

- [1] R. West, M. J. Fink, J. Michl, *Science (Washington DC)* 214 (1981) 1343.
[2] H. Schmidbaur, *Chem. Unserer Zeit* 1 (1967) 184.
[3] G. Raabe, J. Michl, *Chem. Rev.* 85 (1985) 419.
[4] R. Daudel, R. E. Kari, R. A. Poirier, J. D. Goddard, I. G. Csizmadia, *J. Mol. Struct.* 50 (1978) 115; F. F. Roelandt, D. F. van de Vondel, G. P. van der Kelen, *J. Organomet. Chem.* 165 (1979) 151; L. C. Snyder, Z. R. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 5222; R. A. Poirier, J. D. Goddard, *Chem. Phys. Lett.* 80 (1981) 37.
[5] M. J. Fink, M. J. Michalczyk, K. J. Haller, R. West, J. Michl, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1010; K. W. Zilm, D. M. Grant, J. Michl, M. J. Fink, R. West, *Organometallics* 2 (1983) 193.
[6] H. J. Köhler, H. Lischka, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5884; *Chem. Phys. Lett.* 112 (1984) 33; H. Lischka, H. J. Köhler, *ibid.* 85 (1982) 467; K. Krogh-Jespersen, *J. Phys. Chem.* 86 (1982) 1492; *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 537; K. Ohta, E. R. Davidson, K. Morokuma, *ibid.* 107 (1985) 3466; A. Sax, *J. Comput. Chem.* 6 (1985) 469.
[7] H. B. Schlegel, B. Coleman, M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 6499; M. S. Gordon, P. Boudjouk, F. Anwari, *ibid.* 105 (1983) 4972; P. H. Blustin, *J. Organomet. Chem.* 166 (1979) 21; H. Bock, P. Rosmus, B. Solouki, G. Maier, *ibid.* 271 (1984) 145; K. K. Baldridge, M. S. Gordon, *ibid.* 271 (1984) 369; J. Chandrasekhar, P. von R. Schleyer, *ibid.* 289 (1985) 51; B. Solouki, P. Rosmus, H. Bock, G. Maier, *Angew. Chem.* 92 (1980) 56; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 51; J. Chandrasekhar, P. von R. Schleyer, R. O. W. Baumgärtner, M. T. Reetz, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 3453.
[8] G. Maier, G. Mihm, H. P. Reisenauer, *Angew. Chem.* 92 (1980) 58; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 52; A. Sekiguchi, A. Tanikawa, W. Ando, *Organometallics* 4 (1985) 584; T. J. Barton, G. T. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5246; H. Bock, R. A. Bowling, B. Solouki, T. J. Barton, G. T. Burns, *ibid.* 102 (1980) 429; J. D. Rich, R. West, *ibid.* 104 (1982) 6884.
[9] A. Sax, R. Janoschek, *Proc. Fourth Int. Symp. Inorg. Ring Syst. Paris-Sud 1985 (Phosphorus Sulfur)*, im Druck.
[10] D. A. Clabo, H. F. Schaefer, *J. Chem. Phys.* 84 (1986) 1664.
[11] S. Nagase, T. Kudo, M. Aoki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1121.
[12] J. M. Schulman, R. L. Disch, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5059.
[13] R. Janoschek, *Naturwiss. Rundsch.* 37 (1984) 486.

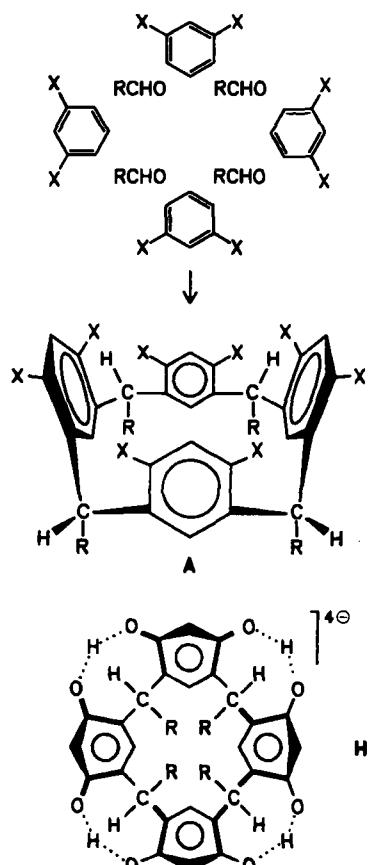
Ein makrocyclisches Polyphenolat als Rezeptoranalogon für Cholin und verwandte Ammoniumverbindungen**

Von Hans-Jörg Schneider*, Detlev Güttes und Ulrich Schneider

Wasserlösliche, synthetische Makrocyclen als einfache Enzym- und Rezeptormodelle stehen seit einigen Jahren im Mittelpunkt des Interesses vieler Chemiker^[1]. Wir haben nun gefunden, daß Anionen der schon lange beschriebenen und leicht in großen Mengen herstellbaren Kondensationsprodukte aus Resorcin und Aldehyden^[2] die mit Abstand stärksten bisher bekannten Komplexbildner für Methylammoniumderivate^[3] sind, und daß interessante Struktur- und Salzeffekte die zugrundeliegenden elektrostatischen Wechselwirkungen beeinflussen.

Die bereits von Adolf von Baeyer^[2a] untersuchten Reaktionen von Resorcin mit Aldehyden führen unter bestimmten Bedingungen, z. B. mit Acetaldehyd, zu makrocyclischen Produkten wie A^[2b-d] (Schema 1). Ihre Konfiguration und Konformation wurde an Estern (A, X = OOCR' statt OH) NMR-spektroskopisch^[2e,f] und röntgenographisch^[2g,h] weitgehend aufgeklärt. Das zuletzt von Höögberg^[2e] in Form der Octaacetate und -propionate analysierte System A zeigt in alkalischer Lösung (z. B. 0.01 M A,

0.05 N NaOD in D₂O) sechs ¹³C-NMR- sowie vier ¹H-NMR-Signale (neben rasch „austauschenden“ OH-Signalen) in einer für die hochsymmetrische Wirt-Struktur H erwarteten Zahl und Intensitätsverteilung^[4]. Daß jede der vier Resorcineinheiten selbst bei einem großen NaOD-Überschuß nur einfach deprotoniert ist, wird durch die Deprotonierungseffekte auf die ¹³C- und ¹H-NMR-Verschiebungen erhärtet, die für A/H und Resorcin nahezu gleich sind. Die hohe Stabilität des Tetraphenolats H zeigt sich auch in dem pK_s-Wert, welcher in Dimethylformamid (DMF)/H₂O (4 : 1) nur 11.4 statt wie bei Resorcin 13.5 beträgt. Die Bildung von vier Wasserstoffbrücken und die Delokalisierung der negativen Ladung bewirken, daß das Tetraanion H selbst mit Natriummethanolat nicht deprotoniert werden kann.



Schema 1. R = CH₃, X = OH.

Durch Verfolgung von ¹H-NMR-Verschiebungen als Funktion des Verhältnisses [H]/[Substrat] und numerische Simulation^[5] erhielten wir die chemischen Verschiebungen der vollständig komplexierten Substrate S sowie die Gleichgewichtskonstanten K, welche in die entsprechenden ΔG° -Werte umgerechnet wurden (Schema 2). Die dominierenden elektrostatischen Wechselwirkungen werden durch den ausgeprägten Abfall von ΔG° mit zunehmender Entfernung des positiven Zentrums im Substrat vom negativ geladenen Makrocyclus wie auch durch die kleine Bindungskonstante von elektroneutralen Substraten (vgl. *tert*-Butylalkohol 5) charakterisiert.

Wie bei den elektrostatisch komplementären Komplexen zwischen kationischen Wirts- und anionischen Gastmolekülen^[5] schwächen Elektrolyte wie NaOH (NaOD) (Schema 2) oder NaCl die Interaktionen signifikant. Die

[*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, cand. chem. D. Güttes, cand. chem. U. Schneider
Fachrichtung 14.1 – Organische Chemie der Universität
D-6600 Saarbrücken

[**] Wirt-Gast-Chemie, 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 5. Mitteilung: H.-J. Schneider, R. Busch, *Chem. Ber.* 119 (1986) 747.

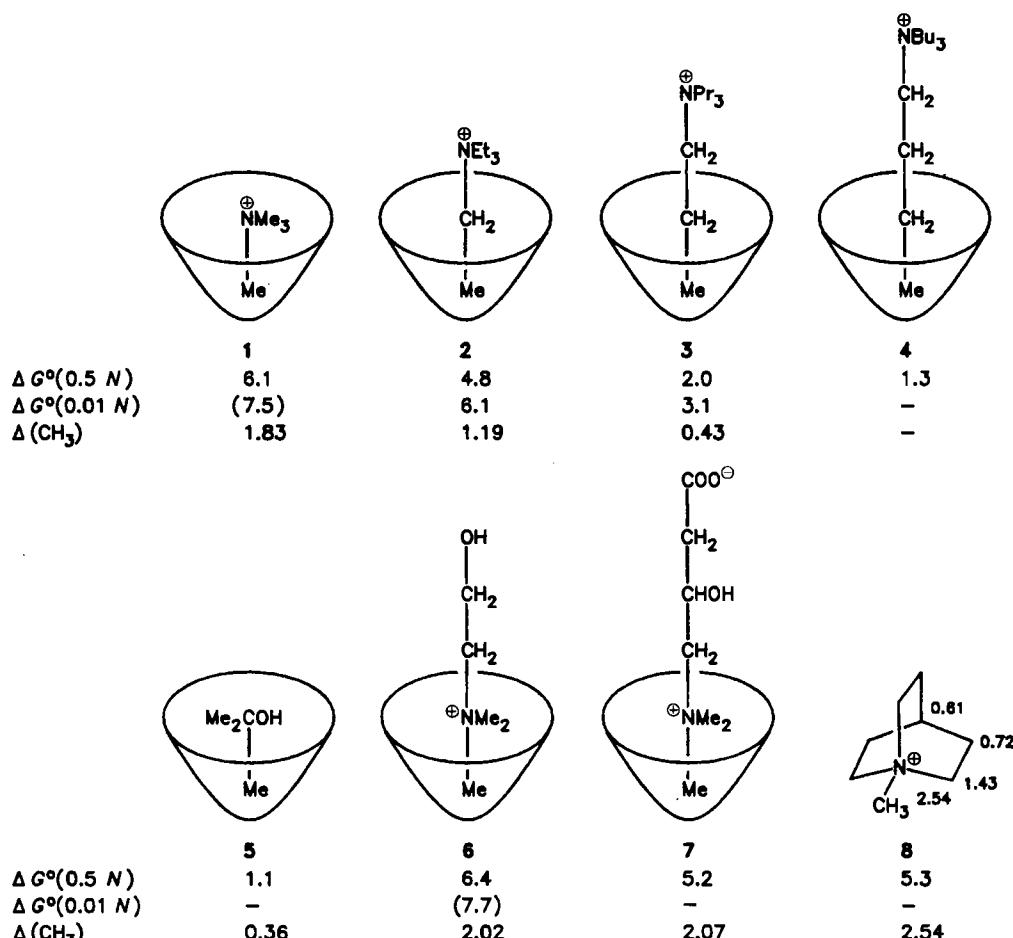
starke Komplexierung von Methylammonium-Ionen wie **1** oder **6** führt selbst bei Raumtemperatur zu erheblichen NMR-Signalverbreiterungen, welche einerseits genauere K-Bestimmungen erschweren, andererseits die Ermittlung von Dissoziationsgeschwindigkeitskonstanten k_d durch Linienformanalyse ermöglichen. Der so für **1** erhaltene k_d -Wert von $2000 \pm 200 \text{ s}^{-1}$ ergibt in Kenntnis von $K = 3 \cdot 10^4 \text{ L/mol}$ (in 0.5 N NaOD-Lösung; in 0.01 N NaOD: $K \approx 3 \cdot 10^5 \text{ L/mol}$) eine Assoziationsgeschwindigkeitskonstante k_a für die Komplexbildung; mit $k_a \approx 10^8 \text{ s}^{-1}$ ist sie diffusionskontrolliert. Die $^1\text{H-NMR}$ -Komplexierungsverschiebungen Δ (Schema 2) sind das Resultat von Ringstrom-Anisotropie- sowie elektrischen Feldeffekten und sprechen für die in Schema 2 angedeuteten Komplexgeometrien.

wie **6**, sondern auch für zahlreiche verwandte Agonisten und andere biologisch aktive organische Ammoniumverbindungen wie z. B. Carnitin **7**.

Eingegangen am 24. Februar,
ergänzte Fassung am 17. März 1986 [Z 1680]

[1] Neuere Übersichten: a) F. Vögtle, H.-G. Löhr, J. Franke, D. Worsch, *Angew. Chem.* 97 (1985) 721; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 727; b) J.-M. Lehn, *Science* 227 (1985) 849.

[2] a) A. von Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 5 (1872) 25; b) J. B. Niederl, H. J. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* 62 (1940) 2512; c) A. Zinke, E. Ziegler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 77 (1944) 264; A. Zinke, R. Ott, F. H. Garanna, *Mosnach. Chem.* 89 (1958) 135; d) H. Erdman, F. Haglid, R. Ryhage, *Acta Chem. Scand.* 18 (1964) 1249; e) A. G. S. Höglberg, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4498; f) *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6046; g) B. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* 22 (1968) 732; h) K. J. Palmer, R. Y. Wong, L. Jurd, K. Stevens, *Acta Crystallogr. B* 32 (1976) 847.



Schema 2. Komplexierungsenergien ΔG° und ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -Komplexierungsverschiebungen Δ (in ppm) aus Messungen in D_2O bei 25 (± 1) $^\circ\text{C}$ in Gegenwart von 0.5 N bzw. 0.01 N NaOH; Gegenionen zu Ammoniumionen: Cl^\ominus , Br^\ominus oder I^\ominus (ergeben gleiche Werte für ΔG° und Δ). ΔG° in kcal/mol, ± 0.1 (bei 1 und 6: ± 0.15); ΔG° -Werte in Klammern durch Vergleich mit Messungen an **2** und **3**. — Die cyclischen Strukturen bezeichnen Innenfläche und Lage des anionischen Makrocyclus **H** relativ zu den Substraten. **6** ist Cholin, **7** Carnitin. Bei **8** sind die extrapolierten unterschiedlichen Δ -Werte angegeben.

Wie Kalottenmodelle zeigen, hat **H** eine relativ offene, napfförmige Struktur; dies erklärt die starke Bindung von **8** und die Abwesenheit von stärkeren hydrophoben oder lipophilen Wechselwirkungen zu elektroneutralen Gastmolekülen wie **5**. Die Befunde zeigen, daß ohne weitgehende Umhüllung die elektrostatische Anziehung zwischen einem anionischen Wirtsmolekül und einem einfach positiv geladenen organischen Kation sogar in Wasser zu nahezu mikromolaren Bindungskonstanten führen kann, wobei die starke Abhängigkeit von der Elektrolytkonzentration zu beachten ist. Das Tetraphenolat **H** ist ein hochwirksamer Komplexbildner nicht nur für Cholinderivate

[3] Die stärksten bisher beschriebenen wasserlöslichen, anionischen Rezeptoren binden z. B. Cholin nur mit $K \approx 500$: M. Dhaenens, L. Lacombe, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1097.

[4] Die Konformation **H** gleicht der bestimmter Kondensationsprodukte aus para-substituierten Phenolen und Formaldehyd (J. W. Cornforth, P. D'Arcy Hart, G. A. Nicholls, R. J. W. Rees, J. A. Stock, *Br. J. Pharmacol.* 10 (1955) 73; G. Happel, B. Mathiasch, H. Kämmerer, *Makromol. Chem.* 176 (1975) 3317; C. D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 161, zit. Lit.). Komplexkonstanten mit diesen von Gutsche Calixarene genannten Cyclophanen sind bisher nur in einem Fall bestimmt worden und relativ klein (mit Toluol in Chloroform $K = 1.1$ (L. J. Bauer, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6063)); die Verbindungen sind im Vergleich zu den Produkten aus Resorcin kaum wasserlöslich.

[5] Vgl. H.-J. Schneider, K. Philipp, J. Pöhlmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 907; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 908.