

Teil. Der energetische Vorteil der cyclischen  $6\pi$ -Delokalisierung („Aromatizität“) in **3** erklärt die niedrigere Rotationsbarriere in **3** ( $\Delta\Delta G^\ddagger > 6$  kcal/mol):  $8\pi$ -„Antiaromatizität“ im Cycloheptatrienid-Ion kann dagegen *energetisch* nicht von wesentlicher Bedeutung sein, da der Unterschied der Barrieren von **1** und **2** lediglich 3.5 kcal/mol beträgt. Nach der Röntgen-Strukturanalyse hat 1·2THF eine „Pentadienid-Ion“-Struktur (lange  $C^2C^3$ - und  $C^4C^5$ -Bindungen sowie eine kurze  $C^3C^4$ -Bindung)<sup>[4]</sup>, und auch MO-Rechnungen an diversen Cycloheptatrienid-Ionen führen zu solchen Strukturen<sup>[5]</sup>, was mit der geringen Differenz der  $\Delta G^\ddagger$ -Werte in Einklang steht. Zugleich zeigen Cycloheptatrienid-Ion-Derivate paratrophe Verschiebungen der Signale im  $^1H$ -NMR-Spektrum<sup>[2b,6]</sup>.

Eingegangen am 8. Juni,  
in veränderter Fassung am 3. August 1984 [Z 875]

- [1] Lithium-1-(dimethylamino)-vinylat (Lithiumenolat von *N,N*-Dimethylacetamid) z. B. ist konformationsstabil: R. P. Woodbury, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1688.
- [2] a) K. M. Rapp, T. Burgemeister, J. Daub, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2685; W. Bauer, J. Daub, K. M. Rapp, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1777, spektroskopierten **1** in THF bei  $-10^\circ C$ ; b) A. W. Zwaard, H. Kloosterziel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 100 (1981) 126, zit. Lit., studierten das K-Analogon von **1** in  $NH_3$  bei  $-40^\circ C$ .
- [3] Lithium-(cyclopentadienyliden)ethanolat (Li-Enolat des Methylketons) ist bei  $55^\circ C$  konformationsstabil ( $\Delta G^\ddagger(55^\circ C) > 18$  kcal/mol), während die Rotation um  $CSC6$  in Lithium-cyclopentadienyliden(methoxy)-methanolat (Li-Enolat des Methylsters) bei  $-14^\circ C$  einfriert ( $\Delta G^\ddagger(-14^\circ C) = 13.0 \pm 0.2$  kcal/mol): G. Boche, R. Eiben, W. Thiel, *Angew. Chem.* 94 (1982) 703; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 688; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1535; somit hängt diese Barriere erheblich von der Stärke des Acceptorsubstituenten ab.
- [4] **3**: Auch die Rotation um die  $C6N$ -Bindung ist von Interesse: Erst bei  $-100^\circ C$  ist eine Verbreiterung und bei  $-106^\circ C$  eine Aufspaltung des *N*-Methylsignals zu beobachten ( $\Delta G^\ddagger(-106^\circ C) \approx 8$  kcal/mol). Die  $C6N$ -Bindung sollte damit deutlich weniger Doppelbindungscharakter als eine normale „Amid-Bindung“ haben. Dies ist in Einklang mit Bindungslängen:  $\approx 1.34$  Å für  $CN$  in Amiden: W. E. Stewart, T. H. Siddall, III, *Chem. Rev.* 70 (1970) 517;  $C8N$  in 1·2THF: 1.435 Å. Röntgen-Strukturanalyse von 1·2THF, W. Bauer, T. Laube, D. Seebach, *Chem. Ber.*, im Druck. Wir danken Professor Seebach für das Manuskript.
- [5] a) M. J. S. Dewar, N. Trinajstić, *Tetrahedron* 26 (1970) 4269; b) A. W. Zwaard, A. M. Brouwer, J. J. C. Mulder, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 101 (1982) 137; c) A. W. Zwaard, Ph. D. Thesis, Universität Leiden 1983; d) W. Thiel, G. Boche, unveröffentlicht; siehe auch R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* 6 (1973) 393.
- [6] Zum Beispiel S. W. Staley, A. W. Orvedal, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 3382.

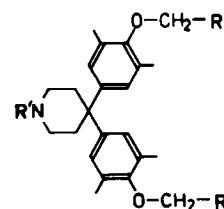
## Sphärische Wirtmoleküle zur Komplexierung aromatischer Kohlenwasserstoffe in wäßriger Lösung

Von François Diederich\* und Klaus Dick

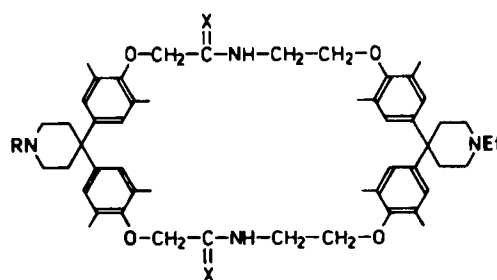
Kürzlich haben wir über 1:1-Einschlußkomplexe eines flachen, cyclophanartigen Wirtmoleküls mit aromatischen Kohlenwasserstoffen in wäßriger Lösung berichtet<sup>[1]</sup>. Die Eigenschaften der Komplexe von sphärischen Wirtmolekülen mit anionischen oder kationischen Gästen<sup>[2]</sup> veranlaßten uns, sphärische, wasserlösliche Makrocyclen mit einem unpolaren Hohlraum definierter Größe herzustellen, die neutrale Arene in wäßriger Lösung komplexieren.

Die Synthese der für die Cyclisierungsschritte benötigten Vorstufen **3**, **5** und **7** geht von *N*-Acetyl-4,4-bis(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)piperidin<sup>[1a,b]</sup> aus. Umsetzung mit

Bromessigsäureethylester lieferte den Diester **1** (KOH, Tetrahydrofuran (THF); 67%;  $F_p = 108-109^\circ C$ )<sup>[3]</sup>, der zur Dicarbonsäure **2** verseift wurde ( $K_2CO_3$ , EtOH/ $H_2O$ ; 98%;  $F_p = 236^\circ C$ )<sup>[3]</sup>. Zur Herstellung des Bis(*N*-hydroxysuccinimidesters) **3** als aktivierte Carbonsäurekomponente für die Amid-Cyclisierung zu **8** wurde **2** mit *N*-Hydroxysuccinimid umgesetzt (Dicyclohexylcarbodiimid, Dioxan; 84%;  $F_p = 156^\circ C$ )<sup>[3,4]</sup>. Einleiten von Ammoniak in die Reaktionslösung von **3** führte zum Triamid **4** (84%;  $F_p = 240-241^\circ C$ )<sup>[3]</sup>, welches zur Cyclisierungskomponente **5** reduziert wurde ( $B_2H_6$ , THF; farbloses Glas; 96%)<sup>[3]</sup>. **3** reagierte mit **5** zum Makrocyclen **8** ( $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$ , Verdünnungsprinzip; 41%;  $F_p > 335^\circ C$ , Zers.)<sup>[3]</sup>, dessen Reduktion die cyclische Vorstufe **9** für die Cyclisierung zum Makrobicyclus ergab ( $B_2H_6$ , THF; 96%;  $F_p = 240-241^\circ C$ )<sup>[3]</sup>.



	R	R'
1	EtO-CO	Ac
2	HO-CO	Ac
3	Succinimido-O-CO	Ac
4	H <sub>2</sub> N-CO	Ac
5	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub>	Et
6	HO-CO	PhCH <sub>2</sub> O-CO
7	Cl-CO	PhCH <sub>2</sub> O-CO



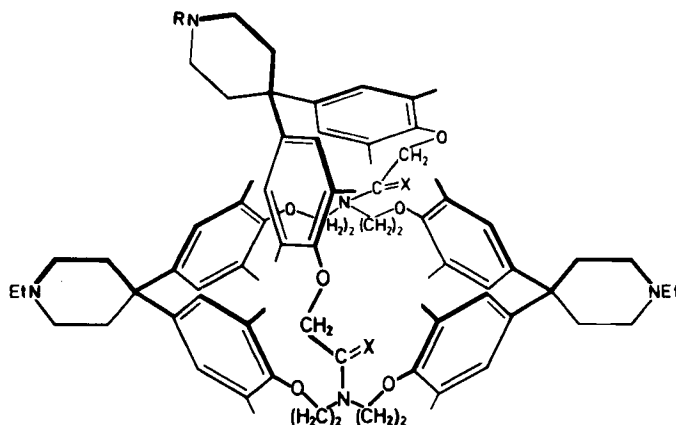
**8**, R = Ac, X = O  
**9**, R = Et, X = 2H

Zur Herstellung der für die Cyclisierung benötigten zweiten Komponente **7** wurde **1** verseift (2N NaOH, 6h,  $100^\circ C$ ); das Rohprodukt wurde mit Chlorameisensäurebenzylester zur Dicarbonsäure **6** umgesetzt (92%;  $F_p = 95^\circ C$ , Zers.)<sup>[3]</sup>. Das aus **6** mit Sulfinylchlorid in Benzol erhaltene Dichlorid **7** ergab ohne weitere Reinigung mit **9** den Makrobicyclus **10** [Toluol,  $0^\circ C$ , Verdünnungsprinzip; 38%;  $F_p = 189^\circ C$ , Zers.; FAB-MS<sup>[5]</sup>:  $m/z$  1385 [100%, ( $M^+ + H$ )], 929 (37), 693 (30), 553 (24), 465 (55)]. Katalytische Abspaltung der Amin-Schutzgruppe lieferte **11** [ $H_2$ /Pd (10%), EtOH; 98%;  $F_p = 185^\circ C$ ]<sup>[3]</sup>; reduktive Alkylierung von **11**<sup>[6]</sup> ergab das Wirtmolekül **12** ( $CH_3COOH$ ,  $NaBH_4$ ,  $55^\circ C$ , 12 h; 55%;  $F_p = 180^\circ C$ )<sup>[3]</sup>. **11** wurde zu **13** acetyliert ( $Ac_2O$ ; 85%;  $F_p = 200^\circ C$ )<sup>[3]</sup>, das sich zum Wirtmolekül **14** reduzieren ließ ( $B_2H_6$ , THF; 79%;

[\*] Dr. F. Diederich, K. Dick  
Abteilung Organische Chemie  
Max-Planck-Institut für medizinische Forschung  
Jahnstraße 29, D-6900 Heidelberg

Fp = 146°C). Alternativ konnte **14** durch Reduktion von **12** (B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, THF; 83%) hergestellt werden. Das einfache 360 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum spiegelt die gegenüber **10**–**13** höhere Symmetrie (D<sub>3h</sub>) des Makrobicyclus **14**<sup>[3]</sup> wider.

**12** und **14** sind in wäßriger Lösung bei pH < 5 leicht löslich. Ihre <sup>1</sup>H-NMR-Spektren [360 MHz, 303 K, 0.5 M Lösung von KD<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in D<sub>2</sub>O, pD 4.3, Natrium-2,2,3,3-tetra-deuterio-3-(trimethylsilyl)propionat (TSP) ext.] zeigen bei [**12**] < 10<sup>-3</sup> sowie [**14**] < 5 · 10<sup>-3</sup> mol · L<sup>-1</sup> konzentrations-unabhängige chemische Verschiebungen. Alle Komplexie-rungsversuche in wäßriger Lösung wurden bei pH < 5 und [Wirt] < 10<sup>-3</sup> mol · L<sup>-1</sup> durchgeführt.



	R	X		R	X
<b>10</b>	PhCH <sub>2</sub> O-CO	O	<b>13</b>	Ac	O
<b>11</b>	H	O	<b>14</b>	Et	2H
<b>12</b>	Et	O			

**12** enthält in schwach saurer Lösung einen ausgeprägt unpolaren Hohlraum, da die protonierten Amin-Stickstoff-atome nach außen gerichtet sind. **12** ist daher ein sehr guter Wirt für neutrale Arene passender Größe. Mit [**12**] = 5.0 · 10<sup>-4</sup> mol · L<sup>-1</sup> in einer 0.5 M wäßrigen Lösung von KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> wurde durch Fest-Flüssig-Extraktion<sup>[1a,b]</sup> eine ≈ 2.3 · 10<sup>-4</sup> M wäßrige Lösung von Pyren erhalten. Mit der maximalen Löslichkeit von Pyren in einer solchen Lösung ohne **12** (2.0 · 10<sup>-7</sup> mol · L<sup>-1</sup>) ließ sich die Assoziations-konstante K<sub>a</sub> des 1:1-Komplexes zu K<sub>a</sub> = (4.1 ± 0.5) · 10<sup>6</sup> L · mol<sup>-1</sup> (293–295 K) berechnen<sup>[1b]</sup>. Für den 1:1-Komplex des kürzlich beschriebenen flachen, makromonocyclischen Wirtmoleküls mit Pyren wurde in D<sub>2</sub>O (293–295 K) K<sub>a</sub> = 1.1 · 10<sup>6</sup> L · mol<sup>-1</sup> gefunden<sup>[1b]</sup>, für den **12**-Naphthalin-Komplex wurde K<sub>a</sub> = (1.2 ± 0.2) · 10<sup>4</sup> L · mol<sup>-1</sup> erhalten. Die Komplexierung zwischen **12** und Arenen ist nahezu unabhängig von der Art der in Lösung vorhandenen anorganischen Ionen bis zu Ionenstärken von 1 mol · L<sup>-1</sup>. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Bedingungen siehe oben) demonstriert die starke Komplexierung zwischen **12** und Pyren. Der Austausch zwischen Wirt und Gast ist langsam: Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Lösung mit [**12**] = 5 · 10<sup>-4</sup> mol · L<sup>-1</sup> und [Pyren] = 2.3 · 10<sup>-4</sup> mol · L<sup>-1</sup> findet man neben den Signalen des komplexierten Pyrens die Signale des freien und komplexierten Wirts im Intensitätsverhältnis ≈ 2.7:2.3. Pyren liegt in der Ebene von **12**, die durch die drei Spiro-Kohlenstoffatome verläuft. Diese Orientierung, welche auch Naphthalin einnimmt (NMR), wird durch die

starke Hochfeldverschiebung der Signale der Pyren-Protonen in der Komplexlösung (H1: Δδ = +2.04, H2: +1.03<sup>[7]</sup>, H4: +1.99), die Hochfeldverschiebung der Resonanzen der Protonen von **12**, die senkrecht zu dieser Ebene liegen (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-C(O)-CH<sub>2</sub>-O), sowie die Tieffeldverschiebung der Signale der Protonen von **12** in dieser Ebene (z. B. Aryl-H) belegt.

Die beiden in schwach saurer Lösung protonierten Amin-Stickstoffatome im Hohlraum von **14** vermindern dessen Hydrophobie hingegen erheblich. Die Komplexierung von Arenen ist schwächer: Mit einer 0.5 M wäßrigen KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung ([**14**] = 5.0 · 10<sup>-4</sup> mol · L<sup>-1</sup>) wurde durch Fest-Flüssig-Extraktion nur eine ≈ 2.3 · 10<sup>-6</sup> M Pyren-Lösung erhalten. Mit 0.1 M wäßriger Salzsäure ([**14**] = 5 · 10<sup>-4</sup> mol · L<sup>-1</sup>) ist die Extraktion durch Komplexierung noch schwächer. Daß die schwache Komplexierung von Arenen auf den beiden protonierten Stickstoffatomen im Hohlraum von **14** und nicht auf geometrischen Faktoren beruht, wird durch die Beobachtung gestützt, daß die Komplexierung zwischen Pyren und nichtprotoniertem Wirt **14** in Methanol überraschend stark ist. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (360 MHz, 303 K, [D<sub>4</sub>]Methanol, TSP ext., [**14**] = 6 · 10<sup>-3</sup> mol · L<sup>-1</sup>, [Pyren] = 3 · 10<sup>-3</sup> mol · L<sup>-1</sup>) sind die Signale der Pyren-Protonen sehr stark hochfeldverschoben (H1: Δδ = +1.77, H2: +1.19, H4: +1.97). Diese Hochfeldverschiebung sowie spezifische Hoch- und Tieffeldverschiebungen der Signale von Wirtprotonen in der Komplexlösung deuten darauf hin, daß Pyren ähnlich wie im Hohlraum von **12** lokalisiert ist. Das in wäßriger Lösung unterschiedliche Komplexierungsverhalten von **12** und **14** gegenüber Arenen unterstreicht die Bedeutung der nach außen gerichteten, Wasserlöslichkeit bewirkenden, ionischen Gruppen<sup>[8]</sup>.

Eingegangen am 14. Juni,  
in veränderter Fassung am 19. Juli 1984 [Z 885]

- a) F. Diederich, K. Dick, *Angew. Chem.* 95 (1983) 730; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 715; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 957; b) J. Am. Chem. Soc., im Druck; c) F. Diederich, D. Griebel, *ibid.*, im Druck.
- a) J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 49; b) F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* 89 (1977) 751; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 720; *Chem. Ber.* 114 (1981) 597; c) vgl. auch S. P. Miller, H. W. Whitlock, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1492; d) vgl. auch F. Vögtle, H. Sieger, W. M. Möller, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 107; e) vgl. auch D. J. Cram, *Science* 219 (1983) 1177.
- Elementaranalysen und spektroskopische Daten stützen die vorgeschlagenen Strukturen. – **8**: EI-MS: m/z 886 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, [D<sub>6</sub>]Dimethylsulfoxid (DMSO), 393 K): δ = 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.12 (s, 12H), 2.13 (s, 12H), 2.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.2–2.35 (m, 8H), 2.35–2.45 (m, 4H), 3.4–3.5 (m, 4H), 3.55 (q, J = 5.7 Hz, 4H), 3.85 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 4.23 (s, 4H), 6.83 (s, 4H), 6.84 (s, 4H), 7.52 (t, J ≈ 5.7 Hz, 2H). – **12**: FAB-MS [5]: m/z 1279 [29%, (M<sup>+</sup> + H)], 929 (100), 465 (70); <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 393 K): δ = 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.01 (s, 24H), 2.10 (s, 12H), 2.23 (q, J = 7.1 Hz, 6H), 2.2–2.35 (m, 12H), 2.35–2.5 (m, 12H), 3.15–3.3 (m, 4H), 3.6–3.75 (m, 4H), 3.75–3.9 (m, 4H), 3.9–4.1 (m, 4H), 4.51 (s, 4H), 6.78 (s, 8H), 6.80 (s, 4H). – **14**: FAB-MS [5]: m/z 1251 [100% (M<sup>+</sup> + H)], 627 (63), 553 (35), 461 (56); <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 303 K): δ = 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 9H), 2.12 (s, 36H), 2.32 (q, J = 7.1 Hz, 6H), 2.25–2.4 (m, 12H), 2.4–2.55 (m, 12H), 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 12H), 3.61 (t, J = 6.8 Hz, 12H), 6.72 (s, 12H).
- G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 1839.
- Wir danken Prof. Dr. H. Schwarz, Berlin, und Dr. L. Grotjahn, Braunschweig, für die FAB-Massenspektren.
- G. W. Gribble, J. M. Jasinski, J. T. Pellicone, J. A. Panetta, *Synthesis* 1978, 766.
- Das Triplett von H2 ist nur bei 353 K sichtbar, wenn der Austausch zwischen Wirt und Gast schnell ist; die angegebene Hochfeldverschiebung wurde bei dieser Temperatur gemessen.
- F. Diederich, K. Dick, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3167.