

MeOH, 100/5) wurden 33 mg (0.02 mmol, quantitative Ausbeute) $[\text{IHH}]^{2+}(\text{BF}_4^-)_2$ erhalten, das mit wäßriger K_2CO_3 zu **1** ($\text{C}_{108}\text{H}_{96}\text{N}_8\text{O}_{14}$): hellgelbes Glas; ES-MS: m/z : 1731.14, 1731.94, 865.85 (ber. für $[\text{IH}]^+$ und $[\text{IHH}]^{2+}$: 1731.00, 1732.01 bzw. 866.00); $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 200 MHz): δ = 8.77 (dd, 4H_b, J ≈ 7.7, 1.4 Hz), 8.71 (s, 2H_a), 8.37 (d, 4H₃, J ≈ 8.4 Hz), 8.28 (d, 4H₄, J ≈ 8.4 Hz), 8.13 (d, 8H₅, J ≈ 8.6 Hz), 8.09 (d, 4H₇, J ≈ 8.3 Hz), 7.90 (d, 4H₈, J ≈ 8.5 Hz), 7.68 (t, 2H_c, J ≈ 7.7 Hz), 7.55 (AB, 8H_{5,6}, J ≈ 8.8 Hz), 6.98 (d, 8H_m, J ≈ 8.8 Hz), 4.25 (t, 8H_e, J ≈ 5.5 Hz), 3.82–3.60 (m, 40H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

$[\text{ICuAg}]^{2+}(\text{BF}_4^-)_2$: Zu einer Lösung von $[\text{ICu}]^+\text{BF}_4^-$ (46 mg, 0.024 mmol) in 10 mL CH_2Cl_2 wurde bei Raumtemperatur ein großer Überschuß an AgBF_4 gelöst in 10 mL C_6H_6 (30 mg, 0.153 mmol) gegeben. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur bildete sich ein dunkelgrüner Niederschlag (teilweise Oxidation von Cu^I zu Cu^{II} durch überschüssiges Silbersalz). Nach Zugabe von 10 mL Wasser wurde der Kupfer(II)-Komplex reduziert, und $[\text{ICuAg}]^{2+}(\text{BF}_4^-)_2$ konnte nach Dekantieren, Waschen der organischen Schicht mit Wasser, Trocknen über MgSO_4 und Umkristallisation aus $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ rein isoliert werden (quantitative Ausbeute, 50 mg, 0.024 mmol). $[\text{ICuAg}]^{2+}(\text{BF}_4^-)_2$ ($\text{C}_{108}\text{H}_{96}\text{N}_8\text{O}_{14}\text{CuAg} \cdot 2\text{BF}_4$): dunkelrote Nadeln; FAB-MS: m/z : 1986.4 (ber. für $[\text{ICuAg}]^{2+}\text{BF}_4^-$: 1985.8), 1791.5 (ber. für $[\text{ICu}]^+$: 1791.9), 949.7 (ber. für $[\text{ICuAg}]^{2+}$: 950.0); $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz): δ = 9.77 (s, 2H_a), 8.45 (d, 2H₅, J ≈ 8.3 Hz), 8.40 (d, 2H₇, J ≈ 8.3 Hz), 8.29 (d, 2H₄, J ≈ 8.3 Hz), 8.15 (d, 2H₃, J ≈ 8.8 Hz), 7.99 (d, 2H₆, J ≈ 8.8 Hz), 7.93 (s, 4H_{5,6}), 7.72 (d, 2H₈, J ≈ 8.2 Hz), 7.67 (d, 2H₈, J ≈ 8.3 Hz), 7.62 (d, 2H₄, J ≈ 8.3 Hz), 7.30 (t, 2H_c, J ≈ 7.7 Hz), 7.16 (d, 4H₆, J ≈ 8.6 Hz), 7.07 (d, 4H₆, J ≈ 8.8 Hz), 7.02–7.05 (m, 2H_b + 2H₉), 6.76 (d, 2H₃, J ≈ 8.3 Hz), 6.32 (d, 2H₃, J ≈ 8.4 Hz), 5.84 (d, 4H_m, J ≈ 8.6 Hz), 5.68 (d, 4H_m, J ≈ 8.5 Hz), 4.20–2.80 (m, 48H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

$[\text{ICuZn}]^{3+}(\text{BF}_4^-)_3$: $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (20 mg, 0.067 mmol) und $[\text{ICu}]^+\text{BF}_4^-$ (16 mg, 0.008 mmol) wurden gemischt und bei Raumtemperatur in 10 mL CH_2Cl_2 gelöst. $[\text{ICuZn}]^{3+}$, dessen NO_3^- -Salz in CH_2Cl_2 schwer löslich ist, fiel schnell als brauner Feststoff aus. Nach Anionenaustausch durch Addition von NaBF_4 in großem Überschuß zu der Suspension erhielt man eine Lösung von $[\text{ICuZn}]^{3+}(\text{BF}_4^-)_3$ in CH_2Cl_2 . Eine reine Probe konnte durch Umkristallisation aus $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ erhalten werden (quantitative Ausbeute, 18 mg, 0.008 mmol). $[\text{ICuZn}]^{3+}(\text{BF}_4^-)_3$ ($\text{C}_{108}\text{H}_{96}\text{N}_8\text{O}_{14}\text{CuZn} \cdot 3\text{BF}_4$): orangefarbene Nadeln; FAB-MS: m/z : 2030.4 (ber. für $[\text{ICuZn}]^{3+}(\text{BF}_4^-)_3$: 2029.8), 971.2 (ber. für $[\text{ICuZn}]^{3+}\text{BF}_4^-$: 971.5), 1791.4 (ber. für $[\text{ICu}]^+$: 1791.9); $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz): δ = 9.06 (s, 2H_a), 8.84 (d, 2H₅, J ≈ 8.4 Hz), 8.48 (d, 2H₇, J ≈ 8.4 Hz), 8.35 (d, 2H₄, J ≈ 8.4 Hz), 8.30 (s, 4H_{5,6}), 8.25 (d, 2H₄, J ≈ 8.4 Hz), 8.10 (AB, 4H₆, J ≈ 8.8 Hz), 7.94 (d, 2H₈, J ≈ 8.4 Hz), 7.69 (d, 2H₈, J ≈ 8.3 Hz), 7.55 (t, 2H_c, J ≈ 7.7 Hz), 7.34–7.31 (m, 2H_b + 2H₉), 6.75 (d, 2H₃, J ≈ 8.4 Hz), 6.74 (d, 2H₃, J ≈ 8.4 Hz), 6.0 (br., 4H_m), 5.74 (br.d, 4H_m), 4.08–3.26 (m, 48H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

Eingegangen am 24. November 1995 [Z 8589]

Eine neue Klasse cyclischer, Adamantan enthaltender Cysteinpeptide: Design, Synthese und Ionentransporteigenschaften **

Darshan Ranganathan*, V. Haridas, K. P. Madhusudan, Raja Roy, R. Nagaraj, G. B. John und M. B. Sukhaswami

Cyclische Peptide haben in den vergangenen Jahren beträchtliches Interesse geweckt. Neben ihrer Funktion als Template beim De-novo-Design von künstlichen Proteinen^[1] dienen sie als Modellverbindungen^[2] für die Untersuchung von Sekundärstrukturpräferenzen bei Proteinen und spielen beim Ionentransport durch biologische Membranen^[3] eine Schlüsselrolle. Ein neuer Aspekt eröffnete sich vor kurzem mit der Bildung von röhrenförmigen Nanostrukturen aus cyclischen Peptiden^[4].

Das Problem, die Konformation bei cyclischen Peptiden festzulegen, läßt sich durch den Einbau von starren Bausteinen in das Grundgerüst überwinden. Das Potential dieser Strategie wurde kürzlich mit der Entwicklung von hochaffinen Liganden, deren Konformation durch solche Bausteine festgelegt war, für GPII b/III b-Rezeptorproteine^[5] und der Herstellung von minimalen Modellverbindungen für Glucocorticoidrezeptoren^[6] gezeigt. Wir planten, starre und gleichzeitig lipophile Einheiten in das cyclische Peptidgerüst einzubauen, die nicht nur die gewünschte konformative Hinderung in den Ring einbringen, sondern auch mit Lipiddoppelschichten wechselwirken würden, um so zu Verbindungen zu gelangen, die Ionen effektiv und bevorzugt durch biologische Membranen transportieren können.

Im folgenden geben wir das erste Beispiel für diese Strategie und berichten über Design und Synthese einer ungewöhnlichen Klasse von cyclischen, Adamantan enthaltenden Cysteinpeptiden^[7] der allgemeinen Struktur $\text{cyclo}(\text{Adm-Cyst})_n$ ($\text{Adm} = 1,3\text{-Adamantandicarbonsäure}$; $\text{Cyst} = \text{L-Cystindimethylester}$; $n = 2, 3, 4, 5$), die in nur einem Schritt aus L-Cystindimethylester und 1,3-Adamantandicarbonsäuredichlorid aufgebaut werden. Ferner konnte gezeigt werden, daß Verbindungen dieser Klasse Natrium- und Kalium-Ionen in Modellmembranen selektiv transportieren.

Die Umsetzung von 1,3-Adamantandicarbonsäuredichlorid mit L-Cystindimethylester in Gegenwart von Triethylamin bei sehr hoher Verdünnung lieferte ein Gemisch aus vier, laut Dünnschichtchromatogramm sehr ähnlichen Produkten, die an Kieselgel mit Ethylacetat/Benzol (80/20) als Eluens getrennt wurden. Die Produkte 1–4 wurden in 55, 15, 12 bzw. 2% Ausbeute isoliert und spektroskopisch sowie elementaranalytisch vollständig charakterisiert (Schema 1, Tabelle 1).

Das Auftreten von nur einem Signalsatz für die Cystin- und die Adamantaneinheiten in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren^[15] ließ den hochsymmetrischen Charakter von 1–4 erkennen. Die chemischen Verschiebungen der Adamantan- und Cystinprotonen von 2–4 waren im wesentlichen mit denen von

[*] Dr. D. Ranganathan, V. Haridas
Biomolecular Research Unit
Regional Research Laboratory (CSIR)
Trivandrum, 695019 (Indien)
Telefax: Int. + 471/490186

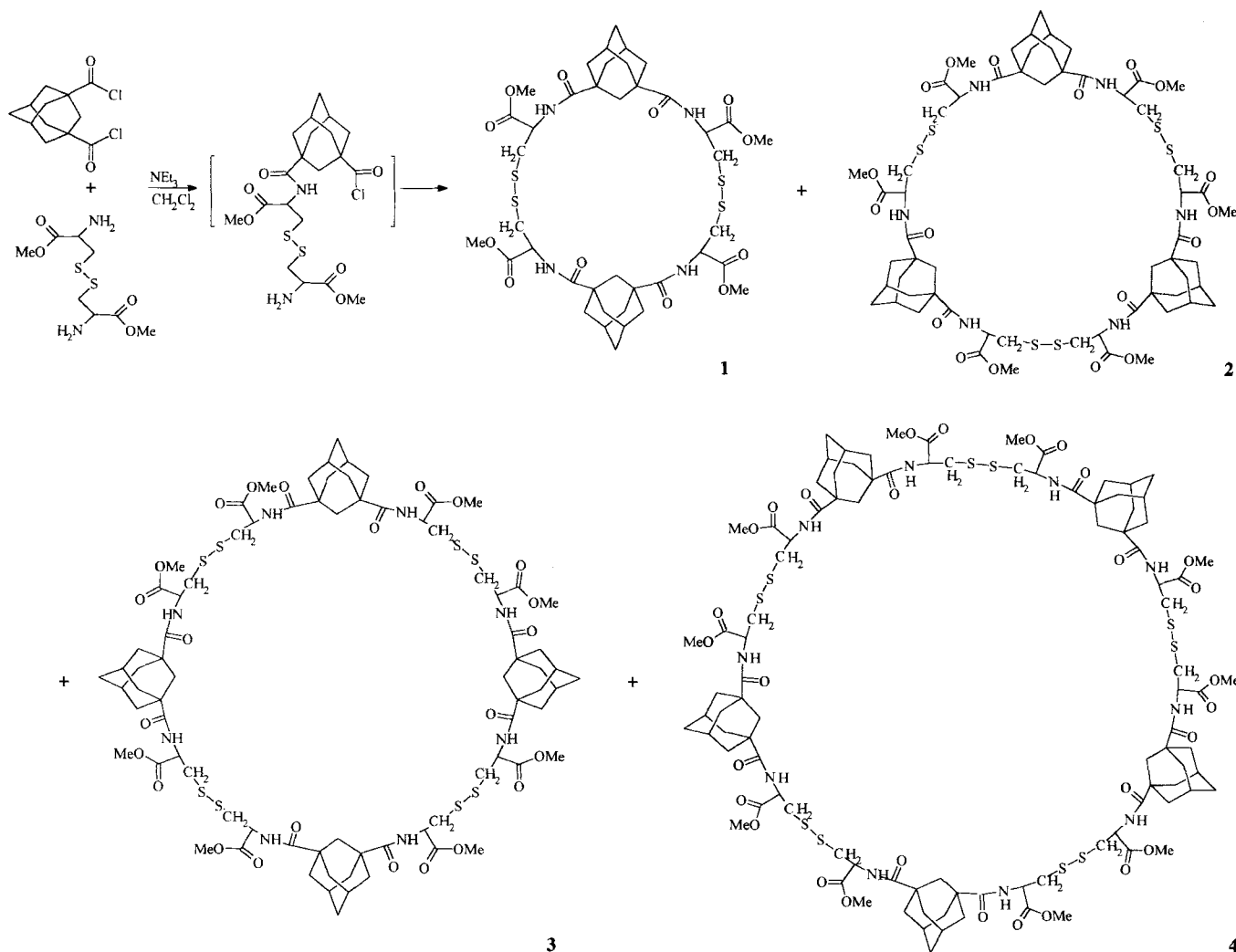
Dr. K. P. Madhusudan, Dr. R. Roy
Medicinal Chemistry Division, Central Drug Research Institute,
Lucknow (Indien)

Dr. R. Nagaraj, G. B. John, Dr. M. B. Sukhaswami
Central for Cellular and Molecular Biology, Hyderabad (Indien)

[**] Diese Arbeit wurde vom Department of Science and Technology, New Delhi (Indien), gefördert. Wir danken Prof. S. Ranganathan (RRL, Trivandrum) und Prof. D. Balasubramanian (CCMB, Hyderabad) für hilfreiche Diskussionen.

Stichworte: Knotenverbindungen · Komplexe mit Stickstoffliganden · Zweikernkomplexe

- [1] „Topology in Molecular Chemistry“: *New J. Chem.* **1995**, 17, 617 (Sonderheft).
- [2] S. A. Wasserman, N. R. Cozzarelli, *Science* **1986**, 232, 951, zit. Lit.
- [3] C. Liang, K. Mislou, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11189; *ibid.* **1995**, 117, 4201.
- [4] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 189; b) C. O. Dietrich-Buchecker, J. Guillehem, C. Pascard, J.-P. Sauvage, *ibid.* **1990**, 102, 1202 bzw. **1990**, 29, 1154; c) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-F. Nierengarten, J.-P. Sauvage, N. Armaroli, V. Balzani, L. De Cola, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11237.
- [5] C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, A. De Cian, J. Fischer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2231.
- [6] Zur Charakterisierung der Verbindungen siehe *Experimentelles*.
- [7] E. C. Constable, J. Walker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 884; E. C. Constable, A. J. Edwards, P. R. Raithby, J. Walker, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1465.
- [8] C. Piguat, G. Hopfgartner, B. Bocquet, O. Schaad, A. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9092.
- [9] C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-M. Kern, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7791.
- [10] A. K. I. Gushurst, D. R. McMillin, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 4070; R. M. Everly, D. R. McMillin, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 9071, zit. Lit.
- [11] E. M. Kober, J. V. Caspar, R. S. Lumpkin, T. J. Meyer, *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 3722.



Schema 1. Einstufige Kondensation von 1,3-Adamantandicarbonsäuredichlorid mit Cystindimethylester zu den Makrocyclen **1**–**4**.

Tabelle 1. Ausgewählte Daten von **1**–**4**.

1: Schmp. 110–112 °C; $[\alpha]_D^{25} = -5.99$ ($c = 2.1$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.59$ – 2.08 (m, 24 H), 2.23 (br. s, 4 H), 3.13 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 4 H), 3.30 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 4 H), 3.78 (s, 12 H), 4.81 (m, 4 H), 6.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 4 H); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3365, 2920, 2862, 1748, 1650, 1522$ cm^{-1} ; FAB-MS: m/z (%): 913 (95) $[M + H]^+$

2: Schmp. 166–168 °C; $[\alpha]_D^{25} = -1.92$ ($c = 2.35$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.61$ – 2.11 (m, 36 H), 2.23 (br. s, 6 H), 3.15 (m, 12 H), 3.76 (s, 18 H), 4.80 (m, 6 H), 6.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3417, 2930, 2861, 1748, 1651, 1565, 1536$ cm^{-1} ; FAB-MS: m/z (%): 1369 (100) $[M + H]^+$, 913 (44) $[M^+ - \text{Adm-Cyst} + H]$

3: Schmp. 190–192 °C; $[\alpha]_D^{25} = +6.04$ ($c = 2.50$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.59$ – 2.13 (m, 48 H), 2.22 (br. s, 8 H), 3.17 (m, 16 H), 3.76 (s, 24 H), 4.82 (m, 8 H), 6.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 8 H); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3368, 2919, 2861, 1750, 1653, 1522$ cm^{-1} ; FAB-MS: m/z (%): 1825 (86) $[M + H]^+$, 1369 (43) $[M^+ - \text{Adm-Cyst} + H]$, 913 (40) $[M^+ - 2 \times \text{Adm-Cyst} + H]$

4: Schmp. 138–140 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.50$ – 2.16 (m, 60 H), 2.21 (br. s, 10 H), 3.18 (m, 20 H), 3.75 (s, 30 H), 4.80 (m, 10 H), 6.71 (br. d, 10 H); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3331, 2920, 2861, 1748, 1658, 1521$ cm^{-1} ; FAB-MS: m/z (%): 2282 (100) $[M + H]^+$, 1825 (35) $[M^+ - \text{Adm-Cyst} + H]$, 1369 (40) $[M^+ - 2 \times \text{Adm-Cyst} + H]$, 913 (47) $[M^+ - 3 \times \text{Adm-Cyst} + H]$

Polymer: löslich in DMSO und DMF, unlöslich in CHCl_3 , EtOAc, MeOH; Schmp. 172–173 °C; thermogravimetrische Analyse: $T = 250$ °C; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.32$ – 2.37 (m, 14 H), 3.10 (m, 4 H), 3.65 (s, 6 H), 4.60 (m, 2 H), 7.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3349, 2914, 2860, 1750, 1666, 1647, 1562, 1536, 1514, 1441$ cm^{-1}

1 identisch, woraus geschlossen werden kann, daß diese Einheiten ähnliche Konformationen annehmen. Aus den ROESY-NMR-Spektren von **1**–**3** und dem starken positiven ROE-Effekt^[15] zwischen den NH- und den Adamantanmethylen-Protonen ging hervor, daß die beiden Carbonylfunktionen der Adamantaneinheit eine *syn-anti*-Orientierung einnehmen. Die FAB-Massenspektren^[15] bestätigten den Aufbau von **1**–**4** als cyclisches Di-, Tri-, Tetra- bzw. Pentamer aus Adm-Cyst-Einheiten^[8].

Die Bildung von **1**–**4** wurde mit einer Cyclooligomerisierung der primär gebildeten linearen Adm-Cyst-Zwischenstufe erklärt (Schema 1). Diese Annahme wurde durch Isolierung eines linearen Polymers aus Adm-Cyst-Einheiten in geringen Mengen (ca. 5 %) gestützt.

Die Cavität-artige Konformation der 26-, 39-, 52- bzw. 65-gliedrigen Makrocyclen wurde mit Molecular-Modeling-Rechnungen und Energieminimierungen^[9] bestätigt. Die Darstellungen der energieminierten Strukturen^[15] zeigen, daß der Hohlraum hydrophil und die aus Adamantan-Wiederholungseinheiten bestehende Peripherie weitgehend hydrophob ist. Demnach sollten die Makrocyclen **1**–**4** Metall-Ionen aufnehmen und durch Membranen transportieren können.

Die Fähigkeit der Verbindungen **1**–**3**, Ionen durch Modellmembranen (kleine unilamellare Vesikel) zu transportieren,

wurde anhand des Abbaus eines Valinomycin-induzierten K^+ -Diffusionspotentials^[10, 11] verfolgt und mit Chlortetracyclin(CTC)- Ca^{2+} -Assays^[12] untersucht^[13]. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß das Dimer 1 bevorzugt Na^+ - und das Trimer 2 bevorzugt K^+ -Ionen transportiert, während das Tetramer 3 für beide Ionenarten vernachlässigbare Transporteigenschaften aufweist. Wie aus dem CTC-Assay hervorgeht, konnte keine dieser drei Verbindungen Ca^{2+} -Ionen durch die Lipiddoppelschicht transportieren. Die Makrocyclen führen nicht zur Freisetzung von eingelagertem Carboxyfluorescein, was darauf hinweist, daß die Ionenbewegung durch die Lipiddoppelschicht nicht auf der Bildung von großen Poren oder auf einer detergensähnlichen Wirkungsweise beruht^[13], sondern auf einen Carrier-Mechanismus, ähnlich dem mit Valinomycin^[14], zurückzuführen ist.

Die cyclischen Cystinpeptide 1–4 gehören zu einer neuen Klasse cyclischer, Adamantan enthaltender Peptide, die Na^+ - und K^+ -Ionen durch Modellmembranen transportieren können. Diese Fähigkeit sowie ihre sehr einfache und kurze Synthese sollte ein Anreiz für das Design weiterer Verbindungen dieses Typs sein.

Experimentelles

Eine Lösung von frisch hergestelltem 1,3-Adamantandicarbonsäuredichlorid (2 mmol) in 100 mL wasserfreiem CH_2Cl_2 wurde bei 0°C in 0.5 h zu einer gut gerührten Lösung von L-Cystindimethylesterhydrochlorid (2 mmol) und Triethylamin (9 mmol) in 150 mL wasserfreiem CH_2Cl_2 getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 4–6 h bei Raumtemperatur gerührt (dünnsschichtchromatographische Kontrolle) und anschließend durch Waschen mit eiskalter 2 N H_2SO_4 , Wasser und 5proz. $NaHCO_3$ -Lösung (je ca. 20 mL) und Trocknen der organischen Phase über wasserfreiem $MgSO_4$ aufgearbeitet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verbliebene Rückstand wurde an Kieselgel mit Ethylacetat/Benzol (80/20) chromatographiert und gab die Makrocyclen 1 (55%), 2 (15%), 3 (12%) und 4 (2%) sowie ein lineares Adm-Cyst-Polymer in geringen Mengen (ca. 5%).

Eingegangen am 2. November 1995,
veränderte Fassung am 12. Februar 1996 [Z 8522]

Stichworte: Adamantane · Cyclopeptide · Ionentransport

- [1] A. Grove, M. Mutter, J. E. Rivier, M. Montal, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5919–5924.
- [2] J. Rizo, L. M. Gierasch, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 387–418, zit. Lit.
- [3] Y. A. Ovchinnikov, V. Yivanov, A. M. Shkrob, *Membrane Active Complexes*, Elsevier, Amsterdam, **1974**; B. C. Pressman, *Annu. Rev. Biochem.* **1976**, *45*, 501; T. J. Marrone, K. M. Merz, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7542–7549.
- [4] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, R. A. Milligan, D. E. McRee, N. Khazanovich, *Nature* **1993**, *366*, 324–327; M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *ibid.* **1994**, *369*, 301–304; N. Khazanovich, J. R. Granja, D. E. McRee, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6011–6012; M. R. Ghadiri, K. Kobayashi, R. K. Chadha, D. E. McRee, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 76–78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 93–95; K. Kobayashi, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *ibid.* **1995**, *107*, 79–81 bzw. **1995**, *34*, 97–98.
- [5] A. C. Bach, II, C. J. Eyermann, J. D. Gross, M. J. Bower, R. L. Harlow, P. C. Weber, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3207–3219; S. Jackson, W. F. DeGrado, A. Dwivedi, A. Parthasarathy, A. Hig, J. Krywko, A. Rockwell, J. Markwalder, G. Wells, R. Wexler, S. Mousa, R. Harlow, *ibid.* **1994**, *116*, 3220–3230.
- [6] S. Ranganathan, N. Jayaraman, R. Roy, K. P. Madhusudanan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7801–7804.
- [7] Die 1,3-Adamantandieleinheit erschien als niedermolekularer Baustein besonders attraktiv, da sie als eine starre lipophile Komponente im Ring zur Fixierung des Makrocyclen in Membranen dienen kann.
- [8] Interessanterweise zeigte sich bei Versuchen zur Dotierung der cyclischen Peptide 1–3 mit Alkalimetall-Ionen M im FAB-Massenspektrum eine starke Tendenz zur Aufnahme. Die Intensität der Signale von $(1+M)^+$ und von $(2+M)^+$ nahm in der Reihe $Li^+ > Rb^+ > Cs^+ > K^+ > Na^+$ ab, die des Signals von $(3+M)^+$ in der Reihe $Rb^+ > Cs^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$.
- [9] Modelle der Makrocyclen 1, 2 und 3 wurden mit dem Biosym-Programm, Version 2.3.5, auf einer Silicon-Graphics-IRIS-Crimson-Elan-Work-Station berechnet. Die Energieminimierung wurde mit den INSIGHT- und DISCOVER-Programmpaketen (Biosym Technologies, San Diego, CA) unter Verwendung des Consistent-valence-Kraftfelds durchgeführt.
- [10] P. J. Sims, A. S. Waggoner, C. H. Wang, J. F. Hoffman, *Biochemistry* **1974**, *13*, 3315–3330.

- [11] L. M. Loew, I. Rosenberg, M. Bridge, C. Gitter, *Biochemistry* **1983**, *22*, 837–844; L. M. Loew, L. Benson, P. Lazarovici, I. Rosenberg, *ibid.* **1985**, *24*, 2101–2104; Y. Shai, D. Bach, A. Yanovsky, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 20202–20209; S. M. Glaser, M. G. Cumsy, *ibid.* **1990**, *265*, 8808–8816; D. Roise, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 608–612; R. M. Epand, Y. Shai, J. P. Segrest, G. M. Anantharamaiah, *Biopolymers* **1995**, *37*, 319–338.
- [12] R. Nagaraj, M. K. Mathew, P. Balaram, *FEBS Lett.* **1980**, *121*, 365–368.
- [13] Der Ionentransport durch Membranen kann nach dem Carrier- oder dem Kanalmechanismus stattfinden. Diese beiden Mechanismen sind fluoreszenzspektroskopisch anhand der Freisetzung von Carboxyfluorescein (CF), das in Lipidvesikel eingelagert ist, leicht zu unterscheiden. In Gegenwart eines Kanalbildners gelangt das eingelagerte CF durch die gebildeten großen Poren in den Membranen aus den Vesikeln in das umgebende Medium, so daß mit der Verdünnung die Fluoreszenzintensität plötzlich ansteigt. Dagegen diffundieren Trägermoleküle durch den hydrophoben Bereich der Membran und führen nicht zum Austritt von CF, so daß keine Fluoreszenzänderung festzustellen ist. Im vorliegenden Fall läßt das Fehlen einer Erhöhung der Fluoreszenzintensität in Gegenwart der Makrocyclen 1–3 darauf schließen, daß eingelagertes CF nicht freigesetzt wird und der Ionentransport wie mit Valinomycin nach einem Carrier-Mechanismus verläuft.
- [14] L. A. R. Pioda, V. Stankova, W. Simon, *Anal. Lett.* **1969**, *2*, 665; H. B. Jenny, C. Riess, D. Ammann, B. Mayyar, R. Asper, W. Simon, *Mikrochim. Acta* **1980** (*2*), 309.
- [15] Weitere Einzelheiten hierzu können beim Autor angefordert werden.

Molekulare Pinzetten als synthetische Rezeptoren in der Wirt-Gast-Chemie: Einschluß von Cyclohexan und Selbstorganisation von aliphatischen Seitenketten**

Frank-Gerrit Klärner*, Johannes Benkhoff,
Roland Boese, Ulrich Burkert, Markus Kamieth
und Ulf Naatz

Einfache synthetische Rezeptoren mit molekularen Nischen oder Hohlräumen dienen als Modelle für weitaus kompliziertere biologische Systeme^[1], wie sie beispielsweise bei der Proteinfaltung der molekularen Erkennung von Substraten bei enzymatischen Prozessen eine Rolle spielen. Das Studium derartiger Rezeptoren soll Aufschluß über die Stabilität und Struktur der Rezeptor-Substrat-Komplexe und die dafür maßgeblichen nichtkovalenten Wechselwirkungen geben. Außer der häufig dominierenden Wasserstoffbrückenbindung^[1c–h] und dem in wäßrigem Medium wichtigen hydrophoben Effekt^[1d, 2a] scheint die Aren-Aren-Wechselwirkung^[2] von Bedeutung zu sein. Wir berichten hier über Synthesen und einige supramolekulare Eigenschaften (Komplexbildung und Selbstorganisation) der neuartigen molekularen Pinzetten^[3] 1a–c, 2 und 3, die infolge ihrer rigiden Bandstrukturen ausgezeichnet zur Komplexbildung mit aromatischen Gästen über multiple attraktive Aren-Aren-Wechselwirkungen präorganisiert sein sollten. Außerdem sollten energetisch wenig aufwendige Bindungswinkeldeformatio-

* Prof. Dr. F.-G. Klärner, Dr. J. Benkhoff, Dipl.-Chem. U. Burkert, Dipl.-Chem. M. Kamieth, Dipl.-Chem. U. Naatz
Institut für Organische Chemie der Universität-Gesamthochschule D-45117 Essen
Telefax: Int. + 2 01/1 83 30 82
E-mail: klaerner@oc1.orgchem.uni-essen.de
Prof. Dr. R. Boese
Institut für Anorganische Chemie der Universität-Gesamthochschule Essen

** Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn H. Bandmann danken wir für die Durchführung der NMR-Experimente, Herrn D. Bläser für die Anfertigung der Kristallstrukturanalysen.