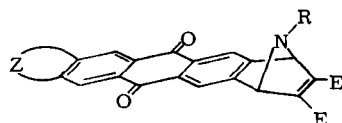


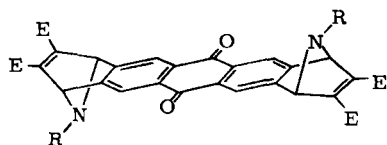
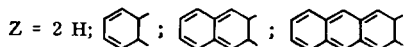
konzentrierter Schwefelsäure löslich; die Farbe dieser Lösungen ist unterschiedlich (grün bis violett) und wird vermutlich durch Solvatation und Assoziation bedingt. Die extrem hohen Schmelzpunkte für **6** ( $F_p > 350^\circ\text{C}$ ), **7** ( $F_p > 350^\circ\text{C}$ ) und **8** ( $F_p = 264\text{--}265^\circ\text{C}$ ) belegen die beträchtliche thermische Stabilität und weisen auf eine Assoziation im festen Zustand hin. Die IR-Banden für die Carbonylgruppen [ $\nu(\text{CO}) = 1650\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$ ] unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der strukturell ähnlichen Acenchinone<sup>[8]</sup> [ $\nu(\text{CO}) = 1670\text{--}1675\text{ cm}^{-1}$ ].

In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ( $\text{CDCl}_3$ ) sind die chemischen Verschiebungen für 1-H und 3-H ( $\delta = 7.58\text{--}7.66$ ) in Nachbarstellung zum Stickstoff vom Anellierungsgrad abhängig; der entschirmende Einfluß des Acen-Systems bewirkt eine Tieffeldverschiebung. Nach den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren in Trifluoressigsäure werden **6** und **8** ausschließlich in Nachbarstellung zum Stickstoff protoniert; für eine Protonierung der Carbonylgruppen gibt es keine Hinweise. Die vinyloge Säureamidstruktur hat demnach keinen Einfluß auf die Reaktivität der oligocyclischen Hetarene **6** und **8**. Für die pentacyclischen Benzo[1,2-*f*;4,5-*f'*]diisindole **7** ist eine Protonierung der beiden terminalen Pyrrolringe nachweisbar.

Trotz der mehrfachen Anellierung bleiben die Standardeigenschaften von 2*H*-Isoindolen<sup>[1]</sup> erhalten: **6** und **8** reagieren mit Acetylendicarbonsäuredimethylester bei Raumtemperatur; durch Cycloaddition in 1,3-Stellung entstehen kristalline 1:1-Addukte **9**. Aus **7** bilden sich durch zweifache Cycloaddition 1:2-Addukte mit *syn*- und *anti*-Konfiguration **10**.



**9**, E =  $\text{COOCH}_3$



*anti* - **10**, E =  $\text{COOCH}_3$

Die Reaktivität und Regioselektivität gegenüber Dienophilen wird demnach durch die lineare Anellierung nicht umgepolt; regiospezifische Reaktionen der *peri*-Stellungen sind – sogar im heptacyclischen Hetaren **6c** – nicht nachweisbar. In dieser Hinsicht bestehen deutliche Unterschiede zu den  $\pi$ -isoelektronischen Acenen<sup>[9]</sup>.

Die oligocyclischen Hetarene<sup>[10]</sup> **6**, **7** und **8** interessieren uns als farbige Redoxsysteme und als Vorstufen für die Reduktion zu 2*H*-Aceno[2,3-*f*]isindolen.

Eingegangen am 5. Juli,  
in veränderter Fassung am 21. August 1984 [Z 914]

[1] Übersicht: a) R. T. Brown, J. A. Joule, P. G. Sammes in D. Barton, W. D. Ollis, P. G. Sammes: *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Pergamon Press, Oxford 1979, S. 477; b) R. Bonnett, S. A. North, *Adv. Heterocycl. Chem.* 29 (1981) 341.

[2] Die cyclisierende Kondensation von 1*H*-Pyrrol-3,4-dicarbaldehyden mit

1,3-difunktionellen CH-aciden Verbindungen ist ein vorteilhaftes Syntheseprinzip zur Anellierung von siebengliedrigen Carbocyclen und Heterocyclen; R. Kreher, H. Hennige, H. Möller, *Allg. Prakt. Chem.* 23 (1972) 82; R. Kreher, G. Vogt, *Angew. Chem.* 82 (1970) 958; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 955; R. Kreher, G. Vogt, M.-L. Schultz, *ibid.* 87 (1975) 840 bzw. 14 (1975) 821; R. Kreher, H. Möller, P. H. Wagner, *ibid.* 88 (1976) 419 bzw. 15 (1976) 382.

[3] J. Pfister, Diplomarbeit, Technische Hochschule Darmstadt 1982; Teil der Dissertation, Universität Dortmund. – *N*-Alkyl-*N*-formylglycine werden mit Acetylendicarbonsäuredimethylester in Gegenwart von Essigsäureanhydrid umgesetzt. Der Cyclisierung zum 1,3-Oxazolio-5-oxid<sup>[4]</sup> folgen die 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem aktivierten Alkin und die  $\text{CO}_2$ -Abspaltung. Die 1-Alkyl-1*H*-pyrrol-3,4-dicarbonsäuredimethylester werden mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert; die dabei erhaltenen Hydroxymethyl-Verbindungen werden mit Bariummanganat [5] chemoselektiv oxidiert.

[4] Übersicht: C. G. Newton, C. A. Ramsden, *Tetrahedron* 38 (1982) 2965.

[5] H. Firouzabadi, E. Ghaderi, *Tetrahedron Lett.* 1978, 839.

[6] a) Cyclisierung von 2,3-Naphthalindicarbaldehyd **5b** mit 1,4-Cyclohexandion **2**: W. Ried, F. Anthöfer, *Angew. Chem.* 66 (1954) 604; *ibid.* 65 (1953) 601. b) Cyclisierung von substituierten 3,4-Furan- und 3,4-Thiophendicarbaldehyden: L. Lepage, Y. Lepage, *Synthesis* 1982, 882.

[7] Das Syntheseprinzip der cyclisierenden Kondensation ist flexibel: 1*H*-Pyrrol-3,4- und 2*H*-1,2,3-Triazol-4,5-dicarbaldehyde sind als heterocyclische Dicarbaldehyde ebenso cyclisierungsfähig wie Acetondicarbonsäuredialkylester als 1,3-difunktionelle Carbonyl-Verbindungen [3].

[8] A. Verine, Y. Lepage, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 1154.

[9] D. Biermann, W. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3163, 3173, zit. Lit.

[10] Die neuen Verbindungen wurden durch Elementaranalyse sowie  $^1\text{H}$ -NMR-, IR- und Massenspektren eindeutig charakterisiert.

## Struktur- und Lösungsmittelabhängigkeiten bei der Komplexierung lipophiler Substrate in einem wasserlöslichen Azacyclophan\*\*

Von Hans-Jörg Schneider\*, Klaus Philippi und Jürg Pöhlmann

Makrocyclische Wirtmoleküle mit Hohlräumen geeigneter Abmessungen können in wäßrigen Lösungen lipophile Substrate selektiv binden<sup>[1]</sup>. Der Einschluß von Substraten läßt sich NMR-spektroskopisch verfolgen<sup>[2]</sup>; mit dieser Methode gelingt es auch, kleine Bindungskonstanten und Komplexierungsenergien zu bestimmen, die fluoreszenzspektroskopisch nicht mehr ermittelt werden können<sup>[3]</sup>.

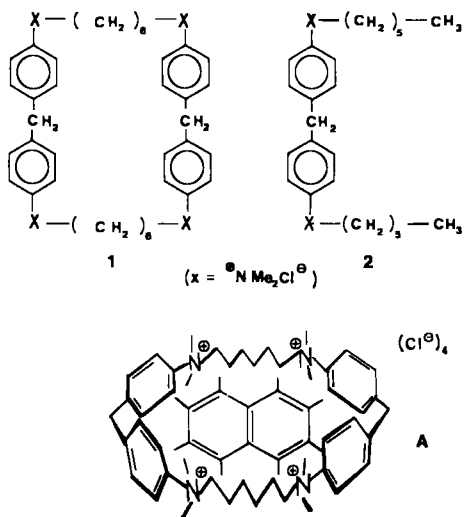
Der Vergleich der Komplexierungsenergien von Substraten unterschiedlicher Größe und Polarität vermittelt wichtige Hinweise auf die dominierenden nicht-kovalenten Wechselwirkungen, z. B. in biologischen Systemen. Der kaum untersuchte Einfluß von Solvens- und Salzeffekten ist nicht nur für die Mechanismen der Komplexierung von Bedeutung, sondern auch für analytische und katalytische Anwendungen solcher Wirtverbindungen<sup>[4]</sup>.

Wir haben das Azacyclophan **1** nach den Stetter-Cyclisierungsmethoden<sup>[2a,5,9]</sup> hergestellt. Im Unterschied zu den von Koga et al.<sup>[2a,b]</sup> verwendeten analogen Wirtverbindungen ist **1** durch die Permethylierung auch in neutralen wäßrigen Lösungen einsetzbar; es hat gerade genügend Methylengruppen, um Naphthalinderivate bei einer durchgehenden *anti*-Konformation der Kette aufzunehmen. Die bei der Komplexierung von Naphthalin **6** beobachteten Verschiebungen der  $^1\text{H}$ -NMR-Resonanzen von H1 und H2

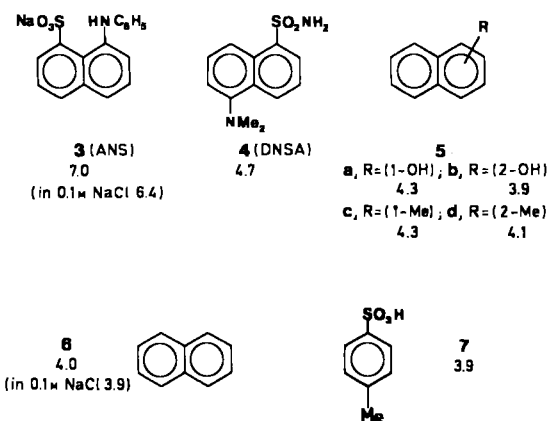
[\*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, Dr. K. Philippi, cand. chem. J. Pöhlmann  
FR Organische Chemie der Universität  
D-6600 Saarbrücken 11

[\*\*] Wirt-Gast-Chemie, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 1. Mitteilung: H.-J. Schneider, K. Philippi, *Chem. Ber.* 117 (1984) 3056.

von 6 um  $\Delta\delta = -0.91$  bzw.  $-0.95$  wurden mit Anisotropieeffekten und erstmals mit dem signifikanten elektrischen Feldeffekt der Ammonium-Ionen analysiert. Die  $\Delta\delta$ -Werte zeigen an, daß Naphthalin überwiegend äquatorial oder pseudoaxial eingeschlossen wird (z. B. Typ A); ein Gleichgewicht zwischen diesen Formen und geringen Anteilen einer Konformation mit axialem Einschluß kann nicht ausgeschlossen werden. Komplexierungsversuche mit offenkettigen Wirtverbindungen wie 2 führen dagegen zu keinen signifikanten Verschiebungen der  $^1\text{H}$ -NMR-Resonanzen.



Durch NMR-spektroskopische Verfolgung der Reaktion von 1 mit den Gastverbindungen 4–7 (NMR-Verschiebungstitration) und durch Fluoreszenztitration von 1 mit 3 und 4 erhielten wir in wäßrigen Lösungen die im Schema 1 angegebenen Komplexierungsenergien. Eine numerisch simulierte nichtlineare Kurvenanpassung diente zur Auswertung. Die Verschiebungen der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale z. B. von 6 wurden in Wasser/Methanol-Mischungen (80/20 v/v), die  $4 \cdot 10^{-4}$ – $7 \cdot 10^{-4}$  M an 6 und  $1.5 \cdot 10^{-3}$ – $8 \cdot 10^{-3}$  M an 1 waren, verfolgt. Bei den Fluoreszenztitrationen betrugen die Konzentrationen in Wasser z. B.  $2 \cdot 10^{-6}$  mol/L 4 und  $0.2 \cdot 10^{-5}$ – $6 \cdot 10^{-5}$  mol/L 1. Die zu wenig voluminösen Benzolderivate werden nicht ausreichend gebunden; bei den Gastmolekülen passender Größe 3–6 wird die Komplexierungsenergie durch anionische Substituenten wie in



Schema 1. Komplexierungsenergien  $\Delta G^\circ = RT \ln K$  [kcal/mol]  $\pm (0.1-0.2)$  kcal/mol in  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (20/80 v/v) oder  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  (Isotopieeffekt vernachlässigt [8]).

3 vergrößert. Daß Verbindungen ohne polare Substituenten nicht notwendigerweise schwächer gebunden werden (vgl. 5b mit 5d, 6), steht in Einklang mit einem verstärkten hydrophoben Effekt bei der Komplexierung reiner Kohlenwasserstoffe.

Die auch für 3 dominierende hydrophob/lipophile Bindung an 1 kommt auch durch die starke Abnahme der Komplexierungsenergie mit steigendem Anteil organischer Lösungsmittel zum Ausdruck. (Bei überwiegend polarer Bindung sollte die Komplexierung in dem weniger polaren Solvens stärker werden.)

Die Fluoreszenzerhöhung  $\Delta I$  kann als Maß für die Hydrophobie (Lipophilie) eines Solvens dienen<sup>[6]</sup>. Man erhält bei der Auftragung der Komplexbildungsenergien  $\Delta G^\circ$  gegen den Logarithmus der Fluoreszenzerhöhung  $\Delta I$  bei der Komplexierung in Wasser und Alkohol-Wasser-Mischungen Geraden (Abb. 1), deren Steigungen bei dem reinen

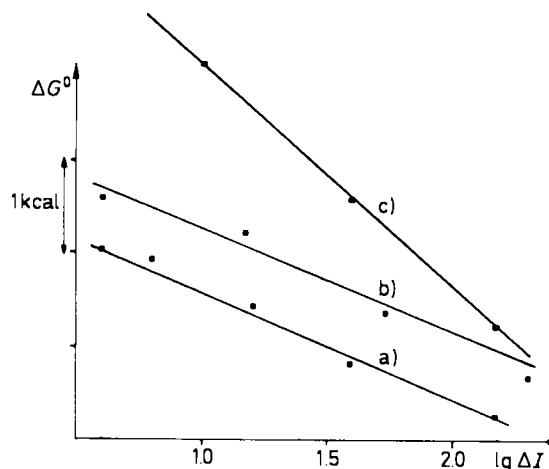


Abb. 1. Freie Energie der Komplexierung  $\Delta G^\circ$  vs. Logarithmus der Fluoreszenzerhöhung  $\lg \Delta I$ . Solventien: a) 3 + 1 in  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ; b) 3 + 1 in  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ; c) 6 + 1 in  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ .

Kohlenwasserstoff 6 ungefähr doppelt so hoch wie bei 3 sind. Werden statt der  $\Delta I$ -Werte zur Charakterisierung der hydrophoben Eigenschaften die von Abraham<sup>[7a)]</sup> gemessenen Überführungsenergien z. B. von Tetramethylzinn aus Methanol in Methanol-Wasser-Mischungen verwendet, resultiert eine ebenfalls lineare Korrelation ( $r = 0.9948$ ) mit der Steigung  $m = 0.46$  (Auftragung von  $\Delta G^\circ$  von 3 gegen die Überführungsenergie). Der Mechanismus bei der Bindung von hydrophoben Substraten<sup>[7]</sup> in lipophilen Hohlräumen ähnelt damit dem bei der Lösung von Kohlenwasserstoffen in Wasser. Die zum Teil erhebliche Verminderung der Komplexierungsenergie durch Zusatz von Salzen (siehe Schema 1) ist bei Substraten mit stark polaren Substituenten aufgrund der elektrostatischen Wechselwirkungen stärker ausgeprägt.

Eingegangen am 9. April,  
in veränderter Fassung am 28. Mai 1984 [Z 794]

[1] Neuere Übersichten: a) W. Saenger, *Angew. Chem.* 92 (1980) 343; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1980) 781; b) D. J. Cram, K. N. Trueblood, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 43; c) F. Vögtle, H. Siegel, W. M. Müller, *ibid.* 98 (1981) 107; d) F. Diederich, *Chem. Unserer Zeit* 17 (1983) 105; siehe auch F. Diederich, K. Dick, *Angew. Chem.* 95 (1983) 730; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 715; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 957; *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3167.

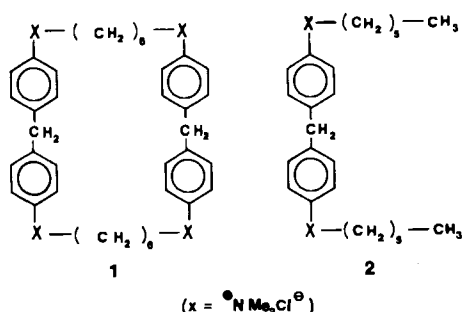
- [2] a) K. Odashima, T. Soga, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 5311; b) K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka, Y. Arata, K. Koga, *ibid.* 21 (1980) 4347; c) vgl. auch J. Winkler, E. Coutouli-Argyropoulou, R. Leppkes, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7198; d) E. T. Jarvi, H. W. Whitlock, *ibid.* 104 (1982) 1602, zit. Lit.
- [3] Fluoreszenzspektroskopische Messungen bei höheren Konzentrationen und Methoden, welche auf Änderungen von Löslichkeiten oder Verteilungskoeffizienten durch den Zusatz komplexierender Wirtverbindungen beruhen, ermöglichen keine Differenzierung zwischen oberflächlicher Assoziation und Einschluß [2d] und ergeben unter Umständen Fehler von über 100% in den Komplexbildungskonstanten (H.-J. Schneider, K. Philipp, J. Pöhlmann, unveröffentlicht).
- [4] H.-J. Schneider, W. Müller, D. Güttes, *Angew. Chem.* 96 (1984) 909; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) Heft 11; H.-J. Schneider, R. B. Busch, *ibid.* 96 (1984) 910 bzw. 23 (1984) Heft 11.
- [5] H. Stetter, E. E. Roos, *Chem. Ber.* 88 (1955) 1390.
- [6] Zur Analyse der Quantenausbeute bei Fluoreszenzindikatoren als Funktion der Solvenspolarität siehe E. M. Kosower, H. Dodiuk, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4173; E. M. Kosower, H. Dodiuk, H. Kanety, *ibid.* 100 (1978) 4179.
- [7] a) M. H. Abraham, *J. Chem. Soc. A* 1971, 1061; b) *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 1984, 80; c) *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2085, zit. Lit. Wir danken Dr. M. H. Abraham, Guildford/Surrey, für Hinweise.
- [8] Vgl. E. Wilhelm, R. Battino, R. J. Wilcock, *Chem. Rev.* 77 (1977) 219.
- [9] H.-J. Schneider, K. Philipp, *Chem. Ber.* 117 (1984) 3056; siehe dort speziell S. 1065 ff.

## Dünnschichtchromatographie mit einem immobilisierten Azacyclophanderivat als analytisches Hilfsmittel und als Sonde für Wirt-Gast-Wechselwirkungen\*\*

Von Hans-Jörg Schneider\*, Walter Müller und Detlev Güttes

Professor Egon Stahl zum 60. Geburtstag gewidmet

Makrocyclische Verbindungen ermöglichen durch selektiven Einschluß die chromatographische Trennung vorwiegend von Ionen<sup>(1)</sup>. Wir fanden, daß durch Immobilisierung des Azacyclophans 1 auf Silicagelschichten einfache chromatographische Anwendungen möglich sind. Das Azacyclophanderivat behindert die Detektion durch Fluoreszenz unter der UV-Lampe oder durch übliche Entwicklungsreagentien<sup>(2)</sup> normalerweise nicht. Beim Auftragen der gelösten Substanzen sind die Startflecken meist weniger verbreitert als auf unbehandelten Schichten. Mit dieser Technik hofften wir, auch Hinweise auf die Art von Wirt-Gast-Wechselwirkungen zu erhalten.



Versuche mit aromatischen Gastmolekülen, unter anderem mit Azofarbstoffen, zeigen, daß nur Verbindungen mit

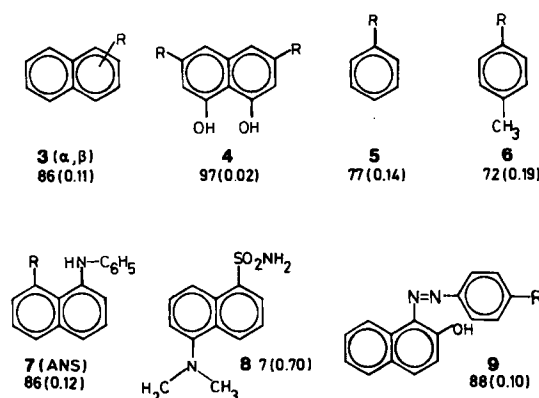
[\*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, Dr. W. Müller, cand. chem. D. Güttes  
FR Organische Chemie der Universität  
D-6600 Saarbrücken 11

[\*\*] Wirt-Gast-Chemie, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. - 2. Mitteilung: [3].

sauren Gruppen, besonders solche mit  $\text{R}=\text{SO}_3\text{H}$ , spezifische Bindungseffekte ergeben. Dabei definieren wir die Selektivität  $S$  durch die mit 1 erhaltene prozentuale Erniedrigung des  $R_f$ -Wertes.

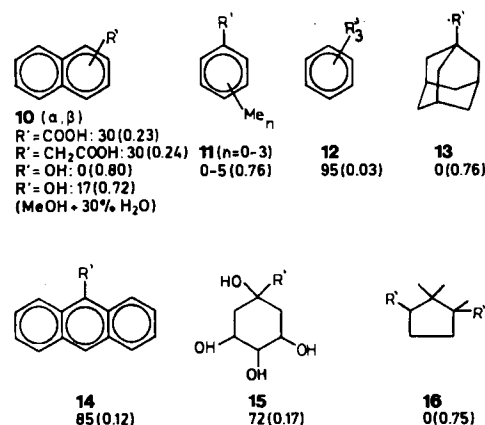
$$S [\%] = (1 - R_f/R_{f0}) \cdot 100$$

$S$  kann nahezu 100% erreichen. In Schema 1, 2 und 3 sind die beobachteten  $S$ -Werte sowie in Klammern die  $R_f$ -Werte für die Komplexbildung von 3-25 auf den mit 1 beladenen Chromatographie-Schichten aufgeführt.



Schema 1.  $\text{R}=\text{SO}_3\text{H}$ , Fließmittel Methanol, Fehler von  $S$ :  $\pm 4\%$ .

Neben der Acidität der Substituenten wirkt sich die Geometrie des Kohlenwasserstoffgerüsts entscheidend auf die Selektivität aus (vgl. 5, 6), was in Einklang mit der in Lösung unter anderem NMR-spektroskopisch erhaltenen Lipophilie- und Komplexbildungs-Abfolge ist<sup>(3)</sup>. Für die selektive Bindung unterschiedlicher Substrate ist ein Einschluß möglichst im Hohlraum von immobilisiertem 1 wesentlich. Das geht aus den durchgehend weit höheren Selektivitäten von Naphthyl- im Vergleich zu denen entsprechender Phenylderivate ebenso hervor wie aus den erheblich geringeren Selektivitäten, welche mit dem immobilisierten offenkettigen 1-Analogon 2 gefunden werden: Hier betragen die mit Sulfonsäuren erhaltenen  $S$ -Werte statt durchschnittlich 88 nur 20-40%.



Schema 2.  $\text{R}'=\text{COOH}$ , Fließmittel Methanol, Fehler von  $S$ :  $\pm (4-8)\%$ .

Carbonsäuren werden noch selektiv komplexiert, falls der lipophile Rest in den Hohlraum von 1 paßt (Schema 2, vgl. 10 mit 11 und 13) oder die elektrostatische Anziehung