

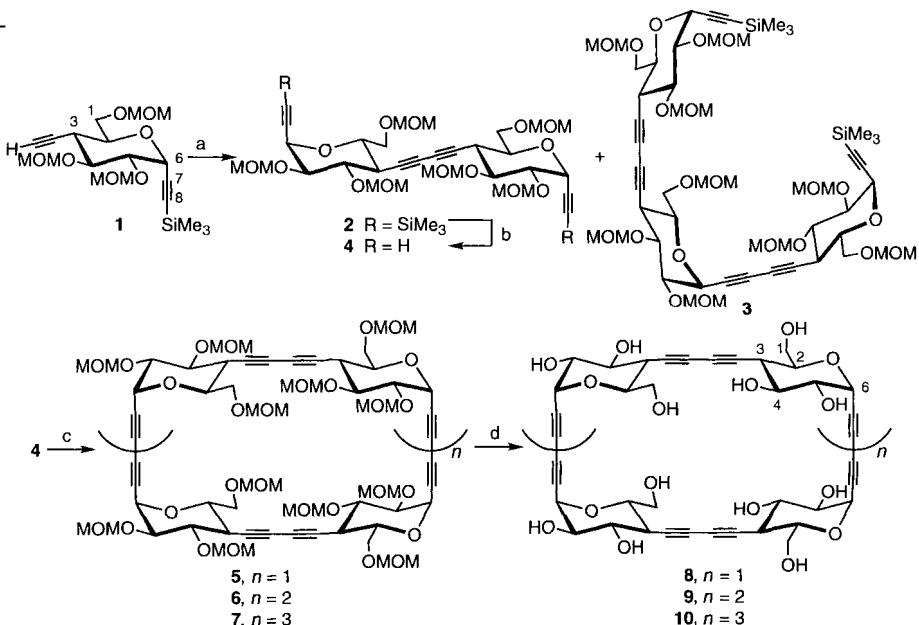
Cyclische „Acetylenosaccharide“ – neuartige Cyclodextrin-Analoga**

Roland Bürli und Andrea Vasella*

Analoga der Cyclodextrine mit maßgeschneiderter Form, Größe und elektrostatischem Potential des Innenraumes beanspruchen Interesse als spezifische Wirtsmoleküle. Eine tiefgreifende Beeinflussung des Innenraumes der Cyclodextrine lässt sich beispielsweise durch Änderungen der Konfiguration und/oder der Konformation der repetitiven Einheit der Cyclodextrine erreichen.^[2] Der (formale) Ersatz einer oder mehrerer dieser Einheiten durch kohlenhydratfremde Struktureinheiten führt ebenfalls zu bedeutenden Abwandlungen des Innenraumes, wie anhand der „Glycophane“ gezeigt wurde.^[3]

Diethinylierte Kohlenhydrate, in welchen der Winkel zwischen den Ethinylsubstituenten kleiner ist als 180°, sind grundsätzlich als Bausteine zur Herstellung von cyclischen „Acetylenosacchariden“^[4] geeignet. Eine große Zahl monomerer Bausteine, die diese Bedingung erfüllen, sind grundsätzlich durch Änderungen der Konstitution (Stellung der Ethinylsubstituenten, Pyranose- oder Furanoseform, Mono- oder Oligosaccharid) und/oder der Konfiguration zugänglich. Die Bildung cyclischer Acetylenosaccharide aus einem Monomer erfordert mehrere Kupplungen; Homo- und/oder Heterokupplungen führen dabei zu Konstitutionsisomeren einer bestimmten Ringgröße. Aus einem 1,4-cis-diethinylierten Glucopyranosederivat^[5] sollten sich cyclodextrinartige Verbindungen gewinnen lassen; dieses Monomer hat dieselbe Konfiguration wie die repetitive Einheit der Cyclodextrine und wird an denselben Positionen des Tetrahydropyranringes verknüpft, allerdings über eine Butadiingruppe.

Schema 1 beschreibt eine effiziente Synthese des D_2 -symmetrischen Cyclotetramers **8**, welches ausschließlich durch Homokupplung der 1,4-cis-diethinylierten Glucopyranose **1** hergestellt wurde. Zwei weitere Makrocyclen, das D_3 -symmetrische Cyclohexamer **9** und das D_4 -symmetrische Cyclooctamer **10**, wurden als Nebenprodukte gewonnen. Das nach einem bekannten Verfahren^[5] leicht zugängliche, einfach C-silylierte Dialkin **1**^[1] wurde durch Homokupplung unter Glaser-Bedingungen^[6] in 83 % in das Butadiin **2** übergeführt; als Nebenprodukt wurde das Trimer **3** (9 %) isoliert. Basenkatalysierte Desilylierung des Dimers **2** ergab das Butadiinderivat **4**, das über 10 h kontinuierlich zu einer Lösung von Cu(OAc)₂ in Pyridin getropft wurde; chromatographische Reinigung der Cyclooligomere (**5** (68 %), **6** (7 %) und **7** (1.8 %)) und nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppen mit methanolischer Chlorwasserstoffsaure führte zum Cyclotetramer **8**, Cyclohexamer **9** und Cyclooctamer **10**. Die



Schema 1. Synthese des Cyclotetramers **8**. a) CuCl, Pyridin, O₂, **2** (83 %), **3** (9 %); b) NaOMe, MeOH, THF, 98 %; c) Cu(OAc)₂, Pyridin, **5** (68 %), **6** (7 %), **7** (1.8 %); d) HCl, MeOH, **8** (91 %), **9** (94 %), **10** (81 %).

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der Makrocyclen **8**, **9** und **10** zeigen, in Übereinstimmung mit der erwarteten Symmetrie, nur Signale für eine monomere Einheit. Die Molekülmassen von **8**, **9** und **10** wurden massenspektrometrisch ermittelt. Die NMR-Spektren sind einander sehr ähnlich, was ebenso wie die Massenspektren^[7] gegen eine Catenanstruktur des Octamers **10** spricht.

Die chemischen Verschiebungen (¹H-NMR, D₂O) der Signale der CH-Gruppen des Cyclotetramers **8** zeigten keine signifikante Konzentrationsabhängigkeit (0.1 mM < [8] < 1 mM), d.h. **8** scheint in Wasser keine Aggregate zu bilden. Die Wasserlöslichkeit^[8] der Makrocyclen **8**, **9** und **10** hängt wie bei den Cyclodextrinen stark von der Ringgröße ab. So beträgt die Konzentration einer gesättigten Lösung des Tetramers **8** 3.1 mM, während jene des Hexamers **9** auf 117 mM steigt und jene des Octamers **10** auf 2.8 mM sinkt. Eine methanolische Suspension des Cyclooctamers **10** bildet bei Behandlung im Ultraschallbad eine gelartige Masse. Die kleineren Homologen **8** und **9** neigen hingegen nicht zur Gelbildung.

Das Cyclotetramer **8** kristallisierte aus einem Gemisch von H₂O, Methanol und Diethylether. Trotz der geringen Größe der dabei gebildeten Nadeln ließ sich die Struktur von **8** durch eine, allerdings nur isotrop verfeinerte Röntgenstrukturanalyse^[9] bestimmen. Die Elementarzelle besteht aus zwei unabhängigen Molekülen. Wie es eine MM3-Rechnung erwarten ließ, liegen die vier Butadiingruppen nicht in einer Ebene. Die mittleren Abstände zwischen den Butadiingruppen, 7.4 und 11.4 Å, entsprechen ungefähr den erwarteten Werten (MM3-Rechnung: 7.8 und 11.2 Å). Im Innenraum des Cyclotetramers befinden sich fünf Wassermoleküle; eines liegt außerhalb des Rings. Die Moleküle von **8** sind zu antiparallel angeordneten Röhren gestapelt (Abb. 1).

Das Cyclotetramer **8** bindet Adenosin in wässriger Lösung. Wir ermittelten die Komplexbildungskonstanten und die freien Bindungsenthalpien von der Komplexierung von **8** mit d- und L-Adenosin^[10] durch ¹H-NMR-spektroskopische Titrationen in D₂O (Tabelle 1).^[11] Dabei wurde die Hochfeldverschiebung des in den Innenraum ragenden C(2)-H von **8** verfolgt; vermutlich ragt der aromatische Teil des Adenosins in den Innenraum

[*] Prof. Dr. A. Vasella, Dipl.-Chem. R. Bürli
Laboratorium für Organische Chemie
ETH-Zentrum
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/632-11 36
E-mail: vasella@sugar.org.chem.ethz.ch

[**] Oligosaccharid-Analoga von Polysacchariden, 13. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von dem Schweizerischen Nationalfonds und der Firma Hoffmann-La Roche AG, Basel, gefördert. Wir danken Dr. B. Schweizer, ETH Zürich, für die Röntgenstrukturanalyse. – 12. Mitteilung: Lit. [1].

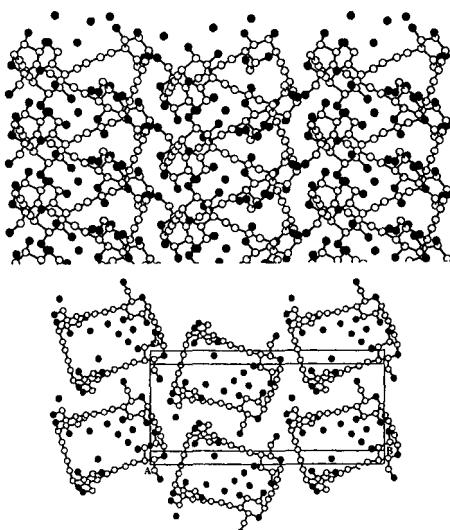


Abb. 1. Kristallstruktur des Cyclotetramers 8. Oben: Seitenansicht; unten: Aufsicht.

Tabelle 1. ^1H -NMR-spektroskopisch ermittelte Assoziationskonstanten K_a und freie Bindungsenthalpien $-\Delta G^\circ$ für 1:1-Komplexe von **8** mit D- und L-Adenosin bei 296 K in D_2O [a].

Gast	K_a [L mol $^{-1}$]	$-\Delta G^\circ$ [kcal mol $^{-1}$]	Sättigungsgrad [%]
D-Adenosin	40	2.1	70
L-Adenosin	32	2.0	66

[a] Titrationen in gepuffertem D_2O ($\text{pD} = 6.8$, $[\text{K}_2\text{DPO}_4] = [\text{KD}_2\text{PO}_4] = 1.35 \text{ mM}$) bei konstanter Ionenstärke ($[\text{NaCl}] = 1.35 \text{ mM}$); **8** = 1 mM, [Gast] wurde variiert. Die Assoziationskonstanten wurden durch nichtlineare Kurvenanpassung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate erhalten [12]. Genauigkeit der K_a -Werte ca. $\pm 12\%$.

des Cyclotetramers, während der Riboseteil solvatisiert bleibt. In Übereinstimmung damit unterscheiden sich die freien Bindungsenthalpien der Assoziate von D- und L-Adenosin mit **8** nur unwesentlich voneinander.

Experimentelles

Behandlung von **4** mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in Pyridin: Eine Lösung von **4** (1.32 g, 2.01 mmol) in Pyridin (10 mL) wurde bei 50 °C unter N_2 über 10 h zu einer Lösung von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (18.3 g, 0.10 mol) in Pyridin (1.45 L) getropft. Das Gemisch wurde 19 h gerührt und dann vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in AcOEt und gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung aufgenommen. Vom Festkörper wurde abfiltriert; die wäßrige Phase wurde dreimal mit AcOEt extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die chromatographische Reinigung des Rohprodukts (Toluol/AcOEt 9:1 → 4:1) ergab **5** (0.894 g, 68%), **6** (90 mg, 7%) und **7** (24 mg, 1.8%) als farblose Festkörper. **5**: R_f : 0.30 (Toluol/AcOEt 2/3 (v/v)); Schmp. 106–107.5 °C; $[\alpha]_D^{25} = 152.7$ ($c = 0.48$, CHCl_3); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3 ; Kopplungskonstanten in Hz): $\delta = 5.09$ (br. d, $J = 5.8$, 1 H; H-6); 4.96 (br. d, $J = 6.7$, 1 H; MeOCH), 4.85 (br. d, $J = 6.7$, 1 H; MeOCH), 4.77 (br. d, $J = 7.1$, 1 H; MeOCH), 4.70 (br. d, $J \approx 7.1$, 1 H; MeOCH), 4.68 (s, 2 H; MeOCH₂), 4.10 (br. ddd, $J \approx 1.8$, 4.0, 10.5, 1 H; H-2), 3.93 (br. t, $J \approx 10.0$, 1 H; H-4), 3.91 (br. dd, $J \approx 4.0$, 11.2, 1 H; H-1), 3.81 (br. dd, $J \approx 1.8$, 11.2, 1 H; H'-1), 3.55 (dd, $J = 5.8$, 9.6, 1 H; H-5), 3.52 (s, 3 H; CH_3O), 3.40 (s, 6 H; $2\text{CH}_3\text{O}$), 2.93 (br. t, $J \approx 10.4$, 1 H; H-3); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 98.51$, 97.97, 96.98 (3 t, 3 MeOCH_2), 78.80, 76.23 (2d, C-4, C-5), 74.99, 74.80 (2s, 2 $\text{C} \equiv \text{C}$), 73.65 (d, C-2), 72.99 (s, $\text{C} \equiv \text{C}$), 69.28 (d, C-6), 68.67 (s, $\text{C} \equiv \text{C}$), 66.74 (t, C-1), 56.45, 56.32, 55.44 (3q, 3 CH_3O), 37.44 (d, C-3); MALDI-MS: 1327 ($[M + \text{Na}]^+$); korrekte C,H-Analyse. **6**: R_f : 0.17 (Toluol/AcOEt 3/7 (v/v)); MALDI-MS: 1979 ($[M + \text{Na}]^+$). **7**: R_f : 0.17 (Toluol/AcOEt 1/4 (v/v)); MALDI-MS: 2631 ($[M + \text{Na}]^+$); FAB-MS: 2609 (37, $[M + \text{H}]^+$), 2502 (41), 2426 (62), 2350 (94), 2274 (100), 2230 (72), 2198 (57), 2122 (36).

8: Eine Lösung von **5** (70 mg, 54 mmol) in 0.1 M HCl in MeOH (5 mL) wurde 22 h bei 50 °C gerührt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Umkristallisation des Rohprodukts (Et_2O , MeOH, H_2O) ergab **8** (40 mg, 91 %) als farblosen Festkörper. Schmp. > 225.0 °C (Zers.); ^1H -NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, Kopplungskon-

stanten in Hz): $\delta = 5.60$ (d, $J = 4.8$, Austausch mit D_2O , 1 H; HO-5), 5.51 (d, $J = 6.3$, Austausch mit D_2O , 1 H; HO-4), 4.85 (t, $J = 5.5$, Austausch mit D_2O , 1 H; HO-1), 4.84 (d, $J = 5.8$, 1 H; H-6), 3.71 (ddd, $J = 1.7$, 4.6, 10.5, H-2), 3.65 (br. ddd, $J \approx 1.7$, 5.3, 11.7, Zugabe von $\text{D}_2\text{O} \rightarrow$ br. dd, $J \approx 1.7$, 11.5, 1 H; H-1), 3.55 (br. ddd, $J \approx 4.5$, 5.9, 11.6, Zugabe von $\text{D}_2\text{O} \rightarrow$ br. dd, $J \approx 4.7$, 11.7, 1 H; H'-1), 3.50 (br. dt, $J \approx 6.4$, 9.8, Zugabe von $\text{D}_2\text{O} \rightarrow$ br. t, $J \approx 9.9$, 1 H; H-4), 3.27 (br. ddd, $J \approx 4.9$, 5.9, 9.5, Zugabe von $\text{D}_2\text{O} \rightarrow$ dd, $J = 5.7$, 9.3, 1 H; H-5), 2.51 (br. t, $J \approx 10.4$, 1 H; H-3); ^{13}C -NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 76.38$, 75.94 (2s, 2 $\text{C} \equiv \text{C}$), 75.41 (d, C-2), 71.77 (d, C-4), 71.28 (s, $\text{C} \equiv \text{C}$), 70.81 (d, C-5), 68.92 (d, C-6), 67.48 (s, $\text{C} \equiv \text{C}$), 61.82 (t, C-1), 37.73 (d, C-3); MALDI-MS: 799 ($[M + \text{Na}]^+$); korrekte C,H-Analyse.

Eingegangen am 22. März 1997 [Z 10271]

Stichworte: Acetylenosaccharide · Alkine · Cyclodextrine · Strukturbestimmung · Wirt-Gast-Chemie

- [1] R. Bürli, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1027–1052.
- [2] Übersicht über Cyclodextrin-Analoga mit abgewandeltem Hohlraum: P. R. Ashton, C. L. Brown, S. Mezner, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 580–591.
- [3] a) R. R. Bukownik, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 463–471; b) S. Penadés, J. M. Coterón, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 683–684; c) J. M. Coterón, C. Vicent, C. Bosso, S. Penadés, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10066–10076.
- [4] Literatur zu den „Acetylenosacchariden“: a) J. Alzeer, C. Cai, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 242–265; b) J. Alzeer, A. Vasella, *ibid.* **1995**, *78*, 177–193; c) *ibid.* **1995**, *78*, 1219–1237; d) C. Cai, A. Vasella, *ibid.* **1996**, *79*, 255–268; e) A. Ernst, A. Vasella, *ibid.* **1996**, *79*, 1279–1294.
- [5] R. Bürli, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1159–1168.
- [6] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422–424.
- [7] Das Massenspektrum (FAB) des geschützten Octamers **7** zeigt kein Signal bei der halben Molekülmasse.
- [8] Bestimmung der Wasserlöslichkeit von **8**, **9** und **10**. Ein bestimmtes Volumen einer gesättigten Lösung wurde lyophilisiert und getrocknet. Der Rückstand wurde gewogen. Genauigkeit der Angabe: ca. $\pm 10\%$.
- [9] Strukturanalyse von **8**: $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{O}_{16} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $M_r = 884.81$, $0.07 \times 0.02 \times 0.02 \text{ mm}$, $a = 6.651(4)$, $b = 27.655(7)$, $c = 11.682(7) \text{ \AA}$, $\beta = 103.50(5)^\circ$, $V = 2090.1 \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, Raumgruppe $P2_1$, $\rho_{\text{per}} = 1.403 \text{ g cm}^{-3}$, $F(000) = 932$. Datensammlung bei $T = 293$ K mit $\text{Cu}_{\text{K}2}$ -Strahlung (Graphit-Monochromator, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$); $\omega/2\theta$ -Scan; 4080 gesammelte Reflexe, 3194 unabhängige Reflexe, davon $1237 > 3\sigma(I)$; $R_1 = 0.1289$, $wR_2 = 0.2869$. Verfeinerung der Nicht-Wasserstoffatome mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate von F^2 mit SHEXL-92 (G. Sheldrick, Göttingen, 1993). Die Positionen der Wasserstoffatome wurden berechnet. Das Verhältnis von Reflex zu Parameter erlaubt keine anisotrope Verfeinerung. Für ein Wassermolekül wurden zwei Positionen gefunden.
- [10] L-Adenosin wurde uns freundlicherweise von Dr. S. Pitsch, Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich, zur Verfügung gestellt.
- [11] Der Job-Plot zeigte, daß **8** mit D-Adenosin vorwiegend als 1:1-Komplex vorliegt. a) P. Job, *Ann. Chim. Ser.* **1928**, *9*, 113–134; b) M. T. Blanda, J. H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4626–4636.
- [12] B. Peterson, *Dissertation*, University of California, Los Angeles, 1994.

1,8-Bis(dimethylamino)-4,5-dihydroxynaphthalin – ein neutraler, intramolekular protonierter „Protonenschwamm“ mit zwitterionischer Struktur**

Heinz A. Staab,* Claus Krieger, Gisela Hieber und Klaus Oberdorf

Die Wechselwirkung eng benachbarter basischer Gruppen kann wie im Fall des 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalins **1** zu ungewöhnlich hohen Basizitäten führen („Protonenschwämme“).

[*] Prof. Dr. H. A. Staab, C. Krieger, Dr. G. Hieber, Dr. K. Oberdorf
Abteilung Organische Chemie
Max-Planck-Institut für medizinische Forschung
Jahnstraße 29, D-69120 Heidelberg
Telefax: Int. + 6221/486219

[**] Neue „Protonenschwämme“, 12. Mitteilung. – 11. Mitteilung: H. A. Staab, M. Diehm, C. Krieger, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2967.