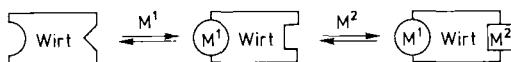


Metall-unterstützte Organisation statt Präorganisation beim Aufbau makrocyclischer Wirte

Von Yoshiaki Kobuke*, Yasutaka Sumida, Minoru Hayashi und Hisanobu Ogoshi

Die Strategie der Präorganisation soll sicherstellen, daß makrocyclische Werte Gastmoleküle sowohl effizient als auch selektiv binden^[1]. Hierbei wird der ungünstige Entropieterm für das Ordnen des Liganden um den Gast schon während der chemischen Synthese aufgebracht, so daß große Änderungen der Freien Enthalpie, $-\Delta G^0$, sowie große Differenzen $-\Delta\Delta G^0$ bei der Wirt-Gast-Komplexbildung auftreten können. Dieser Sachverhalt wird in einer Vielzahl von Veröffentlichungen deutlich, in denen gezeigt wird, daß von Podanden über Coronanden zu Cryptanden Stabilität und Selektivität generell steigen^[2]. Dennoch gibt es auch Argumente gegen Präorganisationsstrategien, z.B. 1. die Synthese präorganisierter Werte kann schwierig sein; 2. einmal synthetisiert sind die Werte nur noch schwer strukturell änderbar; 3. ein Wirt mit starker Bindung dekomplexiert im allgemeinen zu langsam, und die Effizienz der Regenerierung ist gering.

Wir wollen hier ein neues Konzept für den Aufbau makrocyclischer Werte und die kooperative Metallbindung einführen (Schema 1). Ein Wirt mit zwei Metallbindungsstellen



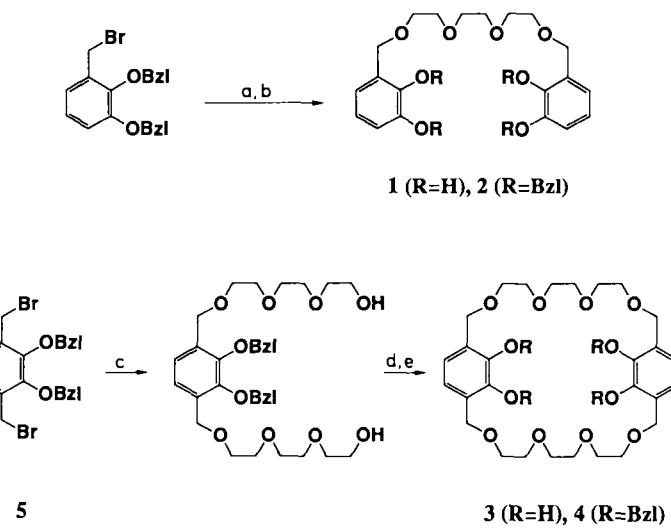
Schema 1. Kooperative Metallbindung mit Beeinflussung der M^2 -Bindungsstelle durch Bindung von M^1 .

wird synthetisiert, bei dem durch die Bindung von M^1 an die erste Stelle die zweite Stelle sowohl elektronisch als auch konformativ so beeinflußt wird, daß sie von einer schwachen in eine starke Bindungsstelle für M^2 übergeht. Da die endgültige Struktur mit Hilfe von M^1 gebildet wird, vereinfacht sich die Synthese des Ausgangswerts sehr, und durch die Wahl von M^1 werden viele strukturelle Veränderungen möglich. Überdies zerstört die Dekomplexierung von M^1 die abschließende Ligandenorganisation und regeneriert den Ausgangswert. Daher werden all die oben angeführten negativen Aspekte vermieden. In dieser Zuschrift werden die Synthesen von Werten gemäß dem geschilderten Konzept und deren vorläufigen Bindungscharakteristika vorgestellt^[3].

Die Catecholatgruppe wurde als Einheit für die M^1 -Bindungsstelle gewählt, weil sie infolge ihrer *ortho*-dianionischen Form das höchste Maß an Chelatisierungsfähigkeit gegenüber einer Vielzahl von Metall-Ionen zeigt^[4]; als Einheit für die Koordinierung von Alkalimetall-Ionen M^2 wurde eine neutrale Polyethergruppe verwendet. Entsprechend wurde sowohl ein Podand (**1**) als auch eine Coronand (**3**) als Ausgangswert synthetisiert (Schema 2). Dabei setzten wir die Benzylgruppe zum Schutz der Catecholeinheit ein.

Das Vorläufermolekül für den Podanden, **2**, wurde einfach durch die Behandlung von 2,3-Bis(benzylxy)benzylbromid mit Triethylenglycol erhalten. Bei der Synthese des Coronan-

denvorläufers **4** wurde 2,3-Bis(benzylxy)-1,4-bis(brommethyl)benzol **5** zunächst mit Triethylenglycol im Überschuß behandelt und anschließend das Zwischenprodukt unter hoher Verdünnung mit **5** zu **4** cyclisiert. Die Benzyl-O-Bindungen der Arylbenzylether-Einheiten wurden durch kontrollierte Hydrierung an Palladium/Kohlenstoff (5 %) gespalten, ohne daß die Benzyl-O-Bindungen der Alkylbenzylether-Einheiten in der Hauptkette angegriffen wurden. Dabei entstanden quantitativ **1** und **3**.



Schema 2. Synthese von **1** und **3** über **2** bzw. **4**. a) Triethylenglycol, NaH, Dioxan; 60%. b) Pd-C, THF; 95%. c) Triethylenglycol (Überschuß), NaH, Dioxan; 80%. d) **5**, NaH, Dioxan; 30%. e) Pd-C, EtOH; 95%. BzI = Benzyl.

Die Titration einer Pufferlösung (pH 8.0, Phosphat) von **1** mit Borsäure ergab eine gleichmäßige Änderung der Absorption des Catecholat-Bor-Komplexes bei 290 nm. Die Titrationskurve ist in Einklang mit der Bildung eines 1:1-Komplexes, und die Gleichgewichtskonstante wurde zu $3700 \pm 90 \text{ M}^{-1}$ abgeschätzt.

Zu einer Lösung von **1** in Ethanol wurden vier Äquivalente wäßrige KOH und anschließend ein Äquivalent Borsäure gegeben. Dabei entstand ein farbloser Niederschlag, dessen FAB-Massenspektrum einen Peak bei m/z 440 zeigt, der dem ternären Komplex aus dem Tetraanion von **1**, Bor und Kalium (**1** – 4 H) $^{4-}$ · $\text{B}^{3+} \cdot \text{K}^+$ **6**, entspricht. Im NMR-Spektrum von **6** in CDCl_3 führen die Benzylprotonen zu einem AB-Quartett bei $\delta = 4.03$ und 4.96 ($J = 9.6$ Hz), während sie im Ausgangspodand **1** ein scharfes Singulett bei $\delta = 4.52$ liefern. Wurde die Komplexbildung in Gegenwart von NaOH vorgenommen, ergaben die Benzylprotonen des resultierenden Komplexes **7** ein AB-Muster mit geringfügig anderen δ -Werten (4.10 und 4.97; $J = 10.0$ Hz). Die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten von **6** und **7** lassen vermuten, daß sich die Benzylprotonen nahe genug am kationischen Metallzentrum befinden, um schon durch die geringe Änderung von K^+ zu Na^+ beeinflußt zu werden. Bei der Behandlung des Na-Komplexes **7** mit KPF_6 im Überschuß wurde wieder **6** erhalten (NMR-spektroskopischer Nachweis).

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß Bor durch zwei Catecholatgruppen desselben Moleküls komplexiert wird und dabei ein Bor-unterstützter Coronand entsteht, in dem zwei anionische Sauerstoffatome der Catecholateinheiten und vier neutrale Sauerstoffatome der Polyetherkette so angeordnet sind, daß sich eine zusätzliche Metallbindungsstelle ergibt. In diesen monoanionischen, Kronenether-ähnlichen Hohl-

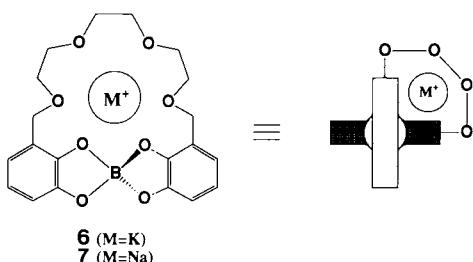
[*] Prof. Dr. Y. Kobuke

Department of Materials Science, Faculty of Engineering
Shizuoka University
Johoku, Hamamatsu 432 (Japan)

Y. Sumida, M. Hayashi, Prof. Dr. H. Ogoshi
Department of Synthetic Chemistry, Faculty of Engineering
Kyoto University
Yoshida, Kyoto 606 (Japan)

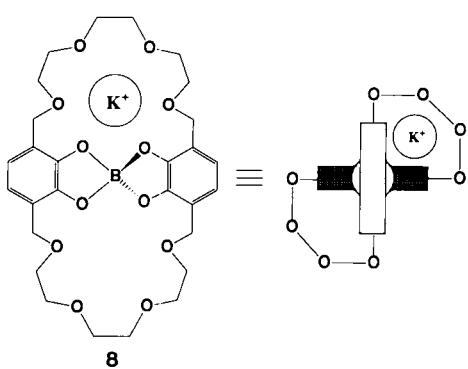
raum kann K^+ oder Na^+ eingeschlossen werden, wobei die Neutralmoleküle $(1 - 4H)^{4-} \cdot B^{3+} \cdot K^+$ bzw. $(1 - 4H)^{4-} \cdot B^{3+} \cdot Na^+$ entstehen. Folgendes sollte hervorgehoben werden: Obwohl der Ausgangspodand die Struktureinheiten zur Alkalimetallbindung aufweist, ist er inert, bis die Komplexbildung mit Bor diese in einer makrocyclischen Struktur anordnet, die noch eine anionische Ladung trägt.

Zu einem Strukturvorschlag führen folgende Überlegungen: Man weiß, daß Bor im allgemeinen von Liganden tetraedrisch umgeben ist, und der Metall-unterstützte Coronand ist vermutlich C_2 -symmetrisch und sollte eine Mischung von Λ - und Δ -Isomeren sein. Bei Zugabe von 0.1 Äquivalenten Europium(III)-tris[3-(hydroxy)trifluormethyl)methylen]-(+)-camphorat zu **6** in $CDCl_3$ wurde das AB-Quartett in zwei Sätze von AB-Quartetts getrennt, eines bei $\delta = 4.04$ und 5.07 mit $J = 9.6$ Hz und das andere bei $\delta = 4.09$ und 5.24 mit $J = 10.2$ Hz. Bei weiterer Zugabe des Verschiebungsreagens nahmen die Tiefeldverschiebung und die Verbreiterung der letzteren Signale selektiv bei niedrigerem Feld zu. Diese Beobachtung ist mit der Erwartung vollständig vereinbar. Daher können die Strukturen der Komplexe sicherlich wie in Schema 3 gezeigt beschrieben werden.



Schema 3. Wahrscheinliche Struktur von **6** und **7**; rechts schematisch für ein Enantiomer gezeichnet.

Wenn **3**, das schon eine Coronandstruktur hat, mit Bor-säure in Gegenwart von KOH behandelt wurde, entstand ein ähnlicher, neutraler ternärer Komplex, $(3 - 4H)^{4-} \cdot B^{3+} \cdot K^+$ **8**. Sein FAB-Massenspektrum ergab einen Peak, der $(8 + H)^+$ entspricht, zusammen mit den Peaks für $(8 + Na)^+$ und $(8 + K)^+$. Die letzteren beiden Ionen müssen aus einem quaternären Komplex $[(3 - 4H) \cdot B \cdot K \cdot M]^+$ mit $M = Na$ oder K entstanden sein. Vermutlich war ein zusätzli-



Schema 4. Wahrscheinliche Struktur von **8**; rechts schematisch für ein Enantiomer gezeichnet.

ches monovalentes Metall-Kation in die freie Coronanden-Höhle von **8** (Schema 4) eingeschlossen worden. Physikalische Daten der neuen Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. 1H -NMR-spektroskopische, massenspektrometrische und elementaranalytische Daten von **1–4** und **6–8**.

- 1: 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.73$ (s, 12 H, OCH_2CH_2O), 4.70 (s, 4 H, OCH_2Ar), 6.02 (s, 2 H, OH), 6.45–6.95 (m, 6 H, C_6H_5), 7.81 (s, 2 H, OH); MS (FAB): m/z 394 (M^+); korrekte C,H,O-Analyse
- 2: 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.44$ –3.78 (br. s, 12 H, OCH_2CH_2O), 4.56 (s, 4 H, OCH_2Ar), 5.05 (s, 4 H, $PhCH_2OAr$), 5.13 (s, 4 H, $PhCH_2OAr$), 7.01 (m, 6 H, C_6H_5), 7.26–7.50 (br. s, 20 H, C_6H_5); MS (FAB): m/z 754 (M^+); korrekte C,H,O-Analyse
- 3: 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.72$ (s, 24 H, OCH_2CH_2O), 4.61 (s, 8 H, OCH_2Ar), 6.64 (s, 4 H, C_6H_5), 7.13 (br. s, 4 H, OH); MS (FAB): m/z 569 ($M^+ + H$), 591 ($M^+ + Na$), 607 ($M^+ + K$)
- 4: 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.63$ (s, 24 H, OCH_2CH_2O), 4.52 (s, 8 H, OCH_2Ar), 5.03 (s, 8 H, $PhCH_2OAr$), 7.16 (s, 4 H, C_6H_5), 7.34 (s, 20 H, C_6H_5); MS (FAB): m/z 928 (M^+); korrekte C,H,O-Analyse
- 6: 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.37$ –3.77 (m, 12 H, OCH_2CH_2O), 4.03 und 4.96 (q, 4 H, $J = 9.6$ Hz, OCH_2Ar), 6.47–6.88 (m, 6 H, C_6H_5); UV ($CHCl_3$): λ_{max} [nm] = 290; MS (FAB): m/z 440 (M^+); korrekte C,H-Analyse
- 7: 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.51$ –3.78 (m, 12 H, OCH_2CH_2O), 4.10 und 4.97 (q, 4 H, $J = 10.0$ Hz, OCH_2Ar), 6.44–6.87 (m, 6 H, C_6H_5); MS (FAB): m/z 424 (M^+)
- 8: MS (FAB): m/z 615 ($M^+ + H$), 637 ($M^+ + Na$), 653 ($M^+ + K$)

Der achirale Ausgangspodand oder -coronand wurde durch die Komplexbildung mit Bor in einen chiralen Coronanden bzw. in einen chiralen bicyclischen Coronanden mit C_2 -Symmetrie umgewandelt. Alkalimetall-Ionen werden in diesem neu organisierten monoanionischen Hohlraum gebunden. Dies ist ein erfolgreiches Beispiel für ein positives Zusammenwirken zur Bindung verschiedener Metall-Ionen in einem einzigen Wirt. Es unterscheidet sich klar von früheren Berichten, in denen Versuche zur Metallbindung keine, negative oder nur geringfügig positive kooperative Effekte ergaben^[5]. Die Verwendung anionischer Liganden scheint essentiell zu sein, um positive kooperative Effekte zu erzielen, so daß das Auftreten einer positiven Ladung bei der Strukturbildung durch das erste Metall-Kation sorgfältig vermieden werden muß.

Eingegangen am 26. Juni 1991 [Z 4749]

- [1] a) D. J. Cram, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1039; b) D. N. Reinhoudt, P. J. Dijkstra, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 477.
- [2] a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 2495; b) J. M. Lehn, *Angew. Chem.* 100 (1988) 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 90; c) F. Vögtle (Hrsg.): *Host Guest Complex Chemistry Vol. I–III*, Springer, Berlin 1981–1984; d) R. M. Izatt, J. J. Christensen (Hrsg.): *Synthesis of Macrocycles*, Wiley, New York 1987.
- [3] Schepartz et al. entwickelten eine Theorie über selbstorganisierende Ionophore und berichteten über die Komplexbildung von zwei verschiedenen Kationen in der Anordnung: a) A. Schepartz, J. P. McDevitt, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 5976–5977. Über die Cokomplexbildung eines neutralen Gasts und eines elektrolohen Kations, das im ersten Schritt im Makrocyclus festgebunden wurde, berichteten Reinhoudt et al.: b) C. J. van Staveren, D. E. Fenton, D. N. Reinhoudt, J. van Eerden, S. Harkema, *ibid.* 109 (1987) 3456; c) C. J. van Staveren, J. van Eerden, F. C. J. M. van Veggel, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *ibid.* 110 (1988) 4994.
- [4] a) K. N. Raymond, T. J. MacMurry, T. M. Garrett, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 545, zit. Lit.; b) P. Stutte, W. Kiggen, F. Vögtle, *Tetrahedron* 43 (1987) 2065; c) J. L. Pierre, P. Baret, G. Gellon, *Angew. Chem.* 103 (1991) 75; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 85.
- [5] a) J. Rebek, Jr., J. D. Trend, R. V. Wattley, S. J. Chakravosti, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4333; b) J. Rebek, Jr., R. V. Wattley, *ibid.* 102 (1980) 4853; c) J. Rebek, Jr., R. V. Wattley, T. Costello, R. Gadwood, L. Marshall, *ibid.* 102 (1980) 7398; d) *Angew. Chem.* 93 (1981) 584; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 605; e) J. Rebek, Jr., L. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6668; f) J. Rebek, Jr., *ibid.* 107 (1985) 7481; g) T. Nabeshima, T. Inaba, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6211; h) F. Gavina, S. V. Luis, A. M. Costero, M. I. Burguete, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7140.