

- [1] a) J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304; b) H. J. Schneider, *ibid.* **1991**, *103*, 1419 bzw. **1991**, *30*, 1417; c) F. P. Schmidtchen, A. Gleich, A. Schummer, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1535.
- [2] a) B. Dietrich, G. Guilhem, J.-M. Lehn, C. Pascard, E. Sonveaux, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 91; b) F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5161; c) M. W. Hosseini, A. J. Blacker, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3896; d) P. D. Beer, J. W. Wheeler, A. Grieve, C. Moore, T. Wear, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1225; e) G. Deslongchamps, A. Galán, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 58; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 61.
- [3] a) M. T. Blanda, J. N. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4626, zit. Lit.; b) M. T. Reetz, C. M. Niemeyer, K. Harms, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1515; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1472; c) X. Yang, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *ibid.* **1991**, *103*, 1519 bzw. **1991**, *30*, 1507; d) V. B. Chur, I. A. Tikhonova, A. I. Yanovskii, Yu. T. Struchkov, P. V. Petrovskii, S. Yu. Panov, G. G. Furin, M. E. Vol'pin, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *418*, C29; e) P. D. Beer, J. Hodacova, S. E. Stokes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 270; e) D. M. Rudkevich, W. P. R. V. Stauthamer, W. Verboom, J. F. J. Engbersen, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9671.
- [4] Pascal et al. synthetisierten eine ungeladene Wirtverbindung, die im Hohlraum ein Fluorid-Ion binden soll; hierfür wurde jedoch kein Beleg geliefert: R. A. Pascal, Jr., J. Spengel, D. V. Engen, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4099.
- [5] a) H. Luecke, F. A. Quiocho, *Nature* **1990**, *347*, 402; b) J. W. Pflügrath, F. A. Quiocho, *J. Mol. Biol.* **1990**, *200*, 163; c) J. L. Jacobson, F. A. Quiocho, *ibid.* **1988**, *204*, 783.
- [6] Die Struktur unserer Wirte ähnelt in gewisser Weise den von Potvin et al. entwickelten endodreizehnigen Podanden. Diese Rezeptoren wurden jedoch zur Komplexierung von Zn^{2+} -Ionen und zur Nachahmung der Aktivität der Carboanhydrase entworfen: R. Jairam, P. G. Potvin, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4136.
- [7] L. S. Flatt, V. Lynch, E. V. Anslyn, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2785.
- [8] Aus den in Chloroform gemessenen chemischen Verschiebungen konnten die Assoziationskonstanten nicht quantitativ bestimmt werden, hauptsächlich aufgrund der in diesem wenig polaren Lösungsmittel vorliegenden starken Assoziation der Wirt- und Gastmoleküle und der für die NMR-Messungen notwendigen relativ hohen Konzentrationen. Bei den konduktometrischen Messungen konnten die Assoziationskonstanten jedoch im polareren Acetonitril und bei wesentlich geringeren Konzentrationen an Wirt- und Gastmolekülen ermittelt werden. Unter diesen Bedingungen wurde nur die Bildung von 1:1-Komplexen aus Wirt- und Gastmolekülen beobachtet.
- [9] W. L. Jorgensen, D. L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4768.

Selbstorganisation von Catenanen mit Cyclodextrineinheiten**

Von Dominique Armspach, Peter R. Ashton, Christopher P. Moore, Neil Spencer, J. Fraser Stoddart*, Trevor J. Wear und David J. Williams

Die supramolekulare Chemie^[1] hat den Weg für die Entwicklung präparativer Verfahren geebnet, mit denen durch Selbstorganisation molekulare oder polymolekulare Gebilde von enormen Ausmaßen zugänglich werden^[2, 3]. Catenane, Rotaxane und Knotenverbindungen^[4, 5] dienen dabei als Prototypen^[3, 6] für die Entwicklung neuartiger Synthesemethoden, wie sie für die einfache und effiziente Herstellung von definierten Strukturen im Nanometermaßstab notwen-

dig sein werden. Die Verwendung von Metall-Ionen als Template, die sich daraus ergab, daß man auf kovalente Bindungen^[4] zur Steuerung der Bildung mechanisch verbundener molekularer Systeme vertraute, führte zu einer Fülle neuer Catenane, Rotaxane und Knotenverbindungen^[5].

Mit der Konstruktion von Catenanen und Rotaxanen unter Ausnutzung von π - π -Stapel- und Kante-auf-Fläche(edge to face)-Wechselwirkungen aromatischer Ringe im Verein mit Wasserstoffbrückenbindungen^[7] hat die Selbstorganisation als präparatives Paradigma auch in der Organischen Chemie Einzug gehalten. Parallel zu diesen Aktivitäten an vollsynthetischen Systemen haben auch Cyclodextrine (CDs) als Bausteine von durch Selbstorganisation entstehenden Rotaxanen^[9] und Polyrotaxanen^[10], meist in wäßrigen Medien, aber kürzlich mit chemisch modifizierten CDs auch in organischen Lösungsmitteln^[11], große Aufmerksamkeit erregt^[8]. 1958 versuchten Lüttringhaus, Cramer, Prinzbach und Henglein^[12] sich die schwachen, nichtkovalenten Bindungen zunutze zu machen, die in Wasser zwischen α -CD und einer Reihe von Substraten mit einem Hydrochinonring auftreten, der z.B. mit zwei $(CH_2)_9CH_2SH$ -Gruppen verethert ist, um so nach Oxidation ein mit einem makrocyclischen Disulfid catenanartig verknüpft α -CD zu erhalten. Dieses Experiment ist trotz seines Scheiterns in die Geschichte der Catenan-Chemie eingegangen als erster Versuch, solche Verbindungen zu synthetisieren. 35 Jahre später gelang es uns nun endlich, Cyclodextrine zu verketteten. Wir berichten hier nun erstens über die Synthese zweier [2]-Catenane und zweier [3]-Catenane (als Isomerengemisch) mit *reinem*^[13] Heptakis(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin DM- β -CD (Abb. 1), zweitens über die Charakterisierung dieser neuartigen Verbindungen mit FAB-MS (FAB = Fast Atom Bombardment) und NMR-Spektroskopie und drittens über die Röntgenstrukturanalyse eines der [2]-Catenane.

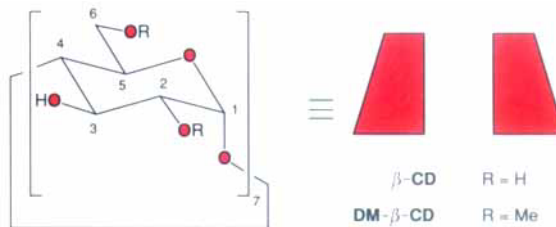


Abb. 1. Formeln und schematische Wiedergabe von β -CD und DM- β -CD.

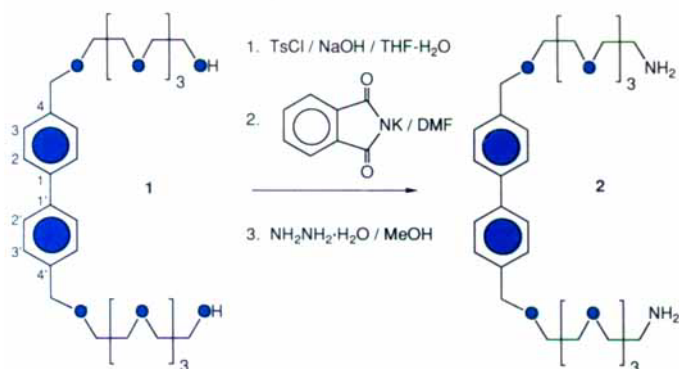
Aufgrund der zu erwartenden Probleme bei der Isolierung catenanartig verknüpfter CDs führten wir die ersten Versuche mit einem der methylierten CD-Derivate^[13] durch, die sich in organischen Solventien wie auch in Wasser gut lösen. Wir wählten dazu DM- β -CD (Abb. 1) aus, das einen starren, im Vergleich zur Stammverbindung β -CD vergrößerten, torusförmigen Hohlraum aufweist; so sollte die Bindung von Substraten mit aromatischen Ringsystemen^[14] durch hydrophobe Wechselwirkungen mit DM- β -CD in wäßriger Lösung verstärkt werden. Da das Diol **1** mit zentraler Bitolyleinheit als grundlegendem Strukturelement (Schema 1) in wäßriger Lösung einen stabilen Komplex mit DM- β -CD bildet (siehe unten), entschlossen wir uns, die Reaktion des aus **1** erhältlichen nucleophileren Diamins **2** in einer Schotten-Baumann-Reaktion^[15] mit Terephthaloylchlorid (siehe Schema 2) zu untersuchen. Auf diese Weise befriedigten wir so weit wie möglich die voneinander abhängigen Anforderungen an das Substrat^[16], an die Reaktionsbedingungen und an das Reaktionsmedium, die eine wirksame und effiziente Makrocyclisierung zu Catenanen mit DM- β -CD-Einheiten in wäßriger Lösung stellt.

[*] Prof. J. F. Stoddart, D. Armspach, P. R. Ashton, Dr. N. Spencer
School of Chemistry, University of Birmingham
Edgbaston, GB-Birmingham B15 2TT (Großbritannien)
Telefax: Int. + 21/414-3531

Dr. D. J. Williams
Chemical Crystallography Laboratory
Department of Chemistry
Imperial College, London (Großbritannien)

Dr. C. P. Moore, Dr. T. J. Wear
Kodak Limited, Harrow (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde vom Science and Engineering Research Council und von Kodak Ltd. gefördert. Außerdem danken wir Dr. Andrew Quick vom Computing Centre der University of London für seine Hilfe bei der computergetriebenen graphischen Darstellung der [2]-Catenane als Kugel-Stab-Modelle sowie als Kalottenmodelle. Die Graphiken wurden mit dem Programmpaket „Convex AVS Visualization Software“ erstellt.



Schema 1.

Die Bindungseigenschaften sowohl des Diols **1** als auch des Diamins **2** gegenüber β -CD und DM- β -CD in D_2O wurden bei Raumtemperatur 1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Hochfeldverschiebungen^[17] besonders für H-3 und H-5 der CDs, gingen mit einer Hochfeldverschiebung^[17] für H-2 und H-2' der Substrate einher. Die 1:1-Stöchiometrie der Komplexe β -CD · **1** (Beobachtung von H3 an β -CD und H2 und H2' an **1**) und DM- β -CD · **2** (Beobachtung^[18] von OMe6 an DM- β -CD und H2 und H2' an **2**) wurde durch die „Methode der kontinuierlichen Konzentrationsveränderung“ (Job-Plot) bestätigt^[19]. 1H -NMR-spektroskopisch wurden auch die Assoziationskonstanten K_a für die 1:1-Komplexe β -CD · **1** und DM- β -CD · **1** in D_2O bestimmt. Die gemessenen K_a -Werte^[20] von 8900 ± 500 bzw. $41\,000 \pm 3000 \text{ kgmol}^{-1}$ waren gute Anzeichen dafür, daß unsere Versuche zur Verknüpfung von CDs zu Catenanen auch gelingen würden.

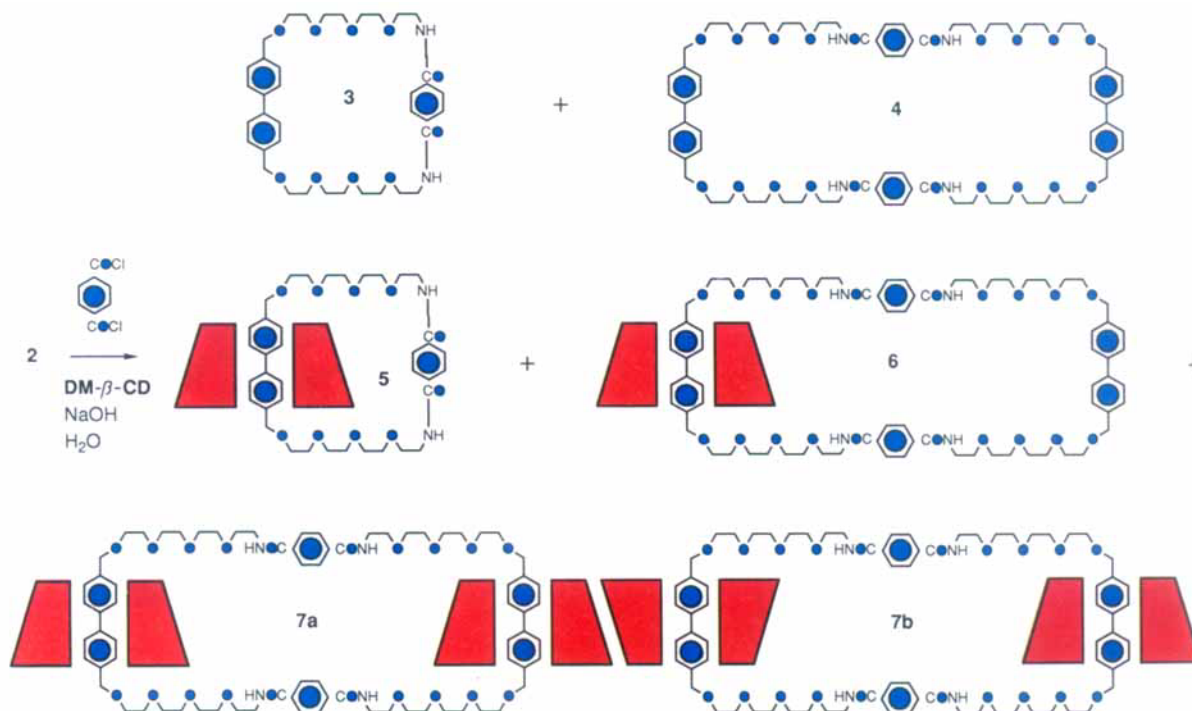
Das Diol **1**, das durch Umsetzung von 4,4'-Bisbrommethylbiphenyl mit dem Mononatriumsalz von Tetraethylenglycol erhalten wurde, wurde in einer Gabriel-Reaktion zum Diamin **2** umgesetzt (Schema 1). Der wasserlösliche Einschlußkomplex, der sich bildet, wenn man äquimolare Mengen von DM- β -CD und **2** in einem großen Volumen 0.01 N NaOH löst, wurde unter Einwirkung von Ultraschall bei

5°C mit 1.1 Äquivalenten Terephthaloylchlorid versetzt (Schema 2). Dabei erhielt man nach chromatographischer Trennung der $CHCl_3$ -Extrakte der Reaktionsmischung an Kieselgel neben den durch intramolekularen bzw. intermolekularen Ringschluß entstandenen Makrocyclen **3** (12%) und **4** (3.5%) die beiden verwandten [2]-Catenane **5** (3.0%) und **6** (0.8%) sowie die isomeren [3]-Catenane **7a** und **7b** (1.1% als äquimolare Mischung)^[21]. Die relativen Ausbeuten an **3** und **4** sowie an **5** und **6** zeigen – dies ist etwas enttäuschend –, daß die Makrocyclisierungen, die zu den Catenanen führen, durch die gebundene(n) DM- β -CD-Einheit(en) inhibiert werden^[22].

Recht ungewöhnlich und kennzeichnend ist das Löslichkeitsverhalten dieser catenanartig verknüpften CDs. Mit Ausnahme^[23] von **6** sind sie in OH-Gruppen-haltigen (z.B. H_2O und MeOH), halogenierten (z.B. CH_2Cl_2 und $CHCl_3$) und aromatischen Solventien (z.B. C_6H_6 und MePh) löslich.

Die Positiv-Ionen-FAB-Massenspektren von **5** und **6** sind typisch^[24] für [2]-Catenane: neben den Signalen der Molekül-Ionen – oft gebundenes Natrium enthaltend – findet man auch Signale von Fragment-Ionen, die Baueinheiten der Makrocyclen entsprechen. Bei **5** findet man Signale bei m/z 2049, 1353 und 695 für $[M + Na]^+$, $[M + Na - 3]^+$ und $[M - DM-\beta-CD]^+$. **6** liefert Signale bei 2743, 2721, 1389 und 1353 für $[M + Na]^+$, $[M]^+$, $[M - DM-\beta-CD]^+$ bzw. $[M + Na - 4]^+$. In den Positiv-Ionen-FAB-Massenspektren der [3]-Catenane **7a** und **7b** taucht das Signal des einen DM- β -CD-Ring weniger aufweisenden Derivats **6** auf. So findet man Signale bei m/z 4072, 2742, 1389 und 1353 für $[M + Na]^+$, $[M + Na - DM-\beta-CD]^+$, $[M - 2DM-\beta-CD]^+$ bzw. $[M + Na - 6]^+$.

Die ^{13}C -NMR-Spektren von **5** und **6** in $CDCl_3$ zeigen, daß die DM- β -CD-Einheit beider [2]-Catenane ihre C_7 -Symmetrie beibehält, d. h. man findet die acht Signale, die bei einer schnellen Drehbewegung der synthetischen Makrocyclen um den CD-Torus zu erwarten sind. Die ursprünglichen Symmetrien (C_{2v} und D_{2h}) von **3** bzw. **4** sind jedoch zu den lokalen Symmetrien C_1 bzw. C_2 erniedrigt; dies ist auf den Einfluß der chiralen DM- β -CD-Ringe, die sowohl bei **5** als auch bei **6** schnell rotieren, zurückzuführen. Daraus resultiert eine



Schema 2.

Verdopplung der Zahl der ^{13}C -NMR-Signale von 16 auf 32 beim Übergang von **3** zu **5** und von **4** zu **6**. So wird z.B. das Signal der Bitolyl-Methylenkohlenstoffatome ($\delta = 72.9$ (**3** und **4**)) durch Signale bei $\delta = 72.5$ und $\delta = 72.9$ (**5**) bzw. $\delta = 72.8$ und $\delta = 72.9$ ppm (**6**) ersetzt. Weiterhin findet man auch für das Amidkohlenstoffatom von **5** zwei ^{13}C -NMR-Signale bei $\delta = 167$ und bei $\delta = 168$, während es in **3** nur ein Signal bei $\delta = 166.5$ liefert. Auch in den ^1H -NMR-Spektren von **5** und **6** zeigen sich die Auswirkungen der Catenanbildung auf die lokalen Symmetrien der synthetischen Ringe. Dies wird besonders deutlich beim ^1H -NMR-Spektrum von **5** in C_6D_6 (Abb. 2), an dem die erzwungene Heterotopie für Gruppen aromatischer Protonen sowohl der Bitolyl- als auch der Terephthaloyleinheiten sowie für die Methylenprotonen der Bitolyleinheit erkennbar ist. Bei letzteren zeigt jedes Protonenpaar die erwartete Diastereotopie. Die Topieverhältnisse führen zu drei AA'BB'-Systemen für die 12 aromatischen Protonen und zu zwei AB-Systemen für die vier Bitolyl-Methylenprotonen. Das ^1H -NMR-Spektrum von **5** wurde auch bei -60°C in CD_2Cl_2 aufgenommen. Da keine temperaturabhängige Veränderung der Signale auftrat, muß der synthetische Makrocyclus in bezug auf die DM- β -CD-Einheit entweder eine feste Position einnehmen, oder er muß immer noch – bezogen auf die ^1H -NMR-Zeitskala – schnell rotieren^[25]. Wir nehmen an, daß letzteres der Fall ist, da auch beim ^1H -NMR-Spektrum von **6** bei -60°C in CD_2Cl_2 keine temperaturabhängige Veränderung der Signale zu beobachten war. Dieses [2]-Catenan bringt alle Voraussetzungen für einen entarteten Platzwechsel des DM- β -CD-Rings zwischen den beiden äquivalenten Bitolyleinheiten des synthetischen Makrocyclus mit. Man findet jedoch auch bis zu -60°C – hier führt dann ein Ausfallen der Substanz zu einer Verbreiterung der ^1H -NMR-Signale – in CD_2Cl_2 lokale C_2 -Symmetrie. Bei **7** erkennt man sowohl anhand des ^1H - als auch des ^{13}C -NMR-Spektrums das Vorliegen zweier Isomere, des Kopf-Kopf/Schwanz-Schwanz-Isomers **7a** und des Kopf-Schwanz/Kopf-Schwanz-Isomers **7b**. Im Falle von **7a** hat der synthetische Makrocyclus im Mittel D_2 -Symmetrie (d. h. er verhält sich wie **4**), während er bei **7b** im Mittel C_2 -Symmetrie aufweist (d. h. er verhält sich wie **6**). Die Spektren sind mit diesen beiden Symmetrietypen in Einklang^[26]. Darüber hinaus bestätigt das Vorliegen von zwei Signalsätzen gleicher Intensität für die DM- β -CD-Protonen im ^1H -NMR-Spektrum von **7a/b**, daß eine äquimolare Mischung der beiden Orientierungsisomere vorliegt. Möglichkeiten zu ihrer Trennung werden gerade untersucht^[26].

Nach einer ganzen Reihe von Versuchen mit einer Vielzahl von Lösungsmitteln gelang es uns schließlich, kleine, aber

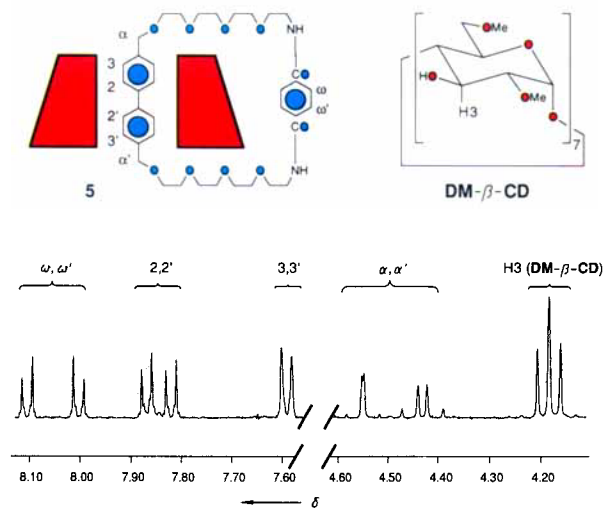


Abb. 2. Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des [2]-Catenans **5** in C_6D_6 .

gut ausgebildete und für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle des [2]-Catenans **5** zu erhalten^[27, 28]. Die Molekülstruktur von **5** im Kristall (Abb. 3) zeigt, daß im Festzustand die Bitolyleinheit der makrocyclischen Bislactamkomponente innerhalb und die planare Bislactamgruppe außerhalb des DM- β -CD-Torus liegt. Die Phenylenringe der Bitolyleinheit nehmen eine nichtplanare Konformation ein; der obere Ring hat eine definierte Lage, während der untere fehlgeordnet ist und zwei Orientierungen hat, die aus Verdrillungen in beiden Richtungen resultieren, wobei der Drehwinkel jeweils etwa 40° bezogen auf den oberen Ring beträgt. Als Folge davon kann der untere Polyetherstrang mehrere Konformationen einnehmen, und die in Abbildung 3 gezeigte ist nur eine von mehreren Möglichkeiten, die zu der diffusen Elektronendichte passen, die man für diese Teilstruktur findet. Die Längsachse der Bitolyleinheit ist in dem DM- β -

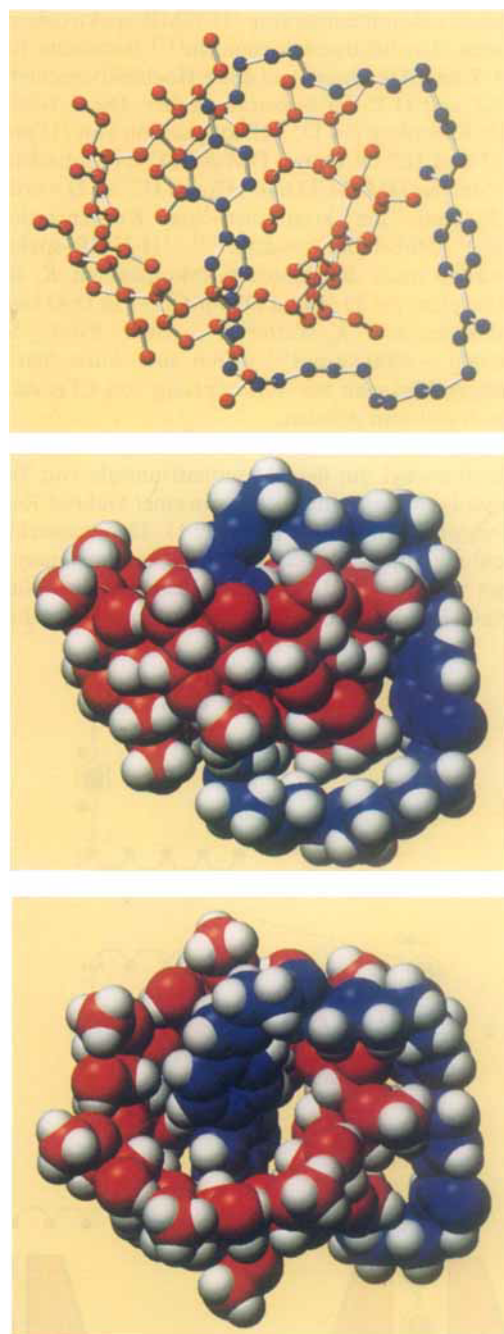


Abb. 3. Oben: Molekülstruktur von **5** im Kristall; die DM- β -CD-Einheit ist rot, das makrocyclische Bislactam **3** blau dargestellt. Kalottenmodell des [2]-Catenans; Mitte: Seitenansicht mit CD-Torus; unten: Aufsicht.

CD-Torus nicht axial angeordnet, sondern ist um ca. 63° gegen die durch die sieben glycosidischen Sauerstoffatome definierte Ebene geneigt. Überraschenderweise findet man keine Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Sauerstoffatomen der Polyetherkette und den Hydroxygruppen am oberen Rand des Cyclodextrins. So weisen die Sauerstoffatome, die über dem oberen Rand des DM-β-CD-Torus liegen, von den Hydroxygruppen weg. Die partiell einbezogenen Kristallwassermoleküle (nicht in allen Molekülen eines Kristalls sind alle möglichen Positionen besetzt) befinden sich in einer für Wasserstoffbrücken typischen Entfernung von einem der Amid-Stickstoffatome. Abgesehen von kleinen Fehlordnungen der Methoxygruppen am oberen und unteren Rand der DM-β-CD-Einheit bleibt die ungefähre C₇-Symmetrie des Cyclodextrins unverändert.

Wir können jetzt daran gehen, β-CD^[29] sowie sein niedrigeres (α-CD) und höheres Homologes (γ-CD) und deren Derivate zu verketten. Dies ist der Auftakt zur Konstruktion molekularer Funktionseinheiten, die in Wasser und in vielen organischen Solventien löslich sind.

Experimentelles

1: Umsetzung von 4,4'-Bisbrommethylbiphenyl [30] (10.0 g, 0.029 mol) mit dem in situ aus Tetraethylenglycol (160 mL, 1.10 mol) und Natrium (2.7 g, 0.117 mol) hergestellten Tetraethylenglycol-Mononatriumsalz (18 h bei 60°C) lieferte nach Chromatographie an Kieselgel (CHCl₃:MeOH = 98:2) das Diol **1** als farbloses Öl (12.5 g, 76%). Positiv-Ionen-FAB-MS: *m/z* 567, 589 und 605 für [M + H]⁺, [M + Na]⁺ bzw. [M + K]⁺. ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 2.84 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.61–3.72 (m, 28H), 4.59 (s, 4H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 4H); ¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 61.7, 69.5, 70.3, 70.6 (× 2), 70.7 (× 2), 72.6, 73.0, 127.1, 128.3, 137.3, 140.3.

2: Bei Behandlung des Diols **1** (10.0 g, 17.6 mmol) mit *p*-Toluolsulfonylchlorid (7.6 g, 40 mmol) und NaOH (2.0 g, 50 mmol) in 30 mL THF-H₂O (2:1) (4 h, 0°C) erhielt man ohne weiteren Reinigungsschritt das reine Ditosylat (14.5 g, 94%). Positiv-Ionen-FAB-MS: *m/z* 874 und 897 für [M]⁺ bzw. [M + Na]⁺. ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 2.43 (s, 6H), 3.57–3.72 (m, 28H), 4.16 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 4.60 (s, 4H), 7.33 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.41 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.56 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.79 (d, *J* = 8 Hz, 4H); ¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 21.6, 68.7, 69.2, 69.5, 70.5, 70.6 (× 3), 70.7, 73.0, 127.1, 128.0, 128.3, 129.8, 134.0, 137.3, 140.3, 144.8.

Umsetzung des Ditosylats (140 g, 16 mmol) mit Kaliumphthalimid (6.9 g, 37.2 mmol) in DMF (100 mL) (7 h, 90°C) lieferte das reine Diphthalimid als farbloses Öl (12.1 g, 92%). Positiv-Ionen-FAB-MS: *m/z* 824 und 847 für [M]⁺ bzw. [M + Na]⁺. ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 3.58–3.69 (m, 24H), 3.73 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.90 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 4.59 (s, 4H), 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.55 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.70 (m, 4H), 7.83 (m, 4H); ¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 37.3, 67.9, 69.5, 70.1, 70.6 (× 2), 70.7 (× 2), 73.0, 123.2, 127.1, 128.2, 132.2, 133.9, 137.4, 140.2, 168.2.

Bei der Reaktion des Diphthalimids (12.0 g, 14.5 mmol) mit Hydrazinhydrat (3.7 mL) in MeOH (250 mL) unter Rückfluß (1 h) erhielt man nach Chromatographie an Kieselgel [CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 49:9:1] das Diamin **2** als leicht gelbliches Öl (6.1 g, 75%). Positiv-Ionen-FAB-MS: *m/z* 565 und 587 für [M + H]⁺ bzw. [M + Na]⁺. ¹H-NMR(CHCl₃): δ = 2.80 (b s, 4H), 3.52 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.62–3.72 (m, 28H), 4.61 (s, 4H), 7.43 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.58 (d, *J* = 8 Hz, 4H); ¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 41.7, 69.6, 70.3, 70.6 (× 2), 70.7 (× 2), 73.0, 73.3, 127.1, 128.3, 137.3, 140.3.

3, 4, 5, 6, 7a/b: Eine Lösung aus dem Diamin **2** (1.0 g, 1.8 mmol), reinem [13] DM-β-CD (2.5 g, 1.9 mmol) und Natriumhydroxid (200 mg, 5.0 mmol) in 500 mL Wasser wurde 2 h bei Raumtemperatur mit beschallt. Dazu wurden 405 mg (2.0 mmol) gemahlenes Terephthaloylchlorid gegeben, wobei die Temperatur unterhalb von 5°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit CHCl₃ (3 × 100 mL) extrahiert; die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH und Wasser gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄). Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte einen farblosen Feststoff, der chromatographisch [SiO₂; CHCl₃:MeOH = 92:8] aufgearbeitet wurde; dabei erhielt man vier Fraktionen, die wie folgt charakterisiert wurden: Fraktion 1: DM-β-CD; Fraktion 2: **3** (150 mg, 12%, Fp = 134–135°C). Positiv-Ionen-FAB-MS: *m/z* 695 und 717 für [M + H]⁺ bzw. [M + Na]⁺. ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 3.58–3.72 (m, 32H), 4.55 (s, 4H), 7.24 (b t, 2H), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.41 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.70 (s, 4H); ¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 40.0, 69.4, 69.8, 70.2, 70.5, 70.6, 70.7 (× 2), 72.9, 126.9, 127.2, 128.3, 136.8, 137.2, 140.0, 166.5. Fraktion 3 (weitere Reinigung durch präparative DC, SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH = 91:9): **a** **4** (45 mg, 3.5%, Fp = 148–149°C). Positiv-Ionen-FAB-MS: *m/z* 1390 und 1412 für [M + H]⁺ bzw. [M + Na]⁺. ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 3.56–3.68 (m, 64H), 4.52 (s, 8H), 7.31 (b s, 4H), 7.34 (d, *J* = 8 Hz, 8H), 7.48 (d, *J* = 8 Hz, 8H), 7.84 (s, 8H); ¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 39.9, 69.4, 69.8, 70.2, 70.5 (× 2), 70.6 (× 2), 72.9, 127.0, 127.3, 128.3, 137.1, 137.2, 140.2, 166.7. **b** **5**

(105 mg, 3%, Fp = 175–176°C); Positiv-Ionen-FAB-MS: *m/z* 2049, 1353 und 695 für [M + Na]⁺, [M – 3 + Na]⁺ bzw. [M – DM-β-CD]⁺. ¹H-NMR(C₆H₆): δ = 3.02 (dd, *J* = 3.5, 10 Hz, 7H), 3.20–3.85 (m, 53H), 3.37 (s, 21H), 3.44 (s, 21H), 3.89 (ddd, *J* = 2, 4.5, 10 Hz, 7H), 4.18 (t, *J* = 10 Hz, 7H), 4.41, 4.45 (AB-System, *J*_{AB} = 13 Hz, 2H), 4.54, 4.55 (AB-System, *J*_{AB} = 13 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 7H), 5.30 (s, 7H), 7.46 (b t, 1H), 7.59 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.86 (b t, 1H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 8 Hz, 2H); ¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 59.0, 60.3, 70.4, 70.7, 73.3, 81.9, 83.3, 101.2 für DM-β-CD und 40.1, 40.3, 72.5, 72.9, 126.0, 126.4, 127.5, 127.7, 127.9, 128.0, 137.1, 137.5, 138.6 (× 2), 138.9, 140.1, 167.0, 168.0 für **3** (ohne die OCH₂-Signale, die im Bereich von δ = 69.8–70.6 überlappen). Fraktion 4 (weitere Reinigung durch präparative DC, SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 9:1): **a**) (20 mg, 0.8%); amorpher Feststoff; Positiv-Ionen-FAB-MS: *m/z* 2743, 2721, 1389 und 1353 für [M + Na]⁺, [M]⁺, [M – DM-β-CD]⁺ bzw. [M + Na – 4]⁺. ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 3.23 (dd, *J* = 3.5, 10 Hz, 7H), 3.30 (s, 21H), 3.59 (s, 21H), 3.29–3.74 (m, 92H), 3.89 (t, *J* = 10 Hz, 7H), 4.57 (s, 4H), 4.61 (s, 4H), 4.92 (d, *J* = 3.5 Hz, 7H), 5.06 (s, 7H), 7.16 (b t, 2H), 7.32 (b t, 2H), 7.38 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.52 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.83–7.93 (m, 8H); ¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 58.9, 60.3, 70.3, 70.6, 73.3, 82.1, 83.4, 101.2 für DM-β-CD und 39.9 (× 2), 72.8, 72.9, 126.7, 126.8, 127.3, 127.4, 128.0, 128.1, 137.0, 137.2, 137.4, 137.8, 139.8, 140.2, 166.6 (× 2) für **4** (ohne die 14 CH₂O-Signale, die im Bereich von δ = 69.7–70.7 überlappen); **b**) **7a** und **7b** als äquimolare Mischung (39 mg, 1.1%); Positiv-Ionen-FAB-MS: *m/z* 4072, 2742, 1389 und 1353 für [M + Na]⁺, [M + Na – DM-β-CD]⁺, [M – 2DM-β-CD]⁺ und [M + Na – 6]⁺. Sowohl die ¹H- als auch die ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten waren mit dem Vorliegen von ungefähr äquimolaren Mengen an **7a** und **7b** in Fraktion **4b** in Übereinstimmung. Zur Zeit wird versucht, die Isomere zu trennen und vollständig zu charakterisieren [26]. Für Röntgenstrukturanalyse [27, 28] geeignete Einkristalle von **5** wurden durch Gasphasendiffusion von iPr₂O in eine ethanolische Lösung des [2]-Catenans erhalten.

Eingegangen am 4. Februar 1993 [Z 5796]

- [1] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89; *ibid.* **1990**, *102*, 1347 bzw. **1990**, *29*, 1304.
- [2] J. F. Stoddart in *Host-Guest Molecular Interactions: From Chemistry to Biology* (Ciba Found. Symp. 158), Wiley, Chichester, **1991**, S. 5–22; J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, *15*, 153; G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312; J. Rebek, Jr. in *Molecular Recognition: Chemical and Biochemical Problems II* (Hrsg.: S. M. Roberts), RSC Special Publication No. 111, Cambridge, **1992**, S. 65–73.
- [3] a) D. Philp, J. F. Stoddart, *Synlett* **1991**, 445; b) P. L. Anelli, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5131; c) P. R. Ashton, C. L. Brown, E. J. T. Chrystal, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, K. P. Parry, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1055; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1939; d) P. L. Anelli, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Delgado, M. T. Gandolfi, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, D. Philp, M. Pietraszkiewicz, L. Prodi, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 193; e) P. R. Ashton, D. Philp, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1124 und in *Molecular Recognition: Chemical and Biochemical Problems II* (Hrsg.: S. M. Roberts), RSC Special Publication No. 111, Cambridge, **1992**, S. 51–63.
- [4] G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York, **1971**; D. M. Walba, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3161.
- [5] C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795; in *Biorganic Chemistry Frontiers, Vol. 2* (Hrsg.: H. Dugas), Springer, Berlin, **1991**, S. 195–248; in *Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: V. Balzani, L. De Cola), Kluwer, Dordrecht, **1992**, S. 259–277.
- [6] J. F. Stoddart, *Chem. Br.* **1991**, *27*, 714; *Chem. Aust.* **1992**, *59*, 576.
- [7] Vor kurzem führte eine supramolekulare Selbstorganisation, bei der ebenfalls eine Kombination von Wasserstoffbrückenbindungen und π-π-Wechselwirkungen zur Präformation des verbundenen Ringsystems diente, in einer Eintopf-Zweifachmakrocyclisierung zu einem neuartigen [2]-Catenan mit identischen Ringen. Siehe C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5303 sowie F. Vögtle, S. Meier, R. Hoss, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1619.
- [8] J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 860; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 846.
- [9] H. Ogino, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1303; H. Ogino, K. Ohata, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3312; K. Yamanari, Y. Shimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 2283; J. S. Manka, D. S. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2440; T. V. S. Rao, D. S. Lawrence, *ibid.* **1990**, *112*, 3614; D. L. Dick, T. V. S. Rao, D. Sukumaran, D. S. Lawrence, *ibid.* **1992**, *114*, 2664; R. Isnin, A. E. Kaifer, *ibid.* **1991**, *113*, 8188; R. S. Wylie, D. H. Macartney, *ibid.* **1992**, *114*, 3136.
- [10] A. Harada, M. Kamachi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1322; *Macromolecules* **1990**, *23*, 2821; A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature* **1992**, *356*, 325; G. Wenz, B. Keller, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 197; M. Born, H. Ritter, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1991**, *12*, 471.
- [11] G. Wenz, E. van der Bey, L. Schmidt, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 758; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 783.

- [12] A. Lüttringhaus, F. Cramer, H. Prinzbach, F. M. Henglein, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1958**, 613, 185.
- [13] C. M. Spencer, J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 1323, zit. Lit.
- [14] Erste ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen in D_2O belegten, daß Verbindungen mit zwei 2-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy]-Gruppen und dem Substitutionsmuster α,α' bei *p*-Xylol, 1,4 bei Benzol sowie 1,5 und 2,6 an Naphthalin weder mit β -CD noch mit DM- β -CD Komplexe bilden. Obwohl 4,4'-Bis[2-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy]biphenyl mit β -CD und DM- β -CD einen Komplex bildet, entsteht aus dem entsprechenden Diamin und DM- β -CD unter den identischen Bedingungen wie in Schema 2 für das auf einer Bitolyleinheit basierende Diamin **2** dargestellt kein Catenan.
- [15] J. F. King, R. Rathore, J. Y. L. Lam, Z. R. Guo, D. F. Klassen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3028.
- [16] Die Bitolyl- und Bislactamgruppen verleihen den Makrocyclen **3** und **4** eine gewisse Starrheit, die, wie wir glauben, für die Selbstorganisation zu **5**, **6** und **7a/b**, die catenanartig verknüpfte DM- β -CDs enthalten, letztlich entscheidend ist.
- [17] Stellt man die 1:1-Komplexe β -CD · **1** und DM- β -CD · **1** in D_2O in einer Konzentration von $1.3 \times 10^{-2} \text{ M}$ her, so betragen die $\Delta\delta$ -Werte für H3 (sowohl bei β -CD als auch bei DM- β -CD) bzw. für H2/H2' (bei **1**) -0.17 bzw. -0.20 ; d.h. in diesem Fall sind die Änderungen der chemischen Verschiebungen bei beiden Komplexen zufällig gleich.
- [18] Dieser Versuch wurde in $0.1 \text{ N NaOD/D}_2\text{O}$ durchgeführt, um einen konstanten pD-Wert von 13 zu gewährleisten, bei dem **2** vollständig als Diamin und DM- β -CD vollständig als Heptol vorliegt. Der Job-Plot konnte unter diesen Bedingungen für β -CD und **2** nicht erhalten werden, da β -CD in $0.1 \text{ N NaOD/D}_2\text{O}$ partiell deprotoniert wird.
- [19] K. A. Connors, *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley, New York, **1987**.
- [20] Man kann zeigen (D. R. Alston, T. H. Lilley, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1600), daß bei einer 1:1-Komplexbildung die beobachtete Änderung Δ der chemischen Verschiebung einer geeigneten ^1H -NMR-Sonde beim Übergang von den freien zu den komplexierten Verbindungen entsprechend der Gleichung $\Delta = \Delta_0 - (\Delta/c)^{1/2}(\Delta_0/K_s)^{1/2}$ von der Konzentration c abhängt; Δ_0 ist dabei der Unterschied der chemischen Verschiebungen der ^1H -NMR-Sonde bei dem völlig ausgebildeten 1:1-Komplex und bei den freien Verbindungen. Messungen der Änderungen der chemischen Verschiebung von H3 bei DM- β -CD bei verschiedenen Konzentrationen und eine anschließende Auftragung von gegen $(\Delta/c)^{1/2}$ ergaben Geraden; dies bestätigt die Bildung eines 1:1-Komplexes. Die K_s -Werte wurden direkt aus der Steigung und den Ordinatenabschnitten dieser Geraden berechnet. Man beachte, daß der K_s -Wert für DM- β -CD · **2** noch ermittelt werden muß.
- [21] DM- β -CD wird bei der Schotten-Baumann-Reaktion anscheinend nicht acyliert. Bei der Umsetzung von **2** mit Terephthaloylchlorid bildeten sich auch Polyamide, die sich jedoch durch die im experimentellen Teil beschriebenen Reinigungsschritte leicht von den gewünschten Produkten abtrennen ließen.
- [22] Es ist jedoch denkbar, daß die Bildung von **3** und **4** durch Templatbildung mit Natrium oder hydratisierten Natrium-Ionen in der 0.01 N NaOH -Lösung gesteuert wird.
- [23] Das [2]-Catenan **6** ist in H_2O und MeOH nur schlecht löslich. **5**, **6** und **7a/b** lösen sich alle in Me_2CO , aber nicht alle in Et_2O .
- [24] W. Vetter, E. Logemann, G. Schill, *Org. Mass Spectrom.* **1977**, 12, 351.
- [25] Sättigungstransfer-Experimente an H3 und H5 des DM- β -CD-Bausteins und an den aromatischen Protonen des synthetischen Makrocyclus sprechen dafür, daß in organischen Lösungsmitteln sowohl die Bitolyl- als auch die Terephthaloyleinheiten – zu unterschiedlichen Zeiten – innerhalb des CD-Hohlraums liegen.
- [26] So liefern z.B. die Bitolyl-Methylenprotonen von **7a** im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) ein einzelnes Singulett bei $\delta = 4.62$, während bei **7b** für diese Protonen zwei Singuletts bei $\delta = 4.59$ und 4.65 beobachtet werden. Wie beim ^1H -NMR-Spektrum des [2]-Catenans **6** wird die Diastereotopie der Bitolyl-Methylenprotonen nicht deutlich. Nach Annahme dieser Arbeit gelang die Trennung von **7a** und **7b** durch Umkehrphasen-HPLC, wobei **7b** zuerst eluiert wurde.
- [27] Kristalldaten für **5** · H_2O : orthorhombisch, $a = 14.989(2)$, $b = 23.147(8)$, $c = 31.254(7) \text{ \AA}$, $V = 10843 \text{ \AA}^3$, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $\rho = 1.25 \text{ g cm}^{-3}$, 4159 unabhängige beobachtete Reflexe mit $[F_o] > 3\sigma(F_o)$, $2\theta \leq 116^\circ$ verfeinert zu $R = 0.143$, $R_w = 0.138$ [28].
- [28] Siemens P3/PC-Diffraktometer, ω -Scan, $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator). Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst und isotrop verfeinert (die beobachteten Daten reichten für eine sinnvolle anisotrope Verfeinerung nicht aus). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [29] D. Armspach, P. R. Ashton, C. P. Moore, N. Spencer, J. F. Stoddart, T. J. Wear, unveröffentlicht.
- [30] Siehe Lit. [3c] sowie C. L. Brown, Dissertation, University of Sheffield, **1991**.

Die Bedeutung der Rigidität des Peptidrückgrats für die Inhibitoreigenschaften des BPTI – gezeigt mit semisynthetischen Strukturvarianten**

Von Christian Groeger, Herbert R. Wenzel und Harald Tschesche*

Proteinasen sind ubiquitär an Stoffwechselvorgängen beteiligt. Ihren Antagonisten, den Protein-Proteinaseinhibitoren, kommt daher in vivo eine herausragende Kontrollfunktion zu; dies macht sie als potentielle Therapeutika interessant.

Im Zuge eines rationalen „Drug Design“ ist eine umfangreiche Kenntnis aller Aspekte der Wirkungsweise von Inhibitoren unerlässlich, wobei Erkenntnisse aus Struktur-Funktions-Untersuchungen an natürlichen Inhibitoren die ideale Grundlage für die Konzeption neuer synthetischer Proteine mit Inhibitoreigenschaften sind.

Viele Proteinaseinhibitoren wirken als Substratanaloga, daher ist für ihre Tauglichkeit neben einer niedrigen Dissoziationskonstanten der entsprechenden Enzym-Inhibitor-Komplexe die Proteolysebeständigkeit (Permanenz) der Inhibitoren gegen ihre Zielenzyme essentiell.

Am Beispiel von drei semisynthetischen „Backbone“-Varianten des Trypsin-Kallikrein-Inhibitors BPTI (BPTI = basischer pankreatischer Trypsininhibitor = Kunitz-Trypsininhibitor) aus Rinderorganen möchten wir zeigen, daß die Grenze zwischen einem starken, permanenten Trypsininhibitor und einem Trypsinsubstrat bereits durch geringfügige Veränderungen am Peptidrückgrat des Inhibitors überschritten werden kann.

Die P'-Region des BPTI ($P'_1 = \text{Ala}^{16}$, $P'_2 = \text{Arg}^{17}$, Abb. 1) kann im Gegensatz zur spezifitätsbestimmenden Aminosäure $P_1 = \text{Lys}^{15(1)}$ durch eine Vielzahl von Resten ersetzt wer-

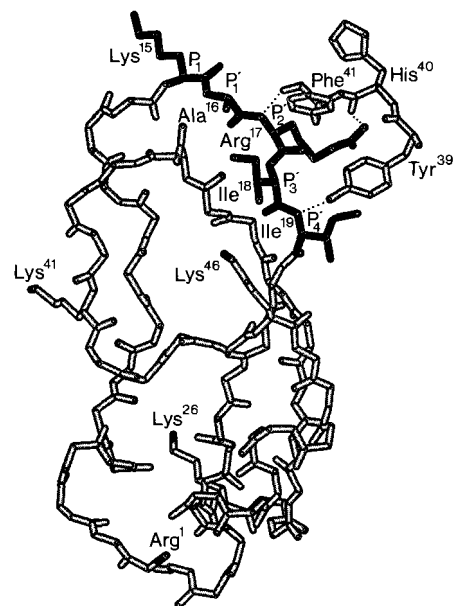


Abb. 1. Projektion der Tertiärstruktur des BPTI-Trypsin-Komplexes [6] (Ausschnitt), die Reste Tyr³⁹, His⁴⁰ und Phe⁴¹ gehören zum Trypsin. Fett gezeichnet sind der P'-Strang einschließlich Seitenketten und die spezifitätsbestimmende Aminosäure Lys¹⁵ sowie N-Terminus und ϵ -Aminogruppen des BPTI. Die punktierten Linien stellen Wasserstoffbrücken dar.

[*] Prof. Dr. H. Tschesche, Dipl.-Chem. C. Groeger, Dr. H. R. Wenzel
Lehrstuhl für Biochemie der Universität
Fakultät für Chemie, W-4800 Bielefeld 1
Telefax: Int. + 521/106-6146

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ts 8/24-2) gefördert. Herrn Werner Beck, Universität Tübingen, danken wir für die Aufnahme der Ionenspray-Massenspektren.