

- [3] W. R. Pretzer, R. W. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1441–1447.
[4] K. Baše, S. Heřmánek, V. Gregor, *Chem. Ind. (London)* **1979**, 743–744.
[5] K. Baše, X. L. R. Fontaine, N. N. Greenwood, J. H. Jones, J. D. Kennedy, B. Štibr, M. G. H. Wallbridge, *Polyhedron* **1989**, *8*, 2089–2090.
[6] J. Holub, J. D. Kennedy, B. Štibr, M. Thornton-Pett, T. Jelinek, *Inorg. Chem.* **1994**, im Druck.
[7] W. R. Pretzer, R. W. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 931–932.
[8] W. L. Smith, B. J. Meneghelli, N. McClure, R. W. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 624–626.
[9] W. L. Smith, B. J. Meneghelli, D. A. Thompson, P. Klymko, N. McClure, M. Bower, R. W. Rudolph, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 3008–3012.
[10] S. Heřmánek, D. Hnyk, Z. Havlas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1859–1861.
[11] R. W. Rudolph, W. R. Pretzer, *Inorg. Synth.* **1983**, *22*, 226–231.
[12] W. R. Hertler, F. Klanberg, E. L. Muetterties, *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 1696–1706.
[13] B. J. Meneghelli, M. Bower, N. Canter, R. W. Rudolph, *Organometallics* **1983**, *2*, 569–570.
[14] M. Bown, X. L. R. Fontaine, J. D. Kennedy, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 1467–1473.
[15] A. R. Siedle, G. M. Bodner, A. R. Garber, L. J. Todd, *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 1756–1760.
[16] L. J. Guggenberger, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *81*, 271–280.
[17] K. Nestor, X. L. R. Fontaine, N. N. Greenwood, J. D. Kennedy, M. Thornton-Pett, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 2657–2667.
[18] D. A. Thompson, W. R. Pretzer, R. W. Rudolph, *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 2948–2950.
[19] J. Plešek, S. Heřmánek, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 127–128.
[20] S. O. Kang, L. G. Sneddon, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3281–3289.
[21] J. Plešek, S. Heřmánek, Z. Janoušek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977**, *42*, 785–792.
[22] G. D. Friesen, A. Barriola, P. Daluga, P. Ragatz, J. C. Huffman, L. J. Todd, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 458–462.
[23] R. N. Grimes, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1350–1352; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1289–1290; I. T. Chizhevsky, S. E. Johnson, C. B. Knobler, F. A. Gomez, M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6981–6982; W. Clegg, W. R. Gill, J. A. H. MacBrade, K. Wade, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1402–1404; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1328–1329; W. Siebert, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 947–954; R. N. Grimes, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 251–268; X. Meng, M. Sabat, R. N. Grimes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6143–6151.
[24] anti-B₁₈H₂₂ ist unter der Bezeichnung n-B₁₈H₂₂ bekannt, der korrekte Name lautet nido-Decaborano-(6',7':5,6)-nido-decaboran [25]. Das syn-Isomer, nido-Decaborano-(5',6':5,6)-nido-decaboran, ist unter der Bezeichnung iso-B₁₈H₂₂ bekannt; die zuletzt genannte Verbindung ist ein Enantiomer; das andere Enantiomer ist nido-Decaborano-(6',7':6,7)-nido-decaboran.
[25] X. L. R. Fontaine, N. N. Greenwood, J. D. Kennedy, P. MacKinnon, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 1785–1793.
[26] Siehe beispielsweise J. D. Kennedy in *M multinuclear NMR* (Hrsg.: J. Mason), Plenum, London und New York, **1987**, S. 221–258, zit. Lit.
[27] Siehe beispielsweise M. A. Beckett, J. D. Kennedy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 575–576.
[28] Anmerkung bei der Korrektur (8. Juli 1994): Siehe T. Jelinek, J. D. Kennedy, B. Štibr, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 677–678 (NB₁₇H₂₀) und 1415–1416 (S₂B₁₄H₁₈).

Templateffekte bei neuartigen selbstreplizierenden Molekülen **

M. Morgan Conn, Edward A. Wintner und Julius Rebek, Jr.*

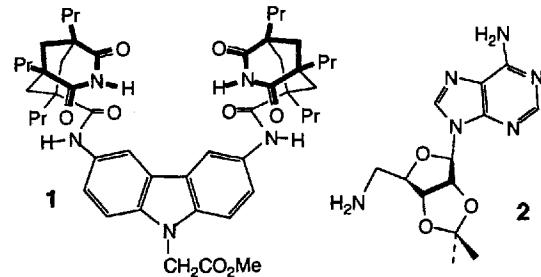
Templateffekte – die Beschleunigung von Reaktionen durch komplementäre Oberflächen – spielen in vielen chemischen und biologischen Prozessen eine wichtige Rolle^[1]. Eine spezielle Form der Templatbildung tritt dann auf, wenn zwei komple-

[*] Prof. Dr. J. Rebek, Jr., M. M. Conn, E. A. Wintner
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
Telefax: Int. + 617/253-7929

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (NSF) (Grant No. 9119995-CHE) gefördert. M. M. C. dankt dem NSERC (National Science and Engineering Research Council) und E. A. W. der NSF für Doktorandenstipendien.

mentäre Moleküle kovalent verknüpft sind^[2]. Wenn das Produkt seine eigene Bildung beschleunigt, ist, wie im Falle kurzkettiger Nucleinsäuren^[3] und anderer selbstkomplementärer Strukturen^[4, 5], Replikation möglich. Wir beschreiben hier ein neues replizierendes System, das durch seine Geometrie den Einfluß von unvermeidlichen Hintergrundreaktionen, die mit einem solchen System gekoppelt sind, minimiert. Wir zeigen, daß Templateffekte die beobachtete Autokatalyse bewirken, und schließen daraus, daß sie auch die Replikation fördern.

Das Carbazolderivat **1** ist ein nahezu ideales komplementäres System zur Purineinheit von Adeninderivaten^[6, 7]: Die Imid-



funktionen können die Purineinheit durch simultane Watson-Crick- und Hoogsteen-Basenpaarung chelatisieren, und die Carbazoleinheit kann mit ihrer ausgedehnten Oberfläche mit der Purineinheit Stapelwechselwirkungen eingehen. Hieraus resultiert eine hohe Bindungsaffinität in CDCl₃ ($K_a \approx 10^5$ M), MeOH ($K_a = 130$) und sogar in H₂O ($K_a = 150$)^[8]. Die feste Bindung bewirkt auch die eindeutige Positionierung der zwei komplementären Komponenten^[17]. Die hier beschriebenen Replikatoren nutzen diese Eigenschaften und enthalten einen Biphenylspacer zwischen dem Carbazolstickstoffatom und einem elektrophilen Teil (**7**). Die komplementäre Struktur für das Replikationsexperiment ist 5'-Amino-5'-desoxy-2',3'-O-isopropylidenadenosin **2**.

Abbildung 1 zeigt die Anordnung, wie sie anhand der Ergebnisse von Modelling-Studien für einen bimolekularen Komplex

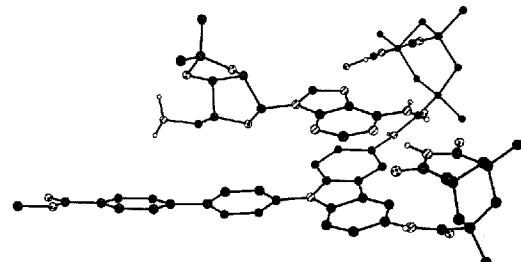
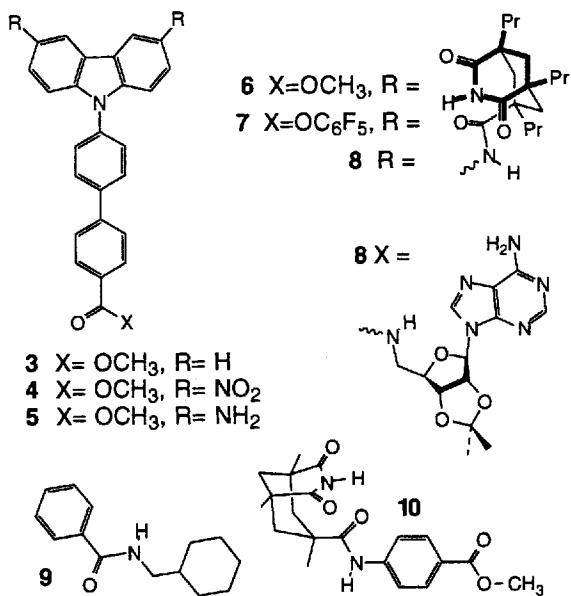


Abb. 1. Durch Molecular Modelling [9] vorhergesagte Struktur eines Komplexes aus **2** und **6**.

zwischen **2** und dem Biphenylcarbazol als Methylester **6** vorausgesagt wird^[9]. Die Amino- und die Esterfunktion sind deutlich voneinander getrennt; ihr Abstand beträgt mindestens 5.8 Å. Dieser Abstand ist erzwungen; die Diimid-gebundene Adenineinheit hat innerhalb des Komplexes nur begrenzte Bewegungsfreiheit. Da sich die beiden reaktiven Zentren innerhalb des Komplexes nicht annähern können, müssen sich kovalente Bindungen zwischen Amin und Ester intermolekular bilden.

Das Biphenylcarbazolderivat **6** wurde wie folgt synthetisiert: Ullmann-Kupplung^[10] von 4-Methyloxycarbonyl-4'-iodbiphe-

nyl und Carbazol führt zu **3**; anschließende Nitrierung (HNO_3/HOAc) ergibt **4**, das zum Diamin **5** reduziert wird ($\text{H}_2/\text{Pd-C}, \text{THF}$)^[11]. Kondensation von **5** mit dem Tripropyllderivat des Imidsäurechlorids der Kampschen Tricarbonsäure liefert schließlich den Methylester **6**^[12]. Die Demethylierung von **6** erreichte man durch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Desalkylierung mit Thiolat^[13]; Kondensation des entsprechenden Säurechlorids (hergestellt durch Reaktion mit Oxalylchlorid) mit dem Adenosin **2** liefert das selbstkomplementäre Amid **8**. Aus der demethylierten Verbindung **6** wurde durch Kupplung mit Pentafluorphenol (1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)carbodiimid (EDC), 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP), THF) auch **7** hergestellt.



Verbindung **6** hat, wie erwartet, eine sehr hohe Affinität für Adenin. Die langsamen Austauschprozesse des Moleküls während der Titration in CDCl_3 führen zu stark verbreiterten Signalen im NMR-Spektrum, so daß der Betrag der Bindungs- konstanten von 10^5 M^{-1} nur ein Schätzwert ist. Im stärker konkurrierenden $[\text{D}_8]\text{THF}$ beträgt die durch NMR-Titration bestimmte Assoziationskonstante zwischen **6** und 2',3'-Iso- propylidenadenosin 570 M^{-1} bei 298 K. Dieser Wert basiert auf der Tieffeldverschiebung des Imidprotons während der Titration von $\delta = 9.65$ auf $\delta = 12.87$.

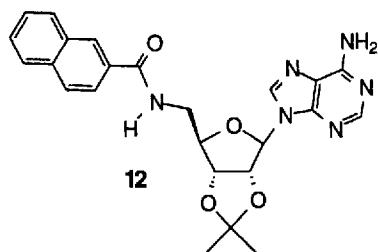
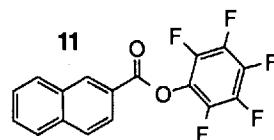
Für die kinetischen Studien der Kupplungsreaktionen^[14] wurde der Pentafluorophenyl-Aktivester 7 und das Amin 2 verwendet; die Versuche wurden in CDCl₃-THF-Gemischen durchgeführt. Das Auftreten des Amidprodukts 8 wurde durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) verfolgt, wobei mehrere Kontrollsubstanzen zugesetzt wurden. So hat z.B. das Benzoesäurederivat 9 eine sekundäre Amidfunktion in einer sterischen Umgebung, die der von 8 ähnelt, der Struktur von 9 fehlen jedoch die Erkennungselemente. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt und zeigen folgendes:

1) Die Autokatalyse findet mit dem komplementären System statt. Durch Zugabe des Produkts **8** erhöht sich die Geschwindigkeit der Kupplungsreaktion des Esters **7** mit **2**. Experimente bei Konzentrationen von **7** und **2** von je 6.2 mM zeigen, daß die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion bei Zugabe von 0.5 Äquiv. **8** um 54% ansteigt (Tabelle 1). Dieser Zuwachs ähnelt dem, den wir auch mit unseren ursprünglich eingesetzten Replikatoren^[5] beobachtet haben.

Tabelle 1. Durchschnittliche Anfangsgeschwindigkeiten v der Reaktionen von **2** mit **7** und **11** [14].

Reaktant	Zusätze	<i>v</i>	Rcak-	Zusätze	<i>v</i>
	(0.5 Äquiv.)	[$\mu\text{M min}^{-1}$], $\pm 5\%$	tanten	(0.5 Äquiv.)	[$\mu\text{M min}^{-1}$], $\pm 5\%$
2 + 7		1.70	2 + 7	6	1.47
2 + 7	8	2.62	2 + 11	—	3.80
2 + 7	10	1.73	2 + 11	12	4.08
2 + 7	9	1.51			

2) Das Benzoësäureamid katalysiert die Reaktion nicht. Die Geschwindigkeit der Kupplung von 7 mit 2 steigt bei Zugabe des sekundären Amids 9 nicht. Weiterhin wird die Kupplung von 2 mit 11 unter identischen Bedingungen durch Addition des Amids 12 nicht signifikant beschleunigt; die Bildung von sekundären Amiden ist unter diesen Bedingungen nicht merklich autokatalytisch. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den bei anderen selbstreplizierenden Systemen erhaltenen, bei denen Adeninerkennung beteiligt ist^[5].



3) Die Adenosineinheit ist kein effektiver Katalysator für die Bildung sekundärer Amine. Das wird dadurch gezeigt, daß das Produkt 12 nicht in der Lage ist, die Kupplung von 2 mit 11 zu katalysieren.

4) Die Imidfunktion allein ist nicht der Ursprung der Autokatalyse. Dies wurde durch das Kontrollexperiment mit dem Methylester **6** bestätigt. Dieser katalysiert die Reaktion von **7** mit **2** nicht, sondern hat eher eine hemmende Wirkung, und zwar dadurch, daß **2** in einem unproduktiven Komplex festgehalten wird. Auch zusätzliche Experimente mit **10**, das mit Adenosinen nur schlecht konkurriert, stützen den Schluß, daß die Imidgruppe keine katalytisch wirksame Einheit ist.

5) Das Ergebnis ist *Selbstreplikation*. Getrennt sind die einzelnen Merkmale und Funktionalitäten von **8** nicht in der Lage, die beobachtete Autokatalyse zu bewirken. Statt dessen ist der Effekt des gesamten Moleküls größer als die Summe der Effekte seiner Einzelteile. Die naheliegendste Erklärung für die autokatalytische Natur von **8** ist die, daß das Molekül als Templat für seine eigene Replikation dient: Während die Reaktion von **2** mit **7** bzw. zweier Komplexe **2** · **7** langsam ist, vermag Templat **8** die Reaktanten **2** und **7** in einem produktiven termolekularen Komplex zusammenzubringen. Innerhalb dieses Komplexes sind die funktionellen Gruppen so angeordnet, daß sich leicht eine tetraedrische Zwischenstufe bilden kann (siehe Modelling-Studie^[19], Abb. 2).

Was sind die Auswirkungen der Komplexierung für Replikatoren? Vergleicht man die Bildungsgeschwindigkeit von **8** mit der von **12**, so zeigt sich, daß unter sonst gleichen Bedingungen die Erkennung die Geschwindigkeit der Kupplung um den Faktor 2 verlangsamt; in Gegenwart von **2** sind Pentafluorphenylester, die **2** nicht komplexieren können, z.B. **11**, gegenüber Aminen doppelt so reaktiv wie der Ester **7**. Aus demselben Grund sind nicht-komplexierte Ester jedoch auch anfälliger für Nebenreaktionen. Strukturen, die sich gegenseitig erkennen und Kom-

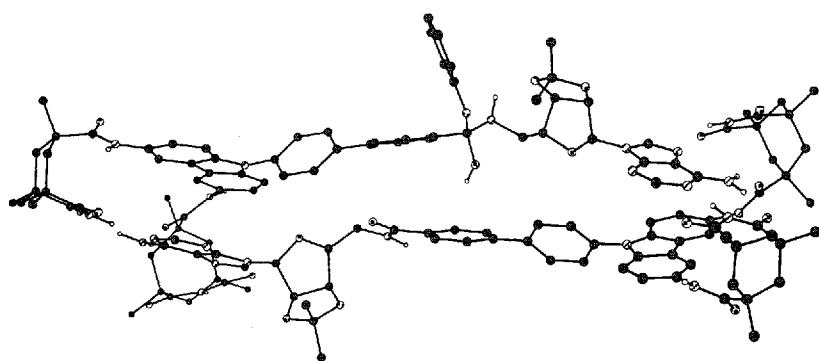


Abb. 2. Durch Molecular Modelling vorhergesagte Struktur [9] der tetraedrischen Zwischenstufe im termolekularen Komplex aus 2, 7 und 8.

plexe bilden, werden stabilisiert; ihre Oberflächen sind bei Kontakt gegen äußere Einflüsse, meist unerwünschte Reagentien, abgeschirmt, und die so geschützten Strukturen reagieren hauptsächlich mit den Molekülen, die spezifisch mit ihnen komplexiert sind^[15]. Folglich bietet molekulare Erkennung Vorteile für die Evolution auf molekularer Ebene: Überleben wird genauso gefördert wie Replikation.

Unser Ziel sind jetzt Moleküle, in denen die funktionellen Gruppen in Template eingebaut sind, die den Replikationsschritt *chemisch katalysieren*^[16]. Dies beinhaltet Funktionen, die den Protonentransfer innerhalb der tetraedrischen Zwischenstufe, die im Laufe der Kupplung gebildet und zerstört wird, beschleunigen können. Darüber hinaus sind diese hoch affinen Moleküle eine gute Ausgangsbasis für die Synthese von Strukturen, die zur Replikation in wässrigen Medien fähig sind.

Eingegangen am 4. März 1994 [Z 6727]

- [1] S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469–475; T. R. Kelly, G. J. Bridger, C. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8024–8034.
- [2] J. Rebek, Jr., *Chem. Ind.* **1992**, *171*, 174.
- [3] G. von Kiedrowski, B. Włotka, J. Helbing, M. Matzen, S. Jordan, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 456–459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 423–426; L. E. Orgel, *Nature* **1992**, *358*, 203–209.
- [4] A. Terfort, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 626–628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 654–656.
- [5] T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1249–1250; J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1991**, *113*, 8831–8839; V. Rotello, J. I. Hong, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1991**, *113*, 9422–9423.
- [6] A. Galán, J. de Mendoza, C. Toiron, M. Bruix, G. Deslongchamps, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9424–9425; G. Deslongchamps, A. Galán, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 58–60; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 61–63.
- [7] M. M. Conn, G. Deslongchamps, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3548–3557.
- [8] Y. Kato, M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [9] MacroModel 3.5X, F. Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440–467.
- [10] Übersicht über die Ullmann-Kupplung: J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456.
- [11] K. S. Jeong, A. V. Mucheldorf, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6144–6145.
- [12] Alle neuen Verbindungen wurden spektroskopisch (¹H-NMR, IR) und durch Hochauflösungs-Massenspektrometrie charakterisiert.
- [13] Übersicht über Ester-Desalkylierungen: J. McMurry, *Org. React.* **1976**, *24*, 187–224.
- [14] Kinetische Studien: Die gezeigten Anfangsgeschwindigkeiten wurden aus dem Anstieg der Kurve ermittelt, die sich für die ersten 5% Umsatz ergab. Alle Reaktionen wurden bei einer Anfangskonzentration der Reaktanten von 6.2 mM in 13proz. THF/CHCl₃ mit 1% Et₃N als Base durchgeführt. Die

Bildung der Produkte verfolgte man durch HPLC mit UV-Detektion bei 270 nm auf einem Waters-600E-Gerät mit Waters-717-Autosampler und Waters-490E-UV-Detektor. Die Temperatur innerhalb des Autosamplers wurde konstant bei $22 \pm 1^\circ\text{C}$ gehalten. Die analytische Trennung der Reaktionsprodukte gelang mit einer Beckman-Ultrasphere-SI-Kolonne (4.9 mm innerer Durchmesser \times 25 cm Länge) und einem Konzentrationsgradienten des Eluenten von 1% auf 5% MeOH/CHCl₃.

- [15] Es gibt bereits Beispiele dafür, daß ein Templat eine Reaktion verlangsamt, aber die Ausbeute des gewünschten Moleküls verbessert: C. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 277–285.
- [16] C. Andreu, R. Beerli, N. Branda, M. M. Conn, J. de Mendoza, A. Galán, I. Huc, Y. Kato, M. Tymoshenko, C. Valdez, E. A. Wintner, R. Wyler, J. Rebek, Jr., *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 2313–2318.

Reziproke Templateeffekte in einem Replikationszyklus**

Roland J. Pieters, Ivan Huc und Julius Rebek, Jr.*

Die Erhöhung der Geschwindigkeit chemischer Reaktionen durch komplementäre Oberflächen – Templateeffekt – ist bei biologischen und chemischen Prozessen weit verbreitet^[1]. Die Replikation der DNA ist das Paradebeispiel: Ein Strang fungiert als Templat für die Bildung des anderen. Selbstkomplementäre Strukturen^[2] und ihre Fähigkeit, als Template in selbst-replizierenden Systemen und als Untereinheiten für Assoziate von Molekülen zu fungieren, haben wir bereits beschrieben. Nun zeigen wir, daß reziprok, d. h. wechselseitig wirkende Template – in einem Replikationszyklus – noch effizienter als selbst-replizierende Systeme sein können.

Die molekulare Erkennung beruht bei unserem System auf der Chelatisierung des Purinkerns eines Adeninmoleküls durch zwei Imidgruppen eines Carbazolderivats. Die Imide sind sowohl für die Bildung von Watson-Crick- als auch für die von Hoogsteen-Basenpaaren geeignet, und der Carbazolbaustein wechselwirkt mit dem Purinrest im Sinne einer π -Stapelung. In organischen Lösungsmitteln wurden hohe Bindungsaffinitäten zwischen diesen beiden Komponenten festgestellt (Bindungskonstanten K_a von 10^4 – 10^5 M^{-1})^[3]. Wir haben nun die beiden Komponenten mit komplementären chemisch reaktiven Funktionen – einer nucleophilen Amin- und einer elektrophilen aktivierte Esterfunktion – ausgestattet, so daß eine kovalente Bindung gebildet werden kann. Dazu wurden die Amine **1** und **3** sowie die *p*-Nitrophenylester **2** und **4** synthetisiert (Schema 1). In einer langsamen Reaktion wurde dann in Gegenwart von Triethylamin das Amid **5** aus **1** und **2** gebildet^[4], wobei **1** und **2** jeweils in einer Konzentration von 0.05 mM in Chloroform eingesetzt wurden. Die Anfangsgeschwindigkeit v_0 der Reaktion betrug $1.5 \times 10^{-8} \text{ M min}^{-1}$ (Tabelle 1). Das Amid **6** wurde unter den gleichen Bedingungen analog aus **3** und **4** hergestellt ($v_0 = 4.3 \times 10^{-9} \text{ M min}^{-1}$).

[*] Prof. Dr. J. Rebek, Jr., R. J. Pieters, I. Huc
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
Telefax: Int. + 617/253-7929

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health und der National Science Foundation gefördert. I. H. dankt der Firma Rhône-Poulenc für ein Doktorandenstipendium.