

- [16] J. B. Goodenough, *Magnetism and the Chemical Bond*, Interscience, New York, 1964, S. 163; H. M. McConnell, *Proc. R. A. Welch Found. Conf. Chem. Res.* 1967, 11, 144; K. Awaga, T. Sugano, M. Kinoshita, *Chem. Phys. Lett.* 1987, 141, 540.
- [17] Für miteinander wechselwirkende Moleküle mit offenschaliger Elektronenkonfiguration sagt der Charge-Transfer-Mechanismus unter Verwendung der Grenzorbitale eine AFM-Kopplung voraus, wenn ein direkter Kontakt zwischen den halbbesetzten Molekülorbitalen (SOMOs) von benachbarten Molekülen besteht. Dies ist bei den Dimeren von **1** der Fall. Existieren solche Kontakte nicht und treten nur SOMO/LUMO- oder/und SOMO/HOMO-Überlappungen auf, sagt dieser Mechanismus dagegen eine FM-Wechselwirkung voraus. Dieser Fall scheint bei den Molekülen benachbarter zweidimensionaler Schichten vorzuliegen.
- [18] J. J. Borrás-Almenar, Dissertation, Universitat de València, Spanien, 1992; J. J. Borrás-Almenar, E. Coronado, J. Curely, R. Georges, J. C. Gianduzzo, *Inorg. Chem.* 1994, 33, 5171.
- [19] Die Werte der Polynomfaktoren $A-H$ hängen von der Größe des Alternierungsparameters α ab und sind in Lit. [18] aufgelistet.
- [20] W. E. Hatfield, R. R. Weller, J. W. Hall, *Inorg. Chem.* 1980, 19, 3825.
- [21] Die J_{inter}/k_B -Austauschwechselwirkung von **1** hat dieselbe Größenordnung wie die von **2** ($J/k_B = 0.2 \text{ K}$) [7].

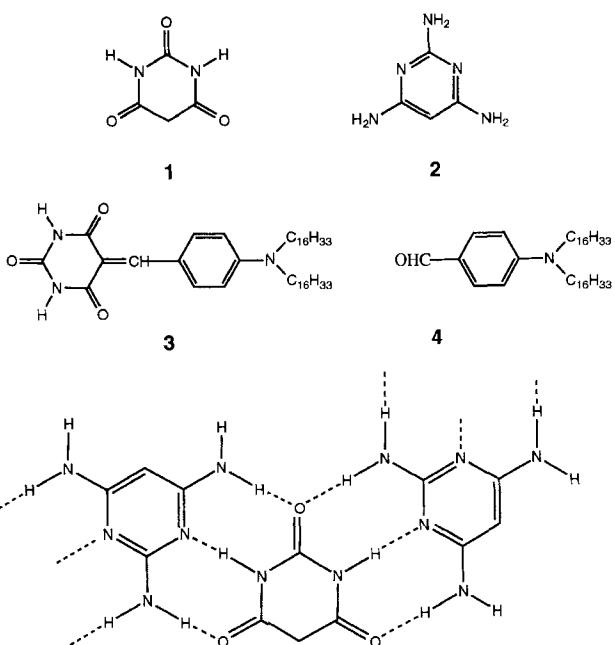


Abb. 1. Barbitursäure **1**; 2,4,6-Triaminopyrimidin (TAP) **2**; Barbitursäurelipid **3** und sein Hydrolyseprodukt **4**. Unten: schematische Darstellung einer möglichen Struktur von Aggregaten aus **1** und **2**, die über Wasserstoffbrücken in Wasser zusammengehalten werden.

Barbitursäure-2,4,6-Triaminopyrimidin-Aggregate in Wasser und ihre kompetitive Wechselwirkung mit Monoschichten aus Barbitursäurelipiden an der Gas-Wasser-Grenzfläche **

Thomas M. Bohanon, Steffen Denzinger, Ralf Fink, Wolfgang Paulus, Helmut Ringsdorf* und Marcus Weck

Das Prinzip, die jeweilige Funktion durch molekulare Erkennung, Selbstorganisation und kompetitive Wechselwirkung auszuüben, ist in vielen supramolekularen Systemen der Natur perfekt verwirklicht. Beispiele hierfür sind die Zellmembranen, die Immunkaskade und die DNA-Protein-Komplexe. Basierend auf dem hundert Jahre alten Schloß-Schlüssel-Prinzip von Emil Fischer^[1], hat es nicht an Versuchen gefehlt, molekulare Erkennung und Selbstorganisation auf synthetische Verbindungen zu übertragen^[2-4]. Ausgehend von Arbeiten über den Aufbau von Band- und Membranstrukturen durch molekulare Erkennung von Substanzen in organischen Lösungsmitteln, z.B. von Cyanursäure- und Melaminderivaten oder von Barbiturataten und Triaminopyrimidinen^[5-8], wurde kürzlich die Insertion von 2,4,6-Triaminopyrimidin **2** in Monoschichten aus Barbitursäurelipiden an der Gas-Wasser-Grenzfläche untersucht^[9]. Dabei wird eine durch Wasserstoffbrücken induzierte Bandstruktur gebildet, die bereits bei pH-Werten von 5–6 eine Retro-Knoevenagel-Reaktion als Folge der Organisation durch molekulare Erkennung auslöst.

In diesem Zusammenhang wird in dieser Arbeit die Wechselwirkung zwischen freier Barbitursäure **1** und 2,4,6-Triaminopyrimidin (TAP) **2** in Wasser sowie die Bildung von Aggregaten, ohne jegliche Vororientierung einer der beiden Komponenten, beschrieben (Abb. 1). Von besonderem Interesse war es dabei, die kompetitive Wechselwirkung zwischen diesen in Wasser gelösten Barbitursäure-TAP-Aggregaten und geordneten, stabilen

Monoschichten aus Barbitursäurelipiden an der Gas-Wasser-Grenzfläche^[9] zu untersuchen.

Die Charakterisierung der Wechselwirkung zwischen **1** und **2** in Wasser erfolgte *in situ* FT-IR-spektroskopisch. Die Bildung der über Wasserstoffbrücken hochgeordneten Strukturen aus diesen beiden Komponenten lässt sich aus den Spektren in Abbildung 2a–c erkennen: es treten für die 1:1-Mischung (Abb. 2c) keine der für die beiden unkomplexierten Komponenten typischen Banden auf. Die asymmetrischen und symmetrischen Strettschwingungen der Carbonylgruppen von **1** (Abb. 2b) werden durch die Komplexierung mit **2** zu ca. 1670, 1600 und 1550 cm⁻¹ verschoben. Ein Überschuß an einer der Komponenten, z.B. Barbitursäure **1**, stört die Komplexbildung nicht. Dieser Überschuß ist anhand der für **1** typischen Banden ab dem 1:1:1-Verhältnis detektierbar. Das Spektrum einer 2:1-Mischung von **1** und **2** lässt sich eindeutig als Additionsspektrum von Komplex und freier Barbitursäure verstehen (Abb. 2d)^[10].

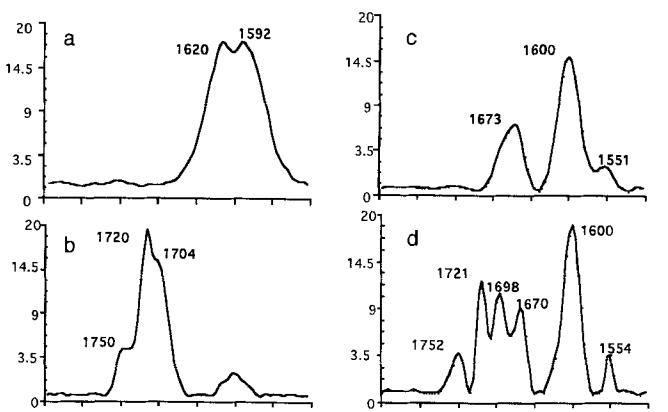


Abb. 2. FT-IR-Spektren von Barbitursäure **1**, TAP **2** und Mischungen beider in Wasser; a) Spektrum von **2**; b) Spektrum von **1**; c) Spektrum einer 1:1-Mischung von **1** und **2**; d) Spektrum einer 2:1-Mischung von **1** und **2**. Auf den Abszissen sind die Wellenzahlen [cm⁻¹], auf den Ordinaten die Absorbanz ($\times 10^{-3}$) aufgetragen.

[*] Prof. Dr. H. Ringsdorf, Dr. T. M. Bohanon, S. Denzinger, R. Fink.

Dr. W. Paulus, M. Weck

Institut für Organische Chemie der Universität

J.-J.-Becher-Weg 18–20, D-55099 Mainz

Telefax: Int. + 6131/39-3145

[**] Dr. T. M. B. wurde von dem National Science Foundation Program for Long and Medium Term Research at Foreign Centers of Excellence gefördert.

Die Struktur der Aggregate aus **1** und **2** ist noch nicht eindeutig geklärt; sowohl eine offene Band- als auch eine cyclische Struktur sind denkbar. Aus den wäßrigen Mischungen der beiden Komponenten lassen sich Kristalle isolieren, deren Elementaranalyse auf eine 1:1-Zusammensetzung von Barbitursäure und TAP hindeutet. Dies gibt zwar keinen Hinweis auf die Struktur in Lösung, ist jedoch ein klarer Beweis für die Fähigkeit dieses komplementären Systems, sich auch in Wasser über Wasserstoffbrücken zu Aggregaten anzuhören und unterstützt damit die IR-spektroskopischen Ergebnisse.

In der Zellbiologie spielen kompetitive Prozesse zwischen Systemen unterschiedlicher Ordnungsgrade eine entscheidende Rolle. Beispiele hierfür sind besonders erkennungs- und orientierungsinduzierte Prozesse an der Membranoberfläche und insbesondere die Immunkaskade. Es war daher von Interesse, den kompetitiven Austausch von TAP **2** zwischen den Barbitursäure-TAP-Aggregaten in Wasser (Abb. 1) und geordneten Barbitursäurelipid-Monoschichten an der Gas-Wasser-Grenzfläche zu untersuchen. Eine Möglichkeit zur Messung dieses Austauschs ergibt sich aus der erkennungs- und orientierungsinduzierten Spaltung von Barbitursäurelipiden an Monoschichten durch TAP, die kürzlich beschrieben und mit UV/Vis-Reflektionsspektroskopie verfolgt wurde^[9]. Wie in Abbildung 3a gezeigt, wird hierbei auf einer 10^{-4} M TAP-Subphase (pH 6.5), nach Bildung der Bandstruktur an der Monoschicht, die C=C zeigt, wird hierbei auf einer 10^{-4} M TAP-Subphase (pH 6.5), nach Bildung der Bandstruktur an der Monoschicht, die C=C-Bindung des Barbitursäurelipids **3**^[11] innerhalb von 15 min vollständig gespalten, während es auf der TAP-freien Subphase stabil ist. Führt man dieses Experiment der Hydrolyse von Barbitursäurelipiden in Monoschichten statt auf einer Wasser- auf einer Barbitursäure-TAP-1:1-Aggregat-haltigen Subphase durch (10^{-4} M; pH 6.5), so dauert die Spaltung 17 h (Abb. 3b).

Diese verlangsamte Hydrolyse des Barbitursäurelipids **3** weist eine deutlich geringere Konzentration an freiem TAP **2** durch dessen Komplexierung mit **1** in Wasser nach. Der Verlauf dieser Spaltung ist also als eine kompetitive Wechselwirkung zwischen einem in Wasser gelösten, vollständig komplexierten Aggregat von **1** und **2** und einer vororientierten und hochgeordneten Oberfläche mit Strukturen, die freies TAP erkennen, aufzufassen (Abb. 4). Dabei verschiebt sich das Gleichgewicht an komplexiertem **2** langsam, aber vollständig auf die Seite der höher geordneten Bandstruktur an der Monoschicht. Darüber hinaus behindert die durch die Hydrolyse freiwerdende Barbitursäure **1** den Insertionsprozeß von **2** in die Monoschicht. Die Säure **1** verschiebt einerseits das zunächst vorhandene 1:1-Verhältnis zu ihren Gunsten, andererseits kann sie selbst in die Monoschicht

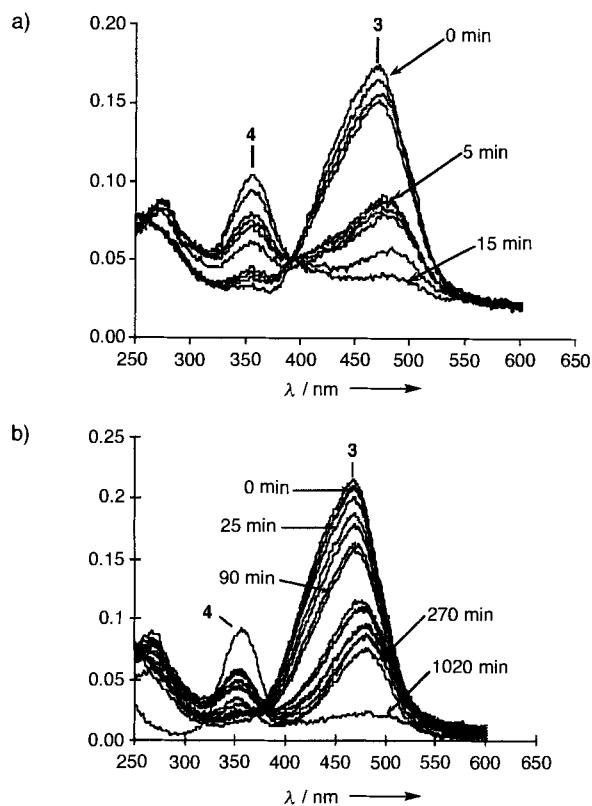


Abb. 3. UV/Vis-Reflektionsspektren des Barbitursäurelipids **3** an der Gas-Wasser-Grenzfläche; a) auf einer 10^{-4} M TAP-Subphase bei pH 6.5; b) auf einer Lösung des 1:1-Barbitursäure-TAP-Aggregats (10^{-4} M, pH 6.5).

inserieren und muß von dort durch **2** verdrängt werden^[12]. Dies erklärt den sich gegen Ende der Reaktion nochmals sehr stark verlangsamen Reaktionsverlauf der C=C-Spaltung.

Diese IR- und UV/Vis-spektroskopischen Untersuchungen zeigen, daß sich das System **1/2** in Wasser durch Selbstorganisation zu einem supramolekularen, durch Wasserstoffbrücken stabilisierten Aggregat zusammenlagert. Die Struktur dieses Aggregats – sei es eine Band- oder Ringstruktur, die über Wasserstoffbrücken und/oder Ionenbindungen stabilisiert sein könnte^[13] – ist noch nicht geklärt. Bietet man diesem in Wasser gelösten Aggregat eine vororientierte, hochgeordnete Oberfläche aus Barbitursäurelipiden an, so gelingt es **2** kompetitiv aus diesem Aggregat herauszulösen und an die Oberfläche zu binden. Hierbei wird, wie bereits beschrieben^[9], eine erkennungsinduzierte Retro-Knoevenagel-Reaktion ausgelöst. Die Untersu-

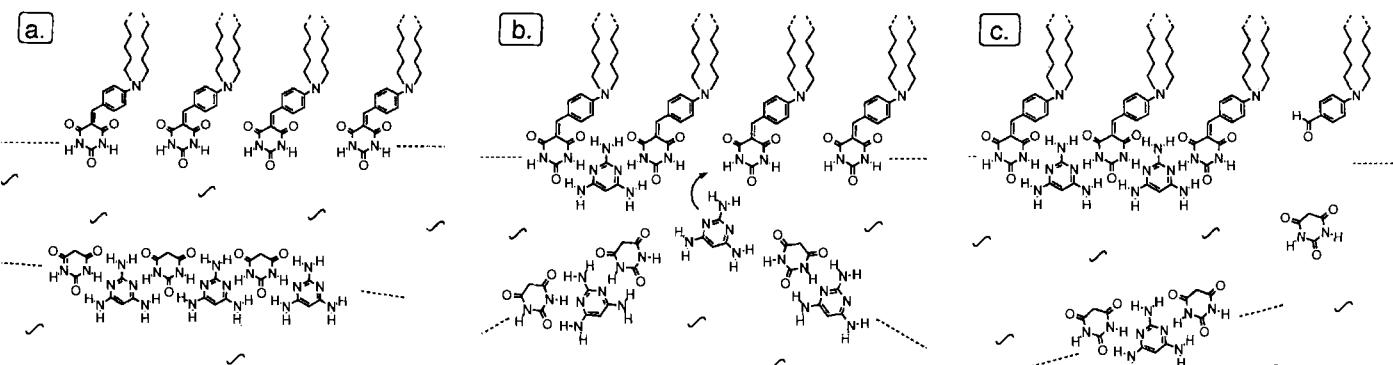


Abb. 4. Schematische Darstellung der kompetitiven Wechselwirkung von TAP **2** zwischen Barbiturtaggregaten unterschiedlichen Ordnungsgrads a) Barbitursäurelipide an der Gas-Wasser-Grenzfläche auf einer Barbitursäure-TAP-1:1-Subphase; b) kompetitive Wechselwirkung von TAP zwischen der vororientierten Monoschicht und dem Aggregat in Wasser; c) nach Insertion von TAP in die Monoschicht beginnt die Hydrolyse des Barbitursäurelipids **3**.

chung von derartigen kompetitiven molekularen Erkennungsprozessen und ihren Folgereaktionen in Wasser ist gerade durch den Vergleich mit biologischen Systemen von großer Bedeutung. Es ist nicht auszuschließen, daß die Wechselwirkung von Barbitursäurederivaten mit Wasserstoffbrücken-Acceptoren und/oder -Donoren an der Zellmembran ebenfalls eine wesentliche Rolle bei der Wirkung von Barbituratren als Schlafmittel spielen.

Experimentelles

Die Synthese und Charakterisierung des Barbitursäurelipids 3 wurde bereits in Lit. [9] beschrieben. Alle FT-IR-Spektren wurden mit einem Nicolet-5DXC-Spektrometer, ausgestattet mit einer Ever-Glo-Lichtquelle und einem Stickstoff-gekühlten HgCdTe-Schmalbanddetektor, aufgenommen. Die Proben wurden mit Hilfe der abgeschwächten Totalreflektion in einer kreisförmigen Mikrokuvette (Spectra-tech; ZnSe-Kristall) in Wasser ($\phi \geq 18 \text{ m}\Omega\text{cm}$) bei 20 °C mit 5000 Scans bei 8 cm⁻¹ Auflösung und einer Happ-Genzel-Apodisierung gemessen. Bei den Messungen diente das Wasserspektrum als Referenz, das von dem Probenspektrum subtrahiert wurde. Die Konzentration der Stammlösungen betrug 10⁻² M; die Mischungen wurden nach Präparation ca. 5 min stehen gelassen, danach erst vermessen.

UV/Vis-Reflektionsmessungen an der Monoschicht wurden an einem Spektrometer mit Universallampensystem der Firma Spectroscopy Instruments und einem ST-121-Detektor der Firma Princeton Instruments mit Diodenarray aufgenommen. Es wurde eine Filmwaage mit Wilhelmy-Meßsystem genutzt.

Elementaranalyse der 1:1-Barbitursäure-TAP-Kristalle (getrocknet bei 100 °C im Vakuum) ergab (C_xH_yN_zO_w): ber.: C 37.95, H 4.38, N 38.72; gef.: C 37.90, H 4.35, N: 38.75.

Eingegangen am 8. Juni,
veränderte Fassung am 23. September 1994 [Z 7015]

Stichworte: Barbitursäure · Biomembranen · IR-Spektroskopie · molekulare Erkennung · Triaminopyrimidin · UV/Vis-Spektroskopie

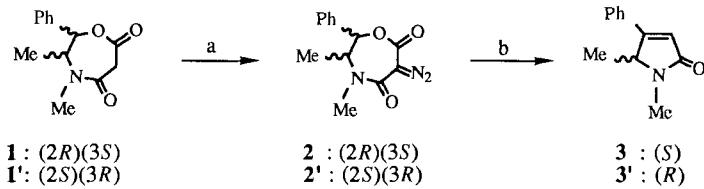
- [1] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985; F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2364.
- [2] Y. Kyogoku, R. C. Lord, A. Rich, *Science* **1966**, 154, 518.
- [3] J. M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 87–112.
- [4] H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Venzmer, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 117–162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 113–158.
- [5] K. Kurihara, K. Ohto, Y. Tanaka, Y. Aoyama, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 444.
- [6] Y. Ikeura, K. Kurihara, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7342.
- [7] J. M. Lehn, M. Mascal, A. Decian, J. Fischer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 461.
- [8] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6409; *ibid.* **1991**, 113, 712; J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *ibid.* **1992**, 114, 5473; J. P. Mathias, E. E. Simanek, J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *ibid.* **1994**, 116, 4316.
- [9] R. Ahuja, P.-L. Caruso, D. Möbius, W. Paulus, H. Ringsdorf, G. Wildburg, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1082; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1033–1036.
- [10] Analoge Versuche zur Wechselwirkung von Barbitursäure **1** mit anderen wasserstoffbrückenbildenden Verbindungen, z.B. mit Harnstoff und 2-Aminopyrimidin, führen nicht zu 1:1-Aggregaten. In diesen Fällen treten neben schwachen Komplexierungsbanden auch alle Banden der freien Barbitursäure auf.
- [11] Die Isothermen des Lipids **3** zeigen, daß das Lipid einen Kollapsflächen von 38 Å² mol⁻¹ aufweist. Oberhalb 23 °C bildet das Lipid einen Flüssig-fest-Koexistenzbereich, unterhalb 23 °C beobachtet man nur eine gas- und eine fest-analoge Phase. Die UV/Vis-Spektren wurden an der Monoschicht bei einer Subphasentemperatur von 25 °C und einem Oberflächendruck von ca. 5 mN m⁻¹ durchgeführt.
- [12] Detaillierte Untersuchungen zur Spaltung durch eine Retro-Knoevenagel-Reaktion an der Lipidmonoschicht und ihrer Beeinflussung durch Aggregate in der wäßrigen Phase werden getrennt publiziert werden. *J. Am. Chem. Soc.*, eingereicht.
- [13] Anmerkung bei der Korrektur (1. Dezember 1994): Eine in der Zwischenzeit von Dieter Schollmeyer, Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, durchgeführte Röntgenstrukturanalyse zeigt, daß unter Einbau von Wassermolekülen die einzelnen Komponenten des 1/2-Systems in der Struktur über Ionen- und Wasserstoffbrückenbindungen zu einem Netzwerk verbunden sind.

(S)-(+)- und (R)-(−)-1,5-Dimethyl-4-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on durch Carben-Ringkontraktion und Decarboxylierung von (2R,3S)-(−)- und (2S,3R)-(+)6-Diazo-3,4-dimethyl-2-phenyloxazepan-5,7-dion**

Giorgio Chelucci und Antonio Saba*

Das Interesse an Ephedrin-Enantiomeren als chirale Auxiliare nahm nach der Einführung des Oxazepan-5,7-dions **1** durch Mukaiyama et al.^[11] erheblich zu. Das 6-Benzyliden-Derivat von **1** wurde als chiraler Michael-Acceptor^[12], als Dienophil in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen^[3] und als ungesättigtes Substrat bei der asymmetrischen Cyclopropanierung^[4] eingesetzt. Bei unseren Untersuchungen über stabilisierte Carbene und Carbenoide, die durch Zersetzung von α -Diazocarbonylverbindungen erzeugt werden^[5], richtete sich unser Interesse nun auf die Reaktivität von (2R,3S)-(−)-6-Diazo-3,4-dimethyl-2-phenyloxazepan-5,7-dion **2** und dessen Enantiomer **2'**. Wir berichten hier über ihre katalytische Zersetzung, die ausschließlich zu (S)-(+)- und (R)-(−)-1,5-Dimethyl-4-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on **3** bzw. **3'** führt.

Die 6-Diazo-oxazepandione **2** und **2'** wurden einfach und unter milden Bedingungen durch eine „Diazo-Transfer“-Reaktion mit Tosylazid (TsN₃) hergestellt^[6], wobei man von den aus (−)-Ephedrin und (+)-Ephedrin erhaltenen Oxazepandionen **1** bzw. **1'** ausging. Die Zersetzung von **2** und **2'** wurde unter Verwendung von katalytischem Kupfer(I)-triflat oder Rhodium(II)-acetat-Dimer in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt und nach dem Verschwinden der IR-Diazostrichschwingungsbande beendet. Nach Filtration durch neutrales Al₂O₃, Entfernen des Lösungsmittels und Kristallisierung des Rückstands konnten die 2-Pyrrolone **3** bzw. **3'** in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 1).



Schema 1. a) TsN₃, NEt₃, CH₃CN, Raumtemperatur (RT), 24 h (85%); b) 5% Kupfer(I)-triflat oder 5% Rhodium(II)-acetat-Dimer, CH₂Cl₂, RT (95%).

Die Struktur des Ringkontraktionsprodukts **3** wurde durch Massenspektrometrie, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie sowie Einkristall-Röntgenbeugungsanalyse^[7] bestimmt, wobei letztere Methode die Gegenwart eines einzigen Enantiomers im Kristall bewies und damit die Retention der Konfiguration am Kohlenstoffatom, welches die am Reaktionsgeschehen unbeteiligte Methylgruppe trägt. Eine Ringkontraktion bei heterocyclischen α -Diazocarbonylverbindungen verläuft meist wie die Wolff-Umlagerung^[8], über Ketene, was aber selten für Synthesen genutzt wurde^[9]. Im vorliegenden Fall führte ein transannularer Ketocarben- oder Ketocarbonoid-Angriff zur Bildung

[*] Prof. Dr. A. Saba, Dr. G. Chelucci
Dipartimento di Chimica, Facoltà di Scienze
Via Vienna 2, I-07100 Sassari (Italien)
Telefax: Int. +79/229559

[**] Diese Arbeit wurde vom Ministero dell' Università e della Ricerca Scientifica e Technologica (MURST) zu 40 % gefördert. Mauro Mucedda danken wir für experimentelle Hilfe.