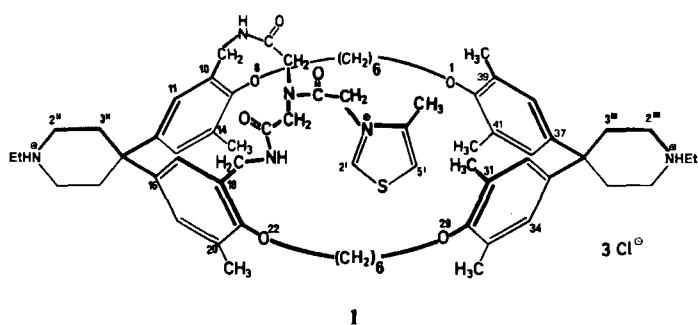


Synthese eines makrobicyclischen Thiazolium-Wirts und supramolekulare Katalyse der Benzoinkondensation**

Von Heinz-Dieter Lutter und François Diederich*

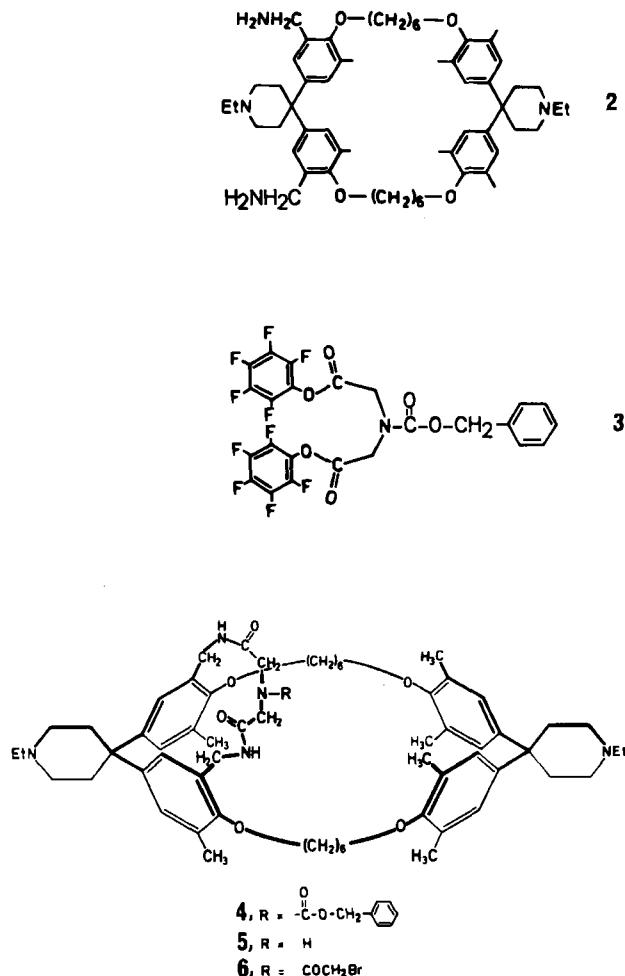
Professor Vladimir Prelog zum 80. Geburtstag gewidmet

Thiaminpyrophosphat (TPP) wirkt als essentieller Co-faktor in zahlreichen enzymatischen Umsetzungen, in denen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen geknüpft oder gespalten werden^[1]. Die katalytische Wirksamkeit von TPP geht vom Thiazoliumring aus, und viele der enzymatischen Umsetzungen werden auch durch einfache Thiazoliumsalze in Abwesenheit der Enzyme katalysiert^[2].



Wir berichten nun über die Darstellung der vollsynthetischen Thiazolium-Wirkkomponente **1** und deren Verwendung als Katalysator in der Benzoinkondensation^[3,4]. Verbindung **1** hat in wäßrigen^[5] und organischen Lösungsmitteln^[6] einen Hohlraum, dessen Größe für die Komplexbildung der beiden Benzaldehydmoleküle, die zu Benzoin reagieren, ausreicht. Ein Thiazoliumring ist über eine sich verzweigende Seitenkette am makrocyclischen Bindungszentrum von **1** angebracht. Durch diese doppelte Fixierung über dem Hohlraum sollte sowohl die Zahl der unproduktiven Konformationen des katalytisch wirksamen Thiazoliumrings reduziert als auch dessen kompetitive Bindung im makrocyclischen Hohlraum verhindert werden. Die Nähe und günstige Orientierung der Reaktionszentren von Enzym und Substrat(en) im aktiven Zentrum ist als einer der wesentlichen Faktoren der enzymatischen Katalyse erkannt worden^[7]. Wir erwarteten deshalb, daß die Benzoinkondensation durch **1** stärker beschleunigt wird als durch Thiazolium-Derivate, die kein makrocyclisches Substratbindungszentrum haben.

Zur Synthese von **1** wurde das makrocyclische Tetramin **2**^[8,9] in Chloroform mit dem aktivierten Diester **3**^[10] zum Makrobicyclus **4**^[9] umgesetzt (50% Ausbeute). Die *N*-Schutzgruppe in **4** wurde katalytisch abgespalten [H_2/Pd auf Kohle (10%); 95%] und die sekundäre Aminfunktion in **5**^[9] mit α -Bromacetylchlorid in Chloroform zu **6**^[9] (37%) acetyliert. Die Reaktion von **6** mit 4-Methylthiazol im Überschuß, gefolgt von Ionenaustausch-Chromatographie (Cl^-) lieferte in 69% **1**, das als Dihydrat analysiert wurde^[11]. Aus den 1D- und 2D-(COSY)-¹H-NMR-Spektren von **1** ergeben sich als Folge der eingeschränkten Rotation



um die drei Amidbindungen mehrere Konformationen der Brücke mit dem Thiazoliumring¹¹¹. Das Konturdiagramm eines 2D-NOESY-¹H-NMR-Experiments zeigt, daß sich der Thiazoliumring nahe der tetramethylsubstituierten Diphenylmethan-Einheit befindet: Charakteristische Kreuzsignale werden wegen der räumlichen Nähe der Protonen 2'-H, 5'-H und 4'-CH₃ zu den Protonen 31,35-CH₃, 32,34-H, und NC₂H₅ (rechts in der Formel von 1) beobachtet.

Wir verfolgten $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch (500 MHz) die Katalyse der Benzoinkondensation in $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ durch **1** in Gegenwart von Triethylamin als Base (Anfangskonzentrationen: $[\text{I}] = 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[\text{NEt}_3] = 60 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[\text{PhCHO}] = 400 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; $T = 323 \text{ K}$, unter N_2). Nach acht Stunden waren die Signale für Benzaldehyd fast vollständig verschwunden, und alle neuen Signale konnten Benzoin zugeordnet werden. Die chromatographische Aufarbeitung nach 12 h lieferte neben dem unveränderten Katalysator 93% analytisch reines Benzoin. Zur Bestimmung der Reaktionskinetik wurde die Abnahme der integralen Intensität des Singulets für das Benzaldehydproton bei $\delta = 9.97$ sowie die Zunahme der integralen Intensität des isolierten Dubletts bei $\delta = 7.93$ für die zur Carbonylgruppe des Benzoin *ortho*-ständigen Protonen verfolgt^[12]. Die Abnahme der Aldehydkonzentration und die in Abbildung 1 gezeigte Zunahme der Benzoinkondensation als Funktion der Zeit lässt sich am besten durch eine Reaktion erster Ordnung bezüglich des Aldehyds beschreiben. Die Geschwindigkeitskonstante ergibt sich dann zu $k = 2.0 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ^[13]. Die Reaktion läuft in Gegenwart von **1** mit 15 Katalysecyclen pro Stunde ab^[13].

[*] Prof. Dr. F. Diederich
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, Los Angeles, CA 90024 (USA)

Dipl.-Chem. H.-D. Lutter
Max-Planck-Institut für medizinische Forschung,
Abteilung Organische Chemie
Jahnstraße 29, D-6900 Heidelberg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

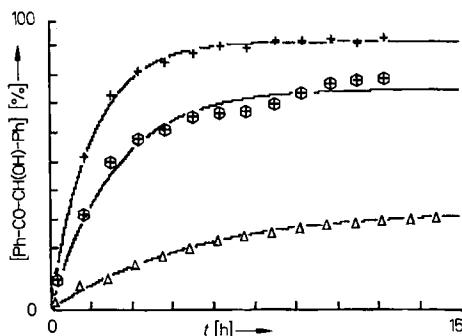
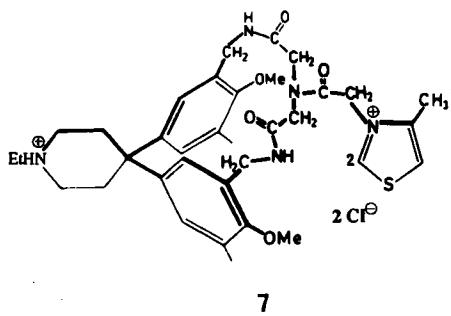
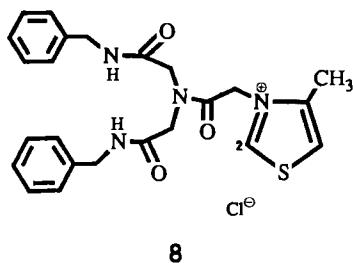


Abb. 1. ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgte Zunahme der Benzoinkonzentration als Funktion der Zeit. $[\text{PhCHO}]_0 = 400 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[\text{NEt}_3] = 60 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $T = 323 \text{ K}$, in $[\text{D}_2]\text{Methanol}$. +: $[\text{I}] = 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, \oplus : $[\text{I}] = 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, Δ : $[\text{I}] = 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Wir verglichen bei identischen Reaktionsbedingungen die katalytische Aktivität von **1** mit der von Thiazolium-Derivaten ohne makrocyclisches Bindungszentrum (Abb. 1): In Gegenwart des Makrocyclus **7**^[9], der analog **1** synthetisiert wurde, wurden nach 12 h 74% Benzoin isoliert. Wir erklären die beträchtliche katalytische Wirksamkeit von **7** mit der durch CPK-Molekülmodell-Betrachtungen gestützten Annahme, daß dieser Makrocyclus eine Bindungsnische für Benzaldehyd hat. Das nicht makrocyclische Thiazolium-Derivat **8**^[9] lieferte nach 12 h nur 27%



7



8

Benzoin. Beträchtlich geringere Ausbeuten als mit **1** und **7** wurden auch in Gegenwart der einfachen Derivate *N*-Benzylthiazoliumbromid, *N*-Phenacylthiazoliumbromid oder Thiamin (Vitamin B₁) erhalten. Daß der Makrobicyclus **1** ein wesentlich wirksamerer Katalysator als die Thiazolium-Derivate ohne makrocyclisches Bindungszentrum ist, unterstreicht die Bedeutung, die das Zusammenbringen und Orientieren der Reaktionspartner durch Komplexbildung vor den eigentlichen katalytischen Reaktionsschritten hat.

Wir haben jetzt mit einer detaillierten Untersuchung des Mechanismus der Benzoinkondensation in Gegenwart von **1** begonnen. Die Abhängigkeit der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit von der Benzaldehyd-Konzentration lieferte uns den Nachweis der Sättigungskinetik. In Dimethylsulf-

oxid ($[\text{I}] = 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[\text{NEt}_3] = 160 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ und $[\text{NHEt}_3\text{Cl}^\ominus] = 100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; $T = 323 \text{ K}$) wird die maximale Geschwindigkeit der Benzoinkondensation bei einer Aldehyd-Konzentration von ca. $3.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ erreicht^[14]. Der Hohlraum von **1** hat einen großen Einfluß auf die Geschwindigkeit des H/D-Austauschs an C-2' des Thiazoliumrings^[15]. Im KCl/DCl -Puffer bei $\text{pD} = 1.84$, $T = 303 \text{ K}$, beträgt die Geschwindigkeitskonstante des ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgten H/D-Austauschs $k_{\text{obs}} = 1.48 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ^[16]. Unter denselben Bedingungen werden für den H/D-Austausch an C-2 in **7** ($k_{\text{obs}} = 4.88 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) und in **8** ($k_{\text{obs}} = 2.25 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) beträchtlich kleinere Geschwindigkeitskonstanten erhalten. Wir erklären die höhere Geschwindigkeit bei **1** mit dem Einfluß der Mikropolarität des Hohlraums von **1** auf die Acidität von 2'-H. Der Makrobicyclus **1** katalysiert auch die Spaltung von Benzoin: Mit $[\text{I}] = 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ und $[\text{Ph-CO-CH(OH)-Ph}] = 800 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ in Me_2SO ($[\text{NEt}_3] = 160 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $[\text{NHEt}_3\text{Cl}^\ominus] = 100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; $T = 323 \text{ K}$) erhielten wir nach 23 h 15% Benzaldehyd. Die umgekehrte Reaktion liefert unter diesen Bedingungen nach 24 h 50% Benzoin.

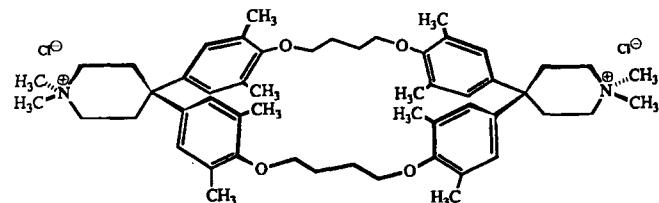
Unsere Ergebnisse zeigen, daß **1** zahlreiche Merkmale der natürlichen, TPP-abhängigen Enzyme aufweist und als der beste bisher beschriebene molekulare Katalysator für die Benzoinkondensation angesehen werden kann. Seine Eignung bei der gemischten Acetoinkondensation^[2e] zwischen aromatischen und alicyclischen Aldehyden sowie bei der Stetter-Addition^[17] aktiverter Aldehyde an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen als komplexierte Gastkomponenten wird zur Zeit untersucht.

Eingegangen am 29. August,
veränderte Fassung am 29. September 1986 [Z 1911]

- [1] a) L. Stryer: *Biochemistry*, Freeman, San Francisco 1981; b) C. Walsh: *Enzymatic Reaction Mechanisms*, Freeman, San Francisco 1979.
- [2] a) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 3719; b) J. C. Sheehan, T. Hara, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 1196; c) Y. Yano, Y. Tamura, W. Tagaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53** (1980) 740; d) T. Matsumoto, H. Yamamoto, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 4829; e) T. Matsumoto, M. Ohishi, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 603.
- [3] Zur Benzoinkondensation in Thiazolium-Micellen siehe a) W. Tagaki, H. Hara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 891; b) W. Tagaki, Y. Tamura, Y. Yano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53** (1980) 478.
- [4] Zur Benzoinkondensation in Gegenwart von Thiazolium-Cyclodextrin-Derivaten siehe D. Hilvert, R. Breslow, *Bioorg. Chem.* **12** (1984) 206.
- [5] a) F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 8024; b) F. Diederich, D. Griebel, *ibid.* **106** (1984) 8037; c) F. Diederich, K. Dick, D. Griebel, *Chem. Ber.* **118** (1985) 3588.
- [6] a) F. Diederich, K. Dick, D. Griebel, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 2273; b) zur Komplexbildung polarer Naphthalin-Derivate durch makrocyclische Wirtssysteme in organischen Lösungsmitteln siehe S. Ferguson, F. Diederich, *Angew. Chem.* **98** (1986) 1127; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) Nr. 12.
- [7] a) W. P. Jencks, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **43** (1975) 219; b) T. C. Bruice, *Annu. Rev. Biochem.* **45** (1976) 331; c) F. M. Menger, *Acc. Chem. Res.* **18** (1985) 128.
- [8] Das Tetramin **2** wurde nach dem für einen ähnlichen Makrocyclus beschriebenen Verfahren erhalten: G. Schürmann, F. Diederich, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 4249.
- [9] Elementaranalyse und spektroskopische Daten (IR, 500 MHz-1D- und -2D-COSY, ^1H -NMR, EI-MS und FAB (Fast Atom Bombardment)-MS) sind in Einklang mit den für die neuen Verbindungen vorgeschlagenen Strukturen.
- [10] 3 wurde in 91% Ausbeute [9] durch Umsetzung von *N*-Benzylloxycarbonyl-*N*-carboxymethylglycin mit Pentafluorphenol in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid erhalten.
- [11] **1** · 2 H_2O : $\text{Fp} = 265^\circ\text{C}$ (Zers.). FAB-MS (*m*-Nitrobenzylalkohol) für **1**: m/z 1139.8 (33.7%, $M^\oplus - 3\text{Cl}$), 1138.8 (68.2%, $M^\oplus - \text{H} - 3\text{Cl}$), 1137.8 (100, $M^\oplus - 2\text{H} - 3\text{Cl}$), 1136.8 (15.8, $M^\oplus - 3\text{H} - 3\text{Cl}$). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1670 \text{ cm}^{-1}$ (C=O). ^1H -NMR (1D- und 2D-COSY, 500 MHz, $[\text{D}_2]\text{Me}_2\text{SO}$, 303 K): $\delta = 1.15 - 1.25$ (m, 6 H; $^6\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 1.45 - 1.60 (m, 8 H; 4-, 5-, 25-, 26-H), 1.60 - 1.85 (m, 8 H; 3-, 6-, 24-, 27-H), 2.11 (s, 6 H; 14-, 20- CH_3), 2.16 (s, 12 H; 31-, 35-, 39-, 41- CH_3), 2.31 (s, 3 H; 4'- CH_3), 2.30 - 2.35 (m, 4 H; 3'-

5'', 3'', 5'''-H_{ax}), 2.55-2.80 (m, 4 H; 3'', 5'', 3'''-, 5'''-H_{eq}), 2.85-3.15 (m, 8 H; ¹³NCH₂CH₃, 2'', 6'', 2'', 6'', 6'''-H_{ax}), 3.40-3.50 (m, 4 H; 2'', 6'', 2'', 6'''-H_{eq}), 3.55-3.75 (m, 8 H; 2-, 7-, 23-, 28-H), 4.10-4.55 (m, 8 H; CH₂NC₂H₅, Aryl-CH₂NH), 5.30-6.15 (m, 2 H; CO-CH₂-N⁺), 6.80-7.05 (m, 8 H; 11-, 13-, 17-, 21-, 32-, 34-, 38-, 42-H), 7.98 (br. s, 1 H; 5'-H), 8.68, 8.82, 9.26, 9.35 (4, 11', 2 H; N-H), 10.12 (s, 1 H; 2'-H). Das Spektrum von **1** bei 303 K ist das einer Mischung aus einer unbekannten Zahl von Konformeren, da die Rotationen um die drei Amidbindungen und die Sesselinversion [6a] der zwei protonierten Piperidiniumringe mit den äquatorialen *N*-Ethylgruppen auf der NMR-Zeitskala langsam ist. In Me₂SO bei T=418 K (200 MHz) sind die Rotationen um die Amidbindungen sowie die Ringinversionen schnell, und man erhält ein wesentlich einfacheres Spektrum.

- [12] Die Änderung der integralen Intensitäten der Signale von Substrat und Produkt wurde durch Vergleich mit der Intensität des Methylensignals von Triethylamin als innerem Standard bestimmt. Eine Pulslänge von 2 μ s sowie eine Wartezeit (pulse delay) von 3.6 s lieferte reproduzierbare Integrationsergebnisse.
- [13] Die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung wurde mit einem Computerprogramm berechnet, das die experimentelle Abnahme der Intensität des Aldehydprotonensignals als Funktion der Zeit an die Exponentengleichung $y = a \cdot e^{-k_1 t} + b$ angleicht. Die Angleichung über alle Meßpunkte liefert $y = 14.83 \cdot e^{-0.749 \cdot t} + 0.65$ und somit $k = 0.75 \text{ h}^{-1}$. Nur mit den vier ersten Meßpunkten wird kein signifikanter b-Wert erhalten. Die experimentellen Daten lassen sich nicht an die Gleichung für eine Reaktion zweiter Ordnung anpassen. Die Katalysecyclen pro Stunde („turn-over rate“) sind definiert als die Zahl der Moleküle des Substrats (Anfangskonzentration), die pro Stunde und pro Molekül Katalysator umgesetzt werden; siehe H. R. Mahler, E. H. Cordes: *Biological Chemistry*, 2. Aufl., Harper-Row, New York 1971, S. 277.
- [14] Eine detailliertere Analyse wird zeigen müssen, ob die beobachtete Sättigungskinetik mit einem 1:1- oder einem 1:2(Katalysator: Benzaldehyd)-Michaelis-Menten-Komplex in Einklang ist.
- [15] Zu einem makrocyclischen Effekt bei H/D-Austauschreaktionen siehe F. Vögtle, W. M. Müller, *Angew. Chem.* 96 (1984) 711; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 712; F. Vögtle, J. Franke, *ibid.* 97 (1985) 224 bzw. 24 (1985) 219.
- [16] Zur Bestimmung von k_{ob} des H/D-Austauschs bei Thiazolium-Derivaten siehe P. Haake, L. P. Bausher, W. B. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 1113.
- [17] H. Stetter, *Angew. Chem.* 88 (1976) 695; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 639.



1

thalin-Derivaten **2a-p** als Gastmolekülen. Die Hohlraumbindungsstelle von **1** weist eine hohe sterische Komplementarität für diese Gastmoleküle auf, die alle von ähnlicher Größe und Form sind, sich jedoch in ihren elektronischen Eigenschaften unterscheiden. Die Gastverbindungen können in drei Kategorien eingeteilt werden: a) Naphthalin-Derivate mit zwei Donor-Substituenten (z. B. H₃C-, H₃CO-, HO-, H₂N-; **2a-e**); b) Naphthalin-Derivate mit zwei Acceptor-Substituenten (z. B. -CN, -COOR, -NO₂; **2l-p**); c) Naphthalin-Derivate mit einem Donor- und einem Acceptor-Substituenten (**2f-k**).

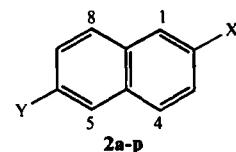


Tabelle 1. Assoziationskonstanten (K_a , Fehler: $\pm 10\%$), freie Komplexbildungsenthalpien ($-\Delta G$), maximale beobachtete ¹H-NMR-Hochfeldverschiebung ($\Delta\delta_{max,obs}$) und berechnete Sättigungs-Hochfeldverschiebung ($\Delta\delta_{sat}$) des zur Auswertung verwendeten Protons im Gastmolekül für die Komplexe von **1** mit den 2,6-disubstituierten Naphthalin-Derivaten **2a-p** in [D₄]Methanol, T=303 K.

	“Gast-proton“ (ausgewertet)	$\Delta\delta_{max,obs}$ [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]	K_a [L · mol ⁻¹]	$-\Delta G$ [kcal · mol ⁻¹]
Donor-Donor-Gast:					
2a , X=Y=CH ₂ OH	1	0.48	1.80	20	1.80
2b , X=Y=OH	4	0.65	2.02	24	1.91
2c , X=Y=NH ₂	1	0.57	1.51	33	2.11
2d , X=Y=OCH ₃	1	0.75	1.57	47	2.32
2e , X=Y=CH ₃	1	1.02	1.79	67	2.53
Donor-Acceptor-Gast:					
2f , X=CH ₃ , Y=CHO	8	1.34	2.18	98	2.76
2g , X=NH ₂ , Y=NO ₂	4	1.43	2.28	102	2.78
2h , X=OCH ₃ , Y=NO ₂	8	1.53	2.23	109	2.82
2i , X=OCH ₃ , Y=CN	8	1.45	2.21	117	2.87
2j , X=OCH ₃ , Y=COOH	5	0.82	1.21	135	2.95
2k , X=OH, Y=CN	8	1.65	2.24	157	3.04
Acceptor-Acceptor-Gast:					
2l , X=Y=OAc	4	1.48	2.27	109	2.82
2m , X=Y=CO ₂ CH ₃	4	1.87	2.36	188	3.15
2n , X=Y=CO ₂ H	4	1.90	2.33	210	3.22
2o , X=Y=NO ₂	4	1.87	2.30	213	3.23
2p , X=Y=CN	1	2.11	2.47	277	3.39

¹H-NMR-Untersuchungen in [D₄]Methanol ([Wirt]₀=[Gast]₀=5.0 mmol · L⁻¹) ergaben, daß alle 2,6-disubstituierten Naphthalin-Derivate mit **1** hochstrukturierte 1:1-Komplexe ähnlicher Geometrie bilden und dabei eine pseudoaxiale Lage im Hohlraum von **1** bevorzugen^[5]. Abbildung 1 zeigt diese im zeitlichen Mittel bevorzugte Geometrie, die π - π -Wechselwirkungen zwischen dem Gastmolekül und den Benzolringen des Wirtmoleküls ermöglichen.

Elektron-Donor-Acceptor-Wechselwirkungen in Wirt-Gast-Komplexen in organischen Lösungsmitteln**

Von Stephen B. Ferguson und François Diederich*

Das in den letzten Jahrzehnten beträchtliche Interesse an Elektron-Donor-Acceptor(EDA)-Wechselwirkungen in Molekülkomplexen^[1] wurde noch erhöht durch die Erkenntnis, daß diese schwachen intermolekularen Kräfte für die spezifische Komplexierung in biologischen Systemen mit verantwortlich sind^[2]. Elektrostatische, Polarisations- und Charge-Transfer-Wechselwirkungen werden neben Dispersionskräften als wichtige Komponenten der Wechselwirkungsenergie in EDA-Komplexen angesehen^[1a]. Auf dem Gebiet der Wirt-Gast-Chemie, das sich mit der Nachahmung der Komplexierung in biologischen Systemen befaßt, wurde mehrfach der Beitrag von EDA-Wechselwirkungen zur Stabilität von Komplexen sowohl in Lösung als auch im festen Zustand diskutiert^[3]. Wir berichten nun über den ersten quantitativen Nachweis solcher Wechselwirkungen in synthetischen Wirt-Gast-Komplexen.

Wir bestimmten die Stärke der Komplexbildung des Makrocyclus **1**^[4] mit sechzehn 2,6-disubstituierten Naph-

[*] Prof. Dr. F. Diederich, Stephen B. Ferguson

Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, Los Angeles, CA 90024 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von Merck Sharp & Dohme, Rahway, NJ, gefördert. Wir danken Prof. K. N. Houk (Los Angeles) für wertvolle Diskussionsbeiträge.