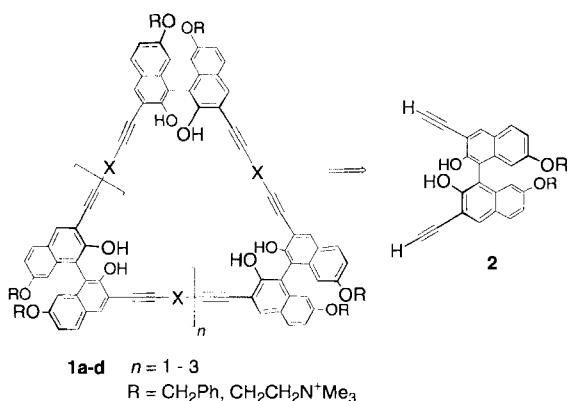


Eine neue Klasse chiraler, von 1,1'-Binaphthyl abgeleiteter Cyclophan-Rezeptoren: Komplexierung von Pyranosiden**

Sally Anderson, Ulf Neidlein, Volker Gramlich
und François Diederich*

Professor Manfred Regitz zum 60. Geburtstag gewidmet

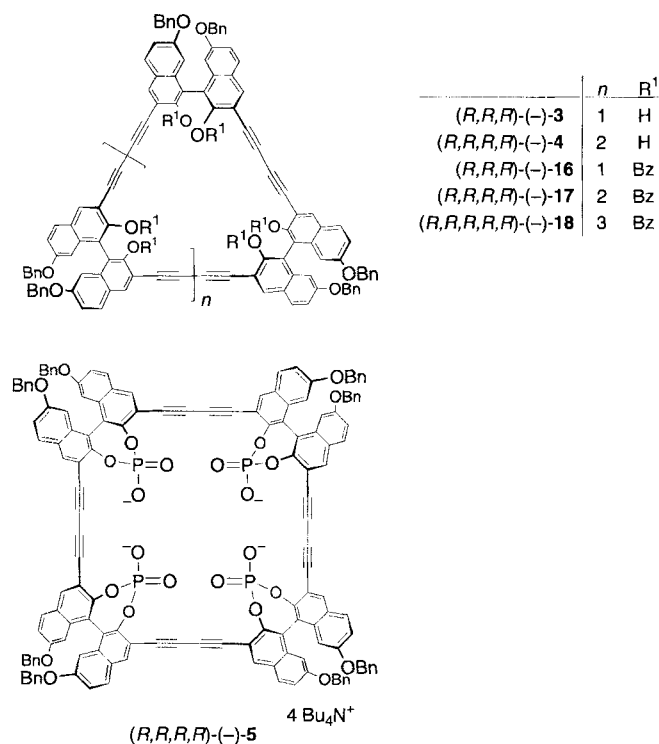
Die Kohlenhydrat-Erkennung steht im Mittelpunkt von zahlreichen biologischen Prozessen, einschließlich der Übertragung von Krankheiten und des Funktionierens des Immunsystems^[1]. Kohlenhydrate sind wie geschaffen für diese Rolle, da sie ein viel größeres Vermögen zur Informationsspeicherung aufweisen als andere Biopolymere^[2]. Diese Erkennungsprozesse können entweder direkt an biologischen Systemen^[3] oder durch Enzymimmunoassays untersucht werden^[4]. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Synthese einfacher analoger Rezeptoren, deren Bindungseigenschaften systematisch variiert und analysiert werden können^[5]. Unser Ziel ist die Synthese der chiralen Rezeptoren **1a-d** (Schema 1), die bemerkenswert präorganisiert sind



Schema 1. Angestrebte Rezeptoren und retrosynthetische Zerlegung in die chirale Cyclisierungskomponente. a, X = -; b, X = Pt(PBu₃)₂; c, X = 1,4-C₆H₄; d, X = 1,3-C₆H₄.

und deren sechs, acht bzw. zehn in den zentralen Hohlraum weisenden OH-Gruppen einen Ring aus Wasserstoffbrückenbindungszentren zur Erkennung von Kohlenhydraten bilden^[6]. Diese Rezeptoren stammen vom 3,3'-Diethinyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol-Spacer **2** ab, wodurch ein effizienter Syntheszugang zu einer großen Variation von Wirtverbindungen möglich sein sollte (Schema 1). Die Einführung von verbrückenden Gruppen X zwischen den Acetyleneinheiten würde den Hohlraum erweitern und genügend Raum schaffen, um die nach innen weisenden OH-Gruppen durch andere, ebenfalls zur Bildung von Wasser-

stoffbrückenbindungen befähigte Reste zu ersetzen oder um Di- und höhere Oligosaccharide zu binden. Die Verbrückungselemente X könnten auch dazu dienen, eine hydrophobe Kappe parallel zur Ebene der Wasserstoffbrückenbindungszentren anzubringen, denn wie Lemieux^[7] überzeugend zeigen konnte, sind hydrophobe Desolvatisierung und van-der-Waals-Wechselwirkungen mindestens genauso wichtig für die biologische Kohlenhydrat-Erkennung in wässriger Lösung wie die Wasserstoffbrückenbindungen. Die Variation der Reste R an der Peripherie sollte zu Rezeptoren führen, die in Lösungsmitteln jeder gewünschten Polarität, einschließlich Wasser, löslich sind. Hier berichten wir über die Synthese der neutralen Rezeptoren (R,R,R)-(-)-**3** und (R,R,R)-(-)-**4** und des tetraanionischen Rezeptors in (R,R,R,R)-(-)-**5** sowie über vorläufige Bindungsstudien mit Pyranosiden.



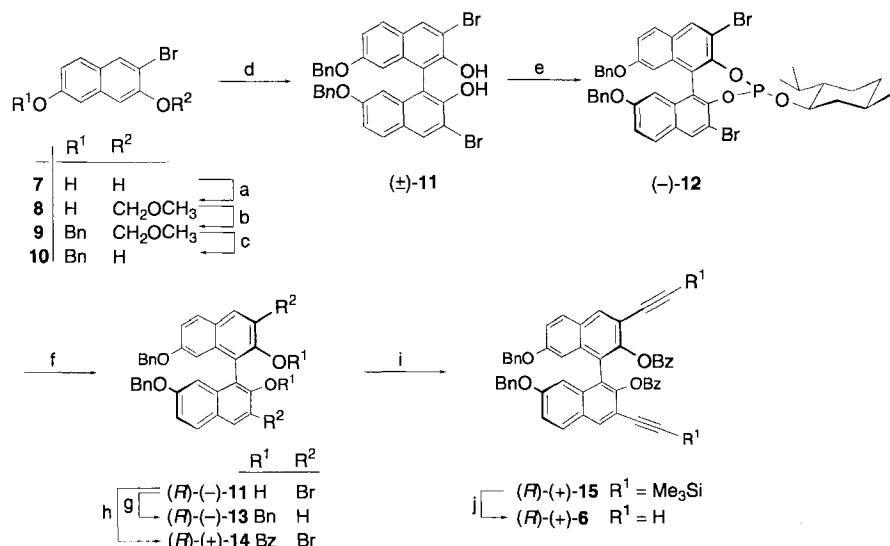
Die Synthese der neuen Rezeptoren begann mit der Herstellung der optisch aktiven Cyclisierungskomponente (R)-(+)-**6** (Schema 2). Selektives Schützen und Entschützen der OH-Gruppen von 2-Brom-3,6-naphthalindiol^[8] (**7** → **8** → **9** → **10**), gefolgt von oxidativer Kupplung, lieferte das racemische Dibrom-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol **11**, dessen Konstitution durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt wurde^[9]. Die Racematspaltung von **11** wurde über das (L)-Menthylphosphit **12** erreicht: Das Diastereomer (-)-**12**^[10] (*de* > 99.5%)^[11] kristallisierte leicht, wohingegen (+)-**12** auch nach Konzentrieren des Filtrats nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Das Menthylphosphit (-)-**12** wurde leicht mit K₂CO₃ in MeOH/CHCl₃ zum Diol (-)-**11** gespalten^[10]. Um zu zeigen, daß es sich bei (-)-**11** um das (R)-Enantiomer handelt, wurde das Diol debromiert und zu (-)-**13** benzyliert. Der Drehwert von (-)-**13** ([α]_D²² = -15.2 (*c* = 0.5 in CH₂Cl₂); Tabelle 1) wurde mit dem von (S)-(+)-**13** ([α]_D²² = +15.2 (*c* = 0.5 in CH₂Cl₂)) verglichen, das durch Benzylierung von (S)-(+)-7,7'-Bis(benzyloxy)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol erhalten wurde, dessen absolute Konfiguration bereits bekannt war^[12]. Die Benzylierung der OH-Grup-

[*] Prof. F. Diederich, Dr. S. Anderson¹⁺¹, Dipl.-Chem. U. Neidlein
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zentrum
Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/632-1109

Dr. V. Gramlich
Institut für Kristallographie und Petrographie, ETH-Zentrum, Zürich
(Schweiz)

[*] Gegenwärtige Adresse: Dyson Perrins Laboratory, South Park Road, Oxford
OX1 3QY (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Chiral 2) und von Hoffmann-La Roche unterstützt. S. A. dankt der Royal Society, London, für ein „European Science Exchange Programme Postdoctoral Fellowship“ sowie dem Trinity College, Cambridge, für ein Forschungsstipendium. Wir danken Dipl.-Chem. Jens Cuntze für die Durchführung der NMR-Titrationen.



Schema 2. Synthese der Cyclisierungs-komponente (R)-(+)-6. a) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, K_2CO_3 , DMF, 0°C , 44%; b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ (BnCl), K_2CO_3 , DMF, 80°C , 91%; c) HCl(g) , THF/*i*PrOH (1/1), 20°C , 88%; d) $t\text{BuNH}_2$, CuCl_2 , MeOH, 89%; e) (L)-Menthylphosphorodichloridit[10], Et_3N , THF, 0°C , dann Umkristallisieren ($2 \times$) aus Et_2O , 29%; f) K_2CO_3 , MeOH/ CHCl_3 , 20°C , 91%; g) Pd/C (10%), HCOONH_4 , MeOH, 60°C , dann BnCl, K_2CO_3 , DMF, 80°C (Ausbeute nicht bestimmt); h) PhCOCl (BzCl), 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP), Pyridin/ CH_2Cl_2 , 20°C , 90%; i) ausgehend von (R)-(+)-14: $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSnMe}_3$, 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol, Toluol, 100°C , 45%; j) K_2CO_3 , MeOH/THF, 85%.

pen von (R)-(-)-11 lieferte (R)-(+)-14, das durch Stille-Kupplung^[13] mit $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSnMe}_3$ zu (R)-(+)-15 umgesetzt wurde. (R)-(+)-15 wurde mit K_2CO_3 in MeOH/THF unter Erhaltung der Ester-Schutzgruppen zur Cyclisierungskomponente (R)-(+)-6 desilyliert. Weder Stille- noch Heck-Kupplung^[14], ausgehend von ungeschütztem (R)-(-)-11, führten zum gewünschten dialkinylierten Produkt.

Tabelle 1. Drehwerte der nichtmakrocyclischen Vorstufen.

Verb.	$[\alpha]_D^{22}$	c (in CH_2Cl_2)	Verb.	$[\alpha]_D^{22}$	c (in CH_2Cl_2)
(R)-(+)-6	+26.6	1.0	(R)-(-)-13	-15.2	0.5
(R)-(-)-11	-79.4	1.0	(R)-(+)-14	+8.0	1.0
(R)-(-)-12	-394.5	1.0	(R)-(+)-15	+1.6	1.0

Oxidative Glaser-Hay-Kupplung (Luft, CuCl, *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA)) von (R)-(+)-6 ($c = 4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) in CH_2Cl_2 führte rasch zu einem Produktgemisch, aus dem das cyclisch trimere (R,R,R)-(-)-16 (20%), das tetramere (R,R,R,R)-(-)-17 (20%) und das pentamere (R,R,R,R,R)-(-)-18 (3%) durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Cyclohexan/AcOEt; Tabelle 2) isoliert wurden. Fast-Atom-Bombardment (FAB)-Massenspektren mit Positiv-Ionen-Detektion zeigten starke Molekülionenpeaks, so daß die Größe der Oligomere zugeordnet werden konnte. Die ^{13}C -NMR-Spektren weisen die für cyclische Oligomere dieses Typs erforderlichen 22 Signale auf, wobei besonders das Auftreten von zwei Signalen zwischen $\delta = 75$ und $\delta = 85$ von Bedeutung ist, die den C-Atomen der Butadieneinheiten zugeordnet wurden. Das Vorliegen der Butadiinbrücken wurde IR-spektroskopisch bestätigt: Im Bereich zwischen 2100 und 2250 cm^{-1} liegen sowohl die symmetrische als auch die antisymmetrische Streck-schwingung. Die ^1H -NMR-Spektren der drei cyclischen Oligomere waren einander bis auf die aromatischen Signale der Benzoylschutzgruppen sehr ähnlich. Vermutlich spiegeln die

Tabelle 2. Ausgewählte physikalische Daten von (R,R,R)-(-)-3, (R,R,R,R)-(-)-4, (R,R,R,R,R)-(-)-5, (R,R,R,R,R)-16, (R,R,R,R,R)-17 und (R,R,R,R,R)-(-)-18[a].

(R,R,R)-(-)-3: Schmp. 205°C (Zers.); $[\alpha]_D^{22} = -1114$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3520$ (OH), 2203, 2129 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (s, 6H), 7.75 (d, $J = 9.3$ Hz, 6H), 7.23–7.07 (m, 36H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H), 5.75 (s, 6H), 4.67 (q, AB, $J = 12.0$ Hz, 12H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $[\text{D}_8]\text{THF}$): $\delta = 159.5$, 156.3, 137.9, 137.1, 134.4, 130.6, 129.0, 128.4, 128.2, 124.8, 117.5, 114.1, 111.2, 106.0, 80.6, 79.1, 70.2; FAB⁺-MS: m/z : 1633 (M^+ , $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{113}\text{H}_{72}\text{O}_{12}$ erfordert 1633.57)

(R,R,R,R)-(-)-4: Schmp. 199°C (Zers.); $[\alpha]_D^{22} = -759.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3522$ (OH), 2211, 2133 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.11$ (s, 8H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 8H), 7.33–7.06 (m, 48H), 6.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 8H), 4.74 (q, AB, $J = 13.1$ Hz, 16H); ^{13}C -NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.7$, 159.0, 136.2, 135.7, 135.0, 130.1, 128.5, 128.0, 127.5, 124.1, 117.7, 112.0, 108.2, 104.9, 79.3, 78.3, 69.8; FAB⁺-MS: m/z : 2178 (M^+ , $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{151}\text{H}_{97}\text{O}_{16}$ erfordert 2178.77)

(R,R,R,R,R)-(-)-5: Schmp. 252°C (Zers.); $[\alpha]_D^{22} = -554.9$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); IR (CH_3CN): $\tilde{\nu} = 2211$, 2144 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CD_3CN): $\delta = 8.26$ (s, 8H), 7.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 8H), 7.23–7.04 (m, 48H), 6.62 (s, 8H), 4.64 (q, AB, $J = 12.1$ Hz, 16H), 3.06–3.03 (m, 32H), 1.55–1.41 (m, 32H), 1.26–1.33 (m, 32H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 48H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CD_3CN): $\delta = 159.6$, 138.2, 136.4, 135.1, 131.5, 129.8, 129.2, 128.5, 127.0, 123.0, 119.7,

116.5, 115.0, 108.4, 80.6, 78.1, 71.1, 59.5, 24.5, 20.5, 14.1; ^{31}P -NMR (121.5 MHz, CD_3CN): $\delta = 2.90$; FAB⁺-MS: m/z : 3173 (M^+ + Na–Bu₄N], $^{13}\text{C}_2^{12}\text{C}_{198}\text{H}_{196}\text{N}_3\text{O}_{24}\text{P}_4\text{Na}$ erfordert 3172.37), 2932 ($[M^+$ + Na + H–2 Bu₄N], $^{13}\text{C}_2^{12}\text{C}_{182}\text{H}_{161}\text{O}_{24}\text{N}_2\text{P}_4\text{Na}$ erfordert 2931.08), 2690 ($[M^+$ + Na + 2 H–3 Bu₄N], $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{167}\text{H}_{126}\text{O}_{24}\text{NP}_4\text{Na}$ erfordert 2688.80), 2448 ($[M^+$ + Na + 3 H–4 Bu₄N], $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{151}\text{H}_{97}\text{O}_{24}\text{P}_4\text{Na}$ erfordert 2447.51)

(R,R,R,R)-(-)-16: Schmp. 168 – 172°C ; $[\alpha]_D^{22} = -869.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 2213$, 2140 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}$), 1745 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.93$ (s, 6H), 7.85 (dd, $J = 1.2$, 8.4 Hz, 12H), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 6H), 7.24–7.12 (m, 36H), 6.99 (m, 6H), 6.78 (dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz, 12H), 6.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H), 4.65 (q, AB, $J = 12.1$ Hz, 12H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.3$, 158.5, 148.8, 136.2, 134.2, 134.1, 133.5, 130.3, 129.7, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.4, 126.7, 123.3, 120.2, 113.0, 105.6, 69.9; ^{13}C -NMR (75 MHz, $[\text{D}_8]\text{THF}$) [b]: $\delta = 79.2$, 78.3; FAB⁺-MS: m/z : 2259 (M^+ , $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{155}\text{H}_{97}\text{O}_{18}$ erfordert 2258.76)

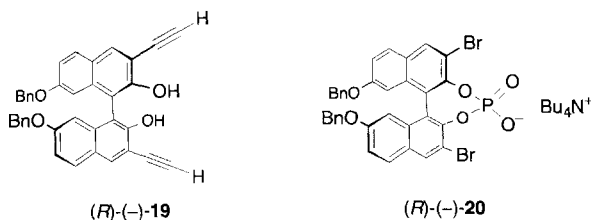
(R,R,R,R,R)-(-)-17: Schmp. 185 – 188°C ; $[\alpha]_D^{22} = -855.6$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 2214$, 2144 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}$), 1744 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.93$ (s, 8H), 7.71 (m, 16H), 7.65 (d, $J = 9.3$ Hz, 8H), 7.10–7.30 (m, 72H), 6.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 8H), 4.79 (q, AB, $J = 12.0$ Hz, 16H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.4$, 158.4, 148.3, 136.3, 134.8, 134.6, 133.1, 130.0, 129.5, 129.0, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 126.5, 123.4, 120.1, 113.0, 106.0, 77.9, 77.8, 69.9; FAB⁺-MS: m/z : 3011 (M^+ , $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{206}\text{H}_{126}\text{O}_{24}$ erfordert 3011.01)

(R,R,R,R,R,R)-(-)-18: Schmp. 205 – 210°C ; $[\alpha]_D^{22} = -838.8$ ($c = 0.5$ in CH_2Cl_2); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 2216$, 2143 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}$), 1740 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.93$ (s, 10H), 7.64 (m, 30H), 7.50–7.10 (m, 90H), 6.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 10H), 4.81 (q, AB, $J = 12.0$ Hz, 20H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.2$, 158.4, 148.0, 136.3, 135.0, 134.6, 133.1, 129.9, 129.4, 129.0, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 126.5, 123.4, 120.0, 113.0, 106.0, 78.1, 77.8, 69.9; FAB⁺-MS: m/z : 3764 (M^+ , $^{13}\text{C}_2^{12}\text{C}_{258}\text{H}_{161}\text{O}_{30}$ erfordert 3764.27)

[a] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig durch ^1H - und ^{13}C -NMR-, FT-IR-Spektroskopie sowie durch FAB⁺-Massenspektrometrie und, ausgenommen (R,R,R,R)-(-)-4 und (R,R,R,R,R)-(-)-5, Elementaranalysen charakterisiert. [b] Diese Butadiin-Signale wurden durch die CDCl_3 -Signale verdeckt.

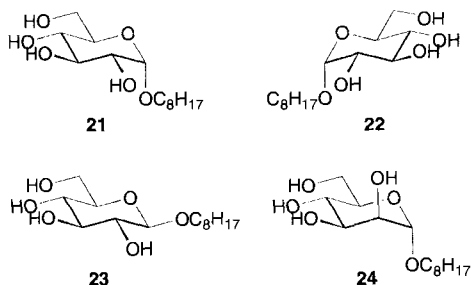
Unterschiede in der Lage der Benzoylsignale den unterschiedlichen Grad an räumlicher Ausfüllung der drei Hohlräume durch diese Gruppen wider.

Die Benzylester (R,R,R)-(-)-16 und (R,R,R,R)-(-)-17 wurden mit KOH in MeOH/THF zu den gewünschten neutralen Rezeptoren (R,R,R)-(-)-3 (90%) und (R,R,R,R)-(-)-4 (92%) hydrolysiert. Analog wurde (R)-(-)-19, das als Kontroll-



verbindung für Bindungsuntersuchungen verwendet wurde, durch Entschützen von (R)-(+)-6 hergestellt^[15]. Da ionische Wasserstoffbrückenbindungen beträchtlich zur Komplexierung von Kohlenhydraten durch biologische und synthetische Rezeptoren beitragen^[3, 5a], haben wir den Tetraphosphat-Rezeptor (R,R,R,R)-(-)-5 durch Umsetzung von (R,R,R,R)-(-)-4 mit POCl_3 in wasserfreiem CH_2Cl_2 (3 h, 20 °C) in Gegenwart von NEt_3 , anschließende Hydrolyse ($\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 12 h bei 40 °C) und Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50WX8, Bu_4N^+ , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ 1/1) in 67% Ausbeute synthetisiert. Als Vergleichsverbindung für Bindungsstudien wurde das Monophosphat (R)-(-)-20 analog aus (R)-(-)-11 erhalten.

CPK-Modellbetrachtungen und Computer-Modellrechnungen ergaben, daß die Bindungsstelle von (R,R,R)-(-)-3 in Größe und Form komplementär zu einem Hexopyranosering ist. ^1H -NMR-Titrationsen mit (R,R,R)-(-)-3 und Pyranosiden in wasserfreiem CDCl_3 ^[16] ($T = 300\text{ K}$), bei denen die Änderung der Lage der Rezeptor-OH-Protonen-Signale als Funktion der Gastkonzentration verfolgt wurde, zeigten die Bildung von stabilen 1:1-Komplexen. Die Assoziationskonstanten K_a für die Komplexe der 1-O-Octylglucopyranoside **21**–**23** lagen zwischen



90 und 370 L mol^{-1} (Tabelle 3) und wurden durch nichtlineare Kurvenanpassung der Titrationsdaten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate erhalten^[17]. Unter den gleichen Bedingungen wurde mit (R)-(-)-19 keine signifikante Komplexierung dieser Pyranoside festgestellt, was darauf hindeutet, daß OH-Gruppen von mehr als einem der drei Binaphthyl-Spacer

Tabelle 3. Durch ^1H -NMR-Bindungstitrationen ermittelte Assoziationskonstanten K_a und Gibbs-Bindungsenergien ΔG^0 für 1:1-Komplexe von Octylglucopyranosiden mit (R,R,R)-(-)-3 in CDCl_3 bei 300 K [a].

Gast	K_a [L mol^{-1}]	$-\Delta G^0$ [kcal mol^{-1}]	erreichter Sättigungsgrad	$\Delta\delta_{\text{sat}}$
21	195	3.1	57	2.0
22	90	2.7	37	2.5
23	370	3.5	60	2.4

[a] [(R,R,R)-(-)-3] $\approx 0.5\text{ mmol L}^{-1}$. Reproduzierbarkeit der K_a -Werte $\pm 15\%$. Angegeben sind auch die komplexierungsbedingten Änderungen der chemischen Verschiebungen der Wirt-OH-Protonen bei Sättigungskomplexierung ($\Delta\delta_{\text{sat}}$) sowie der maximal erreichte Sättigungsgrad. Für die Herstellung von **22** siehe Lit. [5k].

von (R,R,R)-(-)-3 zur Bindung des Pyranosids im makrocyclischen Hohlraum beitragen. Die im Vergleich zum Anomer **21** stärkere Bindung von Octyl- β -D-glucopyranosid **23** ist wahrscheinlich auf die stärkeren intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen im ungebundenen α -Anomer zurückzuführen^[5a, 18]. (R,R,R)-(-)-3 weist eine bescheidene Selektivität zwischen den beiden Enantiomeren von Octyl- α -glucopyranosid auf.

Die Bindung zwischen (R,R,R)-(-)-3 und 1-O-Octyl- α -D-mannopyranosid **24**^[19] wurde ebenfalls untersucht; allerdings war das OH-NMR-Signal des Rezeptors in Titrationsen bei 300 K zu breit für eine Auswertung. Temperaturabhängige Untersuchungen ergaben, daß der gebildete Komplex auf der NMR-Zeitskala bei Raumtemperatur in langsamem und bei 330 K in schnellem Austausch mit den beiden freien Komponenten steht. Bei 240 K wurde ein sehr kompliziertes Spektrum erhalten, in dem die Signale von gebundenem Wirt und Gast sehr breit sind, wobei sich die niedrige Symmetrie des Pyranosids auf die Signale des trimeren Rezeptors auswirkt. Der im Vergleich zur Bindung von Pyranosiden an spaltenförmigen Rezeptoren erstaunlich langsame Austausch^[5a, n] deutet auf eine Anordnung hin, bei der das Zuckersubstrat völlig in den Hohlraum eindringt statt sich nur an eine der beiden Seiten des Rezeptors anzulagern.

In vorläufigen Bindungsstudien haben wir auch die Komplexierung des tetraanionischen Makrocyclus in (R,R,R,R)-(-)-5 mit seinen vier in den Hohlraum weisenden Phosphorsäurediestergruppen und Octyl- β -D-glucopyranosid **23** untersucht. Die Bildung von ionischen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Phosphatresten des Rezeptors und den OH-Gruppen des Substrats erhöht die Komplexierungsstabilität drastisch; sie ist für ^1H -NMR-Titrationsen in reinem CD_3CN , einem im Vergleich zu CDCl_3 wesentlich kompetitiveren Lösungsmittel für die Wasserstoffbrückenbindungscentren der Bindungspartner^[5a], zu hoch. Die Komplexierung findet sogar in Gegenwart eines protischen Cosolvens statt und konnte ^1H -NMR-spektroskopisch in CD_3CN -Lösungen festgestellt werden, die bis zu 20 Vol.-% CD_3OD enthielten. Die ^1H -NMR-Signale aller Zuckerprotonen werden durch die Komplexierung beträchtlich hochfeldverschoben: Bei $[\text{Wirt}] = [\text{Gast}] = 1.0\text{ mmol L}^{-1}$ wurde das Signal der anomeren CH-Gruppe von **23** bei $\delta = 4.197$ nach $\delta = 3.787$ in reinem CD_3CN , nach $\delta = 3.903$ in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$ (98/2, v/v) und nach $\delta = 4.116$ in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$ (90/10, v/v) verschoben. Durch quantitative Bindungstitrationen in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$ (98/2, v/v) wurde sehr schnell gezeigt, daß der Rezeptor leicht Komplexe mit höherer, vermutlich 1:2-Wirt-Gast-Stöchiometrie bilden kann. Wenn das Pyranosid **23** im Verhältnis zum Rezeptor im Überschuß vorlag, deutete die Form der Titrationskurve deutlich auf die Bildung von Komplexen mit höherer Stöchiometrie hin^[5a]. Eine 1:2-Wirt-Gast-Komplexierung läßt sich leicht dadurch erklären, daß die acht O-Atome der Phosphorsäureester Wasserstoffbrückenbindungen zu je vier OH-Gruppen von zwei Zuckermolekülen bilden, die sich vermutlich auf den gegenüberliegenden Seiten des Rezeptors anlagern. Bei niedrigen Konzentrationen mit einem Überschuß an Wirt ($c = 0.5$ bis 2 mmol L^{-1}) gegenüber dem Gast ($c = 0.5\text{ mmol L}^{-1}$) ist nach den Titrationskurven und Job-Diagrammen die Bildung eines stabilen 1:1-Komplexes bevorzugt, und die Auswertung der komplexierungsbedingten Hochfeldverschiebungen der Signale der Protonen am anomeren C(1)-Atom ($\Delta\delta_{\text{sat}} = 0.27$) und an C(2) ($\Delta\delta_{\text{sat}} = 0.15$) führte zu einer vorläufigen Assoziationskonstanten $K_a = 15000 \pm 5000\text{ L mol}^{-1}$ ($\Delta G^0 = -5.7\text{ kcal mol}^{-1}$, $T = 300\text{ K}$). Mit CD_3OD als Cosolvens wird **23** durch die Vergleichsverbindung (R)-(-)-20 nicht meßbar komplexiert, während in reinem

CD₃CN ein schwacher 1:1-Komplex ($K_a = 170 \pm 20 \text{ L mol}^{-1}$, $\Delta G^0 = -3.1 \text{ kcal mol}^{-1}$) gebildet wurde.

Die Synthese dieser ersten, vom chiralen Binaphthyl (R)-(+)-6 abgeleiteten Rezeptoren veranschaulicht die gute Zugänglichkeit der großen, in Schema 1 dargestellten Rezeptorfamilie, und die vorläufigen Bindungsstudien vermitteln einen Eindruck von ihrer Leistungsfähigkeit bei der molekularen Erkennung. Die festgestellte Komplexbildung von neutralen Kohlenhydraten in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels deutet darauf hin, daß mit geeigneten Rezeptoren dieser Klasse eine Komplexbildung dieser Substrate in wäßriger Lösung schon bald erreicht werden könnte.

Experimentelles

Synthese von (R,R,R)-(-)-16, (R,R,R,R)-(-)-17 und (R,R,R,R,R)-(-)-18 durch Glaser-Hay-Kupplung: CH₂Cl₂ (1.0 L, frisch destilliert über CaH₂) wurde zu einer Mischung aus (R)-(+)-6 (150 mg, 0.4 mmol) und frisch hergestelltem [20] Kupfer(I)-chlorid (2.71 g, 27 mmol) gegeben. Die Mischung wurde unter wasserfreier Luft 10 min stark gerührt (heftiges Rühren verringert die Partikelgröße des Kupfer(I)-chlorids, was die Reaktion bei Zugabe von TMEDA beschleunigt). Anschließend wurde TMEDA (4.21 mL, 3.24 g, 28 mmol) hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch färbte sich dunkelgrün. Nach 20 min ergab die dünnstschichtchromatographische Analyse (SiO₂, Cyclohexan/AcOEt 80/20), daß die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt war. Die Reaktion wurde mit H₂O abgebrochen (1.0 L) und die Reaktionsmischung ausgiebig mit H₂O (3 × 1.0 L) gewaschen bis die CH₂Cl₂-Phase gelb und der größte Teil an Kupfersalzen entfernt war. Die organische Phase wurde eingengt und (R,R,R)-(-)-16 (31 mg, 20%), (R,R,R,R)-(-)-17 (31 mg, 20%) sowie (R,R,R,R,R)-(-)-18 (5 mg, 3%) Flash-säulenchromatographisch (SiO₂; Cyclohexan, dann Cyclohexan/AcOEt (85/15) und schließlich Cyclohexan/AcOEt (80/20)) isoliert.

Eingegangen am 8. März 1995 [Z 7772]

Stichworte: Biaryle · Cyclophane · Kohlenhydrate · Molekulare Erkennung · Wasserstoffbrücken

das monosubstituierte Menthylphosphorodichloridit gebildet. In der zitierten Vorschrift wurde das Phosphit durch Umsetzung zum Phosphat und anschließende Reduktion mit LiAlH₄ gespalten.

- [11] Der Diastereomerenüberschuß (de) wurde aus dem ¹H-entkoppelten ³¹P-NMR-Spektrum von umkristallisiertem (-)-12 berechnet. M. Mikolajczyk, J. Omelanczuk, M. Leitloff, J. Drabowicz, A. Ejchart, J. Jurczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7003–7008.
- [12] J. Reeder, P. P. Castro, C. B. Knobler, E. Martinborough, L. Owens, F. Diederich, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3151–3160.
- [13] J. K. Stille, J. H. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2138–2152.
- [14] S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627–630.
- [15] Die Schutzgruppen wurden nach der Makrocyclisierung entfernt, da bei der Glaser-Hay-Kupplung mit (R)-(-)-19 das Problem der Furan-Bildung auftrat. Unter neutralen und leicht basischen Bedingungen scheinen 2-Alkynylphenole stabil zu sein, während sie unter stark sauren oder basischen Bedingungen Furane bilden; a) C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071–4078; b) S. Torii, L. H. Xu, H. Okumoto, *Synlett* **1992**, 515–516.
- [16] CDCl₃ wurde vor Gebrauch in Titrationen mindestens 24 h über wasserfreiem K₂CO₃ getrocknet. Verbleibendes Wasser wurde entfernt, indem kleine Mengen an pulverförmigem Molekularsieb (4 Å) in das NMR-Röhrchen gegeben wurden, bis das Wassersignal bei $\delta = 1.54$ im ¹H-NMR-Spektrum gerade verschwand; siehe Lit.[5].
- [17] Associate V1.6, Blake Peterson, Dissertation, University of California, Los Angeles, CA, **1994**.
- [18] C.-Y. Huang, L. A. Cabell, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2778–2792.
- [19] Y. Kikuchi, H. Toi, Y. Aoyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1856–1858.
- [20] R. N. Keller, H. D. Wycoff in *Inorganic Syntheses*, Vol. 2 (Hrsg.: W. C. Fernelius), McGraw Hill, New York, **1946**, S. 1–4.

Ein redoxschaltbarer semilabiler Ligand: Beeinflussung der Koordinationssphäre eines Rh^I-Komplexes**

Elizabeth T. Singewald, Chad A. Mirkin* und Charlotte L. Stern

Mit neuartigen Liganden kann elektrochemisch die elektronische und sterische Umgebung von Metallzentren beeinflusst werden. Die Synthese des redoxschaltbaren semilabilen Liganden (RHL) FcOCH₂CH₂PPh₂ **1** [Fc = (η⁵-C₅H₅)Fe(η⁵-C₅H₄)] und dessen Komplexbildung mit Rh^I zum quadratisch-planaren *cis*-Phosphan-*cis*-Ether-Rh^I-Komplex **2** ist in Schema 1 dargestellt. Der zweizählige Ligand **1**, der auf die Komplexbildung später Übergangsmetalle zugeschnitten wurde, weist zwei charakteristische Eigenschaften auf: Zunächst ist der Ligand **1** im Komplex **2** semilabil, denn die Phosphaneinheit bindet stark an das Rh^I-Zentrum und ist nicht substituierbar, die Ethernheit dagegen ist schwach an das Rh^I-Zentrum gebunden und daher leicht substituierbar. Semilabile Liganden wurden bereits eingehend untersucht^[1]. Zusätzlich ist in **1** eine Ferrocenylgruppe kovalent an die Ethergruppe gebunden. Daher hängt die Affinität des Sauerstoffatoms zum Rhodiumzentrum vom Oxidationszustand der Ferrocenylgruppe ab. Mit einem solchen

* Prof. C. A. Mirkin, E. T. Singewald, C. L. Stern
Department of Chemistry, Northwestern University
Evanston, IL 60208-3113 (USA)
Telefax: Int. + 708/491-7713

** Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (NSF, CHE-9121859), der Dow Chemical Company und von Johnson-Matthey (Spende von RhCl₃) gefördert. Außerdem wurde die Arbeit durch Stipendien (C. A. M.) der Dreyfus Foundation (1991–1996), des Beckman Young Investigator-Programms (1992–1994), des Naval Young Investigator-Programms (1994–1997), des National Science Foundation Young Investigator-Programms (1993–1998) und der A. P. Sloan-Stiftung (1995–1997) gefördert.

- [1] N. Sharon, H. Lis, *Sci. Am.* **1993**, *268*(1), 74–81.
- [2] C. H. Wong, R. L. Halcomb, Y. Ichikawa, T. Kajimoto, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 453–474; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 412–423.
- [3] F. A. Quiñocho, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1293–1306.
- [4] R. U. Lemieux, M.-H. Du, U. Spohr, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9803–9804.
- [5] a) G. Das, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11139–11140; b) P. B. Savage, S. H. Gellman, *ibid.* **1993**, *115*, 10448–10449; c) L. K. Mohler, A. W. Czarnik, *ibid.* **1993**, *115*, 2998–2999; d) J. M. Coterón, C. Vicent, C. Bosso, S. Penadés, *ibid.* **1993**, *115*, 10066–10076; e) Y. Kikuchi, Y. Tanaka, S. Sutarito, K. Kobayashi, H. Toi, Y. Aoyama, *ibid.* **1992**, *114*, 10302–10306; f) K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Kato, Y. Aoyama, *ibid.* **1992**, *114*, 10307–10313; g) R. Liu, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2573–2576; h) M.-F. Paugam, G. T. Morin, B. D. Smith, *ibid.* **1993**, *34*, 7841–7844; i) H. Murakami, T. Nagasaki, I. Hamachi, S. Shinkai, *ibid.* **1993**, *34*, 6273–6276; j) R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. A. Murray, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1497–1499, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1407–1408; k) K. M. Bhattarai, R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. A. Murray, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 752–754; l) R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 259–271; m) A. V. Eliseev, H. J. Schneider, *ibid.* **1994**, *116*, 6081–6088; n) J. Cuntze, L. Owens, V. Alcázar, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta*, **1975**, *78*, 367–390.
- [6] J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 261–272; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 245–255.
- [7] R. U. Lemieux, *ACS Symp. Ser.* **1991**, *519*, 5–18.
- [8] C. F. Koelsch, *Org. Synth. Collect. Vol.* **1955**, *3*, 132–133.
- [9] Kristallstrukturanalyse von (±)-**11** (C₃₄H₂₄Br₂O₄, *M*_r = 656.4): Orthorhombisch, Raumgruppe *Pccn*, $\rho_{\text{ber.}} = 1.531 \text{ g cm}^{-3}$, *Z* = 4, *a* = 10.928(6), *b* = 15.873(11), *c* = 16.415(11) Å, *V* = 2847(3) Å³, *Mo*_{Kα}-Strahlung, $2\theta \leq 40^\circ$, 1322 unabhängige Reflexe. Die Struktur wurde nach der Patterson-Methode (SHELXTL PLUS) gelöst und durch die Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methode mit experimenteller Gewichtung (Schweratome anisotrop, H-Atome isotrop, mit auf stereochemischen Kriterien beruhenden Atompositionen) verfeinert. *R*(*F*) = 0.0398, *wR*(*F*) = 0.0490 für 181 Variablen und 915 beobachtete Reflexe mit *F* > 4.0σ(*F*). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [10] J.-M. Brunel, G. Buono, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7313–7314. Die hier vorgeschlagene Zugabe von PCl₃ zu (L)-Menthol in THF führte zu einem Produktgemisch, das durch Substitution von ein, zwei oder drei Cl-Atomen durch Menthol entstand. Wurde Menthol hingegen zu PCl₃ gegeben, so wurde vorwiegend