

Justierbare Elektrophilie durch kooperative Wasserstoffbrücken**

Mirko Bauer und Stefan Spange*

Die Beeinflussung der Reaktivität eines Substrats durch supramolekulare Wechselwirkungen, besonders durch die Bildung von Wasserstoffbrücken, ist ein verbreitetes Prinzip in der Natur: Enzyme katalysieren eine Vielzahl von Reaktionen mit hoher Effizienz. Um dieses Verhalten verstehen und nutzen zu können, wurde eine Reihe von Modellsystemen entwickelt; diese jedoch beschränken sich meist auf präorganisierende Templateffekte von Wasserstoffbrücken.^[1] Änderungen der elektronischen Struktur eines Substrats durch Wasserstoffbrücken und deren Auswirkungen auf die Reaktivität sind weniger gut untersucht.^[2,3] Den bekannten Systemen ist gemein, dass die Wasserstoffbrücken direkt zu den reaktiven Stellen gebildet werden, wodurch entstehende Ladungen gut stabilisiert werden können. Wir stellten uns die darüber hinaus gehende Frage, inwiefern elektronische Veränderungen durch definierte Wasserstoffbrücken zu einem entfernten, elektronisch gekoppelten Reaktionszentrum weitergeleitet werden können. Als Modellreaktion bietet sich hierfür eine einfache Elektrophil-Nucleophil-Rekombination an, die oft einer definierten Kinetik zweiter Ordnung folgt und sehr empfindlich auf elektronische Veränderungen reagiert. Das dieser Fragestellung zugrunde liegende Prinzip ist in Abbildung 1 skizziert.

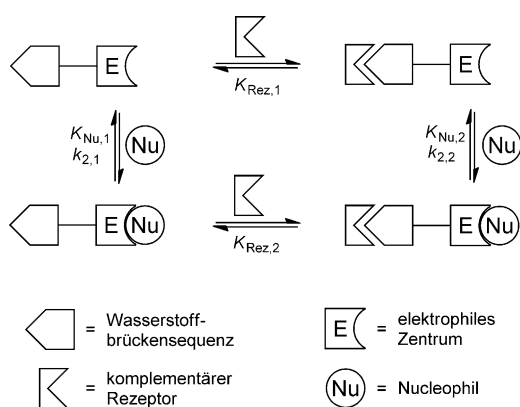


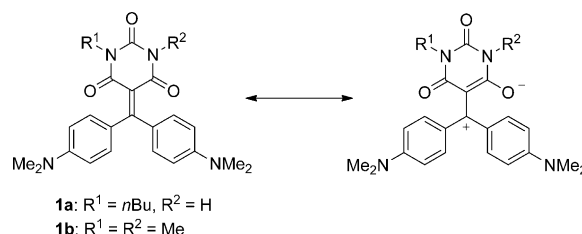
Abbildung 1. Kombination eines elektrophilen Zentrums mit einer Wasserstoffbrückensequenz und ihre gegenseitige Beeinflussung.

[*] M. Bauer, Prof. Dr. S. Spange
Institut für Chemie, Professur Polymerchemie
Technische Universität Chemnitz
Straße der Nationen 62, 09111 Chemnitz (Deutschland)
E-Mail: stefan.spange@chemie.tu-chemnitz.de
Homepage: <http://www.tu-chemnitz.de/chemie/polymer>

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung und Prof. Dr. H. Mayr (LMU München) für hilfreiche Diskussionen.

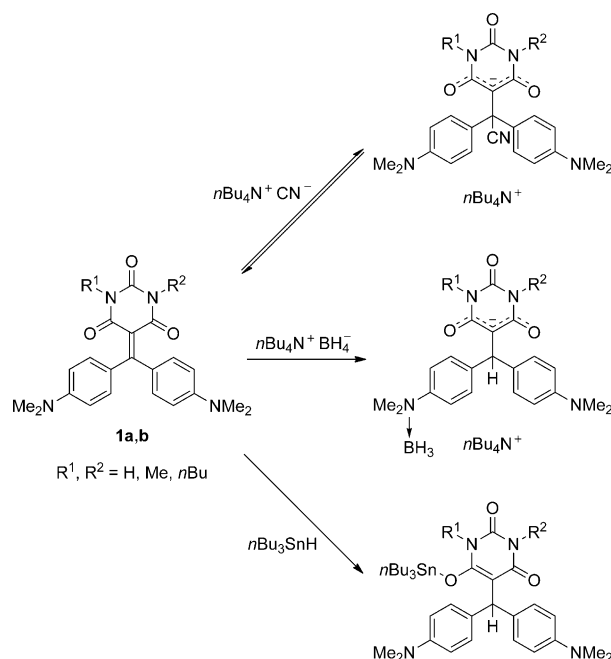
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201103585> zu finden.

Für die Untersuchungen nutzten wir die in Schema 1 gezeigten Barbiturat-Merocyanine **1a**^[4] und **1b**^[5] als Modell-elektrophile. Diese können auch durch zwitterionische Re-



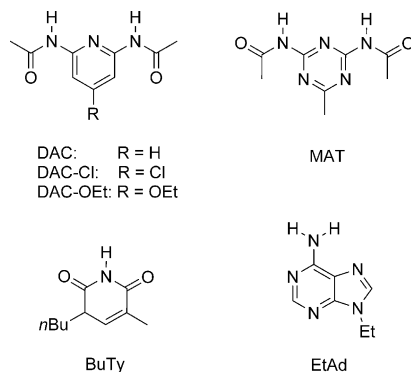
Schema 1. Molekülstruktur der eingesetzten elektrophilen Merocyanine **1a,b**.

sonanzstrukturen beschrieben werden, was die starke Polarisierung der zentralen C-C-Doppelbindung erklärt. Der damit einhergehende Elektronenmangel am β -Kohlenstoffatom zeigt sich in der Charakterisierung derartiger Verbindungen als Lewis-Säuren^[6] und Elektrophile.^[7] Diese intensiv farbigen Barbiturate reagieren mit verschiedenen Nucleophilen [Tetra-*n*-butylammoniumboranat (TBABH), Tetra-*n*-butylammoniumcyanid (TBACN) sowie Tri-*n*-butylzinnhydrid (TBTH)] in Dichlormethan (DCM) unter Bildung farbloser Reaktionsprodukte (Schema 2),^[8] daher kann der Reakti-



Schema 2. Reaktion von **1a,b** mit verschiedenen Nucleophilen in DCM.

onsverlauf gut UV/Vis-spektroskopisch verfolgt werden. Gleichzeitig ermöglicht die ADA-Wasserstoffbrückensequenz des mono-N-alkylierten Derivats **1a** die Komplexbildung mit komplementären Rezeptoren, die sich sowohl in ihren elektronischen Eigenschaften als auch der Zahl an Wasserstoffbrücken unterscheiden (Schema 3). Die Assoziationskonstanten K_A dieser Komplexbildung wurden mit UV/Vis- sowie NMR-Titrationsexperimenten bestimmt und sind in Tabelle 1 zusammengestellt.



Schema 3. Molekülstruktur der eingesetzten Rezeptoren.

Tabelle 1: Assoziationskonstanten und freie Komplexbildungsenthalpien verschiedener **1a**-Rezeptor-Komplexe in DCM.

Rezeptor	K_A [M^{-1}]	$\Delta G^\circ_{\text{Rez}}$ [$kJ\ mol^{-1}$]
DAC-Cl	2362 ^[a]	−18.9
DAC	1778 ^[a]	−18.2
DAC-OEt	1644 ^[a]	−18.0
MAT	156 ^[a]	−12.3
EtAd	43 ^[b]	−9.2
BuTy	15 ^[b]	−6.6

[a] Ermittelt durch UV/Vis-Titration. [b] Ermittelt durch NMR-Titration.

Die dreifach verbrückten 2,6-Diacetamidopyridin(DAC)-Derivate weisen relativ hohe Assoziationskonstanten von etwa $2 \times 10^3\ M^{-1}$ auf, was auf die partiell negative Ladung der Barbiturat-Carbonylgruppen zurückgeführt werden kann. Mit steigendem Elektronenabzug des Substituenten am Rezeptor sind eine Erhöhung der Acidität der NH-Gruppen und damit eine zunehmende Komplexstabilität in der Reihenfolge DAC-OEt < DAC < DAC-Cl zu verzeichnen. Wegen der Bevorzugung der *s-cis*-Konformation der Amidgruppen in MAT^[9] und der damit verbundenen ungünstigeren sekundären Wechselwirkungen bindet dieser Rezeptor deutlich schlechter an **1a**. Noch niedriger ist die Komplexstabilität der Nucleinbasen-Derivate EtAd und BuTy, da diese nur zwei Wasserstoffbrücken bilden können.

Bei der Reaktion von **1a** mit Cyanid stellt sich ein Gleichgewicht ein, das von uns bereits detailliert untersucht wurde.^[4] Die anderen beiden Nucleophile hingegen reagieren quantitativ, sodass in diesen Fällen nur die Geschwindigkeitskonstante $k_{2,1}$ zugänglich ist (Tabelle 2). Dass die ermittelten Werte für $k_{2,1}$ nicht mit den Nucleophilie-Parametern N nach Mayr^[11] korrelieren, kann zum Teil auf die unter-

Tabelle 2: Nucleophilie-Parameter der eingesetzten Nucleophile,^[11] Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion mit **1a** ($k_{2,1}$) und DAC-**1a** ($k_{2,2}$) sowie Differenz der freien Aktivierungsenthalpien in DCM.

Nucleophil	N (s)	$k_{2,1}$ [$M^{-1}\ s^{-1}$]	$k_{2,2}$ [$M^{-1}\ s^{-1}$]	$\Delta\Delta G^\circ_{\text{Nu}}$ [$kJ\ mol^{-1}$]
TBACN	16.3 (0.70) ^[a]	0.014	0.049	−3.1
TBTH	10.0 (0.55) ^[b]	0.040	0.107	−2.4
TBABH	14.9 (0.79) ^[c]	0.048	0.186	−3.4

[a] In Acetonitril. [b] In DCM. [c] In DMSO

schiedlichen Referenzlösungsmittel zurückgeführt werden. Das Stannan TBTH reagiert allerdings um mehrere Größenordnungen schneller als erwartet. Ursache hierfür kann eine präorganisierende Koordination des Metallzentrums durch die Barbiturat-Carbonylgruppen sein.^[10] Der Einfluss einer solchen Koordination wird durch den Vergleich mit der Reaktivität des Boran-Triethylamin-Komplexes $H_3B \cdot NEt_3$ ($N=8.9$)^[11a] verdeutlicht: Dieser ist ähnlich reaktiv wie TBTH ($N=10.0$), hat aber keine freie Koordinationsstelle und zeigt daher auch nach mehreren Tagen keine Reaktion.

Werden diese Elektrophil-Nucleophil-Rekombinationen in Gegenwart des Rezeptors DAC durchgeführt, wird in allen Fällen eine Beschleunigung der Reaktion beobachtet. Da die Gleichgewichtseinstellung der Komplexbildung über Wasserstoffbrücken sehr viel schneller erfolgt als der nucleophile Angriff, kann die beobachtete Geschwindigkeitskonstante $k_{2,obs}$ als gewichtetes Mittel des komplexierten und des freien **1a** betrachtet und durch Gleichung (1) beschrieben werden. Die Auftragung von $k_{2,obs}$ gegen den Stoffmengenanteil an DAC-komplexiertem **1a**, x , ergibt dementsprechend eine lineare Abhängigkeit, wie in Abbildung 2 gezeigt. Daraus können die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion von **1a** ($k_{2,1}$) und DAC-**1a** ($k_{2,2}$) durch Extrapolation auf $x=0$ und $x=1$ erhalten werden (Tabelle 2).

$$k_{2,obs} = (1-x)k_{2,1} + xk_{2,2} \quad (1)$$

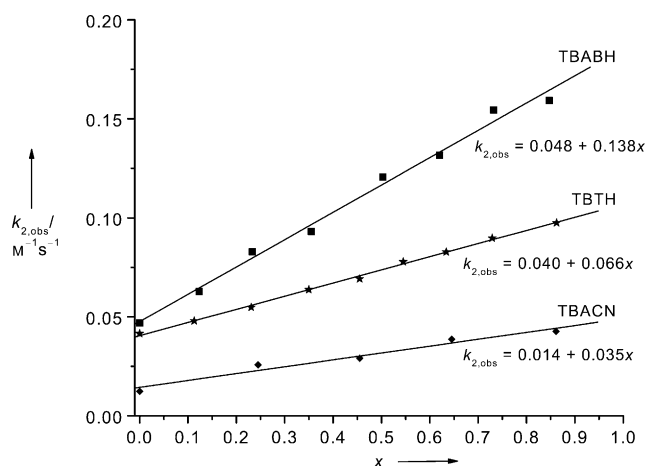


Abbildung 2. Geschwindigkeitskonstanten $k_{2,obs}$ der Reaktion von **1a** mit verschiedenen Nucleophilen in Gegenwart des Rezeptors DAC in Abhängigkeit vom Stoffmengenanteil x an DAC-komplexiertem **1a**.

Bei allen drei Nucleophilen wird die freie Aktivierungsenthalpie durch die Komplexbildung des Elektrophils mit DAC um etwa 3 kJ mol^{-1} verringert, was einer Verkürzung der Reaktionszeit um den Faktor drei entspricht. Dieser Effekt ist unabhängig von der Struktur des Reaktionsproduktes. Daraus kann gefolgert werden, dass eine Stabilisierung des **1a**-Nucleophil-Adduktes durch die Komplexbildung mit DAC keine ausschließliche Rolle spielt, sondern dass auch eine Umverteilung der Elektronendichte im Übergangszustand durch die Bildung von Wasserstoffbrücken maßgeblichen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat.

Störende Einflüsse könnten sich durch Wechselwirkungen zwischen dem Nucleophil und dem Rezeptor ergeben. Diese können mithilfe des N,N'-dialkylierten Elektrophils **1b** abgeschätzt werden, das den Rezeptor nicht komplexieren kann. Die Geschwindigkeit des nucleophilen Angriffs an **1b** oder ein **1b**-Rezeptor-Gemisch ist im Rahmen der Messgenauigkeit gleich. Somit kann davon ausgegangen werden, dass derartige Wechselwirkungen nicht relevant sind. Den gleichen Befund liefern NMR-Spektren, in denen keine Signalverschiebungen bei Zugabe von TBACN oder TBABH zu DAC auftreten.

Da TBABH den stärksten Effekt hervorruft, wurde dieses Nucleophil für weitere Untersuchungen ausgewählt, in denen der Einfluss der Zahl und Stärke der Wasserstoffbrücken abgeschätzt werden soll. Auch im Falle der anderen Rezeptoren mit einer DAD-Wasserstoffbrückensequenz ist $k_{2,\text{obs}}$ linear abhängig von x , wie in Abbildung 3 dargestellt ist. Dabei nehmen die Steigung und somit auch die Elektrophilie der **1a**-Rezeptor-Komplexe mit zunehmender Komplexstabilität ebenfalls zu (Tabelle 3). Die Stärke der Wasserstoffbrücken, die mit der Assoziationskonstanten korreliert ist, hat also einen signifikanten Einfluss auf die Elektronendichte des elektrophilen Substrats und damit auf dessen Reaktivität. Auch der vergleichsweise schwache Komplex MAT·**1a** zeigt eine deutliche Reaktivitätssteigerung. Wie in Abbildung 4 dargestellt, besteht dabei ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen der freien Enthalpie der Komplexbildung

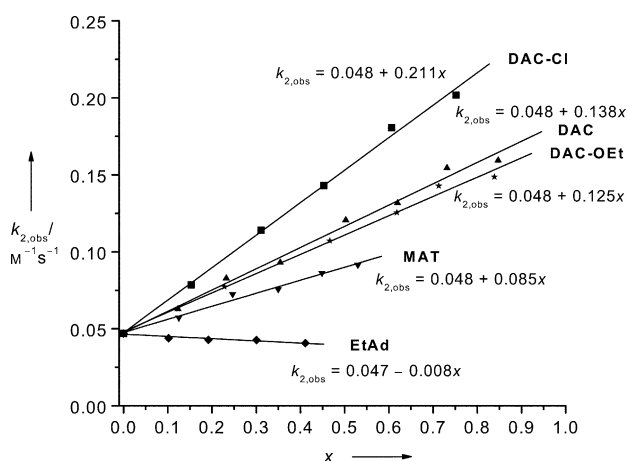


Abbildung 3. Geschwindigkeitskonstanten $k_{2,\text{obs}}$ der Reaktion von **1a** mit TBABH in Gegenwart verschiedener Rezeptoren in Abhängigkeit vom Stoffmengenanteil x an Rezeptor-komplexiertem **1a**.

Tabelle 3: Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten und freien Aktivierungsenthalpien der Reaktion verschiedener **1a**-Rezeptor-Komplexe mit TBABH.

Rezeptor	$k_{2,2} [\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}]$	$\Delta\Delta G_{\text{Nu}}^+ [\text{kJ mol}^{-1}]$
DAC-Cl	0.258	-4.1
DAC	0.186	-3.4
DAC-OEt	0.174	-3.2
MAT	0.132	-2.5
EtAd	0.039	+0.5

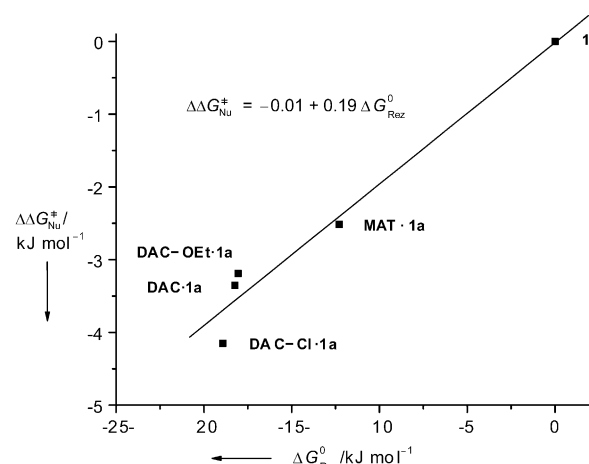


Abbildung 4. Differenz der freien Aktivierungsenthalpie des nucleophilen Angriffs an **1a**-Rezeptor-Komplexe in Abhängigkeit von der freien Komplexbildungsenthalpie dieser Komplexe.

und der freien Aktivierungsenthalpie der Nucleophil-Addition.

Untersuchungen von Rotello et al. lassen darauf schließen, dass von den verschiedenen Energiebeiträgen einer Wasserstoffbrückenbindung die Polarisationswechselwirkungen maßgeblich für Änderungen in der elektronischen Struktur eines Wasserstoffbrücken-komplexierten Substrats verantwortlich sind.^[3b,12] Diese induzieren innerhalb des Substrats eine Verschiebung von Elektronendichte zum Akzeptor-Atom und somit eine Verstärkung der Polarisation des Moleküls, was zu einem größeren Elektronendefizit am elektrophilen Zentrum führt. Dieser Effekt wird mit zunehmendem Elektronenmangel des Wasserstoffbrückendonors verstärkt. Da hierdurch auch die Bindungsenergie der Wasserstoffbrücke steigt, nehmen sowohl die Komplexstabilität als auch die Elektrophilie in der Reihenfolge DAC-OEt < DAC < DAC-Cl zu. Der Rezeptor MAT ist wegen der unterschiedlichen Sekundärwechselwirkungen nur bedingt mit den DAC-Derivaten vergleichbar. Dennoch lassen sich auch dessen Befunde gut in die Korrelation in Abbildung 4 einordnen.

Eine Sonderstellung unter den Rezeptoren nehmen die Nucleinbasen-Derivate ein, da diese kein DAD-Muster, sondern nur eine DA-Anordnung aufweisen. Während der Rezeptor BuTy keine messbaren Auswirkungen auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat, zeigt EtAd ein unerwartetes Verhalten: eine Verringerung der Elektrophilie von **1a**. Eine Erklärung für diesen Effekt kann im Auftreten verschiedener

isomerer Komplexe liegen. Der Watson-Crick- und Hoogsteen-Komplex sollte einen ähnlichen beschleunigenden Effekt hervorrufen, wie bei den DAD-Rezeptoren beobachtet. In den beiden Reverse-Geometrien wird jedoch keine Wasserstoffbrücke zur Carbonylgruppe an der C4-Position, die der C-C-Doppelbindung benachbart ist, gebildet. Daher führt die Bildung einer Wasserstoffbrücke an der NH-Gruppe zu einer Erhöhung der Elektronendichte, was zur beobachteten Verlangsamung der Reaktion führt. In Verbindung mit der bekannten höheren Stabilität der Hoogsteen-Paarung^[13] kann also wahrscheinlich der Reverse-Hoogsteen-Komplex als dominierende Spezies in diesem System angenommen werden (siehe Hintergrundinformationen).

In ternären Systemen, bestehend aus einem Elektrophil mit molekularer Erkennungssequenz, einem komplementären Rezeptor und einem Nucleophil, konnte erstmals gezeigt werden, dass elektronische Veränderungen durch die Bildung von definierten Wasserstoffbrückenkomplexen auch an ein entferntes reaktives Zentrum weitergeleitet werden können. Dadurch wird eine Beeinflussung der Elektrophilie des Substrats erreicht, deren Richtung (beschleunigend oder verzögernd) durch eine Variation des Erkennungsmusters bestimmt werden kann. Elektronische Effekte im Rezeptor führen zu Änderungen der Stärke der Wasserstoffbrücken, was ebenfalls merkbare Auswirkungen auf das elektrophile Zentrum hat. Hierdurch ist im Prinzip eine stufenlose Einstellbarkeit der Reaktivität des Substrats möglich, was neue Perspektiven in der Organokatalyse eröffnen und einen Beitrag zum Verständnis enzymatischer Aktivität liefern kann.

Eingegangen am 25. Mai 2011

Online veröffentlicht am 31. August 2011

Stichwörter: Barbiturate · Elektrophilie · Molekulare Erkennung · Polymethine · Wasserstoffbrücken

- [1] L. J. Prins, P. Scrimin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2324–2343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2288–2306.
[2] a) A. M. Kelly-Rowley, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3438–3447; b) Y. Ge, R. Lilienthal, D. K. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3976–3977; c) D. Menche, J.

- Hassfeld, J. Li, G. Menche, A. Ritter, S. Rudolph, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 741–744; d) K. C. Hunter, A. L. Millen, S. D. Wetmore, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 1858–1871.
[3] a) E. Breinlinger, A. Niemz, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5379–5380; b) M. Gray, A. O. Cuello, G. Cooke, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7882–7888; c) L. M. Goldenberg, O. Neilands, *J. Electroanal. Chem.* **1999**, *463*, 212–217.
[4] M. Bauer, S. Spange, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 259–264.
[5] M. C. Rezende, P. Campodonico, E. Abuin, J. Kossanyi, *Spectrochim. Acta Part A* **2001**, *57*, 1183–1190.
[6] a) A. F. A. Shalaby, I. I. Abd El-Gawad, *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 1022–1030; b) R. Bednar, O. E. Polansky, P. Wolschann, *Z. Naturforsch. B* **1975**, *30*, 582–586; c) R. Ahuja, P.-L. Caruso, D. Möbius, W. Paulus, H. Ringsdorf, G. Wildburg, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1082–1085; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1993**, *32*, 1033–1036; d) B. S. Jursic, D. M. Neumann, Z. Moore, E. D. Stevens, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2372–2374.
[7] a) B. Schreiber, H. Martinek, P. Wolschann, P. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4708–4713; b) F. Seeliger, S. T. A. Berger, G. Y. Remennikov, K. Polborn, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9170–9180.
[8] Mit anderen starken Nucleophilen wie Azid, Thiocyanat, Aminen oder Thiolaten findet keine Reaktion statt, sodass für die kinetischen Untersuchungen nur wenige Nucleophile in Betracht kamen.
[9] F. H. Beijer, R. P. Sijbesma, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, H. Kooijman, A. L. Spek, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6371–6380.
[10] Ein radikalischer Mechanismus kann als Ursache für die Abweichung ausgeschlossen werden, da die Zugabe von Radikalfängern wie 2,6-Di-*tert*-butylphenol oder 1,3-Dinitrobenzol keinen Einfluss auf die Kinetik hat; siehe auch a) D. D. Tanner, G. E. Diaz, A. Potter, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2149–2154; b) A. G. Davies, D. K. Osei-Kissi, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *474*, C8–C10.
[11] a) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500–9512; b) A. A. Tishkov, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 145–148; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 142–145; c) D. Richter, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1992–1995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1958–1961.
[12] R. Deans, A. O. Cuello, T. H. Galow, M. Ober, V. M. Rotello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1309–1313.
[13] a) M. Watanabe, H. Sugeta, H. Iwahashi, Y. Kyogoku, M. Kainosho, *Eur. J. Biochem.* **1981**, *117*, 553–558; b) J. R. Quinn, S. C. Zimmerman, J. E. Del Bene, I. Shavitt, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 934–941.