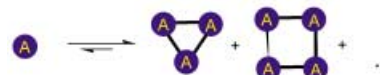


des Gleichgewichts statt, wobei Verbindungen, die an das Target binden, verstärkt werden. Dies bietet die Möglichkeit, dynamische kombinatorische Bibliotheken (DCLs) zur schnellen Identifizierung neuer Liganden oder Rezeptoren zu nutzen, wie es von mehreren Arbeitsgruppen in den letzten Jahren demonstriert wurde.^[1] Bei DCLs, die durch reversible Assoziation reaktiver Bausteine erhalten werden, lassen sich drei Typen unterscheiden (Schema 1). Wenn nur eine Art

Typ A: ein Baustein, variable Zusammensetzung



Typ B: unterschiedliche Bausteine, einheitliche Zusammensetzung



Typ C: unterschiedliche Bausteine, variable Zusammensetzung



Schema 1. Unterschiedliche Arten von dynamischen kombinatorischen Bibliotheken, die durch Assoziation reaktiver Bausteine gebildet werden.

Bibliotheken von Metallkomplexen

Adaptives Verhalten von dynamischen kombinatorischen Bibliotheken, die durch Assoziation unterschiedlicher Bausteine erhalten wurden**

Zacharias Grote, Rosario Scopelliti und Kay Severin*

Kombinatorische Bibliotheken, bei denen die einzelnen Verbindungen durch dynamische Gleichgewichte verbunden sind, können auf ihre Umwelt reagieren. Wenn ein solches System durch Zugabe eines Targets (eines Rezeptors oder eines Liganden) gestört wird, dann findet eine Neueinstellung

Baustein verwendet wird, dann kann strukturelle Diversität durch Bildung von Assoziaten unterschiedlicher Zusammensetzung erzeugt werden (Typ A).^[2] Bei Verwendung von zwei oder mehr strukturell unterschiedlichen Bausteinen werden Bibliotheken mit einheitlicher (Typ B) oder variabler Zusammensetzung erhalten (Typ C). Alle drei Typen wurden bereits experimentell untersucht.^[3–5] Nachfolgend zeigen wir, dass DCLs des Typs B und C sich in ihrem Verhalten fundamental von Bibliotheken des Typs A unterscheiden. Insbesondere werden wir nachweisen, dass es bei solchen Systemen keine direkte Korrelation zwischen der relativen Verstärkung und der thermodynamischen Stabilität der Elemente der DCL gibt.

Zu Beginn unserer Untersuchungen haben wir Rechnungen ausgeführt, um den Einfluss thermodynamischer Unterschiede auf die Gleichgewichtskonzentration von Elementen einer Bibliothek des Typs B zu bestimmen.^[6] In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zusammengefasst, die für eine dynamische Mischung mit der festen Zusammensetzung X_3 unter Verwendung von drei unterschiedlichen Bausteinen A, B und C erhalten wurden.^[7]

Die Daten für eine statistische Mischung ohne thermodynamische Präferenzen sind in Eintrag 1 angegeben. Die folgenden drei Einträge beschreiben den hypothetischen Fall,^[8] dass nur ein Element der Bibliothek stabilisiert ist (z.B. durch selektive Bindung eines Gastmoleküls). Bei Stabilisierung des Assoziats AAA um den Faktor 1000 erfolgt eine Verstärkung relativ zu der ursprünglichen Gleichgewichtskonzentration um den Faktor $f_{AAA} = 7.6$. Damit repräsentiert AAA die dominierende Spezies in Lösung (Eintrag 2). Bei selektiver Stabilisierung von AAB (Eintrag 3)

[*] Prof. Dr. K. Severin, Z. Grote, Dr. R. Scopelliti[†]
Institut de Chimie Moléculaire et Biologique
École Polytechnique Fédérale de Lausanne
1015 Lausanne (Schweiz)
Fax: (+41) 21-693-9305
E-mail: kay.severin@epfl.ch

[[†]] Röntgenstrukturanalyse

[**] Diese Arbeit wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und durch OMG gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (Synthese und Charakterisierung des Komplexes **ccc** und berechnete Gleichgewichtskonzentrationen unterschiedlicher DCLs vom Typ B und C) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Berechnete Gleichgewichtskonzentrationen für eine dynamische Mischung von Makrocyclen mit der konstanten Zusammensetzung X_3 , die durch Assoziation von drei unterschiedlichen Bausteinen erhalten wurde ($K_{CCC} \ll 1$, $[A]_{\text{total}} = [B]_{\text{total}} = [C]_{\text{total}}$).

Eintrag	relative Stabilität relative Konzentration [%]									
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	3.7	11.1	11.1	3.7	11.1	11.1	3.7	11.1	11.1	22.2
2	1000	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	28.1	0.5	3.4	7.2	21.5	21.5	7.2	0.5	3.4	6.8
3	1	1000	1	1	1	1	1	1	1	1
	0.0	47.7	0.5	1.9	11.1	21.2	13.5	0.1	1.9	2.0
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1000
	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	99.6
5	1000	1	1	1	1	1	1	1	1	1000
	0.4	0.0	0.1	0.1	0.3	0.3	0.1	0.0	0.1	98.6
6	900	600	300	1	1	1	1	600	300	300
	0.1	2.1	22.8	0.5	1.6	1.6	0.5	2.1	22.8	45.7

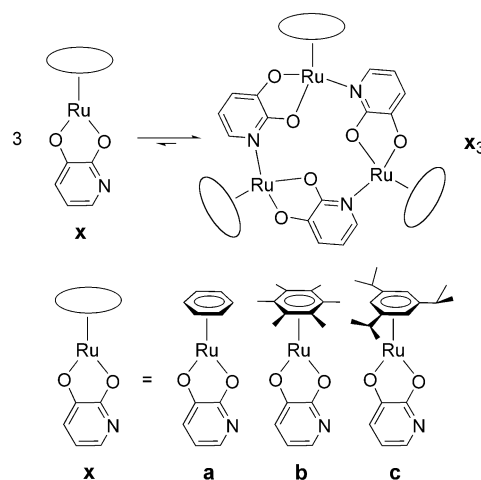
wird ein ähnliches Resultat erhalten: AAB ist klar die dominierende Spezies in Lösung (47.7%, $f_{\text{AAB}} = 4.3$). Es sollte jedoch beachtet werden, dass es in beiden Fällen zu einer deutlichen Verstärkung von Spezies mit einem hohen Anteil von B und C wie etwa BBC und CCC kommt (z.B. Eintrag 3: $f_{\text{CCC}} = 3.6$). Ein markanter Effekt wird bei der selektiven Stabilisierung von ABC beobachtet (Eintrag 4): Die Mischung kollabiert, und es bildet sich ausschließlich ABC. Eintrag 5 zeigt die Gleichgewichtskonzentrationen einer Mischung, in der sowohl AAA als auch ABC relativ zu den anderen Elementen stabilisiert sind. Bemerkenswerterweise wird ausschließlich ABC verstärkt, das damit die Mischung stark dominiert (98.6%). Das Assoziat AAA hingegen stirbt beinahe aus (0.4%). Eine ausgeglichene Situation beschreibt Eintrag 6. Der Einbau von A führt zu einer additiven Stabilisierung um den Faktor 300. In dieser Mischung dominieren drei Spezies mit einer mittleren Stabilität und mit dem gleichen Verstärkungsfaktor: ABB, ACC und ABC ($f = 2.1$). Das Assoziat AAA ist hingegen die Spezies mit der geringsten Konzentration aller Elemente (0.1%). Es wird somit eine Quasi-Extinktion der thermodynamisch stabilsten Spezies in der Mischung beobachtet.

Diese theoretische Analyse zeigt, dass eine DCL in einer Weise zur Adaption fähig ist, die sich sehr stark von dem Prinzip „amplification of the fittest“^[18] unterscheidet. Es ist nicht unbedingt das stabilste Element der Bibliothek, das am meisten verstärkt wird. Ganz im Gegenteil, es ist möglich, dass das stabilste Element ausstirbt und Elemente mittlerer Stabilität verstärkt werden. Weitere Analysen von verwandten Modellsystemen zeigen, dass ein solches Verhalten auch bei DCLs nichtcyclischer Assoziat und bei Bibliotheken des Typs C beobachtet wird (siehe Hintergrundinformationen). Insgesamt sagen unsere Analysen voraus, dass Bibliotheken des Typs B und C die folgenden Charakteristika aufweisen sollten: a) die Selektion eines Assoziats mit einem hohen Anteil einer Untereinheit wird zu der simultanen Verstärkung von einem oder mehreren Assoziaten führen, die aus den anderen Untereinheiten aufgebaut sind; b) die Selektion von Heteroassoziaten, oder genauer, von Assoziaten, deren

Zusammensetzung der Zusammensetzung der Bibliothek entspricht, ist intrinsisch bevorzugt.^[9] Für Bibliotheken des Typs A gelten diese „Einschränkungen“ nicht, da die Elemente um die gleichen Ressourcen konkurrieren, d.h. um den gemeinsamen Baustein. Das Gleiche gilt für DCLs, die auf reversiblen konformativen Änderungen beruhen.^[10]

Um nachzuweisen, dass die oben genannten Charakteristika wirklich in synthetischen DCLs beobachtet werden können, haben wir die Gleichgewichtskonzentrationen von dynamischen Mischungen von Metallamakrocyclen untersucht. In einer kürzlich publizierten Arbeit haben wir gezeigt, dass die dreikernigen Komplexe **aaa** und **bbb** leicht durch Selbstorganisation metallorganischer Pyridonat-Komplexe erhalten werden (Schema 2).^[11] Diese Verbindungen sollten für die Erzeugung von DCLs geeignet sein, da ihr Grundgerüst labile Metall-Ligand-Bindungen enthält.

Anstatt mithilfe eines Targets einen Selektionsprozess zu induzieren, nutzten wir sterische Effekte, um eine thermodynamische Differenzierung der Elemente der DCL einzuführen.



Schema 2. Durch Assoziation von metallorganischen Pyridonat-Komplexen entstehen dreikernige Metallamakrocyclen.

ren.^[12] Zu diesem Zweck wurde der neue Metallamkrocyclus **ccc** mit sterisch anspruchsvollen π -Liganden synthetisiert. Die Struktur dieses Komplexes im Kristall^[13] zeigt, dass sich die drei Tris(isopropyl)benzol-Liganden sehr nahe kommen (Abbildung 1). Als Resultat dieser sterischen Überfrachtung ist der Ru...Ru-Abstand mit 5.40 Å größer als beim (Ben-

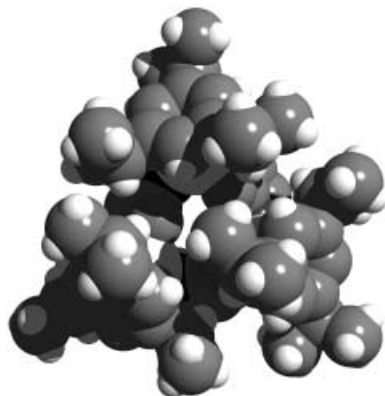


Abbildung 1. Raumerfüllende Darstellung der Struktur von **ccc** im Kristall.

zol)Ru-Komplex **aaa** (Ru...Ru 5.32 Å). Eine ähnliche Erweiterung des Makrocyclus wurde beim Hexamethylbenzol-Komplex **bbb** beobachtet (Ru...Ru 5.46 Å).^[11] Diese Daten weisen darauf hin, dass die Makrocyclen **bbb** und **ccc** aufgrund der sterischen Repulsion der π -Liganden weniger stabil sind als **aaa**.

Wir haben dann die Bedingungen untersucht, bei denen ein Scrambling auftritt. Es wurde beobachtet, dass beim Erhitzen einer 1:1-Mischung der symmetrischen Komplexe **aaa** und **ccc** in Methanol auf 40 °C die asymmetrischen Komplexe **aac** und **acc** nach wenigen Minuten gebildet werden.

Die Gleichgewichtskonzentrationen werden nach 12 h erreicht. Bei Verwendung von CD₃OD kann die Reaktion leicht durch NMR-Spektroskopie verfolgt werden (Abbildung 2).

Die Gleichgewichtskonzentrationen aller möglichen binären Mischungen von **aaa**, **bbb** und **ccc** sind in Tabelle 2 angegeben. Für eine hypothetische Mischung mit Verbindungen gleicher Stabilität wird eine statistische Verteilung von 1:3:3:1 erwartet. Für eine Mischung von **bbb** und **ccc** beobachtet man Konzentrationen, die sich diesen theoretischen Werten annähern: Alle vier Spezies können in der Mischung beobachtet werden, mit einer leichten Präferenz für den gemischten Komplex **bcc** (Eintrag 1). Dieses Resultat zeigt, dass der sterische Anspruch der voluminösen π -Liganden Hexamethylbenzol und Tris(isopropyl)benzol ähnlich ist.

Sobald thermodynamische Unterschiede eingeführt werden, ändert sich die relative Verteilung deutlich (Eintrag 2 und 3). In Mischungen mit dem kleinen (Benzol)Ru-Komplex

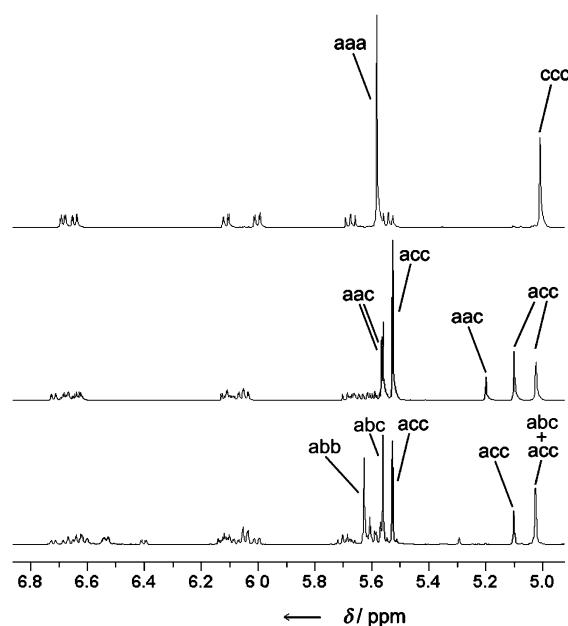


Abbildung 2. Bereich der Signale der aromatischen Protonen im ¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD) einer äquimolaren Mischung von **aaa** und **ccc** vor Äquilibration (oben) und nach Äquilibration (Mitte) sowie einer äquimolaren Mischung von **aaa**, **bbb** und **ccc** nach Äquilibration (unten). Die markierten Signale gehören zu den C₆H₆- (δ = 5.5–5.7 ppm) und zu den C₆H₃iPr₃-Protonen (δ = 5.0–5.2 ppm) der π -Liganden von **a** und **c**. Die schwachen Signale zwischen δ = 5.5 und 6.8 ppm gehören zu den Protonen der verbrückenden Pyridonat-Liganden.

Tabelle 2: Gleichgewichtskonzentration der vier Metallamkrocyclen, die beim Mischen von äquimolaren Mengen zweier homotrimerer Komplexe in CD₃OD entstehen.^[a]

Eintrag	Startmischung	Mischung im Gleichgewicht
1	bbb + ccc	bbb (14%) bcc (19%) bcc (49%) ccc (18%)
2	aaa + bbb	aaa (< 3%) aab (45%) abb (55%) bbb (< 3%)
3	aaa + ccc	aaa (< 3%) aac (45%) acc (55%) ccc (< 3%)

[a] Die relative Konzentration wurde durch Integration ausgewählter ¹H-NMR-Signale ermittelt (CD₃OD). Der geschätzte Fehler beträgt \pm 3 %.

aaa dominieren die Heteroassoziate nach Äquilibration vollständig, und die homotrimeren Komplexe können nur noch in Spuren detektiert werden (Abbildung 2). Aufgrund der Größe der π -Liganden ist zu erwarten, dass die Komplexe um so stabiler werden, je mehr Fragmente **a** sie enthalten. Im Einklang mit unseren theoretischen Untersuchungen führt dies nicht zur Selektion der stabilsten Spezies **aaa**, sondern zur Selektion der gemischten Spezies **aab/abb** und **aac/acc**.

Eine DCL, die durch Mischen aller drei Komplexe **aaa**, **bbb** und **ccc** erhalten wird, sollte ein Verhalten aufweisen, das dem theoretischen Modell in Tabelle 1, Eintrag 6, gleicht, da ausschließlich der Einbau des Fragments **a** zu einer Stabilisierung führt. Folglich ist zu erwarten, dass die Komplexe **abb**, **acc** und **abc** selektiert werden. Und genau dies wird beobachtet: Dem ¹H-NMR-Spektrum der Mischung im Gleichgewicht zufolge wird die Mischung klar von diesen drei Komplexen dominiert (Abbildung 2, unten).^[14] Dieses Resultat wurde durch ¹³C-NMR-Spektroskopie bestätigt. Erneut

sind es nicht die stabilsten Spezies **aaa**, **aab** und **aac**, die verstärkt werden – ganz im Gegenteil: Wir waren nicht in der Lage, Signale des Komplexes **aaa** zu detektieren. Die Konkurrenzsituation in unserer DCL hat damit zu der Extinktion des stabilsten Assoziats geführt.

Es gibt Möglichkeiten, die „Probleme“, die bei Verwendung von DCLs des Typs B und C für Selektionsprozesse auftreten können, zu umgehen oder zu reduzieren. Zum einen kann das Experiment so gestaltet werden, dass eine Trennung des Targets und der gebundenen Elemente der DCL von den ungebundenen Elementen möglich ist (z.B. durch Verwendung eines immobilisierten Targets).^[15,16] Dies wird die falschen Treffer eliminieren, die ansonsten durch die simultane Verstärkung von Spezies entstehen, die nicht an das Target binden. Diese Methodik verringert jedoch nicht die intrinsische Bevorzugung von Heteroassoziaten. Zum anderen kann die DCL so aufgebaut werden, dass sie ohne Target eine Gleichgewichtsverteilung aufweist, bei der die monomeren Bausteine die dominierenden Spezies sind und die unterschiedlichen Aggregate lediglich in geringen Mengen vorliegen. In diesem Fall führt die selektive Stabilisierung von einem oder mehreren Aggregaten dieser virtuellen^[14] Bibliothek zu Verstärkungsfaktoren, die nicht nur deutlich größer sind, sondern auch weitaus besser der relativen thermodynamischen Stabilität entsprechen. Darüber hinaus wird auch keine simultane Verstärkung von Assoziaten beobachtet, die nicht an das Target binden. Einige Experimente, die diese Vorhersage bestätigen, wurden kürzlich beschrieben;^[17] eine theoretische Analyse, analog zu der in Tabelle 1 gezeigten, findet sich in den Hintergrundinformationen.

Eingegangen am 9. April 2003 [Z51623]

Stichwörter: Kombinatorische Chemie · Metallamakrocyclen · Ruthenium · Selbstorganisation · Verbindungsbibliotheken

- [1] Übersichtsartikel: a) O. Ramström, T. Bunyapiboonsri, S. Lohmann, J.-M. Lehn, *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1572, 178–186; b) S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 938–993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 898–952; c) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 321–327; d) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 117–125; e) C. Karan, B. L. Miller, *Drug Discovery Today* **2000**, 5, 67–75; f) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2455–2463.
- [2] Der Begriff „Zusammensetzung“ soll hier lediglich die Zahl der Untereinheiten eines bestimmten Assoziats angeben. Er beschreibt nicht die Art der Untereinheiten.
- [3] Bibliotheken des Typs A: a) S. L. Roberts, R. L. E. Furlan, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1625–1633; b) S. L. Roberts, R. L. E. Furlan, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2002**, 938–939; c) R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, G. R. L. Cousins, J. E. Redman, J. K. M. Sanders, *Tetrahedron* **2002**, 58, 771–778; d) R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, S. Otto, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8876–8877; e) G. R. L. Cousins, R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, J. E. Redman, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 437–442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 423–428; f) R. L. E. Furlan, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2000**, 1761–1762; g) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. Dupont-Gervais, A. Van Dorsselaer, B. Kneisel, D. Fenske, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10956–10962; h) P. A. Brady, R. P. Bonar-Law, S. J. Rowan, C. J. Suckling, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1996**, 319–320; i) 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.
- [4] Bibliotheken des Typs B: a) Y. Ma, S. V. Kolotuchin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13757–13769; b) M. C. Calama, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 771–774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 755–758.
- [5] Bibliotheken des Typs C: a) B. Brisig, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1308–1311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1270–1273; b) Y. Kubota, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4854–4856; c) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Science* **2002**, 297, 590–593; d) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12063–12064.
- [6] Die Rechnungen basieren auf der Annahme, dass alle Assoziat mit ihren entsprechenden Bausteinen im Gleichgewicht stehen. Die Assoziationskonstante von CCC wurde auf $K_{CCC} = 1 \times 10^5 \text{ mm}^{-2}$ festgelegt. Die Gleichgewichtskonzentrationen wurden mit dem Programm Gepasi, Version 3.30, berechnet: a) P. Mendes, *Comput. Appl. Biosci.* **1993**, 9, 563–571; b) P. Mendes, *Trends Biochem. Sci.* **1997**, 22, 361–363.
- [7] In einigen Fällen weicht die Summe der relativen Konzentrationen von 100% ab. Dies ist das Resultat einer Anhäufung von Rundungsfehlern.
- [8] Die Beispiele in Tabelle 1, Eintrag 2–5, beschreiben extreme Situationen, bei denen nur eine oder zwei Spezies der DCL stabilisiert werden. Sie wurden ausgewählt, um die besonderen Eigenschaften von DCLs des Typs B zu illustrieren. In „realen“ Systemen ist eine ausgeglichene Situation mit einer breiteren Verteilung der Stabilitätskonstanten wahrscheinlicher.
- [9] Eine Bibliothek des Typs B, die aus gleichen Mengen der Bausteine A, B und C aufgebaut ist, wird z.B. bevorzugt das Assoziat ABC selektieren (siehe Tabelle 1, Eintrag 5).
- [10] a) A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 825–834; b) A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1147–1148.
- [11] a) H. Piotrowski, G. Hilt, A. Schulz, P. Mayer, K. Polborn, K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3196–3208; strukturell verwandte Makrocyclen: b) M.-L. Lehaire, R. Scopelliti, K. Severin, *Chem. Commun.* **2002**, 2766–2767; c) M.-L. Lehaire, R. Scopelliti, K. Severin, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 5466–5474; d) M.-L. Lehaire, R. Scopelliti, H. Piotrowski, K. Severin, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1477–1480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1419–1422; e) H. Piotrowski, K. Severin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4997–5000; f) H. Piotrowski, K. Polborn, G. Hilt, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2699–2700; g) T. Habereeder, M. Warchhold, H. Nöth, K. Severin, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3422–3425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3225–3228.
- [12] Dabei ist es irrelevant, ob die thermodynamische Differenzierung der Elemente der DCL durch Binden an ein Gastmolekül, durch Binden an einen Rezeptor oder durch sterische Effekte verursacht wird.
- [13] Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von **ccc**: $\text{C}_{60}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{Ru}_3 \cdot 0.5 \text{C}_6\text{H}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$, $M = 1304.59$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$ (No. 14), $a = 13.4120(6)$, $b = 24.4988(13)$, $c = 18.6629(8)$ Å, $\beta = 100.255(4)^\circ$, $V = 6040.4(5)$ Å³, $Z = 4$, $D_{\text{ber.}} = 1.435 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 0.794 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 2708$, Kristallabmessungen $0.50 \times 0.36 \times 0.26 \text{ mm}^3$. Datensammlung: Oxford Diffraction KM4/Sapphire CCD, $T = 140(2) \text{ K}$, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 0.71073$ Å, $\theta = 3.34$ – 25.03° , $-15 < h < 15$, $-29 < k < 29$, $-18 < l < 22$, 35584 gesammelte Reflexe, 10064 unabhängige Reflexe, $R_{\text{int}} = 0.0439$, 7606 beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$], empirische Absorptionskorrektur, max./min. Transmission 0.902/0.663. Verfeinerung: $N_{\text{ref}} =$

10064, $N_{\text{par}}=709$, $R_1 [I > 2\sigma(I)] = 0.0339$, wR_2 (alle Daten) = 0.0746, $S = 0.961$, die Wichtung ist: $w^{-1} = [\sigma^2(F_o^2) + (0.0336P)^2]$ mit $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, max. und gemittelter Fehler = 0.005, 0.000, größter Differenz-Peak 0.890 e Å⁻³, größtes Differenz-Minimum -0.640 e Å⁻³. Lösung und Verfeinerung durch SHELX97 (G. M. Sheldrick, SHELX97, Programs for Crystal Structure Analysis, Universität Göttingen, 1998). Die H-Atome wurden unter Anwendung des „riding model“ auf berechnete Positionen platziert. Fehlgeordnete Isopropylgruppen wurden mit dem Split-Modell unter Anwendung von geometrischen (card DFIX) und „Rigid-Bond“-Restriktionen (card DELU) behandelt. CCDC-207895 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [14] Wir waren nicht in der Lage, die beiden möglichen Isomere von **abc** NMR-spektroskopisch zu unterscheiden.
- [15] DCL-Experiment mit einem Target, das auf einem festen Träger immobilisiert ist: a) O. Ramström, J.-M. Lehn, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 41–48; b) B. Klekota, B. L. Miller, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11 687–11 697; c) B. Klekota, M. H. Hammond, B. L. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8639–8642.
- [16] Die Detektion von Elementen der DCL mit hoher Affinität für ein gegebenes Target kann durch Reaktionen erleichtert werden, die nichtgebundene Elemente zerstören: J. D. Cheeseman, A. D. Corbett, R. Shu, J. Croteau, J. L. Gleason, R. J. Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5692–5701.
- [17] a) M. Hochgürtel, R. Biesinger, H. Kroth, D. Piecha, M. W. Hofmann, S. Krause, O. Schaaf, C. Nicolau, A. V. Eliseev, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 356–358; b) H. J. Cooper, M. A. Case, G. L. McLendon, A. G. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5331–5339; c) M. Hochgürtel, H. Kroth, D. Piecha, M. W. Hofmann, C. Nicolau, S. Krause, O. Schaaf, G. Sonnenmoser, A. V. Eliseev, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 3382–3387; d) M. Case, G. L. McLendon, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8089–8090.
- [18] M. Freemantle, *Chem. Eng. News* **2002** (2. Sept.), 31–33.