

Selbstorganisierte, über Wasserstoffbrücken gebundene dimere Kapseln mit hoher kinetischer Stabilität**

Myroslav O. Vysotsky, Iris Thondorf und Volker Böhmer*

Calix[4]arene, die am weiten Rand durch vier Harnstoffreste substituiert sind (allgemeine Formel **3**; Schema 1), liegen in apolaren Lösungsmitteln als Dimere vor. Dazu ist die Gegenwart eines geeigneten Gastes notwendig, der in den so gebildeten molekularen Hohlraum eingeschlossen wird^[1, 2] (Abbildung 1). Obwohl diese Kapseln^[3] auf der NMR-Zeitskala kinetisch stabil sind, erfolgt ihre Dissoziation/Rekom-

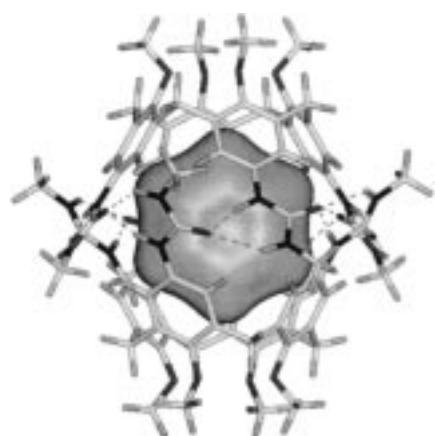


Abbildung 1. Tetraharnstoff-Dimer **3/3** mit eingeschlossenem Benzol.

bination in Sekunden. Für das Dimer eines zu **3a** analogen, aber bedingt durch alternierende Methyl- und Pentylethergruppen weniger symmetrischen Tetraharnstoffs wurden in Benzol durch EXSY-Spektroskopie Geschwindigkeitskonstanten von $k = 0.26 \text{ s}^{-1}$ für den Dissoziations-/Rekombinationsvorgang und $k = 0.47 \text{ s}^{-1}$ für den Gastaustausch (Benzol) bestimmt.^[4] Wir waren daran interessiert, ob sich die (kinetische) Stabilität solcher Kapseln durch strukturelle Veränderungen steigern lässt. Dies könnte z.B. durch zusätzliche Anziehungskräfte zwischen den beiden Calixarenen eines Dimers erreicht werden oder durch Erhöhung der Energie-

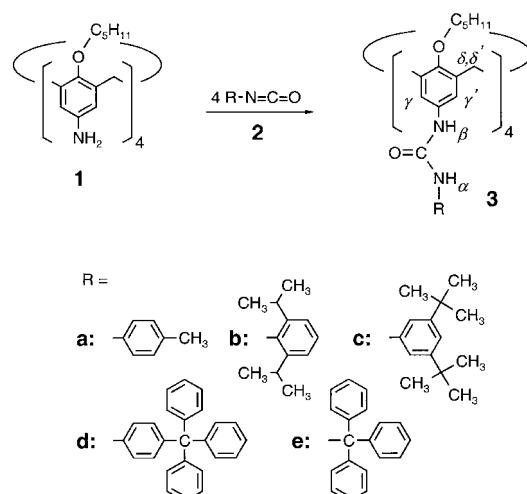
[*] Dr. V. Böhmer, Dr. M. O. Vysotsky
Fachbereich Chemie und Pharmazie, Abteilung Lehramt Chemie
Johannes-Gutenberg-Universität
Duesbergweg 10–14, 55099 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-39-25419
E-mail: vboehmer@mail.uni-mainz.de

Dr. I. Thondorf
Fachbereich Biochemie/Biotechnologie, Institut für Biochemie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Kurt-Mothes-Straße 3, 06099 Halle (Deutschland)

[**] Für die finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Bo523/14-1) und dem Fonds der Chemischen Industrie. Unser Dank gilt auch Prof. J. Okuda (Institut für Anorganische Chemie) für die großzügig gewährte NMR-Messzeit.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

barriere für die Dissoziation durch sterische Hinderung (Abstoßungskräfte). Wir haben deshalb die sterisch überladenen Tetraharnstoff-Derivate **3b–e** synthetisiert (Schema 1) und beschreiben hier ihre Fähigkeit, über Wasserstoffbrücken gebundene Dimere zu bilden, sowie erste detaillierte Messungen der Geschwindigkeit des Gastaustausches.^[5, 6]



Schema 1. Synthese der Tetraharnstoff-Calixarene **3**.

Zur Synthese der Verbindungen **3** (Ausbeuten noch nicht optimiert) wurden die entsprechenden Isocyanate **2** mit dem Tetraaminocalix[4]aren **1** umgesetzt (Schema 1). Die verwendeten Isocyanate waren entweder käuflich (**2a**, **2b**) oder wurden durch Umsetzung von Tritylchlorid mit Kaliumcyanat (**2e**)^[7] bzw. aus dem entsprechenden Anilin mit Triphosgen (**2c**, **2d**)^[8] hergestellt und *in situ* weiter umgesetzt. Die Struktur der Tetraharnstoffe **3** folgt eindeutig aus ihren ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren in [D₆]DMSO, wo sie monomer vorliegen. Sie wurde weiter durch Elementaranalyse und Massenspektren bestätigt.

Homo- und Heterodimerisierung der Tetraharnstoffe **3a–e** wurden ¹H-NMR-spektroskopisch in [D₆]Benzol untersucht, einem Lösungsmittel, das auch ein ausgezeichneter Gast für die Dimere ist (Tabelle 1). Zunächst fällt auf, dass der durch R erzeugte sterische Zwang für **3b** die Bildung von Dimeren mit allen Partnern unmöglich macht, während **3e** keine Heterodimere mit **3c** und keine Homodimere bildet. So enthält z.B. das ¹H-NMR Spektrum von **3e** (Abbildung 2a) nur breite

Tabelle 1. Dimerisierung der Tetraharnstoffe **3a–e**.^[a]

	3a	3b	3c	3d	3e
3a	+	0 ^[b]	50 ^[c]	39 ^[c]	78 ^[b]
3b	–	–	0 ^[b]	0 ^[b]	0
3c	+	–	+	31 ^[c]	0 ^[b]
3d	+	–	+	+	95 ^[b]
3e	+	–	–	+	–

[a] Für jedes Paar wird die Bildung von Dimeren durch „+“ angezeigt. Zusätzlich ist der Anteil an Heterodimeren in einer 1:1-Mischung in [D₆]Benzol bei einer Gesamtkonzentration von $c(3) = 2.5 \text{ mM}$ in % angegeben. [b] Plus ein Homodimer und ein ungepaarter Tetraharnstoff. [c] Plus zwei Homodimere.

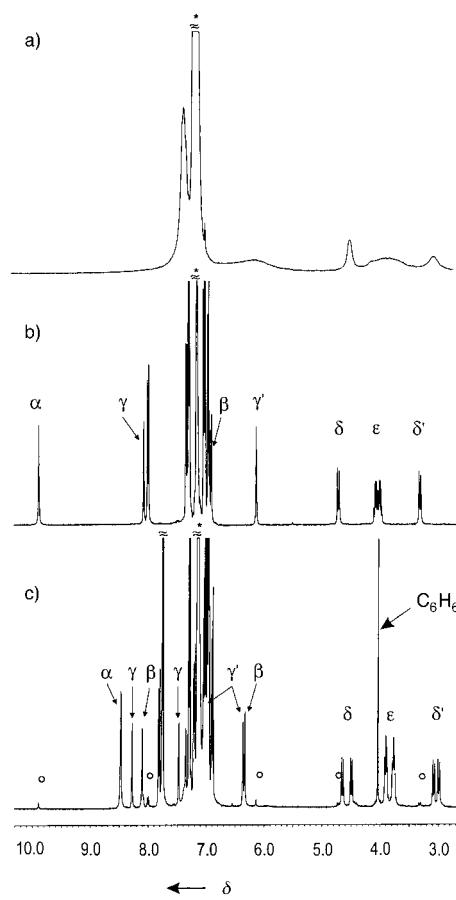
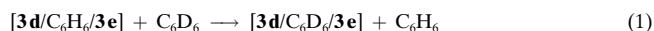


Abbildung 2. ^1H -NMR Spektren (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, $c(3)=2.5 \text{ mm}$, 25°C). a) Unregelmäßiges Assoziat von **3e**; b) Homodimer **3d/3d**; c) Heterodimer **3d/3e**, hergestellt in C_6D_6 , ungefähr 10 min nach dem Auflösen. Signale für eingeschlossenes Benzol und einen geringen Anteil an **3d/3d** (\circ) sind markiert. Die Protonen des Calixarengerüstes und der Amidgruppen sind wie folgt gekennzeichnet: α/β (NH), γ (ArH), δ (ArCH_2Ar), ϵ (OCH_2); siehe auch Schema 1.

Signale, während ein typisches Homodimer wie **3a/3a** oder **3d/3d** (Abbildung 2b) gut definierte, scharfe Signale ergibt, unter denen besonders das nach tiefem Feld verschobene NH-Signal bei $\delta=9.9$ charakteristisch für die über Wasserstoffbrücken gebundenen R-NH-Gruppen im Dimer ist. Bemerkenswerterweise enthält eine 1:1-Mischung von **3d** und **3e** (nahezu) ausschließlich die Heterodimere **3d/3e** (Abbildung 2c), was leicht durch die zwei Paare von Dubletts für die Ar-CH₂-Ar-Protonen zu erkennen ist.^[9] Offensichtlich ist eine Situation, in der alle Harnstoffgruppen durch intermolekulare Wasserstoffbrücken „gesättigt“ sind, günstiger als eine Situation, in der die Moleküle **3e** ungepaart sind, während **3d** (möglicherweise perfektere) Dimere bildet.

Wenn man eine 1:1-Mischung von **3d** und **3e** in Benzol löst (ca. 12 h bei 35°C), das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückbleibende weiße Pulver in $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ löst, erhält man das in Abbildung 2c gezeigte Spektrum, in dem das Signal bei $\delta=4.03$ zu eingeschlossenem Benzol gehört. Dieses Signal^[10] verschwindet langsam (!), während das restliche Spektrum unverändert bleibt. Dies muss als Austausch des nicht deuterierten Gastes Benzol gegen das als Lösungsmittel im Überschuss vorhandene $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ interpretiert werden, was sich durch Gleichung (1) beschreiben lässt. Ein grundsätzlich

ähnliches Verhalten wurde für das Heterodimer **3a/3e** gefunden.



Wie Abbildung 3 a am Beispiel von $[\mathbf{3d}/\text{C}_6\text{H}_6/\mathbf{3e}]$ erkennen lässt, gehorcht das Verschwinden des Gastsignals bis zum Umsatz von 90 % einem Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung. Nach unserer Kenntnis ist dies die erste eindeutige

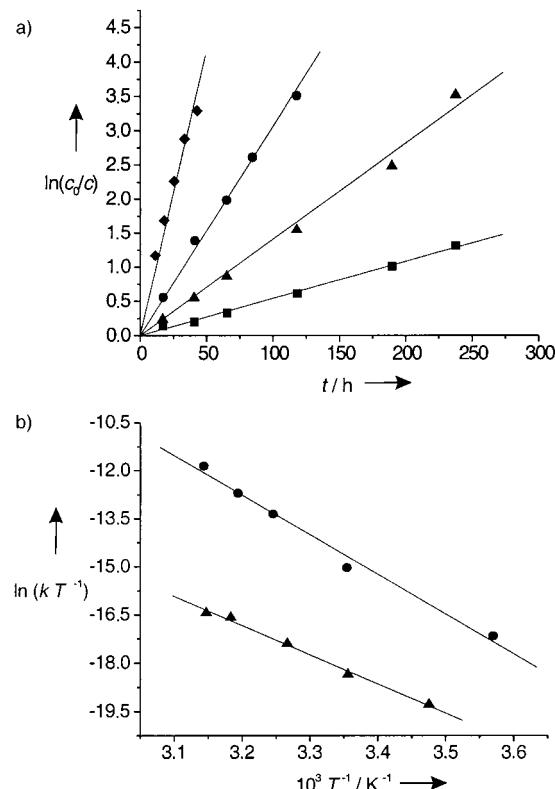


Abbildung 3. a) Verschwinden des Gastsignals von $[\mathbf{3d}/\text{C}_6\text{H}_6/\mathbf{3e}]$ (Kinetik erster Ordnung) in C_6D_6 bei 15°C (■), 25°C (▲), 33°C (●) und 45°C (◆); b) Eyring-Diagramme für $[\mathbf{3a}/\text{C}_6\text{H}_6/\mathbf{3e}]$ (●) und $[\mathbf{3d}/\text{C}_6\text{H}_6/\mathbf{3e}]$ (▲). Die Punkte entsprechen Mittelwerten von mindestens drei kinetischen Experimenten.

kinetische Analyse des Gastaustausches bei über Wasserstoffbrücken gebundenen Kapseln dieser Art.^[6] Und dieser Gastaustausch, der höchstwahrscheinlich identisch mit der Geschwindigkeit der Dissoziation/Rekombination ist,^[4] erfolgt mit Halbwertszeiten von $\tau=130 \text{ min}$ für $[\mathbf{3a}/\text{C}_6\text{H}_6/\mathbf{3e}]$ und $\tau=60 \text{ h}$ für $[\mathbf{3d}/\text{C}_6\text{H}_6/\mathbf{3e}]$.

Die Messung der Reaktionsgeschwindigkeit bei verschiedenen Temperaturen erlaubt es, die Aktivierungsparameter abzuleiten. Sie sind in Tabelle 2 zusammengestellt; Eyring-Diagramme sind in Abbildung 3b gezeigt. Ein höherer Wert für die Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger in **3a/3e** wird in **3d/3e** durch die niedrigere Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger überkompenziert, was offensichtlich der Hauptgrund für die niedrigere Austauschgeschwindigkeit dieser Kapseln ist. Dies lässt sich mit weniger perfekten Wasserstoffbrücken und einer geringeren konformativen Freiheit der Reste R in dem sterisch gespannteren Dimer **3d/3e** erklären.

Tabelle 2. Aktivierungsparameter für den Gastaustausch der Heterodimere **3a/3e** und **3d/3e** in $[D_6]$ Benzol.

Komplex	$[3a/C_6H_6/3e]$	$[3d/C_6H_6/3e]$
Temp.-Bereich [°C]	7–45	15–45
R	0.994	0.997
ΔH^\ddagger [kJ mol ⁻¹]	103 (± 6)	75 (± 3)
ΔS^\ddagger [J K ⁻¹ mol ⁻¹]	26 (± 21)	-96 (± 10)
ΔG^\ddagger [kJ mol ⁻¹] ^[a]	95 (± 0.4)	104 (± 0.6)

[a] 25 °C.

Löst man $[3d/C_6H_6/3e]$ in $[D_8]$ Toluol oder $[D_{10}]p$ -Xylol, dann verschwindet das Signal für das eingeschlossene Benzol mit einer ähnlichen Geschwindigkeit, entsprechend $\Delta G^\ddagger = 107$ bzw. 108 ± 0.5 kJ mol⁻¹. Anders als bei der Verwendung von $[D_6]$ Benzol ändert sich jedoch das ganze ¹H-NMR-Spektrum mit der gleichen Geschwindigkeit, und schließlich erhält man das Spektrum des Homodimers **3d/3d**, höchstwahrscheinlich mit eingeschlossenem Lösungsmittel (Abbildung 4 a–c). Offensichtlich muss der Gesamtprozess in diesem Fall gemäß Gleichung (2) formuliert werden.

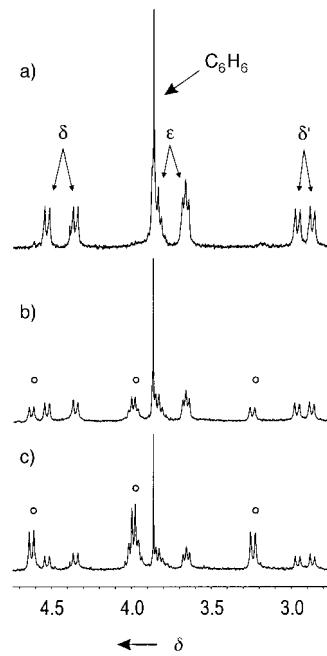


Abbildung 4. Änderungen im NMR-Spektrum von $[3d/C_6H_6/3e]$ in $[D_{10}]p$ -Xylol bei 25 °C: a) 10 min, b) 90 h und c) 185 h nach dem Auflösen. Nicht nur das Gastsignal verschwindet, sondern alle Signale des Heterodimers, während die Signale des Homodimers **3d/3d** (○) neu auftreten. Zur Bezeichnung der Protonen siehe Abbildung 2.

Dies ist im Einklang mit der Tatsache, dass eine Mischung aus **3d** und **3e** in Toluol oder *p*-Xylol keine Heterodimere bildet.^[11] Und dies wiederum kann man verstehen, wenn man annimmt, dass ein weniger bevorzugter Gast (Toluol/*p*-Xylol gegenüber Benzol) nicht in einer sterisch gespannten Kapsel wie **3d/3e** eingeschlossen werden kann.^[12] Weitere Messungen, die vermutlich auch auf weitere Dimere auszudehnen sind, werden nötig sein, um ein vollständiges Bild zu erhalten.

Noch bemerkenswerter ist das Verhalten von $[3d/C_6H_6/3e]$ in $[D_{12}]$ Cyclohexan: Nach 18 h bei 40 °C entspricht das Signal bei $\delta = 4.03$ immer noch *einem* Molekül von eingeschlossenem C_6H_6 pro Heterodimer **3d/3e**, was zeigt, dass diese Kapseln unter diesen Bedingungen *kinetisch stabil* sind.^[13] Ein geeigneter Gast kann also im Prinzip auf Dauer eingeschlossen werden, um auf Wunsch durch die Zugabe von Substanzen, die Wasserstoffbrücken brechen, freigesetzt zu werden.

Natürlich werden die beiden Moleküle eines Dimers wie **3d/3e** nicht ausschließlich durch eine mechanische Verhakung der Reste R an den Harnstoffgruppen zusammengehalten (siehe auch Abbildung 5). Wasserstoffbrücken (und wahrscheinlich der Gasteinschluss^[14]) spielen immer noch

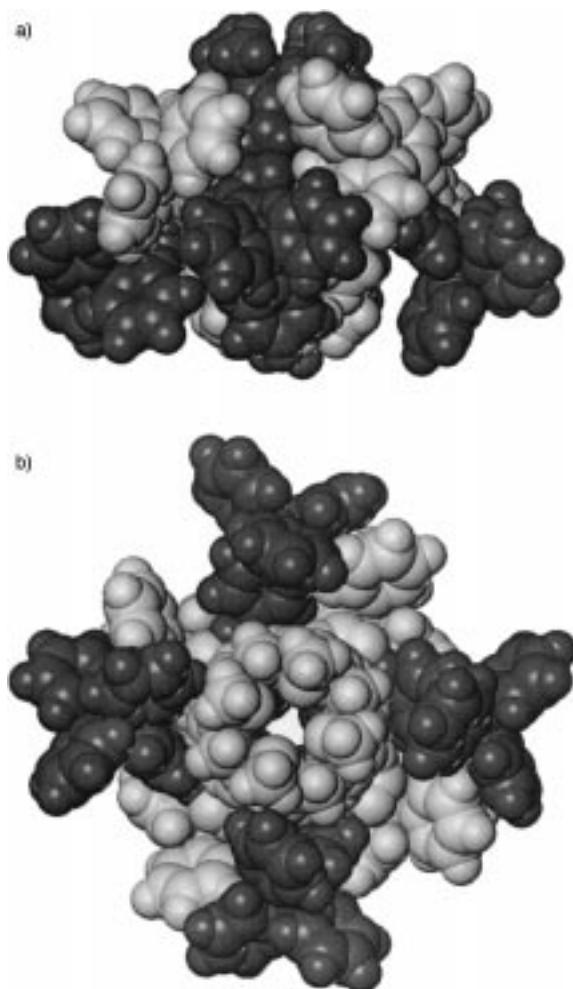


Abbildung 5. Raumerfüllende Darstellung des Heterodimers **3d**(dunkel)/**3e**(hell) zur Demonstration der mechanischen Verhakung der Reste R. Zur Vereinfachung wurden Methyltherreste verwendet. a) Seitenansicht, b) Ansicht von oben.

eine große Rolle, denn das Dimer wird durch Zusatz von DMSO rasch zerstört. Ein Vergleich der Halbwertszeiten für **3a/3a** (ca. 1 s), **3a/3e** (130 min) und **3d/3e** (60 h) zeigt aber, dass die sterische Hinderung durch die Reste R eine ganz entscheidende Rolle für die kinetische Stabilität^[15] dieser Dimere in Benzol spielt. Anders ist diese Steigerung um mehr als fünf Größenordnungen sicherlich nicht zu erklären. Es

sollte möglich sein, diese sterische Hinderung weiter zu erhöhen, um Tetraharnstoff-Derivate zu erhalten, die unter drastischen Bedingungen (z. B. hohe Temperatur, hoher Druck) dimerisieren, um dann unter Standardbedingungen stabil zu sein. Die chemische Modifizierung „fertiger“ Dimere durch nachträgliche Einführung voluminöser Gruppen in die Reste R wäre eine alternative Strategie.^[16]

Experimentelles

Kinetische Untersuchungen: Proben für die kinetischen Messungen wurden durch 1.5-stündiges Röhren einer Lösung des Tetraharnstoffs in Dichlormethan und Methanol (5–10%) mit basischem Aluminiumoxid (20-facher Überschuss) vorbereitet. Nach Filtrieren wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand im Vakuum 6 h bei 100 °C getrocknet und im Exsikkator über P_4O_{10} und KOH aufbewahrt. Alle Lösungsmittel für die kinetischen Messungen wurden über 4-Å-Molekularsieb aufbewahrt. Lösungen mit einer Konzentration von 2–2.5 mm an Heterodimeren wurden für die Messung mit zwei Molekularsiebperlen im NMR-Röhrchen versetzt. Für ein typisches Experiment wurden 14.4 mg (7.5 μ mol) **3e** und 16.7 mg (7.5 μ mol) **3d** in 5 mL Benzol (p.a.) 12 h bei 35 °C in Gegenwart von Molekularsieb gerührt. 1 mL der Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockne gebracht, das zurückbleibende Heterodimer im Vakuum getrocknet und anschließend in 0.6 mL [D_6]Benzol gelöst. Von dieser Lösung, die entweder in einem Thermostaten oder direkt im NMR-Spektrometer bei konstanter Temperatur gehalten wurde, wurden in geeigneten Zeitabständen Spektren aufgenommen, um zumindest 5 Messpunkte in einem Umsatzbereich von 80% zu erhalten.

[**3d/C₆H₆/3e**]: ¹H-NMR (400 MHz, [D_6]Benzol, 295 K): δ = 8.470 (s, 4H; NH), 8.467 (s, 4H; NH), 8.272 und 6.948 (dd, ⁴J(H,H) = 2.4 Hz, 8H; CH), 8.098 (s, 4H; NH), 7.806 und 7.203 (dd, ³J(H,H) = 8.8 Hz, 8H; CH), 7.747 (d, ³J(H,H) = 8.2 Hz, 24H; CH), 7.464 und 6.357 (dd, ⁴J(H,H) = 2.3 Hz, 8H; CH), 7.287 (d, ³J(H,H) = 7.6 Hz, 24H; CH), 7.024 (t, ³J(H,H) = 7.6 Hz, 24H; CH), 6.970 (d, ³J(H,H) = 7.6 Hz, 24H; CH), 6.885 (t, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 12H; CH), 6.324 (s, 4H; NH), 4.636 und 3.070 (dd, ²J(H,H) = 11.7 Hz, 8H; ArCH₂Ar), 4.483 und 2.983 (dd, ²J(H,H) = 11.4 Hz, 8H; ArCH₂Ar), 4.030 (s, 6H; C₆H₆), 3.891 (t, ³J(H,H) = 7.6 Hz, 8H; OCH₂), 3.759 (t, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 8H; OCH₂), 2.20–2.10 (m, 16H; CH₂), 1.50–1.40 (m, 16H; CH₂), 1.35–1.20 (m, 16H; CH₂), 1.012 (t, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 12H; CH₃), 0.984 (t, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 12H; CH₃).

Für Synthesen und spektroskopische Daten von **3b**–**3e** siehe Hintergrundinformationen.

Eingegangen am 22. November 1999,
veränderte Fassung am 24. Januar 2000 [Z14300]

- [1] a) K. D. Shimizu, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 12403–12407; b) O. Mogck, V. Böhmer, W. Vogt, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8489–8496; c) B. C. Hammann, K. D. Shimizu, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1425–1427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1326–1329.
- [2] Übersichten siehe: a) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 278–286; b) V. Böhmer, O. Mogck, M. Pons, E. F. Paulus, *Reversible Dimerization of Tetraureas Derived from Calix[4]arenes in NMR in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: M. Pons), Kluwer Academic, Dordrecht, **1999**.
- [3] Die Form solch einer Kapsel wurde in einem Fall durch eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigt: O. Mogck, E. F. Paulus, V. Böhmer, I. Thondorf, W. Vogt, *Chem. Commun.* **1996**, 2533–2534.
- [4] O. Mogck, M. Pons, V. Böhmer, W. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5706–5712.
- [5] Rebek et al.^[1c] geben eine Halbwertszeit von 8 min für die Aufnahme von Benzol in das von einem **3a** ähnlichen Tetraharnstoff in [D_{10}]p-Xylol gebildete Dimer an. Dies bezieht sich jedoch auf eine sehr kleine Benzolkonzentration (vermutlich etwa 1 mm), die zudem nicht genau angegeben ist.

- [6] a) Vor kurzem wurden kinetische Untersuchungen des Gastaustausches in Kapseln vom Typ „Softball“ beschrieben: J. Santamaría, T. Martin, G. Hilmersson, S. L. Craig, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 8344–8347; b) für theoretische Rechnungen zu diesem Gastaustausch siehe: X. Wang, K. N. Houk, *Org. Lett.* **1999**, 1, 591–594.
- [7] K.-K. D. Ng, H. Hart, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7883–7906.
- [8] H. Eckert, B. Foster, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 922–923; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 894–895.
- [9] Für Heterodimere zwischen Tetratolyl- und Tetratosylharnstoffen siehe: R. K. Castellano, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3657–3663.
- [10] Die Integration des Anfangsspektrums belegt den Einschluss von einem Molekül Benzol pro Dimer.
- [11] Nicht dimerisiertes **3e** bleibt in Toluol gelöst, aus p-Xylol fällt es dagegen aus.
- [12] MD-Simulationen im Vakuum (Tripos-Kraftfeld: M. Clark, R. D. Cramer, N. van Opdenbusch, *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 982–1012; 300 K, 200 ps) an Dimeren mit eingeschlossenem Benzol führten zu den folgenden Hohlraumgrößen (energieminimierte Durchschnittsstrukturen), ausgedrückt durch den Abstand der durch die vier Methylenbrücken definierten Hauptebenen der beiden Calix[4]arene: **3d/3d** 10.0 Å, **3e/3e** 8.4 Å, **3d/3e** 9.8 Å. Für die Wasserstoffbrücken, charakterisiert durch den Abstand zwischen Stickstoffatom (N_I am Calixaren, N_{II} am Harnstoffrest) und Carbonylsauerstoffatom, ergibt sich N_I···O = 2.55 und 3.02 Å, N_{II}···O = 2.52 und 2.98 Å in **3d/3e** sowie N_I···O = 2.62, N_{II}···O = 2.48 Å in **3d/3d**. Der deutlich kleinere Hohlraum erklärt, dass Homodimere **3e/3e** in Benzol nicht gebildet werden, während der kleine Unterschied in der Hohlraumgröße von **3d/3d** und **3d/3e** zusammen mit weniger günstigen Abständen für Wasserstoffbrücken erklären könnte, warum auch Heterodimere mit den größeren Gästen Toluol und p-Xylol unmöglich sind.
- [13] Wenn man in einem Kontrollexperiment unter den gleichen Bedingungen [**3a/C₆H₆/3a**] mit C₆D₁₂ oder C₆H₁₂ behandelt, dann verschwindet das Signal für das eingeschlossene C₆H₆ (bei δ = 3.88 in C₆D₁₂) vollständig und wird im letzteren Fall durch ein Signal bei δ = –1.44 für eingeschlossenes C₆H₁₂ ersetzt.
- [14] Ein neueres Beispiel einer gastkontrollierten Dimerisierung: A. Shivanuk, V. Böhmer, E. F. Paulus, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3091–3094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2906–2909.
- [15] Dies bedeutet, dass die freie Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger hoch ist; siehe dazu das von Cram für Hemicarceplexe definierte „constrictive binding“: „Container Molecules and Their Guests“: D. J. Cram, J. M. Cram in *Monographs in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**.
- [16] Diese Vorgänge wären analog zur Bildung von Rotaxanen durch „Überstreifen“ („slipping“) oder durch „Einfädeln + Verschließen“ („threading + capping“).