

Halogenverbrückte molekulare Kapseln**

Oliver Dumele, Nils Trapp und François Diederich*

Prof. Albert Eschenmoser zum 90. Geburtstag gewidmet.

Abstract: Molekulare Kapseln, die ausschließlich durch Halogenbrücken (XB) zusammengehalten werden, werden zusammen mit ihren Wirt-Gast-Komplexierungseigenschaften in Lösung beschrieben. Erstmals wurde ein wohldefiniertes vierzähliges XB-gebundenes supramolekulares System durch Dimerisierung eines Resorcin[4]aren-Cavitanen mit polarisierten Halogenatomen und eines Tetra(4-pyridyl)resorcin[4]aren-Cavitanen realisiert. NMR-Bindungstitrationen für F-, Cl-, Br- und I-substituierte Cavitanen als XB-Donoren liefern Assoziationskonstanten K_a von bis zu 5370M^{-1} ($\Delta G_{283K} = -4.85\text{kcal mol}^{-1}$ für I), und das sogar im XB-konkurrierenden Lösungsmittelgemisch Benzol/Aceton/Methanol 70:30:1 (283 K), während vergleichbare einzähnige Modellsysteme keine messbare Assoziation zeigen. Die auf Halogenbrücken basierende kapselartige Geometrie wird durch 2D-HOESY-NMR-Messungen bestätigt, und die thermodynamische Analyse zeigt, dass die Kapselbildung enthalpisch getrieben ist. 1,4-Dioxan oder 1,4-Dithian werden jeweils mit hohen Affinitäten (bis zu $K_a = 9.0 \cdot 10^8\text{M}^{-2}$, $\Delta G_{283K} = -11.6\text{kcal mol}^{-1}$) in zwei separaten Hohlräumen innerhalb der XB-gebundenen Kapsel eingeschlossen.

Cram et al. berichteten 1985 über die ersten kovalent gebundenen molekularen Container, die Carceranden, und beschrieben ihr Komplexierungsvermögen sowie die Reaktivität in ihrer einzigartigen inneren Phase.^[1] In den darauffolgenden Jahren wurden verschiedene Arten nicht-kovalenter zwischenmolekularer Wechselwirkungen für die Bildung von supramolekularen Containern genutzt.^[2-4] Die erste supramolekulare, tennisballförmige, zum Einschluss von Gästen befähigte Kapsel wurde von Rebek und Mitarbeitern hergestellt und beruht auf einem eleganten Wasserstoffbrückennetzwerk zwischen zwei Halbkugeln.^[2] Diesen Systemen folgten die Metall-Ligand-Koordinationskäfige von Fujita

et al.,^[3] ionische Kapseln von Verboom und Mitarbeitern^[4] und ein Hybrid dieser beiden.^[5] Wir berichten nun über die ersten supramolekularen Kapseln, die ausschließlich durch vierfache Halogenbrücken (XB) aufgebaut werden, und Untersuchungen zu deren Gasteinschlussvermögen in Lösung (Abbildung 1).^[6]

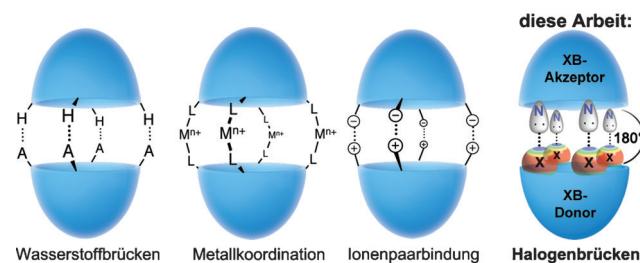


Abbildung 1. Supramolekulare Kapseln basierend auf verschiedenen Wechselwirkungen und die erste halogenverbrückte (XB) molekulare Kapsel.

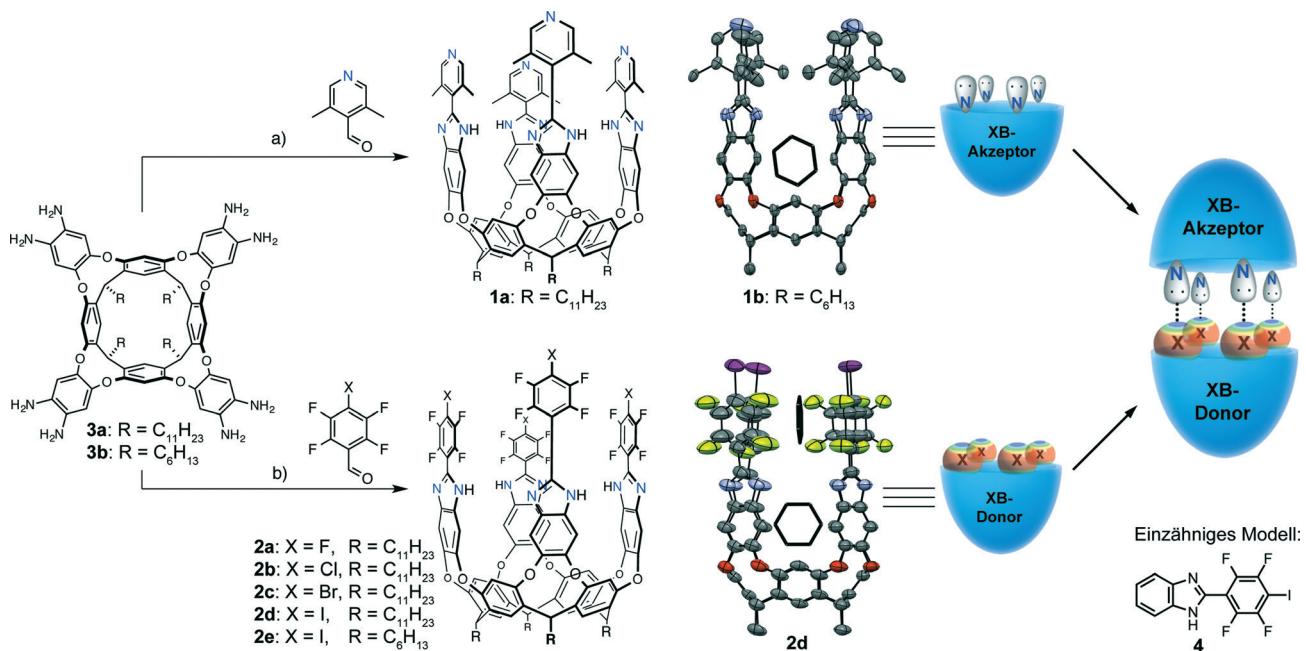
Die Bedeutung von schwachen nicht-kovalenten Wechselwirkungen, darunter XB, nimmt auf vielen Gebieten der Chemie zu, so z.B. beim Kristall-Engineering.^[7] Erst vor kurzem wurden XB beim Aufbau komplexerer supramolekularer Architekturen^[8] wie Rotaxane,^[8a] Catenane,^[8b] chirale makrocyclische Wirte^[8d] und fluoreszierende Anionensensoren genutzt.^[8e] In der Medizinalchemie wurden XB zu wichtigen Werkzeugen für die Entwicklung von aktiveren und selektiveren Liganden.^[9] Studien mit Modellsystemen in Lösung^[9c, 10] zeigten, dass die Bildung einer einzelnen XB größtenteils enthalpiegetrieben ist, jedoch wird der Gewinn an Enthalpie weitgehend durch einen nachteiligen entropischen Term kompensiert. Letzterer ergibt sich aus den strikten geometrischen Voraussetzungen für effiziente XB, nämlich C-X···A-Winkel (A: XB-Akzeptoratom) von nahezu 180° und Unterschreitung der Summe der Van-der-Waals-Radien zwischen XB-Donor und -Akzeptor.^[11] Wir erhofften uns, dass der Entropieverlust durch die Ausbildung von vier XB-Wechselwirkungen in unserem kapselartigen Komplex aus besonders gut präorganisierten Komponenten reduziert werden könnte, wie dies bereits für andere mehrzählige Bindungssysteme gezeigt wurde.^[2c, 8e, 10c, 12]

Als Grundgerüste für die beiden Hemisphären der XB-Kapsel wählten wir am oberen Rand funktionalisierte Resorcin[4]aren-Cavitanen mit vierzähliger Symmetrie. Benzimidazol-„Wände“ am Cavitandengerüst, erstmalig von Rebek und Mitarbeitern eingeführt,^[13] erlaubten die Anbringung verschiedener Substituenten in der aufwärtsgerich-

[*] O. Dumele, Dr. N. Trapp, Prof. Dr. F. Diederich
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Vladimir-Prelog-Weg 3, CH-8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: diederich@org.chem.ethz.ch

[**] O.D. wurde durch ein Kekulé-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie und die Studienstiftung des Deutschen Volkes gefördert. Wir danken der ETH-Forschungskommission für die finanzielle Unterstützung, René Arnold und Dr. Marc-Olivier Ebert für die Aufnahme von 2D-NMR-Spektren, Michael Solar für Messungen zu den Röntgenstrukturanalysen, Prof. Dr. Carlo Thilgen für die Hilfe bei der Nomenklatur und der deutschen Übersetzung und Dr. Tristan Reekie und Dr. Bruno Bernet (alle ETHZ) für die Durchsicht des Manuskripts.

ⓘ Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201502960> zu finden.



Schema 1. Links: Synthese der Cavitanden **1a,b** und **2a–e** für die Untersuchungen zu XB-vermittelter Kapselbildung. Reagenzien und Bedingungen: a) 55 °C, 140 min, dann FeCl₃·6H₂O (kat.), 70 °C, 17 h; b) 25 °C, 2–18 h, dann FeCl₃·6H₂O (kat.), 25–55 °C, 20 h (X = F, Cl, Br, I). Rechts: Einkristall-Röntgenstrukturanalyse der Cavitanden **1b** (R = C₆H₁₃) und **2d** (R = C₁₁H₂₃); Lösungsmittelmoleküle, R-Alkylgruppen und Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht gezeigt, thermische Ellipsoide sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% bei 100 K dargestellt und Benzol-Gastmoleküle sind als Stabmodell gezeichnet (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S6 für Details zu Röntgenstrukturanalysen).^[21] Untere rechte Ecke: XB-Donor **4**, welcher als einzähniges Vergleichsmodell dient.

teten 2-Position, was zu vertikalen Ausgangsvektoren für die XB-Donor- und Akzeptor-Motive führte (Schema 1). Darüber hinaus sind diese erweiterten Benzimidazol-Cavitanden besonders gut präorganisiert, indem sie als reine Vasen-Konformere vorliegen. Dies gilt besonders in Anwesenheit von Alkoholen, die die Benzimidazol-Wände durch ein cyclisches Netzwerk von Wasserstoffbrücken verbinden und fixieren, wie bereits von Rebek und Mitarbeitern gezeigt wurde.^[13]

2,3,5,6-Tetrafluor-4-halogenphenyl- und Pyridyl-Reste waren jeweils die Wahl für XB-Donor- und XB-Akzeptor-Motive. Die C-X-Bindungspolarisation durch elektronenziehende Gruppen am Phenylring der Halophenyl-XB-Donoren findet bereits mehrheitlich Anwendung bei der Konstruktion von XB-Architekturen.^[7b,8c,10b,c] Pyridin-Reste sind bekannt als die schwächsten aller XB-Akzeptorgruppen der bisher quantifizierten Stickstoff-Lewis-Basen,^[10a,d] und trotzdem erwarteten wir eine amplifizierte Assoziation bei der Bildung der XB-Kapseln für solche Motive wegen des kooperativen Effekts der vierzähligen XB.

Die Synthese der XB-Akzeptor-Hemisphären **1a,b** und XB-Donor-Hemisphären **2a–e** beruht auf der ursprünglich von Singh et al. entwickelten^[14] und später von Rebek und Mitarbeitern auf den Aufbau ausgedehnter Cavitanden angewandten katalytischen oxidativen Benzimidazolbildung aus den Octamino-Cavitanden **3a,b** und Benzaldehyd-Derivaten (Schema 1, links).^[13b]

Undecylreste (**1a**, **2a–d**) wurden als „Beinchen“ zur Verbesserung der Löslichkeit am unteren Rand der Cavitanden angebracht, wohingegen sich Hexylreste (**1b**, **2e**)

wegen der besseren Kristallisationseigenschaften für die Röntgenstrukturanalyse eigneten. Auf diese Weise konnte das vorgegebene Designkriterium vertikaler Ausgangsvektoren der XB-Muster für die Cavitanden **1b** und **2e** und sogar für den Undecyl-substituierten Cavitanden **2d** röntgenstrukturanalytisch bestätigt werden (Schema 1, rechts). Die Kristallstrukturen geben außerdem Aufschluss über den Einchluss zweier senkrecht Kante-auf-Kante stehender Benzolmoleküle in den Tetraiod-Cavitanden **2d,e** und eines einzelnen Benzolmoleküls tief im Inneren des Tetralutidin-Cavitanden **1b**, das durch vier in den Hohlraum konvergierende Methylgruppen der Lutidin-Reste eingesperrt wird.

Assoziationskonstanten K_a für die Komplexe **1a–2a–d** wurden durch ¹⁹F-NMR-Bindungstitrationen im optimierten Lösungsmittelgemisch Benzol/Aceton/Methanol 70:30:1, das alle im Rahmen dieser Studie verwendeten Komponenten vollständig löst, bestimmt. Der Zusatz einer minimalen Menge Alkohol ist unentbehrlich für die Löslichkeit und für die wasserstoffbrückenvermittelte Verbrückung der Benzimidazol-Wände, wie bereits in allen vorhergehenden Röntgenstrukturanalysen beobachtet wurde (siehe Abbildung 2E und die Hintergrundinformationen, Abschnitte S3.1 und S6).^[13b] Alle Bindungsstudien wurden bei 283 K durchgeführt, um den nachteiligen $T\Delta S_{XB}$ -Term bei der Komplexierung zu minimieren, was die Quantifizierung selbst sehr schwacher Wechselwirkungen bei entsprechenden XB-Mustern erlaubte. Unter diesen Bedingungen erfolgte in allen untersuchten Fällen ein auf der NMR-Zeitskala schneller Austausch der an der Bildung der XB-Kapseln beteiligten Komponenten.

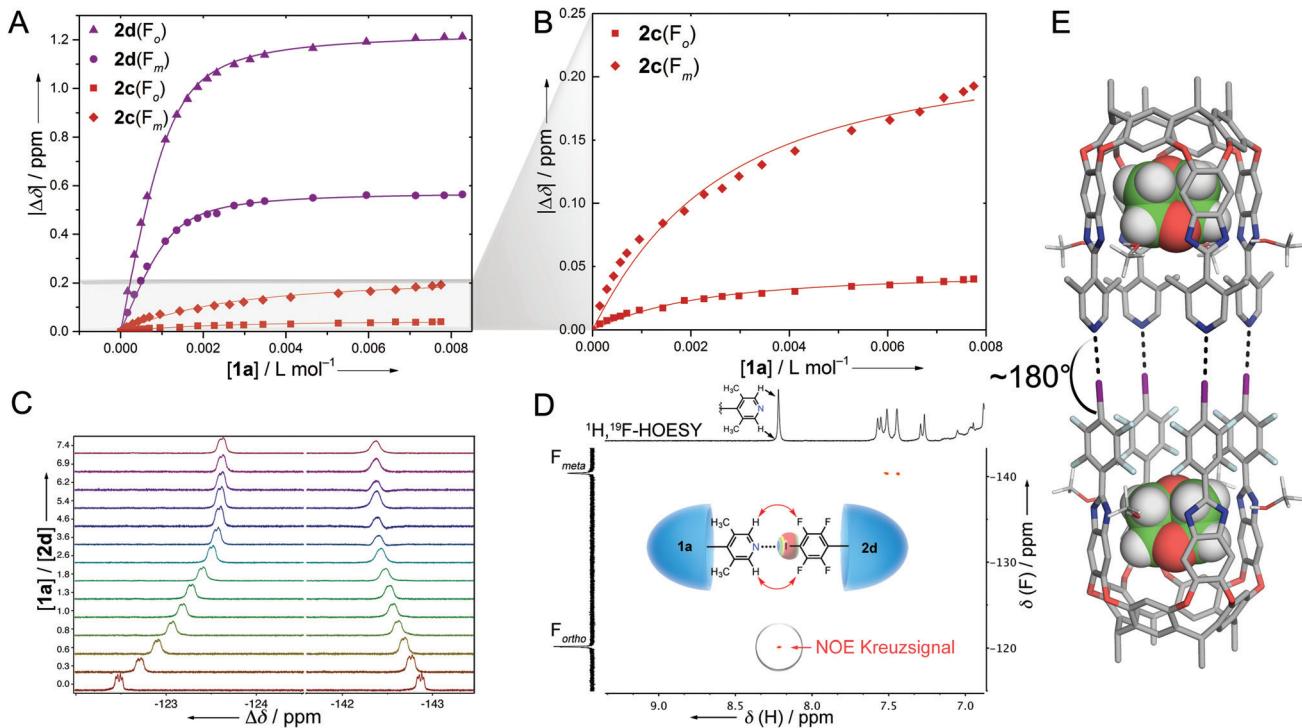


Abbildung 2. A) ^{19}F -NMR-Bindungstitrationen für die Tetrabrom- (**2c**) und Tetraiod-Cavitanden (**2d**) mit **1a**; es wurden die ^{19}F -NMR-Signale *ortho* (F_o) und *meta* (F_m) zum varierten Halogensubstituenten in **2c,d** verfolgt. Kurvenanpassungen an 1:1-Isotherme sind als durchgezeichnete Linien dargestellt. Für Titrationen von **2a,b** mit **1a** sind keine sinnvollen Kurvenanpassungen möglich. B) Vergrößerte Ansicht des grau markierten Bereichs in A: ^{19}F -NMR-Bindungstitrationen von **2c** mit **1a**. C) Verlauf einer ^{19}F -NMR-Bindungstitration mit **2d** (Zugabe von **1a**). D) $^1\text{H},^{19}\text{F}$ -HOESY-NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]/(\text{CD}_3)_2\text{CO}/\text{CD}_3\text{OD}$ 70:30:1, 283 K, $c_0(2\mathbf{c},\mathbf{d}) \approx 1.5 \text{ mM}$). E) Berechnetes Modell für die XB-Kapsel **1a**...**2d** mit zwei 1,4-Dioxan-Gästen und vier stabilisierenden MeOH-Molekülen, die die Imidazol-Wände jedes Cavitanden über intermolekulare Wasserstoffbrücken verbrücken (nahezu vollständig optimiert auf dem DFT:B3LYP/cc-pVDZ-LANL2DZ-Niveau der Theorie, siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S7).

Zunächst untersuchten wir das XB-Kapselbildungsverhalten des Tetrapyridin-Analogons **S6** von **1a** (siehe die Hintergrundinformationen, Abbildungen S14 und S15), bei dessen Komplexierung mit **2d** unter Bildung einer (höchstwahrscheinlich) kapselartigen Geometrie **S6**...**2d** sich allerdings ein Niederschlag (298 K) bildete. Daher scheinen die – verglichen mit **S6** – acht zusätzlichen Methylgruppen von **1a** eine essentielle strukturelle Voraussetzung für die erfolgreiche Quantifizierung der XB-Wechselwirkungen in Lösung zu sein.

Komplexierungsexperimente mit **1a** ermöglichten durchgehend homogene Titrationsbedingungen, weshalb dieser Cavitand in allen Studien als XB-Akzeptor-Hemisphäre eingesetzt wurde, während die XB-Donor-Hemisphäre systematisch durch Variieren des „obersten“ Halogenatoms von F über Cl und Br bis I verändert wurde.

Die größte Änderung der chemischen Verschiebungen bei den ^{19}F -NMR-Bindungsisothermen wird für **1a**...**2d** ($\Delta\delta_{\text{sat}}(2\mathbf{d}, \text{F}_{\text{ortho}}) = 1.26 \text{ ppm}$) beobachtet, im Vergleich zu allen anderen mit **1a** titrierten XB-Donor-Cavitanden **2a–c** ($\Delta\delta_{\text{sat}}(2\mathbf{a}–\mathbf{c}, \text{F}_{\text{ortho}}) = 0.07 \text{ ppm}$, siehe Abbildungen 2A–C und Tabelle 1). Die freie Enthalpie ΔG für die XB-Kapselbildung **1a**...**2d** beträgt $-4.83 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Assoziationskonstante $K_a = 5370 \text{ M}^{-1}$, im gegebenen Lösungsmittelsystem, 283 K) (Ta-

belle 1; für alle Titrationsdaten und deren detaillierte Analyse siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S3).

Tabelle 1: Assoziationskonstanten K_a und abgeleitete freie Enthalpien ΔG für die Kapselbildung von XB-Donor-Cavitanden **2a–d** mit XB-Akzeptor-Cavitand **1a** und thermodynamisches Profil (ΔH , ΔS) der XB-Kapsel **1a**...**2d**.

Komplex	X	$K_{a,283\text{ K}}^{[a]}$ [M $^{-1}$]	$\Delta G_{283\text{ K}}^{[b]}$ [kcal mol $^{-1}$]	$\Delta\delta_{\text{sat}}(\text{F}_{\text{ortho}}/\text{F}_{\text{meta}})$ [ppm]
1a ... 2d	I	5370	-4.83	1.26/0.59
1a ... 2c	Br	602	-3.60	0.05/0.23
1a ... 2b	Cl	— ^[c]	—	0.07/0.02
1a ... 2a	F	— ^[c]	—	0.07/0.03 ^[d]
4...3,5-Lutidin	I	<1	—	— ^[c]
$\Delta G_{283\text{ K}}^{[e]}$ [kcal mol $^{-1}$]				
$\Delta H^{[e]}$ [kcal mol $^{-1}$]				
$T\Delta S^{[e]}$ [kcal mol $^{-1}$]				
1a ... 2d	I	-4.87	-12.61	-7.75 (283 K)

[a] In $\text{C}_6\text{D}_6/(\text{CD}_3)_2\text{CO}/\text{CD}_3\text{OD}$ 70:30:1 bei 283 K, ermittelt durch Kurvenanpassung von ^{19}F -NMR-Bindungstitrationen an 1:1-Bindungsisotherme. Fehler geschätzt auf ca. 20%. [b] Berechnet aus K_a . [c] Keine sinnvolle Kurvenanpassung der Titrationsisothermen möglich. [d] $\Delta\delta_{\text{sat}}(\text{F}_{\text{ipso}}) = 0.13 \text{ ppm}$. [e] Ermittelt durch van't Hoff-Analyse der VT-NMR-Bindungstitrationen (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S3.4)

Der Bindungsmodus der kapselartigen Geometrie wurde mit ^1H , ^{19}F -HOESY-NMR-Methoden^[15] durch Kreuzsignale für die intermolekulare raumdurchdringende Kopplung zwischen den H-C(2,6)-Protonen der Lutidyl-Reste von **1a** und den zu den Iod-Substituenten von **2d** *ortho*-ständigen F-Atomen (ausschließlich *ortho*!) in zwei unabhängigen Experimenten bestätigt (siehe Abbildung 2D und die Hintergrundinformationen, Abschnitt S3.7). Die 1:1-Stöchiometrie des Kapselaufbaus wurde durch die Methode der kontinuierlichen Variation (Job-Plot-Analyse) bestätigt. Im MALDI-MS wurden Massensignale für das Molekül-Ion des 1:1-XB-Komplexes beobachtet (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitte S3.5 und S3.6).^[16] Ein DFT-Modell von **1a**–**2d** stützt die komplementäre Geometrie der beiden eingesetzten Cavitanden und den XB-Bindungswinkel von nahezu 180° (Abbildung 2E). Methoden für die Züchtung eines zur Röntgenstrukturanalyse geeigneten Einkristalls des Komplexes **1b**–**2e** werden derzeit in unserem Labor entwickelt.

Durch Titration des Tetrabrom-Cavitanen **2c** mit **1a** war es erstmals möglich, XB-Assoziationskonstanten für Organobromide zu messen. Diese quantitative Bestimmung ist insbesondere unter Berücksichtigung des schwachen Akzeptor-Charakters der Pyridyl-Reste in **1a** und des konkurrierenden Lösungsmittelsystems bemerkenswert. Obwohl die absoluten Änderungen der chemischen Verschiebungen beider Fluoratome (*ortho* und *meta* zum Bromsubstituent) bei **2c** klein im Vergleich zu **2d** sind, resultierten aus der nichtlinearen Kurvenanpassung an 1:1-Isotherme zuverlässige Parameter für K_a und $\Delta\delta_{\text{sat}}$ (Abbildungen 2A,B). Die Assoziationskonstante für die Komplexierung von **2c** und **1a** beträgt $K_a = 602 \text{ M}^{-1}$, eine Größenordnung weniger als für die Komplexierung des Tetraiod-Cavitanen **2d**, was sich in einer $\Delta\Delta G_{2c-2d}$ -Zunahme von 1.23 kcal mol $^{-1}$ (283 K) widerspiegelt. Daraus ergibt sich im gegebenen Lösungsmittelgemisch eine Differenz von $\Delta\Delta G_{\text{Br}-\text{I}} = -0.31 \text{ kcal mol}^{-1}$ pro gebildeter XB mit Iod im Vergleich zu Brom.

Titrationen der Cl- (**2b**) und F-Derivate (**2a**) mit **1a** ergeben nur geringe Änderungen der ^{19}F -NMR-chemischen Verschiebungen, und es konnte keine sinnvolle Kurvenanpassung an 1:1-Bindungsisotherme erhalten werden (die Angleichungsfehler haben mindestens die gleiche Größenordnung wie die resultierenden K_a - und $\Delta\delta_{\text{sat}}$ -Werte; siehe dazu die Hintergrundinformationen, Abbildungen S7–11).

Für einen Vergleich zwischen der Vierpunkt-XB-Kapsel und einem einzähnigen XB-Paar mit gleichem Bindungsmotiv wurde die Assoziationskonstante für den Komplex 4–3,5-Lutidin (Schema 1, rechts) bestimmt, jedoch ist die Bindung zu schwach, um sie präzise durch eine NMR-Bindungstiration quantifizieren zu können ($K_a < 1 \text{ M}^{-1}$, gegebenes Lösungsmittelsystem, 283 K, siehe die Hintergrundinformationen, Abbildungen S12 und S13). Bereits bei früheren Bindungsstudien mit einzähnigen Perfluoriodalkanen und Pyridin als XB-Akzeptor konnte nicht einmal in einem apolaren Lösungsmittel (Benzol, CCl_4 , CDCl_3) eine signifikante Assoziation beobachtet werden ($K_a = 1$, 0.8 und $< 0.5 \text{ M}^{-1}$, in der Reihenfolge der aufgeführten Lösungsmittel).^[10a]

Die beträchtliche Verstärkung der XB-Assoziation bei unseren Kapseln ist eindeutig durch das intrinsische Verrinern des nachteiligen $T\Delta S$ -Terms aufgrund des mehrzähligen

Aufbaus verursacht, wie durch Van't-Hoff-Analyse der Komplexbildung **1a**–**2d** nachgewiesen wurde (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S3.4). Die Bildung der XB-Kapsel bei 283 K ist enthalpiegetrieben ($\Delta H = -12.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) und entropisch benachteiligt ($T\Delta S = -7.8 \text{ kcal mol}^{-1}$). In einem einfachen Bild ist die Komplexierungsentropie bereits durch die Bildung von drei Halogenbrücken kompensiert, und die vierte XB kann den vollen Enthalpiegewinn ohne großen zusätzlichen Verlust an Entropie „ernten“. Sobald drei XB eingegangen werden, wird das verbleibende Halogenatom aufgrund der Kapselgeometrie zur Ausbildung einer vierten gezwungen.

Wirt-Gast-Bindungsstudien von **1a**–**2d** mit 1,4-Dioxan und 1,4-Dithian geben Aufschluss über Form, Größe und Gastaffinität des Hohlraums der XB-Kapsel.^[2b,17] Für die Durchführung dieser Studien musste zunächst ein nichtkonkurrendes Lösungsmittelsystem entwickelt werden, nämlich [D_{12}]Mesitylen mit 2 % 3,5-Dimethylbenzylalkohol. Der Alkohol dient der Stabilisierung der Cavitandenkonformation durch Ausbildung zirkularer Wasserstoffbrücken zu den Imidazol-Resten, ohne dabei die Kavität zu besetzen, während vollständige Löslichkeit gewährleistet wird (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S4.1).

Zunächst untersuchten wir die Komplexierung der Gäste 1,4-Dioxan und 1,4-Dithian durch die einzelnen Cavitanden **1a** und **2d**. Die eingekapselten Gäste zeigen langsame Austausch auf der NMR-Zeitskala (oben erwähntes Lösungsmittelsystem, 283 K), und ihre ^1H -NMR-chemischen Verschiebungen erscheinen im negativen ppm-Bereich, was typisch für abgeschlossene Cavitanden und molekulare Kapseln mit aromatischem Gerüst ist.^[13b,18] Die Komplexierungskonstanten K_a wurden aus dem Verhältnis der Signalintegrale von freiem und gebundenem Gast ermittelt. Im Fall einer Überlagerung von ^1H -NMR-Resonanzen des freien Gastes mit anderen Signalen wurde Hexakis[(trimethylsilyl)ethynyl]benzol^[19] (**S14**) als sterisch besonders anspruchsvoller, aber symmetrischer interner Standard zugesetzt, um die Konzentration des freien Gastes zu bestimmen (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S4.1). Die freien Enthalpien $\Delta G_{283\text{K}}$ der Komplexierung von 1,4-Dioxan mit **1a** und **2d** betragen -3.8 bzw. $-3.3 \text{ kcal mol}^{-1}$, die der Komplexierung von 1,4-Dithian -5.2 bzw. $-5.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Tabelle 2). Der Hohlraum von **1a** ist kleiner als der von **2d**,

Tabelle 2: Daten der Komplexierung von 1,4-Dioxan und 1,4-Dithian durch die Cavitanden **1a**, **2d** und die XB-Kapsel **1a**–**2d**.

Gast	Wirt	$K_a, 283\text{K}$ ^[a]	$\Delta G_{283\text{K}}$ [kcal mol $^{-1}$] ^[b]
1,4-Dioxan	1a	$8.9 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$	-3.8
	2d	$3.6 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$	-3.3
	1a – 2d	$5.8 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$	-7.5
1,4-Dithian	1a	$1.0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	-5.2
	2d	$3.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	-5.9
	1a – 2d	$9.0 \times 10^8 \text{ M}^{-2}$	-11.6

[a] Die K_a -Werte wurden aus dem Verhältnis der ^1H -NMR-Integrale für gebundenen und freien Gast ermittelt ([D_{12}]Mesitylen + 2 % 3,5-Dimethylbenzylalkohol, 283 K); die Fehler von K_a sind auf ca. 20 % geschätzt.

[b] Berechnet aus $K_a, 283\text{K}$.

und 1,4-Dioxan zeigt eine höhere Affinität zu **1a**, während das größere 1,4-Dithian besser in die Tasche von **2d** passt (für die Bestimmung der Hohlraumvolumina siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S4.4).

Bei der Quantifizierung der Einschluss-Komplexierung durch die XB-Kapsel **1a**···**2d** erfolgte der Austausch der Gäste weiterhin langsam auf der NMR-Zeitskala, während die Austauschrate für die XB-Kapselbildung hoch blieb. Die Erhaltung der Kapselgeometrie bei der Gast-Komplexierung wurde durch ^1H , ^{19}F -HOESY-NMR-Messungen bestätigt (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S3.7). Dabei erfuhrn die ^1H -NMR-chemischen Verschiebungen der Gäste in der Kapsel **1a**···**2d** signifikante Änderungen im Vergleich zu den Komplexen der Gäste mit den einzelnen Cavitanden **1a** und **2d** (Abbildung 3). Das Innere der XB-Kapsel **1a**···**2d**

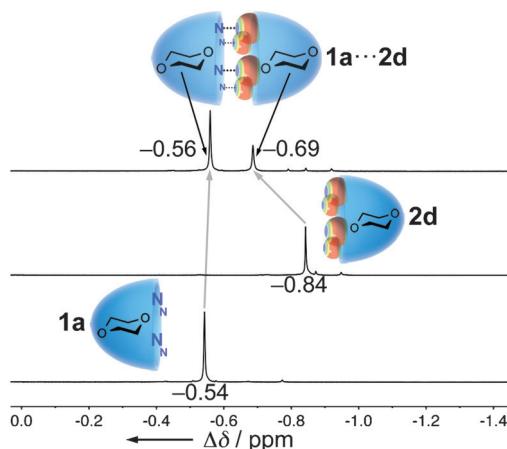


Abbildung 3. ^1H -NMR-Spektren von in **1a**···**2d** eingekapseltem 1,4-Dioxan, **2d** und **1a** ($[\text{D}_{12}]\text{Mesitylen}$ (+ 2 % 3,5-Dimethylbenzylalkohol), 283 K). Die Position der Gäste wurde durch ^1H , ^{19}F -HOESY-NMR-Spektroskopie ermittelt (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S4.3). ^1H -NMR-chemische Verschiebungen der zugehörigen Signale sind in ppm angegeben.

besteht nicht aus einem einzelnen, länglichen Hohlraum, sondern aus zwei separaten Kompartimenten, die zu den beiden assoziierten Cavitanden gehören. Vier Lutidin-Methylgruppen zeigen in Richtung des Zentrums des Cavitanden und bilden dadurch eine sterische Barriere zwischen den beiden Hohlräumen der Kapsel (siehe Röntgenstrukturanalyse in Schema 1). Die Gäste 1,4-Dioxan bzw. 1,4-Dithian besetzen beide Hohlräume der Kapsel, was zu Kapselkomplexen des Typs [(Gast \subset **1a**)···(Gast \subset **2d**)] mit einer 1:2 Wirt-Gast-Stöchiometrie führt. Die Position der Gäste im Wirt **1a**···**2d**, d. h. entweder innerhalb der Hemisphäre von **1a** oder der von **2d**, wurde mittels ^1H , ^{19}F -HOESY-NMR über die unterschiedlichen ^1H -NMR-Signale zugeordnet (Abbildung 3). In diesen Experimenten zeigten die ^1H -NMR-Resonanzen des Gasts Kreuzsignale hoher Intensität mit dem F_{meta} -Atom und solche geringer Intensität mit dem F_{ortho} -Atom der **2d**-Hemisphäre (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S4.3).

Die stärkste Assoziation wurde für den Komplex (1,4-Dithian) $_2$ ···**1a**···**2d** ($\Delta G = -11.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) beobachtet. 1,4-Dithian wird von allen drei molekularen Wirten **1a**, **2d** und

1a···**2d** stärker gebunden als 1,4-Dioxan (Tabelle 2), wofür die dispersiven $\text{S}\cdots\pi$ -Wechselwirkungen und wahrscheinlich auch die $\text{S}\cdots\text{N}$ -Wechselwirkungen verantwortlich sind.^[20] Im Vergleich zur Komplexierung in den einzelnen Cavitanden wird für die XB-Kapsel als Wirt eine Zunahme der freien Bindungsenthalpie ΔG von $-0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ (1,4-Dioxan) bzw. $-0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ (1,4-Dithian) beobachtet. Wir begründen diesen insignifikanten Gewinn an Gastaffinität in der XB-Kapsel mit einer lediglich geringen Änderung der Geometrie und des elektronischen Umfelds der inneren Hohlräume, die während der Kapselbildung nahezu unverändert bleiben.

Zusammenfassend präsentieren wir das erste Beispiel für die Bildung von supramolekularen XB-Kapseln in Lösung durch die Anbringung von Tetrafluorhalogenphenyl-Einheiten als XB-Donoren und Lutidyl-Resten als XB-Akzeptoren an Resorcin[4]aren-Cavitanedgerüste. Die Ausbildung mehrzähliger Vierpunkt-XB wurde beim Kapselaufbau für X = I und Br bewerkstelligt, indem die als Bindungskriterium geltenden 180°-Winkel für alle vier ausgebildeten XB gleichzeitig verwirklicht wurden. Für die F- und Cl-Derivate (**2a** und **2b**) wurde keine strukturierte Assoziation beobachtet. Die stärkste XB-Kapsel bildet der Tetraiod-Cavitan **2d** mit dem Tetralutidin-Cavitan **1a** im konkurrierenden Lösungsmittel $\text{C}_6\text{I}_4/(\text{CD}_3)_2\text{CO}/\text{CD}_3\text{OD}$ 70:30:1 bei 283 K. Eine Van't Hoff-Analyse gab Aufschluss über das thermodynamische Profil der überwiegend enthalpiegetriebenen Kapselbildung (**1a**···**2d**). Daraus schließen wir, dass die Verringerung des entropischen Terms durch mehrzählige XB-Komplexierung der Schlüssel zur Assoziation selbst schwächer Bindungspartner, wie des Pyridin-Derivats **1a** ist. Weiterhin zeigten wir, dass die XB-Kapsel **1a**···**2d** in ihren zwei separaten Hohlräumen Gäste einschließen kann. Freie Bindungsenthalpien von bis zu $-11.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ wurden für den 1:2-Komplex von 1,4-Dithian in **1a**···**2d** gemessen (283 K, $[\text{D}_{12}]\text{Mesitylen}$ + 2 % 3,5-Dimethylbenzylalkohol). Zweifellos erwarten wir aufgrund dieses Beispiels einer wohldefinierten, ausschließlich durch XB zusammengehaltenen nichtkovalenten Struktur weitere Anwendungen von Halogenbrücken im Rahmen künftiger supramolekularer Architekturen.

Stichwörter: Halogenbrücken · Selbstassoziation · Supramolekulare Chemie · Supramolekulare Kapseln · Wirt-Gast-Systeme

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12339–12344
Angew. Chem. **2015**, *127*, 12516–12521

- [1] a) D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczyński, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575–2576; b) D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczyński, K. Marti, R. M. Sampson, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2554–2560; c) D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules und Their Guests*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**; d) A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931–968; e) R. Warth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95–105.
- [2] a) R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699–1701; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820–1821; b) F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488–1508; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556–

- 1578; für ausgewählte Arbeiten von anderen: c) O. Mogck, V. Böhmer, W. Vogt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8489–8496; d) V. Böhmer, M. O. Vysotsky, *Aust. J. Chem.* **2001**, *54*, 671–677; e) L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382–2426; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2446–2492.
- [3] a) M. Fujita, S. Nagao, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1649–1650; b) M. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 417–425; für ausgewählte Arbeiten von anderen: c) P. Jacopozzi, E. Dalcanele, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 613–615; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 665–667; d) D. L. Caulder, K. N. Raymond, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 1185–1200; e) S. R. Seidel, P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972–983; f) M. M. J. Smulders, I. A. Riddell, C. Browne, J. R. Nitschke, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1728–1754.
- [4] G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5270–5278.
- [5] M. Yamanaka, N. Toyoda, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9880–9881.
- [6] Ein Modell für eine Röntgenkristallstruktur eines pseudo-kapselartigen Aufbaus bestehend aus einem Tetra-(3-pyridyl)-Cavitanden und einem flexiblen iodierten Calix[4]aren zeigte neben weiteren Geometrien teilweise das XB-Dimer im Festkörper (kristallographischer *R*1-Wert = 21.4 %): a) C. B. Aakeröy, A. Rajbanshi, P. Metrangolo, G. Resnati, M. F. Parisi, J. Desper, T. Pilati, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6366–6368. Über einen XB-Donor mit vier Iodethinylgruppen am oberen Rand eines Resorcin[4]aren-Cavitanden wurde kürzlich berichtet, jedoch wurde die Bildung einer dimeren Kapsel mit dem gegensätzlichen XB-Akzeptor-Cavitanden nicht beobachtet: b) L. Turunen, N. K. Beyeh, F. Pan, A. Valkonen, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15920–15923. Kürzlich wurde eine Röntgenkristallstruktur eines Resorcinaren-Dimers verbunden durch vier ionische Wasserstoffbrücke zu Chlorid-Ionen und zwei halogenverbrückten I₂-Molekülen gelöst: c) N. K. Beyeh, F. Pan, K. Rissanen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, DOI: 10.1002/anie.201501855; *Angew. Chem.* **2015**, DOI: 10.1002/ange.201501855.
- [7] a) G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311–2327; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541–2558; b) P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6114–6127; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6206–6220; c) R. W. Troff, T. Mäkelä, F. Topić, A. Valkonen, K. Raatikainen, K. Rissanen, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1617–1637.
- [8] a) N. L. Kilah, M. D. Wise, C. J. Serpell, A. L. Thompson, N. G. White, K. E. Christensen, P. D. Beer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11893–11895; b) L. C. Gilday, T. Lang, A. Caballero, P. J. Costa, V. Félix, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4356–4360; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4452–4456; c) T. M. Beale, M. G. Chudzinski, M. G. Sarwar, M. S. Taylor, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1667–1680; d) S. Castro-Fernández, I. R. Lahoz, A. L. Llamas-Saiz, J. L. Alonso-Gómez, M.-M. Cid, A. Navarro-Vázquez, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1136–1139; e) B. R. Mullaney, A. L. Thompson, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11458–11462; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11642–11646.
- [9] a) P. Auffinger, F. A. Hays, E. Westhof, P. S. Ho, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16789–16794; b) L. A. Hardeger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz, J.-M. Plancher, G. Hartmann, Y. Isshiki, K. Morikami, N. Shimma, W. Haap, D. W. Banner, F. Diederich, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 2048–2054; c) L. A. Hardeger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz, J.-M. Plancher, G. Hartmann, D. W. Banner, W. Haap, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 314–318; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 329–334; d) R. Wilcken, M. O. Zimmermann, A. Lange, A. C. Joerger, F. M. Boeckler, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1363–1388; für einen Aufsatz über die Bedeutung von XB-Modellsystemen für medizinisch-chemische Anwendungen, siehe: e) E. Persch, O. Dumele, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3290–3327; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3341–3382.
- [10] a) R. Cabot, C. A. Hunter, *Chem. Commun.* **2009**, 2005–2007; b) M. G. Sarwar, B. Dragisic, L. J. Salsberg, C. Gouliaras, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1646–1653; c) S. H. Jungbauer, D. Bulfield, F. Kniep, C. W. Lehmann, E. Herdtweck, S. M. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16740–16743; d) O. Dumele, D. Wu, N. Trapp, N. Goroff, F. Diederich, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4722–4725.
- [11] a) N. Ramasubbu, R. Parthasarathy, P. Murray-Rust, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4308–4314; b) J. P. M. Lommerse, A. J. Stone, R. Taylor, F. H. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3108–3116; c) K. E. Riley, K. M. Merz Jr., *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1688–1694; d) P. Politzer, J. S. Murray, T. Clark, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 7748–7757.
- [12] L.-Y. You, S.-G. Chen, X. Zhao, Y. Liu, W.-X. Lan, Y. Zhang, H.-J. Lu, C.-Y. Cao, Z.-T. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1657–1661; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1689–1693.
- [13] a) A. R. Far, A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2854–2855; b) E. Menozzi, H. Onagi, A. L. Rheingold, J. Rebek, Jr., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3633–3636.
- [14] M. P. Singh, S. Sasmal, W. Lu, M. N. Chatterjee, *Synthesis* **2000**, 1380–1390.
- [15] G. Ciancaleoni, R. Bertani, L. Rocchigiani, P. Sgarbossa, C. Zuccaccia, A. Macchioni, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 440–447.
- [16] C. A. Schalley, R. K. Castellano, M. S. Brody, D. M. Rudkevich, G. Siuzdak, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4568–4579.
- [17] J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1660–1668.
- [18] a) T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Nature* **1998**, *394*, 764–766; b) J. Hornung, D. Fankhauser, L. D. Shirtcliff, A. Praetorius, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12362–12371; c) I. Pochorovski, F. Diederich, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2096–2105.
- [19] R. Diercks, J. C. Armstrong, R. Boese, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 268–269; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 270–271.
- [20] B. R. Beno, K.-S. Yeung, M. D. Bartberger, L. D. Pennington, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, DOI: 10.1021/jm501853m.
- [21] CCDC 1051314 (**1b**), 1051313 (**2d**) und 1051312 (**2e**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Eingegangen am 31. März 2015
Online veröffentlicht am 26. Mai 2015