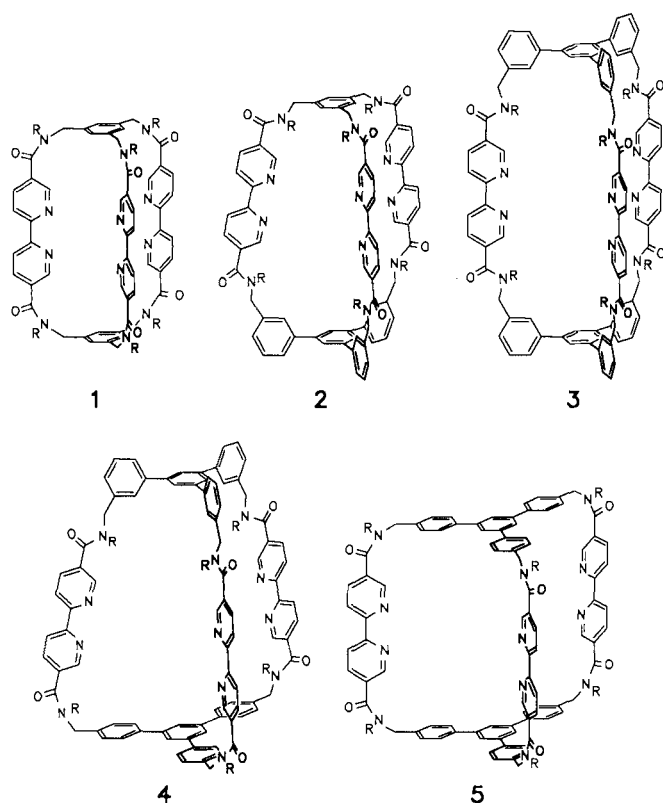


Selektive molekulare Erkennung von Trihydroxybenzolen**

Von Frank Ebmeyer und Fritz Vögtle*

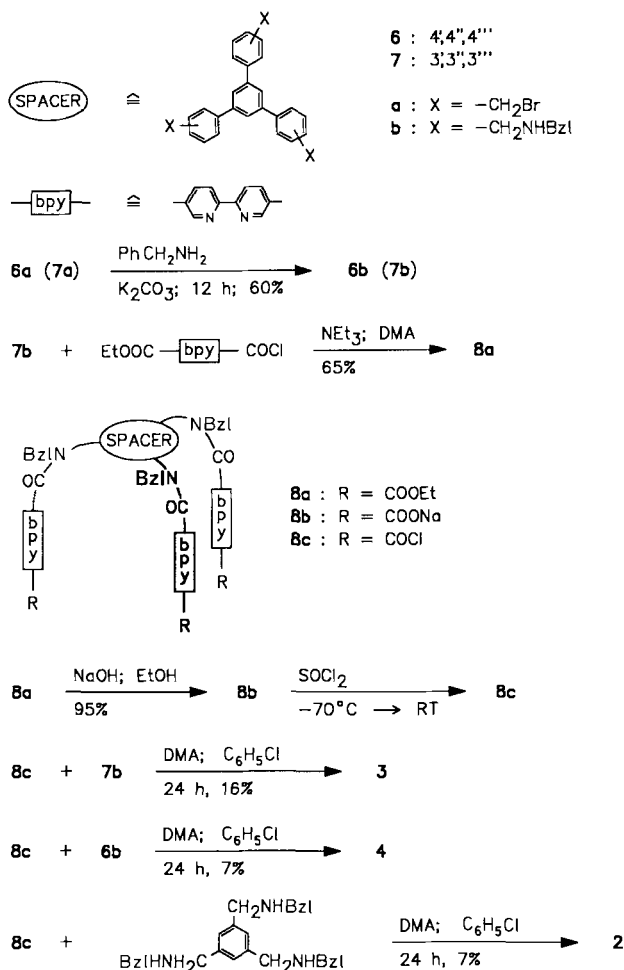
Die Komplexbildung organischer Moleküle in nichtwässrigen Medien wird derzeit intensiv untersucht^[1]. Wir berichten hier über Synthese und Komplexbildungseigenschaften der Makrobicyclen **2–4**^[2], die eine bemerkenswerte Selektivität für phenolische Substrate, insbesondere Trihydroxybenzole, aufweisen. Der schon 1986 synthetisierte Bipyridin-Ligand **1** bindet zwar kleine Metall-Kationen stark^[3], nimmt jedoch keine organischen Gastmoleküle auf. Die sukzessive Aufweitung des Wirthohlraums mit den von uns eingeführten C₃-symmetrischen Abstandshaltern („Spacer“)^[4] führte zu den neuen Komplexbildnern **2–4** mit größeren Hohlräumen.



R = Benzyl

Die ebenfalls angestrebte Übertragung der Reaktionsbedingungen der Cyclisierung zu **1**^[3] auf die aufgeweitete Tris(bipyridin)-Verbindung **5** (mit dem 4',4'',4'''-Triphenylbenzol-Spacer) gelang nicht. Erst der Wechsel zum *meta*-substituierten Abstandhalter ergab – unter modifizierten Bedingungen^[5] – die Großhohlraum-Verbindung **3** in 16% Ausbeute^[6]. Analog wurden die Makrobicyclen **2**

und **4** mit konischen Hohlräumen^[8] in Ausbeuten von jeweils 7% gewonnen (Schema 1).



Schema 1. Bzl = Benzyl, DMA = Dimethylacetamid.

Die neuen, im Hohlraum sechszähligen Liganden^[9] sind zur Aufnahme komplementärer trifunktioneller Gastmoleküle maßgeschneidert. Versuche, aromatische Tricarbonsäuren wie 1,3,5-Benzoltricarbonsäure oder das Tris(aminomethyl)benzol als Gäste einzuschließen (Dichlormethan als Solvens), blieben jedoch erfolglos. Dagegen ließen sich einige Trihydroxybenzole komplexieren. Die in Dichlormethan unlöslichen Gastsubstanzen lösen sich nach Zugabe der Wirtverbindungen **2–4**; im ¹H-NMR-Spektrum der filtrierten Lösung finden sich Signale von Wirt- und Gastverbindungen. Das einfache Muster der – im 400MHz-Spektrum nicht aufgespaltenen – Gastsignale spricht für eine symmetrische Komplexbildung^[10].

Aus der Integration der NMR-Absorptionen ergibt sich eine 1:1-Stöchiometrie der Wirt-Gast-Komplexe, auch wenn von nichtstöchiometrischen Mengenverhältnissen ausgegangen wird. Für die nicht in den Hohlraum von **2–4** passenden Gäste Pikrinsäure (2,4,6-Trinitrophenol) und Nitrophenolglucin (1,3,5-Trihydroxynitrobenzol) wird eine 1:3-Stöchiometrie gefunden. Die Komplexbildung der phenolischen Gäste ist selektiv. Wie Tabelle 1 ausweist, werden bestimmte Trihydroxybenzole komplexiert, nicht jedoch strukturell verwandte Verbindungen sowie das isomere Pyrogallol (1,2,3-Trihydroxybenzol). Diese Befunde lassen eine früher in anderem Zusammenhang gefundene scharfe Gastselektivität erkennen^[11].

[*] Prof. Dr. F. Vögtle, Dipl.-Chem. F. Ebmeyer
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sowie den Firmen Bayer AG, Leverkusen, BASF AG, Ludwigshafen, Hoechst AG, Frankfurt, und Degussa AG, Hanau (jeweils durch Chemikalienspenden) gefördert. F. E. dankt der Stiftung Volkswagenwerk für ein Kekulé-Stipendium. Frau Dr. J. Peter-Katalinić (Physiologisch-chemisches Institut der Universität Bonn) und der Firma Finnigan/MAT (Bremen) danken wir für FAB-Massenspektren, den Herren Dr. G. Eckhardt und C. Schmidt für EI-Massenspektren bzw. NMR-Spektren, Herrn Dipl.-Chem. C. Seel für Zeichnungen und Frau A. Bail für Mitarbeit.

Tabelle 1. Wirt/Gast-Selektivitäten (+: Komplexierung; -: keine Komplexierung). Wirtkonzentration: ca. 2×10^{-3} mol L⁻¹, Lösungsmittel: CD₂Cl₂, 25°C.

Gast	2	3	4
	+	+	-
	+	+	+
	-	-	-
	-	-	-

Auch bei Variation der Wirtverbindungen wird Selektivität beobachtet: Während der Wirt **1** ebenso wenig wie die offenkettige Vorstufe **8a** Phloroglucin und 1,2,4-Trihydroxybenzol komplexiert, werden diese von **2** und **3** komplexiert, nicht jedoch vom Isomer **4**. Dies spricht für die Richtigkeit der Vorstellung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wirt und Gast im passenden Hohlraum. In Einklang hiermit diskriminieren die Wirte **2**, **3** und **4** sogar zwischen Phloroglucin-Derivaten: Nach einer so kleinen Strukturänderung des Gastes wie der Einführung einer Methyl- oder Carboxygruppe findet unter diesen Bedingungen keine Komplexierung mehr statt.

Nach einer gravimetrischen Methode^[12] ergibt sich die beachtlich hohe Assoziationskonstante von 11000 ± 2000 (in Dichlormethan) für den Komplex aus **3** und Phloroglucin, die mit einer mehrfachen H-Brücken-Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast im Hohlraum gedeutet werden kann (siehe auch Abb. 1). Für das „Einnisten“ des Gasts

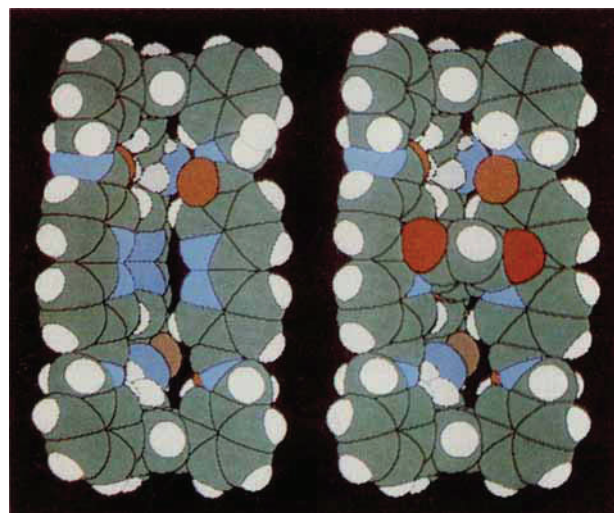


Abb. 1. Links: Wirtmolekül **3** mit leerem Hohlraum. Rechts: Kalottenmodell des Phloroglucin-Komplexes von **3**; das Phloroglucin-Gastmolekül steckt senkrecht zur Papierebene zwischen den drei Bipyridin-Einheiten des Wirts **3**[16].

im Inneren der „Rezeptormoleküle“ **2–4** sprechen nicht nur die ausgeprägten Wirt/Gast-Selektivitäten und die hohen Assoziationskonstanten, sondern auch die Tatsache,

daß beim Einstrahlen bei der Resonanz der Bipyridin-Protonen ein kleiner, aber signifikanter NOE-Effekt ($\sim 0.5\%$) bei den Gastprotonen beobachtet wird.

Die Verbindungen **1–4** illustrieren, daß der Hohlraum von Wirtverbindungen durch Variation der Spacer hinsichtlich Größe und Gestalt nach Wunsch verändert werden kann und selektive Komplexbildner gezielt synthetisiert werden können^[13]. Die konische Hohlraumgestalt, die hohe Selektivität der molekularen Erkennung von Trihydroxybenzolen sowie die Stabilisierung phenolischer Gäste gegenüber Oxidantien^[14] ist bisher von einem synthetischen „Rezeptor-Molekül“ kaum erreicht worden^[15].

Eingegangen am 9. August 1988 [Z 2918]

- [1] a) Übersichten: F. Diederich, *Angew. Chem.* **100** (1988) 372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 362; vgl. auch J.-M. Lehn, *ibid.* **100** (1988) 91 bzw. **27** (1988) 89; b) R. E. Sheridan, H. W. Whitlock, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4071.
- [2] Wirtverbindungen dieses Typs sind weder den Kronen und Cryptanden noch den Spheranden, Hemispheranden, Cryptophanen oder Cavitanden zuzurechnen.
- [3] a) S. Grammenudi, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **98** (1986) 1119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 1122; b) S. Grammenudi, M. Franke, F. Vögtle, E. Steckhan, *J. Inclusion Phenom.* **5** (1987) 695; c) zur Photophysik des 1-Ru²⁺-Komplexes siehe; L. De Cola, F. Barigelletti, V. Balzani, P. Belser, A. von Zelewsky, F. Vögtle, F. Ebmeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 7210.
- [4] P. Stutte, W. Kiggen, F. Vögtle, *Tetrahedron* **43** (1987) 2065; vgl. T. Merz, H. Wirtz, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **98** (1986) 549; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 567.
- [5] Höhere Verdünnung, höherer Anteil an Dimethylacetamid (DMA) im Lösungsmittelgemisch; anderes Laufmittel bei der Chromatographie; vgl. [6].
- [6] a) *Arbeitsvorschrift* für **3**: Unter Ar werden bei Raumtemperatur innerhalb von 12 h synchron Lösungen von 4.34 g (3.10 mmol) des Säurechlorids **8c** in 250 mL DMA (Fluka, puriss.) sowie von 4.11 g (6.20 mmol) des Triamins **7b** in 250 mL wasserfreiem Chlorbenzol zu einer Mischung aus 750 mL Chlorbenzol und 250 mL DMA getropft [7]. Danach rührt man weitere 12 h und filtriert anschließend vom ausgefallenen Niederschlag ab. Die rote Lösung wird eingengt und der Rückstand sorgfältig im Feinvakuum getrocknet. Dieser wird dann in wenig Dichlormethan aufgeschlämmt und an einer Kieselgelsäule (Eluens: Dichlormethan/Methanol 20:1) chromatographiert. Man erhält 1.00 g **3** (16% Ausb., $R_f=0.28$). b) Alle neuen Makrobicyclen ergaben passende N-Elementaranalysen, FAB-Massenspektren, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren und zeigten folgende R_f -Werte (Eluens: Dichlormethan/Methanol 20:1): 0.20 (**2**), 0.28 (**3**), 0.28 (**4**).
- [7] Zur Synthese der Vorstufen: a) F. Vögtle, N. Sendhoff, *Chem. Ber.* **121** (1988), im Druck; b) N. Sendhoff, *Dissertation*, Universität Bonn 1988; c) vgl. [3b].
- [8] Man vergleiche mit den konischen Hohlräumen der Cyclodextrine und einiger makrotetracyclischer Hexalactame: F. Vögtle, B. Dung, *J. Inclusion Phenom.* **6** (1988) 429.
- [9] Die Pyridinringe in **2–5** können nach NMR-Befunden ohne Einschränkung um ihre Längsachse rotieren; im freien Liganden dürfte ein Teil der Pyridin-Stickstoffatome nach außen gerichtet sein – in Analogie zu den Verhältnissen bei Kronenethern und Cryptanden.
- [10] Einen raschen Austausch halten wir im Hinblick auf die Größe der Wirtmoleküle und der mehrfachen Bindungsstellen für wenig wahrscheinlich. Man vergleiche die dreidimensionale Bindung und die ähnlich hohen Komplexkonstanten der Cryptanden gegenüber Ionen.
- [11] a) F. Vögtle, W. M. Müller, U. Werner, H.-W. Losensky, *Angew. Chem.* **99** (1987) 930; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 901; b) vgl. [1b].
- [12] a) F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 8024; b) T. W. Bell, J. Liu, *ibid.* **110** (1988) 3673.
- [13] Die Liganden **2–4** kommen auch zur Komplexierung von Übergangsmetallen in Betracht. Wir danken Prof. A. von Zelewsky, Fribourg, und Prof. V. Balzani, Bologna, für fruchtbare Diskussionen.
- [14] Lösungen aus Phloroglucin und **3** in Dichlormethan färben sich bei tagelangem Stehen an Luft und Licht nicht dunkel, wie dies bei wäßrigen Vergleichslösungen ohne Wirtzusatz der Fall ist (die Trihydroxybenzole sind in CD₂Cl₂ – ohne Wirtzusatz – schwerlöslich).
- [15] Vgl. auch: D. Heyer, J.-M. Lehn, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 5869; T. Fujita, J.-M. Lehn, *ibid.* **29** (1988) 1709.
- [16] Die beiden Bilder in Abbildung 1 wurden mit dem Programm „Atom 87“ erzeugt; Oxford University Press, Beta-test Version, Oktober 1987 (J. Appleyard, Polyhedron Software; J. Crabbe, Dyson Perrings Laboratory).