

Die Ringschluß-Olefin-Metathese als hocheffiziente Methode zur Synthese kovalent querverbrückter Peptide**

Helen E. Blackwell und Robert H. Grubbs*

Eine Vielzahl von Peptiden und Proteinen bildet helicale Sekundärstrukturen,^[1] was zu großen Anstrengungen beim Design kleiner, helicaler Peptidmimetika sowie stabilisierter helicaler Strukturen führte. So gelang es, die Bildung von α -Helices in Peptidsequenzen durch maßgeschneiderte organische Template zu initiieren.^[2] Kleine α -helicale Peptide sind durch das Einbringen von natürlich vorkommenden, verbindenden Strukturmotiven^[3] sowie durch die Stabilisierung des intrinsischen Helixdipols stabilisiert worden.^[4] Weitere Ansätze beim Aufbau synthetischer α -helicaler Peptide sind die Knüpfung zusätzlicher kovalenter oder nichtkovalenter Bindungen zwischen den Seitenketten, beispielsweise durch Salzbrücken,^[5] Lactambindungen,^[6] Disulfidbrücken,^[7] hydrophobe Wechselwirkungen^[8] und Koordination von Metallionen an natürliche^[9] und nichtnatürliche Aminosäuren.^[10] Eine erhebliche Stabilisierung der Helix wurde in vielen Fällen erreicht, wenn das Peptidrückgrat zwischen der i - und der $(i+4)$ -Einheit, entsprechend einer Windung der Helix, überbrückt wurde, so daß die angebundenen Seitenketten sich auf der gleichen Seite der Helix befinden. Der Alkylden-Rutheniumkomplex [(PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh] **1**^[11] toleriert eine Vielzahl funktioneller Gruppen und ermöglichte daher kürzlich die Synthese von cyclischen Aminosäuren^[12] und Peptiden mit β -Turn^[13] und β -Faltblatt-Struktur^[14] durch Ringschluß-Olefin-Metathese (RCM).^[15] Die gezielte und effektive Einführung nichtnatürlicher C-C-Bindungen führt dabei zu einer erhöhten Biostabilität. Wir berichten im folgenden über die Synthese und die strukturelle Charakterisierung einiger cyclischer, helicaler Peptide, in die durch RCM kovalente organische Brücken in das Peptidrückgrat eingebaut wurden.

Wir verwendeten ein hydrophobes Peptid-Modellsystem, in dem aufgrund apolarer Gruppen eine Untersuchung der Konformation in wenig solvatisierenden organischen Lösungsmitteln ermöglicht wird, da die Faltung des Peptids in diesen Medien wesentlich durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung, nichtbindende Wechselwirkungen und

elektrostatische Effekte gesteuert wird.^[16] Unser Interesse fiel auf das von Karle, Balaram et al. untersuchte hydrophobe Peptid **2**,^[17] dessen Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln der von **1** ähneln sollte.^[18] Das Heptapeptid **2** besteht aus zwei Valin-Alanin-Leucin(Val-Ala-Leu)-Untereinheiten, die durch eine α -Aminoisobuttersäure(Aib)-Einheit voneinander getrennt sind (Abb. 1). Vom Aib-Baustein weiß man, daß er

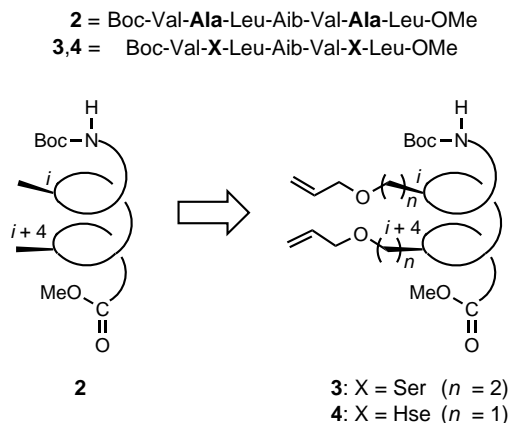


Abb. 1. Das Heptapeptid **2** sowie die Dien-Analoga **3** und **4**. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

3_{10} - und/oder α -helicale Konformationen in apolaren Oligopeptiden stabilisiert.^[19] Aib kommt zudem häufig in von Mikroben produzierten Peptiden vor,^[19] Beispiele für Aib-reiche Peptide sind die Antibiotika Alamethicin, Zervamicin und Trichogin AIV, von denen man vermutet, daß die linearen, hydrophoben Peptide in der Lipid-Doppelschicht-Membran eine Helix-Konformation einnehmen und zu Ionenkanälen aggregieren. Das Heptapeptid **2** liegt im Festkörper (Kristallstrukturanalyse) als α -Helix vor und nimmt in Lösung (CDCl₃, 2D-NMR) eine ähnliche helicale Konformation ein. Angesichts dieser Befunde planten wir, zum Heptapeptid **2** analoge, acyclische Peptid-Diene zu synthetisieren, um dann die RCM zur Synthese von konformativ eingeschränkten Analoga der oben erwähnten Peptid-Antibiotika heranzuziehen. Dies sollte dann einen Rückschluß darauf zulassen, ob eine helicale Konformation für die Ionenkanal-Aktivität erforderlich ist.

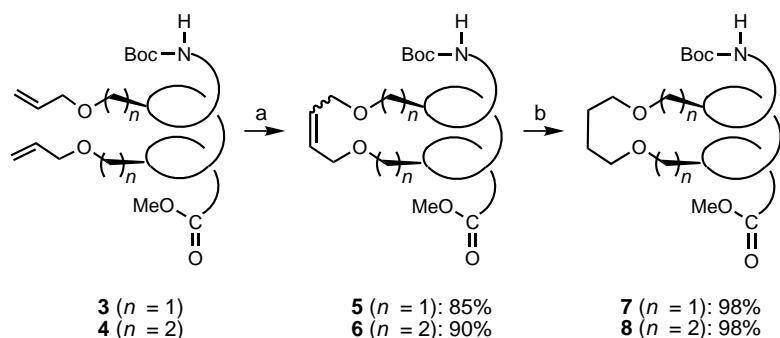
Nach einer Analyse der Struktur von **2** und den Ergebnissen von Molecular-Modeling-Untersuchungen versprochen wir uns vom Ersatz der i - und $(i+4)$ -Ala-Bausteine in **2** durch Aminosäuren mit unverzweigten, endständigen Doppelbindungen in der Seitenkette, daß die Doppelbindungen einen geeigneten Abstand voneinander aufwiesen, vorausgesetzt, daß ein solches Dien-Analogon ebenfalls helical vorliegt und die modifizierten Seitenketten die richtige Länge aufweisen. Die Olefin-Funktionalität sollte durch die leicht zugänglichen *O*-Allylether von L-Serin (Ser) und L-Homoserin (Hse) eingeführt werden.^[20] Die acyclischen, olefinischen Peptide **3** und **4** (Abb. 1) wurden nach Standardmethoden in Lösung hergestellt.^[21]

Die Verbindungen **3** und **4** wurden mit **1** (20 Mol-%, Konzentration an **3** bzw. **4**: 5 mM in CHCl₃, 25 °C, 3–4 h) zu den 21- und 23-gliedrigen makrocyclischen Alkenen **5** bzw. **6** in 85 bzw. 90 % Ausbeute umgesetzt (Schema 1),^[22] wobei

[*] Prof. R. H. Grubbs, H. E. Blackwell
 Arnold and Mabel Beckman Laboratories of Chemical Synthesis
 Division of Chemistry and Chemical Engineering
 California Institute of Technology
 Pasadena, CA 91125 (USA)
 Fax: (+1) 626-564-9297
 E-mail: rhg@its.caltech.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) und von Zeneca Pharmaceuticals gefördert. H.E.B. dankt der American Chemical Society, Division of Organic Chemistry, für ein Promotionsstipendium (unterstützt von Pfizer Inc.). Dr. Keith Russell (Zeneca) danken wir für viele wichtige Hinweise, Dr. Saeed Khan (University of California at Los Angeles) für das Anfertigen der Röntgenstrukturanalyse sowie Dr. Isabella L. Karle, Prof. Barbara Imperiali, Prof. Scott J. Miller und Prof. Daniel J. O'Leary für hilfreiche Diskussionen.

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



Scheme 1. Synthese der Peptid-Makrocyclen: a) 20 Mol-% **1**, CHCl_3 , 25°C ; b) kat. 10 % Pd/C, 1 atm H_2 , EtOH, 25°C .

jeder Makrocyclen als Gemisch aus Doppelbindungsisomeren erhalten wurde ($E/Z \approx 5:1$).^[23] Die anschließende katalytische Hydrierung (1 atm H_2 , 10 % Pd/C, EtOH, 25°C , 2 h) führte zu den gesättigten Verbindungen **7** und **8**.^[24] Die gute Ausbeute und der rasche Verlauf der RCM warfen die Frage auf, ob die acyclischen Diene im organischen Medium bereits optimal für den Ringschluß vororientiert waren. Zur Beantwortung dieser Frage untersuchten wir die Strukturen sowohl der acyclischen Ausgangsverbindungen **3** und **4** als auch die der cyclischen Produkte **7** und **8** näher.

Die Circular dichroismus (CD)-Spektren (fernes UV) von Lösungen der Peptide **3**, **4**, **7** und **8** in Trifluorethanol (TFE) bei 25°C sind in Abbildung 2 gezeigt. Es ist bekannt, daß TFE ähnlich wie CHCl_3 bei Peptiden und Proteinen die Bildung

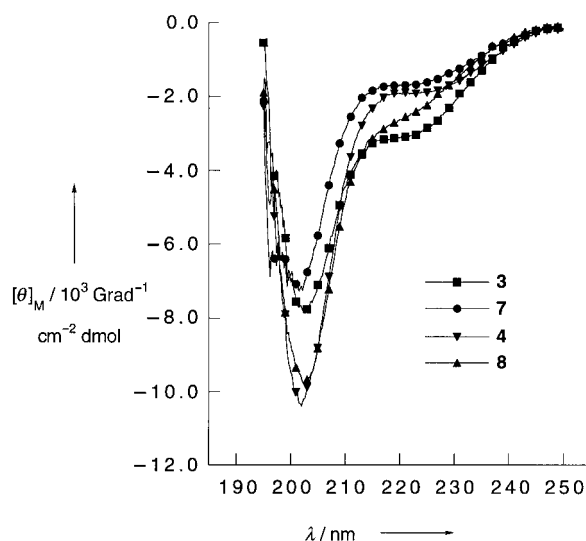


Abb. 2. CD-Spektren (250–195 nm) der Peptide **3**, **4**, **7** und **8** (1 mm) in TFE bei 25°C . Angegeben sind die molaren Gesamtelliptizitäten.

helicaler Strukturen fördert,^[25] daher lassen die CD-Messungen in TFE einen Rückschluß auf die Konformationen der Peptide **3** und **4** während der RCM-Reaktion zu. Alle vier Verbindungen weisen zwei negative Banden bei 203–205 (π - π^*) und 218–222 nm (n - π^*) auf, was typischen Übergängen in helicalen, kleineren Peptiden entspricht. Die n - π^* -Absorptionen sind deutlich schwächer als die π - π^* -Absorptionen, wie auch bei zahlreichen kleineren 3_{10} -helicalen Peptiden

festgestellt wurde^[26] und was Untersuchungen von Tonolio und Mitarbeitern nach dem Standard-CD-Muster für rechtsgängige 3_{10} -helical Peptides entspricht.^[27] Darüber hinaus bedeutet dies, daß die Peptidrückgrate der Diene **3** und **4** im organischen Medium in einer Helixkonformation für eine RCM präorganisiert sind. Außerdem weicht die Elliptizität der CD-Spektren der Makrocyclen **7** und **8** nicht merklich von der ihrer offenkettigen Vorstufen **3** und **4** ab, was darauf hindeutet, daß sich die Konformation im Verlauf der Cyclisierung nicht wesentlich änderte.^[28]

Vom cyclischen Peptid **8** konnten zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle erhalten werden (Abb. 3).^[29] Betrachtet man **8** vom N- zum C-Terminus, erscheint die Helizität für die ersten fünf Bausteine gegeben, um sich dann zum Ende (Hse-6 und Leu-7) zu

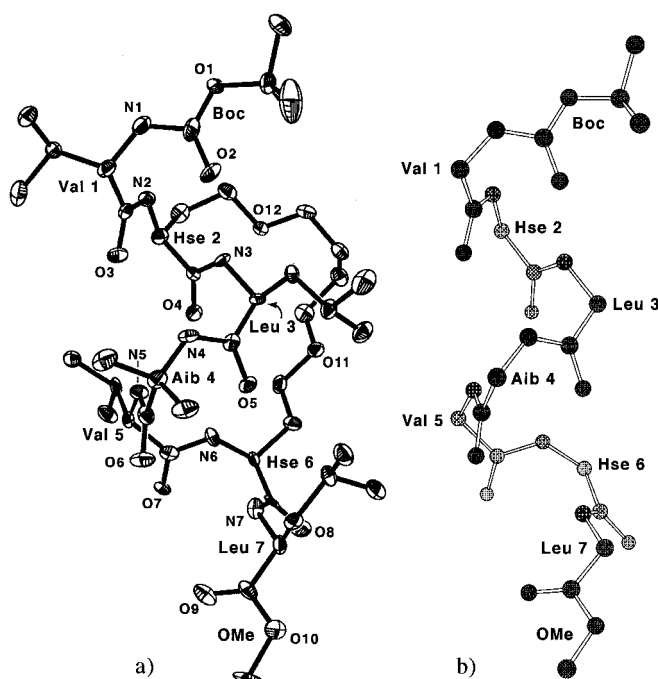


Abb. 3. a) ORTEP-Darstellung der Struktur von **8** im Kristall. Thermische Ellipsoide für 30 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die H-Atome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. b) Chem-3D-Darstellung von **8** ohne die Aminosäure-Seitenketten.

verlieren.^[30] Die mittleren Torsionswinkel ϕ (um N-C α) und φ (um C α -C') betragen bei den ersten fünf Aminosäuren -57 bzw. -34° , was dem Erwartungswert für eine rechtsgängige 3_{10} -Helix (-57 und -30°) nahekommt,^[31] aber auch im Bereich für eine durchschnittliche, rechtsgängige α -Helix ($\phi = -63^\circ$, $\varphi = -42^\circ$) liegt. Es ist daher schwierig, daß Vorliegen einer α -Helix oder einer gemischten α -/ 3_{10} -Helix auszuschließen. Betrachtet man die Abstände des Amid-N-Atoms zum Carbonyl-O-Atom und die zugehörigen N-O-C-Winkel, so liegen offensichtlich zwischen N3-N6 einerseits und O2-O5 andererseits vier aufeinanderfolgende, intramolekulare 4 \rightarrow 1-Wasserstoffbrückenbindungen vor (2.96–3.01 Å), was typisch für eine 3_{10} -Helix ist.^[32] An diesem sich

wiederholenden Wasserstoffbrückenbindungsmuster sind die Carbonyl-O- und die Amid-NH-Gruppen der Aminosäuren beteiligt, die jeweils zwei Bausteine voneinander entfernt sind.^[33, 34] Wir vermuten, daß das Leu-3-Carbonyl-O5-Atom eine fünfte, extrem lange 5 → 1-Wasserstoffbrückenbindung zum Leu-7-Amid-N(7)-Atom bildet (N-O 3.50 Å), die allerdings aufgrund des „Ausfransens“ der Helix am C-Terminus gestreckt sein könnte. Das 4 → 1-Wasserstoffbrückenbindungsmuster setzt sich intermolekular in einer Kopf-Schwanz-Anordnung in der Elementarzelle fort, wobei das Val-5-Carbonyl-O7-Atom eine Wasserstoffbrückenbindung zum Val-1-Boc-Amid-N1-Atom des nächsten Peptidmoleküls bildet (N-O 2.91 Å).^[35] Der Ersatz beider Ala-Reste in **2** durch verbundene Hse-Einheiten im Peptid **8** führte dazu, daß das Peptidrückgrat im Kristall statt einer α -Helix vorwiegend eine 3_{10} -Helix bildet, was letztlich mit den Einschränkungen der konformativen Freiheitsgrade durch die Einführung der zusätzlichen Brücke in **8** begründet sein sollte.^[36]

Wir haben die Makrocyclisierung acyclischer Diene, die in helicale Peptiden eingebaut wurden, durch eine bemerkenswert leicht verlaufende Ringschluß-Metathese mit dem Alkylidenkomplex **1** beschrieben. Die vergleichsweise einfache Einführung von metabolisch stabilen C-C-Bindungen in Peptid-Sekundärstrukturen durch RCM qualifiziert die Olefin-Metathese als außergewöhnliche Methode zur Herstellung von rigiden Peptiden. Besonders die Makrocyclisierung hydrophober, helicaler Peptide ist auf die RCM in organischen Lösungsmitteln zugeschnitten, da helicale Konformationen in apolaren Medien häufig bevorzugt werden. Derzeit wenden wir die RCM bei der Synthese cyclischer/querverbrückter Analoga natürlich vorkommender, helicaler Peptidantibiotika an (z.B. der Lipopeptidol-Familie der Trichogine), wobei der Zusammenhang zwischen helicaler Konformation und Aktivität untersucht werden soll.^[37] Weitere Arbeiten beschäftigen sich mit der RCM-vermittelten Synthese verbundener Peptid-Helix-Bündel und Helix-Turn-Helix-Strukturen, die als Peptidliganden für Proteine und DNA Anwendung finden könnten. Die kürzliche Entwicklung von wasserlöslichen Katalysatoren für die Olefin-Metathese eröffnet unseren Bemühungen hinsichtlich derartiger komplexer, biologisch relevanter Strukturen weitere Möglichkeiten.^[38]

Eingegangen am 18. Juni 1998 [Z12011]

Stichwörter: Carbenkomplexe • Helicale Strukturen • Makrocyclen • Metathese • Peptide

- [1] Die α -helicale Konformation wird von 40% aller Reste in Proteinen eingenommen: T. E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties*, 2. Aufl., Freeman, New York, **1984**, S. 182–188.
- [2] D. S. Kemp, T. P. Curran, J. G. Boyd, T. J. Allen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6683–6697, zit. Lit.
- [3] a) B. Forood, E. J. Feliciano, K. P. Nambiar, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *90*, 838–842; b) H. X. Zhou, P. C. Lyu, D. E. Wemmer, N. R. Kallenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1139–1140.
- [4] K. R. Schoemaker, P. S. Kim, E. J. York, J. M. Stewart, R. L. Baldwin, *Nature* **1987**, *326*, 563–567.
- [5] J. M. Scholtz, H. Qian, V. H. Robbins, R. L. Baldwin, *Biochemistry* **1993**, *32*, 9668–9676, zit. Lit.
- [6] J. C. Phelan, N. J. Skelton, A. C. Braisted, R. S. McDowell, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 455–460, zit. Lit.
- [7] D. Y. Jackson, D. S. King, J. Chmielewski, S. Singh, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9391–9392.
- [8] J. S. Albert, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *34*, 984–990.
- [9] a) R. J. Todd, M. E. Van Dam, D. Casimiro, B. L. Haymore, F. H. Arnold, *Proteins: Struct. Funct. Genet.* **1991**, *10*, 156–161; b) M. R. Ghadiri, A. K. Fernholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9633–9635.
- [10] a) S. R. Gilbertson, X. Wang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 434–435; b) F. Ruan, Y. Chen, P. B. Hopkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9403–9404.
- [11] PCy₃ = Tricyclohexylphosphan. Synthese von **1**: T. E. Wilhelm, T. R. Belderrain, S. N. Brown, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1997**, *18*, 3867–3869, zit. Lit.
- [12] a) F. P. J. T. Rutjes, H. E. Schoemaker, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *48*, 677–680; b) S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855–5856.
- [13] a) B. E. Fink, P. R. Kym, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4334–4344; b) J. Pernerstorfer, M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 1949–1950; c) S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9609–9614.
- [14] T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364–12365.
- [15] Eine neuere Übersicht zur Anwendung der Olefin-Metathese in der organischen Synthese: R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450.
- [16] I. L. Karle, P. Balam, *Biochemistry* **1990**, *29*, 6747–6756.
- [17] a) I. L. Karle, J. L. Flippin-Anderson, K. Uma, P. Balam, *Biopolymers* **1993**, *33*, 827–837; b) I. L. Karle, J. L. Flippin-Anderson, K. Uma, P. Balam, *Proteins: Struct. Funct. Genet.* **1990**, *7*, 62–73.
- [18] Der Katalysator **1** löst sich und reagiert am besten in CH₂Cl₂, CHCl₃ und C₆H₆.
- [19] Allgemeine Übersichten zu Aib-enthaltenden Peptiden: a) Lit. [16]; b) I. L. Karle, *Biopolymers* **1996**, *40*, 157–180; c) C. Toniolo, E. Benedetti, *Macromolecules* **1991**, *24*, 4004–4009.
- [20] H. Sugano, M. Miyoshi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2352–2353.
- [21] Ausschließlich L-Aminosäuren wurden verwendet: M. Bodansky, *Peptide Chemistry*, Springer, New York, **1988**, S. 55–146, zit. Lit.
- [22] Beide RCM-Reaktionen verliefen gemäß Dünnschichtchromatogramm quantitativ, Ausbeuteverluste traten bei der Aufarbeitung ein. Eine geringere Katalysatormenge (5–10 Mol-%) führte zu geringeren Ausbeuten an makrocyclischem Produkt. Dies wird bei RCM-Makrocyclisierungen häufig beobachtet und auf die in hohen Verdünnungen beschleunigte Zersetzung der katalytisch aktiven Ruthenium-Methyliden-Spezies zurückgeführt. Übersicht zu Makrocyclisierungen durch RCM: Lit. [15].
- [23] Die isomeren Olefine konnten an Kieselgel nicht getrennt werden, die Isomerenverhältnisse wurden aus der Integration geeigneter ¹H-NMR-Signale abgeschätzt.
- [24] Experimentelle Einzelheiten der RCM und der nachfolgenden Hydrierung sowie die vollständigen spektroskopischen Daten der wichtigsten Verbindungen sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [25] M. Goodman, I. Listowsky, Y. Masuda, F. Boardman, *Biopolymers* **1963**, *1*, 33–42. Experimentelle Einzelheiten zu den CD-Spektren finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [26] Für Beispiele für kleine, Aib-enthaltende Peptide mit ähnlichen CD-Elliptizitäten in TFE siehe: a) I. L. Karle, A. Banerjee, S. Bhattacharya, P. Balam, *Biopolymers* **1996**, *38*, 515–526; b) I. L. Karle, J. L. Flippin-Anderson, M. Sukumar, K. Uma, P. Balam, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3952–3956.
- [27] Das Verhältnis $R = [\theta]_{222}/[\theta]_{208}$ wurde für 3_{10} -helicale Peptide zu etwa 0.4 bestimmt, wogegen für überwiegend α -helicale Peptide $R \approx 1$ gilt. Der durchschnittliche Wert für R bei **3**, **4**, **7** und **8** beträgt 0.3: C. Toniolo, A. Polese, F. Formaggio, M. Crisma, J. Kamphuis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2744–2745.
- [28] Anhand dieser Daten allein kann die Möglichkeit einer Änderung der Konformation von α - nach 3_{10} -helical (oder umgekehrt) während des Ringschlusses nicht ausgeschlossen werden: G. Yoder, A. Polese, R. A. G. D. Silva, F. Formaggio, M. Crisma, Q. B. Broxterman, J. Kamphuis, C. Toniolo, T. A. Keiderling, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10278–10285.

- [29] Farblose Kristalle von **8** wurden aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ erhalten; Kristallgröße $0.3 \times 0.5 \times 0.5$ mm, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $Z=4$, $a=19.30(1)$, $b=24.73(2)$, $c=12.134(7)$ Å, $V=5791(6)$ Å³, $\rho_{\text{ber.}}=1.246$ g cm⁻³; $2\theta=1.6\text{--}50.0^\circ$ ($\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, $\lambda=0.7107$ Å, Graphitmonochromator, 2θ - θ -Scan, $T=156$ K); 4698 Reflexe gemessen, davon 2266 unabhängige ausgewertet [$I>3.0\sigma(I)$]; keine Absorptionskorrektur; Direkte Methoden (SHELXTL 86), Verfeinerung nach der Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methode, Wasserstoffatome isotrop verfeinert, alle anderen Atome anisotrop; $R=0.066$, $R_w=0.077$; max. ResteElektronendichte 0.80 e Å⁻³; GOF = 2.28 für 633 Variable. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101810“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [30] Die Bausteine am Ende helicaler Peptide weichen häufig – besonders am C-Terminus – von der Konformation des gesamten Peptides ab: C. Chothia, *Ann. Rev. Biochem.* **1984**, 53, 537–572.
- [31] C. Toniolo, E. Benedetti, *Trends Biochem. Sci.* **1991**, 16, 350–353.
- [32] Die Winkel der $4 \rightarrow 1\text{-N}\cdots\text{O}=\text{C}$ -Wasserstoffbrückenbindungen reichen von 118 bis 131° .
- [33] In α -Helices liegt analoge das $5 \rightarrow 1$ -Wasserstoffbrückenbindungsmuster vor, wobei drei Bausteine überspannt werden.^[30]
- [34] ¹H-NMR-Titrationen in $\text{CDCl}_3/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (5 mm, 25°C) legen nahe, daß **8** in CDCl_3 als 3_{10} -Helix vorliegt. Über die Ergebnisse von 1D- und 2D-¹H-NMR-Untersuchungen mit den Peptiden **3**, **4**, **7** und **8** werden wir an anderer Stelle berichten.
- [35] Alle Achsen der Helix in der Elementarzelle von **8** verlaufen parallel. Die Bildung von Kopf-Schwanz-Wasserstoffbrückenbindungen tritt bei kristallinen, hydrophoben Peptiden häufig auf.^[16]
- [36] Die unterschiedlichen Medien, aus denen **2** und **8** kristallisiert wurden ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ für **8**; $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ für **2**), könnten ebenfalls dazu beigetragen haben, daß deren Struktur sich voneinander unterscheiden.
- [37] a) C. Toniolo, M. Crisma, F. Formaggio, C. Peggion, V. Monaco, C. Goulard, S. Rebuffat, B. Bodo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4952–4958; b) C. Toniolo, C. Peggion, M. Crisma, F. Formaggio, X. Q. Shui, D. S. Eggleston, *Nature Struct. Biol.* **1994**, 12, 908–914; c) E. Benedetti, A. Bavoso, B. Di Blasio, V. Pavone, C. Pedone, C. Toniolo, G. M. Bonora, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1982**, 79, 7951–7954.
- [38] D. M. Lynn, B. Mohr, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1627–1628, zit. Lit.

Festphasensynthese und Kodierung von Katalysatorbibliotheken für Olefinpolymerisationen**

Thomas R. Boussie, Carla Coutard, Howard Turner, Vince Murphy* und Timothy S. Powers*

Obwohl die Verwendung kombinatorischer Methoden in der pharmazeutischen Industrie schnell zum industriellen Standard bei der Entwicklung und Optimierung von auf neuartigen Wirkstoffen basierenden Verbindungen^[1] geworden ist, stecken entsprechende Methoden zur Identifizierung

neuer Materialien und Katalysatoren noch in den Kinderschuhen.^[2] Kürzlich erschienen Berichte über Synthesen und Screening von Bibliotheken mit metallorganischen Katalysatoren, mit denen verschiedene chemische Umsetzungen untersucht worden sind.^[3] Die Verwendung kombinatorischer Methoden zur Entdeckung und Optimierung von Katalysatoren zur Olefinpolymerisation könnte vor allem für die chemische Industrie, die jährlich etwa 46 Millionen Tonnen Polyolefine herstellt,^[4] sehr bedeutend werden.

Obwohl man bei den meisten industriellen Polyolefinsynthesen Träger mit großen Oberflächen zur Immobilisierung der Polymerisationskatalysatoren einsetzt, erstaunt es, daß nur in wenigen Arbeiten die Verwendbarkeit von Polystyrol als Katalysatorträger untersucht wurde.^[5] Fréchet und Mitarbeiter haben kürzlich gezeigt, daß modifizierte, quervernetzte Polystyrole Katalysatoren, die auf Metallocenen der Gruppe IV basieren, effizient aktivieren können.^[6] Gering quervernetztes Polystyrol ist nicht nur ein chemisch verträgliches Trägermaterial als Silica, es bietet dem Katalysator auch eine Umgebung, die stärker den Umgebungen in Lösungen ähnelt, in denen Metallocen-Katalysatoren in homogener Phase aktiv sind. Weiterhin erschienen in den letzten Jahren viele methodische Arbeiten über Festphasensynthesen, so daß eine breite Wissensgrundlage entstanden ist, die Versuche auf dem Gebiet der Olefinpolymerisationskatalyse an fester Phase erleichtern sollte.^[7]

Neueren Berichten zufolge weisen bestimmte Katalysatorsysteme, die auf Komplexen der späten Übergangsmetalle mit Diimin basieren, bei Olefinpolymerisationen Aktivitäten auf, die den Aktivitäten von Systemen ähneln, die mit Metallocenen früher Übergangsmetalle mit einem aktiven Zentrum erhalten wurden.^[8] Jene Systeme haben gegenüber analogen Komplexen mit frühen Übergangsmetallen Vorteile, da sie leicht synthetisierbar sind und mehr funktionelle Gruppen tolerieren.^[9] Wir beschreiben hier erstmals eine kombinatorische Synthese zur Herstellung einer Bibliothek aus 1,2-Diimin(nickel(II)- und -palladium(II)-Komplexen, die an quervernetztes Polystyrol (1 %) gebunden sind und als Katalysatoren zur Olefinpolymerisation verwendet werden. Dazu entwickelten wir eine Synthesemethode, die eine Parallelsynthese sowie das Screening von Katalysatorbibliotheken zur Ethylenpolymerisation ermöglicht, deren Einzelverbindungen räumlich getrennt vorliegen.^[10] Weiterhin entdeckten wir, daß es möglich ist, die Katalysatoren chemisch zu kodieren und sie hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit zu unterscheiden. Nachdem gezeigt werden konnte, daß der sterische Anspruch der Arylringe eine große Rolle bei der mit diesen Katalysatorsystemen erhaltenen Polymerausbeuten und dem Molekulargewicht (M_w) spielt, synthetisierten wir an quervernetztes Polystyrol (1 %) gebundene arylsubstituierte 1,2-Diimin(nickel(II)- und -palladium(II)-Komplexe. Außerdem wollten wir prüfen, inwieweit elektronische Störungen die Katalysatorleistung beeinflussen.

Unsere Synthesen begannen mit der regioselektiven Alkylierung des asymmetrischen 1,2-Diimins **1** mit Brommethylpolystyrol (1.05 Äquiv., Lithiumdiisopropylamid (LDA), 0°C , THF), wobei ein Polystyrol mit dem 1,2-Diiminliganden **2** erhalten wurde (Schema 1).^[11] Um viele unterschiedlich funktionalisierte, arylsubstituierte 1,2-Diimine verwenden zu

[*] V. Murphy, T. S. Powers, T. R. Boussie, C. Coutard, H. Turner
Symyx Technologies
3100 Central Expressway, Santa Clara, CA 95051 (USA)
Fax: (+1) 408-748-0175
E-mail: vmurphy@symyx.com
tpowers@symyx.com

[**] Diese Arbeit wurde von Hoechst Research and Technology gefördert.