

Forschung, Wissenschaft

18-Krone-6: Nur ein einfaches Molekül?*

Max Dobler

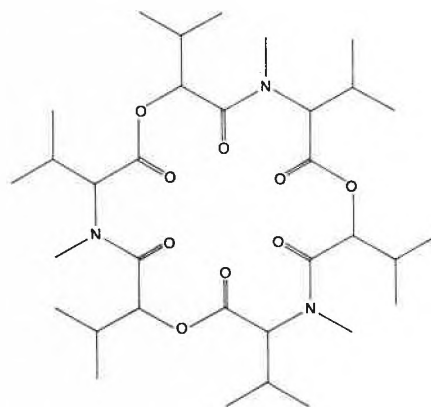
Laboratorium für organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, ETH-Zentrum, CH-8092 Zürich

Abstract

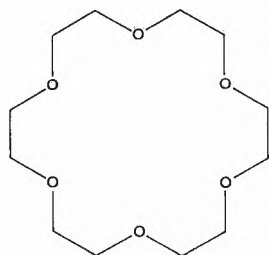
The macrocyclic polyether 18-crown-6 is a potentially highly flexible molecule which can be regarded as a model substance for more complicated ionophores like Enniatin B or even enzymes. In 54 crystal structure analyses 18-crown-6 adopts 12 different conformations. In these crystal structures 37 polyether crowns have approximate D_{3d} symmetry. To explore conformational space, random conformations with and without symmetry were generated. The energies of the best conformations lie within the range of the observed forms. To reproduce the conformational behaviour of 18-crown-6 in its complexes by force field calculations it is important to consider effects of solvation, charge distribution and directionality of hydrogen bonds. Because such effects are also important in computer-assisted molecular modelling and drug design, 18-crown-6 can indeed serve as a model to develop better force fields.

1. Einleitung

Makrozyklische Polyäther wurden erstmals von *Pedersen* [1] um 1965 synthetisiert. Sie werden heute meist als Kronenäther benannt, wobei sich die einfache Bezeichnung 12-Krone-4, 18-Krone-6 usw. eingebürgert hat. Die erste Zahl bezieht sich auf die Anzahl Ringatome, die zweite auf die Anzahl Sauerstoffatome im Ring. Eine der populärsten Verbindungen dieses Typs ist 18-Krone-6, in guter Ausbeute erhältlich durch eine von *Dale* [2] entwickelte Polymerisation von Äthylenoxyd. 18-Krone-6 **1** hat die gleiche Ringgrösse wie das Antibiotikum Enniatin B **2**, ein Cyclohexadepsipeptid, und besitzt ebenfalls die gleiche Anzahl funktioneller Gruppen. Enniatin B ist ein Vertre-



ter der Ionophorenantibiotika, Verbindungen, die in der Lage sind, Kationen selektiv zu komplexieren und sie so durch Lipidbarrieren wie künstliche oder biolo-



* Redaktioneller Hinweis:

Dieser Artikel ist eine gedrängte Fassung des Vortrages, den der Autor als Empfänger des Werner-Preises 1984 an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 19. Oktober 1984 in Bern gehalten hat.

Tabelle 1: Kristallstrukturen von 18-Krone-6 und seinen Komplexen

Komplex-partner	Symm ¹	Code ²		
1 —	B	$\bar{1}$	HOXOCD	unkomplexiert
2 Li ⁺	A	-	BINKUE	LiClO ₄ ·2H ₂ O
3 Li ⁺	E	-	BINLAL	LiNCS·2H ₂ O
4 Na ⁺	A	$\bar{1}$	NACNPA	NaP(Br) ₂ (CN) ₂ ·2THF
5 Na ⁺	A	m	NACNPB	NaP(Br)(CN) ₃ ·2THF
6 Na ⁺	A	-	NACRWA	NaW(CO) ₅ SH
7 Na ⁺	A	$\bar{1}$	BOYYUJ	Nb epin
8 Na ⁺	H	-	NATHOD	NaNCS·H ₂ O
9 Na ⁺	F	-	NACRWB	Na(CO) ₅ W-SH-W(CO) ₅
10 K ⁺	A	$\bar{1}$	KTHOXD	KNCS
11 K ⁺	A	-	HOXOKM	K ₂ Mo ₆ O ₁₉
12 K ⁺	A	-	HOXOMK	KMoO ₄ ·5H ₂ O
13 K ⁺	A	$\bar{1}$	KCROFE	K tetraphenylporphyrinato-Fe(III)-benzothiolat

¹ Grossbuchstaben bezeichnen eine der 12 experimentell gefundenen Konformationen, daneben ist die kristallographisch verwirklichte Symmetrie angegeben.

² Referenzcode im Cambridge Crystallographic Data File. Autoren und Literaturzitat der betreffenden Arbeit sind ebenfalls im Datenfile vorhanden und können dort eingesehen werden. Auskunft über die Benützungsmöglichkeiten erteilt der Autor.

Fortsetzung von Tabelle 1:

	Kom- plex- partner	Symm ¹	Code ²	
14	K ⁺	A	-	PTSOCD K p-Toluolsulfonat
15	K ⁺	A	-	CRKEAC K äthylacetoacetat
16	K ⁺	L	-	BANCOI K ₂ phthalocyanin
17	K ⁺	J	-	BANCOI K ₂ phthalocyanin
18	Rb ⁺	A	-	RBTHXD RbNCS
19	Cs ⁺	A	-	CSTHDX CsNCS
20	Nd ³⁺	A2/m	BAGFEU	Nd(NO ₃) ₃
21	Nd ³⁺	C	-	HOXNND Nd(NO ₃) ₃
22	La ³⁺	C	-	LANITA La(NO ₃) ₃
23	UCl ₃ ⁺	K	2	CURCRO (UCl ₃) ₂ (UO ₂ Cl ₃ ·OH·H ₂ O)·CH ₃ NO ₂
24	UCl ₃ ⁺	D	2	CURCRO (UCl ₃) ₂ (UO ₂ Cl ₃ ·OH·H ₂ O)·CH ₃ NO ₂
25	NH ₃ ⁺	A2/m	BAHVUB	Cu(NH ₃) ₄ ·H ₂ O·PF ₆
26	NH ₃ ⁺	A	1	BAHWEM NH ₃ -Pt(Cl) ₂ -P(CH ₃) ₃
27	NH ₃ ⁺	A	-	BUHBOV CH ₃ NH ₃ ⁺ ·CF ₃ SO ₃
28	NH ₃ ⁺	A	-	CRAMCA NH ₂ NH ₃ ClO ₄
29	NH ₃ ⁺	A	-	CRAMCB HONH ₃ ClO ₄
30	NH ₃ ⁺	A	-	CRAMCC CH ₃ NH ₃ ClO ₄
31	NH ₃ ⁺	A	-	CRBZCN Benzylammoniumrhodanid
32	NH ₄ ⁺	A	m	HOCDAB NH ₄ Br
33	CH ₃	A	1	BESSEX [Ir(CO)(CH ₃ CN)(PPh ₃) ₂] ₂ (PF ₆) ₂ ·2CH ₂ Cl ₂
34	CH ₃	A	1	BIJWAS Nitromethan
35	CH ₃	A	1	CRMESF Dimethylsulfon
36	OCH ₃	A	1	CRPACX Dimethylacetylendicarboxylat
37	CH ₂	A	1	HODMLN Malononitril
38	NH ₂	A	1	BAHVEL Pt(NH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂) ₂ (PF ₆) ₂
39	NH ₂	A	1	BEJPAH Phenylcarbamit
40	NH ₂	A	1	BEWXOQ S-t-butylthiuronium-perchlorat
41	NH ₂	A	1	BOHWEA m-Nitroanilin
42	NH ₂	A	-	CRNOAN p-Nitroanilin
43	NH ₂	A	1	CRHYDZ 2,4-Dinitrophenylhydrazin
44	NH ₂	G	1	BAKHIE 2,4-Dinitroanilin
45	NH ₂	G	1	BECVEK 4-nitro-1,2-benzoldiamin
46	NH ₂	G	1	CRWNUR Harnstoff
47	NH ₂	G	1	GUANCW Guanidinnitrat
48	NH ₂	G	1	HOXBSA Benzolsulfonamid
49	H ₂ O	A	1	BODJOT 4,4'-Biphenyldiol·2H ₂ O
50	H ₂ O	A	1	HOCXUR UO ₂ (NO ₃) ₂ ·2H ₂ O
51	H ₂ O	A	-	LANITB Gd(NO ₃) ₃ ·3H ₂ O
52	H ₂ O	A	1	OCMNHP Mn(H ₂ O) ₆ (ClO ₄) ₂
53	H ₂ O	G	1	ODOAUN UO ₂ (NO ₃) ₂ ·2H ₂ O
54	H ₂ O	I	1	BOYGEB Ni ₂ Cl ₂ ·8H ₂ O
55	H ₂ O	I	1	BUBYIG Mn ₂ Cl ₂ ·8H ₂ O
56	H ₂ O	I	1	OCDCOC Co(H ₂ O) ₆ ·CoCl ₄

gische Membranen zu transportieren. Es hat sich in vielen Untersuchungen gezeigt (für eine Zusammenfassung siehe [3]), dass die räumliche Anordnung der Ligandatome von entscheidendem Einfluss auf die Kationenspezifität von Ionophoren ist. Der potentiell

hochsymmetrische aber dennoch äusserst flexible Kronenäther 18-Krone-6 kann als ein auf das minimalste reduziertes Modell von Enniatin B betrachtet werden. Mit etwas Phantasie und Vermessenheit kann man 18-Krone-6 sogar als das einfachste Modell einer Verbindung mit Enzymeigenschaften betrachten, einer Verbindung also, die zu gewissen Molekülen oder Ionen eine grössere Affinität besitzt als zu andern. Ein solches einfaches Modell eröffnet die Möglichkeit, Komplexe mit vielerlei Kationen und Gastmolekülen in Kristallstrukturen wie auch theoretisch zu untersuchen. Diesem Unterfangen kommt entgegen, dass eine geradezu erstaunliche Anzahl von Kristallstrukturanalysen von 18-Krone-6 und seinen Komplexen vorliegen. In der Strukturbibliothek des Cambridge Crystallographic Data Centre [4] sind bis Mai 1984 67 Strukturanalysen aufgenommen worden, von denen für 54 vollständige Angaben vorliegen (Tabelle 1). Als Komplexpartner treten auf Metallkationen vor allem der Alkalimetalle sowie Gastmoleküle mit polaren OH-, NH- oder CH-Bindungen.

2. Die Konformationen von 18-Krone-6

Es stellt sich sofort die Frage, wie sich dieses flexible Molekül auf seine so unterschiedlichen Partner einstellt. Insgesamt lassen sich in den 54 Stukturanalysen

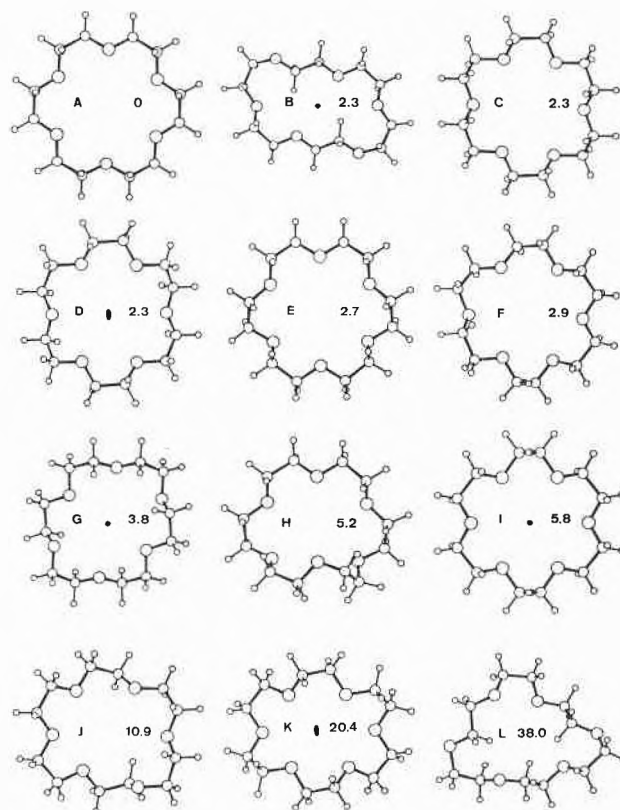


Abb. 1: Die 12 in Kristallstrukturen beobachteten Konformationen von 18-Krone-6. Die Zahl ist die berechnete Konformationsenergie (kcal/mol) bezogen auf die Konformation A = 0.

56 Komplexe mit 18-Krone-6 in 12 verschiedenen Konformationen (hier mit A bis L bezeichnet) finden (Abb. 1). Auffallend ist dabei das häufige Auftreten (37 Fälle) der Konformation A mit D_{3d} -Symmetrie. Obwohl in keinem Fall diese Symmetrie kristallographisch exakt verwirklicht ist, sind die Abweichungen durchwegs gering. Diese Konformation ist charakterisiert durch ein gleichseitiges Sechseck von Aethersauerstoffatomen im Abstand von etwa $2.8 \text{ \AA}$, ein Wert, der ziemlich genau dem van der Waals-Durchmesser von Sauerstoff entspricht. Die Sauerstoffatome liegen abwechselungsweise etwa $0.2 \text{ \AA}$ über und unter der mittleren Ringebene. Alle $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ -Einheiten weisen die gleiche Sequenz von Torsionswinkeln auf: ap,sc,ap ($180^\circ, \pm 60^\circ, 180^\circ$). Damit sind alle $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppierungen jeweils planar; aufeinanderfolgende Ebenen bilden einen Winkel von etwa 60° . Ebenfalls mehrmals findet sich die Konformation G, allerdings fast ausschliesslich bei Amin-komplexen. Der interne Hohlraum ist etwas zusammengedrückt und das Molekül bekommt dadurch eine längliche Form. Erreicht wird dies durch zwei Eckeinheiten mit sc,sc,ap -Torsionswinkeln. Eine Sonderstellung kommt der Konformation B zu. In dieser sehr kompakten Form ohne internen Hohlraum kristallisiert unkomplexierter Kronenäther. Drei unterschiedliche $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ -Einheiten treten auf: die von der D_{3d} -Konformation bekannte ap,sc,ap -Anordnung, eine gestreckte ap,ap,ap -Anordnung und die sc,sc,ap -Eckeinheiten der Konformation G. Spektroskopischen Untersuchungen von Dale zufolge [2] scheint diese Konformation auch in Lösung vorzuliegen.

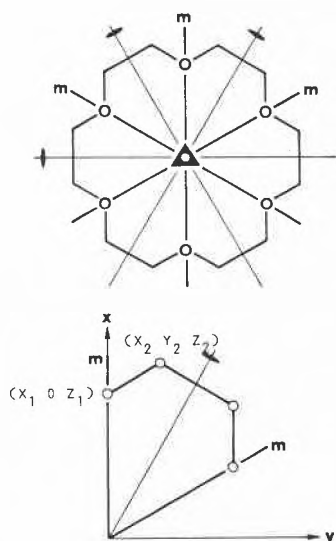


Abb. 2: Die D_{3d} -Konformation ist mit 5 Parametern definiert. Bei festen Bindungslängen und Bindungswinkeln bleibt nur 1 freier Parameter.

Wegen ihrer herausragenden Stellung soll die Konformation A etwas näher betrachtet werden. Bei exakter D_{3d} -Symmetrie ist die Konformation A durch nur 5

Parameter vollständig definiert (Abb. 2). Werden die Bindungslängen und die Bindungswinkel als fest angenommen, bleibt ein einziger freier Parameter. Dies kann z.B. einer der beiden Torsionswinkel um die C-C- oder C-O-Bindungen sein oder der O...O-Abstand. Wird diesem einen freien Parameter ein energetisch optimaler Wert zugewiesen, können dadurch durchaus energetisch ungünstige Werte für einige oder alle der anderen Parameter resultieren. Für solche konformationelle Untersuchungen lassen sich empirische Kraftfelder mit Energieoptimierung vorteilhaft einsetzen. Für Ringstrukturen eignet sich am besten ein Verfahren, bei dem interne Koordinaten (Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel) als Variable verwendet werden. Im vorliegenden Fall, bei dem nur die Torsionswinkel als Variable auftreten, ergibt sich eine Reduktion von $18.3 = 54$ kartesischen Koordinaten auf 18 Torsionswinkel. Ausserdem lässt sich jede beliebige Ringsymmetrie auf einfache Weise berücksichtigen (Tabelle 2). Die Funktion der

Tabelle 2: Energieoptimierung von 18-Krone-6-Konformationen

Programm:	RIMINI (RIng MINImisierung), in PASCAL-3		
Variable:	Interne Koordinaten (Bindungslängen, Bindungswinkel, Torsionswinkel)		
Kraftfeld:	AMBER [8] für Torsionswinkel: $E_t = \frac{1}{2} K_t (1 + \cos n \cdot T)$ $K_t (\text{kcal/mol}) \quad n$		
	C - C:	3.0	3
	C - O:	1.0	2
	für nichtgebundene Wechselwirkungen: $E_{nb} = A \cdot r_{ij}^{-12} + B \cdot r_{ij}^{-6} + (q_i \cdot q_j) / r_{ij}$ (kcal/mol) $q(\text{O}) = -0.3; q(\text{C}) = 0.15$		
		A ($\cdot 10^6$)	B ($\cdot 10^3$)
	C...C	1.696	1.127
	C...O	0.468	0.509
	O...C	0.132	0.245

beiden bei D_{3d} -Symmetrie voneinander abhängigen Torsionswinkel ist in Abb. 3 dargestellt. Das Energieminimum liegt bei 64.9° für die C-C- und bei 178.3° für die C-O-Bindung. Die Mittelwerte aus allen beobachteten 37 Strukturen mit angenäherter D_{3d} -Symmetrie betragen $66.4 \pm 5.0^\circ$ und $176.1 \pm 3.5^\circ$. Zu beiden Seiten des Minimums steigt die Energie relativ rasch an. Es ist eine bemerkenswerte und keineswegs selbstverständliche Eigenschaft der D_{3d} -Konformation, dass alle Parameter gleichzeitig praktisch optimale Werte annehmen können.

Die experimentell gefundenen Konformationen verteilen sich über einen recht grossen Energiebereich (Abb. 1). Sämtliche Konformationsenergien wurden mit Hilfe des Programms RIMINI (Tabelle 2) optimiert und die energieärmste Konformation A wurde willkürlich als Nullpunkt der Energieskala angenommen. In zwei anderen Studien [5,6] wurde jeweils die Konformation B des unkomplexierten Kronenäthers

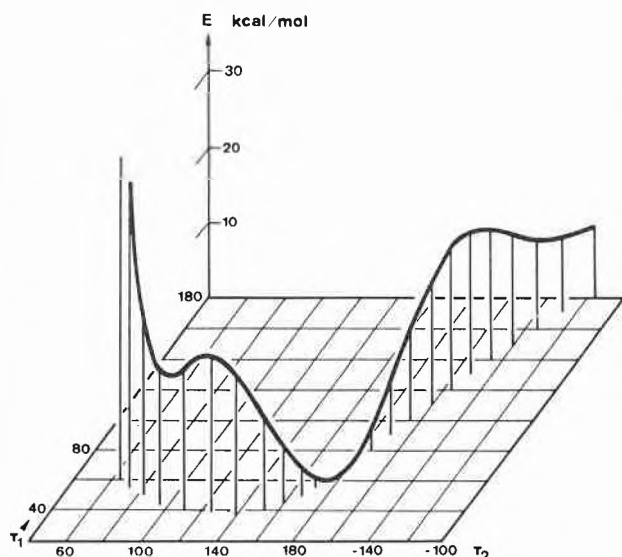


Abb. 3: D_{3d} -Konformation: Torsionswinkel um die C-C - Bindung (τ_1) als Funktion des Torsionswinkels um die C-O - Bindung (τ_2).

als energieärmste Form gefunden; die Energieunterschiede sind jedoch so gering, dass bereits eine kleine Änderung der elektrostatischen Ladung oder der Dielektrizitätskonstante im Kraftfeld zu einer Änderung in der Reihenfolge dieser beiden Formen führt. Es wäre eine reizvolle Aufgabe, den Konformationsraum von 18-Krone-6 systematisch nach energetisch günstigen Konformationen abzusuchen. Bei 18 variablen Torsionswinkeln gerät diese Aufgabe allerdings ins Unermessliche: selbst bei einer groben Unterteilung der Torsionswinkel in 60° - Schritte müssten noch 10^{14} Fälle berücksichtigt werden. Praktikabler erscheint das Erzeugen von gleichmässig verteilten Zufallskonformationen. Damit nur sinnvolle Konformationen erzeugt werden, kann man beim Aufbau des Rings bei jedem neu erzeugten Atom überprüfen, ob sein Abstand zu bereits vorhandenen Atomen innerhalb akzeptabler Grenzen liegt. Der Abstand muss grösser sein als die entsprechenden van der Waals-Abstände, andererseits darf das Atom nur so weit vom ersten Atom entfernt sein, dass ein Ringschluss noch möglich ist. Aus etwa 25000 Versuchen ergaben sich so 1001 vernünftige Zufallskonformationen. Die drei energetisch Besten sind in Abb. 4 zu sehen. Es ist bemerkenswert, dass immerhin 33 dieser Zufallskonformationen im Feld der beobachteten Konformationen liegen. In ähnlicher Weise lassen sich auch symmetrische Zufallskonformationen erzeugen. Die drei energetisch besten zentrosymmetrischen Konformationen sind in Abb. 4 ebenfalls enthalten, auch sie liegen im Feld der beobachteten Fälle.

Das bevorzugte Auftreten der Konformation A in den untersuchten Verbindungen erscheint auf Grund der günstigen Energieverhältnisse also durchaus plausibel. Andererseits ist 18-Krone-6 so flexibel, dass ohne allzu grossen Energieverlust eine Vielzahl anderer

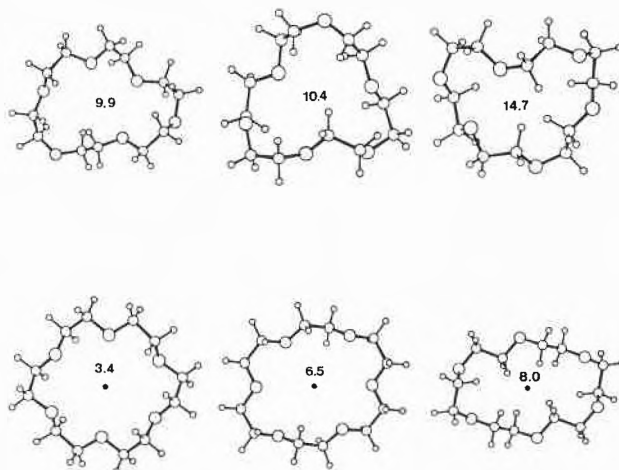


Abb. 4: Oben: Die 3 besten Zufallskonformationen ohne Symmetrie. Unten: Die 3 besten Zufallskonformationen mit Symmetriezentrum.

Konformationen mit oder ohne Symmetrie ebenfalls realisierbar sind. Dies ermöglicht eine Anpassung des Kronenäthers an besondere Erfordernisse des Komplexpartners.

3. 18-Krone-6 und seine Komplexe

Wir wollen im folgenden einige repräsentative Fälle etwas näher untersuchen und dabei zuerst Metallkationen als Komplexpartner betrachten. In der Konformation A (D_{3d}) bilden die sechs Sauerstoffatome ein Sechseck mit etwa $2.8 \text{ \AA}$ Seitenlänge. Dadurch wird im Innern des Moleküls ein Hohlraum von $1.4 \text{ \AA}$ Radius gebildet, gerade optimal geeignet, ein K^+ -Ion aufzunehmen. Zu beiden Seiten des Rings ist das Kation relativ frei, sodass sich dort Anionen oder Lösungsmittelmoleküle anlagern können. Bei einseitiger Anordnung wird oft eine Verschiebung des Kations aus dem Ringzentrum beobachtet, die bis zu $0.9 \text{ \AA}$ beträgt.

Was geschieht nun, wenn das Kation grösser ist? Im Prinzip lässt sich der Hohlraum durch eine Vergrösserung des Torsionswinkels der C-C - Bindungen anpassen, doch wird dabei die Energie ansteigen, wie man der Abb. 3 entnehmen kann. Im Falle des Rb^+ -Ions ($r = 1.48 \text{ \AA}$) und des Cs^+ -Ions ($r = 1.69 \text{ \AA}$) bleibt die Konformation deshalb nahezu unverändert und die Kationen sitzen über der mittleren Ringebene (Rb^+ : $1.2 \text{ \AA}$; Cs^+ : $1.45 \text{ \AA}$). Die offene Seite des Kations wird durch die Anionen abgedeckt.

Was ist im Falle eines zu kleinen Kations zu erwarten? Man kann sich etwa folgende vier Möglichkeiten vorstellen:

1. Das Kation bleibt im Zentrum und bildet sechs gleichlange, nichtoptimale Kontakte zu den Sauerstoffatomen;
2. Das Kation verlässt das Zentrum unter Bildung

von einigen optimalen und einigen zu langen Kontakten;

3. Das Kation rüttelt im Käfig. Dies würde sich bei Strukturanalysen durch abnorm hohe Temperaturbewegung des Kations äussern;
4. Durch eine Konformationsänderung wird erreicht, dass alle sechs Kontakte optimal werden. Die höhere Energie würde durch bessere Koordinationsverhältnisse kompensiert.

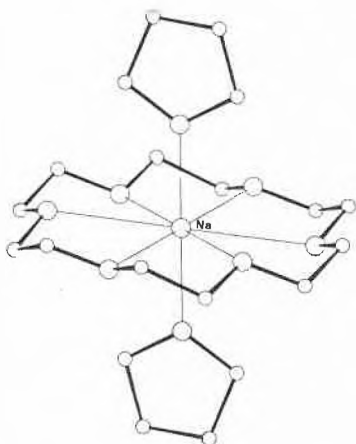


Abb. 5: $\text{Na}(\text{THF})_2^+\text{P}(\text{CN})_2\text{Br}_2^-$ - Komplex von 18-Krone-6

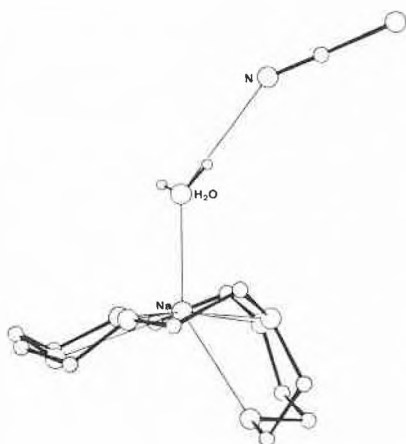


Abb. 6: $\text{Na}^+\text{NCS}^-\cdot\text{H}_2\text{O}$ - Komplex von 18-Krone-6

Für Na^+ ($r = 0.95 \text{ \AA}$) findet sich in einigen Fällen die Variante 1, z.B. für den Komplex in Abb. 5. Die beiden freien Seiten sind durch andere Komplexpartner abgedeckt, hier durch zwei Tetrahydrofuranmoleküle. Beim NaNCS -Komplex (Abb. 6) dagegen ist die Variante 4 verwirklicht. 13 Ringatome bleiben unverändert in der D_{3d} -Form, ein Äthersauerstoff mit je einer $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -Sequenz zu beiden Seiten klappt so nach unten, dass das Sauerstoffatom nun $1.95 \text{ \AA}$ unter der Ringebene liegt (Konformation H). Auch in diesem Fall wird die freie Seite des Kations abgedeckt, hier wird durch ein Wassermolekül eine 7-Koordination erreicht.

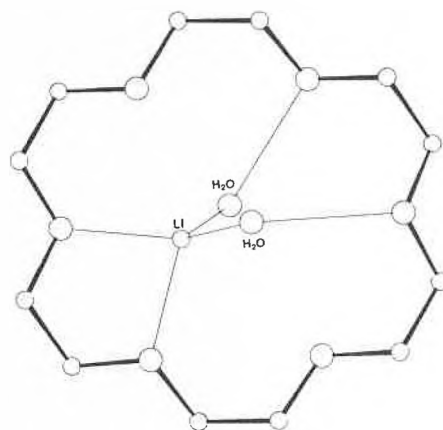


Abb. 7: $\text{Li}^+\text{ClO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - Komplex von 18-Krone-6

Das noch kleinere Li^+ ($r = 0.60 \text{ \AA}$) dagegen wählt die Variante 2. Im LiClO_4 -Komplex (Abb. 7) ist das Kation nur an zwei der Ringsauerstoffe gebunden und der Rest des Rings wird durch zwei Wassermoleküle aufgefüllt. Beim LiNCS -Komplex sind die Verhältnisse komplizierter. Der Ring ändert seine Konformation (Konformation E) und enthält zwei Kationen und zwei Wassermoleküle (Abb. 8), die über ein Netz von Kontakten untereinander, mit den Anionen und mit andern Kronenätherringen verbunden sind. Die Situation bei den Kationenkomplexen ist also reichlich kompliziert. Neben der dominierenden D_{3d} -Form treten auch, zum Teil mit denselben Kationen, andere Konformationen auf. Offenbar spielen dabei Anionen, Solvatisierung, vielleicht auch Kristallpackungseffekte eine wesentliche Rolle.

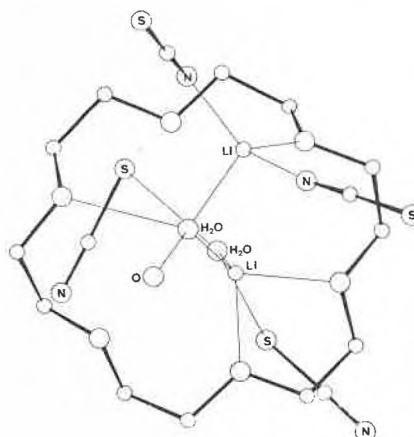
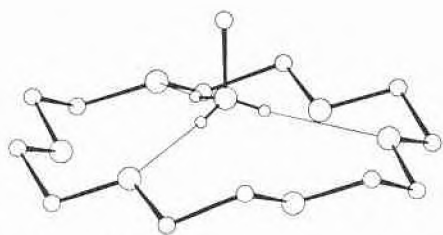


Abb. 8: $(\text{Li}^+\text{NCS}^-)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - Komplex von 18-Krone-6

Bei den Komplexen von 18-Krone-6 mit Gastmolekülen wollen wir mit Ammoniumverbindungen beginnen. Wenn drei Wasserstoffatome einer Ammoniumgruppe Wasserstoffbrücken zu drei Ringsauerstoffen bilden sollen, gibt es dafür wohl kaum eine bessere Anordnung als die D_{3d} -Form. Da für die Ammoniumgruppe üblicherweise ein Radius von $1.48 \text{ \AA}$ angenommen wird, wäre zu erwarten, dass das Ammoni-

Abb. 9: $\text{CH}_3\text{NH}_3^+\text{ClO}_4^-$ - Komplex von 18-Krone-6Abb. 10: $\text{H}_2\text{NH}_2\text{NH}_3^+\text{ClO}_4^-$ - Komplex von 18-Krone-6

um ähnlich wie das gleichgrosse Rb^+ ausserhalb der mittleren Ringebene liegt. Im repräsentativen Fall des Methylammoniums (Abb. 9) beträgt die Abweichung $0.84 \text{ \AA}$, im Ammoniumbromid $0.98 \text{ \AA}$. Eine interessante Ausnahme ist das Hydraziniumion, bei dem die Ammoniumgruppe praktisch im Ringzentrum liegt (Abb. 10). Der Grund für diese Anordnung dürfte in der Bildung zusätzlicher Wasserstoffbrücken durch die Amingruppe liegen. Der im Ring benötigte Platz wird durch eine Vergrösserung des Torsionswinkels der C-C - Bindungen von 65° auf 71° geschaffen.

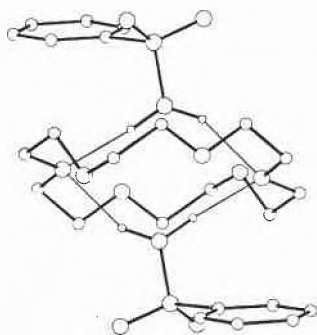


Abb. 11: Benzolsulfonamid - Komplex von 18-Krone-6

Während Ammoniumkomplexe ausschliesslich in der D_{3d} -Konformation auftreten, ist die Lage bei den Aminen weniger eindeutig. Rund die Hälfte der bekannten Strukturen bevorzugt die zentrosymmetrische Konformation G. Das Symmetriezentrum bewirkt, dass jeweils zwei Amingruppen über bzw. unter der Ringebene angeordnet sind, unter Ausbildung von je zwei Wasserstoffbrücken. Typisch für diese Gruppe von Komplexen ist das Benzolsulfonamid (Abb. 11). Die Konformation A dagegen wird oft dann gewählt, wenn mehr als eine Amingruppe vorhanden ist.

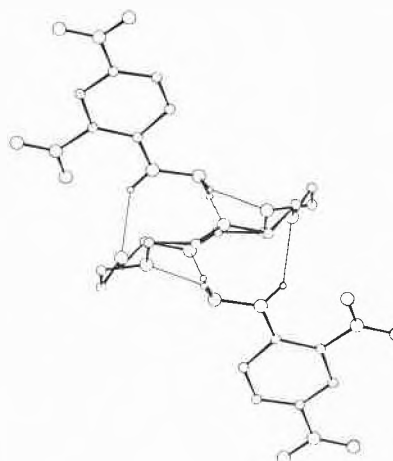


Abb. 12: 2,4-Dinitrophenylhydrazin - Komplex von 18-Krone-6

Beim Komplex mit 2,4- Nitrophenylhydrazin zum Beispiel (Abb. 12) werden pro Molekül drei Wasserstoffbrücken gebildet. Aber auch p-Nitroanilin bevorzugt diese Konformation (Abb. 13), obwohl hier wie bei den Vertretern der Konformation G nur zwei Wasserstoffbrücken pro Molekül gebildet werden.

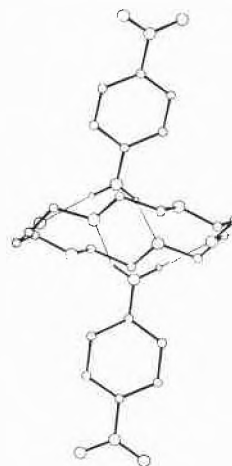


Abb. 13: p-Nitroanilin - Komplex von 18-Krone-6

4. 18-Krone-6 als Modell

Zu Beginn dieses Artikels wurde 18-Krone-6 als mögliche Modellschubstanz zur Untersuchung von Komplexbildungen bei Ionophoren und Enzymen vorgestellt. Im folgenden wurde gezeigt, wie sich 18-Krone-6 mit Kationen und Gastmolekülen verhält. Die hochsymmetrische und energetisch günstige D_{3d} -Konformation ist bevorzugt, wobei allerdings Konformationsänderungen dann auftreten, wenn dadurch bessere Koordinationsverhältnisse geschaffen werden. In einem nächsten Schritt wäre nun eine Reproduktion dieses Verhaltens durch Kraftfeldrechnungen anzustreben. Dies ist durch die heutigen Standardverfahren nicht zu erreichen. Vielmehr müssen Metho-

den entwickelt werden, mit denen Einflüsse von Ladungsverteilungen, Lösungsmitteln, Direktionalität von Wasserstoffbrücken und dergleichen zuverlässig berücksichtigt werden können. Bei einfacheren Fällen ist dies bereits möglich. So konnte z.B. der Benzolsulfonamid-Komplex (Abb. 11) erfolgreich reproduziert werden.

Solche modifizierte Kraftfelder sind auch für das computerunterstützte «Molecular Modelling» bei komplizierten Systemen, wie z.B. beim Entwurf von Pharmazeutika oder dem Einpassen von Substraten oder Inhibitoren an Enzyme bedeutungsvoll. Semi-quantitative Aussagen sind nur möglich, wenn Einflüsse der genannten Art berücksichtigt werden können. Ein aktuelles Beispiel dazu ist die Carboanhydrase-Hemmung durch Sulfonamide, die durch A. Vedani in unserer Gruppe untersucht wird [7]. Erst der Einbezug der Direktionalität von Wasserstoffbrücken und des Einflusses von angelagerten Wassermolekülen erlaubte eine vernünftige semi-

quantitative Verifizierung der beobachteten Inhibitorstärken. Die Grundlagen für solche Modifikationen kommen aus Strukturbibliotheken und der Untersuchung von Modellsystemen, wie eben des «einfachen» Moleküls 18-Krone-6.

Literaturverzeichnis

- 1 C.J. Pedersen: J.Am.Chem.Soc. 89, 7017 (1967); *ibid.* 92, 386 (1970).
- 2 J. Dale und P.O. Kristiansen: Acta Chem.Scand. 26, 1471 (1972).
- 3 M. Dobler, «Ionophores and their Structures» John Wiley & Sons, New York, 1981.
- 4 Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Cambridge, England.
- 5 G. Wipff, P. Weiner und P. Kollman: J.Am.Chem.Soc. 104, 3249 (1982).
- 6 M.J. Bovill, D.J. Chadwick und I.O. Sutherland: J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2, 1529 (1980).
- 7 A. Vedani und J.D. Dunitz: J.Am.Chem.Soc. (in Vorbereitung).
- 8 P. Weiner und P. Kollman: J.Comput.Chem. 2, 287 (1981).