

Diss. ETH Nr. 12998

**Molekulare Erkennung von Steroiden: Studien zur synthetischen  
Weiterentwicklung von Cyclophanrezeptoren und systematische  
Untersuchungen über das Bindungsverhalten des  
Cyclophanhohlraumes**

ABHANDLUNG  
zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN  
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

**Andreas Fürer**

Diplomchemiker lic. phil. nat. der Universität Bern  
geboren am 16. Mai 1969  
von Waldkirch-Bernhardzell (SG)

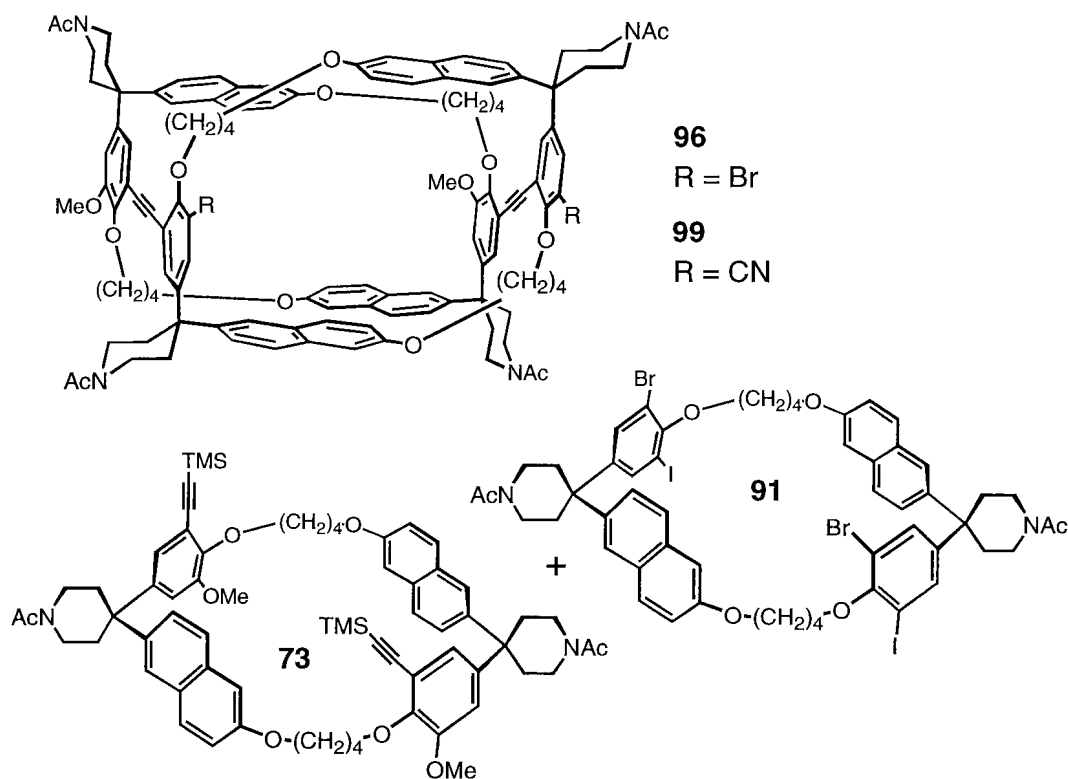
Angenommen auf Antrag von:

Prof. Dr. François Diederich, Referent  
Prof. Dr. Donald Hilvert, Korreferent

Zürich 1998

## ZUSAMMENFASSUNG

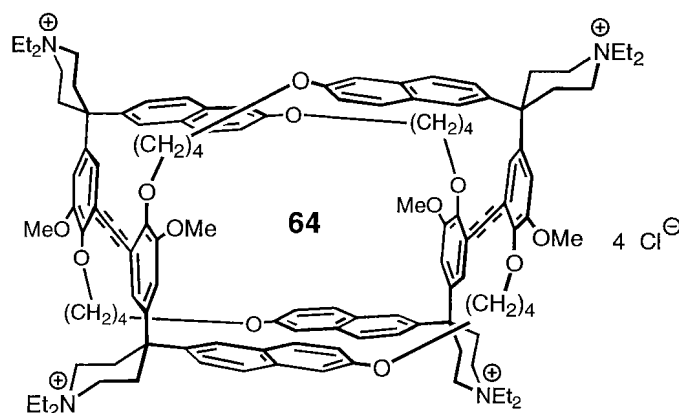
In der vorliegenden Arbeit wurden die Möglichkeiten der molekularen Erkennung von Steroiden durch makrotrizyklische Cyclophane untersucht. Die Dissertation lässt sich in zwei Teile gliedern. Zum einen war die Weiterentwicklung zu Systemen vorgesehen, die Gäste neben hydrophoben Wechselwirkungen zusätzlich mittels Wasserstoffbrücken binden.



Dazu wurden die weiterfunktionalisierbaren, makrotrizyklischen Cyclophane **96** und **99** synthetisiert. Gemeinsamer Vorläufer dieser beiden Verbindungen ist das Brom-Iod-Cyclophan **91**, das im Schlüsselschritt der Synthese mittels *Hiyama*-Kreuzkupplung mit **73** verknüpft wurde. Versuche, **96** und **99** mit verschiedenen Flavinderivaten zu koppeln, um so einen zur Ausbildung von H-Brücken fähigen Rezeptor zu erhalten, scheiterten.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden systematische Untersuchungen über das Bindungsverhalten von makrotrizyklischen Cyclophanen mit Steroiden in Abhängigkeit von deren Kern (A/B/C/D-Ringsystem) und Substitutionsmuster durchgeführt. Der Cyclophan-Rezeptor **64** [148-150] wurde mit einer Reihe von Steroiden, die von der *Schering AG* zur Verfügung gestellt wurden, Bindungsstudien unterzogen. Zusammen mit früheren Komplexierungsstudien [148-150] wurden insgesamt 37 Messungen erhalten. Die Ergebnisse zeigten, dass der Steroidkern und das Substitutionsmuster

einen grossen Einfluss auf den Bindungsmodus und die Komplexierungsaffinität mit dem Cyclophan **64** haben.

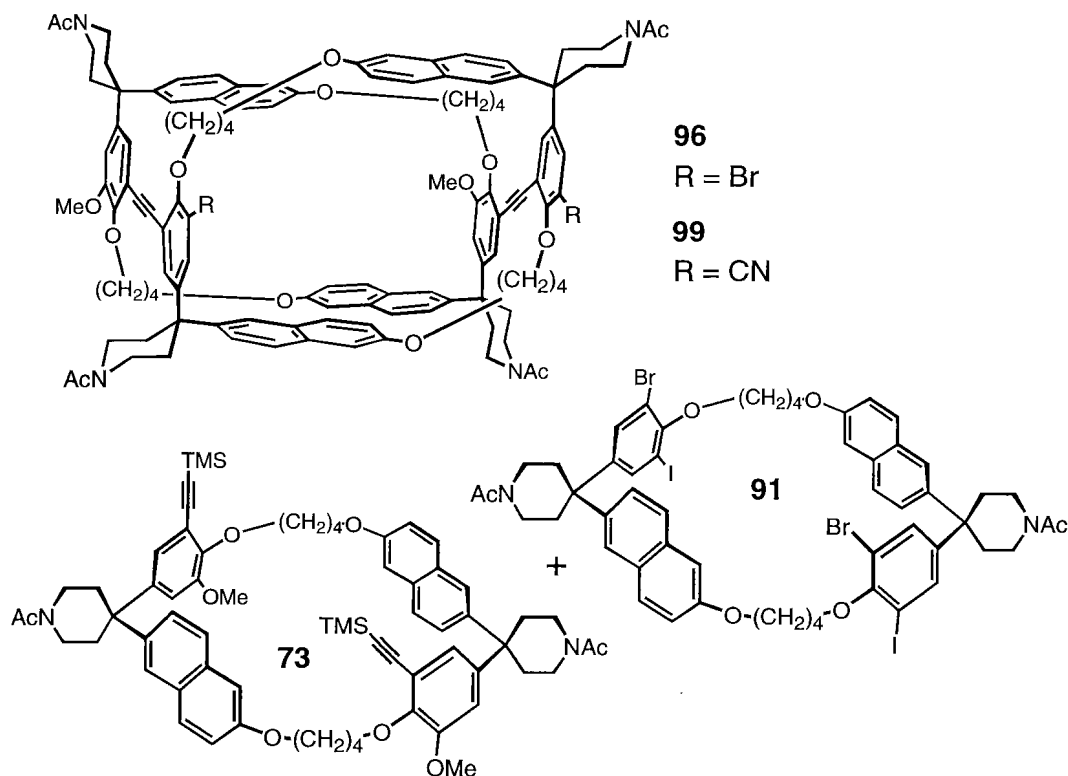


Eine zentrale Rolle in der Steroiderkennung durch **64** spielt die Grösse des Substituenten an C(17) des Steroidkerns. Während Cholesterinderivate mit Komplexierungsstärken, die grösstenteils bei  $\Delta G^0 = -4,1$  bis  $-4,7$  kcal mol<sup>-1</sup> liegen, binden, werden Pregnan- und Androstanderivate mit  $\Delta G^0 = -1,6$  bis  $-4,1$  kcal mol<sup>-1</sup> komplexiert<sup>1</sup>. Neben der stärkeren Bindung von länger-kettigen Steroiden fällt der grössere freie Enthalpiebereich beim Einschluss von Steroiden mit kürzerer Seitenkette auf: Die isoprenoide Seitenkette an C(17) verursacht mit ihrer hydrophoben Oberfläche nicht nur starke Bindung, sondern ist dank ihrer Flexibilität auch in der Lage, ungünstige Einschlussgeometrien des Steroidkerns auszugleichen. So bewirkt Dehydrierung in C(1)-Position des Progesterons, das an C(17) nur eine kurze Acylgruppe aufweist, eine Verringerung der Bindungsenthalpie um 0,8 kcal mol<sup>-1</sup>. Ähnliche Oxidationen im A-Ring bei Cholesterinderivaten mit einer langen C(17)-Seitenkette verursachen hingegen nur Unterschiede von *ca.* 0,1 kcal mol<sup>-1</sup>. Markante Einbussen an freier Bindungsenthalpie hat das Einführen von Hydroxygruppen bedingt durch ungünstige Desolvatationsprozesse zur Folge. Bei Cholesterangerüsten beträgt die Differenz in der Komplexierung von Alkoholen zu den entsprechenden Alkan-, Alken- oder Acetatderivaten 0,5 kcal mol<sup>-1</sup>, bei Androstan- und Pregnangerüsten kann sie sogar bis auf 1,2 kcal mol<sup>-1</sup> steigen.

<sup>1</sup> Einzige Ausnahmen sind Progesteron mit  $\Delta G^0 = -4,7$  kcal mol<sup>-1</sup> und Pregnenolonacetat mit  $\Delta G^0 = -4,5$  kcal mol<sup>-1</sup>.

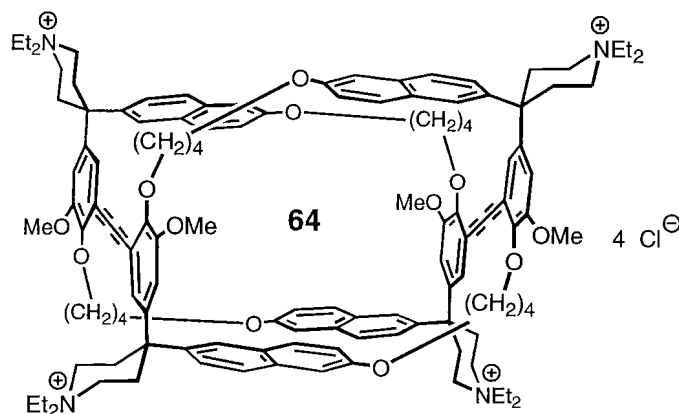
## ABSTRACT

In this work, the possibilities of molecular recognition of steroids by macrotricyclic cyclophanes have been investigated. The thesis is divided into two sections. In the first, the development of systems, which are capable of binding guests *via* H-bonds in addition to hydrophobic encapsulation, was examined.



The functionalizable, macrotricyclic cyclophanes **96** and **99** were synthesised from the common building block, bromo-iodo-cyclophane **91**. The key step for the synthesis of the two macrocycles **96** and **99**, involves a *Hiyama* cross-coupling of **91** with **73**. Attempts to couple **96** and **99** with different flavin derivatives, for obtaining a receptor suitable for H-bonding, failed.

In the second section, systematic investigations were made to evaluate the requirements necessary for cyclophanes to bind steroids with different cores (A/B/C/D-ring system) and substitution patterns. The cyclophane receptor **64** [148-150] was used to investigate the binding properties of a number of steroids donated by the *Schering AG*. These steroids differ in their cores and substitution patterns. In addition to complexation studies already performed [148-150], a total of 37 steroid systems have now been measured. These results show that the steroid core and substitution pattern have a large influence on the binding strength with cyclophane **64**.



The nature and size of the substituents at C(17) of the steroid nucleus plays a central role in the recognition of steroids by **64**. Whereas cholestane derivatives, with a long isoprenoidal side chain are usually bound with binding free enthalpies  $\Delta G^\circ$  between  $-4.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  and  $-4.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $T = 298 \text{ K}$ ), pregnane and androstane derivatives, lacking a similar side chain are bound less well with  $\Delta G^\circ$ -values varying between  $-1.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  and  $-4.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ <sup>2</sup>. Not only is the complexation stronger with substrates bearing the isoprenoidal side chain, but the range of the measured  $\Delta G^\circ$ -values is much larger in the absence of such chains. With its flexibility and large hydrophobic surface, the isoprenoidal side chains at C(17) can favourably counterbalance unfavourable substituent effects and geometries of the steroidal nucleus. Thus dehydrogenation at C(1) of progesterone, which only bears a short acetyl group at C(17), leads to a reduction in complexation driving force of  $0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ . A similar oxidation in the A-ring in cholestane derivatives, with a long isoprenoidal side chain at C(17) causes only changes in  $\Delta G^\circ$  of around  $0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ . The introduction of hydroxy groups leads to a strong reduction in the driving force for complexation owing to unfavourable desolvation processes. In cholestane derivatives the introduction of an OH-group can lead to changes in  $\Delta G^\circ$  amounting to  $0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  (as compared to corresponding alkylated and olefinic analogues or acetates) whereas the presence of an OH-group in androstane or pregnane derivatives can even cost up to  $1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  in  $\Delta G^\circ$ .

<sup>2</sup> The two only exceptions are progesterone with  $\Delta G^\circ = -4.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  and pregnenolone acetate with  $\Delta G^\circ = -4.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ .