

Synthese und Komplexbildung eines neuen makrocyclischen Liganden mit drei Benzimidazolin-2-on-Einheiten

Edwin Weber^{*a}, Manfred Piel^a, Hans-Jürgen Buschmann^{*b} und Ernst Cleve^b

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

Deutsches Textilforschungszentrum Nord-West e.V.^b,
Frankenring 2, D-4150 Krefeld 1

Eingegangen am 25. März 1992

Key Words: Macrocyclic ligand / Benzimidazolin-2-one / Complexation

Synthesis and Complex Formation of a New Macrocyclic Ligand Incorporating Three Benzimidazolin-2-one Units

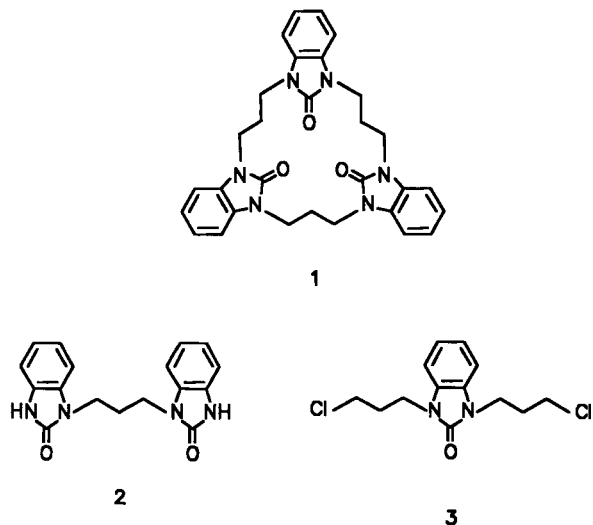
The new macrocyclic ligand **1** composed of three benzimidazolin-2-one-1,3-diyl and three propane-1,3-diyl building blocks has been synthesized. Complex formation constants in

water involving Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , and Ba^{2+} are discussed. The most stable complex is formed with Ca^{2+} .

Carbonylgruppen wie in Amiden sind geeignete Bindungsstellen für Metall-Ionen, insbesondere für kleine Erdalkali-Ionen^[1]. Aus diesem Grund wurden Amidfunktionen schon verschiedentlich in organische Ligandstrukturen, z. B. vom Kronenether-^[2] und Podand-Typ^[3], eingebaut. Speziell die cyclische Harnstofffunktion von Benzimidazolin-2-on ist im genannten Zusammenhang günstig^[4].

Meth-Cohn^[5] konnte durch Ringschluß von Benzimidazolin-2-on mit α,ω -Dibromalkanen Makrocyclen mit verschiedener Ringgröße erhalten. Bei kurzketigen α,ω -Dibromalkanen tritt aber vorwiegend *N,O*-Alkylierung des Benzimidazolin-2-ons zu anellierten heterocyclischen Ringssystemen ein^[5]. Deshalb war der als Ligand vielversprechende 18gliedrige Makroring **1** auf diesem Wege nicht zugänglich.

Wir beschreiben hier den gezielten Aufbau von **1** nach Art einer konvergenten Synthese aus den Teilstücken **2** und **3** und berichten über die Metall-Ionen-Komplexierung von **1** in Wasser.



1. Synthesen

Der Makrocyclus **1** wurde mit 12.5% Ausbeute aus dem Bis-benzimidazolin-2-on **2** mit dem Dichlorid **3** in Gegenwart von NaH als Base in wasserfreiem DMF erhalten (Ringbildung aus zwei Teilstücken). Zur Darstellung von **2**^[6] wurde *o*-Phenylendiamin mit Acetessigester zu 1-Isopropenylbenzimidazolin-2-on umgesetzt, anschließend dieses mit 1,3-Dibrompropan verknüpft und aus dem Produkt durch Hydrolyse mit H_2SO_4 **2** freigesetzt. Das Dichlorid **3** wurde aus Benzimidazolin-2-on mit 1-Brom-3-chlorpropan und NaH in DMF synthetisiert.

2. Komplexbildung in Wasser

a) *Methode:* Der Makrocyclus **1** ist in Wasser fast unlöslich. Eine direkte Bestimmung seiner Löslichkeit, z. B. durch UV-Messung (der Ligand besitzt ein Absorptionsmaximum bei 290 nm), war daher nicht möglich.

In Gegenwart von bestimmten Salzen läßt sich eine Zunahme der Absorption bei 290 nm beobachten (Abb. 1), was auf eine Konzentrationserhöhung von **1** in Wasser durch

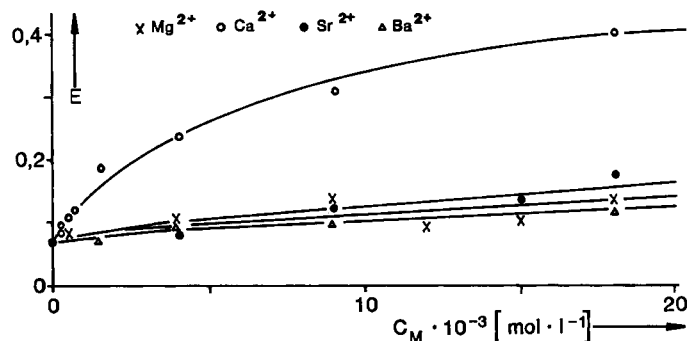


Abb. 1. Extinktion bei 290 nm von gesättigten wäßrigen Lösungen des Macrocyclus **1** als Funktion der Konzentration verschiedener Salze bei 25 °C

Komplexbildung mit den Kationen zurückgeführt werden kann.

Mit Hilfe solcher Messungen ist es prinzipiell möglich, die Stabilität der gebildeten Komplexe zu bestimmen^[7,8]. Da unter den gegebenen experimentellen Bedingungen die Konzentration des Salzes in der Lösung immer wesentlich größer ist als die des Liganden, kann man von der Bildung eines 1:1-Komplexes ausgehen.



Die Gleichgewichtskonstante K_s lautet

$$K_s = \frac{[ML^{n+}]}{[M^{n+}][L]}$$

Absorbieren sowohl der Ligand (L) als auch der gebildete Komplex (ML^{n+}) bei einer gewählten Wellenlänge, so gilt für die experimentell beobachtbare Extinktion E

$$E = \varepsilon_1 [L] + \varepsilon_2 [ML^{n+}], \quad (1)$$

wobei ε_1 der Extinktionskoeffizient des Liganden und ε_2 der des Komplexes ist. Da immer sichergestellt ist, daß die Lösung an dem Liganden L gesättigt ist, kann $[L]$ durch $[L_{\text{sat}}]$ ersetzt werden. Unter Berücksichtigung der Gleichungen für die Massenbilanzen und des Ausdrucks für die Gleichgewichtskonstante erhält man für E

$$E = \varepsilon_1 [L_{\text{sat}}] + \varepsilon_2 K_s [L_{\text{sat}}] / (1 + K_s [L_{\text{sat}}]) \cdot c_M \quad (2)$$

mit c_M für die Gesamtkonzentration des eingesetzten Salzes.

Aufgrund der geringen Löslichkeit des Liganden ist eine experimentelle Bestimmung von ε_1 nicht möglich. Unter der Annahme, daß die Extinktionskoeffizienten des reinen Liganden ε_1 und des Komplexes ε_2 von der gleichen Größenordnung sind, läßt sich Gleichung (2) umformen zu

$$E = E_0 \left(1 + \frac{K_s}{1 + K_s [L_{\text{sat}}]} \cdot c_M \right) \quad (3)$$

Die Richtigkeit dieser Annahme wird durch Messungen mit dem Kronenether Dibenzo-18-krone-6 und dem Cryptanden $[2_B 2_B 2]$ bestätigt^[9].

Eine Umstellung von Gleichung (3) führt zu

$$E/E_0 - 1 = \frac{K_s}{1 + K_s [L_{\text{sat}}]} \cdot c_M \quad (4)$$

bzw.

$$y_i = b \cdot c_M \quad (5)$$

Es ist möglich, die Konstante b und damit K_s rechnerisch zu ermitteln:

$$K_s = \frac{b}{1 - b [L_{\text{sat}}]} \quad (6)$$

Da die Löslichkeit des Liganden **1** nicht experimentell zu bestimmen war, läßt sich K_s aus der Gleichung (6) nur berechnen, wenn die Bedingung

$$[L_{\text{sat}}] \ll 1/10 b$$

erfüllt ist. Der Fehler in der Stabilitätskonstanten K_s ist dann kleiner als 10%.

b) *Diskussion:* Tab. 1 enthält die berechneten Stabilitätskonstanten (K_s) für die Komplexbildung von **1** mit Alkali- und Erdalkali-Ionen in Wasser. Man sieht, daß der Ligand in Wasser den stabilsten Komplex mit Ca^{2+} bildet. Er komplexiert dieses Ion rund vier- bis fünfmal *stärker* als seine Nachbar-Ionen Mg^{2+} und Sr^{2+} ; Ba^{2+} wird rund siebenmal schwächer komplexiert als Ca^{2+} .

Tab. 1. Komplexstabilitäten K_s [$\cdot \text{mol}^{-1}$] für die Komplexbildung von Alkali- und Erdalkali-Ionen mit dem Makrocyclus **1** in Wasser bei 25°C

	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Sr ²⁺	Ba ²⁺
K_s	63	16	74	108	520	130	76

Verglichen mit den Erdalkali-Ionen liegen die Komplexkonstanten für die Alkali-Ionen generell niedriger. Hier wird Na^+ vier- bis fünfmal *schwächer* als die Nachbar-Ionen Li^+ und K^+ komplexiert. Dies ist bemerkenswert, da Na^+ und Ca^{2+} praktisch den gleichen Ionenradius aufweisen^[10].

Man kann diese Befunde wie folgt deuten: Der Ligand **1** bevorzugt die zweifach geladenen Erdalkali-Ionen aufgrund der drei polaren Carbonylgruppen^[1]. Molekülmodell-Betrachtungen haben ergeben, daß **1** nur über einen relativ kleinen Hohlraum von ca. 1.4 Å verfügt. Er würde mit den Ionendurchmessern für Li^+ (1.20 Å)^[10] und Mg^{2+} (1.30 Å)^[10] annähernd übereinstimmen, so daß diese Kationen eigentlich am besten komplexiert werden sollten.

Allerdings ist zu berücksichtigen, daß sich die Werte auf das Solvens Wasser beziehen und deshalb die Hydratation eine große Rolle spielt, insbesondere bei den kleinen Kationen mit ihrer hohen Ladungsdichte und festen Hydrathülle. Dies könnte der Grund für die vergleichsweise geringe Komplexstabilität bei Mg^{2+} sein (hohe Hydratationsenthalpie). Bei Ca^{2+} hingegen sind die Verhältnisse von Ionendurchmesser, Ligandhohlraum und Hydratation insgesamt am günstigsten. Die Bevorzugung von Li^+ dürfte vorwiegend eine sterische Ursache haben.

Mit anderen Liganden, die ebenfalls nur über einen sehr kleinen Hohlraum verfügen, wurde selbst in Methanol, das Kationen viel schwächer solvatisiert als Wasser, kaum Komplexbildung mit Erdalkali-Ionen beobachtet^[11]. Aufgrund der vorliegenden Komplexstabilitäten bestehen für den Liganden **1** Möglichkeiten einer Anwendung in ionenselektiven Elektroden^[3b], z. B. zur Bestimmung von Li^+ - und Ca^{2+} -Konzentrationen in biologischen Flüssigkeiten^[2b,12].

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert, Wien). — IR: SP-1100 (Pye Unicam). — ¹H-NMR (TMS int., 90 MHz): WH-90 (Bruker). — ¹³C-NMR (TMS int., 200 MHz): AC-200 (Bruker). — MS (70 eV, m/z): MS-50 AEI (Manchester). — Zur Trocknung von Dimethylformamid wurde 5 h mit gepulvertem CaH₂ unter Rückfluß erhitzt und anschließend unter N₂ abdestilliert. — Säulenchromatographie: Kieselgel 63–100 µm (Merck). — Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolie (Kieselgel 60F₂₅₄, Merck).

Ausgangsverbindungen: Benzimidazolin-2-on und 1-Brom-3-chlorpropan wurden von Fluka (Neu-Ulm) bezogen.

1,1'-(1,3-Propandiyl)bis(benzimidazolin-2-on) (2) wurde wie beschrieben^[6] aus 1-Isopropenylbenzimidazolin-2-on^[6] und 1,3-Dibrompropan mit NaH in wasserfreiem DMF synthetisiert: Ausb. 68%, farblose Kristalle mit Schmp. 245–246 °C (Lit.^[6] 246 °C).

1,3-Bis(3-chlorpropyl)benzimidazolin-2-on (3): 2.50 g (17 mmol) Benzimidazolin-2-on werden unter N₂ portionsweise zu einer gerührten Suspension von 1.00 g (40 mmol) NaH in 30 ml wasserfreiem DMF gegeben. Nach 30 min fügt man 5.23 g (33 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan hinzu und läßt über Nacht weiterrühren. Anschließend wird mit wenig Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Reinigung durch Chromatographie (SiO₂, Eluent Dichlormethan/Aceton 10:1, v/v) ergibt 2.3 g (48%) farblose Kristalle mit Schmp. 68–69 °C; R_f = 0.85. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1720 cm⁻¹ (C=O), 1610 (Ar), 770 (CCl). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.2 (q, 4H, CH₂), 3.5 (t, 4H, CH₂), 6.8 (m, 4 Ar-H). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 31.36, 38.48, 42.14 (CH₂), 107.72, 121.50, 129.40 (Ar), 154.20 (C=O).

Molmasse Ber. 286.0642 Gef. 286.0637 (MS)

[3.3.3](1,3)Benzimidazolinophan-10,20,30-trion (1): Zur Lösung von 616 mg (2 mmol) **2** in 500 ml wasserfreiem DMF werden unter N₂ 0.5 g (20 mmol) NaH gegeben. Es wird 2 h gerührt, dann das überschüssige Natriumhydrid abfiltriert und bei 60 °C eine Lösung von 574 mg (2 mmol) **3** in 100 ml wasserfreiem DMF innerhalb von 2 h zugetropft. Die Mischung wird über Nacht weitergerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Reinigung durch Chromatographie (SiO₂, Eluent Essigester/Aceton/Dichlormethan 2:2:1, v/v/v) ergibt 130 mg (12.5%) farbloses Pulver mit Schmp. 268–269 °C; R_f = 0.75. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1740 cm⁻¹ (C=O), 1610 (Ar). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.4 (q, 6H, CH₂), 3.6 (t, 12H, CH₂), 6.90–7.05 (m, 12 Ar-H). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.37, 37.74 (CH₂), 107.57, 120.84, 129.68 (Ar), 154.17 (C=O).

C₃₀H₃₀N₆O₃ · 0.5 H₂O (531.2) Ber. C 67.76 H 5.88 N 15.82
Gef. C 67.63 H 5.58 N 15.40

Molmasse Ber. 522.2373 Gef. 522.2382 (MS)

Bestimmung der Komplexkonstanten: Die folgenden Salze wurden für die Untersuchungen verwendet: LiCl, NaCl, KCl, MgCl₂, Ca(NO₃)₂, Sr(NO₃)₂ und BaCl₂ (Merck). Alle Salze waren von der

größten Reinheit, die kommerziell erhältlich ist. Die Konzentrationen der Salzlösungen variieren zwischen 5 · 10⁻⁴ und 2 · 10⁻² mol/l. Zu den Salzlösungen wurde der Ligand in fester Form gegeben. Die Lösungen wurden auf 25 °C thermostatisiert. Im Abstand von einer Woche wurden die Extinktionen der Lösungen am Absorptionsmaximum des freien Liganden bei 290 nm bestimmt. Trat keine Änderung mehr auf, war die Lösung mit dem Liganden gesättigt. Die Lösungen befanden sich immer im Kontakt mit ungelöstem Liganden.

Da in der Lösung die Salzkonzentration immer erheblich größer ist als die Komplexkonzentration, wurden die Aktivitätskoeffizienten für die unkomplexierten Salze mit Hilfe der erweiterten Debye-Hückel Gleichung berechnet^[13].

[1] R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721.

[2] [2a] G. W. Gokel, S. H. Korzeniowski, *Macrocyclic Polyether Syntheses*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **1982**. — [2b] E. Weber in *Phase Transfer Catalysts: Properties and Applications*, Merck-Schuchardt, Darmstadt, **1987**, S. 33. — [2c] S. Patai, Z. Rappoport (Eds.), *Crown Ethers and Analogs*, Wiley, New York, **1989**.

[3] [3a] F. Vögtle, E. Weber, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 813; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 753. — [3b] W. E. Morf, D. Ammann, R. Bissig, E. Pretsch, W. Simon in *Progress in Macrocyclic Chemistry*, Bd. 1, (Eds.: R. M. Izatt, J. J. Christensen), Wiley, New York, **1979**, S. 1.

[4] [4a] O. Meth-Cohn, D. I. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 261. — [4b] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009. — [4c] J. E. Pratt, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1988**, 13. — [4d] R. P. Sijbesma, A. P. M. Kentgens, R. J. M. Nolte, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3109.

[5] M. M. Htay, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 79.

[6] G. Vernin, H. Domlog, C. Siv, J. Metzger, A. K. El-Shafei, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 85.

[7] I. M. Kolthoff, M. K. Chantooni, *Anal. Chem.* **1980**, *52*, 1039.

[8] H.-J. Buschmann, E. Cleve, E. Schollmeyer, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *193*, 93.

[9] H.-J. Buschmann, E. Cleve, E. Schollmeyer, in Vorbereitung.

[10] J.-M. Lehn, *Struct. Bonding* **1973**, *16*, 1.

[11] R. Benken, H.-J. Buschmann, *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *134*, 49.

[12] [12a] E. Weber, *Kontakte (Merck)* **1984** (1), 26. — [12b] E. Weber in *Ullmann's Encyclopaedia of Industrial Chemistry* (5. Int. Ed.), VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1987**, Bd. A8, S. 91.

[13] R. A. Robinson, R. H. Stokes, *Electrolyte Solution*, Butterworths, London, **1959**, S. 229.

[142/92]

CAS-Registry-Nummern

1: 142799-21-1 / 1 · Li⁺: 142799-29-9 / 1 · Na⁺: 142799-28-8 / 1 · K⁺: 142799-23-3 / 1 · Mg²⁺: 142799-24-4 / 1 · Ca²⁺: 142799-25-5 / 1 · Sr²⁺: 142799-26-6 / 1 · Ba²⁺: 142799-27-7 / 2: 39677-10-6 / 3: 142799-22-2 / Cl[CH₂]₃Br: 109-70-6 / Benzimidazolin-2-on: 615-16-7