

Abbildung 5. Experimentelles (+) und berechnetes Röntgenpulverdiffraktogramm (durchgezogene Linie) von calciniertem rein silicatischem ITQ-7 ($\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung) nach Rietveld-Verfeinerung. Die senkrechten Striche markieren die Positionen erlaubter Reflexe in der Raumgruppe $P4_2/mmc$. Das Differenzprofil ist unten gezeigt. y = Intensität (Counts). Im Einschub ist der Bereich des Beugungsdiagramms bei kleinen 2θ -Winkeln gezeigt. Dieser Bereich wurde wegen der durch axiale Divergenz des Strahls bedingten, sehr ausgeprägten Asymmetrien der Reflexe bei der Verfeinerung nicht verwendet.

Plot. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter der Hinterlegungsnummer CSD-410723 angefordert werden.

Eingegangen am 29. Dezember 1998 [Z 12838]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1997–2000

Stichwörter: Mikroporosität • Silicate • Strukturaufklärung • Synthesemethoden • Zeolithe

- [1] G. H. Kühl, C. T. Kresge in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 16, 4. Aufl., Wiley, New York, **1995**, S. 888–925.
- [2] R. L. Wadlinger, G. T. Kerr, E. J. Rosinski (Mobil), US-A 3308069, **1967**.
- [3] J. M. Newsam, M. M. J. Treacy, W. T. Koetsier, C. B. de Gruyter, *Proc. R. Soc. London A* **1988**, 420, 375–405.
- [4] a) M. A. Camblor, A. Corma, P. Lightfoot, L. A. Villaescusa, P. A. Wright, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2774–2776; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2659–2661; b) M. A. Camblor, A. Corma, L. A. Villaescusa, *Chem. Commun.* **1997**, 749–750; c) M. J. Díaz-Cabañas, P. A. Barrett, M. A. Camblor, *Chem. Commun.* **1998**, 1881–1882; d) L. A. Villaescusa, P. A. Barrett, M. A. Camblor, *Chem. Commun.* **1998**, 2329–2330; e) P. A. Barrett, M. J. Díaz-Cabañas, M. A. Camblor, R. H. Jones, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1998**, 94, 2475–2481; f) M. A. Camblor, M. J. Díaz-Cabañas, J. Pérez-Pariente, S. J. Teat, W. Clegg, I. J. Shannon, P. Lightfoot, P. A. Wright, R. E. Morris, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2234–2239; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2122–2126.
- [5] M. A. Camblor, A. Corma, S. Valencia, *Chem. Commun.* **1996**, 2365–2366.
- [6] P. A. Barrett, E. T. Boix, M. A. Camblor, A. Corma, M. J. Díaz-Cabañas, S. Valencia, L. A. Villaescusa in *Proc. 12th Int. Zeolite Conference* (Hrsg.: M. M. J. Treacy, B. Marcus, J. B. Higgins, M. E. Bisher), Materials Research Society, Warrendale, **1999**, S. 1495–1502.
- [7] R. F. Lobo, S. I. Zones, M. E. Davis, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1995**, 21, 47–78.
- [8] J. M. Thomas, J. Klinowski, S. Ramdas, B. K. Hunter, D. T. B. Tennakoon, *Chem. Phys. Lett.* **1983**, 102, 158–161.
- [9] Das Referenzsystem mußte verändert werden, um die Symmetrieachse höherer Ordnung entlang der c -Richtung beibehalten zu können.
- [10] C. Baerlocher, A. Hepp, W. M. Meier, *DLS-76, a Program for the Simulation of Crystal Structures by Geometric Refinement*, Institute of Crystallography and Petrography, ETH, Zürich (Schweiz), **1977**.

- [11] a) P. Caullet, J. L. Guth, J. Hazm, J. M. Lamblin, H. Gies, *Eur. J. Solid State Inorg. Chem.* **1991**, 28, 345–361; b) L. A. Villaescusa, P. A. Barrett, M. A. Camblor, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 3966–3973.
- [12] J. D. Gale, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1997**, 93, 629–637.
- [13] M. Sanders, M. Leslie, C. R. A. Catlow, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1271–1273.
- [14] J. L. Guth, H. Kessler, P. Caullet, J. Hazm, A. Merrouche, J. Patarin in *Proc. 9th Int. Zeolite Conference* (Hrsg.: R. von Ballmoos, J. B. Higgins, M. M. J. Treacy), Butterworth-Heinemann, London, **1993**, S. 215–222.
- [15] H. M. Rietveld, *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, 2, 65.
- [16] A. Larson, R. B. Von Dreele, *GSAS Manual*, Los Alamos Report **1986**, LA-UR-86-748.
- [17] J. B. Hastings, W. Thomlinson, D. E. Cox, *J. Appl. Crystallogr.* **1984**, 17, 85.
- [18] Anmerkung bei der Korrektur (25. Mai 1999): Der Struktur von ITQ-7 wurde von der International Zeolite Association die Kodierung ISV zugeordnet.

Durch einen [(salen)Co^{III}]-Komplex katalysierte regio- und enantioselektive Cyclisierung von Epoxyalkoholen**

Michael H. Wu, Karl B. Hansen und Eric N. Jacobsen*

Der Aufbau von substituierten Sauerstoffheterocyclen repräsentiert ein wichtiges Ziel für die Entwicklung organischer Synthesemethoden, da eine Vielzahl von interessanten Naturstoffen dieses Strukturmotiv aufweist.^[1] Ein wichtiger Ansatz zur Synthese von cyclischen Ethern beruht auf der intramolekularen Ringschlußreaktion von Epoxyalkoholen. Dabei eröffnet die stereospezifische Epoxidöffnung einen stereokontrollierten Zugang zu den Zielmolekülen.^[2] Die Herausforderung bei dieser Syntheseroute ist die Kontrolle der Regioselektivität der Ringöffnung des Epoxyalkohols. Im Zuge unseres Forschungsprogramms zu intermolekularen asymmetrischen Ringöffnungen (ARO)^[3] stellten wir uns die Frage, ob es mit Hilfe von chiralen Katalysatoren möglich ist, den regiochemischen Ausgang der Epoxyalkohol-Cyclisierung zu beeinflussen. Solch eine Reaktion wäre besonders leistungsfähig, wenn man sie nicht nur regio-, sondern darüber hinaus auch enantiokontrolliert führen könnte, so daß racemische oder prochirale Substrate unter Bildung von enantiomerenangereicherten Sauerstoffheterocyclen cyclisiert werden könnten. Im folgenden berichten wir über die erste durch einen chiralen [(salen)Co^{III}]-Komplex katalysierte, intramolekulare ARO-Reaktion, bei der sowohl regio- als auch stereochemische Kontrolle erreicht wurde (H_2salen = Bis(salicyliden)ethyldiamin).

[*] Prof. E. N. Jacobsen, M. H. Wu, K. B. Hansen
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-496-1880
E-mail: jacobsen@chemistry.harvard.edu

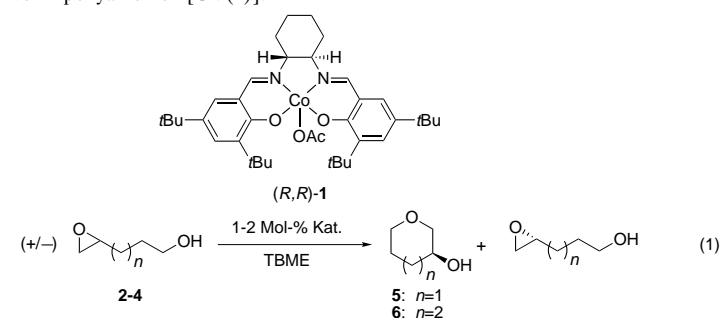
[**] Diese Arbeit wurde von den NIH (GM43214) sowie von den Firmen Eli Lilly, Boehringer Ingelheim und Hoffman-LaRoche (Doktorandenstipendien für M.H.W. und K.B.H.) gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Bis jetzt repräsentieren terminale Epoxide jene Substratklasse, auf die Co-katalysierte ARO-Reaktionen am erfolgreichsten angewendet werden konnten. Während sowohl unter sauren als auch unter basischen Bedingungen bei Epoxiden wie 4,5-Epoxy-pentan-1-ol **2**^[4] das *exo*-Produkt bevorzugt gebildet wird, beobachteten wir überraschenderweise, daß (*R,R*)-**1** den *endo*-selektiven Ringschluß von **2** katalysiert und das Tetrahydropyranol **5** als das vorwiegende Cyclisierungsprodukt (12:1) in 46% Ausbeute (GC) liefert. Ebenso eindrucksvoll war die bemerkenswerte Enantiodiskriminierung dieser Reaktion. Racemisches **2** liefert durch eine effiziente kinetische Racematspaltung das *endo*-Produkt mit 95% *ee*,^[5] das durch anschließende Benzoylierung des Rohgemisches und säulenchromatographische Reinigung in 41% Ausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 1). Der [(salen)Co^{III}]-Komplex **1** katalysiert auch die *endo*-selektive kinetische Racematspaltung von racemischem 5,6-Epoxyhexan-1-ol **3** unter Bildung von Hydroxyoxepan **6** in 47% Ausbeute (39% Ausbeute an isoliertem Produkt) und mit 94% *ee*. Bei dem sieben Kohlenstoffatome enthaltenden homologen Substrat **4** wurde ein drastischer Reaktivitätsabfall beobachtet: Auch nach 48 Stunden konnte kein Cyclisierungsprodukt nachgewiesen werden. Nichtsdestotrotz sind die Fähigkeit von (*R,R*)-**1**, die inhärente stereoelektronische Begünstigung des *exo*-Angriffs bei der Ringöffnung der Epoxide **2** und **3**^[6] zu überspielen, und die bei dieser Cyclisierung beobachtete hohe Enantioselektivität überaus bemerkenswert.

Nachdem wir damit die Nützlichkeit der intramolekularen Cyclisierung^[7] für die kinetische Racematspaltung von Epoxyalkoholen gezeigt hatten, wandten wir uns der enantioselektiven Cyclisierung von *meso*-Substraten zu. Obwohl sich bisher disubstituierte Epoxide im allgemeinen unter hydrolytischen Bedingungen mit Katalysator **1** als unreaktiv erwiesen haben, waren die Reaktivitäten bei der Cyclisierung von 1,2-disubstituierten Epoxydiolen zufriedenstellend (Tabelle 2).

Tabelle 1. Durch (*R,R*)-**1** katalysierte intramolekulare kinetische Racematspaltung von Epoxyalkoholen [Gl. (1)].



| Epoxid | <i>T</i> [°C] | <i>t</i> [h] | <i>ee</i> (Produkt) ^[a] [%] | Ausb. ^[b] [%] | <i>ee</i> (Epoxid) ^[c] [%] | Ausb. ^[b] [%] |
|--------------------------|------------------|-----------------|---|-----------------------------|--|-----------------------------|
| 2 (<i>n</i> = 1) | 0 | 1 | 95 | 46 (41) | 93 | 50 |
| 3 (<i>n</i> = 2) | 0 | 7 | 94 | 47 (39) | 98 | 50 |
| 4 (<i>n</i> = 3) | 23 | 48 | k.R. ^[d] | k.R. | k.R. | k.R. |

[a] Bestimmt durch chirale HPLC (Chiracel AD) der entsprechenden Benzoesäureester. [b] GC-Ausbeuten; die Ausbeuten der entsprechenden isolierten Benzoesäureester von **5** und **6** sind in Klammern angegeben. [c] Die Enantiomerenüberschüsse der Epoxide wurden durch chirale GC (Cyclodex B) der entsprechenden Acetatester bestimmt. [d] k.R. = keine Reaktion.

Tabelle 2. Durch (*R,R*)-**1** katalysierte intramolekulare Desymmetrisierung von *meso*-Epoxyalkoholen.

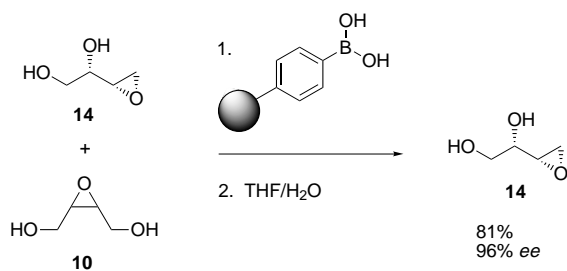
| Substrat | Produkt | <i>ee</i> [%] ^[a] | Ausb. [%] ^[b] |
|-----------|-----------|------------------------------|--------------------------|
| 7 | 11 | 98 | 96 |
| 8 | 12 | 95 | 86 |
| 9 | 13 | 99 | 45 ^[c] |
| 10 | 14 | 96 ^[d] | 81 |

[a] Bestimmt durch chirale GC oder HPLC; Details siehe Hintergrundinformationen. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Isoliert als Mono-Triisopropylsilyl(TIPS)-Ether. [d] Absolute Konfiguration, bestimmt durch Vergleich der optischen Drehung mit Literaturwerten, alle anderen Zuordnungen wurden durch Analogiebetrachtungen getroffen.

So cyclisierte der Epoxyalkohol **7** unter dem Einfluß des Co-Katalysators glatt zum desymmetrisierten bicyclischen Ether **11** in 96% Ausbeute und mit 98% *ee*. Ebenso entsteht aus *gem*-Bishydroxymethylcyclopentenoxid **8**^[8] in einer hoch enantioselektiven Ringschlußreaktion das bicyclische Ringsystem **12** in 86% Ausbeute und mit 95% *ee*. Ein interessanter regiochemischer Aspekt zeigt sich beim *meso*-Epoxydiol **9**, das potentiell entweder eine 4-*exo*- oder eine 5-*endo*-Reaktion zu neuartigen bicyclischen Strukturen eingehen kann. In der Tat geht **9** ausschließlich einen 4-*exo*-Ringschluß ein und bildet das Oxetan **13** als einziges Reaktionsprodukt, das neben nichtumgesetztem Edukt (50%, GC) in 45% Ausbeute und mit 99% *ee* isoliert werden konnte.^[9]

Von besonderem Interesse ist das *meso*-Substrat **10**, das bequem durch *m*-Chlorperbenzoesäure(*m*CPBA)-Epoxidierung von *cis*-2-Buten-1,4-diol als weißer, kristalliner Feststoff erhalten wurde. Dieses Diol gibt in einer [(salen)Co]-katalysierten Payne-Umlagerung^[10] das 1,2-Anhydrothreitol **14**.^[11] Die GC-Analyse dieser Reaktion ergab, daß die Umsetzung von **10** unvollständig war; Bemühungen, die Reaktion zur Vollständigkeit zu treiben, blieben ohne Erfolg. Um das gewünschte 1,2-Diolprodukt vom 1,4-Diolekt **10** abzutrennen, wurde eine Abfangstrategie mit Polystyrol-gebundener Boronsäure^[12] mit Erfolg angewendet.^[13] Durch anschließende Hydrolyse des immobilisierten Boronsäureesters konnte das Epoxydiol **14** in 81% Ausbeute und mit 96% *ee* erhalten werden (Schema 1).

Erste Untersuchungsergebnisse deuten auf einen bevorzugten Bimetall-Cyclisierungsschritt für diese



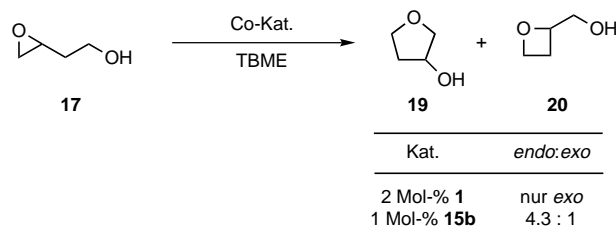
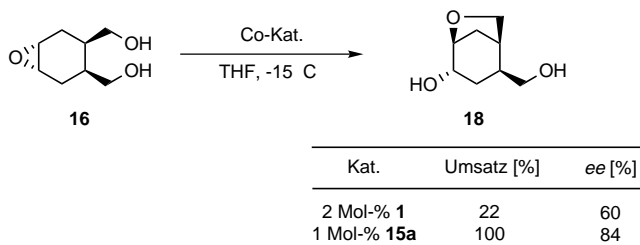
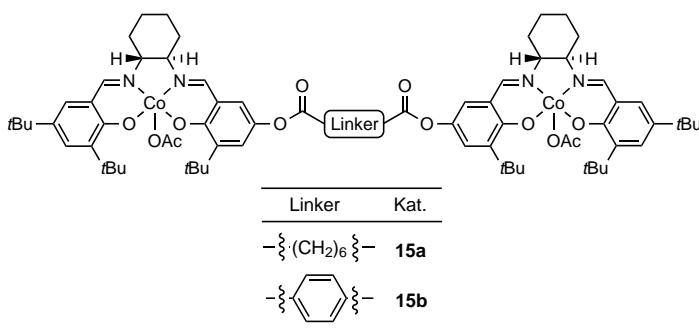
Schema 1. Abfangstrategie mit harzgebundenem Reagens zur Isolierung von **14**.

Epoxyalkohol-Ringschlußreaktion hin. Dabei wird durch die Co^{III} -Komplexe sowohl das Elektrophil als auch das Nucleophil aktiviert.^[14] Bei der Ringschlußreaktion von **3** wurde z. B. durch Verwendung des dimeren [(salen) Co^{III}]-Katalysators **15b**, bei dem zwei monomere [(salen)(Co)]-Einheiten kovalent durch eine aliphatische Diesterkette miteinander verknüpft sind,^[15] eine deutliche Geschwindigkeitserhöhung beobachtet. Darüber hinaus wurden bei der Cyclisierung von zwei Substraten, die sich bei Verwendung von **1** als problematisch erwiesen haben, weitere Hinweise auf einen begünstigten Bimetall-Reaktionspfad erhalten.

Der Erfolg der enantioselektiven Desymmetrisierung von **16** konnte signifikant verbessert werden, wenn anstelle des monomeren Katalysators **1** der dimere Katalysator **15a** verwendet wurde. Die kooperative Reaktivität der [(salen)-Co]-Einheiten beschleunigte nicht nur die Reaktion im Vergleich zu der mit dem monomeren Katalysator **1**, sondern führte auch zu einer Erhöhung der Enantioselektivität bei der Bildung von **18** von 60% *ee* (mit **1**) auf 84% *ee* (Schema 2). Wahrscheinlich rührt die höhere Enantioselektivität mit **15a** von einer verbesserten stereochemischen Kommunikation zwischen den beiden miteinander verbundenen Co-Katalysatoren her, wohingegen vom monomeren Katalysator leichter ein weniger selektiver Monometall-Reaktionspfad eingeschlagen werden kann.

Der Effekt der verstärkten kooperativen Katalyse wurde eindrucksvoll bei der Regioselektivität der Cyclisierung von Epoxyalkohol **17** bestätigt. Mit dem monomeren Katalysator **1** wurde ausschließlich das *exo*-Cyclisierungsprodukt **20** erhalten, während mit dem dimeren Katalysator **15b** bevorzugt das *endo*-Tetrahydrofuran **19** entsteht. Ein Monometall-Lewis-Säure-Mechanismus könnte die hohe *exo*-Selektivität mit **1** erklären, wohingegen die doppelte Aktivierung von Epoxid und Hydroxygruppe durch den dimeren Katalysator **15b** zu einem sterisch anspruchsvolleren Übergangszustand führen sollte, der als bevorzugtes Cyclisierungsprodukt das *endo*-Produkt **19** liefert.

Die [(salen)Co]-katalysierte intramolekulare ARO-Reaktion ermöglicht die Synthese von neuartigen cyclischen und bicyclischen Ethern mit drei- bis siebengliedrigen Ringen in guten Ausbeuten und mit hoher Enantiomerenreinheit. Diese Synthesemethode kann in effizienter Weise sowohl auf die kinetische Racematspaltung von racemischen Epoxyalkoholen als auch auf die Desymmetrisierung von *meso*-Substraten angewendet werden, bei der der [(salen) Co^{III}]-Katalystor eine außergewöhnliche Regio- und Enantiokontrolle ermöglicht.



Schema 2. Cyclisierungen mit dimeren [(salen)Co]-Komplexen. TBME = *tert*-Butylmethylether.

Die Erforschung der Nützlichkeit der Cyclisierungsprodukte in der Synthese und die Untersuchung der Mechanismen dieser [(salen)Co]-katalysierten Reaktionen bleiben wichtige Ziele unserer Forschung.

Eingegangen am 12. März 1999 [Z13158]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2012–2014

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse • Desymmetrisierung • Enantiomerentrennung • Heterocyclen

- [1] a) M. J. Garson, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1699–1733; b) T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897–1909; c) T. L. B. Boivin, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3309–3362.
- [2] Beispiele: a) K. C. Nicolaou, G. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, P. A. Wallace, M. A. Ouellette, S. Shi, M. E. Bunnage, K. A. Agrios, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, W. W. Oglivie, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 628–645; b) D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2506–2526; c) T. R. Hoye, S. A. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6196–6198.
- [3] N-Nucleophile: L. E. Martínez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5897–5898; O-Nucleophile: E. N. Jacobsen, F. Kakiuchi, R. G. Konsler, J. F. Larrow, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 773–776; M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, 277, 936–938; S-Nucleophile: M. H. Wu, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5252–5254.
- [4] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–738.
- [5] Die Zuordnung der absoluten Konfiguration der Produkte in Tabelle 1 erfolgte durch Analogiebeziehungen zur ebenfalls durch **1** katalysierten hydrolytischen kinetischen Racematspaltung, bei der

- der (*R,R*)-Katalysator selektiv mit dem *S*-Enantiomer des Epoxids reagiert.
- [6] a) *endo*-Selektive Cyclisierungen, die durch katalytische Antikörper katalysiert werden: K. D. Janda, C. G. Shelvin, R. A. Lerner, *Science* **1993**, 259, 490–493. b) Eine *endo*-selektive Epoxidringöffnungskaskade wurde für die Biosynthese der Brevitoxine vorgeschlagen: K. C. Nicolaou, M. E. Bunnett, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 599–617, zit. Lit.
- [7] Beispiele für intramolekulare kinetische Racematspaltungen durch Ringschlußmetathese: J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4041–4042.
- [8] Die Synthese der Epoxide **2**, **3**, **7–10** ist in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [9] Die GC-Analyse der Reaktion von **9** ergab einen Umsatz zum Produkt von nur 50%.
- [10] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3819–3822.
- [11] Anwendungen von verwandten chiralen C₄-Synthesebausteinen: a) T. Mukaiyama, K. Suzuki, T. Yamada, F. Tabusa, *Tetrahedron* **1990**, 46, 265–276; b) E. Van der Eycken, H. De Wilde, L. Deprez, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4759–4760.
- [12] J. M. J. Fréchet, L. J. Nuyens, E. Seymour, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 432–436.
- [13] Der von Phenylboronsäure abgeleitete Boronsäureester ist bei der wäßrigen Aufarbeitung und der Säulenchromatographie nicht stabil, was die Verwendung dieses Esters in immobilisierter Form erforderlich machte.
- [14] Für eine mechanistische Untersuchung der Cr-katalysierten ARO, die auf die kooperative Beteiligung von zwei Metallzentren schließen läßt, siehe: K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924–10925.
- [15] Herstellung und Anwendung von dimeren [(salen)Cr]-Komplexen: R. G. Konser, J. Karl, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10780–10781.

Identifizierung sequenzselektiver Rezeptoren für Peptide mit einem freien C-Terminus**

Thilo Fessmann und Jeremy D. Kilburn*

Die Herstellung synthetischer Rezeptoren für spezifische Liganden ist ein sehr erstrebenswertes Ziel. Vor allem könnten selektive Rezeptoren für spezifische Peptidsequenzen mögliche Anwendungen bei der Trennung von Peptidmischungen sowie für Biosensoren und neue Therapeutika finden und außerdem Modellsysteme für biologische Protein-Peptid-Komplexe darstellen. Bislang wurde bezüglich Peptidrezeptoren viel Arbeit in pinzettenförmige Rezeptoren investiert,^[1, 2] die sich trotz ihrer inhärenten Flexibilität für manche Peptidsequenzen in unpolaren^[3] und in wäßrigen Lösungsmittelsystemen^[4] als hochselektiv erwiesen haben. Viele dieser molekularen Pinzetten wurden an kombinatorischen Bibliotheken harzgebundener Peptide getestet, was

eine schnelle Bewertung der Bindungseigenschaften des Rezeptors ermöglichte.^[3, 4a] Der umgekehrte Prozeß, d.h. die Durchmusterung einer Bibliothek von Rezeptoren mit einem ausgewählten Peptid, ist weniger gut untersucht, mit Ausnahme der Pionierarbeiten von Still et al., die Rezeptorbibliotheken mit einem Steroidgerüst auf selektive Peptid-erkennung durchsucht haben.^[5] Kürzlich berichtete diese Arbeitsgruppe über das Screening einer Rezeptorbibliothek nach der kinetischen Racematspaltung von cyclischen Aminosäurederivaten.^[6]

Im Grundaufbau umfaßt ein pinzettenförmiger Rezeptor eine „Kopfgruppe“ oder ein „Scharnier“, das zwei Seitenarme trägt; diese enthalten die notwendigen Funktionalitäten, um das Rückgrat der gewünschten Substrate zu binden (Abbildung 1). Wir sind vor allem daran interessiert, eine Kopfgruppe mit einer spezifischen Erkennungsregion für die

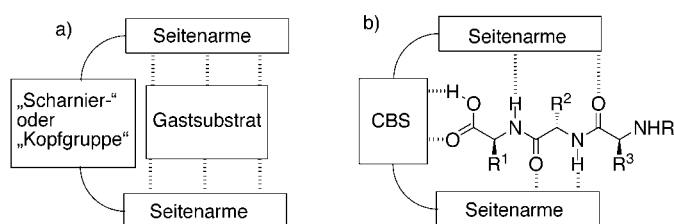


Abbildung 1. a) Schematische Darstellung eines pinzettenförmigen Rezeptors mit einer „Scharnier-“ oder „Kopfgruppe“ und Seitenarmen, die die bindenden Wechselwirkungen mit einem geeigneten Liganden vermitteln; b) schematische Darstellung eines pinzettenförmigen Rezeptors mit einer Bindungsstelle für ein Carbonsäureende als „Kopfgruppe“. (CBS = Carbonsäure-Bindungsstelle.)

terminale funktionelle Gruppe der Gastsubstrate einzubauen.^[3a] Der Einbau einer solchen Bindungsregion oder eines „Ankerpunktes“ zusätzlich zu den bindenden Wechselwirkungen der Pinzettenarme sollte die Bindungsaffinität des Rezeptors für geeignete Substrate stark erhöhen und schließlich zu Rezeptoren für die C-terminale Sequenz größerer Peptide führen. Wir beschreiben hier eine neue Pinzettenstruktur mit einer Diamidopyridineinheit^[7] als Kopfgruppe, die eine Bindungsstelle für den C-Terminus von peptidischen Gastsubstraten bereitstellt. Die Arme des Rezeptors selbst sind einfache Peptide, die potentiell selektive Wechselwirkungen mit dem Rückgrat der Liganden eingehen können. Eine kleine harzgebundene Bibliothek mit 2197 solcher pinzettenförmigen Rezeptoren wurde nach der Methode des Aufteilens und Mischens („split and mix“) hergestellt,^[8] um damit das Potential solcher Bibliotheken für die Identifizierung selektiver Rezeptoren für ausgewählte Tripeptidliganden mit freiem C-Terminus nachzuweisen.

Um Bibliotheken von pinzettenförmigen Strukturen herzustellen, synthetisierten wir ein geeignet funktionalisiertes Diamidopyridin-Derivat mit einem Carbonsäurerest zur Anheftung an das Polymer. Ein solches Diamidopyridin-Derivat (**5**) wurde hergestellt, indem zunächst Chelidamsäure **1** ins Tribenzylderivat **2** umgewandelt wurde. Die Estergruppen wurden anschließend aminolysiert, und durch Hofmann-Abbau wurde dann das Diaminopyridin **3** erhalten (Gesamtausbeute 53%; Schema 1).^[9] Die Behandlung von **3** mit *N,O*-

[*] Dr. J. D. Kilburn, T. Fessmann
Department of Chemistry, University of Southampton
Highfield, Southampton SO17 1BJ (Großbritannien)
Fax: (+44) 1703-593781
E-mail: jdk1@soton.ac.uk

[**] Wir danken Prof. Mark Bradley für die hilfreichen Ratschläge zu dieser Arbeit und Paul Skipp für die Durchführung der Peptidsequenzierung.