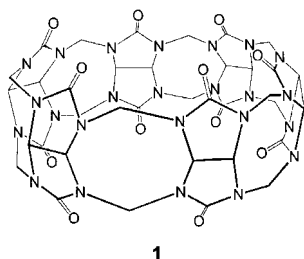


Eine molekulare Schüssel mit einem Metallion als Boden: reversibler Einschluß organischer Moleküle in Cs⁺-komplexiertes Cucurbituril**

Dongmok Whang, Jungseok Heo, Joo Hyun Park und Kimoon Kim*

Mögliche Anwendungen in der Trenntechnik, der Katalyse, der Sensortechnik und für Transport und Freisetzung von Arzneimitteln sind die Ursache für das große Interesse an molekularen Behältern,^[1] d.h. starren Molekülen mit einem großen Hohlraum, in dem kleine Moleküle aufgenommen werden können. Es wurden zwar viele molekulare Behälter untersucht, aber nur bei wenigen wurde das Gastmolekül bei Raumtemperatur reversibel eingeschlossen und wieder freigesetzt.^[2,3] Wir berichteten vor kurzem^[4] über einen neu-



artigen molekularen Behälter auf der Basis von Cucurbituril **1**,^[5,6] einem makrocyclischen Cavitanden, der einen Hohlraum mit einem Durchmesser von etwa 5.5 Å aufweist. Dieser ist über zwei mit Carbonylgruppen verschlossene „Eingänge“ zugänglich. In wäßriger, Na⁺-haltiger Lösung liegen je zwei Natriumionen und die an sie koordinierten Wassermoleküle auf den Eingängen des Cucurbituril-Moleküls wie Deckel auf einem Faß.^[4,7] Das so mit Natriumionen verschlossene Cucurbituril-Molekül kann kleine organische Moleküle wie THF oder Benzol einschließen. Darüber hinaus können Einschluß und Freisetzung der Gastmoleküle durch Komplexierung und Dekomplexierung der Natriumionen an den Eingängen gesteuert werden. Wir dehnten diese Untersuchungen auf andere Alkalimetallionen-Komplexe von Cucurbituril aus; dabei hielten wir Cs⁺-komplexiertes Cucurbituril für besonders interessant, denn Cs⁺ sollte mit seinem Ionenradius von 1.81–2.02 Å besser auf die Cucurbituril-Eingänge passen. Tatsächlich unterscheidet sich Cs⁺-komplexiertes Cucurbituril drastisch von Na⁺-komplexiertem.^[4] Wir berichten hier über Cs⁺-komplexiertes Cucurbituril, das sich wie eine molekulare Schüssel mit einem Metallion als Boden verhält.

Cucurbituril löst sich zwar kaum in Wasser, dafür aber, ebenso wie in wäßrigen Lösungen anderer Alkalimetallsalze, in beträchtlichem Ausmaß in Caesiumchlorid-Lösung (bei

Raumtemperatur ca. 5.9×10^{-2} Mol in 1.0 L 0.2 M CsCl-Lösung). Läßt man langsam Ethanol in eine Lösung von Cucurbituril in 0.2 M CsCl-Lösung diffundieren, bilden sich Kristalle von **2** (siehe Schema 1). Eine Röntgenstrukturanalyse^[8] von **2** zeigt (Abb. 1), daß nur ein Caesiumion an jeden Cucurbituril-Eingang gebunden ist – ganz anders als bei Na⁺-komplexiertem Cucurbituril, wo je zwei Natriumionen

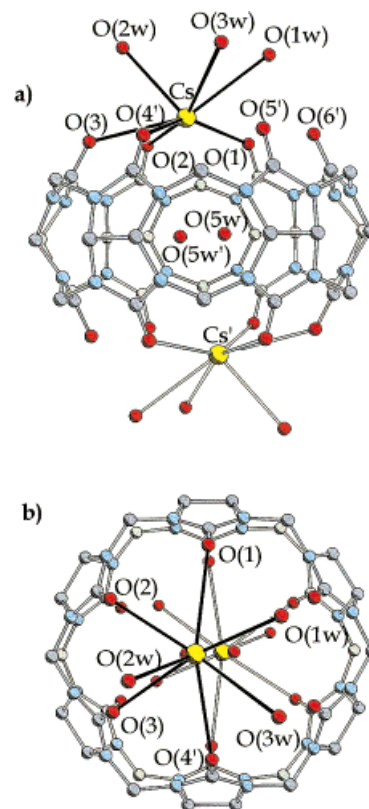


Abb. 1. Struktur von **2** im Kristall: a) Ansicht von der Seite; b) Ansicht von oben. Farbcode: Cs gelb, O rot, N blau, C grau. Ausgewählte Bindungslängen [Å]: Cs–O(1) 3.378(6), Cs–O(2) 3.110(6), Cs–O(3) 3.100(6), Cs–O(4) 3.321(5), Cs–O(1w) 3.214(7), Cs–O(2w) 3.027(7), Cs–O(3w) 3.487(7).

an den Eingängen koordiniert sind. Das Caesium ist nur an vier der Carbonyl-Sauerstoffatome am Eingang koordiniert und somit etwas zu einer Seite des Eingangs verschoben. Die Cs–O-Abstände betragen 3.100(6)–3.378(6) Å. Von außen sind drei Wassermoleküle (O(1w)–(O(3w))) mit Cs–O-Abständen von 3.027(7)–3.487(7) Å an das Metallion gebunden, das sich 0.684(2) Å über der durch die sechs Carbonyl-Sauerstoffatome am Eingang definierten Ebene befindet. Dieser Abstand ist viel geringer als der mittlere Abstand der Natriumionen (1.577(4) Å) von der Eingangsebene bei Na⁺-komplexiertem Cucurbituril. Dadurch sowie durch den größeren Ionenradius von Caesium, ist der Hohlraum in **2** viel kleiner als in Na⁺-komplexiertem Cucurbituril, was dadurch verdeutlicht wird, daß sich im Hohlraum von **2** nur ein fehlgeordnetes Wassermolekül befindet, während es bei Cucurbituril mit Natrium als „Deckel“ drei Wassermoleküle sind. Wir erwarteten daher, daß der Hohlraum von Cs⁺-komplexiertem Cucurbituril nicht groß genug sein würde, um

[*] Prof. K. Kim, Dr. D. Whang, J. Heo, J. H. Park
Department of Chemistry, Center for Biofunctional Molecules and
School of Environmental Engineering
Pohang University of Science and Technology
San 31 Hyojadong, Pohang 790-784 (Südkorea)
Telefax: Int. + 562/279-3399
E-mail: kkim@vision.postech.ac.kr

[**] Diese Arbeit wurde von der Korea Science and Engineering Foundation gefördert. Wir danken Prof. G. V. Smith und Prof. J. Chin für hilfreiche Kommentare.

ein THF-Molekül einzuschließen, wie es bei Na^+ -komplexiertem Cucurbituril der Fall ist.

Zu unserer Überraschung zeigte sich jedoch im ^1H -NMR-Spektrum nach Zugabe von THF zu dem in 0.4 M CsCl -Lösung vorliegenden Cucurbituril ein zusätzlicher, gegenüber den Signalen des freien THF hochfeldverschobener Satz von THF-Signalen. Dies spricht dafür, daß ein THF-Molekül im Hohlraum des in CsCl -Lösung vorliegenden Cucurbiturils eingeschlossen ist. Eine Abschätzung für die Bildungskonstante dieser Einschlußverbindung bei Raumtemperatur^[9] lieferte $(1.1 \pm 0.1) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, das heißt sogar einen höheren Wert als für Na^+ -komplexiertes Cucurbituril $((5.1 \pm 0.5) \times 10^2 \text{ M}^{-1})$.^[4] Die thermodynamischen Größen^[10] für den Einschlußvorgang unterscheiden sich ebenfalls deutlich: $\Delta H^\circ = -9.8 \pm 1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta S^\circ = -19 \pm 2 \text{ eu}$ für Cs^+ -komplexiertes Cucurbituril und $\Delta H^\circ = -5.8 \pm 0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ sowie $\Delta S^\circ = -7.4 \pm 0.7 \text{ eu}$ für Na^+ -komplexiertes Cucurbituril.^[4] Wegen des offensichtlichen Widerspruchs zwischen unserer ursprünglichen Erwartung und dieser Beobachtung führten wir eine Röntgenstrukturanalyse eines aus der zuvor erwähnten Lösung erhaltenen Kristalls von **3** (siehe Schema 1) durch. Wie vermutet, ist bei **3** ein THF-Molekül im Hohlraum des Cucurbiturils eingeschlossen. **3** hat jedoch eine ganz andere Struktur als **2**, denn bei **3** ist nur ein Caesiumion an Cucurbituril gebunden (Abb. 2). Cucurbituril mit Natriumionen als Deckel dagegen hat mit und ohne organisches Gastmolekül fast die gleiche Struktur. Bei dem auf einer

kristallographischen Spiegelebene befindlichen **3** ist das Caesiumion in der Mitte des stark elliptisch verzerrten Eingangs. Diese Verzerrung zeigt sich in den ungleichen Cs-O-Abständen am Eingang: Zwei der sechs Carbonyl-Sauerstoffatome ($\text{O}(1)$ und $\text{O}(4)$) sind dem Zentralion viel näher ($\text{Cs-O}(1) = 3.250(7) \text{ \AA}$ und $\text{Cs-O}(4) = 3.144(6) \text{ \AA}$) als die vier anderen ($\text{Cs-O}(2) = \text{Cs-O}(2') = 3.584(8) \text{ \AA}$ und $\text{Cs-O}(3) = \text{Cs-O}(3') = 3.574(6) \text{ \AA}$). Das eingeschlossene THF-Molekül ist an das Metallion koordiniert ($\text{Cs-O}(21) = 2.934(10) \text{ \AA}$), wobei seine Ebene entlang der langen Achse des ellipsenförmigen Wirtmoleküls angeordnet ist. Zwei Wassermoleküle und ein fehlgeordnetes Chloridion sind von außen an das Caesiumion koordiniert.^[8]

Die Bindung des Gastmoleküls THF an den Caesium-„Boden“ der molekularen Schüssel ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, daß die Bildungskonstante in Cs^+ -komplexiertem Cucurbituril größer ist als in seinem Na^+ -Analogon, bei dem das eingeschlossene THF nicht an die Na^+ -„Deckel“ koordiniert ist. Die größeren Enthalpie- und Entropieänderungen bei der Bildung der Einschlußverbindung in Cs^+ -komplexiertem Cucurbituril sind ebenfalls mit der Koordination des THF-Moleküls an das Caesiumion in Einklang. Daß die Bildungskonstante für die entsprechende Einschlußverbindung mit Benzol beim Cs^+ -System nur 2.1 M^{-1} beträgt und damit zehnmal kleiner ist als beim Na^+ -System, ist ein weiterer Beleg für diese Erklärung.

Eine Änderung des pH-Wertes führt wie beim Na^+ -Cucurbituril-System^[4] dazu, daß das Gastmolekül reversibel eingeschlossen und wieder freigesetzt wird. Insbesondere bei Zugabe von Trifluoressigsäure zu der Lösung aus Cs^+ -komplexiertem Cucurbituril und THF nimmt die Intensität der ^1H -NMR-Signale des eingeschlossenen THF ab, während die der Signale des freien THF zunimmt. Nach Zugabe von etwa 300 Äquivalenten Trifluoressigsäure ist nur noch freies THF nachweisbar. Wird die Lösung dann mit Cs_2CO_3 neutralisiert, nimmt die Intensität der Signale des eingeschlossenen THF wieder fast den ursprünglichen Wert an. Eine Reihe solcher Beobachtungen läßt vermuten, daß in stark saurer Lösung die Carbonylgruppen am Eingang des Cucurbituril protoniert werden und so das koordinierte Caesiumion entfernt wird; das eingeschlossene THF kann dann leicht aus dem Hohlraum entweichen (Schema 1). Wird die Lösung neutralisiert, erhält die Cucurbituril-Schüssel wieder ein Caesiumion als Boden und kann erneut THF einschließen.

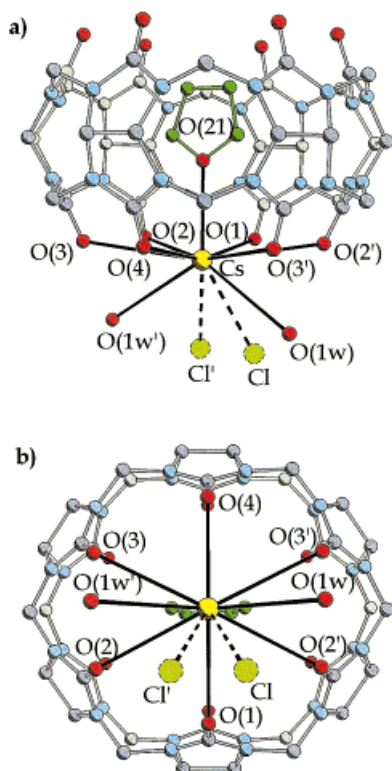
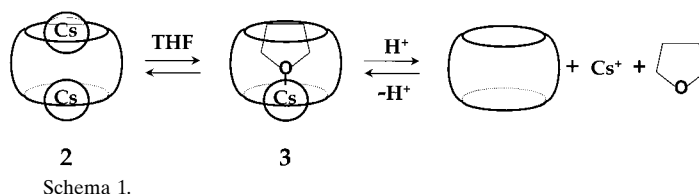


Abb. 2. Struktur von **3** im Kristall: a) Ansicht von der Seite; b) Ansicht von oben. Farbcode: Cs gelb, Cl grüngelb, O rot, N blau, C grau. Das eingeschlossene THF ist in grüner Farbe hervorgehoben. Das koordinierte Cl^- -Ion ist über zwei jeweils halbbesetzte Positionen fehlgeordnet. Ausgewählte Bindungslängen [\AA]: $\text{Cs-O}(1) 3.250(7)$, $\text{Cs-O}(2) 3.584(8)$, $\text{Cs-O}(3) 3.574(6)$, $\text{Cs-O}(4) 3.144(6)$, $\text{Cs-O}(21) 2.934(10)$, $\text{Cs-O}(1w) 3.591(10)$, $\text{Cs-Cl} 3.365(3)$.



Schema 1.

Wir stellten hier also eine neuartige molekulare Schüssel mit einem Metallion als Boden vor, bei dem der reversible Einschluß eines Gastmoleküls durch die Acidität des Mediums gesteuert werden kann. Diese Arbeit zeigt, welche Vorteile es bringt, Metallionen als Hauptkontrollelemente für

reversiblen Einschluß zu nutzen: 1) leichtes Blockieren und Öffnen der Eingänge, 2) Koordination eingeschlossener Gastmoleküle. Letzteres eröffnet weitere Möglichkeiten für den selektiven Einschluß. Darüber hinaus kann das Metallion als Lewis-Säure fungieren und das Gastmolekül aktivieren oder katalytisch wirken, was wir momentan untersuchen.

Eingegangen am 8. Juli 1997 [Z10655]

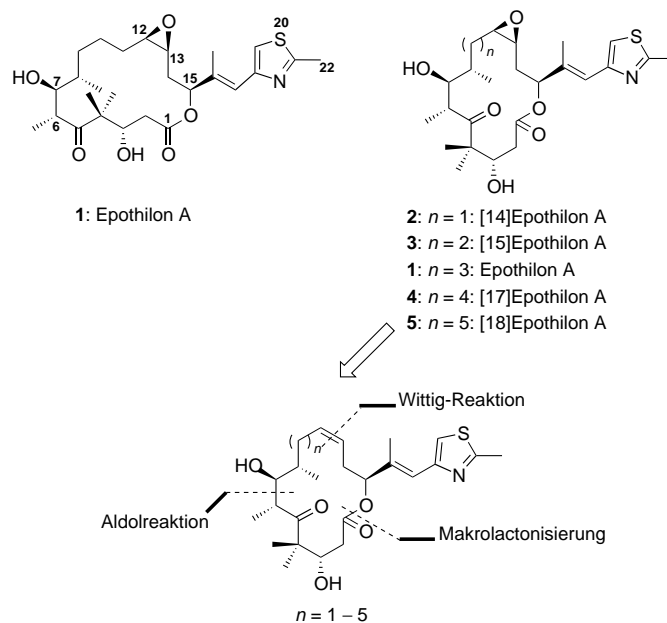
Stichwörter: Caesium • Einschlußverbindungen • Molekulare Erkennung • Supramolekulare Chemie • Wirt-Gast-Chemie

- [1] Übersichten: a) D. J. Cram, *Nature* **1992**, 356, 29; b) D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and Their Guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**.
- [2] a) R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr. *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1699; b) N. Branda, R. Wyler, C. Valdes, J. Rebek, Jr., *Science* **1994**, 263, 1267; c) N. Branda, R. D. Grotzfeld, C. Valdes, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 85; d) J. Kang, J. Rebek, Jr. *Nature* **1996**, 382, 239.
- [3] R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9081.
- [4] Y.-M. Jeon, J. Kim, D. Whang, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9790.
- [5] a) R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 339, 1; b) W. A. Freeman, W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7367.
- [6] Übersichten: a) W. L. Mock in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 477; b) W. L. Mock, *Top. Curr. Chem.* **1995**, 175, 1; c) P. Cintas, *J. Incl. Phenom. Molec. Reco. Chem.* **1994**, 17, 205.
- [7] Die Komplexierung von Alkalimetallionen an Cucurbituril wurde auch UV-spektroskopisch untersucht. a) H.-J. Buschmann, E. Cleve, E. Schollmeyer, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 193, 93; b) R. Hoffmann, W. Knoche, C. Fenn, H.-J. Buschmann, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, 90, 1507.
- [8] Kristallstrukturanalyse von **2**: $[(C_{36}H_{36}N_{24}O_{12})Cs_2(H_2O)_6 \cdot (H_2O)](Cl)_2 \cdot 2H_2O$, $M_r = 1495.75$, monoklin, $P2_1/n$, $a = 14.277(2)$ Å, $b = 11.887(1)$ Å, $c = 15.901(3)$ Å, $\beta = 94.085(8)^\circ$, $V = 2691.8(7)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.845$ g cm⁻³, $T = 296$ K, Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, $Mo_{K\alpha}$ ($\lambda = 0.71073$ Å), $\mu = 15.54$ cm⁻¹. Strukturlösung mit Patterson-Methode (SHELXS-86). Alle Nicht-H-Atome wurden anisotrop verfeinert (SHELXL-93). Endgültige Verfeinerung gegen F^2 (volle Matrix, kleinste Fehlerquadrate) mit allen 3288 Reflexen und 388 Variablen; Konvergenz gegen $R1$ ($I > 2\sigma(I)$) = 0.058, $wR2$ (alle Daten) = 0.160 und $GOF = 1.10$. Kristallstrukturanalyse von **3**: $[(C_{36}H_{36}N_{24}O_{12})CsCl \cdot (H_2O)_2 \cdot C_4H_8O] \cdot 5H_2O$, $M_r = 1363.46$, orthorhombisch, $Cmc2_1$, $a = 19.457(3)$ Å, $b = 16.137(3)$ Å, $c = 15.917(1)$ Å, $V = 4997(1)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.812$ g cm⁻³, $T = 193$ K, Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, $Mo_{K\alpha}$ ($\lambda = 0.71073$ Å), $\mu = 9.02$ cm⁻¹. Strukturlösung mit Patterson-Methode. Alle Nicht-H-Atome wurden anisotrop verfeinert. Endgültige Verfeinerung gegen F^2 (volle Matrix, kleinste Fehlerquadrate) mit allen 2340 Reflexen und 431 Variablen; Konvergenz gegen $R1$ ($I > 2\sigma(I)$) = 0.035, $wR2$ (alle Daten) = 0.096 und $GOF = 1.16$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-100615“ 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 CB21EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [9] Die Bildungskonstante des Einschlußkomplexes wurde durch Integration der Signale von freiem und gebundenem THF im ¹H-NMR-Spektrum von 0.4 M CsCl-Lösungen (in D₂O) abgeschätzt, die Cucurbituril (2.6×10^{-2} M) und THF ($1.7\text{--}2.8 \times 10^{-2}$ M) enthielten.
- [10] Die thermodynamischen Parameter wurden aus der Temperaturabhängigkeit der Bildungskonstanten im Bereich von 20–60 °C abgeschätzt.

Variation der Ringgröße von Epothilonen – Totalsynthese von [14]-, [15]-, [17]- und [18]Epothilon A**

K. C. Nicolaou,* Francisco Sarabia, Sacha Ninkovic, M. Ray V. Finlay und Christopher N. C. Boddy

Die Entdeckung,^[1] Strukturaufklärung^[2] und biologische Wirksamkeit^[1–4] der Epothilone brachte diese rasch an die vorderste Front der chemischen^[5] und biologischen Forschung.^[3,4] Besondere Aufmerksamkeit erregten der dem von Taxol ähnelnde^[6] Wirkungsmechanismus^[3] dieser Verbindungen als Antitumormittel sowie ihre Fähigkeit taxolresistente Tumorzellen abzutöten.^[4] Die 16gliedrigen Makrolactone Epothilon A **1** (Schema 1),^[7–11] B (**1** mit einer CH₃-Gruppe an C-12 anstelle von H)^[10,12,13] und E (**1** mit einer CH₂OH-Gruppe an C-21 anstelle von CH₃)^[14] sind durch Totalsynthese hergestellt worden, und viele analoge Verbindungen^[7–18] konnten bereits synthetisiert und biologisch un-



Schema 1. Strukturen und Numerierung der Epothilone A mit $n = 1\text{--}5$.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. F. Sarabia, Dr. S. Ninkovic, Dr. M. R. V. Finlay, C. N. C. Boddy
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und
Department of Chemistry and Biochemistry, University of California
San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2469

[**] Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Unterstützung bei der Aufnahme der NMR- bzw. Massenspektren. Diese Arbeit wurde von Novartis, von den National Institutes of Health (USA), vom Skaggs Institute for Chemical Biology und von der CaP CURE Foundation, durch Stipendien der Fundación Ramón Areces (Spanien) (F. S.) und der Fullbright Commission (M. R. V. F.) sowie von den Firmen Merck, DuPont-Merck, Schering Plough, Hoffmann La Roche und Amgen unterstützt.