

monokline Raumgruppe $P2_1$, $a = 11.973(4)$, $b = 11.087(4)$, $c = 13.523(4)$ Å, $\beta = 107.89(3)^\circ$, $V = 1708.3(11)$ Å³, $Z = 2$, 3087 gemessene, 2646 unabhängige ($R_{\text{int}} = 0.0645$) Reflexe, 420 Parameter, $R1 = 0.0474$, $wR2 = 0.1147$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-35 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax Int. +1223/336-033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).

- [14] Das Pulverdiagramm wurde anhand der Einkristalldaten (.hkl Format) mit dem Programmpaket SHELXTL-5 (Version 5.03) simuliert. Die Intensitäten wurden zusammengefaßt und Korrekturen für Lorentz-Polarisation eingeführt. Das Diagramm ist ebenfalls im supplementary material enthalten.
- [15] K. Murata, M. Aoki, T. Suzuki, T. Harada, H. Kawabata, T. Komori, F. Ohseto, K. Ueda, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6664.

Reversibler Einschluß von Gastmolekülen in ein Calixarendimer**

Blake C. Hamann, Ken D. Shimizu und Julius Rebek, Jr.*

Professor C. David Gutsche zum 75. Geburtstag gewidmet

Vor kurzem wurde eine molekulare Kapsel^[1] beschrieben, die auf der konusförmigen Teilstruktur eines Calix[4]arens basiert^[2]. Harnstoffgruppen am oberen Rand dieses Calix[4]arens führen zur Dimerisierung über eine Kopf-Schwanz-Anordnung der Wasserstoffbrücken (Abb. 1), ein Bindungsmuster, das an das von Diarylharnstoffen im festen Zustand erinnert^[3]. Nun ist es gelungen, ein Gastmolekül, das sich innerhalb der Kapsel befindet, „direkt“ zu beobachten, was die Bestimmung der Stö-

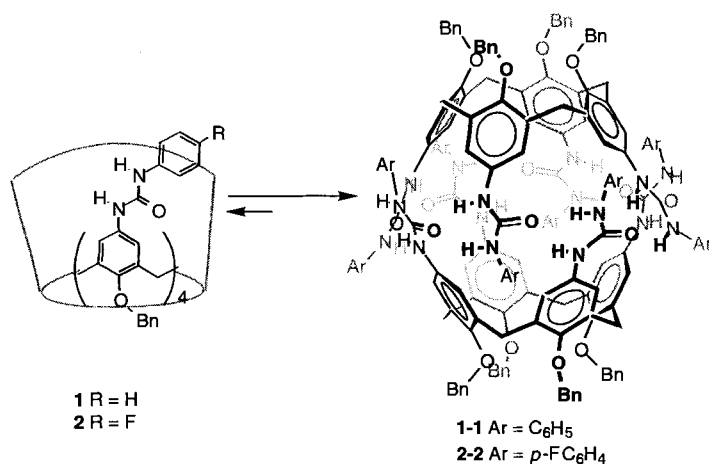


Abb. 1. Dimerisierung von Harnstoff-substituierten Calix[4]arenen durch Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken. Bn = Benzyl.

[*] Prof. J. Rebek, Jr.^[1], B. C. Hamann, K. D. Shimizu
Department of Chemistry
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
Telefax: Int. + 617/253-7929

[**] Wir danken den Professoren David Reinhardt, George Whitesides und Volker Böhmer für Vorschläge und Ratschläge sowie Professor Philip Eaton für eine Probe Cuban. Den National Institutes of Health danken wir für die Unterstützung.

[†] Ab 1. Juli 1996 gilt folgende Adresse: Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA (USA).

chiometrie und der Austauschrate gestattet. Wir berichten hier über diese Entwicklungen und wenden eine Methode zur Abschätzung des Kapselinnenvolumens an.

Die Kapsel **2-2** wurde – wie bereits für **1-1** beschrieben^[1–4] – aus einem geeigneten Tetraamin hergestellt, wobei jedoch *p*-Fluorphenylisocyanat als Elektrophil im letzten Syntheseschritt verwendet wurde. Die Signale der Fluoratome in **2-2** wurden als innerer Standard in ¹⁹F-NMR-Spektren verwendet. Die Verbindung liegt in [D₆]DMSO monomer vor, in [D₁₀]p-Xylol reagiert sie aber zu einem definierten Dimer, dessen ¹H-NMR-Spektrum in Abbildung 2 zu sehen ist.

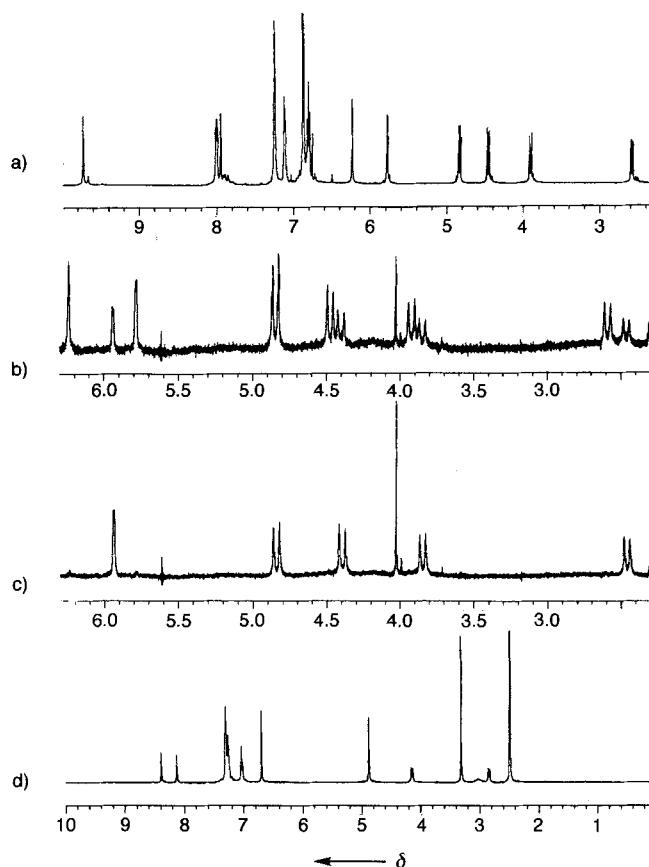


Abb. 2. ¹H-NMR-Spektren von **2-2** in [D₁₀]p-Xylol; a) ohne Zusatz von Benzol, b) 4 min nach Zugabe von 5 µL Benzol, c) 40 min nach Zugabe von 5 µL Benzol, d) Spektrum von **2** in [D₆]DMSO.

Drei charakteristische Elemente des Spektrums lassen keine Zweifel daran, daß das Dimer **2-2** die abgebildete Struktur aufweist^[6]. Diese sind: zwei unterschiedliche Calixarenprotonen-Signale bei $\delta = 5.78$ und 7.95 mit einer Kopplung von $J = 2.4$ Hz, das weit gespreizte AB-System für die Methylenprotonen des Calixarens (ein Charakteristikum für Konusbildung^[5]) und das AB-Quartett der Benzylprotonen (welches durch die Asymmetrie bedingt wird, die durch die Ausrichtung des Rings aus Harnstoffgruppen induziert wird).

Gibt man zu der Lösung von **2-2** Fluorbenzol, so entsteht ein neues Signal im ¹⁹F-NMR-Spektrum bei hohem Feld. Die Integration deutet auf eine annähernde 1:1-Stöchiometrie hin und legt nahe, daß ein Einschluß von Fluorbenzol stattgefunden hat^[7]. Durch Zugabe anderer Harnstoffverbindungen wie dem Phenyl- α -phenylethyl-derivat **3** (siehe Abb. 3) zu der Calixaren-/Fluorbenzol-Lösung wird Fluorbenzol freigesetzt, und im ¹H-NMR-Spektrum erscheinen die Signale einer neuen Calixaren-

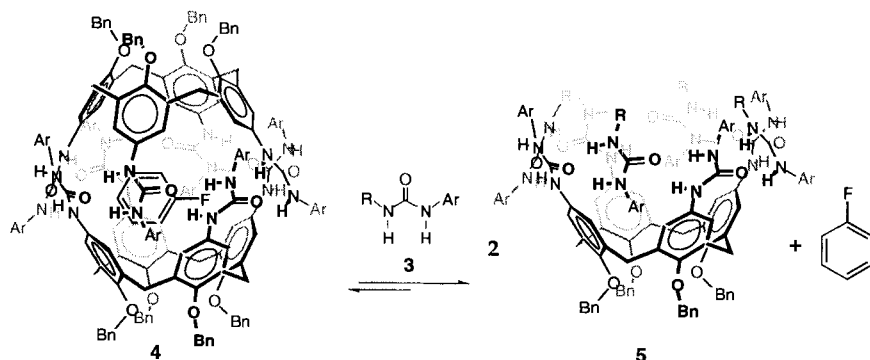


Abb. 3. Abbau von 4 durch das Harnstoffderivat 3. $R = \alpha$ -Phenylethyl.

verbindung. Dies ist wahrscheinlich auf den Abbau des Dimers 4 durch das Harnstoffderivat zurückzuführen (Abb. 3), da dieses konkurrierende Wasserstoffbrücken mit dem Calix[4]aren ausbildet. Dieser Vorgang ist dem der Denaturierung von Proteinen durch Harnstoff analog. Eine mögliche Struktur für das Produkt 5 ist in Abbildung 3 gezeigt.

Die „direkte“ Beobachtung des eingeschlossenen Gastmoleküls durch ^1H -NMR-Spektroskopie ist auch möglich. Wenn zum Beispiel Benzol im Überschuß zu einer Lösung von 2-2 gegeben wird, erscheint bei $\delta = 4.02$ ein neues Singulett, dessen Intensität innerhalb von ca. 40 Minuten zunimmt (Abb. 2b und 2c). Die Integration des Spektrums deutet auf ein 1:1-Verhältnis von Benzol zu Kapsel hin, und die Halbwertszeit für die

Benzolaufnahme beträgt ungefähr acht Minuten. Im Gleichgewicht befindliche Lösungen von Benzol und dem dimeren Calixaren in $[\text{D}_{10}]p$ -Xylol ergeben NMR-Spektren, die auf eine Assoziationskonstante K von 230 M^{-1} für den Benzoleinschluß deuten^[8].

Der Einschluß anderer Gastmoleküle wie Fluorbenzol, p -Difluorbenzol und Pyrazin wurde ebenfalls spektroskopisch verfolgt (Abb. 4a–c). Besonders signifikant sind die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen, die für die *ortho*-, *meta*- und *para*-Wasserstoffatome von Fluorbenzol beobachtet werden; die der *para*- und *ortho*-Wasserstoffatome liegen

mehr als $\Delta\delta = 2$ auseinander! Dies ist ein Beweis dafür, daß es für das Gastmolekül innerhalb des Hohlraums eine Vorzugsorientierung gibt. Die gezeigte Orientierung von Fluorbenzol in 4 ist mit den chemischen Verschiebungen in Einklang. Die *ortho*- und *meta*-Wasserstoffatome sind auf die π -Elektronensysteme der Phenylringe des Calixarens gerichtet, während das *para*-Wasserstoff- und das Fluoratom auf die umgebenden Harnstoffgruppen weisen. Mit anderen Gastmolekülen wurden Experimente unter Konkurrenzbedingungen durchgeführt, und die Affinität der jeweiligen Calixarendimere zu diesen Gastmolekülen relativ zu Benzol ist in Tabelle 1 angegeben. Die hohe Affinität von Pyrazin deutet ebenfalls auf eine Konformation hin, in der die freien Elektronenpaare des Stickstoffatoms auf die Wasserstoffatome der Harnstoffgruppen des Komplexes gerichtet sind^[9].

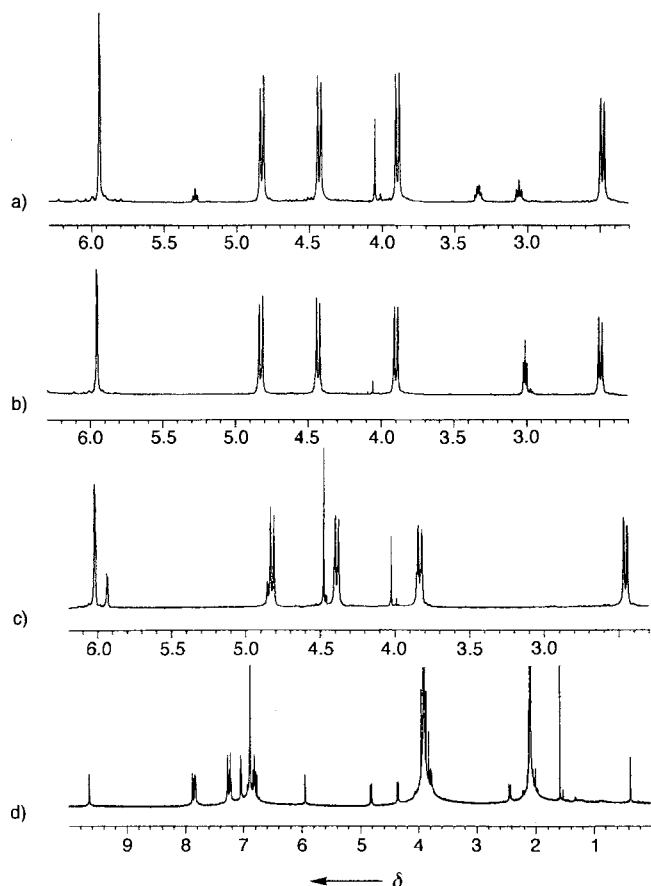


Abb. 4. ^1H -NMR-Spektren von Lösungen von 2-2 ($2.94 \times 10^{-3} \text{ M}$) und Benzol ($22 \times 10^{-3} \text{ M}$) sowie a) Fluorbenzol, b) p -Difluorbenzol, c) Pyrazin (jeweils $22 \times 10^{-3} \text{ M}$; die Experimente wurden unter Konkurrenzbedingungen durchgeführt); d) ^1H -NMR-Spektrum von 2-2 in $[\text{D}_{10}]p$ -Xylol mit einem Überschuß Cuban.

Tabelle 1. Relative Affinitäten von 2-2 für verschiedene Gäste relativ zu Benzol [a].

Gast	Affinität	
	$T = 25^\circ\text{C}$	$T = 50^\circ\text{C}$
C_6H_6	1.0	0.82
$\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$	2.6	2.5
$p\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}_2$	5.8	6.9
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$	0.30	0.55
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	> 0.1	> 0.1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	0.83	1.2 [b]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	0.32	0.39
Pyrazin	3.2	3.0
Pyridin	1.2	1.1

[a] Die Konzentration des Dimers beträgt $2.936 \times 10^{-3} \text{ M}$, die von Gastmolekül und Benzol jeweils $21.94 \times 10^{-3} \text{ M}$. [b] Nach einigen Stunden bildete sich ein Niederschlag.

Die Bestimmung des Hohlraumvolumens von 2-2 erwies sich als besonders schwierig^[10]. Einfache Methoden, wie das Basteln raumfüllender Modelle und anschließendes Bestimmen der Gipsmenge, die in den Hohlraum gepreßt werden kann, haben bereits zu brauchbaren Ergebnissen geführt^[11]. Wir haben festgestellt, daß sich das Hohlraumvolumen mit dem Programm MacroModel bestimmen läßt. MacroModel berechnet das Volumen eines Moleküls, ohne daß überlappende Volumina doppelt gezählt werden. Zunächst wurde das Volumen von 2-2 berechnet. Als nächstes wurde der Hohlraum mit willkürlich gewählten, kleinen, Molekülen so „vollgestopft“, daß kein freier Raum im Inneren verblieb. Es wurde dabei darauf geachtet, daß keine Moleküle in die van-der-Waals (VDW)-Oberfläche der dimeren Kapsel eindringen. Nun wurde das Volumen der gefüllten Kapsel berechnet. Die Subtraktion des zweiten Volumens vom ersten ergab das Hohlraumvolumen.

Auf diese Art wurde das Volumen von 1-1 zu $\approx 210 \text{ \AA}^3$ bestimmt. Zusätzlich wurden zum Vergleich die Volumina ver-

schiedener Gastmoleküle berechnet (Tabelle 2). Diese Werte zeigen, daß die meisten Gastmoleküle $\approx 50\%$ oder weniger des verfügbaren Hohlraumvolumens ausfüllen. Im Vergleich dazu werden in einer Flüssigkeit 70 % des Raums ausgefüllt.

Tabelle 2. Volumen V [\AA^3] und Länge L [\AA] der längsten Achse verschiedener Gastmoleküle [a].

Gast	V	L
Benzol	83	7.4
Chloroform	77	6.4
Dichlormethan	61	6.4
Toluol	99	8.3
<i>m</i> -Xylol	118	8.3
<i>p</i> -Xylol	117	9.2
<i>o</i> -Xylol	118	8.3

[a] Die längste Achse wurde von VDW- zu VDW-Oberfläche gemessen.

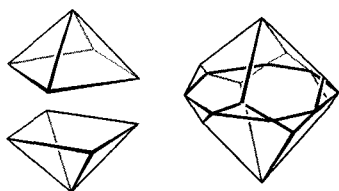


Abb. 5. Schematische Darstellung des durch die Dimerisierung von 2 gebildeten Hohlraums. Die quadratischen Pyramiden (links) repräsentieren die einzelnen Calix[4]arene, die zum Dimer (rechts) reagieren.

ten, um die acht miteinander wechselwirkenden Harnstoffgruppen darzustellen, die den Äquator der Struktur markieren.

Ein horizontaler Schnitt durch die Ebene der Harnstoffgruppen zeigt eine achteckige, ein senkrechter Schnitt eine diamantförmige Öffnung mit unterschiedlichen Winkeln und Längen für die oberen und unteren Abschnitte. Insgesamt hat der Hohlraum eine Höhe von $\approx 10 \text{ \AA}$ und eine Breite von 7 bis 8 \AA , jeweils von VDW- zu VDW-Oberfläche gemessen. Modellrech-

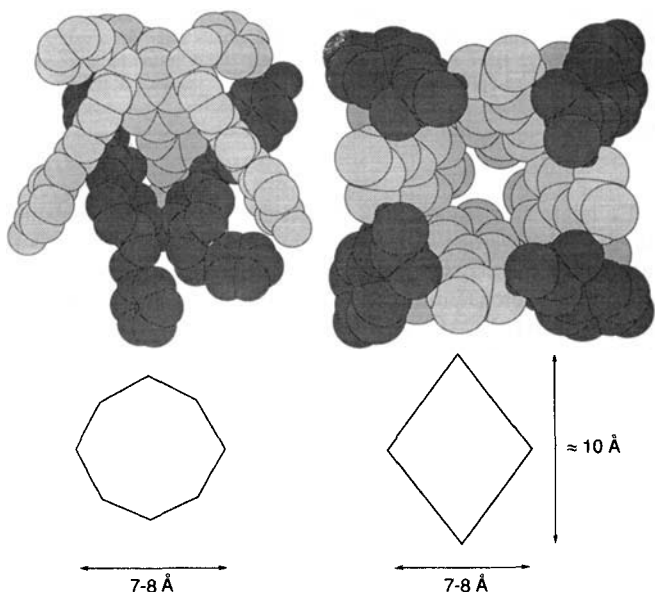


Abb. 6. Horizontale und vertikale Schnitte durch die van-der-Waals-Oberfläche von 2-2 nebst schematischer Darstellung. In beiden Ansichten wird nur eine Hälfte des Dimers gezeigt.

nungen zufolge können Gastmoleküle wie Benzol, Cyclohexan und Chloroform problemlos eingelagert werden.

Wie Abbildung 6 zeigt, würde Cuban sehr gut in den Hohlraum passen. Die energieminierten Strukturen der Cuban-haltigen Calixarendimere werden in Abbildung 7 gezeigt, wobei

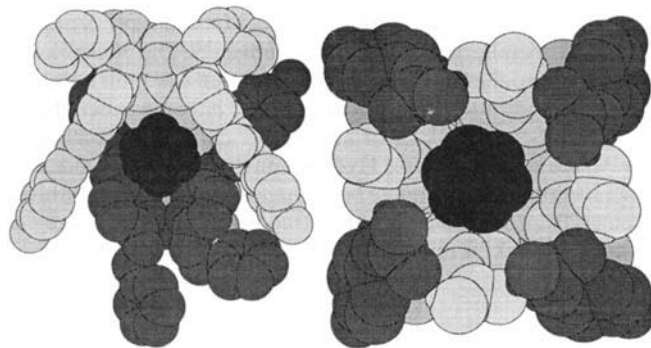


Abb. 7. Ansichten von Kalottenmodellen von 2-2 mit eingeschlossenem Cuban in Seiten- und Aufsicht. Nur eine Hälfte des Dimers ist gezeigt.

die Hohlraumwände der Übersichtlichkeit halber weggelassen wurden. Im Experiment bildete sich nach Zugabe von Cuban zu einer Lösung von 2-2 in $[D_{10}]p$ -Xylol ein 1:1-Komplex, wie ^1H -NMR-spektroskopisch festgestellt werden konnte (Abb. 4d). Gegenwärtig untersuchen wir die Grenzen der Formselektivität der hier vorgestellten dimeren Kapseln.

Eingegangen am 8. Januar 1996 [Z 8707]

Stichworte: Calixarene · Einschlußverbindungen · Wirt-Gast-Chemie

- [1] K. D. Shimizu, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 12403–12407.
- [2] Neuere Übersichten über Calixarene siehe: V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 785–818; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 713–745; P. Linnane, S. Shinkai, *Chem. Ind. (London)* **1994**, 811–814; C. D. Gutsche, *Aldrichimica Acta* **1995**, 28, 3–9; S. Shinkai, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8933–8968.
- [3] M. C. Etter, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896–5897; M. C. Etter, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415–8426.
- [4] C. D. Gutsche, P. F. Pagoria, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5795–5802.
- [5] P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, A. Arduini, S. Grandi, A. R. Sicuri, A. Pochini, R. Ungaro, *Synthesis* **1994**, 185–189; P. Timmerman, K. G. A. Nierop, E. A. Brinks, W. Verboom, C. J. M. van Veggel, W. P. van Hoorn, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 132–143.
- [6] Andere Wirt-Gast-Verbindungen mit Calixarenen siehe: J. D. van Loon, R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5125–5128; K. Koh, K. Araki, S. Shinkai, *ibid.* **1994**, 35, 8255–8258.
- [7] Das ^{19}F -NMR-Spektrum von Fluorbenzol in $[D_{10}]p$ -Xylol zeigte ein Signal bei $\delta = -113.1$; nach Einschluß durch 2-2 erschien ein neues bei $\delta = -118.5$. Das Signal von 2-2 trat bei $\delta = 119.4$ auf und blieb auch nach Einschluß von Fluorbenzol unverändert.
- [8] Wirt-Gast-Verbindungen mit über kovalente Bindungen verbundenen Wirtmolekülen siehe: T. A. Robbins, C. B. Knobler, D. R. Bellow, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 111–122; A. Ikeda, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2671–2673; L. Garell, J. P. Dutasta, A. Collet, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1249–1251; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1169–1171. Wirt-Gast-Verbindungen mit nicht kovalent verbundenen Wirten siehe: N. Branda, R. Wyler, J. Rebek, Jr., *Science* **1994**, 263, 1267–1268; R. Meissner, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1995**, 270, 1485–1488.
- [9] In einer kürzlich erschienenen Studie über Einschlußverbindungen, die über Wasserstoffbrücken stabilisiert werden, wurde Pyrazin ebenfalls als gut einzulagernder Gast beschrieben: R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9081–9082.
- [10] N. Branda, Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, **1994**; G. J. Kleyweht, T. A. Jones, *Acta Crystallogr. Sect. D* **1994**, 50, 178.
- [11] C. N. Eid, Jr., D. J. Cram, *J. Chem. Educ.* **1993**, 70, 1993.