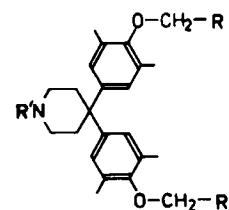


Teil. Der energetische Vorteil der cyclischen 6π -Delokalisierung („Aromatizität“) in **3** erklärt die niedrigere Rotationsbarriere in **3** ($\Delta G^+ > 6$ kcal/mol). 8π -„Antiaromatizität“ im Cycloheptatrienid-Ion kann dagegen *energetisch* nicht von wesentlicher Bedeutung sein, da der Unterschied der Barrieren von **1** und **2** lediglich 3.5 kcal/mol beträgt. Nach der Röntgen-Strukturanalyse hat **1**·2THF eine „Pentadienid-Ion“-Struktur (lange C²C³- und C⁴C⁵-Bindungen sowie eine kurze C³C⁴-Bindung)^[4], und auch MO-Rechnungen an diversen Cycloheptatrienid-Ionen führen zu solchen Strukturen^[5], was mit der geringen Differenz der ΔG^+ -Werte in Einklang steht. Zugleich zeigen Cycloheptatrienid-Ion-Derivate paratropische Verschiebungen der Signale im ¹H-NMR-Spektrum^[2b,6].

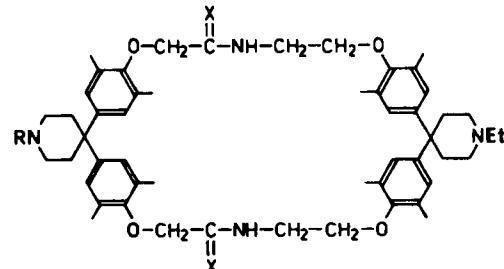
Eingegangen am 8. Juni,
in veränderter Fassung am 3. August 1984 [Z 875]

- [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°C ; b) A. W. Zwaard, H. Kloosterziel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **100** (1981) 126, zit. Lit., studierten das K-Analogon von **1** in NH₃ bei -40°C .
- [3] Lithium-(cyclopentadienyliden)ethanolat (Li-Enolat des Methylketons) ist bei 55°C konformationsstabil ($\Delta G^+(55^\circ\text{C}) > 18$ kcal/mol), während die Rotation um C5C6 in Lithium-cyclopentadienyliden(methoxy)-methanolat (Li-Enolat des Methylesters) bei -14°C einfriert ($\Delta G^+(-14^\circ\text{C}) = 13.0 \pm 0.2$ 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 Acceptor-substituenten ab.
- [4] 3: Auch die Rotation um die C6N-Bindung ist von Interesse: Erst bei -100°C ist eine Verbreiterung und bei -106°C eine Aufspaltung des N-Methylsignals zu beobachten ($\Delta G^+(-106^\circ\text{C}) \approx 8$ kcal/mol). Die C6N-Bindung sollte damit deutlich weniger Doppelbindungscharakter als eine normale „Amid-Bindung“ haben. Dies ist in Einklang mit Bindungslängen: ≈ 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. Trinajstic, *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.

Bromessigsäureethylester lieferte den Diester **1** (KOH, Tetrahydrofuran (THF); 67%; $\text{Fp} = 108-109^\circ\text{C}$)^[3], der zur Dicarbonsäure **2** verseift wurde (K₂CO₃, EtOH/H₂O; 98%; $\text{Fp} = 236^\circ\text{C}$)^[3]. 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%; $\text{Fp} = 156^\circ\text{C}$)^[3,4]. Einleiten von Ammoniak in die Reaktionslösung von **3** führte zum Triamid **4** (84%; $\text{Fp} = 240-241^\circ\text{C}$)^[3], welches zur Cyclisierungskomponente **5** reduziert wurde (B₂H₆, THF; farbloses Glas; 96%)^[3]. **3** reagierte mit **5** zum Makrocyclus **8** (CH₂Cl₂, 0°C, Verdünnungsprinzip; 41%; $\text{Fp} > 335^\circ\text{C}$, Zers.)^[3], dessen Reduktion die cyclische Vorstufe **9** für die Cyclisierung zum Makrobicyclus ergab (B₂H₆, THF; 96%; $\text{Fp} = 240-241^\circ\text{C}$)^[3].



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



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

Sphärische Wirtmoleküle zur Komplexbildung 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^[1]. Die Eigenschaften der Komplexe von sphärischen Wirtmolekülen mit anionischen oder kationischen Gästen^[2] veranlaßten uns, sphärische, wasserlösliche Makrocyclen mit einem unpolaren Hohlraum definierter Größe herzustellen, die neutrale Arene in wässriger Lösung komplexbilden.

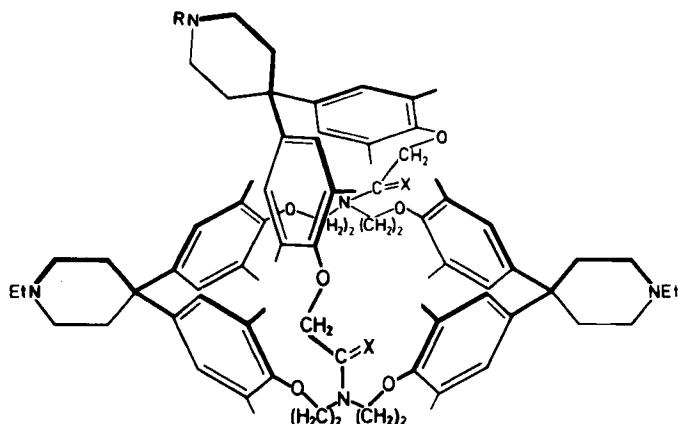
Die Synthese der für die Cyclisierungsschritte benötigten Vorstufen **3**, **5** und **7** geht von *N*-Acetyl-4,4-bis(3,5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)piperidin^[1a,b] aus. Umsetzung mit

Zur Herstellung der für die Cyclisierung benötigten zweiten Komponente **7** wurde **1** verseift (2 N NaOH, 6 h, 100°C); das Rohprodukt wurde mit Chlorameisensäurebenzylester zur Dicarbonsäure **6** umgesetzt (92%; $\text{Fp} = 95^\circ\text{C}$, Zers.)^[3]. Das aus **6** mit Sulfinylchlorid in Benzol erhaltene Dichlorid **7** ergab ohne weitere Reinigung mit **9** den Makrobicyclus **10** [Toluol, 0°C, Verdünnungsprinzip; 38%; $\text{Fp} = 189^\circ\text{C}$, Zers.; FAB-MS^[5]: 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%; $\text{Fp} = 185^\circ\text{C}$]^[3]; reduktive Alkylierung von **11**^[6] ergab das Wirtmolekül **12** (CH₃COOH, NaBH₄, 55°C, 12 h; 55%; $\text{Fp} = 180^\circ\text{C}$)^[3]. **11** wurde zu **13** acetyliert (Ac₂O; 85%; $\text{Fp} = 200^\circ\text{C}$)^[3], das sich zum Wirtmolekül **14** reduzieren ließ (B₂H₆, THF; 79%;

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

$F_p = 146^\circ\text{C}$). Alternativ konnte **14** durch Reduktion von **12** (B_2H_6 , THF; 83%) hergestellt werden. Das einfache 360 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum spiegelt die gegenüber **10**-**13** höhere Symmetrie (D_{3h}) des Makrobicyclus **14**^[3] wieder.

12 und **14** sind in wäßriger Lösung bei $\text{pH} < 5$ leicht löslich. Ihre $^1\text{H-NMR}$ -Spektren [360 MHz, 303 K, 0.5 M Lösung von KD_2PO_4 in D_2O , $\text{pD} 4.3$, Natrium-2,2,3,3-tetra-deutero-3-(trimethylsilyl)propionat (TSP) ext.] zeigen bei $[\mathbf{12}] < 10^{-3}$ sowie $[\mathbf{14}] < 5 \cdot 10^{-3}$ mol·L⁻¹ konzentrations-unabhängige chemische Verschiebungen. Alle Komplexierungsversuche in wäßriger Lösung wurden bei $\text{pH} < 5$ und $[\text{Wirt}] < 10^{-3}$ mol·L⁻¹ durchgeführt.



R	X	R	X
10	$\text{PhCH}_2\text{O}-\text{CO}$	13	Ac
11	O	14	O
12	Et	Et	2H

12 enthält in schwach saurer Lösung einen ausgeprägt unpolaren Hohlraum, da die protonierten Amin-Stickstoffatome nach außen gerichtet sind. **12** ist daher ein sehr guter Wirt für neutrale Arene passender Größe. Mit $[\mathbf{12}] = 5 \cdot 10^{-4}$ mol·L⁻¹ in einer 0.5 M wäßrigen Lösung von KH_2PO_4 wurde durch Fest-Flüssig-Extraktion^[1a,b] eine $\approx 2.3 \cdot 10^{-4}$ M wäßrige Lösung von Pyren erhalten. Mit der maximalen Löslichkeit von Pyren in einer solchen Lösung ohne **12** ($2.0 \cdot 10^{-7}$ mol·L⁻¹) ließ sich die Assoziationskonstante K_a des 1:1-Komplexes zu $K_a = (4.1 \pm 0.5) \cdot 10^6$ L·mol⁻¹ (293–295 K) berechnen^[1b]. Für den 1:1-Komplex des kürzlich beschriebenen flachen, makromonocyclischen Wirtmoleküls mit Pyren wurde in D_2O (293–295 K) $K_a = 1.1 \cdot 10^6$ L·mol⁻¹ gefunden^[1b], für den **12**-Naphthalin-Komplex wurde $K_a = (1.2 \pm 0.2) \cdot 10^4$ L·mol⁻¹ 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⁻¹. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Bedingungen siehe oben) demonstriert die starke Komplexierung zwischen **12** und Pyren. Der Austausch zwischen Wirt und Gast ist langsam: Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Lösung mit $[\mathbf{12}] = 5 \cdot 10^{-4}$ mol·L⁻¹ und $[\text{Pyren}] = 2.3 \cdot 10^{-4}$ mol·L⁻¹ findet man neben den Signalen des komplexierten Pyrens die Signale des freien und komplexierten Wirts im Intensitätsverhältnis $\approx 2.7:2.3$. 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 ($\text{H}1: \Delta\delta = +2.04$, $\text{H}2: +1.03$ ^[7], $\text{H}4: +1.99$), die Hochfeldverschiebung der Resonanzen der Protonen von **12**, die senkrecht zu dieser Ebene liegen ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}$), 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_2PO_4 -Lösung ($[\mathbf{14}] = 5.0 \cdot 10^{-4}$ mol·L⁻¹) wurde durch Fest-Flüssig-Extraktion nur eine $\approx 2.3 \cdot 10^{-6}$ M Pyren-Lösung erhalten. Mit 0.1 M wäßriger Salzsäure ($[\mathbf{14}] = 5 \cdot 10^{-4}$ mol·L⁻¹) 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 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (360 MHz, 303 K, $[\text{D}_4]\text{Methanol}$, TSP ext., $[\mathbf{14}] = 6 \cdot 10^{-3}$ mol·L⁻¹, $[\text{Pyren}] = 3 \cdot 10^{-3}$ mol·L⁻¹) sind die Signale der Pyren-Protonen sehr stark hochfeldverschoben ($\text{H}1: \Delta\delta = +1.77$, $\text{H}2: +1.19$, $\text{H}4: +1.97$). 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^[8].

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

- [1] 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.
- [2] 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. Müller, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 107; e) vgl. auch D. J. Cram, *Science* 219 (1983) 1177.
- [3] Elementaranalysen und spektroskopische Daten stützen die vorgeschlagenen Strukturen. – **8**: EI-MS: m/z 886 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, $[\text{D}_6]\text{Dimethylsulfoxid}$ (DMSO), 393 K): $\delta = 0.94$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.12 (s, 12 H), 2.13 (s, 12 H), 2.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.2–2.35 (m, 8 H), 2.35–2.45 (m, 4 H), 3.4–3.5 (m, 4 H), 3.55 (q, $J = 5.7$ Hz, 4 H), 3.85 (t, $J = 5.7$ Hz, 4 H), 4.23 (s, 4 H), 6.83 (s, 4 H), 6.84 (s, 4 H), 7.52 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H). – **12**: FAB-MS [5]: m/z 1279 [29% ($M^+ + \text{H}$)], 929 (100), 465 (70); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 393 K): $\delta = 0.93$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.01 (s, 24 H), 2.10 (s, 12 H), 2.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 2.2–2.35 (m, 12 H), 2.35–2.5 (m, 12 H), 3.15–3.3 (m, 4 H), 3.6–3.75 (m, 4 H), 3.75–3.9 (m, 4 H), 3.9–4.1 (m, 4 H), 4.51 (s, 4 H), 6.78 (s, 8 H), 6.80 (s, 4 H). – **14**: FAB-MS [5]: m/z 1251 [100% ($M^+ + \text{H}$)], 627 (63), 553 (35), 461 (56); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 303 K): $\delta = 1.04$ (t, $J = 7.1$ Hz, 9 H), 2.12 (s, 36 H), 2.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 2.25–2.4 (m, 12 H), 2.4–2.55 (m, 12 H), 3.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 12 H), 3.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 12 H), 6.72 (s, 12 H).
- [4] G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 1839.
- [5] Wir danken Prof. Dr. H. Schwarz, Berlin, und Dr. L. Grotjahn, Braunschweig, für die FAB-Massenspektren.
- [6] G. W. Gribble, J. M. Jasinski, J. T. Pellicone, J. A. Panetta, *Synthesis* 1978, 766.
- [7] Das Triplet von $\text{H}2$ ist nur bei 353 K sichtbar, wenn der Austausch zwischen Wirt und Gast schnell ist; die angegebene Hochfeldverschiebung wurde bei dieser Temperatur gemessen.
- [8] F. Diederich, K. Dick, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3167.