = (AA3)
 b, R³ = -OMe

Ligand	R ² (AA2)	R ¹ (AA1)	Hydroxyimin
1			A
2			A
3			A
4			B
5			C
6			D
7			A

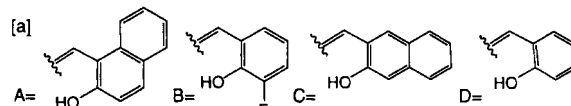


Tabelle 2. Dreistufiger Prozeß[6] zur Ligandensuche, beginnend mit der Ausgangsstruktur 1a (Generation 0). Die Reaktionen wurden mit ungebundenen Liganden durchgeführt, die am festen Träger synthetisiert und anschließend von diesem abgespalten wurden. Die Aminosäuren AA 1 und AA 2 sowie der Hydroxyiminrest werden schrittweise bis hin zum Liganden der Generation 3 optimiert.

Generation	Ligand	ee/%
0		30
1		52
2		80
3		84

[*] Prof. M. L. Snapper, Prof. A. H. Hoveyda, Dr. K. D. Shimizu, Dr. B. M. Cole, C. A. Krueger, K. W. Kuntz
Department of Chemistry, Merkert Chemistry Center, Boston College
Chesnut Hill, MA 02167-3860 (USA)
Telefax: Int. + 617/552-0399
E-mail: marc.snapper@bc.edu, amir.hoveyda@bc.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (CHE-9632278, A. H. H.), von Johnson and Johnson (A. H. H.), von Pfizer (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 Firma Pfizer außerdem für Mittel zur Anschaffung eines leistungsfähigen GC-Systems. K. D. S. und B. M. C. sind NIH-Stipendiaten (F32-GM-17821 bzw. F32-GM-18209); K. W. K. ist ein Department of Education GAANN Fellow und A. H. H. ein NSF National Young Investigator, Sloan Research Fellow sowie Camille Dreyfus Teacher-Scholar.

tische, unter heterogenen Bedingungen durchgeführte Prozesse (mit immobilisiertem Liganden) verlässlich auf homogene Bedingungen extrapoliert werden können.^[7] Reaktionen mit trägergebundenen Liganden können aus mehreren Gründen problematisch sein: Einige feste Träger enthalten als Verbindungseinheiten (Linker) Lewis-Basen, die mit einem Übergangsmetallatom wechselwirken können; des weiteren können die Aggregationszustände der Metall-Ligand-Komplexe auf festem Träger und damit verbunden die Reaktivitäts- und Selektivitätsmuster signifikant von denen in Lösung abweichen. Eine Literaturrecherche ergab, daß es viele Umsetzungen gibt, die, je nachdem, ob sie auf einem festen Träger oder in flüssiger Phase durchgeführt werden, unterschiedliche Selektivitäten aufweisen.^[8] Somit war es völlig unklar, ob Ergebnisse aus Untersuchungen mit festen Phasen verlässlich mit denen aus Untersuchungen in flüssiger Phase korreliert werden können.^[2b, 9]

Um dies zu klären, suchten wir 20 Liganden aus, die zu unterschiedlichen Enantioselektivitäten bei der katalytischen Addition von TMSCN an Cyclohexenoxid führten.^[10] Diese Liganden wurden auf festen Trägern aufgebracht, wobei ein Teil jeder Probe den Abspaltungsbedingungen unterworfen wurde. Die Selektivitäten der Reaktionen mit gebundenen und ungebundenen Liganden konnten so für jedes System direkt miteinander verglichen werden. Ein Vergleich der Reaktionen an fester und in flüssiger Phase zeigt eine gute Korrelation, besonders für Liganden mit hohen Selektivitäten (Abb. 1); eine Kleinste-Feh-

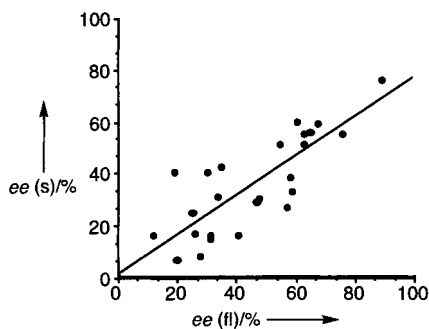


Abb. 1. Korrelation zwischen der Reaktion in flüssiger und an fester Phase. Jeder Punkt gibt die jeweiligen Selektivitäten eines Liganden wieder. Die Reaktionen wurden mit Cyclohexenoxid als Substrat durchgeführt (10 Mol-% Ligand, 10 Mol-% Ti(OiPr)₄, 1 Äquiv. TMSCN, Toluol, 4°C).

lerquadrate-Analyse ergibt eine Gerade, die nahezu durch den Koordinatenursprung geht. Bemerkenswert ist, daß der beste Ligand in Lösung (89% ee) auch an fester Phase der selektivste ist (78% ee).

Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit Cyclopentenoxid erhalten (Einzelheiten siehe unten). Auch hier korrelieren die Selektivitäten von 20 Liganden bei Reaktionen in flüssiger und an fester Phase. Wie im vorherigen Beispiel wird auch hier ein Ligand identifiziert, der sowohl an fester als auch in flüssiger Phase zu den besten Selektivitäten führt. Diese Ähnlichkeit der Selektivitäten unter heterogenen und unter homogenen Bedingungen ist wichtig, da sie zeigt, daß ein Screening auch mit immobilisierten Liganden möglich ist. Dies ist ein erheblicher technischer Vorteil, denn die Abtrennung der Liganden vom Träger erfordert mehrere Tage und ist der Engpaß des Prozesses. Ohne diesen letzten Schritt können Peptid-Schiff-Basen in sechs Stufen auf einem festen Träger in nur einem Tag hergestellt werden, während der Abspaltungsschritt drei Tage in Anspruch nimmt. Für das gesamte dreistufige Screening eines Substrats auf einem festen Träger benötigt man somit nur zehn

Tage, hingegen aber einen Monat bei der Durchführung in Lösung.

Diese Möglichkeit, chirale Dipeptid-Schiff-Basen auf festen Trägern zu untersuchen, führt zu einer deutlichen Zunahme der Vielfalt von Strukturen, die einem Screening unterworfen werden können. Besonders in unseren anfänglichen Untersuchungen, als Liganden noch in Lösung getestet wurden, war diese Vielfalt begrenzt, da Aminosäuren mit aromatischen oder Heteroatomen enthaltenden Seitenketten in der AA1-Position während der Abspaltung (Et₃N/DMF/MeOH, 1/1/9; 3 d) leicht epimerisierten (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt). Bei Verzicht auf die Abspaltung unter basischen Bedingungen sollte es daher möglich sein, eine Vielzahl von vorher unzugänglichen Dipeptid-Schiff-Basen zu erhalten.

Die Ergebnisse der Ligandensuche auf festem Träger sind signifikant im Hinblick auf die Identität des aktiven Ti-Katalysators im enantioselektiven Prozeß. Wie wir feststellten, wird die Ti-katalysierte Bildung von C-C-Bindungen bei Reaktionen in Lösung durch nichtlineare Effekte beeinflusst (Abb. 2).^[11] Mit

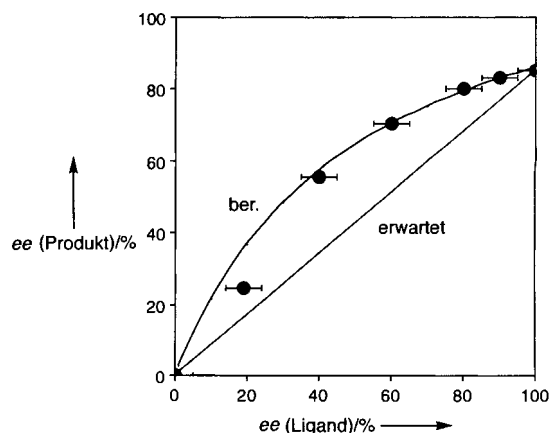

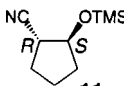

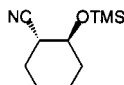

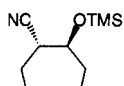

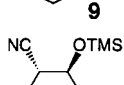


Abb. 2. Ein positiver nichtlinearer Effekt wurde in der enantioselektiven, Ti-katalysierten Addition von TMSCN an Cyclohexenoxid **12** festgestellt, die mit ungebundenen Liganden durchgeführt wurde. Die berechnete Kurve gibt den vorhergesagten nichtlinearen Effekt^[10] wieder, die Gerade die erwartete lineare Korrelation.

Cyclohexenoxid **12** als Substrat und dem Liganden **4a** mit 50% ee wird das Additionsprodukt mit 63% ee erhalten, im Unterschied zum erwarteten Wert von 43% ee. Das positive nichtlineare Verhalten läßt auf ein Gleichgewicht zwischen monomeren katalytischen Spezies und solchen höherer Ordnung schließen.^[12] Mehrere Befunde deuten darauf hin, daß der aktive Ti-Ligand-Komplex monomer ist: 1) Die Geschwindigkeit der Epoxidöffnung ist mit gelösten und mit trägergebundenen Liganden nahezu gleich groß. 2) In Lösung und an festem Träger durchgeführte Reaktionen weisen ähnliche Selektivitäten und Reaktivitäten auf.^[13]

Diese Identifizierung substratspezifischer Katalysatoren unterscheidet sich grundlegend von konventionellen Vorgehensweisen, in denen nur eine Metall-Ligand-Kombination aus gesucht und dann mit einer Reihe von Substraten getestet wird. Beim Screening unterschiedlicher *meso*-Epoxide (Tabelle 3)^[14] stellten wir fest, daß – wie wir bereits aufgrund unserer anfänglichen Studien vermuteten^[1] – jedes Substrat für optimale Enantioselektivität einen Liganden mit bestimmter Struktur erfordert. Der Katalysator mit der größten Stereodifferenzierung für ein bestimmtes Substrat ist – wie ein Enzym – nicht unbedingt der beste für alle anderen Substrate. Während die C-C-Bindungsbildung für **12** mit **4a** am selektivsten ist (Nr. 2), wird **10**

Tabelle 3. Katalytische, enantioselective Additionen von TMSCN an *meso*-Epoxide mit dem jeweils optimierten Liganden. Gly als AA 3 wirkt sich hierbei positiv aus[a].

Nr.	Substrat	Ligand	Produkt	ee[%][b]	Ausb. [%][c]	Umsatz [%][d]
1		2a (2b)		83 (63)	72	83
2		4a (4b)		87 (86)	65	80
3		5a (5b)		84 (69)	68	79
4		6a (6b)		78 (58)	69	81

[a] Bedingungen: 20 Mol-% Ti(O*i*Pr)₄, 20 Mol-% Ligand, 4 °C, Toluol, 6–20 h. [b] Das Überschußenantiomere wurde durch Vergleich mit nichtracemischen Proben identifiziert; die Enantioselectivitäten wurden gaschromatographisch (BETADEX-120-Säule für Nr. 1–3; GAMMADEX-Säule für Nr. 4) durch Vergleich mit racemischen sowie nichtracemischen Proben bestimmt. [c] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel. [d] Gaschromatographisch bestimmt.

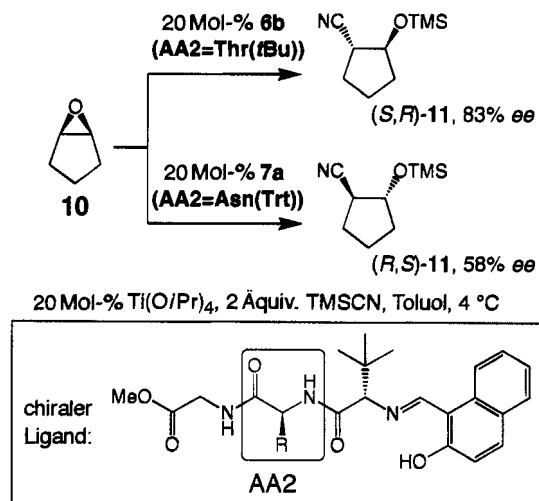
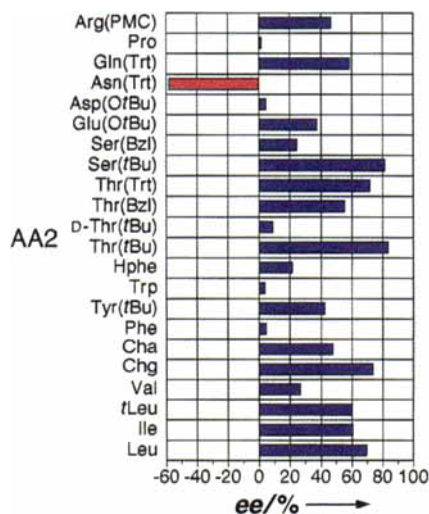
mit der Peptid-Schiff-Base **2a** selektiver umgesetzt als mit **4a** (Nr. 1). Die chiralen Liganden mit dem höchsten Maß an Enantiodifferenzierung für das Siebenring-Substrat **8** und das acyclische Epoxid **14** sind wiederum von anderer Konstitution (Nr. 3 bzw. 4). Mit unserem Synthese- und Screeningverfahren ist es möglich, chirale Liganden äußerst effizient zu suchen, so daß jedes einzelne Substrat für sich getestet werden kann. Diese Ergebnisse deuten auf ein interessantes Problem hin: Möglicherweise ist es unrealistisch zu erwarten, daß es nur einen hochselektiven Katalysator für die Reaktion jeder Verbindung selbst einer speziellen Klasse von Substraten gibt.

Ein anderes unerwartetes Charakteristikum der in Tabelle 3 vorgestellten Ergebnisse ist, daß bei in Lösung durchgeführten Reaktionen die Liganden mit einer C-terminalen Gly-Einheit zu merklich höheren Selektivitäten führen.^[15] Dies ist insofern bemerkenswert, als daß Gly (AA 3) kein stereogenes Zentrum enthält und die ursprüngliche Hypothese^[4] zur Art der Aktivierung dieser Liganden in erster Linie die Schiff-Base-Einheit und nur die benachbarte Aminosäure AA 1 betrifft. Wegen des positiven Einflusses der Gly-Einheit in der entfernten Position AA 3 erinnern diese Liganden

an enzymatische Systeme. Zur Zeit wird dieser Effekt durch systematisches Liganden-Screening optimiert, ausführliche mechanistische Studien werden folgen.

Ein Vorteil der vorliegenden Methode zur Identifizierung von Katalysatoren ist, daß sie eine Vielzahl an Struktur- und Selektivitätsdaten binnen kürzester Zeit liefert. Wie das hier beschriebene Beispiel zeigt, können so unerwartete Entdeckungen gemacht werden. Ein anderes erwähnenswertes Beispiel fanden wir bei unserer Suche nach dem enantioselectivsten Ti-Ligand-Komplex für die Addition von TMSCN an Cyclopentenoxid. Wir stellten fest, daß ein Ligand mit Asn(Trt) als AA 2 zur Umkehrung der Enantioselectivität führt, ohne daß die absolute Konfiguration des stereogenen Zentrums geändert werden mußte. Diese Reaktion unterscheidet sich damit von denen, die von den meisten der chiralen Liganden initiiert werden und bevorzugt das (*S,R*)-Produkt liefern. Somit kann bereits eine geringfügige Veränderung der Konstitution – nicht der stereochemischen Identität – einer Aminosäure im Peptidgerüst zu einer bemerkenswerten Umkehrung der Enantioselectivität führen. So liefert der chirale Ligand **2a** das Additionsprodukt (*S,R*)-**11** mit 84 % ee, wohingegen **7a** zur Bildung von (*R,S*)-**11** mit 58 % ee führt (Schema 1). Durch leichte Veränderungen der AA2-Struktur kann allerdings die ursprüngliche Selektivitätsmode wieder hergestellt werden; beispielsweise liefert der Ligand mit dem homologen Gln(Trt)-Rest als AA 2 das erwartete (*S,R*)-Enantiomer mit ca. 60 % ee. Der genaue Ursprung der Selektivitätsumkehrung wird zur Zeit untersucht. Die Befunde stützen aber unsere Entscheidung, jeden Katalysator individuell herzustellen und zu testen, da Mischungen von Katalysatoren zu racemischen Produkten führen können. Die weitere Optimierung des ungewöhnlichen Effekts von **7a** könnte gut zur Entwicklung einer Klasse ganz anderer Katalysatoren mit Peptid-Schiff-Base-Liganden führen.

Bei der Umsetzung von Cycloheptenoxid **8** mit **7a** bildet sich wieder das „entgegengesetzte“ Enantiomer (*R,S*)-**9**, allerdings mit nur 23 % ee. Aus Cyclohexenoxid **12** entsteht das „gewöhnliche“ Enantiomer (*S,R*)-**13** mit 29 % ee. Diese Ergebnisse unterstreichen den substratspezifischen Charakter dieser Peptid-



Schema 1. Geringfügige Änderungen der funktionellen Gruppen der chiralen Tripeptid-Schiff-Basen (ohne Veränderung ihrer stereochemischen Identität) können zur drastischen Umkehrung der Richtung der katalytischen Addition von TMSCN an **10** führen. Arg(PMC) = *N*-2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl-L-arginin, Asn(Trt) = *N*-β-Trityl-L-asparagin, Asp(OtBu) = L-Asparaginsäure-β-*tert*-butylester, Cha = L-Cyclohexylalanin, Chg = L-Cyclohexylglycin, Gln(Trt) = *N*-γ-Trityl-L-glutamin, Glu(OtBu) = *O*-*tert*-Butyl-L-glutaminsäure, Hphe = L-Homophenylalanin, Ile = L-Isoleucin, Leu = L-Leucin, *t*Leu = *tert*-Leucin, Phe = L-Phenylalanin, Pro = L-Prolin, Ser(*t*Bu) = *O*-*tert*-Butyl-L-serin, Ser(Bzl) = *O*-Benzyl-L-serin, Thr(*t*Bu) = *O*-*tert*-Butyl-L-threonin, D-Thr(*t*Bu) = *O*-*tert*-Butyl-D-threonin, Thr(Bzl) = *O*-Benzyl-L-threonin, Thr(Trt) = *O*-Trityl-L-threonin, Trp = L-Tryptophan, Tyr(*t*Bu) = *O*-*tert*-Butyl-L-tyrosin, Val = L-Valin.

Katalysatoren. Auch wenn strukturell ähnliche Substrate unterschiedliche Reaktivitäten und Selektivitäten aufweisen, kann durch die vorgestellte Screening-Methode jedem Substrat rasch ein geeigneter Ligand zugeordnet werden, ohne daß notwendigerweise a priori etwas über den Mechanismus bekannt sein müßte.

Unsere Methode weist gegenüber traditionellen Verfahren zur Entdeckung chiraler Liganden eine Reihe von Vorteilen auf: 1) Die Suche kann auf einem festen Träger durchgeführt werden, wodurch der Suchprozeß merklich vereinfacht und die Zahl der verfügbaren Liganden größer wird. 2) Die Methode liefert den am besten geeigneten chiralen Liganden für ein spezielles Substrat. Nach den oben vorgestellten Ergebnissen können sogar strukturell ähnliche *meso*-Epoxide deutlich unterschiedliche Selektivitätsprofile aufweisen. 3) Wegen der Effizienz der Methode können außerordentlich viele experimentelle Daten in sehr kurzer Zeit gesammelt werden. Es können so unerwartete Ergebnisse erhalten werden, ohne Gefahr zu laufen, daß infolge vorgegebener mechanistischer Vorstellungen wichtige Hinweise übersehen werden; der Auswahlprozeß beruht statt dessen allein auf qualitativen Befunden über die Gründe für Veränderungen der Ligandenstruktur. Die hier beschriebene Methode und Strategie ist somit ein neuer und effizienter Weg für das Design, die Entdeckung und die Entwicklung neuer asymmetrischer katalytischer Synthesemethoden.

Experimentelles

Die Liganden wurden auf WANG-Harz[16] wie bereits beschrieben[1] hergestellt (Advanced ChemTech, Beladung 0.7–0.85 mmol g⁻¹), allerdings wurde der Abspaltungsschritt ausgelassen[1]. Die WANG-Harz/Ligand-Konjugate wurden mit Toluol (10 × 1.0 mL) gewaschen und zweimal jeweils nach Zugabe von Toluol im Vakuum getrocknet, um jegliche Lösungsmittel- und Wasserrückstände zu entfernen. Das getrocknete Harz wurde gewogen und im Screeningprozeß eingesetzt. Der auf den Harzträger aufgebrachte Ligand (0.02 mmol) wurde unter Argon in ein wasserfreies Probenröhrchen gefüllt, das mit einem Gummiseptum verschlossen wurde. Ti(OiPr)₄ (0.1 M in Toluol, 200 µL, 0.02 mmol) wurde zugegeben und die Lösung 1 h stehengelassen. Anschließend wurden Cyclohexenoxid (1.0 M in Toluol, 200 µL, 0.02 mmol) und TMSCN (1.0 M in Toluol, 200 µL, 0.02 mmol) zugefügt; die Reaktionsmischung wurde 20 h bei 4 °C leicht geschüttelt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Et₂O (1.0 mL) abgebrochen und die Reaktionsmischung mit weiterem Et₂O (1.0 mL) durch eine Kieselgelsäule filtriert. Die Selektivität der Reaktion wurde gaschromatographisch (BETADEX-120-Säule) bestimmt.

Eingegangen am 5. März 1997 [Z 10201]

Stichworte: Asymmetrische Katalyse · Epoxide · Festphasensynthese · Heterogene Katalyse · Peptide

- [1] 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.
- [2] Zur Anwendung kombinatorischer Methoden zur Entdeckung chiraler Katalysatoren siehe: a) F. M. Menger, A. V. Eliseev, V. A. Migulin, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6666–6667; b) G. Lin, J. A. Ellman, *ibid.* **1995**, *60*, 7712–7713; c) S. R. Gilbertson, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6475–6478; d) K. Burgess, H. Lim, A. M. Porte, G. Sulikowski, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 192–194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 220–222.
- [3] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337.
- [4] 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.
- [5] Während die Synthese aller Peptidkombinationen glatt verläuft, verfügen wir derzeit nicht über ein leistungsfähiges Verfahren, um jeden möglichen Liganden zur asymmetrischen Induktion zu testen.
- [6] C. T. Dooley, R. A. Houghton, *Life Sciences* **1993**, *52*, 1509–1517.
- [7] Unsere ersten Versuche, ein Screening mit den trägergebundenen Liganden durchzuführen, waren erfolglos, siehe Lit. [1].
- [8] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1994**, S. 346–364.
- [9] Obwohl die Selektivitäten an fester und in flüssiger Phase zu korrelieren scheinen, ist diese Annahme nicht verlässlich. Sie ist besonders dann fragwürdig,

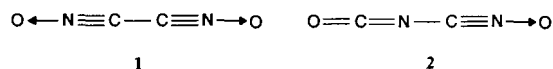
wenn die Selektivitäten auf festem Träger gering sind (<15% ee), und damit auch die Reihenfolge der unterschiedlichen Katalysatorsysteme bezüglich ihrer Wirksamkeit unsicher ist.

- [10] Untersucht wurden die Lösungsmittel Toluol, CH₂Cl₂, THF, Et₂O und MeCN: Die besten Selektivitäten und reproduzierbare Ergebnisse wurde in Toluol erhalten.
- [11] C. Bolm in *Advanced Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: G. R. Stephenson), Blackie Academic and Professional, London, **1996**, S. 9–26.
- [12] Der nach dem Modell, nach dem Homo- und Heterodimere des Katalysators vorhanden sind, aber mit unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten zum aktiven, monomeren Katalysator dissoziieren, vorausgesagte nichtlineare Effekt wird durch Gleichung (a) beschrieben ($ee_{\max}[\%]$ = Enantiomeren- $ee_{\text{ber.}} = [ee_{\max} \times (K \times ee_{\text{lig}})] / [K \times ee_{\text{lig}} + 1 \times (100 - ee_{\text{lig}})]$) (a) überschuß des Produkts mit optisch reinem Liganden, $ee_{\text{lig}}[\%]$ = Enantiomerenüberschuß des Liganden, K = Verhältnis der Anfangsgeschwindigkeit mit optisch reinem zu der mit racemischem Liganden (hier: $K = 3$): K. Mikami, M. Terrada, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671–5680.
- [13] A. Akelah, D. C. Sherrington, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 557–587.
- [14] Die in Tabelle 3 angegebenen Reaktionsprodukte wurden durch ¹H-, ¹³C-NMR- und IR-Spektroskopie sowie hochauflösende Massenspektrometrie oder Elementaranalyse vollständig charakterisiert.
- [15] In unserem ersten Beitrag hierzu [1] wurde der Effekt von Glycin in der Position AA 3 nicht richtig eingeschätzt und war dementsprechend unbemerkt geblieben.
- [16] Mit FMOC-Gly-PAC-Harz (PerSeptive Biosystems; FMOC = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl) werden ähnliche Ergebnisse erhalten.

Isomere der Elementarzusammensetzung CN₂O

Günther Maier,* Hans Peter Reisenauer, Jürgen Eckwert, Matthias Naumann und Michael De Marco

Bei der Suche nach dem bis heute unbekannten Molekül C₂O₂^[1] haben wir unter anderem das Dicyandi-*N*-oxid **1** in Argon bei 10 K mit Licht der Wellenlänge 254 nm bestrahlt. Dabei wird – vermutlich über die Abspaltung von CO aus dem Umlagerungsprodukt **2** – Nitrosylcyanid **3** gebildet.^[2, 3] Wird



dagegen ein ArF-Laser eingesetzt ($\lambda = 193$ nm), so findet man anstatt **3** eine neue Spezies mit einer starken IR-Absorption bei 1837 cm⁻¹. Da eine solche Bande zu C₂O₂ passen könnte,^[4] haben wir uns bemüht, eine Zuordnung dieser Bande zu treffen. Eine genauere Studie der Photochemie von Nitrosylcyanid **3** in einer Argon-Matrix bei 15 K hat nunmehr gezeigt, daß die genannte Absorption nichts mit C₂O₂ zu tun hat, sondern dem Isonitrosylcyanid **5** zukommt. Dieses Isomer von **3** ist unseres Wissens die erste „organische“ Isonitrosyl-Verbindung.^[5]

Insgesamt gibt es vier Möglichkeiten der Verknüpfung einer NO- und einer CN-Gruppe: Nicht nur das schon 1971 dargestellte Nitrosylcyanid **3**,^[6] sondern auch Nitrosylisocyanid **4**, Isonitrosylcyanid **5** und Isonitrosylisocyanid **6** sind Minima auf der CN₂O-Energiehyperfläche.^[7] Die von uns mit der Dichtefunktionaltheorie (DFT) – BLYP/6-311 + G*^[8] im Programmpaket Gaussian 94^[9] – berechneten relativen Energien und Strukturdaten sind in Schema 1 wiedergegeben. Diesem DFT-Rechenverfahren wurde der Vorzug gegeben, da MP2-Rech-

[*] Prof. Dr. G. Maier, Dr. H. P. Reisenauer, Dr. J. Eckwert, Dipl.-Chem. M. Naumann, Dipl.-Chem. M. De Marco
Institut für Organische Chemie der Universität
Heinrich-Buff-Ring 58, D-35392 Gießen
Telefax: Int. + 641/99-34309