

Synthese makrotricyclischer Amine

Franz P. Schmidtchen

Lehrstuhl für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität München,
Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching

Eingegangen am 25. Mai 1979

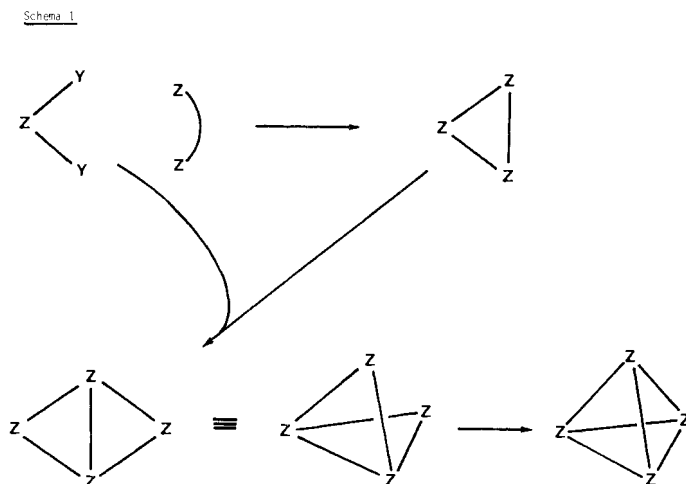
Die Synthese der makrotricyclischen Tetraamine **14a** und **b** mit Tetraederstruktur wird durch drei Cyclisierungsschritte nach dem Verdünnungsprinzip in Gesamtausbeuten von 5.6 bzw. 2.5% erreicht.

Synthesis of Macrotricyclic Amines

The synthesis of the macrotricyclic amines **14a** and **b** with a tetrahedron skeleton is achieved by three successive cyclisations using high dilution conditions (overall yields 5.6 and 2.5%, resp.).

Das Konzept eines Einschlusses kleiner Moleküle oder Ionen in den Hohlraum eines größeren Wirtsmoleküls hat durch die breite Anwendung von Kronenethern und Cryptaten insbesondere in der organischen Synthesechemie augenfällige Erfolge erlebt^{1,2}). Die Entwicklung dieses Gebiets profitierte wesentlich von der Erforschung der natürlichen Analoga z. B. der Makrolid-Antibiotika, die ebenfalls Kationen in eine Molekülhöhle einschließen können^{3,4}). Obwohl es nicht an natürlichen Vorbildern für eine Einschlußkomplexierung von Anionen fehlt, sind Versuche zur Darstellung synthetischer Anionenwirte sehr selten^{5–9}). Wir beschreiben hier die Synthese makrotricyclischer Amine, die nach Quartärisierung als Einschlußkomplexbildner für Anionen dienen können⁹).

Ein Vergleich der Größenverhältnisse zwischen Kationen und Anionen (Ionenradien: Na⁺ 98 pm; K⁺ 133 pm; Br⁻ 196 pm; HPO₄²⁻ ≈ 230 pm) zeigt unmittelbar, daß Gastgebemoleküle für Anionen erheblich größer als die entsprechenden Kationenwirte sein müssen. Während als Haftgruppen in Kationkomplexbildnern im Prinzip alle Funktionen mit freien Elektronenpaaren verwendbar sind, ist die Auswahl geeigneter Bindungspartner für Anionen recht begrenzt. Natürliche Vorbilder (Enzyme) benutzen Wasserstoffbrückenbindungen und elektrostatische Wechselwirkung von Guanidino-, Amino- oder Imidazoliumgruppen zur Fixierung ihrer anionischen Substrate^{10–12}). Die komplizierte Chemie der genannten Funktionen ließ es zunächst jedoch ratsam erscheinen, künstliche Anionenwirte nicht mit diesen, sondern mit quartären Ammoniumfunktionen als Haftgruppen auszustatten. Weiterhin erfordert die Größe der Zielmoleküle (Molmassen 800–1200 Dalton) einen möglichst symmetrischen Bau, damit die Synthese mit den physikalischen Methoden der organischen Chemie ohne Schwierigkeiten verfolgt werden kann. Neben diesen Randbedingungen sollte ein synthetischer Anionenwirt eine konformationsunabhängige Molekülhöhle und eine ausreichende Steifheit zur Diskriminierung zwischen Gastmolekülen unterschiedlicher Größe und Form besitzen. Die makrotricyclischen Tetraamine **14a** und **b** scheinen nach Größe und Struktur optimal geeignet, als Grundkörper quartärer Ammoniumsalze die oben genannten Bedingungen zu erfüllen. Sie verbinden die Vorteile einer starren dreidimensionalen hochsymmetrischen Struktur mit großer chemischer Stabilität und der Möglichkeit, durch Wahl der entsprechenden Quartärisierungsmittel die physikalischen Eigenschaften der Anionenwirte in weiten Grenzen zu verändern¹³).



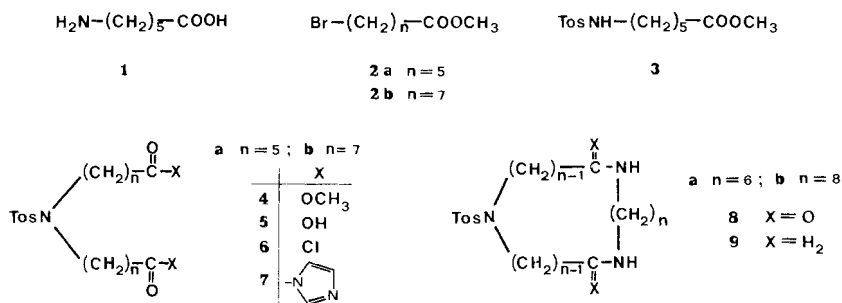
Für die Synthese großer Tetraedermoleküle bieten sich verschiedene Strategien an, von denen jede spezifische Vorteile hat. Wir entschieden uns für den stufenweisen Aufbau der Zielmoleküle in der Folge (Schema 1): Darstellung eines Makrocyclus, Ankondensation eines weiteren Rings zum Bicyclus und Verbrückung des Bicyclus zum Tricyclus hauptsächlich aus zwei Gründen: Einerseits sollten die Zwischenstufen wegen ihrer hohen Symmetrie gut kristallisierbar und charakterisierbar sein; zum anderen ist dieser Weg bereits bei der Synthese tetraedrischer Aminopolyether erfolgreich besritten worden¹⁴⁾. In Analogie zu den Cryptandsynthesen¹⁾ sollten die als Zwischenprodukte auftretenden makrocyclischen Amine durch Cyclisierung eines offenkettigen α,ω -Diamins mit einem Dicarbonsäuredichlorid zum makrocyclischen Carbonsäureamid und anschließende Reduktion zum Amin dargestellt werden. Obwohl solche Cyclisierungen unter großer Verdünnung durchgeführt werden müssen, wodurch die Ansatzgröße limitiert wird, und die Ausbeuten nur in günstigen Fällen über 50% liegen, wird diese Methode vorwiegend aus Mangel an geeigneten Alternativen häufig angewandt. Bei drei aufeinanderfolgenden derartigen Cyclisierungen wie im vorliegenden Fall muß man deshalb mit einer bescheidenen Gesamtausbeute rechnen. Der Aufbau der tetraedrischen Amine über Amidbildung und nachfolgende Reduktion erfordert weiterhin die reversible Blockierung von sek. Aminofunktionen mit Schutzgruppen, die sowohl gegen Boranreduktion als auch gegen die stark sauren Bedingungen der Boranaminhydrolyse stabil sind. Die (4-Methylphenyl)sulfonyl-Schutzgruppe (Tos) ist diesen Anforderungen gewachsen, wie ihre Verwendung bei analogen Aminoethersynthesen zeigt¹⁾. Die häufig beobachteten Ausbeuteminderungen aufgrund der drastischen Abspaltungsbedingungen braucht man hier wegen der Stabilität der deblockierten Amine nicht zu befürchten.

Synthese der monocyclischen Amine 9a und b

Während von den Komponenten für den ersten Cyclisierungsschritt die α,ω -Diamine käuflich sind, wurden die *N*-geschützten Dicarbonsäuredichloride **6a** und **b** auf unterschiedlichen Wegen erhalten.

Da nur die Ausgangsstoffe für die leichtere Iminodicarbonsäure **5a** kommerziell erhältlich sind, tosyliert man vorteilhaft 6-Aminohexansäure (**1**) oder deren Ester und alkylt das Produkt **3** dann mit dem 6-Bromhexansäureester **2a**. Man erhält so in guter Ausbeute den Dicarbonsäureester **4a**, der als Rohprodukt verseift und durch Kristallisation des Bariumsalzes gereinigt wird. Die freie Dicarbonsäure **5a** reagiert mit Oxa-

lylchlorid in einer Gesamtausbeute von ca. 70% zum Dicarbonsäuredichlorid. Für die Synthese der geschützten Aminodicarbonsäure **5b** erwies sich die doppelte Alkylierung von *p*-Toluolsulfonamid mit 8-Bromooctansäureester **2b** als günstiger. Dieser Ester wird am besten durch einen modifizierten Hunsdiecker-Abbau¹⁵⁾ aus Azelainsäuremonoester mit 45% Ausbeute gewonnen. Der rohe Dicarbonsäureester **4b** wird verseift und die Säure nach Reinigung über das Bariumsalz mit Oxalylchlorid in das Säurehalogenid **6b** übergeführt (Gesamtausbeute 75%).



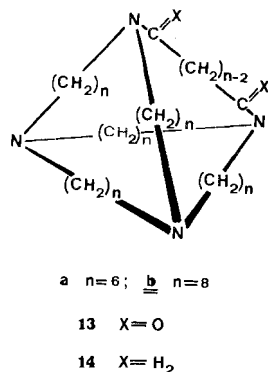
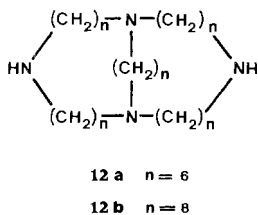
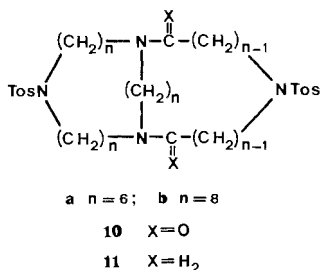
Die Darstellung von **8a** unter Anwendung des Verdünnungsprinzips¹⁶⁾ ergab mit der üblichen Apparatur¹⁶⁾, in Benzol als Lösungsmittel und bei Raumtemperatur nur 30% Ausbeute. Mit Toluol als Lösungsmittel, einer Temperatur von 0–2°C und durch Einsatz stufenlos regulierbarer Infusionspumpen¹⁷⁾ ließ sich die Ausbeute auf 55% steigern.

Die Anwendung der optimierten Ringschlußbedingungen auf die Cyclisierung von **6b** mit Octamethyldiamin lieferte Ausbeuten von 40%. Die Verringerung im Vergleich mit der Ausbeute von **8a** reflektiert die allgemein beobachtete Abnahme der Ringschlußausbeuten mit der Ringgröße.

Für die Reduktion von Amidin zu Aminen wird das früher häufig benutzte Lithium-aluminiumhydrid mehr und mehr durch das einfach handzuhabende und ungefährlichere Boran in Tetrahydrofuran ersetzt. Einwirkung dieses Reagenzes im Überschuß auf **8a** oder **b** gab in glatter Reaktion die entsprechenden Boran-Aminaddukte, die mit wäßrig-ethanolischer Salzsäure hydrolysiert wurden. Die Ausbeuten liegen bei beiden Ringen über 90%.

Synthese der bicyclischen Amine **12a** und **b**

Bei der Darstellung der Bicyclen nutzt man einen weiteren Vorteil der eingeschlagenen Synthesestrategie: Die Wiederverwendung eines Bausteines aus einem vorhergehenden Syntheseschritt. So kondensierte man die monocyclischen Amine **9a** und **b** mit den entsprechenden Dicarbonsäuredichloriden **6a** und **b** unter Verwendung von Triethylamin als säurebindender Hilfsbase. Man erhielt unter den für den Monocyclus optimierten Bedingungen in sauberer Reaktion den kleineren Bicyclus **10a** mit 50% Ausb., der sich sehr schön durch Kristallisation reinigen ließ. Im Gegensatz dazu widerstand der größere Bicyclus **10b** allen Versuchen zur Kristallisation. Da chromatographische Reinigung bei den anstehenden Substanzmengen unwirtschaftlich schien, setzten wir ein partiell gereinigtes Produkt in die nachfolgende Amidreduktion ein.



Die Boranreduktion der bicyclischen Amide verlief ebenso glatt wie bei den Monocyclen. Allerdings traten Schwierigkeiten bei der Hydrolyse der entstandenen Boran-Aminaddukte auf. Aufgrund mangelnder Löslichkeit konnten die Addukte selbst bei mehrtägigem Rückflußkochen weder durch das Standardreagenz (6N HCl) noch durch Gemische von 6N HCl mit Ethanol, Glycol oder Chloroform vollständig gespalten werden. Die Freisetzung der Amine aus den Borankomplexen gelang jedoch sauber und schnell durch Kochen mit ethanolischer Schwefelsäure. Während das bicyclische Amin **11a** vorteilhafter durch Kristallisation gereinigt und dann mit 95% Ausbeute erhalten wurde, führte bei dem bicyclischen Amin **11b** wegen des niedrigen Schmelzpunktes die Reinigung über das Hydrobromid schneller zum Ziel. Durch Kristallisation dieses Salzes erhielten wir 35% (bezogen auf monocyclisches Amin **9b**) an **11b**.

Ein Versuch, das Tetraamin **12a** in einem Zug durch gleichzeitige Reduktion und Deblockierung des Amids **10a** mit Lithiumaluminiumhydrid zu erhalten, ergab **12a** nur mit 44% Ausbeute, so daß wir uns spezifischen Enttosylierungsverfahren zuwendeten.

Von den reduktiven Abspaltungsverfahren für Tosylfunktionen erprobten wir sowohl die Reaktion mit Natrium-naphthalinid¹⁸⁾ als auch die Spaltung mit Lithium in flüssigem Ammoniak. Obwohl die erstere Methode in bezug auf den experimentellen Aufwand deutliche Vorteile hat, lieferte sie nur eine Ausbeute von 65% an **12a**. Die Tosylgruppenentfernung mit Lithium in flüssigem Ammoniak brachte demgegenüber sehr gute Ausbeuten (>85%), wenn man durch Zusatz von Lösungsmitteln eine annähernd homogene Lösung der apolaren Sulfonamide in Ammoniak herstellen konnte. Besonders problematisch war die Unlöslichkeit des Sulfonamids **11b**, doch fanden wir in n-Propylamin einen guten Lösungsvermittler, der sich auch bei dem leichteren Sulfonamid **11a** bewährte. Die chemische Stabilität der bicyclischen Tetraamine **12a** und **b** erlaubte auch die Anwendung drastischer Hydrolysebedingungen zur Entfernung der Schutzgruppen: Die Einwirkung von siedender konzentrierter Bromwasserstoffsäure auf die Sulfonamide ergab nach 14 h eine schwarzbraune Reaktionsmischung, aus der die freien Amine mit mehr als 80% Ausbeute isoliert werden konnten. Gemessen an Aufwand, Zeitbedarf und erzielbarer Ausbeute stellt diese Reaktion das Optimum aller untersuchten Deblockierungsverfahren dar.

Synthese der tricyclischen Amine **14a** und **b**

Da der dritte Cyclisierungsschritt der Gesamtsynthese ebenso wie die beiden vorhergehenden aus einer Amidbildung von einem Amin mit einem Dicarbonsäuredichlorid bestand, konnten die bewährten Reaktionsbedingungen weitgehend übernommen werden. Bemerkenswert war jedoch, daß die Ausbeuten dieser Verbrückung der bicyclischen Tetraamine in stärkerem Maße als bei den anderen Cyclisierungen von der Qualität der Reaktanden abhingen. Nur sehr saubere Aminkomponenten (doppelt kristallisiert als HBr- oder HBF₄-Salz) und frisch destillierte Carbonsäurechloride lieferten Ausbeuten von 45% (**13b**) bzw. 44% (**13a**), die für Reaktionen dieser Art zufriedenstellend waren.

Die abschließende Boranreduktion verlief ohne Komplikationen, allerdings mit etwas geringeren Ausbeuten als in den vorhergehenden Analogreaktionen, so daß damit die Zielmoleküle **14a** und **b** in einer Gesamtausbeute von 5.6% (bez. auf 6-Aminohexansäure (**1**)) bzw. 2.5% (bez. auf *p*-Toluolsulfonamid) zugänglich sind. Diese Tetraamine bilden farblose Kristalle, die in Wasser und niederen Alkoholen wenig, in unpolaren organischen Lösungsmitteln dagegen sehr gut löslich sind. Gegen starke Säuren verhalten sie sich wie viersäurige Basen. Die niederen Halogenidsalze sind in Wasser gut, Iodide und Tetrafluoroborate mäßig und Picrate und Teträphenylborate praktisch unlöslich. Die freien Amine reagieren mit manchen Übergangsmetallkationen (Zn²⁺, Ni²⁺) zu Komplexen, wie aus der Löslichkeit der Metallsalze in Methanol bei Gegenwart der Tricyclen geschlossen werden kann. Quartärisierungen ergeben in glatter Reaktion Tetraalkylammoniumsalze⁹⁾. Die Infrarot- und Kernresonanzspektren zeichnen sich aufgrund des hochsymmetrischen Baus der Tetraamine durch große Einfachheit aus. So registriert man von den 48 Kohlenstoffatomen in **14b** nur 4 gut aufgelöste Signale im ¹³C-NMR-Spektrum. Die Protonenresonanzspektren werden mit steigender Molekülgröße schließlich so diffus, daß sie eine fundierte Interpretation im Falle der tricyclischen Amide **13a** und **b** kaum noch zulassen. Virtuelle Kopplungen der beteiligten Kerne dürften die Ursache für die beobachtete Verbreiterung der Signale sein.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für finanzielle Unterstützung. Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. H. Simon für anregende Diskussionen, sowie Fräulein A. Oettl und Herrn H. Leichmann für kompetente Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Alle käuflichen Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung in die Synthese eingesetzt. Aprotische Lösungsmittel wurden durch Destillation von LiAlH₄ (LAH) oder Calciumhydrid getrocknet und über Molekularsieb 4 Å aufbewahrt. – Schmelzpunkte: Kupferblock, unkorrigiert. – ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60; ¹³C-NMR-Spektren: Bruker HX 90, Standard stets internes Tetramethylsilan (TMS). – MS: AEI MS 9 (Elektronenstoß 70 eV).

6-[[[4-Methylphenyl)sulfonyl]amino]hexansäure-methylester (**3**)

a) Aus 6-Aminohexansäure (**1**): In eine Lösung von 100 g (0.75 mol) **1** und 191 g (1.8 mol) Natriumcarbonat in 1 l Wasser werden bei 70 °C unter Rühren portionsweise 146 g (0.765 mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid eingetragen. Anschließend erhitzt man 1 h auf 90 °C und kühlt dann ab. Man säuert vorsichtig auf pH 1 mit Salzsäure an und saugt den Niederschlag nach zweistündigem

Stehenlassen im Eisbad scharf ab. Die Kristallmasse wird in 700 ml Benzol aufgenommen und die Lösung am Wasserabscheider gekocht, bis kein Wasser mehr übergeht. Nach Filtrieren der heißen Lösung durch Watte kristallisieren beim Abkühlen 175 g (80%) der *N*-tosylierten Carbonsäure aus. Man löst diese in 700 ml Methanol, setzt vorsichtig 20 ml konz. Schwefelsäure zu und hält 2 Tage bei 25 °C. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird zwischen CH₂Cl₂ und Wasser verteilt (je 500 ml) und die wäßr. Phase nachextrahiert (2 × 200 ml CH₂Cl₂). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (300 ml H₂O), getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisiert langsam beim Stehenlassen. Ausb. quantitativ.

a) Aus 6-Aminohexansäure-methylester: In eine Mischung von 119.8 g (0.66 mol) 6-Aminohexansäure-methylester-hydrochlorid, 72 g (0.71 mol) Triethylamin und 250 ml trockenem Pyridin werden unter Eis/Kochsalzkühlung 138 g (0.725 mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid so eingetragen, daß die Temperatur nicht über 10 °C ansteigt. Nach 1 h im Eisbad und 16 h bei Raumtemp. versetzt man mit 1.5 l Wasser und säuert mit Salzsäure stark an. Man extrahiert mit CH₂Cl₂ (3 × 500 ml), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 3N HCl, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet, dampft ein und erhält so 177 g (0.59 mol; 90%) gelbliches Öl, das langsam durchkristallisiert. Schmp. 45 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40 (mc, 6H, CH₂), 2.23 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂CO), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.91 (q, *J* = 6 Hz; 2H, NCH₂), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 4.83 (t, *J* = 6H; 1H, NH), 7.28 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Ar-H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Ar-H).

C₁₄H₂₁NO₄S (299.4) Ber. C 56.16 H 7.07 N 4.68 Gef. C 55.91 H 6.99 N 4.64

6,6'-[[*(4-Methylphenyl)sulfonyl*imino]bischexansäure (5a): Zu einer warmen Lösung von 136 g (0.455 mol) **3** und 53.5 g (0.476 mol) Kalium-*tert*-butylat in 500 ml *tert*-Butylalkohol werden unter N₂ 105 g (0.502 mol) 6-Bromhexansäure-methylester getropft. Man hält die entstandene Suspension am Sieden, bis die Mischung neutral ist (ca. 24 h). Anschließend dampft man ein, nimmt den breiartigen Rückstand in einer Lösung von 60 g (1.5 mol) NaOH in 200 ml Wasser und 500 ml Ethanol auf und kocht über Nacht unter Rückfluß. Die heiße Lösung gießt man in eine Lösung von 134 g (0.55 mol) BaCl₂ · 2H₂O in 1 l Wasser ein. Die Fällung des feinkristallinen weißen Bariumsalzes wird bei 0 °C vervollständigt. Filtrieren, Auswaschen des Niederschlags mit Ethanol und Trocknen ergibt 215 g (89%) Bariumsalz.

Dieses Salz wird portionsweise unter kräftigem Rühren in eine Mischung aus 900 ml 2N HCl und 600 ml Methylenchlorid eingetragen. Nachdem alles gelöst ist, trennt man die organische Phase ab, extrahiert die Wasserphase nach (2 × 100 ml CH₂Cl₂), wäscht die organischen Extrakte mit Wasser (500 ml), trocknet und dampft ein. Man erhält ein fast farbloses Öl, das entweder spontan oder beim Anreiben mit Toluol kristallisiert. Ausb. 156 g (86%), Schmp. 67 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42 (mc, 12H, CH₂), 2.32 (t, *J* = 6 Hz; 4H, CH₂CO), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ar), 3.10 (t, *J* = 6 Hz; 4H, NCH₂), 7.25 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Ar-H), 7.67 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Ar-H), 11.0 (s, 2H, OH).

C₁₉H₂₉NO₆S (399.5) Ber. C 57.12 H 7.32 N 3.51 Gef. C 57.04 H 7.25 N 3.64

8,8'-[[*(4-Methylphenyl)sulfonyl*imino]bisooctansäure (5b): Zu einer Suspension von 145 g (0.75 mol) *p*-Toluolsulfonamid-Natrium in 750 ml trockenem Dimethylsulfoxid gibt man unter Eiskühlung und N₂-Schutzgas 190 g (0.80 mol) 8-Bromooctansäure-methylester (**2b**) und rührt 14 h bei Raumtemp. Man setzt 42.1 g (0.375 mol) Kalium-*tert*-butylat zu, rührt 1 h bei 25 °C und alkyliert anschließend mit 89 g (0.375 mol) Bromester **2b**. Nach ca. 20 h ist die Mischung annähernd neutral, und man fügt wiederum Kalium-*tert*-butylat zu (50.5 g, 0.45 mol), rührt 1 h bei 25 °C und tropft weitere 107 g (0.45 mol) Bromester **2b** zu. Nach 48 h bei Raumtemp. verdünnt man mit 2 l Wasser, säuert mit konz. Salzsäure an und extrahiert mit Methylenchlorid (1.5 l, 2 × 500 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen (2 × 1 l) und ein-

geengt. Das verbleibende Öl wird in 800 ml Ethanol gelöst und die Lösung mit 200 g 50proz. Natronlauge 2 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt die heiße Hydrolysenlösung in eine Lösung von 220 g Bariumacetat in 3 l Wasser einlaufen, filtriert das ausgefallene Bariumsalz der Dicarbonsäure nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank ab, verteilt das pulvertrockene Salz (375 g) unter kräftigem Schütteln zwischen 1.5 l 2N HCl und 1 l CH₂Cl₂, extrahiert die Wasserphase nach (2 × 500 ml CH₂Cl₂) und wäscht die organischen Phasen mit Wasser. Beim Einengen, zuletzt i. Hochvak., bleiben 273.5 g (80%) eines gelben Öls zurück.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30 (mc, 20H, CH₂), 2.31 (t, *J* = 6 Hz; 4H, COCH₂), 2.40 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.07 (t, *J* = 8 Hz; 4H, NCH₂), 7.26 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H), 7.68 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 6a und b: Die Lösung von 0.388 mol **5a** bzw. **b** in 400 ml trockenem Benzol wird bei Raumtemp. mit 120 g (0.84 mol) Oxalylchlorid versetzt. Nach wenigen min setzt eine heftige Gasentwicklung ein. Man beläßt 2 Tage bei Raumtemp. und dampft dann ein. Das zurückbleibende gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung für den folgenden Cyclisierungsschritt verwendet.

6,6'-[[[4-Methylphenyl)sulfonyl]imino]bis(hexanoylchlorid) (6a): Ausb. 161 g (0.368 mol, 95%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.46 (mc, 12H, CH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.86 (t, *J* = 7 Hz; 4H, CH₂CO), 3.08 (t, *J* = 7 Hz; 4H, NCH₂), 7.28 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H), 7.68 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H).

8,8'-[[[4-Methylphenyl)sulfonyl]imino]bis(octanoylchlorid) (6b): Ausb. 177 g (0.360 mol, 93%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32 (mc, 20H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.87 (t, *J* = 7 Hz; 4H, CH₂CO), 3.08 (t, *J* = 7 Hz; NCH₂), 7.28 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H), 7.68 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Monocyclen 8a und b: 120 mmol **6** und 258 mmol (215 mol %) Hexamethyldiamin (für **6a**) bzw. Octamethyldiamin (für **6b**) werden in je 250 ml trockenem Toluol gelöst. Diese Lösungen tropft man synchron mit Hilfe zweier gasdichter Spritzen und einer Infusionspumpe¹⁷⁾ unter N₂ und kräftigem Rühren in 1 l eisgekühltes trockenes Toluol. Die Tropfgeschwindigkeit beträgt 0.625 ml/min, die Gesamtdauer einschließlich der Wiederauffüllzeiten der Spritzen ca. 7 h. Nach Rühren über Nacht im Eisbad wird filtriert und der Filtrückstand getrocknet. Das Filtrat enthält ca. 3–5% der Gesamtausbeute an Cyclisierungsprodukt. Der feste braune Filterkuchen wird mit einer Mischung von 300 ml CHCl₃ und 500 ml 1N HCl 2 h gekocht und die Mischung in einen Scheidetrichter gegeben. Es bilden sich drei Phasen aus: Die untere Chloroformphase enthält die Hauptmenge des Monocyclus neben etwas polymerer Substanz. Die mittlere Phase besteht hauptsächlich aus Polymeren mit einer geringen Menge an Monocyclus, wogegen in der wäßr. Oberphase nur Ammoniumsalze gelöst sind. Man trennt die Chloroformphase ab, dampft ein und kristallisiert den Rückstand um. Die Zwischenphase wird mit CHCl₃ zweimal in der Hitze extrahiert (je 150 ml), der Extrakt eingedampft und der Rückstand evtl. mit Hilfe eines Extraktors umkristallisiert. Die gesammelten Mutterlauge der Kristallisation können durch Chromatographie an basischem Al₂O₃ (Elution mit CHCl₃) weiter gereinigt werden.

8-[[[4-Methylphenyl)sulfonyl]-1,8,15-triazacyclohepticosan-2,14-dion (8a): Ausb. 31.6 g (55%) (aus Methanol), Schmp. 174–176 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (mc, 20H, CH₂), 2.22 (t, *J* = 6 Hz; 4H, CH₂CO), 2.44 (s, 3H, CH₃-Ar), 3.0–3.5 (8H, NCH₂), 6.50 (t, *J* = 6 Hz; 2H, NH), 7.23 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H), 7.61 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H).

C₂₅H₄₁N₃O₄S (479.7) Ber. C 62.60 H 8.62 N 8.76 Gef. C 62.79 H 8.75 N 8.82

10-[[[4-Methylphenyl)sulfonyl]-1,10,19-triazacyclohepticosan-2,18-dion (8b): Ausb. 27.0 g (40%) (aus Essigester), Schmp. 140 °C (Essigester). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.31 (mc, 32H,

CH₂), 2.18 (t, *J* = 6 Hz; 4H, CH₂CO), 2.43 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.8–3.5 (m, 8H, NCH₂), 6.23 (t, *J* = 6 Hz; 2H, NH), 7.28 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H), 7.68 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H).

C₃₁H₅₃N₃O₄S (563.8) Ber. C 66.03 H 9.47 N 7.45 Gef. C 66.08 H 9.91 N 7.39

Allgemeine Vorschrift zur Boranreduktion der Monocyclen 8a und b: Die Suspension bzw. Lösung von 100 mmol des Monocyclus in 400 ml trockenem THF wird unter N₂ und Eiskühlung innerhalb 30 min mit 500 ml 1 N Boran in THF versetzt. Man rührt 1 h bei Raumtemp. und erhitzt dann 2 h zum Sieden. Nach Abkühlen tropft man vorsichtig 50 ml Wasser zu und dampft dann ein. Der feste weiße Rückstand wird mit 6 N HCl (500 ml) verrieben und bei Nachlassen des starken Schäumens mit 200 ml Ethanol unter Rückfluß erwärmt. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hat, kocht man noch 1 h unter Rückfluß und dampft dann zur Trockne ein. Der feste Rückstand wird zwischen 700 ml 25proz. Kalilauge und 400 ml CCl₄ verteilt, die wäßr. Phase nachextrahiert (2 × 100 ml CCl₄), die vereinigten CCl₄-Phasen werden gewaschen (2 × 200 ml Wasser), getrocknet, und das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand kann aus Hexan kristallisiert werden.

1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1,8,15-triazacyclohepticosan (9a): Ausb. 42.0 g (93%), Schmp. 64–65 °C (Hexan). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.10 (s, ≈ 2H, NH), 1.40 (mc, ≈ 24H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.60 (t, *J* = 5 Hz; 8H, NCH₂), 3.03 (t, *J* = 6 Hz; 4H, TosNCH₂), 7.26 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H).

C₂₅H₄₅N₃O₂S (451.7) Ber. C 66.47 H 10.04 N 9.30 Gef. C 66.44 H 10.03 N 9.08

1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1,10,19-triazacyclohepticosan (9b): Ausb. 50.8 g (95%), Schmp. 52 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.16 (s, ≈ 2H, NH), 1.33 (mc, ≈ 48H, CH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.58 (t, *J* = 6 Hz; 8H, NCH₂), 3.05 (t, *J* = 6 Hz; 4H, TosNCH₂), 7.26 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz; 2H, Aromaten-H).

C₃₁H₅₇N₃O₂S (535.8) Gef. C 69.48 H 10.72 N 7.84 Gef. C 69.29 H 10.94 N 7.91

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Bicyclen 10a und b: Die Lösung von 25 mmol **9a** oder **b** und 5.55 g (55 mmol, 220 mol-%) Triethylamin in absol. Benzol wird auf 50 ml aufgefüllt. Ebenso werden 26.25 mmol Säurechlorid **6a** oder **b** zu 50 ml einer benzolischen Lösung gelöst. Die beiden Reaktionspartner tropft man unter Eiskühlung, Rühren und N₂ mit Hilfe von gasdichten Spritzen und einer Infusionspumpe¹⁷⁾ synchron in 500 ml trockenes Toluol. Man regelt die Tropfgeschwindigkeit auf 0.14 ml/min ein, so daß nach 6 h die Zugabe beendet ist. Die entstandene Suspension wird über Nacht weitergerührt und dann filtriert. Das Cyclisierungsprodukt liegt ausschließlich im Filtrat vor. Der nach Einengen verbleibende Rückstand wird gründlich mit Essigester ausgekocht (4 × 100 ml), die Extrakte werden konzentriert und durch die zehnfache Gewichtsmenge basisches Al₂O₃ (Aktivität II–III nach Brockmann) filtriert (Elution mit Essigester). Die Eluate werden eingedampft und die Produkte durch Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel (Essigester) weiter gereinigt.

8,22-Bis[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1,8,15,22-tetraazabicyclo[13.13.6]tetracontan-2,14-dion (10a): Ausb. 10.1 g (50%), Schmp. 191 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): Sehr wenig strukturiertes Spektrum, δ = 1.43 (mc, ≈ 36H, CH₂), 2.1–2.4 (m, ≈ 4H, CH₂CO), 2.39 (s, 6H, CH₃-Ar), 3.0 (mc, ≈ 8H, CH₂NCO), 3.25 (mc, ≈ 8H, TosNCH₂), 7.26 (d, *J* = 8 Hz; 4H, Aromaten-H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz; 4H, Aromaten-H).

C₄₄H₇₀N₄O₆S₂ (815.2) Ber. C 64.83 H 8.66 N 6.87 Gef. C 64.59 H 8.25 N 6.90

10,28-Bis[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1,10,19,28-tetraazabicyclo[17.17.8]tetracontan-2,18-dion (10b): Hochviskoses Öl, das nicht analysenrein erhalten werden konnte. Die Konstitution ist jedoch durch die Herstellungsart, die Protonenresonanzspektren und die Umwandlung in das Folgeprodukt **11b** gesichert. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.33 (mc, ≈ 56H, CH₂), 2.28 (t,

$J = 7$ Hz; 4H, CH₂CO), 2.40 (s, 6H, CH₃-Ar), 2.8–3.5 (m, \approx 16H, NCH₂), 7.27 (d, $J = 8$ Hz; 4H, Aromaten-H), 7.68 (d, $J = 8$ Hz; 4H, Aromaten-H).

Allgemeine Vorschrift zur Boranreduktion der Bicyclen 10a und b: Die Lösung von 10 mmol der bicyclischen Bisamide in 90 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung und N₂ mit 50 ml 1 M Boran in Tetrahydrofuran versetzt (250 mol-% BH₃ pro Amidfunktion). Man läßt die Mischung innerhalb 1 h auf Raumtemp. erwärmen und erhitzt dann 14 h unter Rückfluß. Die Lösung (mitunter auch weiße Suspension) wird in Eis gekühlt und vorsichtig mit 10 ml Wasser versetzt. Nach kurzem Erwärmen engt man ein und suspendiert den pulvrigen weißen Rückstand in 100 ml Ethanol. Zur Zerstörung des Boran-Amin-Komplexes gibt man 3 ml konz. Schwefelsäure zu und kocht unter Rückfluß, bis eine klare Lösung entstanden ist (ca. 0.5 h–20 h). Dann dampft man i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Wasser (50 ml) auf, alkalisiert mit 4 N NaOH und extrahiert die Emulsion mit CH₂Cl₂ (3 \times 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, eingengt und aus wenig Ethanol kristallisiert.

8,22-Bis[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1,8,15,22-tetraazabicyclo[13.13.6]tetratetracontan (**11a**): Ausb. 7.47 g (95%), Schmp. 135 °C (Aceton). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.35$ (mc, 40H, CH₂), 2.27 (mc, 12H, NCH₂), 2.40 (s, 6H, CH₃-Ar), 3.05 (t, $J = 7$ Hz; 8H, TosNCH₂), 7.27 (d, $J = 8$ Hz; 4H, Aromaten-H), 7.68 (d, $J = 8$ Hz; 4H, Aromaten-H).

C₄₄H₇₄N₄O₄S₂ (787.2) Ber. C 67.13 H 9.48 N 7.18 Gef. C 66.64 H 9.38 N 6.86

10,28-Bis[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1,10,19,28-tetraazabicyclo[17.17.8]tetratetracontan (**11b**): Ausb. 8.35 g (90%), Schmp. 55–57 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.31$ (mc, 60H, CH₂), 2.40 (mc, \approx 18H, CH₃-Ar und NCH₂), 3.05 (t, $J = 7$ Hz; 8H, TosNCH₂), 7.27 (d, $J = 8$ Hz; 4H, Aromaten-H), 7.68 (d, $J = 8$ Hz; 4H, Aromaten-H).

C₅₄H₉₄N₄O₄S₂ (927.5) Ber. C 69.93 H 10.22 N 6.04 Gef. C 69.49 H 10.04 N 5.92

Abspaltung der Tosylschutzgruppen von den Bicyclen 11a und b

a) *Reduktive Abspaltung mit Lithium:* Man kühlt die Lösung von 10 mmol **11a** oder **b** in 200 ml trockenem n-Propylamin auf –10 °C, setzt dann 300 ml flüssiges Ammoniak und 2 ml Ethanol zu und gibt zu der leicht trüben Lösung portionsweise 700 mg Lithium in Stücken von 30–50 mg. Nach einer anfänglichen heftigen H₂-Entwicklung bildet sich eine Suspension kleiner Lithiumtröpfchen. Die Lösung färbt sich im Laufe von 2 h gelb, dann grün, und schließlich tritt die tiefblaue Färbung von Lösungen der Alkalimetalle in Aminen auf. Man rührt noch weitere 2 h unter Rückfluß, läßt dann das Ammoniak über Nacht abdampfen und zerstört Lithiumreste durch Zugabe von 40 ml Ethanol. Die Suspension wird eingengt, der halb feste Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt (je 200 ml), die wäßrige Phase nachextrahiert (2 \times 50 ml CH₂Cl₂), und die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen. Man extrahiert die Hydrochloride der Amine mit 3 N HCl (**12a**: 4 \times 50 ml; **12b**: 10 \times 50 ml), wäscht die Salzsäureauszüge mit CH₂Cl₂ (50 ml) und engt auf 20 ml ein. Durch Zugabe eines Überschusses an Lithiumhydroxid werden die Amine freigesetzt und in Hexan aufgenommen. Eindampfen des Hexanextraktes ergibt ein Rohprodukt, das durch Kugelrohrdestillation oder Kristallisation der Tetrafluoroborate oder der Hydrobromide weiter gereinigt werden kann. Ausbeuten **12a**: 4.15 g (94%); **12b**: 5.26 g (85%).

b) *Hydrolytische Abspaltung mit HBr:* Die Suspension von 10 mmol **11a** oder **b** in 120 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure wird unter N₂ und Rühren 14 h unter Rückfluß gekocht. Die schwarzbraune Lösung engt man ein und dampft den Rückstand mit Wasser ab (2 \times 100 ml). Anschließend verteilt man zwischen 100 ml CH₂Cl₂ und 100 ml Wasser, wobei die stark gefärbten Verunreinigungen in die organische Phase übergehen. Diese extrahiert man mit 3 N HCl (**12a** 3 \times 50 ml; **12b** 10 \times 50 ml). Die vereinigten Wasserphasen dampft man auf ca. 100 ml ein, alkali-

siert mit konz. Lithiumhydroxidlösung und nimmt das freigesetzte Amin in Hexan auf. Die Aminlösung wird gewaschen (2 × 50 ml Wasser), eingedampft und das Produkt durch Kristallisation der Tetrafluoroborate (Herstellung durch Titration desamins mit 5proz. HBF₄ in Methanol) oder der Hydrobromide gereinigt. Ausbeuten **12a** · 4 HBF₄: 6.63 g (80%); **12b** · 4 HBr: 8.01 g (85%).

1,8,15,22-Tetraazabicyclo[13.13.6]tetracontan (12a): Sdp. 140°C/10⁻² Torr (Kugelrohr). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.13 (s, 2H, NH), 1.36 (mc, ≈ 40H, CH₂), 2.27 (mc, 12H, *tert.* NCH₂), 2.60 (t, *J* = 6 Hz; 8H, NHCH₂).

C₃₀H₆₂N₄ (478.8) Ber. C 75.25 H 13.05 N 11.70 Gef. C 74.96 H 12.55 N 11.81

12a · 4 HBF₄: Schmp. > 240°C (Zers.) (Ethanol/1-Propanol).

C₃₀H₆₆B₄F₁₆N₄ (829.3) Ber. C 43.44 H 8.02 N 6.76 Gef. C 43.30 H 8.03 N 6.57

1,10,19,28-Tetraazabicyclo[17.17.8]tetracontan (12b): Sdp. 180°C/10⁻³ Torr (Kugelrohr). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.33 (mc, ≈ 60H, CH₂), 1.73 (s, 2H, NH), 2.31 (mc, ≈ 12H, *tert.* NCH₂), 2.60 (t, *J* = 6 Hz; 8H, NHCH₂).

Tetrahydrobromid: Kristalle aus Ethanol, Zers. > 250°C.

[C₄₀H₈₆N₄]Br₄ (942.8) Ber. C 50.96 H 9.19 N 5.94 Gef. C 50.82 H 9.15 N 5.74

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Tricyclen 13a und b: 10 mmol **12a** oder **b** und 2.22 g Triethylamin werden mit Benzol zu 50 ml gelöst. Ebenso löst man 10.5 mmol (105 mol-%) Adipinsäurechlorid (für **12a**) bzw. Korksäurechlorid (für **12b**) zu 50 ml einer benzolischen Lösung und tropft beide Lösungen synchron unter Rühren und N₂-Schutzgas in 500 ml eisgekühltes trockenes Toluol. Man verwendet wie bei den vorangegangenen Cyclisierungen gasdichte 50-ml-Spritzen und eine Spritzeninfusionspumpe, die auf eine Tropfgeschwindigkeit von 0.105 ml/min eingestellt wird. Nach einem Tag dekantiert man die Lösung von Flocken (Triethylamin · HCl) und engt ein. Der Rückstand wird in heißem Essigester gelöst und durch Filtrieren über basisches Al₂O₃ von polymeren Verunreinigungen befreit (Elution mit Essigester). Man reinigt die tricyclischen Amide weiter durch Tieftemperaturkristallisation aus Hexan.

1,8,15,22-Tetraazatricyclo[13.13.6.8²²]tetracontan-2,7-dion (13a): Ausb. 2.6 g (44%), Schmp. > 300°C (Hexan). – ¹H-NMR (CDCl₃): Sehr wenig strukturiertes Spektrum, δ = 1.36 (mc, ≈ 44H, CH₂), 2.25 (mc, ≈ 16H, CH₂CO und N(CH₂)₃), 2.8–3.5 (m, ≈ 8H, CONCH₂).

C₃₆H₆₈N₄O₂ (588.9) Ber. C 73.41 H 11.64 N 9.51 Gef. C 73.25 H 11.71 N 9.67

1,10,19,28-Tetraazatricyclo[17.17.8.8^{10,28}]dopentacontan-2,9-dion (13b): Ausb. 3.42 g (45%), Schmp. 84°C (Hexan, –80°C). – ¹H-NMR (CDCl₃): Sehr wenig strukturiertes Spektrum, δ = 1.35 (mc, ≈ 65–70H, CH₂), 2.3 (mc, 15–20H, CH₂N und COCH₂), 2.8–4.1 (m, ≈ 6–8H, CH₂NCO).

C₄₈H₉₂N₄O₂ (757.2) Ber. C 76.13 H 12.25 N 7.40 Gef. C 76.01 H 12.03 N 7.28

Allgemeine Vorschrift zur Boranreduktion der Tricyclen 13a und b: Die Lösung von 5 mmol **13a** bzw. **b** in 100 ml absol. THF wird unter N₂-Schutzgas in Eis gekühlt und innerhalb von 15 min mit 35 ml 1 M Boran in THF versetzt. Man rührt zunächst 30 min bei 0–5°C weiter, läßt dann auf Raumtemp. erwärmen und kocht schließlich über Nacht unter Rückfluß. Zur Zerstörung des Boranüberschusses tropft man vorsichtig 5 ml Wasser zu, zieht dann das Lösungsmittel ab, suspendiert den festen weißen Rückstand in 100 ml absol. Ethanol, fügt 4 ml konz. Schwefelsäure zu, erhitzt 2 h unter Rückfluß und erhält eine klare Lösung, die eingengt wird. Der Rückstand wird in Wasser (80 ml) aufgenommen, die Lösung mit konz. LiOH-Lösung stark alkalisch gemacht und mit CCl₄ extrahiert (3 × 20 ml). Die vereinigten organischen Auszüge wäscht man mit Wasser (50 ml) und gesättigter Kochsalzlösung, trocknet, engt ein und kristallisiert die Produkte aus wenig Ethanol oder Aceton um.

1,8,15,22-Tetraazatricyclo[13.13.6.6^{8,22}]tetracontan (14a): Ausb. 2.1 g (75%), Schmp. 176 °C (Ethanol). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.87 (mc, ≈ 48H, CH₂), 2.33 (t, *J* = 6 Hz; 24H, NCH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 27.1 (s, NCH₂CH₂CH₂), 27.9 (s, NCH₂CH₂CH₂), 54.0 (s, NCH₂). – MS (70 eV): *m/e* = 560 (30%, M⁺).

C₃₆H₇₂N₄ (560.9) Ber. C 77.09 H 12.94 N 9.99 Gef. C 77.20 H 12.77 N 9.87

1,10,19,28-Tetraazatricyclo[17.17.8.8^{10,28}]dopentacontan (14b): Ausb. 2.51 g (69%), Schmp. 48 °C (Ethanol). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32 (mc, ≈ 72H, CH₂), 2.32 (t, *J* = 6 Hz; 24H, NCH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 27.36 (s, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 27.62 (s, NCH₂CH₂CH₂), 29.44 (s, NCH₂CH₂), 54.33 (s, NCH₂).

C₄₈H₉₆N₄ (729.3) Ber. C 79.05 H 13.27 N 7.68 Gef. C 78.91 H 13.10 N 7.81

Literatur

- 1) *J.-M. Lehn*, Acc. Chem. Res. **11**, 49 (1978), und dort zitierte Literatur.
- 2) *C. L. Liotta* in Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds, Herausgeber *R. M. Izatt* und *J. J. Christensen*, S. 111, Academic Press, New York und London 1978.
- 3) *J. D. Dunitz* und *M. Dobler*, Biol. Aspects Inorg. Chem. **1976**, 113 [Chem. Abstr. **87**, 83913 v (1977)].
- 4) *S. Masamune*, *G. S. Bates* und *J. W. Corcoran*, Angew. Chem. **89**, 602 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 585 (1977).
- 5) *C. H. Park* und *H. E. Simmons*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 2431 (1968).
- 6) *E. Graf* und *J.-M. Lehn*, J. Am. Chem. Soc. **98**, 6403 (1976).
- 7) *I. Tabushi*, *H. Sasaki* und *Y. Kuroda*, J. Am. Chem. Soc. **98**, 5727 (1976).
- 8) *J.-M. Lehn*, *E. Sonveaux* und *A. K. Willard*, J. Am. Chem. Soc. **100**, 4914 (1978).
- 9) *F. P. Schmidtchen*, Angew. Chem. **89**, 751 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 720 (1977).
- 10) *J. F. Riordan*, *K. D. McElvany* und *C. L. Borders jr.*, Science **195**, 884 (1977).
- 11) *A. M. Nigen* und *J. M. Manning*, J. Biol. Chem. **250**, 8248 (1975).
- 12) *D. G. Anderson*, *G. G. Hanumés* und *F. G. Walz*, Biochemistry **7**, 1637 (1968).
- 13) Über Prinzipien des Baues von Wirtsmolekülen siehe *D. J. Cram* und *J. M. Cram*, Acc. Chem. Res. **11**, 8 (1978).
- 14) *E. Graf* und *J.-M. Lehn*, J. Am. Chem. Soc. **97**, 5022 (1975).
- 15) *J. A. Davis*, *J. Herynk*, *S. Caroll*, *J. Bunds* und *D. Johnson*, J. Org. Chem. **30**, 415 (1965).
- 16) *H. Stetter* und *J. Marx*, Liebigs Ann. Chem. **607**, 59 (1957).
- 17) Sage Instruments, Modell 355.
- 18) *Sungchul Ji*, *L. B. Gortler*, *A. Waring*, *A. Battisti*, *S. Bank*, *W. D. Clossson* und *P. Wriede*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5311 (1967).

[183/79]