

Abb. 4. Stereobilder zur Veranschaulichung der vier (oben) und der drei ungünstigsten Kontakte (unten) zwischen dem Melle11-C $\delta$ -Atom und der CyP-Bindungstasche bzw. der Bindungstasche der F113A-Mutante von CyP. Die mittleren Werte für die eingezeichneten Abstände und die zugehörigen Lennard-Jones-Wechselwirkungsenergien sind für die C $\delta$ -CyP-Wechselwirkung: zu Phe113: 3.42 Å, + 0.49 kcal mol $^{-1}$  und 3.39 Å, + 0.58 kcal mol $^{-1}$ ; zu Met61: 3.54 Å, + 0.63 kcal mol $^{-1}$ ; zu Phe60: 3.33 Å, + 0.84 kcal mol $^{-1}$ ; für die C $\delta$ -CyP(F113A)-Wechselwirkung: zu Ala113: 3.91 Å, 0.00 kcal mol $^{-1}$ ; zu Met61: 3.92 Å, - 0.05 kcal mol $^{-1}$ ; zu Leu122: 3.80 Å, 0.14 kcal mol $^{-1}$ .

Bindungsstärken sterische Gründe haben, und legte alternative Proteinmutationen nahe. Auch wenn eine noch bessere quantitative Übereinstimmung durch umfangreicheres Modeling und die Verwendung des OPLS-AA-Kraftfeldes<sup>[17]</sup> erwartet werden kann, etablieren diese ersten MC/FEP-Ergebnisse doch bereits die Methode als vielversprechendes Werkzeug zum Studium von Protein-Ligand-Wechselwirkungen unter Einschluß des Designs und des Verständnisses von orthogonalen Rezeptor-Ligand-Paaren.

Eingegangen am 12. Dezember 1996 [Z9883]

**Stichworte:** Cyclophilin · Cyclosporin · Gentechnik · Molekulare Erkennung · Monte-Carlo-Verfahren

- [1] a) D. M. Spencer, T. J. Wandless, S. L. Schreiber, G. R. Crabtree, *Science* **1993**, 262, 1019; b) P. J. Belshaw, S. N. Ho, G. R. Crabtree, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 4604; c) D. M. Spencer, P. J. Belshaw, L. Chen, S. N. Ho, F. Randazzo, G. R. Crabtree, S. L. Schreiber, *Curr. Biol.* **1996**, 1, 839; d) S. N. Ho, S. R. Biggar, D. M. Spencer, S. L. Schreiber, G. R. Crabtree, *Nature* **1996**, 382, 822.
- [2] V. M. Rivera, T. Clackson, S. Natesan, R. Pollock, J. F. Amara, T. Keenan, S. R. Magari, T. Phillips, N. L. Courage, F. Cerasoli, Jr., D. A. Holt, M. Gilman, *Nature Med.* **1996**, 2, 1028.
- [3] P. J. Belshaw, J. G. Schoepfer, K.-Q. Liu, K. L. Morrison, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2313; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2129.
- [4] W. L. Jorgensen, *Chemtracts Org. Chem.* **1991**, 4, 91; P. A. Kollman, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2395.

- [5] W. L. Jorgensen, MCPRO, Version 1.3, Yale University, New Haven, CT, **1995**.
- [6] W. L. Jorgensen, E. M. Duffy, J. W. Essex, D. L. Severance, J. F. Blake, D. K. Jones-Hertzog, M. L. Lamb, J. Tirado-Rives, *NATO ASI Ser. Ser. C* **1997**, im Druck; J. W. Essex, J. Tirado-Rives, D. L. Severance, W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem.*, eingereicht.
- [7] W. L. Jorgensen, J. Tirado-Rives, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 14508.
- [8] Siehe beispielsweise W. L. Jorgensen, T. B. Nguyen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 1194; E. M. Duffy, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6337.
- [9] W. L. Jorgensen, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1657; W. L. Jorgensen, D. L. Severance, *ibid.* **1990**, 112, 4768.
- [10] H. Ke, *J. Mol. Biol.* **1992**, 228, 539.
- [11] H. Ke, D. Mayrose, P. J. Belshaw, D. G. Alberg, S. L. Schreiber, Z. Y. Chang, F. A. Etzkorn, S. N. Ho, C. T. Walsh, *Structure* **1994**, 2, 33.
- [12] R. B. Knott, J. Schefer, B. P. Schoenborn, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1990**, 46, 1528.
- [13] D. Altschuh, O. Vix, B. Rees, J.-C. Thierry, *Science* **1992**, 256, 92.
- [14] D. A. Pearlman, D. A. Case, J. C. Caldwell, G. L. Seibel, U. C. Singh, P. Weiner, P. A. Kollman, AMBER 4.0, University of California, San Francisco, **1991**.
- [15] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, M. L. Klein, *J. Chem. Phys.* **1983**, 79, 126.
- [16] P. J. Belshaw, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1805.
- [17] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11225.

## Vollständige enantiotopie Differenzierung zwischen den Kohlenstoffatomen einer Doppelbindung bei der Umsetzung von Diolaten mit *meso*-Bis(phenylsulfonyl)alkenen – Synthese enantiomerenreiner Ketone\*\*

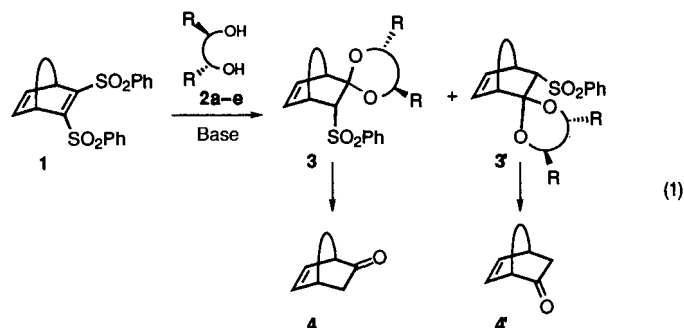
Sergio Cossu,\* Ottorino De Lucchi\* und Paolo Pasetto  
Professor Waldemar Adam zum 60. Geburtstag gewidmet

Die enantiotopie Differenzierung zwischen zwei funktionellen Gruppen einer *meso*-Verbindung ist ein bekanntes und bequemes Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen, bei dem die Abtrennung und Entsorgung des nicht gewünschten Enantiomers umgangen wird.<sup>[1]</sup> Dieses manchmal als „*meso*-Trick“ bezeichnete Verfahren wird gewöhnlich auf Diester oder andere Verbindungen mit Paaren enantiotoper funktioneller Gruppen angewendet und oft enzymatisch durchgeführt.<sup>[2]</sup> Die enantiotopie Unterscheidung zwischen zwei benachbarten Kohlenstoffatomen ist sehr selten, und abgesehen von der Umlagerung bei *meso*-Epoxiden<sup>[3]</sup> sind nahezu keine Beispiele für die Anwendung des *meso*-Tricks bei Alkenen bekannt.<sup>[4]</sup> Wie hier beschrieben wird, reagieren *meso*-Alkene, die an den Doppelbindungen zwei Phenylsulfonylgruppen aufweisen, mit Salzen von Alkoholen und Diolen quantitativ zu vollständig unsymmetrischen Verbindungen. Wir stellen damit eine Methode zur enantiotopen Differenzierung<sup>[4]</sup> der Kohlenstoffatome einer Doppelbindung vor. Die Reaktion liefert diastereo- und enantiomerenreine Ketone, die auf konventionellen Wegen schwer zugänglich sind und in Synthesen zahlreicher Naturstoffe,<sup>[5]</sup> Antibiotika<sup>[6]</sup> und Wirkstoffe eingesetzt werden können, welche bei der Krebs-<sup>[7]</sup> und AIDS-Behandlung<sup>[8]</sup> eine Rolle spielen.

[\*] Dr. S. Cossu, Prof. Dr. O. De Lucchi, Dr. P. Pasetto  
Dipartimento di Chimica, Università Ca' Foscari di Venezia  
Dorsoduro 2137, I-30123 Venezia (Italien)  
Telefax: Int. +41/529-8517  
E-mail: delucchi@unive.it

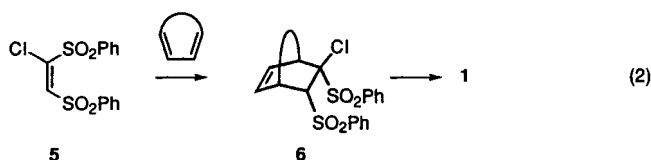
[\*\*] Diese Arbeit wurde vom CNR (Rom) unterstützt. Wir danken Prof. R. Ballini (Universität Camerino, Italien) für hilfreiche Anregungen.

Die Synthesesequenz beginnt mit der Reaktion eines Bis(phenylsulfonyl)alkens **1** mit einem chiralen Diol **2** [Gl. (1)]; diese

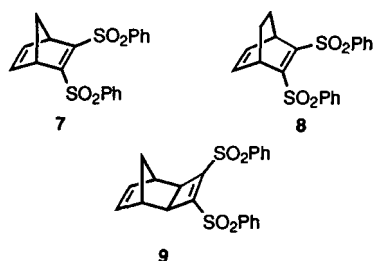


Umsetzung verläuft vollständig stereoselektiv und liefert nur eines der beiden möglichen Diastereomere, **3**. Nach Hydrolyse und reduktiver Desulfonylierung erhält man daher ein einziges enantiomerenreines Keton: **4**.

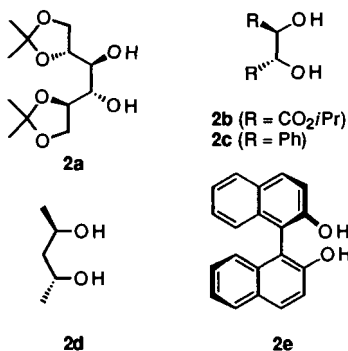
Die Bis(phenylsulfonyl)alkene **1** können leicht durch Cycloaddition von Bis(phenylsulfonyl)acetylen an Diene erhalten werden.<sup>[9]</sup> Da dieses Acetylen nur wenig stabil ist, kann (*Z*)-1-Chlor-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethen **5** als Syntheseäquivalent in der Diels-Alder-Reaktion eingesetzt werden [Gl. (2)].<sup>[10]</sup>



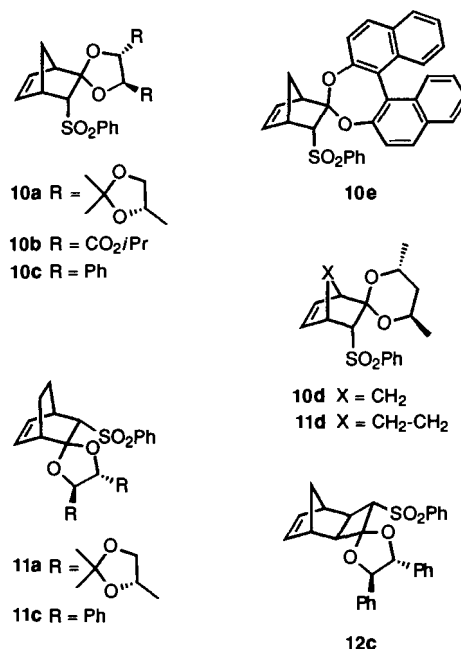
Darüber hinaus sind weitere Möglichkeiten zur Herstellung von Bis(phenylsulfonyl)alkenen bekannt.<sup>[11]</sup> Wir haben als Bis(phenylsulfonyl)alkene die [2.2.1]- und [2.2.2]-Polycyclen **7–9** mit Cyclobuteneinheit<sup>[12]</sup> verwendet.



Als Diolkomponenten dienten 1,2- und 1,3-Diole (**2a–c** bzw. **2d**) mit unterschiedlich großen Substituenten sowie das atropisomere 1,1'-Binaphthalin-2,2'-diol **2e**. Alle Verbindungen wei-



sen eine  $C_2$ -Symmetrieachse auf, so daß die Bildung weiterer diastereomerer Produkte unterbleibt. Die Natriumsalze von **2a–c**, die durch Umsetzung mit NaH in THF erhalten wurden, reagieren mit **7–9** zu den Ketalen **10–12**. In Tabelle 1 sind die Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse zusammengefaßt.



Das Bis(phenylsulfonyl)alken **7** wurde als Standardsubstrat zur Untersuchung des Verhaltens der Diole ausgewählt. Die besten Ergebnisse wurden mit (*R,R*)-(+)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol **2c** und 1,1'-Binaphthalin-2,2'-diol **2e** erzielt, die jeweils nur ein Diastereomer lieferten (Einträge 3 bzw. 5 in Tabelle 1). Das Diol **2c** ergab auch mit **8** und **9** nur jeweils ein Dia-

Tabelle 1. Ausbeuten, Diastereomerenverhältnisse und Drehwerte der Produkte der Reaktion von **7–9** mit **2a–e**.

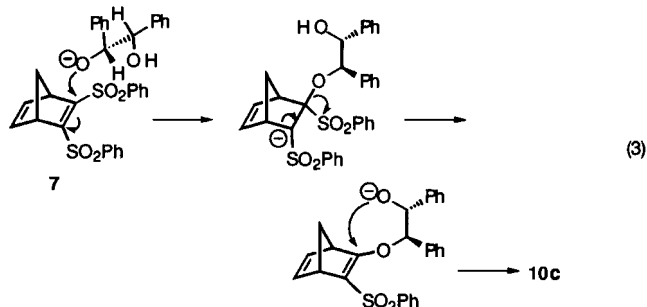
Eintrag	Substrat	Diol <b>2</b>	Produkt	Ausbeute [%]	Diastereomerenverh. [a]	Drehwert [d]
1	<b>7</b>	<b>2a</b>	<b>10a</b>	97	85:15	+112.9 (1.7)
2		<b>2b</b>	<b>10b</b>	93	70:30	
3		<b>2c</b>	<b>10c</b>	88	[c]	
4		<b>2d</b>	<b>10d</b>	92	60:40	
5	<b>8</b>	<b>2e</b> [b]	<b>10e</b>	92	[c]	+87.9 (1.6)
6		<b>2a</b>	<b>11a</b>	72	50:50	
7		<b>2c</b>	<b>11c</b>	96	[c]	
8	<b>9</b>	<b>2d</b>	<b>11d</b>	90	50:50	+82.2 (1.4)
9		<b>2c</b>	<b>12c</b>	92	[c]	

[a] Ermittelt durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bei 200 MHz. [b] Eingesetzt als racemisches Gemisch. [c] Nur ein Diastereomer wurde erhalten. [d] Die Konzentration *c* ist in Klammern angegeben, Messungen wurden in  $\text{CHCl}_3$  durchgeführt.

stereomer (**11c** bzw. **12c**, Einträge 7 und 9), d. h. es bewirkte in allen Fällen die vollständige Differenzierung der Kohlenstoffatome der Doppelbindung. Zwar liefert Binaphthol ebenfalls nur ein Diastereomer, doch sind die Addukte von **2c** kristalliner und die beiden Diastereomere einfacher durch NMR-Spektroskopie nachweisbar, so daß **2c** bevorzugt für die Desymmetrierung von **8** und **9** verwendet wurde. Die sich von Weinsäure und Mannitol ableitenden Diole **2a** bzw. **b** führten zu schlechteren Ergebnissen (Einträge 1, 2, 6) bei der Bildung der diastereo-

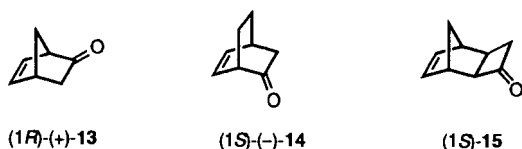
meren Produkte. Es wurden allerdings keine Versuche zur Diastereomerentrennung durchgeführt. Auch (2*R*,4*R*)-(–)-Pentandiol **2d** war wenig selektiv mit **7** und **8** als Substraten (Einträge 4 und 8).

Die Konfiguration von **10c**, **11c** und **12c** (siehe Strukturdarstellungen) wurde durch Kristallstrukturanalyse ermittelt.<sup>[13]</sup> Bei der Bildung von **10c** aus **7** und **2c** ist der Angriff des Alkohols am Vinyl-Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Stellung zur Sulfonylgruppe erforderlich [Gl. (3)]. Aus sterischen Überlegungen



folgt, daß das Reagens – wie bei Norbornenen üblich<sup>[14]</sup> – von der *exo*-Seite des Alkens angreifen sollte, so daß die Anordnung mit der nach oben weisenden Phenylgruppe und der seitlich angeordneten Alkylkette die günstigste ist. Nach der Eliminierung von Phenylsulfinat findet eine zweite nucleophile Addition unter Bildung des Produkts statt. Die Sulfonylgruppe in **10c** befindet sich in der *endo*-Position; demnach wird beim Angriff des Protons auf das Anion die *exo*-Regel befolgt.<sup>[14]</sup> Das Stereoisomer **10c** scheint das Produkt der kinetisch kontrollierten Reaktion zu sein, da die Epimerisierung bei einem Überschuß an Base ausschließlich das *exo*-Phenylsulfonyl-Isomer liefert. Ähnlich läßt sich die Konfiguration von **11c** und **12c** erklären. Allerdings greift hier das Enolat von der *endo*-Seite an, wie es bei diesen Verbindungen im allgemeinen üblich ist.<sup>[15]</sup>

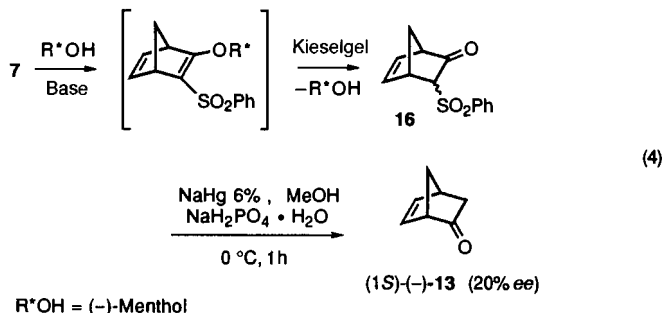
Die diastereomerenreinen Addukte **10c**, **11c** und **12c** können hydrolysiert (Nafion H in Toluol unter Rückfluß, 5 h) und desulfonyliert werden (NaHg 6% in MeOH/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, 0 °C, 2 h), und man erhält die enantiomerenreinen Ketone **13–15**<sup>[16]</sup> in der dargestellten absoluten Konfiguration (75–90% Aubeute).



Die Desacetalisierung von **10c** liefert **16** als Epimerengemisch (bezogen auf das Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Stellung zur Sulfonylgruppe). Die Enantiomerenreinheit der Ketone **13–15** wird dadurch offenbar nicht beeinträchtigt. Die  $\alpha$ -Sulfonylketone sind auch für Synthesezwecke von Interesse und können eine Alkylierung und weitere selektive Umsetzungen eingehen, die nicht von der Konfiguration des Sulfons abhängen.<sup>[17]</sup> Die Sequenz der Desacetalisierung-Desulfonylierung ist umkehrbar, d. h. die reduktive Desulfonylierung<sup>[18]</sup> kann vor der Hydrolyse stattfinden. Allerdings ist die Desulfonylierung von  $\alpha$ -Sulfonylketonen leichter und mit milderer Reduktionsmitteln durchführbar.<sup>[19]</sup>

Der Schritt, der für die Konfiguration während der gesamten Reaktionssequenz entscheidend ist, ist der Angriff des Diolations am Bis(phenylsulfonyl)alken. Nachdem das chirale Diol das Alken-Kohlenstoffatom „ausgewählt“ hat, ist die Aufhe-

bung der Symmetrie nahezu vollzogen. Damit kann jedes monofunktionalisierte chirale Alkoholat die Desymmetrisierung über den Enolether und das Keton herbeiführen. In der Tat liefert die Reaktion von **7** mit dem Lithiumsalz von (1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-Menthol, das durch Umsetzung von Menthol mit *n*BuLi in THF hergestellt wurde, nach Säulenchromatographie an Kieselgel das Sulfonylketon **16** in 80% Ausbeute [Gl. (4)]; dieses wurde



mit NaHg (6% in MeOH/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, 0 °C, 1 h) zu (1*S*)-(–)-**13** reduziert (20% ee, 80% Ausbeute). Das gesamte Verfahren verkürzt sich dabei auf nur zwei Schritte und ermöglicht eine einfache Rückführung des chiralen Auxiliars.

Dieses Verfahren ist zwar schnell und effektiv, allerdings werden die Ketone in niedrigerer Enantiomerenreinheit geliefert, da die Kontrolle der Enantiomerenreinheit auf der Stufe der Diastereomere nicht möglich ist. Derzeit untersuchen wir stereoselektive Umsetzungen mit weiteren enantiomerenreinen Alkoholen und Bis(phenylsulfonyl)alkenen, um ein Maximum an Selektivität zu erzielen.

Eingegangen am 27. Dezember 1996 [Z 9936]

**Stichworte:** Asymmetrische Synthesen • Chiralität • Ketone • Synthesemethoden

- [1] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1994, S. 962–963.
- [2] E. Schöffers, A. Golebiowski, C. R. Johnson, *Tetrahedron* **1996**, 52, 3769–3826; L. A. Paquette, H.-C. Tsui, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 142–145.
- [3] N. S. Simpkins in *Advanced Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: G. R. Stephenson), Chapman & Hall, London, **1996**, S. 111–125; D. M. Hodgson, A. R. Gibbs, G. P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14361–14384.
- [4] Hydroborierung: K. Burgess, W. A. van der Donk in *Advanced Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: G. R. Stephenson), Chapman & Hall, London, **1996**, S. 181–211; Hydrosilylierung: E. Campi, P. Perlmutter, *ibid.*, S. 212–221.
- [5] O. De Lucchi, W. Adam in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, **1991**, S. 193–214.
- [6] G. Helmchen, A. Krotz, H.-P. Neumann, M. L. Ziegler, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1313–1317.
- [7] M. Hono in *Anticancer Agents Based on Natural Product Models*, Academic Press, London, **1980**, S. 73.
- [8] C. A. Flechter, H. Hilper, P. L. Myers, S. M. Roberts, R. J. Storer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1707–1709.
- [9] L. Pasquato, O. De Lucchi, L. Krotz, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2177–2178.
- [10] S. Cossu, O. De Lucchi, *Gazz. Chim. It.* **1990**, 120, 569–576.
- [11] T. Cohen, R. H. Ritter, D. Ouelette, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7142–7148; O. De Lucchi, G. Marchioro, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1985**, 24, 305–309; H. Landen, H.-D. Martin, A. Steigel, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 171–175; K. A. Herbert, M. G. Banwell, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 327–337; S. Cossu, O. De Lucchi, D. Fabbri, G. Licini, L. Pasquato, *Org. Prep. Proc. Int.* **1991**, 23, 573–592; G. O'Doherty, R. D. Rogers, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10883–10894.
- [12] Frühere Experimente mit anderen polycyclischen Bis(phenylsulfonyl)alkenen<sup>[10]</sup> ergaben, daß es sich um eine allgemein anwendbare Reaktion handelt.
- [13] Die Kristallstrukturanalysen führte Dr. Giovanni Valle durch (C. N. R., Centro Studi Biopolimeri, via Marzolo 1, I-35131 Padova, Italien).
- [14] J. Spanglet-Larsen, R. Gleiter, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3345–3350, zit. Lit.
- [15] E. Müller, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 3793–3803; U. Azzena, S. Cossu, O. De Lucchi, G. Melloni, *Gazz. Chim. It.* **1989**, 119, 357–358.

- [16] Enantiomerenreines **13**: J. Martynow, M. Dimitroff, A. G. Fallis, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8201–8204, siehe auch Lit. [6]; enantiomerenreines **14**: M. Demuth, S. Chandrasekhar, K. Schaffner *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1092–1095; D. A. Lightner, J. K. Gawronski, T. D. Bouman, *ibid.* **1980**, 102, 5749–5754; **15**: + 388.0 ( $c = 3.2$  in Pentan).
- [17] B. M. Trost, N. R. Schmuff, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 396–405.
- [18] N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1993**, S. 334–372; B. M. Trost, H. C. Arndt, P. E. Strege, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477–3480; H. Künzer, M. Stahnke, G. Sauer, R. Wiechert, *ibid.* **1991**, 32, 1949–1952; G. H. Lee, E. B. Choi, E. Lee, C. S. Pak, *ibid.* **1993**, 34, 4541–4544; E. Alonso, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2699–2708; R. Giovannini, M. Petrini, *Synlett* **1995**, 973–974.
- [19] R. A. Holton, D. J. Crouse, A. D. Williams, R. M. Kennedy, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2317–2318; M. Fujii, K. Nakamura, H. Mekata, S. Oka, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 495–500; A. B. Smith III, K. J. Hale, J. P. McCauley, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5579–5582; A. R. Harris, T. J. Mason, G. R. Hannah, *J. Chem. Res. Synop.* **1990**, 7, 218–219.

## Ein Rezeptor, der mit hoher Affinität Harnstoff über Wasserstoffbrücken bindet\*\*

Thomas W. Bell\* und Zheng Hou

Bei Studien zur molekularen Erkennung ist Harnstoff sowohl in der Grundlagenforschung als auch unter praktischen Gesichtspunkten ein wichtiges Molekül, denn es ist klein und verfügt über geometrisch wohldefinierte Stellen für Wasserstoffbrückenbindungen. Die Harnstoffeinheit ist zudem Bestandteil von vielen biologisch wichtigen Verbindungen wie den Barbituraten, Biotin, Citrullin, Cytosin, Thymin, Uracil und Harnsäure. Als ein Endprodukt des Stickstoffmetabolismus tritt Harnstoff im menschlichen Blut in Konzentrationen zwischen 2 und 8 mM auf und wird mit dem Urin ausgeschieden. Der Harnstoffstickstoff-Spiegel des Blutes ist eine wichtige Größe für Aussagen über die Nierenfunktion,<sup>[1]</sup> und Verbindungen mit hoher Affinität zu Harnstoff sind in der klinischen Chemie potentiell nützlich. Wir haben einen künstlichen Rezeptor synthetisiert, der Harnstoff unter Nutzung aller möglichen Wasserstoffbrückenbindungsstellen bindet. Der resultierende Komplex ist sogar in reinem DMSO stabil, aus dem er kristallin erhalten werden kann.

Unser neuartiger Rezeptor **1** umschließt Harnstoff von der „Unterseite“, d.h. von der der Carbonylgruppe gegenüberliegenden Seite her, nahezu vollständig, wie die schematische Struktur **I** in Abbildung 1a verdeutlicht. Wie der bereits beschriebene Rezeptor **2**<sup>[2]</sup> vermag auch **1** vier Wasserstoffbrücken zu den Harnstoffaminogruppen zu bilden. Der Komplex wird darüber hinaus offensichtlich durch sekundäre elektrostatische Wechselwirkungen zwischen diesen Wasserstoff- und den Stickstoffatomen der als Spacer dienenden Pyridinringe weiter stabilisiert, was durch die punktierten Linien zu X in **I** angedeutet wird. **1** enthält außerdem zwei Aminogruppen, die mit den beiden Wasserstoffbrückenacceptoren von Harnstoff, den nichtbindenden Elektronenpaaren des Sauerstoffatoms, wechselwirken können. Andere bekannte Rezeptoren, die über Was-

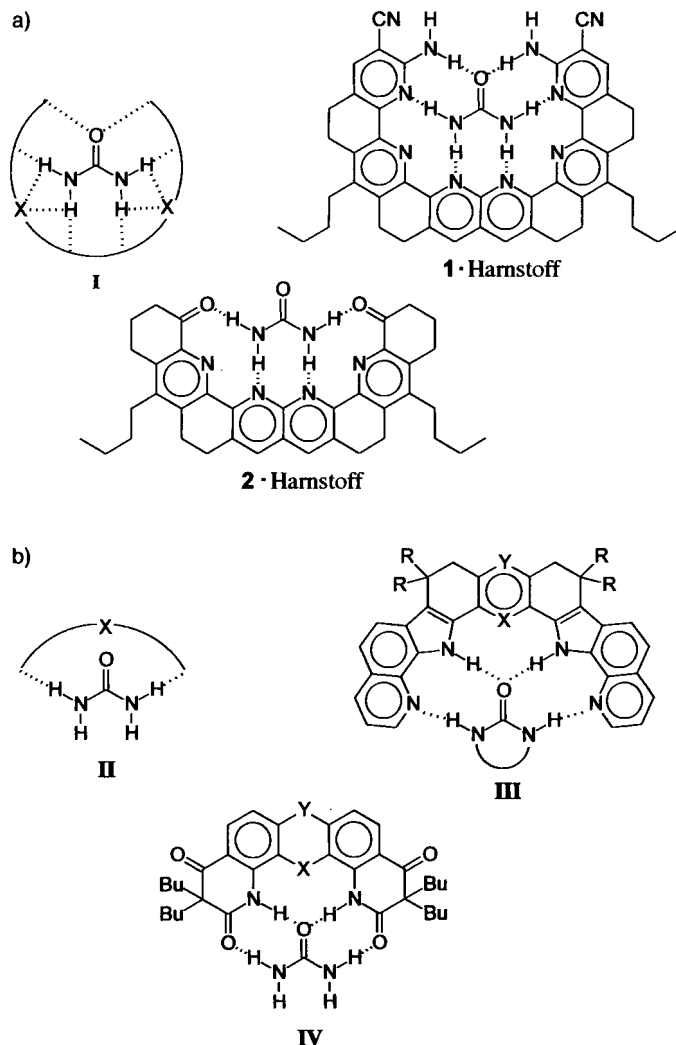


Abb. 1. Darstellung von **1**-Harnstoff und einigen anderen Rezeptoren mit gebundenem Harnstoff. Die Rezeptoren binden das Substrat über Wasserstoffbrücken a) von der Unterseite, d.h. von der der C=O-Gruppe gegenüberliegenden Seite, oder b) von der Oberseite.

serstoffbrücken an Harnstoff oder dessen Derivate binden, tun dies von der „Oberseite“ her, wie in der schematischen Struktur **II** gezeigt ist (Abb. 1b). In Komplexen des Typs **III**<sup>[3]</sup> und **IV**<sup>[4]</sup> bestehen nur vier der sechs möglichen Bindungen zu Harnstoff – den Rezeptoren fehlen Acceptoren für die zwei verbleibenden NH-Donorgruppen. Wir vermuteten daher, daß die Selektivität von **1** für Harnstoff gegenüber *N*-Alkylharnstoffen viel größer ist als die der anderen Rezeptoren. Makrocyclische Polyether, die Harnstoff umschließen können, sind bekannt,<sup>[5]</sup> ihnen fehlt aber die ausgeprägte konformative Präorganisation der Rezeptoren, die aus anellierten Ringen bestehen.

Die Wahl von **1** als Synthesziel war durch die bekannte Eignung der *o*-Aminonitrileinheit als Wasserstoffbrückendonator<sup>[6]</sup> und durch die Verfügbarkeit des Oxoaminonitrils **3**<sup>[6a]</sup> als Zwischenstufe beeinflusst. Die Friedländer-Kondensation von **3** mit 4-Amino-1,3-pyrimidin-5-carboxaldehyd<sup>[7]</sup> lieferte **4**, das unter Standardbedingungen zu **5** hydrolysiert wurde, das sowohl eine *o*-Aminonitril- als auch eine *o*-Aminoaldehydeinheit enthielt (Schema 1). Die Kondensation von **5** mit einem zweiten Äquivalent **3** wurde in Methanol/Toluol durchgeführt. Anschließend wurde Harnstoff im Überschuß in die heiße Reaktionslösung gegeben. Beim Abkühlen fiel der Rezeptor **1** als Komplex **1**-Harnstoff aus, der mit Methanol verrieben und aus

[\*] Prof. T. W. Bell,<sup>[+]</sup> Z. Hou  
Department of Chemistry  
State University of New York  
Stony Brook, NY 11794-3400 (USA)

[+] Neue Adresse:  
Department of Chemistry, MS216  
University of Nevada  
Reno, NV 89557-0020 (USA)  
Telefax: Int. + 702/784-6804  
E-mail: twb@unr.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health unterstützt (GM 32937).