

Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

**Von Triphenylamin abgeleitete
bicyclische Wirthohlräume –
Gastselektivität und Redoxeigenschaften****

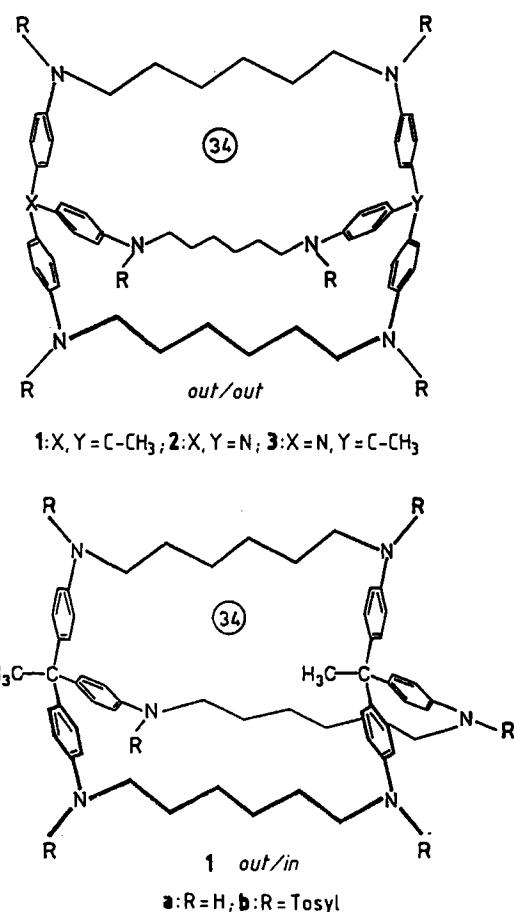
Von Heinrich Schrage, Joachim Franke, Fritz Vögtle*
und Eberhard Steckhan

Professor Heinz A. Staab zum 60. Geburtstag gewidmet

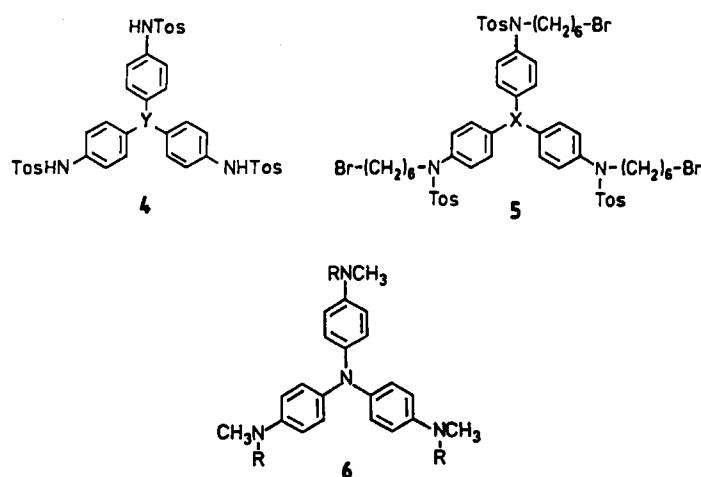
Die von 1,1,1-Triphenylethan abgeleiteten Wirtverbindungen (*out/out*)-1 und (*out/in*)-1 vermögen in wäßriger saurer Lösung Gastmoleküle unterschiedlicher Größe aufzunehmen^[1]. Wie Modelle zeigen, lassen sich die entsprechenden Isomere der dreifach verbrückten Triphenylamin-Verbindungen 2 und 3 durch Konformationsänderungen ineinander umwandeln, so daß die Notwendigkeit ihrer Trennung entfällt. 2 und 3 sollten daher gut synthetisierbar sein und außerdem – wegen der unterschiedlichen Bindungswinkel – modifizierte Gastselektivitäten aufweisen. Die Triphenylamin-Einheit ist darüber hinaus von Interesse, weil sie über ihr Radikalkation als in das Ringsystem integrierter Redox-Katalysator dienen kann.

Die Ausbeute bei der dreifachen Kettenverlängerung von 4, Y = N, mit 1,6-Dibromhexan zu 5, X = N (21%) liegt etwas höher als bei der Synthese der Isomere 1 (17%). Der entscheidende Mehrfach-Ringschluß zu den Hexatosyl-Verbindungen 2b (24%) und 3b (aus 4, Y = C-CH₃, und 5, Y = N) (29%) verläuft dagegen in niedrigerer Ausbeute als in der – gleichgliedrigen – Kohlenstoff-Reihe (79%). Dies führen wir auf die schwächer gewinkelte – trigonale statt tetraedrische^[2] – Gestalt des Triphenylamin-Gerüsts zurück, die für Cyclisierungen^[3] ungünstiger ist. Die Detosylierung von 2b und 3b zu 2a bzw. 3a gelang mit HBr/Phenol^[4].

Molekülmodelle legen nahe, daß der Hohlraum von 2 und 3 im Unterschied zum kugelförmigen Hohlraum von (*out/out*)-1 wegen der trigonalen Anordnung am Triphenylamin-Stickstoff abgeflacht ist. Dies wird durch das unterschiedliche Komplexierungsverhalten bestätigt: So konnten unterschiedlich substituierte Naphthalindiole (2,7-, 2,6-, 2,3-) von 2a und 3a komplexiert werden, Adamantan im Gegensatz zu (*out/out*)-1a jedoch nicht. Die dabei gefundenen ¹H-NMR-Hochfeldverschiebungen sind mit $\Delta\delta = 0.25$ ppm für die Wirt/Gast-Komplexe mit 2a nicht drastisch, doch treten bei den Gastsignalen zusätzlich starke Verbreiterungen auf, die auf dynamische, in der



NMR-Zeitskala langsame Austauschvorgänge hinweisen. Mit dem Wirt 3a hingegen und 2,7-Naphthalindiol als Gast erhält man scharfe Signale mit deutlichen Verschiebungen der Gastprotonen nach höherem Feld ($\Delta\delta \approx 0.5$ ppm)^[5].



Fluoreszenzspektroskopische Messungen ermöglichten die Untersuchung der Komplexierung von ANS (8-Anilino-1-naphthalinsulfonat) durch 2a und 3a^[6]: Die ermittelten Komplexbildungskonstanten liegen jeweils niedriger als für (*out/out*)-1a ($\lg K = 4.6$)^[1a], und der Unterschied zwischen 2a und 3a mit $\lg K = 3.1$ bzw. 3.2 ist – innerhalb der Meßgenauigkeit – gering. Für die Hydrophobie des

[*] Prof. Dr. F. Vögtle, Dipl.-Chem. H. Schrage, Dr. J. Franke [+], Prof. Dr. E. Steckhan

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

[+] Neue Adresse: Bayer AG, Wissenschaftliches Hauptlaboratorium, 5090 Leverkusen

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn cand. chem. T. Bretzner danken wir für Mitarbeit.

Hohlraums spricht auch die gefundene Blauverschiebung des Emissionswellenlängen-Maximums nach $\lambda = 485$ nm (2a) und 440 nm (3a)^[7].

Im Zusammenhang mit dem Modellcharakter der Wirtverbindungen 2 und 3 für Redox-Enzyme interessieren ihre elektrochemischen Eigenschaften. Triarylamine sind als Elektronenübertragungs-Reagentien (Mediatoren) bekannt^[8]. Dabei dienen ihre elektrochemisch erzeugten und regenerierbaren stabilen Radikalkationen als Oxidationsmittel. Die Oxidationspotentiale reagieren sehr empfindlich auf sterische Einflüsse von Substituenten, die zu Verdrillung und/oder Abwinkelung der Arylgruppen führen^[9]. Daher kann das Redox-Verhalten der Bicyclen 2 und 3 im Vergleich zu dem der offenkettigen Verbindung 6 als Sonde für sterische Effekte dienen.

Die Cyclovoltammogramme der neuen Bicyclen 2b (Abb. 1), 3b und 6b^[10,11] sind einander sehr ähnlich. Sie zeigen alle beim ersten Potentialdurchlauf zwei Redoxpaare, Ox1/Red1 und Ox2/Red2, sowie beim zweiten Potentialdurchlauf ein neues Redoxpaar, Ox3/Red3, bei niedrigeren Potentialen, das mit steigender Zahl der Potentialzyklen zu Lasten von Ox2/Red2 ansteigt. Die erste Redoxstufe – die Bildung des Radikalkations – verhält sich bei allen Verbindungen elektrochemisch und chemisch reversibel und ist diffusionskontrolliert (Abb. 1b). Auf der zweiten Stufe, die der Bildung des Dikations entspricht, ent-

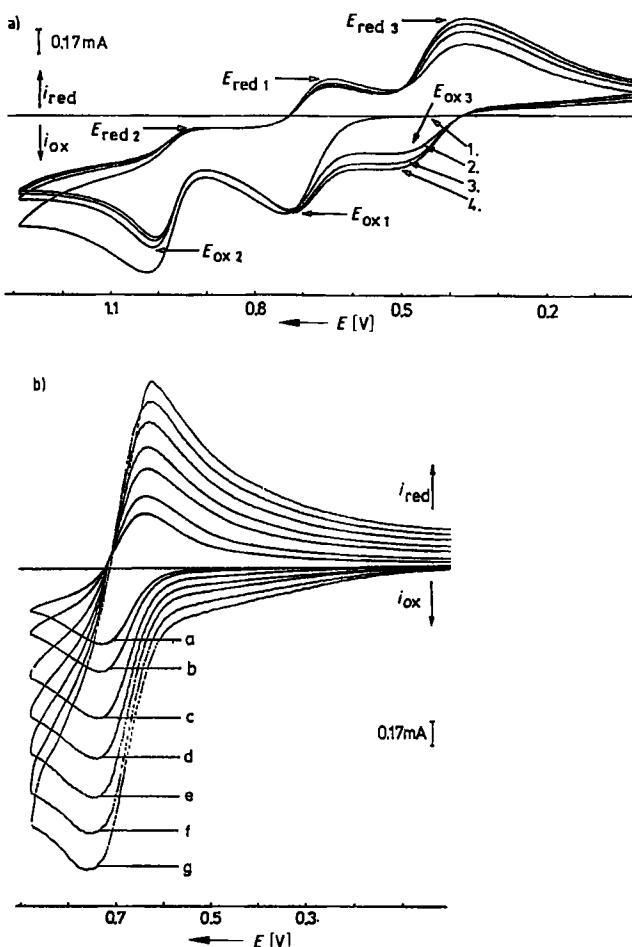


Abb. 1. Cyclovoltammogramme von 2b: a) Spannungsmessbereich 0–1.3 V [Ag/AgNO₃ (0.1 M in CH₃CN)], Potentialvorschubgeschwindigkeit 40 mV/s, Numerierung entsprechend der Reihenfolge der Durchläufe; Konzentration an 2b: 2×10^{-3} M in CH₃CN/CH₂Cl₂ (1:1) (0.1 M LiClO₄). b) Spannungsmessbereich 0–900 mV [Ag/AgNO₃ (0.1 M in CH₃CN)], Potentialvorschubgeschwindigkeiten (a–g): 20, 40, 90, 160, 250, 360, 490 mV/s, Konzentration wie bei a). Die Ag/AgNO₃-Referenzelektrode hat ein Potential von 590 mV gegen die Normalwasserstoffelektrode (NHE).

Tabelle 1. Potentiale der Verbindungen 2b, 3b, 6b [a].

	$E_{\text{ox}1}/E_{\text{red}1}$	$E_{\text{ox}2}/E_{\text{red}2}$	$E_{\text{ox}3}/E_{\text{red}3}$
2b	725/660	1010/— [b]	525/370
3b	700/640	1030/— [b]	500/350
6b	590/530	965/880	445/380

[a] Potentiale in mV bezogen auf Ag/AgNO₃-Referenzelektrode. [b] Reduktionssignal zu schwach für genaue Bestimmung.

steht in einer chemischen Folgereaktion das dritte Redoxpaar Ox3/Red3, vermutlich ein chinoides System. Das Potential der ersten Oxidationsstufe von 2b ist um 135 mV und das von 3b um 110 mV gegenüber dem der offenkettigen Verbindung 6b zu positiveren Werten verschoben (siehe Tabelle 1). Hierin drückt sich deutlich die unterschiedliche sterische Umgebung aus, die in den Bicyclen zur Abwinkelung oder auch Verdrillung der Arylgruppen führt. Ebenso ist die leichte Entspannung des Molekülgerüsts bei Ersatz einer Triphenylamin- durch eine Triphenylethan-Einheit am Potential abzulesen. Dagegen ist der sterische Einfluß auf das Potential der zweiten Redoxstufe viel weniger ausgeprägt.

2 und 3 gehören demnach zu den am besten herstellbaren wasserlöslichen Wirttypen mit hohem molekularen Einschlußvermögen, bei denen sich elektronischer Zustand und Reaktivität, möglicherweise auch Hohlraumgestalt, elektrochemisch beeinflussen lassen. Da sowohl 2 und 3 als auch passende Gastverbindungen Redox-Reaktionen leicht zugänglich sind, ergeben sich Möglichkeiten für neuartige substratselektive Redox-Reaktionen^[12].

Eingegangen am 31. Oktober,
veränderte Fassung am 12. Dezember 1985 [Z 1517]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

CAS-Registry-Nummern:

2a: 100814-17-3 / 2a·xHCl: 100814-19-5 / 2b: 100814-15-1 / 3a: 100814-18-4 / 3a·xHCl: 100814-20-8 / 3b: 100814-16-2 / 4 (Y = C–CH₃): 95274-90-1 / 4 (Y = N): 100814-13-9 / 5 (X = N): 100814-14-0 / 6b: 100814-21-9 / Br(CH₂)₆Br: 629-03-8 / 2,3-Naphthalindiol: 92-44-4 / 2,6-Naphthalindiol: 581-43-1 / 2,7-Naphthalindiol: 582-17-2 / 8-Anilino-1-naphthalinsulfonat: 82-76-8.

[1] a) J. Franke, F. Vögtle, *Angew. Chem.* 97 (1985) 224; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 219; b) vgl. D. O'Krongly, S. R. Denmeade, M. Y. Chiang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5544.

[2] D. Hellwinkel, M. Melan, C. R. Degel, *Tetrahedron* 29 (1973) 1895; K. S. Hayes, M. Nagumo, J. F. Blount, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1970) 2773.

[3] F. Vögtle, J. Winkel, *Tetrahedron Lett.* 1979, 161.

[4] Elementaranalyse, NMR- und Massenspektren sind im Einklang mit den angegebenen Strukturen. – 2a (Hydrochlorid): Fp > 330°C; ¹H-NMR (400 MHz, D₂O/[D₄]Natrium-trimethylsilylpropionat (TSP) ext.): δ = 25.57, 26.86 (CH₂), 52.75 (CH₂N), 126.89, 127.75, 131.70, 149.94 (aromat. C); MS: m/z 826 (M⁺, 100%). – 2b: Fp > 330°C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂/TMS int.): δ = 1.13–1.30 (m, 24 H, CH₂), 2.41 (s, 18 H, Tosyl-CH₃), 3.40 (t, 12 H, CH₂N, J = 6 Hz), 6.82 (s, 24 H, aromat. H), 7.24, 7.44 (AA'BB', 24 H, aromat. H); ¹³C-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂/TMS int.): δ = 21.35 (Tosyl-CH₃), 26.00, 27.23 (CH₂), 50.00 (CH₂N), 124.04, 127.7, 129.49, 129.69, 133.81, 135.21, 143.73, 146.43 (aromat. C). – 3a (Hydrochlorid): Fp > 330°C; ¹H-NMR (400 MHz, &(D₂O) = 4.8): δ = 1.16–1.58 (m, 24 H, CH₂), 2.10 (s, 3 H, CH₃-out), 3.30, 3.38 (dt, 12 H, CH₂N), 7.00–7.42 (AB-System, 24 H, aromat. H); MS: m/z 839 (M⁺, 100%). – 3b: Fp = 158–159°C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂/TMS int.): δ = 1.10–1.32 (m, 24 H, CH₂), 2.16 (s, 3 H, CH₃-out), 2.41 (s, 18 H, Tosyl-CH₃), 3.36–3.50 (m, 12 H, CH₂N), 6.80–6.86 (s, 24 H, aromat. H), 7.22–7.48 (AB-System, 24 H, aromat. H).

[5] Exakte Zuordnungen der Protonensignale sind aufgrund der Überlappung von Wirt- und Gastsignalen erschwert. Meßbedingungen: 400 MHz, D₂O/DCI, pD = 1.2, T = 20°C, Standard definiert auf HDO bei δ = 4.8; Konzentrationen: Wirt: 2.5×10^{-2} M, Gast: 2.5×10^{-2} M.

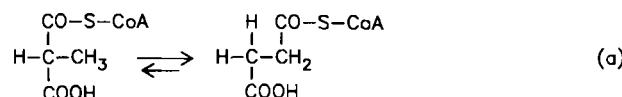
[6] Fluoreszenzspektrometer Hitachi Modell 204-A, Anregungswellenlänge: λ = 390 nm (2a), 360 nm (3a), Emissionsmessung bei λ = 485 nm (2a), 440 nm (3a), Medium 0.5 M KCl/0.015 M HCl-Puffer, Konzentration an

- ANS: $2 \times 10^{-6} \text{ M}$; die Konzentration von **2a** und **3a** wurde von 0 bis 10^{-3} M variiert.
- [7] Vgl. F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 8024.
- [8] K. H. Grosse-Brinkhaus, E. Steckhan, W. Schmidt, *Acta Chem. Scand.* **B37** (1983) 499; M. Platen, E. Steckhan, *Chem. Ber.* **117** (1984) 1679, zit. Lit.
- [9] W. Schmidt, E. Steckhan, *Chem. Ber.* **113** (1980) 577.
- [10] Obwohl die freien Amine **2a**, **3a**, **6a** sich elektroanalytisch untersuchen lassen, wie wir am Beispiel von **2a** zeigen konnten, wurden wegen ihrer höheren chemischen Stabilität die Tosyl-Derivate **2b**, **3b**, **6b** ausgewählt. Die sterischen Einflüsse auf die Potentiale sollten für beide Verbindungstypen ähnlich sein.
- [11] Potentiostat-Wenkinger-Potentiostat POS 73 (Bank Elektronik), kombiniert mit einem Hewlett-Packard-xy-Schreiber Modell 7045A. Als Elektrolyse-Gefäß diente die Zelle EA-876-5 der Fa. Metrohm, ausgerüstet mit Platin-Arbeits- (0.18 cm^2) und -Gegenelektroden sowie einer Ag/AgNO₃-Referenzelektrode.
- [12] Ein Schritt in diese Richtung ist auch die Substitution von β -Cyclodextrin in 6-Position durch eine redoxkatalytisch wirksame Gruppe: C. Z. Smith, J. H. P. Utley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 792. Beispiele zu redoxkatalytisch wirksamen Makromonocyclen allgemein: A. G. Tamma, P. Jouin, J. G. De Vries, C. B. Troostwijk, G. H. Werumeus Buning, J. K. Waninge, J. Vischer, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 3981; W. Geuder, S. Hüning, A. Suchy, *Angew. Chem.* **95** (1983) 501; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 489.

Methylmalonyl-carba(dethia)-Coenzym-A als Substrat der Coenzym-B₁₂-abhängigen Methylmalonyl-CoA-Mutase: Enzymatische Umlagerung einer β - zu einer γ -Ketosäure**

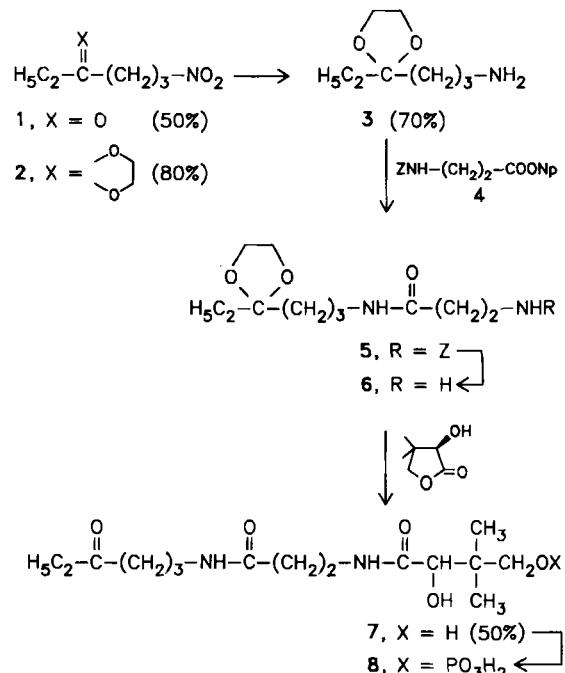
Von Martina Michenfelder und János Rétey*
Professor Hans Musso zum 60. Geburtstag gewidmet

Das einzige wohlcharakterisierte Coenzym-B₁₂(AdoCbl)-abhängige Enzym, das auch in tierischen und menschlichen Geweben vorkommt, ist Methylmalonyl-CoA-Mutase^[1]. Sie katalysiert die reversible Umlagerung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA [Gl. (a)], einen wichtigen Schritt im Propionsäuremetabolismus. Trotz der Aufdeckung interessanter Details^[1] ist der Mechanismus dieser



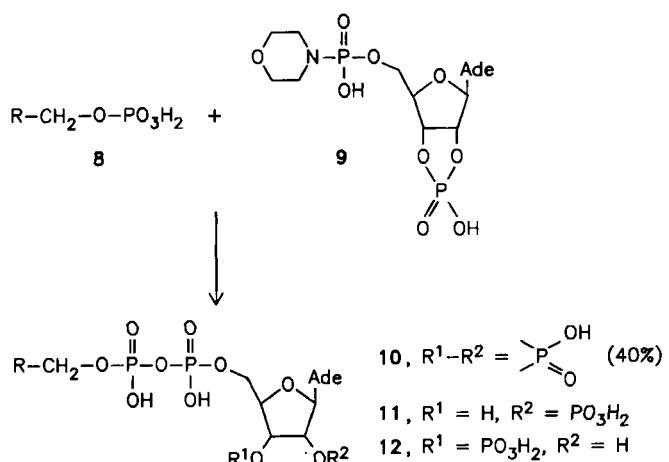
ungewöhnlichen Enzymreaktion noch ungeklärt. Einen Beitrag zum Verständnis der Wirkungsweise von Enzymen kann oft deren Verhalten gegenüber Substratanaloga leisten. Durch Kombination von chemischen und enzymatischen Methoden synthetisierten wir deshalb Methylmalonyl-carba(dethia)-CoA **13**, ein Analogon, in welchem Schwefel durch Methylen ersetzt ist (Schema 1 und 2)^[2].

Addition von Nitromethan an Ethylvinylketon in Gegenwart von Natriummethanolat gab 6-Nitro-3-hexanon **1**. Im Acetal **2** wurde die Nitrogruppe mit Raney-Nickel zu **3** reduziert, das in Anlehnung an die Arbeit von Stewart und Wieland^[2a] mit geschütztem β -Alanin **4** zum Peptid **5** kondensiert wurde. Das durch hydrogenolytische Entfernung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe erhaltene Amin **6** ließ sich mit (-)-(R)-Pantolacton in der Schmelze zu Propionyl-carba(dethia)-pantethein **7** kondensieren^[3]. Die Phosphorylierung von **7** gelang mit (Cyanethyl)phosphat



Schema 1. Z = Benzyloxycarbonyl, Np = p-Nitrophenyl.

in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid, wobei die Cyanethylgruppe anschließend durch alkalische Hydrolyse entfernt wurde. Das erhaltene Bariumsalz von Propionyl-carba(dethia)-phosphopantethein **8** wurde durch ¹H- und ³¹P-NMR-Spektren charakterisiert^[4].



Schema 2. R siehe 8 in Schema 1. Ade = Adenin-Rest.

Die letzten Schritte zur Herstellung des gewünschten Coenzym-A-Analogons **13** sind in Schema 2 skizziert. **8** wurde mit dem bekannten^[2,5] Adenosin-Derivat **9** zum Carba(dethia)-CoA-Derivat **10** kondensiert, in welchem man nur noch den 2',3'-Phosphatester-Ring öffnen mußte, um ein nahezu 1:1-Gemisch der 2'- und 3'-Phosphate **11** und **12** zu erhalten. Das 3'-Phosphat ist die Zielverbindung, nämlich Propionyl-carba(dethia)-Coenzym-A **12**, während das ¹H-NMR-spektroskopisch unterscheidbare 2'-Phosphat dem unerwünschten Propionyl-carba(dethia)-Isocoenzym-A **11** entspricht. **11** und **12** wurden durch Chromatographie an DE-32-Cellulose mit einem LiCl-Gradienten fast vollständig getrennt und anschließend charakterisiert^[6].

[*] Prof. Dr. J. Rétey, Dipl.-Chem. M. Michenfelder
Lehrstuhl für Biochemie im Institut für Organische Chemie
der Universität
Richard-Willstätter-Allee, D-7500 Karlsruhe 1

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