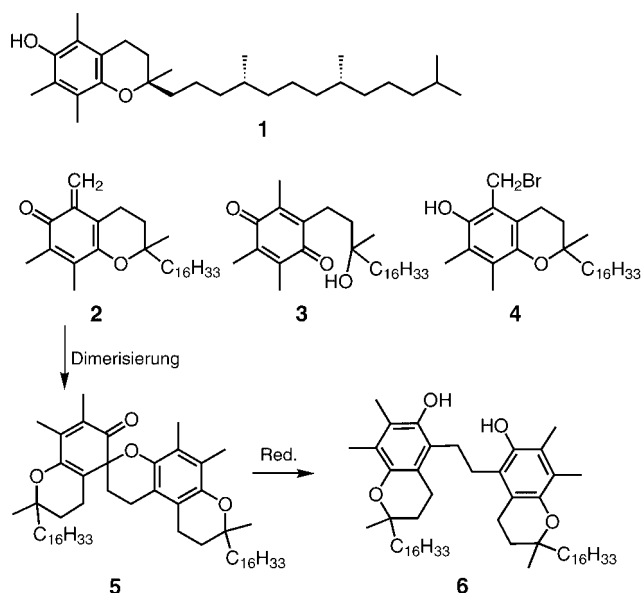


# Calixarenartige Makrocyclen durch Oxidation phenolischer Vitamin-E-Derivate\*\*

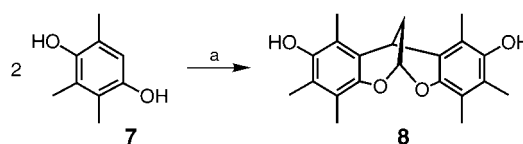
Thomas Rosenau, Antje Potthast, Andreas Hofinger und Paul Kosma\*

$\alpha$ -Tocopherol **1** (Schema 1), die Hauptkomponente von Vitamin E, hat von allen phenolischen Antioxidantien die höchste biologische Aktivität in tierischen Geweben.<sup>[1]</sup> Die beiden wichtigsten Reaktionen von Vitamin E in vivo sind die Bildung des relativ stabilen  $\alpha$ -Tocopherylradikals und dessen bimolekulare Rekombination, die wiederum freies  $\alpha$ -Tocopherol und *ortho*-Chinonmethid (*o*-QM) **2** ergibt; dabei wird ein H-Atom selektiv von der 5-Methylgruppe<sup>[2]</sup> eines Radikals zum Phenoxyl-Sauerstoffatom eines zweiten Radikals übertragen.<sup>[3]</sup> Die hohe antioxidative Wirkung von  $\alpha$ -Tocopherol<sup>[4]</sup> wird auf die besondere Geometrie des Pyranrings zurückgeführt, die eine optimale Spindelokalisierung ermöglicht.<sup>[5]</sup>



Schema 1. Struktur von  $\alpha$ -Tocopherol **1** (Vitamin E) und einige charakteristische Reaktionsprodukte.

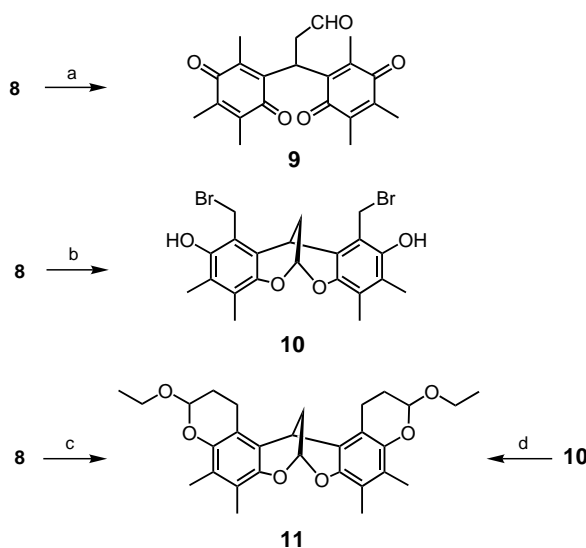
Mit der „siamese twin“-Modellverbindung **8**, die in guten Ausbeuten (76 %) durch Kondensation von Trimethylhydrochinon **7** mit 1,1,3,3-Tetramethoxypropan synthetisiert wurde (Schema 2),<sup>[6]</sup> wird es erstmalig möglich, den alicyclischen Chromanring in einer spezifischen Geometrie zu „verankern“, ohne die charakteristische Vitamin-E-Struktur durch



Schema 2. a)  $(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$  (v/v 2:1),  $\text{N}_2$ , 24 h, 76 %.

die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten zu stören. Konformationsänderungen an einer der beiden Chromanoleinheiten in **8** beeinflussen die Radikalstabilität;<sup>[5]</sup> sie sind von einer entgegengesetzten Änderung in der anderen Chromanoleinheit begleitet. Quantenchemische Rechnungen deuten auf die Bildung stabiler Mono- und Biradikale und, trotz des nichtkonjugierten Spacers, auf eine Spindelokalisierung über beide Phenolringe hin. Erste EPR-Experimente ergaben ein 7-Linien-Spektrum ( $g = 2.0048 \pm 0.0002$ ), das dem von  $\alpha$ -Tocopherol ähnelt, jedoch zusätzliche Hyperfeinkopplungen aufweist.

Da **8** zwei Chromanoleinheiten enthält, kann man erwarten, dass alle für Vitamin E charakteristischen Reaktionen (Schema 1) mit **8** zweimal ablaufen. Die Oxidation von **8** mit  $\text{FeCl}_3$  in wässrigem Methanol beispielsweise, die mit **1** zum entsprechenden *p*-Chinonderivat **3** führt,<sup>[7]</sup> ergibt das entsprechende Bis(*p*-Chinon) **9** (Schema 3). Auch die Bromierung, die mit **1** das Tocopheryl bromid **4** ergibt,<sup>[8]</sup> verläuft mit **8** unter Bildung des Dibromids **10**. Mit unterstöchiometrischen Mengen  $\text{Br}_2$  wurden bei  $-78^\circ\text{C}$  nur das dibromierte Produkt **10** und nichtumgesetztes Edukt erhalten, jedoch kein Monobromierungsprodukt. Die Bromierung der einen Chromanoleinheit scheint folglich die Bromierung der zweiten Einheit zu begünstigen.



Schema 3. a)  $\text{FeCl}_3$  oder  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (5:1), 1 h, Rückfluss, 84–86 %; b)  $\text{Br}_2$ , *n*-Hexan, 2 h, 100 %; c)  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2=\text{CHOEt}$ , *n*-Hexan, 4 h, Rückfluss, 23 %; d)  $\text{CH}_2=\text{CHOEt}$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$  oder  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $-10^\circ\text{C}$ , 2 h, 86 %.

Die intermediäre Bildung von *o*-QM-Spezies bei Reaktionen von **8** konnte durch Abfangen dieser Zwischenverbindungen mit Ethylvinylether in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf bewiesen werden

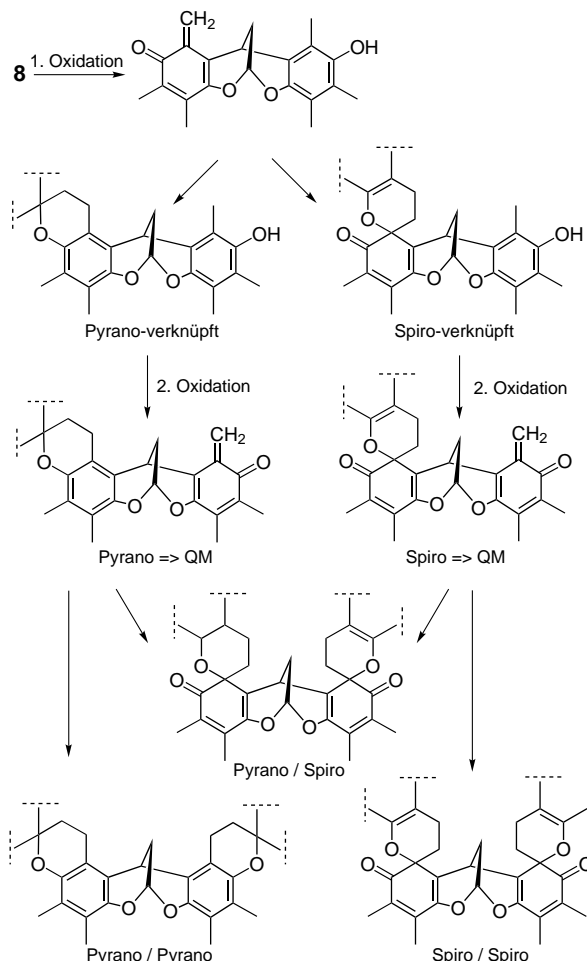
[\*] Prof. Dr. P. Kosma, Dr. T. Rosenau, Dr. A. Potthast, Dr. A. Hofinger  
Institut für Chemie  
Universität für Bodenkultur  
Muthgasse 18, 1190 Wien (Österreich)  
Fax: (+43) 1-36006-6071  
E-mail: pkosma@edv2.boku.ac.at

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom FWF (Projekt P14687) gefördert.

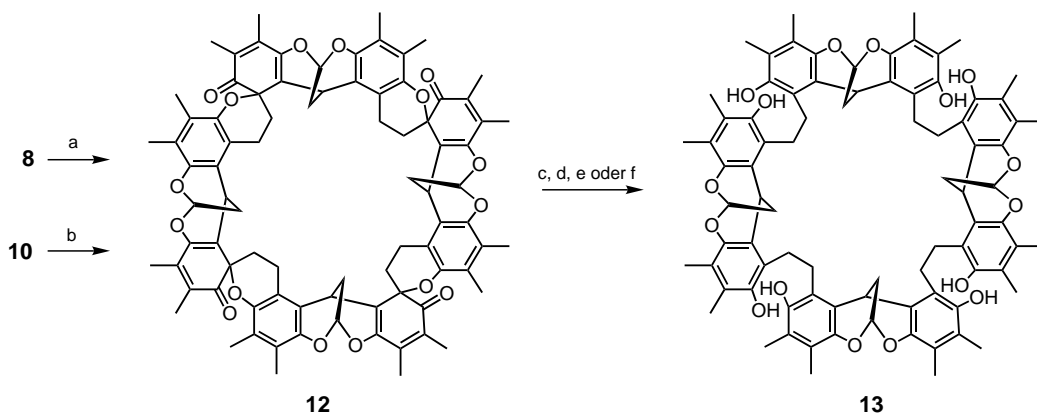
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

(Schema 3). Bei der Oxidation von **8** mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  in nicht-wässrigem Medium trat das gleiche Abfangprodukt **11** auf wie bei der Behandlung von **10** mit Base. Auch dabei wurden nur die zweifach umgesetzten, symmetrischen Strukturen erhalten.

Jede der beiden Chromanoleinheiten in **8** sollte eine zu der Dimerisierung von **1** zu einer Spiroverbindung analoge Reaktion eingehen (Schema 4).<sup>[9]</sup> Nach Reaktion der ersten



Schema 4. Bildung von Pyrano/Spiro-, Pyrano/Pyrano- und Spiro/Spiro-Brücken durch Reaktion von **8** als Dien/Dienophil, Dien/Dien bzw. Dienophil/Dienophil.



Schema 5. a)  $\text{Ag}_2\text{O}$ , *n*-Hexan, 96 h, 27 %; b) Morpholin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h, 72 %; c) Ascorbinsäure,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , 48 h, RT, 74 %; d)  $\text{NaBH}_4$ , *i*PrOH, 3 h, RT, 26 %; e) Zn, HCl (1M), MeOH, 3 h, RT, 93 %; f) **8**, PhMe, Rückfluss, 6 h, 8 %.

Chromanoleinheit in **8**, entweder als Dien zu einer Pyrano- oder als Dienophil zu einer Spiroverbindung, kann die zweite Einheit ebenfalls unter Bildung entweder einer Pyrano- oder Spiroverbindung umgesetzt werden. **8** wird dabei in ein Pyrano/Spiro-Paar, Pyrano/Pyrano-Paar oder Spiro/Spiro-Paar überführt. Die angelagerten Moleküle **8** können nun ebenfalls auf zwei Weisen reagieren und so fort. Der gleiche Prozess, über den  $\alpha$ -Tocopherol **1** glatt zu der dimeren Spiroverbindung **5** reagiert, sollte mit **8** zu einer weithin unregelmäßigen Oligomerisierung führen. Die „monomeren“  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4$ -Einheiten der entstandenen Oligomere sind hierbei im Sinne von Spirostrukturen verknüpft, die in sequentiellen Hetero-Diels-Alder-Reaktionen gebildet wurden.

Die Umsetzung von *o*-QM-Vorstufen in Toluol unter Rückfluss ergab die erwarteten komplexen Oligomerenmische: Bei der Oxidation von **8** mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  wurden Tetramere ( $M = 1349.5 \text{ g mol}^{-1}$ ) bis Octadecamere ( $M = 6058.7 \text{ g mol}^{-1}$ ) erhalten, bei der Dehydrobromierung von **10** Hexamere bis Nonamere, wobei die Enden der Oligomere noch Br-Substituenten enthielten. Bei Raumtemperatur wurden ein Hauptprodukt und Oligomere (bis zum Pentamer) erhalten; bei  $-78^\circ\text{C}$  entstand jedoch nur noch ein einziges Produkt in guter Ausbeute (72 %): das cyclische Tetramer **12** ( $M = 1345.6 \text{ g mol}^{-1}$ ), das ausschließlich Pyrano/Spiro-Paare (=Spiro/Pyrano-Paare) und keine Pyrano/Pyrano- oder Spiro/Spiro-Paare als Bausteine enthält (Schema 5).<sup>[10]</sup>

Die selektive Bildung einer Pyranoeinheit an der gegenüberliegenden Seite eines Spiro-Strukturmotivs (und umgekehrt) kann anhand der Grenzorbitaltheorie erklärt werden; die Selektivität der Oligomerisierung deutet auf einen elektronischen Effekt der ersten Verknüpfung in oxidiertem **8** auf die *o*-QM-Einheit der anderen Molekülhälfte hin. Quantenchemische Rechnungen<sup>[11]</sup> ergaben, dass die Bildung einer Pyranoeinheit zu einer Anhebung des HOMO der *o*-QM-Einheit der anderen Molekülhälfte um 0.25 eV führt. Diese sollte wegen des nun höheren  $\pi$ -Donor-Charakters als Dienophil reagieren und ein Spiro-Strukturmotiv ausbilden; aus dieser Reaktionsfolge resultiert ein Pyrano/Spiro-Paar. Die anfängliche Bildung eines Spiro-Strukturmotivs andererseits führt zu einem Absenken des LUMO der *o*-QM-Einheit der anderen Molekülhälfte um 0.21 eV, wodurch sich deren  $\pi$ -Acceptor-Charakter erhöht. Die *o*-QM-Einheit reagiert da-

durch als Dien unter Bildung eines Pyrano-Strukturmotivs, sodass ebenfalls ein Spiro/Pyrano-Paar resultiert. Wenn also die eine Molekülhälfte als Dien reagiert, wird die andere Molekülhälfte als Dienophil fungieren und umgekehrt. Dies ist letztlich auf die erheblich kleinere HOMO-LUMO-Energiedifferenz der Pyrano/Spiro-Paare (Spiro/Pyrano-Paare) als die der Spiro/Spiro- und Pyrano/Pyrano-Paare zurückzuführen. Daraus folgt schließlich die beobachtete Selektivität, die sich in der ausschließlichen Bildung von Pyrano/Spiro-Paaren (Spiro/Pyrano-Paaren) widerspiegelt.

Das Tetramer **12** ähnelt der von  $\alpha$ -Tocopherol abgeleiteten Spiroverbindung **5** nicht nur strukturell, sondern auch in seinem chemischen Verhalten. Analog zu **5**, dessen wichtigste Reaktion die Reduktion zum Ethano-Dimer **6** durch Ascorbinsäure ist,<sup>[12]</sup> ließ sich **12** zum Tetraethano-Derivat **13** reduzieren (Schema 5). Wenngleich sich **13** als ein Ethylen-verbrücktes Tetramer von den Calixarenen, die aus monocyclischen, Methylen-verknüpften Phenoleinheiten aufgebaut sind, strukturell unterscheidet, ähnelt es diesen bezüglich der chemischen Eigenschaften, der Löslichkeit und der analytischen Daten stark (Abbildung 1). So wurde zum Beispiel die Bildung von Einschlussverbindungen mit *o*-PhCl<sub>2</sub> oder Anthracen beobachtet.<sup>[13]</sup> Mit aromatischen Gästen können die Komplexierungseigenschaften der neuen Makrocyclen nun auch mit UV- und Fluoreszenzspektroskopie untersucht werden.

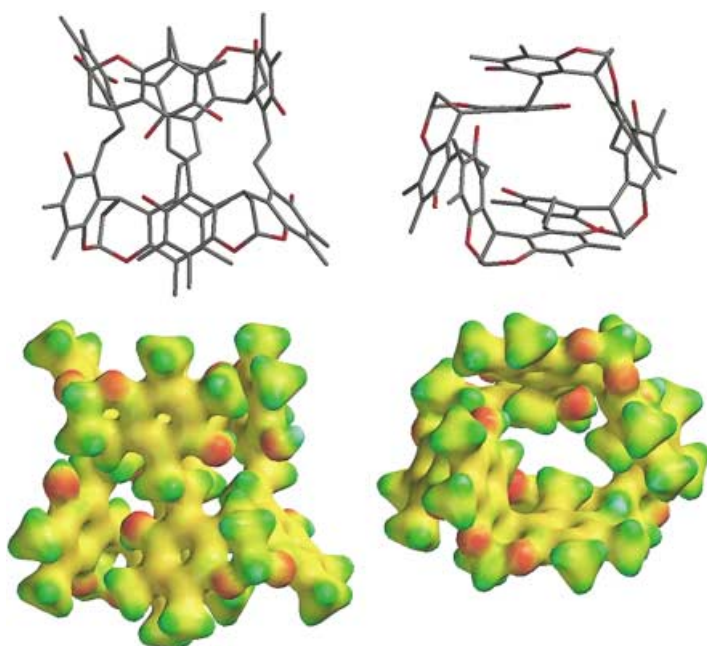


Abbildung 1. Energieminimierte Struktur von **13** mit calixarenartiger 1,3-alternierender Konformation, erhalten aus quantenchemischen Rechnungen; Wasserstoffatome sind der Einfachheit halber weggelassen.

Mit **8** steht nicht nur eine geeignete Modellverbindung für das Studium der Reaktivität von Tocopherolen und Tocopheroxylradikalen zur Verfügung, es bietet durch die Reaktionsfolge von Oxidation, sequentieller Hetero-Diels-Alder-Reaktion und Reduktion auch einen einfachen Zugang zu neuen calixarenartigen Macrocyclen.

## Experimentelles

**8:** Weiße Nadeln; Schmp.: 225–228 °C; <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 12.9, 13.5 (<sup>7a</sup>C, <sup>8b</sup>C), 14.5 (<sup>5a</sup>C), 26.1 (<sup>4</sup>C), 28.5 (<sup>3</sup>C), 91.2 (<sup>2</sup>C), 120.4 (<sup>6</sup>C), 121.4 (<sup>8</sup>C), 123.1 (<sup>4a</sup>C), 123.9 (<sup>7</sup>C), 143.9 (<sup>8a</sup>C), 147.3 (<sup>6</sup>C); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3452 (br.s, OH), 2952, 2870 (CH<sub>3</sub>), 1639 (Arenring), 1080, 1209 (<sup>Ar</sup>C-O-C) cm<sup>-1</sup>; Elementaranalyse (%): ber. für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (340.40): C 74.09, H 7.11; gef.: C 73.97, H 7.24.

**13:** Weißes feines Pulver; Schmp.: >350 °C; <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 90 °C):  $\delta$  = 12.1 (<sup>7a</sup>CH<sub>3</sub>), 12.6 (<sup>8b</sup>CH<sub>3</sub>), 18.5 (<sup>4</sup>CH), 27.6 (<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>), 32.1 (<sup>5a</sup>CH<sub>2</sub>), 90.4 (O-<sup>2</sup>CH-O), 119.5 (<sup>3</sup>C), 120.6 (<sup>8</sup>C), 122.2 (<sup>4a</sup>C), 123.0 (<sup>7</sup>C), 143.0 (<sup>8a</sup>C), 146.4 (<sup>6</sup>C); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3474 (br.s, OH), 2956, 2865 (CH<sub>3</sub>), 1597 (Arenring), 1076, 1211 (<sup>Ar</sup>C-O-C) cm<sup>-1</sup>; MALDI-TOF-MS (Positivionen-Modus): *m/z* ber. für C<sub>84</sub>H<sub>87</sub>O<sub>16</sub>Na [*M* – H + Na]<sup>+</sup>: 1375.51, gef. 1375.62; Elementaranalyse (%) ber. für C<sub>84</sub>H<sub>88</sub>O<sub>16</sub> (1353.63): C 74.54, H 6.55; gef.: C 74.72, H 6.82.

Eingegangen am 28. September 2001 [Z17984]

- [1] a) L. J. Machlin, *Vitamin E: A Comprehensive Treatise*, Marcel Dekker, New York, **1980**; b) L. Packer, J. Fuchs, *Vitamin E in Health and Disease*, Marcel Dekker, New York, **1993**; c) A. Kamel-Eldin, L. A. Appelquist, *Lipids* **1996**, *31*, 671–699.
- [2] Die wesentlich höhere Reaktivität von <sup>5a</sup>CH<sub>3</sub> als von <sup>7a</sup>CH<sub>3</sub> und <sup>8b</sup>CH<sub>3</sub> in allen homolytischen und heterolytischen Reaktionen ist typisch für  $\alpha$ -Tocopherol und wird häufig als Mills-Nixon-Effekt bezeichnet: a) J. M. Behan, F. M. Dean, R. A. Johnstone, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 167–174; b) N. L. Frank, J. S. Siegel, *Adv. Theor. Interesting Mol.* **1995**, *3*, 209–260.
- [3] a) G. W. Burton, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 194–201; b) V. W. Bowry, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5456–5467.
- [4] Siehe z.B.: a) G. W. Burton, L. Hughes, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5950–5951; b) [1c].
- [5] S. Nagaoka, K. Mukai, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 8184–8187.
- [6] CF<sub>3</sub>COOH muss als Lösungsmittelkomponente (30 Vol-%) eingesetzt werden.
- [7] P. Schudel, H. Mayer, J. Metzger, R. Rüegg, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 636–648.
- [8] a) T. Rosenau, W. D. Habicher, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7919–7926; b) T. Rosenau, C. L. Chen, W. D. Habicher, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8120–8122.
- [9] a) W. A. Skinner, R. M. Parkhurst, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3601–3603; b) D. R. Nelan, C. D. Robeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2963–2965; c) H. M. Fales, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 1005–1010.
- [10] Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (370 K) zeigen nur die 21 Signale des Spiro/Pyrano-verknüpften Tetramers mit charakteristischen Signalen bei  $\delta$  = 80.4 (<sup>3a</sup>C), 195.5 (C=O) und 25.3/34.4 (Pyrano-Brücke). Spiro/Spiro- oder Pyrano/Pyrano-verknüpfte Tetramere würden die doppelte Signanzahl ergeben.
- [11] DFT-Rechnungen (pBP/DN\*\*) wurden für die Strukturen Pyrano  $\Rightarrow$  QM, Spiro  $\Rightarrow$  QM und Start-QM (Schema 4) durchgeführt.
- [12] D. R. Nelan, C. D. Robeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2963–2965.
- [13] Die <sup>13</sup>C-NMR-Signale der Gäste sind deutlich hochfeldverschoben (8 ppm für C-5/C-6 in *o*-PhCl<sub>2</sub>, 2.4 und 3 ppm für C-1 bzw. C-9 in Anthracen), die <sup>1</sup>H-NMR-Signale des Arenrings dagegen um weniger als 0.55 ppm. Die Gäste können durch 24-stündiges Sieden unter Rückfluss der Einschlussverbindung in Ethanol dekomplexiert werden. Im Unterschied zu den aromatischen Komponenten kann eingeschlossenes Ethanol durch Trocknen im Vakuum entfernt werden.