

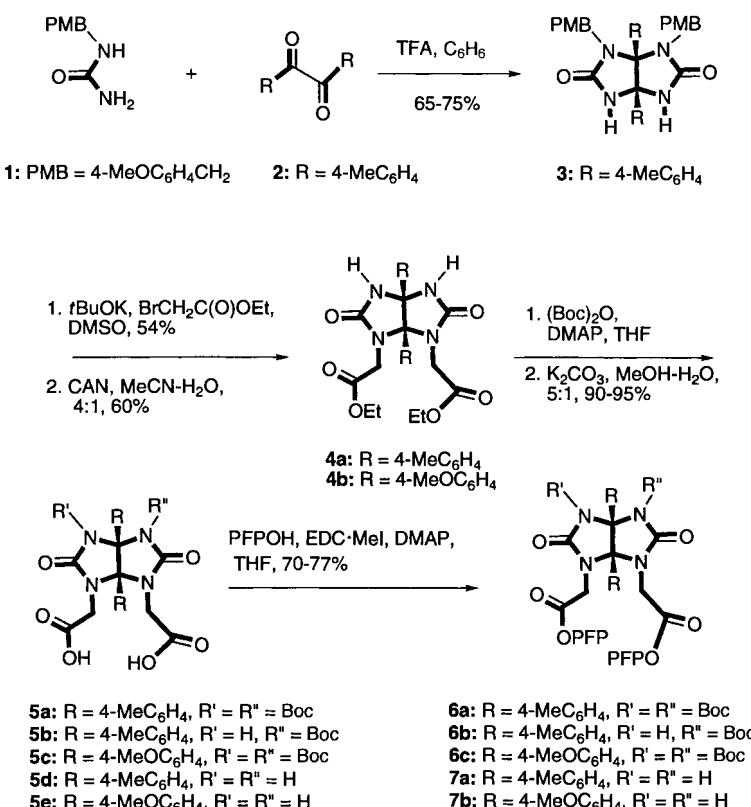
Chemische Selektion und Selbstorganisation bei einer Cyclisierung**

Dmitry M. Rudkevich und Julius Rebek, Jr.*

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Neuartige chemische Verhaltensweisen treten häufig an der Kontaktstelle zwischen nichtkovalent gebundenen Molekülen auf und können anhand von Selbstorganisationsprozessen erkannt werden.^[1] Beispielsweise werden kleine Moleküle reversibel durch andere selbstkomplementäre Moleküle, die durch Wasserstoffbrückenbindungen zu Dimeren verknüpft werden, eingeschlossen; dieser Vorgang unterliegt ungewöhnlichen thermodynamischen Gesetzmäßigkeiten.^[2] Wie wir hier berichten, können auch an der Synthese solcher „Hüllen“ molekulare Erkennungsprozesse beteiligt sein.

Wir beschreiben hier eine Cyclisierung an einem Templat, wobei das Produkt, anders als bei vielen derartigen Reaktionen, z. B. aus der Chemie der Kronenether oder der Catenane,^[3] eine Kopie des Templat ist. Im Unterschied zu den beschriebenen selbstreplizierenden Systemen^[4] vermitteln Wasserstoffbrücken hier nicht die molekulare Erkennung zwischen den Reaktanten und dem Produkt (des Templat), sondern zwischen diesem und einem Zwischenprodukt. Darüber hinaus findet die Selektion wahrscheinlich in einer monomolekularen und nicht in einer bimolekularen Reaktion statt (Abb. 1).



Schema 1. Synthese von 6a–c und 7a,b.

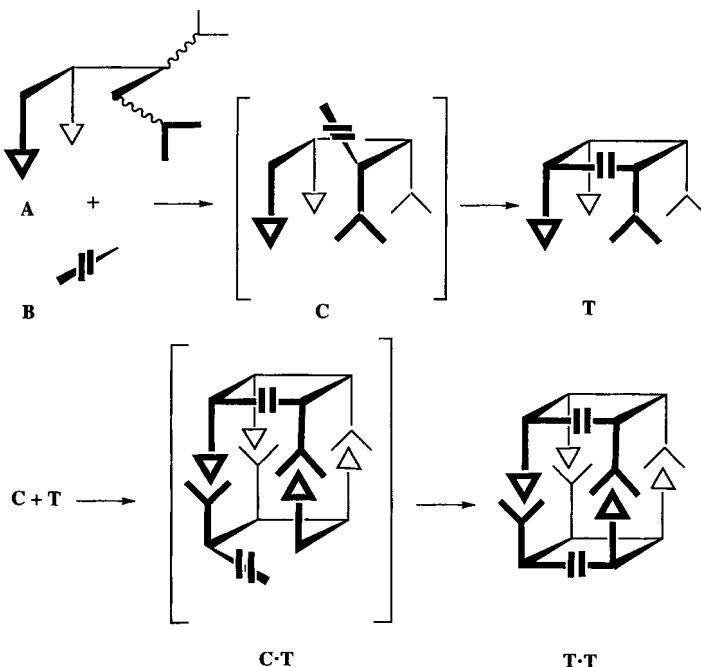


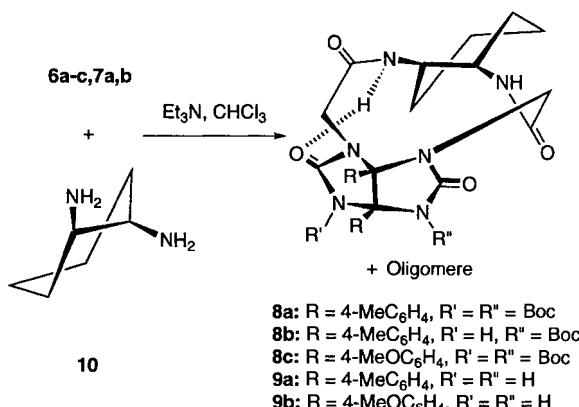
Abb. 1. Schematische Darstellung der Templatbildung.

Zur Herstellung geeigneter Verbindungen wurde das unsymmetrische Harnstoffderivat 1 in guter Ausbeute mit dem Diketon 2 zum geschützten Glycoluril 3 kondensiert (Schema 1).^[5] Nach Alkylierung von 3 mit Bromessigsäureethylester wurden die Schutzgruppen mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) unter Bildung des Glycolurils 4a und b abgespalten. Die Diester 4a und b wurden mit (Boc)₂O geschützt und anschließend mit Kaliumcarbonat zu den Dicarbonsäuren 5a–c verseift. Durch Abspaltung der tert-Butoxycarbonyl(Boc)-Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan wurden die Glycolurile 5d und e erhalten. Die Dicarbonsäuren 5a–e wurden anschließend aktiviert, indem sie mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (EDC)·CH₃I und Pentafluorphenol in die Pentafluorphenylester (PFP-Ester) 6a–c und 7a,b überführt wurden.

Die Cyclisierung der Diester 7a und b mit trans-1,2-Diaminocyclohexan 10 erfolgte bei nur mäßiger Verdünnung (2.0×10^{-2} – 1.0×10^{-1} M) in Gegenwart von 5 Äquiv. Triethylamin (Schema 2). Die neuen Verbindungen 9a und b weisen alle spektroskopischen Eigenschaften auf, die für durch Selbstorganisation entstandene Dimere charakteristisch sind (Schema 3):^[6] 1) Die Signale der ¹H-NMR-Spektren sind in CDCl₃ und in CDCl₃/[D₈]Toluol scharf. 2) Die chemischen Verschiebungen sind konzentrationsunabhängig, was mit einer hohen Gleichgewichtskonstante ($K_D > 10^5$ M⁻¹) für die Dimerisierung in diesen Lösungsmitteln in Einklang ist. 3) Die Signale für die Glycoluril-NH-Protonen sind mit $\delta = 8.12$ und 7.09 für 9a sowie $\delta = 8.25$ und 7.15 für 9b stark tieffeldverschoben. Dagegen weisen die Modellverbindungen 3a, 4a,b, 6b und 7a,b ausnahmslos konzentrationsabhängige chemische Verschiebungen für die Glycoluril-NH-Protonensignale auf, die selbst bei der hohen Konzentration von 1.0×10^{-1} M bei $\delta < 6.50$ auftreten. Dies ist typisch für eine schwache, unspezifische Aggregation. 4) Die Verbindung 8b mit elfgliedrigem Ring und einer ge-

[*] Prof. J. Rebek, Jr., Dr. D. M. Rudkevich
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute, MB-26
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2876

[**] Diese Arbeit wurde von der Alice and Sam Skaggs Research Foundation sowie vom Lucille P. Markey Charitable Trust und den National Institutes of Health (Shared Instrumental Grant No. 1 S10 RR07273-01/ESI-Massenspektrometer) gefördert. Wir danken Dr. T. S. Szabo für Vorversuche zur Herstellung unsymmetrisch substituierter Glycolurile.



Schema 2. Cyclisierung von **6a–c** und **7a,b** mit **10**.

schützten Glycoluril-NH-Gruppe weist keine Dimerisierungstendenz auf. Das Signal des verbliebenen Glycoluril-NH-Protons tritt bei $\delta < 6.20$ auf. 5) In den Positiv-Ionen-FAB-Massenspektren von **9a** und **b** (mit *m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix) liegen abgesehen von den M^+ -Peaks bei 517 bzw. 549 recht intensive Peaks (ca. 20–25%) für die Dimere bei 1032 bzw. 1096 vor; in den ESI-Massenspektren von **9a** und **b** in Dichlormethan und Chloroform sind die intensivsten Peaks auf die Dimere zurückzuführen, daneben treten Peaks für die Monomeren auf. Demnach liegen **9a** und **b** in Chloroform als Dimere vor, die durch vier intermolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert werden. In Abbildung 2 ist eine mit dem Programm MM2^[7] optimierte Struktur für das Dimer von **9a** dargestellt; sie ist C_2 -symmetrisch und ähnelt einer teilweise geöffneten Kapsel.^[8]

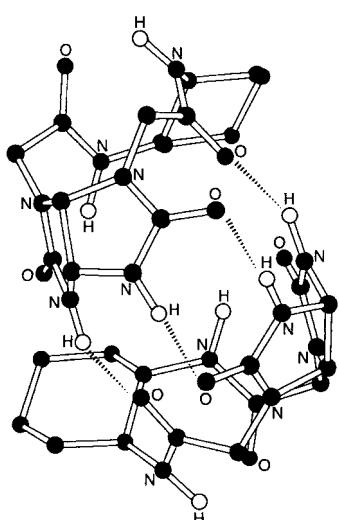
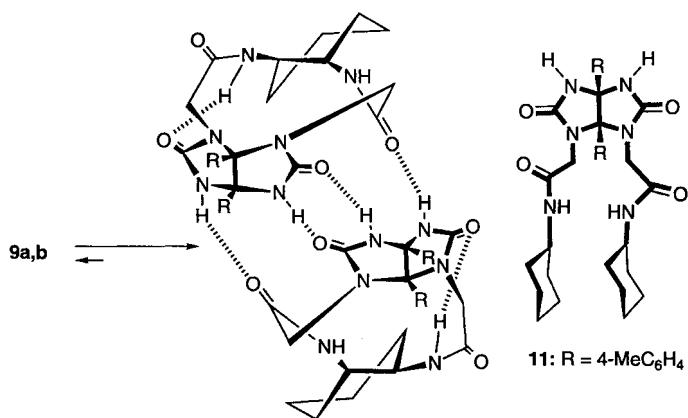


Abb. 2. MM2-optimierte Struktur des selbstassoziierten Dimers von **9a**. Die aromatischen Reste und einige Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

serstoffbrückenbindung eingeht: Die eingeschränkte konformative Beweglichkeit des elfgliedrigen Ringes bewirkt, daß das Wasserstoffatom einer der Amidgruppen mit einem im 1,7-Abstand positionierten Glycoluril-Carbonylsauerstoffatom wechselwirkt. Wegen dieser konformativen Beschränkungen ist die Carbonylgruppe der anderen Amid-Einheit so ausgerichtet, daß sie mit einer Glycoluril-NH-Gruppe eines zweiten Moleküls eine Wasserstoffbrückenbindung bilden kann. Zu Vergleichszwecken wurde das Bis(cyclohexylamido)glycoluril **11** (Schema 3) hergestellt. Dessen Amid-NH-Protonensignale liegen bei $\delta = 6.00$ –6.20; demnach sind diese Wasserstoffatome nicht an intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt.^[9]

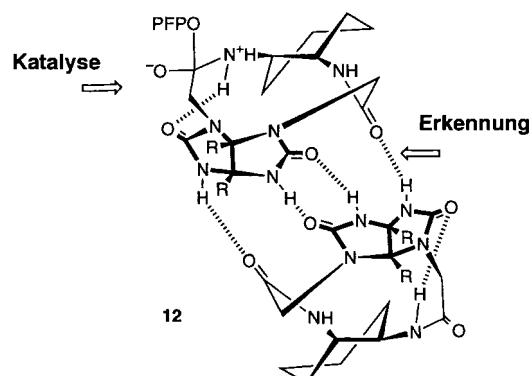
Die Kupplung mit dem Diamin **10** läuft in Chloroform innerhalb weniger Minuten ab und liefert – selbst in relativ konzentrierten Lösungen (5.0×10^{-2} – 1.0×10^{-1} M) – überraschend



Schema 3. Dimerisierung von **9a,b** und synthetisierte Vergleichsverbindung **11**.

hohe Ausbeuten (50–55%).^[10, 11] Waren jedoch beide oder eine der Glycoluril-NH-Gruppen Boc-geschützt (**6a** bzw. **b**), wurde eine Vielzahl an Produkten gebildet, wobei die entsprechenden cyclischen Verbindungen **8a** und **b** in maximal 15–20% Ausbeute entstanden. Gemäß FAB- und ESI-Massenspektren trat die gesamte Reihe makrocyclischer Oligomere bis zu einer [6+6]-Stöchiometrie von **6** und **10** auf.^[11] In einem Konkurrenzversuch mit einem 1:1-Gemisch der PFP-Ester **7a** und **6b** und einem kleineren Anteil an **10** in Chloroform (5.0×10^{-2} M) betrug das Verhältnis **9a:b** > 3:1; eine beträchtliche Menge an **6b** hatte nicht reagiert. Somit spielen bei der Synthese von **9a** und **b** Erkennungsprozesse eine Rolle.

Die höhere Ausbeute, die mit der Fähigkeit von **9a** und **b** zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen einhergeht, ist auf eine nur mäßig ausgeprägte, aber reproduzierbare chemische Selektion zurückzuführen, die möglicherweise auf einem Templat-Effekt beruht: Das Reaktionsprodukt erkennt das Zwischenprodukt durch die intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung zur zuerst gebildeten Amidgruppe des Komplexes **12** (Schema 4). Dadurch werden die Möglichkeiten zur inneren Rotation begrenzt, und die verbliebene Aminogruppe wird für den



Schema 4. Bereiche im Komplex **12**, in denen Katalyse und Erkennung stattfinden.

Cyclisierungs-Übergangszustand geeignet ausgerichtet. Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht im Detail bekannt. So könnte die interne Glycoluril-Carbonylgruppe wegen ihrer günstigen Lage den Zerfall der tetraedrischen Zwischenstufe zum cyclischen Produkt katalysieren.^[12]

Ob tatsächlich eine Autokatalyse stattfindet, muß noch durch detaillierte kinetische Untersuchungen des produktbestimmenden Schrittes geklärt werden. Frühere experimentelle Arbeiten

über anomale Selektivitäten und nichtenzymatische Selbstreplikationen, z. B. bei Nucleotiden^[4, 13] und Peptiden,^[14] führten zu der Vermutung, daß bei der Replikation mindestens zwei Reaktanten durch das Reaktionsprodukt erkannt werden müssen.^[15] Da auch monomolekulare Reaktionen eine auf molekularen Erkennungsprozessen beruhende Produktselektivität aufweisen können, sollten die Möglichkeiten zur Realisierung selbstreplizierender Systeme sehr vielfältig sein.

Eingegangen am 7. Oktober 1996 [Z9621]

Stichworte: Selbstorganisation · Templateffekt · Wasserstoffbrücken

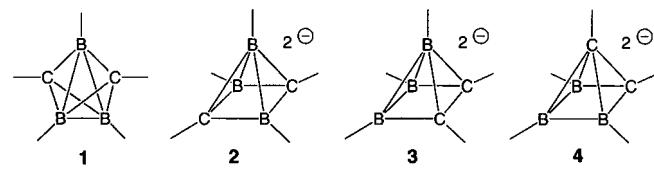
- [1] Aktuelle Übersichtsartikel über Selbstorganisationsprozesse: G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312–1319; D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229–2260; D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154–1196.
- [2] N. Branda, R. Wyler, J. Rebek, Jr., *Science* **1994**, *263*, 1267–1268; R. S. Meissner, J. Rebek, Jr., J. de Mendoza, *ibid.* **1995**, *270*, 1485–1488; R. M. Grotfeld, N. Branda, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1996**, *271*, 487–489; B. C. Hamann, K. D. Shimizu, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1425–1427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1326–1329; J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1996**, *382*, 239–241.
- [3] Übersichtsartikel über Templat-Effekte: S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469–475; R. Hoss, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 389–398; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375–384; D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725–2828.
- [4] Neuere Übersichtsartikel über anomale Selektionen in chemischen Systemen und über nichtenzymatische Selbstreplikationen: L. E. Orgel, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 109–118; E. A. Wintner, M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1994**, *27*, 198–203.
- [5] Alle neuen Verbindungen wurden durch NMR-Spektroskopie und hochaufgelöste Massenspektrometrie charakterisiert.
- [6] Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **9a, b** und **8b**. **9a**: Schmp. > 330 °C (Zers.); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 20 °C, TMS): δ = 8.12, 7.09 (2s, 2H, NH(gly)), 7.90, 5.00 (2d, ³J(H,H) = 9 Hz, 2H, NH(cycl)), 7.1–7.0 (m, 2H, arom.), 6.9–6.8 (m, 6H, arom.), 4.61, 4.14, 3.32, 3.15 (4d, ²J(H,H) = 18 Hz, 4H, CH₂), 3.6–3.4 (m, 2H, Cyclohexan), 2.21 (s, 6H, CH₃), 1.9–1.7, 1.5–1.1 (m, 8H, Cyclohexan); ¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO, 20 °C, TMS): δ = 8.53, 7.94 (2s, 2H, NH(gly)), 7.39, 6.53 (2d, ³J(H,H) = 9 Hz, 2H, NH(cycl)); HRMS-FAB: m/z: 517.2572 [M⁺ + H] (ber. 517.2563), 1032.4964 [2M⁺] (ber. 1032.4970). **9b**: Schmp. 325 °C (Zers.); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 20 °C, TMS): δ = 8.25, 7.15 (2s, 2H, NH(gly)), 7.90, 5.09 (2d, ³J(H,H) = 9 Hz, 2H, NH(cycl)), 7.1–7.0 (m, 2H, arom.), 6.7–6.6 (m, 6H, arom.), 4.60, 4.15, 3.32, 3.14 (4d, ²J(H,H) = 18 Hz, 4H, CH₂), 3.74, 3.71 (2s, 6H, OCH₃), 3.6–3.4 (m, 2H, Cyclohexan), 1.9–1.7, 1.5–1.1 (m, 8H, Cyclohexan); ¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO, 20 °C, TMS): δ = 8.50, 7.91 (2s, 2H, NH(gly)), 7.35, 6.55 (2d, ³J(H,H) = 9 Hz, 2H, NH(cycl)); HRMS-FAB: m/z: 681.1446 [M⁺ + Cs] (ber. 681.1438), 1096.4770 [2M⁺] (ber. 1096.4767). **8b**: Schmp. > 330 °C (Zers.); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 20 °C, TMS): δ = 7.27, 5.08 (2d, ³J(H,H) = 9 Hz, 2H, NH(cycl)), 7.0–6.7 (m, 4H, arom.), 6.65, 6.54 (2d, ³J(H,H) = 8 Hz, 4H, arom.), 5.82 (s, 1H, NH(gly)), 4.64, 4.25, 3.44, 3.35 (4d, ²J(H,H) = 18 Hz, 4H, CH₂), 4.0–3.9, 3.7–3.6 (2m, 2H, Cyclohexan), 2.22, 2.20 (2s, 6H, CH₃), 1.9–1.6, 1.5–1.1 (m, 8H, Cyclohexan), 1.29 (s, 9H, Boc); HRMS-FAB: m/z: 749.2085 [M⁺ + Cs] (ber. 749.2064).
- [7] F. Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caulfield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440–467.
- [8] Über die Wirt-Gast-Chemie der Dimere von **9a** und **b** und ähnlicher chiraler Assoziate: Dmitry M. Rudkevich, Julius Rebek, Jr., unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] Diese intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind für die Assoziation nicht entscheidend; eine starke Dimerisierungstendenz wurde auch bei den entsprechenden *N*_{Amid}-methylierten Elfring-Glycolurilen festgestellt.
- [10] Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 1 Äquiv. **10** und 5 Äquiv. Triethylamin in Chloroform (5.0×10^{-2} oder 1.0×10^{-1} M) wurde zu 1 Äquiv. des jeweiligen Bis(pentafluorphenyl)esters gegeben. Nach 1 h Rühren der homogenen Mischung bei 20 °C wurde die Reaktion durch Zusatz von 5%iger wäßriger HCl gestoppt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Bei den zweifach Boc-geschützten Verbindungen folgte eine Schutzgruppenabspaltung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan. Der ungereinigte Rückstand wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht (in CDCl₃ und [D₆]DMSO). Die Singulets von Glycoluril-NH-Protonen und von Methylenprotonen der aromatischen Reste sowie die Dubletts von Methylenprotonen der Acetamid-Einheiten wurden mit einer geschätzten Ungenauigkeit von 10% integriert. Das Rohgemisch wurde danach durch präparative Dünnenschichtchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester) getrennt. Die Produkte wurden durch NMR-Spektroskopie und FAB- und ESI-Massenspektrometrie untersucht. Alle Ansätze wurden mindestens zweimal durchgeführt.
- [11] Unsere Ausbeuten übertreffen die theoretischen Vorhersagen für kinetisch kontrollierte Makrocyclisierungen, siehe: A. D. Cort, G. Ercolani, A. L. Iameli, L. Mandolini, P. Mencarelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7081–7087. Zu den verwandten – jedoch bei wesentlich geringeren Konzentrationen durchgeführten – Synthesen cyclischer Polyamide siehe: a) L. Cazaux, M.-C. Duriez, C. Picard, P. Tisnes, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1369–1372; die Ausbeute an dem entsprechenden [1+1]-Dilactam betrug 20% bei einer Konzentration von 1.0×10^{-2} M; b) M. Yamaguchi, H. Okubo, M. Hirama, *Chem. Commun.* **1996**, 1771–1772; die Ausbeute an dem [1+1]-Dianilid betrug 29%, allerdings unter hoher Verdünnung (2.0×10^{-3} M); c) F. J. Carver, C. A. Hunter, R. J. Shannon, *ibid.* **1994**, 1277–1280; Die bei hoher Verdünnung ($< 1.0 \times 10^{-3}$ M) erhaltene Ausbeute an den entsprechenden [1+1]-Diamiden schwankte zwischen 15 und 37%, wenn die Reaktanten im Laufe von 24 h vermischt wurden. Wurden jedoch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen genutzt, so betrug die Ausbeute bis zu 88%.
- [12] C.-W. Su, J. W. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1854–1857; G. D. Titskii, L. M. Litvinenko, *J. Gen. Chem. USSR* **1970**, *40*, 2680–2688.
- [13] G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1986**, *93*, 932–935; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 932–935; D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Nature* **1994**, *369*, 221–224.
- [14] D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature*, **1996**, *382*, 525–528.
- [15] Zur Untersuchung der Kinetik selbstreplizierender Systeme, deren Verhalten auf molekularen Erkennungsprozessen beruht, siehe J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8831–8839; D. N. Reinhoudt, D. M. Rudkevich, F. de Jong, *ibid.* **1996**, *118*, 6880–6889.

Reduktion von Dicarbapentaboranen(5) zu 1,2-Diborata-4-boracyclopentadienen: antiaromatische Verbindungen mit 4π-Elektronensystem**

Markus Unverzagt, Heinz-Jürgen Winkler, Michael Brock, Matthias Hofmann, Paul von Ragué Schleyer, Werner Massa und Armin Berndt*

Professor Gerhard E. Herberich zum 60. Geburtstag gewidmet

Den Reduktionsprodukten von *closo*-Dicarbapentaboranen(5) **1** wurde bisher die Konstitution tetragonaler Pyramiden **2–4** zugeordnet.^[1, 2] Eine derartige Strukturänderung ist beim Übergang von *closo*- zu *nido*-Verbindungen mit $2n+2$ bzw. $2n+4$ Gerüstelektronen zu erwarten.^[3]



[*] Prof. Dr. A. Berndt, M. Unverzagt, Dr. H.-J. Winkler, Dr. M. Brock, Prof. Dr. W. Massa
Fachbereich Chemie der Universität
D-35032 Marburg

Telefax: Int. + 6421/28 89 17
E-mail: berndt@ps1515.chemie.uni-marburg.de

Dr. M. Hofmann, Prof. Dr. P. von R. Schleyer
Computer-Chemie-Centrum des Instituts für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.