

gegeben (um konstante Indikator- und Wirkstoffkonzentrationen 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_2O gelöst und das Volumen mit D_2O auf 10 mL gebracht. Die interne Referenzlösung wurde hergestellt, indem 0.5 mL Dichloressigsäure in D_2O gelöst wurden, der pH mit NaOD auf 7.35 eingestellt und das Volumen auf 10 mL gebracht wurde. 800 μL D_2O wurden in einem NMR-Röhrchen mit 100 μL der Dichloressigsäure-Lösung und zwischen 100 und 300 μL der Getränkellösung 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 [Z13485]

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. Schmidchen, 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. Alting, *Clin. Chem.* **1996**, *42*, 313–318.
- [7] a) A. Metzger, E. V. Anslyn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 682–684; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **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. 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*, 6323–6236; 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. Dmitriev, 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. Kruijtzer, 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.^[1] Noch anspruchsvollere Mittel,

[*] Prof. Dr. R. M. J. Liskamp, J. F. Reichwein, B. Wels, Dr. Ir. J. A. W. Kruijtzer, 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, Bijooyt 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 Grubbs-Katalysator.

um die Flexibilität zu verringern, umfassen Sulfidbrücken, Zinkfinger und die mehrfache Verknüpfung von Aminosäureseitenketten.^[2-4] Häufig gehen Affinität und/oder biologische Aktivität ganz oder zumindest zum größten Teil verloren, wenn diese konformativen Zwänge abgebaut werden oder gar fehlen. Das Prinzip der Flexibilitätsminderung – durch das die Affinität zu einem Rezeptor erhöht wird, indem man den nachteiligen Entropieverlust während der Bindungsbildung begrenzt – ist eines der am meisten angewandten Prinzipien in der Entwicklung von Wirkstoffen.

Es ist eine große Herausforderung, die Flexibilität von Peptiden oder (Teilen von) Proteinen zu vermindern sowie lokale Faltungen zu imitieren. Häufig ist die biologisch aktive Konformation eines Peptids nicht bekannt oder nicht mehr vorhanden, wenn nur ein kleiner Ausschnitt eines Proteins, also ein Peptid, untersucht wird. Methoden, mit denen die biologisch aktive Konformation bestimmt werden kann, Ansätze, mit denen man alternative bioaktive Konformationen herstellen kann, und Möglichkeiten, die räumliche Anordnung von Proteinabschnitten nachzuahmen, könnten neue Einblicke in die Beziehung zwischen Struktur und biologischer Aktivität von Peptiden und Proteinen gewähren. Außerdem könnte man auf diese Weise auch neue biologisch interessante Peptidmimetika erhalten, die z. B. eingesetzt werden könnten, um unerwünschte, krankheitserregende Peptid-Protein- oder Protein-Protein-Wechselwirkungen zu unterbinden.

Aus diesem Grund sind wir daran interessiert, allgemeine Ansätze zu entwickeln, mit denen sich konformative Zwänge in Peptide einführen lassen, ohne daß die Seitenketten in Mitleidenschaft gezogen werden. Denn die Aminosäurereste sind häufig für die Wechselwirkung z. B. mit einem Rezeptor wichtig. Darüber hinaus möchten wir in der Lage sein, prinzipiell an jeder gewünschten Position eines Peptids einen konformativen Zwang jeder gewünschten Größe einführen zu können; solch ein Ansatz eignet sich daher für die Anwendung von kombinatorischen Methoden.

In Abbildung 1 ist unser Ansatz skizziert. Die wesentlichen Eigenschaften sind unmittelbar ersichtlich: 1) Die Schleifen (loops) verbinden zwei Peptidamid-Einheiten und beeinträchtigen so die Seitenkette am α -Kohlenstoffatom nicht; 2) sie werden durch Verknüpfung von zwei beliebigen Peptidamid-Bindungen gebildet, wodurch Schleifen jeder gewünschten Größe entstehen können; 3) die Schleifen „rollen“ sozusagen über die Peptidsequenz, wodurch Informationen über lokale Konformationen erhalten werden können. Wir haben für diesen Ansatz deshalb den Ausdruck „rolling loop scan“ geprägt.

Bei diesem Ansatz entstanden die Schleifen durch Ringschlußmetathese (ring-closing metathesis, RCM; Schema 1).^[5] Es handelt sich dabei um eine äußerst attraktive Methode, da

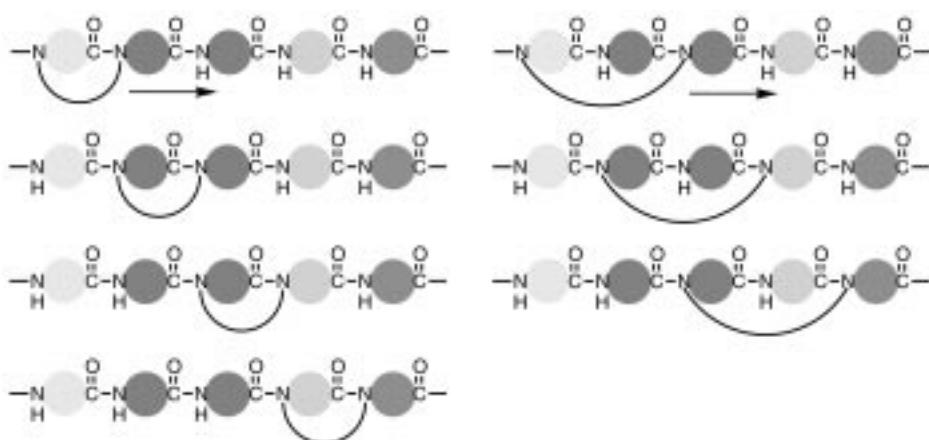
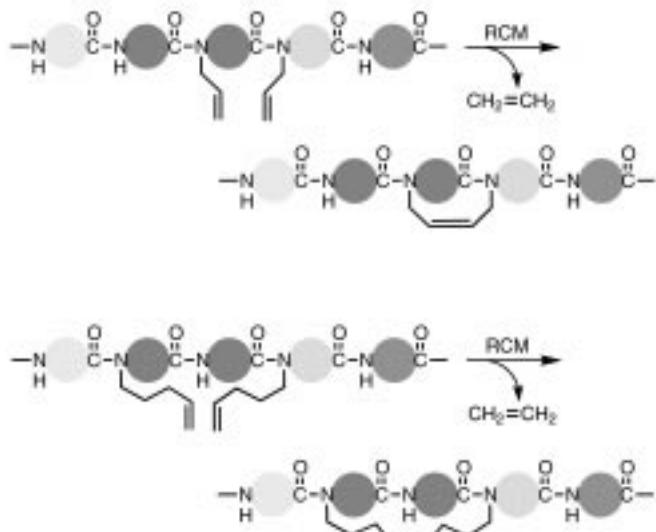


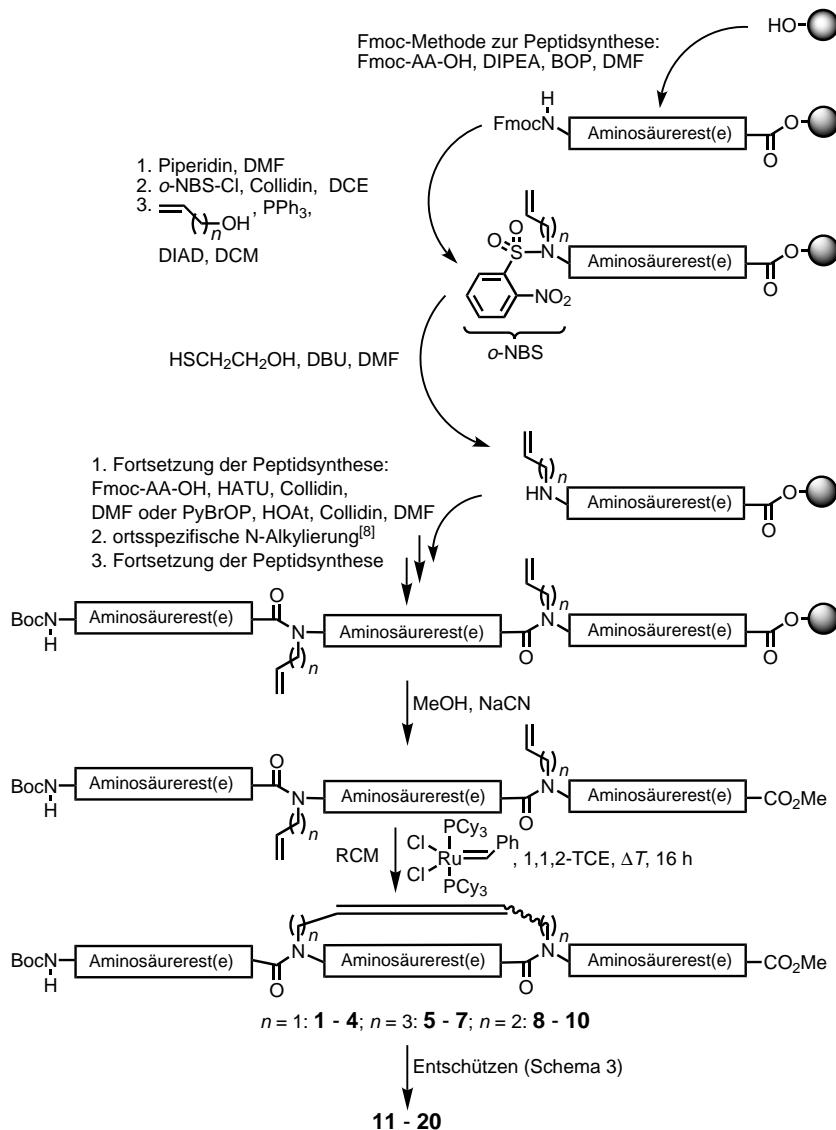
Abbildung 1. Schematische Darstellung des „rolling loop scan“.



Schema 1. Verbindung der Seitenketten der N-alkylierten Peptide durch Ringschlußmetathese (RCM).

die Ausbeuten bei der RCM gewöhnlich sehr hoch sind und die funktionellen Gruppen in der Seitenkette nicht geschützt werden müssen [6, 7]

Für die Herstellung der für die Ringschlußmetathese erforderlichen bis-N-alkylierten Peptide – mit Alkenseitenketten am Amid-Stickstoffatom – wurde eine vielseitige Festphasenmethode entwickelt. Sie basiert auf unserer orts-spezifischen N-Alkylierung von Peptiden, die es erlaubt, eine Seitenkette an jeder gewünschten Peptidamidbindung einzuführen (Schema 2).^[8] Als erstes wurde ein Peptid gemäß Fmoc-Strategie synthetisiert, bis die Stelle erreicht war, an der die Schleife beginnen sollte. Dann wurde die Fmoc-Schutzgruppe abgespalten und durch eine *o*-Nitrobenzolsulfonyl-(*o*-NBS)-Gruppe ersetzt, die die Acidität des NH-Protons erhöht und so eine Mitsunobu-Reaktion mit einem geeigneten ungesättigten Alkohol gestattet. Nach der Abspaltung der *o*-NBS-Gruppe wurde die Peptidsynthese fortgeführt bis das andere Ende der Schleife erreicht war. Die zweite Alkenseitenkette wurde wie beschrieben eingeführt und das Peptid zu Ende synthetisiert. Nach Abspaltung des



Peptids vom Harz wurde es durch Ringschlußmetathese cyclisiert.^[9]

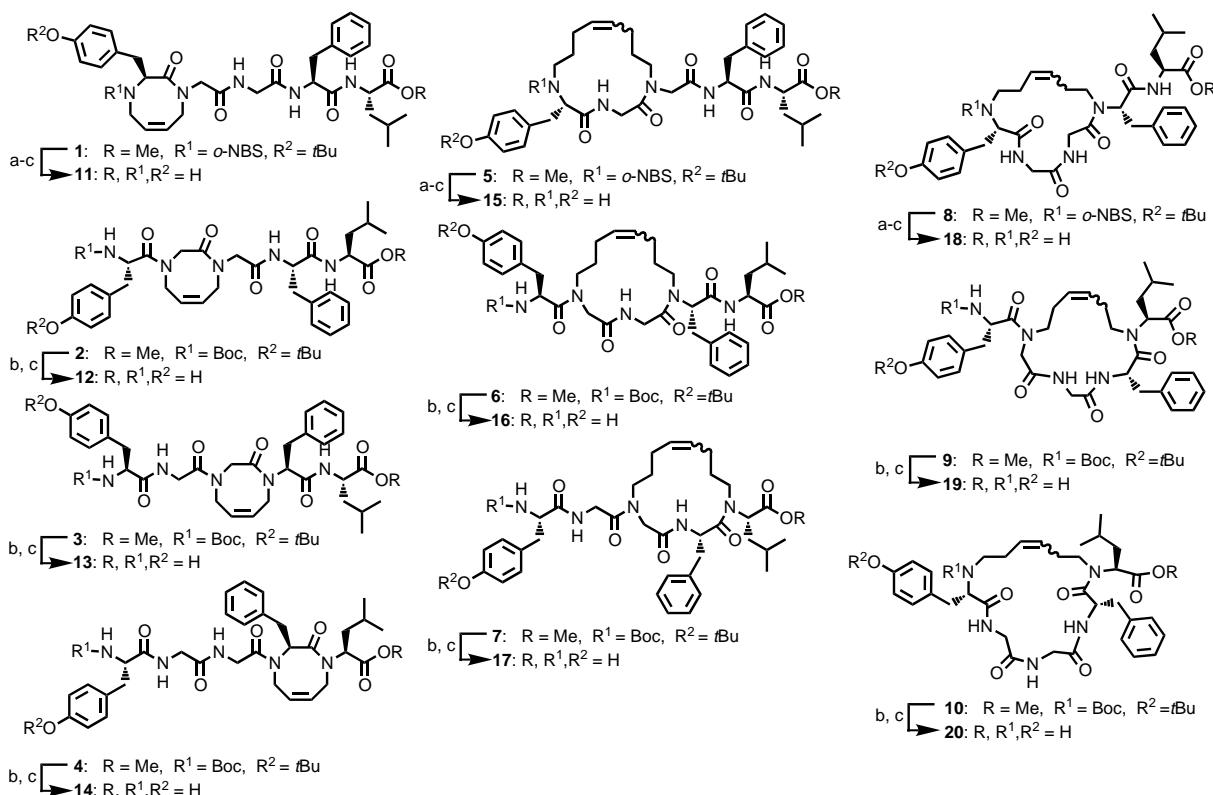
Um das Prinzip des „rolling loop scan“ zu demonstrieren, wurde Leu-Enkephalin ausgewählt. Bevor das Verfahren jedoch angewendet werden konnte, galt es eine große Hürde zu überwinden. Abhängig von der Zahl der an der Schleife beteiligten Amidbindungen müssen bestimmte Regeln bezüglich der Länge des Alkensubstituenten befolgt werden, damit die Ringschlußmetathese stattfinden kann:^[10] 1) Wenn zwei Amidbindungen an der Schleife beteiligt sind, können *N*-Allylamide als Bisalkylausgangspeptide verwendet werden ($n=1$), 2) bei drei Amidbindungen müssen es *N*-Pentenylamide sein ($n=3$) und 3) bei vier oder mehr Amidbindungen *N*-Homoallylamide ($n=2$).

Nach diesen Regeln wurde nun ein „rolling loop scan“ von Leu-Enkephalin durchgeführt. Gemäß des in Schema 2 gezeigten Verfahrens wurden alle möglichen Schleifen von Leu-Enkephalin durch Ringschlußmetathese der entsprechenden bis-N-alkylierten Amide gebildet. Die daraus entstehenden Leu-Enkephalin-Derivate **1–10** wurden zu **11–20** entschützt, die mittels präparativer HPLC gereinigt wurden.

est(e) $\text{--CO}_2\text{Me}$ Schema 2. Allgemeines Verfahren zur Festphasensynthese der Ausgangsverbindungen für die Cyclisierung mittels RCM. AA = Aminosäure, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, BOP = Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, DCE = 1,2-Dichlorethan, DCM = Dichloromethan, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, DIPEA = Ethyldiisopropylamin, DMF = Dimethylformamid, Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, HATU = *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, o-NBS = *o*-Nitrobenzolsulfonyl, PyBrOP = Bromtripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, 1,1,2-TCE = 1,1,2-Trichlorethan.

(Schema 3). Diese Strukturen lassen erkennen, was das „Rollen“ der Schleifen bedeutet (z.B., wenn man von **11** zu **14** oder von **15** zu **17** geht). Die Festphasensynthese war sehr effizient, was aus den Gesamtausbeuten und den berechneten Ausbeuten pro Reaktionsschritt ersichtlich ist (in den meisten Fällen >90 %, Tabelle 1). Die Ausbeuten der Ringschlußmetathese variierten stärker, waren dennoch zufriedenstellend (ca. 50 %) bis gut (>70 %) und in einigen Fällen sehr gut (>80 %). Der letzte Entschützungsschritt verlief zwar etwas enttäuschend, doch waren die Ausbeuten nach der präparativen HPLC-Reinigung insgesamt zufriedenstellend (Tabelle 1).^[11, 12]

Ein wichtiger Gesichtspunkt ist die Charakterisierung dieser Verbindungen und die Untersuchung ihrer Struktur, wobei die Massenspektrometrie eine wichtige Rolle spielte. ESI-massenspektrometrisch konnten in allen Fällen die erwarteten Molekülionen nachgewiesen werden. Durch eine FAB-MS-MS-Untersuchung konnten darüber hinaus sowohl das Vorliegen als auch die Position der Schleife nachgewiesen werden (Abbildung 2). Die meisten der Fragmentionen der Enkephalin-Schleifenderivate sind durch den schrittweisen



Schema 3. Alle möglichen Leu-Enkephalin-Schleifenderivate, die durch RCM erhalten wurden. a) PhSH, K₂CO₃, MeCN; b) Tesser-Base^[11] c) Trifluoressigsäure.

Tabelle 1. Ausbeuten der Leu-Enkephalin-Derivate 1–20 und exakte Massen der Leu-Enkephalin-Derivate 11–20.

	Ausbeute [%]			Ausbeute [%]			Exakte Masse	
	Gesamt ^[a]	pro Schritt ^[b]	RCM ^[c]	Gesamt ^[d]	pro Schritt ^[b]	gef.	ber.	
1	56	96	49	11	5.1	86	608.3069	608.3084
2	40	94	54	12	2.4	82	608.3058	608.3084
3	68	97	98	13	2.6	82	608.3094	608.3084
4	25	91	48	14	2.8	83	608.3064	608.3084
5	54	96	72	15	6.5	87	664.3723	664.3710
6	43	95	87	16	2.6	83	664.3718	664.3710
7	43	94	77	17	3.6	84	664.3733	664.3710
8	28	92	46	18	2.3	82	636.3403	636.3397
9	32	93	91	19	3.0	83	636.3416	636.3397
10	16	89	41	20	1.1	79	636.3422	636.3397

[a] Gesamtausbeute der Festphasensynthese. Die Ausbeuten scheinen auf den ersten Blick sehr niedrig zu sein, sind aber angewiehts der vielen Reaktionsschritte (15) in dieser Synthese recht hoch. [b] Durchschnittliche Ausbeute pro Schritt. [c] Ausbeute der Ringschlußmetathesereaktion. [d] Bestimmt nach Reinigung durch präparative HPLC.

Verlust der C-terminalen Reste entstanden. Diese Fragmentierung hat ein Ende an dem Punkt, an dem die Schleife beginnt, was ein eindeutiger Beweis für deren Position im Peptid ist. Die Zuordnung der ¹H- (300 und 600 MHz) und ¹³C-NMR-Spektren der Leu-Enkephalin-Schleifenderivate war aufgrund der verschiedenen nebeneinander vorliegenden Konformere sehr schwierig. Zusätzlich zu den Peptid-Amid-Rotameren lagen weitere Konformere vor, die – wahrscheinlich gerade wegen des Vorliegens der Schleifen – bei Raumtemperatur ausreichend stabil sind, um NMR-spektroskopisch beobachtet werden zu können.

Wir haben ein allgemeines und vielseitiges Verfahren entwickelt, um bis-N-alkylierte Peptide herzustellen, die sich

für eine Schleifenbildung mittels Ringschlußmetathese eignen. Dieses Verfahren sollte sich grundsätzlich auf jedes beliebige Peptid anwenden lassen. Da alle möglichen Schleifenderivate ausgehend von einem bestimmten Peptid gebildet werden können, eignet sich der „rolling loop scan“ zur kombinatorischen Herstellung einer Bibliothek aus (bioaktiven) Konformeren.

Eingegangen am 20. Juli 1999 [Z 13754]
 International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3684–3687

Stichwörter: Cyclisierungen • Kombinatorische Chemie • Peptide • Peptidmimetika • Ringschlußmetathese

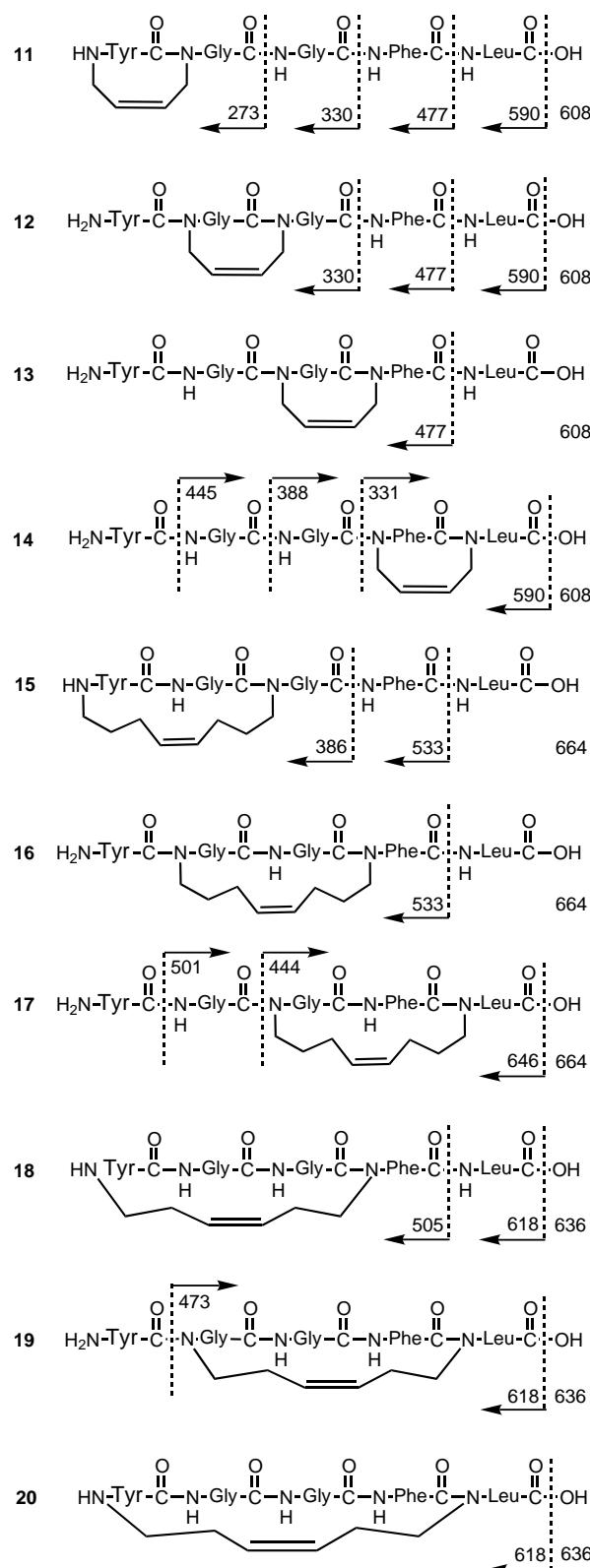


Abbildung 2. Fragmentierung der Leu-Enkephalin-Derivate **11–20** unter FAB-MS-MS-Bedingungen.

[1] Das Vorliegen mehrerer Disulfidbrücken kann zur Bildung von „Cystin-Knoten“ führen, die die dreidimensionale Struktur vollständig kontrollieren. Für einen Cystin-Knoten im Wachstumsfaktor von Nervenzellen siehe: N. Q. McDonald, R. Lapatto, J. Murray-Rust, J. Gunning, A. Wlodawer, T. L. Blundell, *Nature* **1991**, *354*, 411–414.

- [2] Sulfidbrücken liegen z.B. in Lantibiotika vor: D. Kaiser, R. W. Jack, G. Jung, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 97–104.
 [3] Zinkfinger: R. Kaptein, *Curr. Opin Struct. Biol.* **1991**, *1*, 63–70; R. Kaptein, *Curr. Opin Struct. Biol.* **1992**, *2*, 109–115.
 [4] Ein hervorragendes Beispiel für die mehrfache Verknüpfung von Seitenketten findet sich bei Vancomycin-Antibiotika; Übersichtsartikel: D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172–1193.
 [5] Übersichtsartikel: R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, *371*–388.
 [6] Ringschlußmetathese zwischen Aminosäureseitenketten: a) S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855–5856; b) S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606–9614; c) R. H. Grubbs, H. E. Blackwell, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3469–3472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3281–3284; d) A. S. Ripka, R. S. Bohacek, D. H. Rich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 357–360; e) J. Pernerstorfer, M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 1949–1950; f) B. E. Fink, P. R. Kym, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4334–4344; g) T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364–12365.
 [7] So weit wir wissen gibt es nur ein Beispiel für die Cyclisierung von N-Alkensubstituenten.^[6a,b]
 [8] J. F. Reichwein, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1243–1246.
 [9] Die Ringschlußmetathese kann zwar auch an der Festphase durchgeführt werden, in Lösung sind die Ausbeuten jedoch höher.
 [10] Die Untersuchungen, die zu diesen Regeln führten, werden an anderer Stelle publiziert werden. Nicht alle Schleifengrößen sind erlaubt, da zusätzlich zu dem sterischen Anspruch der Seitenketten auch noch die Tatsache kommt, daß Peptid-Amid-Bindungen gewöhnlich in einer *transoiden* Konformation vorliegen: J. F. Reichwein, C. Versluis, R. M. J. Liskamp, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [11] Die Bedingungen der Verseifung des Methylesters mit der Tesser-Base (G. I. Tesser, I. C. Balvert-Geers, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1975**, *7*, 295–305) sind wahrscheinlich zu rigoros. Bessere Ergebnisse wurden unter den mildereren Bedingungen der von Corey et al. beschriebenen Methode erzielt (E. J. Corey, I. Szekely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3529–3532).
 [12] Die Verbindungen **5–10** wurden als *cis/trans*-Mischungen erhalten, die bisher noch nicht leicht mittels HPLC getrennt werden konnten.

Titanthiolat-Aluminiumcarbid-Komplexe durch Aktivierung mehrerer C-H-Bindungen**

Frédéric Guérin und Douglas W. Stephan*

In der Thiolatchemie der frühen Übergangsmetalle basiert viel auf Metallocenderivaten.^[1] Vor etwas kürzerer Zeit richtete sich das Interesse auf die verwandten Monocyclopentadienyl-Analoga, da sich Systeme dieser Art als reaktiv erwiesen und infolgedessen oft zu neuen Produkten führten.^[2–13] Wir stellten beispielsweise fest, daß bei einer CpTi-Thiolat-Verbindung abhängig von den Reaktionsbedingungen entweder die β -C-H- oder die C-S-Bindung des Thiolat-

[*] Prof. D. W. Stephan, Dr. F. Guérin
 School of Physical Sciences, Chemistry and Biochemistry
 University of Windsor
 ON, N9P 3P4 (Kanada)
 Fax: (+1) 519-973-7098
 E-mail: stephan@uwindsor.ca

[**] Diese Arbeit wurde vom NSERC gefördert (unter anderem Postdoktorandenstipendium für F.G.).