

Molekulare Erkennung mit konkaven Modellverbindungen

Von Julius Rebek, Jr.*

Professor Jack Dunitz gewidmet

Molekulare Erkennung ist eines der Zauberworte der aktuellen Organischen Chemie. Es umschreibt das schon lange bekannte Phänomen, daß gewisse molekulare Strukturen zueinander passen und miteinander wechselwirken. Untersuchungen auf diesem Gebiet begannen mit der Wirt-Gast-Chemie von Ionen und beschäftigen sich heute vorwiegend mit Wechselwirkungen zwischen Molekülen. Neuere Entwicklungen in der Synthese komplexer konkaver Moleküle, besonders solcher mit konvergierenden, d. h. aufeinander zugerichteten funktionellen Gruppen, haben dazu geführt, daß kleinere konvexe Moleküle mit bemerkenswerter Selektivität gebunden werden können. So lassen sich z. B. Wasserstoffbrückenbindungen in Modellsystemen gezielt untersuchen. Dieser Aufsatz befaßt sich eingehend mit der Verwendung neuartiger konkaver Verbindungen („cleft-like structures“, „Nischenmoleküle“), mit deren Hilfe die bei der Nucleinsäure-Erkennung auftretenden Wechselwirkungen untersucht werden. Des weiteren wird die Anwendung derartiger Verbindungen zur Katalyse chemischer Reaktionen beschrieben, und zwar besonders solcher, die in selbstreplizierenden Systemen auftreten. Ferner wird auf Implikationen für die Wirkstoffentwicklung hingewiesen, die der Zugang zu synthetischen Rezeptoren für biologisch relevante Zielmoleküle birgt.

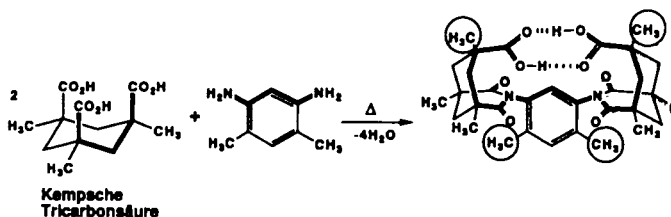
1. Einleitung

Die Untersuchung intermolekularer Wechselwirkungen ist ein Hauptanliegen der Bioorganischen Chemie. Mit gutem Grund, denn die auf diesem Gebiet am intensivsten bearbeiteten biochemischen Phänomene sind auf intermolekulare Kräfte zurückzuführen. Regulation, Erkennung, Transport und Katalyse sind einige der Phänomene, die in den achtziger Jahren das Interesse vieler „Modellbauer“ auf sich gezogen haben. Für den Abenteurer unter den Chemikern hat dieses Arbeitsgebiet einen besonderen Reiz, da keine strikten strukturellen Vorgaben bestehen. Es liegt somit in den Händen des Forschers, herauszufinden, welche strukturellen Gegebenheiten notwendig sind, um ein bestimmtes Verhalten hervorzurufen. Unsere eigenen Arbeiten haben sich von der Regulation^[1] hin zur Erkennung bewegt, und in diesem Übersichtsartikel wollen wir Versuche beschreiben, die die Lücke zwischen Erkennung und Katalyse zu schließen, d. h., diese beiden Ereignisse – sowohl räumlich als auch zeitlich – einander näher zu bringen.

1984 haben wir Verbindungen mit neuartigen konkaven Strukturen („cleft-like structures“, Nischenmoleküle) in die Bioorganische Chemie eingeführt^[2]. Auf diesem Gebiet, das ausschließlich von Makrocyclen beherrscht wurde, mußte ein solcher Schritt – und könnte es vielleicht noch immer – als ketzerisch angesehen werden, wenn nicht die Erfolge unserer Systeme diese Abtrünnigkeit nachträglich rechtfertigten. Ein besonderer Vorteil unserer Strukturen ist, daß wichtige funktionelle Gruppen, besonders Carboxygruppen, konvergierend angeordnet sind. Diese Gruppen ermöglichen Wechselwirkungen über Wasserstoffbrückenbindungen statt der für Kronenether^[3] typischen Ion-Dipol-Wechselwirkungen oder der bei Cyclodextrinen^[4] und Cyclophanen^[5] auftretenden hydrophoben Wechselwirkungen. Das Ergebnis sind

gerichtete Bindungen, wobei sich Substratmoleküle mit basischen Zentren für Erkennungsstudien anbieten.

Die besondere Gestalt unserer Rezeptormoleküle ergibt sich durch die Verwendung der Kempischen Tricarbonsäure^[6] als Ausgangsverbindung, welche drei axiale Carboxygruppen enthält, von denen beliebige Zweierkombinationen U-förmig miteinander in Beziehung stehen. Durch Kondensation mit Diaminen (Schema 1) kommt man zu Mo-

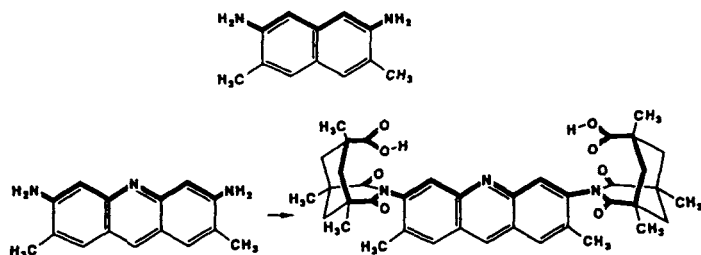


Schema 1.

lekülen, bei denen die Orientierung der Carboxygruppen durch die Wahl des Amins festgelegt werden kann. Die konkave Gestalt der Gesamtstruktur ergibt sich durch den Einfluß der Methylgruppen. Die Methylgruppen in α -Stellung zu den Carboxygruppen verhindern Epimerisierungen, während die am aromatischen Ring Rotationen zu anderen Konformationen mit divergierender Anordnung der funktionellen Gruppen verhindern. Makrocyclischen Rezeptorverbindungen ist die konkave Struktur ringinhärent. Unsere neuartigen Verbindungen, besonders jene mit konvergierenden Carboxygruppen, sind beispielsweise zur Untersuchung stereoelektronischer Effekte am Carboxy-Sauerstoffatom verwendet worden (siehe Abschnitt 2).

Unsere Untersuchungen wurden durch die Einfachheit der Synthese beschleunigt. So ließ sich beispielsweise aus dem preiswerten Farbstoff Acridingelb mit einer Methode, die der Bestimmung der Mischschmelzpunkte ähnelt, eine neue Dicarbonsäure in ausgezeichneten Ausbeuten synthetisieren^[7] (Schema 2). Sie eignet sich zur Komplexierung kleiner

[*] Prof. J. Rebek, Jr.
Department of Chemistry
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)



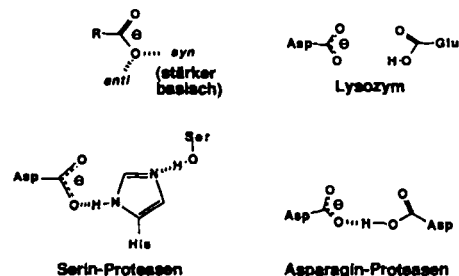
Schema 2.

biologischer Substrate, z. B. Aminosäuren^[8], heterocyclischer Amine^[9] und Diketopiperazine^[10]. Da diese Verbindungen nur wenige Rotationsfreiheitsgrade haben, sind sie auch für theoretische Berechnungen geeignet. Neueste Berechnungen von Jorgensen et al.^[11] und von Lipkowitz et al.^[12] geben Aufschluß über die Dynamik und die Mehrzentren-Kontakte bei der Komplexbildung mit diesen Dicarbonsäuren. Die Kempische Tricarbonsäure ist zu kaufen, aber auch einfach im 80-g-Maßstab herstellbar^[9].

2. Stereoelektronische Effekte an Carboxy-Sauerstoffatomen

Durch den einfachen Zugang zu Molekülen mit konvergierenden Carboxygruppen fühlten wir uns verpflichtet, die daraus resultierenden Möglichkeiten zu untersuchen. Vor nun schon fast einem Jahrzehnt hat Gandour^[13] auf die immer gleichartige Orientierung von Carboxygruppen in aktiven Zentren von Enzymen aufmerksam gemacht. Es war bekannt, daß sich die in der Molekülebene liegenden einsamen Elektronenpaare der Carboxylatgruppe in ihrer Basizität unterscheiden, und zwar so stark, daß zwischen den beiden Formen der Carbonsäure eine Energiedifferenz von etwa 5 kcal mol^{-1} besteht^[14]. Nach neueren Berechnungen^[15] kann diese Energiedifferenz sogar noch größer sein. Gandour wies darauf hin, daß in aktiven Zentren von Enzymen immer das stärker basische, *syn*-orientierte freie Elektronenpaar dem Substrat zugewendet ist (Schema 3). So ist beispielsweise beim aktiven Zentrum der Asparagin-Proteasen oder der Lysozyme die konvergierende Anordnung zweier Carboxygruppen entscheidend. Auch bei den Zink-Proteasen^[16] ist eine Carboxygruppe zum Substrat hin orientiert, und selbst bei den Serin-Proteasen ist innerhalb der katalytischen Triade das stärker basische *syn*-Elektro-

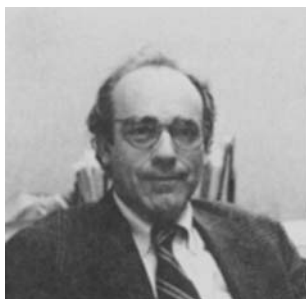
nenpaar an der Protonenübertragung beteiligt. Da sich die Natur diese Eigenschaft von Carboxygruppen zunutze macht, erschien es uns unerlässlich, an unseren Modellsystemen derartige Effekte quantitativ zu studieren.



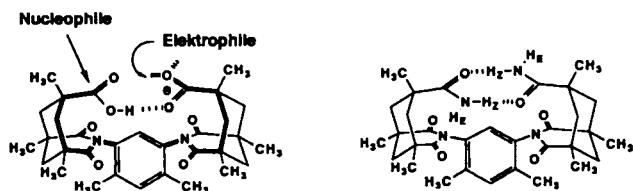
Schema 3.

Einen ersten qualitativen Hinweis auf diese Effekte gab die außergewöhnlich langsame Umsetzung der Dicarbonsäure in Schema 1 mit Diazomethan. Auch mit anderen Alkylierungsreagentien, z. B. mit Meerwein-Salzen, findet eine langsame und saubere Monoalkylierung statt^[7]. Bemerkenswerterweise werden bei der Umsetzung von *cis/trans*-Olefin-Gemischen mit den entsprechenden Persäure-Derivaten selektiv nur die *cis*-Olefine epoxidiert^[17]. Bei Acyltransferreaktionen verhalten sich die Dicarbonsäuren dagegen vollkommen normal. Sie lassen sich beispielsweise in die Acylchloride überführen, aus denen ohne Probleme Methylester oder Amide dargestellt werden können. Dieses Verhalten läßt sich anhand der Trajektorien der angreifenden Reagentien erklären: Bei Acyltransferreaktionen erfolgen Ein- und Austritt der Nucleophile entlang Bahnen, auf denen wenig Möglichkeiten zu Wechselwirkungen mit der anderen Carboxygruppe bestehen, da diese vom Reaktionsgeschehen weit entfernt ist (Schema 4 links). Bei Reaktionen mit Elektrophilen – besonders in den Fällen, in denen das stärker basische *syn*-Elektronenpaar beteiligt ist – muß sich dagegen das Elektrophil zwischen beiden Carboxygruppen „hindurchzwängen“. Die langsame Umsetzung mit Elektrophilen war eine der ersten Erscheinungsformen der besonderen Effekte, die an Molekülen mit konvergierenden Carboxygruppen auftreten.

Des weiteren haben wir beobachtet, daß bei Diamiden mit Wasserstoffbrücken ein direkter Protonenaustausch stattfindet^[18]. Für den Austausch der Protonen des Diamids in Schema 4 konnten verschiedene Reaktionsgeschwindigkei-



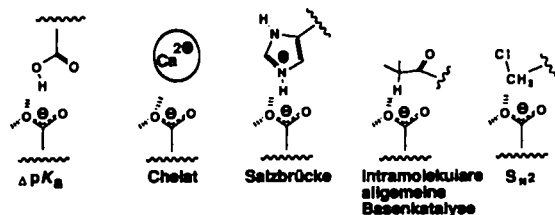
Julius Rebek, Jr., wurde 1944 in Ungarn geboren und lebte von 1944–1949 in Österreich. Danach übersiedelte seine Familie nach Kansas, USA. 1966 schloß er seine „Undergraduate“-Ausbildung an der University of Kansas ab, und 1970 promovierte er bei Professor D. S. Kemp am Massachusetts Institute of Technology (MIT) mit einer Arbeit aus der Peptidchemie. Von 1970–1976 war er Assistant Professor an der University of California in Los Angeles, wo er den „Dreiphasen-Test“ für reaktive Zwischenstufen entwickelte. 1976 ging er an die University of Pittsburgh, wo er schließlich Professor of Chemistry und Chairman des Instituts für Organische Chemie wurde. 1989 folgte er einem Ruf als Professor of Chemistry ans MIT. Er erhielt Stipendien von der National Science Foundation, der Alfred P. Sloan-, der J. S. Guggenheim- und der Alexander-von-Humboldt-Stiftung. Seine derzeitigen wissenschaftlichen Interessengebiete sind mechanistische Organische Chemie, Enzymmodelle, Oxidationsreagentien und molekulare Erkennung.



Schema 4.

ten gemessen werden: H_2 tauscht unter basischen Bedingungen mit dem Lösungsmittel etwa 30mal langsamer aus als H_E .

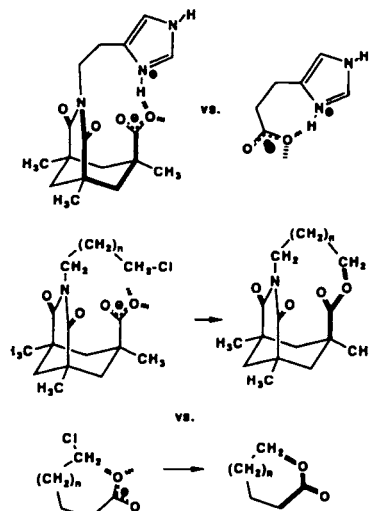
Wir haben versucht, diese Effekte in einer Reihe von Experimenten zu studieren, sind jedoch an einer quantitativen Erfassung dieses Phänomens bisher gescheitert. Das Problem besteht allein darin, einen fairen Vergleich zwischen einem System mit einem „syn“-orientierten und einem entsprechenden System mit „anti“-orientiertem einsamen Elektronenpaar aufzustellen. Es war uns nahezu unmöglich, zwei Moleküle zu finden, die sich nur in diesem einen Punkt unterscheiden, ansonsten aber dieselbe Zahl von Freiheitsgraden sowie gleiche Starrheit und Abstände aufweisen. Unzulängliche Vergleichsmoleküle sind natürlich einfach zu finden, aber wie bereits früher betont^[7], besteht eines der Probleme in der Physikoorganischen Chemie darin, daß die Strukturen nicht beständig sind. Selbst der Einschub einer einzigen Methylengruppe in ein System verändert nicht allein Abstände, sondern auch die Konformation. Einige der von uns untersuchten Kombinationen sind in Schema 5 wiedergegeben.



Schema 5.

Die wohl auffallendste Beobachtung ist der außergewöhnliche Unterschied zwischen dem ersten und zweiten pK_a -Wert der Dicarbonsäuren, der sechs Einheiten beträgt^[19]. Die stereoelektronischen Effekte kommen auch durch die sehr hohe Affinität dieser neuen Chelatbildner zu zweiwertigen Metall-Ionen zum Ausdruck^[20]. Wohl einer der besten der von uns aufgestellten Vergleiche ist die Carboxylat-Imidazol-Salzbrücke^[21]. Der Unterschied zwischen den pK_a -Werten unseres Modellsystems und Dihydrouracansäure scheint in Einklang mit den Änderungen bezüglich Abstand, Flexibilität, Spannung etc. (Schema 6). Hier macht der beschriebene Effekt etwa eine Größenordnung aus^[22]. In vielen anderen Fällen überwiegen dagegen elektrostatische Komponenten, für die der Abstand und nicht die Orientierung am stärksten berücksichtigt werden muß, so daß der stereoelektronische Effekt überkompensiert wird. In gleicher Weise haben wir auch eine intramolekulare, allgemein basenkatalysierte Reaktion untersucht. Bei Enolisierungen^[23] weicht die Reaktionsgeschwindigkeit eine Größenordnung vom Referenzwert ab.

Selbst bei einem derartigen System war es nicht möglich, bei der Suche nach einer perfekten Übergangsstruktur Spannungen vollkommen auszuschließen. Houk et al.^[24] haben berechnet, daß solche Spannungen die betrachteten Effekte in nicht bekanntem Ausmaß verfälschen können.



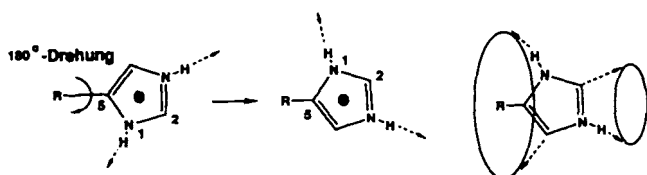
Schema 6.

Kürzlich haben wir auch eine Lactonisierung untersucht^[25]. Ein direkter Vergleich dieser Cyclisierung zum (Z)-Ester mit der Cyclisierung zu Valerolacton (Schema 6) ergibt vergleichbare Reaktionsgeschwindigkeiten, d.h. es ist kein Effekt vorhanden^[25]. Ist dies nun das letzte Wort? Wer weiß, möglicherweise treten in unseren Molekülen noch immer geringe Spannungs- oder Torsionseffekte auf, die einige kcal mol^{-1} ausmachen und das Ergebnis entsprechend verfälschen können. Ferner wurde postuliert^[26], daß syn-orientierte einsame Elektronenpaare stärker solvatisiert sind als anti-orientierte. Trifft dies tatsächlich zu, so wird natürlich die wahre Reaktivität in protischen Lösungsmitteln herabgesetzt. Der Effekt sollte sich dann nur auf den Protonenaustausch mit dem Lösungsmittel (d.h. auf die Basizität) und auf Reaktionen in wasserfreien Bereichen im Innern von Enzymen in einer meßbaren Größenordnung auswirken. Auch wenn es als falscher Optimismus oder schlichte Sturheit angesehen werden sollte, haben wir dennoch die Absicht, mit derartigen Untersuchungen an unseren Modellsystemen fortzufahren.

3. Andere stereoelektronische Effekte

Ein Ergebnis unserer Untersuchungen bezieht sich auf die aktiven Zentren von Enzymen und die stereoelektronischen Verhältnisse bei Protonentransferreaktionen. Wir beginnen mit der Annahme, daß jedes strukturelle Detail von Bedeutung ist. Vor kurzem sind zum Beispiel Phänomene wie der „Leucin-Zipper“^[27] erkannt worden, und auch die feine Unterscheidung zwischen Aspartat und Glutamat in aktiven Zentren^[28] unterstreicht die Bedeutung struktureller Details. Jede Seitenkette einer jeden Aminosäure ist mit Informationen beladen, unabhängig, ob diese letztendlich zutage treten oder nicht.

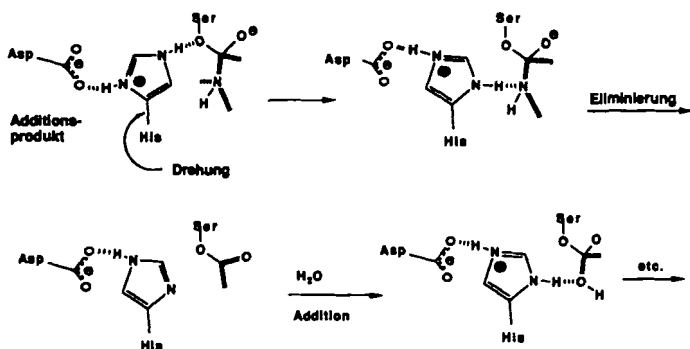
Wir wollen die Seitenkette des Histidins betrachten, welche häufig im aktiven Zentrum von Enzymen vertreten ist. Aufgrund des pK_a -Werts des Imidazolium-Ions, der bei ca. 7 liegt, sind am Neutralpunkt beträchtliche Anteile sowohl der sauren als auch der basischen Form vorhanden. Eine weitere Besonderheit dieser Struktur besteht darin, daß Protonen in unterschiedliche Richtungen übertragen werden können^[29]. Ist das Imidazol an C-5 gebunden, so können die aciden (bzw. basischen) Funktionen durch Drehung um die C₅-C-Achse neuorientiert werden. Diese Rotationsmöglichkeit ist in Schema 7 durch Kreislinien skizziert. Die Bedeutung einer



Schema 7.

derartigen Bewegung läßt sich anhand der Wirkungsweise der Serin-Proteasen veranschaulichen.

Der allgemein anerkannte Reaktionsweg für ein Enzym dieses Typs (Schema 8) verläuft über ein tetraedrisches Zwischenprodukt.

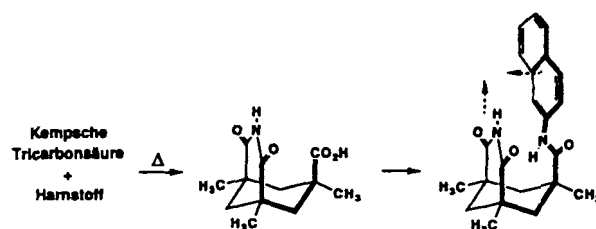


Schema 8.

schonprodukt^[30]. Vor der C-N-Bindungsspaltung muß die NH-Gruppe protoniert werden. Dies könnte durch Drehung des Histidins um die markierte Einfachbindung erfolgen. Das Netzwerk der Wasserstoffbrückenbindungen wird während einer derartigen Rotation zwar kurzzeitig unterbrochen, ist jedoch beim Zerfall des Zwischenprodukts wiederhergestellt. Die Umkehr dieser Reaktionsfolge unter gleichzeitigem Angriff von Wasser als Nucleophil auf den Serinester führt schließlich zur Deacylierung. Es gibt einige Hinweise darauf, daß an den Protease- und Esterase-Aktivitäten des Chymotrypsins Stickstoffatome des Imidazolrings beteiligt sind^[31]. Diese Beobachtung würde den oben beschriebenen Mechanismus der Protonenübertragung stützen. Auf jeden Fall nehmen wir an, daß die *Struktur* des Histidins für seine Wirkungsweise im aktiven Zentrum von Enzymen ebenso wichtig ist wie sein pK_a -Wert.

4. Wechselwirkungen bei Basenpaarung und -stapelung

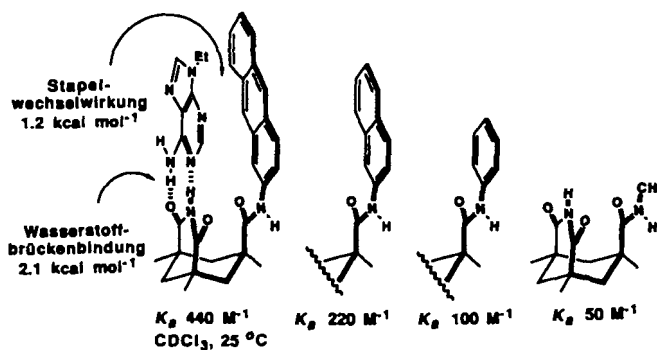
Zu den attraktivsten Zielmolekülen für Studien zur molekularen Erkennung zählen die heterocyclischen Basen der Nucleinsäuren. Sie sind klein, starr und weisen eine Fülle von basischen Zentren auf, die mit Rezeptor-Modellverbindungen von eher konventionellem Schnitt nicht reagieren. In Chloroform, einem Lösungsmittel, das kaum mit den heterocyclischen Basen der Nucleinsäuren wechselwirkt, sind die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen diesen eindeutig nachgewiesen worden^[32]. In wäßrigem Medium dominieren Stapelwechselwirkungen^[33]. Die U-förmige Gestalt der Derivate der Kempischen Tricarbonsäure bot die Möglichkeit, Moleküle zu konstruieren, mit denen gleichzeitig Wasserstoffbrückenbindungen und Stapelwechselwirkungen bestimmt werden können (Schema 9)^[34]. In organischen Lö-



Schema 9.

sungsmitteln, deren Polarität zwischen der wäßrigen Medien und den berechenbaren einfachen Verhältnissen in der Gasphase angesiedelt ist, lassen sich dann die wesentlichen Kräfte, durch die doppelsträngige Nucleinsäure-Ketten stabilisiert sind, wie mit einem Vergrößerungsglas beobachten.

Durch einfaches Erhitzen der Kempischen Tricarbonsäure mit Harnstoff erhält man ein Imid, dessen Imidteil ähnliche Möglichkeiten zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen bietet wie Thymin. An diese Modellverbindung konnte über die freie Carboxygruppe eine Vielzahl von Resten – von Methyl bis Anthryl – gebunden werden. Die Assoziationskonstanten dieser Verbindungen mit 9-Ethyladenin wurden durch NMR-Titrations bestimmt (Schema 10)^[35]. Für be-

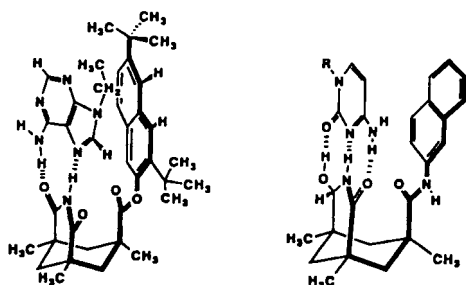


Schema 10.

nachbarte Glieder der Meßreihe unterscheiden sich die Wechselwirkungen um ca. 400 cal mol⁻¹. Eine große po-

larisierbare Arylgruppe wirkt sich insgesamt mit etwa $1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ aus, was für die Bindungsaffinität bei Raumtemperatur ungefähr eine Größenordnung bedeutet. Dies sind keine hydrophoben Effekte, sie geben vielmehr die Polarisierbarkeit wieder, die eine Anthryloberfläche erfährt, wenn sich ihr ein Dipol wie Adenin nähert. Mit Hilfe makrocyclischer Modellverbindungen ist es andererseits gelungen, zu einem besseren Verständnis von Ion-Dipol-Wechselwirkungen^[36] sowie von hydrophoben Wechselwirkungen^[37] zu kommen.

Geometrische Überlegungen lassen darauf schließen, daß in unseren Modellsystemen Aryl-Aryl-Wechselwirkungen in einer Fläche-auf-Fläche-Anordnung vorliegen und nicht in einer Fläche-auf-Kante-Anordnung, wie sie *Petsko et al.*^[38] im Innern von Proteinen beobachtet haben. Es besteht sogar die Möglichkeit, daß in unseren Systemen die Wasserstoffbrückenbindungen durch die Stapelwechselwirkung verstärkt werden^[39]. Es war allerdings eine Überraschung, herauszufinden, daß die Aren-Oberfläche nicht nur eine Verstärkung der Bindung bewirkt, sondern auch die Orientierung der Komponenten beeinflusst. Anhand von Nuclear-Overhauser-Enhancement(NOE)-Experimenten konnten wir zeigen, daß bei kleinen Oberflächen die Komplexbildung etwa gleichermaßen durch Watson-Crick- und Hoogsteen-Basenpaarung (und die entsprechenden Gegenstücke) erfolgt. Heterokern-NOE-Experimente ergaben, daß in diesen Systemen sogar verzweigte Wasserstoffbrückenbindungen auftreten^[40]. Das Verhältnis zwischen Hoogsteen- und Watson-Crick-Basenpaaren wird von Größe und Gestalt der Aren-Oberfläche beeinflusst. So ist beispielsweise bei einer ausgedehnten Anthryl-Oberfläche die Watson-Crick-Anordnung der Basenpaare, bei der eine starke Überlappung der π -Systeme möglich ist, bevorzugt (Schema 10). Durch sterische Effekte entfernter Gruppen war es aber möglich, die Hoogsteen-Basenpaarung zu erzwingen^[41]. Insbesondere das in Schema 11 links gezeigte Di-*tert*-butylnaphthyl-Derivat hat die effektivere Stapelwechselwirkung in der Hoogsteen-Anordnung. Bei der Watson-Crick-Anordnung würde die sterische Hinderung der Seitenketten von Rezeptor und Adenin-Derivat destabilisierend wirken.

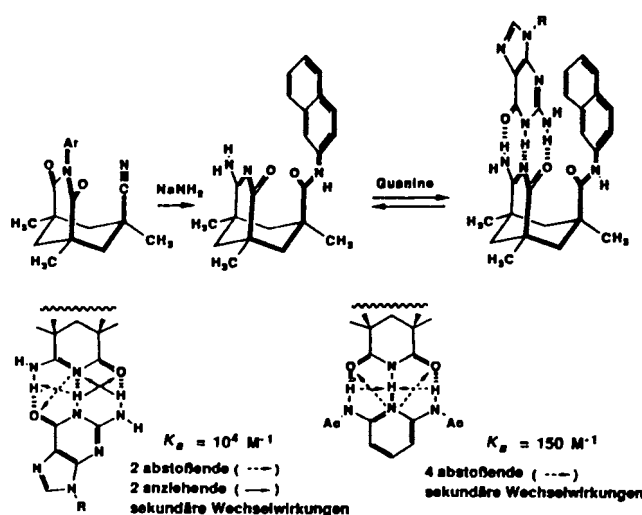


Schema 11.

Verändert man die Modellstrukturen im für die Bindung wichtigen Bereich, so kann man untersuchen, welche Bedeutung das Netzwerk der Wasserstoffbrückenbindungen für die molekulare Erkennung hat. So werden Adenin-Derivate an die Imide um einen Faktor 20 besser gebunden als Cytosin-Derivate. Reduziert man das Imid zu einem Hydroxylacetam (Schema 11 rechts), so verändert sich das Säure-Base-

Muster, und Cytosin wird nun zehnmal besser gebunden als Adenin^[42]. Auf den ersten Blick scheint es, als ob eine einzige Variation das Erkennungsmuster verändert. Da die beteiligten Kräfte aber über sehr kurze Entfernungen wirken, ist eine isolierte Veränderung jedoch unmöglich. An dieser Stelle zeigt sich ein Problem, das in der Physikoorganischen Chemie häufig berücksichtigt werden muß: *Veränderungen können selten isoliert vorgenommen werden.* Eine Veränderung wirkt sich immer über das Atom oder die funktionelle Gruppe, an der sie vorgenommen wurde, hinaus aus und führt damit auch in anderen Bereichen des Systems zu Störungen; eindeutige Interpretationen werden auf diese Weise erschwert.

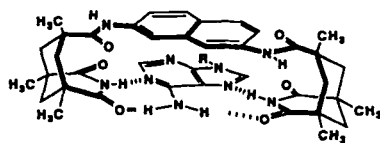
Kürzlich ist es uns gelungen, acylierte Amidin-Derivate für die Erkennung von Guaninen darzustellen^[43]. Diese Modellverbindungen erhält man durch Umsetzung der Imidnitrile mit Amidinen wie NaNH_2 (Schema 12 oben). Die Assoziationskonstanten für die Bindung von Guaninen an



Schema 12. Ar = Aryl.

diese Amidine sind größer als 10^4 M^{-1} . Diese Ergebnisse entsprechen früheren Beobachtungen und stützen die neuesten Voraussagen von *Jorgenson et al.*^[44] bezüglich sekundärer Wechselwirkungen im Netzwerk der Wasserstoffbrückenbindungen. In gleichzeitig durchgeführten Untersuchungen mit makrocyclischen Modellverbindungen konnte die Gruppe von *Hamilton* für die Komplexbildung derartiger Nucleinsäure-Komponenten sowohl Wasserstoffbrückenbindungen als auch Stapelwechselwirkungen nachweisen^[45].

Die Tripel-Helices, die kürzlich für die Sequenzspezifische DNA-Erkennung entdeckt worden sind^[46], lassen sich mit Hilfe unserer einfachen Verbindungen ebenfalls modellhaft darstellen. Verbindet man zwei Imide mit der richtigen Orientierung über einen Naphthalinrest, so erhält man eine Verbindung mit einer außerordentlich hohen Affinität für Adenin-Derivate (Schema 13). Adenin und selbst dessen Kohlenhydrat-Derivate Adenosin und Desoxyadenosin konnten so aus wäßriger Lösung extrahiert und durch organische Flüssigmembranen transportiert werden^[47]. Wir arbeiten derzeit an Systemen, die auf ähnliche Weise Nucleotide erkennen und transportieren können. Dazu benutzen wir die Guanidinium-Funktionen, die von *de Mendoza et*

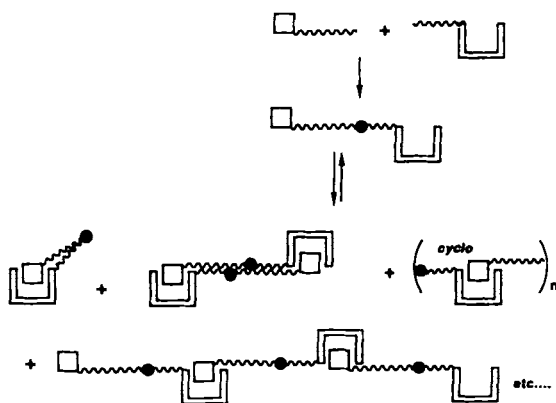


Schema 13.

al.^[48] und *Schmidtchen* et al.^[49] entwickelt wurden (siehe auch Abschnitt 9).

5. Erkennung und Replikation

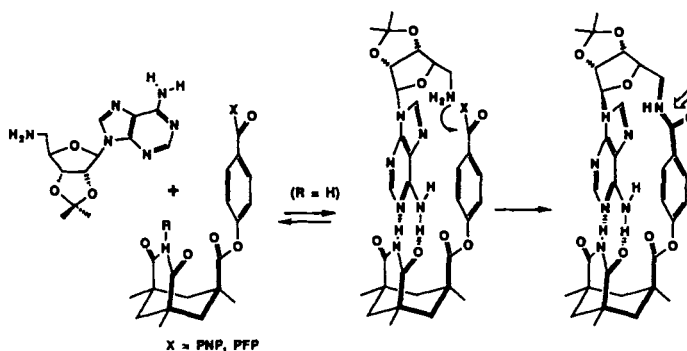
Ein weiteres Ergebnis unserer Untersuchungen zur Nucleinsäure-Erkennung war die Entwicklung selbstreplizierender Systeme. Die Prämisse war äußerst simpel: Bindet man Adenin kovalent an einen Rezeptor für Adenin, so erhält man ein Molekül, das sich selbst erkennt. Vorausgesetzt, daß Orientierung, Flexibilität und Abstand zwischen Adeninrest und Bindungszentrum passend sind, findet entweder eine Faltung des Moleküls (intramolekulare Bindung), eine Dimerisierung oder ein Zusammenlagern zu größeren Molekülverbänden statt (Schema 14). In jedem Fall ist solch ein Molekül selbstkomplementär.



Schema 14.

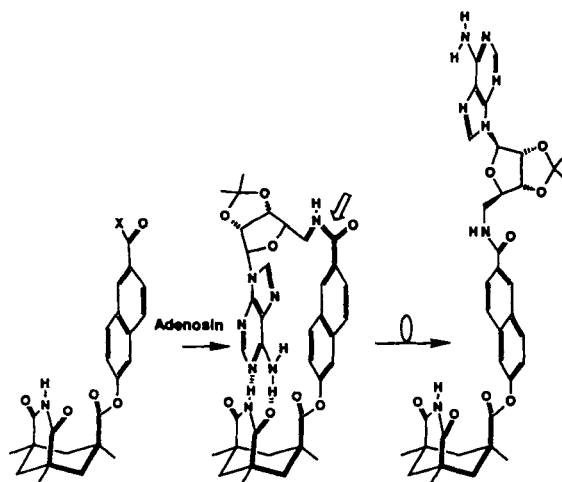
Diese einfache Vorstellung hat uns auf sumpfiges Gelände, vielleicht sogar zur Ursuppe geführt. Die einfache Aminolyse des Adenosin-Derivats mit dem Imid, das einen Phenyl-Spacer enthält, zeigt ein templatunterstütztes Verhalten, d. h. dem Acyltransfer geht eine Basenpaarung voraus (Schema 15). Dies läßt sich einfach nachweisen; substituiert man die NH- durch eine NMe-Gruppe, so verringert sich die Kuppelungsgeschwindigkeit auf ein Sechstel. Da die Veränderung an einer von der Acyltransferreaktion weit entfernten Stelle vorgenommen wurde, ist ein solcher Faktor kaum durch sterische Effekte zu erklären. Das Produkt mit dem Phenyl-Spacer ist selbstkomplementär, bleibt aber „in sich gefaltet“, da der kurze Phenyl-Spacer eine vollkommen stabile *trans*-Amidbindung im Kupplungsprodukt möglich macht.

Als nächstes haben wir die Auswirkung eines längeren Naphthalin-Spacers untersucht. Wiederum treten Templat-effekte auf, die sich durch einfache Inhibierungsexperimente



Schema 15. PNP und PFP stehen für *p*-Nitro- bzw. *p*-Fluorphenyl.

nachweisen lassen. So konkurrieren beispielsweise andere Imide oder Diacylaminopyridin um die reaktiven Stellen, so daß die Kupplungsreaktion verlangsamt wird. Findet nun ein intramolekularer Acyltransfer statt, so bildet sich zunächst das *cis*-Amid. Diese Verbindung kann anschließend durch eine Klappmesser-ähnliche Bewegung in das *trans*-Amid übergehen (Schema 16). Dabei wird der Imidteil frei,



Schema 16.

und über Wasserstoffbrückenbindungen erfolgt Dimerisierung (Abb. 1). Die Assoziationskonstante für die Dimerisierung ist etwas kleiner, als man bei vier Wasserstoffbrücken-

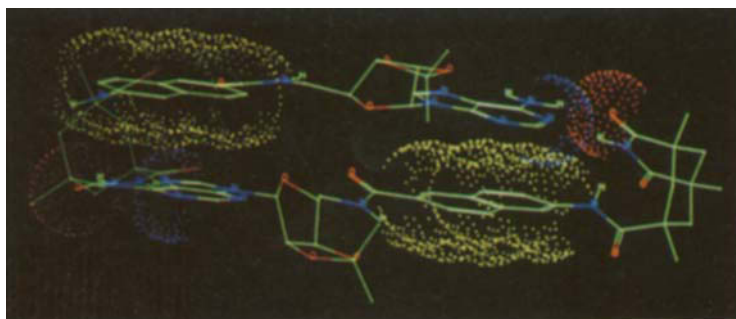
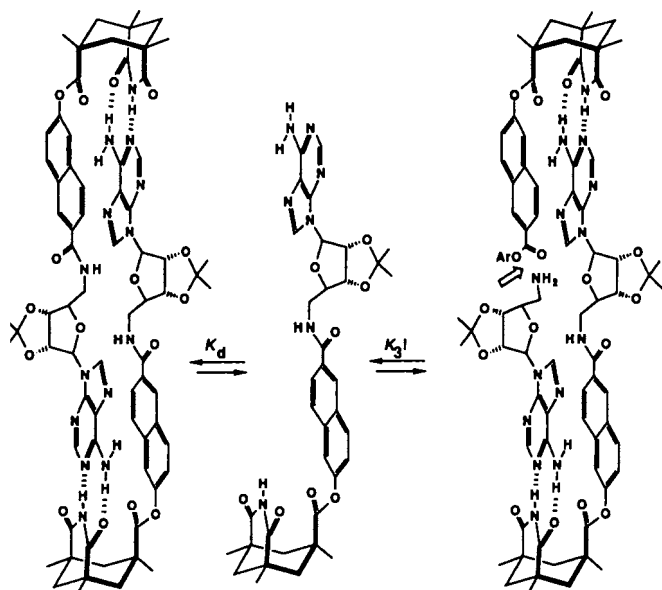


Abb. 1. Wasserstoffbrückenbindungen (rot/blau) und Stapelwechselwirkungen zwischen aromatischen Molekülteilen (gelb) stabilisieren ein selbst-komplementäres und selbst-replizierendes System. Siehe Text und Schema 16. Photo: P. Ballester, T. Tjivikua, Software: MacroModel.

bindungen erwarten sollte, vermutlich aufgrund eines sterischen Effekts.

Das System hat eine erstaunliche Eigenschaft: Das Produkt katalysiert seine eigene Bildung (Autokatalyse), eine Fähigkeit, die ein Merkmal für primitive lebende Systeme ist^[50]. Setzt man dem Kupplungsgemisch unterschiedliche Mengen an Produkt zu, so ist ein Anstieg der Kupplungsgeschwindigkeit zu beobachten. Eine bisher noch nicht bewiesene Erklärung für dieses Verhalten nimmt an, daß das Kupplungsprodukt in diesem Fall über einen dritten Reaktionstyp entsteht. Der angenommene Reaktionsweg verläuft über einen termolekularen, d. h. aus drei Molekülen aufgebauten Komplex (Schema 17 und Abb. 2), in dem Elektro-



Schema 17. Ar = Aryl.

phil und Nucleophil auf der als Templat wirkenden Produkt-oberfläche zusammengebracht werden^[51]. Diese Reaktion muß sehr wirkungsvoll sein, denn der termolekulare Komplex macht – wie sich aus den Assoziationskonstanten berechnen läßt – nur wenige Prozent des Reaktionsgemisches aus. Wir sind nun dabei, das System dahingehend zu verfeinern, daß sich die Zahl unproduktiver Komplexe verringert

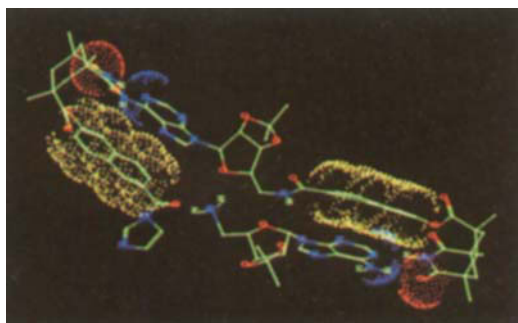
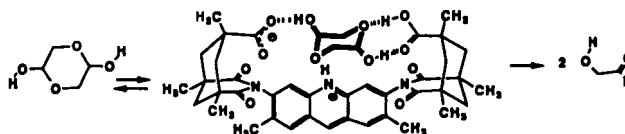
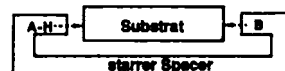


Abb. 2. Ein Elektrophil und ein Nucleophil bilden mit einem Templatmolekül einen termolekularen Komplex, der durch Wasserstoffbrückenbindungen (rot/blau) und Stapelwechselwirkungen zwischen aromatischen Molekülteilen (gelb) zusammengehalten wird. Das Produkt der Reaktion katalysiert seine eigene Bildung, d. h. es findet Autokatalyse statt. Siehe Text und Schema 17. Photo: P. Ballester, T. Tjivikua, Software: MacroModel.

und dadurch die Effizienz der Autokatalyse weiter gesteigert wird. In der Zwischenzeit bleibt uns nur, auf ein außergewöhnlich schönes templatkatalysiertes System hinzuweisen, das Kelly et al. für Substitutionsreaktionen entwickelt haben^[52].

6. Katalyse

Die Ausnutzung der Basenpaarung zur Beschleunigung von Acyltransferreaktionen ist ein Beispiel dafür, wie Erkennung und Katalyse einander zeitlich näher gebracht werden können. Das letztendliche Ziel von Modellverbindungen sollte jedoch darin bestehen, Strukturen von Übergangszuständen zu erkennen wie es das Pauling-Prinzip^[53] definiert. Viele Arbeitsgruppen haben an der Entwicklung derartiger synthetischer Katalysatoren gearbeitet, und es gibt eine Reihe ausgezeichneter Beispiele aus der Chemie der Cyclophane^[54], Cyclodextrine^[55] und Kronenether^[56]. Bei der Entwicklung der meisten bioorganischen Modellverbindungen beginnt man damit, das Problem der Bindung eines Substrats im Wirt zu lösen; dann versucht man, katalytisch aktive Gruppen in der Nähe des Bindungsorts anzusiedeln. Unsere Nischenmoleküle mit starren Spacern haben den Vorteil, daß saure und basische Komponenten nebeneinander existieren können, ohne einander zu neutralisieren (Schema 18). Der Schlüssel zu dieser Eigenschaft ist wiederum die konvergierende Anordnung funktioneller Grup-

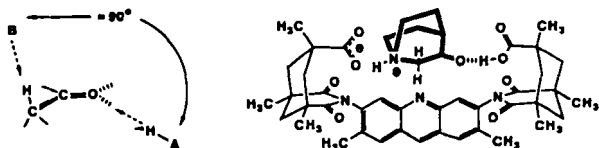


Schema 18.

pen. Bei einer divergierenden Anordnung könnten sie einander durch intermolekulare Wechselwirkungen neutralisieren. Konvergierend angeordnete Gruppen, d. h. Moleküle mit konkaven Oberflächen^[57] und starren Spacern, können nur über das Lösungsmittel miteinander kommunizieren. Folglich sind unsere Nischenmoleküle besonders für das Studium konzentrierter oder allgemein Säure/Base-katalysierter Reaktionen^[58] geeignet.

Unser erster Erfolg auf diesem Gebiet war die Spaltung eines Hemiacetals (Schema 18)^[59]. Das Molekül paßt genau in die Nische der Modellverbindung. Ist das Substrat gebunden, so können sich saure und basische Gruppen des Wirts an der Reaktion beteiligen. Welches die Säure- und Basekomponenten exakt sind, ist noch unbekannt. Beispielsweise könnten die Carboxygruppen wie ein Mutarotationskatalysator wirken, oder die NH-Gruppe des protonierten Acridin-Spacers und eine Carboxylatgruppe könnten senkrecht zueinander am Substrat angreifen.

Bei der Enolisierung von Ketonen haben wir Beweise für die zuletzt genannte Form der Katalyse. Überlegungen zu stereoelektronischen Verhältnissen führen zu der Annahme, daß bei einem konzertierten „push-pull“-Mechanismus im Idealfall Säure- und Basekomponente sich dem Substrat aus zueinander senkrecht stehenden Richtungen nähern (Schema 19). Dies läßt sich sowohl aus frühen Beobachtungen von Corey und Snee^[60] als auch aus den neuesten NMR-Daten^[61] einfacher Enole in Lösung ableiten. Das in Schema 19 dargestellte Chinuclidinon paßt genau in die Nische des Wirtmoleküls, und saure und basische Gruppen sind für den Austausch des α -Wasserstoffatoms optimal positioniert^[62].



Schema 19.

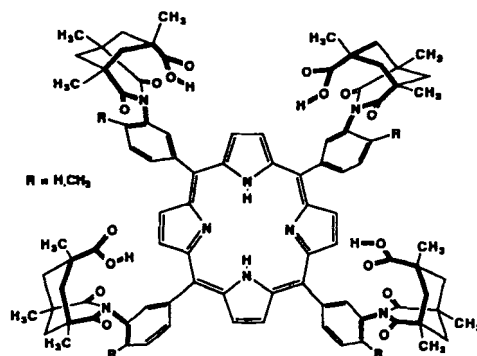
Bei den gerade beschriebenen Beispielen wurden die Substrate so ausgewählt, daß sie in die Nische des Wirtmoleküls passen. Weit schwieriger ist es, für ein bestimmtes Substrat oder einen speziellen Reaktionstyp einen Katalysator zu entwickeln. Auch wenn wir zu diesem Problem bisher keine Lösung anbieten können, glauben wir, daß uns die flexible und effiziente Synthese unserer neuartigen konkaven Moleküle und die vielfältigen Möglichkeiten, Gestalt, Größe und Funktionalität zu variieren, der Lösung dieses Problems einen Schritt näher bringen. In diesem Punkt folgen wir dem Vorbild, das uns die Natur bietet: Naturstoffmoleküle haben im allgemeinen konkave Oberflächen, d. h. Nischen, Taschen, Falten oder sogar Furchen, in denen eine Vielzahl funktioneller Gruppen angesiedelt ist.

Es könnte außerdem wichtig sein, die Phänomene Erkennung und Katalyse einander nicht allein zeitlich, sondern auch räumlich näher zu bringen. Dieser Punkt ist deshalb so bedeutend, weil es Schwierigkeiten bereitet, Konformationen über größere Entfernungen zu kontrollieren. Bei Molekülen, die sich falten können, ist der Abstand zwischen funktionellen Gruppen kleiner und der Wirkungsgrad erhöht. Die jüngsten Entwicklungen mit katalytischen Antikörpern sind in diesem Zusammenhang bemerkenswert. Die Bindungszentren der Antikörper sind in bezug auf Selektivität und Vielseitigkeit einzigartig. Wenn es gelingt, in Modellverbindungen wie die unsrigen katalytisch aktive funktionelle Gruppen einzuführen – wie dies Lerner et al.^[63] und Schultz et al.^[64] bei Antikörpern gelang –, so könnten sich derartige Modellsysteme zu den molekularen Arbeitspferden der neunziger Jahre entwickeln.

7. Neue konkave Modellverbindungen mit anderen Größen und Formen

Wir haben bereits über Nutzen und Grenzen starrer aromatischer Spacer wie Benzol, Naphthalin und Acridin^[9] berichtet und wollen uns nun der Verwendung neuer Spacer

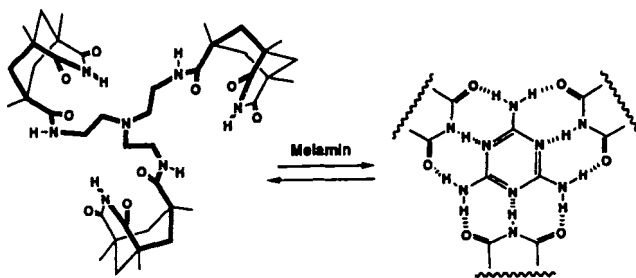
zuwenden. Tetraarylporphyrine weisen ausgedehnte Aryloberflächen auf, und es ist uns gelungen, über den kürzlich von Lindsey et al.^[65] entwickelten Syntheseweg die in Schema 20 präsentierten Tetracarbonsäuren darzustellen. Diese



Schema 20.

Moleküle haben die passenden Maße, um 4,4'-Bipyridin-Derivate zu komplexieren. Es bildet sich ein 2:1-Komplex: Ein Bipyridin-Molekül wird durch zwei Carboxygruppen oberhalb der Porphyrinebene und ein zweites, senkrecht dazu angeordnetes Bipyridin-Molekül wird durch zwei Carboxygruppen unterhalb der Porphyrinebene gehalten^[66]. Es sollte möglich sein, Metallkomplexe dieser Übermoleküle herzustellen, bei denen das reaktive Metallzentrum in der Mitte zwischen zwei α,ω -Diaminen angesiedelt ist, welche an beiden Enden von den Carboxygruppen gebunden werden. An makrocyclischen Modellsystemen werden derartige Vorstellungen durch die Arbeitsgruppen von Lehn^[67] und Sutherland^[68] untersucht.

Es konnten auch dreiarmlige „Greifmoleküle“ dargestellt werden wie beispielsweise das in Schema 21 abgebildete



Schema 21.

Trisimid, das eine außergewöhnliche Affinität für Melamin aufweist^[66]. Zwischen beiden Verbindungen bilden sich 1:1-Komplexe (Abb. 3), wobei bei Raumtemperatur ein langsamer Austausch stattfindet. Verdünnungsstudien setzen den unteren Grenzwert der Dissoziationskonstante in den mikromolaren Bereich.

Verbindungen mit starren dreiarmligen Spacern sind ebenfalls zugänglich. Die Kondensation von Acetophenon-Derivaten führt zu Triphenylbenzol-Derivaten (Schema 22), die von Vögtle et al. für Studien zur molekularen Erkennung eingesetzt worden sind^[69]. Wir haben mit diesen Systemen

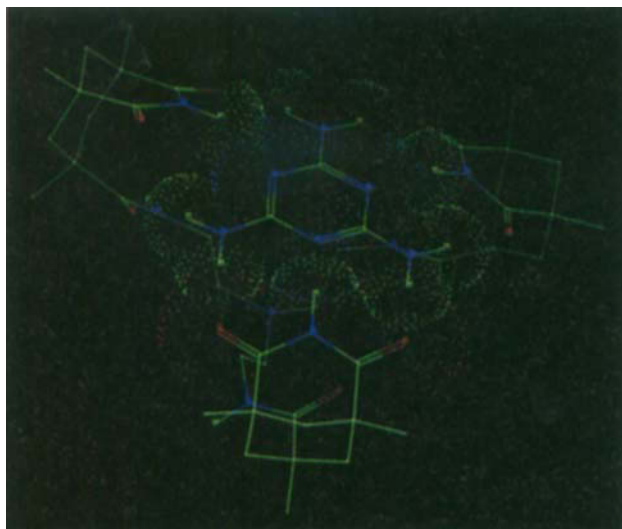
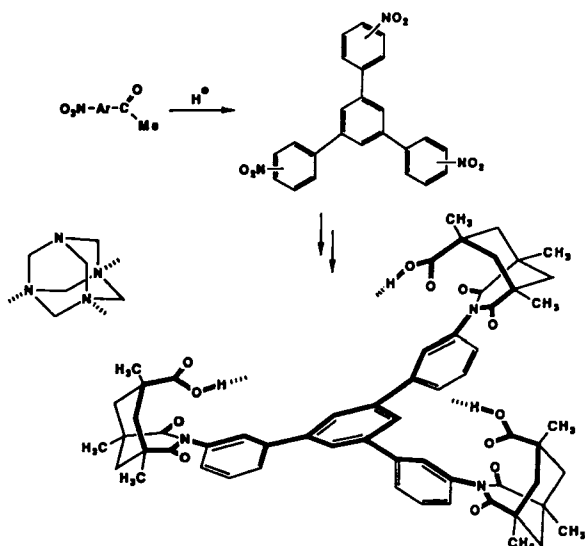


Abb. 3. Komplexierung von Melamin durch ein von der Kempischen Tricarbonsäure abgeleitetes Trisimid (Schema 21). Die drei Imidgruppen konvergieren so, daß die maximal mögliche Zahl von Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden kann. Photo: P. Ballester, T. Tjivikua, Software: MacroModel.

auch Derivate der Kempischen Tricarbonsäure hergestellt. Die *meta*-substituierte Verbindung eignet sich beispielsweise gut, um Hexamethylentetramin zu binden; dabei auftretende Austauschprozesse lassen sich bei niedrigen Temperaturen einfrieren; *para*-substituierte Verbindungen, die eine größere



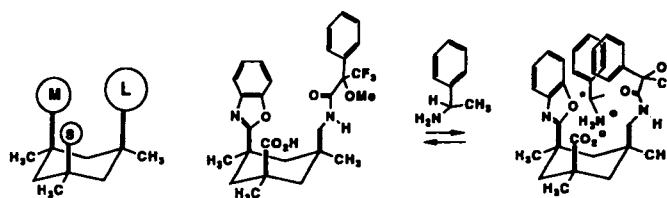
Schema 22. Ar = C₆H₄.

Nische bilden, sind genauso einfach darzustellen^[70]. Die Arbeitsgruppe von *Still* hat kürzlich auch Makrocyclen hergestellt, die Heterocyclen komplexieren^[71]. Bei diesen Untersuchungen wurde entdeckt, daß die Größe der Lösungsmittelmoleküle die Komplexbildungsphänomene beeinflusst^[72].

8. Asymmetrie und chirale Hilfsreagentien

Die enantioselektive Erkennung ist seit langem das Ziel von Bemühungen in der Komplexchemie, und aus ungeklär-

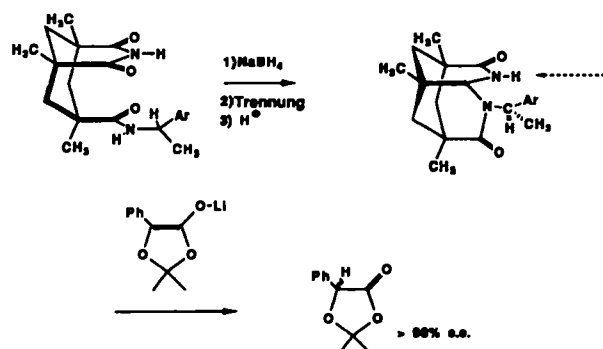
ten Gründen weisen die meisten synthetischen Rezeptoren – und zwar sowohl die makrocyclischen als auch die konkaven^[73] – C₂-Symmetrie auf. Wir konnten zeigen, daß solche Verbindungen für die selektive Erkennung von Enantiomeren mit nur einem Asymmetriezentrum keine Vorteile bieten^[74]. Wie auch *Pirkles* Verbindungen zeigen^[75], scheinen drei Wechselwirkungszentren eine Mindestvoraussetzung für asymmetrische Erkennung zu sein. Unabhängig davon, ob diese Wechselwirkungen elektronischer oder sterischer Natur sind, sind sie für die Erkennung eines einzelnen Asymmetriezentrums besser geeignet als stärker symmetrische Strukturen. Die Kempische Tricarbonsäure kann man als einen „Dreifuß“ betrachten, der auf einer Seite durch drei unterschiedlich große Gruppen substituiert werden kann (Schema 23). Solche Modellverbindungen können für die asymmetrische Erkennung verwendet werden.



Schema 23. S = klein, M = mittelgroß, L = groß.

Seit kurzem arbeiten wir mit Sandwich-Systemen, wie in Schema 23 rechts gezeigt. Dabei werden aromatische Amine zunächst durch Säure/Base-Wechselwirkung an den Rezeptor gebunden und anschließend von den beiden Arenflächen des Rezeptors umhüllt^[76]. In derartigen und ähnlichen Systemen weist die acide Gruppe direkt in Richtung des asymmetrischen Umfelds. Bei herkömmlichen Carbonsäuren verhält es sich genau umgekehrt, ihre Acidität ist vom Asymmetriezentrum (gewöhnlich das α -Kohlenstoffatom) weg orientiert.

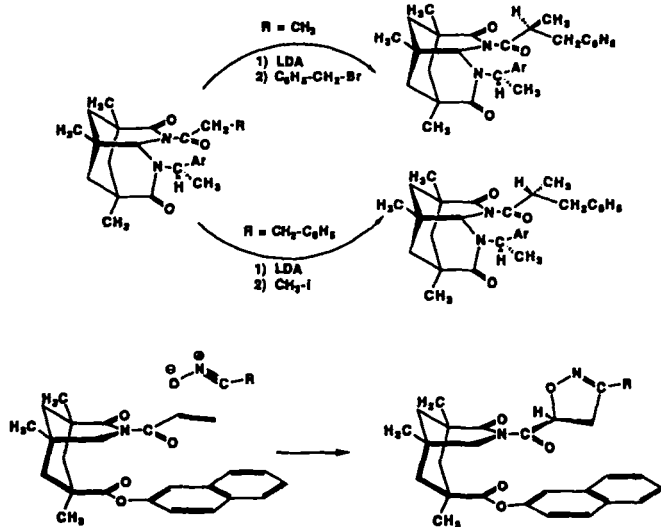
Anhand dieser Befunde haben wir chirale Protonenquellen, z. B. das tricyclische Lactam in Schema 24, entwickelt.



Schema 24. Ar = Aryl.

Es ist einfach darzustellen und protoniert das von *Hünig* et al. entwickelte Testsystem^[77] mit $\geq 98\%$ Enantiomerenüberschuß. Aus Untersuchungen mit anderen Diastereomeren geht hervor, daß sowohl das Asymmetriezentrum als auch die molekulare Asymmetrie des Cyclohexanrings diesen Effekt verursachen^[78].

Derivate dieser Verbindung können auch als chirale Hilfsreagentien eingesetzt werden. So lassen sich beispielsweise Acylderivate darstellen (Schema 25), deren Enolate hochdiastereoselektiv alkyliert werden^[79]. Derartige Selektivitäten



Schema 25. Ar = 2-Naphthyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

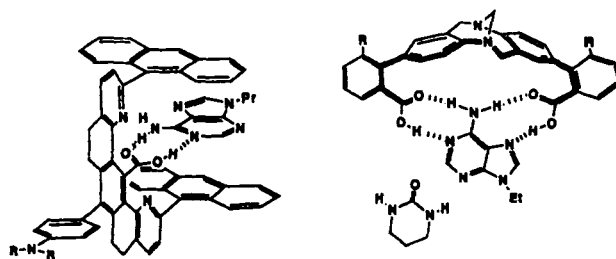
werden auch bei anderen Reaktionstypen beobachtet. So haben Curran et al.^[80] mit Acylderivaten dieser und anderer Verbindungen in Cycloadditionen mit Nitriloxiden hohe Selektivitäten erzielt. Der ausladende Molekülteil unterhalb der Acrylgruppe verhindert den Angriff des sonst unselektiv reagierenden Nitriloxids von der Unterseite. Die chirale Hilfsgruppe läßt sich unter anderem durch Reduktion mit Selectrid abspalten.

9. Neuere konkave Nischenverbindungen

Über den eigenen Ergebnissen möchte ich keineswegs die großen Fortschritte übersehen, die von anderen im Bereich der molekularen Erkennung erzielt worden sind, zumal viele der neuen Verbindungen konkave Strukturen aufweisen. Ein großer Teil dieser Verbindungen hat konvergierende acide Zentren, z. B. NH- oder OH-Gruppen oder sogar freie Orbitale von Metall-Ionen^[81]. Die relativ späte Entwicklung derartiger Verbindungen weist darauf hin, daß konvergierende Lewis-Säure-Zentren schwieriger zu positionieren sind als Lewis-Base-Zentren, d. h. Kationen waren schon immer einfacher zu komplexieren als Anionen.

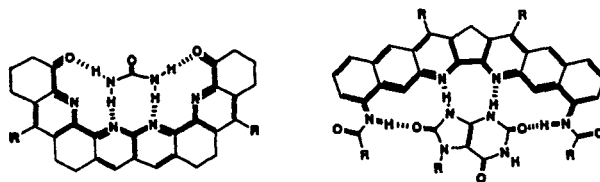
Kürzlich wurde über zwei neue konkave Verbindungen für die Komplexierung von Adenin-Derivaten berichtet (Schema 26). Zimmerman et al.^[82] synthetisierten eine Verbindung, die eine tief in einer Tasche liegende Carboxygruppe enthält, die für Lösungsmittel nur schwer zugänglich ist. Wilcox et al.^[83] haben einen Wirt entwickelt, dessen konvergierende Carboxygruppen gleichzeitig eine Watson-Crick- und eine Hoogsteen-Bindung ermöglichen. Durch Rotation der Carboxygruppen kann auch Trimethylenharnstoff über Wasserstoffbrückenbindungen komplexiert werden.

Eine weitere neue Entwicklung ist die Synthese „zweidimensionaler“ Modellsysteme, mit denen flache Substrate



Schema 26.

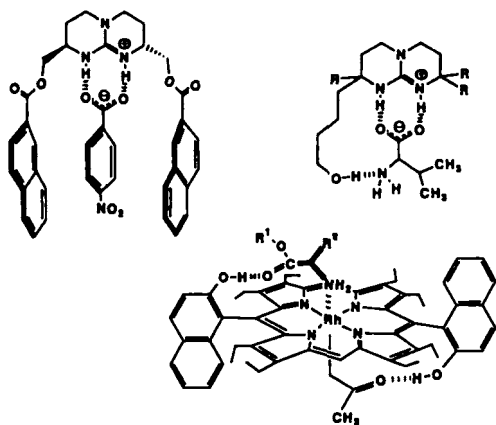
komplexiert werden können (Schema 27 links). Bell et al.^[84] haben ein von Naphthyridin abgeleitetes System gefunden, das Harnstoff bindet. Durch Einführung saurer Zentren für die Bindung des Carbonylsauerstoffatoms sollte sich die Komplexstabilität noch erhöhen lassen. Kelly et al.^[85] ist es gelungen, Komplexierungsreagentien für Harnsäure-Derivate darzustellen (Schema 27 rechts). Die leicht gekrümmte



Schema 27.

Oberfläche dieses Rezeptormoleküls, die durch den zentralen Fünfring hervorgerufen wird, enthält funktionelle Gruppen, die zu denen des konvexen Substrats komplementär sind. Mit der Unbeweglichkeit derartiger Systeme zahlt man aber einen hohen Preis, um ein exaktes Zusammenpassen von Wirt und Gast zu erzielen. Modellsysteme, die anpassungsfähiger (und weniger wählerisch) sind, sind in der Regel einfacher herzustellen. Das ideale Design synthetischer Rezeptormoleküle bleibt jedoch weiterhin umstritten.

Es sind auch Verbindungen hergestellt worden, die Carboxylate binden. Auch hierbei haben sich konkave Strukturen als geeignet erwiesen, um zusätzliche Zentren für die Wechselwirkung zwischen Gast- und Wirtmolekül bereitzustellen. Da die primäre Wechselwirkung des Carboxylats mit dem Rezeptor über die freien *syn*-Elektronenpaare der CO₂[−]-Gruppe erfolgt, muß in das Rezeptormolekül „eine volle Wende“ eingebaut werden, damit der Rezeptor auch mit den Teilen des Substratmoleküls in Kontakt treten kann, die hinter dem C-Atom der CO₂[−]-Gruppe liegen. Eine derartige Verbindung ist von de Mendoza et al.^[48] entwickelt worden; es handelt sich um ein Guanidin-Derivat, bei dem die zusätzlichen Wechselwirkungen durch Arylstapelung gebildet werden (Schema 28, oben links). Das zweite, von Schmidtchen et al.^[49] entwickelte System benutzt ebenfalls die Guanidin-Funktion und zusätzlich eine über einen Seitenarm geschickt angebrachte Hydroxygruppe, die eine weitere Wasserstoffbrückenbindung eingehen kann (Schema 28, oben rechts). Mit stark lipophilen Derivaten dieses Rezeptors kann man Valin als Anion aus wäßriger Lösung in Chloroform extrahieren. Beide Rezeptor-Modellverbindungen bieten exzellente Möglichkeiten für die asymmetrische Erkennung.



Schema 28.

Von Aoyama et al.^[86] ist ein Porphyrin-Derivat für die Erkennung und Extraktion von Aminosäuren und ihren Derivaten entwickelt worden. Das Metall-Ion des Porphyrins komplexiert in diesem Fall das Amin und Hydroxygruppen in der Peripherie stabilisieren durch Wasserstoffbrückenbindung die Carboxygruppe (Schema 28 unten).

Auch die Wirt-Gast-Chemie mit Makrocyclen bleibt weiterhin spannend. Gürtel- und Kragenmoleküle^[87] sowie Molekül-in-Molekül-Verbindungen^[88] demonstrieren die Grenzen des derzeit Möglichen dieses Gebietes. Auch mit selbstorganisierenden Strukturen^[89] beginnt man sich zu beschäftigen, doch würde ein Eingehen hierauf den Rahmen dieses Aufsatzes sprengen.

10. Ausblick

Die meisten Aktivitäten bei der Suche nach Rezeptor-Modellverbindungen bestehen darin, Wirtmoleküle für kleine, konvexe, biologisch relevante Zielmoleküle zu konstruieren. Neben Aminosäuren und Nucleinsäure-Komponenten sind auch Kohlenhydrate^[90] und Dicarboxylate^[91] als Zielmoleküle in den Bereich des Möglichen gerückt, und auch synthetische Wirkstoffe wie Barbiturate^[92] können komplexiert werden. Der Einschluß kleiner endogener Zwischenprodukte könnte ein erster Schritt hin zu einer neuen chemotherapeutischen Taktik sein. Einerseits könnten durch das Entfernen von Zwischenprodukten biochemische Cyclen unterbrochen werden, andererseits könnten Prozesse durch effektiveren Transport von Intermediaten zu den Reaktionszentren beschleunigt werden. Um dieses Konzept Wirklichkeit werden zu lassen, benötigt man mittelgroße konkave Moleküle, wie sie in diesem Beitrag vorgestellt worden sind.

Warum hat sich die Natur nicht selbst dieser Möglichkeit des Eingreifens bedient? Ein Grund dafür könnte in der Stöchiometrie liegen. Sind die Zielmoleküle biologische Makromoleküle wie Rezeptoren, Enzyme oder Nucleinsäuren, so bedarf es aufgrund der geringen Konzentration dieser Moleküle nur kleiner Mengen an Mediatoren. Es ist jedoch wenigstens ein Fall bekannt, in dem die Natur ein konkaves Reagens verwendet. Die Vancomycine, eine Antibiotika-Klasse, haben eine ähnliche Größe wie die hier beschriebenen Moleküle, und ihre Struktur bildet eine konkave Oberfläche mit Zentren für Wasserstoffbrückenbindungen zu

terminalen Dipeptid-Einheiten. Mit den heutigen Möglichkeiten zur Synthese von Molekülen mittlerer Größe – wie synthetischer Peptide, synthetischer Nucleotide und Antikörper-Bindungscentren – könnte Medikamenten mit konkaver Struktur in Zukunft eine bedeutende Rolle zukommen.

Ich danke den hervorragenden jungen Männern und Frauen, die an diesem Projekt mitgewirkt haben und deren Namen in den Literaturziten erscheinen. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health und der National Science Foundation finanziell unterstützt.

Eingegangen am 22. September 1989 [A 752]

Übersetzt von Dr. Sabine Töteberg-Kaulen, Bergisch-Gladbach

- [1] J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 258.
- [2] J. Rebek, Jr., L. Marshall, R. Wolak, J. McManis, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1170.
- [3] D. J. Cram, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1009; J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* 100 (1988) 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 89.
- [4] G. Trainor, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 154; V. T. D'Souza, M. L. Bender, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 146.
- [5] H. Stetter, E.-E. Roos, *Chem. Ber.* 88 (1955) 1390; K. Odashima, A. Itai, Y. Itaka, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2504; S. P. Miller, H. W. Whitlock, Jr., *ibid.* 106 (1984) 1492; J. Winkler, E. Coutouli-Argyropopoulou, R. Leppkes, R. Breslow, *ibid.* 105 (1983) 7198; F. Diederich, *Angew. Chem.* 100 (1988) 372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 362; C. D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 161; H.-J. Schneider, T. Blatter, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1163; A. Collet, *Tetrahedron* 43 (1987) 5725.
- [6] D. S. Kemp, S. K. Petrakis, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 5140.
- [7] J. Rebek, Jr., L. Marshall, R. Wolak, K. Parris, M. Killoran, B. Askew, D. Nemeth, N. Islam, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7476.
- [8] J. Rebek, Jr., B. Askew, D. Nemeth, K. Parris, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2432.
- [9] J. Rebek, Jr., B. Askew, M. Killoran, D. Nemeth, F.-T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2426.
- [10] J. Rebek, Jr., *Science* 235 (1987) 1478.
- [11] W. L. Jorgensen, S. Boudon, T. B. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 755.
- [12] K. B. Lipkowitz, R. Zagarra, *J. Comput. Chem.* 10 (1989) 595.
- [13] R. Gandour, *Bioorg. Chem.* 10 (1981) 169.
- [14] R. Meyer, T. K. Ha, H. S. Guntnard, *Chem. Phys.* 9 (1975) 393.
- [15] K. B. Wiberg, K. E. Laidig, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5935.
- [16] D. W. Christianson, R. S. Alexander, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 6419; D. W. Christianson, W. N. Lipscomb, *Acc. Chem. Res.* 22 (1989) 62.
- [17] J. Rebek, Jr., L. Marshall, J. McManis, R. Wolak, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 1649.
- [18] C. L. Perrin, *Acc. Chem. Res.* 22 (1989) 268; C. L. Perrin, T. J. Dwyer, J. Rebek, Jr., R. J. Duff, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [19] J. Rebek, Jr., R. J. Duff, W. E. Gordon, K. Parris, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6068.
- [20] L. Marshall, K. Parris, J. Rebek, Jr., S. V. Luis, M. I. Burguete, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5192.
- [21] J. Huff, B. Askew, R. J. Duff, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5908.
- [22] S. C. Zimmerman, K. D. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5906.
- [23] B. M. Tadayoni, K. Parris, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4503.
- [24] Y. Li, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4505.
- [25] B. M. Tadayoni, J. Rebek, Jr., unveröffentlichte Ergebnisse.
- [26] R. Gandour, persönliche Mitteilung.
- [27] W. H. Landschulz, P. F. Johnson, S. L. McKnight, *Science* 240 (1988) 1759; siehe aber auch E. K. O'Shea, R. Rutkowski, P. S. Kim, *ibid.* 243 (1989) 538.
- [28] R. T. Raines, E. L. Sutton, D. R. Straus, W. Gilbert, J. R. Knowles, *Biochemistry* 25 (1986) 7142.
- [29] J. Rebek, Jr., *Struct. Chem.* 1 (1990) 129.
- [30] K. S. Ventkatasubban, R. L. Schowen, *Crit. Rev. Biochem.* 17 (1984) 1. Für eine zur Ladungsübertragung alternative Erklärung siehe W. W. Bachovchin, *Biochemistry* 25 (1986) 775; A. Warshel, G. Naray-Szabo, F. Sussman, J.-K. Hwang, *ibid.* 28 (1989) 3629.
- [31] J. B. West, J. Scholten, N. J. Stolowich, J. L. Hogg, A. I. Scott, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 3709.
- [32] J. Kyogoku, R. G. Lord, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 57 (1967) 250; J. Pitha, R. N. Jones, P. Pithova, *Can. J. Chem.* 44 (1966) 1045; N. G.

- Williams, L. D. Williams, B. R. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 7205, zit. Lit.
- [33] S. I. Chan, M. P. Schweitzer, P. O. P. Ts'o, G. K. Helmkamp, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 4182.
- [34] J. Rebek, Jr., B. Askew, P. Ballester, C. Buhr, S. Jones, D. Nemeth, K. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5033.
- [35] B. Askew, P. Ballester, C. Buhr, K.-S. Jeong, S. Jones, K. Parris, K. Williams, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 1082; K. Williams, B. Askew, P. Ballester, C. Buhr, K.-S. Jeong, S. Jones, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 1090.
- [36] T. J. Sheppard, M. A. Petti, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1983.
- [37] S. B. Ferguson, E. W. Seward, F. Diederich, E. M. Sanford, A. Chou, P. Inocencio-Szweda, C. B. Knobler, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 5593.
- [38] S. K. Burley, G. Petsko, *Science* **229** (1985) 23; S. K. Burley, G. Petsko, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 7995.
- [39] Siehe zum Beispiel: R. Osman, S. Topiol, L. Rubenstein, H. Weinstein, *Mol. Pharmacol.* **32** (1987) 699.
- [40] J. Rebek, Jr., B. Askew, P. Ballester, C. Buhr, A. Costero, S. Jones, K. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 6866.
- [41] J. Rebek, Jr., K. Williams, K. Parris, P. Ballester, K. S. Jeong, *Angew. Chem.* **99** (1987) 1297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 1244.
- [42] K. S. Jeong, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 3327.
- [43] J. Rebek, Jr., J. Schroeder, T. Park, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [44] W. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck. Wir danken Prof. Jorgensen für die Mitteilung seiner Ergebnisse vor deren Veröffentlichung.
- [45] A. D. Hamilton, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5035; A. V. Muehldorf, D. Van Engen, J. C. Warner, A. D. Hamilton, *ibid.* **110** (1988) 6561.
- [46] Für neuere Entwicklungen bei der Bildung von DNA-Tripel-Helices siehe: L. J. Maher, B. Wold, P. B. Dervan, *Science* **245** (1989) 725; D. Praseuth, L. Perrouault, T. L. Doan, M. Chassignol, N. Thuong, C. Helene, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85** (1988) 1349.
- [47] T. Benzinger, T. Tjivikua, J. Wolfe, J. Rebek, Jr., *Science* **242** (1988) 266.
- [48] A. Echavarren, A. Galan, J.-M. Lehn, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4994.
- [49] F. P. Schmidtchen, A. Gleich, A. Schummer, *Pure Appl. Chem.* **61** (1989) 1535; G. Müller, J. Riede, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **100** (1988) 1574; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1516.
- [50] T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 1249.
- [51] Für Templatgesteuerte Nucleotidsynthesen siehe: P. M. Pitha, J. Pitha, *Nature New Biol.* **98** (1972) 78; G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **98** (1986) 932; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 932; J. Visscher, C. G. Bakker, R. van der Woerd, A. Schwartz, *Science* **244** (1989) 329.
- [52] T. R. Kelly, C. Zhao, G. J. Bridger, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 3744.
- [53] L. Pauling, *Chem. Eng. News* **24** (1946) 1375.
- [54] H. D. Lutter, F. Diederich, *Angew. Chem.* **96** (1986) 1125; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 1125; L. Jimenez, F. Diederich, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 2759, zit. Lit.
- [55] E. Anslyn, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 5972.
- [56] D. J. Cram, P. Y.-S. Lam, S. P. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 839; J.-M. Lehn, C. Sirlin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 949.
- [57] Zur Entwicklung derartiger Vorstellungen im Zusammenhang mit Makrocyclen, siehe R. E. Sheridan, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4071 und frühere Arbeiten dieser Gruppe.
- [58] C. G. Swain, J. F. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 2534, 2538.
- [59] J. Wolfe, D. Nemeth, A. Costero, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 983.
- [60] E. J. Corey, R. A. Snee, *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1956) 6279.
- [61] B. Capon, A. K. Siddhanta, C. Zucco, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3580; B. Capon, A. K. Siddhanta, *ibid.* **49** (1984) 255.
- [62] J. Wolfe, unveröffentlichte Ergebnisse; zur Diskussion siehe auch: J. Rebek, Jr., *J. Inclusion Phenom.* **7** (1989) 7.
- [63] K. D. Janda, D. Schloeder, S. J. Benkovic, R. A. Lerner, *Science* **241** (1988) 1188.
- [64] E. Baldwin, P. G. Schultz, *Science* **245** (1989) 1104; Übersicht: P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **101** (1989) 1336; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 1283.
- [65] J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerat, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 827.
- [66] J. S. Lindsey, P. C. Kearney, R. J. Duff, P. T. Tjivikua, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 6575.
- [67] A. D. Hamilton, J.-M. Lehn, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 5158.
- [68] I. O. Sutherland, *Pure Appl. Chem.* **61** (1989) 1547.
- [69] F. Ebmeyer, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **101** (1989) 95; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 79, zit. Lit.
- [70] J. Huff, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [71] J. D. Kilburn, A. MacKenzie, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1307.
- [72] K. T. Chapman, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 3075.
- [73] C. S. Wilcox, L. M. Greer, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 1865.
- [74] J. Rebek, Jr., B. Askew, M. Doa, P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 4119.
- [75] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* **89** (1989) 347.
- [76] J. Rebek, Jr., P. Ballester, unveröffentlichte Ergebnisse. Ähnliche Sandwich-Komplexe für Carbonsäuren sind beschrieben: A. Echavarren, A. Galan, J.-M. Lehn, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4994.
- [77] V. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem.* **99** (1987) 1323; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 1283; bezüglich anderer asymmetrischer Protonierungsreaktionen siehe: L. Duhamel, S. Fouquay, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 4975; C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 6909.
- [78] K. Williams, D. Potin, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **102** (1990), im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990), im Druck.
- [79] K. S. Jeong, K. Parris, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **102** (1990), im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990), im Druck.
- [80] D. P. Curran, K.-S. Jeong, T. A. Heffner, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 9238.
- [81] Siehe beispielsweise: P. K. Coughlin, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 2328.
- [82] S. C. Zimmerman, W. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 8054.
- [83] J. C. Adrian, Jr., C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 8055.
- [84] T. W. Bell, J. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 3673. Bezüglich Makrocyclen zur Bindung von Harnstoff siehe: C. J. van Staveren, D. E. Fenton, D. N. Reinholdt, J. van Eerden, S. Harkema, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 3456.
- [85] T. R. Kelly, M. P. Maguire, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 6549.
- [86] Y. Aoyama, A. Yamagishi, M. Asagawa, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4076; siehe auch Y. Aoyama, T. Motomura, H. Ogoshi, *Angew. Chem.* **101** (1989) 922; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 921.
- [87] F. H. Kohnke, J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* **61** (1989) 1581; F. H. Kohnke, J. P. Mathias, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **101** (1989) 1129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 1103; *Adv. Mater.* **1** (1989) 275.
- [88] J. C. Sherman, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4527.
- [89] J.-M. Lehn, A. Rigault, *Angew. Chem.* **100** (1988) 1121; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1095; A. Schepartz, J. P. McDevitt, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 5976.
- [90] Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 5397.
- [91] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 3525, R. Breslow, R. Rajagopalan, J. Schwartz, *ibid.* **103** (1981) 3041, J. Rebek, Jr., D. Nemeth, P. Ballester, F.-T. Lin, *ibid.* **109** (1987) 3474.
- [92] S.-K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1318.