

Die Suzuki-Kreuzkupplung ist eine gut durchführbare Methode zur Synthese von cyclischen Oligophenylene im Grammaßstab. Mit dem I/B(OH)₂-Substitutionsmuster konnten Ausbeuten bis zu 85% reproduzierbar erhalten werden. Betrachtet man die beachtliche Größe des Cyclus **1**, so kann nicht nur die effektive Kupplungschemie diese hohen Ausbeuten verursachen; vermutlich begünstigt auch die steife Struktur der Vorläufermoleküle den Ringschluß. Diese Steifheit verringert den Konformationsraum und damit den Entropiebedarf für die Ringbildung. Wir synthetisieren nun Makrocyclen mit Chloratomen oder Trimethylsilylgruppen an den Ecken, um eine zweite Schicht von Hexagonen aufzubauen.

Experimentelles

Synthese von **1b** aus **5b** (typische Vorschrift): Eine Lösung von **5b** (903 mg, 0.415 mmol) und [Pd(P(*o*-tol)₃)₃] (10 mg, 2.4 mol-%) in trockenem Toluol (25 mL) wird mit einer Spritzenpumpe innerhalb von 54 h zu einer siedenden Mischung von [Pd(P(*o*-tol)₃)₃] (11 mg, 2.6 Mol-%) in einer 2 N Na₂CO₃-Lösung (90 mL), Dimethoxyethan (100 mL) und Toluol (50 mL) gegeben. Die Phasen werden voneinander getrennt, und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert das Rohprodukt **1** mit einer Reinheit von 89% (analytische HPLC); Reinigung durch präparative HPLC liefert 678 mg **1** (85%).

Eingegangen am 23. Juni 1997 [Z10583]

Stichwörter: Kohlenwasserstoffe • Makrocyclen • Repetitive Synthesen • Wasserstoffbrücken

- [1] H. Staab, F. Binnig, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 293; G. Wittig, K.-D. Rümpler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *751*, 1; Y. Fujioka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3494; D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, S. B. Brown, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3645; V. Percec, S. Okita, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1993**, *31*, 877.
- [2] Beispiele: F. Vögtle, K. Kadci, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 903; A. M. Boldi, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 482; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 486; A. de Meijere, S. Kozhushkov, C. Puls, T. Haumann, R. Boese, M. J. Cooney, L. T. Scott, *ibid.* **1994**, *106*, 934 bzw. **1994**, *33*, 869; F. Diederich, *Nature* **1994**, *369*, 199; A. de Meijere, S. Kozhushkov, T. Haumann, R. Boese, C. Puls, M. J. Cooney, L. T. Scott, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 124; M. M. Haley, M. L. Bell, J. J. English, C. A. Johnson, T. J. R. Weakley, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2956; J. D. Tovar, N. Jux, T. Jarroson, S. I. Khan, Y. Rubin, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3432.
- [3] Beispiele: E. Ignier, O. I. Paynter, D. J. Simmonds, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2447; C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638; J. S. Schumm, D. L. Pearson, J. M. Tour, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1360.
- [4] a) J. S. Moore, J. Zhang, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 873; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 922; b) S. Höger, V. Enkelmann, *ibid.* **1995**, *107*, 2917 bzw. **1995**, *34*, 2917.
- [5] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; A.-D. Schlüter, *Acta Polym.* **1993**, *59*, 44; P. Liess, V. Hensel, A.-D. Schlüter, *Liebigs Ann.* **1996**, 1037; V. Hensel, A.-D. Schlüter, *ibid.* **1997**, 303.
- [6] Für eine Definition des Terminus „Modul“ siehe: P. Kaszynski, A. C. Riedli, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 601; A.-D. Schlüter, V. Hensel, P. Liess, K. Lützow, *Towards Oligophenylene Cycles and Related Structures: A Repetitive Approach in Modular Chemistry* (Hrsg.: J. Michl), NATO Series, Kluwer, Dordrecht, Niederlande, **1997**, im Druck.
- [7] **1b**: ¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.89 (t; 36H, CH₃), 1.32 (m; 72H), 1.60 (m; 24H, β-CH₂), 2.76 (t; 24H, α-CH₂), 7.30 (s; 12H, arom. H), 7.45 (s; 6H, arom. H), 7.48 (d; 12H, arom. H), 7.59 (t; 6H, arom. H); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 14.4, 23.0, 29.8, 32.0, 32.1, 33.3, 128.1, 128.2, 131.0, 131.4, 138.1, 141.3, 142.3. Die NMR-Spektren zeigen keinen Hinweis auf verschiedene Konformere bei Raumtemperatur. MS (EI, 70 eV): m/z: 1922 (Proben temperatur 380 °C).
- [8] K. Lützow, V. Hensel, A.-D. Schlüter, unveröffentlicht.
- [9] Eine Diskussion über die Faktoren, die den Ringbildungsprozeß beeinflussen: G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
- [10] Lösungsmittelsysteme: Toluol/Wasser, Toluol/DME, Xylol/DMSO; Katalysatorvorläufer (und relative Mengen): [Pd(PPh₃)₄] (1–10 Mol-%, in einigen Testserien bis zu 70 Mol-%), [Pd(P(*o*-tol)₃)] (0.5–10 Mol-%); Verdünnung: 0.01–0.0001 M bezogen auf die organische Phase nach vollendeter Zugabe mit Spritzenpumpe; Base: Na₂CO₃ (2 N), Ba(OH)₂ (konz.); Temperatur: 85–150 °C; Menge: 50–1000 mg des Moduls; Reaktionszeit: 12–96 h.
- [11] Der Cyclus **1a** wurde nur aus **6a** und **7a** hergestellt.

- [12] Der Cyclus **1a** wurde auch aus kommerziell erhältlichem 1,3-Diiodbenzol und **6a** mit einer Ausbeute von 15% hergestellt.
- [13] H. G. Kuivila, J. F. Reuwer, Jr., J. A. Mangravite, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 3081.
- [14] Dieser Befund steht nicht im Widerspruch zur Suzuki-Polykondensation, bei der das Br/B(OH)₂-Substitutionsmuster Polymere mit hoher Molekülmasse liefert [5a]. Diese Polykondensationen werden in konzentrierten Lösungen, in denen die Deboronifizierung nicht effektiv mit der Kreuzkupplung konkurrieren kann, durchgeführt.
- [15] Die Struktur von cyclischen Hexaphenylene im Kristall ist bekannt: H. Irngartinger, L. Leiserowitz, G. M. J. Schmidt, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1132.
- [16] Die Röntgenstrukturanalyse wurde bei Raumtemperatur mit einem CAD4-Diffraktometer an einem FR571-Röntgenerators mit rotierender Anode (Enraf-Nonius) durchgeführt. Ein Kristall (0.4 × 0.1 × 0.1 mm³) wurde in eine Quarzkapillare eingeschlossen. Die Raumgruppe und die Elementarzellenparameter wurden aus den Beugungswinkeln von 25 Reflexen bestimmt. Die Kristalle gehören zu einer monoklinen Raumgruppe (P2₁, Z = 4); a = 10.279(3), b = 35.055(5), c = 17.153(3) Å, β = 90.11(2)°; zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit. Jedes Molekül hat ein Chloroformmolekül in seinem Hohlraum (Zusammensetzung: (C₇₂H₉₀)₂ · (CHCl₃)₂) ein. Die Struktur wurde durch direkte Methoden (SIR92) unter Verwendung von 4344 unabhängigen Reflexen und Verfeinerung durch die Methode der kleinsten Fehlerquadrate (volle Matrix) bestimmt. Der relativ hohe endgültige R-Wert von 0.123 für 3698 Meßwerte mit F = σ_F läßt sich mit der Anwesenheit von acht Hexylseitenketten erklären. Zwei dieser Ketten (eine an jedem Molekül) wurden nicht in das Modell mit einbezogen, da sie eine hohe Unordnung aufweisen, welche in der Fourier-Differenzanalyse nicht aufgelöst werden konnte. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435; G. M. Sheldrick, *SHELXL76 Programme for Crystal Structures Determination*, University of Cambridge, England, **1976**.
- [17] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der Verbindung **1a** wurden als „supplementary publication no. CCDC-100529“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@chemcryst.cam.ac.uk).
- [18] P. J. Kraulis, *J. Appl. Crystallogr.* **1991**, *24*, 946.
- [19] J. Jazwinski, J.-M. Lehn, R. Méric, J.-P. Vigneron, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3489; G. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, L. Lacombe, B. Lozach, C. Pascard, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1249; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1246; H. Nonoguchi, K. Yamamura, I. Tabushi, T. Higuchi, K. Hirotsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 805.
- [20] T. Steiner, E. Starikow, A. M. Amado, J. C. Teixeira-Dias, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1321.

Solvatation und die Synthese von molekularen Kapseln durch Selbstorganisation**

Yuji Tokunaga, Dmitry M. Rudkevich und Julius Rebek, Jr.*

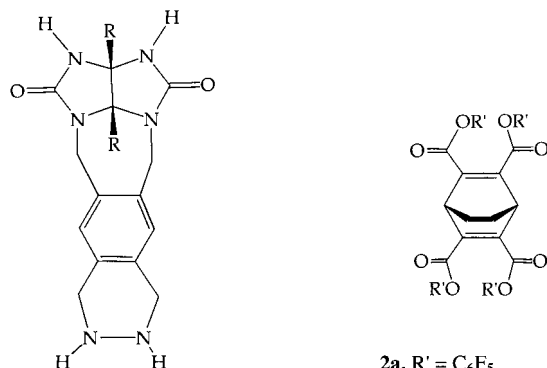
Templateeffekte spielen in Biologie und Chemie häufig eine Rolle. Zu den am längsten bekannten Beispielen zählen in der Biologie die Transkription und die Translation. In der Chemie assoziiert man mit dem Stichwort Templateffekt am häufigsten die Synthesen von makrocyclischen Kronenethern,^[1] Catenanen und Rotaxanen^[2] sowie anderen Ringsystemen.^[3] Daß Lösungsmittel als Template fungieren können, wurde von Cram et al.^[4] und Sherman et al.^[5] bei Synthesen von Carceplexen festgestellt. Hier berichten wir darüber, daß

[*] Prof. J. Rebek, Jr., Dr. Y. Tokunaga, Dr. D. M. Rudkevich
The Skaggs Institute for Chemical Biology and
The Department of Chemistry
The Scripps Research Institute, MB-26
10550 North Torrey Pines Rd., La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2876
E-mail: jrebek@scripps.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der Skaggs Research Foundation und den National Institutes of Health unterstützt.

Lösungsmittel-Templateffekte bei Synthesen wasserstoffbrückegebundener molekularer Kapseln auftreten. Wir postulieren, daß dies ein allgemeines Merkmal von Synthesen sein könnte, bei denen Bauteile reversibel zusammengesetzt werden.

Die Kapseln haben pseudo-kugelförmige Strukturen und bilden sich durch Dimerisierung komplementärer Untereinheiten, ähnlich wie ein Softball aus zwei Hälften zusammengesetzt ist.^[6] Die Synthese endet mit der Reaktion des Hydrazinderivats **1** mit den Tetraestern **2a** und **2b** (Schema 1). Die Reaktion verläuft in verschiedenen organischen



1, R = CO₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂

2a, R' = C₆F₅
2b, R' = 2,4,5-Cl₃C₆H₂

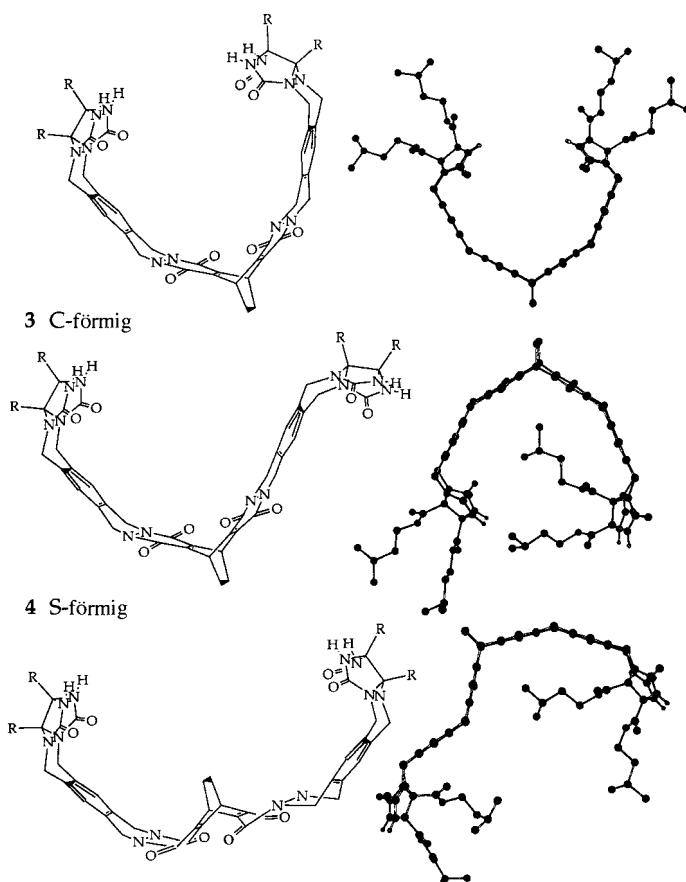
Schema 1. Bausteine der letzten Reaktion bei der Synthese des molekularen Softballs: Hydrazin **1** sowie die Tetraester **2a** und **2b**.

Solventien mit hohen Ausbeuten und ist bei Verwendung von **2a** nach wenigen Stunden beendet, mit dem weniger reaktiven **2b** dauert sie etwas länger.^[7] Es bilden sich alle drei denkbaren Isomere: das C-förmige **3**, das S-förmige **4** und das W-förmige **5** (Schema 2, Tabelle 1); deren Verteilung hängt allerdings vom verwendeten Solvens ab. Das C-förmige Isomer **3** ist recht gut in Benzol sowie in Toluol löslich und bildet die wohldefinierte dimere Kapsel **6** (Schema 3), in der zwei Lösungsmittelmoleküle eingeschlossen sind.^[6,8] Verwendet man CDCl₃ als Solvens, erhält man andere Ergebnisse: Bei Konzentrationen ≥ 5 mM enthält das ¹H-NMR-Spektrum breite Signale, und die Anwesenheit anderer Zusammenlagerungsprodukte, die sich auf der NMR-Zeitskala bilden und verschwinden, ist wahrscheinlich. In Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid (DMSO), die um Wasserstoffbrückendonoren konkurrieren, liegen die drei Isomere **3–5** monomer vor.

Tabelle 1. Ausbeuten der Reaktion von **1** mit **2a** in unterschiedlichen Lösungsmitteln [a–c].

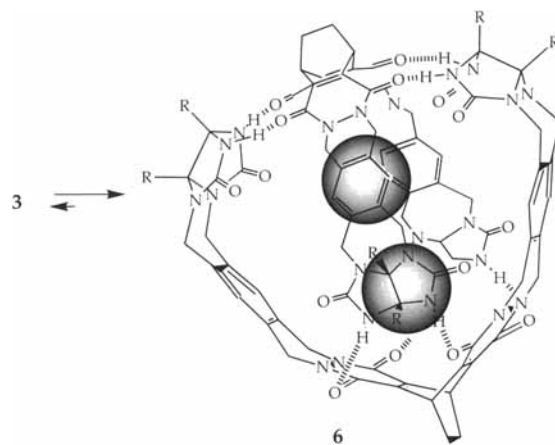
Solvens	Ausb. [%]			3:4:5		
	3	4	5			
berechnet	25	50	25	1.0	2.0	1.0
DMSO	31	44	25	1.4	1.8	1.0
THF	25	46	29	0.9	1.6	1.0
Benzol	36	43	20	1.8	2.2	1.0
Toluol	41	41	17	2.4	2.4	1.0
<i>p</i> -Xylol	39	48	13	3.0	3.7	1.0
CHCl ₃	19	66	16	1.2	4.1	1.0
CH ₂ Cl ₂	23	62	15	1.5	4.1	1.0

[a] Durchschnittswert aus mindestens zwei unabhängigen Versuchen (geschätzter Fehler $\pm 5\%$, Gesamtausbeute ca. 100%). [b] Bei allen Reaktionen betrug die Konzentration von **2a** 5×10^{-3} M. [c] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt, Solvens [D₆]DMSO.



5 W-förmig

Schema 2. Formeln der drei Isomere **3**, **4** und **5** (C-, S- bzw. W-förmig) (links) und ihrer kompaktesten energieminierten [10] Konformationen (rechts). Die kohlenstoffgebundenen Wasserstoffatome sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

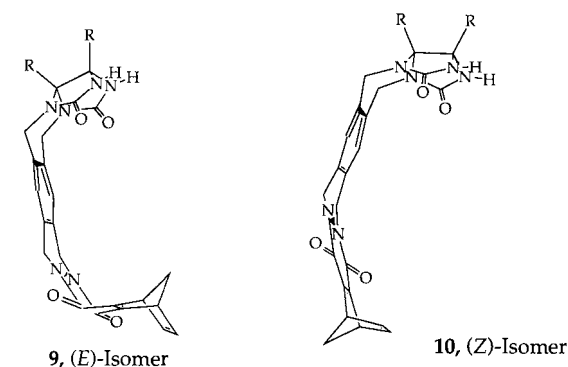
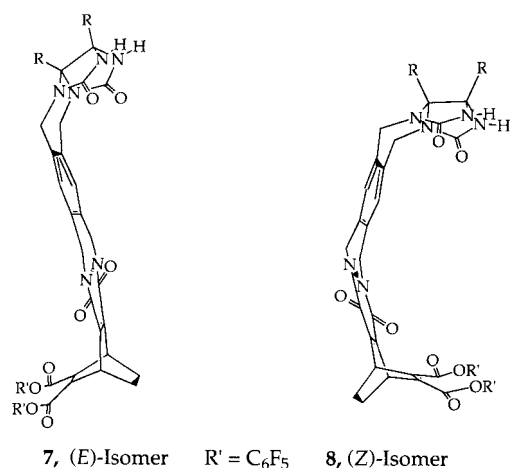


Schema 3. Die Verbindung **3** reagiert zum wasserstoffbrückegebundenen Dimer **6**, wenn zwei Solvensmoleküle geeigneter Größe eingeschlossen werden können.

Die Verwendung der Lösungsmittel, die die Bildung der dimeren Kapsel **6** begünstigen, führte bei der Reaktion von **1** und **2** zu wesentlich höheren Ausbeuten an **6** (Tabelle 1). Die erwartete statistische Verteilung von **3**, **4** und **5** ist 1:2:1. Diese Verteilung wurde aber nie erhalten. In „konkurrierenden“ Lösungsmitteln wie THF und DMSO waren die Verteilungen der berechneten am ähnlichsten. Die Ausbeuten an **3** waren in Benzol, Toluol und *p*-Xylol 1.5- bis 1.6mal höher, wobei das Verhältnis von **3**, **4** und **5** in Toluol 2.4:2.4:1.0 betrug.

Demgegenüber waren die Anteile an **3** bei Verwendung von CHCl_3 und CH_2Cl_2 sogar niedriger als die statistisch erwarteten. Stattdessen begünstigten diese Lösungsmittel die Bildung der S-förmigen Verbindung **4**.

Den Ergebnissen zufolge spielen die Lösungsmittel und die Wasserstoffbrücken bei diesen Reaktionen eine Rolle, aber welche und zu welchem Zeitpunkt der Reaktion? Die Reaktion von **1** und **2** zu den Isomeren **3–5** ist im Prinzip übersichtlich: Es werden vier kovalente Bindungen (irreversibel) gebildet; allerdings sind Prozesse zu berücksichtigen, bei denen gerichtete schwache Wechselwirkungen der reaktiven Komponenten vor der eigentlichen Reaktion (Präassoziation) eine Rolle spielen.^[9] Offensichtlich wird eine Amidbindung zwischen **1** und z. B. **2a** langsam gebildet, worauf in einer schnellen Cyclisierung die zweite Amidbindung geknüpft wird und so die Intermediate **7** und **8** gebildet werden. Diese Reaktionssequenz wiederholt sich an den anderen beiden Estergruppen der zentralen Baueinheit und vervollständigt so die Produktbildung. Bei der Knüpfung der ersten Amidbindung entscheidet sich, ob **7** oder **8** das Intermediat sein wird (d. h., ob die Glycolurilsubstituenten **R** bezüglich der Brücke in der zentralen Baueinheit (*E*)- oder (*Z*)-konfiguriert vorliegen). Allerdings sollten beide Isomere in gleichen Anteilen entstehen (Schema 4). Tatsächlich bestä-



Schema 4. Isolierte Intermediate: Das (*E*)-Isomer **7** und das (*Z*)-Isomer **8** sowie die Modellverbindungen **9** und **10**.

tigte sich diese Erwartung, wenn man ein gekapptes Modellsystem mit **1** umsetzte: Es bildeten sich unabhängig vom verwendeten Solvens (Benzol, CHCl_3 , etc.) gleiche Mengen des (*E*)- und des (*Z*)-Isomers **9** und **10** (Schema 4). Dies

bedeutet, daß maximal 50% der C-förmigen Verbindung **3** gebildet werden können, da diese nur aus dem (*Z*)-Isomer entstehen kann. Demzufolge ist ein Solvens-Templateffekt, sofern vorhanden, im zweiten Reaktionsstadium, nämlich bei der Aufteilung der (*E*)- und (*Z*)-Isomere, wirksam.

Was bedingt dann die höheren Ausbeuten an **3** bei Verwendung aromatischer Lösungsmittel? Statistisch erwartet man, daß **8** gleiche Anteile an **3** und **4** gibt. Um dies zu prüfen, wurden **7** und **8** in präparativen Mengen isoliert und in unterschiedlichen Medien mit **1** zur Reaktion gebracht. Setzte man **7** und **8** mit einem Äquivalent **1** in DMSO um, erhielt man tatsächlich **4** und **5** bzw. **3** und **4** im erwarteten 1:1-Verhältnis (Tabelle 2). Dies ist mit der Produktverteilung der Gesamtreaktion in DMSO gut in Einklang (Tabelle 1). Unerwartet reagierte das (*E*)-Isomer **7** mit **1** in CHCl_3 mit Ausbeuten von bis zu 65% zu **4**. Dasselbe Ergebnis wurde beim Umsetzen des (*Z*)-Isomers **8** mit **1** erhalten: Man erhielt 64% des S-förmigen Isomers **4**. Welcher Grund auch vorliegen mag, CHCl_3 benachteiligt die Bildung des C- und des W-förmigen Produkts (Tabelle 2). CHCl_3 könnte entweder

Tabelle 2. Ausbeuten der Reaktionen von **1** mit **7** und **1** mit **8** in unterschiedlichen Solventien [a–c].

Solvens	(1 + 7) Ausb. [%]		4:5	
	4	5		
berechnet	50	50	1.0	1.0
DMSO	50	50	1.0	1.0
Benzol	62	38	1.6	1.0
CHCl_3	65	35	1.9	1.0

Solvens	(1 + 8) Ausb. [%]		3:4	
	3	4		
berechnet	50	50	1.0	1.0
DMSO	51	49	1.04	1.0
Benzol	64	36	1.8	1.0
CHCl_3	36	64	0.6	1.0

[a] Durchschnittswert aus mindestens zwei unabhängigen Versuchen (geschätzter Fehler $\pm 5\%$, Gesamtausbeute ca. 100%). [b] Bei allen Reaktionen betrug die Konzentration von **1** 5×10^{-3} M. [c] ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt, Solvens [D_6]DMSO.

gut mit dem Übergangszustand wechselwirken, der zum S-förmigen Produkt führt, oder entsprechend schlecht zu den Übergangszuständen passen, bei denen die anderen Produkte entstehen. Das S-förmige Isomer weist auch eine energetisch einzigartig niedrig liegende Konformation auf (Schema 2),^[10] bei der der innere Hohlraum mit den Isopentylestergruppen einer Glycolurilereinheit gefüllt werden kann. Mit Benzol als Lösungsmittel erhielt man eine umgekehrte Produktverteilung, und das C-förmige Produkt **3** entstand in 64% Ausbeute. In diesem Medium ist die solvensgefüllte dimere Kapsel am stabilsten.

Verwendet man die für den zweiten Reaktionsschritt erhaltenen Daten und nimmt man an, daß beim ersten Reaktionsschritt gleiche Anteile an (*Z*)- und (*E*)-Intermediat entstehen, so kann man die Verteilung der Verbindungen **3–5** in verschiedenen Lösungsmitteln berechnen. Die Ergebnisse (Tabelle 3) sind in guter Übereinstimmung mit den experimentellen (Tabelle 1) und untermauern eindeutig die Annahme, daß die Selektion im Verlauf des zweiten Reaktionsschritts eintritt.

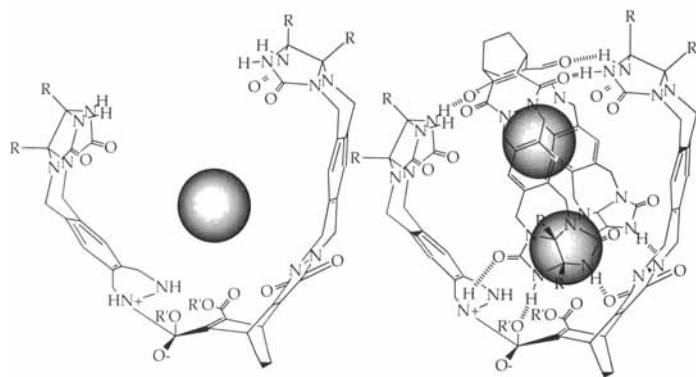
Es ist schwer vorstellbar, daß das Lösungsmittel im ersten Reaktionsschritt eine Rolle spielt, da die Stereozentren weit voneinander entfernt und über nur eine Amidbindung mit-

Tabelle 3. Geschätzte Ausbeuteverteilung [%] [a] der Verbindungen 3–5 in unterschiedlichen Solventien.

	3	4	5
DMSO			
Gesamtausb.	31	44	25
(<i>E</i>)-Isomer	0	25	25
(<i>Z</i>)-Isomer	26	25	0
CHCl ₃			
Gesamtausb.	19	66	16
(<i>E</i>)-Isomer	0	33	18
(<i>Z</i>)-Isomer	18	32	0
Benzol			
Gesamtausb.	36	43	20
(<i>E</i>)-Isomer	0	31	19
(<i>Z</i>)-Isomer	32	18	0

[a] Berechnet mit den Ergebnissen der Reaktionen 1+2a, 1+7, 1+8. [Gesamtausb.] = [3] + [4]_Z + [4]_E + [5], wobei [3], [4]_Z, [4]_E und [5] den Konzentrationen der Isomere 3, 4 und 5 entsprechen, die sowohl aus den (*Z*)- als auch aus den (*E*)-Isomeren entstanden.

einander verbunden sind: Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt entstehen keine Hohlräume. Die Krümmung und die konkave Form des (*E*)- und des (*Z*)-Intermediats begünstigen aber Solvatationseffekte. Benzol, Toluol oder *p*-Xylol werden vom (*Z*)-förmigen Intermediat erkannt und eingebaut, da sie gut passen. Anschließend wirkt die nun noch zugängliche Oberfläche der Solvensmoleküle anziehend auf den Reaktant 1 und stabilisiert das reversibel gebildete zwitterionische Intermediat, das zum C-förmigen Produkt abreagiert (Schema 5 links).^[11] Ein Solvensmolekül muß gut



Schema 5. Denkbare tetraedrische Intermediate der Reaktion zwischen 1 und 2: links: Monomer mit einem Solvensmolekül; rechts: ein aus vier Molekülen bestehender Komplex.

in das Monomer 3 passen, da sich in der dimeren Kapsel zwei Solvensmoleküle befinden.^[6] Alternativ oder zusätzlich ist der Reaktionsweg möglich, bei dem ein wasserstoffbrückengebundenes tetraedrisches Intermediat beteiligt ist (Schema 5 rechts). Da die Dimerisierungskonstante von 3 in Benzol hoch ist, muß die Konzentration des Monomers 3 (Templat) und dessen Komplex (Schema 5 rechts) sehr niedrig sein. Darauf sind auch von Kiedrowski^[12] bei templatierenden Hexadesoxynucleotiden und Ghadiri et al.^[13] bei templatierenden Peptiden gestoßen. Im vorliegenden Fall muß eine Autokatalyse noch nachgewiesen werden. Wir sind diesbezüglich zuversichtlich, da Templateffekte von Produkten, die während der Synthese von selbstorganisierten dimeren Kapseln auftreten, bereits festgestellt werden konnten.^[9,14] Wir postulieren allerdings schon jetzt, daß das bei der molekularen Erkennung am häufigsten vorkommende Phänomen, die Solvatation, eine aktive und weniger eine passive Rolle

bei Prozessen spielt, bei denen kovalente Bindungen gebildet werden.

Eingegangen am 26. Mai 1997 [Z10475]

Stichwörter: Selbstorganisation • Solvatisierung • Templateffekte • Wasserstoffbrücken • Supramolekulare Chemie

- [1] C. J. Pederson, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036; C. J. Pederson, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1053.
- [2] D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725–2828; F. Vögtle, T. Dünwald, T. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 451–460; D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154–1196.
- [3] Neuere Beispiele zum Templateffekt, siehe: S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469–475; R. Hoss, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 389–398; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375–384; B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *ibid.* **1996**, *108*, 1987–1990 bzw. **1996**, *35*, 1838–1840.
- [4] J. A. Bryant, M. T. Blanda, M. Vincenti, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2167–2172; J. C. Sherman, C. B. Knobler, D. J. Cram, *ibid.* **1991**, *113*, 2194–2204.
- [5] R. G. Chapman, N. Chopra, E. D. Cochien, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 369–370; R. G. Chapman, J. C. Sherman, *ibid.* **1995**, *117*, 9081–9082; K. Nakamura, C. Sheu, A. E. Keating, K. N. Houk, J. C. Sherman, R. G. Chapman, W. L. Jorgensen, *ibid.* **1997**, *119*, 4321–4322.
- [6] R. S. Meissner, J. Rebek, Jr., J. de Mendoza, *Science* **1995**, *270*, 1485–1488; R. S. Meissner, X. Garcias, S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 77–85.
- [7] Bei einem typischen Experiment wurde eine Lösung aus 5 Äquiv. 2a oder 2b (10 mM), 10 Äquiv. 1 und 50 Äquiv. Et₃N im trockenen Lösungsmittel bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Verdampfen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand in [D₆]DMSO gelöst und ¹H-NMR-spektroskopisch (600 MHz) analysiert; die Integration der CH₂N-Methylenregion zwischen δ = 6.0 und 4.0 wurde zur Bestimmung der Produktverteilung verwendet. Alle neuen Verbindungen wurden mit hochauflösender NMR-Spektroskopie (600 MHz) und hochauflösender Massenspektrometrie charakterisiert.
- [8] So enthält etwa das ¹H-NMR-Spektrum von in [D₆]Benzol gelöstem 3 scharfe Signale und ein konzentrationsunabhängiges NH-Singulett bei tiefem Feld (δ = 8.83); die entsprechenden NH-Signale in (nicht dimeren) Modellglycolurilen weisen in [D₆]Benzol Verschiebungen von δ ≈ 5.0 auf. Das FT-IR-Spektrum von 3 ([D₆]Benzol, 2 × 10⁻⁵ bis 1 × 10⁻³ M) enthielt nur die Absorptionsbande der NH-Streckschwingung bei 3229 cm⁻¹, die um ca. 180 cm⁻¹ niedriger liegt als in nicht zusammengelagerten Glycolurilen. Mit ¹H-NMR-Verdünnungsexperimenten (5 × 10⁻⁴ bis 1.5 × 10⁻² M) konnte die untere Grenze der Dimerisierungskonstante K_D auf 107 M⁻¹ abgeschätzt werden. Benzollösungen von 3 wurden mit Elektrospray-Ionisations-MS analysiert und enthielten neben dem Signal des Monomers 3 (1268 Da) ein ausreichend starkes (ca. 20% der Intensität des Monomers) Signal des Dimers 6 (2535 Da).
- [9] Siehe z. B.: D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 877–879; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 846–848.
- [10] F. Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440–467.
- [11] Die Rolle von Wasserstoffbrücken bei der Stabilisierung und/oder Destabilisierung des tetraedrischen zwitterionischen Intermediats ist diskutiert worden: C.-W. Su, J. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1854–1857; L. Wang, H. Zipse, *Liebigs Ann.* **1996**, 1501–1509; H. Zipse, L. Wang, K. N. Houk, *ibid.* **1996**, 1511–1522.
- [12] G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1986**, *93*, 932–935; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 932–935.
- [13] D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature* **1996**, *382*, 525–528.
- [14] 1-Adamantancarbonsäureamid, der in Benzol und *p*-Xylol als gut in die Dimerkapsel 6 einbaubarer Gast [6] bekannt ist, führte ebenfalls zur Erhöhung der Ausbeuten an 3 in den genannten Solventien, nicht aber in CDCl₃. In diesem Solvens ist das Carbonsäureamid nicht in die Kapsel eingeschlossen.