

- [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-

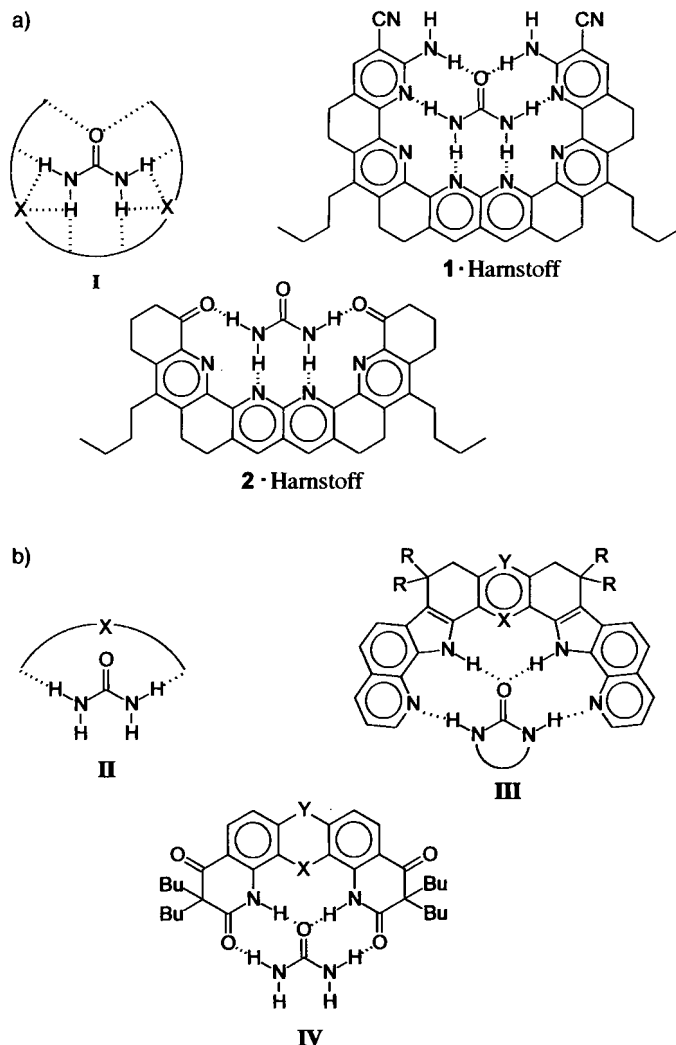


Abb. 1. Darstellung von **1**·Harnstoff und einigen anderen Rezeptoren mit gebundenem Harnstoff. Die Rezeptoren binden das Substrat über Wasserstoffbrücken a) von der Unterseite, d.h. von der der C=O-Gruppe gegenüberliegenden Seite, oder b) von der Oberseite.

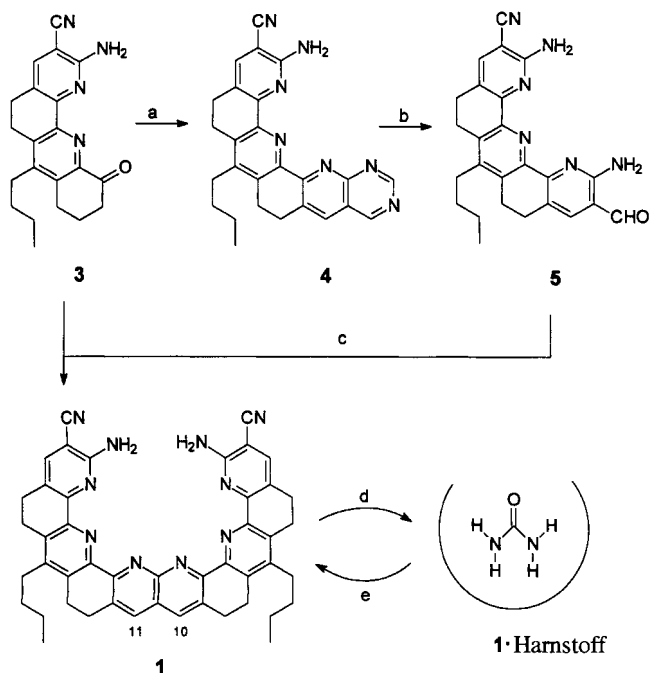
serstoffbrücken an Harnstoff oder dessen Derivate binden, tun dies von der „Oberseite“ her, wie in der schematischen Struktur **II** gezeigt ist (Abb. 1b). In Komplexen des Typs **III**<sup>[3]</sup> und **IV**<sup>[4]</sup> bestehen nur vier der sechs möglichen Bindungen zu Harnstoff – den Rezeptoren 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

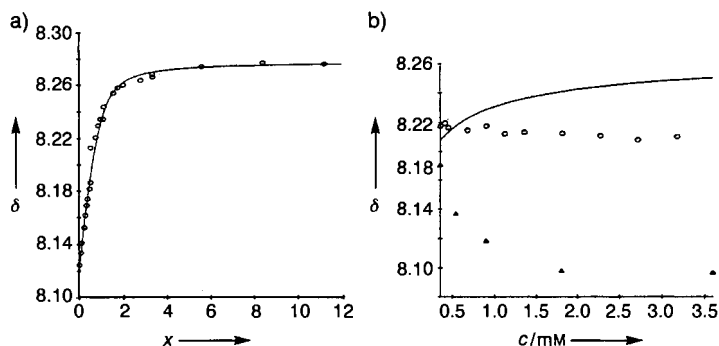
[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health unterstützt (GM 32937).



Scheme 1. Synthese des Rezeptors **1** und des Komplexes **1**·Harnstoff. a) 4-Amino-1,3-pyrimidin-5-carboxaldehyd [7], KOH, MeOH/Toluol (3/2(v/v)), Rückfluß, 24 h (61 %); b) 0.2 N HCl, Rückfluß, 14 h (95 %); c) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, MeOH/Toluol (6/5(v/v)), Rückfluß, 28 h; d) Harnstoff, DMSO, Rückfluß, 12 h, Umkristallisieren aus DMSO (77 % bezogen auf **5**); e) H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 4 h, Umkristallisieren aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (15/8(v/v), 87 %) [8].

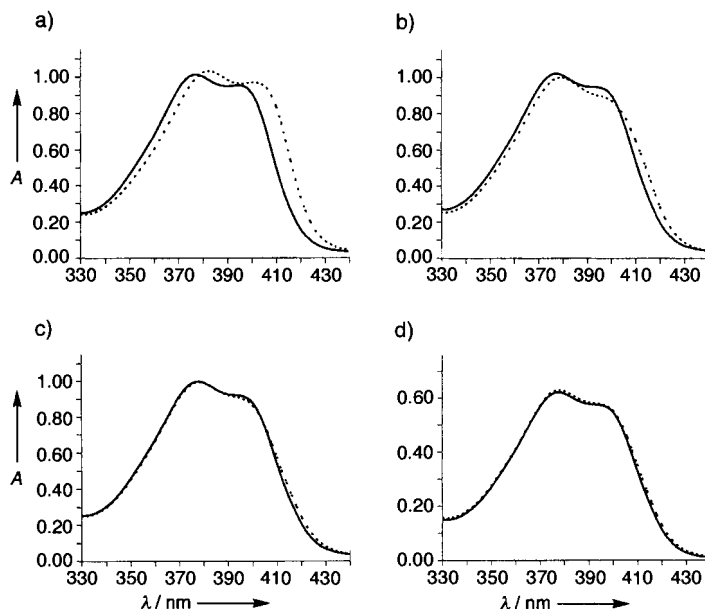
DMSO umkristallisiert wurde. Während der Komplex in DMSO stabil ist, fällt aus siedendem Wasser der harnstofffreie Rezeptor aus. Reines **1** wurde in guter Ausbeute durch Umkristallisieren dieses Niederschlages aus Dichlormethan/Ethanol erhalten.<sup>[8]</sup>

Die Cokristallisation von **1** und Harnstoff aus DMSO ist eines von mehreren experimentellen Ergebnissen, die die Bildung eines 1:1-Komplexes (**1**·Harnstoff) stützen. Das IR-Spektrum des Komplexes enthält eine Bande bei 1655 cm<sup>-1</sup>, die der wasserstoffbrückengebundenen Harnstoff-C=O-Gruppe zugeordnet werden kann.<sup>[5a]</sup> Bindungsstudien in Lösung waren wegen der schlechten Löslichkeiten von **1** und **1**·Harnstoff in den meisten Lösungsmitteln nur eingeschränkt möglich. Löst man Harnstoff und **1** aber in einer 1/1(v/v)-Mischung aus CDCl<sub>3</sub> und [D<sub>6</sub>]DMSO, läßt sich im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eine durch die Komplexierung bedingte Verschiebung des Signals der Naphthyridinprotonen (H10, H11) des Rezeptors beobachten. Dieses Signal diente als Indikator in Titrationsexperimenten, bei denen gelöster Harnstoff portionsweise zu einer 1 mM Lösung von **1** in der genannten Lösungsmittelmischung gegeben wurde. In Abbildung 2a sind die resultierenden <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen zusammen mit einer Kurve aufgetragen, die unter der Annahme einer Stabilitätskonstanten von  $8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  berechnet wurde.<sup>[9]</sup> Zur Überprüfung dieser Annahme wurden die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **1**·Harnstoff und von **1** bei mehreren Konzentrationen aufgenommen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2b zusammen mit der Kurve dargestellt, die mit den aus der Anpassung an die Titrationskurve erhaltenen Parametern berechnet wurde. Beim Verdünnen verschiebt sich das Signal des Wirtmoleküls im Komplex etwas zu tieferem statt zu höherem Feld, was darauf hinweist, daß neben dem Gleichgewicht zwischen ungebundenen und im 1:1-Komplex gebundenen Molekülen noch weitere Gleichgewichte wichtig sind. So spricht auch die Konzentrationsabhängigkeit der Lage des H10/H11-Signals



im Bereich zwischen 0.4 und 3.6 mM dafür, daß harnstofffreies **1** aggregiert (Abb. 2b, Dreiecke).

Die UV/Vis-Banden zu **1** ähnlicher polycyclischer Rezeptoren werden bathochrom verschoben, wenn planare Gäste komplexiert werden.<sup>[2a]</sup> Daher wurden die Einflüsse von Harnstoff und Alkylharnstoffen auf das Spektrum von **1** verglichen (Abb. 3). Die Zugabe von mindestens einem Äquivalent Harnstoff führte zu einer Verschiebung des längstwelligsten Absorptionsmaximums von 394 nach 410 nm (Abb. 3a). Die Wirkung von *N*-Butylharnstoff auf das Absorptionsspektrum war viel geringer (Abb. 3b) und die von *N,N'*-Dimethylharnstoff sowie *N,N*-Dimethylharnstoff vernachlässigbar klein (Abb. 3c,d). Daraufhin wurden UV/Vis-Titrationsexperimente mit Harnstoff in CHCl<sub>3</sub>/DMSO (1/1) durchgeführt. Die bei 410 nm gemessenen Extinktionen sind in Abbildung 4 aufgetragen. Die aus diesen Daten berechnete<sup>[10]</sup> Stabilitätskonstante von  $(1.4 \pm 0.2) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  ist größer als die aus den NMR-Titrationsexperimenten abgeleitete, was offensichtlich an der Unterdrückung konkurrierender Gleichgewichte bei niedrigeren Rezeptorkonzentrationen liegt.



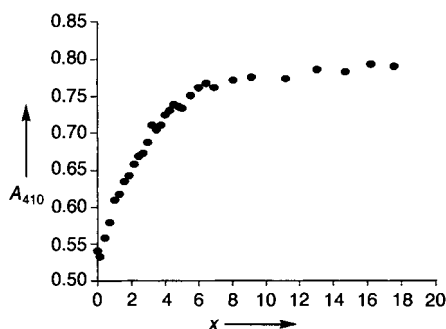


Abb. 4. Extinktionswerte der Absorption von **1** (22.4  $\mu\text{M}$  in  $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$  1/1 (v/v), 298 K) bei 410 nm bei der Titration mit Harnstoff.  $x = c(\text{Harnstoff})/c(\mathbf{1})$ .

**1** weist als Rezeptor, der ausschließlich über Wasserstoffbrücken bindet, die höchste Affinität zu Harnstoff auf. Ein direkter Vergleich zwischen **1** und einer Uranylverbindung, die ebenfalls einen stabilen Komplex mit Harnstoff bildet,<sup>[5c]</sup> kann nicht gezogen werden, ohne daß Komplexierungsexperimente unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt werden. Die festgestellte Kombination von Bindungsstärke und Selektivität macht **1** zu einem attraktiven Objekt für Strukturmodifizierungen, die zu Reagentien und Sensoren<sup>[2a, 11]</sup> für die Harnstoffanalyse führen sollen.

Eingegangen am 16. Dezember 1996 [Z9894]

**Stichworte:** Harnstoff · Molekulare Erkennung · Wasserstoffbrücken

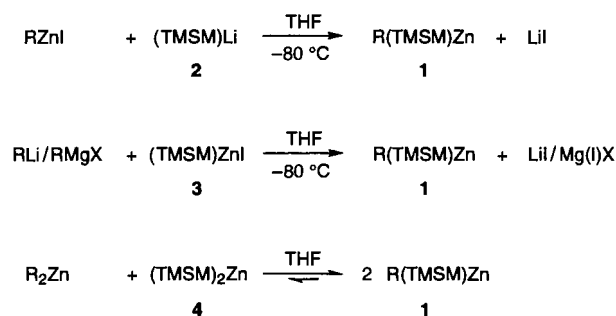
- [1] D. Johnson in *Clinical Chemistry* (Hrsg.: E. H. Taylor), Wiley, New York, **1989**, S. 55–82.
- [2] a) T. W. Bell, D. L. Beckles, P. J. Cragg, J. Liu, J. Maioriello, A. T. Papoulis, V. J. Santora in *Fluorescent Chemosensors for Ion and Molecule Recognition* (Hrsg.: A. W. Czarnik), ACS Books, Washington, DC, **1993**, S. 85–103; b) T. W. Bell, J. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3673–3674.
- [3] a) V. Hegde, C.-Y. Hung, P. Madhukar, R. Cunningham, T. Höpfner, R. P. Thummel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 872–878; b) V. Hegde, P. Madhukar, J. D. Madura, R. P. Thummel, *ibid.* **1990**, *112*, 4549–4550.
- [4] M. Crego, J. J. Marugán, C. Raposo, M. J. Sanz, V. Alcázar, M. C. Caballero, J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4185–4188.
- [5] a) F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt in *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry* (Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, New York, **1991**, S. 83–108; b) A. R. van Doorn, R. Schaafstra, M. Bos, S. Harkema, J. van Eerden, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6083–6094; c) C. J. van Staveren, J. van Eerden, F. C. J. M. van Veggel, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4994–5008; d) C. J. van Staveren, V. M. L. J. Aarts, P. D. J. Grootenhuys, W. J. H. Droppers, J. van Eerden, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *ibid.* **1988**, *110*, 8134–8144.
- [6] a) T. W. Bell, Z. Hou, S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2321–2324; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2163–2165; b) D. Beckles, J. Maioriello, V. J. Santora, T. W. Bell, E. Chapoteau, B. P. Czech, A. Kumar, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 363–376.
- [7] J. Baddily, B. Lythgoe, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* **1943**, 386–387.
- [8] 2,19-Diamino-7,14-dibutyl-3,18-dicyano-5,6,8,9,12,13,15,16-octahydrocholino[9,8-f]chinolino[7',6'-j][1,10]phenanthroline[2,3-j][1,10]phenanthroline **1**:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$  1/1):  $\delta$  = 8.11 (s, 2H, H10,11), 7.67 (s, 2H, H4,17), 6.85 (s, 4H, NH<sub>2</sub>), 3.16–3.34 (m, 12H, H6,8,9,12,13,15), 2.97 (m, 4H, H5,16), 2.79 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Pr), 1.47 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 0.95 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); Elementaranalyse ber. für  $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{N}_{10}(\text{H}_2\text{O})_{2.5}$ : C 70.77, H 5.84, N 17.75%; gef.: C 70.84, H 6.07, N 17.96% (die Probe war bei 1 Torr und 80 °C 48 h getrocknet worden).
- [9] Die  $\delta(^1\text{H})$ -Kurven wurden mit folgenden chemischen Verschiebungen berechnet:  $\delta(\text{Wirt})$  = 8.123,  $\delta(\text{Komplex})$  = 8.277; C. S. Wilcox in *Frontiers of Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry* (Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, New York, **1991**, S. 123–144.
- [10] Die Stabilitätskonstante wurde mit folgenden molaren Extinktionskoeffizienten bei 410 nm berechnet:  $\epsilon(\text{Wirt})$  =  $2.4 \times 10^4$ ,  $\epsilon(\text{Komplex})$  =  $3.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ .
- [11] A. W. Czarnik, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 423–428.

## R(Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>)Zn – eine neue Klasse nützlicher Zinkverbindungen (R = Alkyl, Aryl)\*\*

Stefan Berger, Falk Langer, Christian Lutz, Paul Knochel,\* T. Andrew Mobley und C. Kishan Reddy

Organozinkhalogenide  $\text{RZnX}$  sind nützliche Intermediate in der organischen Synthese,<sup>[1]</sup> die durch direkte Insertion von Zink in organische Halogenverbindungen leicht zugänglich sind.<sup>[2]</sup> Sie weisen eine außerordentlich hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und eine hohe Reaktivität gegenüber einer Reihe von Elektrophilen in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators auf.<sup>[1]</sup> Diorganozinkverbindungen  $\text{R}_2\text{Zn}$  sind bedeutend reaktiver und können zur Synthese polyfunktioneller sekundärer Alkohole an Aldehyde addiert werden, wobei hohe Enantioselektivitäten erzielt werden.<sup>[3]</sup> Der Nachteil dieser Reaktionen<sup>[4]</sup> ist, daß nur ein Rest R von  $\text{R}_2\text{Zn}$  übertragen werden kann. Dies stört insbesondere bei der asymmetrischen Addition an Aldehyde, wenn ein hochfunktionalisierter, „wertvoller“ Rest R übertragen werden soll und ein Überschuß (2–3 Äquiv.) nötig ist, um hohe Umsätze und Enantioselektivitäten zu erzielen. Wir beschreiben hier eine allgemeine Lösung dieses Problems unter Verwendung neuer Diorganozinkreagentien.

Vor kurzem haben Bertz et al. festgestellt, daß die Cuprate  $\text{RR'CuLi-LiX}$  zwar thermisch stabil, aber dennoch hochreaktiv sind ( $\text{R'}$  = nichtübertragbare  $\text{Me}_3\text{SiCH}_2(\text{TMSM})$ -Gruppe).<sup>[5]</sup> Diese neue Klasse von Kupferreagentien ist synthetisch sehr nützlich, da durch sie 1,4-Additionen und Acylierungen in hohen Ausbeuten ermöglicht werden. Wir haben Dialkylzinkverbindungen des Typs  $\text{R}(\text{TMSM})\text{Zn}$  **1** hergestellt (R = Alkyl, Aryl) und in Michael-Additionen und enantioselektiven Additionen an Aldehyde eingesetzt. Die neuen Reagentien **1** können über drei Methoden hergestellt werden: 1) Reaktion von  $(\text{TMSM})\text{Li}$  **2** mit einem Organozinkhalogenid, 2) Reaktion von  $(\text{TMSM})\text{ZnI}$  **3** mit einem Organolithium- oder -magnesiumreagens oder 3) Reaktion von  $(\text{TMSM})_2\text{Zn}$  **4**<sup>[6]</sup> mit einer Dialkylzinkverbindung (Schema 1).



Schema 1. Herstellung der TMSM-Organozinkreagentien **1**.

[\*] Prof. Dr. P. Knochel, Prof. Dr. S. Berger, Dr. F. Langer, Dipl.-Chem. C. Lutz, Dr. T. A. Mobley, Dr. C. K. Reddy  
Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg  
Telefax: Int. + 6421/282189  
E-mail: Knochel@ps1515.chemie.uni-marburg.de

[\*\*] Wir danken der Chemischen Industrie für die Unterstützung. C. L. dankt der Chemetall GmbH Frankfurt und der SIPSY S.A. (Avrillé, Frankreich) für ein Stipendium, C. K. R. der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. Wir danken der Witco AG (Bergkamen) für Chemikalien-spenden.