

- 1986, 1532–1534; J. M. Brown, P. J. Maddox, *Chirality* **1991**, 3, 345–354; K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 789–790; J. W. Faller, J. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 804–805.
- [5] a) Die Aktivierungsbarriere der axialen Drehung in selektiv deuteriertem BIPHEP beträgt nur (22 ± 1) kcal – ein Hinweis darauf, daß die axiale Rotation bei Raumtemperatur oder darüber stattfindet: O. Desponts, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 47–48, zit. Lit.; b) 6,6'-substituierte Analoga: G. Trabesinger, A. Albinati, N. Feiken, R. W. Kunz, P. S. Pregosin, M. Tschoerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6315–6323, zit. Lit.
- [6] a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675–2676; b) T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10417–10418; c) H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1792–1796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1703–1707.
- [7] a) P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, 255–257; b) S. Pikul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1993**, 71, 22–29.
- [8] 3,5-Dimethylphenyl-BINAP: K. Mashima, Y. Matsumura, K. Kusano, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 609–610.
- [9] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (S)-DM-BINAP/RuCl₂/(S,S)-DPEN: $\delta = 3.02$, 3.16, 4.19; (R)-DM-BINAP/RuCl₂/(S,S)-DPEN: $\delta = 2.62$, 3.86, 4.43. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/(CD_3)_2\text{COD}$, 1/2): (S)-DM-BINAP/RuCl₂/(S,S)-DPEN: $\delta = 2.98$, 3.36, 4.21; (R)-DM-BINAP/RuCl₂/(S,S)-DPEN: $\delta = 2.60$, 3.87, 4.42.
- [10] Zwar wurde der DM-BIPHEP/RuCl₂/DPEN-Komplex mit DM-BINAP in 2-Propanol umgesetzt, doch wurde diese Verbindung $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht nachgewiesen.
- [11] R. L. Chowdhury, J.-E. Bäckvall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1063–1064; K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 297–300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285–288; R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97–102.
- [12] P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2374–2378; W. H. Pirkle, S. D. Beare, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5485–5487.

Super-High-Throughput-Screening chiraler Liganden und Aktivatoren: asymmetrische Aktivierung chiraler Diol-Zink-Katalysatoren durch chirale Stickstoffaktivatoren für die enantioselektive Addition von Diethylzink an Aldehyde**

Kuiling Ding, Akihiro Ishii und Koichi Mikami*

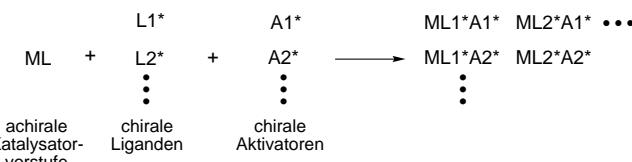
Die Kombinatorische Chemie hat sich als nützliche Strategie bei der Entdeckung und Optimierung von bioaktiven Wirkstoffen, Koordinationskomplexen und Festphasenmaterialien erwiesen.^[1] Von der Split-and-mix- und der Parallel-

[*] Prof. Dr. K. Mikami, Prof. Dr. K. Ding, A. Ishii
Department of Chemical Technology, Faculty of Engineering
Tokyo Institute of Technology
2-12-1 Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152 (Japan)
Fax: (+81) 3-5734-2776
E-mail: kmikami@o.cc.titech.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur unterstützt (Nr. 09238209 und Nr. 10208204). K.D. dankt der UNESCO für ein Forschungsstipendium. Wir danken Naotaka Sawada (Dainippon Seiki Co. Ltd.), Dr. Akito Tanaka (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.) und Kenichi Kudo (JASCO Corp.) für die technische Unterstützung.

matrix-Strategie ist letztere zur Optimierung von Leitstrukturen besser geeignet, und das Screening mit hohem Durchsatz (high throughput screening, HTS) ist für die Abstimmung vieler Modifikationen essentiell.^[2] Allerdings wurden bisher nur wenige Untersuchungen zur Optimierung chiraler Liganden für Metallkomplexe beschrieben.^[3] Es ist zeitraubend, die Enantiomeren Produkte durch HPLC oder Gaschromatographie (GC) an chiralen Säulen zu trennen, um anschließend die Enantioselektivität von Reaktionen zu ermitteln. Durch Anwendung eines auf Circulardichroismus (CD) beruhenden Detektionssystems bei der HPLC an nichtchiralen stationären Phasen können zugleich das CD-Signal $\Delta\epsilon$, die Absorption ϵ sowie das Verhältnis beider Größen $g = \Delta\epsilon/\epsilon$ ermittelt werden. Der Anisotropiefaktor g ist unabhängig von der Konzentration und verhält sich linear zum Enantiomerenüberschuß.^[4] Mit dieser Methode konnte der Enantiomerenüberschuß des gewünschten Produkts innerhalb weniger Minuten ohne Trennung der enantiomeren Produkte bestimmt werden. Somit liefert die kombinierte Anwendung der automatisierten kombinatorischen Chemie (combinatorial chemistry (CC) factory, Dainippon Seiki, DNC) und der HPLC-CD-Technik eine hocheffiziente Screening-Methode, die wir im folgenden als Super-high-throughput-screening (SHTS) bezeichnen und die zum Auffinden des effektivsten Katalysators durch asymmetrische Aktivierung dient.

Durch asymmetrische Aktivierung eines chiralen Katalysators mit einem chiralen Additiv kann die Katalysatoreffizienz und -enantioselektivität erhöht werden.^[5] Der Vorteil dieses Ansatzes gegenüber der Desaktivierungsstrategie^[6] ist, daß der aktivierte Katalysator die Produkte mit höherem Enantiomerenüberschuß liefert als der enantiomerenreine Katalysator allein. Sharpless et al. belegten die Wichtigkeit der Beschleunigung durch chirale Liganden, indem sie aus einer achiralen Katalysatorvorstufe einen asymmetrischen Katalysator durch Austausch des Liganden gegen einen chiralen Liganden herstellten.^[7] Derartig hergestellte chirale Katalysatoren mit chiralen Liganden (L1*, L2*, ...) können mit chiralen Aktivatoren (A1*, A2*, ...) zu katalytisch hochaktiven, enantioselektiven chiralen Katalysatoren weiterentwickelt werden (Schema 1).

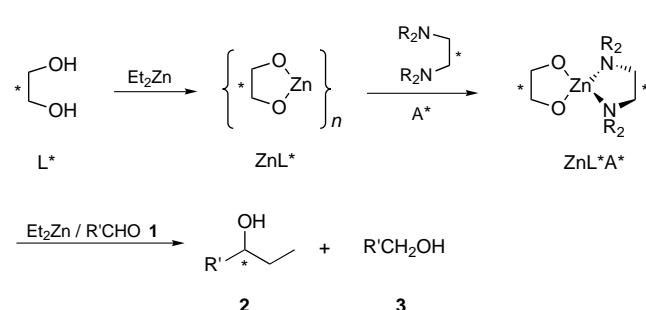


Schema 1. Allgemeines Prinzip zur Herstellung eines Katalysatorsystems durch asymmetrische Aktivierung.

Wir berichten hier über das SHTS von parallel in Lösung erhaltenen Bibliotheken chiraler Liganden und Aktivatoren für Diol-Zink-Katalysatoren für die Addition von Diethylzink an Aldehyde, wobei ein Automat zur kombinatorischen Synthese (CC factory) und die HPLC-CD-Technik verwendet wurden. Die enantioselektive Addition von Diorganozinkreaktanten an Aldehyde ist eine der wichtigsten asymmetrischen Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Bindungen.^[8] Seitdem Oguni und Omi erstmals darüber berichteten,^[9] wurden

zahlreiche chirale Liganden, z. B. β -Aminoalkohole, in dieser Reaktion eingesetzt.^[10–12] Allerdings wurde die Aufmerksamkeit nur wenig auf C_2 -symmetrische chirale Diole gerichtet, möglicherweise weil sie eine niedrigere katalytische Aktivität und Enantioselektivität in der Reaktion aufweisen.^[13] Kürzlich erst wurde festgestellt, daß einige Derivate von 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL) effiziente Liganden sind,^[14] während sich BINOL in der Reaktion inert verhält.

Vermutlich ist der aktive Katalysator bei der Addition von Diethylzink an Aldehyde ein monomeres Zinkalkoxid; die Spaltung der höheren Aggregate könnte zur Aktivierung des gesamten Katalysatorsystems führen.^[15] Wie in Schema 2

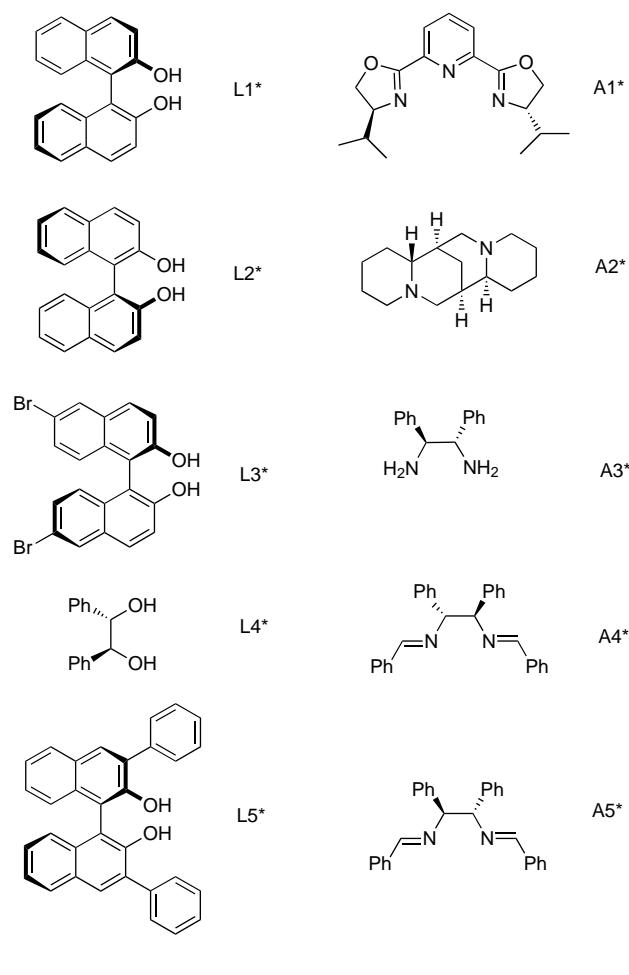


Schema 2. Asymmetrische Aktivierung von Diol-Zink-Katalysatoren durch N-Liganden.

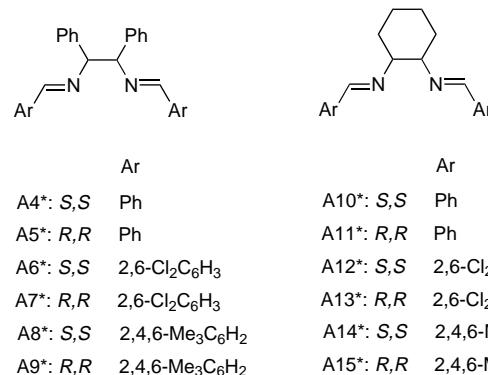
gezeigt, wird durch Addition eines chiralen N-Liganden das Diol-Zink-Katalysatorsystem hocheffizient aktiviert, da der Ligand das Zinkkation stark koordiniert. Auf diese Weise sollte – analog zur Bildung eines chiralen Salen-Zink-Komplexes (Salen = *N,N*'-Bis(salicylidien)ethylendiamin-Dianion)^[16] – ein monomerer Zinkkomplex entstehen. Darüber hinaus sollte die bimolekulare Kombination chiraler Aktivatoren mit Diol-Zink-Komplexen eine bequemere Methode sein als die unimolekulare Kombination. So untersuchten wir zunächst die primäre kombinatorische Bibliothek der chiralen Liganden L1*–L5* und der chiralen Aktivatoren A1*–A5*, um anschließend die Leitstruktur für die nächste Generation chiraler Liganden und Aktivatoren zu optimieren.

Die Reaktionen wurden wie unter *Experimentelles* beschrieben durchgeführt. Gemäß Abbildung 1 stellten wir unter den Versuchsbedingungen einen Aktivierungseffekt in Form einer erhöhten Katalysatoreffizienz fest (Abbildungen 1a und b). Die Enantioselektivität der Reaktion wird auch durch den kombinierten Einsatz von Diolliganden und stickstoffhaltigen Aktivatoren erhöht (Abbildung 1c). So fördern L1* und A4* die Reaktion, wobei (*S*)-1-Phenylpropanol mit 8.2% ee (54% Ausbeute) bzw. 1.1% ee (64% Ausbeute) gebildet wird. Durch gemeinsamen Einsatz von L1* und A4* wird das Produkt quantitativ mit 37.4% ee (*S*) erhalten. Durch Einführen sperriger Phenylgruppen an der 3- und der 3'-Position wird die Aggregation des BINOL/Zn-Komplexes weiter behindert und die Enantioselektivität erhöht; die besten Kombinationen L5*/A4* und L5*/A5* liefern (*S*)-1-Phenylpropanol quantitativ mit bis zu 65% ee.

Basierend auf den Ergebnissen der primären kombinatorischen Bibliothek stellten wir eine neue Bibliothek bestehend aus 12 Diiminen (Aktivatoren; A4*–A15*) her, indem



wir enantiomerenreines 1,2-Diphenylethylendiamin oder 1,2-Diaminocyclohexan mit einem aromatischen Aldehyd (jeweils 2 Äquiv.) kondensierten. Gemäß Abbildung 2 aktivieren alle Bibliotheksverbindungen den Zn(L5*)-Komplex



deutlich und liefern 1-Phenylpropanol in höheren Ausbeuten und mit höheren Enantioselektivitäten als jene Komplexe, die nur durch Verwendung der Liganden allein erhalten wurden. Die Reaktion war im Fall von L5*/A9* innerhalb von Minuten beendet. Die Chiralität der stickstoffhaltigen Aktivatoren hat nur einen geringen Einfluß auf die Konfiguration des Produkts, kann aber die Enantioselektivität beeinflussen,

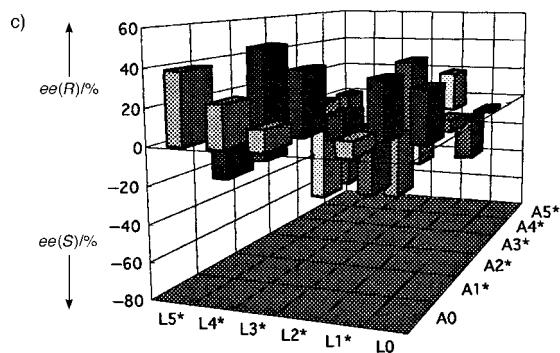
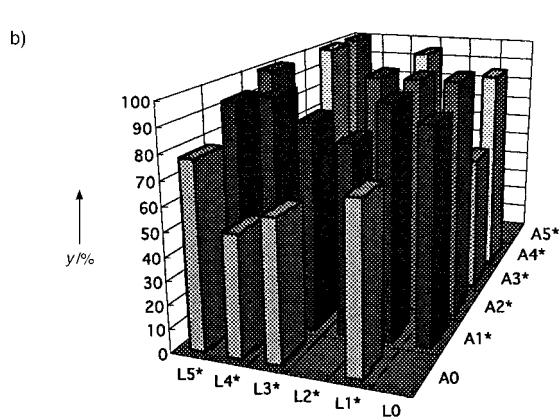
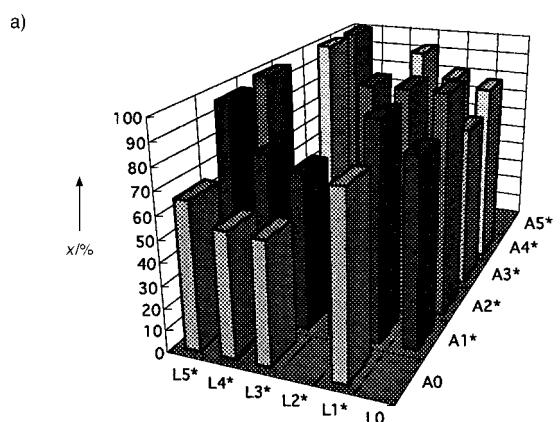


Abbildung 1. Zufalls-Screening der chiralen Liganden L0–L5* und Aktivatoren A0–A5* für die Hydrierung von Aldehyden **1** zu den Alkoholen **2** und **3**. a) Umsatz x von **1**; b) Selektivität y der Bildung von **2** gegenüber der von **3**; c) Enantiomerenüberschuß von **2**.

insbesondere bei der Kombination von L5* mit A8*, A9*, A12* oder A13*. Demzufolge wird die absolute Konfiguration des Produkts primär über die des Diols bestimmt; dies ist in Einklang mit der empirischen Regel von Noyori.^[8a] Da die sterische Hinderung der chiralen Aktivatoren für die Reaktion wesentlich ist, liefert der Aktivator A9* die besten Ergebnisse (100% Ausbeute, 90% ee).

Die Reaktion, die durch die beste Kombination L5*/A9* katalysiert wurde, konnte durch Senken der Reaktionstemperatur auf -78°C weiter optimiert werden: So wurde (S)-1-

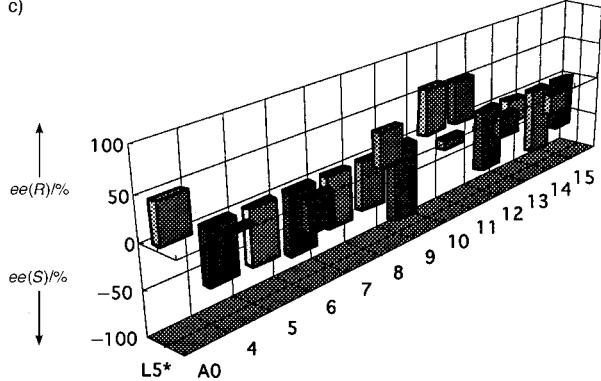
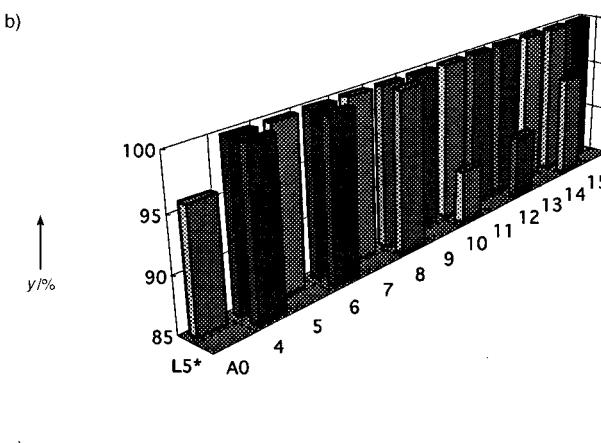
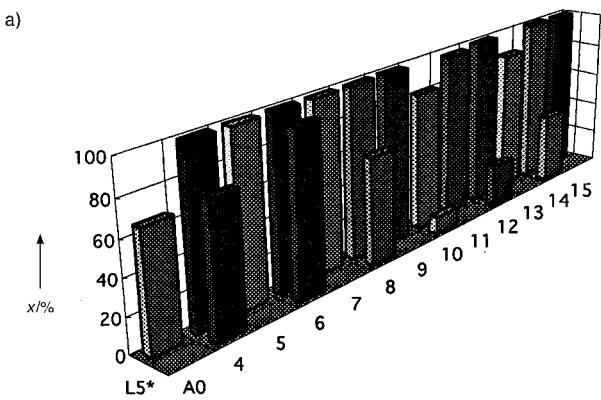


Abbildung 2. Screening der Bibliothek der zweiten Generation: Die chiralen Aktivatoren A0–A15* wurden mit dem chiralen Liganden L5* für die Hydrierung der Aldehyde **1** zu den Alkoholen **2** und **3** kombiniert. a) Umsatz x von **1**; b) Selektivität y der Bildung von **2** gegenüber der von **3**; c) Enantiomerenüberschuß von **2**.

Phenylpropanol mit 99% ee quantitativ gebildet (Tabelle 1). Selbst mit 2 Mol-% L5*/A9* wurde (S)-1-Phenylpropanol mit 97% ee in 100% Ausbeute erhalten. Die Kombination aus L5* und A9* erwies sich unter den optimierteren Bedingungen bei der Addition von Diethylzink an verschiedene Aldehyde hocheffizient (Tabelle 1).

Wir haben eine neue Strategie für das Super-high-throughput-screening chiraler Liganden und Aktivatoren unter Verwendung eines Automaten zur kombinatorischen Synthese und der HPLC-CD-Technik entwickelt. Das SHTS wird in Kombination mit unserem Konzept der asymmetrischen

Tabelle 1. Asymmetrische Addition von Et₂Zn an Aldehyde in Gegenwart von L5*/A9* unter Bildung der Alkohole **2**.

Nr.	R	Ausb. (2) ^[a] [%]	ee(2) ^[b] [%]	Konfig. ^[c]
1	Phenyl	100	99.0	S
2	Phenyl ^[d]	100	97.0	S
3	p-Methoxyphenyl	100	98.5	n.e.
4	m-Methoxyphenyl ^[e]	100	96.4	n.e.
5	p-Chlorophenyl	99	98.5	S
6	p-tert-Butylphenyl	100	99.0	n.e.
7	β-Naphthyl	100	93.8	S
8	α-Naphthyl	93	91.5	S

[a] Ausbeute an isoliertem **2** bezogen auf den umgesetzten Aldehyd.

[b] Ermittelt durch HPLC an einer Daicel-OD-H-Säule, wenn nicht anders angegeben. [c] Zugeordnet durch Vergleich der chiroptischen Werte mit publizierten Werten. n.e. = nicht ermittelt. [d] 2 Mol-% L5*/A9* wurden eingesetzt. [e] Ermittelt durch HPLC an einer Chiracel-OB-H-Säule.

Aktivierung eine sehr erfolgreiche Methode zum Auffinden des besten aktivierten Katalysators werden.^[17]

Experimentelles

Allgemeines Vorgehen beim SHTS: Alle Reaktionen wurden unter Stickstoff durchgeführt. Die chiralen Liganden L* (0.01 mmol) oder Aktivatoren A* (0.01 mmol) oder beide (jeweils 0.01 mmol) wurden in 1-mL-Polypropylen-Röhrchen eingewogen. CH₂Cl₂ (100 μL) und Et₂Zn (200 μL, 1 M in Hexan) wurden mit Mikropipetten zugefügt. Nach 30 min bei 0°C im CC-Automaten gab man Benzaldehyd (11 μL, 0.1 mmol) hinzu. Anschließend wurde 20 h bei 0°C geschüttelt, die Röhrchen wurden geöffnet und im CC-Automaten programmgemäß mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Produktgemisch wurde dann an einer CrestPak-C18S-Säule (4.6 × 150 mm) mit CH₃CN/H₂O (1/1) als Eluent getrennt (JASCO-CD-995-Instrument mit Autosampler). Die Retentionszeit für 1-Phenylpropanol beträgt 3.0 min. Anhand des Anisotropiefaktors *g*, der für 1-Phenylpropanol mit bekannten Enantiomerenüberschüssen bei 275 nm ermittelt wurde, konnten die Enantiomerenüberschüsse der Produkte leicht errechnet werden.

Optimierte Verfahren: Bei Raumtemperatur und unter Argon wurden L5* (44 mg, 0.1 mmol), A9* (47 mg, 0.1 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL) und Diethylzink (2 mL einer 1 M Lösung in Hexan, 2 mmol) in einen getrockneten Kolben gegeben. Der Kolben wurde auf -78°C gekühlt und Benzaldehyd (106 mg, 1 mmol) tropfenweise mit einer Mikrospritze zugefügt. Nachdem das Reaktionsgemisch 4 h bei -78°C und anschließend 1 h bei -20°C gerührt worden war, wurde Wasser (2 mL) hinzugefügt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand ¹H-NMR-spektroskopisch analysiert, um die Umsetzung von Benzaldehyd sowie das Produktverhältnis zu ermitteln. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Silicagel mit EtOAc/Hexan (1/5) als Eluent gereinigt: Reines 1-Phenylpropanol wurde quantitativ als farblose Flüssigkeit mit 99% ee erhalten; HPLC: Daicel-OD-H-Säule, Eluent Hexan/2-Propanol (99/1), Fließgeschwindigkeit 0.8 mL min⁻¹, UV-Detektion bei λ = 254 nm; Retentionszeiten: 22.9 min (R-Enantiomer), 26.0 min (S-Enantiomer).

Eingegangen am 25. August 1998 [Z 12329]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 497–501

Stichwörter: Asymmetrische Aktivierung • Asymmetrische Katalyse • Binaphthol • Kombinatorische Chemie • Zink

[1] Wichtige Publikationen zur kombinatorischen Chemie: a) *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*(3); b) *Chem. Eng. News* **1996**, *74*(4); Übersichtsartikel: c) F. Balkenhol, C. B. Hunnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew.*

Chem. **1996**, *108*, 2437–2476; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; d) C. Gennari, H. P. Nestler, U. Piarulli, B. Salom, *Liebigs Ann.* **1997**, 637–647; e) *Combinatorial Chemistry: Synthesis and Application* (Hrsg.: S. R. Wilson, A. W. Czarink), Wiley, New York, 1997.

- [2] *High Throughput Screening* (Hrsg.: J. P. Devlin), Marcel Dekker, New York, 1997.
- [3] Beispiele: a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902; b) K. Burgess, H.-J. Lim, A. M. Porte, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 192–194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 220–222; c) 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*, 1667–1671; d) G. Liu, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7712–7713.
- [4] Zur Anwendung eines CD-Detektionssystems zur Ermittlung der Enantiomerenreinheit durch HPLC an nichtchiralen stationären Phasen siehe: a) C. Bertucci, P. Salvadori, L. F. L. Guimaraes, *J. Chromatogr. A* **1994**, *666*, 535–539; b) P. Salvadori, C. Bertucci, C. Rosini, *Chirality* **1991**, *3*, 376–385; c) A. F. Drake, J. M. Gould, S. F. Mason, *J. Chromatogr.* **1980**, *202*, 239–245.
- [5] a) K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature* **1997**, *385*, 613–615; b) S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2571–2574; c) S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 815–816; d) S. Matsukawa, K. Mikami, *Enantiomer* **1996**, *1*, 69–73; e) T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086–1087; f) S. Casolari, P. G. Cozzi, P. Orioli, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.* **1997**, 2123–2123; g) C. M. Yu, H. S. Choi, W. H. Jung, H. J. Kim, J. Shin, *Chem. Commun.* **1997**, 761–762; h) C. M. Yu, S. K. Yoon, W. H. Joon, H. S. Choi, K. Baek, *Chem. Commun.* **1997**, 763–764.
- [6] a) K. Maruoka, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 789–790; b) J. W. Faller, D. W. Sams, X. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 804–805; c) J. W. Faller, D. W. Sams, X. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217–1218; d) J. W. Faller, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7359–7362; e) R. Sablong, J. A. Osborn, J. W. Faller, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *527*, 65–70; f) N. W. Alcock, J. M. Brown, P. J. Maddox, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1532–1534; g) J. M. Brown, P. J. Maddox, *Chirality* **1991**, *3*, 345–354; h) J. W. Faller, M. R. Mazzieri, J. T. Nguyen, J. Parr, M. Tokunaga, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1463–1469.
- [7] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [8] Allgemeine Übersichten: a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, 1993; c) *Advances in Catalytic Processes, Vol. 1* (Hrsg.: M. P. Doyle), JAI Press, Greenwich, USA, 1995; d) H. B. Kagan, *Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 8*, Pergamon, Oxford, 1992; e) *Handbook of Enantioselective Catalysis* (Hrsg.: H. Brunner, W. Zettlmeier), VCH, New York, 1993; Übersichtsartikel: f) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69; g) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–885; h) stereoselektive Synthesen: R. M. Devant, H. E. Radunz, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1995–, Vol. E21b, **1996**, S. 1314–1334.
- [9] N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823–2824.
- [10] Für Beispiele mit Titan-Komplexen als Katalysatoren siehe: a) D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363–4384; b) D. Seebach, L. Behrendt, D. Felix, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 100–101; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99–101; c) J. Qiu, C. Guo, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2665–2668; d) F. Y. Zhang, C. W. Yip, R. Cao, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 585–589; e) F. Y. Zhang, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3651–3655; f) T. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691–5700; g) M. Mori, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6233–6236; h) W. Brieden, R. Ostwald, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 629–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 582–584; i) S. Pritchett, D. H. Woodmansee, P. Gantzel, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6423–6424.
- [11] Für asymmetrische Autokatalyse siehe: a) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767–768; b) T. Shibata, H.

- Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 471–474; c) S. J. Li, Y. Z. Jiang, A. Q. Mi, G. S. Yang, *J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1* **1993**, 885–886; d) K. Soai, T. Shibata, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, 55(11), 72–83.
- [12] Planar-chirale Heterocyclen als Liganden: a) P. I. Dosa, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444–445; β -Aminothiole als Liganden: b) J. Kang, J. W. Lee, J. I. Kim, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2009–2010; c) Y. Arai, N. Nagata, Y. Masaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2243–2245; d) E. Rijnberg, N. J. Hovestad, A. W. Kleij, J. T. B. H. Jastrzebski, J. Boersma, M. D. Janssen, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1997**, *16*, 2847–2857; β -Aminothiocarboxylat als Ligand: e) M.-J. Jin, S.-J. Ahn, K.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8767–8770; Piperazine als chirale Liganden: f) S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2717–2272; g) T. Shono, N. Kise, E. Shirakawa, H. Matsumoto, E. Okazaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3063–3067; Oxazaborolidine als Liganden: h) N. N. Joshi, M. Srebnik, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5551–5554.
- [13] a) C. Rosini, L. Franzini, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 587–588; b) K. R. K. Prasad, N. N. Joshi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1957–1960.
- [14] a) H. Kitajima, K. Ito, Y. Aoki, T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207–217; b) Q. S. Hu, W. S. Huang, D. Vitharana, X. F. Zhang, L. Pu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12454–12464; c) W. S. Huang, Q. S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1364–1365; d) Q. S. Hu, W. S. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2798–2799.
- [15] a) C. Bolm, J. Muller, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4355–4362. [Zn(acac)₂] (acac = Acetylacetone) hat z.B. eine trimere Struktur, während der Tri(3-phenylpyrazol-1-yl)borat-Komplex von Zink monomer vorliegt: b) M. J. Bennett, F. A. Cotton, R. Eiss, R. C. Elder, *Nature* **1967**, *213*, 174; c) A. Kremer-Aach, W. Klaui, R. Bell, A. Strerath, H. Wunderlich, D. Mootz, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1552–1563. Kürzlich berichteten Denmark et al. über die Deaggregation eines Sulfonamid-Zink-Komplexes mit N-Liganden: d) S. E. Denmark, S. P. O'Connor, S. R. Wilson, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1162–1165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1149–1151.
- [16] P. G. Cozzi, A. Papa, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4613–4616.
- [17] Kürzlich wurde die IR-Thermographie zur qualitativen Analyse von katalytischen (asymmetrischen) Prozessen verwendet: bei der homogenen Katalyse: M. T. Reetz, M. H. Becker, K. M. Kuhling, A. Holzwarth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2792–2795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2647–2650 (wir danken Prof. Dr. Manfred T. Reetz für eine Vorabmitteilung); bei der heterogenen Katalyse: G. Georgiades, V. A. Self, P. A. Sermon, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1050–1052; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *87*, 1042–1043; b) F. C. Moates, M. Soman, J. Annamalai, J. T. Richardson, D. Luss, R. C. Willson, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, *35*, 4801–4803; c) D. E. Bergbreiter, *Chemtract: Org. Chem.* **1997**, *10*, 683–686; d) S. J. Tayler, J. P. Morken, *Science* **1998**, *280*, 267–270, zit. Lit. Die IR-Thermographie könnte in naher Zukunft auch zur quantitativen Analyse katalytischer asymmetrischer Prozesse angewendet werden.

Imitation der Selektivität von Kaliumkanälen mit synthetischen, über Liganden miteinander verbundenen „ π -Gleitschienen“^{**}

Maureen M. Tedesco, Bereket Ghebremariam, Naomi Sakai und Stefan Matile*

Vor fast 50 Jahren haben Hodgkin und Huxley bewiesen, daß der Ursprung von Nervensignalen im selektiven Fluß von Na^{+} - und K^{+} -Ionen durch die Zellmembran liegt. Seither ist der Mechanismus der Ionenselektivität, besonders der für K^{+} -Kanäle, eine faszinierende und zentrale Frage der Biowissenschaften geblieben.^[1–3] Die klassische Auffassung von Amid-Sauerstoffatomen als selektiven Bindungsstellen für K^{+} -Ionen wird gestützt durch Kristallstrukturanalysen und ortspezifische Mutagenese-Studien von K^{+} -Kanalproteinen, bei denen an bindungsrelevanten Stellen einzelne Aminosäuren ausgetauscht wurden.^[1] Neuerdings wird auch einem kontroversen Modell große Aufmerksamkeit gewidmet, das die Wechselwirkung der Kationen mit den π -Elektronen der zahlreichen aromatischen Aminosäurereste im Porenbereich der K^{+} -Kanäle berücksichtigt.^[2] Modellrechnungen an Benzol-Kation-Benzol-Komplexen in Wasser mit festen und besonders mit flexiblen Abständen zwischen den Benzolringen stützen dieses Modell in durchaus überzeugender Weise.^[4] Daraufhin wurden geeignete synthetische Modelle entworfen.^[5–7] Die damit durchgeführten Experimente bestätigten, wie bereits erwartet,^[4] daß feste Aren-Aren-Abstände nur begrenzt von Nutzen sind. Dies war auch ein zusätzlicher Anreiz dafür, die Bedeutung flexibler, ringförmig angeordneter Arengruppen für die K^{+} -Selektivität zu erforschen. Wir beschreiben hier das erste synthetische Modell eines ligandengesteuerten^[8] K^{+} -Kanals mit flexiblen Aren-Aren-Abständen.

Das Modell **1** für den Rezeptor an der Zelloberfläche besteht aus einer Liganden-Bindungsstelle, einem Spacer und einer membran durchdringenden, starren, stabförmigen „ π -Gleitschiene“ (Abbildung 1).^[9] Als Liganden-Bindungsstelle an der Außenseite wurde die Iminodiacetat(IDA)-Gruppe gewählt, da bekannterweise eine durch Cu^{2+} vermittelte mehrfache Bindung von IDA an Polyhistidin (pHis) die Aggregation von IDA-Lipid-Konjugaten in Lipid-Doppelschichten induziert.^[10] IDA wurde über einen hydrophilen Spacer an das eine Ende eines Septi(*p*-phenylens) gebunden. Diese starre, stabförmige Verbindung könnte als eine Anordnung von in Reihe geschalteten Bindungsstellen (π -Gleitschiene) für Kationen dienen.^[11–13]

Entsprechend früheren Untersuchungen an anderen Oligo(*p*-phenylenen)^[11, 13] wurde mit spinmarkierten Lipiden

[*] Prof. S. Matile, M. M. Tedesco, B. Ghebremariam, N. Sakai
Department of Chemistry, Georgetown University
Washington, DC 20057-1227 (USA)
Fax: (+1) 202-687-6209
E-mail: matiles@gusun.georgetown.edu

[**] Diese Arbeit wurde gefördert von den NIH (GM56147), von den Stiftern des Petroleum Research Fund, der von der American Chemical Society verwaltet wird, von der Research Corporation (Research Innovation Award), vom Suntory Institute for Bioorganic Research (SUNBOR Grant) und von der Georgetown University. B.G. ist ein Fulbright-Stipendiat.