

Ein neues makrobicyclisches Wirtmolekül – Synthese und ANS-Komplexierung

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

*Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Straße 1,
D-5400 Bonn 1, West Germany*

(Received: 25 February 1986; in final form: 2 May 1986)

A New Macrobicyclic Host Molecule – Synthesis and Complex Formation with 1,8-ANS

Abstract. The synthesis of the new host molecule **1b** is described. Its complexation properties towards 1,8-ANS as a guest are reported. Compared to the monomacrocyclic host molecules **2c** and **2e**, the complex stabilities of **1b** with ANS as a guest are particularly higher, suggesting that the macrobicyclic host forms a better fitting niche to allow the nestling of guest molecules in solution.

Key words: 1,8-Anilino-naphthalene sulfonic acid (1,8-ANS), association constants, complex constants, host/guest complex chemistry, lactams, large ring compounds, macro(mono-/bi)-cyclic compounds, synthetic hosts.

1. Einleitung

Obwohl in den letzten Jahren Fortschritte auf dem Weg zu 'künstlichen Rezeptoren und Enzymen' erzielt wurden [1] und obwohl 'molecular modeling'-Berechnungen unter Hinzuziehung hydrophober Effekte [2] gewisse Vorhersagen der Gastselektivität erlauben, fehlt nach wie vor eine breite Basis von einfach zugänglichen, übersichtlichen Modell-Hohlräumen. Bevor Synthese und Eigenschaften solcher Hohlraumgerüste nicht weitergehend geklärt sind, dürfte das erwünschte Anbringen von funktionellen Gruppen zum Zwecke der Nachahmung von Enzym-Eigenschaften von begrenztem Wert sein. Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluß der Hohlraumgröße und -gestalt, insbesondere beim Übergang von Makromonocyclen zu Makrobicyclen, auf die Komplexbildung mit Gastmolekülen in Lösung zu studieren.

2. Experimenteller Teil

4,4'-Diphenylmethandicarbonsäure: 102 g (0.37 mol) 4,4'-Benzophenondicarbonsäure und 100 g (2.00 mol) Hydrazinhydrat (100 proz.) in 400 ml Triethylenglycol werden mit 80.0 g (2.00 mol) gepulvertem NaOH 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Hydrazinhydrat wird zuerst abdestilliert, dann die Innentemp. auf max. 190°C erhöht und solange gehalten, bis die N₂-Entwicklung beendet ist. Nach dem Abkühlen versetzt man mit dem gleichen Volumen Wasser und säuert mit konz. Salzsäure an. Das ausgefallene Produkt wird

* Author for correspondence.

abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb.: 77 g (82%); Schmp. 331–334°C (Lit. [3]: 334–336°C).

4,4'-Diphenylmethandicarbonsäuredichlorid: 25.63 g (100 mmol) 4,4'-Diphenylmethandicarbonsäure werden mit 41.65 g (200 mmol) Phosphorpentachlorid in 400 ml trockenem Dichlormethan unter Rückfluß erhitzt. Nachdem die Gasentwicklung beendet ist, wird noch 1 h erhitzt. Die klare Lösung wird erst bei Normaldruck, dann im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der gelbliche Rückstand wird aus Toluol/Heptan (1:10) umkristallisiert. Ausb.: 24.6 g (84%); Schmp. 111°C (Lit. [4]: 110–111°C).

4,4'-Diphenylmethandicarbonsäure-N,N'-dibenzylamid: Zu 37.22 g (352 mmol) Benzylamin in 200 ml Toluol werden 23.45 g (80.0 mmol) 4,4'-Diphenylmethandicarbonsäuredichlorid in 200 ml Toluol innerhalb von ca. 1.5 h unter Rühren und Eiskühlung getropft. Nach 1 weiteren h bei Raumtemp. saugt man ab und wäscht den Rückstand solange mit Wasser, bis kein Chlorid mehr nachweisbar ist. Ausb.: 32.6 g (93.7%); Schmp. 205–209°C.

¹H-NMR (90 MHz, DMSO/TMS_{int.}): δ = 4.05 (s, 2H, CH₂), 4.46 (d, J = 6 Hz, 4H, benzyl.), 7.2–7.9 (m, 18H, arom.), 9.00 (t, J = 6 Hz, 2H, Amid) ppm

C₂₉H₂₆N₂O₂ (434.54) Ber. C 80.16 H 6.03 N 6.45

M⁺ = 434 (MS) Gef. C 79.80 H 6.14 N 6.56

4,4'-Bis(benzylaminomethyl)diphenylmethan: 56.49 g (130 mmol) 4,4'-Diphenylmethandicarbonsäure-N,N'-dibenzylamid und 650 ml einer 1-molaren Boran-THF-Lösung erhitzt man unter Argon 6 h zum Sieden. Es wird abgekühlt, mit soviel Wasser tropfenweise versetzt, bis kein Schäumen mehr auftritt und das THF abdestilliert. Nach Zugabe von ca. 70 ml konz. Salzsäure wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das entstandene Hydrochlorid wird abgesaugt, in 300 ml Chloroform und 300 ml 5proz. Kalilauge aufgenommen und die wäßrige Phase viermal mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb.: 46 g (86%) Öl.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS_{int.}, 90 MHz): δ = 1.6 (s, 2H, Amin), 3.75 (s, 4H, benzyl.), 3.80 (s, 4H, benzyl.), 3.95 (s, 2H, CH₂), 7.05–7.4 (m, 18H, arom.) ppm

C₂₉H₃₀N₂ (406.57) M⁺ = 406 (MS)

8,16,28,36-Tetrabenzyl-9,15,29,35-tetraoxo-8,16,28,36,49,50-hexaazaheptacyclo[36.2.2.2^{3,6}.2^{18,21}.2^{23,26}.1^{10,14}.1^{30,34}]pentaconta-3,5,10,12,18,20,23,25,30,32,38,40,41,43,47,49,50-octadecaen (2a):

Innerhalb von 7 h werden bei Raumtemp. zu 1 l vorgelegtem Benzol synchron die Lösungen von 4.08 g (20.0 mmol) 2,6-Pyridindicarbonsäuredichlorid und 16.26 g (40.0 mmol) 4,4'-Bis(benzylaminomethyl)diphenylmethan in jeweils 250 ml trockenem Benzol getropft. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und an Aluminiumoxid (Akt.-St. II-III, nach Brockmann) mit Dichlormethan/Ethanol (200:1) chromatographiert. Ausb.: 2.4 g (22%); Schmp. 105–110°C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS_{int.}, 90 MHz): δ = 3.66–4.8 (m, 20H, benzyl.), 6.65–7.40 (m, 36H arom.), 7.65–7.95 (m, 6H, Pyridin-H) ppm

C₇₂H₆₂N₆O₄ (1075.33) Ber. C 80.42 H 5.81 N 7.82

M⁺ = 1074 (MS) Gef. C 80.43 H 6.07 N 8.06

8,16,28,36-Tetrabenzyl-9,15,29,35-tetraoxo-12,32-dinitro-8,16,28,36-tetraazaheptacyclo[36.2.2.2^{3,6}.2^{18,21}.2^{23,26}.1^{10,14}.1^{30,34}]pentaconta-3,5,10,12,18,20,23,25,30,32,32,40,41,43,45,47,49,50-octadecaen (2b):

Analog zur Darstellung von **2a** werden 4.96 g (20.0 mmol) 2-Nitroisophthalsäuredichlorid und 16.26 g (40.0 mmol) 4,4'-Bis(benzylaminomethyl)diphenylmethan umgesetzt. Ausb.: 1.1 g (9.5%); Schmp. 333–337°C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS_{int.}, 90 MHz): δ = 3.7–4.85 (*m*, 20H, benzyl.), 6.7–7.5 (*m*, 36H, arom.), 7.91 (*s*, 2H, arom.), 8.25 (*s*, 4H, arom.) ppm

12,32-Diamino-8,16,28,36-tetrabenzyl-9,15,29,35-tetraoxo-8,16,28,36-tetraazaheptacyclo [36.2.2.2^{3,6}.2^{18,21}.2^{23,26}.1^{10,14}.1^{30,34}]pentaconta-3,5,10,12,18,20,23,25,30,32,38,40,41,43,45,47,49,50-octadecaen (2c):

58.0 mg (0.05 mmol) **2b** in 40 ml DMF werden mit Raney-Nickel 2 h bei 45°C hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Einengen des Filtrats wird durch Zugabe von Wasser das Produkt ausgefällt. Ausb.: 39 mg (70%); Schmp. 125–135°C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS_{int.}, 90 MHz): δ = 3.55–4.7 (*m*, 24H, benzyl., NH₂), 6.65–7.45 (*m*, 42H, arom.) ppm

C₇₄H₆₆N₆O₄ (1103.38) M⁺ = 1102 (MS)

8,16,28,36-Tetrabenzyl-9,15,29,35-tetraoxo-49,50-dinitro-8,16,28,36-tetraazaheptacyclo [36.2.2.2^{3,6}.2^{18,21}.2^{23,26}.1^{10,14}.1^{30,34}]pentaconta-3,5,10,12,18,20,23,25,30,32,38,40,41,43,45,47,49,50-octadecaen (2d):

Analog der Darstellung von **2a** werden 6.20 g (25.0 mmol) 5-Nitroisophthalsäuredichlorid und 20.33 g (50.0 mmol) 4,4'-Bis(benzylaminomethyl)diphenylmethan umgesetzt. Ausb.: 2.3 g (16.7%); Schmp. 145–148°C (Toluol).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS_{int.}, 90 MHz): δ = 3.9–4.9 (*m*, 20H, benzyl.), 7.0–7.7 (*m*, 42H, arom.) ppm

C₇₄H₆₂N₆O₈ (1163.35) Ber. C 76.40 H 5.37 N 7.22

M⁺ = 1162 (MS) Gef. C 76.12 H 5.39 N 7.19

49,50-Diamino-8,16,28,36-tetrabenzyl-9,15,29,35-tetraoxo-8,16,28,36-tetraazaheptacyclo [36.2.2.2^{3,6}.2^{18,21}.2^{23,26}.1^{10,14}.1^{30,34}]pentaconta-3,5,10,12,18,20,23,25,30,32,38,40,41,43,45,47,49,50-octadecaen (2e):

1.00 g (0.86 mmol) **2d** werden in einer Mischung aus 50 ml Eisessig/20 ml Ethanol gelöst und mit Raney-Nickel 1–2 h bei 45°C hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Filtrats wird der Rückstand zweimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert und eingengt. Ausb.: 846 mg (91%); Schmp. 132–144°C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS_{int.}, 90 MHz): δ = 3.9–5.15 (24H, benzyl.), 6.95–7.55 (*m*, 42H, arom.) ppm

C₇₄H₆₆N₆O₄ (1103.38) Ber. C 80.55 H 6.03 N 7.62

M⁺ = 1102 Gef. C 80.21 H 6.17 N 7.55

5,17,25,37-Tetrabenzyl-4,18,24,38,42,46-hexaoxo-44-oxa-5,17,25,37,41,47-hexaazaocetacyclo [19.19.7.2^{7,10}.2^{21,15}.2^{27,30}.2^{32,35}.1^{3,39}.1^{19,23}]heptapentaconta-1,7,9,12,14,19,21,27,29,32,34,39,48,50,52,54,56,57-octadecaen (1a):

552 mg (0.50 mmol) **2e** und 101 mg (1.00 mmol) Triethylamin werden in 50 ml Dichlormethan, 85 mg (0.50 mmol) Diglycolsäuredichlorid in 50 ml trockenem Benzol gelöst und gleichzeitig innerhalb von 6 h zu 50 ml vorgelegtem trockenem Benzol bei Raumtemp. getropft. Das entstandene Hydrochlorid wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an einer präparativen Dickschichtplatte (SiO₂) gereinigt (Dichlormethan/Ethanol, 10 : 1). Ausb.: 255 mg (42%); Schmp. 204°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int.}}$, 90 MHz): $\delta = 3.55\text{--}5.6$ (*m*, 24H, benzyl.), 6.5–9 (*m*, 44H, arom., Amid) ppm

$\text{C}_{78}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_7$ (1203.44) Ber. C 77.98 H 5.71 N 7.00

Gef. C 78.21 H 5.89 N 7.16

$\text{M}^+ = 1201$, $\text{M}^+ + \text{NH}_3 = 1218$ (FAB-MS)

5,17,25,37-Tetrabenzyl-44-oxa-5,17,25,37,41,47-hexaazaocyclo[19.19.7.27.10.212.15.227.30.232.35.13.39.119.23]heptapentaconta-1,7,9,12,14,19,21,27,29,32,34,39,48,50,52,54,56,57-octadecaen (1b):

120 mg (0.05 mmol) **1a** werden in 3.00 ml (3.00 mmol) 1M Boran-THF-Lösung 7 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit 4 ml Wasser hydrolysiert, das THF abdestilliert, mit 1 ml 15proz. Salzsäure und 8 ml Methanol 1 h erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird eingengt, mit Chloroform/5proz. Natronlauge über Nacht digeriert, die Phasen getrennt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden alkalifrei gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb.: 40 mg (34%); Schmp. 87–90°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int.}}$, 90 MHz): $\delta = 1.20\text{--}1.7$ (*m*, 4H, aliph.), 3.05–4 (34H, aliph., benzyl., Amid), 6.4–7.5 (*m*, 42H, arom.) ppm

$\text{C}_{78}\text{H}_{80}\text{N}_6\text{O}$ (1117.54) $\text{M}^+ = 1116$ (MS)

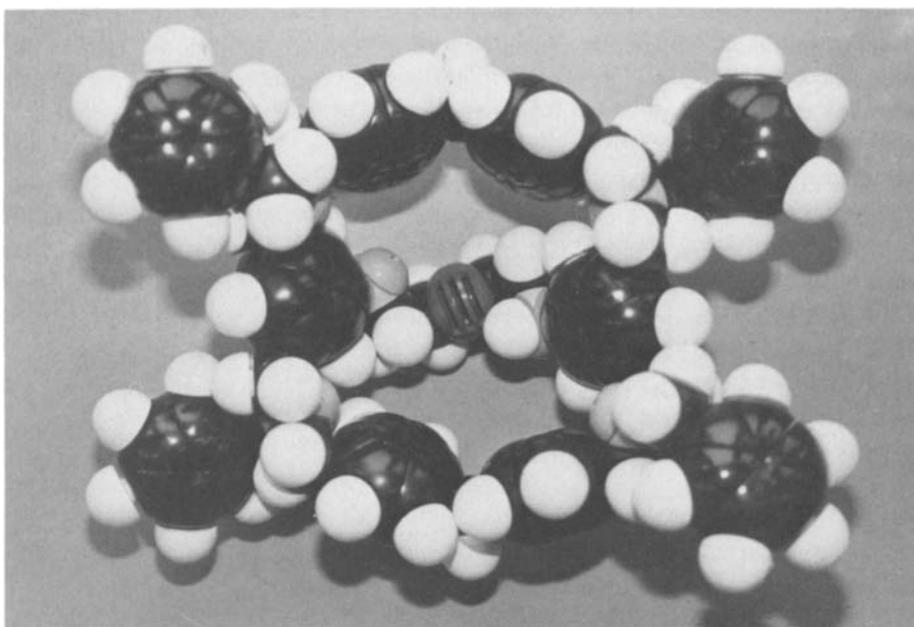
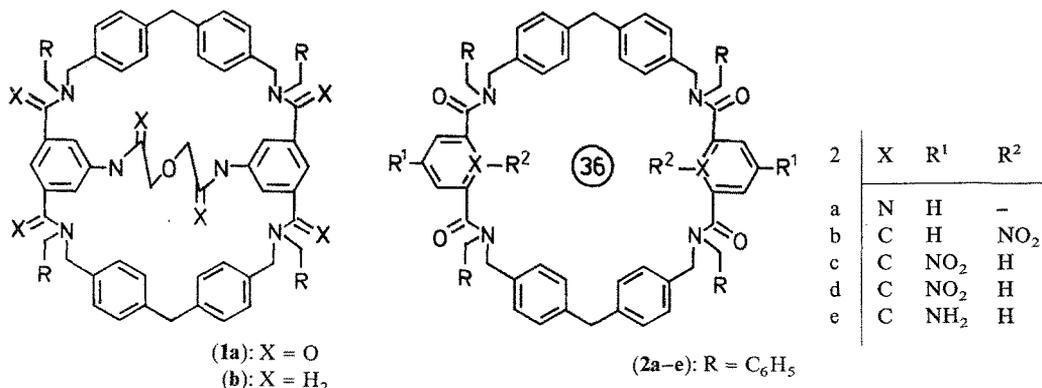
Bestimmung der Assoziationskonstanten: Die Fluoreszenzmessungen mit **2c**, **e** und **1b** wurden mit dem Fluoreszenzspektrometer Hitachi Model 204-A ausgeführt. Die Anregungswellenlänge betrug jeweils 375 nm, die Emission wurde bei 475 nm (**2c**), 480 nm (**2e**) und 500 nm (**1b**) gemessen. Als Lösungsmittel dienten Methanol (für **2c**, **e**) bzw. eine Lösung aus 1 ml 0.5M KCl/0.13M HCl (pH 1) und 9 ml Methanol (für **1b**). Die Konzentration des Fluoreszenzindikators (1,8-Anilinonaphthalinsulfonsäure-ammoniumsalz, 1,8-ANS) betrug $2 \times 10^{-6}\text{M}$, die Makrocyclen-Konzentrationen variierten zwischen $0\text{--}10^{-3}\text{M}$. Die Auswertung der Messungen erfolgte wie früher beschrieben [5].

3. Ergebnisse

Das makromonocyclische Gerüst **2** ist das Ergebnis einer Reihe von Versuchen, gut synthetisierbare funktionalisierte (NH_2 , Pyridin-Stickstoff) Großhöhlräume herzustellen, an deren Peripherie sich bereits einfache Funktionen zum späteren Anbringen von eventuell katalytisch wirksamen – oder chiralen – Seitenarmen befinden. Die Aminogruppen in **2c** (innen) und **2e** (außen) sollten diesen Verbindungstyp bei Vorhandensein von vier Amidgruppen und den löslichkeitsverbessernden Benzyl-Substituenten in saurer Lösung wasserlöslich machen.

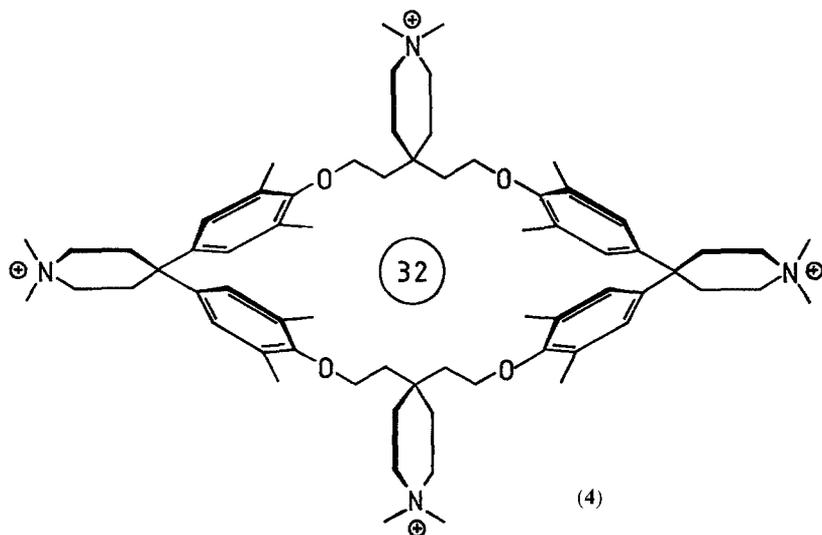
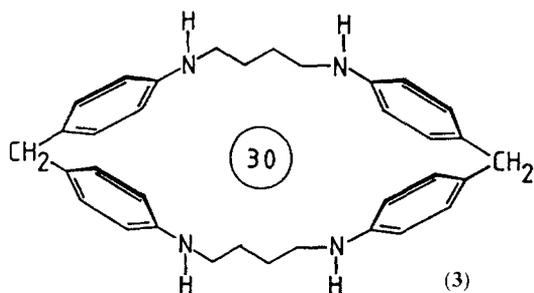
2a, b, d wurden durch Cyclisierung des offenkettigen, vom Diphenylmethan abgeleiteten Dibenzylamins mit den entsprechenden Pyridin- bzw. Nitrobenzoldicarbonsäuredichloriden unter Verdünnungsprinzip-Bedingungen erhalten; **2c, e** durch Hydrierung von **2b, d**. Das Einführen der Benzylgruppen erwies sich als notwendig, da die freien Amide weniger gut löslich sind. Zum Vergleich mit den makromonocyclischen Gerüsten **2c, e** stellten wir durch Überbrückung der in **2c** vorhandenen Aminogruppen mit einer Diethylenglycol-Einheit den Makrobicyclus **1b** her, der wegen seiner Aminofunktionen in wäßrig-saurem Medium hinreichend löslich ist.

In Abb. 1 ist zum besseren Verständnis der Hohlraumgestalt des Ringsystems eine Photographie des Kalottenmodells von **1b** gezeigt, die erkennen läßt, daß ein tellerförmiger Hohlraum möglich ist.

Abb. 1. Kalottenmodell (CPK) von **1b**Tabelle 1. Vergleich der Assoziationskonstanten von **2c**, **e**, **1b** und **3** sowie **4** und β - und γ -Cyclodextrin

Nr.	pK _{Ass}
2c ^a	2.16
2e ^a	2.43
1b ^b	3.30
3	3.80
4	6.50
β -CyD ^c	1.80
γ -CyD ^c	3.10

^a Messung in MeOH.^b Messung in methanolischem pH 1-Puffer.^c Messung in wässrigem pH 7-Puffer.



Die Mono- und Bicyclen **2c,e** und **1b** wurden hinsichtlich ihrer Gasteinschlüsse und Wirt/Gast-Selektivitäten fluoreszenzspektroskopischen Messungen mit 1,8-ANS unterzogen. Bei den in Tabelle 1 angegebenen Assoziationskonstanten ($\log K_{\text{Ass}}$) mit 1,8-ANS als Gastsubstanz ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Verbindungen **2c,e** in Methanol, das Ringsystem **1b** in Methanol bei pH 1 gemessen wurden. Zum Vergleich sind auch die im Rahmen früherer Arbeiten mit β - und γ -Cyclodextrin [5] und demselben Gast sowie die von Koga [6] und Diederich [7] für die Wirtmoleküle **3** und **4** erhaltenen Assoziationskonstanten angegeben.

Es ergibt sich, daß der Makrobicyclus **1b** eine vergleichsweise hohe Assoziationskonstante gegenüber 1,8-ANS aufweist, die höher liegt als die der Cyclodextrine [5] und makromonocyclischen Verbindungen **2c,e**. Wir führen dies darauf zurück, daß bei **1b** ein starreres Gerüst als in **2c,e** vorliegt und dadurch auch die Seitenwände des Hohlraums genauer definiert sind. Demgegenüber verfügen **2c,e** über einen weniger streng umgrenzten Hohlraum.

Untersuchungen, die Aminogruppen in **2c,e** durch funktionelle Seitenarme zu substituieren,

um damit katalytische Effekte wie bei entsprechend funktionalisierten Cyclodextrinen [8] zu erhalten, sind im Gange.

Für experimentelle Mithilfe danken wir den Herren Dr. G. Eckhardt und E. Gessi.

Literatur

1. K. Odashima und K. Koga: *Cyclophanes*, Vol. II (P. M. Keehn, S. M. Rosenberg, Hrsg.), Kap. 11, Academic Press, New York (1983).
F. Vögtle und E. Weber: *Host Guest Complex Chemistry; Macrocycles*, Springer-Verlag, Berlin (1985); 'Biomimetic and Bioorganic Chemistry' (E. Weber, Hrsg.), *Top. Curr. Chem.* **128**, Springer-Verlag, Berlin (1985).
2. C. Tanford: *The Hydrophobic Effect*, John Wiley, New York (1980).
3. P. Mitter: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **45**, 1207 (1912).
4. H. Stetter, L. Marx-Möll und H. Rützen, *Chem. Ber.* **91**, 1175 (1958).
5. J. Franke, T. Merz, H.-W. Losensky, W. M. Müller, U. Werner und F. Vögtle: *J. Incl. Phenom.* **3**, 471 (1985).
6. K. Odashima, A. Atai, Y. Iitaka und K. Koga: *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2504 (1980);
T. Soga, K. Odashima und K. Koga: *Tetrahedron Lett.* **21**, 435 (1980).
7. F. Diederich und K. Dick: *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 8024 (1984).
8. I. Tabushi: *Tetrahedron* **40**, 269 (1984); *Acc. Chem. Res.* **15**, 66 (1982);
R. Breslow, *Chem. Brit.* **19**, 126 (1983); *Science* **218**, 532 (1982);
J. Szejtli: *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Akademiai Kiado, Budapest (1982).