

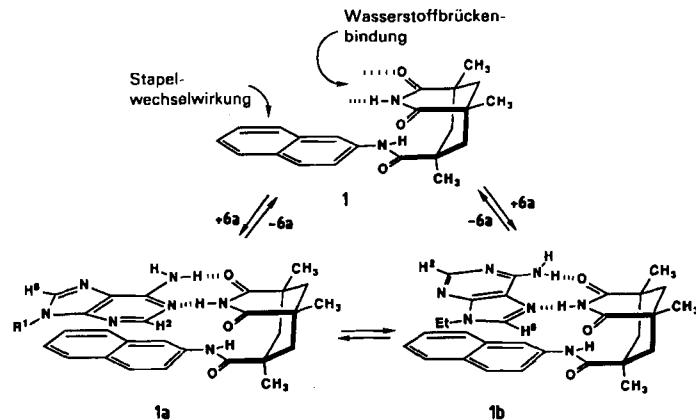
- [2] Übersicht über 1,5-Elektrocyclisierungen: R. Huisgen, *Angew. Chem.* 92 (1980) 979; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 947.
- [3] E. Müller, H. Kessler, H. Fricke, H. Suhr, *Tetrahedron Lett.* 1963, 1047.
- [4] S. R. Tanny, J. Grossmann, F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 6495.
- [5] J. Wolfhugel, A. Maujean, J. Chuche, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1635.
- [6] Übersicht: G. Hesse, R. Hagel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 996.
- [7] Tris-[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-(-)-camphorato]-europium; H. L. Goering, J. N. Eikenberry, G. Koerner, S. Lattimer, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1493.
- [8] Die katalytische Hydrierung (Pd-C, Isooctan) von (+)-1a ( $ee = 34\%$ ) ergibt optisch aktives 2- und 3-Methyltetrahydrofuran sowie Tetrahydropyran im Verhältnis 12:54:34. Die von Herrn Prof. Dr. V. Schurig und Frau D. Wissuwa dankenswerterweise durchgeföhrten Analysen der Hydrierungsprodukte an einer chiralen GC-Säule zeigen, daß (*S*)-2-Methyltetrahydrofuran ( $ee = 32\%$ ) entstanden ist. Damit läßt sich dem Enantiomer (+)-1a die (1*S*,5*S*)-Konfiguration zuordnen; vgl. W. Kirmse, P. V. Chiem, V. Schurig, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 197.
- [9]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von *exo*-[6-CH<sub>3</sub>]1c:  $\delta = 0.42$  (m; 6-H), 1.09 (d; CH<sub>3</sub>), 2.16 (m,  $J(1,5) = 7.5$ ,  $J(5,6) = 3.0$  Hz; 5-H), 2.58 (m,  $J(1,6) = 3.3$  Hz; 1-H), 5.75 (dd,  $J(4,5) = 3.0$  Hz; 4-H), 5.90 (dd,  $J(1,3) = 1.6$ ,  $J(3,4) = 5.8$  Hz; 3-H); von *endo*-[6-CH<sub>3</sub>]1c:  $\delta = 0.79$  (d; CH<sub>3</sub>), 0.90 (m; 6-H), 2.58 (m,  $J(5,6) = 7.4$  Hz; 5-H), 3.00 (td,  $J(1,5) = J(1,6) = 7.4$ ,  $J(1,3) = 1.8$  Hz; 1-H), 5.50 (dd,  $J(3,4) = 5.8$ ,  $J(4,5) = 3.0$  Hz; 4-H), 6.02 (m; 3-H).
- [10] Damit wird ausgeschlossen, daß mit der hier beobachteten Epimerisierung sigmatrope 1,3- oder 1,4-Verschiebungen von C-6 konkurrieren, die zu einem Austausch von 1-H und 3-H sowie von 4-H und 5-H führen sollten.
- [11] H. Günther: *NMR-Spektroskopie*, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1985, S. 229.
- [12] Der geringe Unterschied in der Racemisierungs- und Epimerisierungsbarriere dürfte auf den Effekt der Methylgruppe an C-6 zurückzuführen sein.
- [13] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81 (1969) 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 781.
- [14] Für 2 lassen sich noch weitere Grenzstrukturen formulieren. Nach quantenmechanischen Berechnungen [1b] ist an der Struktur des unsubstituierten Carbonylylids zu mehr als 50% eine Diradikal-Struktur beteiligt.
- [15] Die besondere Stabilität von Schwefelyliden wird in der Regel auf eine dr-pr-Wechselwirkung zurückgeführt (beispielsweise J. March: *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley, New York 1985, S. 36); siehe auch W. Kutzelnigg, *Angew. Chem.* 96 (1984) 262; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 272.
- [16] Bei der Thermolyse von 1a erhielten wir im wesentlichen dieselben Produkte, wie sie bei der Thermolyse von 3,4-Epoxyoctocyclopenten entstehen: P. Schiess, P. Radimerski, *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 2583, zit. Lit.
- [17] 1c und [6-CH<sub>3</sub>]1c wurden im Strömungssystem (550°C, 1 Torr bzw. 500°C, 0.1 Torr) thermolysiert. Produktverhältnisse: 1c: 4a: unidentifizierte Produkte = 6 : 84 : 10; [6-CH<sub>3</sub>]1c: [2-CH<sub>3</sub>]4c : [3-CH<sub>3</sub>]4c : unidentifizierte Produkte = 33 : 51 : 12 : 4. Die spektroskopischen Daten der 2H-Thiopyran-Derivate 4c, [2-CH<sub>3</sub>]4c und [3-CH<sub>3</sub>]4c stimmen mit den Literaturwerten (D. Schuijil-Laros, P. J. W. Schuijil, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 91 (1972) 785) überein.
- [18] Herrn Prof. Dr. W. R. Roth und Dr. R. Schmidt, Bochum, danken wir für die Durchführung der Stoßrohr-Experimente.

## Molekulare Erkennung: Einfluß von Stapelwechselwirkungen auf das Verhältnis von Watson-Crick- zu Hoogsteen-Basenpaarung in einem Modell des Adenin-Rezeptors\*\*

Von Julius Rebek, Jr.\*, Kevin Williams, Kevin Parris, Pablo Ballester und Kyu-Sung Jeong

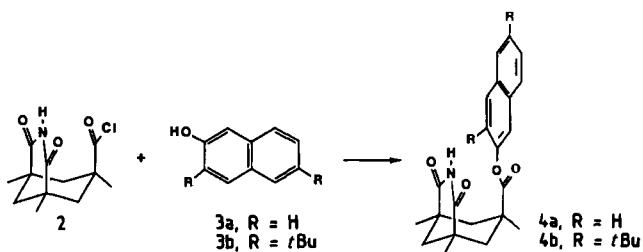
Wasserstoffbrücken einerseits und Stapelwechselwirkungen zwischen den aromatischen Basen andererseits sind die wesentlichen stabilisierenden Kräfte in doppelsträngigen Nucleinsäuren. Wir haben kürzlich gezeigt<sup>[1]</sup>, wie man mit Modellsystemen die jeweiligen Anteile der

beiden Wechselwirkungstypen bestimmen kann. Unsere Modellsysteme, z. B. 1, bestehen aus einem Imid- und einem Arenteil, die zusammen eine für Adeninderivate komplementäre Mikroumgebung bilden (Schema 1). Bei der Wasserstoffbrückenbindung besteht eine Konkurrenz zwischen Watson-Crick- und Hoogsteen-Basenpaarung<sup>[2]</sup>, so daß sich aus 1 und 9-Ethyladenin 6a die Assoziate 1a und 1b bilden können; obendrein können auch gegabelte Wasserstoffbrücken an den Wechselwirkungen beteiligt sein. Wir berichten hier über die Möglichkeit, das Modellsystem im Detail zu variieren („Molekül-Engineering“) und so die Basenpaarung zu beeinflussen.



Schema 1.

Die Umsetzung des Imidsäurechlorids 2 mit  $\beta$ -Naphthol 3a und dem Di-*tert*-butyl- $\beta$ -naphthol 3b<sup>[3]</sup> führte in hoher Ausbeute (>85%) zu den Estern 4a bzw. 4b (Schema 2).



Schema 2. Reaktionsbedingungen:  $\text{NaH}$ ,  $\text{THF}$ , 25°C, 2 h.

Nach Röntgenstrukturanalysen<sup>[4]</sup> stehen Imid- und Naphthalin-Teil nahezu senkrecht zueinander (Abb. 1; Diederwinkel 70° bei 4a und 80° bei 4b). Die Moleküle sind im Kristall von 4a so angeordnet, daß die Naphthalin-Teile Stapel bilden; bei 4b wird diese Form der Assoziation durch die sperrigen *t*Bu-Gruppen verhindert.

Assoziationskonstanten für die Bindung von 9-Ethyladenin 6a an 4a und 4b wurden – wie bei der Untersuchung der Bindung von 6 an die Amide 1 und 5<sup>[1]</sup> – durch NMR-Titration in  $\text{CDCl}_3$  ermittelt. Daneben untersuchten wir auch die Bindung des *N*-Methyladenins 6b an 4. Aufgrund sterischer Effekte ( $\text{CH}_3 \cdots \text{N}^+$ -Wechselwirkung) ist das Konformer 6b energieärmer als 6b<sup>[5]</sup>, was die Hoogsteen-Basenpaarung begünstigen sollte<sup>[6]</sup>.

Bei der NMR-Studie wurde in die Imid-NH-Resonanz des Rezeptormoleküls eingestrahlt und der Nuclear-Overhauser-Enhancement(NOE)-Effekt bezüglich  $\text{H}^2$  und  $\text{H}^8$  der Adeninmoleküle gemessen<sup>[7]</sup>; aus den NOE-Werten wurde das Verhältnis von Hoogsteen- zu Watson-Crick-Basenpaarung bestimmt (siehe Tabelle 1). Lediglich wenn

[\*] Prof. J. Rebek, Jr., Dr. K. Williams, Dr. K. Parris, Dr. P. Ballester, Dr. K.-S. Jeong  
Department of Chemistry, University of Pittsburgh  
Pittsburgh, PA 15260 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (USA) gefördert.

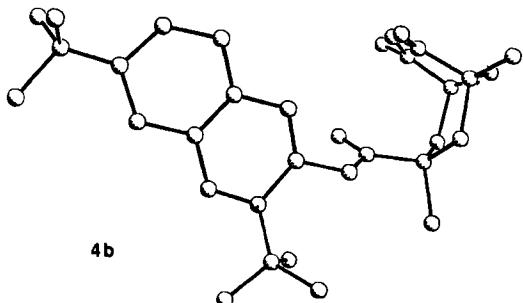
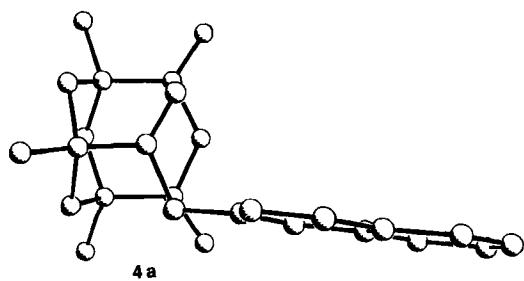
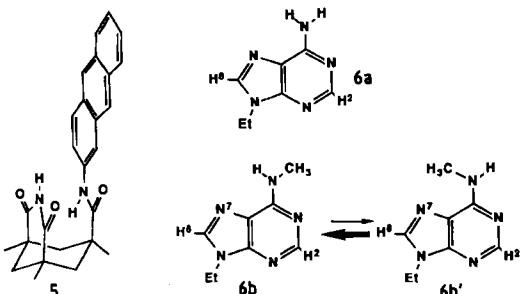


Abb. 1. Strukturen von **4a** und **4b** im Kristall [4].

der Rezeptor einen Anthracenrest enthält (**5**), überwiegt mit **6a** die Watson-Crick-Basenpaarung (Tabelle 1, Nr. 7). Das analoge Naphthylamid **1** und der Ester **4a** binden **6a** nach Watson-Crick- und Hoogsteen-Art zu etwa gleichen

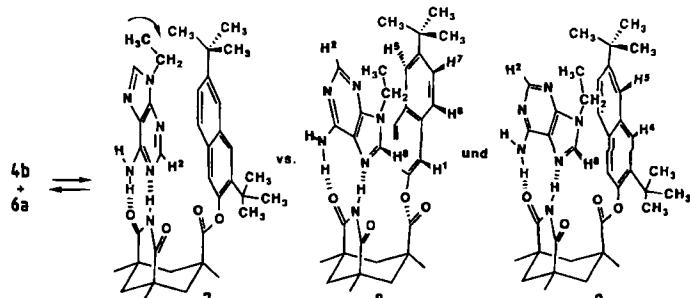


Teilen (Nr. 1 und 3). Das *N*-Methyladenin **6b** wird von **1** und **4a** nur halb so gut gebunden wie **6a**, wobei insbesondere der Anteil der Watson-Crick-Basenpaarung stark reduziert ist (Nr. 2 und 4); dies ergibt sich aus der viel größeren Abschwächung der NOE-Werte für  $H^2$  als für  $H^8$ . Auch beim Anthracenderivat **5** ist die Bindung von **6b** gegenüber der von **6a** stark geschwächt, weil der Watson-Crick-Anteil drastisch reduziert ist.

Tabelle 1. Assoziationskonstanten der Bindung von **6a** und **6b** an die Modellrezeptoren **1**, **4a**, **b** und **5** und NOE-Werte (siehe Text) sowie daraus abgeleitete Verhältnisse von Hoogsteen- zu Watson-Crick-Basenpaarung.

Nr.	Rezeptor	$K_a$ [ $L \cdot mol^{-1}$ ] <b>6a</b>	$K_a$ [ $L \cdot mol^{-1}$ ] <b>6b</b>	NOE-Werte [%] $H^8 : H^2$	Hoogsteen: Watson-Crick
1	<b>1</b>	220	—	5.3 : 4.2	55 : 45
2	<b>1</b>	—	115	1.7 : 0.3	85 : 15
3	<b>4a</b>	90	—	2.1 : 1.9	55 : 45
4	<b>4a</b>	—	45	3.3 : 0.6	85 : 15
5	<b>4b</b>	123	—	2.9 : 1.8	70 : 30
6	<b>4b</b>	—	88	3.4 : <0.5	>85 : <15
7	<b>5</b>	440	—	5.1 : 8.5	35 : 65
8	<b>5</b>	—	142	3.7 : 1.1	75 : 25

Das Di-*tert*-butyl-Derivat **4b** ist ein Beispiel für die Beeinflussung der Basenpaarung durch sterische Effekte „entfernter“ Substituenten. CPK-Molekülmodelle deuten darauf hin, daß Wechselwirkungen zwischen der Ethylgruppe des Adeninderivats **6a** und der *tert*-Butylgruppe an C-6 von **4b** ein Stapeln unter Watson-Crick-Basenpaarung verhindern, nicht jedoch unter Hoogsteen-Basenpaarung (Schema 3, **7** vs. **8** und Abb. 2). Diese Vermutung wird durch folgende experimentelle Befunde gestützt: 1. Die Assoziationskonstante  $K_a$  sinkt bei **4b** beim Übergang von **6a** zu **6b** nur um 30% (und nicht wie bei **1** und **4a** um ca. 50%), obwohl den NOE-Werten zufolge die Watson-Crick-Basenpaarung fast völlig verschwunden ist (Tabelle 1, Nr. 3 und 4). 2. 2D-NOESY-NMR-Experimente ergaben, daß  $H^8$  des Adeninderivats **6a** lediglich zu  $H^1$  des Naphthalinrests von **4b** benachbart ist und  $H^2$  nur zu  $H^5$  (siehe 8). Sperrige Substituenten am Naphthalinrest beeinflussen also Wasserstoffbrücken in anderen Teilen des Komplexes.



Schema 3.

Mit den Modellrezeptoren **1**, **4a,b** und **5** können weitere Details verschiedener schwacher intermolekularer Wechselwirkungen studiert werden. Ester binden Adeninderivate schlechter als Amide (Tabelle 1, Nr. 1 vs. Nr. 3 und 5), weil eine gegabelte Wasserstoffbrückenbindung zwischen einer NH-Gruppe des Adenins und zwei Carbonylgruppen des Imidsäureamids möglich ist (einer Imid- und einer Amid-CO-Gruppe); die Estercarbonylgruppe von **4a,b** ist zu schwach basisch, um sich an der Wasserstoffbrückenbindung zu beteiligen. Bemerkenswert ist auch, daß **4b** besser bindet als **4a**; wahrscheinlich verursa-

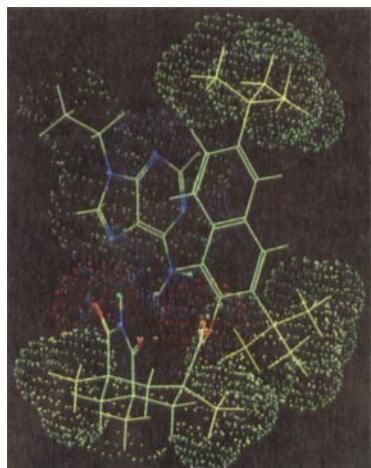


Abb. 2. Struktur des Assoziats aus **4b** und **6a**, erzeugt durch Molecular Modeling mit dem Programm MACROMODEL (W. C. Still, Columbia University). Regionen hoher Polarität sind rot (O) und blau (N) [10].

chen die *t*Bu-Gruppen eine leichtere Polarisierbarkeit des Naphthylrests und damit stärkere  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen.

Schließlich sei noch auf einen weiteren Aspekt der Aryl-Aryl-Wechselwirkung hingewiesen, der durch die NOE-Untersuchungen zutage gefördert wurde. Petsko et al.<sup>[8]</sup> wiesen nach, daß in Proteinen Kante-auf-Fläche-Aryl-Aryl( $\perp$ )-Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Seitengruppen von Phenylalanin- und Tyrosinresten bedeutsam sind und strukturstabilisierend wirken. Die Konformationen von **4a** und **4b** im Festkörper sind für derartige Wechselwirkungen ideal. Dennoch führt im NOE-NMR-Experiment eine Einstrahlung bei der  $\text{CH}_2$ -Resonanz des 9-Ethyladenins **6b** im Assoziat mit **4b** zu 1% Verstärkung der Signale von  $\text{H}^4$  und  $\text{H}^5$  des Naphthylrests von **4b**. Demnach liegt neben **8** zum Teil auch **9** als Assoziat vor. Es gibt aber keine Hinweise auf  $\perp$ -Wechselwirkungen in diesen Systemen, was wahrscheinlich daher röhrt, daß Heterocyclen wie **6** Permanentdipole sind<sup>[9]</sup>.

eingegangen am 23. Juli,  
ergänzte Fassung am 5. Oktober 1987 [Z 2373]

- [1] J. Rebek, Jr., B. Askew, P. Ballester, C. Buhr, S. Jones, D. Nemeth, K. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5033; J. Rebek, Jr., B. Askew, P. Ballester, C. Buhr, A. Costero, *ibid.*, im Druck.
- [2] a) W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York 1984, Kap. 6; b) K. Hoogsteen, *Acta Crystallogr.* **16** (1963) 907.
- [3] R. W. Layer, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3459; D. W. Chasar, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 4302. Wir danken Dr. Chasar für eine Probe von **3b**.
- [4] Ein Diederwinkel von  $60^\circ$  ist bei Arylestern die Regel: R. J. Abraham, G. H. Barnett, G. G. E. Hawkes, K. M. Smith, *Tetrahedron* **32** (1986) 2949. Über die kristallographischen Studien an **4a** ( $\text{Fp}=214\text{--}216^\circ\text{C}$ ) und **4b** ( $\text{Fp}=260\text{--}263^\circ\text{C}$ ) wird später ausführlich berichtet. Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (England) unter Angabe der Autoren und des Literaturzitats angefordert werden.
- [5] G. Dodin, M. Dreyfus, J.-E. Dubois, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 439.
- [6] R. G. Lord, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **57** (1967) 250; siehe auch [2a], Kap. 7.
- [7] Die NOE-Effekte wurden durch Integration der Differenzspektren erhalten. Mit dieser Technik lassen sich problemlos NOE-Effekte von 0.5% bestimmen (siehe L. D. Hall, S. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5703). Lediglich die geringe Löslichkeit von **1** bereitete Schwierigkeiten bei der Ermittlung der Werte von Nr. 2 in Tabelle I. Für eine ähnliche Anwendung der NOE-Technik siehe: W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *ibid.* **108** (1986) 5627.
- [8] S. K. Burley, G. Petsko, *Science (Washington)* **229** (1985) 23; *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 7995.
- [9] In den Strukturen **8** und **9** liegt Hoogsteen- bzw. reverse-Hoogsteen-Konformation vor. Nach Tieftemperatur( $260\text{K}$ )-NOESY-NMR-Experimenten ist der Anteil an **9** etwas höher als der an **8**.
- [10] J. Rebek, Jr., unveröffentlicht.

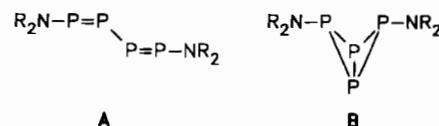
### Ein 3,7-Diaza-1,2,4,5,6,8-hexaphosphatricyclo-[4.2.0.0<sup>2,5</sup>]octan, ein [2 + 2]-Dimer eines 1,2-Dihydro-1-azatriphosphets mit planarer $\text{P}_4$ -Teilstruktur\*\*

Von Edgar Niecke\*, Oliver Altmeyer, Martin Nieger und Fritz Knoll

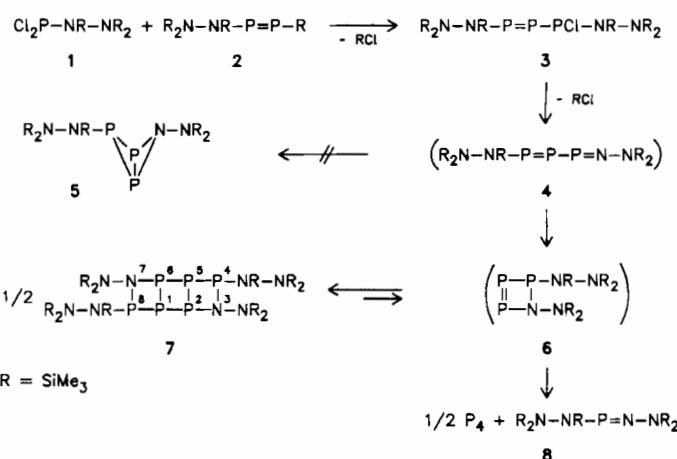
Die Aminabspaltung aus dem 1,2,3,4-Tetrakisamino-tetraphosphoran  $\text{R}_2\text{N}-\text{PH}-\text{P}(\text{NR}_2)-\text{P}(\text{NR}_2)-\text{PH}-\text{NR}_2$  ( $\text{R}=\text{SiMe}_3$ ) liefert nicht das Tetraphosphabutadien **A**, sondern das Tetraphosphabicyclutan **B**<sup>[1]</sup>, das auch nach Rechnungen das stabilere Isomer ist<sup>[2]</sup>.

[\*] Prof. Dr. E. Niecke, O. Altmeyer, M. Nieger, Dr. F. Knoll  
Anorganisch-chemisches Institut der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.



Beim Versuch, aus dem durch Reaktion des Hydrazinderivats **1** mit dem Diphosphoran **2** zugänglichen Diphosphinderivat **3** durch Chlor(trimethyl)silan-Eliminierung zum Azatriphosphabutadien **4** und anschließende Isomerisierung zu dem entsprechenden Azatriphosphabicyclutan **5** zu gelangen<sup>[3]</sup>, erhielten wir überraschend das tricyclische  $\text{N}_2\text{P}_6$ -System **7**.



Wir vermuten, daß **7** durch [2 + 2]-Cyclodimerisierung aus dem durch elektrocyclischen Ringschluß des Azatriphosphabutadiens **4** intermediär gebildeten 1,2-Dihydro-1-azatriphosphets **6** entstanden ist<sup>[4]</sup>. In Lösung zersetzt sich **7** langsam in die thermodynamisch stabilen Produkte  $\text{P}_4$  und das Iminophosphoran **8**. Zusammensetzung und Konstitution der Verbindungen **1**, **2** und **7** sind durch Elementaranalysen, Massenspektren und NMR-Daten gesichert, bei der Zwischenstufe **3** werden sie aufgrund des  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrums nahegelegt. Die Röntgenstrukturanalyse von **7**<sup>[5]</sup> beweist den tricyclischen Aufbau der Verbindung (Abb. 1).

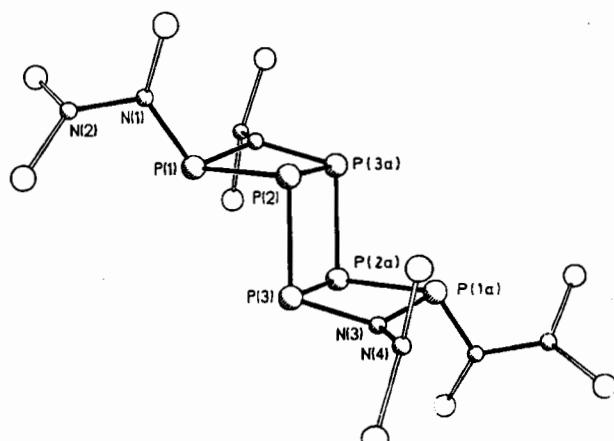


Abb. 1. Struktur von **7** (ohne  $\text{CH}_3$ -Gruppen). Wichtigste Bindungsängen [ $\text{\AA}$ ] und -winkel [ $^\circ$ ]:  $\text{P}(1)-\text{P}(2)$  2.265(5),  $\text{P}(1)-\text{N}(3\alpha)$  1.745(8),  $\text{P}(2)-\text{P}(3)$  2.281(6),  $\text{P}(2)-\text{P}(3\alpha)$  2.236(4),  $\text{P}(3)-\text{N}(3)$  1.742(8);  $\text{P}(1)-\text{P}(2)-\text{P}(3)$  93.5(2),  $\text{P}(2)-\text{P}(3)-\text{N}(3)$  106.2(4),  $\text{P}(3)-\text{P}(2)-\text{P}(3\alpha)$  92.8(2),  $\text{P}(2)-\text{P}(3)-\text{P}(2\alpha)$  87.2(2),  $\text{P}(2)-\text{P}(1)-\text{N}(3\alpha)$  82.7(3),  $\text{P}(1)-\text{P}(2)-\text{P}(3\alpha)$  78.9(2),  $\text{N}(3)-\text{P}(3)-\text{P}(2\alpha)$  83.7(3),  $\text{P}(3)-\text{N}(3)-\text{P}(1\alpha)$  110.2(4).