

ANGEWANDTE CHEMIE

98. Jahrgang 1986
Heft 12
Seite 1041-1140

Präorganisation – von Solventien zu Sphäranden

Von Donald J. Cram*

Professor Vladimir Prelog zum 80. Geburtstag gewidmet

Dieser Aufsatz würdigt die Bedeutung der molekularen Präorganisation für das sich schnell entwickelnde Gebiet der Komplexierung mit sinnvoll geplanten synthetischen organischen Verbindungen. Seit ihren wissenschaftlichen Anfängen hat die Organische Chemie in reichem Maß von der Biologischen Chemie als einer ergiebigen Quelle für evolutionsbedingte Strukturen, Reaktionen und Regelmechanismen profitiert, die dazu anregen, organische Verbindungen für gezielte Nachahmungen herzustellen. Biologische Systeme bilden hochgeordnete Komplexe und können deshalb komplizierte Aufgaben erfüllen. Rezeptorbindungsstellen von Enzymen sowie Gene, Antikörper und Ionophore verfügen über ein hohes Maß an Präorganisation; mit anderen Worten: Ihre funktionellen Gruppen wirken als Bindungsstellen oder als Katalysatorzentren zusammen und sind vor der Komplexierung schon weitestgehend gruppiert und gerichtet. – Die Stärke des Organikers besteht in seiner Fähigkeit, organische Verbindungen, organische Reaktionen und vielstufige Synthesen zu konzipieren und Systeme zu erproben, mit denen sich Hypothesen prüfen lassen. Dieser Beitrag befaßt sich mit der planvollen Entwicklung hochgeordneter Komplexe und dem Auffinden von Regeln, nach denen sie sich verhalten. Forschungen auf diesem Gebiet sind besonders lohnend, da in den Strukturen vieler Komplexe ein Verschmelzen von Wissenschaft und Ästhetik sichtbar wird.

1. Einleitung

1.1. Definitionen

Komplexe bestehen definitionsgemäß aus zwei oder mehr Verbindungen mit definierbarer Strukturbeziehung, die durch Kräfte wie Wasserstoffbrückenbindung, Ionenpaarung, Metallion/Ligand-Anziehung, π -Säure/ π -Base-Anziehung oder van-der-Waals-Anziehung zusammengehalten werden und über einen entropischen Beitrag bei der Desolvatation verfügen. Die Komplexpartner werden zweckmäßigerweise als *Wirte* und *Gäste* klassifiziert. Die Bindungsstellen der *Wirte* konvergieren in Komplexen.

Wirte sind das synthetische Gegenstück der Rezeptorbindungsstellen von Enzymen, Genen, Antikörpern des Immunsystems oder Ionophoren. *Gäste* enthalten divergent angeordnete Bindungsstellen und entsprechen Substraten, Inhibitoren, Cofaktoren, Arzneimitteln oder Antigenen^[1].

1.2. Aufbau von Komplexen

Komplexe werden über Kontakte von *Wirt* und *Gast* an mehreren Bindungsstellen gebildet. Die Bindungsenergie an einer einzelnen Stelle beträgt dabei höchstens einige Kilokalorien pro mol, viel weniger als bei einer kovalenten Bindung. Bei den Kontakten kommt es darauf an, die Bindungsstellen von *Wirt* und *Gast* komplementär zu plazieren, d. h. dem einleuchtenden Prinzip der gegenseitigen Ergänzung Rechnung zu tragen: „to complex, hosts must

[*] Prof. Dr. D. J. Cram
Department of Chemistry and Biochemistry,
University of California at Los Angeles
Los Angeles, CA 90024 (USA)

have binding sites which cooperatively contact and attract binding sites of guests without generating strong nonbonded repulsions^[2].

1.3. Konzeption von Komplexen

Die hier besprochenen Komplexe wurden durch ausgedehnte Anwendung von Corey-Pauling-Koltun(CPK)-Molekülmodellen konzipiert. Diese Modelle wurden unter den Auspizien der U. S. National Institutes of Health, Education and Welfare, der National Science Foundation und der American Society of Biological Chemistry entwickelt, „for constructing macromolecules of biological interest“. Die Modelle basieren auf Kristallstrukturen biologisch wichtiger Verbindungen^[3]. Allein in unserer Arbeitsgruppe sind Kristallstrukturen von über fünfzig Komplexen ermittelt worden^[4]. Wir schätzen, daß etwa 95% der Komplexe ungefähr die Kristallstruktur haben, die nach den CPK-Modellen zu erwarten war. Die meisten Komplementärbeziehungen zwischen Wirt und Gast unserer Konzeption wären ohne den Gebrauch der CPK-Modelle nicht voraussehbar gewesen.

1.4. Lösungsmittelleffekte

Die Bindungskräfte zwischen Solvens und Wirt und Solvens und Gast sind häufig von der gleichen Art wie die zwischen Wirt und Gast. Folglich müssen bei der Komplexierung Lösungsmittelmoleküle von denjenigen Bindungsstellen verdrängt werden, die zur Vervollständigung des Komplexierungsvorgangs benötigt werden. Die Freie Solvatationsenergie setzt sich zusammen aus einem Enthalpieterm, der die Solvensbindung begünstigt, und einem Entropieterm, der ihr entgegenwirkt. Jeglicher Nettoaufwand an Freier Energie für die Desolvatation geht zu Lasten der Freien Energie der Komplexierung. Tatsächlich konkurriert das Solvens sowohl mit dem Wirt als auch mit dem Gast um die Besetzung der Bindungsstellen jedes potentiellen Komplexpartners. Daß sich Wirt/Gast-Komplexe in Lösung bilden, beruht üblicherweise auf der komplexierungsgerechten *Organisation* der Bindungsstellen des Wirts und deren Fehlen im Solvens.

1.5. Strukturelle Kriterien

Prüfstein für Wirt/Gast-Anordnungen im festen Zustand sind Kristallstrukturen. In Lösung – außer für Wirte, die zur Gastbindung präorganisiert sind – bestehen Konformationsgleichgewichte, die das Bild verschleieren, besonders, da die relative Population der möglichen Konformationen von der Art des Solvens abhängig ist. Experimentelle Kriterien für die Struktur in Lösung werden meist durch spektroskopische Methoden, speziell NMR, erhalten. Korrelationen Freier Bindungsenergien mit Komplexstrukturen, außerdem spektrale Daten sowie Erwartungen anhand von CPK-Modellen oder molekülmechanischen Rechnungen^[5] sind nützlich, um Strukturen in Lösung zuzuordnen. Analogieschlüsse von der Kristallstruktur auf die Struktur in Lösung sind wahrscheinlich dann am ehesten sinnvoll, wenn die Freien Bindungsenergien hoch sind, wenn die Spektren in Lösung die Zuordnung erhär-

ten und wenn die Freien Bindungsenergien einer Reihe von verwandten Wirten und Gästen im gleichen Medium unter den gleichen Bedingungen ermittelt worden sind.

Komplexe neigen in Lösung weitaus weniger zur Bildung von Konformationsgleichgewichten als Wirte, da die Kontakte zwischen den Bindungsstellen der Partner die relative Bewegungsfreiheit von Teilstücken des Komplexes stark einschränken. Komplexe sind häufig leichter zu reinigen und zu kristallisieren und haben in der Regel einfachere ¹H-NMR-Spektren als ihre Wirte. Viele Wirte kristallisieren als Solvate, in denen ein Solvensmolekül Gastfunktion übernimmt (Einschlußkomplex); zusätzlich (oder ausschließlich) können andere Solvensmoleküle zwischen den Wirtmolekülen eingelagert sein. Oft ist es schwieriger, geeignete Kristalle zu erhalten, als die Kristallstruktur zu bestimmen.

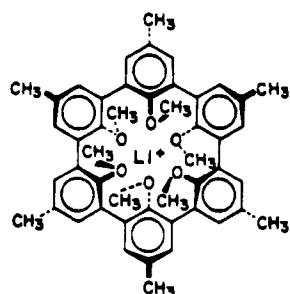
1.6. Komplextypen

Wir werden hier von den vielen konzipierten und synthetisierten Typen von Komplexen nur solche Familien besprechen, bei denen Zusammenhänge zwischen Struktur und Freier Bindungsenergie bestehen, oder an denen sich Hypothesen und allgemeine Prinzipien veranschaulichen lassen. Abschnitt 2 ist den Typen und Familienbezeichnungen von Komplexen aus Wirten und kationischen Gästen wie Alkalimetall-, Ammonium- und Alkylammonium-Ionen gewidmet. Abschnitt 3 behandelt neben Struktur/Bindungsbeziehungen mit Alkalimetall-Ionen die Komplementärbeziehung sowie Anzahl und Art der Bindungsstellen von Wirten. Struktur/Bindungs-Beziehungen mit Ammonium- und Alkylammonium-Ionen als Gästen werden in Abschnitt 4 betrachtet. In Abschnitt 5 geht es um das Hauptthema: den Einfluß der Präorganisation von Wirten auf die Freie Bindungsenergie und die Geschwindigkeit der Komplexierung. Abschnitt 6 verknüpft die Präorganisation von Wirten mit den Besonderheiten ihres Komplexierungsverhaltens. – Die Strukturen der Verbindungen gehen im wesentlichen aus den Abbildungen hervor, wo auch die meisten Literaturzitate zum Nachschlagen zu finden sind.

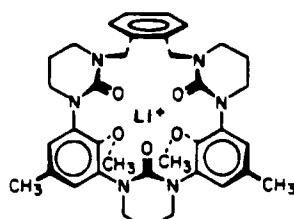
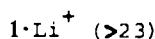
2. Typen und Familienbezeichnungen von Wirten und ihren Komplexen mit Gast-Ionen

Die umfangreichsten Studien sind an Komplexen mit Alkalimetall-, Ammonium- und Alkylammonium-picraten als Gästen durchgeführt worden. Wirte und Komplexe, die im vorliegenden Aufsatz besprochen werden, enthalten als Bindungsstellen Ethersauerstoff, Stickstoff von tertiären Aminogruppen oder Pyridin sowie Sauerstoff von cyclischen Harnstoffen. Diese Bindungsstellen sind voneinander durch Kohlenwasserstoff-Spacer wie Dimethylen-, Trimethylen-, *ortho*- oder *meta*-Phenyl- sowie *ortho*- oder *meta*-Xylylen(Phenylbis(methylen))-Einheiten getrennt.

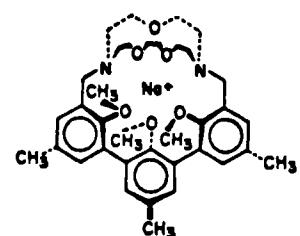
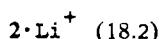
Wirte, die Alkalimetall- und Ammonium-Ionen binden, lassen sich in Familien untergliedern, die nach Strukturmerkmalen benannt sind. Dies wird an den Komplexen der Wirte 1–9 in Abbildung 1 illustriert. *Coranden*^[6] – Wirte, die zuerst von Pedersen^[7] untersucht wurden – sind makrocyclische Polyether, deren Sauerstoffatome durch



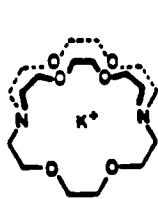
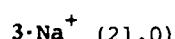
Sphäraplex [2]



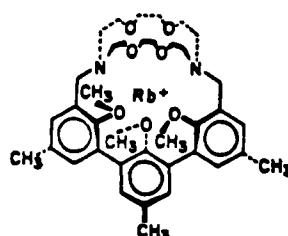
Sphäraplex [16]



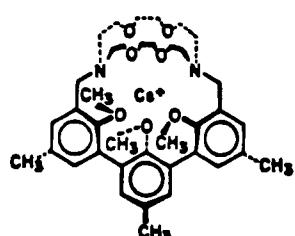
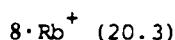
Cryptasphäraplex [10,11]



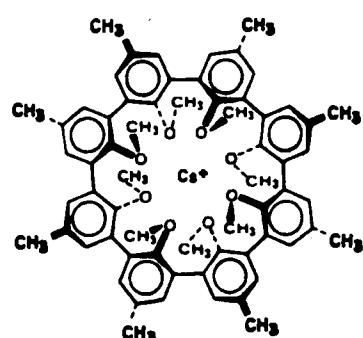
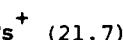
Cryptaplex [11] Hemisphäraplex [17]



Cryptasphäraplex [10.11] *Cryptasphäraplex* [10.11]



Cryptasphäraplex [10,11]



Hemisphäraplex [14]

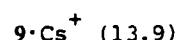


Abb. 1. Strukturformeln von Wirt/Gast-Komplexen; Bezeichnungen der Familien und (in runden Klammern) Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^\circ$ [kcal · mol⁻¹]) der Picratsalze bei 25°C in mit D₂O gesättigtem CDCl₃. Diese Bedingungen werden im folgenden als „Standardbedingungen“ bezeichnet.

$(CH_2)_n$ -Gruppen oder Gruppen vom *ortho*-Phenylen-Typ voneinander getrennt sind. Der Wirt des Komplexes $6 \cdot K^+$ ist ein [18]Krone-6-Derivat. *Cryptanden* sind makrocyclische Polyether, die von *Lehn*^[8] konzipiert und untersucht wurden. Sie sind durch ihren polycyclischen Charakter gekennzeichnet und enthalten Brückenköpfe, die aus $N(CH_2)_3$ -Einheiten bestehen. Der Wirt des Komplexes $4 \cdot K^+$ ist [2.2.2]Cryptand. Bei den vom Autor konzipierten und untersuchten *Sphäranden* handelt es sich um makrocyclische oder makropolycyclische Systeme, in denen sich erzwungene Hohlräume befinden, die für die Komplexbildung schon vollständig angelegt sind. Diese Komplextauglichkeit erwerben die Hohlräume bereits während der Synthese und nicht erst während des Komplexierungsvorgangs. Der Wirt des Komplexes $1 \cdot Li^+$ ist der Prototyp ei-

nes Sphäranden¹⁹⁾. Unter *Hemisphäranden*, z. B. 5 und 9, versteht man Wirte, bei denen – bedingt durch die Starrheit des Kohlenwasserstoffgerüsts und die räumlichen Bedürfnisse der Substituenten – zumindest die Hälfte des Hohlraums für die Bindung präorganisiert ist⁴⁾. In den *Cryptasphäranden* 3 und 8 verbindet sich die Fähigkeit der Gruppe aus drei *para*-Methylanisol-Einheiten, Hohlräume zu erzwingen, mit der Fähigkeit der Cryptanden, viele Ligandstellen zu vereinigen^{10,11)}. Abbildung 2 enthält unter anderem Stereodarstellungen der Kristallstrukturen der Komplexe $10 \cdot Na^+$, $3 \cdot K^+$, $8 \cdot Na^+$, $8 \cdot K^+$ und $8 \cdot Cs^+$. *Podanden*, die von Vögtle und Weber⁶⁾ benannt und durch Beispiele belegt wurden, enthalten nichtcyclische Anordnungen von Bindungsstellen. In einigen Fällen haben sie Endgruppen, die einander komplexieren und somit cycli-

sche Konformationen des freien Wirts stabilisieren. Der Wirt **7** ist ein Podand mit einer Binaphthyleinheit, die seine konformative Beweglichkeit etwas einschränkt^[18]. Bei vielen Komplexen der in Abbildung 1 gezeigten Art sind die Kristallstrukturen geklärt, z.B. bei **1 · Li⁺**, **3 · Na⁺**, **4 · K⁺**, **8 · Cs⁺** und **9 · Cs⁺**.

Gemeinsam ist diesen Familienbezeichnungen die dem Wort *Ligand* entlehnte Endung *and*. Für die Namen von Komplexen ist früher die Endung *at* wie in *Cryptat*^[15] vor-

geschlagen worden^[6], die man in den kristallographischen Ausdrücken *Solvat* und *Clathrat* findet. Der Gebrauch dieser Endung ist in zweierlei Hinsicht von Nachteil. Zum einen werden die meisten kristallinen Solvate oder Clathrate durch Lösen zerstört, da ihre Strukturen zu sehr von Gitterkräften abhängen. Zum anderen ist die Endung *at* in der chemischen Nomenklatur üblicherweise für Anionen reserviert, wie *Acetat* oder *Perchlorat*. Alle Komplexe in Abbildung 1 hingegen sind positiv geladen.

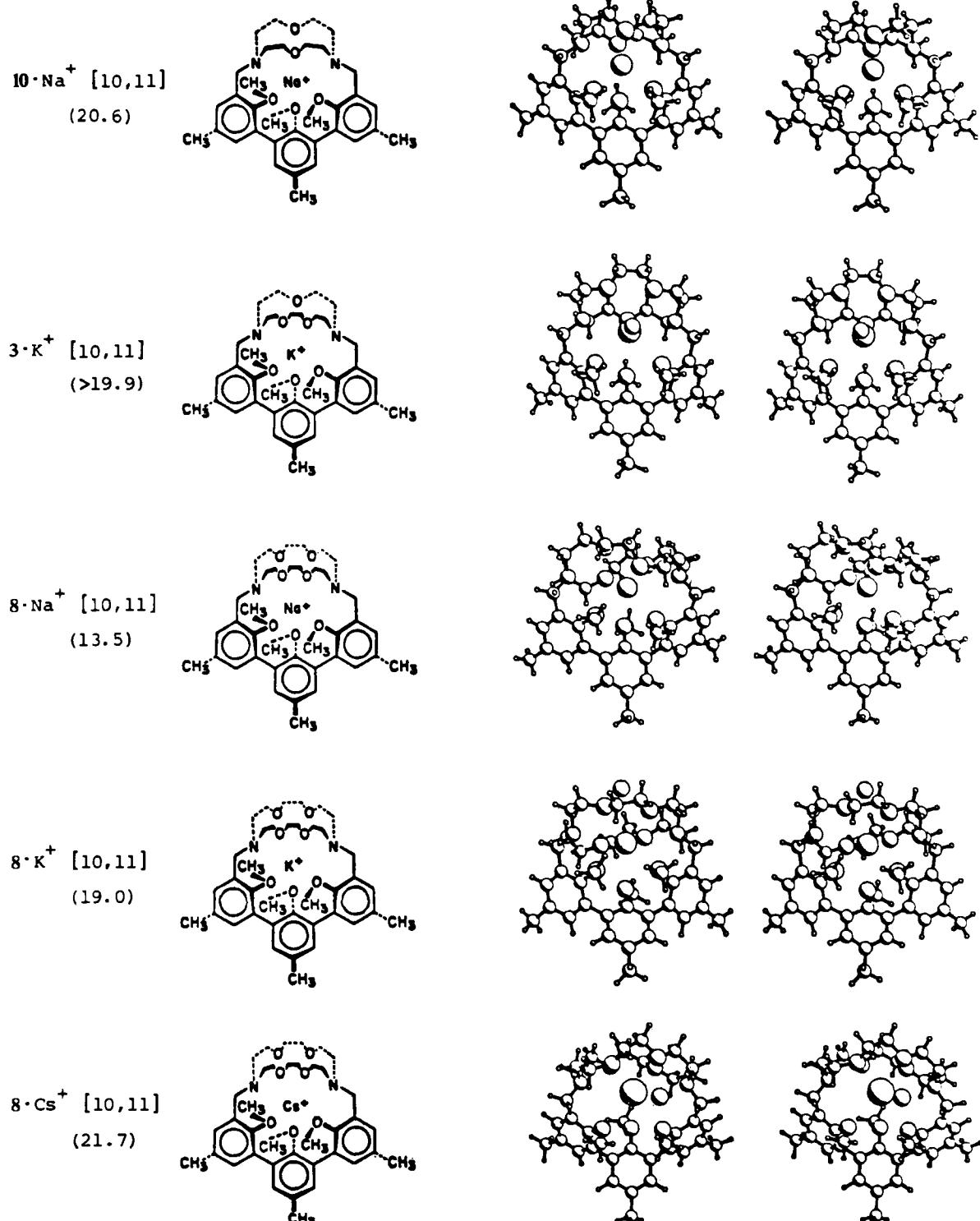


Abb. 2. Strukturformeln sowie Stereodarstellungen der Kristallstrukturen von Cryptasphäraplexen mit Alkalimetall-Ionen und (in runden Klammern) Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^\circ [\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}]$) der Picratsalze unter Standardbedingungen. **3 · K⁺**, **8 · K⁺** und **8 · Cs⁺** enthalten zusätzlich ein Wassermolekül.

Anstelle von *at* schlagen wir die Endung *plex* vor, vom lateinischen Wort *plexus* abgeleitet, das heißt „miteinander verflochtene Anordnung von Teilen“. Die Bedeutung des Ausdrucks *Komplex*, vom lateinischen Wort *complexus* abgeleitet, ist ein „Verflechten von Teilen“. Der Ausdruck „Komplex“ eignet sich vortrefflich als Klassenbezeich-

nung für chemische Gebilde wie die in den Abbildungen 1 und 2, da die Vorsilbe *com-* „mit“ oder „zusammen“ bedeutet. Überträgt man die Familienbezeichnungen der Wirte auf die von uns vorgeschlagene Nomenklatur der entsprechenden Komplexe, so ergeben sich die Bezeichnungen *Sphäraplex*, *Cryptaplex*, *Coraplex*, *Podaplex*, *He-*

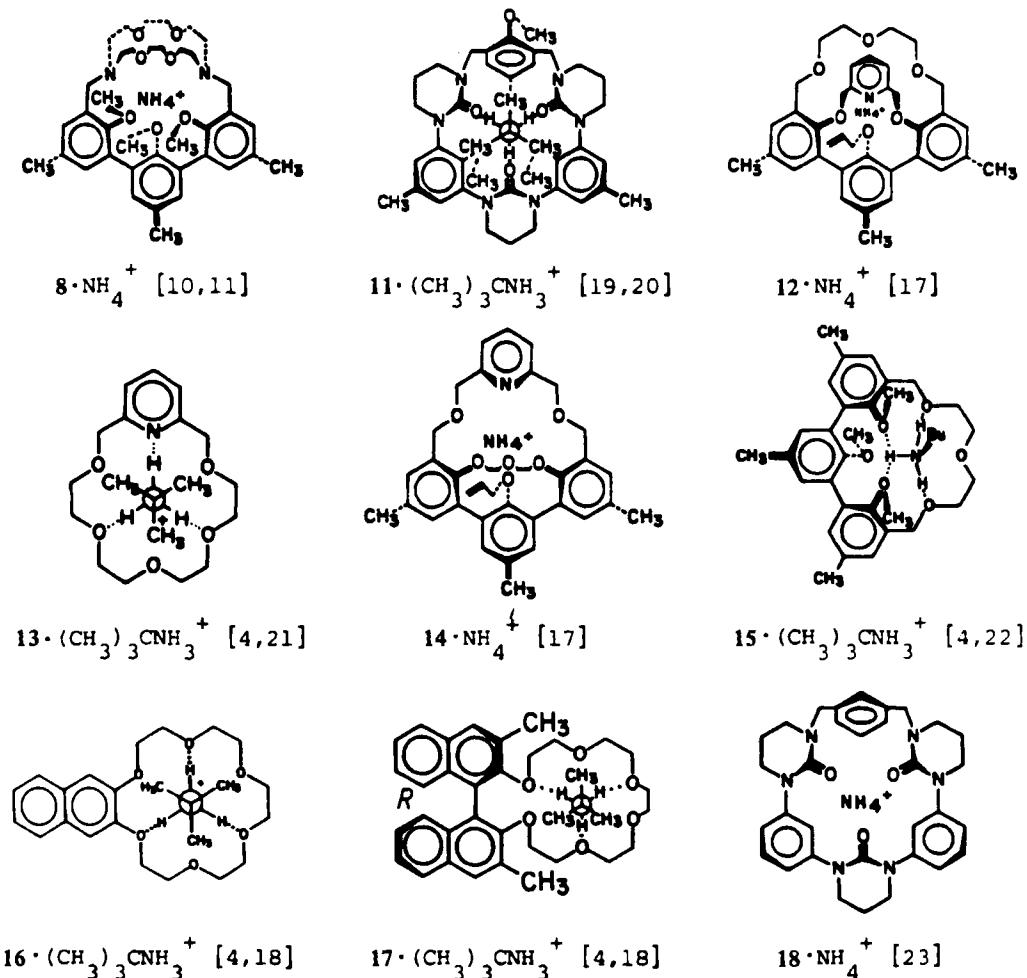


Abb. 3. Strukturformeln einiger Komplexe mit Ammonium- und *tert*-Butylammonium-Ionen (vgl. Tabelle 1). Bu in 15·(CH₃)₃CNH₃⁺ bedeutet *tert*-Butyl. Bei den Komplexen mit 11, 13 und 15-17 ist die Kristallstruktur des Picrotsalzes aufgeklärt.

Tabelle 1. Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^\circ$ [kcal·mol⁻¹]) einiger Komplexe als Picrotsalze unter Standardbedingungen (vgl. Abb. 3).

Wirt	8 [10, 11]	11 [19, 20]	12 [17]
Gast			
NH ₄ ⁺	20.2	14.4	12.7
CH ₃ NH ₃ ⁺	—	14.4	11.9
(CH ₃) ₃ CNH ₃ ⁺	—	13.2	11.7
Wirt	13 [4, 21]	14 [17]	15 [4, 22]
Gast			
NH ₄ ⁺	10.5	9.2	9.9
CH ₃ NH ₃ ⁺	9.0	8.4	8.2
(CH ₃) ₃ CNH ₃ ⁺	8.3	8.3	7.7
Wirt	16 [4, 18]	17 [4, 18]	18 [23]
Gast			
NH ₄ ⁺	9.5	8.9	7.0
CH ₃ NH ₃ ⁺	7.5	6.9	7.4
(CH ₃) ₃ CNH ₃ ⁺	6.9	6.4	8.6

misphäraplex und *Cryptaspäraplex*. Sie werden in dieser Reihenfolge durch 1·Li⁺, 4·K⁺, 6·K⁺, 7·K⁺, 5·K⁺ und 3·Na⁺ (Abb. 1) veranschaulicht.

Viele Wirte, die Alkalimetall-Ionen binden, komplexieren ebenfalls Ammonium-, Methylammonium- und *tert*-Butylammonium-Ionen. In Abbildung 3 sind die Strukturen einiger Komplexe der Wirte 8 und 11-18 aufgeführt. Wenn die Kristallstrukturen aufgeklärt sind, ist dies vermerkt (Bindungsenergien siehe Tabelle 1). In all diesen Komplexen befindet sich die Achse der C-N-Bindung des Gasts im wesentlichen senkrecht zur Ebene, welche durch die Bindungsstellen aufgespannt wird, die Wasserstoffbrücken zur NH₃⁺-Gruppe unterhalten. Die H-N-C-C-Diederwinkel betragen alle 60°. Die O...H-N- und die N...H-N-Bindungen sind nahezu linear; als Ausnahme ist eine Wasserstoffbrücke in 15·(CH₃)₃CNH₃⁺ gegründet^[4]. In all diesen Strukturen ist der (CH₃)₃CNH₃⁺-Gast von einer Seite an die Elektronendonatorstellen des Wirts

angelagert. Dies ergibt eine tripodale Struktur, wie man sie in Abbildung 4 gut erkennen kann. Vermutlich haben die CH_3NH_3^+ -Komplexe ähnliche Strukturen.

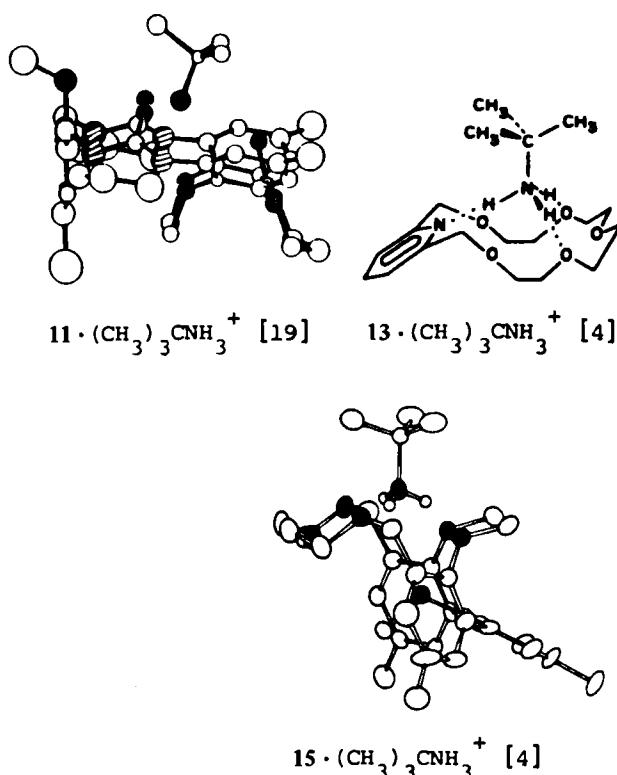


Abbildung 4. Kristallstrukturen einiger Anlagerungskomplexe in Seitenansicht.

3. Struktur/Bindungs-Beziehungen mit Alkalimetall-Ionen

3.1. Komplementarität

In Abbildung 1 sind unter den Familienbezeichnungen der Komplexe die Freien Bindungsenergien der jeweiligen Wirts mit den am besten komplementären Alkalimetallpicraten aufgeführt. Man beachte, daß sich die $-\Delta G^0$ -Werte über einen Bereich von $>23 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ für den Sphäraplex $1 \cdot \text{Li}^+$ bis $5.9 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ für den Podaplex $7 \cdot \text{K}^+$ erstrecken. Die Strukturen der Komplexe sind vielfältig: von *Verkapselung* (z. B. $1 \cdot \text{Li}^+$, $3 \cdot \text{Na}^+$ und $4 \cdot \text{K}^+$) über *Einlagerung* (z. B. $2 \cdot \text{Li}^+$, $5 \cdot \text{K}^+$ und $6 \cdot \text{K}^+$) bis hin zu *Umschlingung* (z. B. $7 \cdot \text{K}^+$). Für jedes Alkalimetall-Ion sind durch entsprechende Planung des Wirts Freie Bindungsenergien von mindestens $18 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ erreicht worden. Die $-\Delta G^0$ -Werte sind ein quantitatives Maß für die elektronische und sterische Übereinstimmung der komplexierenden Partner, was durch den Term *Komplementarität* zum Ausdruck kommt.

3.2. Anzahl und Art der Bindungsstellen

Die Anzahl der Heteroatome, welche die Kationen in den Komplexen von Abbildung 1 binden, variiert zwischen neun bei den Cryptosphäraplexen $8 \cdot \text{Rb}^+$ und $8 \cdot \text{Cs}^+$ und fünf beim Sphäraplex $2 \cdot \text{Li}^+$. Der an Bindungsstellen verarmte Sphäraplex $19 \cdot \text{Li}^+$ (Abb. 5) weist einen $-\Delta G^0$ -

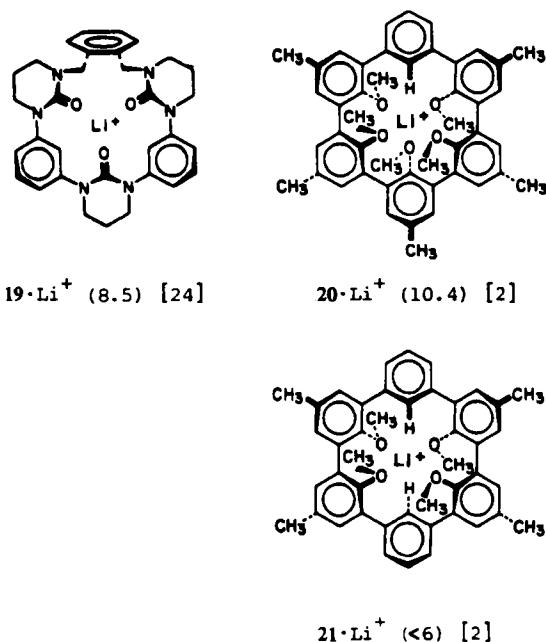


Abbildung 5. Strukturformeln einiger Komplexe von Sphäranden mit einer gerin- geren Anzahl an Bindungsstellen und (in runden Klammern) Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^0$ [$\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$]) der Picratsalze unter Standardbedin- gungen.

Wert von $8.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ auf. Der Wirt enthält nur drei Bindungsstellen, das heißt zwei weniger als $2 \cdot \text{Li}^+$ (Abb. 1), dessen $-\Delta G^0$ -Wert $18.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ beträgt. Die Sphäraplexe $1 \cdot \text{Li}^+$, $20 \cdot \text{Li}^+$ und $21 \cdot \text{Li}^+$ mit sechs, fünf bzw. vier bindenden Sauerstoffatomen haben $-\Delta G^0$ -Werte von >23 , 10.4 bzw. $<6 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Aus diesem Sachverhalt lassen sich zwei wesentliche Merkmale der Wechselbezie- hung zwischen Struktur und Bindung erkennen. Erstens nehmen in einer Reihe von Wirten mit fast gleichem Kohlenwasserstoffskelett die Freien Bindungsenergien mit fallender Anzahl an Bindungsstellen des Wirts schnell ab. Zweitens ist die Freie Bindungsenergie stark vom elektronischen Charakter der bindenden Gruppen abhängig. Infolgedessen ist $19 \cdot \text{Li}^+$ mit einem $-\Delta G^0$ -Wert von $8.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ und nur drei Bindungsstellen viel stabiler als $21 \cdot \text{Li}^+$, aus dessen vier Bindungsstellen sich ein Wert $<6 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ergibt. Die alternierende Anordnung von drei cyclischen Harnstoff- und zwei Anisol-Einheiten, die fünf Bindungsstellen im Wirt 2 ergibt, hat bei $2 \cdot \text{Li}^+$ einen $-\Delta G^0$ -Wert von $18.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ zur Folge, verglichen mit $10.4 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ für die fünf Anisol-Bindungsstellen von $20 \cdot \text{Li}^+$. Offensichtlich ist der Sauerstoff des cyclischen Harnstoffs eine stärker bindende Gruppe als der Anisol-sauerstoff^[16].

Aus den Kristallstrukturen und den Freien Bindungs-energien der Hemisphäraplexe $22 \cdot \text{Na}^+ \cdot \text{H}_2\text{O}$, $22 \cdot \text{Cs}^+ \cdot \text{H}_2\text{O}$, $23 \cdot \text{Na}^+ \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $11 \cdot (\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ lassen sich andere interessante Kombinationen von Anisol- und cyclischen Harnstoff-Einheiten ersehen. Abbildung 6 enthält die Strukturen, die durch CPK-Molekülmodelle nahegelegt werden, daneben die Auf- und Seitenansichten der Kristallstrukturen. Bei allen vier Komplexen wurden die allgemeinen architektonischen Merkmale, wie sie sich aus den CPK-Molekülmodellen ergeben, durch die Kri- stallstrukturanalyse bestätigt. Beim Betrachten der Makro- cyclen „von oben“ bemerkt man leicht, daß die bindenden

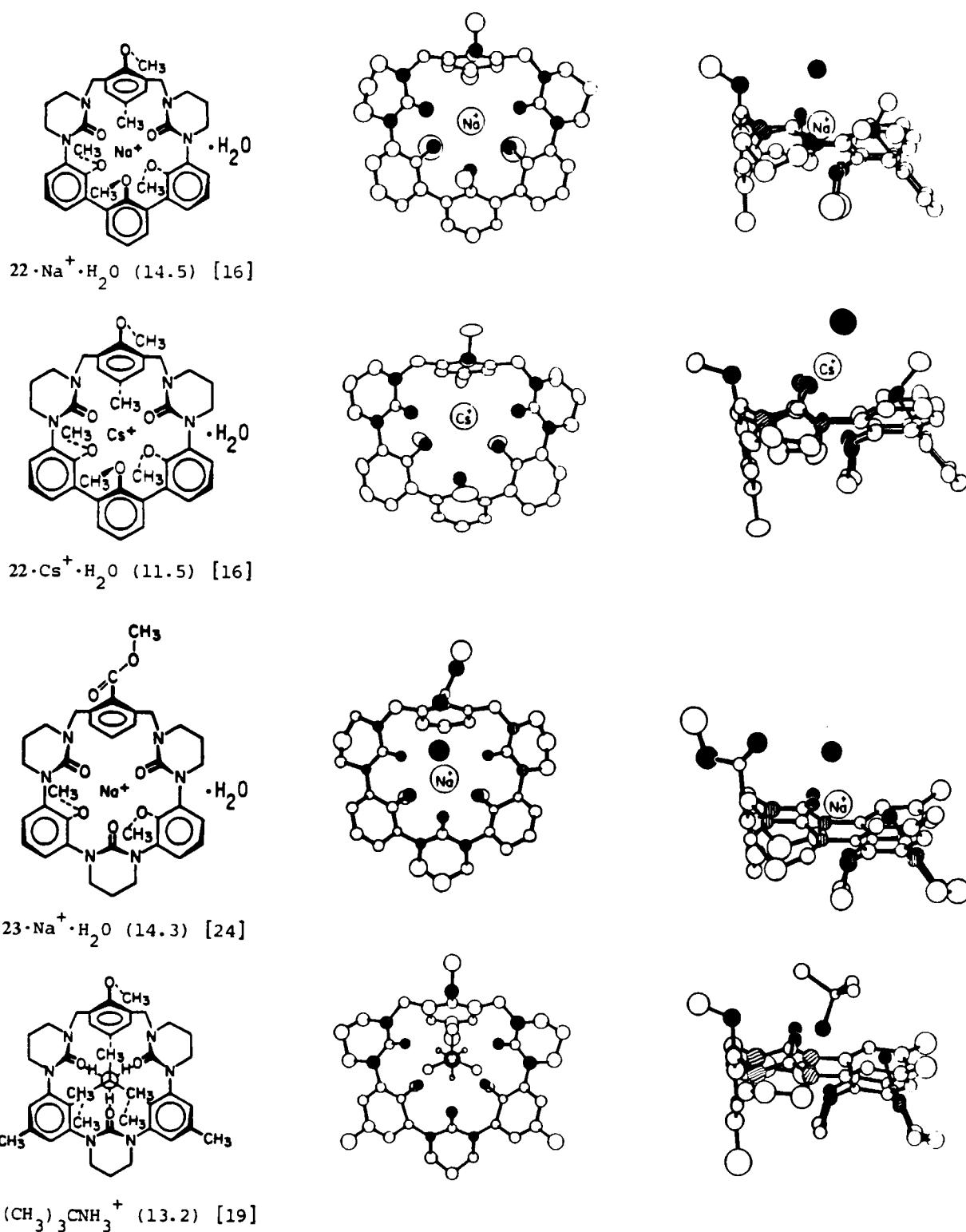


Abb. 6. Strukturformeln einiger Hemisphäraplexe nach Vorschlägen anhand von CPK-Modellen. Aufsicht und Seitenansicht von Kristallstrukturen sowie (in runden Klammern) Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^0$ [kcal·mol⁻¹]) der Picratsalze unter Standardbedingungen.

Sauerstoffatome abwechselnd nach oben und nach unten orientiert sind. Die substituierten *meta*-Xylylenbrücken in „12-Uhr“-Stellung haben in allen vier Verbindungen sehr ähnliche Konformation (siehe besonders die Seitenansichten, dort links). Erwartungsgemäß haben **22·Na⁺·H₂O** und **23·Na⁺·H₂O** *Einlagerungsstruktur*, während **22·Cs⁺·H₂O** und **11·(CH₃)₃CNH₃⁺** *Anlagerungsstruktur* aufweisen, da die Gäste zu groß sind, um sich im Wirt einzulagern.

Die drei Metallkomplexe in Abbildung 6 enthalten Wasser im Molverhältnis 1:1. Das Wasser ist am Metall-Ion gebunden, und zwar an der Seite des Makrorings, die den Methylgruppen der Methylanisol-Einheiten gegenüberliegt. In **22·Na⁺·H₂O** werden die Wassermoleküle zum Teil über Wasserstoffbrückenbindungen in Position zum Sauerstoff der Methylanisol-Brücke gehalten, bei **23·Na⁺·H₂O** übernimmt der Carbonylsauerstoff in „12-Uhr“-Stellung diese Rolle. Überraschenderweise binden

diese beiden Sauerstoffatome nicht direkt den eingelagerten Gast, obwohl CPK-Modelle nahelegen, daß diese Kontakte das Trägersystem nur leicht unter Spannung setzen würden. Andere Beispiele dafür, daß ein Wassermolekül sich an ein gebundenes Alkalimetall-Ion anlagert, sind die Cryptasphäraplexe **8** · K⁺ und **8** · Cs⁺ (Abb. 2). Zweifellos ist Wasser auch in mit D₂O gesättigter CDCl₃-Lösung an Metall-Ionen gebunden, und zwar immer, wenn die Wirt-anordnung eine offene Flanke aufweist. Die $-\Delta G^0$ -Werte der Komplexe in Abbildung 6 liegen im mittleren Bereich (11.5 bis 14.5 kcal · mol⁻¹), ein Befund, der in Abschnitt 4 erörtert wird.

Beim Abzählen der Bindungsstellen, die ein gegebener Wirt verwendet, um einen speziellen Gast zu binden, ist Vorsicht geboten. Die Schwierigkeiten entnehme man folgenden Vergleichen: Der Wirt **8** liefert für die Komplexierung von K⁺ einen $-\Delta G^0$ -Wert von 19.0 kcal · mol⁻¹; aus der Kristallstruktur von **8** · K⁺ (Abb. 2) geht hervor, daß alle neun Heteroatome des Wirts an K⁺ binden. Bei der Komplexierung von Na⁺ durch den Wirt **8** beträgt der $-\Delta G^0$ -Wert 13.5 kcal · mol⁻¹. Aus einer genauen Überprüfung der Kristallstruktur des Cryptasphäraplexes **8** · Na⁺ in Abbildung 2 folgt, daß nur fünf der insgesamt neun Heteroatome tatsächlich im Bereich der Bindungslänge liegen (rechte Seite in der Stereoabbildung), obwohl die Orbitale der freien Elektronenpaare alle auf das Na⁺-Ion weisen. Der Hohlraum ist zwar insoweit komplementär zu Na⁺, als er sphärisch ist, aber sein Durchmesser, verglichen mit dem von Na⁺, ist zu groß.

Beim Abzählen der Ligandstellen der Sphäraplexe **24** · Li⁺ und **25** · Li⁺ (Abb. 7) ergeben sich etwas andere Probleme. Obwohl der Wirt **24** über sechs Sauerstoffatome mit nach innen angeordneten freien Elektronenpaaren verfügt, zwingen die hochgespannten *syn*-Brücken den Hohl-

raum, sich in einer Dimension etwas zu strecken. Infolgedessen sind zwei Methoxy-Sauerstoffatome weiter voneinander entfernt als die Paare von pseudo-*para*-Sauerstoffatomen in den Brücken. Daher kann der Li⁺-Gast (effektiver Durchmesser 1.27 Å) nur fünf der sechs Sauerstoffatome in **24** · Li⁺ binden. Die Folge ist ein $-\Delta G^0$ -Wert, der mit 16.8 kcal · mol⁻¹ für **1** · Li⁺ (Durchmesser von Li⁺ 1.48 Å) Der $-\Delta G^0$ -Wert von **24** · Na⁺ liegt mit 13.3 kcal · mol⁻¹ sogar noch niedriger. An CPK-Modellen von **25** läßt sich der verformte Hohlraum deutlich erkennen. Er kommt durch das Aneinanderreiben der voluminösen vier Brückensauerstoffatome zustande, deren van-der-Waals-Radien sich überschneiden.

Der Wirt **25** enthält acht Sauerstoffatome mit nach innen weisenden Elektronenpaaren und stellt so einen annähernd sphärischen Hohlraum zur Verfügung. Aus der Kristallstruktur von **25** · Li⁺ ergibt sich, daß Li⁺ (effektiver Durchmesser 1.71 Å) nur mit sieben dieser acht Sauerstoffatome in Berührung kommt; der Methoxysauerstoff in „6-Uhr“-Stellung in der Zeichnung nimmt nicht an der Komplexierung teil. Der $-\Delta G^0$ -Wert für **25** · Li⁺ beträgt nur 15.9 kcal · mol⁻¹, etwas weniger als der von **24** · Li⁺ mit nur fünf Ligandstellen. Erwartungsgemäß paßt der größere Hohlraum von **25** besser zum Durchmesser von Na⁺, so daß **25** · Na⁺ einen $-\Delta G^0$ -Wert von 18.7 kcal · mol⁻¹ aufweist; das ist immer noch etwas weniger als 19.2 kcal · mol⁻¹ bei **1** · Na⁺, dessen Wirt nur sechs verfügbare Ligandstellen hat.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich der Schluß ziehen, daß die nahezu vollkommene oktaedrische Anordnung der sechs Sauerstoffatome wie in **1** die Verformung des weniger flexiblen Hohlraums von **25** aus acht Sauerstoffatomen mehr als ausgleicht. Die nahezu quadratisch-pyrami-

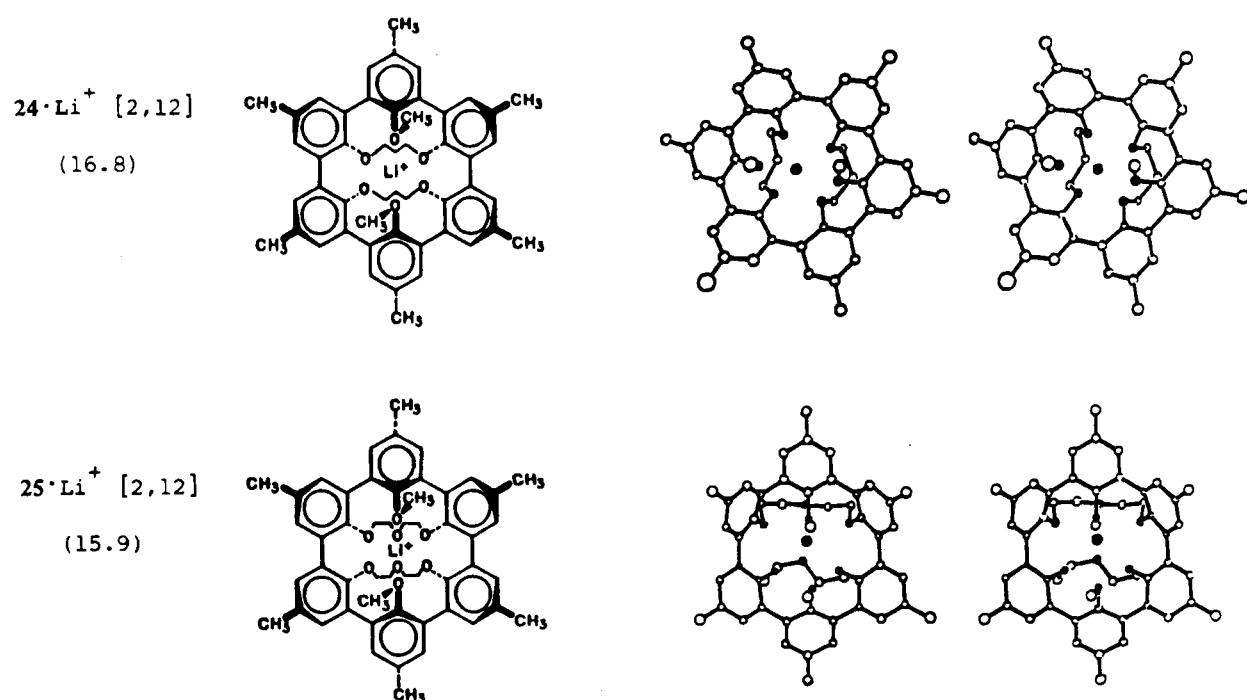


Abb. 7. Strukturformeln von zwei Komplexen mit überbrückten Sphären und Stereodarstellungen der Kristallstrukturen sowie (in runden Klammern) freie Bindungsenergien ($-\Delta G^0$ [kcal · mol⁻¹]) der Picratsalze unter Standardbedingungen. Bei **24** · Li⁺ ist das Stereobild um ca. 90° gegenüber der Strukturformel gedreht. Der effektive Li⁺-Durchmesser beträgt in **24** · Li⁺ 1.27 und in **25** · Li⁺ 1.71 Å.

dale Anordnung der fünf Sauerstoffatome, die Li^+ in $24 \cdot \text{Li}^+$ verwendet, führt zu etwas besserer Bindung als das Arrangement der sieben weiter entfernten Sauerstoffatome, die in $25 \cdot \text{Li}^+$ benutzt werden. Außerdem ergibt sich, daß der effektive Durchmesser von Li^+ von der Anzahl seiner Ligandstellen abhängt^[2, 12].

4. Struktur/Bindungs-Beziehungen mit Ammonium- und Alkylammonium-Ionen

4.1. Korrelation von Freien Bindungsenergien als Strukturkriterium

Die Strukturen und die Freien Bindungsenergien einer Vielzahl von NH_4^+ , CH_3NH^+ - und $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}^+$ -Komplexen finden sich in Abbildung 3 bzw. Tabelle 1. Von den vielen bekannten Kristallstrukturen^[4] sind drei in Abbildung 4 wiedergegeben. Die Zusammenhänge zwischen Freier Bindungsenergie und Komplexgeometrie von bekannten Kristallstrukturen liefern die Grundlage für die Vorhersage von Komplexstrukturen, nämlich durch Kombination von Untersuchungen an CPK-Molekülmodellen und Messungen der Freien Bindungsenergien. Zum Beispiel beträgt der höchste von uns gemessene $-\Delta G^0$ -Wert (25°C, mit D_2O gesättigtes CDCl_3) für wirtgebundenes NH_4^+ -Picrat 20.2 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ im Falle von $8 \cdot \text{NH}_4^+$ (Abb. 3). Der Komplex $8 \cdot \text{Rb}^+$ liefert einen $-\Delta G^0$ -Wert von 20.3 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (Abb. 1), der sich nicht sehr von den Werten für $8 \cdot \text{K}^+$ (19.0 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) und $8 \cdot \text{Cs}^+$ (21.7 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) (Abb. 2) unterscheidet. Die Kristallstrukturen von $8 \cdot \text{K}^+$ und $8 \cdot \text{Cs}^+$ gehören beide dem verkapselften Typ an (Abb. 2); demnach dürfte auch $8 \cdot \text{Rb}^+$ eine verkapselte Struktur aufweisen. Die $-\Delta G^0$ -Werte für die Bindung von NH_4^+ - und Rb^+ -Picrat an eine Vielzahl von Wirtmolekülen unterscheiden sich um nicht mehr als 1 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ voneinander. Betrachtungen an CPK-Molekülmodellen zeigen, daß der potentielle Hohlraum von 8 für Rb^+ - oder NH_4^+ -Ionen komplementär ist. Wir schließen daraus, daß es sich bei $8 \cdot \text{NH}_4^+$ ebenfalls um einen verkapselften Komplex handelt. Molekülmodelle für $12 \cdot \text{NH}_4^+$ (Abb. 3) und $12 \cdot \text{Rb}^+$ mit $-\Delta G^0$ -Werten von 12.7 bzw. 12.8 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ legen die Vermutung nahe, daß wahrscheinlich beide etwas gespannte Einlagerungsstrukturen aufweisen. Modelle für $14 \cdot \text{NH}_4^+$ und $14 \cdot \text{Rb}^+$ ($-\Delta G^0 = 9.2$ bzw. 9.8 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)^[17] sowie für $18 \cdot \text{NH}_4^+$ (Abb. 3) und $18 \cdot \text{Rb}^+$ ($-\Delta G^0 = 7.0$ bzw. 7.0 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) deuten in allen vier Fällen auf Anlagerungskomplexe hin^[23].

Aus dem Gesamtbild der $-\Delta G^0$ -Werte für die Komplexe mit NH_4^+ , CH_3NH_3^+ und $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ in Abbildung 3 und Tabelle 1 wird deutlich, daß es sich meistens um Spielarten des tripodalen Anlagerungstyps handelt, mit Ausnahme einiger der Komplexe, die in Abschnitt 4.2 besprochen werden. Die Wirtverbindungen 11-17 binden NH_4^+ stärker als CH_3NH_3^+ und dieses wiederum stärker als $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$, wobei die größten Unterschiede, nämlich 2 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, zwischen den NH_4^+ - und CH_3NH_3^+ -Komplexen von 16 und 17 auftreten (Tabelle 1). Die niedrigen Werte von 6.9 und 6.4 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ für die Bindung des Wirts 17 an CH_3NH_3^+ bzw. $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ röhren möglicherweise von der sterischen Behinderung der Me-

thylgruppen des Gasts durch die Methylgruppe des Wirts her. In der Kristallstruktur von $17 \cdot (\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ kommt die „nach oben“ herausragende Methylgruppe des Wirts mit den CH_3 -Gruppen des Gasts in „7- und 12-Uhr“-Stellung in Berührung (Orientierung siehe Abb. 3). Um den auf der Oberseite angelagerten sperrigen Gast aufzunehmen zu können, ist die Ebene des Makrorings von der chiralen Binaphthylbarriere weggeklappt^[4].

4.2. Di- und tripodale Strukturen

Grundsätzlich können Gastverbindungen wie RNH_3^+ mit Wirtverbindungen tri-, di- oder monopodale Bindungen eingehen. Für die tripodale Bindung ergibt sich ein hoch-, für die dipodale ein mäßig geordneter Komplex, und die monopodale Bindung führt zu einer Spezies mit sehr niedriger Ordnung. Wie verhalten sich nun die $-\Delta G^0$ -Werte für tri- und dipodale Bindung zueinander? Diese Frage zielt in zwei Richtungen. Einerseits werden $-\Delta G^0$ -Werte derselben Wirte verglichen, die entweder protonierte primäre Amine zu Komplexen mit tripodaler Struktur oder das protonierte sekundäre Amin $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2^+$ zu Komplexen mit dipodaler Struktur binden (Abb. 8). Andererseits werden die $-\Delta G^0$ -Werte von NH_4^+ -, CH_3NH_3^+ - und $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ -Gästen verglichen, die entweder an Wirte gebunden sind, für die das CPK-Modell zumindest

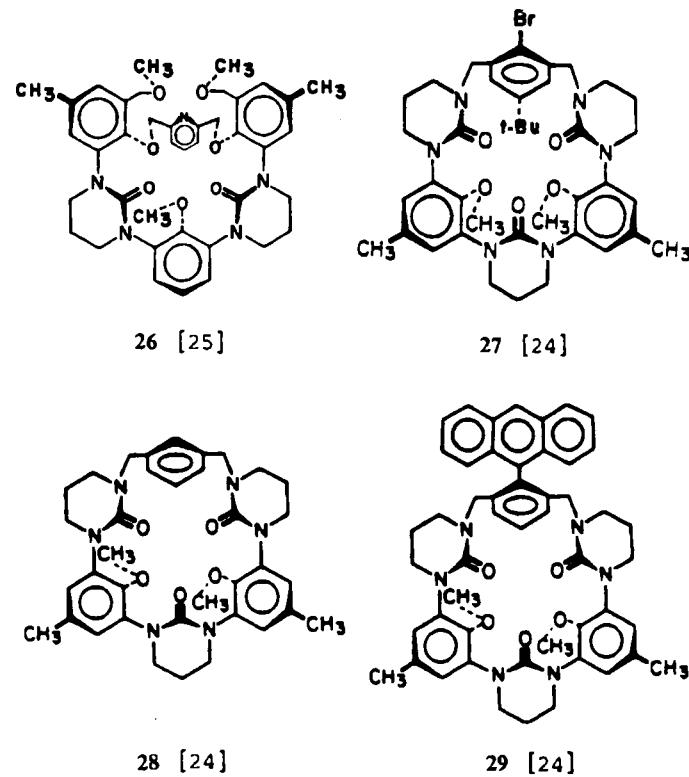


Abb. 8. Strukturformeln einiger Wirte (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2. Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^\circ$ [kcal · mol $^{-1}$]) einiger Komplexe als Picratsalze unter Standardbedingungen (vgl. Abb. 8).

Wirt	26 [25]	27 [24]	28 [24]	29 [24]
Gast				
NH ₄ ⁺	9.5	13.8	13.9	10.3
CH ₃ NH ⁺	9.8	13.0	13.8	9.5
(CH ₃) ₂ CNH ⁺	8.6	11.7	12.7	8.1
(CH ₂) ₃ NH ⁺	6.7	7.3		

im Fall von $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ nur dipolare Komplexe möglich erscheinen läßt, oder die tripodal an einen nichtgehinderten Wirt gebunden sind. Wesentliche Strukturen und $-\Delta G^0$ -Werte finden sich in Abbildung 8 bzw. Tabelle 2.

Die $-\Delta G^0$ -Werte für $26 \cdot \text{CH}_3\text{NH}_3^+$ und $26 \cdot (\text{CH}_2)_5\text{NH}_2^+$ betragen 9.8 bzw. 6.7, für $27 \cdot \text{CH}_3\text{NH}_3^+$ und $27 \cdot (\text{CH}_2)_5\text{NH}_2^+$ 13.0 bzw. 7.3 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Somit geht etwa ein Drittel der gesamten Freien Bindungsenergie beim Übergang von der tri- in die dipolare Struktur verloren. Die $-\Delta G^0$ -Werte für $28 \cdot \text{CH}_3\text{NH}_3^+$ und $29 \cdot \text{CH}_3\text{NH}_3^+$ betragen 13.8 bzw. 9.5 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, für $28 \cdot (\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ und $29 \cdot (\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ 12.7 bzw. 8.1 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. In Verbindung mit Untersuchungen an Molekülmodellen legen diese Daten nahe, daß die beiden Komplexe des Wirts **28** tripodal, die des Wirts **29** jedoch dipodal sind. Daß der $-\Delta G^0$ -Wert beim Übergang von $28 \cdot \text{NH}_4^+$ zu $29 \cdot \text{NH}_4^+$ um 3.6 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ abfällt, kann man so deuten, daß im tripodalen Komplex $29 \cdot \text{NH}_4^+$ das vierte, nichttripodal gebundene Wasserstoffatom aus sterischen Gründen nicht solvatisiert ist.

5. Einfluß der Präorganisation des Wirts auf die Freie Bindungsenergie und auf die Komplexierungs-/Dekomplexierungsgeschwindigkeit

5.1. Anordnung von Wirtsfamilien nach ihrer Bindungsstärke

Familien von Verbindungen lassen sich – vorausgesetzt sie binden die ihnen höchstgradig komplementären Gäste – folgendermaßen nach ihren $-\Delta G^0$ -Werten ordnen: Sphäranden > Cryptasphäranden > Cryptanden > Hemisphäranden > Coranden > Podanden > Lösungsmittel. In Abbildung 9 sind Strukturen und Familienbezeichnungen für insgesamt zwölf Wirte aufgeführt. Tabelle 3 enthält die $-\Delta G^0$ -Werte. Der Sphärand **1** zeigt ein Bindungsmaximum für Li^+ , wobei $-\Delta G^0 > 23 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ist. Bei den Cryptasphäranden ergeben sich die höchsten $-\Delta G^0$ -Werte für $10 \cdot \text{Na}^+$ (20.6), $3 \cdot \text{Na}^+$ (21.0) und $8 \cdot \text{Cs}^+$ (21.7 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$). Im Bereich der Cryptanden liegen die maximalen $-\Delta G^0$ -Werte für $30 \cdot \text{Li}^+$ bei 16.6 (wahrscheinlich der höchste Wert in dieser Serie), für $31 \cdot \text{Na}^+$ bei 17.7 und für $4 \cdot \text{K}^+$ bei 18.0 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Das Bindungsvermögen der Hemisphäranden ist am größten für $32 \cdot \text{Na}^+$ (12.2), $33 \cdot \text{Na}^+$ (13.5) und $34 \cdot \text{K}^+$ (11.6 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$). Der Corand **6** bindet K^+ am stärksten (11.4 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$). Der Podand **35** komplexiert so schwach, daß man seine $-\Delta G^0$ -Werte nicht messen kann (<6 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ für alle fünf Ionen), jedoch bindet er deutlich besser als *p*-Methylanisol. In diesen speziellen Wirkten variiert die Anzahl der potentiellen Bindungsstellen von sechs bei **1**, **30**, **32**, **33** und **35** bis zu neun bei **8**. Obwohl Anzahl und Art der Bindungsstellen, wie in Abschnitt 3.2 erörtert, mit Sicherheit die $-\Delta G^0$ -Werte beeinflussen, scheint ein anderer Faktor bei der Anordnung der Familien nach ihrer Bindungsstärke zu dominieren.

5.2. Präorganisation als ausschlaggebender Faktor für die Bindungsstärke

In Abbildung 10 sind die Kristallstrukturen von **1** sowie $1 \cdot \text{Li}^+$ und $1 \cdot \text{Na}^+$ zu sehen. Alle drei Strukturen erinnern

an Schneeflocken. Sie *haben alle die gleiche Konformation* und unterscheiden sich in der Hauptsache darin, daß der Hohlraum von **1** einmal leer, einmal mit Li^+ und einmal mit Na^+ gefüllt ist. Man beachte, daß die sechs Sauerstoffatome von **1** oktaedrisch angeordnet sind, wobei die Orbitale der freien Elektronenpaare einen nahezu sphärischen Hohlraum begrenzen. Sein Durchmesser (1.62 Å) liegt zwischen den Durchmessern von Li^+ und Na^+ in $1 \cdot \text{Li}^+$ (1.48 Å) bzw. $1 \cdot \text{Na}^+$ (1.75 Å). Die sechs Sauerstoffatome sind mit sechs *äquatorial* angeordneten *para*-Tolylgruppen und sechs *axial* angeordneten Methylgruppen verknüpft. Daher sind die Sauerstoffatome völlig in eine Kohlenwasserstoffhülle eingebettet. Die Orbitale mit den freien Elektronenpaaren der Sauerstoffatome befinden sich in einer Mikroumgebung, deren dielektrische Eigenschaften zwischen denen des Vakuums und eines Kohlenwasserstoffs liegen. Kein Lösungsmittelmolekül kann sich den sechs Sauerstoffatomen nähern, die folglich unsolvatisiert bleiben^[12].

Der Podand **35** unterscheidet sich in konstitutioneller Hinsicht vom Sphäranden **1** lediglich dadurch, daß **35** zwei Wasserstoffatome anstelle einer Aryl-Aryl-Bindung im Makrocyclus **1** enthält^[27]. In ihren konformativen Anordnungen unterscheiden sich die zwei Werte aber drastisch. Der Sphärand **1** hat eine einzige Konformation, die sich ideal für die Bindung von Li^+ und Na^+ eignet. Der Podand **35** kann grundsätzlich in über 1000 Konformationen existieren, von denen lediglich zwei Li^+ oktaedrisch binden. Die Freie Energie, die nötig ist, um den Sphäranden **1** in die einzige mögliche Konformation zu bringen und um seine sechs Sauerstoffatome zu desolvatisieren, wurde bereits während der Synthese aufgewendet. Somit ist **1** für die Bindung *präorganisiert*. Die Umordnung von **35** in eine bindende Konformation und die Desolvatation der sechs Sauerstoffatome gingen auf Kosten der Freien Energie der Komplexierung. Infolgedessen ist **35** nicht für die Bindung *präorganisiert*, sondern seine Konformere liegen derart statistisch gemischt vor, daß die Entropie und die Anziehungskräfte zwischen Lösungsmittel und Molekülbauteilen ihr Maximum erreichen^[12].

Bei der Bindung von Li^+ unterscheiden sich die $-\Delta G^0$ -Werte von Sphärand **1** und Podand **35** um >17 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Für die Werte der Assoziationskonstanten K_a beträgt die Differenz $> 10^{12} \text{ M}^{-1}$. Bei der Bindung von Na^+ sind es $> 13 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ bzw. $> 10^{10} \text{ M}^{-1}$. Diese Differenzen sind bei weitem größer als alle anderen, denen wir im Zusammenhang mit anderen Effekten bezüglich der Bindungsstärke bei Alkalimetallion-Gästen begegnet sind. Daraus läßt sich schließen, daß die *Präorganisation ein ausschlaggebender Faktor für die Bindungsstärke* ist. Das Prinzip der Präorganisation besagt somit: Je besser Werte und Gäste zur Bindung und zu schwacher Solvatation schon *vor* der Komplexierung ausgelegt sind, desto stabiler werden ihre Komplexe sein. Die Präorganisation schließt sowohl enthalpische als auch entropische Anteile ein, da die Solvatation beide Komponenten enthält. Ferner sind bindende Konformationen mitunter sehr enthalpierich. Zum Beispiel überschreiten sich in den überbrückten Sphäranden **24** und **25** in Abbildung 7 die van-der-Waals-Volumina der bindenden Sauerstoffatome sehr stark, und die Systeme sind sehr hoch gespannt^[2, 12].

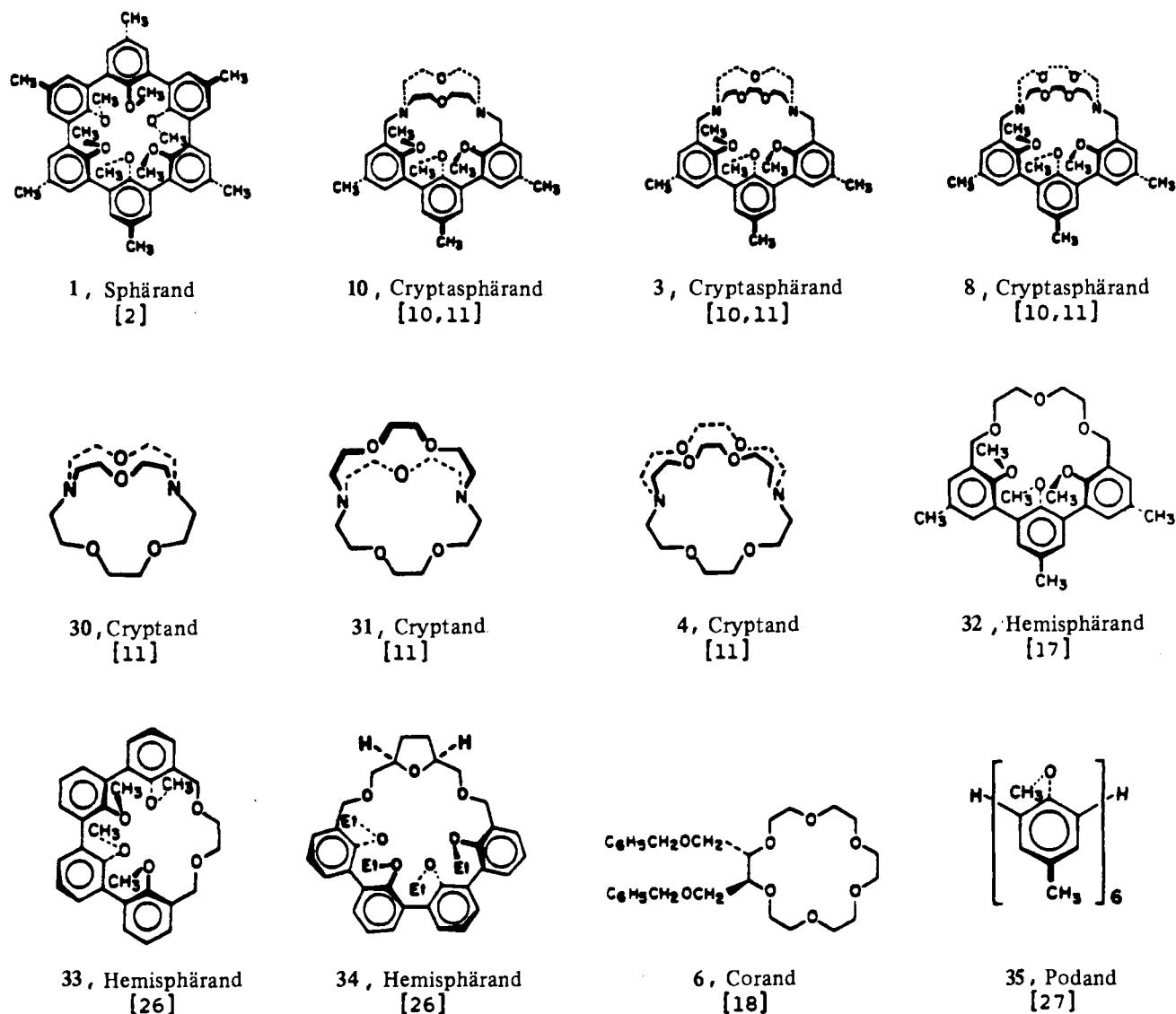


Abb. 9. Strukturformeln und Bezeichnungen der Familien einiger Wirte (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3. Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^\circ$ [kcal · mol⁻¹]) einiger Komplexe als Picratsalze unter Standardbedingungen (vgl. Abb. 9).

Gast	Wirt 1 [2]	10 [10, 11]	3 [10, 11]	8 [10, 11]
Li ⁺	> 23	18.8	13.4	9.9
Na ⁺	19.2	20.6	21.0	13.5
K ⁺	< 6	15.0	> 19.9	19.0
Rb ⁺	—	13.3	20.4	20.3
Cs ⁺	—	10.4	16.4	21.7

Gast	Wirt 30 [11]	31 [11]	4 [11]	32 [17]
Li ⁺	16.6	10.0	—	7.0
Na ⁺	—	17.7	14.4	12.2
K ⁺	—	15.3	18.0	11.9
Rb ⁺	—	12.7	16.8	10.4
Cs ⁺	—	—	10.3	9.0

Gast	Wirt 33 [26]	34 [26]	6 [18]	35 [27]
Li ⁺	7.2	6.5	6.3	< 6
Na ⁺	13.5	7.1	8.4	< 6
K ⁺	10.7	11.6	11.4	< 6
Rb ⁺	8.4	11.4	9.9	< 6
Cs ⁺	7.1	10.8	8.5	< 6

Die Bildung von Wirt/Gast-Komplexen hängt vom Zusammenwirken vieler Bindungsstellen ab, die aufgrund ihrer Anordnung mit dem Lösungsmittel konkurrieren können. Nach ihrer Fähigkeit zur Bildung von Wasserstoffbrücken zu urteilen, ist die Anisolgruppe ein schwacher Ligand^[28]. Deshalb ist es wenig überraschend, daß der Podand 35 ein so schwaches Bindungssystem ist.

In Abbildung 11 werden Musterbeispiele von Kristallstrukturen eines Coranden, eines Cryptanden und eines Sphäranden miteinander verglichen. Man beachte, daß beim Coranden 36 wie beim Cryptanden 4 der potentielle Hohlraum mit nach innen gedrehten Methylengruppen ausgefüllt ist, die im Verlauf der Komplexierung durch den Gast nach außen geschoben werden müssen. In Lösung sind die betreffenden Hohlräume zweifellos ebenso wenig ausgebildet, da sie entweder mit ihren eigenen Methylengruppen oder mit Teilen von Lösungsmittelmolekülen ausgefüllt sind. Beide müssen bei der Komplexierung durch den Gast verdrängt werden, was einen Aufwand an Freier Energie erfordert. Im Gegensatz dazu ist der Sphärand 1 sowohl in kristalliner Form als auch in Lösung gänzlich präorganisiert, und seine Bindungsstellen sind

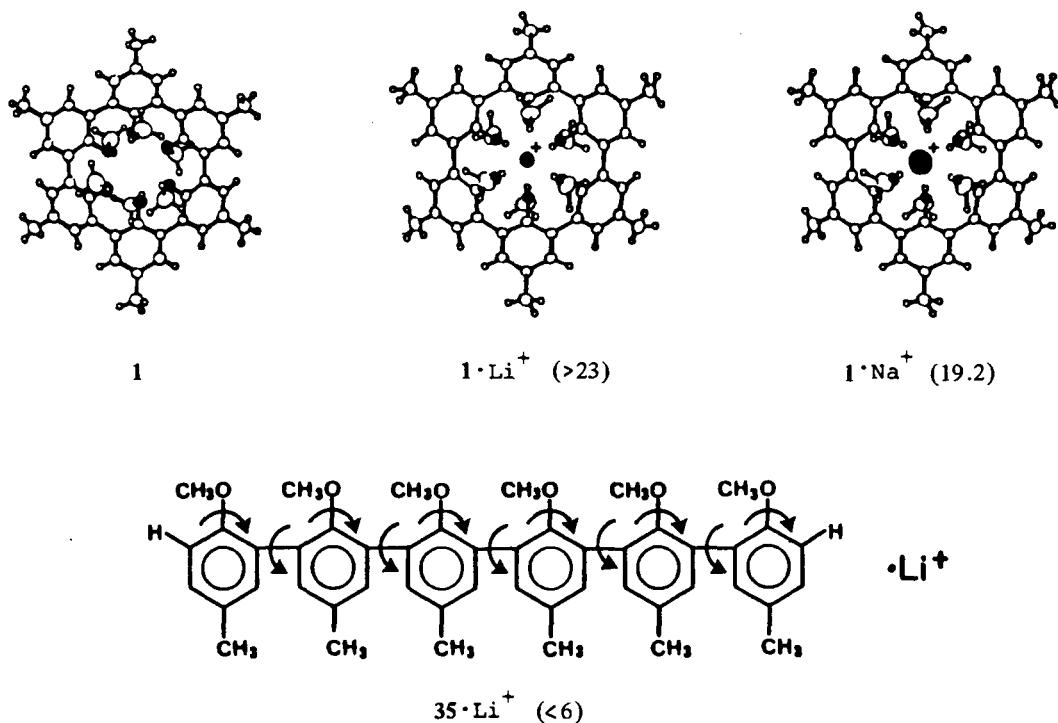


Abb. 10. Schneeflocken-ähnliche Kristallstrukturen von **1**, **1·Li⁺** und **1·Na⁺** und (in runden Klammern) Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^0$ [kcal·mol⁻¹]) der Picratsalze von **1·Li⁺**, **1·Na⁺** und **35·Li⁺** unter Standardbedingungen.

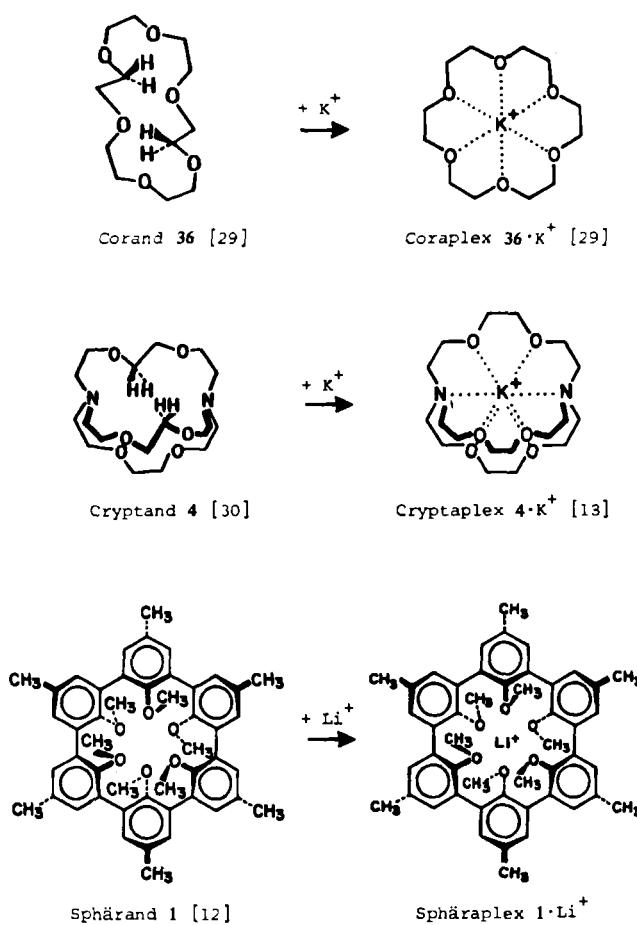


Abb. 11. Kristallstrukturen einiger Wirte und ihrer Komplexe. Der Vergleich zeigt für Coranden, Cryptanden und Sphäranden ein unterschiedliches Ausmaß an Präorganisation.

nicht solvatisiert. Kristallstrukturen verdeutlichen, daß in Cryptasphäranden^[10] und Hemisphäranden^[4] die potentiellen Hohlräume in ähnlicher Weise durch Methylengruppen ausgefüllt werden, daß die Anisol-Teilstücke aber für die Komplexierung überaus günstig angeordnet sind^[31].

Werden die Wirtfamilien nach abnehmender Präorganisation für die Bindung sortiert, so kommt man zur selben Reihenfolge wie bei der Anordnung nach fallenden $-\Delta G^0$ -Werten. Sphäranden sind vollständig präorganisiert. Cryptasphäranden sind durch die Anisolgruppen und wegen lösungsmittelbedingter konformativer Zwänge in den bicyclischen Cryptandteilen der Wirte weitgehend präorganisiert. Infolge des bicyclischen Baus der Cryptanden ist die Anzahl ihrer Konformationen stark eingeschränkt, so daß die Solvatation der Bindungsstellen teilweise gehemmt ist. Die Anisol-Baueinheiten der Hemisphäranden wirken selbstorganisatorisch, während die Corand-Teilstücke viel flexibler sind, so daß ihre Bindungsstellen zur Solvatation auffordern. Die Coranden sind in konformativer Hinsicht noch flexibler, und es läßt sich ein noch größerer Anteil der Bindungsstellen als in den Hemisphäranden solvatisieren. Bei den Podanden schließlich besteht die Präorganisation lediglich im Vorhandensein von Bindungsstellen mit potentiell geeigneten Abständen.

Offensichtlich wird die Bedeutung der Präorganisation auch in Wirten, die Ammonium- und Alkylammonium-Gäste binden. Der Vergleich der Strukturen und der $-\Delta G^0$ -Werte in Abbildung 12 bzw. Tabelle 4 verdeutlicht, daß Wirte mit Anisol-Einheiten, welche die cyclischen Harnstoff-Bauelemente voneinander trennen, viel stärkere Komplexbildner sind als entsprechende Systeme ohne die Anisol-Einheiten. Zum Beispiel bindet der Sphärand 2

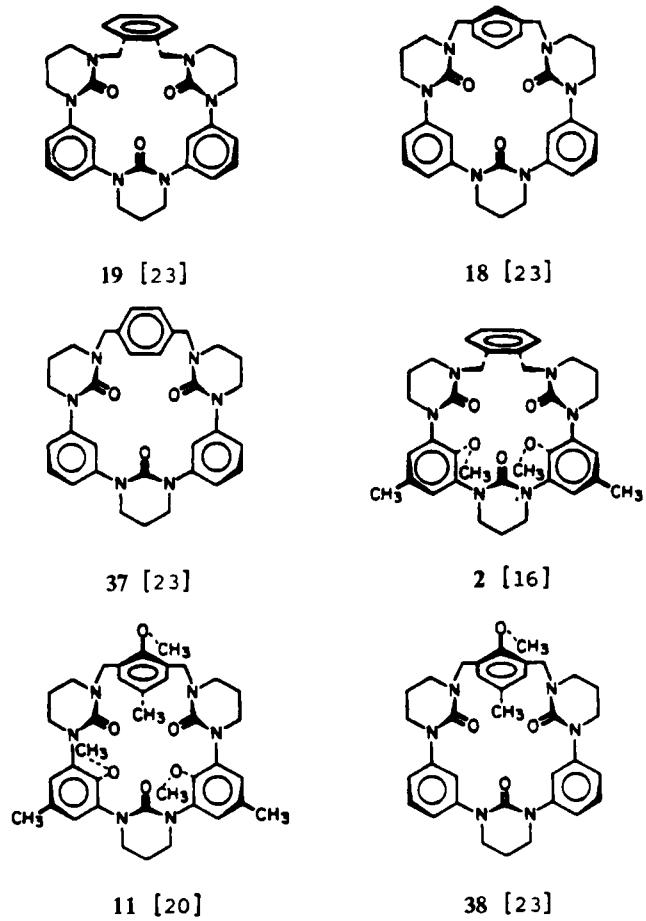


Abb. 12. Strukturformeln einiger Wirte (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4. Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^0$ [kcal · mol⁻¹]) einiger Komplexe als Picratsalze unter Standardbedingungen (vgl. Abb. 12).

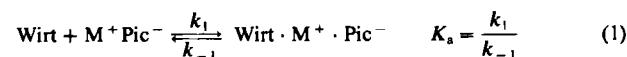
Wirt	19 [23]	18 [23]	37 [23]	2 [16]	11 [20]	38 [23]
Gast						
NH_4^+	7.0	7.0	8.0	11.8	14.4	8.4
CH_3NH_3^+	7.1	7.4	8.5	12.1	14.4	9.0
$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$	7.3	8.6	9.1	13.2	13.2	9.5

NH_4^+ , CH_3NH_3^+ und $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ mit $-\Delta G^0$ -Werten, die 5–6 kcal · mol⁻¹ höher als bei 19 liegen. Desgleichen bindet 11 die drei Ionen mit ungefähr 6 kcal · mol⁻¹ höheren $-\Delta G^0$ -Werten als 18. Sogar die Methoxy- und die Methylgruppe an der verbrückenden *meta*-Xylylen-Einheit von 38 vermögen die Bindungsenergie um ungefähr 1 kcal · mol⁻¹ gegenüber 18, dem diese Substituenten fehlen, zu steigern. Alle Komplexe in Abbildung 12 werden wahrscheinlich wie in der Kristallstruktur von 11 · $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ (Abb. 3) durch drei $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$ -Wasserstoffbrücken zusammengehalten. Dementsprechend sind ungefähr 40% der Freien Bindungsenergie dieser Wirte auf die Sauerstoffatome zurückzuführen, die nicht an Wasserstoffbrücken beteiligt sind. Wir schreiben dies hauptsächlich der Präorganisation zu, welche die raumfüllenden Methoxygruppen bei den cyclischen Harnstoff-Einheiten bewirken. Die Methoxygruppen ordnen jedoch nicht nur die cyclischen Harnstoff-Einheiten für die Bindung von RNH_3^+ in konformativer Hinsicht günstig an, sondern schirmen sie auch teilweise gegen Solvatation ab.

Vergleiche der $-\Delta G^0$ -Werte von 19, 18 und 37 einerseits mit 2 und 11 andererseits verdeutlichen, daß in diesen Reihen die Bindung mit der Größe der Makroringe stärker wird. An Modellen läßt sich zeigen, daß sich die NH_3^+ -Gruppen bei größeren Makroringen tiefer in die Hohlräume einlagern, wobei mikrodielektrische Effekte dazu beitragen, die Ladung zu stabilisieren. Interessanterweise nehmen die $-\Delta G^0$ -Werte bei 19, 18 und 37 (keine Anisolgruppen) beim Wechsel des Gasts von NH_4^+ über CH_3NH_3^+ nach $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ zu. Modelle dieser Komplexe deuten darauf hin, daß bei CH_3NH_3^+ und $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ die Methylgruppen und die überbrückende Xylyleneinheit einander berühren. Da diese Methylprotonen schwach sauer sind, bilden sich möglicherweise schwache Wasserstoffbrücken zu den π -Systemen der verbrückenden Arylgruppe. In Modellen können die π -Elektronen der verbrückenden *para*-Xylylengruppe von 37 · NH_4^+ mit dem vierten Wasserstoffatom der NH_4^+ -Gruppe in Kontakt kommen, jedoch ist dies den verbrückenden Baueinheiten in 19 · NH_4^+ und 18 · NH_4^+ nicht möglich, ohne beträchtliche Spannung hervorzurufen. Dies mag der Grund dafür sein, daß der $-\Delta G^0$ -Wert von 37 · NH_4^+ um 1 kcal · mol⁻¹ höher ist als der von 18 · NH_4^+ oder 19 · NH_4^+ ^[16].

5.3. Präorganisation und Geschwindigkeit der Komplexierung/Dekomplexierung

Gleichung (1) definiert die Geschwindigkeitskonstante für die Komplexierung/Dekomplexierung und setzt sie mit der Assoziationskonstante (K_a) für die Komplexierung in Beziehung. Die präorganisierten Sphäranden 1, 24 und 25 (Abb. 13) komplexieren Li^+ - und Na^+ -Picrate bei 25°C in mit D_2O gesättigtem CDCl_3 mit Geschwindigkeitskonstanten (k_1 [$\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$]), die von $\approx 10^5$ bei 1 · Li^+ bis $\approx 10^6$ bei 24 · Na^+ variieren (Tabelle 5). Die Konstanten für die Dekomplexierungsgeschwindigkeit (k_{-1} [s^{-1}]) variieren von $< 10^{-12}$ bei 1 · Li^+ bis $\approx 10^{-4}$ bei 24 · Na^+ . Wird $\log K_a$ [M^{-1}] gegen $\log k_{-1}$ [s^{-1}] aufgetragen, ergibt sich im we-



sentlichen ein linearer Verlauf für die sechs Wirt/Gast-Kombinationen (1, 24, 25 mit Li^+ und Na^+)^[2]. Cox et al. haben schon früher eine lineare Korrelation zwischen $\log K_a$ und $\log k_{-1}$ für die Cryptanden 31 und 4 (Abb. 9) bei der Bindung einer Anzahl von Ionen in mehreren Lösungsmitteln beobachtet^[32]. Sphäranden wie Cryptanden lassen aber keine Korrelation zwischen k_1 und K_a erkennen. Bei den beiden Cryptanden 30 und 31 (Abb. 9), die am besten komplementär zu Li^+ und Na^+ sind, variieren die k_1 -Werte je nach Lösungsmittel zwischen 10^4 und 10^7 $\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Die meisten Werte liegen dabei im gleichen Bereich wie bei den Sphäranden^[32]. Aus den Kristallstrukturen der Sphäraplexe und Cryptaplexe wird deutlich, daß sie dem verkapselten Typ angehören (Abb. 7, 10 und 11).

Die Werte von k_1 und k_{-1} für die Hemisphäranden 39–41 für die Bindung von $\text{K}^+ \text{Pic}^-$ unter Standardbedingungen sind ebenfalls in Tabelle 5 aufgeführt. Die k_1 -Werte

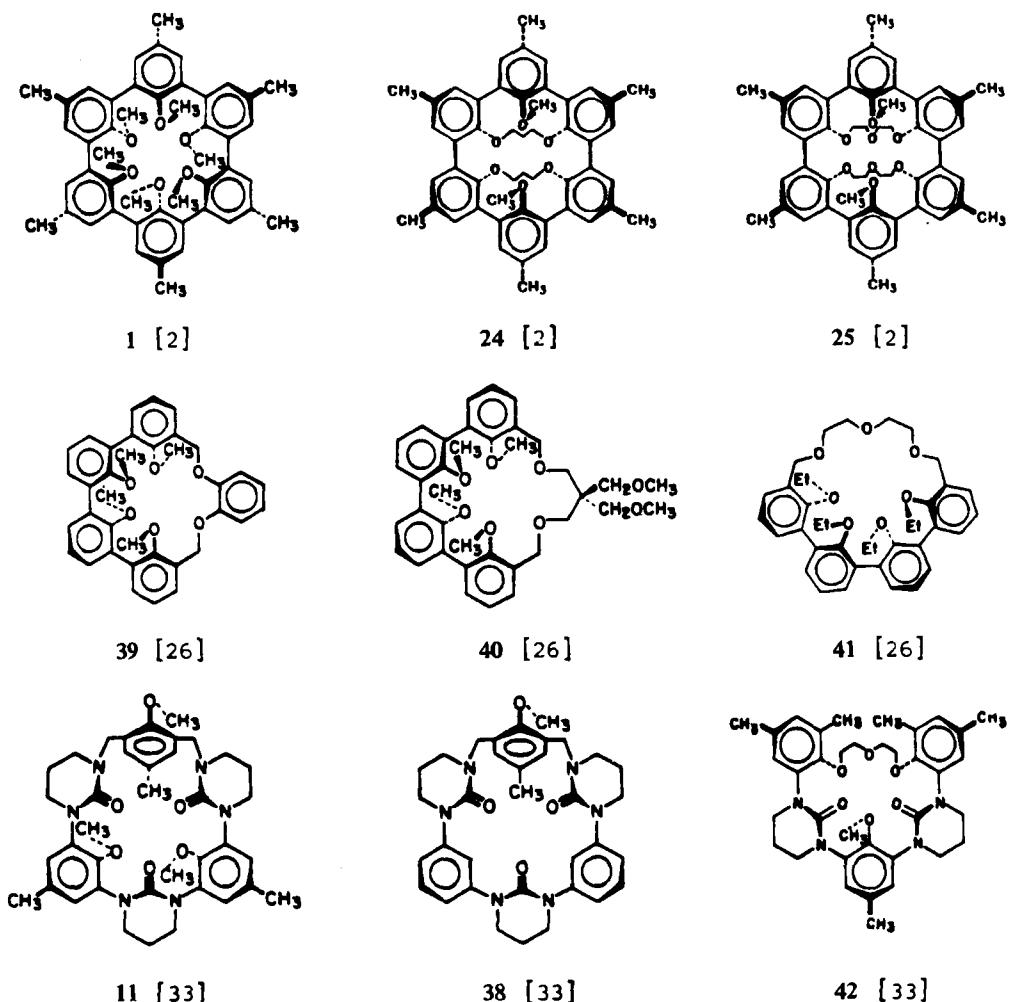


Abb. 13. Strukturformeln einiger Wirte (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5. Geschwindigkeitskonstanten für die Komplexbildung (k_1) und die Dekomplexbildung (k_{-1}) einiger Picratsalze (Pic = Picrat) unter Standardbedingungen (vgl. Abb. 13).

	1 [2]	24 [2]	25 [2]	
Für LiPic:	$k_1 [\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}]$ $k_{-1} [\text{s}^{-1}]$	8×10^4 $< 10^{-12}$	4×10^5 2×10^{-7}	3×10^5 7×10^{-7}
Für NaPic:	$k_1 [\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}]$ $k_{-1} [\text{s}^{-1}]$	4×10^5 3×10^{-9}	1×10^6 2×10^{-4}	9×10^4 2×10^{-9}
	39 [26]	40 [26]	41 [26]	
Für KPic:	$k_1 [\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}]$ $k_{-1} [\text{s}^{-1}]$	2×10^9 14	4×10^7 26	2×10^8 4
	11 [33]	38 [33]	42 [33]	
Für $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ Pic:	$k_1 [\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}]$ $k_{-1} [\text{s}^{-1}]$	3×10^{12} 7×10^2	4×10^{11} 4×10^4	3×10^{10} 2×10^3

bewegen sich zwischen 10^7 und $10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Sie liegen somit im gleichen Bereich, wie er für den am wenigsten präorganisierten Cryptanden 4 (Abb. 9) für die Bindung von K^+ in vielen Lösungsmitteln bei 25°C gefunden wurde. Die k_{-1} -Werte [s^{-1}] der drei Hemisphäranden für die Freisetzung von K^+ unterscheiden sich lediglich um den Faktor 7^[26]. Für diese zum Teil präorganisierten und solvatisierten Wirkstoffe haben bei der Bindung des verhältnismäßig

„weichen“ K^+ -Ions (verglichen mit Na^+ und Li^+) die Geschwindigkeitskonstanten der Komplexbildung einen größeren Einfluß auf K_a und $-\Delta G^0$ als die Geschwindigkeitskonstanten der Dissoziation. In dieser Hinsicht sind sie das Gegenteil von Sphäranden und Cryptanden. Die Hemisphäraplexe der Wirkstoffe 39–41 gehören zweifellos dem Einlagerungstyp an, wie CPK-Molekülmodelle zeigten.

Auch die Werte von k_1 und k_{-1} der drei Hemisphäranden 11, 38 und 42 für die Komplexbildung und Dekomplexbildung von $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+ \text{Pic}^-$ sind in Tabelle 5 aufgeführt^[33]. Alle drei Wirkstoffe (Abb. 13) komplexbilden mit k_1 -Werten zwischen 10^{10} und $10^{12} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, was auf im wesentlichen diffusionskontrollierte Reaktionen hinweist. Die Geschwindigkeitskonstanten für die Dekomplexbildung (k_{-1}) variieren von $\approx 10^3$ bis $\approx 10^4 \text{ s}^{-1}$. Die Hemisphäraplexe dieser Wirkstoffe mit $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ haben Anlagerungsstruktur (siehe die Kristallstruktur von 11 · $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ in Abb. 4).

Wenn man die drei Gruppen von Komplexen in Abbildung 13 nach abnehmenden Geschwindigkeitskonstanten ordnet, so ergibt sich jeweils die gleiche Reihenfolge: Anlagerungskomplexe (11, 38, 42) > Einlagerungskomplexe (39–41) > verkapselte Komplexe (1, 24, 25), gleichgültig, ob die Geschwindigkeitskonstanten für die Bildung oder für die Dissoziation verwendet wurden. Dies ist genau die Reihenfolge, wie sie die Struktur erwarten läßt. Die Lösungs-

mittelhüllen der kationischen Gäste werden am wenigsten gestört, wenn sich ein Anlagerungskomplex bildet, schon mehr, wenn ein Einlagerungskomplex entsteht und am meisten, wenn ein verkapselter Komplex erhalten wird. Modelle der Übergangszustände für das Eindringen von Li^+ oder Na^+ in den vorgeformten Hohlraum von 1 oder für das Verlassen des Hohlraums zeigen, daß nur für einen einzigen Liganden aus dem Medium (H_2O oder Pic^-) Raum verfügbar ist, um mit dem Kation in Kontakt zu treten. Das Kation ist von einer Manschette aus drei Methylgruppen umgeben, die an einem Ende durch den einen Liganden und am anderen Ende durch den vorgebildeten Hohlraum abgeschlossen ist. Somit ist es kaum überraschend, daß die Geschwindigkeiten für die Komplexierung und Dekomplexierung bei den Sphärapplexen um Größenordnungen niedriger als bei den Hemisphärapplexen sind. Bei dem für die Komplexierung angenommenen Übergangszustand setzen sowohl Wirt als auch Gast jeweils ein Lösungsmittelmolekül auf einmal an einer bestimmten Bindungsstelle frei; dabei werden Wirt/Lösungsmittel- und Gast/Lösungsmittel-Anziehungskräfte durch Wirt/Gast-Anziehungskräfte ersetzt. Für die Dekomplexierung gilt das Umgekehrte. Die bei den Cryptaspärapplexen und Cryptaplexen angenommenen Übergangszustände für die Komplexierung/Dekomplexierung liegen, was das Ausmaß der gleichzeitigen Stabilisierung durch Lösungsmittel- und Wirt/Gast-Wechselwirkungen anbelangt, zwischen Sphärapplexen und Hemisphärapplexen. Bei Coraplexen und mehr noch bei Podaplexen sollten sich Stabilisierung durch Solvatation und Wirt/Gast-Stabilisierung ergänzen. Folglich gilt: *Je besser der Wirt zur Komplexierung präorganisiert ist, um so niedriger dürfen die Geschwindigkeiten für Komplexierung und Dekomplexierung sein.*

Für das menschliche Wahrnehmungsvermögen und in der $^1\text{H-NMR}$ -Zeitskala sind in homogener Lösung alle Komplexierungsvorgänge momentan. Die Dekomplexierung der Hemisphärapplexen und Coraplexe ist schnell auf der menschlichen und langsam auf der $^1\text{H-NMR}$ -Zeitskala. Bei 25°C ist die Dekomplexierung der Sphärapplexen und der stabileren Cryptaspärapplexen für das menschliche Wahrnehmungsvermögen sehr langsam^[11, 12].

5.4. Präorganisation und Solvatation

Cox et al. haben die Auswirkungen eines Lösungsmittelwechsels auf den $-\Delta G^\circ$ -Wert der Komplexierung am gründlichsten mit Cryptanden als Wirten und Alkalimetall-Ionen als Gästen untersucht^[34]. Als Lösungsmittel wurden Wasser, Methanol, Ethanol, Acetonitril, Propylenkarbonat, *N*-Methylpropionamid, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid verwendet. Die Cryptaplexe sind in den aprotischen, am wenigsten polaren Solventien am beständigen und in wäßrigen und dipolaren Lösungsmitteln am wenigsten stabil. Für einige Maximalwerte von $-\Delta G^\circ$ finden sich Beispiele in Tabelle 6 (siehe Abb. 14). Eine Auftragung der acht $-\Delta G^\circ$ -Meßpunkte in mit D_2O gesättigtem CDCl_3 gegen die Meßpunkte in 95% CH_3OH –5% H_2O erweist sich als nahezu linear^[11]. Die $-\Delta G^\circ$ -Werte sind in CH_3OH – H_2O um 5.2 ± 0.4 kcal mol^{-1} niedriger als in CDCl_3 – D_2O . Werden die Lösungsmittel in abnehmender Reihenfolge der $-\Delta G^\circ$ -Werte angeordnet, ergibt sich un-

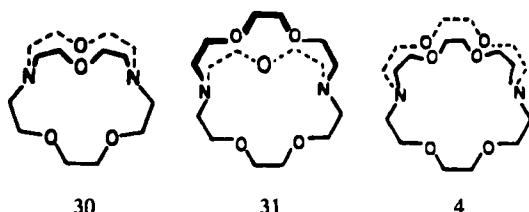


Abb. 14. Strukturformeln einiger Cryptanden (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6. Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^\circ$ [kcal mol^{-1}]) der Komplexe einiger Cryptanden (vgl. Abb. 14) mit Alkalimetall-Ionen als Pictatsalze bei 25°C in den angegebenen Lösungsmitteln. Bei CDCl_3 – D_2O handelt es sich um mit D_2O gesättigtes CDCl_3 [11]; bei CH_3OH – H_2O handelt es sich um CH_3OH mit 5% H_2O [35]. Die Werte in den anderen Medien sind [34] entnommen.

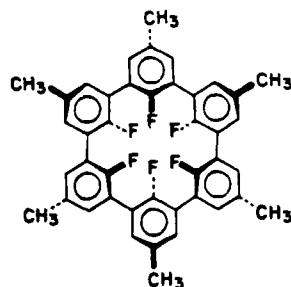
Lösungsmittel	CDCl_3 – D_2O	CH_3OH – H_2O	H_2O	CH_3OH	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	PC [a]
30 · Li^+	16.6	10.3	7.5	10.9	8.0	17.0
31 · Li^+	10.0	5.7	3.4	7.3	3.8	13.1
31 · Na^+	17.7	12.1	7.4	11.7	9.5	16.4
31 · K^+	15.3	10.2	5.4	11.6	8.1	13.5
4 · Na^+	14.4	9.8	5.4	10.9	7.3	14.4
4 · K^+	18.0	13.3	7.5	14.2	9.7	15.3
4 · Rb^+	16.8	11.5	5.8	12.2	8.0	12.3
4 · Cs^+	10.3	4.8	2.0	6.0	1.9	5.7

[a] PC = Propylenkarbonat (1,3-Dioxan-2-on).

gefähr die Reihenfolge CDCl_3 – $\text{D}_2\text{O} \sim$ Propylenkarbonat \gg Methanol \sim Methanol-Wasser $>$ Dimethylsulfoxid $>$ Wasser. Die $-\Delta G^\circ$ -Werte in CDCl_3 – D_2O und in Wasser unterscheiden sich um 6.6 bis 11 kcal mol^{-1} ^[34]. Diese starken Lösungsmittelleffekte auf $-\Delta G^\circ$ weisen darauf hin, daß Lösungsmittel/Wirt- und Lösungsmittel/Gast-Anziehungskräfte mit Wirt/Gast-Wechselwirkungen konkurrieren. Leider liegen für Sphärapplexe mit Alkalimetall-Ionen bis jetzt nur $-\Delta G^\circ$ -Werte in mit Wasser gesättigtem CDCl_3 vor. Da die Bindungsstellen der Sphäranden aus sterischen Gründen nicht solvatisiert werden können, ist zu erwarten, daß Lösungsmittelleffekte für diese Klasse von Wirten nicht ganz so wichtig sind wie für die anderen.

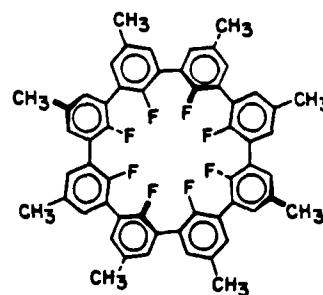
5.5. Hoch präorganisierte nichtbindende Systeme

Der Sphärand 1 ist der stärkste bekannte Komplexbildner für Li^+ , obwohl er nur relativ schwach bindende Anisol-Sauerstoffatome enthält. Die Wirksamkeit des Ligandsystems hängt eng mit seiner nahezu perfekten Präorganisation für die Bindung zusammen. Es stellt sich die Frage, ob durch Präorganisation das normalerweise nicht als Ligand wirkende Fluorbenzol Ligandfunktion übernehmen kann, z. B. wenn sechs oder acht solcher Einheiten wie in Abbildung 15 in einen Makroring eingebaut und präorganisiert werden (vgl. 1 und 9 in Abb. 1). Aus dieser Überlegung heraus wurden die Cavitanden 43 und 44 synthetisiert. Der Cavitand 43 ist geometrisch mit Li^+ sehr gut komplementär; Entsprechendes gilt für 44 und Cs^+ . Die Kristallstruktur von 43 zeigt, daß die erwartete $\bar{3}$ (ungefähr D_{3d})-Symmetrie mit oktaedrisch angeordneten Fluoratomen vorliegt. Das Molekül hat einen annähernd zylindrischen Hohlraum mit einem Durchmesser von etwa 1.5 Å und einer Länge von ≈ 3.6 Å. Es gelang jedoch nicht, Li^+ mit der Verbindung zu komplexieren.



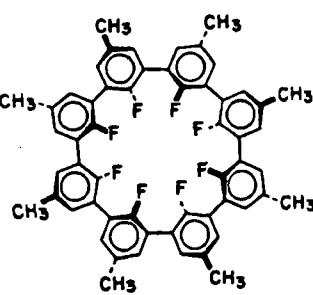
43 [36]

D_{3d} -Symmetrie



44a [36]

D_{2d} -Symmetrie



44b [36]

D_{4d} -Symmetrie

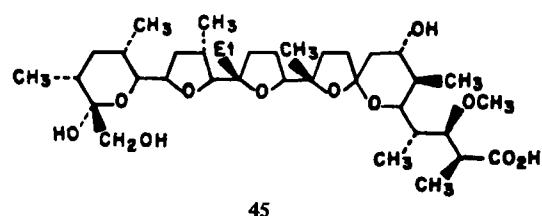
Abb. 15. Strukturformeln einiger Fluoranaloga der Sphäranden 1 und 9.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 44 bei -15°C deutet auf D_{2d} -Symmetrie hin; dies ist eher in Einklang mit Struktur 44a als mit 44b, das D_{4d} -Symmetrie hat. Bei 97°C halten sich 44a und 44b das Gleichgewicht und ergeben ein gemitteltes Signal. Die Verbindung bildet keinen Komplex mit Cs^+ . Man muß daher annehmen, daß die dem Fluor in Arylfluoriden eigene Fähigkeit, Alkalimetall-Ionen zu binden, so gering ist, daß sie sich auch durch Präorganisation nicht auf das nötige Maß steigern läßt.

Das Hohlraumvolumen von 44a wird auf ungefähr 60% des Volumens von 44b geschätzt. Wir gehen davon aus, daß die Minimierung des Volumens solcher Systeme zur Triebkraft für das Vorherrschen von 44a bei tiefer Temperatur beiträgt.

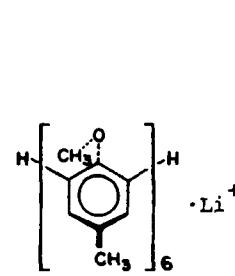
5.6. Teilweise präorganisierte Podanden

In einigen natürlich vorkommenden Ionophoren sind starre cyclische Ether-Baueinheiten zu einer Kette verknüpft, die mit Wasserstoffbrücken-aktiven Gruppen enden. Beim Komplexieren schlingen sich diese Ketten um die Metall-Ionen, wobei die Enden miteinander über Wasserstoffbrücken verbunden sind. Von diesen Ionophoren ist Monensin 45 wohl der nützlichste.

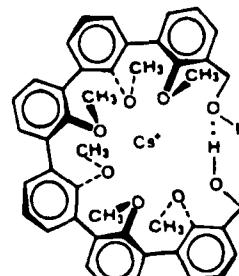


45

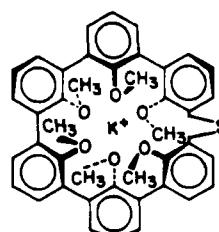
Es stellt sich die Frage, ob Podanden mit solchen Wasserstoffbrücken-aktiven Endgruppen sich derart präorganisieren können, daß Pseudomakrocyclen mit ausgeprägtem Bindungsvermögen entstehen. Diese Möglichkeit ist noch nicht systematisch überprüft worden, doch regen die Ergebnisse der wenigen bisher vorgenommenen Untersuchungen zu weiteren Ermittlungen an. Abbildung 16 zeigt die Strukturen mehrerer Podaplexe und eines Hemisphäraplexes. Es ist jeweils das Alkalimetall-Ion gewählt, das den Komplex mit dem höchsten $-\Delta G^\circ$ -Wert ergibt. Aus der Kristallstruktur des zum Vergleich dienenden Wirts 47 geht hervor, daß die Methylgruppen der zwei Methoxygruppen, die den Schwefel flankieren, nach innen gedreht sind. Sie füllen den Hohlraum vollständig aus und verringern seine Präorganisation zur Bindung.



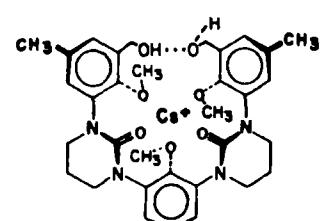
35 · Li^+ (<6) [27]



46 · Cs^+ (9.1) [27]



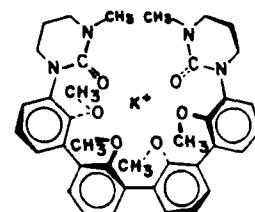
47 · K^+ (10.1) [27]



48 · Cs^+ (6.5) [25]



49 · K^+ (8.3) [26]



50 · K^+ (7.4) [26]

Abb. 16. Strukturformeln einiger Podaplexe in Form von Pseudomakrocyclen, die durch Wasserstoffbrücken zwischen den Endgruppen teilweise organisiert sind, sowie Formeln entsprechender Modellverbindungen. Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^\circ$ [kcal · mol $^{-1}$]) der Picratsalze unter Standardbedingungen sind in runden Klammern aufgeführt.

Dem Podanden 35 fehlen endständige Hydroxygruppen; seine $-\Delta G^\circ$ -Werte für die Alkalimetall-Ionen liegen unter 6 kcal · mol $^{-1}$ (Tabelle 3). Der Podand 46 enthält dieselbe Kette aus sechs Anisolgruppen, darüber hinaus aber zwei endständige CH_2OH -Gruppen. Molekülmodelle

verdeutlichen, daß diese Endgruppen Wasserstoffbrücken miteinander bilden können, vorausgesetzt, die Methoxygruppen liegen in der hier gezeichneten Konformation mit abwechselnder „auf-und-ab“-Anordnung vor. Der Podand **46** bindet Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ und NH_4^+ mit $-\Delta G^\circ$ -Werten zwischen 6.2 und 9.1 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Der Hemisphärand **47** liefert für dieselben Ionen Werte zwischen 7.3 und 10.1 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Man kann daraus schließen, daß die endständigen CH_2OH -Gruppen des Podanden **46** das Bindungsvermögen des Systems beträchtlich steigern^[27]. Ein weniger deutliches Beispiel für den gleichen Effekt findet sich beim Podanden **48**, der sowohl Anisol- als auch cyclische Harnstoff-Einheiten enthält. Seine $-\Delta G^\circ$ -Werte für die Bindung von K^+ , Rb^+ , Cs^+ und NH_4^+ bewegen sich zwischen 5.8 und 6.5 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ^[25].

Der Podand **49** setzt sich aus einer Kette von vier Anisol-Einheiten zusammen, die an beiden Seiten cyclische Harnstoff-Einheiten mit jeweils einer $-\text{CONH}$ -Teilstruktur enthalten. Für die Bindung zwischen **49** und den fünf Alkalimetall-Ionen sowie NH_4^+ ergeben sich $-\Delta G^\circ$ -Werte zwischen 6.8 und 8.3 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Wenn die beiden NH-Gruppen wie in **50** methyliert sind, sinken diese Werte auf 5.5–7.4 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Sowohl für **49** als auch für **50** liegt das Bindungsmaximum bei K^+ . Somit ist die Wasserstoffbrückenbindung, die bei **49**, aber nicht bei **50** möglich ist, mit etwa 1 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ in der Freien Bindungsenergie zu veranschlagen^[26].

Schon diese spärlichen Ergebnisse legen nahe, daß Podanden, genauso wie ihre makrocyclischen und makrobiacyclischen Gegenstücke, sich weiterentwickeln lassen und beträchtliche Freie Bindungsenergien bereitstellen können. Ein wesentlicher Punkt bei der Planung ist die zahlenmäßige Begrenzung von Rotationsfreiheitsgraden, die bei der Komplexierung eingefroren werden müssen. Mit anderen Worten: Das Prinzip der Präorganisation läßt sich auf Podanden genauso gut wie auf andere Wirte anwenden.

6. Auswirkung der Präorganisation des Wirts auf die Spezifität der Komplexierung

6.1. Wirtspezifität bei der Bindung von Alkalimetall-Ionen

Dieser Abschnitt befaßt sich mit den Zusammenhängen zwischen Präorganisation, Bindungsvermögen und Selektivität von Wirten (Abb. 17). Die Konstanten für die Verteilung der fünf Alkalimetallpicrate bei 25°C zwischen D_2O und CDCl_3 unterscheiden sich voneinander um Faktoren von weniger als zwei, wenn man die Salze von Alkalimetallen betrachtet, die im Periodensystem aufeinanderfolgen. Für eine beliebige Kombination der fünf Ionen beträgt der größte Faktor lediglich 3.8^[22]. Folglich liefert das $K_a^A/K_a^{A'}\text{-Verhältnis}$ (K_a^A und $K_a^{A'}$ sind die Assoziationskonstanten in mit D_2O gesättigtem CDCl_3 für die Komplexbildung mit den Alkalimetall-Ionen A und A') ein großes Maß für die Ionenselektivität, und zwar bei Extraktion ebensogut wie in homogenen Medien. Die größten $K_a^A/K_a^{A'}\text{-Werte}$, die für Komplexe mit Salzen aufeinanderfolgender Alkalimetalle bei 25°C in wassergesättigtem CDCl_3 gemessen wurden, sind in Tabelle 7 aufgeführt. In-

teressanterweise handelt es sich bei keinem der Wirte in Abbildung 17 um einen Coranden oder um einen Podanden.

Es sei an die Reihenfolge Sphäranden > Cryptasphäranden > Cryptanden > Hemisphäranden > Coranden > Podanden erinnert, die sich ergibt, wenn Wirtsfamilien nach dem Ausmaß ihrer Präorganisation für die Komplexierung angeordnet werden. Dieselbe Reihenfolge, allerdings weniger starr, wird auch eingehalten, wenn man die Wirkklassen nach fallender Ionenselektivität anordnet. Im allgemeinen lautet die Reihenfolge dann: Sphäranden > Cryptasphäranden \approx Cryptanden > Hemisphäranden > Coranden > Podanden. Somit ist das Prinzip der Präorganisation nicht nur bei der Planung von Liganden mit hoher Bindungsstärke, sondern auch mit hoher Selektivität nützlich.

6.2. Auswirkungen kleiner Strukturänderungen auf die Wirtspezifität

Lassen sich Wirte konzipieren, die stark binden, aber eine große Anzahl von Gast-Kationen unterschiedslos komplexieren? Der Hemisphärand **11** weist bei der Bindung von acht Kationen $-\Delta G^\circ$ -Werte auf, die sich lediglich zwischen 12.1 (für Li^+) und 15.6 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (für K^+) bewegen (Abb. 18, Tabelle 8). Weiterhin wird $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ ($-\Delta G^\circ = 13.2$) von **11** fast genauso gut wie NH_4^+ ($-\Delta G^\circ = 14.4 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) komplexiert. Das Molekülmodell von **11** verdeutlicht, daß der Makroring groß genug ist (20gliedrig), um ein hohes Maß an konformativer Beweglichkeit bezüglich der Anordnung der Sauerstoffatome und des Hohlraumdurchmessers zu ermöglichen. Mit abnehmendem Durchmesser des Gasts wird der Durchmesser des Hohlraums insofern angepaßt, als die Anisol- und cyclischen Harnstoff-Einheiten ihren Diederwinkel verkleinern, so daß sich der Abstand zwischen den Sauerstoffatomen an diesen Gruppen verringert.

Die Wirte **2** und **51** zeigen bei der Komplexierung viel höhere strukturelle Erkennung. Im Falle von **2** liegen die $-\Delta G^\circ$ -Werte zwischen 18.3 (für Li^+) und 11.4 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (für Rb^+), im Falle von **51** zwischen 16.6 (für Li^+) und 7.8 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (für $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$). Die Makrocyclen **2** und **51** sind 19gliedrig und müssen sich an die strukturellen Anforderungen der starren *ortho*-Xylylen-Einheiten anpassen. Beide weisen hohe strukturelle Erkennung auf, wobei sie kleinere Ionen bevorzugen. So beträgt das K_a -Verhältnis von $2 \cdot \text{Li}^+$ zu $2 \cdot \text{Na}^+$ 290 und das von $2 \cdot \text{Na}^+$ zu $2 \cdot \text{K}^+$ 725. Das K_a -Verhältnis von **51** zu $51 \cdot \text{Na}^+$ zu $51 \cdot \text{K}^+$ beträgt 2300. Molekülmodelle von **2** und **51** veranschaulichen massive Präorganisation für die Bindung mit viel geringerer konformativer Beweglichkeit der Sauerstoffatome als beim Wirt **11**. Die durchschnittlichen Bindungsstärken von **11** und **2** sind ungefähr gleich. **11** verfügt jedoch über ein Sauerstoffatom mehr als **2**; dieses sechste Sauerstoffatom kann entweder zur direkten Bindung des Gasts oder zur Wechselwirkung mit einem Wassermolekül – welches seinerseits den Gast bindet – verwendet werden. Somit ersetzt **2** durch Präorganisation, was ihm zahlenmäßig an Ligandstellen fehlt, und gewinnt auf diese Weise an Spezifität^[16].

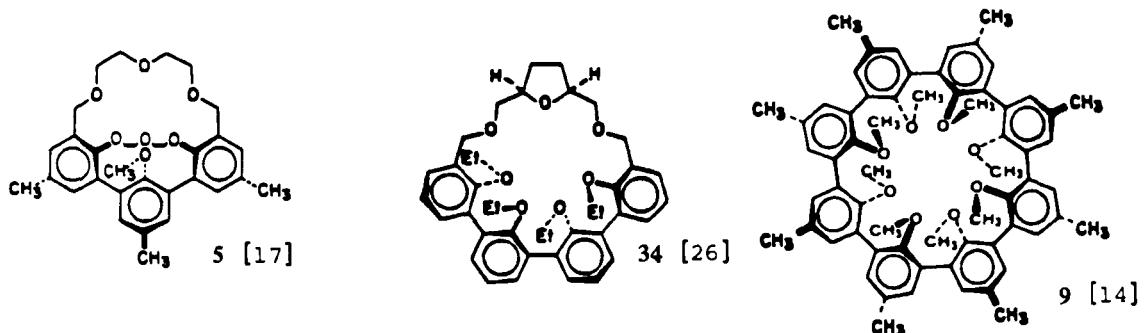
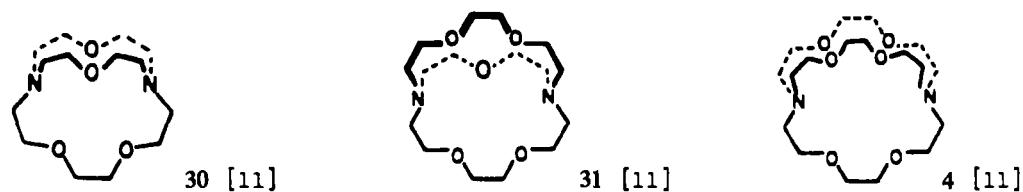
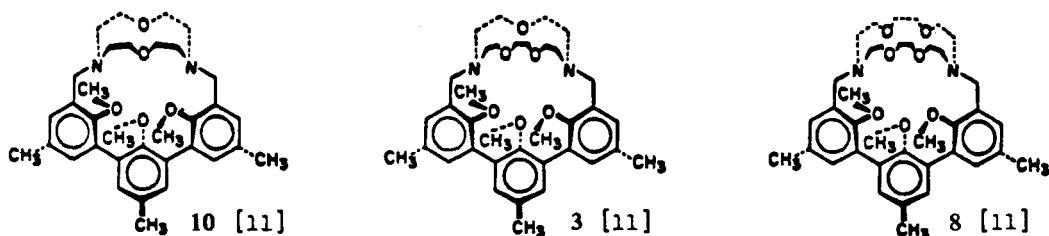
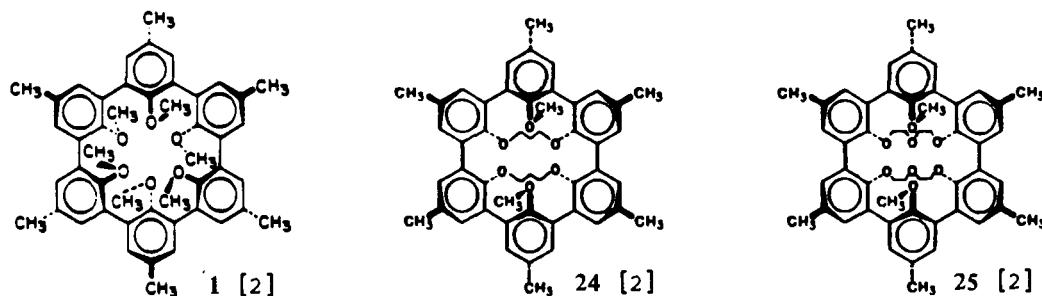


Abb. 17. Strukturformeln einiger Wirte (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7. Selektivität (K_w^A/K_a^A) einiger Wirte für Paare von Alkalimetallpi-
craten unter Standardbedingungen (vgl. Abb. 17).

Wirt	1 [2]	24 [2]	25 [2]
Paar	Li^+/Na^+	Na^+/K^+	Li^+/Na^+
K_w^A/K_a^A	> 600	$> 10^{10}$	360
K_w^A/K_a^A			$> 10^5$
Wirt	10 [11]	3 [11]	8 [11]
Paar	Na^+/K^+	Rb^+/Cs^+	Na^+/Li^+
K_w^A/K_a^A	13 000	134	420 000
K_w^A/K_a^A			900
Wirt	30 [11]	31 [11]	4 [11]
Paar	Li^+/Na^+	Na^+/K^+	Na^+/Li^+
K_w^A/K_a^A	4800 [a]	260 000 [a]	440 000
K_w^A/K_a^A			81
Wirt	5 [17]	34 [26]	9 [14]
Paar	Na^+/Li^+	K^+/Rb^+	K^+/Na^+
K_w^A/K_a^A	9500	34	2000
K_w^A/K_a^A			5

[a] In Propylencarbonat als Lösungsmittel, das ähnliche Werte wie $CDCl_3$ ergibt [34].

7. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Beitrag geht es um die Bindung von Alkalimetall-, Ammonium- und Alkylammonium-Ionen durch Sauerstoff- oder Aminstickstoff-haltige Liganden; er faßt die Beziehungen zwischen Struktur, Komplexierung und Freier Energie zusammen und deutet sie. Die Wirte bestehen zum großen Teil aus Alkoxyaryl-Einheiten, cyclischen Harnstoff-Gruppen, Pyridyl-, *ortho*- und *meta*-Phenyl-, *ortho*- und *meta*-Xylylen-, Dimethylen- sowie Trimethylen-Einheiten. Wirte und Komplexe wurden anhand von CPK-Molekülmodellen bis ins Detail konzipiert. Viele der erwarteten Strukturen konnten durch Kristallstrukturanalysen, NMR-Untersuchungen und Korrelationen zwischen Struktur und Freier Energie der Komplexierung bestätigt werden.

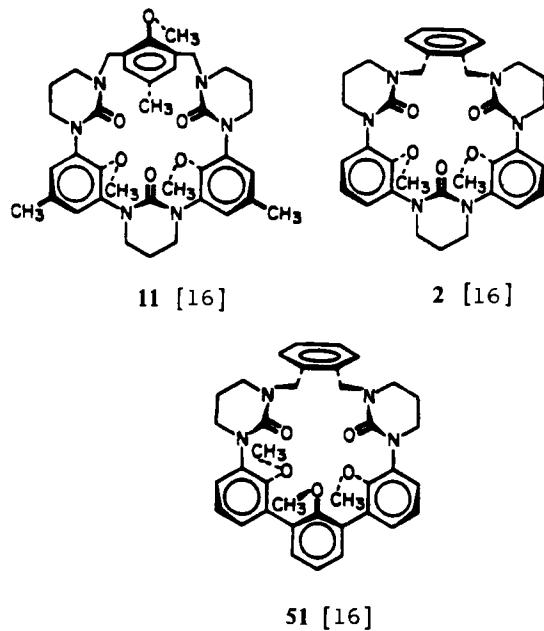


Abb. 18. Strukturformeln einiger Wirte (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8. Freie Bindungsenergien ($-\Delta G^\circ$ [kcal · mol⁻¹]) einander ähnlicher Komplexe mit verschiedenen stark präorganisierten Wirten unter Standardbedingungen. Die Kationen wurden als Picrate eingesetzt (vgl. Abb. 18).

Gast \ Wirt	11 [16]	2 [16]	51 [16]
Li ⁺	12.1	18.3	16.6
Na ⁺	15.4	16.3	15.4
K ⁺	15.6	12.4	10.8
Rb ⁺	14.2	11.4	9.4
Cs ⁺	13.1	11.8	10.5
NH ₄ ⁺	14.4	11.8	10.4
CH ₃ NH ₃ ⁺	14.4	12.1	9.7
(CH ₃) ₃ CNH ₃ ⁺	13.2	13.2	7.8

Sinn und Zweck der Planung von Wirt- und Komplexstrukturen und der Bestimmung der Freien Energie der Komplexierung bestand darin, das Prinzip der Komplementarität und der Präorganisation zu überprüfen. Die erhaltenen Beziehungen zwischen Struktur und Bindung wurden im Sinne der beiden Prinzipien ausgewertet. Durch Anwendung dieser Prinzipien ließen sich Wirtverbindungen konzipieren, die über hohe strukturelle Erkennungsfaktoren für die meisten Ionen der im Periodensystem aufeinanderfolgenden Alkalimetalle verfügen. Diese Faktoren liegen zwischen $> 10^{10}$ für Na⁺/K⁺ und 5 für Rb⁺/Cs⁺. Die Freien Bindungsenergien der Alkalimetall-Ionen variieren je nach dem Grad der Präorganisation des Wirtes zwischen > 23 und < 6 kcal · mol⁻¹.

Wenn man die Bedeutung von Li⁺, Na⁺ und K⁺ für biologische Prozesse, die Empfindlichkeit von Rb⁺ und Cs⁺ gegen Neutronenaktivierung und die mögliche Verwendung von ⁶Li⁺ als Brennstoff bei der Kernfusion zusammen betrachtet, ist das zunehmende Interesse an Wirten verständlich, die diese Ionen unterschiedlich binden. Hohe Selektivitätsfaktoren für Li⁺, Na⁺ und K⁺ sind für ihre quantitative Bestimmung in Serum und Urin besonders wichtig. Wegen der weiten Verbreitung von NaCl in der Umwelt und seiner Fähigkeit, den Schaltkreisen von Computern Schaden zuzufügen und die Korrosionsge-

schwindigkeit zu erhöhen, sind empfindliche und einfache Nachweismethoden für NaCl von Bedeutung.

Auf dem Gebiet der Wirt/Gast-Komplexierung sind die Möglichkeiten für fruchtbare Forschungen unbegrenzt. Es gibt noch viele präorganisierte Wirtse zu synthetisieren und zu untersuchen, um Ionen aller Elemente des Periodensystems spezifisch zu komplexieren. Der Aufbau von Wirten unter Verwendung von hoch präorganisierten Gruppierungen wie Cyan-, Isocyan-, Amido-, Oxo-, Ester-, Carboxy-, Nitro-, Sulfid-, Sulfoxid-, Sulfon-, Sulfimid-, Sulfodiimid-, Pyridinoxid- und Phosphinoxid-Einheiten sowie heterocyclischen Bausteinen regt zu systematischen Untersuchungen an. Für Uran und Gold gibt es noch kein praktikables Verfahren zur Extraktion aus Meerwasser. Actinoiden und Lanthanoiden und sogar bestimmte Isotope könnten durch Komplexierung abgetrennt werden.

Wenn es um die Komplexierung von organischen Gästen geht, wird die Phantasie noch stärker angeregt. Racemische Aminosäuren und Salze ihrer Ester sind bereits durch Komplexbildung mit chiralen Wirten und Extraktion in die Enantiomere getrennt worden^[37,38]. Bei vielen anderen organischen Gästen, z.B. Kohlenhydraten und Fetten, steht die Komplexierung jedoch noch aus. Eine besondere Herausforderung liegt darin, Wirtse zu konzipieren und herzustellen, die organische Reaktionen durch Komplexierung und Präorganisation katalysieren^[39,40].

Meinen Mitarbeitern, die durch Geschick und Fleiß dazu beigetragen haben, dieses Gebiet zu entwickeln, danke ich sehr herzlich. Die Untersuchungen der Systeme, bei denen vor allem Anisol-Einheiten die Bindung von Alkalimetall-Ionen bewirken, wurden großzügig von der Division of Basic Sciences des Department of Energy unterstützt, die Untersuchungen an Systemen mit cyclischen Harnstoff-Einheiten von der National Science Foundation und vom United States Public Health Service. Dr. K. N. Trueblood, Dr. C. B. Knobler, Dr. E. Maverick und Dr. I. Goldberg danke ich herzlich für die vielen Kristallstrukturanalysen und Frau June Hendrix für die Anfertigung der Zeichnungen.

Eingegangen am 19. Juni 1986 [A 598]
Übersetzt von Prof. Dr. Edwin Weber, Bonn

- [1] E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 2564.
- [2] D. J. Cram, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3657.
- [3] W. L. Koltun, *Biopolymers* 3 (1965) 665.
- [4] D. J. Cram, K. N. Trueblood, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 43. Nach Erscheinen dieses Bandes beschriebene Kristallstrukturen finden sich in vielen der angegebenen Literaturzitate.
- [5] Zum Beispiel P. Kollman, G. Wipff, U. C. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2212.
- [6] E. Weber, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 3, schlugen die Bezeichnung „Coronanden“ für kronenartig monocyklische Polyether vor. Wir haben die Bezeichnung „Choranden“ verwendet, raten aber jetzt zu „Corand“, einer Abkürzung von „Coronand“.
- [7] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 2495, 7017.
- [8] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* 1969, 2885.
- [9] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6752.
- [10] D. J. Cram, S. P. Ho, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2989.
- [11] D. J. Cram, S. P. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2998.
- [12] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, S. B. Brown, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3645.

- [13] B. Metz, D. Moras, R. Weiss, *Acta Crystallogr. Sect. B* 29 (1973) 1377.
- [14] D. J. Cram, R. A. Carmack, K. N. Trueblood, C. B. Knobler, E. Maverick, unveröffentlicht.
- [15] J. M. Lehn, *Struct. Bonding (Berlin)* 16 (1973) 1.
- [16] D. J. Cram, I. B. Dicker, M. Lauer, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 7150.
- [17] G. M. Lein, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 448.
- [18] R. C. Helgeson, G. R. Weisman, J. L. Toner, T. L. Tarnowski, Y. Chao, J. M. Mayer, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4928.
- [19] D. J. Cram, I. B. Dicker, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6828.
- [20] D. J. Cram, H. E. Katz, I. B. Dicker, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4987.
- [21] M. Newcomb, J. M. Timko, D. M. Walba, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6392.
- [22] K. E. Koenig, G. M. Lein, P. Stückler, T. Kaneda, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3553.
- [23] R. J. M. Nolte, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1416.
- [24] K. D. Stewart, M. Miesch, C. B. Knobler, E. Maverick, D. J. Cram, unveröffentlicht.
- [25] H. E. Katz, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4977.
- [26] S. P. Artz, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2160.
- [27] D. J. Cram, M. deGrandpre, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3286.
- [28] a) J. Mitsky, L. Jaris, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 3442; b) H. W. Atkins, W. R. Gilkerson, *ibid.* 95 (1973) 8551.
- [29] J. D. Dunitz, M. Dobler, P. Seiler, R. P. Rhizackerly, *Acta Crystallogr. Sect. B* 30 (1974) 2733 und anschließende Veröffentlichungen bis S. 2750.
- [30] R. Weis, B. Metz, D. Moras, *Proc. Int. Conf. Coord. Chem. 13th* 2 (1970) 85.
- [31] Weitere Beispiele sind die Kristallstrukturen von 39 in Abb. 13 (D. J. Cram, C. B. Knobler, unveröffentlicht) und von 47 in Abb. 16 [27]. Bei 47 sind nur die vier „inneren“ Anisol-Einheiten – die nicht mit der Sulfidbrücke verbunden sind – für die Bindung von Kationen präorganisiert.
- [32] B. G. Cox, J. Garcia-Rosas, H. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1054.
- [33] T. Anthonsen, D. J. Cram, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1414.
- [34] B. G. Cox, J. Garcia-Rosas, H. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1384.
- [35] J.-M. Lehn, J. P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6700.
- [36] D. J. Cram, S. B. Brown, T. Taguchi, M. Feigel, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 695.
- [37] S. S. Peacock, D. M. Walba, F. C. A. Gaeta, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2043.
- [38] D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 393.
- [39] D. J. Cram, *Science* 217 (1982) 1177.
- [40] D. J. Cram, P. Y.-S. Lam, S. P. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 839.