

Cryptanden und Catapinanden mit großen, von Benzolringen eingegrenzten Hohlräumen

Norbert Wester und Fritz Vögtle*

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

Eingegangen am 23. Juli 1979

Der Cryptand **6**, dessen großer flexibler Hohlraum je nach Konformation der Oligoethylenglycol-Brücken entweder endopolarophile/exolipophile oder umgekehrte Eigenschaften annehmen kann, wurde dargestellt. Die Catapinanden **13** und **14** wurden zum Vergleich synthetisiert. Die *N*-Alkylierung von **14** mit Magic Methyl, die prinzipiell inner- oder außerhalb des Hohlraums erfolgen kann, wird erörtert. ¹H-NMR-Untersuchungen von **14** deuten darauf hin, daß in Trifluoressigsäure Bromid- und Iodid-Ionen im Hohlrauminnern komplexiert werden.

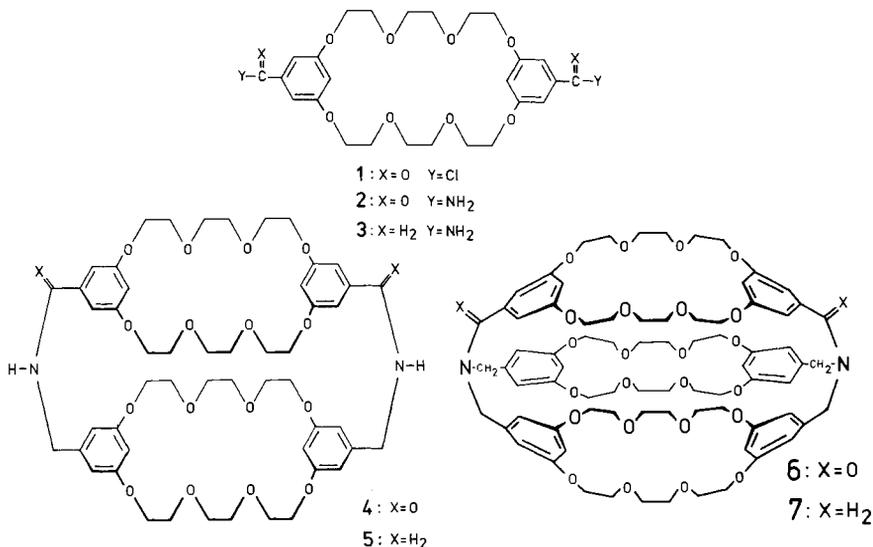
Cryptands and Catapinands with large Cavities, Embraced by Benzene Rings

The macropolycyclic, flexible cryptand **6**, the cavity of which may exhibit endolipophilic/exohydrophilic properties and reverse, has been synthesized. The catapinands **13** and **14** have been prepared for comparison. *N*-Alkylation of **14** with magic methyl is discussed in terms of inside or outside attack. ¹H NMR studies of **14** in trifluoroacetic acid lead to the assumption that bromide and iodide ions are taken up inside the cavity.

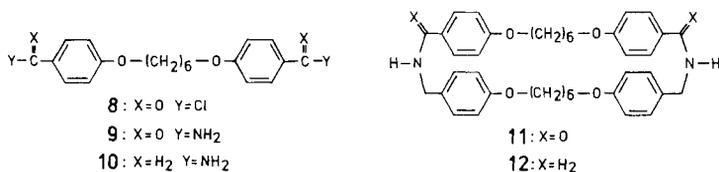
Außer der Komplexierung von Alkali- und Erdalkalimetall-Ionen durch Kronenether und Cryptanden mit kleinen Hohlräumen interessieren voluminösere Hohlräume, die in der Lage sein sollten, als „Rezeptoren“ kleinere organische Gastmoleküle ins Innere aufzunehmen und einzuschließen. Wir beschreiben hier Synthese und Eigenschaften der neuen polycyclischen Wirtsmoleküle **4–6** und **13, 14**, deren Hohlräume größer als die bisher untersuchten sind. Moleküle des Typs **6, 7** sollten außerdem wegen ihrer konformativen Flexibilität die Fähigkeit besitzen, die endopolarophilen/exolipophilen Eigenschaften in Abhängigkeit vom Lösungsmittel zu variieren und damit sowohl polare als auch lipophile Gäste aufnehmen können, sofern diese räumlich ins Hohlrauminnere passen.

1. Synthesen

Zur Synthese von **6** bzw. **7** gingen wir von dem zweifach funktionalisierten Dibenzo-Kronenether **1** aus¹⁾, dessen Amid **2** zum Diamin **3** reduziert wurde. Umsetzung von **1** mit **3** nach dem Verdünnungsprinzip ergab **4** mit 23% Ausbeute. Reduktion mit Diboran führt zum verbrückten Kronenether **5**, der mit **1** in verdünnter Lösung erneut zum Polycyclus **6** cyclisiert wurde. Die Ausbeute dieser Cyclisierung blieb trotz Optimierungsversuchen unerwartet gering (um 5%)²⁾, so daß zur Reduktion von **6** zu **7** keine hinreichenden Substanzmengen zur Verfügung standen.



Zum Vergleich mit **6** bzw. **7** wurden die analogen Catapinanden³⁾ **13**, **14**, ausgehend von **8**⁴⁾ und **10** auf entsprechendem Wege über **11**, **12** synthetisiert.

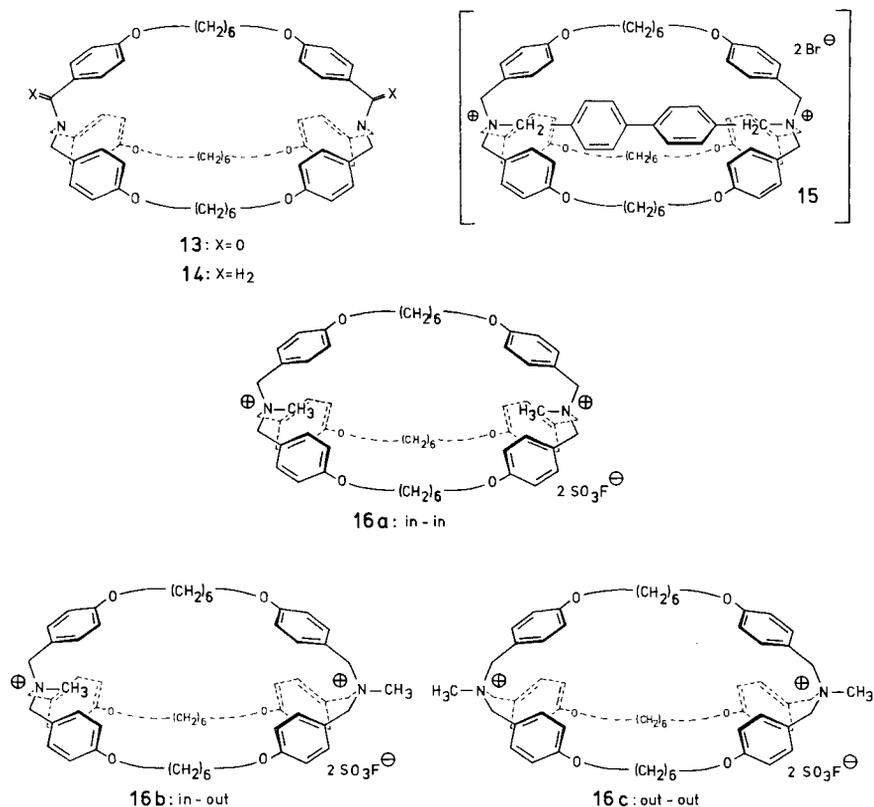


2. Eigenschaften, insbesondere Komplexierung

Mittels temperaturabhängiger ¹³C-NMR-Spektroskopie läßt sich die Energiebarriere für die gehinderte Rotation um die Säureamid-CO–N-Bindung von **13** bestimmen⁵⁾. Die Koaleszenztemperatur von 313 K und damit auch die freie Aktivierungsenthalpie ΔG_c^\ddagger für die Ringinversion [62.3 kJ/mol (14.9 kcal/mol)] liegen innerhalb des Bereichs, den wir für kleinere Cryptanden bzw. Catapinanden gefunden haben⁵⁾.

Der Polycyclus **14** konnte mit Magic Methyl in Chloroform zum doppelten Ammoniumfluorsulfonat **16**, das in kristalliner Form 1.5 mol Wasser enthält, *N*-methyliert werden.

Dagegen scheiterten Ethylierungsversuche mit Ethyliodid bzw. Triethyloxoniumtetrafluorborat ebenso wie Versuche, durch Alkylierung der Brückenkopf-Stickstoffatome mit bifunktionellen Alkylierungsmitteln Reaktionen im Innern polycyclischer Verbindungen durchzuführen: Im Falle der Umsetzung von **14** mit 4,4'-Bis(brommethyl)biphenyl sollte dabei das doppelte Ammoniumsalz **15** resultieren. Bei dieser Reaktion konnte zwar ein kristallines Salz isoliert, jedoch keine zweifelsfreie Elementaranalyse erhalten werden.



¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des doppelten Methylammoniumsalzes **16**, das prinzipiell in den drei isomeren Strukturen **16 a – c** vorliegen könnte, in [D₅]Pyridin bzw. [D₆]DMSO ergaben ein einziges Signal für alle CH₃-Gruppen. Molekülmodellbetrachtungen legen nahe, daß die Stickstoffatome in der *in-in*-Konfiguration in einer günstigeren Lage sind als in der *out-out*-Konfiguration, die zu einer sterischen Behinderung der benzyliischen NCH₂-Gruppen führen würde. Diese Überlegungen wie auch die anzunehmende Innenprotonierung durch Trifluoressigsäure (s. u.) legen die Annahme nahe, daß die Methylierung im Inneren des Hohlräume erfolgt ist und daher das *in-in*-Isomere **16 a** vorliegen sollte.

Protonierung von **14** mit Deuteriotrifluoressigsäure führt zu dem in Abb. 1 a gezeigten ¹H-NMR-Spektrum, das im Vergleich zu den Signalen der unprotonierten Form ein deutlich verändertes AA'BB'-System für die aromatischen Protonen aufweist: Die chemische Verschiebungsdifferenz für die A- und B- bzw. A',B'-Protonen wird deutlich geringer. Durch Zugabe von Bromid- oder Iodid-Ionen kann dieser Effekt im Aromatenbereich bei dem analogen Diaza-Monocyclus **12** nicht beobachtet: Die Signale für die Aromatenprotonen des doppelt protonierten **12** bleiben mit und ohne Salzzusatz gegenüber denen der nichtprotonierten Form völlig unverändert, während die benzyliischen

$N^{\oplus} - CH_2$ -Protonen wie bei der polycyclischen Verbindung **14** nach tieferer Feldstärke verschoben werden.

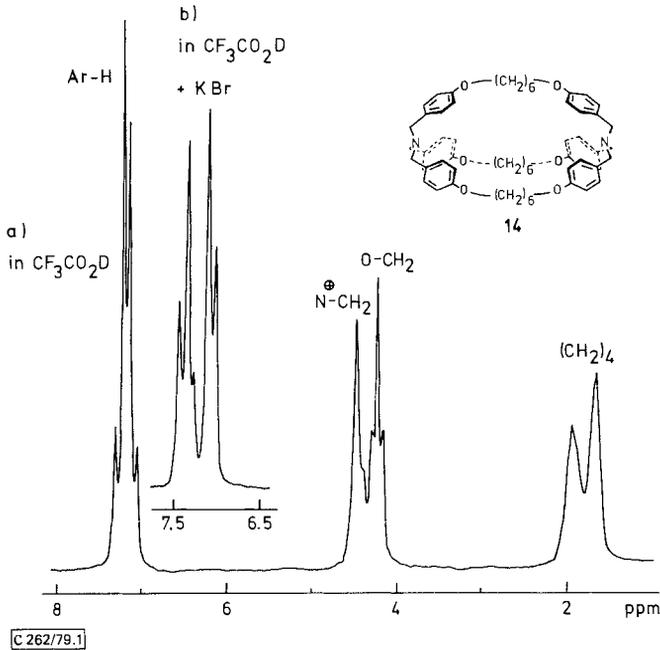


Abb. 1. 1H -NMR-Spektren von **14** in CF_3CO_2D , a) ohne, b) mit KBr-Zusatz (90 MHz)

Die Beeinflussbarkeit gerade durch Bromid und Iodid – Zufügen von ClO_4^- oder SO_4^{2-} hat wenig oder keine Auswirkung –, die aufgrund ihrer Größe den Hohlraum zwischen den Benzolringen der Tribenzylamin-Einheiten einigermaßen ausfüllen könnten, läßt sich damit erklären, daß diese Anionen – in Analogie zu Befunden an anderen Catapinand-⁶⁾ und Cryptand-Hohlräumen^{6,7)} – im Innern der zweifach innenprotonierten Molekülhälfte zwischen den aromatischen Einheiten festgehalten werden; die Bindung der Anionen sollte über Wasserstoffbrücken zu den Stickstoffatomen erfolgen, wobei der Einschluß von nur einem Anion im Zentrum wie auch von zweien gleichzeitig an den Enden des Käfigs möglich ist.

Experimenteller Teil

1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektren: WH 90 (90 bzw. 22.63 MHz), Bruker-Physik AG, Karlsruhe.

1,4,7,10,17,20,23,26-Octaoxa[10.10](1,3)benzo(2)phan-13,29-dicarboxamid (**2**): Die Lösung von 10.0 g (17.5 mmol) Dicarbonsäuredichlorid **1**¹⁾ in 250 ml absol. Dioxan wird so langsam in eine mit Eis/Kochsalz gekühlte, konz. wäßrige Ammoniak-Lösung getropft, daß die Temperatur nicht über 20°C steigt. Nach Beendigung der Zugabe rührt man noch 45 min bei Raumtemp., säuert mit verd. Salzsäure schwach an, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser neutral. Der Filterrückstand ist in allen verwendeten Lösungsmitteln nahezu unlöslich und wird daher ungereinigt weiter eingesetzt.

Tab. 1. Bezeichnungen, Ausbeuten und Daten der synthetisierten Verbindungen

Nr.	Bezeichnung	Ausb. [%]	Schmp. [°C] (Solvens)	Summenformel (Molmasse)	Analyse bzw. gelöstes MS	hochaufgelöstes MS	R _F
					C	H	N
4	12,15,18,21,35,38,41,44,47,50,53,56,57,60,63,66-Hexadeca-5,28-diazaheptacyclo[30.14.10.10] ^{9,24} 1,4,5,11,11,22,26,1,30,34-heptaconta-1,3(67),7,9,11(68), 22,24,26(69),30,32,34(70),45-dodecaen-4,29-dion	23	146 (Aceton/Ether)	C ₅₂ H ₆₈ N ₇ O ₁₈ (1007.1)	Ber. 62.03 Gef. 61.75	6.56 2.78 6.73 2.77	
5	12,15,18,21,35,38,41,44,47,50,53,56,57,60,63,66-Hexadeca-5,28-diazaheptacyclo[30.14.10.10] ^{9,24} 1,4,5,11,11,22,26,1,30,34-heptaconta-1,3(67),7,9, 11(68),22,24,26(69),30,32,34(70),45-dodecaen	82	Öl	C ₅₂ H ₇₀ N ₇ O ₁₆ (979.1)	Ber. 978.4684 Gef. 978.4726		0.69 ^{a)}
6	8,11,14,17,31,34,37,40,53,56,59,62,69,72,75,78,79, 82,85,88,89,92,95,98-Tetracosaxa-1,24-diazaunde- cacyclo[22.22.22.10 ^{2,20} .10 ^{28,45} .10 ^{50,65} .1 ^{1,7} .1 ^{18,22} . 1 ^{36,30} .1 ^{41,45} .1 ^{48,52} .1 ^{63,67}]tetrahecta-3,5,7(99),18,20, 22(100),26,28,30(101),41,43,45(102),48,50,52(103), 63,65,67(104)-octadecaen-2,23-dion	5	190 (Aceton/Ether)	C ₇₈ H ₉₈ N ₅ O ₂₆ (1479.6)	Ber. 1478.6409 Gef. 1478.6346		0.77 ^{b)}
10	4,4'-[1,6-Hexandiylbis(oxy)]bis(benzol- methanamin)	84	98 – 100	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ (328.4)	Ber. 328.2151 Gef. 328.2141		– ^{c)}
11	2,9,21,28-Tetraoxa-15,34-diazapentacyclo[34.2.2. 2 ^{10,13} .2 ^{17,20} .2 ^{29,32}]hexatetraconta-1(38),10,12,17,19, 29,31,36,39,41,43,45-dodecaen-14,35-dion	26	192 – 194 (CHCl ₃)	C ₄₀ H ₄₆ N ₂ O ₆ (650.8)	Ber. 73.85 Gef. 73.91	7.08 4.31 7.20 4.24	
12	2,9,21,28-Tetraoxa-15,34-diazapentacyclo[34.2.2. 2 ^{10,13} .2 ^{17,20} .2 ^{29,32}]hexatetraconta-1(38),10,12,17,19, 29,31,36,39,41,43,45-dodecaen	45	95 (n-Heptan)	C ₄₀ H ₅₀ N ₂ O ₄ (622.8)	Ber. 77.17 Gef. 77.23	8.04 4.50 8.05 4.50	
13	7,14,26,33,44,51-Hexaoxa-1,20-diazaoctacyclo- [18.18.18.2 ^{3,6} .2 ^{15,18} .2 ^{22,25} .2 ^{34,37} .2 ^{40,43} .2 ^{52,55}]octa- hexaconta-3,5,15,17,22,24,34,36,40,42,52,54,57, 59,61,63,65,67-octadecaen-2,19-dion	49	217 (CHCl ₃ /Ether)	C ₆₀ H ₆₈ N ₂ O ₈ (945.2)	Ber. 76.27 Gef. 76.08	7.20 2.97 7.25 2.98	
14	7,14,26,33,44,51-Hexaoxa-1,20-diazaoctacyclo- [18.18.18.2 ^{3,6} .2 ^{15,18} .2 ^{22,25} .2 ^{34,37} .2 ⁴⁰ .43.2 ^{52,55}]octa- hexaconta-3,5,15,17,22,24,34,36,40,42,52, 54,57,59,61,63,65,67-octadecaen	41	179 (n-Heptan)	C ₆₀ H ₇₀ N ₂ O ₆ (917.2)	Ber. 78.60 Gef. 78.50	7.86 3.06 7.94 2.98	

a) Polygan[®] Alox N/UV₍₂₅₄₎, Schichtdicke 0.2 mm; Toluol/Ethanol (95:5). – b) Kieselgel 60 F₂₅₄; CHCl₃/Ethanol (91:9). – c) Diese Zwischenverbindung ist durch ihr ¹H-NMR-Spektrum und die Folgeprodukte charakterisiert.

13,29-Bis(aminomethyl)-1,4,7,10,17,20,23,26-octaoxa[10.10](1,3)benzeno(2)phan (**3**): Zu einer Lösung von ca. 150 ml Diboran in 250 ml absol. THF werden unter N₂-Atmosphäre 8.0 g (1.5 mmol) Diamid **2** gegeben; anschließend wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse des überschüssigen Diborans und Eindampfen des Lösungsmittels versetzt man mit halbkonz. Salzsäure und erhitzt 30 min zum Sieden. Zur Freisetzung des Amins gibt man langsam soviel KOH zu, bis die Lösung stark alkalisch reagiert. Durch Kühlung mit Eis/Kochsalz wird dabei die Temperatur ständig unter 10°C gehalten. Man extrahiert mehrmals mit CHCl₃, vereinigt die organischen Phasen, trocknet über Na₂SO₄ und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ein: 6.21 g (82%) Diamin **3** mit Schmp. 148°C. Das Produkt fällt so sauber an, daß auf eine weitere Reinigung verzichtet werden kann.

Dicarboxamid 4: Die Lösungen von 2.53 g (5.0 mmol) Diamin **3** und 1.43 g (2.5 mmol) Dicarbonsäuredichlorid **1**¹⁾ in je 180 ml absol. Benzol, dem 70 ml absol. DMF zugesetzt werden, werden getrennt aus zwei Präzisionstropftrichtern in eine kräftig gerührte Mischung von 900 ml absol. Benzol und 100 ml absol. DMF getropft. Nach ca. 7 h ist die Reaktion beendet. Man filtriert vom Unlöslichen ab, dampft das Lösungsmittel i. Vak. ein und reinigt das Produkt durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule (Eluent: Chloroform/Ethanol 91:9). Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. Ausb. 0.58 g (23%); Daten siehe Tab. 1.

Diamin 5: Zu einer Lösung von ca. 10.0 mmol Diboran in 60 ml absol. THF gibt man 1.0 g (1.0 mmol) Diamid **4** und erhitzt 8 h unter Rückfluß. Nach Hydrolyse des überschüssigen Diborans und Eindampfen des Lösungsmittels werden 50 ml halbkonz. Salzsäure zugesetzt und noch 1 h zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird langsam mit LiOH alkalisiert und mehrmals mit CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ wird eingedampft: 0.80 g hochviskoses Öl (Tab. 1).

Dicarboxamid 6: Die Lösungen von 1.0 g (1.0 mmol) Diamin **5** und 0.267 g (0.5 mmol) Dicarbonsäuredichlorid **1**¹⁾ in je 50 ml absol. Benzol, dem 5 ml absol. DMF zugesetzt werden, werden getrennt aus zwei Tropftrichtern zu einer gut gerührten Mischung aus 160 ml Benzol und 15 ml DMF gegeben. Nach 1.5 h ist die Reaktion beendet. Nach Abfiltrieren des Ungelösten und Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch (Kieselgel, CHCl₃/Ethanol = 91:9) abgetrennt (Tab. 1).

4,4'-[1,6-Hexandiylbis(oxy)]dibenzamid (**9**): Die Lösung von 10.0 g (25.3 mmol) Dicarbonsäuredichlorid **8**⁴⁾ in absol. Aceton wird so langsam zu einer mit Eis/Kochsalz gekühlten, konz. wäbr. Ammoniaklösung getropft, daß die Temp. nicht über 25°C steigt. Nach Beendigung der Zugabe rührt man noch 30 min bei Raumtemp., säuert mit verd. Salzsäure schwach an, filtriert ab und wäscht mit Wasser neutral. Man erhält in nahezu quantitativer Ausb. ein farbloses Produkt mit Schmp. 288°C, das ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

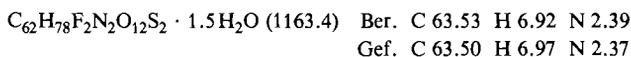
Diamin 10: Zu einer Lösung von ca. 280 mmol Diboran in 250 ml absol. THF werden unter N₂-Atmosphäre 10.0 g (28.0 mmol) Dicarboxamid **9** gegeben. Dann wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolysieren des überschüssigen Diborans und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Amin-BH₃-Komplex durch Kochen (0.5 h) in 150 ml halbkonz. Salzsäure zerstört. Unter Kühlung mit Eis/Kochsalz wird so langsam mit NaOH alkalisiert, daß die Temp. nicht über 10°C steigt. Nach Extrahieren mit CHCl₃, Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 7.7 g blaßgelbes Produkt (Tab. 1).

Dicarboxamide 11 und 13: Die Lösungen von 1.5 mmol Dicarbonsäuredichlorid **8** und 3.0 mmol des jeweiligen Diamins (**10,12**) in 90 ml absol. Benzol, dem 15 ml absol. DMF zugesetzt wird, werden getrennt aus zwei Tropftrichtern zu einer Mischung von 400 ml absol. Benzol und 100 ml absol. DMF getropft. Nach 4 h ist die Reaktion beendet. Ungelöste Produkte werden ab-

filtriert, das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, und die Dicarboxamide werden über Filtriersäulen (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{Ethanol} = 95:5$) von polymeren Verunreinigungen getrennt (Tab. 1).

Diamine 12 und 14: Zu einer Lösung von ca. 10 mmol Diboran in 60 ml absol. THF werden unter N_2 -Atmosphäre jeweils 1.0 mmol der Dicarboxamide **11** bzw. **13** gegeben. Es wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse des überschüssigen Diborans und Abdestillieren des Lösungsmittels versetzt man mit 50 ml halbkonz. Salzsäure und hält noch 1 h siedend. Die dabei ausfallenden Diammoniumsalze werden abfiltriert und **12** und **14** freigesetzt. Die alkalischen Lösungen werden mehrmals mit CHCl_3 extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. extrahiert man den öligen Rückstand mit n-Heptan, aus dem die Diamine als farblose Kristalle ausfallen (Tab. 1).

Methylierung des Diamins 14: Die Lösung von 50.0 mg (0.055 mmol) **14** in 10 ml absol. CHCl_3 wird mit 0.114 g (1.0 mmol) Fluorsulfonsäure-methylester („Magic Methyl“) versetzt. Das Gemisch wird 24 h bei Raumtemp. gerührt, wobei das gewünschte Produkt allmählich als farbloser Niederschlag mit Schmp. 169°C ausfällt.



Literatur

- 1) N. Wester und F. Vögtle, Chem. Ber. **112**, 3723 (1979).
- 2) Dies könnte damit zusammenhängen, daß die Stickstoffatome im Cyclus **6** die *in*-Konformation einnehmen müssen, weil hier sterische Wechselwirkungen der benachbarten CH_2 - bzw. C=O-Gruppen geringer sind als in der *out*-Konformation; vgl. Abschnitt 2. Diese Annahme wird durch Modellbetrachtungen und Analogien zu kleineren Cryptanden⁸⁾ gestützt.
- 3) C. H. Park und H. E. Simmons, J. Am. Chem. Soc. **90**, 2431 (1968).
- 4) N. Wester und F. Vögtle, J. Chem. Res. (S) **1978**, 400; (M) **1978**, 4856.
- 5) Vgl. E. Buhleier, W. Wehner und F. Vögtle, Chem. Ber. **112**, 559 (1979).
- 6) F. P. Schmidchen, Angew. Chem. **89**, 751 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 720 (1977).
- 7) E. Graf und J. M. Lehn, J. Am. Chem. Soc. **98**, 6403 (1976); J. M. Lehn, E. Sonveaux und A. K. Willard, ebenda **100**, 4914 (1978).
- 8) J. Cheney, J. P. Kintzinger und J. M. Lehn, Nouv. J. Chim. **4**, 411 (1979).

[262/79]