

- [1] a) M. Regitz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 971–974; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 725–728; b) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2256–2282; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162–2187; c) A. J. Arduengo III, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913–921; d) D. Bourissou, O. Guerret, F. B. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–91; e) C. J. Carmalt, A. H. Cowley, *Adv. Inorg. Chem.* **2000**, *50*, 1–32.
- [2] F. E. Hahn, L. Wittenbecher, R. Boese, D. Bläser, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1931–1935.
- [3] F. E. Hahn, L. Wittenbecher, D. Le Van, R. Fröhlich, B. Wibbeling, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2393–2396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2307–2310.
- [4] S. B. Clendenning, P. B. Hitchcock, J. F. Nixon, L. Nyulászi, *Chem. Commun.* **2000**, 1305–1306.
- [5] M. Sanchez, R. Réau, C. J. Marsden, M. Regitz, G. Bertrand, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 274–279.
- [6] A. J. Arduengo III, J. C. Calabrese, A. H. Cowley, H. V. R. Dias, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, B. Riegel, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2151–2158.
- [7] L. Weber, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2425–2441.
- [8] A. J. Arduengo III, C. J. Carmalt, J. A. C. Clyburne, A. H. Cowley, R. Pyati, *Chem. Commun.* **1997**, 981–982.
- [9] a) Röntgenstrukturanalyse von **8** ($\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{B}_2\text{N}_3\text{P}$): $M_r = 295.02$, farbloser Kristall, $0.20 \times 0.20 \times 0.15$ mm, $a = 10.394(1)$, $b = 16.959(2)$, $c = 11.189(1)$ Å, $\beta = 111.52(1)^\circ$, $V = 1834.8(3)$ Å³, $\rho_{\text{ber.}} = 1.068$ g cm⁻³, $\mu = 1.45$ cm⁻¹, empirische Absorptionskorrektur mit SORTAV ($0.972 \leq T \leq 0.979$), $Z = 4$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$ (Nr. 14), $\lambda = 0.71073$ Å, $T = 198$ K, ω und φ -Scans, 7778 gemessene Reflexe ($\pm h, \pm k, \pm l$), $[(\sin \theta)/\lambda] = 0.59$ Å⁻¹, 2648 unabhängige ($R_{\text{int}} = 0.095$) und 1689 beobachtete Reflexe ($I \geq 2\sigma(I)$), 190 verfeinerte Parameter, $R = 0.077$, $wR^2 = 0.180$, max./min. Restelektronendichte $0.40/-0.26$ e Å⁻³, die Wasserstoffatome wurden geometrisch berechnet und als reitende Atome verfeinert.^[16] b) Röntgenstrukturanalyse von **9** ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{P} \cdot 1.5 \text{C}_6\text{H}_6$): $M_r = 416.51$, gelber Kristall $0.35 \times 0.15 \times 0.05$ mm, $a = 6.866(1)$, $b = 28.907(1)$, $c = 12.439(1)$ Å, $\beta = 104.68(1)^\circ$, $V = 2388.2(4)$ Å³, $\rho_{\text{ber.}} = 1.158$ g cm⁻³, $\mu = 1.37$ cm⁻¹, keine Absorptionskorrektur ($0.954 \leq T \leq 0.993$), $Z = 4$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$ (Nr. 14), $\lambda = 0.71073$ Å, $T = 198$ K, $\omega/2\theta$ -Scans, 14554 gemessene Reflexe ($\pm h, \pm k, \pm l$), $[(\sin \theta)/\lambda] = 0.65$ Å⁻¹, 5417 unabhängige ($R_{\text{int}} = 0.054$) und 3943 beobachtete Reflexe ($I \geq 2\sigma(I)$), 293 verfeinerte Parameter, $R = 0.078$, $wR^2 = 0.144$, max./min. Restelektronendichte $0.34/-0.31$ e Å⁻³, Fehlordnung C7, C8, N9 und in den Isopropylgruppen, mit Restraints verfeinert, die Wasserstoffatome wurden geometrisch berechnet und als reitende Atome verfeinert.^[16]
- [10] A. Schmidpeter, K.-H. Zirkow, A. Wilhelm, J. M. Holmes, R. O. Day, R. R. Holmes, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 471–472; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 457–458.
- [11] Gaussian 98 (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, M. A. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [12] Erste Studien zu CH-Insertionsreaktionen von N-heterocyclischen Carbenen: A. J. Arduengo III, J. C. Calabrese, F. Davidson, H. V. Rasika Dias, J. R. Goerlich, R. Krafczyk, W. J. Marshall, M. Tamm, R. Schmutzler, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2348–2364.
- [13] Aktuelle Beispiele für die unterschiedlichen Reaktivitäten von **3a** und **3b**: J. Grobe, D. Le Van, T. Pohlmeier, F. Immel, H. Pucknat, B. Krebs, J. Kuchinke, M. Läge, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 27–33.
- [14] a) G. Becker, H. Schmidt, G. Uhl, W. Uhl, *Inorg. Synth.* **1990**, *27*, 249–253; b) J. Grobe, D. Le Van, B. Lüth, M. Hegemann, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2317–2320.
- [15] N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561–562.
- [16] Folgende Programme wurden benutzt: zur Datensammlung: COLLECT (Nonius B.V., **1998**), zur Datenreduktion: Denzo-SMN (Z.

Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307–326), zur Absorptionskorrektur: SORTAV (R. H. Blessing, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, *51*, 33–37; R. H. Blessing, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 421–426), zur Strukturlösung: SHELXS-97 (G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467–473), zur Strukturverfeinerung: SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1997**), zur graphischen Darstellung: Schakal (E. Keller, Universität Freiburg, **1997**). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-155454 (**8**) und CCDC-155453 (**9**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Auf dem Weg zu synthetischen Adrenalinrezeptoren – formselektive Adrenalin-Erkennung in Wasser**

Michael Herm, Oliver Molt und Thomas Schrader*

Professor Günter Wulff zum 66. Geburtstag gewidmet

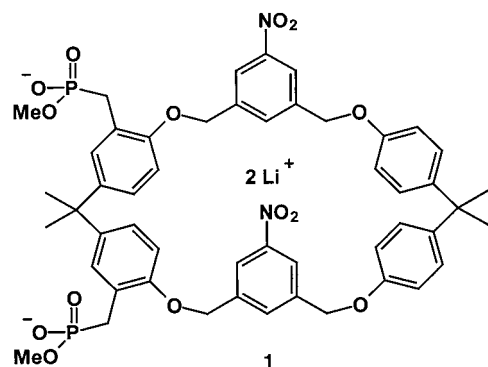
Die Familie der Adrenalinrezeptoren gehört zu den Rezeptortypen, die am intensivsten untersucht werden. Ihre G-Protein-gekoppelte Signaltransduktion beeinflusst viele lebenswichtige Körperfunktionen, u. a. die Atmung und den Blutdruck.^[1] Jedes Jahr erscheinen ca. 3000 Publikationen über biochemische, medizinische und pharmazeutische Aspekte dieser wichtigen Rezeptoren. Ihre Tertiärstruktur und der genaue Funktionsmechanismus konnten jedoch bis heute nicht vollständig aufgeklärt werden, vor allem, weil Kristallstrukturen dieser integralen Membranproteine fehlen.^[2] Ein synthetisches Modell, das die postulierten Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen nachahmt, könnte neues Licht auf die Effizienz der hier wirksamen Kombination von schwachen Anziehungskräften werfen. Solch ein Modell könnte auch ein neuer Prototyp für künstliche Adrenalinsensoren werden. Viele Versuche sind unternommen worden, um synthetische Rezeptormoleküle für Catecholamine zu erhalten. Die meisten diese Moleküle sind monotop: In jüngerer Zeit ist eine gewisse Selektivität für Dopamin mit einem pyrazolhaltigen Podanden, einem Homocalix[3]aren-Triether sowie mit einem Sol-Gel-Prozess erreicht worden.^[3] Eine enantioselektive DOPA-Erkennung (DOPA = 3,4-Dihydroxyphenylalanin) gelang unter Verwendung eines Peptid-Pyridinium-Cyclo-

[*] Prof. T. Schrader, O. Molt
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-28-25544
E-mail: schradet@mail.uni-marburg.de
M. Herm
Dupont
Wuppertal (Deutschland)

[**] Towards Synthetic Adrenaline Receptors, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 3. Mitteilung: Lit. [6].

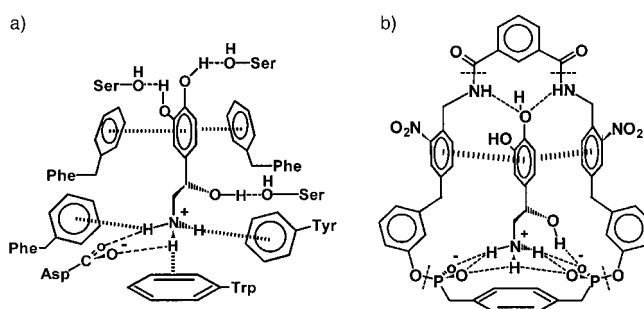
phans.^[4] In neueren ditopen Rezeptormolekülen sind Boronsäuren zur molekularen Erkennung des Catechol(Brenzcatechin)-Rings eingesetzt worden.^[5a,b] Alternativ dazu wurden Brenzcatechine durch eine symmetrische hydrophobe Cavität gebunden, die periphere Carboxylate zur Dopamin-Erkennung trugen.^[5c] Alle diese künstlichen Wirtmoleküle sind jedoch weit entfernt vom Begriff „biomimetisch“ und nicht selektiv für Catecholaminoalkohole.

Wir haben kürzlich das makrocyclische Rezeptormolekül **1** mit einer hydrophoben Cavität zur starken Adrenalinbindung in Methanol vorgestellt.^[6] Dieses amphiphile Wirtmolekül geht jedoch in Wasser eine starke



Selbstassoziation ein und ist nicht selektiv für Adrenalin-derivate. Um die natürliche Bindungsstelle optimal nachzuahmen, sollte ein künstlicher biomimetischer Adrenalinwirt in der Lage sein, zumindest nach einem Induced-fit-Prozess eine Mikroumgebung anzubieten, die zur geometrischen Form seines Gastes komplementär ist. Eine große Zahl von van-der-Waals-Kontakten würde die Desolvatation in Wasser erleichtern und zu starker hydrophober Anziehung führen.^[7] Darüber hinaus sollten die funktionellen Gruppen des künstlichen Rezeptormoleküls viel präziser angeordnet sein, sodass nach dem Andocken des Substrats mehrere nichtkovalente Wechselwirkungen gleichzeitig gebildet würden, die sich gegenseitig verstärken. Weitreichende Modeling-Untersuchungen führten zu einem neuen Konzept. Diesmal wird die Xylylenbisphosphonat-Einheit in einen Makrocyclus integriert, der einerseits die Sandwich-Anordnung des natürlichen Vorbilds nachbilden kann und andererseits Haftgruppen für die Brenzcatechin-Hydroxygruppen am entgegengesetzten Ende trägt.

Schema 1 zeigt unsere Lösung für dieses Problem: Im makrocyclischen Rezeptormolekül **2** können die Nitroarene doppelte π -Stapel-Wechselwirkungen mit dem Brenzcatechinring von Adrenalin eingehen, ohne dadurch die Ringspannung im Rezeptormolekül zu erhöhen. Die Isophthalamid-Einheit ihrerseits ist ideal vororientiert, um Wasserstoffbrücken zu den phenolischen OH-Gruppen zu bilden. Molekülmechanikrechnungen sagen hohe Bindungsenthalpien voraus, die aus dem gleichzeitigen Zusammenspiel aller nichtkovalenten Wechselwirkungen resultieren.^[8] Monte-Carlo-Simulationen in Wasser finden reproduzierbar Minimumsenergie-Strukturen, die sehr nahe an der postulierten Kon-



Schema 1. a) Nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen Noradrenalin und dem β -Adrenalinrezeptor; b) energieminimierte Struktur des Komplexes aus Noradrenalin und dem makrocyclischen Bisphosphonat **2**; die gestrichelten Linien zeigen die Schnittstellen der Retrosynthese.

formation im Komplex aus Noradrenalin und **2** in Schema 1 liegen (Abbildung 1). Sogar die Geometrie des freien Wirtes wird in den Rechnungen als offene Konformation bestätigt, welche Gäste vom Adrenalintyp aufnehmen kann. In Abwesenheit von Metallkationen werden die Phosphonate mehr oder weniger nach außen gedreht, um eine elektrostatische Abstoßung zu vermeiden und Solvatationsenergie zu gewinnen.

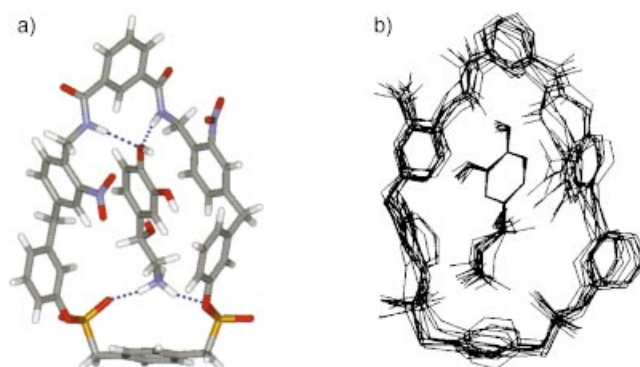
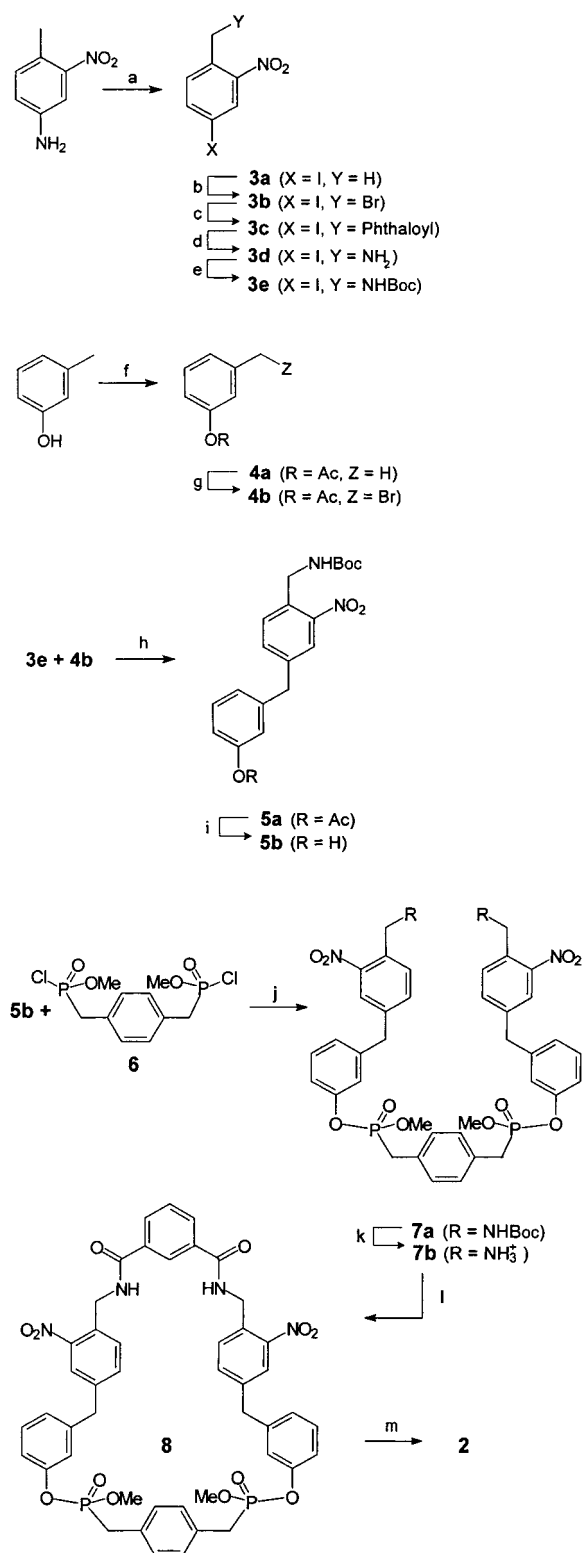


Abbildung 1. a) Struktur des Komplexes aus Noradrenalin und dem makrocyclischen Bisphosphonat **2** nach Monte-Carlo-Simulationen in Wasser; b) überlagerte Momentaufnahmen aus der anschließenden Moleküldynamikrechnung.

In der retrosynthetischen Analyse (Schema 1b) führen zwei offensichtliche Schnitte zu einer aktivierten *p*-Xylylenbisphosphonat-Einheit und einem Isophthalsäurederivat. Was übrig bleibt, ist der zentrale, hochfunktionalisierte Diphenylmethan-Baustein, mit einem unsymmetrischen Substitutionsmuster.

Diese Zielmolekül kann effizient durch eine modifizierte Negishi-Kupplung hergestellt werden, einer Pd-katalysierten Kreuzkupplung des aromatischen Iodids **3e** mit dem Benzylzinkreagens aus **4b** (Schema 2).^[9] Entschützung der *O*-Acetylgruppen in **5a**, gefolgt von doppelter Esterbildung mit *p*-Xylylenbisphosphonsäuredimethylesterdichlorid **6** liefert die U-förmige Vorstufe **7a**. Nach milder Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wird der kritische Makrocyclisierungsschritt mit Isophthaloyldichlorid unter Hochverdünnungsbedingungen durchgeführt. Schließlich wird selektiv der Methylester mit einer äquimolaren Menge LiBr als mildem



Schema 2. Modulare und konvergente Synthese von **2** aus 4-Amino-2-nitrotoluol, *m*-Kresol und *p*-Xylylenbisphosphonsäuredimethylesterdichlorid: a) 1.) NaNO_2 , 2.) KI (61 %); b) NBS, CCl_4 (46 %); c) Kaliumphthalimid, [18]Krone-6, Toluol (94 %); d) N_2H_4 , Ethanol (65 %); e) Boc_2O , CH_2Cl_2 (95 %); f) Ac_2O (89 %); g) NBS, CCl_4 (47 %); h) 1.) Zn, Rückfluss, 2.) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]/\text{DIBAL-H}$ (58 %); i) K_2CO_3 , Methanol, RT (94 %); j) CH_2Cl_2 , Et_3N (57 %); k) TFA, CH_2Cl_2 , 0 °C (99 %); l) Isophthaloyldichlorid, Et_3N , THF, Benzol, RT (38 %); m) LiBr, Acetonitril, 80 °C (66 %). NBS = *N*-Bromsuccinimid, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, RT = Raumtemperatur, TFA = Trifluoressigsäure.

Elektrophil gespalten. Das Rezeptormolekül **2** wird als farbloser, hygroskopischer Feststoff erhalten, der sich in zahlreichen polaren Solventien (von DMSO bis Wasser) löst.

Erste Bindungsexperimente wurden mit **2** und Noradrenalin-Hydrochlorid in DMSO, Methanol und Wasser durchgeführt. Ein Job-Plot (Abbildung 2a) bewies eindeutig, dass

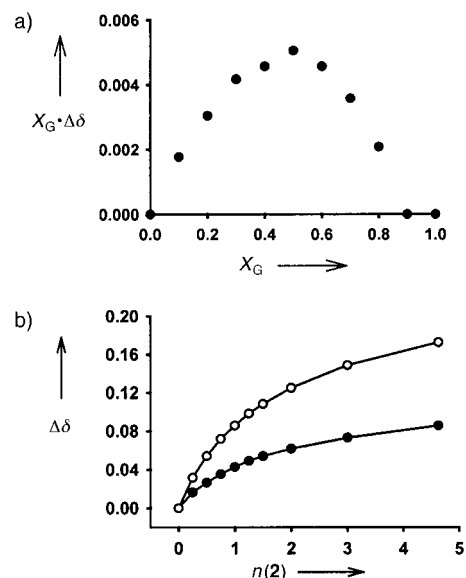
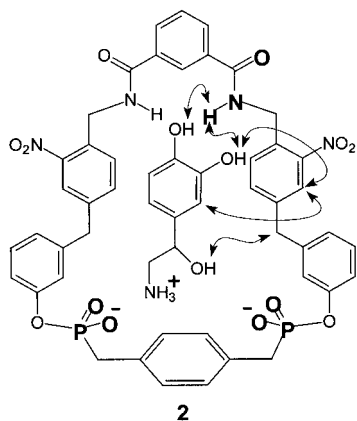


Abbildung 2. a) Job-Plot für die Komplexbildung zwischen dem Wirt **2** und dem Gast (G) Noradrenalin-Hydrochlorid (CH-N-Proton) in D_2O /Methanol (1/1); b) $^1\text{H-NMR}$ -Titrationskurve, gezeigt sind die Komplexbildungs-induzierten Verschiebungen (complexation-induced shift, CIS) des CH-N- (\circ) und des CH-O- Signals (\bullet) von Noradrenalin-Hydrochlorid bei dessen Komplexbildung mit dem Wirt **2** (n [Äquiv.]) in Methanol.

in allen Lösungsmitteln ein 1:1-Komplex aus dem Wirt- und dem Gastmolekül gebildet wird.^[10] Im Elektrosprayionisierungs(EESI)-Massenspektrum tritt ein intensiver Molekülionenpeak für den 1:1-Komplex aus Noradrenalin und **2** auf (m/z 1046). Molekülionenpeaks höherer Masse werden nicht beobachtet. Weitere Strukturinformationen wurden aus den NOESY-NMR-Spektren beider Komplexpartner sowie des Komplexes in DMSO erhalten.

Intramolekulare NOE-Effekten des Gastmoleküls zufolge wird Noradrenalin in seiner thermodynamisch günstigen, bioaktiven Konformation gebunden. Zwei der kritischen flexiblen Wirtuntereinheiten, die *p*-Xylylenbisphosphonat-Einheit und das Diphenylmethan-Mittelstück, sind, wie zahlreiche NOE-Wechselwirkungen nahelegen, für die Bindung des Gastes schon nahezu optimal präorganisiert. Die intramolekulare NOE-Effekte von Wirt und Gast im Komplex sind demgegenüber kaum verändert; dies bestätigt die gute Vororientierung der Wirtstruktur. Erfreulicherweise treten auch einige intermolekulare NOE-Effekte auf, die Rückschlüsse auf die relative Anordnung der beiden Komplexpartner zulassen. Sie stimmt genau mit der durch die Molecular-Modeling-Untersuchungen vorhergesagten überein (Schema 3): Der Aminoalkohol bindet an das Bisphosphonat, der Brenzcatechinring liegt in der Nähe der Nitro-



2

Schema 3. Intermolekulare NOE-Wechselwirkungen im Komplex aus dem Wirt **2** und Noradrenalin. Die C-ständigen Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. IR-aktive funktionelle Gruppen, die Wasserstoffbrücken eingehen, sind fettgedruckt.

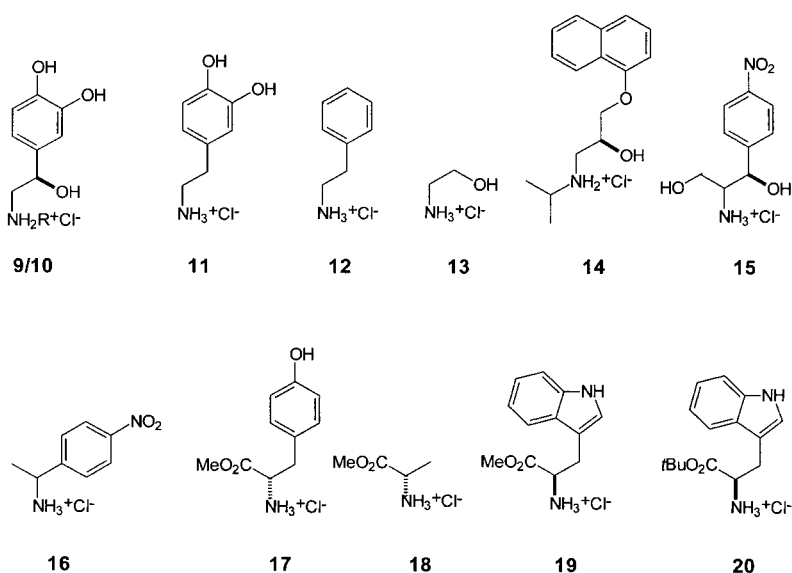
arenggruppen, und sogar zwischen den phenolischen OH-Gruppen des Brenzcatechinrings und den Isophthalamid-Protonen bestehen NOE-Wechselwirkungen.^[11]

Einen weiteren Hinweis auf die Komplexgeometrie liefern die FT-IR-Spektren. Im Komplex von **2** mit Noradrenalin werden sowohl die Phosphonat-P=O-Valenzbanden als auch die der Amidcarbonylgruppen zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben. Beides kann durch starke Wasserstoffbrückenbindungen erklärt werden, die die Aminoalkohol-Einheit und die Brenzcatechin-Hydroxygruppen bei der Erkennung eingehen.

Wir führten daraufhin NMR-Titrations durch (Abbildung 2b) und berechneten die Assoziationskonstanten durch nichtlineare Regression.^[12] Die Abnahme der Bindungskonstanten von 10^4 M^{-1} in DMSO über 10^3 M^{-1} in Methanol auf 10^2 M^{-1} in Wasser ist 100-mal kleiner als im Fall der offenkettigen *p*-Xylylenbisphosphonat-Rezeptormoleküle, deren Rezeptorwirkung na-

hezu vollständig auf elektrostatischen Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken mit dem Substrat beruht. Dies deutet auf zusätzliche anziehende Wechselwirkungen hin, die besonders wirksam in Wasser sind. Die schwache Selbstassoziation des freien Wirtes in reinem Wasser (270 M^{-1}) ist in einer 1:1-Mischung aus Wasser und Methanol vollständig unterdrückt. Dieses Lösungsmittelsystem wurde für fast alle folgenden Untersuchungen verwendet.

Um die Selektivität des neuen Wirtmoleküls zu überprüfen, untersuchten wir eine Reihe von eng verwandten biogenen Aminen und Aminoalkoholen. Wir variierten die Gaststruktur systematisch, indem wir ausgewählte funktionelle Gruppen vom Zielmolekül Adrenalin entfernten; auf diese Weise sollte es möglich sein, ihren jeweiligen Beitrag zur gesamten Freien Bindungsenthalpie abzuschätzen. Die untersuchten Gastmoleküle **9–20** werden im Schema 4 vorgestellt; die entsprechenden Bindungskonstanten und ΔG -Werte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.



Schema 4. Gastmoleküle für die Bindungsexperimente mit **2**. Die Struktur von Adrenalin wurde systematisch verkleinert, um den Beitrag spezifischer nichtkovalenter Wechselwirkungen zu ermitteln.

Tabelle 1. Durch NMR-Titrations in $\text{D}_2\text{O}/\text{MeOD}$ (1/1) bestimmte Bindungskonstanten der Komplexe aus dem Wirt **2** und verschiedenen Gastmolekülen ohne (**9–15**) sowie mit einem Alkyl- oder Arylsubstituenten in α -Position zum N-Atom (**16–20**).

Gast ^[a]	K_a (1:1) ^[b]	ΔG [kJ mol^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ ^[b,c] [kJ mol^{-1}]	Stöchiom. ^[d]
Adrenalin 9 (R = Me)	$153 \pm 14 \%$	12.5	$0.17 \pm 10 \%$	1:1
Noradrenalin 10 (R = H)	$215 \pm 12 \%$	13.3	$0.12 \pm 8 \%$	1:1
Dopamin 11	$246 \pm 38 \%$	13.6	$0.20 \pm 26 \%$	1:1
2-Phenylethylamin 12	$102 \pm 14 \%$	11.5	$0.41 \pm 11 \%$	1:1
Ethanolamin 13	$54 \pm 45 \%$	9.9	$0.07 \pm 34 \%$	1:1
Propranolol 14	$204 \pm 5 \%$	13.2	$0.23 \pm 3 \%$	1:1
<i>D-threo</i> -2-Amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (ANP) 15	$137 \pm 7 \%$	12.1	$0.36 \pm 6 \%$	1:1
α -Methyl-4-nitrobenzylamin 16	schwache Bindung ^[e]	–	keine Sättigung	komplex
L-Tyrosinmethylester 17	schwache Bindung	–	keine Sättigung	komplex
L-Alaninmethylester 18	schwache Bindung	–	keine Sättigung	komplex
D-Tryptophanmethylester 19	schwache Bindung	–	keine Sättigung	komplex
D-Tryptophan- <i>tert</i> -butylester 20	schwache Bindung	–	keine Sättigung	komplex

[a] Eingesetzt als Hydrochlorid. [b] Die angegebenen Fehler [%] sind die Standardabweichungen aus der nichtlinearen Regression. [c] Komplexbildungs-induzierte Verschiebung bei 100 % Komplexbildung, erhalten aus der Kurvenanpassung (ausgewählte CH-Protonen). [d] Aus Job-Plots und Kurvenanpassung an die Titrationskurven. [e] Maximale beobachtete chemische Verschiebungen $\Delta\delta = 0.03$; K_a wurde zu $< 10 \text{ M}^{-1}$ abgeschätzt.

Am auffallendsten ist der kleine K_a -Wert für Ethanol, der eine halbe Größenordnung unterhalb dem von Noradrenalin liegt: Das Rezeptormolekül erkennt klar den Brenzcatechinring des Hormons (vgl. **13** mit **10**). Dies wird durch die starke Hochfeldverschiebung der Arenprotonensignale in vielen Gastmolekülen mit einem 2-Phenylethylamin-Gerüst unterstrichen (bis zu 0.5 ppm). Solche Hochfeldverschiebungen der aromatischen Signale sind bei Sandwich-Anordnungen üblich, wie sie für Komplexe von Wirt **2** postuliert wurden.

Ein anderer interessanter Zusammenhang ist die Abnahme der Bindungsenergie, wenn die phenolischen Hydroxygruppen aus der Gaststruktur entfernt werden (vgl. **11** mit **12**), was darauf hindeutet, dass **2** selektiv Catecholamine bindet. Freie phenolische Hydroxygruppen verstärken den elektronenreichen Charakter eines Benzolrings wegen ihres starken –I-Effekts nur unwesentlich. Deswegen muss die beobachtete Abnahme der Bindungsenergie dahingehend erklärt werden, dass nun keine Wasserstoffbrücken zwischen den Brenzcatechin-Hydroxygruppen und der Isophthalamid-Kopfgruppe der Wirtverbindung mehr gebildet werden können. Ein Kontrollexperiment in DMSO ergab eine starke Tieffeldverschiebung eines der beiden Hydroxyprotonensignale von Noradrenalin bei der Komplexbildung mit **2**, ein anderer starker Indikator für Wasserstoffbrücken. In der 1:1-Mischung aus Wasser und Methanol kann der Beitrag der Wasserstoffbrücken zu den Brenzcatechin-Hydroxygruppen zu ca. 2.1 kJ mol⁻¹ abgeschätzt werden, während die Bildung von π -Stapeln mit dem Brenzcatechinring ca. 1.6 kJ mol⁻¹ beisteuert.

Die Daten in Tabelle 1 lassen aber auch eine bemerkenswerte Formselektivität des neuen Adrenalinrezeptors erkennen: Im Allgemeinen ist das schlanke Dopamin-Grundgerüst ein günstiges Bindungsmotiv für **2** (**9**–**15**). Dagegen werden Verbindungen wie Aminosäuren mit einem zusätzlichen Substituenten in α -Position zum Ammoniumzentrum viel schwächer gebunden und führen zu Komplexen anderer Stöchiometrie. Offensichtlich werden diese Gäste nicht im Innern des neuen Wirts eingeschlossen (**16**–**20**). Hierin unterscheidet sich **2** wesentlich vom Wirt **1**, der aufgrund seiner geräumigen Cavität nicht zwischen Aminosäuren und Adrenalinderivaten unterscheiden kann. Alle oben diskutierten Effekte bestätigen, dass der makrocyclische Wirt **2** Adrenalinderivate in Wasser/Methanol (1/1) durch mehrere nichtkovalente Wechselwirkungen erkennt. Hier ergänzen sich elektrostatische Anziehung, Wasserstoffbrücken, π -Stapelung und hydrophobe Kräfte.

Das hier vorgestellte Wirtmolekül für Adrenalin bindet selektiv dopaminförmige Gäste. Die Bindungskonstante in Wasser liegt dabei drei Größenordnungen unterhalb der des natürlichen Vorbilds (10⁵ M⁻¹). Gegenwärtig optimieren wir die Wirtstruktur, indem starrere Elemente eingebaut werden, um eine noch bessere Präorganisation und Desolvatation zu erzielen.

Eingegangen am 26. März 2001 [Z16850]

- [1] T. P. Iisma, T. J. Biden, J. Shine, *G Protein-Coupled Receptors*, Springer, Heidelberg, **1995**.
 [2] Neuere GPCR-Kristallstrukturen: a) E. Pebay-Peyroula, G. Rummel, J.-P. Rosenbusch, E. M. Landau, *Science* **1997**, 277, 1676; b) D. Doyle,

- J. M. Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait, R. Mackinnon, *Science* **1998**, 280, 69; c) K. Palczewski, T. Kumasaka, T. Hori, C. A. Behnke, H. Motoshima, B. A. Fox, I. Le Trong, D. C. Teller, T. Okada, R. O. Stenkamp, M. Yamamoto, M. Miyano, *Science* **2000**, 289, 739–745.
 [3] a) M. I. Rodriguez-Franco, P. San Lorenzo, A. Martinez, P. Navarro, *Tetrahedron* **1999**, 55, 2763; b) K. Odashima, K. Yagi, K. Tohda, Y. Umezawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2375; c) R. R. Makote, M. M. Collinson, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 2440.
 [4] J. A. Gavin, M. E. Garcia, A. J. Benesi, T. E. Mallouk, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7663–7669.
 [5] a) M.-F. Paugam, L. S. Valencia, B. Bogess, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11 203; b) M.-F. Paugam, J. T. Biens, B. D. Smith, A. J. Christoffels, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9820–9825; c) M. B. Inoue, E. F. Velazquez, M. Inoue, Q. Fernando, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 2113–2118.
 [6] T. Schrader, M. Herm, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 47–53.
 [7] Im natürlichen β -Adrenalinrezeptor wird die Bindungsstelle durch eine cyclische Anordnung von sieben membrandurchspannenden α -Helices gebildet, welche eine recht hydrophobe Umgebung für den Adrenalingast schaffen: S. Trumpp-Kallmeyer, J. Hoflack, A. Bruinvels, M. Hibert, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3448–3462.
 [8] Molekülmechanikrechnungen: Cerius², Molecular Simulations Inc.; Kraftfeld Dreiding 2.21. Monte-Carlo-Simulationen und Moleküldynamikrechnungen: Macromodel 7.0, Schrödinger Inc., **2000**; Kraftfeld Amber*. Eine 3000-Schritt-Monte-Carlo-Simulation wurde durchgeführt, an die sich eine Moleküldynamikrechnung (10 ps, 300 K) anschloss.
 [9] a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821–1823; b) Übersichten: *Organozinc Reagents* (Hrsg.: P. Knochel, P. Jones), Oxford University Press, Oxford, **1999**, S. 213–243; *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 1–47.
 [10] a) P. Job, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1925**, 180, 928; b) M. T. Blanda, J. H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4626.
 [11] Da sowohl die NOE-Wechselwirkungen zwischen OH- und NH-Protonen als auch die Diagonale ein negatives Vorzeichen aufweisen, können wir Austauschphänomene nicht a priori ausschließen. Es wurde jedoch kein Kreuzpeak für den Austausch zwischen Wasser und dem NH-Proton gefunden.
 [12] a) H. J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6442; b) C. S. Wilcox in *Frontiers in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: H. J. Schneider), VCH, Weinheim, **1991**, S. 123.

Zwei Mechanismen für die langsame Wirt-Gast-Komplexierung zwischen Cucurbit[6]uril und Cyclohexylmethylamin: pH-abhängige supramolekulare Kinetik**

Cesar Marquez und Werner M. Nau*

Supramolekulare funktionelle Materialien sind zurzeit von großem Interesse.^[1–3] Für deren Eignung ist letztendlich entscheidend, insbesondere im Falle von potentiellen supramolekularen Maschinen, mit welcher Geschwindigkeit sie

[*] Prof. Dr. W. M. Nau, Dipl.-Chem. C. Marquez
 Departement Chemie der Universität
 Klingelbergstraße 80, 4056 Basel (Schweiz)
 Fax: (+41) 61-267-3855
 E-mail: Werner.Nau@unibas.ch

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekte 620-58000 und 4047-057552) im Rahmen des Nationalen Forschungsprogrammes „Supramolekulare funktionelle Materialien“ unterstützt.