

Na[⊕]-Komplexierung mit neuen vielzähligen Polyetherliganden – Rasche Abschätzung der Komplexstabilitäten durch ²³Na-NMR-Spektroskopie

Werner Offermann*^a und Edwin Weber^b

Fachbereich Chemie und Biologie der Universität Bremen^a,
Bibliothekstraße, D-2800 Bremen 33, und

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn^b,
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 25. März 1983

Eine neue ²³Na-NMR-Methode zur raschen und zuverlässigen Abschätzung der Komplexstabilitäten für Na[⊕] wird beschrieben und an Polyetherliganden unterschiedlicher Struktur erprobt. Synthesen von neuen Kronenverbindungen und Podanden, die als Meßliganden dienen, werden mitgeteilt.

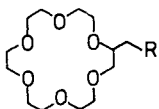
Na[⊕] Complexation of New Multidentate Polyether Ligands – Rapid Estimation of Complexation Constants by ²³Na NMR Spectroscopy

A new ²³Na NMR method for fast and simple estimation of Na[⊕] complex stabilities is reported and applied to various polyether ligands. Syntheses of the new coronands and podands amongst the employed substrates are given.

Alkali-Ionen-bindende Neutralliganden sind für die Ionenanalytik und für präparativ-synthetische Zielsetzungen von großem Interesse¹⁾. Solche Liganden können auch zum Ionentransport durch lipophile Medien (Membranen) eingesetzt werden, wobei dem Transfer von Na[⊕]-Ionen eine besondere physiologische Relevanz zukommt²⁾. Für den Entwurf neuer Na[⊕]-komplexierender Ligandensysteme wäre eine rasch arbeitende Meßmethode zur Bestimmung der Komplexkonstante sehr nützlich. Derzeit gebräuchliche Methoden sind entweder zu zeitintensiv oder relativ ungenau³⁾. Wir berichten hier über eine neuentwickelte spektroskopische Meßmethode, die sich für Screeningzwecke besser eignet. Die Einsatzfähigkeit der Methode haben wir an einigen der neuen Liganden **1a**, **2a**, **4a** – **7a**, **7b**, **12a**, deren Synthese wir hier ebenfalls beschreiben, und an den bekannten Vergleichsverbindungen **3c**, **4b**, **8** – **11**, **13** – **18** (Lit. ^{4,5)}; siehe Tab. 2) erprobt.

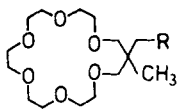
1. Ligandsynthese

Die Liganden **1a**, **2a**, **4a** und **5a** wurden aus den zugrundeliegenden Hydroxyverbindungen **1b**, **2b**, **4d**, **5b** mit Tosylat **19** in Gegenwart von NaH als Base dargestellt. Über die Synthese der Alkohole **1b**, **2b** und **4d** wurde kürzlich in anderem Zusammenhang berichtet^{4,6)}. Das Diol **5b** entstand durch Hydrogenolyse des Dibenzylethers **5c**. Der



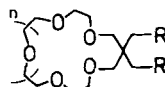
1a: R = OCH₃

1b: R = OH



2a: R = OCH₃

2b: R = OH



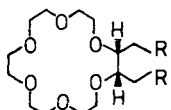
3: n=1 **4:** n=2

a: R = OCH₃

b: R = H

c: R =

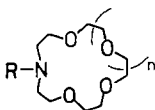
d: R = OH



5a: R = OCH₃

5b: R = OH

5c: R = OCH₂C₆H₅

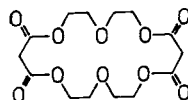


6: n=1 **7:** n=2

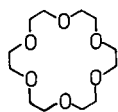
a: R = OCH₃

b: R = H

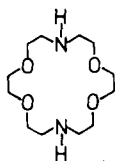
c: R = Tos



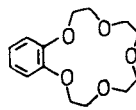
8



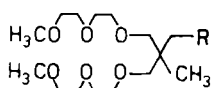
9



10

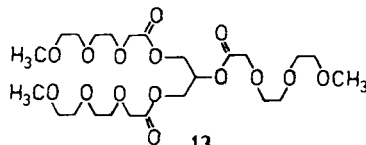


11

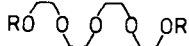


12a: R = OCH₃

12b: R = OH



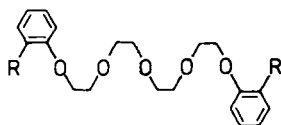
13



14: R =

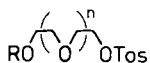
15: R =

16: R =



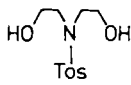
17: R =

18: R =

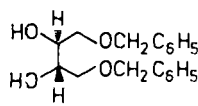


19: n=1, R = CH₃

20a-c: n=2-4, R = Tos



21



22

Cyclus **5c** wurde in Anlehnung an Lit.⁷⁾ synthetisiert, jedoch in einem Reaktionsschritt aus dem benzylgeschützten Threit **22** mit Tosylat **20c** und NaH unter Verdünnungsbedingungen. Der Monoazaligand **6a** wurde über die Reaktionsfolge **6c** → **6b** → **6a** erhalten; entsprechend für **7a**. Die Tosylate **6c** und **7c** entstanden durch Cyclisierung des Diethanolamins **21** mit **20a** bzw. **20b**⁸⁾. Zur Überführung der Tosylate **6c** und **7c** in die Amine **6b**, **7b** wurde mit LiAlH₄ in Tetrahydrofuran reduziert; anschließend wurden die Podandarme via **19** als Alkylierungsreagenz und Caesiumcarbonat in Acetonitril als Basensystem⁹⁾ angebracht. Die offenkettige Vergleichsverbindung **12a** wurde analog **2a** aus **12b**⁴⁾ mit **19** erhalten.

2. Methodik der Komplexkonstantenbestimmung

a) Prinzipielles

²³Na-NMR-Spektroskopie¹⁰⁾ hat sich als ausgezeichnete Methode erwiesen, um die Kinetik und Thermodynamik der Na[⊕]-Bindung an synthetische Polyether¹¹⁾ und biologische Ionophore¹³⁾ zu studieren. Dazu vermißt man in Konzentrationsserien die viskositätskorrigierte Linienbreite b_R des ²³Na-Signals und paßt die Daten an ein geeignetes Modell¹¹⁾ an.

Allerdings verlangt eine vollständige Analyse dieser Art einen Aufwand von etwa 1 mmol Ligand und mehreren Wochen Meß- und Auswertzeit. Wir haben daher unter Verzicht auf extreme Genauigkeit und umfassende Information die Methode zu einem rascher arbeitenden Verfahren modifiziert, das aus etwa 0.3 mmol Substanz in ca. zwei Stunden eine halbquantitative Aussage über die Na[⊕]-Affinität des Liganden ermöglicht. Bereits diese Information vermag dem Synthetiker Aufschluß zu geben, welche Strukturelemente des Liganden günstig oder ungünstig für die Na[⊕]-Bindung sind, und dem Spektroskopiker, welche Systeme für eine ausführliche Untersuchung geeignet scheinen.

Drei Maßnahmen sparen Material und – vor allem – Zeit, schränken aber auch Genauigkeit und Umfang der Information ein:

- Wir messen nur bei einer Temperatur, nämlich 30°C ± 1°C.
- Wir errechnen die Probenviskosität, statt sie zu messen, wodurch etwa die halbe Meßzeit gespart wird.
- Wir errechnen die Komplexkonstante K aus einer Abwandlung von *Solodars* Formel¹⁴⁾, wofür wir nur vier Meßpunkte benötigen, während die iterative Anpassung¹¹⁾ gewöhnlich acht oder mehr Datenpunkte erfordert.

b) Abschätzung der Probenviskosität

Als Lösungsmittel verwenden wir Pyridin, weil die Kombination Pyridin/Polyether gewöhnlich große Quadrupolkopplungen erzeugt¹¹⁾. Die Vermutung liegt nahe, daß die Probenviskosität über der Viskosität von reinem Pyridin liegt, und daß die Differenz mit der Konzentration von Natriumsalz und Polyether ansteigt. Für NaClO₄-Lösungen findet man aus zehn Meßwerten (bis [NaClO₄] = 0.31 mol · l⁻¹) eine lineare Konzentrationsabhängigkeit der Viskosität [Gleichung (1)], wobei die Achsenabschnitte s sehr

gut mit den Literaturwerten für die Viskosität von reinem Pyridin¹⁵⁾ übereinstimmen (Tab. 1).

$$\eta = s + t \cdot [\text{NaClO}_4] \quad (1)$$

Tab. 1. Einfluß von Konzentration und Temperatur auf die Viskosität von NaClO₄-Lösungen in Pyridin. *s* und *t* sind Koeffizienten in Gleichung (1); *r*² = Korrelationsmaß; η_{py} = Viskosität von reinem Pyridin

<i>T</i> [K]	<i>s</i> [cP]	<i>t</i> [cP · l · mol ⁻¹]	<i>r</i> ²	a) η _{py} [cP]	exp. ¹⁵⁾	
293	0.974	1.059	0.968	0.959	0.952,	0.958
303	0.823	0.870	0.881	0.832	0.815,	0.829
318	0.696	0.670	0.916	0.684	–	–
332	0.602	0.565	0.949	0.579	0.569 ^{b)} , 0.578 ^{b)}	

a) Berechnet aus der Regression experimenteller Werte¹⁵⁾ auf die Formel von *Andrade*²⁹⁾: η_{py} = 0.0130 e^{1260/T} (*r*² = 0.997). – b) Gemessen bei 333 K¹⁵⁾.

Für die ternären Systeme Pyridin/NaClO₄/Polyether dürfen einfache lineare Konzentrationsabhängigkeiten nicht erwartet werden. In der Tat ergeben lineare Regressionen der experimentellen Viskositäten von insgesamt elf solcher Systeme bei 30°C vorwiegend schlechte Korrelationskoeffizienten.

Eine genaue Betrachtung der Daten zeigt jedoch, daß die konzentrationsbedingten Viskositätsänderungen gering sind, wenn man sie einerseits mit dem hohen konstanten Anteil, der auf das Lösungsmittel Pyridin zurückgeht, und andererseits mit der Streuung der Meßwerte vergleicht. Versuchsweise haben wir die Probenviskositäten nach der linearen Formel (2) abgeschätzt und dabei gefunden, daß die Differenz zwischen 70 Schätz- und Meßwerten ([NaClO₄] variierte von 0.07 bis 0.17 mol · l⁻¹, das Molverhältnis Ligand zu NaClO₄ von 0.2 bis 1.2) im Mittel nur 4% des Meßwertes betrug, und nur drei Differenzen überstiegen die 10%-Marke.

$$\eta = 0.83 + [\text{NaClO}_4] + [\text{Polyether}] \quad (\text{in cP, bei } 30^\circ\text{C}) \quad (2)$$

Da diese Abweichung im Bereich des Meßfehlers liegt, schien eine Verfeinerung nicht lohnend, und wir verwendeten die nach der einfachen Formel (2) abgeschätzte Probenviskosität. Die viskositätsbereinigte Linienbreite *b_R* ist dann der Quotient aus beobachteter Linienbreite bei halber Signalthöhe und der Viskosität.

c) Berechnung der Komplexkonstanten

Analog einer Gleichung, die *Solodar* angegeben hat¹⁴⁾, kann man die Bildungskonstante *K* eines 1:1-Assoziats aus einer NMR-Observablen errechnen, wenn diese für die gebundene und die freie Spezies unterschiedliche Werte hat und der Austausch schnell ist („fast-exchange“-Bereich). Wir gebrauchen die abgewandelte Formel (3), in der *N*₀ die eingewogene NaClO₄-Gesamtkonzentration ist, *b_{Rf}* und *b_{Rk}* die viskositätsbereinigten Linienbreiten von freiem und komplexiertem ²³Na[⊕] sind und *v* das Molverhältnis von Ligand zu Na[⊕].

$$N_0 \cdot K = \frac{d}{(v - d)(1 - d)} \quad d = \frac{b_R - b_{Rf}}{b_{Rk} - b_{Rf}} \quad (3)$$

Um signifikante Ergebnisse zu erzielen, sollte ν im Bereich $0.5 \leq \nu \leq 1.5$ liegen. Im Prinzip genügt dann zur K -Berechnung ein Meßpunkt (ν, b_R). Wir haben jedoch jeweils mindestens drei Werte gemessen, nicht nur um zu mitteln, sondern auch, um die Linienbreite b_{Rk} von gebundenem Na^\oplus zu bestimmen, die zur Lösung der Gleichung (3) gebraucht wird. Sofern das Produkt $N_0 \cdot K \geq 10$ ist, kann als b_{Rk} der experimentelle b_R -Wert bei hohem ν – etwa $\nu = 5$ – eingesetzt werden. Abgesehen vom dadurch verursachten hohen Ligandverbrauch, müssen bei NaClO_4 -Konzentrationen von minimal $0.07 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ auch $N_0 \cdot K$ -Werte unter 10 erwartet werden¹¹⁾. Wir haben daher b_{Rk} nach einem einfachen Iterationsverfahren bestimmt, das auf jedem einfachen Taschenrechner von Hand durchgerechnet werden kann und in drei oder vier Schritten zum Erfolg führt. Dazu nutzen wir den Umstand, daß die Tangente an die Kurve $b_R = f(\nu)$ ^{11a)} an der Stelle $\nu = 0$ auf der Geraden $b_R = b_{Rk}$ die Strecke $[1 + 1/(N_0 \cdot K)]$ abschneidet. Wir tragen die Meßpunkte in ein ν/b_R -Diagramm ein, legen die Tangente durch den Punkt $(0, b_{Rf})$ und variieren b_{Rk} , bis der aus (3) errechnete $N_0 \cdot K$ -Wert die genannte Bedingung erfüllt. Das Verfahren ist in Abb. 1 am Beispiel des Liganden **12a** illustriert.

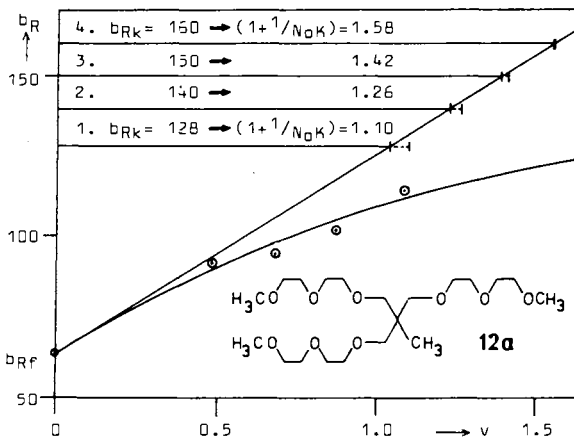


Abb. 1. Iterative b_{Rk} -Ermittlung, illustriert am Ligandbeispiel **12a**. ν = Molverhältnis Polyether/ Na^\oplus ; b_R = viskositätsbereinigte Linienbreite des ^{23}Na -NMR-Signals (Linienbreite/Viskosität); $b_{Rf} = b_R$ von freiem Na^\oplus ; $b_{Rk} = b_R$ von gebundenem Na^\oplus ; \odot = experimentelle b_R -Werte; 1. bis 4. sind die Iterationsschritte (siehe Text). Na^\oplus -Konzentration $N_0 = 0.084 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$. Die Kurve entspricht dem Modell in Lit.^{11a)} mit den Iterationsergebnissen $b_{Rk} = 160 \text{ Hz} \cdot \text{cP}^{-1}$ und $K = 20 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1}$ (4. Schritt der Iteration)

Die so erhaltenen Zahlenwerte ergeben abgeschätzte K -Werte, die den tatsächlichen Konstanten sehr nahekommen, in weniger günstigen Fällen aber immer noch deren Größenordnung widerspiegeln, wie die Vergleichswerte von **3c**, **14**, **15** in Tab. 2 zeigen. Für die bei **3c** gefundene Abweichung könnte ein konzentrationsbedingter Aggregationseffekt des amphiphilen Liganden⁴⁾ verantwortlich sein.

3. Ligandstruktur und Natriumaffinität

Ligandparameter, z. B. Ringgröße, Ringflexibilität, Anzahl und Art von Donatorstellen, sind übliche Diskussionspunkte bei der Erörterung von Komplexstabilitäten/

-selektivitäten³⁾. Externe Variable, wie Temperatur und Solvens, werden weniger häufig in solche Betrachtungen einbezogen¹⁶⁾. In Solventien unterschiedlicher Donatorstärke¹⁷⁾ und Polarität¹⁸⁾ können die vorwiegend aus Ligandparameterbetrachtungen abgeleiteten Komplexstabilitäten jedoch nivelliert oder anders gewichtet sein¹⁹⁾. Bei der Einstellung von lipophilen Membransensoren auf eine bestimmte Ionenselektivität wird dieser Effekt z. B. praktisch genutzt²⁰⁾. Die in Tab. 2 für die Na[⊕]-Komplexierung der untersuchten Liganden zusammengestellten b_{Rk} - und K -Werte im bisher nur für ²³Na-NMR-Messungen üblichen Lösungsmittelsystem Pyridin³⁰⁾ sind unter einem solchen Aspekt zu sehen. Direkte Rückschlüsse auf die entsprechende Na[⊕]-Komplexierung in protisch-sauerstoffhaltigen Lösungsmitteln (Methanol, Wasser) oder chlorierten Kohlenwasserstoffen (Chloroform, Dichlormethan) sind daher nicht zulässig.

Tab. 2. Schätzwerte für b_{Rk} (Linienbreite von komplexiertem ²³Na[⊕]) und K (Bildungskonstante des 1:1-Na[⊕]-Komplexes) für verschiedene Polyetherliganden. A = Anzahl der Einzelbestimmungen, aus denen das angegebene K gemittelt wurde. Literaturwerte in Klammern

Ligand	T [°C]	A	b_{Rk} [Hz · cP ⁻¹]	K [l · mol ⁻¹]
1a	30	2	410	179
2a	30	4	410	1000
3c⁴⁾	30 (30)	7	760 577 ± 30	910 2400 ± 500) ^{11b)}
4b⁴⁾	30	4	240	95
7b	30	2	295	142
8^{5a)}	30	3	83	60
9^{5b)}	30	4	710	66
10^{5c)}	30	2	190	118
11^{5d)}	30	3	134	89
12a	30	4	160	20
13^{5e)}	30	3	220	100
14^{5f)}	31 (32)	4	255 181 ± 9	70 86 ± 15) ^{11a)}
15^{5f)}	31 (33)	4	310 315 ± 15	50 54 ± 10) ^{11a)}
16^{5g)}	30	4	210	95
17^{5f)}	30	2	320	180
18^{5f)}	30	5	410	80

Innerhalb der untersuchten Ligandreihe und im gewählten Lösungsmittelsystem ergibt sich folgendes Bild, wobei die methodisch bedingte verminderte Genauigkeit, die wahrscheinlich hohe Komplexkonstanten besonders trifft (vgl. **3c** in Tab. 2), zu berücksichtigen ist. Liganden vom „Podandocoronand-Typ“²¹⁾ („Lariatether“²²⁾ bringen die höchsten K -Werte, wobei der Unterschied zwischen **1a** und **2a** konformativer Natur sein dürfte²³⁾. Aus Kalottenmodellbetrachtungen²²⁾ folgt, daß in **2a** der Podandarm dem Kation besser als in **1a** zugänglich ist, ohne den Kronenetherring dabei nen-

nenswert zu deformieren; **1a** steht somit der unsubstituierten Krone **9** näher. Bei **3c** liegt zur Einlagerung von Na^{\oplus} optimale Ringgröße vor, jedoch fehlen in den Seitenarmen die verfügbaren Donatorstellen. Wegen der dennoch zu beobachtenden hohen Komplexierungsstärke vermuten wir eine kinetische Hemmung bei der Na^{\oplus} -Dekomplexierung, verursacht durch die lipophilen Tentakel. Letzteres würde mit dem hohen b_{RK} -Wert übereinstimmen, der einen sehr asymmetrischen Komplex anzeigt¹¹⁾.

Für die Lariatether **4a** und **5a** mit zwei Podandarmen schien uns eine Auswertung der Meßergebnisse nicht sinnvoll, da hier die graphische Auftragung der experimentellen Meßpunkte (ν , b_{R}) auf eine Konkurrenz mit Komplexen anderer Stöchiometrie als 1:1 hindeutet^{11b)}. Der in Tab. 2 nicht aufgeführte b_{RK} -Wert des 1:1-Komplexes von **4a** liegt mit 450 bis 500 $\text{Hz} \cdot \text{cP}^{-1}$ recht hoch, für **5a** dürfte er etwa 300 $\text{Hz} \cdot \text{cP}^{-1}$ erreichen.

Die Komplexe der Liganden **6a** und **7a** fallen unter den Meßbedingungen in den „intermediate exchange“-Bereich²⁴⁾. Bei **7a** wurde im Verlauf einer Konzentrationsreihe das gemessene ^{23}Na -NMR-Signal zunächst breiter, um bei $\nu = 1.3$ wieder auf 109 $\text{Hz} \cdot \text{cP}^{-1}$ zurückzugehen. Bei **6a** sind im Verlauf der Konzentrationsreihe die freie und die komplexierte Spezies bereits als Schulter sichtbar; die Linienbreite bei $\nu = 1.3$ beträgt nur noch 65 $\text{Hz} \cdot \text{cP}^{-1}$. Da **6a** mit 6.4 ppm zudem die geringere Verschiebungsdifferenz zwischen freiem und gebundenem Na^{\oplus} hat als **7a** mit 13.0 ppm, darf man schließen, daß Na^{\oplus} aus **6a** wesentlich langsamer dekomplexiert wird als aus **7a**. Unter der Annahme, daß die Komplexierung mit Geschwindigkeitskonstanten im Bereich der Diffusionskontrolle erfolgt^{11b)}, ergeben sich für **6a** und **7a** Komplexstabilitäten in der Größenordnung von $10^5 - 10^6 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1}$. Damit steht dieser spezielle Podandocoronand-Typ mit koordinativem Hilfsarm am N-Donatoratom²⁵⁾ zwischen Cryptanden^{11a)} einerseits und monocyclischen Coronanden (vgl. **7b**, **10**) andererseits („halboffene Cryptanden“).

Die restlichen Liganden werden in Hinblick auf die Na^{\oplus} -Komplexierung in Pyridin mehr oder weniger stark nivelliert, so daß selbst Unterschiede wie cyclisch/nichtcyclisch hinter anderen Strukturmerkmalen zurücktreten können. Es scheint, als müßten für eine hohe Komplexstabilität in Pyridin im Liganden nur insgesamt genug günstige Donatoratome versammelt sein. Im Falle des Podanden **17** wird auf diese Weise sogar die Wirkung des Lariats **1a** erreicht.

Offenbar ist bei offenkettigen Liganden eine größere Anzahl von Donatoratomen, als die Koordinationssphäre des Na^{\oplus} -Ions aufnehmen kann, besonders vorteilhaft. Die überzähligen Donatorstellen stehen dabei vermutlich in Reserve und komplexieren, sobald sich ein anderer Arm vom Zentralion ablöst. Interessant ist ferner, daß der Ersatz von O-Donatoratomen in **9** gegen NH (vgl. **7b**, **10**) in Pyridin als Lösungsmittel verstärkend auf die Na^{\oplus} -Komplexierung wirkt, während es in Methanol umgekehrt ist²⁶⁾.

Die Liganden **8** (Ester) und **9** (Ether) unterscheiden sich bei praktisch gleichem K jedoch drastisch im gefundenen b_{RK} -Wert. Da dieser als Maß für die Symmetrie der Ladungsverteilung um das komplexierende Na^{\oplus} -Ion gelten kann, ergibt sich im Komplex mit **8** eine sphärisch besser ausgeglichene Ligand-Ladungshülle innerhalb der Komplexeinheit als bei **9**. Dies ist möglicherweise eine Folge der bevorzugten Koordination von Na^{\oplus} mit den polaren Carbonylsauerstoff-Funktionen des Liganden **8**. Im Falle von **9** und anderen dem Auge als sehr symmetrisch erscheinenden Ligandgerüsten, könnte die

durch hohe b_{Rk} -Werte angezeigte Ladungsasymmetrie innerhalb der Komplexeinheit verschiedene Ursachen haben:

- a) exzentrische Lage von Na[⊕] im zu großen Ringlumen des Liganden;
- b) Mitkoordination von Pyridin am Metall-Ion bzw.
- c) spezifische Solvatationseffekte der Liganden¹⁹⁾.

Vor allem für die Liganden **15**, **17** und **18** werden noch auffallend hohe b_{Rk} -Werte gefunden und damit Na[⊕]-Komplexe mit geringer sphärischer Ladungssymmetrie in Pyridin angezeigt.

Liu und *Popov*³⁰⁾ schätzen mit inhärent ungenauen Methoden die Natriumaffinität von **9** und **11** um die Faktoren 15 bzw. 4 höher ein als wir. Zusammen mit unserem überraschenden Befund, daß cyclische und nichtcyclische Liganden Na[⊕] in Pyridin durchaus gleichwertig komplexieren können, macht dieser Bericht die wohlvertrauten Liganden **9** und **11** zu interessanten Objekten weiterer Untersuchungen.

4. Zusammenfassung

Die Untersuchung der Na[⊕]-Komplexierung von insgesamt 16 Liganden zeigt, daß das hier beschriebene ²³Na-NMR-Verfahren für die Praxis einsatzfähig ist. Es kann in der angegebenen Weise zum Screening einer großen Anzahl von Liganden (in 24 h Meßzeit etwa 15 bis 25 Liganden) verwendet werden. Das Ergebnis der Messung ist die Angabe einer angenäherten Komplexstabilitätskonstante in Pyridin als Bezugssolvens. Die Methode sagt jedoch nichts über die Na[⊕]-Bindung bei anderen Temperaturen aus, auch darf sie nur für 1 : 1-Ligand : Salz-Assoziate verwendet werden. Zusätzlich aber ermöglicht sie über die NMR-Linienbreite von komplexiertem ²³Na[⊕] eine Abschätzung der Symmetrie der Ligandhülle im Kationkomplex, wozu andere Meßmethoden zur Komplexkonstantebestimmung naturgemäß keine Aussage liefern.

Unser besonderer Dank gilt Dr. *U. Heimann* für die Mithilfe bei den Viskositätsuntersuchungen. Dr. *M. Herzhoff*, Dr. *L. Rossa* und *E. Kloppe* danken wir für die Assistenz bei den ²³Na-NMR-Messungen, Dr. *J. Grandjean* und Prof. *F. Vögtle* für Diskussionsbeiträge, Prof. *E. Breitmaier* für technische Unterstützung sowie *M. Weber* für die Reinschrift.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines

Zur Herstellung und Umsetzung der Natriumalkoholate wurde über Lithiumalanat destilliertes Tetrahydrofuran (THF) verwendet, zur Erzeugung der Salze 80proz. NaH in Paraffinöl. Als Hydrierkatalysator wurde Pd/C (10%), Typ E 10 N (Degussa), eingesetzt. Chromatographie erfolgte an Aluminiumoxid nach Brockmann, Akt.-St. II – III (Woelm). Pyridin und Pyridin/Pentadeuteriopyridin-Gemische (etwa 5 : 5 bis 7 : 3) wurden zur Trocknung über KOH abdestilliert. NaClO₄ wurde vor Gebrauch 12 h bei 100°C und 15 Torr getrocknet.

Folgende Geräte wurden benutzt:

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler Mikroskopheiztisch (Reichert, Wien). – ¹H-NMR (in CDCl₃/TMS_{int.}, 60 MHz, δ-Werte): EM-360 (Varian). – ²³Na-NMR (Meßfrequenz 21.16 MHz): WP 80 (Bruker) bei folgenden Bedingungen: 30°C, interner Deuteriumlock (Pentadeuteriopyridin), 90°-Puls, spektrales Fenster zwischen 5 und 10 kHz, aufgenommen auf 1 K oder 2 K Spei-

cherplätze, zur Fourier-Transformation mit Nullen auf 8 K ergänzt. – Massenspektren: MS-30 (A.E.I., Manchester). – Viskositätsmessungen: Durchflußviskosimeter (Kapillardurchmesser ca. 0.8 mm), dessen Konstante mit Pyridin¹⁵⁾ zu $0.04213 \text{ cP} \cdot \text{ml}^3 \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (30 °C) bestimmt wurde.

2. Darstellung der Liganden

Ausgangsverbindungen: 3,6-Dioxaheptyl-*p*-toluolsulfonat (**19**), 3,6-Dioxa-1,8-octandiyl-bis(*p*-toluolsulfonat) (**20a**), 3,6,9-Trioxa-1,11-undecandiyl-bis(*p*-toluolsulfonat) (**20b**) und 3,6,9,12-Tetraoxa-1,14-tetradecandiyl-bis(*p*-toluolsulfonat) (**20c**) wurden durch Tosylierung der zugehörigen Alkohole erhalten^{4,6)}. 1,4-Di-*O*-benzyl-*L*-threit (**22**) wurde nach Lit.⁷⁾ hergestellt und zur Reinigung aus *n*-Heptan umkristallisiert.

3-(*p*-Tolylsulfonyl)-3-aza-1,5-pentandiol (**21**) ging durch Tosylierung von Diethanolamin hervor²⁷⁾.

Hydroxyverbindungen **1b**, **2b**, **12b** siehe Lit.⁴⁾; **3d**, **4d** in Lit.⁶⁾.

(2*S*,3*S*)-2,3-Bis(benzyloxymethyl)-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecan (**5c**): Lösungen von 15.1 g (50 mmol) Diol **22** und von 27.5 g (50 mmol) Ditosylat **20c** in jeweils 250 ml wasserfreiem THF werden unter Verdünnungsprinzipbedingungen⁶⁾ und N₂ mit einer Suspension von 5.00 g NaH in 1 l siedendem THF (wasserfrei) umgesetzt (Zutropfdauer 8 h, weitere 12 h Rückflußsieden). Anschließend wird zum Zerstören des NaH-Überschusses vorsichtig mit Methanol versetzt und das Gemisch i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die erhaltene ölige Masse wird solange mit heißem Ether extrahiert (ca. 3 × 500 ml), bis eine Probe des Filtrerrückstandes sich in Wasser vollständig löst. Nach Eindampfen der organischen Phase wird das bräunliche Öl über eine Al₂O₃-Säule (4.5 × 110 cm) chromatographiert. Eluens anfangs Petrolether (40–60 °C), dann Ether. Ausb. 11.4 g (45%) farbloses Öl, dessen Daten mit den Literaturwerten⁷⁾ übereinstimmen.

(2*S*,3*S*)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecan (**5b**) wurde durch Hydrogenolyse (Ethanol, Pd/C, 2 at H₂, Raumtemp., 4 h, Schüttelapparatur) von **5c** erhalten⁷⁾.

Allgemeines Verfahren zur Synthese der Liganden 1a, 2a, 4a, 5a, 12a: In eine gerührte Suspension von Natriumhydrid (20% molarer Überschuß) in wasserfreiem THF (25 ml für Ansatzgröße 10.0 mmol Hydroxyverbindung) wird unter N₂ bei Raumtemp. eine Lösung des entsprechenden Alkohols **1b**, **2b**, **4d**, **5b** bzw. **12b** in wasserfreiem THF (25–50 ml, je nach Löslichkeit) eingetropfelt. Anschließend wird 30 min bei Raumtemp. gerührt, dann zum Sieden erhitzt und mit einer Lösung der berechneten Menge Tosylat **19** in THF (25 oder 50 ml, je nach Molmenge) versetzt. Nach 6 h Sieden wird abgekühlt, überschüssiges NaH vorsichtig mit Methanol zerstört und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der ölige Rückstand wird mehrmals mit Ether ausgekocht, das Filtrat eingengt und chromatographiert [Al₂O₃, Eluens anfangs Petrolether (40–60 °C), dann Ether]. Die Verbindungen fallen als farblose Öle an. Daten in Tab. 3 und 4.

13-(*p*-Tolylsulfonyl)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azacyclooctadecan (**6c**) und 16-(*p*-Tolylsulfonyl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecan (**7c**) wurden analog Lit.⁸⁾ aus **21** und den zugehörigen Tosylaten **20a** bzw. **20b** mit NaH in siedendem THF synthetisiert. Ausb. **6c**: 52% farblose Nadeln (aus *n*-Heptan) mit Schmp. 86–88 °C (Lit.⁸⁾ 81–82 °C); Ausb. **7c**: 53% farblose Plättchen (aus *n*-Heptan) mit Schmp. 47–49 °C (Lit.⁸⁾ 51–53 °C).

1,4,7,10-Tetraoxa-13-azacyclooctadecan (**6b**) und 1,4,7,10,13-Pentaoxa-16-azacyclooctadecan (**7b**) wurden durch LiAlH₄-Reduktion der Tosylamine **6c** und **7c** in 83 bzw. 75% Ausb. erhalten⁸⁾. **6b**: farblose Kristalle (aus *n*-Heptan) mit Schmp. 30 °C (Lit.⁸⁾ 27–30 °C); **7b**: farblose Plättchen (aus *n*-Heptan) mit Schmp. 50–52 °C (Lit.⁸⁾ 49–51 °C)²⁸⁾.

Azalliganden 6a und 7a: Gemische aus 2.19 g (10 mmol) **6b** bzw. 2.63 g (10 mmol) **7b**, 2.74 g (10 mmol) Tosylat **19** und 3.54 g (10.8 mmol) gepulvertes Caesiumcarbonat in 50 ml wasserfreiem

Acetonitril werden unter Rühren 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und i. Vak. eingedampft. Die resultierenden bräunlichen Öle werden durch eine Chromatographiesäule [Al₂O₃, Eluens Ether/Methanol (95:5)] gereinigt. Daten der Verbindungen in Tab. 3 und 4.

Tab. 3. Bezeichnungen, physikalische Daten und Analysen der neuen Verbindungen

Nr.	Bezeichnung	Ausb. [%]	Summenformel (Molmasse)	M [⊖] (MS)	Analyse		
					C	H	N
1a	2-(2,5,8-Trioxanonyl)-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecan	73	C ₁₈ H ₃₆ O ₉ (396.5)	396	Ber. 54.53 Gef. 54.88	9.15 8.87	– –
2a	18-Methyl-18-(2,5,8-trioxanonyl)-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclononadecan	68	C ₂₀ H ₄₀ O ₉ (424.5)	425 (M ⁺ + 1)	Ber. 56.58 Gef. 56.37	9.50 9.64	– –
4a	18,18-Bis(2,5,8-trioxanonyl)-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclononadecan	64	C ₂₅ H ₅₀ O ₁₂ (542.7)	543 (M ⁺ + 1)	Ber. 55.33 Gef. 55.06	9.29 9.48	– –
5a	(2S,3S)-2,3-Bis-(2,5,8-trioxanonyl)-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecan	56	C ₂₄ H ₄₈ O ₁₂ (528.6)	528	Ber. 54.53 Gef. 54.40	9.15 9.01	– –
6a	13-(3,6-Dioxaheptyl)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azacyclopentadecan	78	C ₁₅ H ₃₁ NO ₆ (321.4)	321 ^{a)}	Ber. 56.05 Gef. 55.76	9.72 9.60	4.36 4.05
7a	16-(3,6-Dioxaheptyl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecan	76	C ₁₇ H ₃₅ NO ₇ (365.5)	365 ^{a)}	Ber. 55.87 Gef. 55.63	9.65 9.42	3.83 3.91
12a	10-Methyl-10-(2,5,8-trioxanonyl)-2,5,8,12,15,18-hexaoxanonadecan	79	C ₂₀ H ₄₂ O ₉ (426.6)	427 (M ⁺ + 1)	Ber. 56.32 Gef. 56.22	9.92 10.30	

a) Intensitätsschwach, Basispeak M⁺ – CH₂OCH₂CH₂OCH₃ (Methylenimonium-Ion).

Tab. 4. ¹H-NMR-Daten der neuen Verbindungen

Nr.	Charakteristik
1a	3.37 (s, 3H, OCH ₃), 3.46–3.80 (m, 33H, OCH ₂ , OCH)
2a	0.93 (s, 3H, CH ₃), 3.36 (s, 3H, OCH ₃), 3.50–3.80 (m, 34H, OCH ₂)
4a	3.34 (s, 6H, OCH ₃), 3.40–3.73 (m, 44H, OCH ₂)
5a	3.40 (s, 6H, OCH ₃), 3.52–3.87 (m, 42H, OCH ₂)
6a	2.63–3.00 (m, 6H, NCH ₂), 3.38 (s, 3H, OCH ₃), 3.43–3.83 (m, 22H, OCH ₂)
7a	2.62–3.00 (m, 6H, NCH ₂), 3.39 (s, 3H, OCH ₃), 3.44–3.83 (m, 26H, OCH ₂)
12a	0.92 (s, 3H, CH ₃), 3.36 (s, 9H, OCH ₃), 3.40–3.78 (m, 30H, OCH ₂)

3. Messung der Komplexkonstanten

Die Pyridin-Pentadeuteriopyridin-Lösungen (etwa 1:1) waren 70–170 mm an NaClO₄. Das freie ²³Na[⊖]-NMR-Signal hatte eine Linienbreite $b_{Rf} = 63 \text{ Hz} \cdot \text{cP}^{-1}$. Die Lorentz-Form der Si-

gnale wurde durch Vergleich der Breiten bei halber und bei achteil Höhe sichergestellt. Das Molverhältnis ν wurde durch Einwaage in die Nähe der Werte 0.5, 0.7, 0.9 und 1.1 oder 0.3, 0.6, 0.9 und 1.2 gestellt.

- 1) E. Weber und F. Vögtle, Kontakte (Merck) 1977 (3), 36; 1978 (2), 16; 1981 (1), 24; E. Weber, ebenda 1982 (1), 24; E. Blasius und K. P. Janzen, Top. Curr. Chem. 98, 163 (1981); F. Montanari, D. Landini und F. Rolla, ebenda 101, 147 (1982).
- 2) F. Vögtle, E. Weber und U. Elben, Kontakte (Merck) 1978 (3), 32; S. Lindenbaum, J. H. Rytting und L. A. Sternson, in Progress in Macrocyclic Chemistry, R. M. Izatt und J. J. Christensen (Hrsg.), Vol. 1, S. 219, Wiley, New York 1979.
- 3) Zusammenstellung siehe F. Vögtle und E. Weber, in The Chemistry of Functional Groups, Suppl. E, Part 1, S. Patai (Hrsg.), S. 59, Wiley, New York 1980.
- 4) E. Weber, Liebigs Ann. Chem. 1983, 770.
- 5) ^{5a)} B. Thulin und F. Vögtle, J. Chem. Res. (S) 1981, 256. – ^{5b)} G. Johns, C. J. Ransom und C. B. Reese, Synthesis 1976, 515. – ^{5c)} B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage und J. Blanzat, Tetrahedron 29, 1629 (1973). – ^{5d)} C. J. Pedersen, J. Am. Chem. Soc. 89, 7017 (1967). – ^{5e)} U. Heimann und F. Vögtle, Liebigs Ann. Chem. 1980, 858. – ^{5f)} H. Sieger und F. Vögtle, Liebigs Ann. Chem. 1980, 425. – ^{5g)} B. Tümmler, G. Maass, E. Weber, W. Wehner und F. Vögtle, J. Am. Chem. Soc. 99, 4683 (1977).
- 6) E. Weber, J. Org. Chem. 47, 3478 (1982).
- 7) N. Ando, Y. Yamamoto, J. Oda und Y. Inouye, Synthesis 1978, 688.
- 8) M. R. Johnson, I. O. Sutherland und R. F. Newton, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1979, 357.
- 9) Dieses Basensystem hat sich gegenüber herkömmlichen Bedingungen (Kaliumcarbonat in Acetonitril)⁸⁾ als ausbeutefördernd erwiesen. Zum sog. „Caesiumeffekt“ siehe B. Klieser und F. Vögtle, Synthesis 1982, 294.
- 10) P. Laszlo, Angew. Chem. 90, 271 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 17, 254 (1978).
- 11) ^{11a)} J. Grandjean, P. Laszlo, W. Offermann und P. L. Rinaldi, J. Am. Chem. Soc. 103, 1380 (1981)¹²⁾. – ^{11b)} J. Bouquant, A. Delville, J. Grandjean und P. Laszlo, J. Am. Chem. Soc. 104, 686 (1982).
- 12) Gleichung (2) in dieser Arbeit muß korrekt lauten:
- $$[\text{Na}^{\oplus}]_{\text{F}} = \frac{1}{2K} \{ -K[\text{L}]_{\text{t}} + K[\text{Na}^{\oplus}]_{\text{t}} - 1 + \langle (-K[\text{L}]_{\text{t}} - K[\text{Na}^{\oplus}]_{\text{t}} + 1)^2 + 4K[\text{Na}^{\oplus}]_{\text{t}} \rangle^{1/2} \}$$
- 13) G. Siegel, H. Gustavsson, R. Ehehalt und B. Lindman, in Recent Advances in Basis Microcirculatory Research, D. H. Lewis (Hrsg.), S. 126, S. Karger, Basel 1977; G. Siegel, R. Ehehalt, H. Gustavsson und L. Å. Fransson, in Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle, R. Casteels, T. Godfraind und J. C. Rüegg (Hrsg.), S. 279, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1977; H. Gustavsson, G. Siegel, B. Lindman und L. Å. Fransson, FEBS-Lett. 86, 127 (1978); G. Siegel, A. Walter, W. Rettig, C. Kämpe, B. J. Ebeling und O. Bertsche, in Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension, H. Zunkley und H. Losse (Hrsg.), S. 30, Thieme, Stuttgart 1980.
- 14) J. Solodar und J. P. Petrovich, Inorg. Chem. 10, 395 (1971).
- 15) Dichte und Viskosität von Pyridin: Landolt-Börnstein, Zahlenwerte und Funktionen, 6. Aufl., Bd. II/5a, S. 248, Springer, Heidelberg 1969.
- 16) J. D. Lamb, R. M. Izatt, J. J. Christensen und D. J. Eatough, in Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds, G. A. Melson (Hrsg.), S. 145, Plenum Press, New York 1979.
- 17) V. Gutmann, Coord. Chem. Rev. 18, 225 (1976).
- 18) L. M. Jackman und B. C. Lange, Tetrahedron 33, 2737 (1977).
- 19) D. M. Dishong, C. J. Diamond und G. W. Gokel, Tetrahedron Lett. 22, 1663 (1981).
- 20) W. E. Morf, D. Ammann, R. Bissig, E. Pretsch und W. Simon, in Progress in Macrocyclic Chemistry, R. M. Izatt und J. J. Christensen (Hrsg.), Vol. I, S. 1, Wiley, New York 1979.
- 21) E. Weber und F. Vögtle, Inorg. Chim. Acta 45, L65 (1980).
- 22) Vgl. G. W. Gokel, D. M. Dishong und C. J. Diamond, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1980, 1053.
- 23) A. Kaifer, H. D. Durst, L. Echegoyen, D. M. Dishong, R. A. Schultz und G. W. Gokel, J. Org. Chem. 47, 3195 (1982).

- ²⁴⁾ *G. Binsch*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 1304 (1969); *A. Jäschke, H. Münsch, H. G. Schmid, H. Friebolin* und *A. Mannschreck*, J. Mol. Spectrosc. **31**, 14 (1969).
- ²⁵⁾ Vgl.: ^{25a)} *R. A. Schultz, D. M. Dishong* und *G. W. Gokel*, Tetrahedron Lett. **22**, 2623 (1981). –
^{25b)} *A. Masuyama, Y. Nakatsuji, I. Ikeda* und *M. Okahara*, Tetrahedron Lett. **22**, 4665 (1981).
- ²⁶⁾ Vgl. *H. K. Frensdorff*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 600 (1971), mit Lit. ^{25b)}.
- ²⁷⁾ *O. Eisleb*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **74**, 1433 (1941).
- ²⁸⁾ Vgl. auch *G. W. Gokel* und *B. J. Garcia*, Tetrahedron Lett. **1977**, 317.
- ²⁹⁾ *E. N. da C. Andrade*, Nature (London) **125**, 309 (1930).
- ³⁰⁾ *J. D. Liu* und *A. I. Popov*, J. Am. Chem. Soc. **103**, 3773 (1981).

[111/83]