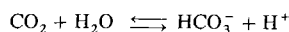


- [5] a) J. Chatt, C. M. Elson, A. J. L. Pombeiro, R. L. Richards, G. H. D. Royston, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1978**, 165; b) A. J. L. Pombeiro, J. Chatt, R. L. Richards, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 190, 297.
 [6] J. A. S. Howell, J.-Y. Saillard, A. LeBeuze, G. Jaouen, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 2533.
 [7] a) J. P. Collman, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 342; b) J. P. Collman, L. S. Hege, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, USA, **1987**, S. 755.
 [8] L. Malatesta, G. A. Padoa, A. Sonz, *Gazz. Chim. Ital.* **1955**, 85, 1111.
 [9] Die Absorptionsbande bei 1670 cm^{-1} hat keine Lorentz-Form. Sie wird versuchsweise den C≡N-Streckschwingungen eines Isocyanidmetallats zugeschrieben, das in Form eines multiplen Ionenpaares vorliegt. Die Absorption bei 1580 cm^{-1} wird Ringschwingungen des 2,6-Me₂C₆H₃NC-Liganden zugeschrieben.
 [10] Weiterführende Literaturhinweise in: V. S. Leong, N. J. Cooper, *Organometallics* **1987**, 6, 2000.
 [11] a) C. T. Lam, P. W. R. Corfield, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 617; b) C. M. Giandomenico, C. T. Lam, S. J. Lippard, *ibid.* **1982**, 104, 1263; c) S. Warner, S. J. Lippard, *Organometallics* **1986**, 5, 1716.
 [12] P. A. Leach, J. A. Corella II, S. J. Geib, N. J. Cooper, unveröffentlicht.

Pyrazolylboratozink-Komplexe mit Bezug zur biologischen Funktion der Carboanhydrase **

Von Adrian Looney, Gerard Parkin*, Ralf Alsasser, Michael Ruf und Heinrich Vahrenkamp*

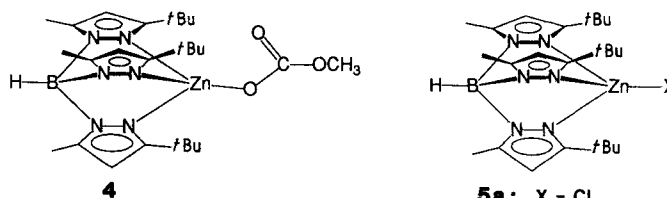
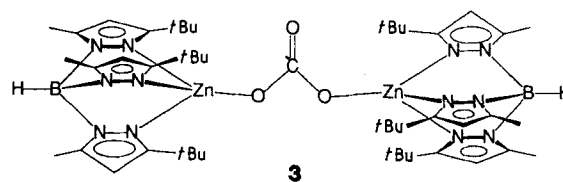
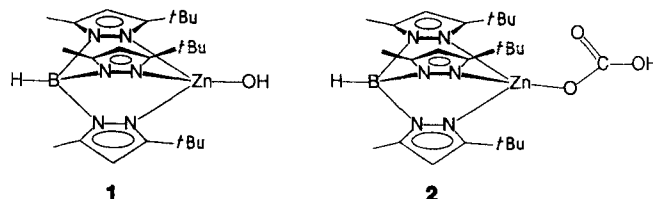
Das Zinkenzym Carboanhydrase in den roten Blutkörperchen ist das biologische Gegenstück des Hämoglobins, da es durch katalytische Beschleunigung der Gleichgewichtseinstellung zwischen Kohlendioxid und Hydrogencarbonat [Gl. (a)] dafür sorgt, daß CO₂ als Produkt der körpereigenen Verbrennung ausreichend schnell entfernt wird^[1].



Umfangreiche Studien haben die Molekülstruktur und Funktion des Enzyms, seine Modifikation und Inhibition aufgeklärt^[2]. Obwohl durch Proteinstrukturanalyse Details des aktiven Zentrums bestimmt worden sind, beispielsweise daß an ein Zink-Ion tetraedrisch drei Histidin-Imidazol-Einheiten und ein Wassermolekül [His₃Zn(OH₂)]²⁺ koordiniert sind, ließen sich mit kristallographischen Methoden weder der Enzym-Substrat-(CO₂)-Komplex noch andere Intermediate des katalytischen Zyklus identifizieren. Daher beruhen Vorschläge zum Verlauf des Katalysezyklus, für den Zwischenstufen mit zinkgebundenen H₂O-, OH⁻- und HCO₃⁻-Einheiten vorgeschlagen wurden, bis jetzt nur auf kinetischen, spektroskopischen und theoretischen Studien^[3].

Modellstudien mit einfachen Zinkverbindungen waren bisher dadurch erschwert, daß niederkoordinierte Aqua- oder Hydroxozink-Komplexe kaum zu erhalten waren^[4], wobei Kimuras jüngste Arbeiten eine erwähnenswerte Ausnahme sind^[5]. Wir konnten jedoch kürzlich den ersten ein-

kernigen tetraedrischen Hydroxozink-Komplex **1** herstellen und strukturanalytisch charakterisieren, indem wir dazu den hoch substituierten Pyrazolylborato-Liganden HBL₃⁻ (L = 3-*tert*-Butyl-5-methylpyrazolyl) benutzten^[6]. Komplex **1** ist ein strukturelles Modell der [His₃Zn-OH]⁺-Spezies, die als katalytisch aktive Einheit in der Carboanhydrase angenommen wird. Das Hydroxid **1** sollte daher für Modellstudien zur Funktion des Enzyms geeignet sein. Wir beschreiben im folgenden, inwieweit sich diese Annahme bestätigte.



5a: X = Cl

5b: X = N₃

5c: X = CN

Lösungen von **1** in Benzol reagieren sofort mit CO₂, wobei sich ein Gleichgewichtsgemisch aus **1** und einer Verbindung bildet, die wir für den Hydrogencarbonato-Komplex **2** halten, basierend auf ihren ν(CO)-Absorptionsbanden bei 1675 und 1302 cm^{-1} im IR-Spektrum. Die CO₂-Aufnahme ist umkehrbar, so daß sich der Hydroxo-Komplex **1** beim Entfernen der CO₂-Atmosphäre rasch zurückbildet. Wegen dieser schnellen Rückumwandlung wurden Versuche zur Isolierung des postulierten Hydrogencarbonato-Komplexes **2** in kristalliner Form unter einer CO₂-Atmosphäre durchgeführt. Als Produkt geringster Löslichkeit kristallisierte unter diesen Bedingungen aber der zweikernige Carbonato-Komplex **3** aus. **3** ist durch die ν(CO)-Absorptionsbanden bei 1587 und 1311 cm^{-1} im IR-Spektrum, die sich deutlich von denjenigen von **2** unterscheiden, und das Signal der Carbonatbrücke bei $\delta = 164.0$ im ¹³C-NMR-Spektrum in C₆D₆ charakterisiert. Die Identität von **3** wurde durch Kristallstrukturanalyse sichergestellt^[7]. Herstellung und Struktur von **3** sind in zweifacher Hinsicht neuartig: Es ist der erste eindeutig charakterisierte Carbonatozink-Komplex und unseres Wissens auch der erste Komplex, in dem ein Carbonat-Ion als doppelt einzähniger Brückenligand fungiert^[8,9]. Für andere Metalle ist es dagegen nicht ungewöhnlich, daß ihre Hydroxo-Komplexe mit CO₂ zu Carbonato-Komplexen reagieren^[8].

[*] Prof. G. Parkin, A. Looney
Department of Chemistry
Columbia University, New York
New York 10027 (USA)

Prof. Dr. H. Vahrenkamp, Dipl.-Chem. R. Alsasser, M. Ruf
Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität
Albertstraße 21, W-7800 Freiburg

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. G. P. ist Empfänger eines A. P. Sloan Research Fellowship (1991–1993) und eines Camille and Henry Dreyfus Teacher-Scholar Award (1991–1996). Wir danken S. Trofimenko, Du Pont, daß er uns die Synthese des Tris(pyrazolyl)borato-Liganden zugänglich gemacht hat.

Da der postulierte Hydrogencarbonato-Komplex **2** aufgrund seiner Labilität nicht isoliert werden konnte, sollte auf anderem Weg ein stabiles Derivat synthetisiert werden. Dies gelang durch Umsetzung des Hydroxo-Komplexes **1** mit Pyrokohlensäuredimethylester, wobei dieser als Lösungsmittel verwendet wurde. Reaktionsprodukt war der Methylcarbonato-Komplex **4**.

Verbindung **4** wurde ebenfalls durch Kristallstrukturanalyse abgesichert^[7]. Zwar sind fünffach und sechsfach koordinierte Alkylcarbonatozink-Komplexe beschrieben^[10], aber **4** ist das erste Beispiel mit tetraedrisch koordiniertem Zink. Als Methylester des Hydrogencarbonato-Komplexes ist **4** ein unmittelbares strukturelles Modell von **2**. Die strukturellen Details der $[\text{Zn-OCO}_2]$ -Baueinheit in **4** decken sich sehr weitgehend sowohl mit denen im zweikernigen Carbonato-Komplex **3** als auch mit denen im verwandten Acetatozink-Komplex $[\{\eta^3\text{-HBL}_3\}\text{Zn}(\eta^1\text{-OCOCH}_3)]$ ($L = 3\text{-tert-Butylpyrazolyl}$)^[11]. Weiterhin bestätigen die IR-Daten von **2** (1675 und 1302 cm^{-1}) und **4** (1689 und $1297/1280\text{ cm}^{-1}$), daß die Koordinationsformen des Liganden in beiden Komplexen ähnlich sind.

Der Hydrogencarbonato-Komplex **2**, der Carbonato-Komplex **3** und der Methylcarbonato-Komplex **4** werden durch Wasser in organischen Lösungsmitteln sehr schnell zum Hydroxo-Komplex **1** hydrolysiert. Diese Reaktion ist ein wichtiger Aspekt der funktionellen Verwandtschaft zum Enzym, da die leichte Freisetzung des Hydrogencarbonats und die Rückbildung der Hydroxo-Zink-Spezies kritische Reaktionsschritte des vorgeschlagenen katalytischen Cyclus der Carboanhydrase sind.

Durch die Zinkkomplexe **2**, **3** und **4** ließen sich Struktur und Funktion der Carboanhydrase modellieren und auch die Inhibition der Enzymaktivität, die bei Gegenwart kleiner Anionen beobachtet wird, mit dem Pyrazolylborat-Zink-System imitieren. So reagieren Lösungen des Hydroxo-Komplexes **1** in Methanol rasch mit Chlorid-, Azid- und Cyanid-Salzen, wobei der Hydroxo-Ligand unter Bildung der Neutralkomplexe **5a–c** ersetzt wird, die durch Spektren und Analysen charakterisiert wurden. Der am besten untersuchte Inhibitor der Carboanhydrase, das Acetazolamid^[12], reagierte allerdings nicht mit **1**.

Die hier beschriebenen Ergebnisse zeigen die enge strukturelle und chemische Ähnlichkeit zwischen dem Pyrazolylborat-Zink-System und dem Carboanhydrase-Enzymsystem auf. Insbesondere konnte gezeigt werden, daß der zinkgebundene Hydroxo-Ligand in **1** sowohl ein effektives Nucleophil als auch eine gute Abgangsgruppe ist und daß der Hydrogencarbonato-Ligand in **2** labil ist, was eine Voraussetzung für eine katalytische Reaktionsführung ist. Die leichten Umwandlungen zwischen den beschriebenen Komplexen liefern damit das erste funktionelle Modell der Aktivität der Carboanhydrase.

Eingegangen am 19. August 1991 [Z 4878]

CAS-Registry-Nummern:

1, 136379-29-8; **2**, 137596-09-9; **3**, 137596-10-2; **3** · 2(C_6H_6), 137596-15-7; **4**, 137596-11-3; **5a**, 137596-12-4; **5b**, 137596-13-5; **5c**, 137596-14-6; CO_2 , 124-38-9; Pyrokohlensäuredimethylester, 4525-33-1; Carboanhydrase, 9001-03-0.

- [1] B. L. Vallee in *Zinc Enzymes* (Hrsg.: T. G. Spiro), Wiley, New York, **1983**, S. 1; Y. Pocker, S. Sarkanen, *Adv. Enzymol.* **1978**, *47*, 149–274.
- [2] Übersichtsartikel: a) *Zinc Enzymes* (Hrsg.: I. Bertini, C. Luchinat, W. Maret, M. Zeppezauer), Birkhäuser, Boston, **1986**; b) S. Lindskog in [2a], S. 307; c) E. A. Eriksson, T. A. Jones, A. Liljas in [2a], S. 317; d) A. Galdes, B. L. Vallee in *Zinc and its Role in Biology and Nutrition* (Hrsg.: H. Sigel), Dekker, New York, **1983**, S. 1.
- [3] Übersichtsartikel: J.-Y. Liang, W. Lipscomb, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1990**, *87*, 3675–3679; B. L. Vallee, D. S. Auld, *ibid.* **1990**, *87*, 220–224. Theoretische Studien: O. Jacob, R. Cardenas, O. Tapia, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8692–8705; M. Sola, A. Lledos, M. Duran, J. Bertran, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2523–2527.

- [4] Vergleiche R. S. Brown, J. Huguet, N. J. Curtis in [2d], S. 55; R. H. Prince in *Comprehensive Coordination Chemistry Vol. 5*, (Hrsg.: G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty), Pergamon, Oxford, **1987**, S. 925.
- [5] E. Kimura, T. Shiota, T. Koike, M. Shiro, M. Kodama, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5805–5811.
- [6] R. Alsasser, S. Trofimenko, A. Looney, G. Parkin, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4098–4100.
- [7] Kristalldaten: $3 \cdot 2(\text{C}_6\text{H}_6)$: monoklin, $C2/m$, $a = 20.475(5)$, $b = 12.831(2)$, $c = 17.360(4)$ Å, $\beta = 132.78(1)^\circ$, $Z = 2$, 1579 Reflexe, $R = 0.042$. **4**: monoklin, $P2_1/n$, $a = 10.698(2)$, $b = 18.244(4)$, $c = 15.657(3)$ Å, $\beta = 90.08(3)^\circ$, $Z = 4$, 3163 Reflexe, $R = 0.045$. Details der Strukturanalysen werden mit der endgültigen Publikation gegeben.
- [8] D. A. Palmer, R. van Eldik, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 651–731.
- [9] Vergleiche N. Kitajima, K. Fujisawa, T. Koda, S. Hikichi, Y. Moro-oka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1357–1358; I. Murase, G. Vuckovic, M. Kodera, H. Harada, N. Matsumoto, S. Kida, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 728–733, zit. Lit.
- [10] M. Kato, T. Ito, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 509–514.
- [11] R. Han, I. B. Gorell, A. G. Looney, G. Parkin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 717–719.
- [12] A. E. Eriksson, P. M. Kylsten, T. A. Jones, A. Liljas, *Proteins* **1988**, *4*, 283–293; J. E. Coleman, *Annu. Rev. Pharmacol.* **1975**, *15*, 221–242; J. L. Evelhoch, D. F. Bocian, J. L. Sudmeier, *Biochemistry* **1981**, *20*, 4951–4954.

Ein synthetischer Rezeptor für cyclo-Adenosinmonophosphat**

Von Ghislain Deslongchamps, Amalia Galán, Javier de Mendoza* und Julius Rebek, Jr.*

Molekulare Erkennung spielt bei biologischen Vorgängen eine zentrale Rolle, und die Synthese von Rezeptoren für biologisch wichtige Moleküle ist ein sich schnell entwickelnder Zweig der Bioorganischen Chemie. Einer Reihe von synthetischen Rezeptoren für heterocyclische Basen^[1–4], Kohlenhydrate^[5, 6] und Phosphate^[7, 8] hat konkave Oberflächen mit mehreren Bindungsstellen. Nischenartige Rezeptoren sind für die molekulare Erkennung besonders vorteilhaft, da zwischen der konkaven Oberfläche des Rezeptors und der konvexen Oberfläche eines Substrats optimale Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden können. Wir berichten hier über die Bindung cyclischer Adenosinmonophosphate (cAMPs) durch Nischenmoleküle.

Zur Komplexierung von Purinen wurde das Nischenmolekül **1** mit zwei hydrophoben Imidfunktionen synthetisiert, das nach dem Prinzip einer Tripelhelix-Anordnung simultan Watson-Crick- und Hoogsteen-Basenpaarungen ermöglichen sollte. Der 3,6-disubstituierte Carbazol-Spacer in **1** bringt die beiden Imidfunktionen in eine ideale Entfernung und Orientierung, und die Carbazoleinheit ermöglicht Aren-Stapelwechselwirkungen mit einem komplexierten Gastmolekül. Über das Carbazol-Stickstoffatom ist eine Phosphatbindungsstelle mit dem Nischenmolekül verknüpft. Die mit dem lipophilen Naphthoylrest substituierte bicyclische Guanidiniumgruppe, ein Derivat von L-Asparagin^[7, 9, 10], wurde über einen kurzen Spacer an die Carbazoleinheit gebunden. Der Rezeptor **1** wurde ohne Probleme aus dem Tripropylimidsäurechlorid **4**^[11] und dem Diamin **5** dargestellt; die abschließende Kupplungsreaktion zwischen **6** und

[*] Prof. J. de Mendoza, Dr. A. Galán
Departamento de Química, Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco, E-28049 Madrid (Spanien)
Prof. J. Rebek, Jr., Dr. G. Deslongchamps
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den U.S. National Institutes of Health gefördert. G. D. dankt dem kanadischen Natural Sciences and Engineering Research Council für ein Postdoc-Stipendium. Wir danken Dr. Marta Bruix (C. S. I. C., Madrid) für die Durchführung der ROESY-Experimente.