

Synthese und Charakterisierung von Per(3,6-anhydro)cyclodextrinen**

Von Peter R. Ashton, Paul Ellwood, Ian Staton und J. Fraser Stoddart*

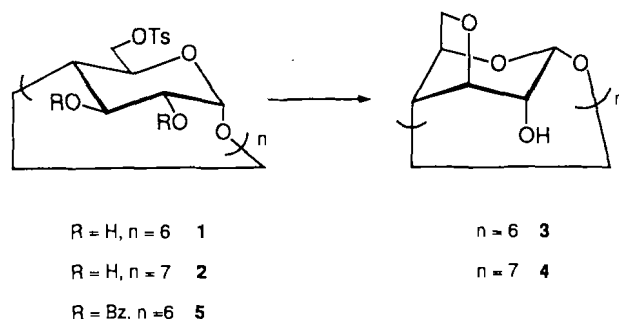
Als Cyclodextrine (CDs) bezeichnet man cyclische Oligosaccharide, die üblicherweise aus sechs (α -CD) oder sieben (β -CD) $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -verknüpften D-(+)-Glucopyranose-Einheiten bestehen. Diese Stoffklasse ist aufgrund ihrer Fähigkeit zur Bildung von Einschlußkomplexen mit vielfältigen organischen Substraten eingehend erforscht worden^[1]. Sowohl in festen CDs^[2] als auch in Lösung^[3] weisen die D-Glucopyranose-Einheiten die erwartete 4C_1 -Sesselkonformation auf; die Moleküle haben etwa die Form eines Kegelstumpfs^[2]. Alle Hydroxygruppen befinden sich auf der Außenseite der Kegel, so daß diese hydrophile Eigenschaften erhält, während die Innenseite mit H-3- und H-5-Methinprotonen ausgekleidet und ziemlich hydrophob ist.

Es sind viele Versuche unternommen worden, Struktur und Eigenschaften der CDs durch chemische Modifizierung zu verändern^[5]. Diese Untersuchungen haben eine Vielzahl äußerst eleganter Arbeiten initiiert; die Mehrzahl der bisher durchgeführten chemischen Modifizierungen hat jedoch die Form der CD-Moleküle nicht signifikant verändert. Als Folge davon sind die CDs in eine Art „strukturelle Zwangsjacke“ gepreßt worden. Kürzlich hat man jedoch einige chemische Modifizierungen gefunden, die die CDs aus dieser „strukturellen Zwangsjacke“ befreien könnten^[6, 7]. Wir berichten hier über eine weitere derartige Schlüsselreaktion – die Per-3,6-dehydratation. Betrachtet man beispielsweise das Kalottenmodell von Per(3,6-anhydro)- β -CD, so werden in der Höhlung im Inneren dieses Derivats der glucosidische Pyranosering und freie Hydroxygruppen erkennbar. Die Per(3,6-anhydro)-CDs sind somit möglicherweise eine völlig neue Klasse CD-artiger molekularer Rezeptoren.

In der Kohlenhydratchemie sind 3,6-Anhydroderivate von Pyranosen wohlbekannt^[8]. Sie werden normalerweise durch Einwirkung von Basen auf Pyranose-Derivate hergestellt, die eine gute Abgangsgruppe an C-6 und eine *syn*-Hydroxygruppe an C-3 haben. Über die 3,6-Dehydratation von CD-Systemen haben zuerst Fujita et al.^[9] berichtet. Bisher gelang allerdings nur eine teilweise Dehydratation dieser Systeme^[10].

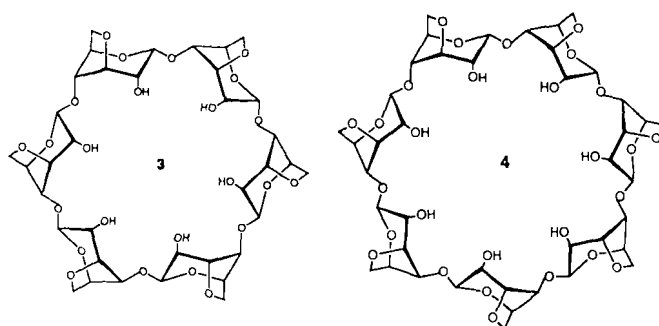
Bei der Synthese der Per(3,6-anhydro)-Derivate von α -CD und β -CD, 3 und 4, gingen wir zunächst von den Per(6-O-tosyl)-Derivaten 1 bzw. 2 aus. Diese Tosylate sind 1954 erstmals von Lehmann et al.^[11] erhalten worden; Umezawa et al.^[12], Cramer et al.^[13] und Breslow et al.^[14] verbesserten die Originalvorschrift. Trotz des großen Arbeitsaufwands, mit dem 1 und 2 untersucht wurden, sind die analytischen Daten nur spärlich^[15]. Außerdem geben nur Umezawa et al.^[12] ein chromatographisches Verfahren zur Reinigung eines dieser Derivate (1) an. Alle anderen Arbeitsgruppen^[11, 13, 14] haben die Produkte nur durch Umkristallisation gereinigt. Es wird daher vermutet, daß nach diesen Standardvorschriften Produktgemische und keine reinen Verbindungen entstehen. Wir haben alle Reaktionsprodukte sorgfältig chromatogra-

phisch gereinigt, und für die anschließende Analyse haben wir mehrere physikalische Methoden verwendet. Die Kombination von HPLC-, FAB⁺-Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie zeigt tatsächlich, daß bei der Tosylierung von α -CD und β -CD neben den gewünschten axial-symmetrischen Derivaten 1 und 2 auch über und unter-tosylierte Produkte entstehen^[16]. Aus α -CD wurde erwartungsgemäß^[17] ein erheblich komplizierteres Reaktionsgemisch als aus β -CD erhalten, so daß die isolierte Menge an reinem Per(6-O-tosyl)- α -CD 1 nur für die vollständige Charakterisierung der Substanz ausreichte. Die Menge an reinem Per(6-O-tosyl)- β -CD 2 genügte dagegen, um die in Schema 1



Schema 1. Synthese der Per(3,6-anhydro)-CDs 3 und 4 aus den Per(6-O-tosyl)-Derivaten 1 oder 5 bzw. 2. R = H: NaOH/H₂O; R = Bz: Et₃N/CH₃OH/H₂O.

dargestellte Umsetzung (R = H) zu versuchen. Eine Suspension des reinen Tosylats 2 in 1 M wäßriger NaOH-Lösung wurde 2 Tage bei 60 °C gerührt. Nach Umkehrphasen-Chromatographie konnte Per(3,6-anhydro)- β -CD 4 in 44% Ausbeute isoliert werden^[18]. Vom gereinigten Produkt wurden ¹H-NMR-Spektren in D₂O und in CD₂Cl₂ aufgenommen. Die vicinalen H-H-Kopplungskonstanten zeigen, daß die D-Glucopyranose-Einheiten in der 1C_4 -Sesselkonformation festliegen. Die ¹H-NMR-Verschiebungen sowie die $[\alpha]_D$ -Werte sind in den beiden Lösungsmitteln verschieden, was nahelegt, daß die Molekülform lösungsmittelabhängig ist. Zusätzlich wurde ein ¹³C-INEPT-NMR-Spektrum in D₂O aufgenommen und der genaue Wert der Kopplungskonstante $^1J_{CH}$ (164 Hz) für die anomere Position ermittelt. Dieser Wert ist mit einer axialen Orientierung des anomeren Protons konsistent^[19] und bestätigt das Vorhandensein der Anhydro-D-glucose-Einheiten mit 1C_4 -Sesselkonformation (Schema 2). Das FAB⁺-Massenspektrum von reinem Per(3,6-anhydro)- β -CD 4 zeigt ein Pseudo-Molekülion eines Mono-Natriumaddukts und weitere Peaks, die Dinatrium- und Natrium/Kaliumaddukten entsprechen^[20]. Für die Röntgenstrukturanalyse verwendbare Einkristalle ließen sich durch Dampf-Diffusion von Methanol in eine wäßrige Lösung von 4 erhalten; die Röntgenstrukturdaten sind vorhanden, doch konnte die Struktur bisher noch nicht vollständig gelöst werden^[21].



Schema 2. Strukturen von 3 und 4.

[*] Dr. J. F. Stoddart, P. R. Ashton, P. Ellwood, I. Staton
Department of Chemistry, The University
GB-Sheffield S3 7HF (Großbritannien)

[**] Teilweise vorgetragen beim Royal Society of Chemistry Carbohydrate Group Spring Meeting, Cardiff, 25.–28. März 1990, beim Fifth International Symposium on Cyclodextrines, Paris, 27.–30. März 1990, und beim Smith Kline Beecham Pharmaceutical Research Symposium über „Chirality in Drug Design and Synthesis“, Cambridge (Großbritannien) 27.–28. März 1990. – Diese Arbeit wurde durch das Science and Engineering Research Council und das Johnson Matthey Technology Centre in Großbritannien gefördert.

Wegen der Schwierigkeiten bei der Isolierung größerer Mengen an reinem **1** haben wir einen alternativen Weg zur Synthese von **3** entwickelt, bei dem Per(2,3-*O*-benzoyl-6-*O*-tosyl)- α -CD **5** als Schlüsselbaustein verwendet wird (Schema 1, R = Bz). **5** wurde nach einer Vorschrift von Lehn et al.^[17] synthetisiert. Wird eine Suspension von **5** unter Rückfluß 4 Tage in Et₃N/CH₃OH/H₂O^[22] erhitzt, so bildet sich schließlich eine klare Lösung. Nach Neutralisation mit Salzsäure und Abtrennen von CH₃OH/H₂O im Vakuum erhält man einen weißen Feststoff. Das FAB⁺-Massenspektrum dieser Substanz zeigt einen Basispeak bei *m/z* 966; dies entspricht dem Triethylammonium-Addukt von **3**. Umkehrphasen-Chromatographie mit mehrfachem Recycling war nötig, um eine kleine Menge an reinem **3** isolieren zu können. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **3** wurden in D₂O aufgenommen; die vicinalen H-H-Kopplungskonstanten deuten wiederum darauf hin, daß die Anhydroglucose-Einheiten in der ¹C₄-Sesselkonformation (Schema 2) vorliegen. Das FAB⁺-Massenspektrum der reinen Verbindung zeigt neben dem erwarteten Mononatrium-Addukt^[20] Molekülpeaks für [M + 2 Na - H]⁺ und [M + K]⁺.

Die Entwicklung^[23] synthetischer und chromatographischer Methoden zur Synthese von reinen Per(3,6-anhydro)-CDs schafft die Voraussetzungen, um die Fähigkeit dieser Verbindungen zur Bildung von Einschlußkomplexen zu untersuchen.

Experimentelles

3: Eine Suspension von **5**^[17] (50 mg, 0.016 mmol) in Et₃N/CH₃OH/H₂O (1/5/1 v/v) (7 mL) wurde 4 Tage unter Rückfluß erhitzt. Die entstehende Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit HCl (ca. 0.1 M) neutralisiert. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum abdestilliert. Der weiße Rückstand wurde durch HPLC an einer „Technicol Reverse Phase“-Säule mit CH₃OH/H₂O (1/4 v/v) als Laufmittel gereinigt und führte zu reinem **3** (3 mg, 22%); Fp = 236–237°C; gef. C 47.7; H 5.29% (die Substanz erwies sich als sehr hygroskopisch); *m/z* 887 [M + Na]⁺, 904 [M + K]⁺, 909 [M + 2 Na - H]⁺ (ber. C 50.0; H 5.55%; M 864); [α]_D = +10 (*c* = 0.25, H₂O); δ_H (250 MHz, D₂O): 3.87 (6H, dd, *J*_{1,2} = 4, *J*_{2,3} = 5 Hz, 3.98 (6H, dd, *J*_{5,6b} = 3, *J*_{6a,6b} = 11.5 Hz), 4.24 (6H, d, *J*_{6a,6b} = 11.5 Hz), 4.31 (6H, dd, *J*_{3,4} = 5.5, *J*_{4,5} = 2 Hz), 4.39 (6H, t, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 5 Hz), 4.56 (6H, m), 5.24 (6H, d, *J*_{1,2} = 3 Hz); δ_C (63 MHz, D₂O): 68.4 (C-2), 68.8 (C-6), 71.3 (C-3), 74.0 (C-5), 77.5 (C-4), 98.0 (C-1).

4: Eine Suspension von **2** (20 mg, 0.009 mmol) in wäßriger Natronlauge (2 mL einer 1 M Lösung) wurde 2 Tage bei 50°C gerührt. Die klare Lösung wurde mit HCl (0.1 M) neutralisiert und das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Das gewünschte Produkt wurde durch Umkehrphasen-HPLC isoliert. Dazu wurde eine Lösung des weißen Rückstands in H₂O/CH₃OH (3/2 v/v) auf eine präparative Umkehrphasen-Säule des Typs Dynamax C-18 aufgetragen und mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch eluiert. Auf diese Weise konnte reines **4** erhalten werden (4 mg, 44%); Fp = 226–227°C; gef. C 48.7; H 5.76% (die Substanz erwies sich als sehr hygroskopisch); *m/z* (FAB⁺-MS) 1031 [M + Na]⁺, 1053 [M + 2 Na - H]⁺, 1069 [M + Na + K - H]⁺ (ber. C 50.0; H 5.55%; M 1008); [α]_D = 0 (*c* = 0.6, D₂O), [α]_D = -33 (*c* = 0.4, CH₂Cl₂); δ_H (250 MHz, D₂O): 3.94 (7H, br. dd, *J*_{1,2} = 3.5, *J*_{2,3} = 5 Hz), 4.03 (7H, dd, *J*_{5,6b} = 3, *J*_{6a,6b} = 11.5 Hz), 4.29 (7H, d, *J*_{6a,6b} = 11.5 Hz), 4.36 (7H, dd, *J*_{3,4} = 5, *J*_{4,5} = 2 Hz), 4.46 (7H, t, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 5 Hz), 4.63 (7H, m), 5.31 (7H, d, *J*_{1,2} = 3 Hz); δ_C (250 MHz, CD₂Cl₂): 3.89 (7H, br. dd, *J*_{1,2} = 3.5, *J*_{2,3} = 5 Hz), 3.95 (7H, dd, *J*_{5,6b} = 2.5, *J*_{6a,6b} = 11 Hz), 4.17 (7H, d, *J*_{6a,6b} = 11 Hz), 4.19 (7H, dd, *J*_{3,4} = 5, *J*_{4,5} = 2.5 Hz), 4.38 (7H, t, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 5 Hz), 4.54 (7H, t, *J*_{4,5} = *J*_{5,6b} = 2.5 Hz), 5.19 (7H, d, *J*_{1,2} = 3 Hz); δ_C (63 MHz, D₂O): 68.0 (C-2), 68.6 (C-6), 71.0 (C-3), 73.8 (C-5), 76.5 (C-4), 97.5 (C-1).

Eingegangen am 20. Juni,
veränderte Fassung am 19. Oktober 1990 [Z 4028]

CAS-Registry-Nummern:

1, 21884-25-3; **2**, 23734-54-5; **3**, 131105-39-0; **4**, 131105-40-3; **5**, 68715-48-0.

- [1] J. Szejtli: *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1988.
- [2] W. Saenger in J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol (Hrsg.): *Inclusion Compounds*, Vol. 2, Academic Press, London 1984, S. 231, zit. Lit.
- [3] R. J. Bergeron in J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol (Hrsg.): *Inclusion Compounds*, Vol. 2, Academic Press, London 1984, S. 391.
- [4] Y. Yamamoto, Y. Inoue, *J. Carbohydr. Chem.* 8 (1989) 29.
- [5] A. P. Croft, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* 39 (1983) 1417.
- [6] M. Mori, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 1273; *Carbohydr. Res.* 192 (1989) 131.

- [7] K. Fujita, Y. Egashira, T. Imoto, T. Fujioka, K. Mihashi, T. Tahara, T. Koga, *Chem. Lett.* 1989, 429; K. Fujita, T. Tahara, H. Sasaki, Y. Egashira, T. Shingu, T. Imoto, T. Koga, *ibid.* 1989, 917.
- [8] R. D. Guthrie, in W. Pigman, D. Horton (Hrsg.): *The Carbohydrates*, Vol. 1 A, Academic Press, New York, S. 423.
- [9] K. Fujita, H. Yamamura, T. Imoto, I. Tabushi, *Chem. Lett.* 1988, 543.
- [10] Neues Beispiel: K. Fujita, T. Tahara, H. Yamamura, T. Imoto, T. Koga, T. Fujioka, K. Mihashi, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 877.
- [11] W. von Lausch, R. Wiechert, H. Lehmann, *Kolloid-Zig.* 135 (1954) 134.
- [12] S. Umezawa, K. Tatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 41 (1968) 464.
- [13] F. Cramer, G. Mackensen, K. Sensse, *Chem. Ber.* 102 (1969) 494.
- [14] R. Breslow, M. F. Czarniecki, J. Emert, H. Hamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 762.
- [15] Die wichtigsten Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet (siehe [11–14]) geben nur Schmelzpunkte, [α]_D-Werte und/oder mikroanalytische Daten an, die darüber hinaus noch voneinander abweichen.
- [16] Eine vollständige Veröffentlichung, die alle Einzelheiten der chromatographischen Trennung zur Reinigung der Per(6-*O*-tosyl)verbindungen und deren analytische Daten enthält, ist in Vorbereitung.
- [17] J. Boger, R. J. Corcoran, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2190.
- [18] Die relativ einfache Zusammensetzung des Rohprodukts der Tosylierung von β -CD hat uns veranlaßt, das umkristallisierte, aber noch nicht reine Produkt **2** als Ausgangssubstanz für die Per-3,6-dehydratation zu verwenden. Verbindung **4** ließ sich auf diesem Weg tatsächlich rein erhalten, weil rohes **4** leicht chromatographisch gereinigt werden kann. Wenn man größere Mengen an **4** herstellen will, empfehlen wir daher, vom nicht gereinigten Tosylat **2** auszugehen. Ein ähnlicher Ansatz bei der Synthese der α -CD-Derivate schlug wegen der Bildung einer großen Zahl asymmetrischer 3,6-Anhydro-Verbindungen fehl.
- [19] J. A. Schwarz, A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* 50 (1972) 3667; A. Parfondry, N. Cyr, A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.* 59 (1977) 299.
- [20] Wir haben beobachtet (siehe z.B. P. R. Ashton, J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 2103), daß die FAB-MS chemisch modifizierter Cyclodextrine mit *m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix nur ein Pseudo-Molekülion zeigen – ein Natriumaddukt. Anders als bei den einfachen CDs und den meisten chemisch modifizierten CDs dominieren im Innern der Per(3,6-anhydro)-CDs **3** und **4** die Sauerstoffatome, wodurch ein besseres Umfeld zur Bindung von Metall-Ionen geschaffen wird.
- [21] Kristallographische Daten: monoklin, *a* = 10.223(3), *b* = 41.213(12), *c* = 13.738(4) Å, β = 111.54(2)°, *V* = 5384 Å³, *P*₂, *Z* = 4 (2 kristallographisch unabhängige Moleküle). Die Daten für die dreidimensionale Röntgenstrukturanalyse sind vollständig vorhanden und werden zur Zeit bearbeitet (A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, unveröffentlichte Ergebnisse).
- [22] K. Tsuzi, Y. Nakajima, T. Watanabe, M. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* 1978, 989; S. V. Ley, F. Sternfield, S. Taylor, *ibid.* 28 (1987) 225.
- [23] Nach Abschluß der hier beschriebenen Arbeiten erfuhren wir, daß Defaye et al. die Verbindungen **3** und **4** gleichzeitig nach einer etwas anderen Methode erhalten haben; siehe die voranstehende Zuschrift: A. Gabelle, J. Defaye, *Angew. Chem.* 103 (1991) 94; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) Nr. 1.

Aggregation von Azakronenethern durch Metallierung: Synthese und Struktur von 1-Lithio-1,7-diaza[12]kronen-4, dem ersten lithiierten Kronenether**

Von Donald Barr, David J. Berrisford, Luis Méndez, Alexandra M. Z. Slawin, Ronald Snaith*, J. Fraser Stoddart*, David J. Williams* und Dominic S. Wright

Das Interesse an Lithiumamid-Reagentien, deren Lithium-Zentren nicht wie üblich „extern“, d. h. durch zugege-

- [*] Dr. J. F. Stoddart, Dr. D. J. Berrisford, L. Méndez
Department of Chemistry, The University
GB-Sheffield S3 7HF (Großbritannien)
Dr. R. Snaith, Dr. D. Barr, Dr. D. S. Wright
University Chemical Laboratory
Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)
Dr. D. J. Williams, A. M. Z. Slawin
Chemical Crystallography Laboratory
Department of Chemistry, Imperial College
GB-London SW7 2AY (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde vom britischen Science and Engineering Research Council, spanischen Ministerio de Educación y Ciencia (FPI-Stipendium für L. M.) und Gonville and Caius College, Cambridge, (Forschungsstipendium für D. S. W.) gefördert.