

edrischer Koordination abwechselt, also das „Schmetterlings-Motiv“ von Oxiden wie $K_2Na_4[O_2MOMO_2]$ mit $M=Be^{[26]}$, $Co^{[27]}$ und $Fe^{[28]}$ (in $Cs_2K_4[Fe_2O_5]$) mit Tetraedern BeO_4 vereint ist. Daneben gibt es Blatt- ($Na_4[Fe_2O_5]^{[29]}$) und Gerüststrukturen wie $KGaO_2^{[23]}$.

Ketten aus Ringen sind dagegen bei solchen Oxiden rar. Bislang kannten wir nur $Na_{14}[Fe_6O_{16}]$, bei dem aus Fe und O gebaute Zwölf- und Achtringe abwechseln^[30]. $\{Li_2[MnO_4]_4\}^{10-}$ ist mit alternierenden cyclohexan- und cyclooctan-analogen Ringen weit komplizierter, sind doch $[MnO_4]^{3-}$ -Gruppen am Aufbau beteiligt.

Der Madelung-Anteil der Gitterenergie (MAPLE)^[31] wurde berechnet. Daraus folgt $MAPLE(Mn_2O_5) = 9694 \text{ kcal mol}^{-1}$. Dieser Wert steht in gutem Einklang (-0.2%) mit den MAPLE-Werten für Mn_2O_5 aus der $K_{11}\{Li[OMnO_3]_4\}$ -Strukturbestimmung^[3] und V_2O_5 aus den Orthovanadaten(v) (A_2LiVO_4 mit $A=K, Rb, Cs^{[2,3]}$ und $Rb_4V_2O_7^{[32]}$).

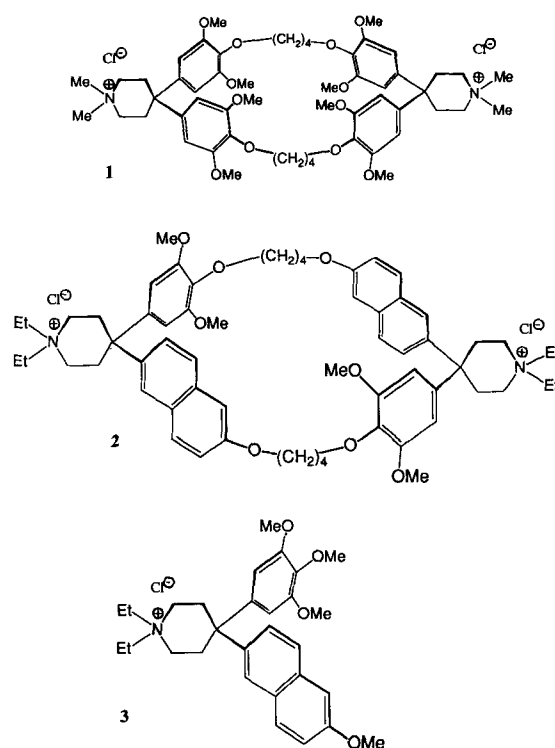
Eingegangen am 26. Januar 1990 [Z 3762]

- [1] J. Kissel, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 750 (1989) 109–118.
- [2] J. Kissel, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 751 (1989) 113–126.
- [3] D. Fischer, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.
- [4] Zur Darstellung wurden innige Gemenge von Na_2O_2 und $LiMnO_4$ ($Na:Mn = 2.8:1$) in Ag-Bömbchen ($580^\circ C$, 30 d) getempert. Sowohl die Ausgangssubstanzen als auch das Produkt wurden unter getrocknetem Argon gehandhabt.
- [5] Kristalldaten: $Na_{10}\{Li_2[MnO_4]_4\}$ kristallisiert orthorhombisch, Raumgruppe $Pnma$ (Nr. 62) mit $a = 1048.1(7)$, $b = 1518.4(9)$, $c = 1044.4(6)$ pm (Diffraktometerdaten), $Z = 16$, $\mu(MoK_\alpha) = 31.4 \text{ cm}^{-1}$. Vermessen wurden (Vierkreisdiffraktometer Siemens AED 2 mit MoK_α , Graphitmonochromator) 2469 unabhängige Reflexe ($3^\circ \leq \theta \leq 30^\circ$), Absorptionskorrektur. Die Strukturaufklärung erfolgte mit Hilfe Direkter Methoden in Verbindung mit Differenz-Fourier-Synthesen (SHELX-76 und -86)^[6]. Die anschließende Parametervfeinerung mit „anisotropen“ Temperaturfaktoren (Methode der kleinsten Fehlerquadrate) ergab für 2450 Reflexe $R = 8.6\%$, $R_w = 3.6\%$ ($w = 0.5451 \sigma^{-2}(F_o)$; goodness of fit = $[\sum w(F_o - F_c)^2 / (N_{\text{observ}} - N_{\text{parameter}})]^{1/2} = 1.138$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54425, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [6] G. Sheldrick, *SHELX-76- und SHELXS-86-Programmsystem*, Universität Cambridge, Großbritannien bzw. Göttingen.
- [7] R. Hoppe, *Angew. Chem.* 92 (1980) 106; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 110.
- [8] G. Meyer, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 420 (1976) 40.
- [9] R. Hoppe, *Z. Kristallogr.* 150 (1979) 23.
- [10] H. Rieck, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 400 (1973) 311.
- [11] R. Hoppe, *Angew. Chem.* 76 (1964) 455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3 (1964) 532.
- [12] R. Baier, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 546 (1987) 122.
- [13] H. Rieck, R. Hoppe, *Naturwissenschaften* 61 (1974) 126.
- [14] H. Rieck, R. Hoppe, *Angew. Chem.* 85 (1973) 589; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 673.
- [15] B. Brazel, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 493 (1982) 93.
- [16] R. Werthmann, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.
- [17] R. Wolf, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 539 (1985) 39.
- [18] B. Burow, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 467 (1980) 158.
- [19] W. Losert, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 524 (1985) 7.
- [20] H. D. Wasel-Nielsen, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 359 (1968) 36.
- [21] H. Klassen, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 497 (1983) 70.
- [22] K. Mader, *Diplomarbeit*, Universität Gießen 1990.
- [23] H.-P. Müller, *Dissertation*, Universität Gießen 1990.
- [24] R. Hofmann, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 569 (1989) 31.
- [25] D. Schuld, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.
- [26] D. Schuld, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.
- [27] R. Hoppe, J. Birx, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 557 (1988) 171.
- [28] H.-P. Müller, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 569 (1989) 16.
- [29] G. Brachtel, R. Hoppe, *Naturwissenschaften* 64 (1977) 271.
- [30] G. Brachtel, R. Hoppe, *Angew. Chem.* 89 (1975) 45; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 43.
- [31] R. Hoppe, *Angew. Chem.* 78 (1966) 52; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1966) 95; *ibid.* 82 (1970) 7 bzw. 9 (1970) 25.
- [32] J. Kissel, R. Hoppe, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.

Ein großräumiger Cyclophan-Wirt zur Einschlußkomplexierung von Steroiden und [m.n]Paracyclophanen**

Von Daniel R. Carcanague und François Diederich*

In den vergangenen Jahren haben wir das Komplexierungsverhalten von Tetraoxa[n.1.n.1]paracyclophanen, zum Beispiel 1, eingehend untersucht^[1,2]. In diesen wasserlöslichen Wirt-Verbindungen bilden zwei Diphenylmethan-Einheiten ausgeprägt unpolare Hohlräume, die sich vorzüglich zur Einlagerung flacher aromatischer und teilweise auch alicyclischer Gastmoleküle eignen^[1–4]. In dieser Arbeit beschreiben wir Synthese und Bindungseigenschaften des neuen Wirts 2, dessen unpolare Bindungsstelle gegenüber der von 1 beträchtlich aufgeweitet ist, so daß größere, sphärische Gastmoleküle eingeschlossen werden können^[5,6]. Während der für die Hohlraumweite entscheidende Abstand zwischen den beiden Sauerstoffatomen einer Diphenylmethan-Einheit in 1 8.41 Å (Röntgenstrukturanalyse) beträgt^[2], liegt dieser Abstand in den in 2 verwendeten Naphthylphenylmethan-Einheiten je nach Konformation bei etwa 10.6–11.2 Å (MMX-Kraftfeldrechnungen)^[7].



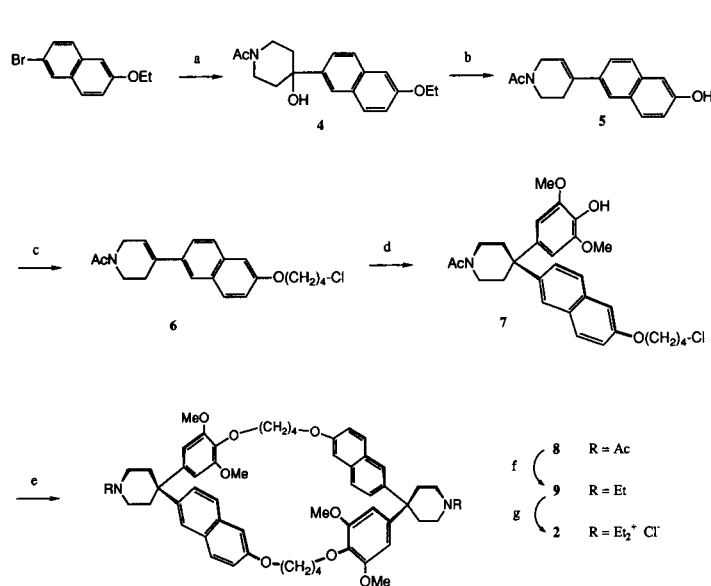
In ersten Untersuchungen zum Bindungsverhalten von 2 interessierte uns die Komplexierung von Steroiden^[5,6,8] im Hinblick auf die selektive Komplexierung von Cholesterin aus wäßriger Lösung sowie das komplexierungsbedingte Auflösen fester Cholesterin-Ablagerungen. Weiterhin sollte über die bisher nicht beschriebene Einschlußkomplexierung von [m.n]Paracyclophanen der eindeutige Nachweis geliefert werden, daß die Dimensionen des Hohlraums in 2 ausrei-

[*] Prof. Dr. F. Diederich, D. R. Carcanague
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California
Los Angeles, CA 90024-1569 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von Merck Sharp & Dohme, der US National Science Foundation sowie durch ein Chlorox Research Fellowship (D. R. C.) gefördert.

chen, um zwei π -Systeme in sandwichartiger Orientierung zueinander aufzunehmen. Ein derartiger Nachweis sollte am Anfang von Untersuchungen zur supramolekularen Katalyse von Reaktionen zwischen zwei eingeschlossenen Gastmolekülen, zum Beispiel der Diels-Alder-Reaktion, stehen^[9, 10].

Die Synthese des neuen Cyclophans **2** ist in Schema 1 gezeigt^[11]. Die Komplexierung von Steroiden durch **2** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bei 293 K in D₂O/CD₃OD (1:1



Schema 1. a) Mg, THF, 1-Acetyl-4-piperidon; Ausb. 50–60%; **4**: Fp = 169–171 °C. b) 3.5 Äquiv. BBr₃, CH₂Cl₂, 40 °C, 3 h; **5**: Fp = 193 °C (Zers.). c) NaH, DMF, 10 Äquiv. 1,4-Dichlorbutan; Ausb. 65% (ausgehend von **4**); **6**: Fp = 89 °C. d) 7 Äquiv. BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 6 Äquiv. 2,6-Dimethoxyphenol, 20 °C, 6 d; Ausb. 80%; **7**: Fp = 139–141 °C. e) 3 Äquiv. Cs₂CO₃, DMF, 80 °C, 2 d; Ausb. 25%; **8**: Fp = 308 °C (Zers.). f) BH₃·THF, Rückfluß, 24 h; Ausb. 60%; **9**: Fp = 248–250 °C (Zers.). g) EtI, CHCl₃, anschließend Ionenaustausch (Cl[−]); Ausb. 93%; **2**·2 H₂O: Fp = 258–260 °C (Zers.).

v/v) untersucht. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der in Konzentrationsbereichen unterhalb der kritischen Aggregationskonzentration (5 mM) des Wirts durchgeführten Bindungstitrations. Zur Auswertung der Titrations wurden vor allem die isoliert auftretenden Signale der Steroid-Methylgruppen verwendet. Cholsäurederivate, Corticoide und androgene Steroide bilden stabile Komplexe mit **2**. Laut CPK-

Tabelle 1. Assoziationskonstanten K_a und freie Bindungsenthalpien $-\Delta G^0$ der Steroidkomplexe des Cyclophans **2**[a] sowie für Sättigungskomplexierung berechnete Hochfeldverschiebungen $\Delta\delta$ der ¹H-NMR-Resonanzen der Steroid-Methylgruppen in Position 18, 19 und 21 in den Komplexen von **2**; D₂O/CD₃OD (1:1 v/v), T = 293 K.

Steroid	K_a [L mol ^{−1}]	$-\Delta G^0$ [kcal mol ^{−1}]	$\Delta\delta$		
			CH ₃ (19)	CH ₃ (18)	CH ₃ (21)
10a [b]	145	2.90	0.73	0.56	0.25
10b [b]	250	3.21	0.76	0.66	0.39
10c [b]	810	3.91	0.47	1.40	0.89
10d [b]	1750	4.35	0.30	1.49	1.23
10e [b]	7075	5.18	0.55	1.49	0.90
11a	1095	4.08	1.44	0.22	
11b	1510	4.26	1.48	0.30	
11c	3545	4.76	1.48	0.43	

[a] Alle Werte wurden über die Auswertung der 500 MHz-¹H-NMR-Titrationsdaten durch nichtlineare Kurvenanpassung erhalten. Die Konzentrationsbereiche in den Titrations wurden so gewählt, daß der Komplexierungsgrad des in konstanter Konzentration eingesetzten Steroids ungefähr 20–90% betrug. Genauigkeit der K_a -Werte: $\pm 10\%$. [b] Lösungen enthalten 0.01 M Na₂CO₃.

Modellbetrachtungen werden die Steroide axial im Hohlraum von **2** eingelagert, wobei die freie Rotation des Gasts um die axiale Achse möglich sein sollte (Abb. 1). Im Einklang mit einer axialen Einschlußgeometrie werden die Signale der Steroid-Methylgruppen im Komplex in charakteristischer Weise hochfeldverschoben. Die polaren, stark solvatisierten Gruppen des Steroids an C-3 im Ring A sowie am Ring D sind, energetisch günstig, in die Lösung gerichtet.

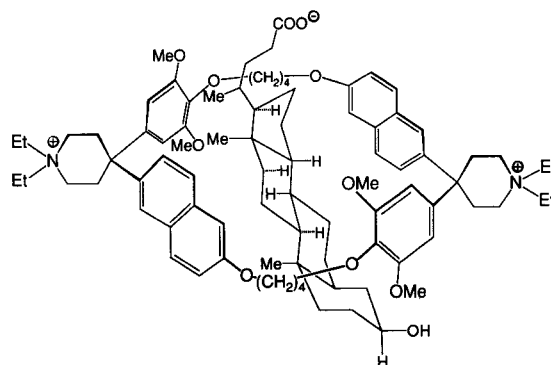
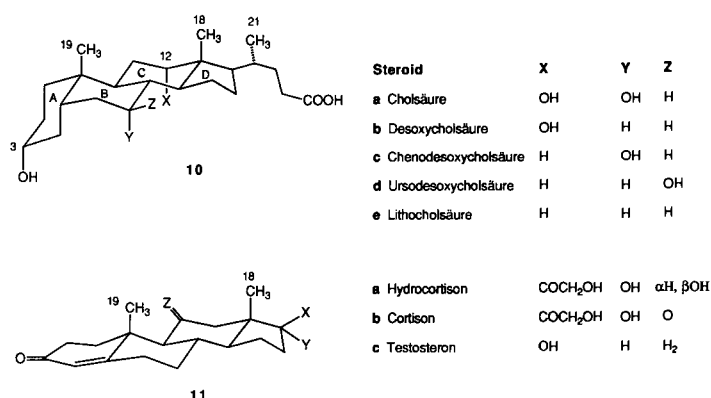


Abb. 1. Schematische Darstellung des axialen Einschusses der Lithocholsäure **10e**.

Innerhalb der Reihe der strukturell sehr ähnlichen Gallensäure-Derivate **10a–e** wird hohe Bindungsselektivität beobachtet. So ist der 1:1-Komplex der Lithocholsäure **10e** ($K_a = 7075$ L mol^{−1}) um fast 2 kcal mol^{−1} stabiler als der Komplex der Desoxycholsäure **10b** ($K_a = 250$ L mol^{−1}) mit einer zusätzlichen 12 α -Hydroxygruppe. Im Komplex der Lithocholsäure **10e** sind die unpolaren Oberflächen der Ringe B, C und D den Hohlraumwänden komplementärer Polarität zugewandt. Die Komplexe der Cholsäure-Derivate **10a–d** sind dagegen durch ungünstige Wechselwirkungen zwischen den stark solvatisierten Hydroxygruppen an den Ringen B und C und den unpolaren Hohlraumwänden destabilisiert. Mit ähnlichen Argumenten läßt sich die erhöhte Stabilität des Testosteron-Komplexes in der Reihe **11a–c** erklären.



Die Anwesenheit polarer, stark solvatisierter Gruppen an den zentralen Ringen des Steroidgerüsts beeinflusst die Komplexstruktur. Charakteristische Hochfeldverschiebungen der NMR-Signale der Steroid-Methylprotonen (Tabelle 1) deuten an, daß in den Komplexen von **10a** und **10b** die Umkapselung durch den Wirt bevorzugt am Ring B erfolgt. In den Komplexen der Derivate **10c–e** hingegen kommt es zur bevorzugten Umkapselung der Ringe C und D, während die

Corticoide **11a, b** und Testosteron **11c** vorzugsweise mit den Ringen A und B im Hohlraum eingelagert werden.

Das Cyclophan **2** zeigt beträchtliche Selektivität für unpolare Steroide. So werden andere Alicyclen, z. B. das Natriumsalz der 1-Adamantyllessigsäure ($K_a = 115 \text{ L mol}^{-1}$, $\Delta G^0 = -2.77 \text{ kcal mol}^{-1}$) oder Campher ($K_a = 145 \text{ L mol}^{-1}$, $\Delta G^0 = -2.90 \text{ kcal mol}^{-1}$), wesentlich schwächer gebunden; diese Gastmoleküle^[12] sind zu klein, um den großen Hohlraum von **2** voll auszufüllen. Die nichtmakrocyclische Vergleichsverbindung **3** sowie das Cyclophan **1** bilden unter den oben genannten Bedingungen keine Komplexe mit Steroiden.

Mit dem Cyclophan **2** konnten erstmals auch definierte Einschlußkomplexe von [m.n]Paracyclophanen erhalten werden (Tabelle 2)^[13]. ¹H-NMR-spektroskopisch wird die

Tabelle 2. Assoziationskonstanten K_a und freie Bindungsenthalpien $-\Delta G^0$ der zwischen den [m.n]Paracyclophanen **12–18** und dem Wirt **2** gebildeten Komplexe in $0.01 \text{ M Na}_2\text{CO}_3$ in $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ (1:1 v/v), $T = 293 \text{ K}$ [a].

[m.n]Paracyclophan	$K_a [\text{L mol}^{-1}]$	$-\Delta G^0 [\text{kcal mol}^{-1}]$
12	840	3.92
13[b]	460	3.57
14	530	3.64
15	200	3.07
16	375	3.43
17	440	3.54
18	425	3.54

[a] Zur Methode, siehe Tabelle 1. [b] Kein Zusatz von Na_2CO_3 .

Hohlraum-Einlagerung durch starke Hochfeldverschiebungen der aromatischen Gastprotonen sowie durch charakteristische Hoch- und Tieffeldverschiebungen der Wirtprotonen gestützt. So werden für die Sättigungskomplexierung von **12** Hochfeldverschiebungen der aromatischen Gastprotonen von $\Delta\delta = 0.86$ und 0.63 (1,5-H) sowie $\Delta\delta = 1.82$ und 2.03 (2,4-H) berechnet. Im ¹H-NMR-Spektrum einer Lösung von **2** (1 mM) und **12** (4 mM) werden Hochfeldverschiebungen der Brückenprotonen ($\Delta\delta = 0.04$ bis 0.15) des Wirts neben schwachen Tieffeldverschiebungen der Benzolprotonen ($\Delta\delta = -0.04$) beobachtet. Charakteristisch sind die Tieffeldverschiebungen der Naphthalinprotonen [$\Delta\delta = -0.14$ (1-H), -0.21 (3-H), -0.18 (4-H), -0.13 (5-H), -0.14 (7-H), -0.15 (8-H)], welche die in Abbildung 2 gezeigte Vierfachstapelung aromatischer Ringe^[14] als bevorzugte Einschlußgeometrie stützen.

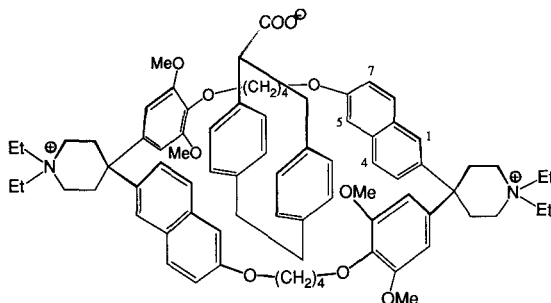
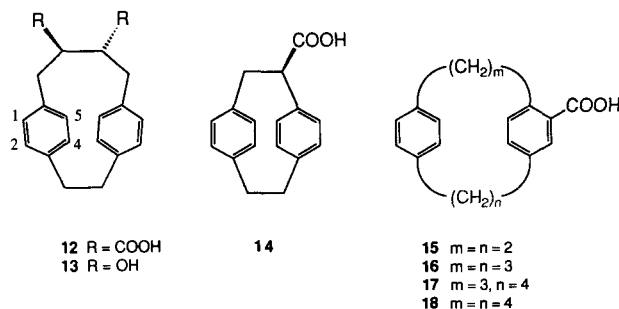


Abb. 2. Schematische Darstellung der laut ¹H-NMR-Analyse bevorzugten Struktur der [m.n]Paracyclophan-Komplexe.

Die Anordnung der Carboxygruppen in den Paracyclophanen ist entscheidend für die Bindungsstärke. Die Komplexe von **12** und **14** mit den Carboxygruppen an den Brücken sind am stabilsten; dagegen wird eine [4.4]Paracyclophandi-

carbonsäure mit je einer Carboxygruppe an den beiden Benzolringen nicht mehr komplexiert. Anscheinend sind bei zwei Carbonsäureresten an den Benzolringen die Kosten der Desolvatation bei der Einlagerung in den Hohlraum zu groß.

Die wirksame Komplexierung von Steroiden und Cyclophanen durch **2** erfolgt im wesentlichen über unpolare Wechselwirkungen und Desolvationsprozesse. Die gute Bindung der neutralen Gäste **11a–c** sowie **13** zeigt, daß ionische Wechselwirkungen nicht erforderlich sind. Die Stabilität sowohl der Steroid- als auch der Cyclophan-Komplexe in dem Lösungsmittelgemisch $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ (1:1 v/v) ist beträchtlich; erfahrungsgemäß sollten die Assoziationskonstanten der Komplexe in reinem Wasser um etwa zwei Zehnerpotenzen höher sein^[15].



Mit **2** haben wir somit einen Wirt hergestellt, der das Spektrum der komplexierbaren Gäste wesentlich und auf interessante Weise vergrößert. Der Cholesterinkomplex von **2** ist unlöslich; die Entwicklung modifizierter Derivate, die lösliche Komplexe bilden, wird derzeit ebenso weiter verfolgt wie die Untersuchungen zur Bildung und Reaktivität von 1:2-Wirt-Gast-Komplexen von **2**.

Eingegangen am 14. März 1990 [Z 3856]

- [1] F. Diederich, *Angew. Chem.* 100 (1988) 372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 362.
- [2] S. B. Ferguson, E. M. Seward, F. Diederich, E. M. Sanford, A. Chou, P. Innocencio-Szweda, C. B. Knobler, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 5593.
- [3] K. Odashima, K. Koga in P. M. Keehn, S. M. Rosenfeld (Hrsg.): *Cyclophanes*, Vol. 2, Academic Press, New York 1983, S. 629.
- [4] H.-J. Schneider, W. Müller, D. Güttles, *Angew. Chem.* 96 (1984) 909; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 910.
- [5] S. Kumar, H.-J. Schneider, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* 1989, 245.
- [6] H. Kawakami, O. Yoshino, K. Odashima, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 5610.
- [7] PCMODEL-MMX, Version 2.0, Serena Software, P. O. Box 3076, Bloomington, IN 47402-3076, USA.
- [8] Cyclodextrin-Steroid-Wechselwirkungen: a) J. Szejtli: *Cyclodextrin Technology*, Kluwer, Dordrecht 1988; b) K. Shimada, Y. Komine, T. Oe, *J. Liq. Chromatogr.* 12 (1989) 491.
- [9] D. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7816.
- [10] H.-J. Schneider, N. K. Sangwan, *Angew. Chem.* 99 (1987) 924; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 896.
- [11] Spektroskopische Daten (IR, ¹H-NMR, EI-MS oder FAB-MS) und Elementaranalysen stützen die für neue Verbindungen vorgeschlagenen Strukturen.
- [12] Zur Komplexierung alicyclischer Gastmoleküle siehe: a) J. Franke, F. Vögtle, *Angew. Chem.* 97 (1985) 224; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 219; b) M. A. Petti, T. J. Sheppard, R. E. Barrans, Jr., D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6825; c) K. Odashima, H. Kawakami, A. Miwa, I. Sasaki, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* 37 (1989) 257.
- [13] Wir danken Professor Donald J. Cram für alle in dieser Studie verwendeten [m.n]Paracyclophane. Die Verbindungen, in den fünfziger und sechziger Jahren hergestellt, waren nach wie vor analytisch rein!
- [14] Mehrfachstapel in Komplexen von Cyclophan-Wirten: J.-Y. Ortholand, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1402; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1394.
- [15] F. Diederich, M. R. Hester, M. A. Uyeke, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1775; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1705.