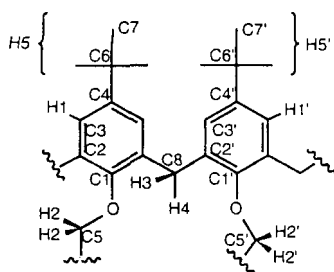


# Calix[4]tubus: ein röhrenförmiger Rezeptor mit hoher Selektivität für Kalium-Ionen\*\*

Philippe Schmitt, Paul D. Beer,\* Michael G. B. Drew und Paul D. Sheen

Kaliumkanalproteine sind im letzten Jahrzehnt intensiv untersucht worden.<sup>[1]</sup> Interessant und noch immer kontrovers diskutiert ist, wie diese Proteine Kalium-Ionen mit hoher Geschwindigkeit und nahezu perfekter Selektivität durch die Membran transportieren ( $K^+$  wird 1000fach effizienter als  $Na^+$  transportiert).<sup>[2]</sup> Die Region der Kanalporen, die für die Selektion der Alkalimetall-Ionen verantwortlich ist, der Selektionsfilter, besteht aus einer planar-quadratischen Anordnung von vier konvergierenden Tyrosinresten.<sup>[3]</sup> Die Ergebnisse von Experimenten und ab-initio-Rechnungen sprechen für eine Kation- $\pi$ -Wechselwirkung zwischen  $K^+$ -Ionen und den Arenflächen der Tyrosinreste als Ursache der einzigartigen Selektivität.<sup>[4]</sup>



Bei Behandlung mit Kaliumiodid durchlief **3** einen dramatischen Wandel. Innerhalb der ersten Stunde nach Durchmischen verschwand das Ausgangsspektrum und wurde von einem neuen Satz von Resonanzen abgelöst, der eine erhöhte Symmetrie des Liganden nahelegte (Abb. 2). Charakteristisch für die

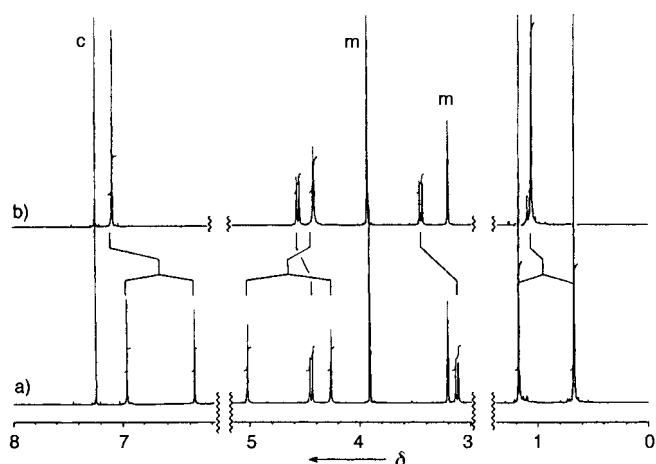


Abb. 2.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **3** [500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  4:1 (v/v)]: a) rein, b) mit 10 Äquivalenten festen Kaliumiodids (c, m: Lösungsmittelpicks von Chloroform bzw. Methanol).

Struktur von **3** nach  $\text{K}^+$ -Komplexierung ist eine vierzählige Symmetrie entlang der Hauptachse des Moleküls, die in guter Übereinstimmung mit der Öffnung des Hohlraums durch Komplexierung des Kalium-Ions im Käfig aus acht Sauerstoffatomen ist.

Experimente mit anderen Alkalimetalliodiden ( $\text{LiI}$ ,  $\text{NaI}$ ,  $\text{RbI}$  und  $\text{CsI}$ ) zeigten keine nennenswerte Kationenaufnahme. Nach mehr als drei Tagen in Gegenwart von 10 Äquiv.  $\text{RbI}$  war weniger als 7% **3** komplexiert (Integration der NMR-Signale); im Falle von  $\text{LiI}$ ,  $\text{NaI}$  und  $\text{CsI}$  betrug die Komplexierung nach drei Tagen unter 5% (Abb. 3). Für einen synthetischen Rezeptor ist eine solche Bevorzugung von Kalium-Ionen vor allen anderen Alkalimetall-Ionen bemerkenswert.<sup>[10]</sup>

Um die Komplexierung von  $\text{K}^+$ -Ionen quantitativ zu untersuchen, wurde die Aufnahme von 1  $\mu\text{mol}$   $\text{KI}$  ( $[\text{KI}] = 10^{-3} \text{ M}$ ) durch ein Äquiv. **3** in homogener Lösung bei 25 °C als Funktion der Zeit gemessen. Das System hatte nach 24 h ein Gleichge-

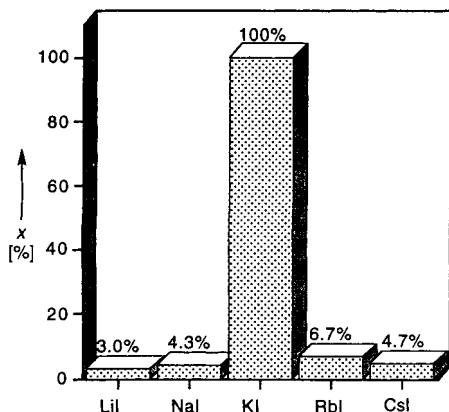


Abb. 3. Aufnahme von Alkalimetall-Ionen durch **3** bei Behandlung seiner Chloroform-Methanol-Lösung (4:1,  $[\text{3}] = 1 \text{ mM}$ ) mit 10 Äquivalenten eines Alkalimetalliodids. Das Komplexierungsverhältnis  $x$  wurde durch Integration der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren nach 90 h Stehen bestimmt. Im Falle von  $\text{KI}$  war innerhalb 1 h ein Gleichgewicht erreicht.

wicht erreicht, 86% **3** waren komplexiert. Die Bildung eines 1:1-Komplexes wurde sichergestellt und eine Stabilitätskonstante von  $4 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$  abgeschätzt. Die Halbwertszeit der Komplexierung, definiert als die Zeit, die das System zum Erreichen der Hälfte des Gleichgewichtsverhältnisses benötigt, wurde zu 18 min bestimmt. Obwohl es sich hier um vorläufige Ergebnisse handelt, zeigt dieses Experiment, daß die Komplexierung langsam ist; die Ursache hierfür könnte in der erheblichen intramolekularen Reorganisation liegen, die für die Kationenaufnahme notwendig ist.

Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen von **3** und seinem Kaliumkomplex **4** zeigt eine generelle Verschiebung aller zum Calix[4]aren gehörenden Resonanzen nach tiefem Feld ( $\Delta\delta$ :  $t\text{Bu}$ : + 0.923,  $\text{Ph}$ : + 0.426;  $\text{CH}_2$ : + 0.216), während die Signale der Ethylen-Protonen im Durchschnitt eine Hochfeld-Verschiebung erfahren (− 0.228, Abb. 2). Diese Beobachtung ist in guter Übereinstimmung mit einer Verschiebung der Elektronendichte des Liganden in Richtung der äquatorialen Ebene des Moleküls, die durch die Nähe der positiven Ladung des komplexierten Metall-Ions verursacht wird.

Nach einer Röntgenstrukturanalyse<sup>[11]</sup> ist, **4**, wie aufgrund des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums vorhergesagt,  $C_4$ -symmetrisch (Abb. 4). Alle Ethylenbrücken nehmen eine *gauche*-Konformation ein ( $\text{O-C-C-O}$ -Torsionswinkel zwischen 51.7 und 68.0°),

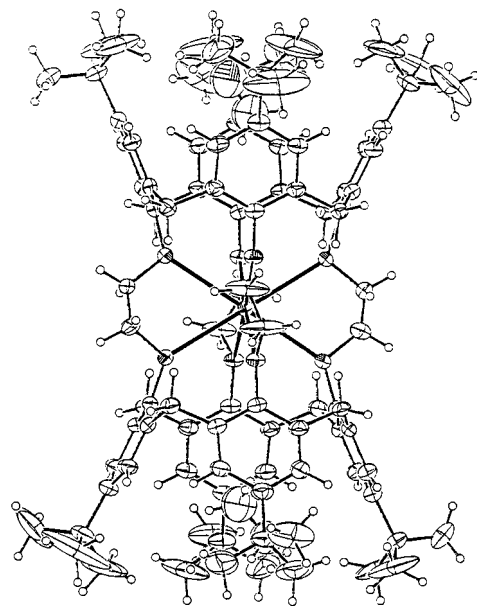
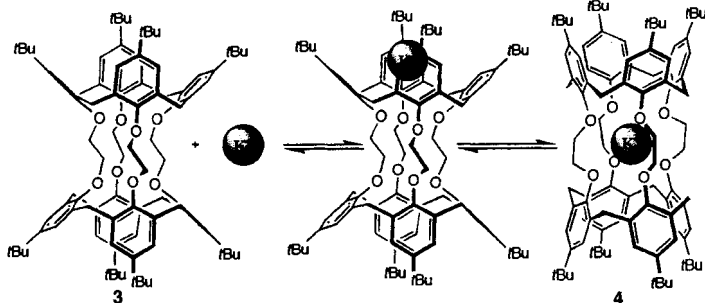


Abb. 4. Struktur des  $\text{K}^+$ -Komplexes **4** des Calix[4]tubus **3** in Kristallen von  $4 \cdot 1 \cdot 3 \text{ CHCl}_3 \cdot 4 \text{ CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Im Zentrum von **3** befindet sich ein Kalium-Ion und in den Hohlräumen des Konus zwei Methanolmoleküle; Ellipsoide für 30% Wahrscheinlichkeit. Wasserstoffatome sind mit kleinen willkürlichen Radien eingezeichnet. Die Solvensmoleküle Wasser und Chloroform sind nicht gezeigt.

und das Kalium-Ion befindet sich im Zentrum eines leicht abgeflachten Kubus mit K-O-Abständen von 2.759(6) bis 2.809(6) Å. Die Schnittwinkel der Phenylringe mit der aus den vier Methylen-C-Atomen gebildeten Ebene betragen 64.6(2) bis 67.9(2)°.

Die für den  $\text{K}^+$ -selektiven Kanaltransport relevante Annahme, daß die Calixaren-Einheiten die bevorzugten Zugangswege für das Kation sind, wurde mit Kraftfeldrechnungen überprüft.<sup>[12, 13]</sup> Die vorläufigen Rechnungen machen plausibel, daß die Aktivierungsenergie für eine Komplexierung des Kalium-Ions über einen Zugang quer zur Hauptachse des Moleküls um 10  $\text{kJ mol}^{-1}$  höher als beim Zugang entlang dieser wäre; der

Komplexierung in der O<sub>8</sub>-Umgebung geht eine schwache Vor-komplexierung des Kations im Calixaren-Conus voraus (Schema 2).<sup>[14]</sup> Unsere Anstrengungen richten sich jetzt auf die Erarbeitung experimenteller Hinweise für die zweistufige Komplexierung sowie auf die Derivatisierung von **1**, um membran-durchspannende Verbindungen zu erhalten.



Schema 2. Schematische Darstellung der Aufnahme von K<sup>+</sup>-Ionen durch **3**, basierend auf Kraftfeldrechnungen.

# Experimentelles

**3:** Eine Suspension aus *p*-*tert*-Butyl-calix[4]aren **2** (451 mg, 0.70 mmol) und Kaliumcarbonat (480 mg, 3.5 mmol) in 100 mL trockenem Acetonitril wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde **1** (1 g, 0.70 mmol) zugegeben, und die Reaktionsmischung 5 d unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der verbleibende Feststoff in einer 1:1-Ethanol-Wasser-Mischung aufgenommen. Die Suspension wurde ca. 15 h unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Die rohe Mischung wurde in 50 mL Chloroform gelöst, die Lösung sorgfältig über ein Papierfilter filtriert und 40 mL Aceton zu der klaren Lösung gegeben. Das nach wenigen Stunden gebildete mikrokristalline Produkt wurde im Vakuum getrocknet und lieferte 500 mg **3** (51 %) als analytisch reines Produkt. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): δ = 7.09 (s, 8H; H1/H1'), 6.48 (s, 8H; H2/H2'), 5.15 (s, 8H; H3/H3'), 4.57 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 13 Hz, 8H; H4), 4.39 (s, 8H; H2/H2'), 3.25 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 13 Hz, 8H; H4), 1.31 (s, 36H; H5/H5'), 0.80 (s, 36H; H5/H5'); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): δ = 156.0 (C1/C1'), 152.8 (C1/C1'), 144.5 (C2/C2'), 144.3 (C2/C2'), 135.1 (C4/C4'), 131.9 (C4/C4'), 125.5 (C3/C3'), 124.8 (C3/C3'), 73.0 (C5/C5'), 72.5 (C5/C5'), 34.1 (C6/C6'), 33.5 (C6/C6'), 32.4 (C8), 31.7 (C7/C7'), 31.0 (C7/C7'); korrekte Elementaranalyse.

Eingegangen am 27. Februar 1997 [Z 10172]

**Stichworte:** Alkalimetalle • Calixarene • Ionenkanäle • Kalium • Supramolekulare Chemie

- [1] Siehe z. B.: C. Miller, *Science* **1991**, 252, 1092–1096 (Übersichtsartikel); Q. Lü, C. Miller, *ibid.* **1995**, 268, 304–307; P. Hidalgo, R. MacKinnon, *ibid.* **1995**, 268, 307–310; M. Stocker, C. Miller, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 9509–9513; J. C. Bradley, W. C. Richards, *Protein Eng.* **1993**, 7, 859–862.
- [2] G. Yellen, *J. Gen. Physiol.* **1984**, 84, 157; J. Neyton, C. Miller, *ibid.* **1988**, 92, 569.
- [3] Siehe z. B.: R. Ranganathan, J. H. Lewis, R. MacKinnon, *Neuron* **1996**, 16, 131–139; L. Heginbotham, Z. Lu, T. Abramson, R. MacKinnon, *Biophys. J.* **1994**, 66, 1061–1067; S. Bogusz, A. Boxer, D. Busath, *Protein Eng.* **1992**, 5, 285–293.
- [4] D. A. Dougherty, *Science* **1996**, 271, 163–168; C. Miller, *ibid.* **1993**, 261, 1692–1693; L. Heginbotham, R. MacKinnon, *Neuron* **1992**, 8, 483–491; J. Sunner, K. Nishizawa, P. Kebabian, *J. Phys. Chem.* **1981**, 85, 1814–1820.
- [5] Übersichtsartikel: G. W. Gokel, O. Murillo, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 425–432; K. S. Akerfeldt, J. D. Lear, Z. R. Wasserman, L. A. Chung, W. F. DeGrado, *ibid.* **1993**, 26, 191–197.
- [6] I. Tabushi, Y. Juroda, K. Yokota, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4601–4604; Y. Tanaka, Y. Kobuke, M. Sokabe, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 717–718; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 693–694; Y. Kokube, K. Ueda, M. Sokabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7618–7622; U. F. Kragten, M. F. M. Roks, R. J. M. Nolte, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1275–1276; N. Voyer, M. Robitaille, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6599–6600; M. J. Pregel, L. Jullien, J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1695–1698; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1637–1640; L. Jullien, J.-M. Lehn, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3803–3806; T. M. Fyles, T. D. James, K. C. Kaye, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12315–12321; T. M. Fyles, T. D. James, A. Pryhita, M. Zojaji, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7456–7468; E. Stadler, P. Dedek, K. Yamashita, S. L. Regen, *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1994**, 116, 6677–6682; A. Nakano, Q. Xie, J. V. Mallen, L. Echegoyen, G. W. Gokel, *ibid.* **1990**, 112, 1287–1289; O. Murillo, S. Watanabe, A. Nakano, G. W. Gokel, *ibid.* **1995**, 117, 7655–7679; J. D. Lear, Z. R. Wasserman, W. F. DeGrado, *Science* **1988**, 240, 1177–1181; N. Khazanovich, J. R. Granja, D. E. McRee, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6011–6012; M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature* **1994**, 369, 301–304; C. J. Stankovic, S. H. Heinemann, J. M. Delfino, F. J. Sigworth, S. L. Schreiber, *Science* **1989**, 244, 813–817.
- [7] Ein aktueller Überblick über Calixarene: V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 785–817; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 713–745.
- [8] P. L. H. M. Cobben, R. J. M. Egberink, J. G. Bomer, P. Bergveld, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10573–10582.
- [9] Kristallstrukturanalyse von 3 · 2.5 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>: Kristallabmessungen: 0.25 × 0.25 × 0.20 mm, triklin, *P*1, *a* = 10.286(12), *b* = 14.803(14), *c* = 19.01(2) Å, *d* = 75.70(1), *β* = 83.66(1), *γ* = 64.91(1)°, *V* = 2541(5) Å<sup>3</sup>, *Z* = 1, *ρ*<sub>ber.</sub> = 1.044 mg m<sup>-3</sup>, 2*θ*<sub>max</sub> = 50.180, *λ*(MoK<sub>α</sub>) = 0.71073 Å, *T* = 293(2) K. 7510 unabhängige Reflexe wurden auf einer MARresearch Image Plate gemessen und die Datenverarbeitung, einschließlich Lorentz- und Polarisationskorrekturen, mit dem XDS-Programm durchgeführt (W. Kabsch, *J. Appl. Crystallogr.* **1988**, 21, 916). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (SHELX86, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, 1986) und unter Verwendung des Shelxl-Programms (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen) anisotrop gegen |*F*<sup>2</sup>| verfeinert. Den Nicht-Wasserstoffatomen wurden anisotrope thermische Parameter zugeordnet. Wasserstoffatome wurden auf den berechneten Positionen miteinbezogen, und ihre anisotropen thermischen Parameter auf das 1.2fache des Atoms gesetzt, an das sie gebunden waren. Eine der *tert*-Butylgruppen war fehlgeordnet. **3** und eines der Benzolmoleküle (dem 50 % Besetzung zugeordnet wurden) zeigten eine kristallographisch auferlegte *i*-Symmetrie. Es wurde keine Absorptionskorrektur durchgeführt. Die endgültigen *R*- und *wR*<sup>2</sup>-Werte betrugen jeweils 0.0850 und 0.2387 für 3239 beobachtete Reflexe mit *I* > 2σ(*I*). Min./max.-Restelektroendichte: – 0.375/0.588 e Å<sup>-3</sup>.
- [10] Synthetische Ionophore mit hoher Kaliumselektivität: A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, C. Bocchi, F. Ugozzoli, R. J. M. Egberink, H. Struijk, R. Lugtenberg, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 436–445.
- [11] Kristallographische Daten: 4 · 1 · 3 CHCl<sub>3</sub> · 4 CH<sub>3</sub>OH · H<sub>2</sub>O: Kristallgröße: 0.45 × 0.30 × 0.45 mm, gelbliche Farbe, monoklin, *P*<sub>2</sub><sub>1</sub>/*a*, *a* = 24.46(2), *b* = 12.334(13), *c* = 36.65(4) Å, *β* = 96.902(10)°, *V* = 10976(19) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *ρ*<sub>calcd</sub> = 1.268 mg m<sup>-3</sup>, 2*θ*<sub>max</sub> = 50.260, *λ*(MoK<sub>α</sub>) = 0.71073 Å, *T* = 293(2) K. 27485 Reflexe wurden auf einer MARresearch Image Plate gemessen. 17598 waren unabhängig [*R*(int) = 0.825]. Die Datenverarbeitung, einschließlich Lorentz-Korrekturen, wurden mit dem XDS-Programm durchgeführt (W. Kabsch, *J. Appl. Crystallogr.* **1988**, 21, 916). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (SHELX86, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, 1986) und unter Verwendung des Shelxl-Programms (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen) anisotrop gegen |*F*<sup>2</sup>| verfeinert. Den Nicht-Wasserstoffatomen wurden anisotrope thermische Parameter zugeordnet. Wasserstoffatome wurden auf den berechneten Positionen miteinbezogen, und ihre anisotropen thermischen Parameter auf das 1.2fache des Atoms gesetzt, an das sie gebunden waren. Das Iod-Ion war auf zwei Positionen mit Besetzungsfaktoren von 0.74 und 0.24 gesplittet. Zwei Wassermoleküle wurden mit einer Besetzungsdichte von 50 % verfeinert. Die endgültigen *R*- und *wR*<sup>2</sup>-Werte betrugen 0.0826 bzw. 0.2893 für 9655 beobachtete Reflexe mit *I* > 2σ(*I*). Min./max.-Restelektroendichte: – 0.713/1.029 e Å<sup>-3</sup>. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publications no. CCDC-100240“ im Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336 033; E-mail: deposit@chemcrs.cam.ac.uk).
- [12] Der Transport von Kationen durch Calix[4]arene wurde beschrieben: P. Guibaud, A. Varnek, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8298–8312.
- [13] Cerius 2, Molecular Simulations Inc., San Diego, CA, USA.
- [14] Ein Beispiel für einen solchen Komplex: A. Zanotti-Gerosa, E. Solari, L. Gianini, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 183–184.