

[6] Kristalldaten von **12**: C₂₂H₂₂P₂, P2₁/c, monoklin, $a = 10.072(1)$, $b = 11.655(1)$, $c = 16.697(2)$ Å, $\beta = 102.99(2)^\circ$, $Z = 4$, $V = 1909.9(7)$ Å³, $M = 348.4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.211 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 2.2 \text{ cm}^{-1}$; 2644 unabhängige Reflexe wurden gemessen, von denen 1736 mit $I > 3\sigma(I)$ zur Verfeinerung zu $R = 0.048$, $R_w = 0.023$ verwendet wurden. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-57481, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

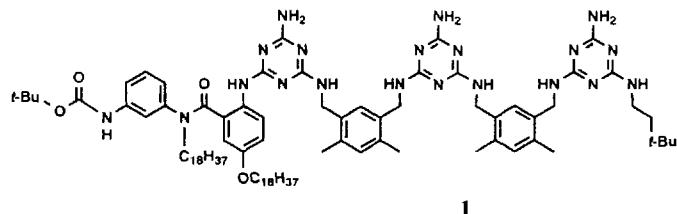
[7] M. Koprowski, K. M. Pietrusiewicz, unveröffentlicht.

[8] Phospholan-Liganden: M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518; M. J. Burk, J. E. Feaster, *ibid.* **1992**, *114*, 6266; J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *38*, 5089.

[9] S. L. Buchwald, S. J. LaMaire, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 295.

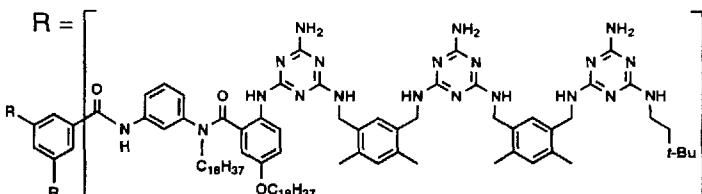
[10] Die eingesetzten 1-Phenyldihydrophosphole **2** ($\delta^{31}\text{P} = -2.0$) und **4** ($\delta^{31}\text{P} = -25.6$) wurden aus den korrespondierenden Oxiden [11] durch Reduktion mit PhSiH₃ in C₆H₆ bei 60°C hergestellt.

[11] L. D. Quin, *The Heterocyclic Chemistry of Phosphorus*, Wiley-Interscience, New York, **1981**.



1

1) CF₃CO₂H/CH₂Cl₂/0 → 25°C
2) 1,3,5-C₆H₃(COCl)₃
iPr₂NEt/CH₂Cl₂



Hub(MMM)₃ **2** (83%)

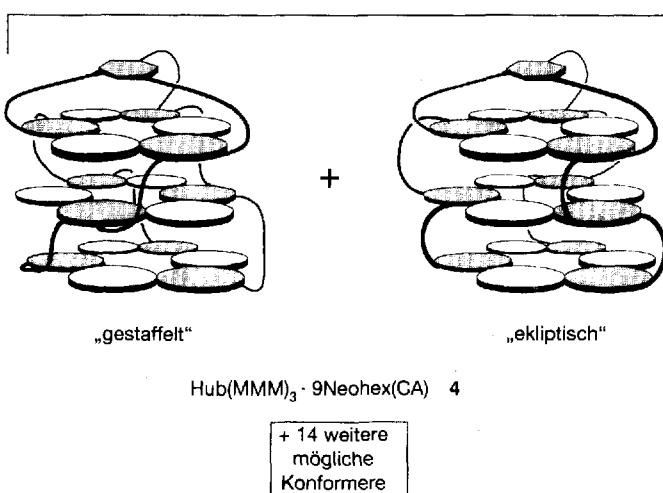
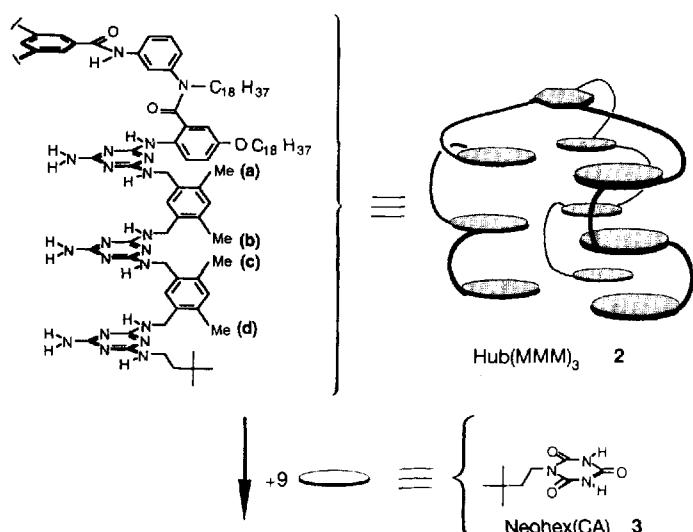
Schema 1. Synthese von Hub(MMM)₃ **2**.

Selbstorganisation durch Wasserstoffbrückenbindungen: Herstellung eines supramolekularen Aggregates aus zehn Molekülen **

Von John P. Mathias, Eric E. Simanek,
Christopher T. Seto und George M. Whitesides*

Ein aktuelles Ziel der Untersuchungen zur molekularen Selbstorganisation^[1–5] ist, zu verstehen, auf welche Weise die Assoziation von vielen Molekülen zu hochstrukturierten supramolekularen Aggregaten kontrolliert werden kann. Hier berichten wir über die Selbstorganisation eines supramolekularen Aggregates auf der Grundlage der Verbindung **2**, die neun Melaminringe (M) enthält und die wir Hub(MMM)₃ genannt haben („hub“ ist das englische Wort für Nabe, Mittelpunkt). Ein Molekül Hub(MMM)₃ **2** bindet über Wasserstoffbrücken neun Moleküle N-Neohexylcyanursäure (Neohex(CA) **3**), wodurch ein supramolekulares Aggregat der Zusammensetzung Hub(MMM)₃ · 9 Neohex(CA) **4** gebildet wird. Dieses Aggregat besteht aus zehn Molekülen, die in drei parallelen CA₃ · M₃-„Rosetten“^[6] angeordnet sind, und wird durch 54 Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert.

Das Nonamelamin-Derivat **2** wurde nach der in Schema 1 wiedergegebenen Reaktionsfolge synthetisiert, die eine Erweiterung einer von uns beschriebenen Strategie ist^[2, 7]. Die m-Xylyl-Abstandshalter zwischen benachbarten Melaminringen eines jeden Arms von **2** gleichen denen, die wir in Aggregaten mit nur zwei parallelen CA₃ · M₃-Rosetten genutzt haben^[3, 8]. Eine homogene Lösung von Hub(MMM)₃ · 9 Neohex(CA) **4** wurde durch Mischen von einem Äquivalent **2** und neun Äquivalenten **3** in Chloroform hergestellt (Schema 2). Nach unseren Überlegungen sind für **4** wenigstens 16 geometrische Konformere möglich^[9], und wir nehmen an, daß das Aggregat nach dem Mischen der



Schema 2. Selbstorganisation von Hub(MMM)₃ · 9Neohex(CA) **4**. Es sind nur zwei der mindestens 16 möglichen Konformere gezeigt.

[*] Prof. G. M. Whitesides, Dr. J. P. Mathias, E. E. Simanek, Dr. C. T. Seto
Department of Chemistry, Harvard University
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
Telefax: Int. + 617/495-9857

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation gefördert (Grant CHE-91-22331 für G. M. W. und Grant DMR-89-20490 an das Harvard University Materials Research Laboratory). Die NMR-Geräte wurden von der National Science Foundation (Grant CHE-88-14019) und den National Institutes of Health (Grant 1 S10 RR 4870) finanziert. Die massenspektrometrischen Messungen wurden von Dr. A. Tyler durchgeführt. Die Harvard University Mass Spectrometry Facility wurde von der National Science Foundation (Grant CHE-90-20043) und den National Institutes of Health (Grant 1 S10 RR 06716-01) unterstützt. J. P. M. dankt für ein SERC/NATO-Postdoktorandenstipendium (1991–1993).

beiden Komponenten zunächst als Gemisch der vielen Konformere entsteht. Die Umwandlung dieses Gemisches zu einem *einzig* Konformer erfolgt in Chloroform in etwa 48 h bei Raumtemperatur oder in 1 min unter Rückfluß, was durch ^1H -NMR-Spektroskopie festgestellt wurde.

Das supramolekulare Aggregat **4** wurde durch ^1H -NMR-Spektroskopie (COSY-, NOE- und NOESY-Experimente), Gelpermeationschromatographie (GPC) sowie Dampfdruckosmometrie charakterisiert. Das ^1H -NMR-Spektrum von **4** (Abb. 1a) weist einen Satz scharfer Resonanzen auf, der einem *einzig* Konformer des supramolekularen Aggregats zugeordnet werden kann. Diese scharfen Resonanzen stehen im Gegensatz zu den breiten, schlecht definierten Resonanzen im Spektrum des unkomplexierten **2** in CDCl_3 (Abb. 1c); die Verbreiterung der Resonanzen in diesem Spektrum spiegelt möglicherweise die gehinderte Rotation um die Amidbindungen in **2** und/oder die Selbstassoziation von **2** wider. Jedoch sind selbst in Lösungsmitteln, die starke Wasserstoffbrücken ausbilden, wie Dimethylsulfoxid (DMSO), nur wenige Details im ^1H -NMR-Spektrum erkennbar. Das Spektrum in Abbildung 1 b zeigt das Aggregat kurz nach dem Mischen der Komponenten **2** und **3**. Der Übergang von einer Mischung aus Konformeren von **4** (Abb. 1b) zu einem *einzig* Konformer (Abb. 1a) wird deutlich. Die Beobachtung diskreter Resonanzen für die Konformere bestätigt, daß der Austausch unter ihnen auf der NMR-Zeitskala langsam ist. Die sechs Signale gleicher Intensität (● in Abb. 1a) zwischen $\delta = 14$ und 16 entsprechen drei Sätzen der beiden unsymmetrisch in Wasserstoffbrücken gebundenen Cyanursäure-Protonen jeder $\text{CA}_3 \cdot \text{M}_3$ -Rosette in **4**. Die Beobachtung von vier diskreten Singulets (▼ in Abb. 1a) zwischen $\delta = 1.8$ und 2.1 für die vier Methylsubstituenten [(a)-(d) in Schema 2] bestätigt die angegebene Struktur für **4** zusätzlich. Das Abkühlen der Probe hat keinen Einfluß auf die Signale im ^1H -NMR-Spektrum.

(NOE)-Effekte zwischen den Imid-Protonen der Cyanursäure-Moleküle (**3**) und denen der Melaminringe in **2** bestätigen die Geometrie im Bereich der Wasserstoffbrückenbindungen und stehen in Einklang mit der Struktur, die wir für **4** vorschlagen. Wir beobachten keine NOE-Wechselwirkungen zwischen den Protonen in benachbarten $\text{CA}_3 \cdot \text{M}_3$ -Rosetten. Dies bedeutet, daß wir nicht eindeutig herleiten können, welches der möglichen Konformere das thermodynamisch bevorzugte und damit das beobachtete ist.

Bei der GPC-Untersuchung mit CHCl_3 und CH_2Cl_2 als Eluenten (Abb. 2) stehen Retentionszeiten und Peakform von **4** (schraffiert) in Einklang mit den Beobachtungen bei anderen selbstorganisierten Aggregaten. In jedem Lauf wur-

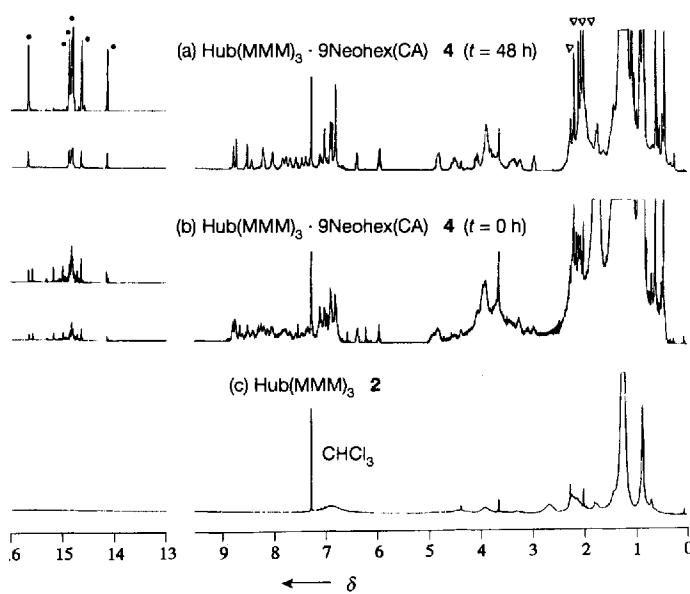


Abb. 1. ^1H -NMR-Spektren (500 MHz, CDCl_3) von **4** (a) nach Äquilibrierung und (b) zum Zeitpunkt des Mischens der Komponenten. Das Spektrum des unkomplexierten **2** ist in (c) wiedergegeben.

Dieser Befund belegt, daß die bei 298 K beobachteten Resonanzen der Abbildung 1 a zu einem *einzig* Konformer und nicht zu einer rasch äquilibrierenden Mischung von Konformeren gehören^[10]. Die Nuclear-Overhauser-Enhancement-

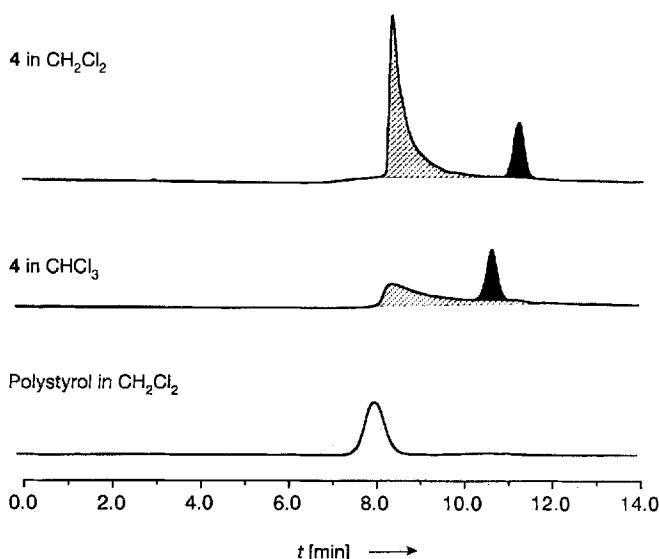


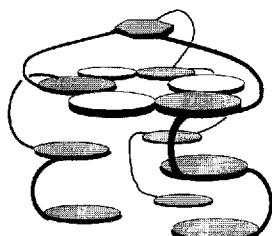
Abb. 2. Oben und Mitte: Gelpermeationschromatogramme von **4** (schraffierte Peaks). Die schwarz gekennzeichneten Peaks stammen von *p*-Xylol, das als innerer Standard verwendet wurde. Unten: Gelpermeationschromatogramm von Polystyrol (PS) der Molekülmasse 5050.

de *p*-Xylol (schwarzer Peak) als innerer Standard verwendet. Mit CH_2Cl_2 zeigt das Chromatogramm für das Aggregat einen einzigen Peak. Bei Verwendung von CHCl_3 weist es für das Aggregat einen viel breiteren Peak mit einem erheblichen Tailing auf. In beiden Fällen zeigen die Peaks des Aggregats einen scharfen Anstieg. Dieses Verhalten weist darauf hin, daß die Lösungen keine stabilen supramolekularen Aggregate enthalten, die *größer* als **4** sind. Das Tailing ist eine Folge der Dissoziation der Aggregate während der GPC-Analyse und ist in CHCl_3 stärker ausgeprägt als in CH_2Cl_2 . Die Stabilität von **4** ist demnach in CHCl_3 , das stärkere Wasserstoffbrücken bildet, geringer als in CH_2Cl_2 ^[11]. Die GPC-Ergebnisse bestätigen, daß die während der Analyse von **4** auftretende Dissoziation langsam verläuft und **4** überraschend stabil ist.

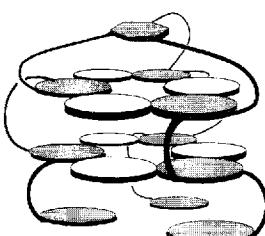
Die Molekülmasse *m* von **4** wurde durch Dampfdruckosmometrie in Chloroform unter Verwendung von vier Standards erhalten^[12]. Mit jedem Standard wird ein *m*-Wert ermittelt, der innerhalb von 15 % des berechneten Werts von **4** (6.435 kDa) liegt. Die beobachteten Molekülmassen von **4** betragen: 5.6 kDa (Standard: *N,N*'-Bis-*tert*-butoxycarbonyl-gramicidin S), 6.4 kDa (Saccharoseoctaacetat), 6.5 kDa (Polystyrol) und 7.5 kDa (Perbenzoyl- β -cyclodextrin).

Die Zugabe von nur drei Äquivalenten **3** zu einem Äquivalent **2** führt auch schon zur Bildung von vollständig zusammengesetztem **4**, wobei der Überschuß an **2** unkomplexiert verbleibt. Auf dem Reaktionsweg von **2** nach **4** beobachten wir keine Zwischenstufen wie das Einschichten-

Aggregat Hub(MMM)₃ · 3 Neohex(CA) **5** oder das Zweisichten-Aggregat Hub(MMM)₃ · 6 Neohex(CA) **6**. Die Selbstorganisation weist demzufolge eine positive Kooperativität auf.



5



6

Die Selbstorganisation von zehn Molekülen zu einem einzigen supramolekularen Aggregat **4**, das durch vierundfünfzig Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert wird, veranschaulicht einmal mehr das Potential der molekularen Selbstorganisation als Strategie für die Herstellung wohldefinierter chemischer Nanostrukturen. Im besonderen illustrieren die vorliegenden Ergebnisse, daß parallele, durch Wasserstoffbrücken gebundene CA₃ · M₃-Rosetten ein Strukturmotiv sind, das gut zur Herstellung großer supramolekularer Aggregate mit komplexen Strukturen eingesetzt werden kann.

Experimentelles

Hub(MMM)₃ **2**: Trifluoressigsäure (2.5 mL) wurde tropfenweise zu einer Lösung von **1** (451 mg, 0.29 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 25 °C erwärmt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wurde mit Toluol (20 mL) verdünnt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in wäßriger Na₂CO₃-Lösung (5%ig, 25 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (50 mL) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit wäßriger Na₂CO₃-Lösung (5%ig, 25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 × 25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Es wurden 402 mg (0.276 mmol, 95%) des entschützten Amins als weißer Schaum erhalten [hochauflöstes Fast-Atom-Bombardment (FAB)-MS: *m/z* ber. für C₆₄H₁₃₃N₂₀O₂ ([M + H]⁺) 1454.0920, gef. 1454.0959]. Dieses Amin (399 mg, 0.274 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (10 mL) und Ethyl(diisopropyl)amin (DIPEA) (0.19 mL) gelöst, wonach die Lösung auf 0 °C gekühlt wurde. Benzol-1,3,5-tricarbonsäurechlorid (24.2 mg, 0.0913 mmol) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf 25 °C erwärmt. Nach 90 min wurde die Reaktionsmischung mit CH₂Cl₂ (25 mL) verdünnt, mit wäßriger Na₂CO₃-Lösung (5%ig, 20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 × 35 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (7.5% NH₄OH/MeOH in CH₂Cl₂ (v/v 7.5/92.5)) gereinigt, so daß 342 mg **2** (0.0757 mmol, 83% über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten wurden, der eine korrekte Elementaranalyse ergab.

Eingegangen am 12. Juli 1993 [Z 6207]

- [1] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312–1319.
- [2] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 905–916.
- [3] C. T. Seto, J. P. Mathias, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1321–1329.
- [4] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1330–1340.
- [5] a) P. Baxter, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 92–96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 69–72; b) S. Bonazzi, M. M. DeMorais, G. Gottarelli, P. Mariani, G. P. Spada, *ibid.* **1993**, *105*, 251–253 bzw. **1993**, *32*, 240–250; c) S. J. Geib, C. Vicent, E. Fan, A. D. Hamilton, *ibid.* **1993**, *105*, 83–85 bzw. **1993**, *32*, 119–121; d) S. C. Zimmerman, B. F. Duer, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2215–2217; e) J. F. Stoddart et al., *Synlett.*, **1992**, 914–918, 919–922, 923–926; f) E. C. Constable, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10013–10059.
- [6] J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5473–5475.
- [7] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6409–6411.
- [8] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 712–713.
- [9] Im Prinzip gibt es mindestens vier Konformationen, in denen der verbrückende Arm den obersten Melaminring in **4** mit der zentralen „Nabe“ (dem

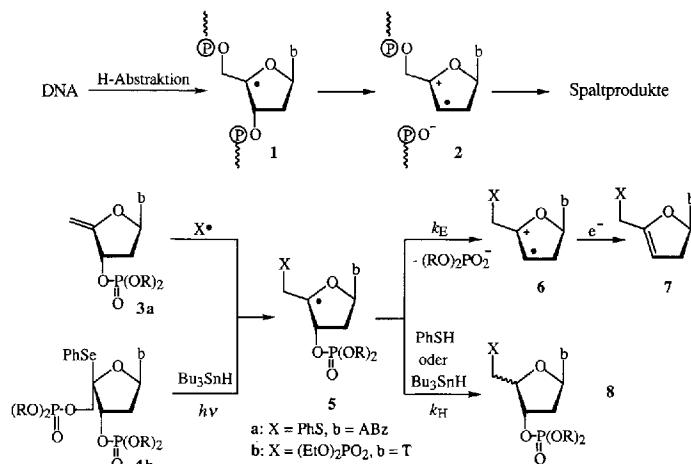
„hub“) verbinden kann [2]. Zusätzlich können die benachbarten Melaminringe in jedem Arm der Hub(MMM)₃-Einheit in ekliptischen oder gestaffelten Konformationen vorliegen, so daß insgesamt wenigstens 16 Konformere erhalten werden.

- [10] Supramolekulare Aggregate, die auf einer einzigen CA₃ · M₃-Rosette basieren, kommen häufig als Gemisch verschiedener geometrischer Isomere vor. Die Umwandlung dieser Strukturen untereinander kann verlangsamt werden, so daß unterhalb Raumtemperatur die gesonderten Isomere im ¹H-NMR-Spektrum erscheinen; M. Wazeer, J. P. Mathias, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] Die Peaks in den Gelpermationschromatogrammen von **4** sind entschieden breiter als jene der Doppelschicht-Aggregate, von denen früher berichtet wurde, wie z.B. dem aus dem Hexamelin-Derivat Hub(MM)₃ und sechs Äquivalenten Neohexylcyanursäure gebildeten Hub(MM)₃ · 6 Neohex(CA). Mit seiner geringen Stabilität, auf die diese Ergebnisse hinweisen, steht das Aggregat **4** an der unteren Grenze dcr mit GPC noch zu untersuchenden Aggregate.
- [12] Das verwendete Chloroform hatte HPLC-Reinheit (Aldrich). Der Wassergehalt wurde während der Dampfdruckosmometrie-Untersuchungen nicht überprüft.

Zum Mechanismus des anaeroben, radikalinduzierten DNA-Strangbruches**

Von Bernd Giese*, Xenia Beyrich-Graf, Jutta Burger, Christoph Kesselheim, Martin Senn und Thomas Schäfer

Radiolytisch oder chemisch erzeugte Radikale können durch H-Abstraktion den DNA-Strang brechen. Eine wichtige Zwischenstufe in diesem Prozeß ist das 4'-Desoxyribonucleotid-Radikal **1**^[1] (Schema 1). Diese reaktive Zwischenstufe kann entweder durch direkte Fragmentierung oder durch Reaktion mit O₂ die Produkte des DNA-Strangbruches liefern. Um die unter anaeroben Bedingungen auftretenden DNA-Spaltprodukte zu erklären, haben Schulte-Frohlinde et al. das Radikalkation **2** als Zwischenstufe vorgeschlagen und analoge heterolytische β-Bindungsspaltauungen in einfachen Radikalen nachgewiesen^[2, 3].



Schema 1. ABz = Adeninbenzoyl.

Durch selektive Erzeugung von 4'-Nucleotid-Radikalen ist es uns nun gelungen, das Auftreten von Nucleotid-Radi-

[*] Prof. Dr. B. Giese, Dipl.-Chem. X. Beyrich-Graf, Dr. J. Burger, Dipl.-Ing. C. Kesselheim, Dipl.-Chem. M. Senn, Dipl.-Ing. T. Schäfer, Departement Chemie der Universität St.-Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz), Telefax: Int. + 61/32260-17

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gefördert.