

Macrocyclische quartäre Ammoniumsalze, II<sup>1)</sup>**Einschlußkomplexbildung mit Anionen in Lösung**

Franz P. Schmidtchen

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

Eingegangen am 12. Juni 1980

Die macrotricyclischen quartären Ammoniumverbindungen **1** und **2** bilden in wäßriger Lösung mit anionischen Gastmolekülen Einschlußkomplexe (Tab. 1 und 3). **1** und **2** diskriminieren dabei Anionen nach ihrer Größe. Die Stabilität der Einschlußkomplexe hängt sowohl von der elektrostatischen als auch von der hydrophoben Wechselwirkung ab. Während in den Komplexen mit **1** die elektrostatische Komponente dominiert, übt die hydrophobe Wechselwirkung in den Komplexen mit **2** den größeren Einfluß aus. Die Komplexstabilitäten werden nach dem HSAB-Prinzip<sup>21)</sup> diskutiert. Die Abhängigkeit der Bindungskonstanten von der Solvation läßt erkennen, daß auch Konformationsänderungen der Wirte die Komplexstabilitäten mitbestimmen.

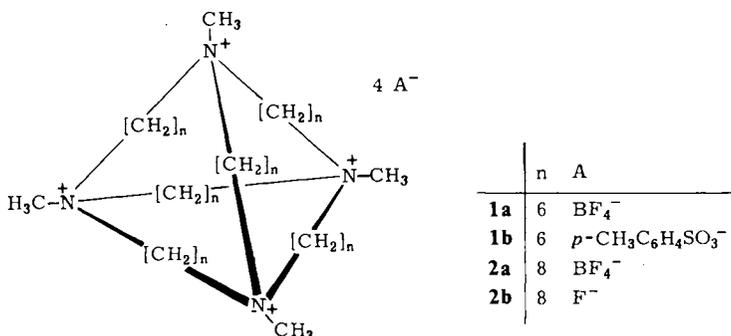
**Macrocyclic Quaternary Ammonium Salts, II<sup>1)</sup>****Formation of Inclusion Complexes with Anions in Solution**

The macrocyclic quaternary ammonium compounds **1** and **2** form stable inclusion complexes with anionic guest molecules in aqueous solution (Table 1 and 3). The host molecules **1** and **2** discriminate between anions according to size. The stability of the inclusion complexes depends on electrostatic as well as hydrophobic interactions. Whereas the complexes of **1** are dominated by the electrostatic component, the hydrophobic interaction plays the main part in complexes with host **2**. Complex stabilities are discussed in terms of the HSAB-principle<sup>21)</sup>. Based on the dependence of the formation constants on solvation, it appears that conformational changes of the host molecules determine complex stabilities too.

Das Studium der Wechselwirkung organischer Wirtsmoleküle mit anorganischen organischen Gastmolekülen gewinnt zunehmend an Bedeutung, weil die Produkte dieser Wirt-Gastbeziehung, die Einschlußkomplexe (Cryptate<sup>2)</sup>, Katapinate<sup>3)</sup>), als Supermoleküle Modell stehen für Substratbindung und katalytische Aktivität in Enzymen und die Translocation kleiner Moleküle durch Membranen<sup>4)</sup>.

Während die Einschlußkomplexierung von Kationen<sup>2,5)</sup> und einigen Neutralkomplexen<sup>6)</sup> durch Kronenether und verwandte Verbindungen schon zur Entwicklung von Enzymmodellen geführt hat<sup>7)</sup>, sind Beispiele für den Einschluß von Anionen bisher äußerst rar<sup>8)</sup>. Natürliche oder halbsynthetische Cyclodextrine haben sich zwar als Wirte großer organischer Anionen bewährt<sup>9)</sup>, zeigen aber nur schwache oder gar keine Tendenz zur Bindung biologisch wichtiger Anionen, wie Phosphat oder niedriger Fettsäurecarboxylate. Da ca. 70% aller natürlichen Enzyme als Wirte für anionische Substrate oder Cofaktoren wirken, war es im Rahmen unserer Bemühungen zur Darstellung künstlicher Enzyme aus Analogiegründen wünschenswert, synthetische Anionenwirte zu entwickeln.

Wir haben bereits über die Synthese solcher potentieller Anionenrezeptoren berichtet<sup>1,10,11)</sup> und beschreiben hier das Komplexbildungsverhalten der macrocyclischen Höhlenmoleküle **1** und **2**. Dabei interessierte uns ebenfalls wegen der Vergleichbarkeit mit den Biokatalysatoren ausschließlich die Einschlußkomplexierung der Anionen *in Lösung*, die im Gegensatz zu den kristallinen Einschlußkomplexen<sup>6)</sup> und Clathraten von Packungseffekten unbeeinflusst bleibt und damit ein zuverlässigeres Bild der Komplexstabilität zeichnet. Thermodynamische Komplexbindungs- oder Dissoziationskonstanten waren jedoch nicht das Ziel unserer Untersuchungen. Vielmehr wollten wir durch die Messung von scheinbaren Gleichgewichtskonstanten unter Bedingungen, die im Hinblick auf eine Nutzung von **1** und **2** als Haftgruppen in künstlichen Enzymen anwendungsnah waren, eine Stabilitätsreihenfolge der Anioneneinschlußkomplexe festlegen. Die Interpretation dieser Sequenz, in Synopse mit anderen Eigenschaften der Anionen und Wirtsmoleküle (Ladung, Größe, Polarisierbarkeit), sollte die maßgeblichen Faktoren für den Anioneneinschluß erkennen lassen.



## Methodik

Die scheinbaren Gleichgewichtskonstanten der Einschlußkomplexbildung der Käfigmoleküle **1** und **2** mit Anionen wurden durch Messung der Gleichgewichtskonzentrationen der Anionen bei verschiedenen Wirtskonzentrationen und Errechnung aller übrigen Konzentrationen aus den Massenerhaltungsgleichungen bestimmt. Da nur wenige Anionen der direkten Bestimmung zugänglich sind, wurden die Stabilitätskonstanten der anderen aus Konkurrenzexperimenten erhalten. Insgesamt verwendeten wir drei Methoden zur Ermittlung der Anionenkonzentrationen: Spektrophotometrie, pH-Titration und Potentiometrie. Dort, wo Gleichgewichtskonstanten nach verschiedenen Methoden bestimmt wurden, war die Übereinstimmung in Anbetracht der erheblichen Ungenauigkeit der indirekten Methoden befriedigend (vgl. Tab. 3, Versuche 4, 5).

## Spektrophotometrie<sup>12)</sup>

Die langwellige Absorptionsbande von *p*-Nitrophenolat oder 2,4-Dinitrophenolat erfährt bei der Einschlußkomplexierung durch **2** eine bathochrome Verschiebung unter gleichzeitiger Intensitätserhöhung. Das Auftreten von isobestischen Punkten (*p*-Nitrophenolat: 394 nm; 2,4-Dinitrophenolat: 402 nm) beweist eine 1:1-Komplexbildung.

Behandlung der Extinktionsänderungen bei 436 nm nach der Methode von *Benesi* und *Hildebrand*<sup>13,14</sup> unter Berücksichtigung der Anwendbarkeit<sup>15</sup> lieferte Geraden, aus deren Steigung und Ordinatenabschnitt die Stabilitätskonstante ermittelt wurde.

Alternativ bestimmten wir die Komplexkonstante mit Hilfe eines Computers durch Minimierung ihrer Standardabweichung<sup>16</sup>. Die nach beiden Verfahren erhaltenen Stabilitätskonstanten zeigten gute Übereinstimmung. Die Konkurrenzexperimente zur spektrometrischen Bestimmung farbloser Anionen wurden so durchgeführt, daß die Verringerung der Konzentration an 2,4-Dinitrophenolat/2-Einschlußkomplex (Abk. DNP C 2)<sup>17</sup> in Gegenwart des Anions gemessen wurde. Aus (1) wurde die Konzentration an freien Liganden errechnet und mit ihrer Hilfe ein Wert der *Bjerrum*-Funktion erhalten (2).

$$[2] = \frac{[\text{DNP C 2}]}{[\text{DNP}]} \cdot K_D; \quad [\text{DNP}] = [\text{DNP}]_{\text{total}} - [\text{DNP C 2}] \quad (1)$$

$$\bar{n}_A = \frac{[2]_{\text{total}} - [2] - [\text{DNP C 2}]}{[A]_{\text{total}}} \quad (2)$$

$$\frac{\bar{n}_A}{1 - \bar{n}_A} = K_{\text{Ass}} \cdot [2] \quad (3)$$

Variation von  $[2]_{\text{total}}$  lieferte einen Datensatz, dessen Auftragung nach (3) die Assoziationskonstante des Einschlußkomplexes als Steigung einer Geraden durch den Ursprung ergab. Die Tatsache, daß sich die Meßdaten nach (3) mit guter Korrelation auftragen ließen, rechtfertigte die der Gleichung (3) zugrundeliegende Annahme einer 1:1-Komplexbildung im beobachteten Konzentrationsbereich. Da wir bei unseren Versuchen die Bildung von ternären Komplexen (z. B. 2 komplexiert DNP und A<sup>-</sup>) nicht beobachteten, andererseits in den Konkurrenzexperimenten die Freisetzung von DNP aus seinem Komplex meßbar war, scheinen Komplexstrukturen, in denen das Anion außen mit den quartären Stickstoffatomen oder mit einer Tetraederfläche assoziiert ist, ausgeschlossen. Dieser Befund zusammen mit der Beobachtung, daß die Komplexstabilitäten von *p*-Nitrophenolat und 2,4-DNP mit der Größe der Macrocyclen korrelieren, gibt uns die Sicherheit, daß wir echte Einschlußkomplexe vermessen, in denen das Gast-Anion in die Molekülhöhle des Wirtes einwandert.

#### pH-Titration<sup>12)</sup>

Säuren, deren Anion in Lösung komplexiert wird, erfahren eine Erhöhung ihrer Säurestärke. Die *pK*-Erniedrigung kann zur Berechnung der Komplexkonstanten herangezogen werden.

Die *pK*-Werte wurden durch Titration von  $5 \cdot 10^{-3}$  M Lösungen der Säureanionen in 0.1 M Tetraethylammoniumtosylat mit  $5 \cdot 10^{-2}$  M *p*-Toluolsulfonsäure mit und ohne Zusatz von  $5 \cdot 10^{-3}$  M 1 erhalten. Die mit der Glaselektrode bestimmten Punkte der Titrationskurve wurden nach der Formel (4)<sup>18</sup> in *pK*-Werte umgerechnet und der Mittelwert gebildet. Die Differenz der *pK*-Werte,  $\Delta pK$ , in Gegenwart und in Abwesenheit von 1 hängt mit der Stabilitätskonstante  $K_{\text{Ass}}$  nach (5) zusammen<sup>19</sup>. Da wir weder die Konzentration an freiem Liganden 1 bestimmen, noch die Totalkonzentration  $[1]_{\text{total}}$  so hoch ansetzen konnten, daß sie direkt in (5) verwendbar gewesen wäre, berechneten wir

sie für den Punkt der halben Neutralisation aus den Gleichungen (6)–(8). Einsetzen von (6), (7) und (8) in (5) liefert  $K_{\text{Ass}}$  in Abhängigkeit von der Meßgröße  $\Delta pK$  und den Einwaagekonzentrationen  $[1]_{\text{total}}$  und  $[A]_{\text{total}}$  [Gl. (9)].

$$pK = pH + \lg \frac{[HA] - [H]}{[A] + [H]} \quad (4)$$

$$K_{\text{Ass}} = \frac{10^{\Delta pK} - 1}{[1]} = \frac{[A \subset 1]}{[A] \cdot [1]} \quad (5)$$

$$[A] = \frac{[A]_{\text{total}}}{2} \cdot 10^{-\Delta pK} \quad (6)$$

$$[A \subset 1] = [A](10^{\Delta pK} - 1) \quad (7)$$

$$[1] = [1]_{\text{total}} - [A \subset 1] \quad (8)$$

$$K_{\text{Ass}} = \frac{10^{\Delta pK} - 1}{[1]_{\text{total}} - \frac{[A]_{\text{total}}}{2}(1 - 10^{-\Delta pK})} \quad (9)$$

### Potentiometrie

Da eine Reihe von Anionen mit Hilfe ionenselektiver Elektroden direkt potentiometrisch erfaßbar ist, schien die Potentiometrie die Methode der Wahl zur schnellen und präzisen Messung der Gleichgewichtskonstanten zu sein. Kommerzielle ionenselektive Elektroden ( $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{Br}^-$ ) zeigten aber in Lösungen von **1** und **2** starken Drift des Elektrodenpotentials und enorme Alterungserscheinungen, so daß sie für unsere Zwecke untauglich waren. Das Potential der von uns im weiteren verwendeten Standard-Silberhalogenid-Elektroden driftete ebenfalls geringfügig, doch war dieser Drift durch eine besondere Meßmethodik sicher zu beherrschen. Lediglich die Bestimmungen des Iodids in Lösungen von **2** waren zu unpräzise, als daß sie in Konkurrenzexperimenten hätten verwendet werden können. Zur direkten Messung der Stabilitätskonstanten der Halogenidkomplexe von **1** und **2** nahm man eine Eichkurve aus 3–5 Punkten durch Zutitration einer Halogenid-Standardlösung zu der Lösung des Hintergrundelektrolyten auf. Die Meßpunkte lagen innerhalb der Meßgenauigkeit (0.1 mV) über eine Konzentrationsdekade auf einer Geraden. Nach Verdünnen auf die Hälfte stellte sich das Sollpotential der Eichkurve in der Regel auf 0.2 mV genau ein und zeigte damit die Abwesenheit von Hystereseeerscheinungen an. Dann setzte man **1** und **2** als festes Salz oder standardisierte Lösung zu. In allen Fällen war die Gleichgewichtseinstellung zwischen den Komplexkomponenten sehr viel schneller als die Potentialeinstellung an der Elektrode (Äquilibrierungszeit 30–60 min). Zufügen von Aliquots der Halogenid-Standardlösung und Einstellung des jeweiligen Gleichgewichtspotentials lieferte einen Datensatz, aus dem nach Berechnung von  $\bar{n}$  (10) durch Auftragung von (11) die gesuchte Stabilitätskonstante erhalten wurde.

$$\bar{n} = \frac{[\text{Hal} \subset 1]}{[1]_{\text{total}}} \quad (10)$$

$$\frac{\bar{n}}{1 - \bar{n}} = K_{\text{Ass}} \cdot [\text{Hal}] \quad (11)$$

Die Konkurrenzversuche zur Messung der Gleichgewichtskonstanten nicht direkt potentiometrisch erfaßbarer Anionen bedienten sich prinzipiell der gleichen Methodik, nur daß von vornherein bei der Erstellung der Eichkurve eine konstante Konzentration des Konkurrenzanions zugesetzt wurde. Die Berechnung der Stabilitätskonstante erfolgte nach dem gleichen Verfahren wie bei der spektrometrischen Methode (siehe oben). Einige Schwierigkeiten bereitete die Auswahl geeigneter Leitsalze: Die Anionen des in recht hoher Konzentration vorliegenden Hintergrundsalzes dürften keine Assoziation mit **1** oder **2** eingehen. Andererseits sollte das Salz gut wasserlöslich sein, keinen Niederschlag mit den quartären Ammoniumsalzen und  $\text{Ag}^+$ -Ionen bilden, und Kation und Anion sollten zur Minimierung des Diffusionspotentials der Meßkette ähnliche Überführungszahlen besitzen. Vorversuche hatten ergeben, daß Natriumtosylat für die Messung der Komplexe mit **1**, Natriumfluorid oder Natriumglucuronat für die der Komplexe mit **2** geeignete Leitsalze waren. Offenbar ist Tosylat zu groß, um in die Molekülhöhle des kleinen Liganden **1** einzuwandern und so einen stabilen Komplex zu bilden. Umgekehrt verhindert die zu geringe Größe und die starke Hydratation des Fluorid-Ions den Einschluß in **2**, während die extreme Hydrophilie zusammen mit der Größe des Glucuronats für die Nichtexistenz eines Glucuronat C **2**-Komplexes verantwortlich sein dürfte.

### Ergebnisse und Diskussion

Die nach den beschriebenen Methoden bestimmten Dissoziationskonstanten der Anioneneinschlußkomplexe von **1** in wäßriger Lösung sind in Tab. 1 aufgeführt. Wie schon ein grober Überblick erkennen läßt, bilden selbst stark hydratisierte Anionen wie die Zuckerderivate (Versuche 11 – 15) Einschlußkomplexe von beträchtlicher Stabilität. Auch kleine anorganische Anionen (Versuche 1 – 9) werden von **1** 20 – 150fach besser gebunden als von den Cyclodextrinen. Ähnlich wie bei diesen ist die Stärke der Komplexbildung jedoch abhängig von geometrischen Faktoren. So beobachteten wir bei den Halogeniden (Versuche 1 – 3, Tab. 1) einen starken Anstieg der Komplexstabilität vom Chlorid zum Bromid und einen leichten Abfall zum Iodid. Während die bessere Komplexbildung von  $\text{Br}^-$  gegenüber  $\text{Cl}^-$  aufgrund der schwächeren Hydratation, der Ionengröße (bessere elektrostatische Wechselwirkung im Komplex) und der größeren Polarisierbarkeit erwartet wird, sollte man mit den gleichen Argumenten eine noch größere Stabilität des Iodidkomplexes voraussagen. Tatsächlich findet man jedoch eine leichte Abnahme der Iodid-Komplexstabilität, deren Ursache in der Solvation des Wirtsmoleküls gesucht werden muß. Messung der Gleichgewichtskonstanten in 95proz. Methanol (Tab. 2) ergibt nämlich eine monotone Steigerung der Halogenidkomplexstabilitäten mit wachsender Größe des Anions. Die Umkehrung der Stabilitätsreihenfolge bei den Komplexen der größeren und sterisch anspruchsvolleren Anionen beim Übergang zu einem organischen Lösungsmittel bleibt unverständlich, wenn man **1** als völlig starres Käfigmolekül ansieht. Wir vermuten deshalb, daß **1** aufgrund der geringen Hydratation der Alkylketten und der geordneten Flüssigkeitsstruktur in Wasser in einer komprimierten Form vorliegt, in der die Molekülhöhle und der Durchtrittsradius durch die Tetraederfläche eingengt sind und damit die Stabilität der Komplexe mit großen Anionen verringert wird. **1** ist offenbar flexibel genug, um bei besserer Sol-

vation der Alkylketten, z. B. in 95proz. Methanol, die Molekülhöhle weiter aufzufalten. Dadurch wird die sterische Barriere gegen die Komplexbildung abgebaut, und man findet die erwartete Reihenfolge der Komplexstabilitäten.

Tab. 1. Dissoziationskonstanten<sup>a)</sup> der Einschlußkomplexe von 1 mit Anionen in wäßriger Lösung

Nr.	Anion	Leitsalz und Ionenstärke	Dissoziationskonstante $K_D$	$pK_D$	Bestimmungsmethode <sup>b)</sup>
1	$Cl^-$	0.1 M NaTos <sup>c)</sup>	$2.0 \cdot 10^{-2}$	1.7	C I
2	$Br^-$	0.1 M NaTos	$9.8 \cdot 10^{-4}$	3.01	C I
3	$I^-$	0.1 M NaTos	$2.0 \cdot 10^{-3}$	2.7	C I
4	$HCOO^-$	0.1 M $N(C_2H_5)_4Tos$	$4.5 \cdot 10^{-2}$	1.34	B
5	$CH_3COO^-$	0.1 M $N(C_2H_5)_4Tos$	$1.37 \cdot 10^{-2}$	1.86	B
6	$HCO_3^-$	0.1 M $N(C_2H_5)_4Tos$	$1.74 \cdot 10^{-2}$	1.76	B
7	$CO_3^{2-}$	0.1 M NaTos	$4.4 \cdot 10^{-3}$	2.36	C II
8	$H_2PO_4^-$	0.1 M NaTos	$8.0 \cdot 10^{-3}$	2.1	C II
9	$HPO_4^{2-}$	0.1 M NaTos	$2.9 \cdot 10^{-3}$	2.54	C II
10	$p-O_2NC_6H_4OPO_3^{2-}$	0.1 M NaTos	$7.7 \cdot 10^{-3}$	2.11	C II
11	Glucose-1-phosphat <sup>2-</sup>	0.1 M NaTos	$5.7 \cdot 10^{-3}$	2.24	C II
12	Glucose-6-phosphat <sup>2-</sup>	0.1 M NaTos	$6.2 \cdot 10^{-3}$	2.2	C II
13	Adenosin-5'-phosphat <sup>2-</sup> (AMP)	0.1 M NaTos	$1.02 \cdot 10^{-2}$	1.99	C II
14	Adenosin-5'-triphosphat <sup>4-</sup> (ATP)	0.1 M NaTos	$3.5 \cdot 10^{-3}$	2.46	C II
15	Nicotinamidadeninnucleotid <sup>-</sup> (NAD)	0.1 M NaTos	$8.3 \cdot 10^{-3}$	2.08	C II
16	$p-O_2NC_6H_4O^-$	1 M Tris-Tos pH 8.6, $I = 0.22$	$>0.2$	$<0.7$	A I

a) Bei 298 K. – b) A = Spektrophotometrie, AI Direkt-Bestimmung; B = pH-Titration; C = Potentiometrie, C I Direkt-Bestimmung, C II Bestimmung durch Konkurrenz mit  $Br^-$ . – c) Tos = Tosylat.

Tab. 2. Dissoziationskonstanten<sup>a)</sup> der Einschlußkomplexe von 1 mit Halogenid-Anionen in 95proz. Methanol<sup>b)</sup>

Anion	$K_D$	$pK_D$	$K_D(H_2O)/K_D(95\text{proz. } CH_3OH)$
$Cl^-$	$5.4 \cdot 10^{-4}$	3.27	37
$Br^-$	$1.95 \cdot 10^{-5}$	4.71	50
$I^-$	$1.1 \cdot 10^{-5}$	4.96	180

a) Bei 25 °C direkt potentiometrisch bestimmt. – b) Leitsalz: 0.1 M Natriumtosylat.

Absolut gesehen sind die Dissoziationskonstanten im organischen Lösungsmittel erheblich geringer als in Wasser (Tab. 2 und Versuche 1 – 3, Tab. 1). Beim Eintritt der Anionen in das Wirtsmolekül muß aus geometrischen Gründen die Solvatationshülle abgestreift werden. Die generell höhere Stabilität der Einschlußverbindungen in Methanol reflektiert in diesem Fall die gegenüber Wasser verringerte Solvatation der Anionen.

Oxoanionen gleicher Ladung (Tab. 1, Versuche 4, 5, 6, 8) werden erheblich schwächer komplexiert als die Halogenide entsprechender Größe. Die Ursache hierfür liegt sowohl in der ausgeprägten Tendenz der Oxoanionen zur Wasserstoffbrückenbildung, die diese Anionen in Lösung stabilisiert, als auch in der größeren Polarisierbarkeit der schweren Halogenide.  $\text{Br}^-$  und  $\text{I}^-$  stellen im Sinne von *Pearson*<sup>21)</sup> (HSAB-Prinzip) „weiche“ Basen dar, die im Gegensatz zu den „harten“ Oxoanionen mit „weichen“ organischen Molekülen besser wechselwirken.

Der Vergleich der Versuche 6 und 7 bzw. 8 und 9 (Tab. 1) lehrt, daß Verdopplung der Ionenladung eine Verkleinerung der Dissoziationskonstanten um den Faktor 2.5–3 zur Folge hat. In der entgegengesetzten Richtung wirkt die Verknüpfung der anionischen Gruppe mit organischen Resten. An raumfüllenden CPK-Modellen erkennt man leicht, daß Veresterung von Phosphat mit Zuckern, Phenolen oder Nucleosiden aus sterischen Gründen nur zu einem unvollständigen Einschluß des Anions in **1** führt. Experimentell äußert sich dieser Befund in einer Abnahme der Komplexstabilität entsprechender Derivate gegenüber dem Hydrogenphosphat (Tab. 1, Versuche 9–13). Allerdings scheinen die sterischen Restriktionen nicht besonders scharf definiert zu sein, denn die Glucoseester mit sehr unterschiedlicher Zugänglichkeit der anionischen Gruppe (Tab. 1, Versuche 11 und 12) bilden innerhalb der Meßfehlergrenze Komplexe gleicher Stabilität. Überraschend ist die beträchtliche Stabilität der Assoziation von NAD und **1**. Betrachtung von CPK-Modellen lehrt, daß die konstitutionell inmitten des NAD-Moleküls liegende anionische Diphosphorsäurediester-Funktion nur dann an **1** binden kann, wenn NAD eine helicale Konformation einnimmt. Das in wäßriger Lösung herrschende Gleichgewicht zwischen offener und helical gefalteter NAD-Konformation<sup>20)</sup> dürfte durch die Bindung an **1** zugunsten der helicalen Konformation verschoben werden. Die dadurch ermöglichte stärkere Wechselwirkung zwischen Purin und Pyridinteil mag zu der unerwartet hohen Stabilität des NAD-Komplexes mit **1** beitragen.

*p*-Nitrophenolat (Tab. 1, Vers. 16) wird – wenn überhaupt – nur äußerst schwach komplexiert. Es gleicht darin dem von der Größe her vergleichbaren Tosylat-Anion, das ebenfalls nicht mit **1** assoziiert und deshalb als Leitsalzanion geeignet ist. Daß die Molekülgröße des Gastes in diesem Fall der ausschlaggebende Faktor ist, wird gestützt durch die Existenz eines stabilen Einschlußkomplexes von *p*-Nitrophenolat mit dem größeren Wirt **2** (Tab. 3, Vers. 1). Generell sind die Anionenkomplexe von **2** um den Faktor 10–100 schwächer als die von **1**, wie die Daten der Tab. 3 beweisen. Die Verlängerung der Alkylenketten hat ein Auseinanderrücken der quartären Ammoniumzentren zur Folge. Die einhergehende Verringerung des positiven elektrostatischen Potentials in der Molekülhöhle und damit einer Triebkraft der Komplexbildung begründet die Abschwächung der Neigung zum Anioneneinschluß. Andererseits trägt auch offensichtlich hydrophobe Wechselwirkung zur Stabilität der Anionenkomplexe mit **2** bei. So ist aufgrund der Solvatation und räumlichen Ausdehnung des Anions schwer verständlich, daß **2** mit 2,4-Dinitrophenolat einen stabileren Komplex bildet als mit *p*-Nitrophenolat (Tab. 3, Versuche 1, 2). Die ausgedehntere Delokalisation des Dinitrophenolats und damit größere Polarisierbarkeit ermöglicht die verstärkte hydrophobe Wechselwirkung mit den Alkylenketten des Wirtsmoleküls und erklärt zwanglos den obigen Befund. Bemerkenswert ist die Abhängigkeit der Bindungskonstante von der

Tab. 3. Dissoziationskonstanten<sup>a)</sup> der Einschlußkomplexe von 2 mit Anionen in Wasser

Nr.	Gastmolekül	Leitsalz und Ionenstärke	$K_D$	$pK_D$	Bestimr. methc
1	<i>p</i> -Nitrophenolat <sup>-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid <sup>d)</sup>	$5.64 \cdot 10^{-3}$	2.25	A I
2	2,4-Dinitrophenolat <sup>-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$4.39 \cdot 10^{-3}$	2.36	A I
3	2,4-Dinitrophenolat <sup>-</sup>	0.02 M Tris-Fluorid	$2.11 \cdot 10^{-3}$	2.68	A I
4	Br <sup>-</sup>	0.02 M Tris-Fluorid	$1 \times 10^{-2}$	2.0	A II
5	Br <sup>-</sup>	0.55 M Natriumglucuronat	$9.4 \cdot 10^{-3}$	2.03	B
6	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$1.24 \cdot 10^{-2}$	1.90	A II
7	I <sup>-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$3.46 \cdot 10^{-3}$	2.46	A II
8	SCN <sup>-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$1.23 \cdot 10^{-3}$	2.91	A II
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COO <sup>-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$3.6 \cdot 10^{-1}$	0.44	A II
10	<i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (COO) <sub>2</sub> <sup>2-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$1.24 \cdot 10^{-1}$	0.91	A II
11	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$4.8 \cdot 10^{-1}$	0.32	A II
12	I-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$1.03 \cdot 10^{-2}$	1.99	A II
13	Adenosin-5'-monophosphat <sup>2-</sup> (AMP)	0.22 M Tris-Fluorid	$9.09 \cdot 10^{-2}$	1.04	A II
14	Adenosin-5'-triphosphat <sup>4-</sup> (ATP)	0.22 M Tris-Fluorid	$4.02 \cdot 10^{-2}$	1.40	A II
15	ATP <sup>4-</sup>	0.02 M Tris-Fluorid	$1.20 \cdot 10^{-2}$	1.92	A II
16	HAsO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$>7 \cdot 10^{-1}$	<0.15	A II
17	3,5-Diiodotyrosin <sup>2-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$7.2 \cdot 10^{-2}$	1.14	A II
18	<i>N</i> -Acetyltryptophan <sup>-</sup>	0.22 M Tris-Fluorid	$>2 \cdot 10^{-1}$	<0.7	A II

a) Bei 299 K. – b) AI Spektrophotometrische Direkt-Bestimmung, A II spektrophotometrische Bestimmung durch Konkurrenz mit 2,4-Dinitrophenolat, B Potentiometrie. – <sup>c)</sup> 0.1 M Tris-Fluorid-Puffer pH 8.60 ± 1 =

„Härte“ bzw. „Weichheit“<sup>21)</sup> der Anionen. Während Bromid und Azid (Tab. 3, Versuche 4, 5, 6) von Pearson<sup>21)</sup> ins Grenzgebiet zwischen harten und weichen Basen eingeordnet werden und mäßige, fast gleich große Komplexstabilitäten besitzen, sind die Komplexe von 2 mit den typischen weichen Basen Iodid und Thiocyanat (Tab. 3, Versuche 7, 8) erheblich stabiler. Umgekehrt weisen typisch harte Basen wie Benzoat, Phthalat und Hydrogenphosphat (Tab. 3, Versuche 9, 10, 11) sehr schwache Wirt-Gast-Wechselwirkung auf. Diese offensichtliche Korrelation zwischen Basenhärte und Komplexstabilität kann noch durch ein weiteres Beispiel untermauert werden: während die Assoziation des harten Oxoanions Acetat mit 2 mit den oben beschriebenen Methoden nicht gemessen werden kann, führt der Ersatz eines harten Substituenten (H) im Acetat durch einen weichen (I) zu einem Anion (I-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, Tab. 3, Versuch 12), das einen Komplex beträchtlicher Stabilität mit 2 bildet. Diese Ergebnisse machen deutlich, daß der Polarisierbarkeit und damit der hydrophoben Wechselwirkung für die Einschlußkomplexierung mit 2 eine erheblich größere Bedeutung zukommt als mit 1. Dagegen scheint der Einfluß der Ladung der Anionen auf die Bindungskonstante bei beiden Wirtsmolekülen gleich zu sein. Bei 1 wie auch bei 2 (Tab. 3, Versuche 9, 10 und 13, 14) bringt die Verdopplung der Ladung einen 2–3fachen Stabilitätswachstum. Aus den Versuchen 11, 16, 17 und 18 (Tab. 3) erkennt man, daß auch der Wirt 2 seine Gastmoleküle nach Größe diskriminiert. Höhere Polarisierbarkeit und geringere Hydratation lassen erwarten, daß Arsenat stärker in 2 gebunden würde als das homologe Phos-

phat. Experimentell finden wir das Gegenteil, das durch sterische Behinderung des Eintritts des größeren  $\text{HAsO}_4^{2-}$  in das Wirtsmolekül begründet werden kann. Ebenowenig vermögen 3,5-Diiodtyrosin, ein unter den Meßbedingungen hochpolarisierbares dianionisches Zwischenprodukt des Thyroxinstoffwechsels, und *N*-Acetyltryptophan in die Höhle des Wirts einzudringen, was sich in großen Dissoziationskonstanten widerspiegelt.

Einige weitere Experimente zum direkten Nachweis der Komplexbildung zwischen **2** und farbigen anionischen Oxidationsmitteln verliefen weniger aussagekräftig: So läßt sich in  $5 \cdot 10^{-3}$  M  $\text{KMnO}_4$ -Lösungen bei Zusatz von **2** (Endkonzentration  $1.14 \cdot 10^{-2}$  M) eine leichte Rotverschiebung (3–4 nm) und deutlich feinere Strukturierung der langwelligen Absorptionsbande des  $\text{MnO}_4^-$  beobachten, die auf eine schwache Komplexbildung hindeuten. Doch wird das Wirtsmolekül auch bei neutralem pH-Wert durch das Gast-Ion recht schnell zerstört, so daß die Bestimmung der Bindungskonstanten auf diesem Weg nicht möglich war. Gegen  $\text{CrO}_4^{2-}$  ist **2** bei pH 8.6 stabil. Hier konnten wir aber unter ähnlichen Konzentrationsverhältnissen wie beim  $\text{MnO}_4^-$  keine spektroskopisch nachweisbare Komplexbildung feststellen.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danke ich für finanzielle Unterstützung. Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. *H. Simon* für anregende Diskussionen und Dr. *W. Tischer* für die Herstellung eines Computerprogrammes.

## Experimenteller Teil

Alle Salzlösungen und Puffer wurden aus analysenreinen Substanzen in doppelt destilliertem Wasser hergestellt. Volumendosierungen wurden, wenn nicht anders angegeben, mit variablen automatischen Pipetten, System Pipetman (Gilson), durchgeführt. Kernresonanzspektren:  $^1\text{H-NMR}$ : Varian T 60.  $^{13}\text{C-NMR}$ : Jeol FX 60. Standard internes Tetramethylsilan oder Natrium-3-trimethylsilyl-1-propanulfonat.

*1,8,15,22-Tetramethyl-1,8,15,22-tetraazoniatricyclo[13.13.6.6<sup>8,22</sup>]tetracontan-tetrakis(tetrafluoroborat) (1a) und 1,10,19,28-Tetramethyl-1,10,19,28-tetraazoniatricyclo[17.17.8.8<sup>10,28</sup>]dopentacontan-tetrakis(tetrafluoroborat) (2a)*

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung:* 208 mg (370  $\mu\text{mol}$ ) 1,8,15,22-Tetraazatricyclo[13.13.6.6<sup>8,22</sup>]tetracontan<sup>10</sup> bzw. 270 mg (370  $\mu\text{mol}$ ) 1,10,19,28-Tetraazatricyclo[17.17.8.8<sup>10,28</sup>]dopentacontan<sup>10</sup> werden in 4 ml absol. Nitromethan suspendiert und mit 200  $\mu\text{l}$  (284 mg, 2.5 mmol) Fluorsulfonsäure-methylester bei 25 °C versetzt. Man rührt bei Raumtemp. 16 h, wobei nach ca. 60 min eine klare, leicht gelbliche Lösung entsteht. Anschließend engt man ein, kocht 10 min mit 35 ml Wasser auf und engt wiederum ein. Der Rückstand wird in wenig heißem Wasser gelöst, evtl. durch Glaswolle filtriert, und mit 5 ml gesättigter  $\text{NaBF}_4$ -Lösung versetzt. Der nach kurzer Zeit ausfallende kristallisierte Niederschlag wird nach 18 h bei 4 °C abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausb. 304 mg (85%) **1a** bzw. 412 mg (98%) **2a**. Die Tetrafluoroborate **1a** und **2a** können aus Acetonitril/Ethanol umkristallisiert werden und sind gut lagerfähig.

**1a:** Schmp. > 300 °C. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 1.53$  (mc,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.87 (s,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.28 (stark verbreitertes t,  $\text{N-CH}_2$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 60 °C):  $\delta = 23.39$  (s,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 27.49 (s,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$ ), 50.75 (s,  $\text{N-CH}_3$ ), 64.15 (s,  $\text{N-CH}_2$ ). Die Zuordnung ist gesichert durch ein off-resonance-Experiment.

**2a:** Schmp. > 290 °C (Zers.). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 1.41$  (mc,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.88 (s,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.20 (mc,  $\text{N-CH}_2$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):

$\delta = 22.27$  (s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.29 (s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.37 (s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 49.22 (s, N-CH<sub>3</sub>), 62.53 (N-CH<sub>2</sub>).

Die Salze **1b** und **2b** wurden aus **1a** bzw. **2a** durch Ionenaustausch an Dowex 2X4-Tosylat bzw. -Fluorid in Methanol gewonnen. Ausb. quantitativ.

#### Spektrophotometrie

Sämtliche Messungen wurden in 0.100-cm-Küvetten im Einstrahl-Eppendorf-Photometer und im Zeiss-PM6-Photometer bei 436 nm unter Thermostatisierung auf 26.2 °C durchgeführt. Die Meßproben wurden durch Zusammenpipettieren verschiedener Volumina von Stammlösungen bereitet (Gesamtvolumen 250 µl) und die Extinktion gegen eine Blank-Probe, die alle Komponenten der Meßprobe bis auf den Wirt **1** bzw. **2** enthielt, bestimmt. Die Extinktionsänderung aufgrund der Eigenabsorption des Wirtes betrug bei den höchsten Konzentrationen an **2** weniger als 0.003 Einheiten und wurde vernachlässigt. Alle Versuche waren als Doppelbestimmung mit vierfacher Bestimmung des Nullwertes angelegt.

#### pH-Titration

Die Titrationskurven wurden in einer auf 25 ± 0.1 °C thermostatisierten Meßzelle unter Stickstoff an 5 · 10<sup>-3</sup> M Lösungen der Säureanionen durch Zufügen von 0.05 M *p*-Toluolsulfonsäure (Mikrokolbenbürette E 457 Metrohm) aufgenommen. Zur pH-Messung verwendeten wir die Glaseinstabmeßkette HA 401 (Ingold) zusammen mit einem Orion 701 A Digitalmillivoltmeter.

#### Potentiometrie

Die Messungen wurden in einer auf 25 °C thermostatisierten Zelle mit Hilfe von Silberhalogenid-Indikatorelektroden (Ag 805, Ingold), Ag/AgCl double junction Bezugslektroden (373-90, Ingold) und einem Digitalmillivoltmeter (Modell 701 A, Orion) durchgeführt. Als Stromschlüssel-elektrolyt verwendeten wir 1 M Lösungen des Leitsalzes. Die Präzision der Messung (0.1 mV) und die langen Einstellzeiten der Elektrodenpotentiale (30-60 min) erforderten die Messung in verdunkelten Räumen, da die gemessenen Potentiale lichtabhängig sind. Die Eichkurven wurden durch Zugabe von 0.05 M Kaliumhalogenid-Lösungen aus einer Mikrokolbenbürette (Metrohm E 457) zu 10 ml der Leitsalzlösung aufgenommen. Nach Verdünnung und dem Nachweis der Abwesenheit von Hystereseerscheinungen setzte man **1b** oder **2b** als festes Salz oder als Lösung im Leitsalzelektrolyten in mehreren Portionen zu bis zu einer Konzentration von ca. 0.3-0.5 · K<sub>D</sub>. Anschließend gab man portionsweise Standardhalogenid-Lösungen zu, so daß wir aus den Daten von ca. 8 Gleichgewichtseinstellungen die scheinbare Bindungskonstante nach dem beschriebenen Verfahren (siehe oben) bestimmen konnten.

- 1) I. Mitteil.: F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **89**, 751 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 720 (1977).
- 2) J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **11**, 49 (1978).
- 3) C. H. Park und H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2431 (1968).
- 4) J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **50**, 871 (1978).
- 5) J.-M. Lehn, *Struct. Bonding (Berlin)* **16**, 1 (1973).
- 6) F. Vögtle, G. Oepenfeld und W. Raßhofer, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1577.
- 7) F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn und P. Vierling, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 941.
- 8) B. Dietrich, D. L. Fyles, T. M. Fyles und J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2763 (1979).
- 9) Übersicht bei W. Saenger, *Angew. Chem.* **92**, 343 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 344 (1980).
- 10) F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **113**, 864 (1980).
- 11) F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **113**, 2175 (1980).
- 12) F. J. C. Rossotti und H. Rossotti, *The Determination of Stability Constants*, Mc Graw-Hill Book Company, New York 1961.
- 13) H. A. Benesi und J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2703 (1949).
- 14) W. A. E. Mc Bryde, *Talanta* **21**, 979 (1974).

- <sup>15)</sup> R. J. Bergeron und W. P. Roberts, *Anal. Biochem.* **90**, 844 (1978).  
<sup>16)</sup> P. Gans und H. M. N. H. Irving, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **34**, 1885 (1972).  
<sup>17)</sup> Wir übernehmen hier die Schreibweise von *Lehn*<sup>2)</sup>.  
<sup>18)</sup> A. Albert und E. P. Serjeant, *Ionization Constants of Acids and Bases*, S. 30, Methuen, London 1962.  
<sup>19)</sup> Ladungen sind wegen der besseren Lesbarkeit in den Formeln weggelassen. Aus
- $$[\text{HA}] = [\text{A}]_{\text{total}} - [\text{A}] - [\text{A C 1}]$$
- $$[\text{A C 1}] = K_{\text{Ass}} \cdot [\text{1}] \cdot [\text{A}]$$
- läßt sich durch Einsetzen in die *Henderson-Hasselbalch*-Gleichung die Beziehung
- $$\text{pH} = \text{p}K - \lg(1 + K_{\text{Ass}} \cdot [\text{1}]) + \lg \frac{(1 + K_{\text{Ass}} [\text{1}]) [\text{A}]}{[\text{A}]_{\text{total}} - (1 + K_{\text{Ass}} \cdot [\text{1}]) [\text{A}]}$$
- ableiten. Am Punkt der halben Neutralisation gilt
- $$\text{p}K - \text{p}K' = \Delta \text{p}K = \lg(1 + K_{\text{Ass}} \cdot [\text{1}])$$
- $$(1 + K_{\text{Ass}} \cdot [\text{1}]) [\text{A}] = [\text{A}]_{\text{total}} - (1 + K_{\text{Ass}} \cdot [\text{1}]) [\text{A}]$$
- Diese Beziehungen liefern durch einfaches Umformen die Gleichungen (5)–(9). Vgl. B. Springs und P. Haake, *Bioorg. Chem.* **6**, 181 (1977), und dort zitierte Literatur.  
<sup>20)</sup> W. Saenger, B. S. Reddy, K. Mühlegger und G. Weimann in *Pyridine Nucleotide-Dependent Dehydrogenases* (H. Sund, Ed.), S. 222, W. de Gruyter, Berlin 1977.  
<sup>21)</sup> R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **45**, 581, 643 (1968).

[188/80]