

KORBFÖRMIGE WIRTMOLEKÜLE :

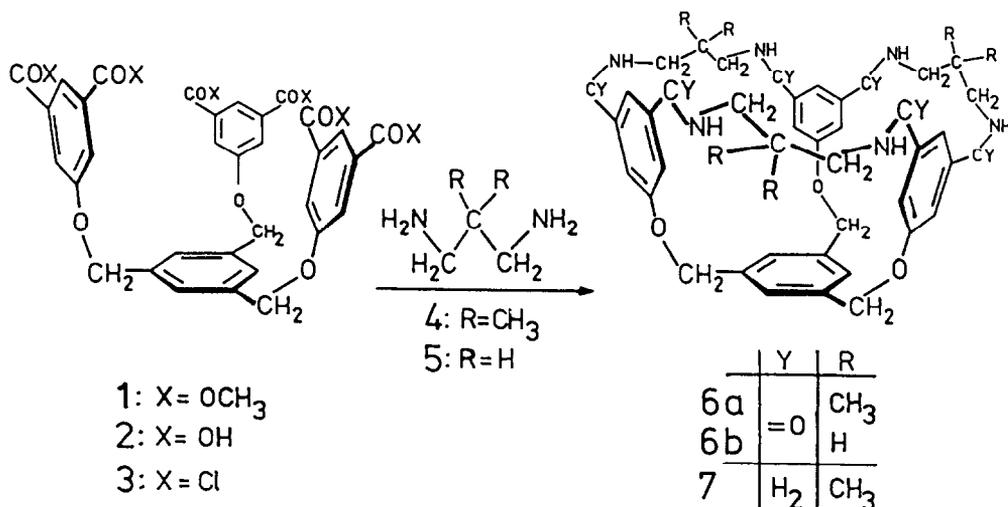
Tetrahydrofuran-Einschluss und Gast-selektive Katalyse des H/D-Austauschs in saurer Lösung

Ludwig Wambach und Fritz Vögtle

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

Abstract. Macropolycyclic molecules (6a, b, 7 and 11) with an extended basket-shaped skeleton including a benzene ring, which acts as a floor plate, have been synthesized for the first time. The cavity of the hydrochloride of 7 retains tetrahydrofuran even in water solution. The host 6a strongly accelerates guest-selective H/D exchanges in aromatic 1,3-diols.

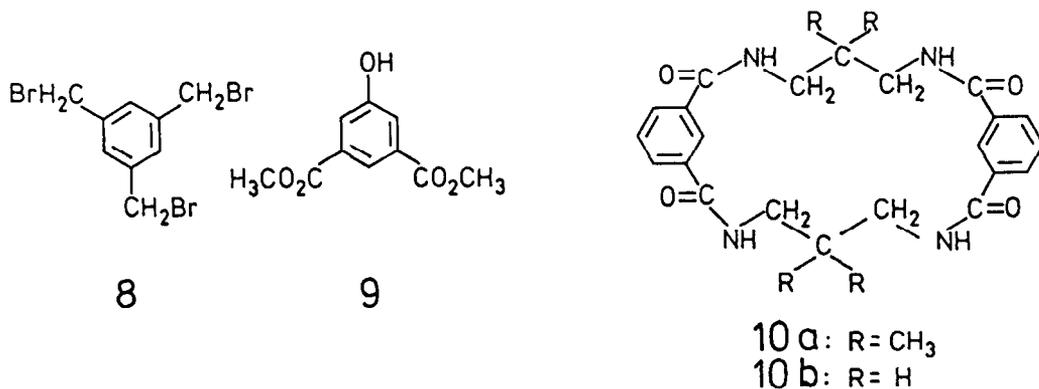
Wirtmoleküle mit mehrseitig umschlossenem, nicht kollabierendem Hohlraum sollten zum Einschluß ungeladener organischer Gastmoleküle besonders geeignet sein ¹⁾. Wir haben ausgehend von dieser Fragestellung und von den Erkenntnissen an mit Kappen versehenen Cyclodextrinen ²⁾ die Wirtgerüste 6a, b, 7 und 11 konzipiert und beschreiben hier erstmals deren Synthese und Eigenschaften. Außer einem annähernd kreisförmigen Wall weisen sie wie ein Korb einen Boden auf, der aus einem 1,3,5-substituierten Benzolring besteht und der das "Durchfallen" eines Gastmoleküls durch den 30-gliedrigen Cyclus verhindern sollte. Auch im Durchmesser des Hohlraums kommen 6a, b, 7 und 11 den Cyclodextrinen nahe (α -Cyclodextrin: 30 Ringglieder). Außer der molekularen Verkapselung von Gästen konnten daher deren Orientierung im Hohlraum und als Folge davon regio-selektive Gastumsetzungen erwartet werden.



Die korbformigen Hexalactame 6a,b [Schmp. 369°C (Zers.) bzw. 367°C (Zers.)] wurden durch Verdünnungsprinzip-Cyclisierung des zu diesem Zweck erstmals dargestellten Hexasäurechlorids 3 (Schmp. 215-216°C) mit den Propandiaminen 4 und 5 in siedendem Chlorbenzol in 37 bzw. 21% Ausbeute synthetisiert. Nach dem üblichen Cyclisierungsverfahren (Lösungsmittel: Toluol oder Benzol) ⁴⁾ konnten diese Zielmoleküle nicht erhalten werden.

Das Hexasäurechlorid 3 wurde aus der Hexacarbonsäure 2 [Schmp. >287°C (Zers.)], diese aus dem Hexaester 1 (Schmp. 173°C) erhalten. Letzterer ist durch Umsetzung von 1,3,5-Tris(brommethyl)benzol mit 3-Hydroxyisophthalsäureester gut zugänglich (Ausb. 40%).

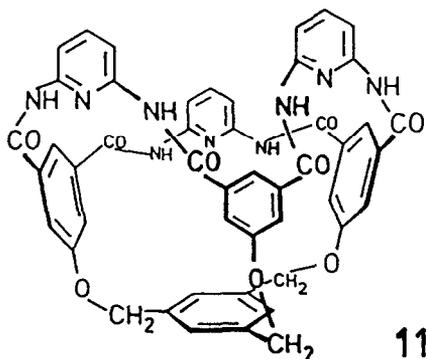
Eine - unerwünschte - Verbrückung der meta-Positionen innerhalb ein- und desselben Benzolrings von 3 findet bei der Cyclisierung mit den dafür zu kurzkettingen Amininen 4,5 nicht statt, wie auch Vergleichsexperimente mit Isophthalsäuredichlorid selbst zeigen. Bei dessen Umsetzung mit den Amininen 4 und 5 unter analogen Bedingungen entstehen ausschließlich die Dimeren 10a,b [Schmp. 336°C (Zers.) bzw. 328°C (Zers.); Ausb. 8.6 bzw. 6.5%]. Diese neuartige Strategie zum Erhalt großer korbformiger Moleküle - Regioselektivität aufgrund maßgeschneiderter Abstände der Reaktionszentren im Substrat und im Reagenz - sollte auf andere Molekülbausteine übertragbar sein.



Auch die ¹H-NMR-Spektren weisen auf die Bildung der 30-gliedrigen Ringe 6a,b hin: Die als zwei Singulets absorbierenden CH₃-Gruppen von 6a, wegen der Ringstruktur diastereotop, sind hochfeldverschoben. Da sie auch bei höherer Temperatur (bis 130°C) nicht koaleszieren, kann geschlossen werden, daß der 1,3,5-substituierte Benzolring, der den Korbboden bildet, nicht durch das 30-gliedrige Ringsystem hindurchschwingen kann. Letzteres ist für die erwarteten Wirtseigenschaften eine günstige Voraussetzung.

Durch analoge Cyclisierungsreaktion ausgehend von 3 mit 2,6-Pyridindiamin wurde der korbformige Makrocyclus 11 [Ausb. 22%, Schmp. des Hydroacetats: >400°C, δ (CH₂): 5.4 ppm] erhalten ⁵⁾. Reduktion des Hexalactams 6a mit Diboran ⁶⁾

liefert in 10% Ausb. das Hexaamin 7 ⁵⁾, wobei die Hydrolyse offenbar sehr stabiler Borkomplexe ⁷⁾ Schwierigkeiten bereitet. 7 wurde als Hydrochlorid [Schmp. >400°C (Zers.)] in eine stabile Form gebracht.



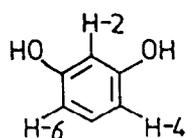
raums nachgewiesen werden könnte ^{4,6)}.

Jedoch zeigen ¹H-NMR-Spektren des in D₂O gelösten 7-Hydrochlorids das Vorhandensein hochfeldverschobener THF-Absorptionen zentriert um $\delta = 3.65$ und 1.6 ppm. Tetrahydrofuran war bei der Diboran-Reduktion des Amids 6a als Lösungsmittel eingesetzt, jedoch war nachfolgend mit Ether behandelt und kurz bei 20°C/12 Torr getrocknet worden. Dabei wird das THF nicht entfernt, erst bei längerem Trocknen im Vakuum wird es vollständig abgegeben. Es ist bemerkenswert, daß das THF auch nicht in wäßrig-saurer Lösung ausgewaschen wird. Im ¹H-NMR-Spektrum sind die dem Sauerstoff benachbarten THF-Protonen weniger stark hochfeldverschoben ($\Delta\delta = 0.15$) als die der entfernteren O-CH₂-CH₂-Gruppen ($\Delta\delta = 0.3$) [in D₂O/DCI]. Das THF scheint also als Gast im Korbhohlraum von 6a - erwartungsgemäß - so orientiert zu sein, daß die Ether-Sauerstoffatome aus der Korböffnung herausragen, während die lipophilen CH₂-Gruppen ins Korbinnere zeigen. Zugabe von THF zur Lösung des 7-THF-Komplexes führt zum zusätzlichen Auftreten der bei niedrigerer Feldstärke liegenden Absorptionen des unkomplexierten THF. Ein rascher Austausch zwischen komplexiertem und nichtkomplexiertem THF wird unter diesen Bedingungen nicht beobachtet, jedoch sprechen die ¹H-NMR-Spektren auch für eine nachträgliche Einlagerung von THF in den Wirtshohlraum. Das eingeschlossene THF ließ sich auch massenspektrometrisch nachweisen. Der THF-Komplex von 7 ist damit der erste Fall eines wasserlöslichen und -stabilen Komplexes eines synthetischen Wirts mit THF als Gast überhaupt.

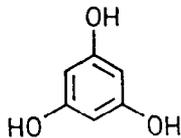
Während Untersuchungen des Einschlusses von Phenolen im Lactam 6a bisher keine analogen ¹H-NMR-Anisotropieeffekte ergaben, wird jedoch der Austausch aromatischer Wasserstoffatome durch Deuterium ^{1,8)} in bestimmten Gastmolekülen beträchtlich beschleunigt. Vergleiche mit Referenz-Wirtsubstanzen wie 10a,b und mit dem offenkettigen Isophthalsäuredimethylamid untermauern dies. Das Wirtsmolekül 6a bewirkt schon nach wenigen Minuten in Perdeutero-Eisessig einen voll-

Während 11 für Wirt/Gast-Studien wegen seiner Schwerlöslichkeit ausschied, fällt 6a dadurch auf, daß es Aceton hartnäckig festhält. ¹H-NMR-Untersuchungen an 6a in Eisessig als Lösungsmittel mit verschiedenen Phenolen als potentiellen Gästen ergaben jedoch ebenso wie Studien an protoniertem 7 (in D₂O/DCI) keine signifikanten Hochfeldverschiebungen, mit denen ein Einschluß dieser Gäste im Innern des Korbhohl-

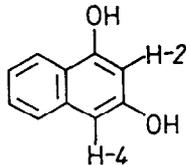
ständigen Austausch der H-4 und H-6-Protonen des Resorcins (12), während Phenol, Brenzkatechin, 2,6- (15) und 2,7-Naphthalindiol auch nach längerer Zeit (Tage) nicht merklich deuteriert werden. 1,3-Naphthalindiol (14) ist in Gegenwart von 6a nach einigen Minuten in H-4-, nach 12 Minuten in H-2-Stellung deuteriert. Mit den Referenzsubstanzen 10a,b war dagegen nach einem Tag noch keine signifikante Deuterierung dieser Phenole zu erkennen. Es ist besonders bemerkenswert, daß sowohl Gast- und Regioselektivität als auch die Geschwindigkeit des H/D-Austauschs deutlich von der durch andere Wirtverbindungen ^{1,4,6)} verursachten verschieden sind. Wir schließen daraus, daß insbesondere 6a ein Gast- und regioselektiver Deuterierungs-Katalysator ist, der zur Herstellung selektiv deuterierter Verbindungen (z.B. aromatischer 1,3-Diole) nützlich ist.



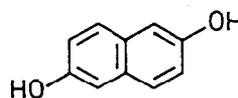
12



13



14



15

Die für 6 und 7 angewandte Synthesestrategie erlaubt strukturelle Variationen der Größe der Bodenplatte des Korbs, z.B. Ersatz des 1,3,5-substituierten Benzolrings durch Triphenylmethyl ^{1,9)}. Durch Einbau größerer Korbböden werden erstmals reusenförmige Moleküle herstellbar, deren 30-gliedrige Öffnung enger als das Hohlrauminnere ist. Der Rezeptormodell-Charakter ist dementsprechend stark variierbar. Weitere Möglichkeiten liegen im Einsatz enantiodifferenzierender sowie von harzgebundenen Wirtsubstanzen mit dem Ziel gastselektiver analytischer Trennungen.

-
- 1) J. Franke, F. Vögtle, *Angew. Chem.* 97 (1985), im Druck.
 - 2) I. Tabushi, *Top. Curr. Chem.* 113, 145 (1983).
 - 3) Elementaranalysen und spektroskopische Befunde ⁵⁾ stehen im Einklang mit den Strukturen.
 - 4) Vgl. F. Vögtle, W. M. Müller, *Angew. Chem.* 96, 711 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 23, 712 (1984).
 - 5) Wir danken Herrn Prof. Dr. F. Röllgen und Herrn Dr. S. S. Wong, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, für FAB- und Thermospray-Massenspektren dieser Verbindungen, die die Molmasse bestätigen.
 - 6) Vgl. F. Vögtle, W. M. Müller, U. Werner, J. Franke, *Naturwissenschaften*, im Druck.
 - 7) J. M. Lehn, J. Simon, J. Wagner, *Angew. Chem.* 85, 621 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 12, 579 (1973).
 - 8) G. W. Kirby, L. Ogunkoya, *Acc. Chem. Res.* 17, 305 (1984).
 - 9) Vgl. S. Karbach, F. Vögtle, *Chem. Ber.* 115, 427 (1981); J. Winkel, F. Vögtle, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1561; G. Hohner, F. Vögtle, *Chem. Ber.* 110, 3052 (1977).

(Received in Germany 7 January 1985)