

Cyclodextrine und synthetische Wirthohlräume – Vergleich der Komplexierungseigenschaften

JOACHIM FRANKE, THOMAS MERZ, HANS-WILLI LOSENSKY,
WALTER M. MÜLLER, UTE WERNER, and FRITZ VÖGTLE*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Strasse 1, D-5300 Bonn 1, West Germany

(Received: 25 February 1985)

Cyclodextrins and Synthetic Host Cavities – A Comparison of the Complexation Properties

Abstract. It is shown that the synthetic host compounds described in this study possess higher complexation constants versus 1,8-ANS than β - or γ -cyclodextrin. The attachment of side chains to β -cyclodextrin increases the complex formation, whereas the value of γ -cyclodextrin is not reached. The quaternary ammonium nitrogens of the synthetic hosts may be replaced by amide groups without diminution of the association constants. Bicyclic compounds in general bind more strongly than monocyclic hosts due to tighter inclusion and increased hydrophobic interaction. The influence of side chains attached to synthetic host compounds on the complexation constants is difficult to predict.

Key words: 1,8-Anilinonaphthalene sulfonic acid (1,8-ANS), binding strength, complex constants, cyclodextrins, fluorescence measurements, host/guest complex chemistry, macro- (mono/bi-)cyclic compounds, synthetic hosts, lactams.

1. Einleitung

Seit einiger Zeit versucht die synthetische organische Chemie, die Fähigkeit von Rezeptoren und Enzymen, Substrate selektiv zu binden, nachzuahmen [1–3]. Als Stimulans erwiesen sich die aus natürlicher Quelle (Stärke) gewonnenen Cyclodextrine, von denen eine große Zahl von Einschlußkomplexen existiert [4–8]. Teilweise zurückgehend auf frühe Untersuchungen Stetters [9] sind erst in den letzten Jahren mehrere Dutzend synthetische Wirtsubstanzen zugänglich geworden, die in lipophiler [10, 11] oder wäßriger Lösung geladene und ungeladene Gastmoleküle einschließen können.

Ziel dieser Arbeit waren vergleichende Untersuchungen zur Einschlußselektivität einerseits von Cyclodextrinen, andererseits von bekannten und neuen synthetischen Rezeptormodellen gegenüber einem Standard-Substrat. Als solches wurde das Natrium-1-anilino-8-naphthalin-sulfonat (1,8-ANS, (4)) gewählt, da dieses bei Komplexierungsuntersuchungen in verschiedenen Arbeitsgruppen – wie auch in der Biochemie – routinemäßig eingesetzt wird.

Die Komplexierung von 1,8-ANS (4) in wäßriger Lösung hat in der Regel einen deutlichen Anstieg der Fluoreszenzintensität und eine geringe bathochrome Verschiebung des Emissionsmaximums zur Folge [12]. Dies kann als Beleg einer Wirt/Gast-Komplexbildung gewertet werden und ermöglicht quantitative Bestimmungen der Komplexbildungskonstanten.

* Author for correspondence.

Es sei hier aber ausdrücklich darauf hingewiesen, daß dieser Methode eine gewisse Interpretations-Unsicherheit anhaftet [13–15]. Denn die Fluoreszenzeffekte könnten anstatt durch eine Einlagerung des Gasts in den Wirthohlraum auch durch eine Anlagerung oder Aggregation des Gasts an der Außenseite des Wirtmoleküls zustande kommen und daher zu Fehlinterpretationen führen. Es sollten deshalb zur zusätzlichen Absicherung der Komplexbildung im Hohlraum des Wirts unbedingt – wie in der vorliegenden Untersuchung – weitere Methoden herangezogen werden, wie die ^1H - und ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie oder die Röntgenstrukturanalyse.

2. Experimenteller Teil

*Verfahren zur Darstellung von β -Cyclodextrin-mono-6-*N*-6-deoxy-(2-pyridylamin) (6):* 644 mg (0.50 mmol) β -Cyclodextrin-mono-6-*O*-tosylat in 2 ml 2-Pyridylamin werden 2 d bei 90–100°C in einem verschlossenen Rohr erhitzt. Danach wird das überschüssige Amin i. Vak. abdestilliert, der Rückstand 5 × mit Ethanol ausgekocht und dann über Sephadex G15 mit Wasser gereinigt. Ausb. 480 mg (78.4%), Schmp. 262–269°C (Zers.).

$\text{C}_{48}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{34}$ (1225.1) Ber. C 47.06 H 6.25 N 2.29
Gef. C 46.97 H 6.41 N 2.32

*β -Cyclodextrin-mono-6-*O*-(4-phenylaza)[15]krone-5 (7):* 644 mg (0.50 mmol) β -Cyclodextrin-mono-6-*O*-tosylat werden zu einer Lösung von 311 mg (1.00 mmol) *N*-(4-Hydroxyphenyl)-aza[15]krone-5 und 56.0 mg (1.00 mmol) Kaliumhydroxid in 5 ml DMF gegeben und 2 d bei 90–100°C gerührt. Das DMF wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand 5mal mit trockenem Ethanol ausgekocht und anschließend mit Wasser über Sephadex G15 gereinigt. Ausb. 430 mg (60.2%), Schmp. 285–288°C.

$\text{C}_{58}\text{H}_{93}\text{NO}_{39}$ (1428.3) Ber. C 48.77 H 6.56 N 0.98
Gef. C 48.44 H 6.67 N 1.21

*Verfahren zur Darstellung der mono- bzw. dimeren *o*-Terphenyl-Verbindungen 12a, b:* Zu 700 ml trockenem Benzol werden bei Raumtemp. innerhalb von 8 h 13.0 mmol 4,4'-*o*-Terphenyldicarbonsäuredichlorid sowie 26.0 mmol Bis-*N,N'*-3-pyridylethylendiamin, gelöst in jeweils 250 ml trockenem Benzol, gleichzeitig zugegeben. Die Hydrochloridausfällung wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand in soviel Dichlormethan aufgenommen, bis sich dieser in der Wärme löst. Man läßt über Nacht bei 4°C stehen, wobei das monomere Produkt (**12b**) ausfällt. Die Mutterlauge wird wiederum bei 4°C mehrere d aufbewahrt, wonach das Dimere (**12a**) kristallisiert.

12b: Ausb. 7.18%, Schmp. 200–207°C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}_{\text{int.}}$):

$\delta = 3.12$ (s, CH_2), 4.69 (s, benzyl. CH_2), 6.96–8.56 (aromat. H).

$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ (524.6) Ber. C 77.84 H 5.38 N 10.68
Gef. C 78.09 H 5.61 N 10.97

$\text{M}^+ = 524$ (MS)

12a: Ausb. 21.3%, Schmp. 252–256°C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int.}}$):

$\delta = 3.27$ – 3.98 (m, CH_2), 4.36–4.93 (s, verbr., benzyl. CH_2), 6.89–8.68 (m, aromat. H)

$\text{C}_{68}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_4$ (1049.3) Ber. C 77.84 H 5.38 N 10.68
Gef. C 77.94 H 5.41 N 10.85

$\text{M}^+ = 1048$ (MS)

Verfahren zur Darstellung der Dreifachbindungen enthaltenden Wirte 14 und 15

Zu 1 l vorgelegtem Benzol werden bei 21 °C innerhalb von 8 h 60.0 mmol *N,N'*-Diethyl-2-butindiy-1,4-diamin sowie 30.0 mmol Terephthalsäuredichlorid, gelöst in 250 ml Benzol, getropft. Nach Eindampfen der benzolischen Lösung wird der Rückstand in wenig Dichlormethan gelöst und durch Säulenchromatographie an Al₂O₃ (Akt.-St. I, Woelm) mit Dichlormethan/Ethanol (200 : 1) als Laufmittel aufgetrennt.

14a: Ausb. 17.9%, Schmp. 287–299 °C.

C₃₂H₃₆N₄O₄ (540.7) Ber. C 71.09 H 6.71 N 10.36
Gef. C 71.26 H 6.45 N 10.17

M⁺ = 540 (MS)

14b: Ausb. 19%, Schmp. 96 °C.

C₄₈H₉₆N₆O₆ (811.00) Ber. C 71.09 H 6.71 N 10.36
Gef. C 71.11 H 6.75 N 10.09

M⁺ = 810 (MS)

15: Ausb. 11%, Schmp. 101 °C.

C₆₄H₇₂N₈O₈ (1081.3) Ber. C 71.09 H 6.71 N 10.36
Gef. C 70.87 H 6.54 N 10.51

Bestimmung der Komplexkonstanten

Die Fluoreszenzmessungen [1a, 9, 10, 12] wurden mit dem Fluoreszenzspektrometer Hitachi Model 204-A ausgeführt. Anregungswellenlänge: 375 nm; die Emission wurde bei 490 nm gemessen. Als Medium diente 0.5 M KCl/0.015 M HCl-Puffer (pH 2) bei **12**, **13–17**, 0.5 M KCl/0.13 M HCl-Puffer (pH 1) bei **11**, 0.025 M KH₂PO₄/Na₂HPO₄ (pH 7) bei **1–3**, **6**, **7**, **18**. Die Konzentration der Fluoreszenzprobe (1,8-ANS) betrug 2×10^{-6} M. Die Makrocyclen-Konzentration wurde jeweils von 0 bis 10^{-3} M variiert.

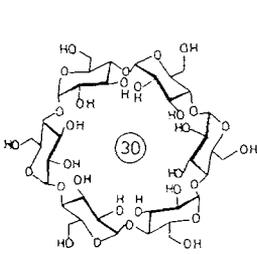
¹H-NMR-Meßbedingungen: D₂O, 400 MHz, 21 °C, Standard definiert auf HDO = 4.8. Konzentrationen: Wirt 2.5×10^{-2} M, Gast 1.25×10^{-2} M. Verschiebungswerte von: β-Cyclodextrin H(1) 0, H(3) 0, H(4) 0; γ-Cyclodextrin: H(1) –0.35, H(3) –0.25, H(4) –0.3.

3. Ergebnisse

Es ist schon längere Zeit bekannt, daß β-Cyclodextrin (**2**) 1,8-ANS (**4**) mit einer Komplexkonstante von $\log K = \log[\text{Komplex}]/[\text{Wirt}][\text{Gast}] = 1.8$ bindet [16]. Bei dem kleineren α-Cyclodextrin (**1**) konnte keine Komplexierungstendenz ($\log K \leq 0$) festgestellt werden.

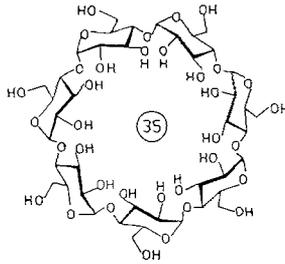
Demgegenüber bindet γ-Cyclodextrin (**3**), wie wir im Rahmen dieser Untersuchung erstmals fanden, 1,8-ANS ca. 20mal stärker ($\log K = 3.1$) als β-Cyclodextrin. Dies steht im Einklang mit dem Auftreten nur geringer ¹H-NMR-Hochfeldverschiebungen der Protonen der Gastverbindung 2,7-Dihydroxynaphthalin (**5**) durch **2**, aber verhältnismäßig starken Verschiebungen bei der Komplexierung durch **3**. Somit ist γ-Cyclodextrin (**3**) der beste 'natürliche' Wirt für 1,8-ANS (**4**).

Durch Anbringen von geeigneten Seitenketten an β-Cyclodextrin (**2**) kann dessen Komplexierungstendenz erheblich verstärkt werden, obwohl die von **3** nicht erreicht wird. Für die bisher nicht beschriebenen (siehe Exp. Teil), mit einer Seitenkette versehenen Cyclodextrin-Derivate **6** und **7**, deren Substratbindung wegen ihres potentiellen Enzymmodellcharakters von Interesse ist, erhielten wir $\log K$ -Werte von 2.85 und 2.68.

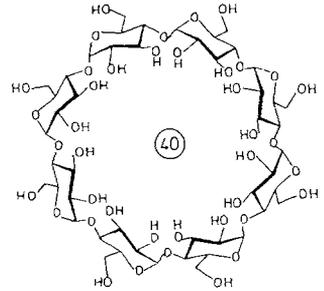
**1**

pK =

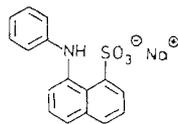
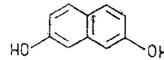
≤ 0

**2**

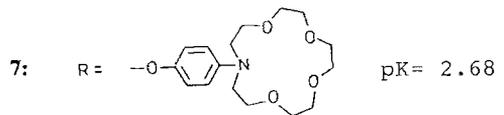
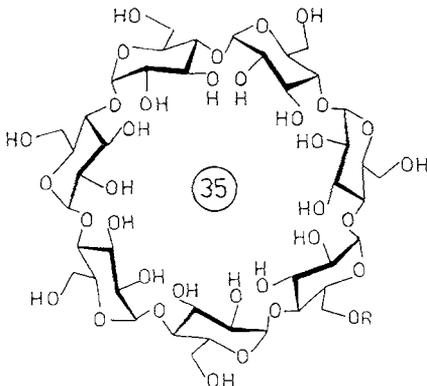
1.8

**3**

3.1

**4****5**

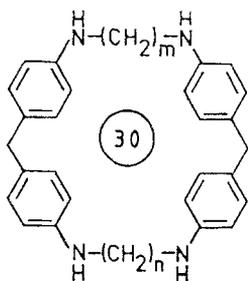
Bei den synthetischen makrocyclischen Wirtverbindungen hat Koga mit $\log K = 3.8$ für **8** die Cyclodextrine auf Anhieb erheblich übertroffen [17]. Durch Variation der Ringgröße* und der Hydrophobie des Hohlraums konnte er als besten Wirt für **4** ($\log K = 5.7$) das Cyclophan **9** ermitteln [18].



Durch Verlagerung der Ammoniumzentren in die äußere Sphäre des Rings konnte Diederich mit **10** die Komplexkonstante auf $\log K = 6.5$ gegenüber **4** als Gast verbessern [19].

Wir haben im Rahmen dieser Studie die Diphenylmethan-Gruppe in **8** durch die lipophilere *o*-Terphenyl-Einheit ersetzt und die Ammoniumzentren weiter in die aliphatische Kette verschoben, womit sich beispielsweise mit **11** ($\log K = 4.3$) ebenfalls eine Verbesserung verglichen mit **8** erreichen läßt [20, 21].

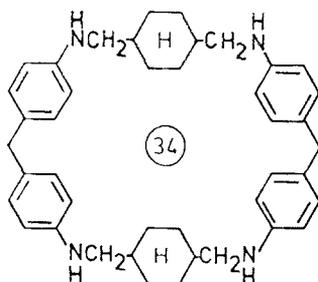
* Die Anzahl der Ringglieder ist jeweils als Zahl in der Mitte des Cyclus angegeben.



$$m = n = 4$$

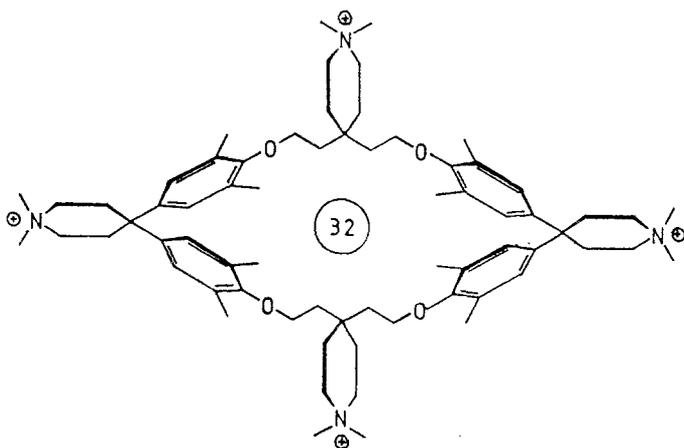
8

$$pK = 3.8$$



9

$$pK = 5.7$$



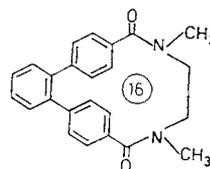
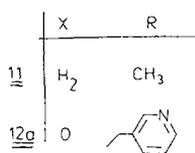
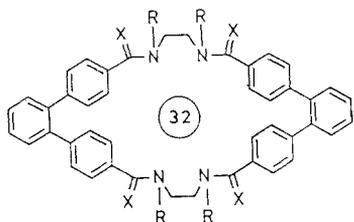
10

$$pK = 6.5$$

Dagegen läßt sich bei **12a** mit gegenüber **11** voluminöseren Seitenketten und Amidbindungen anstelle der Ammoniumzentren keine Komplexbildung feststellen. Dies steht im Einklang mit NMR-Messungen, die bei **11**, nicht aber bei **12a** eine Komplexbildung von **5** bestätigen. Möglicherweise stört hier die sterische Anhäufung/Hinderung der vier Seitenketten zusätzlich zu den starren *o*-Terphenyl-Einheiten.

Daß die bei **12a** beobachteten negativen Auswirkungen der Amid-Einheiten und der Pyridyl-Seitenketten nicht allgemeingültig sind, sondern, in eine andere Grundstruktur eingebaut, auch gute Komplexbildungseigenschaften mit sich bringen, zeigt **13** [22] mit $\log K = 3.8$, unterstützt durch starke NMR-Hochfeldverschiebungen.

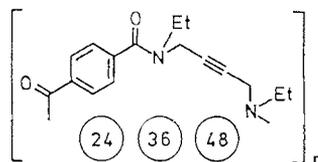
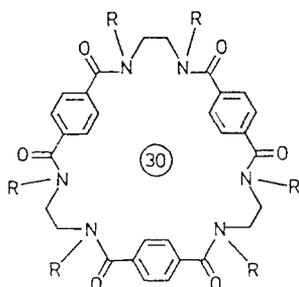
Zu einer Versteifung in den aliphatischen Brücken führt der Einbau von Dreifachbindungen wie in den Cyclophanen **14b** und **15** [20,21]. Auch hier zeigt sich, daß Amidgruppen gegenüber den Ammoniumzentren keine Nachteile besitzen. Die schwächere Komplexbildung von **14b** und insbesondere **15** ist dagegen wohl eher auf die größere Ringgliederzahl (36 bei



11: pK = 4.3

12b

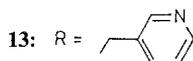
12a: pK ≤ 0



14a: n = 2

14b: n = 3 (pK = 3.3)

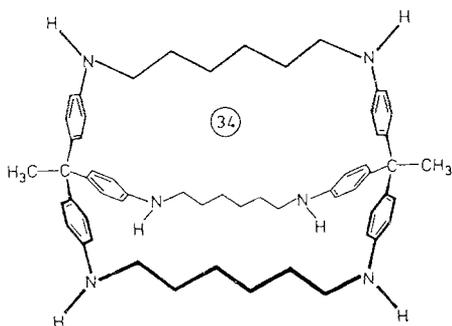
15: n = 4 (pK = 2.7)



(pK = 3.8)

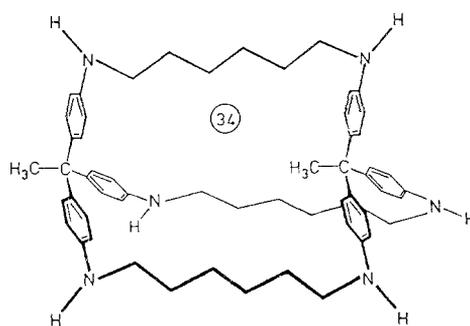
14b und **48** bei **15** gegenüber **30–34** bei **8–13**) zurückzuführen. Der Hohlraum dürfte für Naphthalinderivate bereits zu groß sein, wie auch NMR-Untersuchungen nahelegen [20, 21].

Eine weitere Steigerung gegenüber **8** läßt sich erreichen, wenn durch den Übergang von der monocyclischen auf eine bicyclische Verbindung eine vollständige Abschirmung und Umman- telung des eingelagerten Gasts möglich ist. So wird 1,8-ANS (**4**) von der *out/out*-isomeren



16

(pK = 4.6)

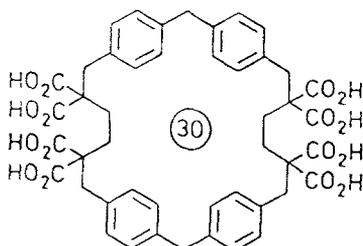


17

(pK = 4.0)

Verbindung **16** mit $\log K = 4.6$ stark gebunden, wohingegen der bei dem *in/out*-Derivat **17** kleinere und 'gestörte' Hohlraum zu einer mit $\log K = 4.0$ verminderten Komplexierung führt [23].

Daß 1,8-ANS (**4**) als ambidenter Gast nicht nur von kationischen Wirtverbindungen, sondern auch von anionischen komplexiert werden kann, zeigt der 30-gliedrige Octacarboxylat-Makrocyclus **18**, der **4** immerhin mit $\log K = 2.35$ binden kann [24].

**18**

($pK = 2.35$)

Als Schlußfolgerung aus dieser Untersuchung ergibt sich, daß es möglich ist, durch Variation der Wirtstruktur und der Größe des Hohlraums Rezeptormodelle für bestimmte Gäste maßzuschneidern. Es gelingt relativ leicht, den universellen Wirt Cyclodextrin in dieser Hinsicht mit synthetischen Verbindungen zu übertreffen.

Es konnte gezeigt werden, daß die Ammoniumzentren als hydrophile, wasserlöslichkeitsvermittelnde Gruppen ohne Verminderung der Komplexierungseigenschaften durch Amidgruppen ersetzt werden können. Der Einfluß von Seitenarmen wie bei **6**, **7**, **12a**, **13** ist schwierig vorherzusehen. Die Folgen können von einer Verbesserung der Eigenschaften bis zum vollständigen Ausbleiben der Komplexierung reichen.

Wie erwartet wird durch eine stärkere Abschirmung des Hohlraums nach außen – wie bei dem Bicyclus **16** – die Komplexstabilität weiter erhöht.

Die Ergebnisse ermutigen zu der Annahme, daß es in naher Zukunft möglich sein wird, mit optimierten synthetischen Wirtsubstanzen toxische (Gast-)Substanzen wie DDT, Dieldrin, Dioxine, Nicotin usw. aus Abwasser, Luft, Erdreich oder Zigarettenrauch zu entfernen.

Wir danken den Herren Dr. G. Eckhardt und E. Gessi für experimentelle Mithilfe sowie Herrn Dr. R. Leppkes für Diskussionen.

Literatur

1. J. Franke und F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* 1985, im Druck.
2. F. Vögtle, *Chimia* **35**, 483 (1983).
3. F. Vögtle, Antrittsvorlesung Universität Bonn, 4 Juli 1978.
4. F. Cramer: *Einschlußverbindungen*, Springer-Verlag, Berlin 1954.
5. M. L. Bender und M. Komiyama: *Cyclodextrin Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin 1978.
6. F. Cramer, W. Saenger, und H. Ch. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 14 (1967).
7. W. Saenger, *Angew. Chem.* **92**, 343 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 344 (1980).
8. J. Szejtli: *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Akademiai Kiado, Budapest 1982.

9. H. Stetter und E.-E. Roos, *Chem. Ber.* **88**, 1390 (1957).
10. F. Vögtle, H. Puff, W. M. Müller, und E. Friedrichs, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1398 (1982).
11. M. Behm, W. Simon, W. M. Müller, und F. Vögtle, *Helv. Chim. Acta*, (1985), im Druck.
12. D. C. Turner und L. Brand, *Biochemistry* **7**, 338 (1968).
13. J. M. Lehn, J. Simon, und J. Wagner, *Angew. Chem.* **85**, 622 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 579 (1973).
14. E. T. Jarvi und H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 7196 (1982).
15. H. J. Schneider, K. Philippi, und J. Pöhlmann, *Angew. Chem.* **96**, 907 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **23**, 908 (1984).
16. I. Tabushi, N. Shimizu, T. Sugimoto, M. Shiozuka, und K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 7100 (1977).
17. K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka, und K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2504 (1980).
18. T. Soga, K. Odashima, und K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **21**, 4351 (1980).
19. F. Diederich und K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 8024 (1984).
20. F. Vögtle, W. M. Müller, U. Werner, und J. Franke, *Naturwissenschaften* **72**, 155 (1985).
21. F. Vögtle und W. M. Müller, *Angew. Chem.* **94**, 138 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 147 (1982); *Angew. Chem. Suppl.* 185–192 (1982).
22. F. Vögtle und W. M. Müller, *Angew. Chem.* **96**, 711 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **23**, 712 (1984).
23. J. Franke und F. Vögtle, *Angew. Chem.* **97**, 224 (1985); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **24**, 219 (1985).
24. F. Vögtle, T. Merz, und H. Wirtz, *Angew. Chem.* **97**, 226 (1985); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **24**, 221 (1985).