

Auf dem Weg zu synthetischen Phosphodiesterasen: Supramolekularer Phosphoryltransfer, vermittelt durch Amidinium-Phosphat-Kontaktionenpaare**

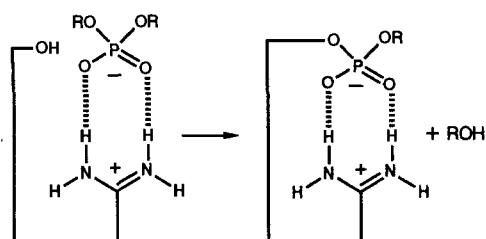
Von Michael W. Göbel*, Jan W. Bats und Gerd Dürner

Professor Gerhard Quinkert zum 65. Geburtstag gewidmet

Amidinium- und Guanidinium-Ionen assoziieren mit Carboxylaten und Phosphaten zu wasserstoffverbrückten Kontaktionenpaaren mit gut definierter Struktur. Im Kristall^[1, 2] sind Kation und O=P—O-Fragment bei symmetrischen N-O-Abständen (ca. 2.9 Å) annähernd coplanar angeordnet. Die Stabilität der Ionenpaare in Lösung hängt stark von der Polarität des Solvens und dessen Fähigkeit ab, selbst H-Brücken zu bilden. In Wasser ist sie deshalb gering^[3], doch in aprotischen Medien wurden Assoziationskonstanten bis $1.4 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ gefunden^[2].

Kontaktionenpaare unter Beteiligung von Arginin-Seitenketten spielen in der Biochemie eine wichtige Rolle^[4, 5]. So tritt im aktiven Zentrum der Staphylokokkennuclease der zu spaltende Phosphodiester mit zwei Arginin-Kationen in Wechselwirkung, die einerseits für die Fixierung des Substrats sorgen, andererseits durch ihre Ladung den Angriff von Wasser als Nucleophil erleichtern^[6, 7]: elektrophile Katalyse.

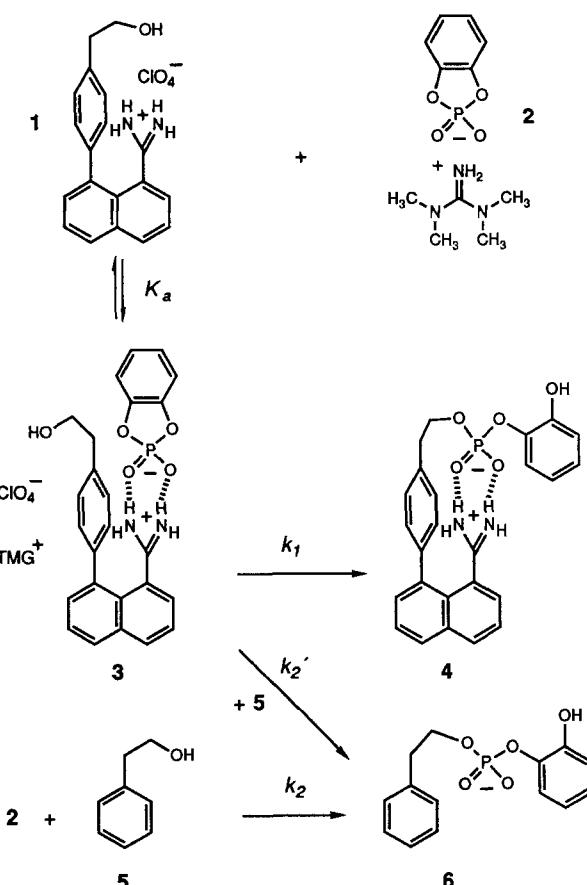
Von diesem natürlichen Vorbild angeregt, versuchen wir, auf der Grundlage von Amidinium-Phosphat-Ionenpaarkomplexen einfache „synthetische Phosphodiesterasen“^[8] zu entwerfen (Schema 1). Als einen ersten Schritt haben wir die Umsetzung des Amidiniumalkohols **1**^[9] mit **2** zu **4** untersucht, die über das Ionenpaar **3** verläuft und deren Geschwindigkeit diejenige der Kontrollreaktion von **2** mit **5** erheblich übertrifft.



Schema 1. Prinzip der supramolekularen Umesterung innerhalb eines Ionenpaarkomplexes.

Bei Zugaben assoziierender Anionen zu **1** ist für das ^1H -NMR-Signal der zur Biarylachse parallelen *N*-gebundenen Protonen („axial“) eine konzentrationsabhängige Tieffeldverschiebung zu beobachten. Durch NMR-Titration von **1** mit dem Tetramethylguanidinium(TMG $^+$)-Salz **2** kann daraus die Assoziationskonstante K_a für das Ionenpaar **3** ermittelt werden. Sie beträgt $200 (\pm 30) \text{ M}^{-1}$ in $[\text{D}_7]\text{DMF}$, aber nur 14 M^{-1} in $[\text{D}_6]\text{JMSO}$ (jeweils bei 30°C). Die große Tieffeldverschiebung des NH_{ax}-Signals des Produkts **4** ist dagegen konzentrationsunabhängig. **4** liegt in Lösung folglich als inneres Ionenpaar vor.

Einzelheiten ergaben sich aus der Kristallstrukturanalyse von **4**^[10] (Abb. 1): Bedingt durch die räumliche Nähe von



Phenyl- und Amidiniumgruppe wird ein Auseinanderspreizen dieser Substituenten und eine Torsion des Naphthalingerüsts erzwungen. Phenyl- und Naphthalinebene sind um 58° gegeneinander verdreht. Im wenig gestörten Ionenpaarteil bilden die unsubstituierten Sauerstoffzentren der Phosphatgruppe H-Brücken von 2.86 und 2.92 Å Länge zum Kation.

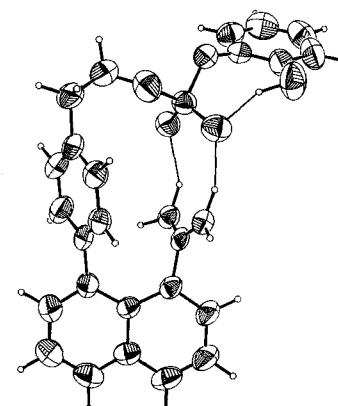


Abb. 1. Struktur von **4** im Kristall [10].

Obwohl infolge Ringspannung einer der reaktivsten Phosphodiester^[11], wird **2** durch Phenylethanol **5** und Diisopropylethylamin in DMF nur sehr langsam zu **6** geöffnet ($k_2 = 2.2 (\pm 0.2) \times 10^{-7} \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, 30°C , 0.25 M Base, HPLC-Analytik). Die Umsetzung von **2** mit dem Amidiniumalkohol **1** (30°C , 0.25 M Base in DMF) ist viel schneller und folgt einer Michaelis-Menten-artigen Sättigungskinetik, wenn die Phosphatkonzentration die Amidiniumkonzentration übersteigt (Abb. 2). Hierdurch zeigt sich, daß die Phosphorylierung von **1** nicht intermolekular verläuft, sondern als supramolekularer (quasi-intramolekularer) Vorgang in-

[*] Dr. M. W. Göbel, Dr. J. W. Bats, Dr. G. Dürner
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, W-6000 Frankfurt am Main 50

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Go 545/1-1) und vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (Projekt 0318801 B „Gezielte Synthese biologisch aktiver Wirkstoffe“) gefördert. M. G. dankt Prof. Dr. G. Quinkert für großzügige Unterstützung.

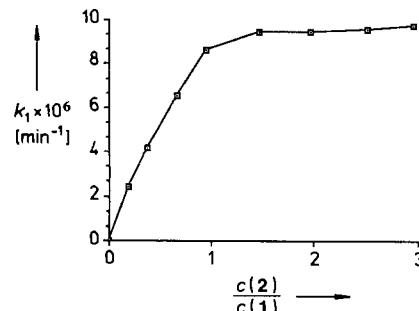


Abb. 2. Geschwindigkeit der Phosphorylierung von **1** in Abhängigkeit vom Konzentrationsverhältnis $c(2)/c(1)$.

nerhalb des Ionenpaares **3**. Aus dessen Assoziationskonstante K_a ist der Kurvenverlauf befriedigend vorherzusagen. Wird **1** statt als Perchlorat als Acetat eingesetzt – dieses Gegenion hat eine höhere Affinität zur Amidiniumgruppe als das Cyclophosphat in **2** –, wird die Reaktion erwartungsgemäß stark inhibiert.

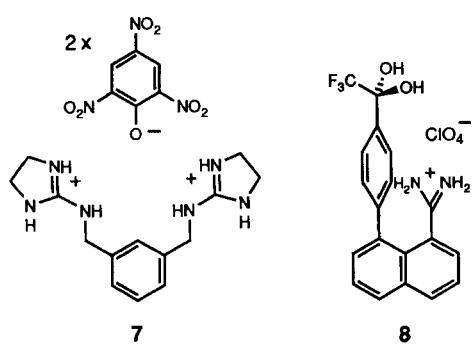
Die bei vollständiger Sättigung gemessene Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung k_1 für die quasi-intramolekulare Reaktion von **3** beträgt $9.9 (\pm 0.4) \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$. Einen Vergleich mit k_2 der Kontrollreaktion ermöglicht das Produkt $K_a k_1 = 1.98 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, das den Grenzwert der scheinbaren Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung für die Reaktion von **1** und **2** bei hoher Verdünnung beschreibt und dem in der Enzymkinetik geläufigen Ausdruck $k_{\text{cat}} K_M^{-1}$ entspricht. Hieraus ergibt sich für **1** ein 9000facher Geschwindigkeitsvorteil gegenüber dem ungeladenen Alkohol **5**. Die effektive Molarität der Hydroxygruppe von **3**, also das Produkt $k_1 k_2^{-1}$, beträgt 45 M.

Außer in der räumlichen Nähe der reagierenden Gruppen im Komplex **3** liegt die Ursache für die große Beschleunigung der Phosphorylierung in einer elektrophilen Aktivierung des Phosphodiesters durch die Koordination an das Amidinium-Ion (siehe Staphylokokkennuclease), die nicht nur die Reaktion zu **4**, sondern auch die intermolekulare Umsetzung von **3** mit Phenylethanol **5** beschleunigt, vergleichbar mit der elektrophilen Katalyse durch koordinierte Metall-Ionen. Als Folge wird für die Phosphorylierung von **5** in Gegenwart des Amidiniumsalzes **1** gleichfalls ein Sättigungseffekt gefunden, sobald die Phosphatkonzentration die Amidiniumkonzentration übersteigt. Die Konstante k_2' für die Reaktion von **5** mit dem Ionenpaar **3** ist etwa 25mal höher als die Konstante k_2 für das freie Cyclophosphat **2**^[12] (jeweils 30 °C, 0.25 M Base in DMF). Durch Zugabe von einem Äquivalent (bezö-

CAS-Registry-Nummern:

1, 137966-19-9; 2, 137966-20-2; 3, 137966-22-4; 4, 137966-24-6; 4 · CH₃OH, 137966-25-7; 5, 60-12-8; 6, 137966-23-5.

- [1] F. A. Cotton, V. W. Day, E. E. Hazen, Jr., S. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4834–4840.
- [2] G. Müller, J. Riede, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1574–1575; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1516.
- [3] B. Springs, P. Haake, *Bioorg. Chem.* **1977**, *6*, 181–190.
- [4] J. F. Riordan, *Mol. Cell. Biochem.* **1979**, *26*, 71–92.
- [5] B. J. Calnan, B. Tidor, S. Biancalana, D. Hudson, A. D. Frankel, *Science* **1991**, *252*, 1167–1171.
- [6] F. A. Cotton, E. E. Hazen, Jr., M. J. Legg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, *76*, 2551–2555.
- [7] J. Åqvist, A. Warshel, *Biochemistry* **1989**, *28*, 4680–4689.
- [8] ATP-Hydrolyse, vermittelt durch makrocyclische Polyammoniumverbindungen: a) M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, L. Maggiore, K. Bowman Mertes, M. P. Mertes, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 537–544; Spaltung von Phosphodiester: b) A. C. Henge, W. W. Cleland, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1972–1974; (siehe auch [8f]); metallkatalysiert: c) F. M. Menger, L. H. Gan, E. Johnson, D. H. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2800–2803; d) J. R. Morrow, W. C. Troglar, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3387–3394; e) J. Chin, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 145–152; RNA-Hydrolyse: f) R. Breslow, E. Anslyn, D.-L. Huang, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2365–2376; g) B. Barbier, A. Brack, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6880–6882; h) A. S. Modak, J. K. Gard, M. C. Merriman, K. A. Winkeler, J. K. Bashkin, M. K. Stern, *ibid.* **1991**, *113*, 283–291; i) K. Yoshinari, K. Yamazaki, M. Komiyama, *ibid.* **1991**, *113*, 5899–5901; DNA-Hydrolyse: j) L. A. Basile, A. L. Raphael, J. K. Barton, *ibid.* **1987**, *109*, 7550–7551.
- [9] Über die Synthese von **1** werden wir an anderer Stelle berichten. Alle neuen Verbindungen wurden mit den üblichen spektroskopischen Methoden charakterisiert und ergaben korrekte Elementaranalysen.
- [10] Röntgenstrukturanalyse von **4**: Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, Cu-Kα-Strahlung, $\vartheta = 124^\circ$; empirische Absorptionskorrektur basierend auf ψ -Scans; Strukturbestimmung mit Direkten Methoden unter Verwendung von SHELSX-86; die Wasserstoffatome wurden nicht verfeinert, die Positionen der Protonen an O und N aus Differenzsynthesen ermittelt: C₂₅H₂₃N₂O₅P·CH₃OH, orthorhomatisch, Raumgruppe P2₁2₁2₁, $a = 7.760(2)$, $b = 11.7190(8)$, $c = 27.577(2)$ Å, $V = 2507.9(9)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.310 \text{ g cm}^{-3}$; 3946 unabhängige Reflexe, davon 3906 mit $I > 0$ bezogen auf den Strahlungshintergrund verwendet; $R = 0.046$, $R_w = 0.045$. Die Restdichte war geringer als 0.24 eÅ⁻³. – Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55 686, der Autoren und des Zeitschriftenzitals angefordert werden.
- [11] a) E. T. Kaiser, K. Kudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6725–6728; b) L. Atwood, P. Haake, *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 373–382; vgl. auch [8f].
- [12] Ein ähnlicher durch Guanidiniumsalze bewirkter Effekt wurde bereits in wässriger Lösung beobachtet: B. Springs, P. Haake, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3223–3226.



gen auf **2**) des Bis(guanidinium)-Salzes **7** lässt sich die Kontrollreaktion sogar mehr als 2000fach beschleunigen. Im nächsten Schritt auf dem Weg zu „synthetischen Phosphodiesterasen“ werden wir Ketonhydrate vom Typ **8** zur reversiblen Bindung von Wasser verwenden.

Eingegangen am 30. September 1991 [Z 4942]

Ein doppelt helicaler Dinickel(II)-Komplex mit einer 1,3-Phenyl-Spacergruppe durch spontane Selbstorganisation**

Von Edwin C. Constable*, Michael J. Hannon und Derek A. Tocher

Moleküle mit einer Doppelhelix-Topologie üben auf den Chemiker eine große Faszination aus. Dies ist der Schönheit ihrer molekularen Architektur sowie der präparativen Herausforderung einer gezielten Verdrillung der Einzelstränge zuzuschreiben^[1]. Zum Aufbau dieser Verbindungen setzt

[*] Dr. E. C. Constable, M. J. Hannon
Cambridge Centre for Molecular Recognition
University Chemical Laboratory
Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)
Dr. D. A. Tocher
Department of Chemistry, University College London
20 Gordon Street, GB-London WC1H 0AJ (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde vom britischen Science and Engineering Research Council, der Ciba-Geigy AG (Stipendium für M. J. H.) und der Royal Society of Great Britain gefördert.