

Ligandstruktur und Komplexierung, XLIX¹⁾

Makropolycyclische Cryptandsysteme mit großen, flexiblen und partiell endolipophilen Hohlräumen

Norbert Wester und Fritz Vögtle *

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

Eingegangen am 22. Februar 1979

Die geräumige, flexible Hohlräume mit endolipophilen Bereichen umschließenden [2]- und [3]Cryptanden **9**–**14** wurden synthetisiert. Von **13** wurde ein kristalliner 1:1-LiClO₄-Komplex isoliert; die Ligandeneigenschaften werden im Hinblick auf die angestrebten Einschlüsse größerer organischer Gastmoleküle erörtert.

Ligand Structure and Complexation, XLIX¹⁾

Macropolycyclic Cryptand Systems with Large, Flexible, and Partially Endolipophilic Cavities

The [2]- and [3]cryptands **9**–**14** embracing large flexible cavities with endolipophilic areas have been synthesized. A crystalline 1:1 LiClO₄ complex of **13** has been isolated; the ligand properties are discussed regarding the intended inclusion of larger organic guest molecules.

1. Einleitung

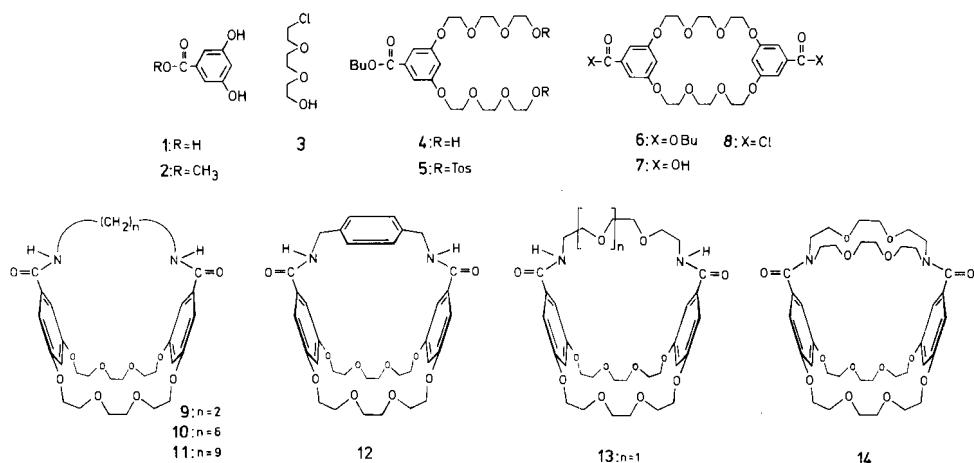
Außer den zur Komplexierung von Alkali- und Erdalkalimetallkationen geeigneten Neutralligandsystemen mit kleinen Hohlräumen – denen das Hauptinteresse bisher galt²⁾ – interessieren uns größere intramolekulare Hohlräume, die in der Lage sein sollten, neutrale organische Gastmoleküle im Sinne einer Wirt-Gast-Wechselwirkung ins Hohlrauminnere aufzunehmen³⁾. Da hydrophobe Wechselwirkungen vergleichsweise wenig zur Rezeptor- und Substrat-Bindung beitragen, sind maßgeschneiderte Hohlräume mit ausbalancierter Endolipophilie/Endopolarophilie anzustreben, die ein ganz bestimmtes Gastmolekül aus einer Mischung mit anderen herausselektieren könnten⁴⁾. Um dieses Fernziel zu erreichen, sind noch eine Reihe von synthetischen und anderen Problemen zu überwinden. Wir haben daher begonnen⁵⁾, große, von aromatischen Ringen flankierte Hohlräume auch ohne Hinblick auf ein bestimmtes Gastmolekül zu synthetisieren, da bei der Vielzahl niedermolekularer organischer Verbindungen die nachträgliche Auswahl eines solchen kaum Schwierigkeiten bereiten dürfte.

Wir beschreiben eine Synthesefolge, die zu topologisch neuartigen polycyclischen Cryptandsystemen führt, welche die bisher größten partiell lipophilen Hohlräume enthalten dürften und dabei die für eine günstige Komplexierungskinetik erforderliche Flexibilität der den Hohlraum eingrenzenden Brücken aufweisen. Einzelne Brücken können nach dieser Synthesestrategie leicht in ihrer Lipophilie/Polarophilie variiert werden.

2. Synthesen

Zur Synthese wurde der 3,5-Dihydroxybenzoesäureester **2** mit 8-Chlor-3,6-dioxaocan-1-ol (**3**) zum zweiarmigen Liganden **4** umgesetzt, dessen Tosylat **5** mit **2** den Diester der *meta*-Dibenzo[26]krone-**8** **6** liefert. Nach Hydrolyse zur Dicarbonsäure **7** und Überführung in das Dicarbonsäuredichlorid **8** wird zur Darstellung der großvolumigen Ligandmoleküle **9–14** mit dem jeweiligen Diamin umgesetzt, dessen Lipophilie in weiten Grenzen variieren kann. Umsetzung mit 1,4,10,13-Tetraoxa-7,16-diaza-cyclooctadecan liefert den Polycyclus **14**, von dem wegen seiner hohen Anzahl von Donorzentren und der Hohlraumeingrenzung durch mehr als drei Brücken eine Komplexierungstendenz nicht nur mit Metall- und organischen (Ammonium-)Kationen, sondern möglicherweise auch mit Neutralkmolekülen, die evtl. mit polaren Enden ausgestattet sind, erwartet werden kann.

Durch Reduktion der Dicarbonsäurediamide **9–14** sollten die entsprechenden freien Amine darstellbar sein, die gegenüber Kationen bessere Ligandeneigenschaften erwarten lassen. Wegen der geringen verfügbaren Substanzmengen wurde hierauf vorerst verzichtet, zumal primär die Hohlraumgröße interessierte.



Namen, Ausbeuten und Daten der Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

3. Ligandstruktur und Komplexierung

Gegenüber den übrigen Liganden und dem monocyclischen Kronenether **6** zeigt der *p*-phenylenverbrückte Cyclus **12** im ¹H-NMR-Spektrum eine auffällige Hochfeldverschiebung (ca. 0.1 ppm) einiger O–CH₂–CH₂–O-Protonen, wie sie für Paracyclophane charakteristisch ist⁶⁾. Dies kann auf den Anisotropieeffekt des *p*-Phenylenkerns zurückgeführt werden, da auch die kurz verbrückte Verbindung **9** normal absorbiert. Für **12** ist daher eine gestreckte Konformation anzunehmen, in der die Oligoethylenglycolbrücken und der *p*-Phenylenring im zeitlichen Mittel einander nahekommen.

Der Ligand **13** liefert interessanterweise einen 1 : 1-Komplex mit LiClO₄. Aus dessen ¹H-NMR-Spektren konnten bisher keine Schlüsse hinsichtlich der räumlichen Lage die-

ses kleinen Kations bzw. der Ligandkonformation gezogen werden. Orientierende ^{23}Na -NMR-Studien⁷⁾ der Na^{\oplus} -Komplexierung der Liganden **6** und **11** – **14** in Pyridin zeigen folgende Tendenz:

Die Komplexbildung von Na^{\oplus} -Ionen in Pyridin nimmt in der Reihenfolge **6**, **12**, **11**, **13** zu, die wegen der zunehmenden Zahl von Donorzentren bzw. abnehmender Lipophilie der Liganden, sowie der Hohlraumfixierung beim Übergang von **6** zu **12** plausibel erscheint. Aus der Reihe fällt jedoch **14**, das nach der angewandten Methode zwischen **6** und **12** einzuordnen wäre. Die vergleichsweise geringe Komplexbildung von Natrium-Ionen gerade dieses von vier Oligoethylenglycolether-Brücken begrenzten Hohlraum-moleküls könnte folgende Ursachen haben: Das Diazakronenethersystem ist wegen des elektronenziehenden Effekts der Carbonsäureamid-Carbonylgruppen zur Komplexbildung mit Alkalimetall-Ionen nur wenig geeignet, wie Komplexkonstantenbestimmungen und Komplexbildungsversuche an anderen Carbonsäureamiden⁸⁾ zeigten.

Der gesamte Hohlraum des vierfach verbrückten Moleküls ist zur Aufnahme nur eines einzigen Alkalimetall-Kations zu groß, die Komplexbildung wird überwiegend am *meta/meta*-Dibenzo[26]kronen-8-Molekülausschnitt stattfinden. Die Unterschiede in der Komplexbildungsstärke der einzelnen Cryptandsysteme **6**, **11** – **14** dürften außerdem auch auf die unterschiedliche konformative Fixierung dieses Rezeptorteils zurückzuführen sein.

Versuche, Komplexe mit Neutramolekülen wie Thioharnstoff, *p*-Phenylendiessigsäure usw. zu erhalten, waren bisher nicht erfolgreich, jedoch schränkten die geringen verfügbaren Mengen die Möglichkeiten zur Prüfung der Komplexbildung mit verschiedenen organischen Gastmolekülen ein.

Experimenteller Teil

3,5-Bis(9-hydroxy-1,4,7-trioxanonyl)benzoesäure-butylester (4): Zu einer siedenden Lösung von 6.00 g (35.7 mmol) 3,5-Dihydroxybenzoesäure-methylester (**2**) in 500 ml *n*-Butanol werden unter N_2 -Atmosphäre 4.00 g (71.4 mmol) KOH gegeben. Nach vollendeter Bildung des Kaliumsalzes werden 48.1 g (285 mmol) 8-Chlor-3,6-dioxaocan-1-ol rasch zugetröpfelt und das Gemisch 72 h unter Rückfluß erhitzt. Das bei der Reaktion gebildete KCl wird abfiltriert, das Lösungsmittel und überschüssiges 8-Chlor-3,6-dioxaocan-1-ol abdestilliert. Die chromatographische Auftrennung des öligen Rückstands (Kieselgel, Toluol: EtOH = 4:1) ergibt neben nicht vollständig umgesetzten Produkten 8.80 g (18.6 mmol) des Butylesters **4** (52%) als farbloses Öl, der durch Umesterung des Methylesters entstanden ist.

*3,5-Bis[9-(*p*-toluylsulfonyloxy)-1,4,7-trioxanonyl]benzoesäure-butylester (5)*: Zu einer Lösung von 8.80 g (18.6 mmol) **4** in 50 ml Pyridin werden unter Eiskühlung über einen Zeitraum von 3 h portionsweise 7.10 g (37.2 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit kalter konz. Salzsäure versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach Waschen, Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man **5** in nahezu quantitat. Ausbeute. Das ölige Produkt wird ohne besondere Reinigung weiterverarbeitet.

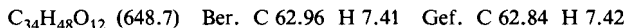
1,4,7,10,17,20,23,26-Octaoxa[10.10](1,3)benzenophan-13,29-dicarbonensäure-dibutylester (6): 2.91 g (17.3 mmol) 3,5-Dihydroxybenzoesäure-methylester (**2**) werden in 500 ml *n*-Butanol gelöst, unter N_2 -Atmosphäre zum Sieden erhitzt und mit 1.95 g (34.6 mmol) KOH versetzt. Nach Bildung des Kaliumsalzes von **2** werden 13.5 g (17.3 mmol) in 150 ml heißem *n*-Butanol gelöstes **5** zugegeben und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Vom ausgefallenen Kaliumtosylat wird abfiltriert und das

Tab. 1. Bezeichnungen, Ausbeuten, physikalische Daten und Analysen der synthetisierten Liganden 9 - 14

Nr.	Bezeichnung	Ausb. [%]	Schmp. [°C] (aus Solvens)	Summenformel (Molmasse)	Analyse bzw. hoch- aufgelöstes MS			R_f -Wert ^{a)}
					C	H	N	
9	33,38-Dioxo-1,4,7,10,17,20,23,26-octa- oxa-34,37-diazal[10.10.6](1,3,5)(1,3,5)- benzeno(2)phan	35	239 (Aceton)	$C_{28}H_{36}N_2O_{10}$ (560.6)	Ber. 60.00 Gef. 60.28	6.43 5.00 6.57 5.20	0.19	
10	33,42-Dioxo-1,4,7,10,17,20,23,26-octa- oxa-34,41-diazal[10.10.10](1,3,5)- (1,3,5)-benzeno(2)phan	32	158 ($CHCl_3/Et_2O$)	$C_{32}H_{44}N_2O_{10}$ (616.7)	Ber. 62.34 Gef. 62.33	7.14 4.55 7.32 4.48	0.25	
11	1,13-Dioxo-20,23,26,29,36,39,42,45- octaoxa-2,12-diazal[13.10.10]- (1,3,5)(1,3,5)benzeno(2)phan	47	98 ($CHCl_3/Et_2O$)	$C_{35}H_{50}N_2O_{10}$ (658.9)	Ber. 63.83 Gef. 64.05	7.60 4.26 7.81 4.24	0.32	
12	33,44-Dioxo-1,4,7,10,17,20,23,26- octaoxa-34,43-diaza- [10.10.10.2] ^{36,39} (1,3,5)- (1,3,5)benzeno(2)phan-36,38,40- trien	33	279 (Aceton)	$C_{34}H_{40}N_2O_{10}$ (636.7)	Ber. 63.62684 Gef. 63.62683		0.24	
13	1,12-Dioxo-5,8,19,22,25,28,35,38,41,44- decaoxa-2,11-diazal[12.10.10]- (1,3,5)(1,3,5)benzeno(2)phan	54	143 (Essigester)	$C_{32}H_{44}N_2O_{12}$ (648.7)	Ber. 64.82894 Gef. 64.82895		0.19	
13 · LiClO ₄		72	202 (CH_3OH /Essigester)	$C_{32}H_{44}ClLiN_2O_{16}$ (755.1)	Ber. 50.90 Gef. 51.17	5.83 3.71 6.25 3.55		
14	1,12-Dioxo-5,8,19,22,25,28,35,38,41, 44,47,50-dodecaoxa-2,11-di- aza[12.10.10.8 ^{a,1}]- (1,3,5)(1,3,5)benzeno(2)phan	35	75 (Aceton)	$C_{38}H_{54}N_2O_{14}$ (762.9)	Ber. 762.3576 Gef. 762.3555		0.22	

a) Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm, $CHCl_3$: EtOH = 95 : 5.

Lösungsmittel abdestilliert. Der braune, ölige Rückstand wird mit n-Heptan extrahiert, wobei nach Umkristallisieren aus wenig Aceton 1.50 g (13.4%) **6** in Form farbloser Nadeln mit Schmp. 104°C erhalten werden.



1,4,7,10,17,20,23,26-Octaoxa[10.10](1,3)benzenophan-13,29-dicarbonsäure (**7**) und 1,4,7,10,17,20,23,26-Octaoxa[10.10](1,3)benzenophan-13,29-dicarbonsäure-dichlorid (**8**): **6** wird nach dem üblichen Verfahren (KOH, EtOH:H₂O = 1:2) in die entsprechende Dicarbonsäure **7** (Schmp. 257°C) übergeführt, woraus direkt mittels PCl₅ in absol. Chloroform das Dicarbonsäuredichlorid **8** dargestellt wird. Dieses wird ohne weitere Reinigung bei den folgenden Cyclisierungen eingesetzt.

Allgemeine Darstellung der Liganden **9**–**14**: 1.23 g (2 mmol) Dicarbonsäuredichlorid **8** und jeweils 4 mmol⁹⁾ der entsprechenden Diamine werden in je 220 ml Benzol, dem 30 ml absol. DMF zugesetzt wurden, gelöst und getrennt aus zwei Präzisionstropftrichtern in eine kräftig gerührte Mischung von 900 ml Benzol und 100 ml DMF getropft. Nach ca. 6 h ist die Reaktion beendet. Man filtriert vom Unlöslichen ab, entfernt das Lösungsmittel und reinigt die Amide durch Umkristallisation. Bezeichnungen, Ausbeuten, physikalische Daten und Analysen siehe Tab. 1.

Literatur

- 1) XLVIII. Mittell.: U. Heimann und F. Vögtle, Chem. Ber. **112**, 3034 (1979). – XLVI. Mittell.: G. Oepen und F. Vögtle, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1094.
- 2) Übersicht: F. Vögtle und E. Weber, Kontakte (Merck) **1/77**, 11; **2/77**, 16; **3/77**, 36; **2/78**, 16; F. Vögtle, E. Weber und U. Elben, Kontakte (Merck) **3/78**, 32; **1/79**, 3.
- 3) Abzugrenzen hiervon sind die bekannten Kronenetherkomplexe von Ammonium-Verbindungen, in denen die Bindung über das Onium-Zentrum bzw. H-Brücken erfolgt und deren organischer Rest vom Liganden üblicherweise nicht eingeschlossen ist.
- 4) Zur Anwendung der Cyclodextrine als molekulare Rezeptoren für Neutralmoleküle vgl.: a) M. L. Bender und M. Komiyama, Cyclodextrin Chemistry, Springer Verlag, Berlin 1978; b) W. Saenger, in: Environmental Effects on Molecular Structure and Properties, S. 256 ff., B. Pullman (Hrsg.), D. Reidel Publ. Co., Dordrecht (Holland); c) M. F. Czarniecki und R. Breslow, J. Am. Chem. Soc. **100**, 7771 (1978); d) J. Boger, J. R. Corcoran und J.-M. Lehn, Helv. Chim. Acta **61**, 2190 (1978); e) F. Vögtle und W. M. Müller, Angew. Chem. **91** (1979), im Druck; Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18** (1979), im Druck.
- 5) Orientierende Untersuchungen: N. Wester und F. Vögtle, J. Chem. Res. (S) **1978**, 400; (M) **1978**, 4856.
- 6) ^{6a)} F. Vögtle und P. Neumann, Top. Curr. Chem. **48**, 67 (1974). – ^{6b)} F. Vögtle und G. Hohner, Top. Curr. Chem. **74**, 1 (1978). – ^{6c)} K. Frensch und F. Vögtle, J. Org. Chem. **44**, 884 (1979).
- 7) W. Offermann, F. Vögtle, P. Laszlo und J. Grandjean, unveröffentlicht.
- 8) W. Wehner und F. Vögtle, Tetrahedron Lett. **1976**, 2603; B. Tümmeler, G. Maass, E. Weber, W. Wehner und F. Vögtle, J. Am. Chem. Soc. **99**, 4683 (1977).
- 9) H. Stetter und J. Marx, Liebigs Ann. Chem. **607**, 59 (1957).