

unter Berücksichtigung des Gleichgewichts $9 \rightleftharpoons 6b \rightleftharpoons 13$ durch Lösen der entsprechenden kinetischen Matrize erster Ordnung

$$\begin{pmatrix} k_{(9 \rightarrow 6b)} & -k_{(6b \rightarrow 9)} & 0 \\ -k_{(9 \rightarrow 6b)} & k_{(6b \rightarrow 9)} + k_{(6b \rightarrow 13)} & -k_{(13 \rightarrow 6b)} \\ 0 & -k_{(6b \rightarrow 13)} & k_{(13 \rightarrow 6b)} \end{pmatrix}$$

erhalten und mit Hilfe des Programms „Maple“ gelöst. Wir danken Frau Tiziana Mordasini und Prof. Alfred Bauder, ETH Zürich, für ihre Unterstützung.

- [11] a) A. R. Koray, C. Krieger, H. A. Staab, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 513–514; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 521–522; b) D. T. Glatzhofer, Y. Liang, M. A. Khan, *Organometallics* **1993**, *12*, 624–632.
 - [12] M. Toda, M. Hattori, K. Okada, M. Oda, *Chem. Lett.* **1987**, 1263–1266.
 - [13] a) F. Toda, K. Tanaka, T. Yoshioka, *Chem. Lett.* **1976**, 657–658; b) Y. Takehira, K. Tanaka, F. Toda, *ibid.* **1976**, 1323–1324.
 - [14] 1,2,4-Cyclohexatriene: a) M. Christl, M. Braun, G. Müller, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 471–473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 473–476; b) R. Janoschek, *ibid.* **1992**, *104*, 473–475 bzw. **1992**, *31*, 476–478.
 - [15] *cis*-1,3-Hexadien-5-in bildet bei 274 °C mit einer Halbwertszeit > 90 min Benzol, wobei 1,2,4-Cyclohexatrien als Zwischenstufe auftreten könnte (H. Hopf, H. Musso, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 704; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 680; wir danken einem Gutachter für den Hinweis auf diese Arbeit). Die Umlagerung **6b** → **10** erfolgt viel schneller (bereits bei 90 °C), da das reagierende *cis*-Hexadien-5-in-Fragment in **6b** für den 6π-elektronen-cyclischen Ringschluß perfekt präorganisiert ist.

Bildung eines Hohlraums durch Dimerisierung selbstkomplementärer Moleküle über Wasserstoffbrückenbindungen **

Von René Wyler, Javier de Mendoza und Julius Rebek, Jr.*

Komplementarität von Form, Größe und Oberflächeneigenschaften steuert die molekulare Erkennung, und Selbstkomplementarität ist *das* Merkmal von biologischen Molekülen, die die Fähigkeit zur Selbstorganisation haben. Allosterische Enzyme, palindrome Nucleinsäuren und virale Capside^[11] – sie alle lassen ein ökonomisches System der Informationsübertragung erkennen^[22]; diese Strukturen bestehen aus identischen Untereinheiten, die durch schwache intermolekulare Kräfte zusammengehalten werden. Die Organisation wird durch die Form der Untereinheiten und die Orientierung der einander erkennenden Oberflächen bestimmt^[33]. Wir haben nun eine Verbindung synthetisiert, deren einzelne Moleküle als Modell für die erwähnten strukturellen Eigenschaften und Vorstellungen dienen. Diese Moleküle dimerisieren reversibel unter Bildung eines geschlossenen Hohlraums.

Eine wenn auch sehr abstrakte Analogie findet dieses Dimer im makroskopischen Bereich im Tennisball. Entlang der Naht aufgeschnitten, liefert der Ball zwei gleiche Teile; die Form der Enden ist komplementär zur Form der Mitte; zugleich zeichnen sich die Untereinheiten durch Krümmungen aus, die die kugelförmige Gestalt des Dimers bestimmen (Abb. 1). Analoge Anforderungen sind an die Struktur der

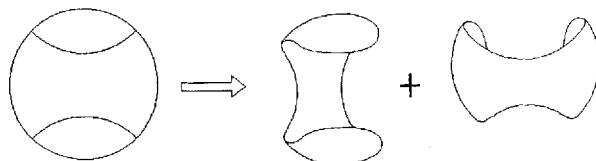


Abb. 1. Ein Tennisball und wie er aus zwei selbstkomplementären Untereinheiten zusammengesetzt ist.

molekularen Monomere zu stellen; um einen Hohlraum bilden zu können, muß neben einer gleichartigen räumlichen Einteilung auch die richtige Krümmung vorliegen.

Die Verbindung **1** zeigt diese Eigenschaften auf molekularer Ebene (Abb. 2). Die Lactamfunktionalitäten von **1** stel-

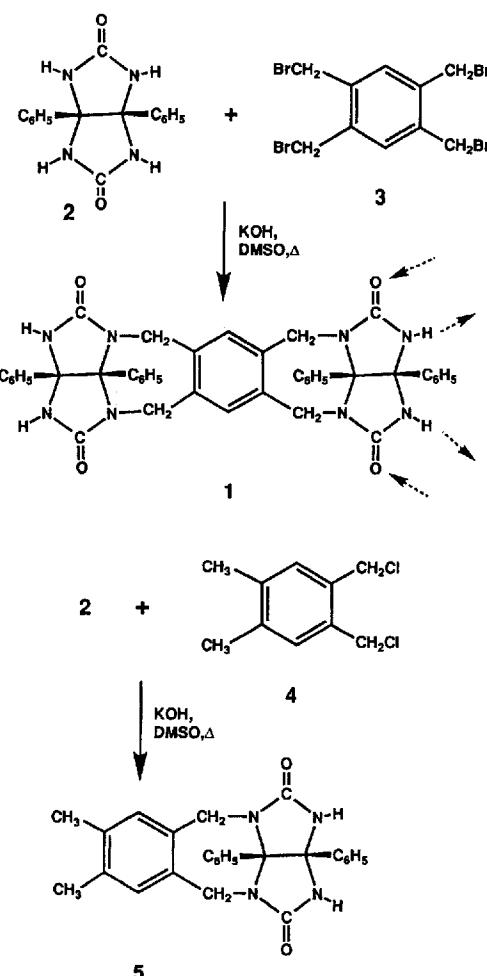


Abb. 2. Synthese der selbstkomplementären Verbindung **1** und der strukturell verwandten Verbindung **5**.

len selbstkomplementäre Donoren und Aczeptoren für Wasserstoffbrückenbindungen zur Verfügung (durch Pfeile ange deutet). Die konkave Form des Moleküls entlang der Horizontalen ergibt sich aus der Faltung, die von den beiden siebengliedrigen Ringen verursacht wird, wenn die Phenylgruppen sich alle auf derselben Seite des Moleküls befinden. Die konkave Form entlang der Vertikalen wird durch die *cis*-Verknüpfung der fünfgliedrigen Ringe hervorgerufen. Die Darstellung der Verbindung erfolgte durch Verknüpfung zweier Moleküle Diphenylglykouril **2**^[4] mit Durotetrabromid **3** unter Verwendung von KOH in heißem Dimethylsulfoxid (DMSO)^[5]. Für spektroskopische Vergleiche wurde

[*] Prof. J. Rebek, Jr., Dr. R. Wyler
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
Telefax: Int. + 617/253-7929

Prof. J. de Mendoza
Departamento de Química, Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco, E-28049 Madrid (Spanien)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH), der Höchst-Celanese Corporation und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Stipendium für R. W.) gefördert. Den Professoren R. Cohen und G. M. Whitesides (Harvard University) danken wir für die Bereitstellung eines Dampfdruckosmometers, Dr. C. Knobler und Dr. W. Davis für eine (vorläufige) Röntgenstrukturanalyse sowie Mr. E. Winter für die Illustrationen. Die massenspektrometrischen Daten wurden von der MIT-Massenspektrometric-Abteilung erhalten (NIH-gefördert, Grant No. RR00317 an Prof. K. Biemann).

außerdem die verwandte Verbindung **5** (eine „Hälfte“ von **1**) dargestellt.

Zwei selbstkomplementäre Moleküle der Verbindung **1** assoziieren und bilden durch ein Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen^[6] eine geschlossene dreidimensionale Oberfläche. Dieses Verhalten wurde durch folgende physikalische Messungen belegt: Dampfdruckosmometrie in Chloroform ergab eine durchschnittliche Molekülmasse von 1500–2000, ein Ergebnis, das mit einem Dimer, das ein Molekül CHCl_3 einschließt, in Einklang steht. Elektronenionisations(EI)- und Fast-Atom-Bombardment(FAB)-massenspektrometrische Untersuchungen (Nitrobenzylalkohol-Matrix) zeigten jeweils einen deutlichen Peak (Intensität: 25–30 %) bei 1429 u. Die Laserdesorptions-Massenspektrometrie lieferte diesen Wert als intensivsten Peak. Die berechnete Molekülmasse der dimeren Verbindung (Abb. 3) beträgt 1429.58.

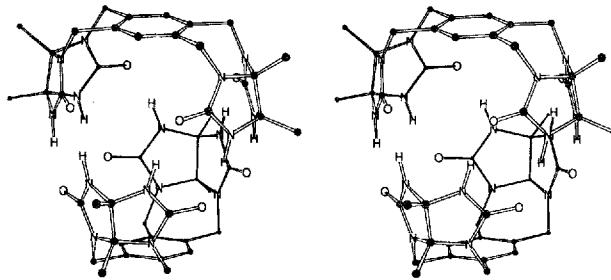


Abb. 3. Stereodarstellung der dimeren Struktur von **1**. Zur besseren Übersicht sind nur jene H-, N- und O-Atome bezeichnet, die an der Nahtstelle liegen und an den Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt sind; außerdem wurden die acht Phenylgruppen durch einfache C-Atome ersetzt.

In Tabelle 1 sind die chemischen Verschiebungen der N-H-Gruppen im ^1H -NMR-Spektrum in verschiedenen Lösungsmitteln wiedergegeben. Die im Vergleich zu den entsprechenden Signalen für **2** und **5** beobachteten Tieffeldverschiebungen bei **1** deuten auf ausgeprägte intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen in CDCl_3 und Benzol hin und sprechen damit für die Dimerisierung. Das Netzwerk der Wasserstoffbrückenbindungen bleibt in CDCl_3 bis zu einem Gehalt von 20% DMSO als Cosolvens intakt. In reinem DMSO sind diese Bindungen aufgebrochen, es überwiegt solvatisiertes monomeres **1**.

Tabelle 1. N-H-Resonanzen in verschiedenen Lösungsmitteln [δ -Werte].

Verbindung	CDCl_3	$[\text{D}_6]\text{DMSO}$	C_6D_6
1	9.28	8.22	10.23
2	unlöslich	7.74	unlöslich
5	5.4–5.5	8.14	5.15

Alle Befunde deuten auf ein Gleichgewicht zwischen **1** und seinem Dimer hin. Molecular Modeling^[7] ergab, daß die Wasserstoffbrückenbindungen des Dimers (Abb. 3) nahezu linear sein können (die N-H \cdots O-Winkel betragen 164°), eine vernünftige Länge haben (2.8 Å) und sich durch vorteilhafte Sekundärwechselwirkungen auszeichnen^[8]. Zudem paßt ein Molekül CHCl_3 leicht in den Hohlraum, wenn die Chloratome des Gastes in Richtung der Öffnungen des Wir-

tes zeigen. Während die Struktur von **1** im festen Zustand (die von der in Lösung abweichen kann) noch durch eine Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden muß, scheint die vorherrschende Form von **1** in Lösungen von CDCl_3 und Benzol sowie in der Gasphase das Dimer zu sein.

Wir beschäftigen uns derzeit mit der Synthese verwandter Moleküle, die sich durch Bildung noch größerer Hohlräume auszeichnen. Es ist vielleicht kein Zufall, daß Selbstkomplementarität ein Schlüsselmerkmal von selbstreplizierenden Molekülen ist^[9, 10]; unsere Absicht ist es, chemische Strukturen herzustellen, deren Innenräume groß genug sind, um synthetische Replikatoren aufzunehmen und zu transportieren.

Experimentelles

Ein Gemisch aus Diphenylglykولuril **2** (26.4 g, 89.7 mmol), fein gemahlenem KOH (10 g, 178 mmol) und DMSO (250 mL) wurde unter starkem Rühren rasch auf 120°C erhitzt. Anschließend wurde das gesamte Durotetrabromid **3** (2.0 g, 4.44 mmol) auf einmal zugesetzt und 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen (3 L), der Niederschlag abfiltriert und gründlich mit Wasser gewaschen. Der Rückstand (26.2 g) wurde 10 min mit siedendem CH_2Cl_2 (500 mL) behandelt; anschließend wurde die Suspension filtriert. Diese Extraktion wurde dreimal wiederholt. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Extrakte wurden eingedampft und man erhielt **1** als Rohprodukt (1.05 g, 33%). Schmp. $>400^\circ\text{C}$. IR (KBr): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3400(\text{NH}), 3200(\text{NH}), 1713(\text{C=O})$; UV (CHCl_3): λ_{max} = 241, 254, 260, 265, 270 nm. ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.27$ (s, 4 H, NH), 7.50–7.00 (m, 22 H, arom. H), 4.68 (d, $J = 15.4$ Hz, 4 H, N-CH), 3.95 (d, $J = 15.2$ Hz, 4 H, N-CH); ^1H -NMR (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 8.22$ (s, 4 H, NH), 7.28 (s, 2 H, arom. H), 7.20–6.90 (m, 20 H, arom. H), 4.71 (d, $J = 15.7$ Hz, 4 H, N-CH), 3.96 (d, $J = 15.5$ Hz, 4 H, N-CH); ^1H -NMR (250 MHz, C_6D_6): $\delta = 10.23$ (s, 4 H, NH), 7.70–6.80 (m, 22 H, arom. H), 4.74 (d, $J = 15.6$ Hz, 4 H, N-CH). 3.70 (d, $J = 15.6$ Hz, 4 H, N-CH); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.62$ (s, 4 C, C=O), 140–120 (m, 30 C, arom. C), 87.84 (s, 4 C), 79.59 (s, 4 C), 43.79 (t, 4 C, N-CH₂); MS (EI): m/z 1429 ($[2\text{M}]^+$, 22), 715 ($[\text{M}]^+$, 100); MS (FAB): m/z 1430 ($[2\text{M}]^+$, 26), 715 ($[\text{M}]^+$, 100); MS (Laserdesorption): m/z 1429 ($[2\text{M}]^+$, 100), 714 ($[\text{M}]^+$, 50); Elementaranalyse: $\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: ber. C 68.00, H 5.03, N 15.11, gef. C 68.18, H 4.94, N 15.14.

Eingegangen am 6. Juli 1994 [Z 6194]

- [1] D. Brandon, J. Tooze, *Introduction to Protein Structure*, Garland Publ., New York, 1991, Kap. 11, S. 161–176.
- [2] Zur Vorhersage von Francis Crick zu diesen Punkt: H. F. Judson, *The Eighth Day of Creation*, Simon & Schuster, New York, 1980, S. 317.
- [3] J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, *15*, 153–180; G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science*, **1991**, *254*, 1312–1219.
- [4] R. P. Sijbesma, L. van Dalen, A. L. Spek, W. J. J. Smeets, R. J. M. Nolte, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3710–3717.
- [5] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig charakterisiert.
- [6] Es gibt einige wenige Beispiele für dreidimensionale supramolekulare Aggregate: M. Simard, D. Su, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4696–4698; P. Baxter, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 92–95; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 69–72; R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 1677–1680; C. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 712–713; siehe auch in diesem Heft: J. P. Mathias, E. Simanek, C. T. Seto, G. M. Whitesides *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1848; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, Nr. 12; J. Yang, E. Fan, S. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5314–5315; Beispiele für zweidimensionale Systeme gibt es dagegen in großer Zahl: C. Fouque, J.-M. Lehn, A. M. Levelut, *Adv. Mater.* **1990**, *2*, 254–257; F. Garcia-Tollado, S. J. Geib, S. Goswami, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9265–9269; Y. Ducharme, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5787–5789; J. L. Sessler, D. Magda, H. Furuta, *ibid.* **1992**, *57*, 818–826; S. C. Zimmerman, B. F. Duerr, *ibid.* **1992**, *57*, 2215–2217; J. A. Zerkowski, C. T. Seto, D. A. Wierda, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9025–9026.
- [7] MacroModel, 3.5 x, W. C. Still, Columbia University, 1992.
- [8] W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008–2010.
- [9] Q. Feng, T. K. Park, J. Rebek, Jr., *Science* **1992**, *256*, 1179–1180.
- [10] J. Rebek, Jr., *Chem. Ind. (London)* **1992**, 171–174.