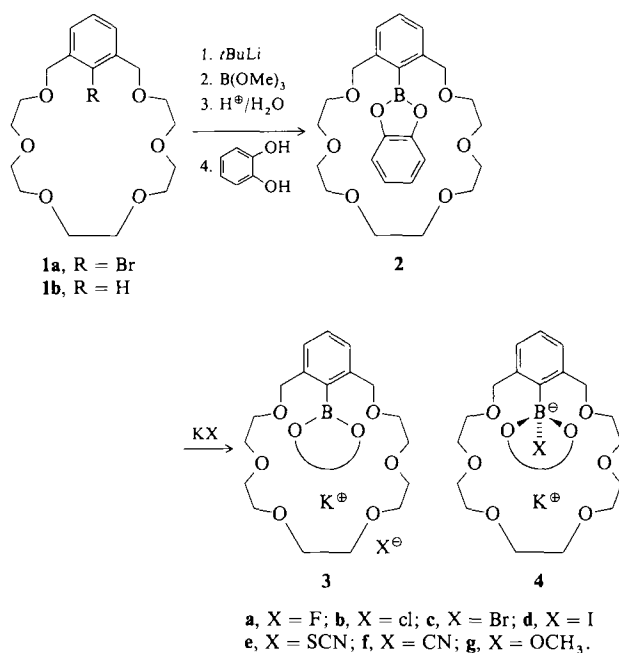


Kronenether mit einem Lewis-sauren Zentrum, eine neue Klasse heterotoper Wirtmoleküle **

Von Manfred T. Reetz*, Christof M. Niemeyer und Klaus Harms

Es gibt viele Kationen-selektive Kronenether und Cryptanden^[1], aber nur wenige Wirtverbindungen, die selektiv Anionen binden. Naturgemäß sind letztere elektronisch inverse Makrocyclen, die in der Regel protonierte oder quartäre Stickstofffunktionen an geeigneten Stellen enthalten^[2]. Wir berichten über eine neue Klasse von Anionen-selektiven Rezeptoren **2**, die neben einer konventionellen Kronenether-Einheit zur Komplexierung von Kationen ein σ -gebundenes Lewis-saures Metallzentrum, im vorliegenden Fall Bor, zur Fixierung von Anionen enthalten. Unser Konzept basiert auf der Erwartung, daß z. B. Kaliumsalze KX (X = F, Cl, Br, I, SCN, CN, OCH₃) vom Wirt **2** entweder monotop wie in **3** oder heterotop^[3] wie in **4** gebunden werden können. Die Selektivität ergibt sich dann aus recht unterschiedlichen Faktoren wie Stärke der B-X-Bindung im At-Komplex **4**, Gitterenergie des Salzes KX, Coulomb- und van-der-Waals-Wechselwirkungen sowie Solvenseffekten.



Da zunächst Kaliumsalze untersucht werden sollten, wählten wir den 21gliedrigen Kronenether **2** mit sechs Sauerstoffatomen. Zu seiner Synthese wurde von dem Arylbromid **1a**^[4] Gebrauch gemacht. Die entsprechende Aryllithium-Verbindung wurde mit B(OCH₃)₃ boryliert und das Rohprodukt zur Arylboronsäure hydrolysiert^[5]. Mit Brenzcatechin wurde schließlich zur Zielverbindung **2** verestert (> 95% Gesamtausbeute), die unter Schutzgas leicht handhabbar und stabil ist.

In einem ersten Komplexierungsversuch wurde der Wirt **2** zur Suspension von trockenem KF (Überschuß) in Dichlormethan bei Raumtemperatur gegeben. Innerhalb 4 h löste

sich die stöchiometrische Menge des sonst unlöslichen Salzes unter quantitativer Bildung des Addukts **4a**. Dies ist bemerkenswert, denn Kalium-spezifische Kronenether wie [18]Krone-6^[6] oder 1,3-Xylyl[21]Krone-6 **1b**^[7] nehmen allenfalls *katalytische* Mengen von KF auf^[8]. Im Falle von **4a** ist die starke B-F-Bindung^[9] entscheidend. Daß der zusätzliche Energiegewinn durch die herkömmliche Wechselwirkung zwischen K⁺ und den Sauerstoffatomen des Kronenethers synergistisch wirkt, zeigt der Kontrollversuch mit Phenylboronsäurebrenzcatechinester und KF, bei dem sich *kein* Addukt bildet^[10, 11].

Die Wirt-Gast-Verbindung **4a** wurde in Lösung insbesondere ¹¹B- und ¹³C-NMR-spektroskopisch untersucht. Das ¹¹B-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂) bei Raumtemperatur mit BF₃-Ether als externem Standard zeigt ein einziges Signal bei $\delta = 10.0$. Dies bedeutet eine Verschiebung von $\Delta\delta = 20$ zu höherem Feld gegenüber dem Signal des unkomplexierten Wirts **2** ($\delta = 30$) und ist charakteristisch für Verbindungen mit vierfach koordiniertem Bor^[12]. Daß auch K⁺ als Gast partizipiert, zeigt der Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren vom freien Wirt **2** und Addukt **4a** (Abb. 1). Die Tieffeldverschiebung der Signale der benzylichen C-Atome (C7 und C18) und die Hochfeldverschiebung der anderen Ether-C-Atome sind sichere Indizien für Kationen-Einlagerung^[13]. Die Tatsache, daß die Spektren von Gemischen der Verbindungen **2** und **4a** scharfe Signale aufweisen, zeigt, daß unter diesen

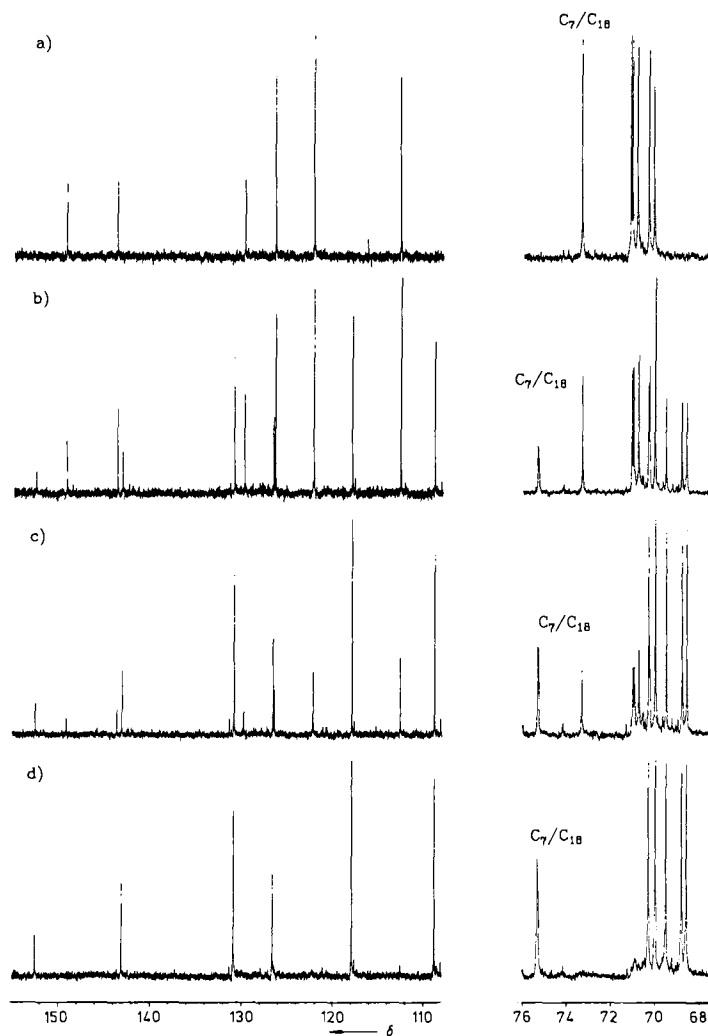


Abb. 1. ¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchung der Reaktion des Wirts **2** mit KF zum Addukt **4a**: a) Wirt **2**; b) nach etwa 35% Aufnahme von KF; c) nach etwa 65% Aufnahme von KF; d) Wirt-Gast-Verbindung **4a**.

[*] Prof. Dr. M. T. Reetz [*], Dipl.-Chem. C. M. Niemeyer, Dr. K. Harms
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, W-3550 Marburg

[*] Neue Anschrift: Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz, W-4330 Mülheim a. d. Ruhr

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Programm) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Bedingungen keine raschen Austauschprozesse auf der NMR-Zeitskala wirksam sind. Auch das ^{19}F -NMR ($\delta = -124.4$; CFCl_3 als externer Standard) und das ^1H -NMR-Spektrum sind mit der Struktur **4a** im Einklang.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis einer Röntgenstrukturanalyse von **4a**^[14]. Die Einlagerung von K^+ und F^- wird deutlich (Abb. 2 oben), ferner intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Einheiten der Wirt-Gast-Verbindung (Abb. 2 unten). Die „unsymmetrische“ Struktur (Abb. 2 oben) kann auf einem Kristallpackungseffekt beruhen, denn in Lösung zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum im Bereich von 40°C bis -80°C keinen doppelten Signalsatz.

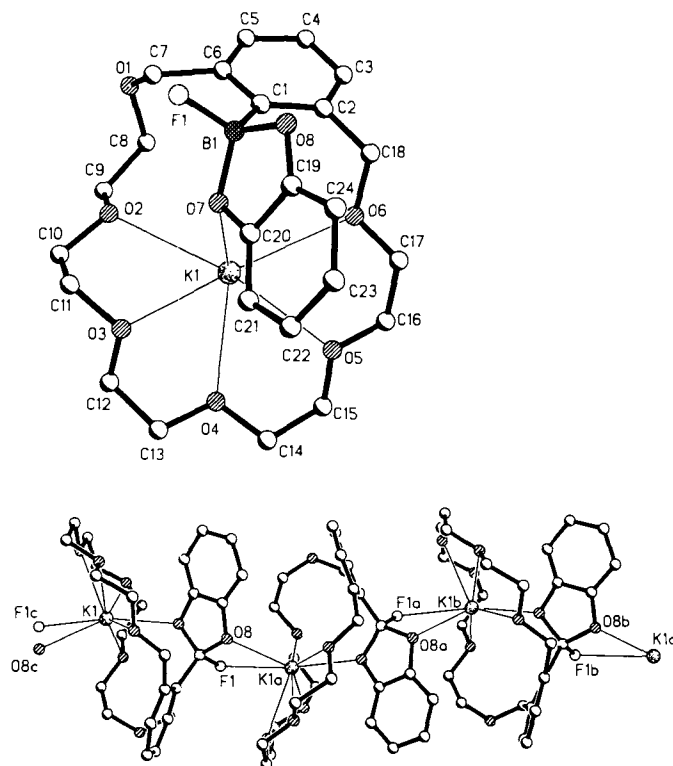


Abb. 2. Oben: Asymmetrische Einheit von **4a** im Kristall (H-Atome nicht dargestellt); unten: Ausschnitt aus der Packung von **4a** im Kristall (H-Atome nicht dargestellt).

Die Salze KCl und KBr gehen mit **2** selbst innerhalb von zwei Wochen weder eine mono- noch eine heterotope Wechselwirkung ein. Dieses Verhalten entspricht dem des Kronenethers **1b**^[15]. Wir führen dies auf den unzureichenden Energiegewinn durch K^+ -Komplexierung und auf die schwächeren B-Cl - bzw. B-Br -Bindungen zurück^[9]. Dagegen wird im Falle von KI und KSCN eine monotope Bindung beobachtet (Bildung von **3d** bzw. **3e**). Nach **2d** zeigen die jeweiligen ^{13}C -NMR-Spektren die für eine K^+ -Einlagerung typischen Signalverschiebungen^[13], während sich die Lage des ^{11}B -NMR-Signals kaum verändert (**3d**: $\delta = 29.9$; **3e**: $\delta = 29.4$). Die Bildung der Wirt-Gast-Verbindungen **3** wird in diesen Fällen durch die herkömmliche K^+ -Komplexierung energetisch ermöglicht^[16]. Diese Deutung stimmt mit der Beobachtung überein, wonach die Reaktion des Kronenethers **1b** mit KI oder KSCN zur Einlagerung von K^+ führt. Bei den Reaktionen des Wirtes **2** mit KCN (Reaktionszeit 2 d) und KOCH_3 (1 h) werden nahezu quantitativ **4f**^[17] bzw. **4g** gebildet. Die ^{11}B -NMR-Spektren (**4f**: $\delta = 10.7$; **4g**: $\delta = 10.6$) sowie die für eine K^+ -Komplexierung typischen ^{13}C -NMR-Signalverschiebungen beweisen heterotopes Verhalten.

Die hier beschriebene Selektivität innerhalb der Reihe der Kaliumsalze KX wurde bislang bei keinem anderen Rezeptor beobachtet^[1-3]. Selektion bei Konkurrenzversuchen ist ebenfalls möglich. Lässt man z. B. **2** mit einem Gemisch von KF , KCl , KBr und KI reagieren, so entsteht innerhalb von 2 d ausschließlich das KF -Addukt **4a**. Der Wirt **2** kann aber auch zwischen Kaliumsalzen unterscheiden, die zu heterotopen Wirt-Gast-Verbindungen **4** führen. So wird im Falle eines KF/KCN -Gemisches nach genügend langer Reaktionszeit nur **4a** beobachtet^[18]. Die Eignung von Wirtverbindungen des Typs **2**, insbesondere im Hinblick auf synergistische Effekte bei der molekularen Erkennung von organischen Verbindungen ist Gegenstand weiterer Untersuchungen^[19].

Eingegangen am 10. Juni 1991 [Z 4689]

CAS-Registry-Nummern:

2, 136426-45-4; **3d**, 136577-16-7; **3e**, 136577-18-9; **4a**, 136577-15-6; **4f**, 136577-19-0; **4g**, 136577-20-3.

- [1] a) D. J. Cram, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1009; b) C. J. Pedersen, *ibid.* 100 (1988) 1053 bzw. 28 (1988) 1021; c) J.-M. Lehn, *ibid.* 100 (1988) 91 bzw. 27 (1988) 89; *ibid.* 102 (1990) 1347 bzw. 29 (1990) 1304; d) E. Weber, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 1; e) Y. Takeda, *ibid.* 121 (1984) 1.
- [2] a) Ammonium- oder Guanidinium-Wirte: J.-M. Lehn, E. Sonveaux, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4914; F. P. Schmidtchen, G. Müller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1115; Y. Murakami, J. Kikuchi, T. Ohno, O. Hayashida, M. Kojima, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 7672; J.-M. Lehn, R. Meric, J.-P. Vigneron, I. Bkouch-Waksman, C. Pascard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 62; A. Galan, E. Pueyo, A. Salmeron, J. de Mendoza, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 1827; b) makrocyclische Lewis-Säuren: J. D. Wuest, B. Zacharie, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4714; M. T. Blanda, J. H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 4626; M. E. Jung, H. Xia, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 297; A. R. Van Doorn, M. Bos, S. Harkema, J. van Eerden, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* 56 (1991) 2371.
- [3] Schmidtchen hat heterotope Verbindungen synthetisiert, die eine Kronenether-Einheit und einen Ammonium-Makrocyclus enthalten: F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4361; F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 5161.
- [4] M. Newcomb, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6405.
- [5] Reinhoudt et al. haben eine ähnliche Borylierung durchgeführt und die nicht näher charakterisierte Boronsäure zum entsprechenden Phenol oxidiert: M. Skowronska-Ptasinska, V. M. L. J. Aarts, R. J. M. Egberink, J. van Eerden, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 5484.
- [6] Nach Liotta et al. bindet [18]Krone-6 Kaliumfluorid (als Suspension in Benzol oder Acetonitril) nur zu 2–5%, was jedoch zu einer Beschleunigung von $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen ausreicht: C. L. Liotta, H. P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 2250.
- [7] D. N. Reinhoudt, R. T. Gray, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2105.
- [8] Lässt man die Suspension von KF in CH_2Cl_2 mehrere Tage unter Ultraschall auf 1,3-Xylol[21]Krone-6 **1b** einwirken, so zeigen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Lösung kein Anzeichen einer Einlagerung von K^+ -Ionen.
- [9] Da bei der Bildung von At-Komplexen dative Bindungen entstehen, können die üblichen Werte der Bindungsenergien, die sich auf zweiatomige Moleküle beziehen, nicht herangezogen werden (vgl. A. Haaland, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1017; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1010). Der übliche Trend zur schwächeren Bindung dürfte jedoch stimmen: $\text{B-F} > \text{B-Cl} > \text{B-Br} > \text{B-I}$.
- [10] a) Tris(dimethylamino)sulfonium-fluorid bildet mit 1,8-Naphthalindiylbis(dimethylboran) ein Addukt: H. E. Katz, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 5027; b) [18]Krone-6 bindet die Gegenionen von pentakoordinierten Siliciumverbindungen: J. L. Brefort, R. J. P. Corriu, B. J. L. Henner, W. W. C. W. Chi Man, *Organometallics* 9 (1990) 2080.
- [11] Die Mischung von Phenylboronsäurebrenzcatechinester und 1,3-Xylol[21]Krone-6 **1b** bewirkt ebenfalls die Auflösung von KF . Der synergistische Effekt ist jedoch kleiner. Setzt man z. B. das Addukt **4a** mit einem 1:1-Gemisch aus **1b** und Phenylboronsäurebrenzcatechinester um, so bildet sich ein Gleichgewicht zugunsten von **4a** ($\approx 70:30$).
- [12] H. Nöth, B. Wrackmeyer, *NMR: Basic Princ. Prog.* 14 (1978).
- [13] M. C. Fedarko, *J. Magn. Reson.* 12 (1973) 30; D. Live, S. I. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3769.
- [14] Kristallographische Daten für **4a** ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BFKO}_8$, $M_r = 516.4$): monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 1022.8(2)$, $b = 2075.7(4)$, $c = 1238(2)$ pm, $\beta = 106.05(3)^\circ$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ver}} = 1.357 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 23.05 \text{ cm}^{-1}$. Messung auf einem Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer ($\text{CuK}\alpha$ -Strahlung, $\gamma = 1.54184 \text{ \AA}$, Graphitmonochromator, Raumtemperatur); 2379 gemess-

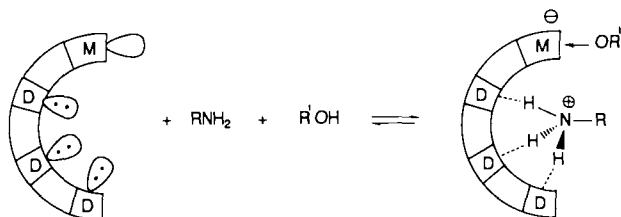
sene Reflexe, davon 2164 unabhängig ($R_{\text{int}} = 0.0355$), 1893 mit $F > 3\sigma(F)$ wurden als beobachtet angesehen. Lösung mit direkten Methoden und Verfeinerung im Siemens-SHELXTL-PLUS(VMS)-Programmsystem, $R = 0.0479$, $R_w = 0.0355$ ($w = 1/\sigma^2(F)$), alle Nichtwasserstoffatome anisotrop, H-Atome „reitend“ mit gruppenweise gemeinsamen isotropen Temperaturfaktoren. Empirische Korrektur der Meßdaten mit dem Programm DIFABS (N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr. Sect. A* 39(1983) 158). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturbestimmung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-320264, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

- [15] NMR-spektroskopisch läßt sich keine Komplexbildung nachweisen. Dies gilt auch für Proben, die unter Ultraschall erhitzt worden sind.
 [16] Warum sich die weichen Anionen nicht an das harte Bor in **3d-e** anlagern, hängt unter anderem mit der schwachen B-I- bzw. B-S-Bindung sowie möglichen sterischen und Solvenseffekten zusammen.
 [17] Im Falle von KCN wird der Komplex **4f** zu etwa 95% gebildet; daneben entstehen 5% eines weiteren, noch nicht identifizierten At-Komplexes.
 [18] In den ersten Stunden der Einwirkung entstehen laut NMR-Spektren unterschiedliche Addukte. Nimmt man nach 10 d ^1H -, ^{13}C - und ^{11}B -Spektren auf, so ist nur die Verbindung **4a** zu erkennen.
 [19] M. T. Reetz, C. M. Niemeyer, K. Harms, *Angew. Chem.* 103 (1991) 1517; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) Nr. 11.

Heterotope Wirtmoleküle zur Einlagerung von zwei verschiedenen Gästen**

Von Manfred T. Reetz*, Christof M. Niemeyer und Klaus Harms

Ein wichtiges Anliegen der Wirt/Gast-Chemie ist es, biologische Systeme zu simulieren^[1]. Um so mehr wundert es, daß praktisch keine Wirtmoleküle synthetisiert worden sind, die zur Erkennung und Einlagerung von zwei verschiedenen organischen Gastmolekülen befähigt sind^[1-3]. Wir berichten hier über ein neues Konzept der molekularen Erkennung, wonach Alkohole und Amine gleichzeitig erkannt und selektiv gebunden werden. Ausgangspunkt unserer Überlegung war die Hoffnung, daß Verbindungen mit einer Acceptorstelle, z. B. einem Metallzentrum^[3], und mehreren Donorstellen, z. B. Etherfunktionen, als Wirte für Alkohole und Amine deshalb in Frage kommen, weil sie nach Umprotonierung das Alkoholat-Anion und das Ammonium-Kation durch reversible dative Bindungen sowie Wasserstoffbrücken binden können (Schema 1). Es würde sich also um heterotope Wirtmoleküle handeln, deren Lewis-Säure/Base-Eigenschaft in das Gleichgewicht des Brønstedt-Säure/Base-Paars (Amin und Alkohol) eingreift (vgl. Schema 1).



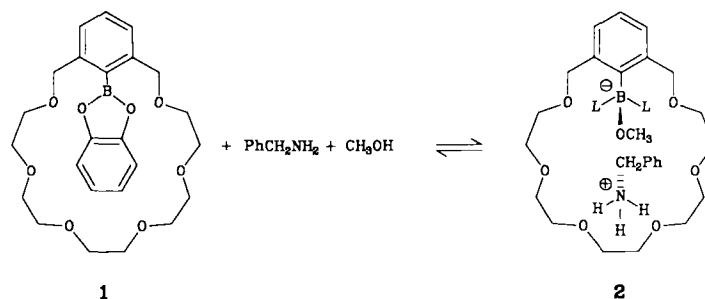
Schema 1. Simultane molekulare Erkennung von Aminen und Alkoholen (M = Metallzentrum mit leerem Orbital; D = Donorstelle mit besetztem Orbital).

[*] Prof. Dr. M. T. Reetz^[+], Dipl.-Chem. C. M. Niemeyer, Dr. K. Harms
 Fachbereich Chemie der Universität
 Hans-Meerwein-Straße, W-3550 Marburg

[+] Neue Anschrift: Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
 Kaiser-Wilhelm-Platz, W-4330 Mülheim a. d. Ruhr

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Programm) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Als ersten potentiellen Wirt setzten wir den Bor-haltigen Kronenether **1**^[4] mit einem 1:1-Gemisch aus Methanol und Benzylamin in Dichlormethan um. Tatsächlich erfolgte spontane Reaktion unter Bildung von **2**. Die Annahme, daß Methanolat am Bor und das Ammonium-Ion am Kronenether-Teil gebunden ist, wurde durch ^{11}B -, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie wahrscheinlich gemacht^[5].



Die Röntgenstrukturanalyse^[6] erbrachte den endgültigen Beweis und lieferte zugleich einige aufschlußreiche Strukturdetails. So hat sich das Ammonium-Ion im Kronenether-Teil völlig eingenistet, wie im raumfüllenden Bild zu erkennen ist (Abb. 1b^[7]). Dieses Strukturelement ist einmalig, denn die Ammonium-Ionen sind gewöhnlich „außerhalb“ des Kronenethers situiert, von wo aus sie Wasserstoffbrücken zu den Ethersauerstoffatomen bilden^[1,8]. Im vorliegenden Fall wird das Ammonium-Ion durch die Bildung einer Wasserstoffbrücke zum Methanolat tief in den Wirt hineingezogen. Das N-Atom befindet sich exakt in der mittleren Ebene der Kronenetheratome, wobei die maximale Abweichung der Ringatome $\pm 0.8 \text{ \AA}$ beträgt^[6]. Diese Wechselwirkung zwischen den beiden Gästen führt zu einer Rotaxan-artigen Struktur.

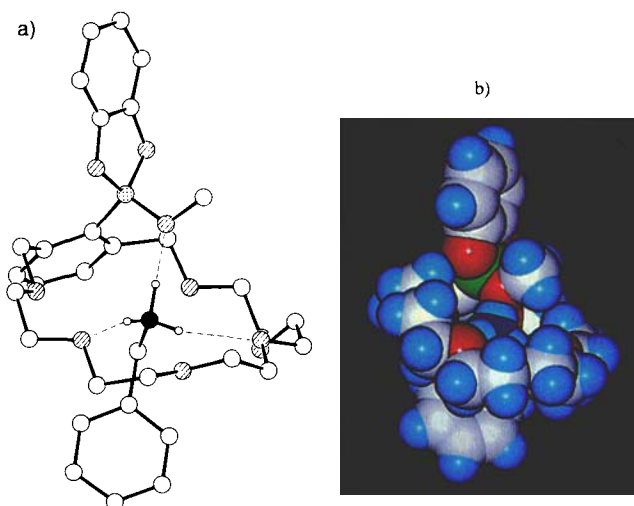


Abb. 1. a) Asymmetrische Einheit von **2** im Kristall; Bor: gepunktet; Kohlenstoff: weiß; Sauerstoff: gestrichelt; Stickstoff: schwarz (H-Atome nur am Ammonium-Ion dargestellt). b) Raumfüllende Darstellung von **2** [7]. Bor: grün; Kohlenstoff: weiß; Sauerstoff: rot; Stickstoff: dunkelblau; Wasserstoff: hellblau.

Zur Prüfung der Frage, ob der Wirt **1** zwischen verschiedenen Alkoholen und Aminen unterscheiden kann, wurden zunächst Konkurrenzversuche unter Verwendung von Benzylamin und jeweils zwei Alkoholen durchgeführt^[9]. Die in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnisse belegen, daß insbe-