



Doctoral Thesis

## **Spaltenartige Rezeptoren basierend auf der 9,9'-Spirobifluoren-Einheit zur enantioselektiven Komplexierung von Dicarbonsäuren und Pyranosiden**

**Author(s):**

Cuntze, Jens Frank

**Publication Date:**

1997

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001766962> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 12062

**Spaltenartige Rezeptoren basierend auf der 9,9'-Spiro-  
bifluoren-Einheit zur enantioselektiven Komplexierung  
von Dicarbonsäuren und Pyranosiden**

ABHANDLUNG  
zur Erlangung des Titels  
Doktor der Naturwissenschaften  
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH

vorgelegt von

Jens Frank Cuntze

Dipl. Chem. ETH  
geboren am 15. Februar 1970  
in Ithaca, New York (USA)  
Bürger der Bundesrepublik Deutschland  
und der Vereinigten Staaten von Amerika

Angenommen auf Antrag von:

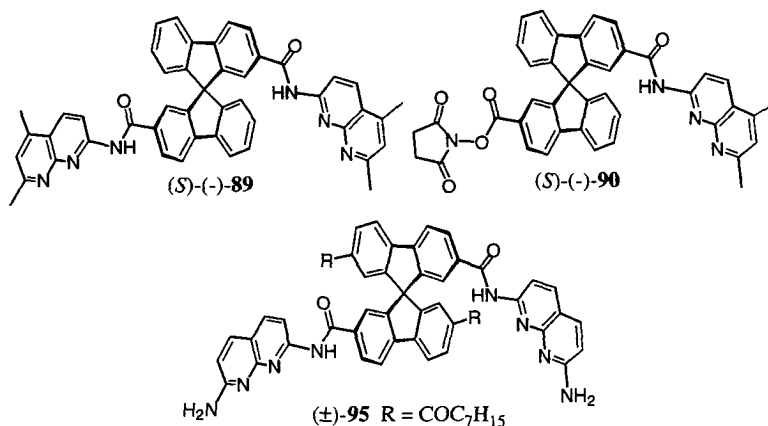
Prof. Dr. François Diederich, Referent  
Prof. Dr. Bernhard Jaun, Korreferent

Zürich 1997

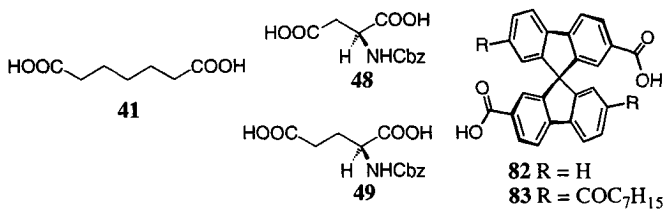
## Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die enantioselektive Komplexierung verschiedener Dicarbonsäuren (**48**, **49**, **82** und **83**) und Pyranoside (**3**, **5** und **112**) mit spaltenartigen Rezeptoren. Die Erkennungsprozesse wurden sowohl in der flüssigen Phase mit  $^1\text{H}$ -NMR-Studien ( $\text{CDCl}_3$ ) als auch an der Festphase mit HPLC-Studien untersucht.

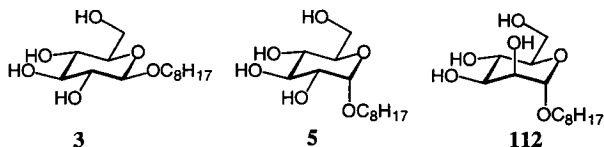
### Spaltenartige Rezeptoren zur enantioselektiven Komplexierung in der flüssigen Phase



Die optisch aktiven, spaltenartigen Rezeptoren (*R*)-(+)-**89** und (*S*)-(-)-**89** mit einem 9,9'-Spirobifluoren-Grundgerüst und zwei *N*-(5,7-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2-yl)carboxamiden als H-Brückenbindungsstellen wurden über die Bis(succinimidester) der (*R*)- und (*S*)-9,9'-Spirobifluoren-2,2'-dicarbonsäure (**82**) synthetisiert. Dabei konnte als Nebenprodukt **90** isoliert werden, welches sich zur Synthese von spaltenartigen Rezeptoren mit zwei unterschiedlichen Bindungsstellen eignet.



$^1\text{H-NMR}$ -Bindungsstudien von (*R*)-(+)-**89** und (*S*)-(-)-**89** mit *N*-Cbz-*L*-Asparaginsäure (**48**), *N*-Cbz-*L*-Glutaminsäure (**49**) bzw. der (*S*)-9,9'-Spirobifluoren-2,2'-dicarbonsäure **83** zeigten Enantioselektivitäten ( $\Delta(\Delta G^\circ)$ ) von 0.5 kcal mol<sup>-1</sup>, 0.7 kcal mol<sup>-1</sup> bzw. 1.6 kcal mol<sup>-1</sup> in CDCl<sub>3</sub> (*T* = 300 K). Pimelinsäure (**41**) wurde von Rezeptor ( $\pm$ )-**89** mit  $-\Delta G^\circ = 4.3$  kcal mol<sup>-1</sup> gebunden. Bei dem verwandten Rezeptor ( $\pm$ )-**95** wurden zusätzlich NH<sub>2</sub>-Gruppen eingeführt, welche den p*K*<sub>a</sub>-Wert der Naphthyridin-N-Atome erhöhen, so daß sie bessere H-Brücken-Akzeptoren darstellen. Dies führte dazu, daß Pimelinsäure (**41**) um 1.0 kcal mol<sup>-1</sup> stärker von ( $\pm$ )-**95** als von ( $\pm$ )-**89** gebunden wird.

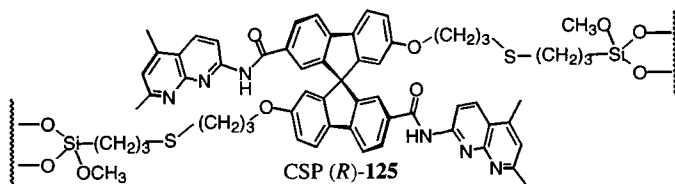


Verschiedene Pyranoside (Octyl-β-D-glucopyranosid (**3**), Octyl-α-D-glucopyranosid (**5**) und Octyl-α-D-mannopyranosid (**112**)) werden von (*R*)-(+)-**89** und (*S*)-(-)-**89** mit  $-\Delta G^\circ = 3.1 - 4.3$  kcal mol<sup>-1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, *T* = 300 K) gebunden, wobei Enantioselektivitäten ( $\Delta(\Delta G^\circ)$ ) von bis zu 0.4 kcal mol<sup>-1</sup> beobachtet werden konnten. Es wurde mit Modellverbindungen demonstriert, daß nur eine Naphthyridin-Einheit wesentlich zur Komplexbildung beiträgt. Die Selektivität bei der Komplexbildung verschiedener Pyranoside konnte auf die Konkurrenz intramolekularer H-Brücken der Pyranoside mit den komplexbildenden H-Brücken zurückgeführt werden. Gestützt auf einen intermolekularen NOE, die Kristallstruktur des Rezeptors **89**, Computersimulationen und die Ergebnisse der Bindungsstudien konnte ein Modell des Komplexes zwischen (*S*)-**89** und **5** vorgeschlagen werden.

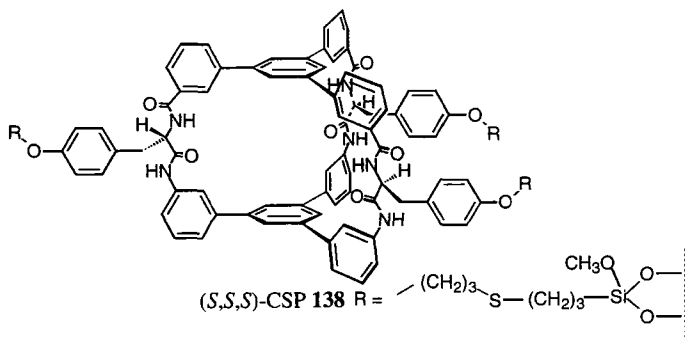
#### *Chirale stationäre Phasen zur chromatographischen Enantiomerentrennung*

Die Befestigung eines Derivats des Rezeptors (*R*)-(+)-**89** an Thiol-funktionalisiertes Kieselgel lieferte die chirale stationäre Phase CSP (*R*)-**125**. Es konnten mit dieser Festphase die Enantiomere von ( $\pm$ )-Cbz-Glu (**49**) und der 9,9'-Spirobifluoren-2,2'-dicarbonsäuren ( $\pm$ )-**82** und ( $\pm$ )-**83** mittels HPLC mit Trennungsfaktoren ( $\alpha$ ) von 1.18, 1.24 bzw. 1.19 getrennt werden. Die Reihenfolge der Elution war wie erwartet, d.h. das Enantiomer, das in Bindungsstudien in der flüssigen Phase (CDCl<sub>3</sub>, 300 K) besser komplexiert wurde, wies eine höhere Retentionszeit auf. Diese Methode zeigt Potential für präparative Enantiomerentrennungen des sonst nur schwierig

enantiomerenrein erhältlichen 9,9'-Spirobi fluoren-Bausteins. Die Racematspaltungen waren jedoch schlechter als auf Grund der Bindungsstudien in Lösung erwartet worden war. Dies liegt vermutlich daran, daß bei den HPLC-Studien mit protischen Laufmittelgemischen eluiert werden muß, die um die komplexbildenden H-Brücken konkurrieren können. Weiterhin konnten die Enantiomere einer Reihe von ( $\pm$ )-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diolen mit der Festphase CSP (*R*)-125 getrennt werden. Die Reihenfolge der Elution konnte für Normalphasen-Chromatographie mit Hilfe von Computersimulationen erklärt werden. HPLC-Studien mit stark unterschiedlichen Laufmittelpolaritäten demonstrierten, daß die Komplexbildung durch eine Kombination von H-Brücken, die in unpolaren Laufmitteln dominieren, und  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen, welche in polaren Laufmitteln entscheidend sind, erfolgt.



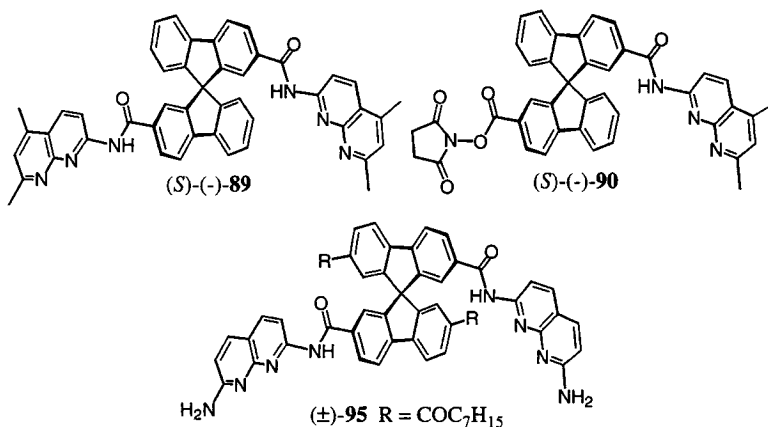
Die Festphase CSP (*S,S,S*)-138 ist mit einem Rezeptor funktionalisiert, der Cbz-Glu (**49**) in  $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$  mit einer Enantioselektivität  $\Delta(\Delta G^\circ)$  von  $1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  komplexiert. Die Racematspaltung von ( $\pm$ )-**49** mittels HPLC gelang jedoch nicht mit CSP (*S,S,S*)-138. Die Ursache dafür liegt vermutlich darin, daß mit protischen Laufmitteln eluiert werden mußte. Die Enantiomere von ( $\pm$ )-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diolen konnten jedoch mit dieser Festphase getrennt werden.



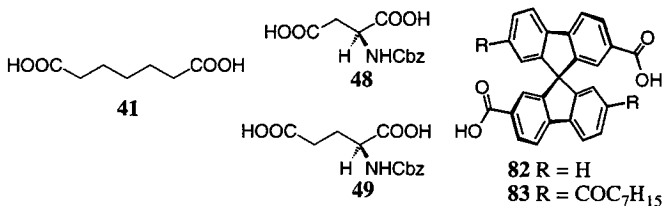
## Summary

The goal of this work was the enantioselective complexation of a variety of dicarboxylic acids (**48**, **49**, **82**, and **83**) and pyranosides (**3**, **5**, and **112**) with cleft-type receptors. The recognition processes were investigated in the liquid phase by  $^1\text{H-NMR}$  studies ( $\text{CDCl}_3$ ) and on the solid phase by HPLC studies.

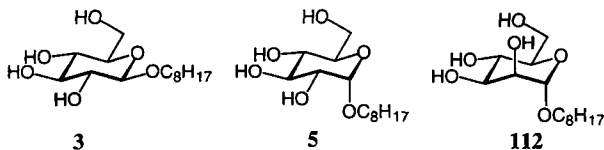
### *Cleft-Type Receptors for Enantioselective Complexation in the Liquid Phase*



The optically active, cleft-type receptors *(R)*-(+)-**89** and *(S)*-(-)-**89**, which are based on the 9,9'-spirobifluorene spacer and two *N*-(5,7-dimethyl-1,8-naphthyridin-2-yl)carboxamides as H-bonding-sites, were synthesized *via* the bis(succinimidesters) of *(R)*- and *(S)*-9,9'-spirobifluorene-2,2'-dicarboxylic acid (**82**). The side product **90**, which is applicable for the synthesis of cleft-type receptors with two different binding sites, was also isolated.



<sup>1</sup>H-NMR binding studies of (*R*)-(+)-**89** and (*S*)-(-)-**89** with *N*-Cbz-L-aspartic acid (**48**), *N*-Cbz-L-glutamic acid (**49**), and (*S*)-9,9'-spirobifluorene-2,2'-dicarboxylic acid **83** revealed enantioselectivities ( $\Delta(\Delta G^\circ)$ ) of 0.5 kcal mol<sup>-1</sup>, 0.7 kcal mol<sup>-1</sup>, and 1.6 kcal mol<sup>-1</sup>, respectively, in CDCl<sub>3</sub> (*T* = 300 K). Pimelic acid (**41**) was bound by the receptor ( $\pm$ )-**89** with  $-\Delta G^\circ \approx 4.3$  kcal mol<sup>-1</sup>. Additional NH<sub>2</sub>-groups were incorporated into the related receptor ( $\pm$ )-**95** to raise the p*K*<sub>a</sub> of the naphthyridine-N-atoms, for enhancing their H-bond acceptor properties. This led to a complex between pimelic acid (**41**) and ( $\pm$ )-**95**, which is 1.0 kcal mol<sup>-1</sup> more stable than the corresponding association with ( $\pm$ )-**89**.

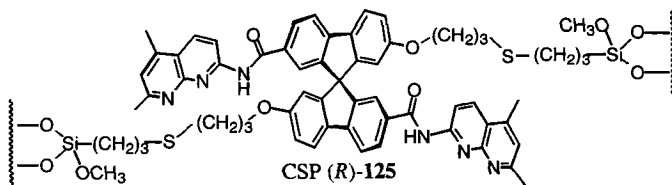


A variety of pyranosides (octyl-β-D-glucopyranoside (**3**), octyl-α-D-glucopyranoside (**5**), and octyl-α-D-mannopyranoside (**112**)) were recognized by (*R*)-(+)-**89** and (*S*)-(-)-**89** with  $-\Delta G^\circ = 3.1 - 4.3$  kcal mol<sup>-1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, *T* = 300 K) and enantioselectivities ( $\Delta(\Delta G^\circ)$ ) up to 0.4 kcal mol<sup>-1</sup>. Studies with model compounds revealed that only one naphthyridine unit contributes significantly to the complex formation. The selectivity observed in binding different pyranosides was attributed to the competition of the pyranoside's intramolecular H-bonds with the complex-forming H-bonds. Based on an intermolecular NOE, the X-ray crystal structure of **89**, computer modeling, and the results of binding studies, a model of the complex formed between (*S*)-**89** and **5** was constructed.

#### *Chiral Stationary Phases for Chromatographic Separation of Enantiomers*

A derivative of receptor (*R*)-(+)-**89** was attached to thiol-functionalized silica gel to yield the solid phase CSP (*R*)-**125**. This stationary phase enabled the separation of the enantiomers of ( $\pm$ )-Cbz-Glu (**49**) and the 9,9'-spirobifluorene-2,2'-dicarboxylic acids ( $\pm$ )-**82** and ( $\pm$ )-**83** using HPLC, with separations ( $\alpha$ ) of 1.18, 1.24, and 1.19, respectively. The order of elution was as expected, since the enantiomer that was bound stronger in the liquid phase (CDCl<sub>3</sub>, *T* = 300 K) also showed a higher retention time. This method shows potential for the preparative resolution of the 9,9'-spirobifluorene spacer, which is difficult to obtain in enantiomerically pure form otherwise. However, the separations were not as good as had been expected based on the binding studies in

solution. This is probably due to the fact that protic eluents, which can compete with the complex-forming H-bonds, were employed in the HPLC studies. Several ( $\pm$ )-1,1'-binaphthyl-2,2'-diols were resolved on CSP (*R*)-125. The order of elution in the normal-phase chromatography was rationalized with the help of computer models. HPLC studies with eluents of different polarities demonstrated that the complexes are formed by a combination of H-bonds, which prevail in apolar solvents, and  $\pi$ - $\pi$ -stacking interactions, which dominate in polar eluents.



The solid phase (*S,S,S*)-138 contains a receptor that binds Cbz-Glu (**49**) in  $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$  with an enantioselectivity  $\Delta(\Delta G^\circ)$  of  $1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Attempts to resolve ( $\pm$ )-**49** by HPLC on CSP (*S,S,S*)-138 as the stationary phase were unsuccessful, probably due to the competitive solvents used. However, the enantiomers of ( $\pm$ )-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol derivatives were separable with this stationary phase.

