

3H, $J=3.1$ Hz, H16), 7.11 (d, 3H, $J=3.1$ Hz, H27), 5.33 (d, 3H, $J=12.0$ Hz, H22_{gauche}), 5.01 (d, 3H, $J=14.6$ Hz, H11_{gauche}), 4.81 (t, 3H, $J=12.5$ Hz, H52_{anti}), 4.50 (t, 3H, $J=10.7$ Hz, H11_{anti}), 4.48 (t, 3H, $J=10.1$ Hz, H34_{anti}), 4.31 (t, 3H, $J=12.0$ Hz, H22_{anti}), 4.21 (d, 3H, $J=13.0$ Hz, H52_{gauche}), 3.79 (d, 3H, $J=13.6$ Hz, H34_{gauche}), 2.16 (s, 9H, H19), 1.98 (s, 9H, H30), 1.72 (s, 9H, H32), 1.46 (s, 9H, H10).

[LH₆]Br₂(PF₆)₄ **5**: Einkristalle eines Methanol-Solvates dieser Zusammensetzung wurden durch langsame Eindiffusion einer Lösung von NaPF₆ in Methanol in eine Lösung von **3** in Methanol erhalten.

Eingegangen am 14. Oktober 1999 [Z14146]

- [1] C. Dietz, F. W. Heinemann, A. Grohmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2147.
- [2] a) A. Grohmann, F. Knoch, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 7932; b) C. Dietz, F. W. Heinemann, J. Kuhnigk, C. Krüger, M. Gerdan, A. X. Trautwein, A. Grohmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1041; c) A. Grohmann, F. W. Heinemann, P. Kofod, *Inorg. Chim. Acta* **1999**, 286, 98.
- [3] N. H. Pilkington, R. Robson, *Aust. J. Chem.* **1970**, 23, 2225.
- [4] a) P. Guerriero, S. Tamburini, P. A. Vigato, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 139, 17, zit. Lit.; b) A. J. Atkins, D. Black, A. J. Blake, A. Marin-Becerra, S. Parsons, L. Ruiz-Ramirez, M. Schröder, *Chem. Commun.* **1996**, 457, zit. Lit.; c) H. Okawa, H. Furutachi, D. E. Fenton, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 174, 51, zit. Lit.; d) M. G. B. Drew, C. J. Harding, V. McKee, G. G. Morgan, J. Nelson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1035; e) H. Adams, N. A. Bailey, P. Bertrand, C. O. Rodriguez de Barbarin, D. E. Fenton, S. Gou, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 275; f) E. Asato, H. Furutachi, T. Kawahashi, M. Mikuriya, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 3897; g) Shu-Yan Yu, Qun Huang, Biao Wu, Wen-Jian Zhang, Xin-Tao Wu, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 3883; h) F. Aveçilla, R. Bastida, A. de Blas, D. E. Fenton, A. Macías, A. Rodríguez, T. Rodríguez-Blas, S. García-Granda, R. Corzo-Suárez, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 409; i) K. K. Nanda, A. W. Addison, N. Paterson, E. Sinn, L. K. Thompson, U. Sakaguchi, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 1028; k) S. K. Dutta, U. Flörke, S. Mohanta, K. Nag, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 5029; l) Yunqi Tian, Jian Tong, G. Frenzen, Jin-Yu Sun, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1442; m) Zheng Wang, A. E. Martell, R. J. Motekaitis, J. Reibenspies, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 2441.
- [5] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [6] S. R. Korupolu, P. S. Zacharias, *Chem. Commun.* **1998**, 1267.
- [7] Unseres Wissens ist bisher nur eine solche [2+4]-Kondensation beschrieben worden. Dabei wurde eine inverse Kombination von Reagentien (Tetraaldehyd/Diamin) eingesetzt, die keine strukturellen Ähnlichkeiten mit den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Reagentien aufweisen: B. P. Clark, J. R. Harris, G. H. Timms, J. L. Olkowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3889.
- [8] B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Chemistry—Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1993**, S. 268.
- [9] A. J. Atkins, A. J. Blake, M. Schröder, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 353.
- [10] Strukturdaten für [LH₆]Br₂(PF₆)₄·7MeOH: $M_r=2492.91$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a=18.071(3)$, $b=18.184(2)$, $c=20.081(2)$ Å, $\alpha=78.67(1)^\circ$, $\beta=81.87(1)^\circ$, $\gamma=62.49(1)^\circ$, $V=5729(2)$ Å³, $\lambda=0.71073$ Å, $T=200(2)$ K, $Z=2$, $\rho_{\text{ber.}}=1.445$ g cm⁻³, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0.867$ mm⁻¹. Roter Quader ($0.84 \times 0.52 \times 0.44$ mm). Keine Absorptionskorrektur; Anzahl der gemessenen/symmetrieunabhängigen/beobachteten Reflexe ($F_o \geq 4.0 \sigma(F_o)$): 22 115/20018/7798 ($R_{\text{int}}=0.0535$); $3.5^\circ \leq 2\theta \leq 50.0^\circ$; ω -Scan; Strukturlösung und -verfeinerung: Direkte Methoden, Voller-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methode, SHELXTL NT5.10 (Bruker AXS, 1998); verfeinerte Parameter: 1502. Die Kristallqualität nahm während der Messung ab, und die Intensität dreier Standardreflexe (gemessen alle 100 Reflexe) verringerte sich um 28%. Der Kristall streute trotz seiner Größe nur wenig, weshalb der Datensatz nur bis zu einem Wert von $\theta=25^\circ$ gemessen wurde. Eines der PF₆⁻-Ionen ist fehlgeordnet; es konnten zwei Orientierungen verfeinert werden. Alle H-Atome wurden in geometrisch optimierten Positionen berechnet. $R1=0.1086$, $wR2=0.2781$; max./min. Restelektronendichte 1.364/−1.020 e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturdaten) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur

wurden als „supplementary publication no. CCDC-135908“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [11] a) W. Bauer, unveröffentlichte Ergebnisse; b) S. Braun, H.-O. Kalinowski, S. Berger, *100 and More Basic NMR Experiments*, VCH, Weinheim, **1996**, S. 120.
- [12] N. L. Allinger, Young H. Yuh, Jenn-Huei Lii, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8551.
- [13] a) R. Menif, A. E. Martell, P. J. Squattrito, A. Clearfield, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 4723; b) L. F. Lindoy, S. Mahendran, K. E. Krakowiak, H. An, J. S. Bradshaw, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 141; c) Lit. [7].
- [14] C. Dietz, A. Grohmann, unveröffentlichte Ergebnisse.

Entdeckung eines effizienten chiralen Liganden für die Cu-katalysierte enantioselektive Michael-Addition durch High-Throughput-Screening einer Parallelbibliothek**

Isabelle Chataigner, Cesare Gennari,*
Umberto Piarulli* und Simona Ceccarelli

Die 1,4-Addition metallorganischer Verbindungen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ist eine wichtige Reaktion zur C-C-Verknüpfung in der organischen Synthese.^[1] Im Lauf der letzten Jahre wurde über eine Reihe stöchiometrisch eingesetzter chiraler Reagentien berichtet, die enantioselektive Additionen ermöglichen,^[2] während die Entwicklung chiraler Katalysatoren langsamer verlief. Eine herausragende Stellung auf diesem sich mittlerweile rasch entwickelnden Gebiet nimmt die kupferkatalysierte, durch chirale Liganden beschleunigte 1,4-Addition von Organozinkverbindungen ein.^[3] Im Besonderen wurden chirale Phosphoramidite,^[3b] Phosphite^[3c-f] und Aminophosphane^[3g] in der Addition an cyclische Enone als Liganden verwendet, wobei sehr gute

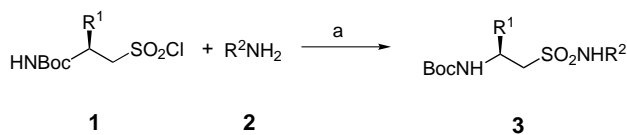
[*] Prof. Dr. C. Gennari, Dr. I. Chataigner, M.Sc. S. Ceccarelli
Dipartimento di Chimica Organica e Industriale
Università di Milano
Centro CNR per lo Studio delle Sostanze Organiche Naturali
via G. Venezian 21, 20133 Milano (Italien)
Fax: (+39) 02-236-4369
E-mail: cesare@iumchx.chimorg.unimi.it
Dr. U. Piarulli
Dipartimento di Scienze Mat. Fis. e Chimiche
Università dell'Insubria
via Lucini 3, 22100 Como (Italien)
E-mail: umberto@iumchx.chimorg.unimi.it

[**] Diese Arbeit wurde von der Europäischen Kommission (TMR Network Grant „Combinatorial Catalysts“ ERB-FMR XCT 96-0011; Postdocstipendium für I.C.) gefördert. Wir danken Herrn Andrea Stevenazzi und Frau Chiara Monti, Università di Milano, für technische Unterstützung. Ein Teil dieser Arbeit wurde auf dem 11. European Symposium on Organic Chemistry, Göteborg (Schweden), **1999**, vorgetragen (C. Gennari).

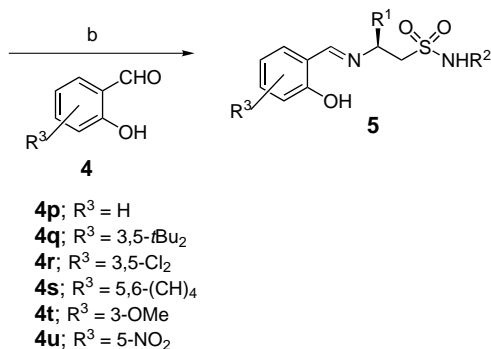
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Enantioselektivitäten (bis zu 98 % *ee*) erhalten wurden.^[3b] Andererseits wurde berichtet, dass chirale Sulfonamide, die sich in verschiedenen katalytischen asymmetrischen Reaktionen bewährt hatten, die 1,4-Addition von Organozinkverbindungen an cyclische Enone^[4a] nur mit mäßiger Enantioselektivität katalysierten (≤ 31 % *ee*).^[4b]

Wir haben eine neue Gruppe chiraler Schiff-Base-Liganden mit der allgemeinen Struktur **5** entwickelt, die mehrere verschiedene Bindungsstellen (eine Phenolgruppe, eine Iminogruppe und eine sekundäre Sulfonamideinheit) für die Komplexbildung aufweisen. Daran knüpfte sich die Erwartung, dass eine solche mehrzählige Struktur die Bildung von Organometallkomplexen mit räumlich geordneter Koordinationssphäre begünstigen sollte, und die Hoffnung, Liganden von großer Anwendungsbreite für die asymmetrische Katalyse erhalten zu können. Die Liganden **5** konnten leicht durch Kondensation von Salicylaldehyden mit enantiomerenreinen β -Aminosulfonamiden hergestellt werden (Schema 1). Die



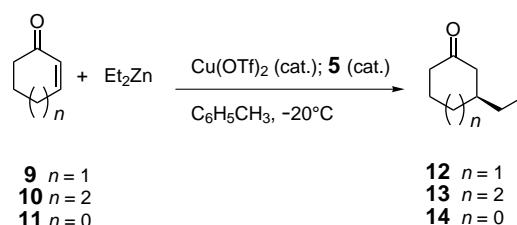
- | | |
|---|---|
| 1a ; R ¹ = Me | 2f ; R ² = CH ₂ Ph |
| 1b ; R ¹ = <i>i</i> Pr | 2g ; R ² = (R)-CH(Me)Cy |
| 1c ; R ¹ = <i>t</i> Bu | 2h ; R ² = (S)-CH(Me)Cy |
| 1d ; R ¹ = CH ₂ Ph | 2i ; R ² = <i>i</i> Pr |
| 1e ; R ¹ = <i>t</i> Bu | 2j ; R ² = CHPh ₂ |
| | 2k ; R ² = <i>t</i> Bu |
| | 2l ; R ² = (R)-CH(<i>i</i> Pr)CH ₂ OH |
| | 2m ; R ² = (S)-CH(<i>i</i> Pr)CH ₂ OH |
| | 2n ; R ² = (R)-CH(Me)Ph |
| | 2o ; R ² = (S)-CH(Me)Ph |



Schema 1. Synthese der Ligandenbibliothek **5**. a) **1** (1.2 Äquiv.), **2** (1.0 Äquiv.), **6** (2.0 Äquiv.), **7** (0.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 20 °C, 3 h; dann **8** (3.0 Äquiv.), 3 h, 86 %; b) **3** (1.0 Äquiv.), TFA/CH₂Cl₂ (1/3), 20 °C, 30 min; Einengen; **4** (0.9 Äquiv.), **7** (3.0 Äquiv.), CH₃OH, 20 °C, 24 h, 88 %.

Sulfonamide **3** waren ihrerseits durch Kupplung verschiedener primärer Amine mit den Sulfonylchloriden **1** zugänglich. Letztere wurden über eine einfache Synthesemethode^[5] in hohen Ausbeuten aus L- α -Aminosäuren erhalten. Zu Beginn dieser Arbeit wurden einige Modellverbindungen vom Typ **5** synthetisiert und getestet, wobei sich herausstellte, dass sie die kupferkatalysierte (5 % Cu(OTf)₂; Tf = F₃CSO₂) 1,4-Addition von Diethylzink an Cyclohexenon **9** effizient beschleunigten.

Das Produkt wurde allerdings mit nur mäßigen bis geringen Enantiomerenüberschüssen erhalten, die von 28 % mit 5.5 % **5dfp** (R¹ = R² = CH₂Ph, R³ = H) bis zu 48 % mit 5.5 % **5dfq** (R¹ = R² = CH₂Ph, R³ = 3,5-*t*Bu₂) reichten (Schema 2).^[6] Zu diesem Zeitpunkt wählten wir einen kombinatorischen Ansatz zur Optimierung der Ligandenstruktur und zur Verbesserung der Ergebnisse^[7, 8] und machten uns dabei die Eigenschaften der Ligandensynthese zunutze, die aus einer Sequenz von Kupplungen verschiedener Monomere besteht (Schema 1) und sich daher gut zur Erzeugung von Diversität eignet.



Schema 2. Enantioselektive Cu(OTf)₂/5-katalysierte 1,4-Addition von Et₂Zn an die Enone **9–11**. Screening der Ligandenbibliothek **5**.

Für die Synthese der Ligandenbibliothek griffen wir auf Parallelsynthesen in Lösung zurück und nutzten die Festphasenextraktion, um ohne chromatographische Verfahren überschüssige Reagentien und Nebenprodukte abzutrennen.^[8, 9] Zur Herstellung der Sulfonamide **3** (Schema 1) wurden die Sulfonylchloride **1** im Überschuss (1.2 Äquiv.) mit den Aminen **2** (1.0 Äquiv.) in Dichlormethan in Gegenwart von Methyltrimethylsilyldimethylketenacetal (MTDA) **6** (2.0 Äquiv.)^[5] und einer katalytischen Menge (0.2 Äquiv.) an polymergebundenem „4-Dimethylaminopyridin“ **7**^[10] umgesetzt, um die Kupplung zu katalysieren und den anfallenden Chlorwasserstoff abzufangen. Neben dem Polymer, das man durch Filtration abtrennte, waren Trimethylchlorsilan und Methylisobutyrat die einzigen Nebenprodukte. Diese sind flüchtig und konnten mit dem Lösungsmittel abdestilliert werden. Nachdem das Amin vollständig umgesetzt war, wurde das überschüssige Sulfonylchlorid durch Umsetzung mit festphasengebundenem Tris(2-aminoethyl)amin **8**^[9c] (3.0 Äquiv.) und anschließende Filtration entfernt. Danach wurde die *t*BuOCO(Boc)-Schutzgruppe mit einer 25-proz. Lösung von CF₃CO₂H (TFA) in Dichlormethan abgespalten und die entstandenen Aminotrifluoracetate (1.0 Äquiv.) wurden in Methanol mit den Aldehyden **4** (0.9 Äquiv.) in Gegenwart von **7** (3.0 Äquiv.) zu den erwünschten Schiff-Basen **5** in 76 % mittlerer Gesamtausbeute umgesetzt; diese fielen in ausreichender Reinheit an, um direkt in den ligandenkatalysierten Reaktionen zum Einsatz zu kommen.

Für das Multisubstrat-High-Throughput-Screening^[8, 11] der Bibliothek wurde die 1,4-Addition mit äquimolaren Mischungen von 2-Cyclohexenon **9** und 2-Cycloheptonon **10** (je 0.1 mmol) in Gegenwart von 5.5 Mol-% (0.011 mmol) eines der Liganden **5** und 5 Mol-% Cu(OTf)₂ (0.010 mmol) in Toluol bei –20 °C durchgeführt. Die Reaktionen wurden nach 5 h abgebrochen und der Umsatz sowie der Enantiomerenüberschuss wurden direkt gaschromatographisch an den rohen Reaktionsmischungen bestimmt. Dabei wurde eine

chirale Kapillarsäule unter GC-Bedingungen verwendet, unter denen die vier Peaks der beiden Enantiomerenpaare basisliniengetreunt waren (Analysenzeit pro Lauf: 15 min).

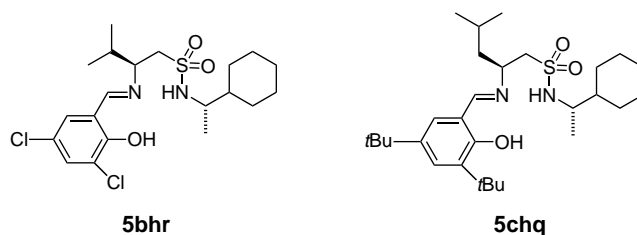
Beim Aufbau der Bibliothek ist die Wahl der Synthesebausteine (Sulfonylchloride, Amine und Aldehyde) von entscheidender Bedeutung. Anhand einer Testbibliothek aus 60 Verbindungen (ein Sulfonylchlorid (**1d**), zehn Amine (**2f–o**) und sechs Aldehyde (**4p–u**)) wurde die Rolle der Substituenten R^2 und R^3 untersucht, indem ihre Diversität maximiert wurde. Diese erste Gruppe von Liganden wurde dem oben beschriebenen Screening unterworfen und die Ergebnisse deuten auf einige interessante Trends: 1) Niedrige Enantioselektivitäten ($\leq 40\%$ *ee*) wurden mit den Aminen **2k–m**, unabhängig vom Aldehyd, und mit den Aldehyden **4t** und **4u**, unabhängig vom Amin, erzielt. 2) Die Enantioselektivitäten mit den Aminen **2n** und **2o** waren niedriger als jene mit den Aminen **2g** und **2h**. 3) Das stereogene Zentrum, an das R^1 gebunden ist, bestimmt die absolute Konfiguration des Reaktionsproduktes, jenes in R^2 (soweit vorhanden) beeinflusst die Selektivität.

Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurde eine weitere Bibliothek mit 100 Substanzen aus fünf Sulfonylchloriden (**1a–e**), fünf Aminen (**2f–j**) und vier Aldehyden (**4p–s**) hergestellt. Beim Screening dieser Bibliothek stellte sich heraus, dass bei der Umsetzung von 2-Cyclohexenon und 2-Cycloheptenon der Ligand **5bhr** ($R^1 = iPr$; $R^2 = (S)\text{-CH(Me)Cy}$; $R^3 = 3,5\text{-Cl}_2$) die besten Ergebnisse lieferte (82 bzw. 81% *ee*). Diese Ergebnisse machen den Vorteil des kombinatorischen Ansatzes deutlich: Es wäre sehr schwierig gewesen, diesen Liganden durch ein „rationales“ oder ein „Positional-Scanning“-Verfahren^[12] zu finden. Die Daten in Tabelle 1 belegen klar die Bedeutung der wechselseitigen Einflüsse der Substituenten R^1 – R^3 für die Feinabstimmung der Ligandenstruktur.

Tabelle 1. High-Throughput-Screening der Ligandenbibliothek **5**: die zehn besten Liganden.

Nr.	Ligand	R^1	R^2	R^3	<i>ee</i> (12) [%]	<i>ee</i> (13) [%]
1	5bhr	<i>iPr</i>	(<i>S</i>)-CH(Me)Cy	3,5-Cl ₂	82	81
2	5ehq	<i>tBu</i>	(<i>S</i>)-CH(Me)Cy	3,5- <i>tBu</i> ₂	80	79
3	5biq	<i>iPr</i>	<i>iPr</i>	3,5- <i>tBu</i> ₂	76	72
4	5ejq	<i>tBu</i>	CHPh ₂	3,5- <i>tBu</i> ₂	74	75
5	5chr	<i>iBu</i>	(<i>S</i>)-CH(Me)Cy	3,5-Cl ₂	73	74
6	5chq	<i>iBu</i>	(<i>S</i>)-CH(Me)Cy	3,5- <i>tBu</i> ₂	72	71
7	5aiq	Me	<i>iPr</i>	3,5- <i>tBu</i> ₂	69	76
8	5ehs	<i>tBu</i>	(<i>S</i>)-CH(Me)Cy	(CH) ₄	71	71
9	5bjq	<i>iPr</i>	CHPh ₂	3,5- <i>tBu</i> ₂	70	69
10	5ehr	<i>tBu</i>	(<i>S</i>)-CH(Me)Cy	3,5-Cl ₂	71	67

Die Reaktionsbedingungen wurden hinsichtlich Katalysatormenge, Konzentration, Reaktionstemperatur und Lösungsmittel anhand der Enone **9–11** optimiert, wobei die in Tabelle 1 aufgeführten besten zehn Liganden zum Einsatz kamen. Unter optimalen Bedingungen (2.75 Mol-% **5**, 2.5 Mol-% Cu(OTf)₂, Toluol/Hexan (80/20), 5 h) wurde **5bhr** als der beste Ligand für Cyclohexenon **9** und Cycloheptenon **10** (bei -20°C) identifiziert: Er lieferte **12** und **13** mit 90 bzw. 85% *ee* bei einem Umsatz von 100% in beiden Fällen und in 93–95% Ausbeute (isoliertes Produkt). **5chq** erwies



sich als der beste Ligand für Cyclopentenon **11** (bei 0°C), er lieferte **14** mit 80% *ee* bei allerdings niedrigerer Ausbeute (25%).

Wir haben eine Parallelbibliothek neuer Schiff-Base-Liganden **5** entwickelt und deren Verwendung bei der enantioselektiven 1,4-Addition von Et₂Zn an cyclische Enone über ein High-Throughput-Screening-Verfahren optimiert. Anwendungen der Liganden **5** bei anderen enantioselektiven Reaktionen werden derzeit untersucht.

Eingegangen am 14. Oktober 1999 [Z14150]

- [1] a) P. Perlmutter in *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Vol. 9 (Hrsg.: J. E. Baldwin, P. D. Magnus), Tetrahedron Organic Chemistry Series, Pergamon, Oxford, **1992**; b) Y. Yamamoto, *Methoden Org. Chem.* (Houben-Weyl) 4th ed. 1952–, Vol. E21b, Vol. 4, **1995**, Kap. 1.5.2.1.
- [2] a) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771–806; b) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 194–213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 186–204; c) B. L. Feringa, A. H. M. de Vries in *Advances in Catalytic Processes*, Vol. 1 (Hrsg.: M. P. Doyle), JAI, Greenwich, CT, **1995**, S. 151–192.
- [3] a) Obwohl der Mechanismus dieser Reaktion bisher noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnte, gilt es als wahrscheinlich, dass gemischte (Cu–Zn-) Organometallverbindungen als katalytisch aktive Zwischenstufen auftreten. Übersichtsartikel: N. Krause, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 295–297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 283–285; b) R. Naasz, L. A. Arnold, M. Pineschi, E. Keller, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1104–1105, zit. Lit.; c) A. K. H. Knöbel, I. H. Escher, A. Pfalz, *Synlett* **1997**, 1429; d) A. Alexakis, J. Vastra, J. Burton, C. Benhaim, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7869–7872, zit. Lit.; e) O. Pamies, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2007–2014; f) M. Yan, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6645–6648; g) T. Mori, K. Kosaka, Y. Nakagawa, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3175–3178.
- [4] a) M. Kitamura, T. Miki, K. Nakano, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5141–5144; b) V. Wendisch, N. Sewald, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1253–1257.
- [5] a) M. Gude, U. Piarulli, D. Potenza, B. Salom, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8589–8592; b) C. Gennari, M. Gude, D. Potenza, U. Piarulli, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1924–1931.
- [6] Die absolute Konfiguration von **12** (3*S*; Schema 2) wurde ¹³C-NMR-spektroskopisch nach Derivatisierung mit (1*R*,2*R*)-1,2-Diphenylethylendiamin (A. Alexakis, J. C. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2431–2434) bestimmt. Die absolute Konfiguration von **13** ist nicht bekannt, die von **14** (3*S*) wurde polarimetrisch ermittelt: G. H. Posner, M. Hulce, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 379–382.
- [7] Übersichtsartikel zur Entwicklung neuer Katalysatoren mit kombinatorischen Methoden: a) C. Gennari, H. P. Nestler, U. Piarulli, B. Salom, *Liebigs Ann.* **1997**, 637–647; b) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1885–1889; c) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2494–2532, zit. Lit.

- [8] C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. A. G. N. Montalbetti, R. F. W. Jackson, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5312–5313.
- [9] a) R. M. Lawrence, S. A. Biller, O. M. Fryszman, M. A. Poss, *Synthesis* **1997**, 553–558; b) D. L. Flynn, J. Z. Crich, R. V. Devraj, S. L. Hokkerman, J. J. Parlow, M. S. South, S. Woodard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4874–4881; c) R. J. Booth, J. C. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4882–4886; d) J. J. Parlow, D. A. Mischke, S. S. Woodard, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5908–5919; e) J. J. Parlow, D. L. Flynn, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4013–4031.
- [10] Polymergebundenes „Dimethylaminopyridin“ (4-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)pyridin auf Polystyrol) ist kommerziell bei der Aldrich Chemical Company erhältlich.
- [11] X. Gao, H. B. Kagan, *Chirality* **1998**, 10, 120–124.
- [12] 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.

Cyclisch verbrückte Oligoribonucleotide als Modelle für die Codon-Anticodon-Paarung**

Ronald Micura,* Werner Pils und Karl Grubmayr

Professor Albert Eschenmoser zum 75. Geburtstag gewidmet

Die Nucleotidsequenzen der Gene werden über komplementäre mRNA mit Hilfe der Adapter-tRNAs an der ribosomalen Maschinerie in Proteinsequenzen übersetzt.^[1] Hierbei ist die Bildung spezifischer Watson-Crick-Basenpaare zwischen Codon (mRNA) und Anticodon (tRNA) wesentlich. Der entsprechende Paarungskomplex weist eine ähnliche Geometrie wie doppelhelicale A-RNA auf.^[2, 3] Solche Strukturen werden allgemein von Oligoribonucleotidduplexen in wässrigen Pufferlösungen eingenommen, doch ist ein nur aus drei Basenpaaren bestehender (bimolekularer) Duplex zu schwach gebunden, um seine Paarungseigenschaften mit den in der Oligonucleotidchemie gängigen UV- und CD-spektroskopischen Methoden bestimmen zu können.^[4] Das Ziel dieser Arbeit war es, neuartige Modellsysteme zu entwickeln, die erhöhte Dreibasenpaar-Duplex-Stabilitäten aufweisen und die im Besonderen Basenstapelungseffekte, die von der Codon-Anticodon-Paarung bekannt sind oder vermutet werden, berücksichtigen.

[*] Dr. R. Micura,^[+] Dipl.-Ing. W. Pils, Univ.-Prof. Dr. K. Grubmayr
Institut für Chemie, Johannes Kepler Universität
Altenbergerstraße 69, 4040 Linz (Österreich)
Fax: (+43) 732-2468-747
E-mail: micura@gmx.net

[+] Weitere Adresse:
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule
Universitätstrasse 16, 8092 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-632-1043

[**] R.M. dankt der Österreichischen Akademie der Wissenschaften für ein APART-Stipendium (Austrian Programme for Advanced Research and Technology). Diese Arbeit wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Wien, unterstützt (P13216-CHE). R.M. dankt ferner Prof. Eschenmoser (Zürich) und Prof. Falk (Linz) für das großzügige Gastrecht. Wir danken Dr. Krishnamurthy (Scripps Institute, La Jolla, CA) für die Massenanalysen und Dr. Weiss (Xeragon AG, Zürich) für 2'-*O*-TOM-Phosphoramidite der Standardbasen.

Die am Beginn unserer experimentellen Studien durchgeführte Modellierung eines Codon-Anticodon-Paarungskomplexes stützte sich im Wesentlichen auf die Kristallstruktur der tRNA für Phenylalanin^[5] und die Annahme einer A-Form-Helix für die Codon-Anticodon-Paarung (Abbildung 1).^[2–4] Aus der stereochemischen Situation kann ab-

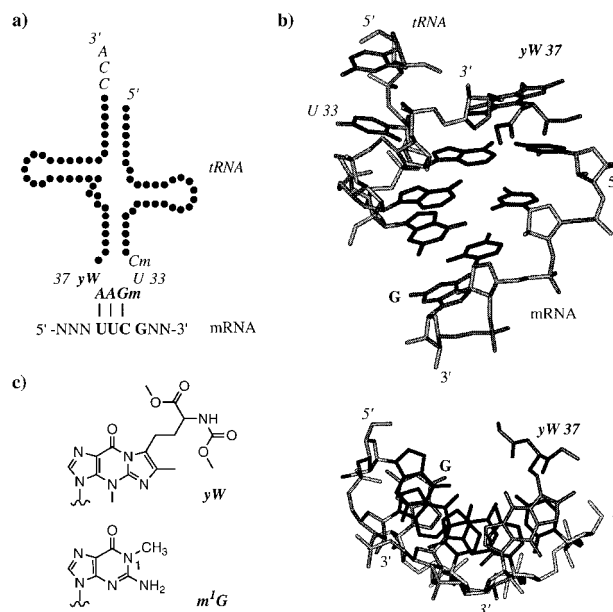


Abbildung 1. Zur Codon-Anticodon-Paarung der tRNA^{Phe} aus *Saccharomyces cerevisiae* (tRNA-Symbole sind kursiv gesetzt): a) Sequenzmotiv; Wybutosin (yW), 2'-*O*-Methylguanosin (Gm), 2'-*O*-Methylcytosin (Cm). b) Modellierung; Ansicht normal (oben) und parallel (unten) zur Helixachse; die nichtpaarenden Basen Wybutosin (tRNA) und Guanin (mRNA) an den 3'-Enden des Codon-Anticodon-Duplexes zeigen Basenstapelung. c) Strukturformeln von tRNA^{Phe}-Purinbasen in der Position 37; 1-Methylguanosin (m¹G).^[3, 5]

geleitet werden, dass sich ein diesbezügliches strukturbezogenes Modell nicht ausschließlich auf die drei Watson-Crick-Basenpaare beschränken darf. Vor allem die modifizierte tRNA-Purinbase 37 am 3'-Ende des Anticodons propagiert die A-Helix und kann ideal mit dem ersten Basenpaar des Codon-Anticodon-Kernduplexes durch Basenstapelung wechselwirken. In ähnlicher Weise ist am gegenüberliegenden Duplexende die Basenstapelung mit der Base am 3'-Ende des Codons möglich.^[6] Dagegen können die Basen, die an den 5'-Enden des Kernduplexes positioniert sind, a priori keinen Einfluss durch Stapelung nehmen.

Unter Einbeziehung obiger struktureller Betrachtung begründen sich im Wesentlichen zwei chemische Konstitutionstypen (**I** und **II**) als geeignete Modellverbindungen, die in einer ersten Näherung auch den beschriebenen Kriterien der unterschiedlichen tRNA/mRNA-Paarungsmodi in der P-Stelle und der A-Stelle des Ribosoms genügen.^[2, 3] In beiden Fällen, **I** und **II**, berücksichtigen sie die modifizierte tRNA-Purinbase in Position 37 am Beispiel von 1-Methylguanosin (m¹G)^[7] und optional, in Modellverbindungen vom Typ **II**, die erste Base eines nachfolgenden Codons (Abbildung 2). Das wesentliche Strukturmerkmal der Modelle liegt in der kovalenten Verbrückung der kurzen komplementären Sequenz-