

den gewünschten Ru<sup>II</sup>-Komplex **9**, welcher nahezu die gleichen <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren gab wie **3**. Aus dem Bromsubstituierten Baustein **10** und dem Bis-Ru<sup>III</sup>-Addukt **7** wurde der erwartete, aus den unterschiedlichen Monomeren bestehende Makrocyclen **11** erhalten (Schema 2). Auf dessen Bildung weist unter anderem ein symmetrisch ähnliches, jedoch erwartungsgemäß verbreitertes <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum hin; die Ergebnisse von HETCOR-NMR-Experimenten stützen die vorgeschlagene Struktur.

Den vorgestellten Experimenten zufolge sollte es möglich sein, auch größere und komplexere Makrocyclen sowie andere Architekturen herzustellen.

Eingegangen am 21. Juni 1999 [Z13597]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3717–3721

**Stichwörter:** Metallocyclen • Ruthenium • Selbstorganisation

- [1] P. J. Stang, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 10–27.
- [2] P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 113–120.
- [3] D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 65, 2351–2359.
- [4] S. C. Zimmerman, *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.* **1997**, 2, 89–99.
- [5] J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 278–286.
- [6] D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2229–2260.
- [7] A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 65–71; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 63–68.
- [8] J. K. Young, G. R. Baker, G. R. Newkome, K. F. Morris, C. S. Johnson, Jr., *Macromolecules* **1994**, 27, 3464–3471.
- [9] M. Schütte, D. G. Kurth, M. R. Linford, H. Cölfen, H. Möhwald, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3058–3061; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2891–2893.
- [10] G. R. Newkome, E. He, C. N. Moorefield, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1689–1746.
- [11] B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1987–1990; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1838–1840.
- [12] D. M. Bassani, J.-M. Lehn, K. Fromm, D. Fenske, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2518–2520; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2364–2367.
- [13] H. Sleiman, P. N. Baxter, J.-M. Lehn, K. Rissanen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 715–716.
- [14] A. Harriman, R. Ziessel, *Chem. Commun.* **1996**, 1707–1716.
- [15] S. Höger, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1999**, 37, 2685–2698.
- [16] J. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2655–2656.
- [17] S. Höger, A.-D. Meckenstock, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1686–1691.
- [18] S. Höger, A.-D. Meckenstock, S. Müller, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2423–2434.
- [19] Y. Tobe, N. Utsumi, A. Nagano, K. Naemura, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1347–1349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1285–1288.
- [20] V. Hensel, A.-D. Schlüter, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 421–429.
- [21] O. Mamula, A. von Zelewsky, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 301–305; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 290–293.
- [22] E. C. Constable, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1482–1483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1450–1451.
- [23] P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 102–112.
- [24] P. J. Stang, D. H. Cao, S. Saito, A. M. Arif, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6273–6283.
- [25] M. Fujita, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 53–61.
- [26] H. Adolfsen, Adelheid Godt, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1728–1733.
- [27] H. L. Anderson, A. Bashall, K. Henrick, M. McPartlin, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 429–431.
- [28] E. C. Constable, A. M. W. C. Thompson, D. A. Tocher, M. A. M. Daniels, *New J. Chem.* **1992**, 16, 855–867.
- [29] T.-L. Chan, T. C. W. Mak, J. Trotter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1979**, 672–675.
- [30] E. C. Constable, P. Harverson, D. R. Smith, L. Whall, *Polyhedron* **1997**, 16, 3615–3623.
- [31] W. Spahni, G. Calzaferri, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 450–454.
- [32] *Modern Analytical Ultracentrifugation: Acquisition and Interpretation of Data for Biological and Synthetic Polymer Systems* (Hrsg.: T. M. Schuster, T. M. Laue), Birkhäuser, Boston, **1994**. Absolute Molekülmassen wurden durch Ultrazentrifugation unter Gleichgewichtsbedingungen mit einer analytischen Beckman-XLA-Ultrazentrifuge gemessen, die mit einem AN60-Ti-Rotor und Absorptionsoptiken ausgerüstet war. MeOH oder MeCN dienten als Lösungsmittel. Für jede Probe wurde eine Wellenlänge im sichtbaren Bereich ausgewählt, bei der die mittlere Extinktion etwa 0.5 betrug; die Konzentration wurde in einem breitem Bereich verändert. Die Rotorgeschwindigkeit (typischerweise 25 000 Umdrehungen pro Minute) wurde so gewählt, daß ein stetiger, ausgeprägter Konzentrationsgradient entstand. Für eine einzelne Komponente im Grenzfall unendlicher Verdünnung ist das Extinktionsprofil  $A$  durch Gleichung (1) gegeben, in der  $\omega$  die Kreisfrequenz [rad s<sup>-1</sup>],  $M$  die molare Masse  $\rho$  die Lösungsmitteldichte,  $v$  das gelöste spezifische Partialvolumen,  $r$  der Radius vom Rotormittelpunkt aus,  $a$  der Radius am Meniskus,  $R$  die Gaskonstante und  $T$  die Temperatur in Kelvin ist. Das Extinktionsprofil eines Mehrkomponentensystems hat zusätzliche exponentielle Wachstumsterme. Ein Parr-DMA58-Präzisionsdensitometer wurde zur Bestimmung des spezifischen Partialvolumens verwendet.
- [33] G. R. Newkome, J. K. Young, G. R. Baker, R. L. Potter, L. Audoly, D. Cooper, C. D. Weis, K. F. Morris, C. S. Johnson, Jr., *Macromolecules* **1993**, 26, 2394–2396.
- [34] E. C. Constable, C. E. Housecroft, M. Neuburger, A. G. Schneider, M. Zehnder, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 2427.

## Neue Tricks für alte Indikatoren: ein colorimetrisches Chemosensor-Ensemble für Tartrat/Malat in Getränken\*\*

John J. Lavigne und Eric V. Anslyn\*

Die Entwicklung allgemeiner Methoden zur colorimetrischen Bestimmung kleiner und mittelgroßer gelöster Analyte ist sehr wünschenswert, denn dabei können durch visuelle Betrachtung unmittelbar qualitative Informationen und durch Absorptionsspektroskopie quantitative Informationen erhalten werden. Es gibt viele colorimetrische Assays, aber in den meisten Fällen analysieren sie den pH-Wert<sup>[1]</sup> sowie einfache Kationen,<sup>[2]</sup> Anionen<sup>[3]</sup> und Radikale.<sup>[4]</sup> In der Mehrheit dieser Sensoren ist der Chromophor kovalent an das Erkennungselement gebunden, und durch das Binden des Analyten werden elektronische Übergänge des Chromophors verändert. Für große Biomoleküle sind dagegen viele colorimetrische Assays bekannt. Diese Tests arbeiten meist mit Antikörpern, etwa in den gängigen Schwangerschaftstests,

[\*] Prof. E. V. Anslyn, J. J. Lavigne  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of Texas at Austin, Austin, TX 78712 (USA)  
Fax: (+1) 512-471-8696  
E-mail: anslyn@ccwf.cc.utexas.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch das Texas Advanced Technology Program, die National Institutes of Health und die Welch Foundation gefördert. Wir danken Steven Sorey und Jim Wallin für ihre Hilfe bei den NMR-Untersuchungen.

oder Sandwich-Assays auf Biotin-Avidin-Basis.<sup>[5]</sup> Ein anderer Zugang zur Entwicklung einer colorimetrischen Methode, allerdings bisher fast ausschließlich in biologischen Systemen genutzt, beruht auf der Konkurrenz eines Indikators mit dem gewünschten Analyten.<sup>[6]</sup> Beispielsweise findet, wenn ein immobilisierter Antikörper, der mit einem markierten Antigen gesättigt ist, dem Analyten ausgesetzt wird, eine Konkurrenz zwischen dem markierten Antigen und dem Zielanalyten um den Bindungsplatz am Antikörper statt, was eine Signalmodulation ergibt.

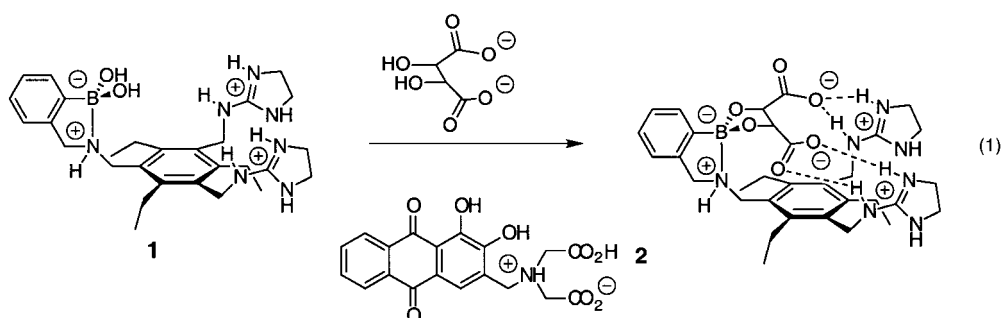
Wir und andere haben uns in den letzten Jahren mit Fluoreszenz-Konkurrenzassays befaßt, die synthetische Rezeptoren nutzen.<sup>[7]</sup> Fluoreszenz ist zur Bestimmung von Analyten geeignet, die in sehr geringer Konzentration vorliegen. Aber bei vielen gängigen Analyten in Getränken, Körperflüssigkeiten und Umweltproben reichen die Konzentrationen auch für eine Bestimmung mittels Absorptionsspektroskopie aus. Wegen der Vorteile eines colorimetrischen Assays versuchten wir daher, eine allgemeine Methode zu entwickeln, colorimetrische Assays aus synthetischen Rezeptoren zu erzeugen, und stellen hier ein spezifisches Beispiel vor: die Analyse von Tartrat in Getränken.

Tartrat ist in Weinen und anderen aus Trauben erzeugten Getränken enthalten. Weil das Molekül relativ klein ist und trotzdem mehrere funktionelle Gruppen für Bindungs-Wechselwirkungen enthält (Hydroxy- und Carboxygruppen), ist es für die Komplexbildung durch einen synthetischen Rezeptor recht attraktiv. Da Boronsäuren bereits zur Bindung von 1,2- und 1,3-Diolen<sup>[8]</sup> und aus Aminoimidazolin abgeleitete Guanidiniumgruppen zur Bindung von Carboxylaten<sup>[9]</sup> eingesetzt worden waren, entwarfen wir als Tartrat-Rezeptor die Verbindung **1**.<sup>[10]</sup> Diese Verbindung [siehe Gl. (1)] enthält einen Boronsäurerest und zwei Guanidiniumgruppen, die so vororganisiert sind, daß sie sich einander nähern und eine Kavität mit den richtigen Abmessungen für Tartrat bilden können. Das Vororganisieren wird durch die Verwendung eines hexasubstituierten Benzols erreicht, bei dem die sterische Belastung dazu führt, daß benachbarte Substituenten auf gegenüberliegende Seiten des Benzolrings gezwungen werden.<sup>[11]</sup>

Es gibt bereits eine recht große Anzahl von Sensoren mit Aminomethylgruppen in *ortho*-Position zu einem Boronsäurerest. In allen Fällen handelt es sich um tertiäre Amine, wobei das Amin an der Signaltransduktion beteiligt ist, gewöhnlich durch Löschung des Signals mittels photoinduziertem Elektronentransfer (PET)<sup>[12]</sup> oder innerem Ladungstransfer (ICT).<sup>[13]</sup> Das sekundäre Amin in **1** dient ausschließlich der Anbindung und der Einschränkung der Freiheitsgrade des Boronsäurerests.<sup>[14]</sup> Untersuchungen an anderen mit Boronsäuren koordinierten sekundären Aminen legen einen zwitterionischen Komplex nahe, der vierfach koordinierte Bor- und Stickstoffatome enthält.<sup>[15]</sup> Die Stärke der

N-B-Wechselwirkung beträgt etwa  $19 \text{ kcal mol}^{-1}$ .<sup>[15a]</sup> Um die Bor-Koordination zu bestimmen, wurde ein  $^{11}\text{B}$ -NMR-Spektrum von **1** aufgenommen. Unter den Bedingungen für den Assay (siehe *Experimentelles*) enthält das Spektrum nur ein Signal bei  $\delta = 12.8$  (relativ zu  $\delta(\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O})$  in Toluol = 0), was für tetraedrisch umgebenes Bor charakteristisch ist.<sup>[16]</sup>

Für den Einsatz im Konkurrenzassay sollte der pH-Indikator einen Chromophor mit denselben Funktionalitäten wie Tartrat enthalten, und bei seiner Komplexbildung durch den Rezeptor sollte sich eine Farbänderung ergeben. Diese würde durch eine Änderung des „Protonierungszustands“ bewirkt (in dieser Betrachtung sehen wir das Bor so, als ob es wie ein Proton agierte), je nachdem ob der Indikator bei konstantem pH an den Rezeptor gebunden oder frei in Lösung ist. Für die Tartrat-Analyse [Gl. (1)] wählten wir Alizarinkomplexon **2**. Dieser Indikator wurde bereits zur



Anzeige des pH-Werts<sup>[17]</sup> sowie zum Nachweis von Lanthanoid-<sup>[17]</sup> und Fluoridionen<sup>[18]</sup> eingesetzt. Die funktionellen Gruppen (ein 1,2-Diol- und zwei Carboxylatreste) werden von **2** nicht in der gleichen Weise präsentiert wie von Tartrat, so daß eine geringere Affinität zwischen **1** und **2** zu erwarten war. Wir nahmen an, daß die Bindung zwischen **1** und **2** den „Protonierungszustand“ der aromatischen OH-Gruppen wegen ihrer Reaktion mit dem Boronsäurerest unter Bildung eines Boronsäureesters erheblich verschieben würde. Tatsächlich änderte sich die Farbe bei Zugabe von **1** zu **2** (0.1 mM) in einer Wasser-Methanol-Mischung (25 Vol.-% Wasser; pH 7.3, mit 10 mM HEPES gepuffert) von burgunderfarben zu gelb/orange (Abbildung 1A). Aus der Absorption bei 450 nm und der Modellierung der Daten mit einem Algorithmus für eine 1:1-Bindung<sup>[19]</sup> ergab sich eine Bindungskonstante von  $2.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ .

Wie erwartet bewirkte die Zugabe von L-Tartrat-Stamm-lösungen zu einem Ensemble aus **1** und **2** (siehe *Experimentelles*; diese Lösung wird im folgenden als Sensor-Ensemble bezeichnet) einen Wechsel von gelb/orange zurück zu burgunderfarben (Abbildung 1B). Mit diesem colorimetrischen Assay bestimmten wir Tartrat sowie einige andere denkbare konkurrierende Analyte mit tartrathähnlichen Strukturen: Ascorbat, L-Malat, Succinat, Lactat und Zucker (Abbildung 2). Mit den Algorithmen für konkurrierende Gleichgewichte<sup>[19]</sup> wurde für **1** und Tartrat eine Bindungskonstante von  $5.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  berechnet. Zum Vergleich: Für **1** und Glucose wurde UV/Vis-spektroskopisch eine Bindungskonstante von  $150 \text{ M}^{-1}$  ermittelt; diese liegt in dem für einen Boronsäurerest und Zucker gängigen Bereich.<sup>[12b]</sup> Die Bin-

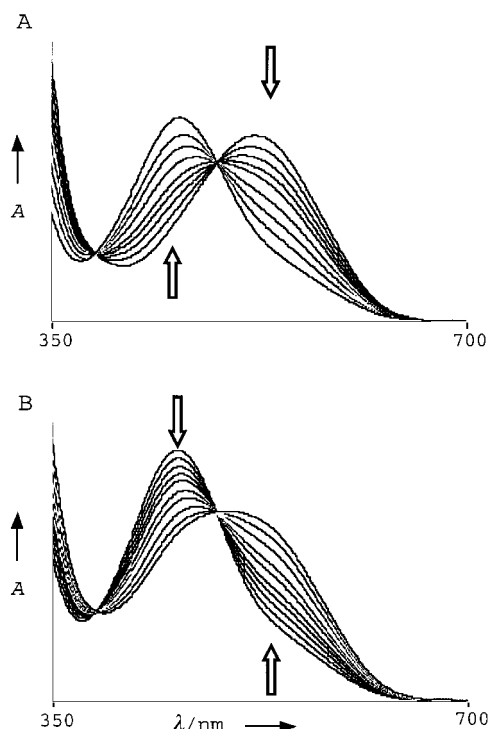


Abbildung 1. UV/Vis-Spektren von **2**. A) Zugabe von **1** zu einer konstanten Konzentration von **2** (180 µM) bewirkt eine Zunahme der Absorption bei 450 nm und eine Abnahme der Absorption bei 525 nm. B) Bei der Zugabe von Tartrat zu einer konstanten Konzentration von **1** und **2** in Lösung (jeweils 180 µM) nimmt die Absorption bei 450 nm ab und die bei 525 nm zu.

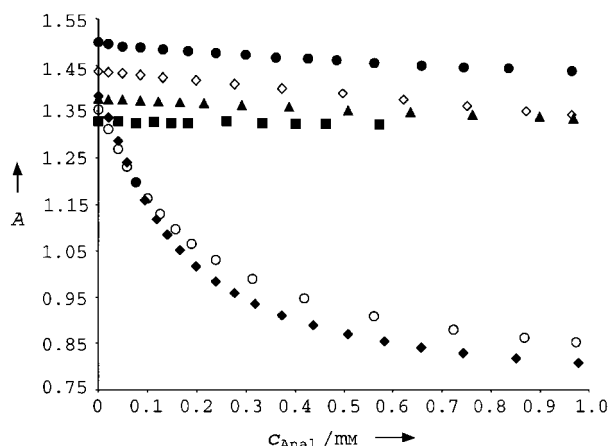


Abbildung 2. Kalibrierungskurven für den Sensor-Assay bei 450 nm. Zugabe von Tartrat (●), L-Malat (○), Ascorbat (◇), Lactat (●), Succinat (▲) und Glucose (■).  $c_{\text{Anal.}}$  = Konzentration des Analyten.

dungskonstante für Succinat und **1** ergab sich zu  $350 \text{ M}^{-1}$ . Und bei einem Monohydroxycarboxylat wie Milchsäure beträgt die Bindungskonstante nur  $500 \text{ M}^{-1}$ . Wenn man von dem Ergebnis mit Malat absieht ( $K_a = 4.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ), ist **1** sehr selektiv für Tartrat. Bei der Komplexierung der Hydroxy- und Carboxygruppen von Tartrat kommt es daher offenbar zu einer guten Kooperation zwischen dem Boronsäurerest und den beiden Guanidiniumgruppen in **1**.

Als letzter Test der Methode wurden die für Tartrat und Malat erzeugten Kalibrierungskurven (Abbildung 2) verwendet, um eine Reihe von Lösungen zu analysieren. Die Zugabe

von µL-Mengen einiger aus Trauben erzeugter Getränke ergab die Konzentrationen von Tartrat/Malat im jeweiligen Getränk (Tabelle 1). Eine NMR-Bestimmung der Tartrat/Malat-Gesamtkonzentration wurde zur Kontrolle durchge-

Tabelle 1. Auf unterschiedliche Arten bestimmte Konzentrationen von Wein- und Milchsäure [mM] in aus Trauben hergestellten Getränken.

	gravi- me- trisch	NMR	UV/Vis ( <b>1</b> + <b>2</b> )
Weinsäure-Modelllösung	50	51.2	50.2
Kalibrierungslösung	50	–	47.9
Sauvignon Blanc von Ernest & Julio Gallo	–	35.6	32.9
Chardonnay von Ste. Genevieve	–	34.1	36.3
Spumante von Henri Marchant	–	26.5	24.9
Merlot von Talus	–	19.5	20.3
organischer weißer Traubensaft von Santa Cruz	–	43.6	42.3
Traubensaft von Welch	–	69.4	71.3

führt. In allen Fällen stimmten die mit den beiden Methoden ermittelten Werte sehr gut überein (weniger als 10% Abweichung). Dies belegt, daß das Sensor-Ensemble in der Lage ist, Tartrat/Malat in Gegenwart von Zuckern, Elektrolyten, Pektinen und Tanninen in hohen Konzentrationen zu quantifizieren.

Uns gelang somit die Entwicklung eines colorimetrischen Assays mit synthetischem Rezeptor zum Nachweis von Tartrat. In diesem Assay wird ein gängiger pH-Indikator verwendet, der ähnliche Funktionalitäten wie der Analyt aufweist. Da der Rezeptor so gewählt wurde, daß er besser zum Analyten paßt als zum Indikator, wird die Indikator-Rezeptor-Bindung bei Zugabe des Analyten leicht gebrochen, was einen Farbwechsel des Indikators zur Folge hat. Gegenwärtig erforschen wir diesen Ansatz zur Bestimmung vieler anderer Analyte in Flüssigkeiten.

### Experimentelles

**1:** 1-Aminomethyl-2,4,6-triethyl-3,5-(*N*-(imidazolin-2-yl)aminomethyl)-benzol (300 mg, 0.53 mmol)<sup>[20]</sup> wurde mit (2-Formylphenyl)boronsäure (87.6 mg, 0.58 mmol) in wasserfreiem Methanol vermischt, und dazu wurden destilliertes Triethylamin (360 µL, 2.65 mmol) und aktiviertes 3-Å-Molekularsieb gegeben. Die Mischung wurde 3 h bei 25 °C gerührt. Danach wurde Natriumborhydrid (20.2 mg, 0.53 mmol) zugesetzt und eine weitere Stunde gerührt. Um das Molekularsieb zu entfernen, wurde durch eine Celite-Schicht filtriert; anschließend wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde zwei Tage bei Unterdruck (6 Torr) gehalten, um das Trimethylborat zu entfernen. Danach wurde er in Wasser gelöst, und zur Entfernung des reduzierten Aldehyds wurde erneut durch eine Celite-Schicht filtriert. Gefriertrocknung ergab einen flockigen, weißen Feststoff (Ausbeute 366 mg, 99%). Schmp. 197 °C (Zers.); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 25 °C):  $\delta$  = 1.12 (t, 6H; CH<sub>3</sub>), 1.23 (t, 3H; CH<sub>3</sub>), 1.81 (s, 9H; CH<sub>3</sub>), 2.74 (q, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.82 (q, 4H; CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 8H; CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 4.11 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 4.43 (s, 4H; CH<sub>2</sub>), 7.11 (d, 1H; Ph), 7.15–7.23 (m, 2H; Ph), 7.49 (d, 1H; Ph); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 25 °C):  $\delta$  = 16.4, 16.6, 23.1, 24.1, 42.0, 44.1, 53.5, 116.2, 127.9, 128.4, 130.8, 131.4, 146.7, 161.2, 162.8, 163.2, 178.8; <sup>11</sup>B-NMR (160 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 25 °C):  $\delta$  = 8.2; HR-MS (FAB (gly, als Glycerinboronatester): *m/z* gef. 576.3839, ber. für C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>BN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> 576.3833 [*M*<sup>+</sup>+1].

UV/Vis-Bestimmung von Tartrat/Malat: 10 mM HEPES-Puffer bei pH 7.35, 180 µM **1**, 180 µM Alizarinkomplexon in 25 Vol.-% Wasser in Methanol. Bei der Probenvorbereitung wurde der pH von 5 mL des Getränks mit Natronlauge eingestellt und die Lösung mit Wasser auf 10 mL aufgefüllt. 40 µL dieser verdünnten Lösung wurden zu 960 µL des Sensor-Ensembles

gegeben (um konstante Indikator- und Wirkkonzentrationen aufrechtzuerhalten). Zwischen 5 und 50 µL dieser Lösung wurden dann zu 1 mL des Sensor-Ensembles gegeben. Jeder Wert wurde aus vier Messungen gemittelt.

NMR-Bestimmung von Tartrat/Malat: 50 mL des Getränks wurden mit Natronlauge auf pH 7.35 eingestellt und das Wasser durch Gefriertrocknung entfernt. Der Rückstand wurde in 5 mL D<sub>2</sub>O gelöst und das Volumen mit D<sub>2</sub>O auf 10 mL gebracht. Die interne Referenzlösung wurde hergestellt, indem 0.5 mL Dichloressigsäure in D<sub>2</sub>O gelöst wurden, der pH mit NaOD auf 7.35 eingestellt und das Volumen auf 10 mL gebracht wurde. 800 µL D<sub>2</sub>O wurden in einem NMR-Röhrchen mit 100 µL der Dichloressigsäure-Lösung und zwischen 100 und 300 µL der Getränkelösung vermischt. Die Fläche unter dem Dichloressigsäure-Signal wurde zu den Flächen unter den Malat- und Tartrat-Signalen ins Verhältnis gesetzt und daraus die Konzentrationen berechnet.

Eingegangen am 31. Mai,

ergänzte Fassung am 15. September 1999 [Z 13485]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3666–3669

**Stichwörter:** Analytische Methoden • Bor • Molekulare Erkennung • Sensoren • Tartrat

- [1] a) S. Miltsov, C. Encinas, J. Alonso, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9253–9254; b) F. J. Green, *The Sigma–Aldrich Handbook of Stains, Dyes and Indicators*, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, **1991**.
- [2] a) R. Pribil, *Analyst* **1958**, 83, 188–195; b) K. Kimura, M. Sumida, M. Yokoyama, *Chem. Commun.* **1997**, 1417–1418; c) T. H. Schrader, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 517–520.
- [3] a) J. L. Lambert, G. T. Fina, E. F. Dikeman, *Anal. Chem.* **1982**, 54, 828–830, zit. Lit.; b) F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1609–1646.
- [4] D. A. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 905–906.
- [5] a) L. B. Bangs, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1873–1879; b) A. Dzgoev, M. Mecklenburg, P.-O. Larsson, B. Danielsson, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 3364–3369; c) O. A. Sadik, J. M. Van Emon, *CHEMTECH* **1997**, 27, 38–46.
- [6] a) Q. X. Li, M. S. Zhao, S. J. Gee, M. J. Kurth, J. N. Seiber, B. D. Hammock, *J. Agric. Food Chem.* **1991**, 39, 1685–1692; b) M. A. Roberts, R. A. Durst, *Anal. Chem.* **1995**, 67, 482–491; c) C. Beyer, I. H. Altig, *Clin. Chem.* **1996**, 42, 313–318.
- [7] a) A. Metzger, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 682–684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 649–652; b) K. Niikura, A. Metzger, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8533–8534; c) K. N. Koh, K. Araki, A. Ikeda, H. Otsuka, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 755–758.
- [8] J. P. Lorand, J. O. Edwards, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 769–774.
- [9] a) R. P. Dixon, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 365–366; b) A. Metzger, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 911–914; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 862–865.
- [10] Weitere Arbeiten zur Kombination von Boronsäuren mit anderen molekularen Erkennungsmotiven: a) M.-F. Paugam, L. S. Valencia, B. Boggess, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11203–11204; b) C. R. Cooper, T. D. James, *Chem. Commun.* **1997**, 1419–1420; c) S. Patterson, B. D. Smith, R. E. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6323–6326; d) M. Yamamoto, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3125–3140.
- [11] a) K. V. Kilway, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 255–261; b) D. J. Iverson, G. Hunter, J. F. Blount, J. R. Damewood, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6073–6083; c) H.-W. Marx, F. Moulines, T. Wagner, D. Astruc, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1842–1845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1701–1704.
- [12] a) T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 477–478; b) T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, R. Iguchi, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8982–8987; c) K. R. A. S. Sandanayake, T. D. James, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1995**, 503–504.
- [13] K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1083–1084.
- [14] a) R. T. Hawkins, H. R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3863–3866; b) R. T. Hawkins, A. U. Blackham, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 597–

600; c) V. S. Bogdanov, V. G. Kiselev, A. D. Naumov, L. S. Vasil'ev, V. P. Dmitrikov, V. A. Dorokhov, B. M. Mikhailov, *J. Gen. Chem. USSR* **1973**, 43, 1539–1544; d) T. Burgemeister, R. Grobe-Einsler, R. Grotstollen, A. Mannschreck, G. Wulff, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3403–3411.

- [15] a) R. Contreras, C. Garcia, T. Mancilla, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 246, 213–217; b) P. M. Gallop, M. A. Paz, E. Henson, *Science* **1982**, 217, 166–169; c) R. Csuk, H. Honig, C. Romanin, *Monatsh. Chem.* **1982**, 113, 1025–1035; weitere interessante Beispiele: d) L. K. Mohler, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7037–7038; e) T. Mancilla, R. Contreras, B. Wrackmeyer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 307, 1–6; f) T. Mancilla, R. Contreras, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 321, 191–198.
- [16] H. Nöth, B. Wrackmeyer in *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds*, Vol. 14 (Hrsg.: P. Diehl, E. Fluck, R. Kosfeld), Springer, Berlin, **1978**.
- [17] M. A. Leonard, T. S. West, *J. Chem. Soc.* **1960**, 4477–4485.
- [18] R. Belcher, M. A. Leonard, T. S. West, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2390–2393.
- [19] K. A. Connors, *Binding Constants, The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley, New York, **1987**.
- [20] D. M. Perreault, Dissertation, University of Texas, Austin, TX (USA), **1997**.

## „Rolling Loop Scan“: Aufbau von Bibliotheken aus Peptiden, die bioaktive Konformationen oder lokale Faltungen von Peptiden und Proteinen imitieren, durch Ringschlußmetathese\*\*

John F. Reichwein, Bas Wels, John A. W. Kruijtzter, Cees Versluis und Rob M. J. Liskamp\*

Die Natur hat viele faszinierende und elegante Wege gefunden, um die Beweglichkeit von Peptiden und Proteinen zu verringern und damit deren Bindungsaffinität und -selektivität zu erhöhen. Abgesehen von der Größe eines Peptids oder Proteins ist die Flexibilitätsminderung durch Disulfidbrücken das wahrscheinlich bekannteste Mittel, um die Gestalt zu kontrollieren.<sup>[1]</sup> Noch anspruchsvollere Mittel,

[\*] Prof. Dr. R. M. J. Liskamp, J. F. Reichwein, B. Wels, Dr. Ir. J. A. W. Kruijtzter  
Department of Medicinal Chemistry  
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences  
Utrecht University  
P. O. Box 80082, NL-3508 TB Utrecht (Niederlande)  
Fax: (+31) 30-2536655  
E-mail: r.m.j.liskamp@pharm.uu.nl

C. Versluis  
Department of Biomolecular Mass Spectrometry  
Bijvoet Center for Biomolecular Research, Utrecht University

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Rat für chemische Wissenschaften der Niederländischen Organisation für Wissenschaftliche Forschung (CW-NWO) mit finanzieller Unterstützung von der Niederländischen Technologiestiftung gefördert (J.F.R.). Wir danken C. Erkelens (NMR-Abteilung, Universität Leiden) für die Aufnahme der 600-MHz-NMR-Spektren und Dr. J. H. van Maarseveen (Solvay-Pharmaceuticals, Weesp, Niederlande) für den Grubb-Katalysator.