

Ligandstruktur und Komplexierung, XXX¹⁾**Lipophile und konformativ gehinderte Cryptanden**

Egon Buhleier, Winfried Wehner und Fritz Vögtle*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300-Bonn 1

Eingegangen am 13. Februar 1978

Die Synthese der lipophilen Strukturelemente (*o*-, *m*-, *p*-Phenyl-, Biphenyl- und Pyridin-Kerne) enthaltenden neuen Cryptandsysteme 1–17 und 27–32 wird mitgeteilt. In der Reihe 15–17 ist das Diaza[2.2]kronenethersystem jeweils durch zwei starre *p*-Phenyl-, 4,4'-Biphenyl- und 2-Nitro-*m*-phenyl-Bausteine als „Spacer“-Gruppen in fixiertem Abstand auseinandergehalten, so daß Modellsubstanzen für kanalbildende Ionentransport-Systeme entstehen. Von einigen der neuen Neutralliganden mit variiertem Hohlraumgröße und Donoratomzahl wurden kristalline Alkalimetallion-Komplexe dargestellt. Die Komplexkonstanten von 27–32 werden im Hinblick auf eine π -Donorbeteiligung von Arenringen an der Koordination der Alkalimetall-Kationen verglichen. Durch temperaturabhängige ¹³C-NMR-Spektren wird die gehinderte Rotation von *p*-Phenyl-Einheiten quantitativ untersucht.

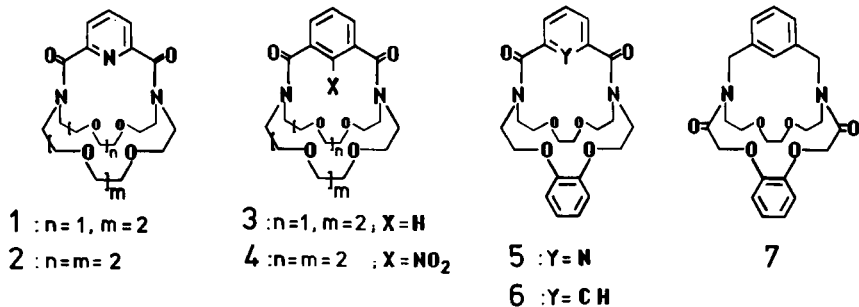
Ligand Structure and Complexation, XXX¹⁾**Lipophilic and Conformationally Hindered Cryptands**

The synthesis of the new cryptand systems 1–17 and 27–32 with lipophilic structural elements (like *o*-, *m*-, *p*-phenylene, biphenyl, and pyridine nuclei) is reported. The diaza[2.2]crown ether system of the series 15–17 is held apart at a fixed distance by two *p*-phenylene, 4,4'-biphenyl, and 2-nitro-*m*-phenylene systems thus providing model compounds for channel building ion transport systems. A few of the neutral ligands displaying varying cavity size and numbers of donor atoms give crystalline alkali metal ion complexes. The alkali and alkaline-earth complex constants of the diazacrown ether systems 27–32 are compared to elucidate the extent of donor participation of arene rings in the coordination. By means of temperature-dependent ¹³C NMR spectroscopy, the conformationally hindered rotation of the *p*-phenylene units is quantitatively studied.

1. Lipophile und sterisch modifizierte Cryptanden als Ionencarrier-Modellsysteme

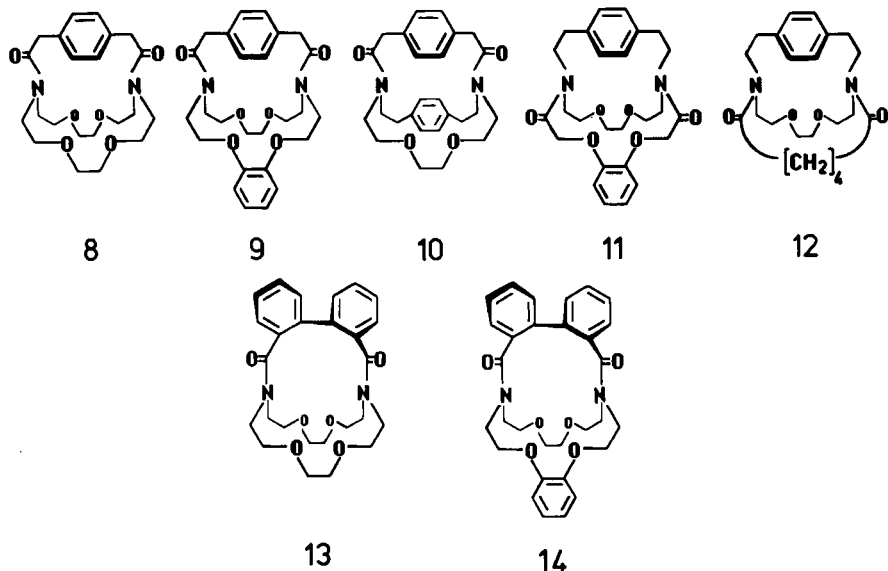
Seit der ersten Mitteilung über Cryptate²⁾ wurde eine Reihe neuer Cryptanden verschiedener Strukturen beschrieben³⁾. Uns interessiert der Einbau heteroaromatischer Kerne in Cryptandsysteme und die damit einhergehende konformative Fixierung⁴⁾.

In dieser Arbeit berichten wir über Synthese, Stereochemie, Kation-Komplexierung und spektroskopische Studien von neuen Cryptandsystemen, in denen einzelne aliphatische bzw. Oligoethylenglycolether-Ketten verschiedener Länge durch aromatische Struktureinheiten ersetzt sind (1–7).



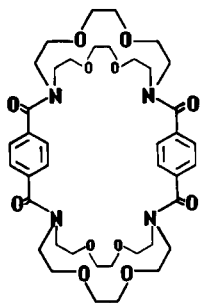
Außer Syntheseproblemen (Monomer/Oligomerbildung unter Verdünnungsprinzipbedingungen) sollten Zusammenhänge zwischen Ligandstruktur und Alkali- bzw. Erdalkalimetall-Ion-Komplexierung studiert sowie Beziehungen zwischen Wirts-Gast-Wechselwirkungen und der physiologischen Aktivität gesucht werden, die sich bei früher beschriebenen, starr verbrückten Cryptanden ergeben hatten⁵⁾.

Folgende Ziele wurden konkret angestrebt: a) Einfluß lipophiler aromatischer Kerne in Cryptanden auf Komplexierung und Phasentransfer. b) Nachweis von π -Donor-Wechselwirkungen aromatischer Einheiten, etwa in 8–12, bei der Koordination von Kationen. c) Synthese von konformativ besonders stark gehinderten Cryptanden vom Typ 13 und 14, die eine Konformationsanalyse mit NMR-spektroskopischen Methoden erlauben.

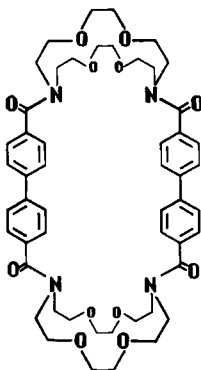


Die Liganden 8–14 sind auch deshalb von Interesse, weil mit der Komplexierung eine weitere Versteifung des Gerüsts und Festlegung des Hohlraums einhergeht; solche Unterschiede in der konformativen Flexibilität vor und nach der Komplexierung spielen bei biologischen Komplexierungsvorgängen (Ionentransport durch biologische Mem-

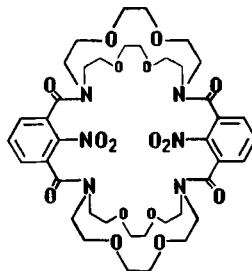
branen mittels Carriermolekülen⁶⁾ eine Rolle. d) Synthese und Untersuchung von durch starre „Spacer“-Gruppen⁷⁾ auseinandergehaltenen Kronenetherringen des Typs 15–17, die als Modellsstanzen für Kanal- bzw. Poren-bildende ionophore Biomoleküle, z. B. Gramicidin⁸⁾, dienen können.



15



16

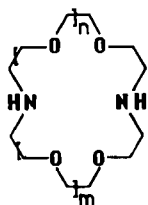
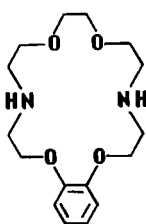


17

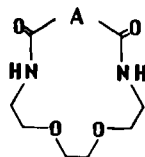
2. Synthese der Cryptanden

a) Monocyclische Diamine

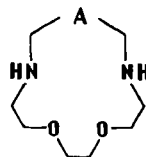
Als monocyclische Ausgangsverbindungen wurden die bekannten Kronenetherdiamine⁹⁾ 18–21 sowie die unbekannten Diamine 24 und 25 eingesetzt. Diese wurden durch Reduktion mit Diboran in THF aus den bisher nicht beschriebenen monocyclischen Diamiden 22 und 23 gewonnen, die aus Isophthaloyldichlorid bzw. *p*-Phenylendiacytyldichlorid und 3,6-Dioxa-1,8-octandiamin in sehr guten Ausbeuten zugänglich sind.

18 : $n=m=1$ 

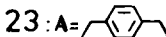
21



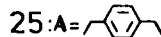
22 : A =



24 : A =



23 : A =



25 : A =

19 : $n=1; m=2$ 20 : $n=m=2$

b) Cryptanden mit eingebauten 2,6-Pyridindicarbonsäure- und Isophthalsäure-Einheiten

Die Synthese der neuen Cryptandsysteme 1–17 erfolgte generell durch Umsetzung der monocyclischen Kronenetherdiamine 18–21 und 24, 25 mit aromatischen bzw. aliphatischen Dicarbonsäure-dichloriden.

Umsetzung von **19** und **20** mit 2,6-Pyridindicarbonyldichlorid, 2-Nitro- und Isophthaloyldichlorid ergibt in guten Ausbeuten die Cryptanddiamide **1–4**. Die lipophil modifizierten bicyclischen Systeme **5** und **6** werden durch Cyclisierung unter Verdünnungsbedingungen mit dem Diamin **21** zugänglich.

Die Synthese von **7** erfolgt auf umgekehrtem Wege, durch Umsetzung von **24** mit *o*-Phenylendioxydiacetyldichlorid. Im allgemeinen erwies sich jedoch dieser Reaktionsweg – Einbau aromatischer Dicarbonsäure-dichloride im ersten Cyclisierungsschritt – als weniger günstig.

c) Cryptanden mit *p*-Phenyleneinheiten als potentiellen π -Donoren

Die Eigenschaft lipophiler Cryptanden, gegenüber Alkalimetall-Kationen selektiver zu sein^{9b}, und die zu erwartende stärkere Polarisierung der π -Elektronenwolken durch höhergeladene Kationen (Erdalkalimetall-Ionen), gab den Anstoß zur Synthese der *p*-phenylen-verbrückten Systeme **8–12**.

Umsetzung von **18**, **21** und **25** mit *p*-Phenylendioxydiacetyldichlorid lieferte wiederum in guten Ausbeuten die bicyclischen Diamide **8–10** als farblose kristalline Feststoffe. Die Synthese von **11** und **12** ist durch Cyclisierung von **25** mit *o*-Phenylendioxydiacetyldichlorid bzw. Adipoyldichlorid durchführbar. Der Vergleich von **11** mit **9** zeigt, daß es sich um inverse Carbonamidstrukturen handelt. **9** und **11** sind gleichwertige Ausgangsverbindungen für das bicyclische Diamin **28**; jedoch läßt sich **11** in höheren Ausbeuten darstellen.

d) 2,2'-Biphenylylen als Kronenether- und Cryptandbaustein

Ein verbrückendes System mit besonderen Eigenschaften stellt das 2,2'-Biphenylylen-system dar: Zusätzlich zu seiner axial chiralen Geometrie, deren Fixierung durch Einführung einer Amidbindungen enthaltenden Brücke (vgl. **26**) von Interesse war, sollte eine Veränderung des Hohlraums und die Erhöhung der Lipophilie von starkem Einfluß auf die Selektivität entsprechender Cryptanden (**13**, **14**) sein. Ihre Synthese kann auf mehreren Wegen erfolgen: Die Darstellung des monocyclischen Biphenylylenkronenethers **26** und dessen nachfolgende Reduktion zum Amin erwies sich als unvorteilhaft, da die Reduktion mit schlechter Ausbeute verläuft.

Als günstigerer Syntheseweg zur Darstellung von **13** und **14** ergab sich die Umsetzung von **18** und **21** mit 2,2'-Biphenyldicarbonyldichlorid nach der Ruggli-Stetterschen Verdünnungsmethodik¹⁰.

e) Gramacidin-Modelle

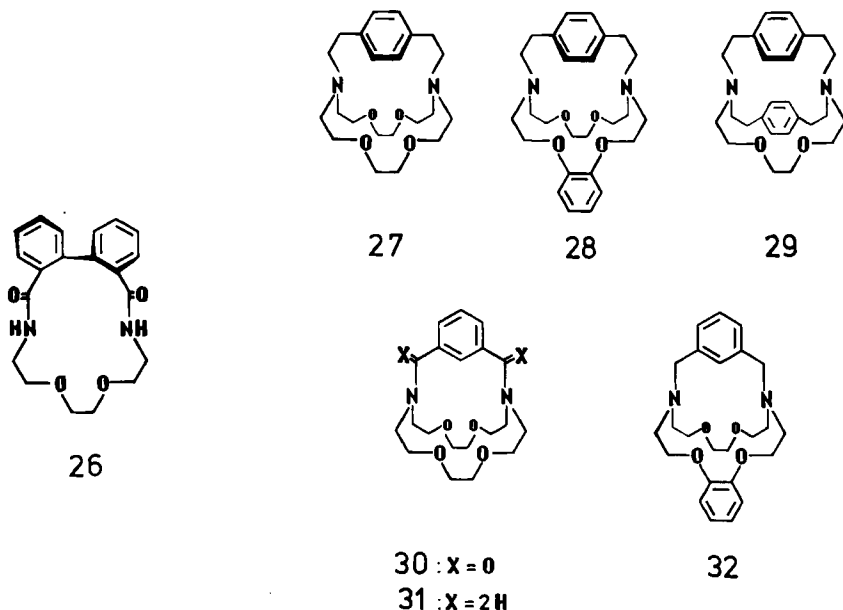
Ein einfaches Modell für ein Transportsystem, das Ionen nach dem Porenmechanismus¹¹ passiv durch biologische oder künstliche Membranen zu transportieren fähig ist, wäre ein annähernd zylinderförmiges Molekül mit hoher Exolipophilie und donorfähigen polarophilen Gruppen im Innern des Hohlraums.

Nach positiven Resultaten mit in Membranen wirksamen synthetischen Carrier-substanzen vom Cryptandtyp⁵ liegt die Prüfung von Verbindungen mit der Topologie **15–17** auf kanal- bzw. poren-bildende Wirksamkeit nahe.

Umsetzung von 2-Nitroisophthaloyl-, Terephthaloyl- und 4,4'-Biphenyldicarbonyldichlorid mit **18** lieferte die gewünschten Tetracarboxamide in vergleichsweise hohen Ausbeuten (Tab. 2).

f) *Reduktion ausgewählter Säureamide und Darstellung von Cryptand-Komplexen*

Der mögliche Beitrag von π -Donoren zur Komplexierung von Alkali- bzw. Erdalkalimetall-Ionen ist bisher kaum untersucht¹²⁾. Geeignete Cryptanden, bei denen die konformative Versteifung durch die Amidbindung aufgehoben ist, werden durch Reduktion der bicyclischen Diamide **8**, **10** und **11** mit Diboran in THF zugänglich. Um die freien Amine isolieren zu können, muß in einer salzfreien Reduktionslösung gearbeitet werden. Auf diese Weise wurden nach dem früher beschriebenen Aufarbeitungsverfahren^{4,5)} die bicyclischen Cryptanden **27**–**29** erhalten.

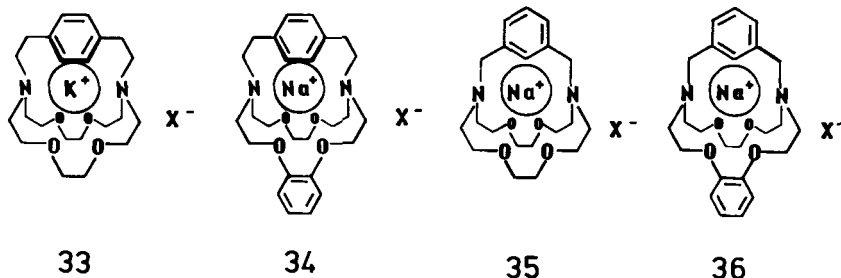


Die Vergleichsverbindungen **31** und **32** mit ähnlichen Lipophilie-Eigenschaften sind durch Reduktion des Diamids **6** und des früher beschriebenen Cryptanden **30**⁴⁾ zugänglich.

Erfolgt die Reduktion der Amide **6**, **8**, **10**, **11** und **30** in salzhaltiger Reduktionslösung, so isoliert man nach Aufarbeitung (Hydrolyse mit Salzsäure, Neutralisation mit Alkalihydroxiden, Extraktion des Produktes mit Chloroform) unmittelbar die Metallsalzkomplexe entsprechend der zur Neutralisation eingesetzten Base. Auf diese Weise wurden der Kaliumkomplex **33** und die Natriumkomplexe **34**–**36** erhalten.

Da bei den isolierten Komplexen verschiedene Anionen in Betracht kommen, wurde, um ein definiertes Gegenion einzuführen, der isolierte Rohkomplex mit einem Überschuß an Kalium- oder Natriumthiocyanat bzw. Natriumperchlorat in Methanol versetzt.

Dieses Verfahren führte zu den analysenreinen Thiocyanatkomplexen 33–35; im Falle von 36 wurde das Perchlorat-Anion eingeführt.



3. Ligandstruktur und Komplexierung

a) Komplexstabilitätskonstanten

Die Komplexstabilitäten wurden durch acidimetrische Titration von Lösungen der Liganden 27, 31 und 32 in Gegenwart der zu bestimmenden Kationen bestimmt¹³⁾. Von 27 wurden die Stabilitätskonstanten sowohl in Wasser als auch in Methanol/Wasser (88 : 12), von 31 und 32 nur in Methanol/Wasser (88 : 12) ermittelt. Die gefundenen Werte sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1. Säure- und Komplexstabilitätskonstanten $\log K$ der Liganden 27, 31 und 32 [potentiometrisch in Wasser bzw. Methanol/Wasser; Meßtemperatur 293 K; Ionenzusatz Tetraethylammoniumbromid; 10facher Salzüberschuß des zu bestimmenden Kations]

	Solvens	pK_1	pK_2	Li^{\oplus}	Na^{\oplus}	K^{\oplus}	$Mg^{2\oplus}$	$Ca^{2\oplus}$	$Sr^{2\oplus}$	$Ba^{2\oplus}$
27	H ₂ O	8.25	10.02	—	2.8	4.5	—	—	3.6	4.5
	MeOH/H ₂ O (88 : 12)	6.96	8.49	—	3.7	6.6	—	—	2.07	2.2
31	MeOH/H ₂ O (88 : 12)	4.70	8.74	>2	4.4	5.1	>2	>2	4.9	5.4
32	MeOH/H ₂ O (88 : 12)	4.61	8.06	>2	4.8	4.6	>2	>2	4.3	5.1

Es ergibt sich, daß das lipophile System 32 im Vergleich zu 31 generell niedrigere Komplexkonstanten für alle Ionen aufweist. Überraschend hohe Komplexstabilitäten für Alkalimetall-Ionen findet man dagegen beim *p*-phenylen-verbrückten System 27. Offenbar ist hier ein geeigneter Hohlraum besonders zur Aufnahme von K^{\oplus} -Ionen vorhanden. Es ist anzunehmen, daß der *p*-Phenylenring eine Orientierung einnimmt, die eine Teilnahme seiner π -Elektronenwolke an der Koordination nach Art einer π -Donor-Wechselwirkung erlaubt.

b) NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Komplexierung

Der Einfluß des komplexierenden Metall-Ions auf die Struktur des Liganden äußert sich im ¹H-NMR-Spektrum am deutlichsten durch Veränderung der Signalstrukturen der in Nachbarschaft zu den Brückenkopf-Stickstoffatomen befindlichen Wasserstoff-

atome. In Abb. 1 sind die ^1H -NMR-Spektren von **31** und **35** zum Vergleich gegenübergestellt. Das Triplet des freien Liganden bei $\delta = 2.71$ spaltet im Natriumthiocyanat-Komplex unter gleichen Bedingungen in eine quadruplett-artige Signalgruppe auf ($\delta = 2.73$).

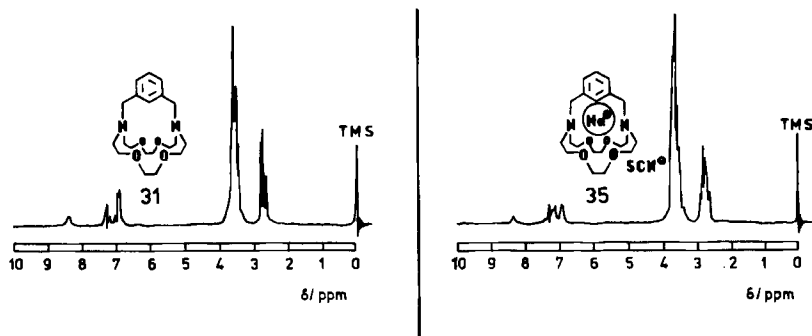
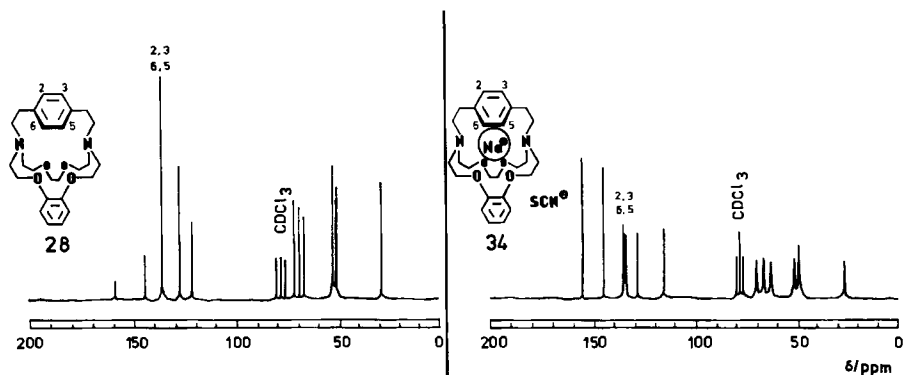


Abb. 1. ^1H -NMR-Spektren von **31** und **35** (60 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int.}}$, δ -Werte)

Die eventuelle Beteiligung von Elektronen aromatischer Kerne als π -Donoren an der Komplexierung von Alkali- und Erdalkalimetall-Ionen¹²⁾ ist an Hand von **28** und **34** besonders gut zu beobachten. Liegt die verbrückende *p*-Phenyleneinheit coplanar zur Ebene des Kronenetherstrukturteils des Liganden, dann besitzen jeweils die paarweise vorhandenen Kohlenstoffatome zwei verschiedene Umgebungen. Das ^{13}C -NMR-Spektrum sollte dementsprechend zwei verschiedene Signale für die 2,3- und 5,6-Kohlenstoffatome des Phenylenrings zeigen, wenn bei der Meßtemperatur die Rotation um die eigene Achse gehindert ist. Diese Rotation müßte im Komplex **34** stärker gehindert sein als im Liganden. Abb. 2 zeigt die ^{13}C -NMR-Spektren von **28** und **34**.



[53/78.2]

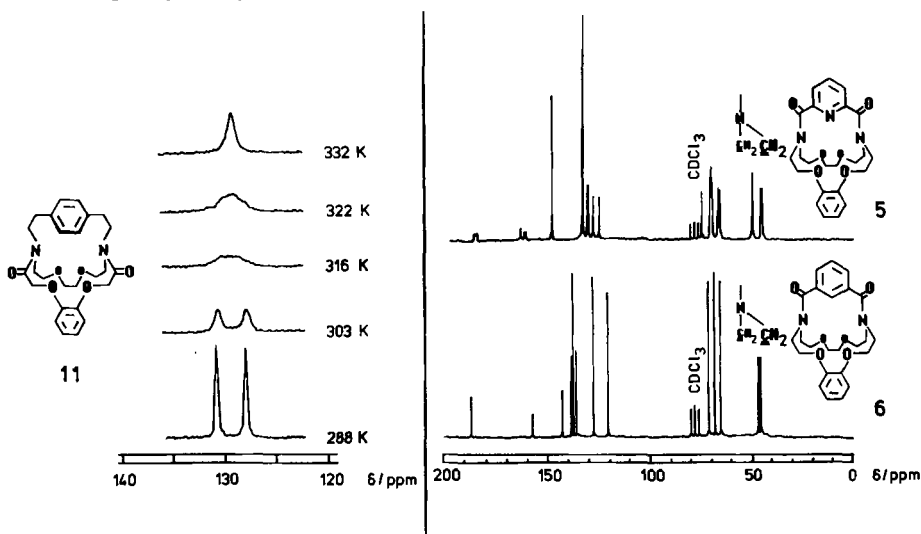
Abb. 2. ^{13}C -NMR-Spektren von **28** und **34** (20 MHz, CDCl_3 , δ -Werte, Meßtemperatur 253 K)

Bei Temperaturniedrigung auf -20°C findet man eine Aufspaltung der betrachteten Kohlenstoffsignale für den Komplex **34**, während sich die Signalform bei **28** nicht verändert.

Die Energiebarriere für den zugrundeliegenden Rotationsvorgang wurde durch Messung der Temperaturabhängigkeit der ^{13}C -NMR-Spektren von **34** nach der vereinfachten Eyring-Gleichung¹⁴⁾ zu $\Delta G_c^* = 67.3 \text{ kJ/mol}$ (16.1 kcal/mol) bei einer Koaleszenztemperatur $T_c = 308 \text{ K}$ und einem Signalabstand $\Delta\nu = 10.4 \text{ Hz}$ bestimmt.

4. ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen zur konformativen Beweglichkeit der freien Liganden

Die Ausfüllung des Hohlraums in **28** durch ein Kation erwies sich von großem Einfluß auf die Beweglichkeit (Rotation) der verbrückenden Phenyleneinheit. Die Frage schien interessant, ob die Verkürzung der übrigen Brückenglieder, z. B. durch eine versteifende Amidbindung, einen ähnlichen Einfluß haben könnte¹⁴⁾. Dies ist, wie thermodynamische und kinetische Messungen der Komplexierung mit biologisch relevanten Kationen sowie membranphysiologische Untersuchungen ergaben, auch für die biologische Anwendung und Wirkungsweise von Bedeutung^{5b)}. Das Diamid **11**, das als Vorstufe zur Darstellung von **28** und **34** zur Verfügung stand, eignete sich zur Untersuchung dieser Fragestellung. Die Temperaturabhängigkeit des ^{13}C -NMR-Spektrums (Abb. 3) zeigt die erwartete Hinderung der *p*-Phenyl-Rotation.



[53/78.3 u. 4]

Abb. 3. Temperaturabhängigkeit der ^{13}C -NMR-Signale von **11** (20 MHz, CDCl_3 , δ -Werte); gezeigt ist die Resonanz des *p*-Phenylen-Teils

Abb. 4. ^{13}C -NMR-Spektren von **5** und **6** (20 MHz, CDCl_3 , δ -Werte)

Die Rotationsbarriere wird zu $\Delta G_c^* = 65.0 \text{ kJ/mol}$ (15.5 kcal/mol) bei $T_c = 316 \text{ K}$ und $\Delta\nu = 50.9 \text{ Hz}$ bestimmt.

Ein kleinerer Hohlraum aufgrund kürzerer Brückenglieder und eine zusätzliche planare *p*-Phenyleneinheit liegen im bicyclischen Diamin **29** vor. Diese Strukturänderungen haben eine starke Erhöhung der Rotationsbarriere zur Folge: $\Delta G_c^* = 79.5 \text{ kJ/mol}$ (19 kcal/mol) ($T_c = 350 \text{ K}$, $\Delta\nu = 4.4 \text{ Hz}$).

Eine weitere konformative Eigenart der Cryptanddiamide läßt sich an Hand der ^{13}C -NMR-Spektroskopie gut untersuchen: die gehinderte Rotation um die Amidbindung. Bei den Liganden **5** und **6** werden für die Kohlenstoffatome in Nachbarschaft zum Amidstickstoff zunächst unerwartete Signalmuster gefunden. Abb. 4 zeigt die ^{13}C -NMR-Spektren von **5** und **6**.

Zur genaueren Untersuchung wurde eine Reihe von Vergleichssubstanzen synthetisiert und ihre ^{13}C -NMR-Spektren verglichen; die Ergebnisse sind in der nachstehenden Arbeit erörtert.

Experimenteller Teil

1. *Dicarbonsäure-dichloride*: Die Dichloride der Adipinsäure, Isophthalsäure, Terephthalsäure, 2-Nitroisophthalsäure, 2,6-Pyridindicarbonsäure, *p*-Phenylendiessigsäure, *o*-Phenylendioxydiessigsäure, 2,2'-Biphenyldicarbonsäure und 4,4'-Biphenyldicarbonsäure wurden nach folgendem allgemeinen vereinfachten Verfahren dargestellt¹⁵⁾: Die Lösung von 50 mmol der Dicarbonsäure in 250 ml Chloroform wird portionsweise mit 20.8 g (100 mmol) Phosphorpentachlorid versetzt. Nach vierstündigem¹⁶⁾ Rühren bei Raumtemp. wird filtriert, und das Lösungsmittel und Phosphoroxitrichlorid werden i. Vak. vollständig abdestilliert. Die Rohprodukte werden entweder durch Destillation im Hochvakuum oder durch Kochen mit Aktivkohle in Benzol gereinigt.

Tab. 2. Ausbeuten, physikalische Daten und Analysenwerte der synthetisierten Verbindungen 1–17, 22–32 und Komplexe 33–36

Nr.	Ausb. [%]	Schmp. [°C] (Solvens)	Summenformel (Molmasse)	M [®] (MS)	Analyse bzw. hochaufgelöstes MS		
					C	H	N
1	53	Öl	$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7$ (437.5)	437	Ber. 437.2162 Gef. 437.2170		
2	61	Öl	$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8$ (481.5)	481	Ber. 481.2427 Gef. 481.2424		
3	58	Öl	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ (436.5)	436	Ber. 436.2207 Gef. 436.2209		
4	26	176–177 (Aceton)	$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}$ (525.5)	525	Ber. 54.87 Gef. 54.84	6.71 6.50	7.80 7.52
5	47	244 (Aceton)	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ (441.5)	441	Ber. 62.57 Gef. 62.49	6.16 6.47	9.52 9.57
6	61	259 (Aceton)	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ (440.5)	440	Ber. 65.44 Gef. 65.54	6.41 6.47	6.36 6.36
7	41	253 (Aceton)	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ (440.5)	440	Ber. 65.44 Gef. 65.88	6.41 6.41	6.36 6.37
8	47	208 (Aceton/MeOH)	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ (420.2)	420	Ber. 62.83 Gef. 62.76	7.67 7.72	6.66 6.58
9	29	151 (Aceton)	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ (468.6)	468	Ber. 66.65 Gef. 66.61	6.88 6.73	5.98 5.83
10	21	258 (Aceton/MeOH, extraktiv)	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (436.5)	436	Ber. 71.53 Gef. 71.09	7.39 6.99	6.42 6.43
11	41	221–222 (Aceton)	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ (468.6)	468	Ber. 66.65 Gef. 66.87	6.88 6.90	5.98 5.70
12	34	168 (Aceton/Ether)	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (388.5)	388	Ber. 388.2362 Gef. 388.2365		

Tab. 2 (Fortsetzung)

Nr.	Ausb. [%]	Schmp. [°C] (Solvens)	Summenformel (Molmasse)	M [®] (MS)	Analyse bzw. hochaufgelöstes MS		
					C	H	N
13	51	271 (Aceton)	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₆ (465.6)	465	Ber. 66.65 Gef. 66.66	6.88 6.96	5.98 5.94
14	43	285 (MeOH/Essigester)	C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₆ (516.6)	516	Ber. 69.75 Gef. 69.87	6.24 6.24	5.42 5.30
15	38	190 (Aceton/Ether)	C ₄₀ H ₅₆ N ₄ O ₁₂ (784.9)	784	Ber. 61.21 Gef. 60.95	7.19 7.10	7.14 6.88
16	69	180 (Aceton/Ether)	C ₅₂ H ₆₄ N ₄ O ₁₂ (937.0)	937	Ber. 66.65 Gef. 66.57	6.88 6.95	5.98 5.74
17	52	295 – 296 (Aceton/MeOH)	C ₄₀ H ₅₄ N ₆ O ₁₆ (874.9)	874	Ber. 54.91 Gef. 54.55	6.22 6.34	9.61 9.30
22	70	204 – 205 (Aceton)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ (278.3)	278	Ber. 60.42 Gef. 60.49	6.52 6.76	10.07 10.28
23	85	190 (Aceton)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (306.4)	306	Ber. 63.15 Gef. 62.73	7.14 7.24	9.08 9.14
24	74	89 (Ether)	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ (250.3)	250	Ber. charakterisiert Gef. durch 7		
25	90	101 (Ether)	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ (278.4)	278	Ber. charakterisiert Gef. durch 10 und 12		
26	49	230 (Aceton/MeOH)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ (354.2)	354	Ber. 67.81 Gef. 67.98	6.22 6.55	7.91 8.10
27	89	122 (Ether/PE 50 – 70)	C ₂₂ H ₃₆ N ₂ O ₄ (392.2)	392	Ber. charakterisiert Gef. durch Komplex 33		
28	51	Öl	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₄ (440.6)	440	Ber. charakterisiert Gef. durch Komplex 34		
29	42	182 (Ether)	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₂ (408.5)	408	Ber. 76.43 Gef. 76.83	8.88 8.86	6.86 6.62
30	72	224 – 225 (Aceton)	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₆ (392.5)	392	Ber. 61.21 Gef. 61.04	7.19 7.25	7.13 7.23
31	41	100 – 101 (Aceton)	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₄ (364.5)	364	Ber. 65.92 Gef. 65.98	8.85 9.10	7.69 7.80
32	40	Öl	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₄ (412.5)	412	Ber. charakterisiert Gef. durch Komplex 36		
Komplexe							
33 KSCN	93	237 (Aceton)	C ₂₃ H ₃₆ KN ₃ O ₄ S (489.5)	—	Ber. 56.41 Gef. 56.48	7.41 7.43	8.58 8.36
34 NaSCN	62	188 (Aceton)	C ₂₇ H ₃₆ N ₃ NaO ₄ S (521.6)	—	Ber. 62.29 Gef. 61.98	6.79 6.98	8.07 7.94
35 NaSCN	81	192 (Aceton)	C ₂₁ H ₃₂ N ₃ NaO ₄ S (445.6)	—	Ber. 56.61 Gef. 56.30	7.24 7.12	9.43 9.17
36 NaClO ₄	83	232 (Aceton)	C ₂₄ H ₃₂ ClN ₂ NaO ₈ (535.0)	—	Ber. 53.83 Gef. 53.47	6.02 6.10	5.23 4.99

2. *Monocyclische Diamide*: 2.06 g (20 mmol) 3,6-Dioxa-1,8-octandiamin in 250 ml absol. Benzol werden mit 2.04 g (10 mmol) Isophthaloyldichlorid bzw. 2.32 g (10 mmol) *p*-Phenylendiacyldichlorid bzw. 2.79 g (10 mmol) 2,2'-Biphenyldicarbonyldichlorid, ebenfalls in 250 ml absol. Benzol, unter Verdünnungsbedingungen zur Reaktion gebracht (vorgelegtes Lösungsmittel: 1 l absol. Benzol). Die gewünschten Produkte 22, 23 und 26 werden nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhalten. Ausbeuten, physikalische Daten und Analysenwerte siehe Tab. 2.

3. *Monocyclische Diamine*: 1,4,10,13-Tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecan (**18**), 1,4,10,13,16-Pentaoxa-7,19-diazacycloheneicosan (**19**), 1,4,7,13,16,19-Hexaoxa-10,22-diazacyclotetracosan (**20**) und 1,7,10,16-Tetraoxa-4,13-diaza[16](1,2)benzenophan (**21**) wurden nach Literaturvorschriften erhalten⁹⁾.

5,8-Dioxa-2,11-diaza[12](1,3)benzenophan (**24**) und 6,9-Dioxa-3,12-diaza[14](1,4)benzenophan (**25**) wurden wie folgt dargestellt¹⁷⁾: Zu einer Reduktionslösung von 19.0 g (500 mmol) Natriumborhydrid und 68 ml (500 mmol) Bortrifluoridetherat (50proz.) in 500 ml absol. THF werden unter N₂-Atmosphäre spatelweise 13.9 g (50 mmol) **22** bzw. 15.3 g (40 mmol) **23** gegeben. Nach 5 h Sieden unter Rückfluß wird mit Wasser hydrolysiert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und mit 70 ml halbkonz. Salzsäure 3 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumhydroxid alkalisch gestellt und die kalte Lösung mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der Chloroformextrakte destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab und erhält NMR-spektroskopisch reines Produkt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Diethylether. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tab. 2.

4. *Bicyclische Diamide*: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Amide **1–14** und **30**: Bei Raumtemp. werden unter N₂-Atmosphäre die Lösungen von 10 mmol der Dicarbonsäuredichloride in 250 ml absol. Benzol und von 20 mmol (doppelte Menge zum Binden von HCl) der entsprechenden Diamine in 250 ml absol. Benzol während 6–8 h zu 1 l Benzol getropft. Wirksame Verdünnung wird durch rasches Rühren (Metallrührverschuß) erzielt. Nach beendeter Zugabe wird vom ausgefallenen Hydrochlorid abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, und die anfallenden Rohprodukte werden aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Die im Überschuß eingesetzten Amine können aus den Hydrochloriden mit konz. Natronlauge freigesetzt und durch Extraktion mit Chloroform zurückgewonnen werden. Ausbeuten, physikalische Daten und Analysenwerte siehe Tab. 2.

5. *Tricyclische Tetraamide 15–17*: 2.62 g (10 mmol) **18** werden mit jeweils 1.02 g (5 mmol) Terephthaloyldichlorid, 1.40 g (5 mmol) 4,4'-Biphenyldicarbonyldichlorid oder 1.25 g (5 mmol) 2-Nitroisophthaloyldichlorid unter den o.g. Bedingungen umgesetzt. Ausbeuten, physikalische Daten und Analysenwerte siehe Tab. 2.

6. *Bicyclische Diamine*: In 100 ml absol. THF werden 0.38 g (10 mmol) Natriumborhydrid suspendiert und mit 1.36 ml (10 mmol) Bortrifluoridetherat (50proz.) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. werden die ungelösten Salze über eine Umkehrfritte abgetrennt. Zur Diboran-THF-Lösung gibt man jeweils 1 mmol der Amide **7**, **8**, **11** und **30**. Die Reaktionsführung erfolgt wie oben beschrieben. Die Neutralisation der salzsauren Lösung gelingt mittels Ionenaustauscher (basisch, Amberlite IRA 400). Die freigesetzten Amine **28** und **32** müssen mit Methanol vom Ionenaustauscher gewaschen werden; sie fallen nach Abdestillieren des Lösungsmittels als Öle an. **27** und **31** werden mit Chloroform aus der wäßrigen Phase extrahiert, über Molekularsieb (3 Å) getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels gleichfalls als Öle erhalten. Solventien zur Umkristallisation, Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tab. 2.

7. *Darstellung der Komplexe*: Werden die Diamide **6**, **7**, **8**, **10**, **11** und **30** in einer salzhaltigen Reduktionslösung (hergestellt wie oben, jedoch ohne Filtrieren) unter Rückfluß gekocht, die Lösungen mit Salzsäure angesäuert und anschließend mit Kalium- bzw. Natriumhydroxid neutralisiert, dann erhält man nur das bicyclische Diamin **29** als freien Liganden. Die übrigen Amine werden bei der Extraktion mit Chloroform als Kalium- oder Natriumkomplexe isoliert. Um definierte Anionen in die Komplexe einzuführen, wurden die Rohkomplexe in Methanol gelöst und entweder mit einem Überschuß an Kalium- bzw. Natriumthiocyanat oder Natriumperchlorat versetzt. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und extrahiert den festen Rückstand mit Chloroform. Aus dem Solvens werden die stöchiometrisch zusammengesetzten Komplexe **33–36** erhalten, die aus Aceton umkristallisierbar sind. Ausbeuten, physikalische Daten und Analysenwerte in Tab. 2.

Tab. 3. Bezeichnungen der neuen Liganden¹⁸⁾

1	1,15-Dioxo-5,8,11,24,27-pentaoxa-2,14-diaza[15.8 ^{2,14}](2,6)pyridinophan
2	1,15-Dioxo-5,8,11,24,27,30-hexaoxa-2,14-diaza[15.11 ^{2,14}](2,6)pyridinophan
3	1,15-Dioxo-5,8,11,24,27-pentaoxa-2,14-diaza[15.8 ^{2,14}](1,3)benzenophan
4	21-Nitro-1,15-dioxo-5,8,11,24,27,30-hexaoxa-2,14-diaza[15.11 ^{2,14}](1,3)benzenophan
5	1,16-Dioxo-5,12,25,28-tetraoxa-2,15-diaza[5.8 ^{2,15}](2,6)pyridino[5](1,2)benzenophan
6	1,16-Dioxo-5,12,25,28-tetraoxa-2,15-diaza[5.8 ^{2,15}](1,3)benzeno[5](1,2)benzenophan
7	3,14-Dioxo-5,12,25,28-tetraoxa-2,15-diaza[5.8 ^{2,15}](1,3)benzeno[5](1,2)benzenophan
8	2,13-Dioxo-6,9,23,26-tetraoxa-3,12-diaza[14.8 ^{3,12}](1,4)benzenophan
9	2,17-Dioxo-6,13,27,30-tetraoxa-3,16-diaza[6.8 ^{3,16}](1,4)benzeno[6](1,2)benzenophan
10	2,15-Dioxo-25,28-dioxa-3,14-diaza[5.8 ^{3,14}](1,4)benzeno[5](1,4)benzenophan
11	3,16-Dioxo-1,18,27,30-tetraoxa-4,15-diaza[6.8 ^{4,15}](1,2)benzeno[6](1,4)benzenophan
12	21,26-Dioxo-6,9-dioxa-3,12-diaza[14.6 ^{3,12}](1,4)benzenophan
13	1,12-Dioxo-5,8,27,30-tetraoxa-2,11-diaza[12.8 ^{2,11}](2,2')biphenylophan
14	1,16-Dioxo-5,12,31,34-tetraoxa-2,15-diaza[5.8 ^{2,15}](2,2')biphenylo[5](1,2)benzenophan
15	1,12,19,30-Tetraoxo-5,8,23,26,39,42,47,50-octaoxa-2,11,20,29-tetraaza[12.8 ^{2,11}](1,4)-benzeno[12.8 ^{20,29}](1,4)benzenophan
16	1,12,25,36-Tetraoxo-5,8,29,32,51,54,59,62-octaoxa-2,11,26,35-tetraaza[12.8 ^{2,11}](4,4')-biphenylo[12.8 ^{26,35}](4,4')biphenylophan
17	18,36-Dinitro-1,12,19,30-tetraoxo-5,8,23,26,39,42,47,50-octaoxa-2,11,20,29-tetraaza-[12.8 ^{2,11}](1,3)benzeno[12.8 ^{20,29}](1,3)benzenophan
22	1,12-Dioxo-5,8-dioxa-2,11-diaza[12](1,3)benzenophan
23	2,13-Dioxo-6,9-dioxa-3,12-diaza[14](1,4)benzenophan
24	5,8-Dioxa-2,11-diaza[12](1,3)benzenophan
25	6,9-Dioxa-3,12-diaza[14](1,4)benzenophan
26	1,12-Dioxo-5,8-dioxa-2,11-diaza[12](2,2')biphenylophan
27	6,9,23,26-Tetraoxa-3,12-diaza[14.8 ^{3,12}](1,4)benzenophan
28	1,18,27,30-Tetraoxa-4,15-diaza[6.8 ^{4,15}](1,2)benzeno[6](1,4)benzenophan
29	25,28-Dioxa-3,14-diaza[5.8 ^{3,14}](1,4)benzeno[5](1,4)benzenophan
30	1,12-Dioxo-5,8,21,24-tetraoxa-2,11-diaza[12.8 ^{2,11}](1,3)benzenophan
31	5,8,21,24-Tetraoxa-2,11-diaza[12.8 ^{2,11}](1,3)benzenophan
32	5,12,25,28-Tetraoxa-2,15-diaza[5.8 ^{2,15}](1,3)benzeno[5](1,2)benzenophan

Literatur

- ¹⁾ XXIX. Mitteil.: F. Vögtle und U. Heimann, *Angew. Chem.* **90**, 211 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 197 (1978).
- ²⁾ B. Dietrich, J.-M. Lehn und J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885.
- ³⁾ ^{3a)} A. C. Coxon und J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 767. — ^{3b)} J.-M. Lehn, S. H. Pine, E. Watanabe und A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6766 (1977).
- ⁴⁾ ^{4a)} W. Wehner und F. Vögtle, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2603. — ^{4b)} E. Buhleier, W. Wehner und F. Vögtle, *Chem. Ber.* **111**, 200 (1978).
- ⁵⁾ ^{5a)} B. Tümmler, G. Maass, E. Weber, W. Wehner und F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4683 (1977). — ^{5b)} B. Tümmler, G. Maass, W. Müller und W. Lamprecht, *Biochim. Biophys. Acta* **508**, 122 (1978).
- ⁶⁾ ^{6a)} Y. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, A. M. Shkrob, *Membrane-active Complexones*, B.B.A. Library, Vol. 12, Elsevier Scientific Publ. Comp. Amsterdam 1974. — ^{6b)} Siehe auch C. J. Duncan (Herausg.), *Calcium in Biological Systems*, Cambridge University Press, 1976.
- ⁷⁾ Zum Begriff Spacer vgl. ^{7a)} E. Gruber, *Naturwiss. Rundsch.* **30**, 122 (1977). — ^{7b)} H. Finkelmann, M. Happ, M. Portugall, H. Ringsdorf und J. H. Wendorff, Vortrag zum 2. Minerva Symposium in Chemistry, 9. – 14. Oktober 1977, Israel.

- ⁸⁾ W. Burgermeister und R. Winkler-Oswatitsch, Fortschr. Chem. Forsch. **69**, 91 (1977).
- ⁹⁾ ^{9a)} B. Dietrich, J.-M. Lehn, J. P. Sauvage und J. Blanzat, Tetrahedron **29**, 1629 (1973). — ^{9b)} B. Dietrich, Thèse de Doctorat d'Etat, Univ. Strasbourg 1973. — ^{9c)} E. Buhleier, W. Raßhofer, W. Wehner, F. Luppertz und F. Vögtle, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 1344.
- ¹⁰⁾ ^{10a)} P. Ruggli, Liebigs Ann. Chem. **392**, 92 (1912). — ^{10b)} H. Stetter und J. Marx, Liebigs Ann. Chem. **607**, 59 (1957).
- ¹¹⁾ ^{11a)} A. Dutton und R. Henderson, Naturwissenschaften **63**, 575 (1976). — ^{11b)} J. L. Hall und D. A. Baker, Cell Membranes and Ion Transport, 1. Aufl., S. 59, Longmann Group Ltd., London 1977. — ^{11c)} E. Bamberg, R. Benz, P. Läuger und G. Stark, Chem. Unserer Zeit **8**, 33 (1974).
- ¹²⁾ ^{12a)} K. Frensch und F. Vögtle, Tetrahedron Lett. **1977**, 2573. — ^{12b)} Vgl. hierzu H. F. Beckford, R. M. King und J. F. Stoddard, Tetrahedron Lett. **1978**, 176; J. M. Larson und L. R. Sousa, J. Am. Chem. Soc. **100**, 1943 (1978).
- ¹³⁾ F. Vögtle, W. M. Müller, E. Buhleier und W. Wehner, Angew. Chem. **89**, 564 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 548 (1977).
- ¹⁴⁾ H. Kessler, Angew. Chem. **82**, 237 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 219 (1970).
- ¹⁵⁾ R. Anschütz und F. Bierneaux, Liebigs Ann. Chem. **273**, 64 (1893).
- ¹⁶⁾ Im Falle der *o*-Phenylendioxydiessigsäure wurde 48 h gerührt.
- ¹⁷⁾ H. C. Brown und P. Heim, J. Am. Chem. Soc. **86**, 3566 (1964).
- ¹⁸⁾ F. Vögtle und P. Neumann, Tetrahedron **26**, 5847 (1970).

[53/78]