

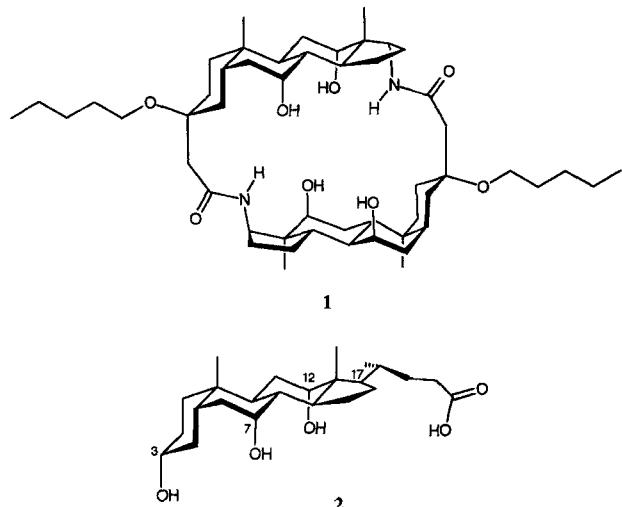
Ein auf einem Steroid basierender Cryptand für Halogenidionen\*\*

Anthony P. Davis\*, John F. Gilmer und Justin J. Perry

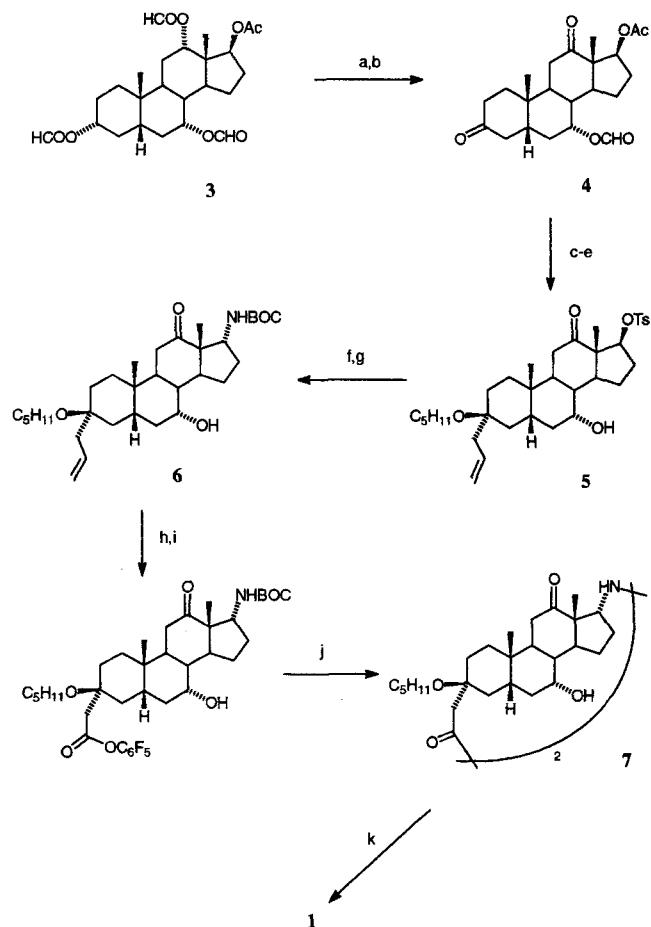
Die supramolekulare Chemie gründet sich weitgehend auf die frühen Entdeckungen der Kronenether und Cryptanden, *neutralen organischen Molekülen*, die Metallkationen umgeben, sie durch die kooperative Wirkung von mehreren präorganisierten Zentren binden und ein lipophiles Äußeres bilden, das die Löslichkeit in nichtpolaren organischen Medien fördert<sup>[1]</sup>. Die naheliegende Erweiterung dieses Konzepts auf die molekulare Erkennung von Anionen hat zu einer Reihe von selektiven und effizienten Rezeptoren geführt<sup>[2]</sup>. Jedoch gibt es immer noch wenige Wirtmoleküle, die mit Fug und Recht als „Anionen-Äquivalente“ von Kronenethern oder Cryptanden bezeichnet werden können. Dazu gehört die Komplexierung anorganischer Anionen durch konvergente, präorganisierte funktionelle Gruppen auf einem makrocyclischen Gerüst. Es ist auch wichtig, daß die Verbindungen elektrisch neutral, im wesentlichen organischer Natur und löslich in nichtpolaren organischen Lösungsmitteln sind. Um diese Kriterien zu erfüllen, muß ein Rezeptor entweder durch Ion-Dipol-Anziehung<sup>[2a, b]</sup> oder durch Bereitstellung von Wasserstoffbrückenbindungen<sup>[2d–k]</sup> wirken. Zwar führt letzteres wahrscheinlich zur stärkeren Wechselwirkung, doch gibt es wenige (wenn überhaupt welche) gute neutrale H-Brücken-Donorgruppen, die nicht von H-Brücken-Acceptoren begleitet werden. Das Design polyfunktionaler Wirtverbindungen wird deshalb durch eine Tendenz zu intramolekularer Wasserstoffbrückenbildung (die die Bindungsnische oder den -hohlraum schließen kann) und intermolekularer Assoziation (die die Löslichkeit verringert) erschwert.

Wir berichten nun von einem neutralen, makrocyclischen organischen Rezeptor für Halogenidionen, bei denen diese Probleme minimiert werden durch ein lipophiles Äußeres, das sich durch flexible Alkylketten auszeichnet, um die Löslichkeit in nichtpolaren organischen Medien zu gewährleisten, und ein starres Gerüst, das einen Bindungshohlraum aufrecht erhält und die Möglichkeiten zur intramolekularen H-Brückenbindung begrenzt. Der neue Wirt **1** ist mit den „Cholaphanen“<sup>[3]</sup>, verwandt: **1** ist ein makrocyclisches Dilactam, das sich von zwei Molekülen des preiswerten Steroids Cholsäure **2** ableitet<sup>[4]</sup>. Während jedoch die Cholaphane mittelgroße organische Moleküle einschließen, wurde **1** mit dem Ziel einer kompakten und starren Struktur entworfen, die einen weit kleineren Hohlraum umgibt, der von dichtgepackten konvergenten, polaren Gruppen begrenzt wird. Im besonderen sollten die Hydroxygruppen eine Umgebung schaffen, die die Solvathülle eines kugelförmigen Anions im Wasser nachahmt, aber präorganisiert für eine Bindung und umgeben von einer lipophilen Hülle ist. So wie ein Kronenether oder ein Cryptand eine „vororganisierte Hydrathülle“ für ein kugelförmiges Kation liefert, so würde komplementär dazu der Rezeptor **1** ein entsprechendes Anion komplexieren.

Die Synthese von **1** aus **2** basiert auf dem Ersatz der Seitenkette an C17 durch eine  $\alpha$ -NH<sub>2</sub>-Gruppe und dem Einfügen von CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R als kurzem Spacer in der 3 $\alpha$ -Position; dazu kommt



der löslichkeitsvermittelnde  $\beta$ -Alkoxy-substituent. Das frühe Zwischenprodukt **3** wurde durch Baeyer-Villiger-Oxidation<sup>[5]</sup> aus dem entsprechenden 17 $\beta$ -Acetyl-5 $\beta$ -androstan hergestellt, das aus **2** durch eine von Barton et al.<sup>[6]</sup> entwickelte Abbausequenz erhalten wurde. Die übrigen Syntheseschritte sind in Schema 1 gezeigt. Ungewöhnlich ist die Oxidation der C12-OH-



Schema 1. a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, MeOH; b) Pyridiniumchlorochromat, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>SiOC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, Me<sub>3</sub>SiOTf (cat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C; d) NaOMe, MeOH; e) TsCl, Pyridin; f) NaN<sub>3</sub>, DMPU = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon, 100 °C, 48 h; g) Zn, AcOH, dann (BOC)<sub>2</sub>O (BOC = *tert*-Butoxycarbonyl), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N; h) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; i) C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH, DCC (Dicyclohexylcarbodiimid); j) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann DMAP (4-Dimethylaminoypyridin), Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL pro mg Substrat); k) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, EtOAc, AcOH.

[\*] Prof. A. P. Davis, J. F. Gilmer, J. J. Perry

Department of Chemistry, Trinity College  
IRL-Dublin 2 (Ireland)  
Telefax: Int. + 353/1 6712826  
E-mail: adavis@mail.tcd.ie

[\*\*] Diese Arbeit wurde von Materials Ireland gefördert. Wir danken Peter Ashton (University of Birmingham) für die Massenspektren und Freedom Chemical Diamalt GmbH für Cholsäure.

Gruppe zu Beginn der Reaktionssequenz und ihre Wiederherstellung durch eine stereoselektive Reduktion des Makrocyclus **7**. Diese (etwas verzweifelte) Maßnahme wurde ergriffen, nachdem wir entdeckt hatten, daß ein  $12\alpha$ -O-Substituent sich negativ auf den Ersatz der Azidgruppe an C17 auswirkt (der für **5** → **6** benötigt wird). Ebenfalls bemerkenswert ist der regio- und stereoselektive Verlauf der „silylmodifizierten Sakurai“-Reaktion, bei der sowohl Spacer in  $\alpha$ -Stellung als auch solubilisierende Gruppen in  $\beta$ -Stellung bei C3 während der Umwandlung von **4** nach **5** eingebaut wurden<sup>[17]</sup>. Alle Ausbeuten der Reaktionen in Schema 1 waren zufriedenstellend; am niedrigsten (ca. 70%) war die Ausbeute bei der Cyclisierung zu **7**. Trotz seiner Häufung von polaren Gruppen war das Tetraol **1**<sup>[18]</sup> leicht löslich in Chloroform und den meisten anderen organischen Lösungsmitteln.

Das Potential von **1** für die Erkennung von Anionen wurde mit Molecular Modeling abgeschätzt. Eine Suche mit der Monte-Carlo-Methode<sup>[19]</sup> führte zu einer dominierenden Gerüstkonformation des Rezeptors, die allen Strukturen, die bis zu  $39 \text{ kJ mol}^{-1}$  über der Basislinie liegen, gemeinsam ist. Der Makrocyclus spannt einen ovalen Hohlraum auf, der ca.  $3.3 \text{ \AA}$  lang und  $2.2 \text{ \AA}$  breit ist und damit Fluorid und möglicherweise Chlorid und Bromid<sup>[10]</sup> aufnehmen kann. Der Hohlraum ist aber zu klein für ein Eindringen von Chloroformmolekülen. Er wird zusammengehalten durch nach innen gerichtete NH-Gruppen entlang seiner Längsachse und CH- und OH-Gruppen über seine Breite, und er wird auf einer Seite durch eine transanulare Wasserstoffbrücke zwischen den beiden  $7\alpha$ -OH-Gruppen verschlossen. Dies bedeutet zwar, daß eine  $7\alpha$ -OH-Gruppe nicht als ein H-Brücken-Donor für ein eingeschlossenes Anion fungieren könnte, doch wäre die zweite OH-Gruppe in den Hohlraum gerichtet, wie durch die in Abbildung 1 gezeigte Kon-

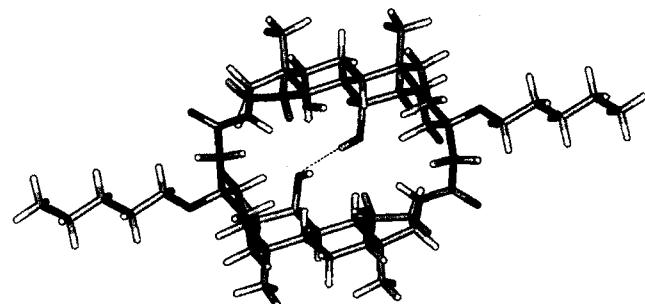


Abbildung 1. Eine der mit Molecular Modeling gefundenen Konformationen von **1** mit niedriger Energie. Der Makrocyclus wird von der „C12-Seite“ betrachtet, mit der C7-OH···O-C7-Wasserstoffbindung (gezeigt als gepunktete Linie) am Grund des Hohlraums. Alle bis zu  $39 \text{ kJ mol}^{-1}$  über der Basislinie gelegenen Konformere haben im wesentlichen dieselbe Gerüstkonformation und unterscheiden sich nur in den Torsionswinkeln um die drei freien OH-Gruppen (1 ×  $7\alpha$  und 2 ×  $12\alpha$ ) und den Bindungen in der Pentyloxygruppe. Die gezeigte Struktur, die bei  $2.1 \text{ kJ mol}^{-1}$  über der Grundlinie gefunden wurde, illustriert die Möglichkeit einer nach innen gerichteten C7-OH-Einheit (links unten, wie gezeigt).

formation (die nur  $2.1 \text{ kJ mol}^{-1}$  über der Basislinie liegt) veranschaulicht wird. Die zwei  $12\alpha$ -OH-Gruppen können sich ebenfalls nach innen drehen, um mit einem Gast Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen. Der Abstand zwischen den Amidwasserstoffatomen ( $5.6 \text{ \AA}$ ) ist wahrscheinlich zu groß, um die simultane Bildung von zwei NH···X<sup>-</sup>-Wasserstoffbindungen zu ermöglichen. Wie jedoch in Abbildung 2 gezeigt, kann ein in Richtung des einen Endes des Hohlraums gelegenes Anion eine Position einnehmen, die ca.  $2 \text{ \AA}$  von jedem der vier Donorwasserstoffatome (NH, 3 × OH) entfernt ist, ohne daß eine

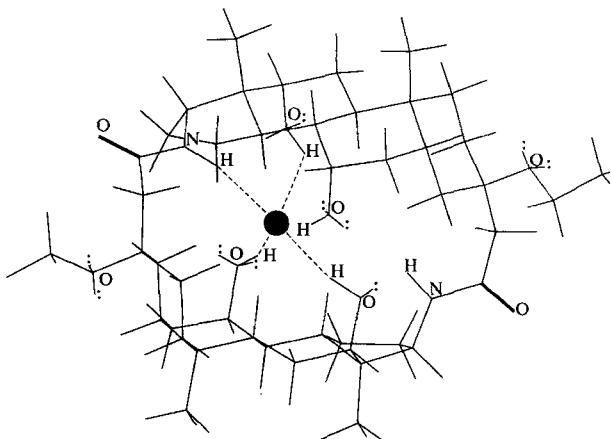


Abbildung 2. Bildung von H-Brücken (Modeling-Studie) für ein hypothetisches kugelförmiges Anion innerhalb des Hohlraums von **1**. Von der Konformation in Abbildung 1 ausgehend resultiert diese Konfiguration aus einer manuellen Anpassung der drei OH-Torsionen und der Anionenposition, gefolgt von einer energetischen Minimierung des Rezeptors unter Beibehaltung der OH-Torsionen und Rückkehr des Anions. Die Brücken (unterbrochene Linien) sind zwischen  $1.99$  und  $2.18 \text{ \AA}$  lang.

Nachjustierung der Gerüstkonformation zu erfolgen hat<sup>[11]</sup>. Abbildung 2 soll die allgemeine Eignung von **1** für eine Halogenidbindung illustrieren und gibt nicht die vorgeschlagene Struktur für einen realen Komplex wieder (siehe unten).

Die Erkennungseigenschaften von **1** gegenüber Fluorid-, Chlorid- und Bromidionen wurden durch NMR-Titrationen unter Verwendung der Tetrabutylammoniumsalze der Anionen in  $\text{CDCl}_3$  untersucht. Die Addition aller dieser drei Halogenidionen führte zu einer deutlichen Tieffeldverschiebung des Signals der NH-Protonen des Rezeptors, was mit einer NH···X<sup>-</sup>-Wasserstoffbrückenbindung in Einklang ist. Die Analyse der Verschiebungen ergab eine 1:1-Bildung und die in Tabelle 1 angegebenen Assoziationskonstanten  $K_a$ . Der Makro-

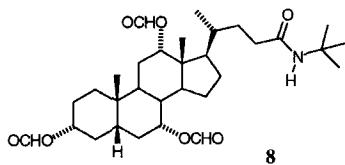
Tabelle 1. Ergebnisse der  $^1\text{H}$ -NMR-Titrationen von **1** mit Tetrabutylammoniumhalogeniden in  $\text{CDCl}_3$  [a].

Halogenid	$K_a$ [M <sup>-1</sup> ]	$-\Delta G^0$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	NH	$\Delta\delta$ [b] $7\beta$ -H	$12\beta$ -H	$17\beta$ -H
F <sup>-</sup>	$3220 \pm 350$	20.01	1.569	-0.134	-0.27	-0.21
Cl <sup>-</sup>	$990 \pm 80$	17.09	0.611	-0.101	-0.168	-0.06
Br <sup>-</sup>	$250 \pm 20$	13.68	0.393	-0.13	-0.11	~0

[a] Die Halogenide wurden zu **1** (2–4 mM) in  $\text{CDCl}_3$  gegeben, das teilweise getrocknet und über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  entsäuert wurde. Die Experimente wurden bei 298 K durchgeführt. Die Bindungskonstanten  $K_a$  wurden berechnet, indem ein iteratives, nichtlineares Kurvenanpassungsprogramm (Methode der kleinsten Fehlerquadrate) verwendet wurde. Sättigung von >70% wurde in allen Fällen erreicht.

[b] Durch Komplexbildung induzierte Signalverschiebung; extrapoliert auf 100% Sättigung; negative Werte bedeuten Hochfeldverschiebungen bei Addition des Gastes.

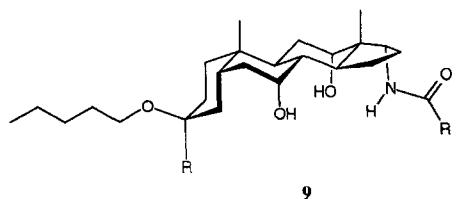
cyclus unterscheidet sehr gut zwischen den Anionen und begünstigt, nicht unerwartet, die kleineren und basischeren Gäste, die auch die größeren durch die Komplexbildung bewirkten Verschiebungen ergaben. Der Rezeptor ist deutlich weniger effektiv als diejenigen mit positiv geladenen Bindungszentren, für die im allgemeinen selbst in wässrigen Medien Assoziationskonstanten von  $>10^3$  beobachtet werden<sup>[12]</sup>. Jedoch ähneln die Bindungskonstanten für Fluorid und die Selektivitäten denen neutraler organischer Rezeptoren<sup>[12e, j]</sup>. Die Wasserstoffbrücken-Donorgruppen in **1** sind an sich nicht besonders wirksam<sup>[13]</sup>. Wenn das



sekundäre Amid **8**, das gewählt wurde, um die NH-Gruppen in **1**<sup>[14]</sup> nachzubilden, mit Tetrabutylammoniumfluorid in  $\text{CDCl}_3$  titriert wurde, war die Änderung in der chemischen

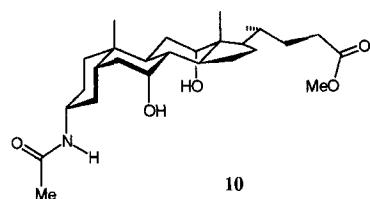
Verschiebung von NH klein ( $\Delta\delta \approx 0.05$ ) und im wesentlichen linear mit der Konzentration. Die Präorganisation der Gruppen in **1** muß daher entscheidend für ihre Wirksamkeit sein.

Es wäre interessant gewesen, **1** mit einem „monomeren Analogon“ der Form **9** zu vergleichen. Die stereoselektive Reduk-



9

tion der 12-Ketogruppe in acyclischen Zwischenstufen gelang jedoch nicht<sup>[15]</sup>. Molecular-modeling-Studien am leichter zugänglichen<sup>[16]</sup> Amidodiol **10** legen jedoch nahe, daß, obwohl dessen H-Donorgruppen weiter voneinander getrennt sind als



10

die in **9**, sie fähig sein sollten, gemeinsam die größeren Halogenide zu binden<sup>[17]</sup>. NMR-Titrationen von **10** gegen Tetrabutylammoniumchlorid und -bromid unter den Bedingungen, die bei **1** benutzt wurden, liefern

ten in der Tat den Beweis für eine 1:1-Komplexbildung. Interessanterweise waren die Grenzwerte der Tieffeldverschiebungen des NH-Signals in **10** ( $\Delta\delta = 1.15$  und 0.8 für  $\text{Cl}^-$  bzw.  $\text{Br}^-$ ) ungefähr zweimal so hoch wie die, die für den Makrocyclus **1** erhalten wurden, was mit unserer Vermutung übereinstimmt, daß nicht beide Amidgruppen in **1** an der Bindung beteiligt sind. Jedoch war der acyclische Rezeptor wie erwartet weniger effektiv als der Makrocyclus und band  $\text{Cl}^-$  und  $\text{Br}^-$  mit  $K_\text{d} = 53 \pm 2 \text{ M}^{-1}$  bzw.  $36 \pm 1 \text{ M}^{-1}$ .

Eine charakteristische Eigenschaft der von **2** abgeleiteten Rezeptoren ist die Vielfalt an unterscheidbaren  $^1\text{H}$ -NMR-Signalen, die von der niedrigen Symmetrie der zentralen Steroideinheit herrührt<sup>[18]</sup>. In günstigen Fällen können diese Signale dazu benutzt werden, um das Erkennungsverhalten an einer Reihe von Positionen anzuzeigen. Wie in Tabelle 1 gezeigt, gab es mehrere Signale von Protonen, außer denen der NH-Gruppen, die während der Titrationen verfolgt werden konnten (Abb. 3). Die Signale, die von den  $7\beta, 12\beta$ -HCOH-Protonen stammen, verschoben sich in jedem Fall zu hohem Feld, was mit der H-Bindungs-Donoreigenschaft von OH<sup>[19]</sup> übereinstimmt

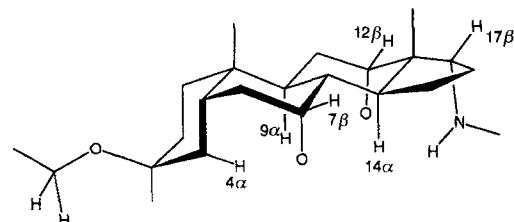


Abb. 3. Ausschnitt aus der Struktur von **1** mit Protonen, deren Signale als NMR-Sonden für die Komplexbildung dienten oder dienen sollten.

und bedeutet, daß die Hydroxygruppen in beiden Umgebungen an der Bindung beteiligt sind<sup>[20]</sup>. Die Analyse dieser Daten lieferte eine Bestätigung für die Ergebnisse, die mit dem NH-Signal erhalten wurden. Das  $17\beta$ -HCOH-Signal verschob sich bei Bindung von Fluorid und Chlorid zu hohem Feld, wurde aber durch Bromid nicht beeinflußt. Zusätzlich zu den in Tabelle 1 aufgeführten Signalen verschob sich bei Bindung von Fluorid ein breites Resonanzsignal, das von drei Protonen aus der zentralen Steroidseinheit herrührt, um  $\Delta\delta \approx 0.3$  zu tiefem Feld. Wir vermuten, daß dies Protonen auf der inneren Oberfläche des Wirtes sind, die mit dem anionischen Gast in Berührung kommen<sup>[21]</sup>. Dies könnten die  $4\alpha$ -,  $9\alpha$ - und  $14\alpha$ -Protonen sein (Abb. 3). Ein ähnlicher, aber geringerer Effekt wurde bei der Addition von Chlorid beobachtet ( $\Delta\delta \approx 0.15$ ). Die Signale der äußeren OCH<sub>2</sub>-Protonen waren auch informativ. Diese Kerne sind von der erwarteten Bindungsstelle entfernt, aber Modeling-Studien legten nahe, daß ihre Orientierungen durch sterische Effekte an die Änderungen der Konformation des Makrocyclus gekoppelt sein sollten. In **1** ergaben diese Protonen ein komplexes Multiplett, aber nach Bindung an Fluorid ergaben sie individuelle, um  $\Delta\delta = 0.18$  getrennte Signale. Ähnliche Veränderungen traten auch bei der Bildung des Chloridkomplexes auf, aber nicht bei der Addition von Bromid. Wir schließen daraus, daß die Bindung an Fluorid und Chlorid tatsächlich eine Konformationsänderung von **1** induziert; die Art der Wechselwirkung mit Bromid kann qualitativ verschieden sein.

Schließlich wurde die Fähigkeit von **1** zur Komplexbildung von Anionen durch Negativ-Ionen-LSI-MS bestätigt. Gleiche Mengen von Tetrabutylammoniumfluorid und -bromid wurden zu der Probe gegeben, die dann in einer *p*-Nitrobenzylalkohol-Matrix aufgelöst wurde. Unerwarteterweise war es der Bromidkomplex ( $M + \text{Br}^-$ ), der detektiert wurde (75% der Intensität des Basispeaks,  $M - \text{H}^+$ ). Es wurde kein Peak für  $M + \text{F}^-$  gefunden. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf die Natur der Matrix zurückzuführen und weist auf die Schwierigkeit hin, Fluorid in Konkurrenz mit einem protischen Lösungsmittel zu binden.

Wir haben ein neutrales, lipophiles makrocyclisches Wirtmolekül entworfen und synthetisiert. Dieses hat einen gut definierteren Hohlraum, der Lösungsmittel ausschließt, aber präorganisiert ist, um kugelförmige Anionen durch die Wirkung mehrerer H-Donor-Gruppen zu komplexieren. NMR-Untersuchungen bestätigen, daß dieses Wirtmolekül in der Tat als ein Rezeptor für Halogenidionen wirkt. **1** gehört daher auch zu einer kleinen Gruppe von neutralen Molekülen, die mit gutem Recht als „Anionen-Äquivalente“ von Kronenethern oder Kryptanden bezeichnet werden können.

Eingegangen am 21. August 1995,  
veränderte Fassung am 22. Februar 1996 [Z 8326]

**Stichworte:** Molekulare Erkennung · Steroide · Supramolekulare Chemie · Wirt-Gast-Chemie

- [1] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89; F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, 1991.
- [2] Übersicht: a) B. Dietrich, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1457. Beispiele: b) K. Worm, F. P. Schmidtchen, A. Schier, A. Schäfer, M. Hesse, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 327; c) P. B. Savage, S. K. Holmgren, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4069; d) K. Worm, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 71; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 65; e) P. D. Beer, P. A. Gale, D. Husk, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 767; f) W. B. Farnham, D. C. Roe, D. A. Dixon, J. C. Calabrese, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7707; g) R. A. Pascal, J. Spergel, D. Van Engen, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4099; h) S. Valiyaveettil, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 942; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 900; i) Y. Morzherin, D. M. Rudkevich, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7602; j) G. Scheerder, M. Fochi, J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *ibid.* **1994**, *59*, 7815; k) C. Raposo, N. Pérez, M. Almaraz, M. L. Muñoz, M. C. Caballero, J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3255; l) P. J. Smith, M. V. Reddington, C. S. Wilcox, *ibid.* **1992**, *33*,

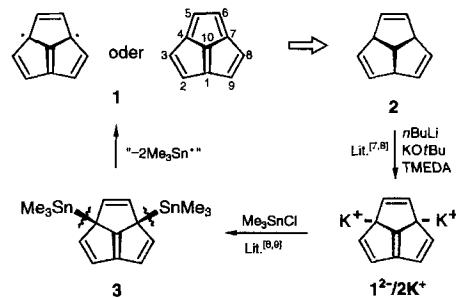
- 6085; m) X. Yang, C. B. Knobler, Z. Zheng, M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7142; n) D. M. Rudkevich, W. Stauthamer, W. Verboom, J. Engbersen, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *ibid.* **1992**, *114*, 9671; o) P. D. Beer, Z. Chen, A. J. Goulden, A. Graydon, S. E. Stokes, T. Wear, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1834; p) J. L. Sessler, M. Cyr, H. Furuta, V. Král, T. Mody, T. Morishima, M. Shionoya, S. Weghorn, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 393; q) C. L. Hannon, E. V. Anslyn, *Bioorg. Chem. Front.* **1993**, *3*, 193; r) C. Andreu, A. Galán, K. Kobiro, J. de Mendoza, T. K. Park, J. Rebek, Jr., A. Salmerón, N. Usman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5501; s) E. Fan, S. Van Arman, S. Kincaid, A. D. Hamilton, *ibid.* **1993**, *115*, 369.
- [3] Siehe beispielsweise: R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. A. Murray, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1497; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1407; K. M. Bhattacharai, R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. A. Murray, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 752.
- [4] Überblick über die Verwendung von Cholsäure für die molekulare Erkennung: A. P. Davis, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 243. Über neuere Entwicklungen wird berichtet in: D. Albert, M. Feigl, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 565; R. Boyce, G. Li, H. P. Nestler, T. Suenaga, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7955; D. Roy, D. M. Birney, *Synlett* **1994**, 798; U. Maitra, L. J. D'Souza, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2793; H.-P. Hsieh, J. G. Muller, C. J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12077; R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders, *ibid.* **1995**, *117*, 259.
- [5] J. R. Diaz, R. Ramachandra, *Org. Prep. Proced. Int.* **1977**, *9*, 109.
- [6] D. H. R. Barton, J. Wozniak, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3741.
- [7] A. Mekhalfia, I. E. Markó, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4779; T. Mukaiyama, M. Ohshima, N. Miyoshi, *Chem. Lett.* **1987**, 1121.
- [8] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.76 (s, 3 H, 18-Me), 0.89 (m, 6 H, 19-Me und 3β-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.20 (d, J = 14 Hz, 1 H, 3α-C(H)H'C=O), 2.46 (d, J = 14 Hz, 1 H, 3α-C(H)H'C=O), 3.47 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.86 (t, J = 5 Hz, 1 H, 17b-H), 3.92 (m, 1 H, 7b-H), 4.13 (m, 1 H, 12b-H), 7.94 (d, 1 H, J = 12 Hz, N-H); <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (3β-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 19.1 (18-Me), 22.4 (19-Me), 22.6, 24.1, 26.1, 28.7, 29.5, 29.7, 30.1, 30.6, 31.6, 31.8, 34.4 (C-10), 34.5, 37.5, 38.2, 40.0, 46.2 (C-13), 49.2 (3α-CH<sub>2</sub>), 59.6 (C-17), 61.4 (3β-OCH<sub>2</sub>), 69.1 (C-7), 74.1 (C-12), 74.5 (C-3), 170.4 (C=O); LSI-MS m/z 889 (M<sup>+</sup>Na<sup>+</sup>).
- [9] Durchgeführt mit MacroModel V4.0 (Silicon-Graphics-4D25TG-Workstation). Siehe: F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440. Bei der Modeling-Studie wurden 1000 MC-Schritte angewendet sowie das MM2\*-Kraftfeld und GB/SA (Chloroform)-Solvatation.
- [10] Auf den ersten Blick scheint dies zweifelhaft, wenn man die üblichen Ionenradien von 1.33, 1.81 und 1.96 Å (Durchmesser von 2.66, 3.62 und 3.92 Å) von Fluorid, Chlorid bzw. Bromid betrachtet (Y. Marcus, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1991**, *87*, 2995). Jedoch ist es fraglich, ob diese Zahlen unter diesen Umständen relevant sind. Zum Beispiel registrierten Farnham et al. [2f] CH<sub>3</sub>...F<sup>-</sup>-Entferungen von 1.94 bis 2.12 Å. Da der Standard-van-der-Waals-Radius für Wasserstoff (der bei unseren Modeling-Studien benutzt wurde) 1.2 Å beträgt, könnte man schließen, daß ein Radius von ca. 0.8 Å geeigneter für Fluorid in einer Kohlenwasserstoffumgebung sein könnte. Die Zahlen für Chlorid und Bromid bedürfen wahrscheinlich einer ähnlichen Anpassung.
- [11] Eine Untersuchung von Halogenidhydrat-Strukturen in der Cambridge Structural Database legt nahe, daß „ideale“ OH...X<sup>-</sup>-Entferungen im Bereich von 1.75 Å für X = F, 2.3 Å für X = Cl und 2.4 Å für X = Br liegen.
- [12] Siehe z.B. Lit. [2a] und [2d]. Sehr hohe Bindungskonstanten ( $10^6$ – $10^8$  M<sup>-1</sup>) können mit geladenen Rezeptoren in nichtpolaren Lösungsmitteln erhalten werden; siehe z.B. M. Shionoya, H. Furuta, V. Lynch, A. Harriman, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5714.
- [13] M. H. Abraham, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 73.
- [14] Die Untersuchung von CPK-Modellen deutet darauf hin, daß die Umgebung der NH-Einheit in **8** in etwa der der NH-Einheit in **1** ähnelt. Die Steroidkomponente in **8** dient nur als Anhänger, ohne in irgendeiner spezifischen Weise zum Wert von **8** als Vergleichssubstanz beizutragen.
- [15] Versuche, Mischungen von 12α- und 12β-Alkoholen zu trennen, waren ebenfalls ergebnislos. Der Erfolg bei der Reduktion von **7** zu **1** führt wahrscheinlich von der sterischen Abschirmung der Steroid-α-Positionen im Makrocyclus her.
- [16] Die 3α-Amidogruppe wurde durch doppelte Inversion eingeführt (Mitsunobu-Reaktion gefolgt von Azidersetzung). Vgl. A. P. Davis, J. J. Walsh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 449.
- [17] Das Modeling zeigt, daß die NH- und zwei OH-Gruppen in **10** dazu fähig sein sollten, H-Brücken von 2.5–2.6 Å Länge zu einem zentralen Anion zu bilden. Diese Werte sind nicht viel höher als die „idealen“ OH...X<sup>-</sup>-Entferungen, die aus kristallographischen Daten für X = Cl und Br [11] gefolgt wurden. Siehe auch Lit. [20].
- [18] R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9845.
- [19] C.-Y. Huang, L. A. Cabell, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2778.
- [20] Die Bindungsstudien mit **10** ergaben ähnliche Hochfeldverschiebungen des HCOH-Signals ( $\Delta\delta$  zwischen 0.124 und 0.153), die unsere Hypothese stützen, daß alle drei H-Brücken-Donorgruppen bei der Halogeniderkennung durch dieses „acyclische Analogon“ von **1** beteiligt sind.
- [21] Siehe Lit. [2e] zu einer Tieffeldverschiebung, die das von der Bildung einer CH...F<sup>-</sup>-Wasserstoffbindung herrührt.

## Das lange nicht faßbare Aceptalen – experimentelle und theoretische Belege für seine Existenz\*\*

Rainer Haag, Detlef Schröder, Tosja Zywicki, Haijun Jiao, Helmut Schwarz\*, Paul von Ragué Schleyer\* und Armin de Meijere\*

Woodward et al. schlugen 1964 Triquinacen **2** als einen logischen Vorläufer für das lange nicht faßbare Aceptalen **1** vor (Schema 1)<sup>[1]</sup>. Der mittlerweile leicht zugängliche C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>-Kohlenwasserstoff **2**<sup>[2, 3]</sup> hat dasselbe Kohlenstoffgerüst wie **1**, enthält aber nur drei isolierte Doppelbindungen und ist darum weit weniger gespannt. Die Einführung von zwei weiteren Doppelbindungen in Triquinacen **2** würde das hochgespannte Aceptalen **1**, ein wie Cyclobutadien und Pentalen antiaromatisches Molekül<sup>[4, 5]</sup>, ergeben. Die Hückel-Molekülorbital(HMO)-Theorie sagt für den C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>-Kohlenwasserstoff **1** unter der Annahme einer D<sub>3h</sub>-symmetrischen Struktur einen Triplettdiradikal-Grundzustand voraus<sup>[4a]</sup>. Doch ist eine Jahn-Teller-Verzerrung zu einem Singulett mit niedrigerer Symmetrie möglich. Außerdem dürfte die Winkelspannung an den stark aufgeweiteten C,C,C-Winkeln der drei äußeren Brückenköpfen eine planare Struktur von **1** erheblich benachteiligen. Schließlich hat auch das aromatische Aceptalen-Dianion **1**<sup>2-</sup>, welches durch Behandlung von Triquinacen **2** mit einer Superbasenmixschung<sup>[6]</sup> entsteht, eine schalenförmige Struktur<sup>[7, 8]</sup>.

Zwar wurden schon mehrere disubstituierte Didehydrotriquinacene mit vier Doppelbindungen synthetisiert, doch keines von ihnen konnte zu **1** transformiert werden<sup>[3, 5]</sup>. Das kürzlich durch Abfangen des Dianions **1**<sup>2-</sup> mit Chlorotrimethylstannan gewonnene Bis(trimethylstannyl)dihydroaceptentalen **3** (Schema 1)<sup>[8]</sup> ist trotz der Spannung durch die zentrale Brückenkopf-Brückenkopf-Doppelbindung eine unter Inertatmosphäre stabile Spezies. Die geringfügige Verlängerung der Kohlenstoff-Zinn-



Schema 1. Weg zur Erzeugung von Aceptalen **1**.

[\*] Prof. Dr. A. de Meijere, Dr. R. Haag, T. Zywicki  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
Telefax: Int. + 511/399475  
E-mail: ameijer@wsgd.de

Prof. Dr. H. Schwarz, Dr. D. Schröder  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität  
Straße des 17. Juni 135, D-10623 Berlin  
Telefax: Int. + 30/314-21102  
E-mail: schw0531@rzrps5.chem.tu-berlin.de

Prof. Dr. P. von R. Schleyer, Dr. H. Jiao  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Henkestraße 42, D-91054 Erlangen  
Telefax: Int. + 9131/859132  
E-mail: pvs@organik.uni-erlangen.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Volkswagen-Stiftung und der Convex Computer Corporation unterstützt. R. H. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktoranden-Stipendium. Die Autoren danken den Firmen BASF, Bayer, Hoechst, Degussa und Hüls für Chemikalienspenden.