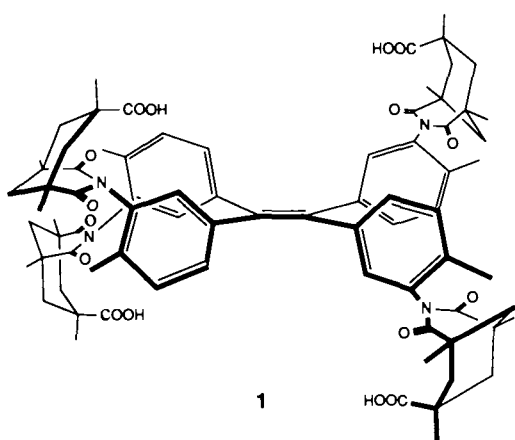


- [13] Bei Ersatz des Aminophosphans L durch  $\text{PPh}_3$  in den Komplexen 1–4 bleibt die katalytische Aktivität erhalten.
- [14] H. Brunner, H. Vogt, *Chem. Ber.* 114 (1981) 2186.
- [15] D. L. Lichtenberger, A. Rai-Chaudhuri, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 975.
- [16] H. Rabaa, J.-Y. Saillard, U. Schubert, *J. Organomet. Chem.* 330 (1987) 397.
- [17] Die  $[\text{CpMn}(\text{CO})_2(\text{silan})]$ -Komplexe katalysieren die Hydrosilylierung von Acetophenon mit Diphenylsilan nicht; für eine stöchiometrische Reaktion haben wir Anhaltspunkte.
- [18] E. J. Crawford, P. K. Hanna, A. R. Cutler, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 6891.
- [19] 1.50 mL (11.6 mmol)  $\alpha$ -Methylstyrol, 0.50 g (2.6 mmol)  $[\text{CpFe}(\text{CO})_2(\text{CH}_3)]$  in 5 mL THF, 50 bar  $\text{H}_2$ , 110 °C; Hydriergrad 90% ( $^1\text{H}$ -NMR-Integration).
- [20] T. C. Forschner, A. R. Cutler, *Inorg. Chim. Acta* 102 (1985) 113.
- [21] Vor kurzem erschienen Veröffentlichungen über die Verwendung von  $[(\text{Aren})\text{Cr}(\text{CO})_2(\eta^2\text{-HSiHPh}_2)]$ -Komplexen als Katalysatoren zur Aktivierung der Si-H-Bindung von Diphenylsilan in thermischen Reaktionen: O. B. Afanasova, Yu. E. Zubarev, T. M. Sokolova, E. A. Chernyshev, *Zh. Obshch. Khim.* 57 (1987) 1909; E. Matarasso-Tchiroukhine, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 681.

## Kooperative Wechselwirkungen bei der molekularen Erkennung – die Bindung von Diaminen an eine Tetracarbonsäure\*\*

Von Frank Ebmeyer und Julius Rebek, Jr.\*

Das Konzept der Präorganisation ist für Untersuchungen zur molekularen Erkennung in den letzten Jahren praktisch schon zum Paradigma geworden. Dieses Konzept besagt, daß Bindungselektivität und starke Affinitäten erhalten werden können, wenn die Konformation des freien Wirtmoleküls der im Komplex nahekommmt<sup>[1]</sup>. Es war jedoch immer schwierig, die Enthalpie-Beiträge zur Destabilisierung des Grundzustandes von den Beiträgen, die durch entropische Faktoren wie eingeschränkte Beweglichkeit bestimmt werden, zu unterscheiden. In der hier beschriebenen Arbeit nutzen wir einen allosterischen Effekt zur Präorganisation und ermittelten die Affinitätsverstärkung, die man aufgrund solcher weitreichender Wechselwirkungen erwarten kann. Die Studien wurden mit der Tetracarbonsäure 1, einem Derivat der Kempischen Tricarbonsäure, durchgeführt. In 1 kön-

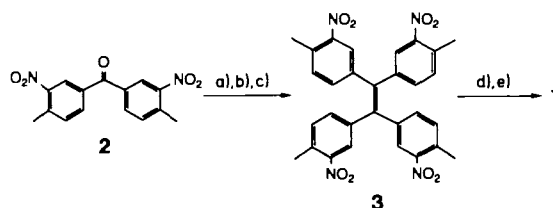


[\*] Prof. J. Rebek, Jr., Dr. F. Ebmeyer  
Department of Chemistry  
Massachusetts Institute of Technology  
Cambridge, MA 02139 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert. F. E. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Postdoktoranden-Stipendium. Wir danken Dr. J. Schröder und Dr. P. Ballester für NMR-Messungen.

nen die sauren OH-Gruppen von bis zu vier Carboxygruppen ins Zentrum des Moleküls ragen.

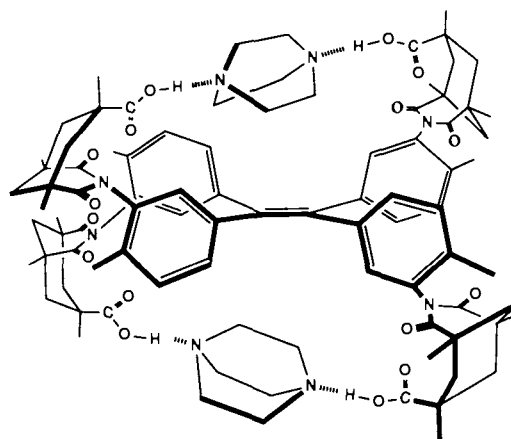
1 wurde aus dem Dinitrobenzophenon 2<sup>[2]</sup> über dessen Hydrazone synthetisiert. Oxidation des Hydrazons mit  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lieferte die entsprechende Diazoverbindung, die in heißem Benzol mit  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  als Katalysator zum Tetraphenylethylen-Derivat 3 umgesetzt wurde; das entsprechende Ketazin und das Keton 2 entstanden dabei als Nebenprodukte. Reduktion von 3 mit Raney-Nickel in Dioxan lieferte das Tetraamin, aus dem 1 durch Kondensation mit vier Äquivalenten Kempischer Tricarbonsäure<sup>[3]</sup> dargestellt wurde (Schema 1).



Schema 1. a) Hydrazin, Ethanol, 82%; b)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96%; c)  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ , Benzol, 35%; d)  $\text{H}_2$ , Raney-Ni, Dioxan, 3 bar, 95%; e) Anhydridsäurechlorid der Kempischen Tricarbonsäure, Pyridin, Dimethylaminopyridin (DMAP), 30%.

Nach Molecular-Modelling-Studien sollten sich einige Diamine als Gastmoleküle für 1 eignen. Hydrazin, Ethylendiamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) und 2-Aminopyrimidin wurden ausgewählt, und es wurden  $^1\text{H}$ -NMR-Titrations von 1 mit diesen Diaminen in  $\text{CDCl}_3$  durchgeführt.

Es wurden die Tieffeldverschiebungen ( $\Delta\delta = 0.15\text{--}0.60$ ) der aromatischen Protonen des Gasts in 2, 2', 2'' und 2''' verfolgt. Die Titrationskurven sprechen für die Bildung eines 1:2-Komplexes; Modelle für 1:1-Komplexe wie die Eadie-Hofstee-Auftragung<sup>[4]</sup> passen nicht zu den experimentellen Daten, lediglich Hill-Auftragungen ergeben sigmoide Kurven. Während bei Raumtemperatur ein schneller Austausch stattfindet, zeigt der DABCO-Komplex in  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_2\text{Cl}_2$  einen langsamen Austausch; es treten dabei Signale des 1:1- und des 1:2-Komplexes sowie des freien Wirts auf. Strahlt man bei einer 1:2-Mischung von 1 und DABCO in  $\text{CDCl}_3$  in die DABCO-Resonanz ein, so ist ein intermolekularer NOE-Effekt von +30% für die aromatischen 2,2',2'',2'''-Protonen des Wirts zu beobachten. Die Ergebnisse sind mit der in Schema 2 gezeigten Struktur in Einklang. Schnellatom-bombardierungen(FAB)-Massenspektren (Matrix: *m*-Nitro-



Schema 2. Vorschlag für die Struktur des 1:2-Komplexes von 1 mit DABCO.

benzylalkohol, 8kV-Xe-Bombardierung) von Mischungen von 1 mit den Gastverbindungen enthalten intensive Signale für die 1:1-Komplexe; Signale für 1:2-Komplexe konnten hingegen nicht beobachtet werden. Die statistisch korrigierten Assoziationskonstanten (Tabelle 1) wurden über Hill-Auftragungen ermittelt<sup>[5]</sup>.

Tabelle 1. Statistisch korrigierte Assoziationskonstanten für die 1:1- und 1:2-Komplexe von 1 mit vier Diaminen[a].

| Gast             | $K(1:1)$ [L mol <sup>-1</sup> ] | $K(1:2)$ [L mol <sup>-1</sup> ] |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Hydrazin         | 630                             | 35 000                          |
| Ethylendiamin    | 9                               | 1700                            |
| DABCO            | 150                             | 360                             |
| 2-Aminopyrimidin | 1400                            | 90                              |

[a]  $T = 25^\circ\text{C}$ ;  $c_{\text{Wirt}} = 1 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>,  $c_{\text{Gast}} = 5 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>. Geschätzter Fehler: 10%.

Hydrazin und Ethylendiamin zeigen einen ausgeprägten positiven kooperativen Effekt. Bei DABCO ist der kooperative Effekt schwächer, während er bei 2-Aminopyrimidin negativ ist. Wahrscheinlich stabilisieren Wasserstoffbrückenbindungen zwischen benachbarten Carboxygruppen den Wirt im freien Zustand. Chelatbildung zwischen einem Molekül Hydrazin oder einem Molekül Ethylendiamin und nicht benachbarten Säuregruppen von 1 zwingt die verbleibenden Säuregruppen auf die gegenüberliegende Seite der Ethylenebene in eine Konformation, in der sie für eine Chelatbildung mit einem zweiten Aminmolekül in der richtigen Position stehen, d. h. „präorganisiert“ sind. Dies könnte zu dem 55- bzw. 200fachen Anstieg der Assoziationskonstanten für die Bindung des zweiten Moleküls führen. DABCO weist mit 2.6 Å einen N-N-Abstand auf, der etwas größer als der Idealabstand für den Bindungshohlraum ist; Bindung auf einer Seite könnte die freie zweite Bindungsstelle stabilisieren und so die Kooperativität des Systems reduzieren. Die Chelatbildung mit 2-Aminopyrimidin erfolgt wahrscheinlich an benachbarten Carboxygruppen, aber wir konnten nicht feststellen, um welches Isomer es sich handelt. Wenn eine dritte Carboxygruppe in dem 1:1-Komplex eine bindende Wechselwirkung eingeht, würde ein negativer kooperativer Effekt resultieren.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß bei diesen Systemen eine wesentlich größere Bindungs Kooperativität besteht, als bei früher untersuchten Kronenether-Derivaten<sup>[6]</sup>; ob dies auf den Verlust von Rotationsfreiheitsgraden oder auf die Freilegung von vorher nicht zugänglichen Bindungsstellen zurückzuführen ist, bleibt zu klären<sup>[7]</sup>.

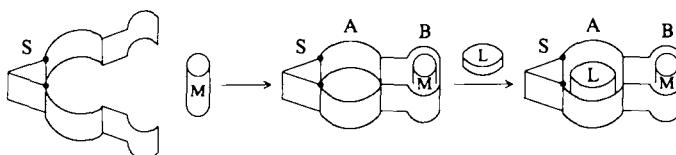
Eingegangen am 8. Juni 1990 [Z 4005]

- [1] D. J. Cram, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1039; D. J. Cram, K. N. Trueblood in F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): *Host Guest Complex Chemistry – Macrocycles*, Springer, Berlin 1985, S. 125.
- [2] G. Errera, *Gazz. Chim. Ital.* 21 (1891) 94.
- [3] D. S. Kemp, K. S. Petrakis, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 5140. Die Trisäure ist bei Aldrich Chemical Co. erhältlich; eine bequeme Synthese ist beschrieben: J. Rebek, Jr., B. Askew, M. Killoran, D. Nemeth, F. T. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2426. Alle neuen Verbindungen wurden durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse charakterisiert.
- [4] G. S. Eadie, *J. Biol. Chem.* 146 (1942) 85.
- [5] A. Levitzki: *Quantitative Aspects of Allosteric Mechanisms*, Springer, Berlin 1978.
- [6] J. Rebek, Jr., R. V. Wattle, T. Costello, R. Gadwood, L. Marshall *Angew. Chem.* 93 (1981) 584; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 584.
- [7] Für eine Diskussion des Problems enthalpische versus entropische Ursachen der Präorganisation siehe: J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.*, im Druck.

## Ein synthetisches allosterisches System mit hoher Kooperativität zwischen polaren und hydrophoben Bindungszentren\*\*

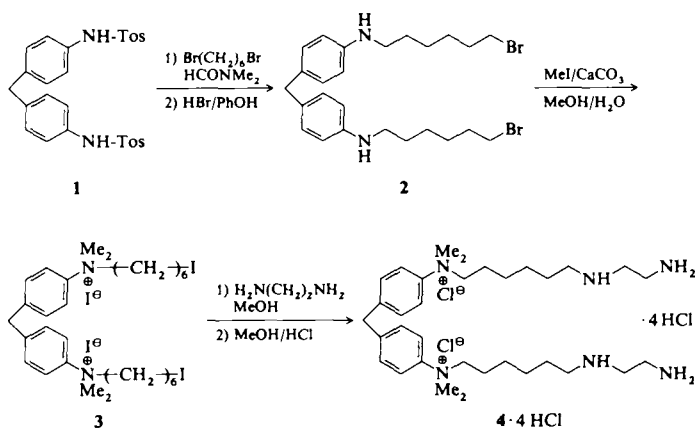
Von Hans-Jörg Schneider\* und Dieter Ruf

Allosterische Systeme sind dadurch charakterisiert, daß die Besetzung von räumlich getrennten Bindungszentren durch unterschiedliche oder auch gleichartige Effektmoleküle zu einer wechselseitigen Beeinflussung der Bindungszentren führt. Ihre Rolle bei der Regulation biologischer Vorgänge ist seit langem bekannt; sie beruht auf konformativen Kopplungen, deren molekularer Mechanismus wegen der Komplexität der beteiligten Proteine nur schwer zu analysieren ist. Bei den wenigen bisher beschriebenen einfacher gebauten synthetischen Rezeptormolekülen mit allosterischem Verhalten beruht dieses auf der gegenseitigen Beeinflussung von zwei Metall-Ionen-Bindungszentren<sup>[1]</sup>. Nicht-natürliche Systeme mit signifikanten Allosterie-Effekten, z. B. zwischen einem ionischen und einem lipophilen Bindungszentrum<sup>[2]</sup>, sind bisher nicht beschrieben worden. Wir stellen nun ein besonders einfaches und wirkungsvolles Modell vor, bei dem die Besetzung eines polaren Zentrums – z. B. durch ein Metall-Ion – zum Schließen einer lipophilen Tasche führt. Dadurch entsteht in wäßrigem Medium ein hydrophobes Bindungszentrum, in welchem ein lipophiles Gastmolekül komplexiert wird (Schema 1). Zur Realisierung



Schema 1. Schematische Veranschaulichung der kooperativen Bildung von Bindungszentren. S = Scharnier, M = Metall-Ion, A = hydrophobes Bindungszentrum, B = polares Bindungszentrum, L = lipophiles Gastmolekül.

des Modells wurde der Rezeptor 4 mit einer Ethylendiamineinheit als Metallbindungszentrum B aus dem Bis(*p*-anilino)-methan 1 über 2 und 3 synthetisiert<sup>[3]</sup>. Die Alkylketten



[\*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, D. Ruf  
Fachrichtung Organische Chemie der Universität  
D-6600 Saarbrücken 11

[\*\*] Wirt-Gast-Chemie, 24. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 23. Mitteilung: H.-J. Schneider, R. Kramer, I. Theis, M. Zhou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 276.