

## Sehr große Containermoleküle

Kari Rissanen\*

## Stichwörter:

Calixarene · Cavitanden · Resorcinarene · Wirt-Gast-Chemie

Vasen- oder schalenförmige Moleküle ziehen das Interesse der Synthese- und Strukturchemie auf sich, zum einen wegen ihrer Rolle als anspruchsvolle Syntheseziele, zum anderen wegen ihren ästhetischen Strukturen und Symmetrien. Eine Vielzahl solcher Moleküle wurde beschrieben, doch erst mit der Entdeckung und Anwendung von Calixarenen (abgeleitet vom Lateinischen *calix* = Kelch, Schale) und Resorcinarenen ist diese Strukturklasse in den Fokus der modernen Chemie gerückt. Insbesondere die Arbeiten von Gutsche<sup>[1]</sup> zu Calixarenen und die von Cram<sup>[2]</sup> zu Cyclophanen und Resorcinarenen (Abbildung 1) gaben maßgeblichen Aufschluss über funktionale vasen- oder schalenförmige Moleküle, was im Gegenzug entscheidend zum Aufkommen der supramolekularen Chemie beitrug.<sup>[3]</sup>

Die Calixarene sind mit ihren vier phenolischen OH-Gruppen die chemisch flexiblere der beiden Verbindungsklassen, da sie sowohl am oberen wie auch am unteren Molekülrand leicht zu funktionalisieren sind.<sup>[1]</sup>

Resorcinarene können durch Verbrücken zweier gegenüberliegender aromatischer Ringe, typischerweise durch Bis-*O*-alkylierung, intramolekular versteift werden. Auf diese Weise entstehen starre schalenförmige Cavitanden,<sup>[2]</sup> die nach geeigneter Funktionalisierung als Strukturbausteine für größere dimere kapselähnliche Moleküle dienen („Carceranden“).<sup>[2]</sup> Zur Synthese von Carceranden ist ein geeigne-

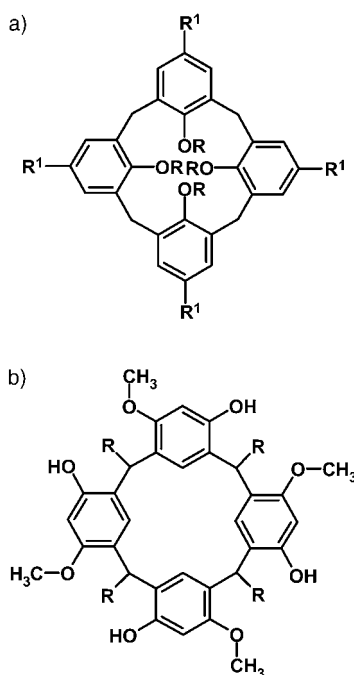


Abbildung 1. Strukturen von a) Calixarenen und b) Resorcinarenen.

tes Gastmolekül erforderlich, das innerhalb des dimeren kovalent verbundenen Wirtmoleküls eingeschlossen bleibt. Durch eine geeignete Abwandlung der Synthesesequenz können ein oder zwei der Brücken, die die Cavitandenhälften verknüpfen, weggelassen werden, wodurch Hemicarceranden entstehen, aus denen das eingeschlossene Gastmolekül freigesetzt werden kann. Die Größe der Cavitanden, Carceranden und Hemicarceranden auf Resorcinaren-Basis ist begrenzt und wird durch die Größe und Konformation des 16-gliedrigen Cyclophanrings bestimmt.

In der zweiten Hälfte der 90er Jahre wurden zwei verschiedene Ansätze zum Aufbau größerer Schalen oder Behälter entwickelt. Harrison<sup>[4]</sup> und Dalcanale et al.<sup>[5]</sup> verwendeten ein auf Selbstorga-

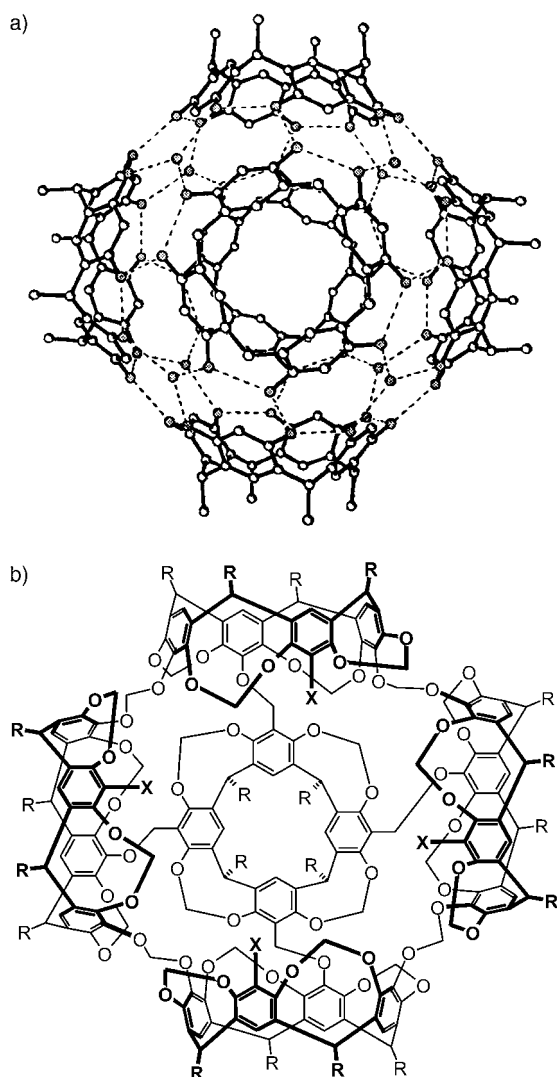
nisation und Metallkoordination basierendes Verfahren, um zwei Cavitandenhälften zu dimeren Kapselstrukturen („Koordinationskäfigen“) zusammenzufügen, und erhielten auf diese Weise relativ große Containermoleküle.

Der zweite, synthetisch einfachere Ansatz geht auf MacGillivray und Atwood zurück, die im Jahre 1997 die Kristallstruktur eines selbstorganisierten wasserstoffverbrückten Hexamers bestehend aus sechs Resorcinareneinheiten und acht Wassermolekülen beschrieben (Abbildung 2 a).<sup>[6]</sup> Mattay und Mitarbeiter veröffentlichten später über das analoge Pyrogallaren-Hexamer, das ausgehend von Pyrogallol (1,2,3-Trihydroxybenzol) anstatt Resorcin (1,3-Dihydroxybenzol) hergestellt wurde.<sup>[7]</sup>

Diese nichtkovalenten Aggregate haben ein sehr großes Volumen von ca. 1400 Å<sup>3</sup>. Die Synthese durch Selbstorganisation ist denkbar einfach, allerdings sind die wasserstoffverbrückten Aggregate nicht sehr stabil, insbesondere in Lösungsmitteln, die ebenfalls Wasserstoffbrücken bilden (z.B. Wasser, Dimethylsulfoxid, *N,N*-Dimethylformamid). Dies und die geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln schränkt ihre Verwendung ein. Auf der anderen Seite begünstigt die geringe Löslichkeit die Kristallisation, sodass es möglich ist, die Kristallstrukturen zu bestimmen. Bildung, Gastaustauscheigenschaften und Stabilität solcher dimeren, tetrameren und hexameren Aggregate wurden in den vergangenen Jahren ausführlich untersucht.<sup>[8–11]</sup>

Über kovalente Verwandte der wasserstoffverbrückten Aggregate wurde kürzlich erstmals durch Sherburn und Mitarbeiter berichtet,<sup>[12]</sup> die mit ihren Arbeiten ein neues Kapitel in der Chemie großer Containermoleküle aufschlugen. Zur Synthese der als „Super-

[\*] Prof. Dr. K. Rissanen  
Nanoscience Center  
Department of Chemistry  
University of Jyväskylä  
40014 Jyväskylä (Finnland)  
Fax: (+358) 14-260-2652  
E-mail: kari.rissanen@jyu.fi



**Abbildung 2.** a) Das wasserstoffverbrückte Resorcinaren-Hexamer von MacGillivray und Atwood<sup>[6]</sup> (Sauerstoffatome schraffiert); b) das kovalente Resorcinaren-Pentamer von Sherburn et al.<sup>[12]</sup> (R = Pentyl, X = H, Br).

schalen“ („superbowls“) bezeichneten Verbindungen verwendeten sie eine mehrstufige regioselektive Schutzgruppenstrategie, um fünf Resorcinarenmoleküle zu einem kovalent verknüpften Containermolekül zusammenzufügen (Abbildung 2b). Ein einzelnes Resorcinaren fungiert als „Schalenboden“, an den vier weitere äquivalente Resorcinarenmoleküle als „Wandungen“ kovalent gebunden werden.

Ausgangspunkt der Studie war die retrosynthetische Analyse des gewünschten Pentaresorcinarenmoleküls. Es galt, eine Vielzahl von kovalenten Bindungen zwischen den fünf Komponenten zu installieren, wobei sich die klassischen Linker  $-\text{OCH}_2\text{O}-$  zur Ver-

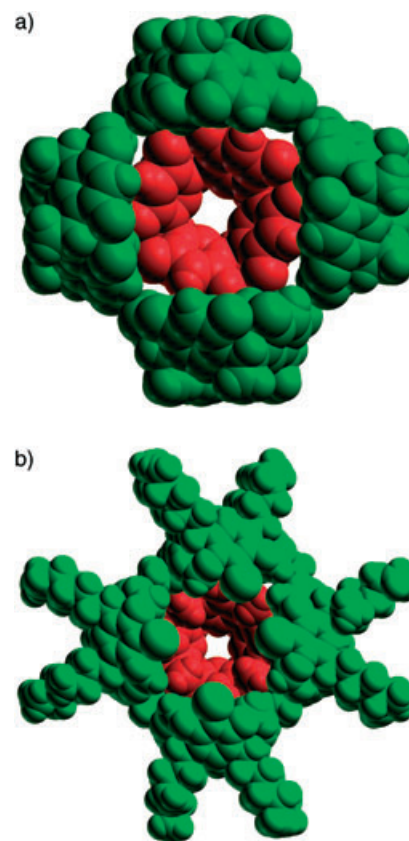
knüpfung der Wandungen und  $-\text{CH}_2\text{O}-$  zur Verknüpfung von Wandung und Boden anboten. Diese Kombination von Linkern erzeugt die notwendige Flexibilität zur Bildung der Bindungen innerhalb des Aggregats, vermeidet jedoch die Entstehung größerer Löcher in der Struktur.

Die mehrstufige Syntheseroute<sup>[12]</sup> geht von einem *n*-Pentyl-substituierten Tetrabromcavitanden aus, der nach chemo- und regioselektivem doppeltem Lithium-Brom-Austausch mit *n*BuLi das A,C-Dibromdiol ergibt, das in Form des Bismethoxymethylethers (Methoxymethyl = MOM) geschützt wurde. Ein selektiver einfacher Lithium-Brom-Austausch an diesem  $(\text{MOM})_2\text{-A,C-(Br)}_2$ -Cavitanden mit anschließender Boronatesterbildung und oxidativer Hydrolyse führte zum benötigten unsymmetrisch funktionalisierten Bromalkoholcavitanden  $(\text{MOM})_2\text{-(Br)-(OH)}$  (dieser reagiert durch reduktive Debromierung zum Bismethoxymethylphenol  $(\text{MOM})_2\text{-(H)-(OH)}$ ). Die Vereinigung von vier Moläquivalen-

ten  $(\text{MOM})_2\text{-(Br)-(OH)}$  (oder des debromierten Analogen  $(\text{MOM})_2\text{-(H)-(OH)}$ ) mit dem standardmäßig eingesetzten Tetrabrommethylcavitanden (dem „Schalenboden“) führte zum mehrfach MOM-geschützten Tetrabrompentamer (bzw. zum debromierten Analogon). Anschließend Hydrolyse der acht MOM-Ethergruppen des Pentamers lieferte das Br- bzw. H-Octaol. Im letzten Schritt zur Schließung der Wandung wurde eine Standardmethode zur Verknüpfung von Resorcinarenen eingesetzt.<sup>[12]</sup>

Die Röntgenkristallstrukturen des kovalenten vierfach bromierten Pentamers von Sherburn<sup>[12]</sup> und des wasserstoffverbrückten Hexamers von Mac-

Gillivray und Atwood<sup>[6]</sup> sind sich auffallend ähnlich (Abbildung 3). Dies kommt nicht überraschend, da beide Strukturen aus Resorcinarenen mit ähnlicher räumlicher Orientierung bestehen.



**Abbildung 3.** Strukturen im Kristall: a) das wasserstoffverbrückte hexamere Aggregat von MacGillivray und Atwood<sup>[6]</sup> (eine der Resorcinareneinheiten ist der Übersicht wegen entfernt); b) das kovalente vierfach bromierte Pentamer von Sherburn.<sup>[12]</sup> Die Lösungsmittelmoleküle wurden in beiden Fällen weggelassen; Wandung grün, Boden rot.

Das Hexamer ist mit ca.  $1375 \text{ \AA}^3$  Hohlraumvolumen etwas größer als das kovalente Pentamer (ca.  $1050 \text{ \AA}^3$ ). Berücksichtigt man die unterschiedliche Zusammensetzung der beiden Aggregate (d.h. Hexamer gegenüber Pentamer) sind die Hohlraumvolumina als in etwa analog anzusehen ( $1375 \text{ \AA}^3/6 = 229 \text{ \AA}^3$  pro Monomer;  $1050 \text{ \AA}^3/5 = 210 \text{ \AA}^3$  pro Monomer). Laut Röntgenkristallstruktur hat das Br-substituierte Pentamer eine um ca.  $10 \text{ \AA}$  unsymmetrische Hohlraumöffnung. Das hydrierte Analogon, das eine etwas größere Öffnung aufweist, bindet Tetra-*n*-hexylammonium-

ionen mit einer Komplexbildungskonstanten des 1:1-Komplexes von ca.  $460\text{M}^{-1}$ . Hingegen bindet das bromierte Pentamer unter ähnlichen Bedingungen keine Tetraalkylammoniumionen. Somit scheinen die Größe der Hohlraumöffnung sowie die Gegenwart von großen Bromsubstituenten am Rand entscheidende Faktoren für den Assoziationsprozess zu sein.

Die von Sherburn et al. beschriebene Methode zum Aufbau kovalenter Aggregate liefert Containermoleküle mit deutlich erhöhter Stabilität, Löslichkeit und Toleranz gegen funktionelle Gruppen sowie verbesserten Variationsmöglichkeiten. Die Ergebnisse sind richtungsweisend für den Aufbau stabiler Nanoobjekte als Reaktoren und Wirkstofftransporter. Vorstellbar sind große hydrolysierbare Containermoleküle, die unter bestimmten Bedingungen zerfallen und auf diese Weise einen Wirkstoff an seinem Bestimmungsort freisetzen. Eine andere Möglichkeit

hierzu wären nichthydrolysierbare Aggregate mit einem „Deckel“, den man bei Bedarf abnehmen kann.

Online veröffentlicht am 11. Mai 2005

- 
- [1] C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited*, Royal Society of Chemistry, Hertfordshire, **1998**.
  - [2] D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and Their Guests*, Royal Society of Chemistry, Hertfordshire, **1997**.
  - [3] a) F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **1991**; b) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**; c) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**.
  - [4] O. D. Fox, N. K. Dalley, R. G. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7111.
  - [5] a) P. Jacopozzi, E. Dalcanele, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 665; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 613; b) R. Pinalli, V. Cristini, V. Sottili, S. Geremia, M. Campagnolo, A. Caneschi, E. Dalcanele, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6516.
  - [6] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469.
  - [7] T. Gerkenmeier, W. Iwanek, C. Agena, R. Fröhlich, S. Kotila, C. Näther, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2257.
  - [8] a) A. Shivanyuk, J. Rebek, *Chem. Commun.* **2001**, 2424; b) A. Shivanyuk, J. Rebek, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 7662; c) A. Shivanyuk, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3432; d) M. Yamanaka, A. Shivanyuk, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2939.
  - [9] a) J. L. Atwood, L. J. Barbour, A. Jerga, *Chem. Commun.* **2001**, 2376; b) L. R. MacGillivray, K. T. Holman, J. L. Atwood, *J. Supramol. Chem.* **2001**, *1*, 125.
  - [10] a) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4365; b) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15148; c) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1099; d) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3329; L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16180.
  - [11] I. E. Philip, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12678.
  - [12] E. S. Barrett, J. L. Irwin, A. J. Edwards, M. S. Sherburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16747.
-