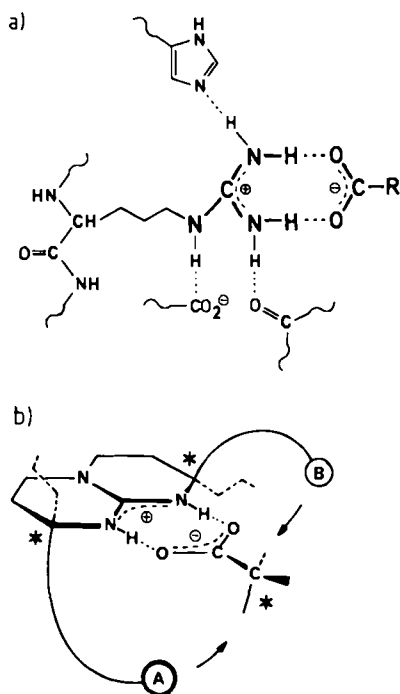


Wirt-Gast-Bindung von Oxoanionen an Guanidinium-Ankergruppen**

Von Gerhard Müller, Jürgen Riede und Franz Peter Schmidten*

Unser Konzept zur Konstruktion künstlicher selektiver Wirtmoleküle durch lineare Verknüpfung von Erkennungsfunktionen^(1,2) erfordert unter anderem möglichst spezifische Ankergruppen für anionische Substrukturen des Gastes. Hier liegt die Adaption des Erkennungsprinzips vieler biogener Wirte nahe, die vorzugsweise die Wechselwirkung zwischen der Guanidiniumfunktion von Arginylseitenketten und Carboxylat- oder Phosphatgruppen des Substrats nutzen⁽³⁾ (Schema 1a). Auf der Grund-



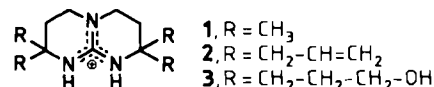
Schema 1.

lage dieses Bindungsmusters der natürlichen Rezeptoren, dem auch theoretische Berechnungen große Stabilität bescheinigen⁽⁴⁾, entwarfen wir die in Schema 1b gezeigten abiotischen Haftgruppen für Oxoanionen, die hauptsächlich folgende Vorgaben erfüllen sollten: Durch die Einbindung der Guanidinstruktur in einen weitgehend spannungsfreien Bicyclus führt Wirt-Gast-Komplexierung wie bei den natürlichen Vorbildern nicht nur zu einer topologisch eindeutigen Komplex-Struktur, es werden auch Orientierung und Abstand des Gastes durch den Wirt in engen Grenzen definiert, ohne daß auf den molekularen Einschluß in einen Makrocyclus des Wirtes zurückgegriffen werden muß. Die Substituenten an den α, α' -C-Atomen dienen zur kovalenten Anknüpfung weiterer Haftgruppen und können zur Verankerung des Wirtes an einem festen

[*] Prof. Dr. F. P. Schmidten
Organisch-chemisches Institut der
Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching
Dr. G. Müller, J. Riede
Anorganisch-chemisches Institut der
Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Die Ergebnisse dieser Zuschrift wurden teilweise beim 193. ACS Meeting in Denver, CO, Frühjahr 1987, vorgetragen.

Träger genutzt werden; die Stereogenität dieser Ringpositionen zwingt den Gast in eine fixierte dissymmetrische Umgebung. Das Zusammenwirken mehrerer bindender Funktionen sollte die gezielte enantioselektive Erkennung des Substrats ermöglichen. Wir präsentieren hier NMR-spektroskopische und kristallographische Nachweise, daß die symmetrisch substituierten Guanidiniumsalze 1–3 die Prämisse dieses Konzepts, die naturanaloge Bindungsweise von Oxoanionen (Schema 1b), erfüllen.



Der Aufbau des charakteristischen Wasserstoffbrückenbindungsmusters im Zuge der Wirt-Gast-Komplexierung mit Anionen sollte leicht zu beobachten sein, wenn der Wirt dieses Strukturelement noch nicht enthält. Deshalb waren die gut kristallisierenden Tetraphenylborate von 1 und 2⁽⁵⁾ und des aus 2 durch Hydroborierung und Oxidation herstellbaren Hydroxypropylderivats 3 geeignet für die Untersuchung mit Hilfe der NMR-Spektroskopie. Die Salze sind in dipolaren Lösungsmitteln (Acetonitril, Nitromethan) gut löslich, und ihre NMR-Signale zeigen keinerlei Konzentrationsabhängigkeit. Auch die Zugabe von Tetrabutylammoniumperchlorat (TBAClO₄) übt keinen Einfluß auf die Signallage aus. Wenn man aber eine Lösung von 2 · BPh₄ in CD₃CN mit TBA · *p*-Nitrobenzoat im gleichen Solvens titriert, so beobachtet man im ¹H-NMR-Spektrum signifikante Verschiebungen aller Resonanzen (Abb. 1). Besonders drastisch ist die Tieffeldverschiebung des NH-Signals ($\Delta\delta > 5$ ppm). Abgesehen von geringfügigen Änderungen im Bereich der stark gekoppelten olefinischen Protonen treten keine neuen Signale auf. Dieses Bild muß man von einem Wirt-Gast-System erwarten, in dem Wirt und Komplex im zeitlichen Mittel dieselben Symmetrieelemente aufweisen, und rascher Gastaustausch zu konzentrationsgewichteten Signallagen führt. Aus der

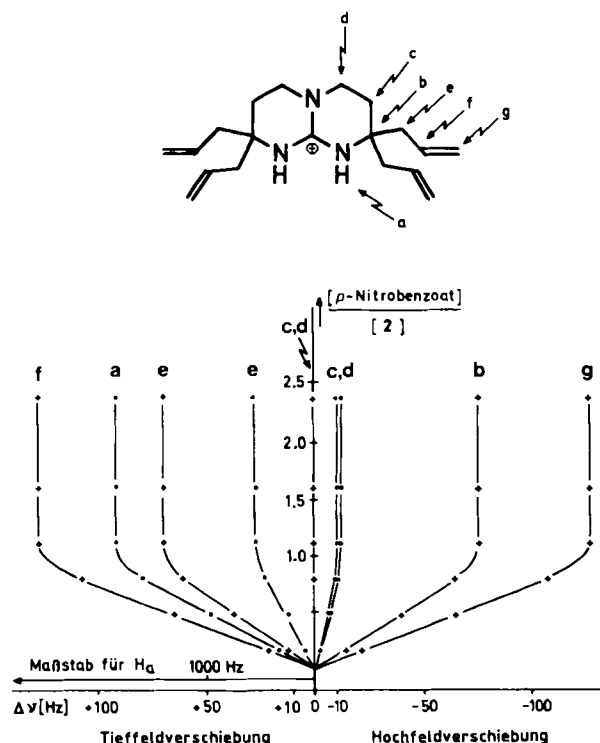


Abb. 1. NMR-Titration (360 MHz ¹H = ●, 90 MHz ¹³C = +) von 2 · BPh₄ (0.05 M) mit TBA · *p*-Nitrobenzoat in CD₃CN.

Form der Titrationskurve ist eindeutig 1:1-Stöchiometrie der Wirt-Gast-Wechselwirkung ablesbar, doch kann unter diesen Bedingungen nur eine Untergrenze für die Komplexstabilität abgeschätzt werden ($K_{\text{diss}} < 10^{-4} \text{ M}$). Auch die ^1H -Resonanzen des *p*-Nitrobenzoats verschieben sich ein wenig ($\Delta\delta < 0.03 \text{ ppm}$) zu höherem Feld, wobei das Vier-Linien-AB-System nahezu in ein Singulett entartet. Wie die Protonensignale werden auch die ^{13}C - (siehe Abb. 1) und ^{15}N -Resonanzen^[6] des bicyclischen Guanidinium-Ions 2 verschoben. Dabei ist besonders auffällig, daß große Verschiebungen nur für die Signale der Molekülhemisphäre beobachtet werden, die in konstitutiver oder räumlicher Nachbarschaft zu den Guanidinium-NH-Gruppen stehen. Die Wirt-Gast-Komplexierung muß deshalb in Lösung wohl an dieser Substruktur des Wirtes ansetzen, obwohl es uns nicht gelungen ist, einen homonuclearen intermolekularen Kern-Overhauser-Effekt zwischen 2 und *p*-Nitrobenzoat nachzuweisen.

In ähnlicher Weise wie für das beschriebene Carboxylat findet man auch NMR-Signalverschiebungen mit H_2PO_4^- oder Cl^- als Gast-Anionen. Da qualitativ die gleichen Effekte beobachtet werden, ist der Ort der Gastbindung wohl in allen Fällen der gleiche. Selbst die Hydroxyfunktionen in den Seitenketten von 3 können den Bindungsmodus eines Oxoanions an das Guanidinium-Fragment nicht entscheidend ändern. Lediglich die deutlich kleinere Gesamtverschiebung, besonders des NH-Signals, weist darauf hin, daß zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen des Carboxylats zu den Seitenketten die Wechselwirkung zwischen dem Guanidinium-Fragment und dem Anion schwächen.

Im schwächer solvatisierenden Lösungsmittel CDCl_3 ist die freie Drehbarkeit der Allylsubstituenten von 2 · BPh₄ behindert, so daß die Methylenprotonen ein ABX-Kopplungsmuster aufweisen. Zugabe von *p*-Nitrobenzoat vereinfacht dies zu einem A₂X-System, was die größere Flexibilität des Wirtes im Wirt-Gast-Komplex belegt. Außerdem werden in diesem Solvens noch ausgeprägtere Linienverschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet, und auch eine kleine hypsochrome Verschiebung der langwelligen UV-Absorptionsbande des Gastes begleitet nun die Wirt-Gast-Bindung. Daraus läßt sich nach *Benesi* und *Hildebrand* die Dissoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes zu $K_{\text{diss}} = 7 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ bestimmen. Diese außergewöhnliche Stabilität der Ionenpaarung zwischen zwei einwertigen Ionen weist ebenfalls auf eine besondere Komplexstruktur hin.

Die direkte Beobachtung der Wirt-Gast-Konfiguration wurde durch die Aufklärung der Kristallstruktur von 3 · Acetat^[7] ermöglicht. Sie belegt die symmetrische Bindung der Acetat-Ionen über zwei H-Brücken an beide N-Atome des Guanidinium-Gegenions (Abb. 2). Das Guanidinium-Fragment ist in sehr guter Näherung mit dem Acetat-Ion und dem H-Brückensystem coplanar, was als Hinweis auf die erhebliche Stabilität der gefundenen Wirt-Gast-Wechselwirkung zu werten ist. Die kurzen Abstände $\text{N2} \cdots \text{O01}$ (2.850(5) Å) weisen die H-Brücken zudem als stark aus. Über zwei der Seitenketten von 3 kommt es darüber hinaus durch zwei weitere H-Brücken $\text{O1} \cdots \text{O01}''$ ($\text{O1} \cdots \text{O01}''$ 2.733(5) Å) zu Acetat-O-Atomen zu einer weiteren Verknüpfung von Wirt und Gast. Besonders bemerkenswert ist, daß zumindest im Kristall diese Verknüpfung nicht „intramolekular“ ist, sondern die Kation-Anion-Paare 3 · Acetat zu polymeren Strängen verbindet (Abb. 2). Da diese H-Brücken kürzer sind, müssen sie sogar noch etwas stärker sein als die zwischen Acetat-Ion und Guanidinium-Fragment, was mit den NMR-Beobachtungen in Einklang ist. Die beiden restlichen Seitenketten nehmen überraschenderweise nicht an der Wirt-Gast-

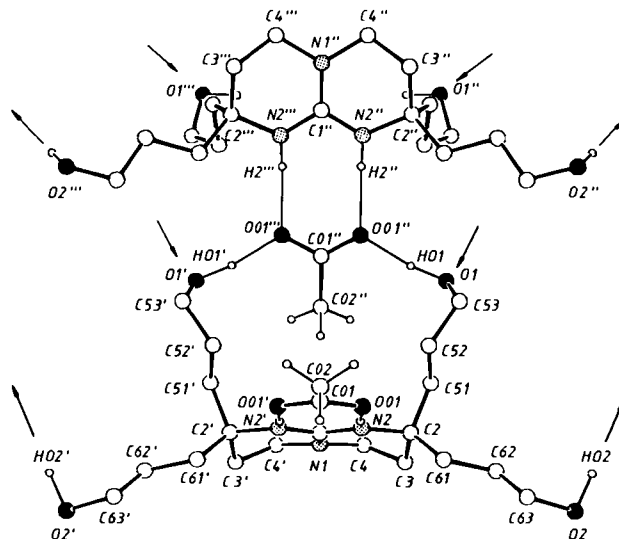


Abb. 2. Ausschnitt aus der Kristallstruktur von 3 · Acetat (ORTEP, Atome mit willkürlichen Radien, nur die N- und O-ständigen H-Atome sind eingezeichnet). Die molekulare Einheit 3 · Acetat hat kristallographische Spiegelsymmetrie, die Spiegelebene enthält die Atome N1, C1, C01 und C02. Die gezeigten Stränge (3 · Acetat), werden durch eine kristallographische Gleitspiegelebene (a) aufgebaut und durch vier H-Brücken pro 3 · Acetat ($\text{O2} \cdots \text{HO2} \cdots \text{O1}^* \cdots \text{HO2}^* \cdots \text{O1}$; durch Pfeile angedeutet) über Inversionszentren miteinander verknüpft. – Wichtige Abstände [Å] und Winkel [°]: $\text{N1} \cdots \text{C1}$ 1.333(7), $\text{N2} \cdots \text{C1}$ 1.338(5), $\text{C01} \cdots \text{C02}$ 1.497(8), $\text{C01} \cdots \text{O01}$ 1.258(4); $\text{N1} \cdots \text{C1} \cdots \text{N2}$ 121.4(3), $\text{N2} \cdots \text{C1} \cdots \text{N2}'$ 117.2(5), $\text{C02} \cdots \text{C01} \cdots \text{O01}$ 118.5(3), $\text{O01} \cdots \text{C01} \cdots \text{O01}''$ 123.1(6). H-Brücken: $\text{N2} \cdots \text{H2} \cdots \text{O01}$ 0.88(4)/1.97(4), $\text{O1} \cdots \text{H01} \cdots \text{O01}''$ (–0.5 + x, y, 2.5 – z) 1.08/1.66, $\text{O2} \cdots \text{HO2} \cdots \text{O1}^*$ (–x, 1 – y, 2 – z) 1.20/1.70.

Wechselwirkung teil, sondern verknüpfen ihrerseits durch H-Brücken mit den Hydroxy-O-Atomen O1^* benachbarter Guanidinium-Ionen 3 die Stränge untereinander, so daß im Kristall sämtliche NH- und OH-Funktionen an H-Brücken teilnehmen.

Eingegangen am 30. Mai 1988 [Z 2790]

- [1] a) F. P. Schmidtchen, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 8249; b) *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 8 (1988) 10.
- [2] Für andere Konzepte zum Design künstlicher Wirtmoleküle siehe D. J. Cram, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1009 (Nobel-Vortrag); F. Diederich, *Angew. Chem.* 100 (1988) 372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 362; J. Rebek, Jr., *Science* Washington 235 (1987) 1478.
- [3] a) J. F. Riordan, *Mol. Cell. Biochem.* 26 (1979) 71; b) K. W. Hart, A. R. Clarke, D. B. Wigley, A. D. B. Waldman, W. N. Chia, D. A. Barstow, T. Atkinson, J. B. Jones, J. J. Holbrook, *Biochem. Biophys. Acta* 914 (1987) 294.
- [4] a) R. D. Gandour, *Bioorg. Chem.* 10 (1981) 169; b) A. M. Sapse, C. S. Russel, *THEOCHEM.* 30 (1986) 43.
- [5] F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* 113 (1980) 2175.
- [6] Die ^{15}N -NMR-Spektren wurden durch Polarisationstransfer-Experimente gemessen (DEPT; $J(\text{NH}) = 90 \text{ Hz}$; $\theta = 90^\circ$ unter ^1H -Entkopplung). Nur die protonierten Guanidinium-N-Atome werden beobachtet. Die Signalverschiebungen $\Delta\delta$ durch Komplexbildung betragen $\leq 3 \text{ ppm}$ in CD_3CN .
- [7] Kristallstrukturdaten von 3 · Acetat: $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{N}_3$, $M_r = 431.58$, orthorhombisch, Raumgruppe *Pnma* (Nr. 62), $a = 12.415(2)$, $b = 24.464(3)$, $c = 7.474(1) \text{ Å}$, $V = 2270.0 \text{ Å}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{calc}} = 1.263 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.9 \text{ cm}^{-1}$, $F(000) = 944$, $T = -35^\circ\text{C}$, Syntex-P2₁-Diffraktometer, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 0.71069 \text{ Å}$, Graphit-Monochromator. 3411 gemessene Reflexe (hkl : ± 13 , ± 26 , ± 8), davon 1615 unabhängig und 1211 „beobachtet“ mit $F_0 \geq 4.0\sigma(F_0)$ (ω -Scan, $\Delta\omega = 0.9^\circ$, $(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}} = 0.549 \text{ Å}^{-1}$). Lösung durch direkte Methoden (MULTAN-87), R (R_w) = 0.066 (0.059), $w = 1/\sigma^2(F_0)$ (anisotrop, H2 isotrop, alle anderen H-Atome konstant in gefundenen Positionen mit $U_{\text{iso}} = 0.05 \text{ Å}^2$, SHELX-76). $\Delta\rho_{\text{min}}$ (max/min) = 0.33/–0.30 e Å^{-3} . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53239, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.