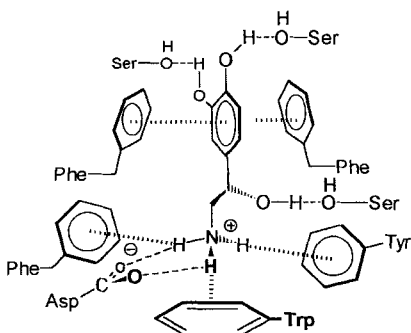


- [1] R. Tartarelli, M. Giorgini, A. Lucchesi, G. Stoppato, F. Moreli, *J. Catal.* **1970**, 17, 41; J. Haber, U. Szybalska, *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1981**, 72, 263; J. B. Moffat, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1978**, 18, 199; S. S. Jewur, J. B. Moffat, *J. Catal.* **1979**, 57, 167; J. B. Moffat, A. Schmidtmeier, *Appl. Catal.* **1986**, 28, 161; F. Nozaki, I. Kimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 614; T. Sodesawa, I. Kimura, F. Nozaki, *ibid.* **1979**, 52, 2431; J. Morrey, J. M. Marinas, J. V. Sinisterra, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1982**, 22, 175; A. Tada, H. Suzuka, Y. Imizu, *Chem. Lett.* **1987**, 423.
- [2] S. Sato, M. Hasegawa, T. Sodesawa, F. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 516; C. Keary, J. B. Moffat, *J. Colloid. Interface Sci.* **1992**, 154, 8; H. L. Goltz, J. B. Moffat, *J. Catal.* **1971**, 22, 85.
- [3] a) B. Andersen, C. T. O'Connor, M. Kojima in *Zeolites: Facts, Figures, Future* (Hrsg.: P. A. Jacobs, R. A. van Santen), Elsevier, Amsterdam, **1989**, S. 1193; S. I. Woo, J. K. Lee, S. B. Hong, Y. K. Park, Y. S. Uh, *ibid.*, S. 1095; G. Coudurier, A. Auroux, J. C. Vedrine, R. D. Farlee, L. Abrams, R. D. Shannon, *J. Catal.* **1987**, 108, 1; C. T. W. Chu, C. D. Chang, *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 1569; G. Coudurier, J. C. Vedrine, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 1389; P. J. O'Malley, J. Dwyer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 72; *Chem. Phys. Lett.* **1988**, 143, 97; b) S. I. Zones, L. T. Yuen, Y. Nakagawa, R. A. van Nordstrand, S. D. Toto in *Proc. 9th Intl. Zeolite Conference* (Hrsg.: R. von Ballmoos et al.), Butterworth-Heinemann, Montreal, **1993**, S. 163.
- [4] W. T. A. Harrison, T. E. Gier, G. D. Stucky, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 788; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 724.
- [5] Q. Shilun, P. Wenqin, Y. Shangqing in *Zeolites: Facts, Figures, Future* (Hrsg.: P. A. Jacobs, R. A. van Santen), Elsevier, Amsterdam, **1989**, S. 133; B. L. Meyers, S. R. Ely, N. A. Kutz, J. A. Kaduk, *J. Catal.* **1985**, 91, 352.
- [6] J. L. Guth, H. Kessler, P. Caullet, J. Hazm, A. Merrouche, J. Patarin in *Proc. 9th Intl. Zeolite Conference* (Hrsg.: R. von Ballmoos et al.), Butterworth-Heinemann, Montreal, **1993**, S. 215; J. Dwyer, J. Zhao, D. Rawlence, *ibid.*, S. 155.
- [7] P. Lightfoot, A. K. Cheetham, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1988**, 44, 1331.

Auf dem Weg zu synthetischen Adrenalinrezeptoren – starke Bindung von Aminoalkoholen durch Bisphosphonate **

Thomas Schrader *

Die Wirkungsweise von Adrenalinrezeptoren ist im letzten Jahrzehnt intensiv erforscht worden^[1], unter anderem, weil viele Arzneimittel als Agonisten oder Antagonisten für den β -Adrenalinrezeptor wirken, z. B. die bekannten β -Blocker^[2]. Schema 1 faßt den gegenwärtigen Erkenntnisstand über die Neurotransmitter-Bindung zusammen^[3]. Die Ammoniumfunktion wird durch elektrostatische und Wasserstoffbrückenbin-



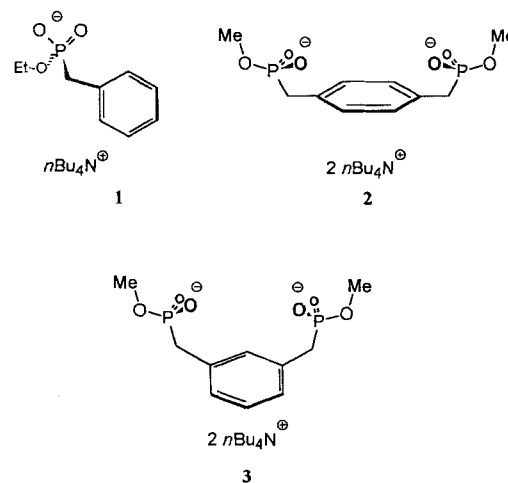
Schema 1. Nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen Noradrenalin und dem β -Adrenalinrezeptor.

[*] Dr. T. Schrader

Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität
Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf
Telefax: Int. +211/8 1147 88;
E-Mail: schrader@iris-oc2.oc2.uni-duesseldorf.de

[**] Ich danke Prof. H.-J. Schneider, Saarbrücken, für sein Programm zur Auswertung von 1:1-Komplexbildungen.

dungen mit einer Aspartat-Carboxylatgruppe erkannt; gleichzeitig befinden sich die NH_3^+ -Protonen in der Nähe von drei elektronenreichen Arenen, die eine π -Kation-Stabilisierung ausüben. Die aliphatische und die Brenzcatechin-Hydroxygruppen sind jeweils an eine Serin-OH-Gruppe über eine Wasserstoffbrücke gebunden, während das Aren in einer tiefen Spalte eingebettet ist, wo es von zwei Phenylalanin-Benzolringen flankiert wird, so daß doppelte π -Stapelwechselwirkungen entstehen. Wir haben zur Nachahmung der natürlichen Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen benzyliche Bisphosphonate entworfen, die starke Chelatbildner für die Alkylammoniumgruppe sein sollten (Schema 2). Der große Vorteil einer Phos-



Schema 2. Phosphonat-Rezeptoren.

phonat- gegenüber einer Carboxylatgruppe ist nicht zuletzt deren viel niedriger pK_a -Wert (1.8 gegenüber 4.8), der bereits bei pH 7 zur vollständigen Dissoziation führt^[4]. Der Phosphonsäuremethylester kann außerdem leicht durch sterisch anspruchsvollere Alkoholmoleküle ersetzt werden, die eine laterale und möglicherweise chirale Erkennung des Substrats herbeiführen sollen. Kraftfeldrechnungen zeigen, daß bei der Annäherung eines primären Ammoniums an ein *p*-Xylylenbisphosphonat nicht nur eine starke elektrostatische Anziehung entsteht, sondern auch eine nahezu ideale Anordnung von kurzen, linearen Wasserstoffbrücken gebildet werden kann (Abb. 1)^[5]. Darüber hinaus liegen die Ammoniumprotonen genau über dem aromatischen Ring in einer Entfernung von 3.5 Å, ideal für π -Kation-Wechselwirkungen^[6].

Sowohl im ^1H - als auch im ^{31}P -NMR-Spektrum äquimolarer Mischungen aus aliphatischen primären Ammoniumchloriden und den Rezeptoren 2 und 3 sind deutliche Komplexbindungs-induzierte Shifts (CIS) der Gast- und Wirtsignale erkennbar^[7].

Wir führten NMR-Titrationen von Benzylammoniumchlorid mit den Phosphonaten 1–3 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (DMSO = Dimethylsulfoxid) durch. Dabei wurde der CIS der α -Methylenprotonen gemessen und die Bindungskurven mit nichtlinearen Regressionsmethoden analysiert^[8]. Die berechneten Assoziationskonstanten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die K_a -Wer-

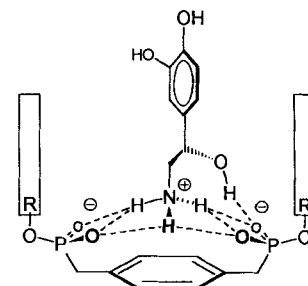


Abb. 1. Komplex von *p*-Xylylenbisphosphonaten mit Noradrenalin nach Kraftfeldrechnung^[5].

Tabelle 1. Assoziationskonstanten ($K_{1:1}$) [a] aus NMR-Titrationsen in DMSO bei 20 °C.

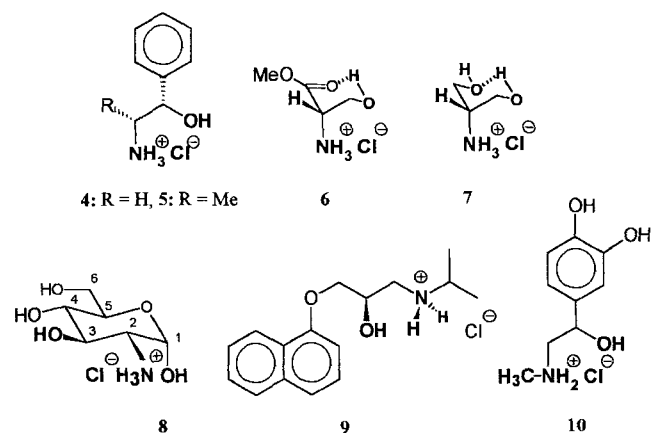
Rezeptor	Benzylamin $\times 10^3$ [M ⁻¹]	(\pm)- 4 $\times 10^3$ [M ⁻¹]
1	0.2	–
2	2.8	15.5
3	7.4	55.0

[a] Aufgrund der stark hygroskopischen Eigenschaften beider Titrationspartner enthielt die [D₆]DMSO-Lösung etwa 0.1 % Wasser. Fehler in K_a wurden zu ± 10 –40 % abgeschätzt.

te von Mono- und *p*-Bisphosphonat **1** bzw. **2** unterscheiden sich um den Faktor 14, ein starker Hinweis auf den postulierten Chelateffekt mit doppelter elektrostatischer Anziehung für das Alkylammoniumion. Allerdings bleibt das Signal für die *p*-Xylylenarenprotonen unverändert, so daß eine π -Kation-Wechselwirkung zweifelhaft erscheint. Kraftfeldrechnungen legen den Schluß nahe, daß beim Übergang von *p*- nach *m*-Substitution (also von **2** nach **3**) der PO[–]...HN⁺-Abstand leicht abnimmt und so elektrostatische Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrücken stärkt^[5].

Jobs Methode der kontinuierlichen Variation bestätigt die vermutete 1:1-Stöchiometrie^[9]. Man beobachtet Maxima im Bereich von $x = 0.50$ – 0.55 sowohl für Gast- als auch für Wirtssignale.

Mit 2-Hydroxy-2-phenylethylaminhydrochlorid **4** (als Modell für den Aminoalkoholteil in Adrenalinderivaten, Schema 3)



Schema 3. Aminoalkohole für die NMR-Titrationsen.

ergibt sich ein drastischer Anstieg der K_a -Werte gegenüber denen von Benzylamin; für **3** werden 55000 M^{-1} erreicht (Tabelle 1). Wir untersuchten weitere biologisch wirksame 1,2-Aminoalkohole (Schema 3), verglichen sie mit den entsprechenden Aminen (Tabelle 2), und erhielten folgende Ergebnisse:

a) Alle Aminoalkohole außer den Serinderivaten **6** und **7** binden an den Bisphosphonaterezeptor **3** drei- bis neunmal stärker als die einfachen Amine. Nur die beiden Serinderivate jedoch können eine hemmende intramolekulare Wasserstoffbrücke bilden, die zu einem Sechsring führt (Schema 3).

b) Zusätzliche Strukturinformation aus den NMR-Experimenten bestätigt die starke Hydroxygruppen-Bindung: Im freien Glucosamin **8** ändert sich bei der Titration nur die Lage der Signale der Protonen OH-1 und OH-3, die der Ammoniumfunktion benachbart sind. In Propranolol **9** werden die diastereotopen Ammonium- und Methylenprotonen bei Phosphonat-

Tabelle 2. Assoziationskonstanten $K_{1:1}$ [a] aus NMR-Titrationsen mit **3** in DMSO bei 20 °C.

Amine	$K_{1:1} \times 10^3$ [M ⁻¹]	Aminoalkohole	$K_{1:1} \times 10^3$ [M ⁻¹]
Benzylamin	7	(L)-Serinmethylester 6	7
(L)-Alaninmethylester	10	Serinol 7	16
2-Phenylethylamin	12	(\pm)- 4	55
<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -methylamin	19	α -D-Glucosamin 8	59
		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-Norephedrin 5	62
		(<i>R</i>)-Propranolol 9	66
		(\pm)-Adrenalin 10	16

[a] Aufgrund der stark hygroskopischen Eigenschaften beider Titrationspartner enthielt die [D₆]DMSO-Lösung etwa 0.1 % Wasser. Fehler in K_a wurden zu ± 20 –40 % abgeschätzt.

zugabe augenblicklich magnetisch nichtäquivalent, weil die OH-Gruppe konformativ fixiert wird.

c) Die Bindungskonstante für Adrenalin **10** scheint dem allgemeinen Trend zu widersprechen; das ¹H-NMR-Spektrum zeigt jedoch deutliche Verschiebungen der Signale der Brenzcatechin-OH-Gruppen bei Phosphonatzugabe, so daß man hier bei der Auswertung ein zweites überlagertes Gleichgewicht berücksichtigen mußte. Wir nehmen daher an, daß auch Adrenalin ebenso stark an das Bisphosphonat **3** bindet wie die übrigen Aminoalkohole.

Diese Ergebnisse zeigen, daß wir in der Tat ein grundlegendes Strukturmerkmal für einen 1,2-Aminoalkohol-Rezeptor gefunden haben. Sehr wenige synthetische Rezeptoren sind bekannt, die selektiv an diese biologisch und pharmakologisch wichtige Substanzklasse binden. Reetz schuf einen Wirt für Amine und Alkohole, allerdings nur in unpolarem Dichlormethan^[10a]; auch Gellmans P=O/S=O-„Schlüssel“ bleibt auf organische Lösungsmittel beschränkt^[10b]. Für Komplexbildungen, die stark auf Wasserstoffbrücken beruhen, sind unsere Bindungskonstanten um die 60000 M^{-1} in einem derart kompetitiven Lösungsmittel wie DMSO erstaunlich hoch. Die Bindungskonstante für **3** mit **4** liegt in Methanol noch bei 620 M^{-1} (Glucosamin: 490 M^{-1}), und selbst in Wasser kann man noch eine schwache Bindung erkennen (Abb. 2).

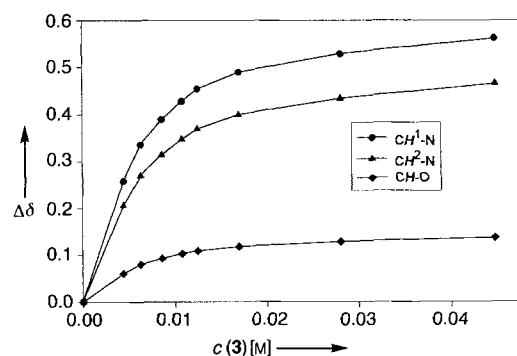


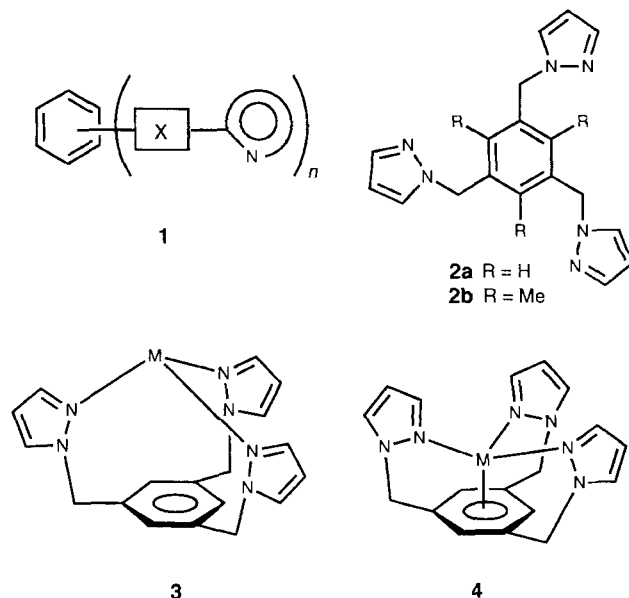
Abb. 2. Veränderung der chemischen Verschiebung dreier CH-Signale von 2-Hydroxy-2-phenylethylamin **4** ($c = 8 \text{ mm}$) in Abhängigkeit von der Konzentration des Bisphosphonats **3** in [D₆]Methanol bei 20 °C.

Zur biomimetischen Erkennung des Arens durch π -Stapelwechselwirkungen untersuchen wir derzeit Bisarylester von **2**. Makrocyclen sollen dabei zu einer starken Vororientierung führen und möglicherweise ähnlich wie der natürliche Rezeptor den Gast in einer aromatischen Nische einbetten.

Eingegangen am 13. Juni 1996 [Z 9231]

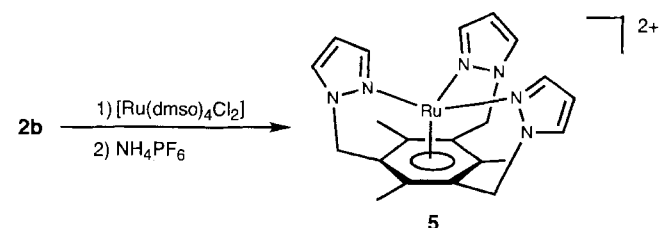
Stichworte: Adrenalinrezeptoren • Aminoalkohole • Molekulare Erkennung • Supramolekulare Chemie

- [1] C. D. Strader, T. M. Fong, M. R. Tota, D. Underwood, *Annu. Rev. Biochem.* **1994**, 63, 101–132.
- [2] C. R. Craig, R. E. Stitzel, *Modern Pharmacology*, Little, Brown & Co, Boston, **1990**.
- [3] S. Trumpp-Kallmeyer, J. Hoflack, A. Bruinvels, M. Hibert, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3448–3462.
- [4] Ein Bisphosphonat und ein Tetrakisphosphat wurden kürzlich für starke Glycosidbindung in Acetonitril genutzt: a) G. Das, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11139–11140; b) S. Anderson, U. Neidlein, V. Gramlich, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1722–1725; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1596–1600.
- [5] Molecular-Modeling-Programm: CERIU² von Molecular Simulations, Kraftfeld: Dreiding 2.21.
- [6] D. A. Dougherty, *Science* **1996**, 271, 163–167.
- [7] Einfache Verdünnungsexperimente ließen keine Selbstassoziation der Phosphonate **1–3** erkennen.
- [8] C. S. Wilcox in *Frontiers in Supramolecular Chemistry and Photochemistry* (Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, **1991**, S. 123.
- [9] M. T. Blanda, J. H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4626.
- [10] a) M. T. Reetz, C. M. Niemeyer, K. Harms, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1517–1519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1474; b) P. B. Savage, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10448–10449.



wie in **4**, einschließen könnten. Wir berichten nun über die erfolgreiche Verwirklichung dieser zweiten Koordinationsart.

Die Reaktion von **2b**, das man leicht in zwei Schritten aus Mesitylen erhält^[9], mit [Ru(dmsO)₄Cl₂] in Ethanol/Wasser unter Rückfluß lieferte ein Produkt, das in 42% Ausbeute als Hexafluorophosphat isoliert wurde (Schema 1). Um für eine



Schema 1. Synthese von **5**.

Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle zu erhalten, mußten wir mehrere Gegenionen ausprobieren, und nur mit dem Tetrachlorozincat als Anion erhielten wir Einkristalle^[10].

Abbildung 1 zeigt die Struktur des Kations **5**^[11, 12] in perspektivischer Darstellung. Man sieht deutlich, wie der Ligand das Rutheniumatom so einschließt, daß es in diesem 18-Elektronen-System gleichzeitig von drei Pyrazol-Stickstoffatomen

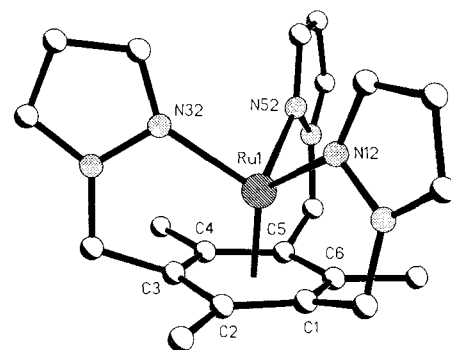


Abb. 1. Struktur von **5** im Kristall. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Ru1-N12 2.107(8), Ru1-N32 2.091(8), Ru1-N52 2.094(8), Ru1-C1 2.103(9), Ru1-C2 2.186(9), Ru1-C3 2.096(9), Ru1-C4 2.156(9), Ru1-C5 2.083(9), Ru1-C6 2.149(9); N12-Ru1-N32 96.7(3), N12-Ru1-N52 94.5(3), N32-Ru1-N52 92.6(3).

Cölateranden: eine neue Klasse von Einschlußliganden

Chris M. Hartshorn und Peter J. Steel*

Heterocyclische Tripodliganden werden schon seit langem in der Komplex- und Organometallchemie eingesetzt^[1], und zwar besonders anionische Tripyrazolylborate („Skorpionate“)^[2, 3] sowie die neutralen Kohlenstoffanaloga, die Tripyrazolylmethan-Derivate^[4]. Intensiv untersucht wurden auch π -Arenkomplexe von Übergangsmetallen. So bildet Benzol mit vielen Metallen stabile Komplexe, zum Beispiel das Kation [Ru(η^6 -C₆H₆)₂]²⁺^[5]; über Halbsandwichkomplexe von Ruthenium wie [Ru(η^6 -C₆H₆)L₃]²⁺ (L = einzähniger Ligand) dagegen ist weniger bekannt^[5, 6]. Wir führen nun erstmals diese beiden wichtigen Gebiete der Komplexchemie zusammen und stellen eine neue Klasse von Liganden vor, die Cölateranden^[7]. In Komplexen mit diesen Liganden ist ein Metallatom gleichzeitig von einem Benzolring η^6 koordiniert und dreizähnig von entsprechend angeordneten Heterocyclen komplexiert.

Wir beschäftigen uns mit der Synthese und Charakterisierung einer umfangreichen Klasse von Verbindungen des Strukturtyps **1** aus einem Benzol- oder einem anderen Arenring, an dem über diverse Brücken unterschiedliche heterocyclische Ringe geknüpft sind. Diese polyheteroarylsubstituierten Arene weisen unterschiedliche Arten der Übergangsmetallkoordination auf^[8]. Vor kurzem berichteten wir^[9] über die Synthese von Poly(pyrazol-1-ylmethyl)benzol-Derivaten, unter anderem auch über die 1,3,5-Tri(pyrazol-1-ylmethyl)benzol-Derivate **2a, b**, und wir vermuteten, daß solche Verbindungen sich gut als dreizählige Chelatliganden, wie in **3**, eignen oder sogar das Metallatom unter zusätzlicher Koordination durch den Benzolring,

[*] Dr. P. J. Steel, C. M. Hartshorn
Department of Chemistry
University of Canterbury
Christchurch (Neuseeland)
Telefax: Int. + 3/3642110
E-mail: p.steel@chem.canterbury.ac.nz