

Käfigverbindungen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201607681
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201607681Alleno-acetylenische Käfigrezeptoren (AAKs) – chiroptische Schaltung und enantioselective Komplexierung von *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan in einer diaxialen Konformation

Cornelius Gropp, Nils Trapp und François Diederich*

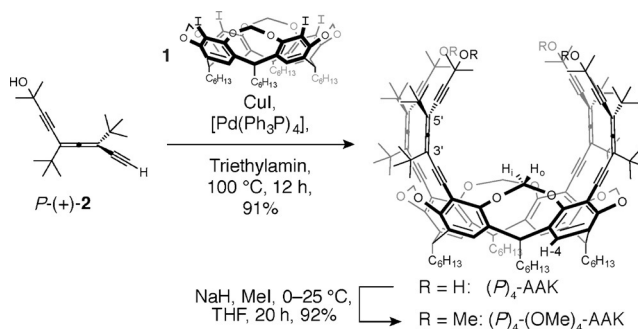
In memoriam Professor Vladimir Prelog

Abstract: Vier enantiomerenreine 1,3-Diethynyllallene (DEAs) mit terminalen OH-Gruppen wurden am oberen Rand eines Resorcin[4]aren-Cavitanden befestigt. Das System geht konformative Schaltung zwischen einer Käfigform, die durch ein cyclisches Netzwerk von H-Brücken geschlossen wird, und einer offenen Form, in der die OH-Gruppen nach außen gerichtet sind, ein. Die Käfigform überwiegt in unpolaren Lösungsmitteln, die offene Konformation in kleinen, polaren Lösungsmitteln. Beide Zustände wurden sowohl in Lösung als auch in Röntgenstrukturen von Cokristallen bestätigt. Die ECD-Spektren der alleno-acetylenischen Käfigrezeptoren (AAKs) sind stark konformationsabhängig, wobei der Cotton-Effekt bei längster Wellenlänge ($\lambda = 304 \text{ nm}$) von $\Delta\epsilon = +191 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ für den offenen (P)₄-AAK-Acetonitril-Komplex zu $\Delta\epsilon = -691 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($\Delta\Delta\epsilon = 882 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) für den geschlossenen (P)₄-AAK-Cyclohexan-Komplex invertiert. Vollständige Racematspaltung von (\pm)-*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan wurde in Röntgenstrukturen von Cokristallen beobachtet, wobei (P)₄-AAK ausschließlich den *R,R*- und (M)₄-AAK den *S,S*-konfigurierten Gast bindet. Gasteinschluss erfolgt dabei in der höherenergetischen diaxialen Konformation.

Studien zur molekularen Erkennung haben maßgeblich zum Verständnis der enantioselectiven Bindung von chiralen Gästen durch natürliche und künstliche Wirtssysteme beigetragen, wobei fundamentale Konzepte, wie das Dreipunkt-Interaktions-Modell und die Fischersche geometrische Formkomplementarität etabliert wurden.^[1] Cram et al. sowie Prelog et al. führten erste wegweisende Studien zum Design artifizierender Kronenether-Rezeptoren für chirale Erkennung durch.^[2,3] In der Folge wurden chirale, kovalente Containermoleküle und supramolekulare, vor allem über H-Brücken gebildete kapsuläre Selbstassoziate dahingehend untersucht, ob sie optisch aktive Gäste in ihrem definierten inneren Hohlraum binden.^[4,5] Wir berichten nun über die erste enantioselective Einschlusskomplexierung eines chiralen alicyclischen Kohlenwasserstoffs – rein basierend auf Dispersionswechselwirkungen und optimaler Raumauffüllung – durch einen Käfigrezeptor, der über ein cyclisches H-Brü-

ckenetzwerk geschlossen ist. Der Rezeptor geht lösungsmittelinduzierte Schaltung zwischen einer offenen und einer geschlossenen Konformation ein, mit drastischen Unterschieden in den chiroptischen Eigenschaften zwischen den beiden Formen.

Seit ihrer Synthese und optischen Auflösung wurden enantiomerenreine 1,3-Diethynyllallene (DEAs; Schema 1)



Schema 1. Reagentien und Bedingungen für die Synthese von (P)₄-AAK aus P -(+)-2 und Tetraiod-Cavitand 1. Methylierung von (P)₄-AAK liefert (P)₄-(OMe)₄-AAK. (M)₄-konfigurierte AAKs wurden ausgehend von (M)-(–)-2 erhalten.

zunehmend als rein kohlenstoffbasierte Bausteine mit hoher Konfigurationstabilität und einzigartigen chiroptischen Eigenschaften verwendet.^[6] Im Anschluss an die Herstellung und Untersuchung homochiraler Makrocyclen und acyclischer Oligomere^[7] wurden DEAs auch für die Bildung komplexerer supramolekularer Aggregate eingesetzt.^[8] Die Leichtigkeit, mit der gastinduzierte chiroptische Veränderungen mithilfe von elektronischem Circular dichroismus (ECD) verfolgt werden können, spornte uns an, die ausgeprägten chiroptischen Eigenschaften enantiomerenreiner Alleno-Acetylene mit Rezeptormotiven zur Entwicklung chiraler Chemosensoren zu kombinieren.^[8c,9–11]

Zum Aufbau des chiralen Rezeptors wählten wir als konkave Plattform den Methylen-verbrückten Tetraiodresorcin[4]aren-Cavitanden 1 mit *n*-Hexyl-,Beinen“ aus (Schema 1).^[4c,12,13] (P)₄-AAK wurde durch Sonogashira-Kreuzkupplung von 1 mit enantiomerenreinem DEA (P)-(+)–2 (5.0 Äquiv.)^[14] in 91 % Ausbeute hergestellt (Schema 1). Die Methylierung der tertiären terminalen OH-Gruppen lieferte (P)₄-(OMe)₄-AAK. Die entsprechenden enantiomerenreinen, (M)₄-konfigurierten Verbindungen

[*] C. Gropp, Dr. N. Trapp, Prof. Dr. F. Diederich
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Vladimir-Prelog-Weg 3, CH-8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: diederich@org.chem.ethz.ch

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201607681> zu finden.

wurden auf ähnliche Weise ausgehend von (*M*)-(-)-**2** hergestellt (siehe Abschnitte S2.3 und S2.4 in den Hintergrundinformationen (HI)).

Cokristallstrukturen von AAKs (siehe Abschnitt S6 in den HI) zeigten zwei wohldefinierte Konformationen: eine geschlossene und eine offene (Abbildung 1 A bzw. B). Die geschlossene Konformation, abgebildet für die Kristallstruktur von (*P*)₄-AAK⊂Cycloheptan, zeigt die Allen-Acetylene nach innen gerichtet, wobei die tertiären OH-Gruppen in

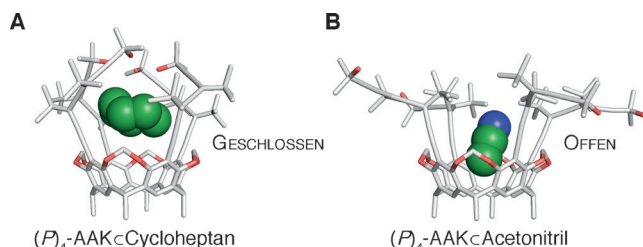


Abbildung 1. A) Cokristallstruktur von (*P*)₄-AAK⊂Cycloheptan in der geschlossenen Käfingform. B) Cokristallstruktur von (*P*)₄-AAK⊂Acetonitril in der offenen Konformation. Die Gäste sind in raumausfüllender Darstellung gezeigt. H-Atome und *n*-Hexylketten sind weggelassen.^[24]

einem cyclischen H-Brückennetzwerk konvergieren. In der offenen Konformation zeigen die Allen-Acetylene nach außen, während die *tert*-Butylgruppen des allen-acetylenischen Rückgrats in das Innere der Kavität zeigen und damit den vorhandenen Raum für eine mögliche Bindung einschränken.

Um beide Konformationen auch in Lösung zu belegen, untersuchten wir die AAKs mittels ¹H-NMR-, 2D-ROESY-NMR- und IR-Spektroskopie in unterschiedlichen Lösungsmitteln. Es wurde angenommen, dass große, unpolare Lösungsmittel die geschlossene Konformation stabilisieren, während kleine, polare Lösungsmittel die offene Form durch Bindung stabilisieren sollten. ¹H-NMR-Spektren zeigten eine starke, lösungsmittelabhängige chemische Verschiebung der Signale der tertiären OH-Resonanzen der AAKs. Die OH-Resonanz δ_{OH} verschob sich von $\delta = 2.4$ ppm in CDCl₃ zu $\delta = 5.3$ ppm in [D₁₂]Cyclohexan, in Übereinstimmung mit der Bildung von H-Brücken in letzterem (Abschnitt S3.2 der HI). Gleichmaßen war eine starke Verschiebung der OH-Wellenzahl $\tilde{\nu}_{\text{OH}}$ zu niedriger Energie in den IR-Spektren zu beobachten, wenn das Lösungsmittel von Dichlormethan ($\tilde{\nu} = 3600$ cm⁻¹) zu Cyclohexan ($\tilde{\nu} = 3370$ cm⁻¹) gewechselt wurde (Abschnitt S3.4 der HI). Diese spektralen Veränderungen bestätigen die Bildung starker H-Brücken in unpolaren Lösungsmitteln. 2D-ROESY-NMR-Experimente (Abschnitt S3.3 der HI) stützen die starre und präorganisierte Natur der geschlossenen Konformation, indem sie Korrelationen von räumlich nahe gelegenen Gruppen aufzeigen, die nur in der Käfigform vorhanden sein können. Damit bestätigen die Lösungsuntersuchungen das Vorliegen eines binären Systems aus zwei wohldefinierten Konformationen.

Da Formstabilität und Symmetrie bekanntlich großen Einfluss auf ECD-Intensitäten haben, erwarteten wir, dass AAKs eine starke excitonische Kopplung der allen-acetylenischen Chromophore aufweisen.^[14] Tatsächlich zeigen die

ECD-Spektren von (*P*)₄-AAK in Cyclohexan starke Cotton-Effekte mit $\Delta\epsilon = +700$ M⁻¹ cm⁻¹ bei $\lambda = 214$ nm und $\Delta\epsilon = -691$ M⁻¹ cm⁻¹ bei $\lambda = 304$ nm (Abbildung 2 A). Die Änderung des Lösungsmittels von Cyclohexan zu Acetonitril invertiert die Cotton-Effekte, begleitet von geringeren absoluten Intensitätswerten: $\Delta\epsilon = -231$ M⁻¹ cm⁻¹ bei $\lambda = 214$ nm und $\Delta\epsilon = +191$ M⁻¹ cm⁻¹ bei $\lambda = 304$ nm (Abbildung 2 A). Erwartungsgemäß weist das (*M*)₄-AAK-Enantiomer spiegelbildliche ECD-Spektren auf. Das lösungsmittelinduzierte Schalten zwischen den Komplexen der beiden Konformere führt zu einem bemerkenswerten Unterschied von $\Delta\Delta\epsilon = 882$ M⁻¹ cm⁻¹ zwischen der Intensität der Cotton-Effekte bei $\lambda = 304$ nm. Die ECD-Signale von (*P*)₄-AAK und (*M*)₄-AAK sind temperaturabhängig und zeigen verstärkte Signalintensitäten bei niedriger Temperatur (siehe Abschnitt S4.7 der HI). Von Bedeutung war, dass die UV/Vis-Spektroskopie nur einen geringen Einfluss der Natur des Lösungsmittels auf die Absorption von nichtpolarisiertem Licht bestätigte (Abbildung 2 B und Abbildung S21 der HI). „Monomere“ Modellsysteme (2,6-Dimethoxyphenyl-substituierte DEAs **P-2** und **M-2**) fungierten als Vergleichsverbindungen für die Lösungsstudien und die photophysikalischen Eigenschaften (siehe Abschnitt S2.5 der HI). Die $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ -Intensitäten der enantiomerenreinen AAKs waren ungefähr 100-mal größer als die der Modellsysteme. Die molaren Extinktionskoeffizienten (UV/Vis) der AAKs entsprachen dagegen der Summe der Beiträge der vier „monomeren“ Einheiten (siehe Abbildungen S15 und S16 der HI).

Der Beitrag des cyclischen H-Brückennetzwerks zu den starken chiroptischen Eigenschaften wurde zusätzlich im Vergleich zwischen (*P*)₄-AAK und seinem methylierten Analogon (*P*)₄-(OMe)₄-AAK untersucht. Ein bedeutender Unterschied von $\Delta\Delta\epsilon = 623$ M⁻¹ cm⁻¹ wurde bei $\lambda = 304$ nm in *n*-Hexan festgestellt (siehe Abschnitt S4.4 der HI). Das methylierte Derivat kann nicht in den geschlossenen Zustand übergehen, was die Bedeutung des cyclischen H-Brückennetzwerks für die Bildung des Käfigs und die außergewöhnlichen chiroptischen Eigenschaften unterstreicht. Der Ursprung der herausragenden chiroptischen Eigenschaften wurde zusätzlich mittels *g*-Faktor-Analyse untersucht, wobei *g* als das Verhältnis zwischen dem molaren Circular dichroismus $\Delta\epsilon$ und dem molaren Extinktionskoeffizienten ϵ definiert ist. Das AAK-Enantiomer weist einen hohen Δg -Faktorwert von 1.7×10^{-2} (Cyclohexan → Acetonitril) bei $\lambda = 304$ nm auf (Abbildung 2 C).^[7,8,15]

Um die Art der konformativen Schaltung weiter aufzuklären, wurde der konformative Exzess (*KE*, %) von (*P*)₄-AAK in verschiedenen Lösungsmitteln unterschiedlicher Größe und Polarität untersucht (Abbildung 2 D). Zu diesem Zweck wurde die ECD-Absorption von (*P*)₄-AAK bei $\lambda = 304$ nm in Cyclohexan für den geschlossenen Käfig und in Tetrahydrofuran für die offene Konformation als maximal definiert (*KE* = -100 % bzw. +100 %). Große unpolare Lösungsmittel wie *n*-Octan stabilisieren bevorzugt die geschlossene Käfigkonformation (*KE*_{geschlossen} = -79 %), während kleine, polare Lösungsmittel wie Methanol eher die offene Konformation stabilisieren (*KE*_{offen} = +72 %; siehe Abbildung 2 D und Abbildungen S18–20 der HI).^[16] Die bevorzugte Konformation in Lösung scheint sowohl durch die

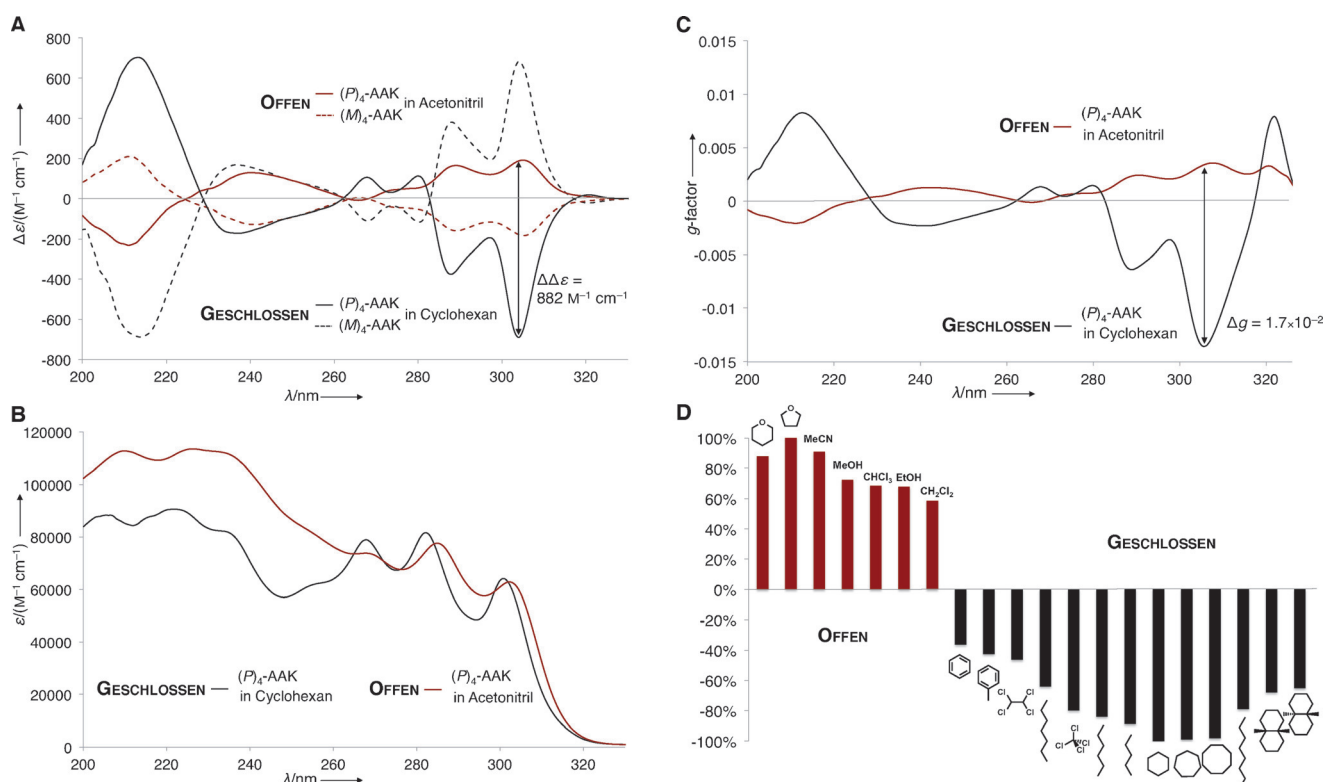


Abbildung 2. A) ECD-Spektren von $(P)_4$ -AAK (durchgehende Linien) und $(M)_4$ -AAK (gestrichelte Linien) bei 293 K. Spektren in Rot zeigen $(P)_4$ - und $(M)_4$ -AAK in Acetonitril mit $\Delta\epsilon = -231 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ bei $\lambda = 214 \text{ nm}$ und $\Delta\epsilon = +191 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ bei $\lambda = 304 \text{ nm}$ ($(P)_4$ -Enantiomer), Spektren in Schwarz zeigen $(P)_4$ - und $(M)_4$ -AAK in Cyclohexan mit $\Delta\epsilon = -700 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ bei $\lambda = 214 \text{ nm}$ und $\Delta\epsilon = +691 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ bei $\lambda = 304 \text{ nm}$ ($(P)_4$ -Enantiomer). Schaltung zwischen der offenen und der geschlossenen Konformation resultiert in $\Delta\Delta\epsilon = 882 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ bei $\lambda = 304 \text{ nm}$. B) UV/Vis-Spektren von $(P)_4$ -AAK in Acetonitril (durchgehende rote Linie) und Cyclohexan (durchgehende schwarze Linie) bei 293 K (weitere Daten siehe Abbildung S18 der HI). C) g-Faktor-Plots für $(P)_4$ -AAK in Acetonitril (durchgehende rote Linie) und Cyclohexan (durchgehende schwarze Linie) mit $\Delta g = 1.7 \times 10^{-2}$ bei $\lambda = 304 \text{ nm}$. D) Konformativer Exzess (KE, %) von $(P)_4$ -AAK in verschiedenen Lösungsmitteln unterschiedlicher Größe und Polarität, bestimmt basierend auf ECD-Intensitäten bei $\lambda = 304 \text{ nm}$ und normiert auf die stärkste ECD-Intensität der jeweiligen Konformation (rot: offene Konformation, Tetrahydrofuran (KE = +100%); schwarz: geschlossene Konformation, Cyclohexan (KE = -100%)).

Größe als auch durch die Gesamtpolarität des Lösungsmittels bestimmt zu sein, in Übereinstimmung mit dem Bindungsverhalten der geschlossenen und offenen Form. Um den Einfluss der Lösungsmittelgröße auf die konformative Schaltung zu verdeutlichen, verglichen wir $(P)_4$ -AAK und $(P)_4(\text{OMe})_4$ -AAK in verschiedenen Lösungsmitteln unterschiedlicher Größe (siehe Abschnitt S4.6 der HI). In Lösungsmitteln ähnlicher Polarität, aber unterschiedlicher Größe, wie Dichlormethan und Tetrachlorethan, konnte für $(P)_4$ -AAK eine Schaltung vom offenen in den geschlossenen Zustand beobachtet werden ($\Delta\Delta\epsilon = 453 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ bei $\lambda = 304 \text{ nm}$; siehe Abbildung S25 der HI). Wir fassen aus diesen Experimenten zusammen, dass Formkomplementarität und strukturelle Präorganisation des Lösungsmittels einen wichtigen Einfluss auf die Konformation des Wirts und seine chiroptischen Eigenschaften in Lösung haben.

In Wirt-Gast-Komplexierungsstudien waren wir vor allem an der molekularen Erkennung reiner Kohlenwasserstoffe interessiert, da hier die Wirt-Gast-Wechselwirkungen nur auf schwachen Dispersionskräften und C-H $\cdots\pi$ -Kontakten beruhen. Die Abwesenheit starker, gerichteter Wechselwirkungen, wie H-Brücken, ermöglicht es, das Erkennungspotenzial der chiralen AAKs, basierend nur auf den genannten Wechselwirkungen und der Formkomplementarität, zu untersu-

chen. Dahingehend wurden Methoden entwickelt, um geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten (siehe Abschnitt S6 der HI). Sieben Röntgenstrukturen von Cokristallen mit unterschiedlichen Gästen wurden erhalten, wovon fünf in Abbildung 3 gezeigt sind (alle Cokristallstrukturen befinden sich in Abschnitt S6 in der HI). Die Cokristallstrukturen von $(P)_4$ -AAK (Abbildungen 3 A–D) zeigen eine interessante Eigenschaft des Käfigrezeptors auf, der es vermag, Größe und Form seines Hohlraums dem Gast anzupassen. Für Gäste wie Cyclohexan (A) und Methylcyclohexan (B) kompensiert der Wirt die fehlende Formkomplementarität des Gastes durch die Rotation einer Methylgruppe der tertiären terminalen OH-Gruppen in die Kavität hinein (hervorgehoben als blaue Kugel; Abbildung 3 A,B). Durch das Einführen einer weiteren Methylgruppe, wie bei *cis*- und (\pm) -*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan, füllt der Gast die Kavität vollständig aus, und alle Methylgruppen der H-verbrückten OH-Gruppen zeigen nun weg vom Inneren der Kavität (Abbildungen 3 C,D). Um die Anpassungsfähigkeit des Wirts zur Optimierung der Raumauffüllung und der Dispersionswechselwirkungen zu untersuchen, berechneten wir die Packungskoeffizienten (*PK*, das Verhältnis des Gastvolumens zum Hohlraumvolumen des Wirts) jedes einzelnen Gasts basierend auf den kristallographischen Daten (siehe

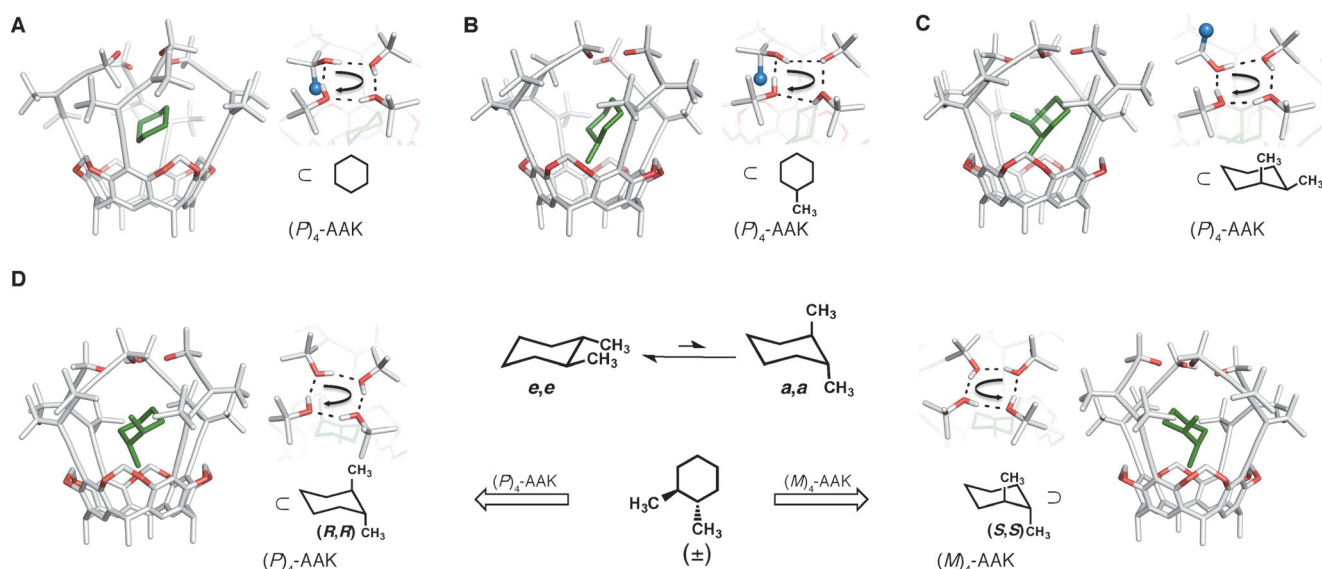


Abbildung 3. A–D) Cokristallstrukturen von $(P)_4$ -AAK<Gast und $(M)_4$ -AAK<Gast (Gäste: Cyclohexan (A), Methylcyclohexan (B), *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan (C) und Enantiomere von *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan in einer diaxialen Konformation (D)).^[24] Das vierfache cyclische H-Brückennetzwerk ist für alle Komplexe abgebildet. Abhängig von der Größe des Gastes kompensieren die AAKs die fehlende Raumauffüllung der Gäste durch die Rotation einer Methylgruppe in die Kavität hinein (durch eine blaue Kugel hervorgehoben (A–C)). Für die Strukturen (A), (C) und (D) konnten alle H-Atome kristallographisch aufgelöst werden. In allen $(P)_4$ -konfigurierten AAKs (D, links) verfolgt das cyclische H-Brückennetzwerk eine Ausrichtung im Uhrzeigersinn. Für $(M)_4$ -AAK (D, rechts) zeigt das cyclische H-Brückennetzwerk eine Ausrichtung gegen den Uhrzeigersinn. D, links: chirale Erkennung von (R,R) -*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan in einer diaxialen Konformation durch $(P)_4$ -AAK. D, rechts: chirale Erkennung von (S,S) -*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan in einer diaxialen Konformation durch $(M)_4$ -AAK.^[18]

Abschnitt S7 der HI). Das Volumen der Kavität vergrößerte sich um 14 % ($190 \rightarrow 220 \text{ \AA}^3$) beim Wechsel des Gasts von Methylcyclohexan zu *cis*- oder (\pm) -*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan, womit der optimale Packungskoeffizient von nahe 55 %, definiert von Mecozzi und Rebek, beibehalten wird.^[17]

Es wurde lange angenommen, dass die enantiomeren Konformere von *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan, die sich bei Raumtemperatur schnell über einen achiralen Übergangszustand ineinander umwandeln, was zu einem insgesamt achiralen Molekül führt, bei tiefer Temperatur (ca. -150°C) aufgelöst werden könnten. Dies konnte jedoch bisher noch nicht gezeigt werden.^[18] Die Röntgenstruktur des Cokristalls von $(P)_4$ -AAK<*cis*-1,2-Dimethylcyclohexan zeigt zwei gleichmäßige Besetzungen (50:50) des Gastes, die den beiden Enantiomeren zugeordnet werden können (Abbildung 3C). Dies ist die erste experimentelle Beobachtung beider Enantiomere von *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan in der Festphase bei niedriger Temperatur (gemessen bei 100 K). Über eine Röntgenstruktur dieses Moleküls wurde bisher nicht berichtet.^[19] Der *gauche*-Torsionswinkel Me-C(1)-C(2)-Me beider Enantiomere beträgt -67.8 bzw. $+57.7^\circ$ (für weitere Details der Gastkonformation siehe Abschnitt S6.7 der HI).

Anders als beim *cis*-Isomer sind die Enantiomere von (\pm) -*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan stabil und interkonvertieren bei Raumtemperatur nicht. Jedes der Enantiomere hat zwei Konformere, das stabilere diäquatoriale und das weniger stabile diaxiale (Abbildung 3D). Die Differenz der Gibbs-Energie ($\Delta\Delta G_{298\text{ K}}^0$) zwischen beiden Konformationen wurde zu $2.74 \text{ kcal mol}^{-1}$ bestimmt.^[18b,c] Um das Potenzial der AAKs für eine enantioselektive Bindung zu untersuchen, wurden Kristallisationsexperimente beider enantiomerenreinen $(P)_4$ - und $(M)_4$ -AAKs mit der racemischen Mischung von (\pm) -1,2-

trans-Dimethylcyclohexan aufgesetzt (siehe Abschnitt S6.5 der HI). Während $(P)_4$ -AAK selektiv mit eingeschlossenem (R,R) -*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan kristallisierte, zeigte $(M)_4$ -AAK vollständige Selektivität für das S,S -Enantiomer. Noch erstaunlicher war der Fund, dass die höherenergetische diaxiale Konformation von (R,R) -*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan und (S,S) -*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan mit $(P)_4$ -AAK bzw. $(M)_4$ -AAK kristallisierte, was eine nie zuvor berichtete Beobachtung darstellt. Die Gastmoleküle befinden sich in einer Sesselkonformation, in der beide Methylgruppen eine *trans*-diaxiale Stellung einnehmen. Der Diederwinkel (Me-C(1)-C(2)-Me) beträgt -148° für den R,R -Gast und $+144^\circ$ für den S,S -Gast (Tabelle S23 der HI).^[20] Diese Abweichung von der perfekten diaxialen Konformation (180°), zusammen mit substantiellen Bindungslängen- und Bindungswinkel-Alternierungen im Kohlenstoffrückgrat, scheint die Spannung, die aus den 1,3-diaxialen Wechselwirkungen des gebundenen Moleküls resultieren, zu verringern. Im Kristall sind keine besonderen repulsiven Wirt-Gast-Kontakte (Schweratomabstände unter 3.4 \AA) zu beobachten. Die detaillierte Konformation beider gebundenen Enantiomere ist im Abschnitt S6.6 der Hintergrundinformationen beschrieben. Diese Befunde legen eine neue Konformationsanalyse des *trans*-1,2-Dimethylcyclohexans auf der höchsten Ebene der Theorie nahe.^[21]

Die Enantioselektivität und der bevorzugte Einschluss der diaxialen Konformation sind bemerkenswert angesichts der Abwesenheit gerichteter Wechselwirkungen und auf die strukturelle Steifigkeit und Präorganisation des Käfigs sowie seines inneren Hohlraums zurückzuführen. Diese Rigidität wird durch das cyclische vierfache H-Brückennetzwerk induziert. $(P)_4$ -konfigurierte AAKs weisen eine Ausrichtung

des H-Brückennetzwerks im Uhrzeigersinn auf, während (*M*)₄-konfigurierte AAKs eine Ausrichtung gegen den Uhrzeigersinn haben (siehe Abbildung 3 und Abschnitt S6.3 der HI). Die fixierte Ausrichtung des H-Brückennetzwerks, die in der festen Phase zu beobachten ist, scheint durch die (*P*)₄- oder (*M*)₄-Konfiguration der AAKs diktiert zu werden.^[22] Die Händigkeit der H-Brücken stabilisiert die Käfigform des Rezeptors und trägt maßgeblich zu den herausragenden chiroptischen Eigenschaften und der exzellenten enantioselektiven Bindung bei.

Die Komplexierung von Gästen wurde nachfolgend auch in Lösung untersucht. Dazu wurden konformationsabhängige Bindungsstudien mittels ¹H-NMR- und ECD-Titration durchgeführt, wobei entweder die geschlossene Konformation mit *n*-Octan oder die offene Konformation mit Methanol als Lösungsmittel angepeilt wurde (siehe Abbildung 2D und Abbildung S27 der HI). *n*-Octan, das in Konkurrenz mit den hinzugegebenen Gästen um die kapsuläre Bindungstasche steht, wurde statt des nichtkompetitiven, sperrigen Lösungsmittels Mesitylen gewählt. Beide Lösungsmittel ergeben vergleichbare Bindungskonstanten (siehe Tabelle S18 der HI), jedoch hat *n*-Octan den Vorteil, dass es UV/Vis-transparent ist (Tabelle 1). Die effektiven Bindungskonstanten

Tabelle 1: Effektive Bindungskonstanten (*K*_{app}) für die Komplexierung verschiedener Gäste durch (*P*)₄-AAK in der offenen und geschlossenen Konformation bei 293 K.

Gast	ECD ^[a] <i>K</i> _{app} [M ⁻¹]	ECD ^[b] Δ <i>G</i> _{293 K} [kcal mol ⁻¹]
<i>in n</i> -Octan: geschlossene Konformation		
Cycloheptan	141	-2.9
Methylcyclohexan	22	-1.8
<i>cis</i> -1,2-Dimethylcyclohexan	347	-3.4
(±)- <i>trans</i> -1,2-Dimethylcyclohexan	107 ^[23]	-2.7
<i>in Methanol: offene Konformation</i>		
Cyclopentan	6	-1.0
Methylcyclopentan	8	-1.2
Triisopropylsilylacetylen	19	-1.7

[a] Die effektiven Bindungskonstanten *K*_{app} wurden durch nichtlineare Kurvenanpassung der ECD-Intensitäten bei λ = 304 nm unter Annahme einer 1:1-Isotherme ermittelt (siehe Abschnitt S5 der HI). Die Fehler von *K*_{app} sind auf ca. 20 % geschätzt. [b] Die Gibbs-Bindungsenergie wurde aus *K*_{app 293 K} berechnet. Für den Vergleich von *K*_{app} durch ECD und ¹H-NMR siehe Abschnitt S5.3 der HI.

(*K*_{app}) der Gäste, die nicht auf Lösungsmittelkonkurrenz und Wirt-dimerisierung (siehe unten) hin korrigiert wurden, wurden durch Auswertung von ¹H-NMR- und ECD-Titrationen bei schnellem Wirt-Gast-Austausch nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate bestimmt. Es ist zu erwähnen, dass die ECD-Titrationen genauer sind und verlässlichere Werte ergeben, da starke Änderungen der Bandintensitäten in allen Titrationen gemessen wurden, während die beobachteten chemischen Verschiebungen in den ¹H-NMR-Titrationen eher klein und somit fehleranfälliger sind (siehe Tabelle S18 der HI). In Methanol als schwach kompetitivem Lösungsmittel ergab (*P*)₄-AAK in der offenen Form *K*_{app} = 6–

19 M⁻¹ für die schwache Komplexierung kleiner Gäste (Tabelle 1; Titrationskurven siehe Abschnitt S5 der HI); sowohl NMR- als auch ECD-Methoden gaben ähnliche Werte. Die Bindung alicyclischer Kohlenwasserstoffe in *n*-Octan durch den geschlossenen Käfig ist um mehr als eine Größenordnung stärker. In *n*-Octan bindet Methylcyclohexan mit *K*_{app} = 22 M⁻¹. Cycloheptan (*K*_{app} = 141 M⁻¹) und *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan (*K*_{app} = 347 M⁻¹) weisen höhere Bindungskonstanten auf, während die Komplexierung von (±)-*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan (*K*_{app} = 107 M⁻¹) durch die Kosten an Bindungsenergie, die für das Erreichen der höherenergetischen diaxialen Konformation investiert werden müssen, schwächer ist.^[23] Der Unterschied der Bindungskonstanten für die geschlossene Form von ca. einem Faktor 2 zwischen den ¹H-NMR- (kleinere *K*_{app}) und den ECD-Titrationen (Tabelle S18 der HI) in deuteriertem bzw. nicht-deuteriertem *n*-Octan wird mit der Selbstdimerisierung von (*P*)₄-AAK erklärt (siehe Abschnitt S5.4 der HI), die kompetitiver in den höheren Konzentrationsbereichen der ¹H-NMR-Titrationen wird.

Zusammenfassend präsentieren wir eine systematische und umfassende Studie zu allen-*acetylenischen* Käfigen, die eine lösungsmittelabhängige konformative Schaltung zwischen einer geschlossenen Käfigform, stabilisiert durch ein cyclisches vierfaches H-Brückennetzwerk, und einer offenen Form eingehen. Beide Konformationen unterscheiden sich stark in ihren chiroptischen Eigenschaften mit ΔΔ*ε*-Werten von bis zu 882 M⁻¹ cm⁻¹ bei λ = 304 nm, wenn das Lösungsmittel von Acetonitril zu Cyclohexan geändert wird. Röntgenstrukturen von Cokristallen zeigen, dass (*P*)₄-konfigurierte AAKs eine Ausrichtung der H-Brücken im Uhrzeigersinn diktieren, (*M*)₄-konfigurierte AAKs dagegen eine Ausrichtung gegen den Uhrzeigersinn. Diese Richtungsabhängigkeit des cyclischen H-Bindungsmusters verstärkt die chiroptischen und chiralen Erkennungseigenschaften der Käfigform. In Komplexierungsstudien mit Cycloalkanen weisen (*P*)₄-AAK und (*M*)₄-AAK vollständige Racemat-spaltung in der festen Phase auf, wobei (*R,R*)-1,2-*trans*-Dimethylcyclohexan durch den (*P*)₄-Käfig und (*S,S*)-*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan durch den (*M*)₄-Käfig enantioselektiv gebunden werden. Bemerkenswerterweise binden die Enantiomere in der höherenergetischen diaxialen Konformation. Dieses Beispiel eines vollständig geschlossenen enantiomerenreinen Käfigs mit herausragenden Erkennungseigenschaften eröffnet zahlreiche Möglichkeiten zur chiralen Trennung und Katalyse sowie zu weiteren umfassenden Studien zur molekularen Erkennung.

Danksagung

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds finanziert. C.G. wurde durch ein Stipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes gefördert. Wir danken René Arnold und Dr. Marc-Olivier Ebert für die Aufnahme von 2D-NMR-Spektren, Michael Solar für Messungen der Röntgenstrukturen und Dr. Bruno Bernet, Dr. Oliver Dumele und Anatol Schwab für wertvolle Kommentare zum Manuskript.

Stichwörter: Alleno-Acetylene · Chirale Erkennung · Chiroptische Chemosensoren · Käfigverbindungen · Supramolekulare Chemie

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14444–14449
Angew. Chem. **2016**, 128, 14659–14664

- [1] a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985–2993; b) L. H. Easson, E. Stedman, *Biochem. J.* **1933**, 27, 1257–1266.
- [2] a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 8–14; b) D. J. Cram, K. N. Trueblood, *Top. Curr. Chem.* **1981**, 98, 43–106.
- [3] a) V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 893–904; b) V. Prelog, S. Mutak, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2274–2278.
- [4] a) J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6993–6996; b) J. K. Judice, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2790–2791; c) D. J. Cram, J. M. Cram, *Container molecules and their guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1997**; d) J. Yoon, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11796–11806; e) T. Brotin, L. Guy, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Top. Curr. Chem.* **2013**, 341, 177–230; f) D. Zhang, J.-C. Mulatier, J. R. Cochrane, L. Guy, G. Gao, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8038–8042.
- [5] a) M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1647–1668; b) E. E. Simanek, S. Qiao, I. S. Choi, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2619–2621; c) L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, 389, 469–472; d) J. M. Rivera, T. Martín, J. Rebek, Jr., *Science* **1998**, 279, 1021–1023; e) R. K. Castellano, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11156–11163; f) J. M. Rivera, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7811–7812; g) J. M. Rivera, S. L. Craig, T. Martín, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2130–2132; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2214–2216; h) J. J. González, R. Ferdani, E. Albertini, J. M. Blasco, A. Arduini, A. Pochini, P. Prados, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 73–80; i) F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1488–1508; *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1556–1578; j) J. L. Atwood, A. Szumna, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10646–10647; k) A. Scarso, A. Shivanyuk, O. Hayashida, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6239–6243; l) A. Galan, P. Ballester, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 1720–1737.
- [6] a) R. C. Livingston, L. R. Cox, V. Gramlich, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2334–2337; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2396–2399; b) R. Livingston, L. R. Cox, S. Odermatt, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3052–3077; c) J. L. Alonso-Gómez, P. Schanen, P. Rivera-Fuentes, P. Seiler, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10564–10568.
- [7] a) J. L. Alonso-Gómez, P. Rivera-Fuentes, N. Harada, N. Berova, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5545–5548; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5653–5656; b) P. Rivera-Fuentes, J. L. Alonso-Gómez, A. G. Petrovic, F. Santoro, N. Harada, N. Berova, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2247–2250; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2296–2300; c) P. Rivera-Fuentes, J. L. Alonso-Gómez, A. G. Petrovic, P. Seiler, F. Santoro, N. Harada, N. Berova, H. S. Rzepa, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9796–9807; d) E. J. Donckele, O. Gidron, N. Trapp, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 9558–9566.
- [8] a) M. D. Tzirakis, N. Marion, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7605–7607; b) M. D. Tzirakis, M. N. Alberti, H. Weissman, B. Rybtchinski, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16070–16073; c) O. Gidron, M.-O. Ebert, N. Trapp, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13614–13618; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 13833–13837; d) O. Gidron, M. Jirásek, N. Trapp, M.-O. Ebert, X. Zhang, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12502–12505.
- [9] a) G. A. Hembury, V. V. Borovkov, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1–73; b) G. Pescitelli, L. Di Bari, N. Berova, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4603–4625; c) C. Wolf, K. W. Bentley, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5408–5424; d) G. Pescitelli, L. Bari, N. Berova, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 5211–5233.
- [10] S. Míguez-Lago, A. L. Llamas-Saiz, M. M. Cid, J. L. Alonso-Gómez, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 18085–18088.
- [11] P. Rivera-Fuentes, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2818–2828; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2872–2882.
- [12] F. Gruppi, F. Boccini, L. Elviri, E. Dalcaneale, *Tetrahedron* **2009**, 65, 7289–7295.
- [13] L. Sebo, F. Diederich, V. Gramlich, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 93–113.
- [14] P. Rivera-Fuentes, B. Nieto-Ortega, W. B. Schweizer, J. T. L. Navarrete, J. Casado, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3876–3885.
- [15] a) H. Langhals, J. Gold, *Liebigs Ann.* **1997**, 1151–1153; b) R. S. Walters, C. M. Kraml, N. Byrne, D. M. Ho, Q. Qin, F. J. Coughlin, S. Bernhard, R. A. Pascal, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16435–16441.
- [16] Es wurden Tieftemperatur-¹H-NMR-Experimente von (P)₄-AAK in [D₈]Toluol (KE = –43%) durchgeführt. Bei tieferer Temperatur (215 K) werden beide Konformationen des AAK auf der NMR-Zeitskala unterscheidbar (siehe Abbildung S20 der HI).
- [17] S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1016–1022.
- [18] a) H. Booth, T. B. Grindley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1013–1014; b) M. Manoharan, E. L. Eliel, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 453–456; c) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley & Sons, Inc., New York, **1994**, S. 702–703; die Differenz der Gibbs-Energie ($\Delta\Delta G^\circ_{298\text{ K}}$) zwischen beiden Konformationen wurde auf 2.74 kcal mol^{–1} bestimmt.
- [19] Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga, K. Rissanen, M. Fujita, *Nature* **2013**, 495, 461–466.
- [20] Der Diederwinkel (Me-C(1)-C(2)-Me) von (±)-trans-1,2-Dimethylcyclohexan in der Sesselkonformation mit beiden Methylgruppen in der diäquatorialen Orientierung beträgt –58°; R. Bream, D. Watkin, A. Cowley, *Acta Crystallogr., Sect. E* **2006**, 62, o785–o787.
- [21] a) V. G. S. Box, L. L. Box, *J. Mol. Struct.* **2003**, 649, 117–132; b) Abweichungen von der perfekten diaxialen Konformation in berechneten Übergangszuständen von Dioxiran-C-H-Oxidationen methylierter Cyclohexane: L. Zou, R. S. Paton, A. Eschenmoser, T. R. Newhouse, P. S. Baran, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4037–4048.
- [22] Eine interessanter Befund der letzten Jahre für vergleichbare achirale Systeme mit cyclischen H-Brückennetzwerken war das gleichzeitige Tunneln von Protonen im festen Zustand bei niedriger Temperatur. Wir untersuchen momentan die Effekte von Chiralität auf das Tunnelverhalten; siehe a) D. F. Brougham, R. Caciuffo, A. J. Horsewill, *Nature* **1999**, 397, 241–243; b) K. Ueda, M. Oguni, *J. Phys. Chem. B* **2012**, 116, 14470–14476; c) K. Ueda, M. Oguni, *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117, 14157–14162; d) J. Meisner, J. Kästner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5400–5413; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 5488–5502.
- [23] Bindung von (±)-trans-1,2-Dimethylcyclohexan durch (M)₄-AAK ergab einen ähnlichen Wert wie der mit (P)₄-AAK erhaltene (Tabelle 1): $K_{\text{app}} = 148\text{ M}^{-1}$ durch ECD.
- [24] CCDC 1496457–1496463 ((P)₄-AAK⊂Gast) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim The Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.

Eingegangen am 8. August 2016
Online veröffentlicht am 14. Oktober 2016