

Synthese und Eigenschaften von Makrocyclen aus Resorcinen sowie von entsprechenden Derivaten und Wirt-Gast-Komplexen

Ulrich Schneider und Hans-Jörg Schneider*

FR Organische Chemie der Universität des Saarlandes,
D-66041 Saarbrücken, Germany

Eingegangen am 18. Mai 1994

Key Words: Resorcinarenes, macrocyclic / Conformations / Metal complexes / Host-guest complexes

Synthesis and Properties of Macrocycles from Resorcinol, Corresponding Derivatives and Host-Guest Complexes

Structural variations of the metacyclophanes obtained from the condensation of resorcinol with aldehydes RCHO are described, mostly based on the stereoisomer with all R in *cis* configuration. The basic tetraphenolate (with R = CH₃, **1a**) shows a cone-conformation as evident e.g. from vicinal ¹³C–C–C–¹H coupling constants. Substituents R' in the 2-position of the phenyl rings at the upper rim of the macrocycle are either introduced with the resorcinol derivative used (R' = CH₃, COOH), or by Mannich reactions after cyclization (R' = CH₂NR'₂), which partially lead to intermediate oxacine formation. Acid-base properties are evaluated with potentiometric and NMR-shift titrations. Mannich products from amino acids such as proline, which are formed without racemization, show no pK differences for the groups at the four equivalent phenyl rings, but three distinct pK values for the deprotonation of OH, COOH, and ⁺NH₃ substituents; the pK of the latter is two units lower than in proline itself as it is involved in hydrogen bridging. Complexation constants *K* of such derivatives with Fe³⁺, Cu²⁺, and Zn²⁺ show the expected increase with metal ion acidity; they are increased by a power of 5 in comparison to proline. Complexation constants and complexation-induced NMR shifts (CIS values)

are determined for 51 complexes, with positively charged organic guest molecules for the basic tetraphenolate skeleton as well as for the aminomethylation derivatives. A temperature dependence study shows that the corresponding equilibrium is driven by ΔH with negligible ΔS contributions. No chiral discrimination is observed upon complexation of e.g. carnitine with the optically active amino acid derivatives. This is in line with CIS and *K* values obtained with several complexes showing an orientation of the NR'₂ groups away from the cavity. The COOH substituents R' form strong hydrogen bonds with the adjacent phenolic groups, leading to alternating pseudo-*eq.* and *-ax* positions of the phenyl rings. Their interconversion barrier, determined by NMR spectroscopy, is 72 kJ mol⁻¹; they bind mono- and bis-ammonium ions as function of distance matching. The presence of lipophilic substituents (R = phenyl, benzyl, biphenyl, *n*-hexyl, *n*-undecyl) at the bottom of the macrocycle furnishes a second binding center which allows to complex e.g. diethyl ether in water. Coordination of zinc to the proline derivative still allows co-complexation of choline acetate, the hydrolysis of which is not inhibited anymore as it is by the zinc-free macrocycle.

Die im Innern von genügend großen Cyclophanen auftretenden Hohlräume haben bei der Entwicklung der Wirt-Gast-Chemie eine entscheidende Rolle gespielt^[1]. Die Kondensation von Resorcin mit Aldehyden eröffnet einen besonders geeigneten Zugang zu entsprechenden Metacyclophanen^[2a-c], welche in Form ihrer Tetraphenolate nicht nur gut wasserlöslich sind, sondern biologisch wichtige Substrate wie Cholin mit bis zu nahezu mikromolaren Bindungskonstanten komplexieren^[2d-f]. Diese Resorcinarene können darüber hinaus mit unterschiedlichen zusätzlichen Funktionen versehen werden^[3-5], welche z. B. die zusätzliche Komplexierung von Metall-Kationen oder von lipophilen Substraten erlauben. Die Synthese solcher Systeme und die Analyse ihrer Eigenschaften, vorwiegend mit Hilfe NMR-spektroskopischer und potentiometrischer Methoden, ist der Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Synthese funktionalisierter Derivate

Kondensation substituierter Resorcin- und Aldehydkomponenten: In Analogie zu den von Högberg^[2a,b] beschriebenen

Umsetzungen von Acetaldehyd und Benzaldehyd mit Resorcin führte der Einsatz von 4-Phenylacetaldehyd bzw. 4-Phenylbenzaldehyd zu den Verbindungen **3a, b** und **4a** mit ausgeprägt lipophilen Zentren an der Molekülbasis. Die Umsetzung von Acetaldehyd mit 2,6-Dihydroxybenzamid als Resorcinkomponente ergab keine definierten cyclischen Produkte, was auf die deaktivierende Wirkung des Säureamidsubstituenten (–I- und –M-Effekt), die sich ungünstig auf die Sequenz von aromatischen Substitutionsreaktionen zur Bildung des cyclischen Tetramers auswirkt^[6,7], zurückgeführt werden kann. In Übereinstimmung damit konnte die Kondensation mit 2,6-Dihydroxybenzoesäure erst dann erfolgreich durchgeführt werden, wenn diese Resorcinkomponente in dissoziierter Form, also als Carboxylat mit einer im Vergleich zur Säure erhöhten Elektronendichte an den Kohlenstoffatomen des aromatischen Rings, an der Reaktion teilnahm. Dazu wurde die Kondensation ohne Mineralsäurezusatz durchgeführt, wodurch 2,6-Dihydroxybenzoesäure selbst als Protonenlieferant agierte. Als Reaktionsprodukte konnten die Makrocyclen **8a** und **8b** isoliert werden.

Funktionalisierung nach der Cyclisierung: Der Macrocyclus **1a** enthält vier durch Alkyl- und Hydroxygruppen aktivierte aromatische Ringe und ist damit einer elektrophilen Substitution gut zugänglich, die aus sterischen Gründen nur in 2-Stellung der Resorcineinheiten möglich ist. Erfolgreich wurden bereits Halogenierungen^[6,7], α -Aminoalkylierungen^[6,7] und Azokupplungen^[8] durchgeführt, wogegen Friedel-Crafts-Alkylierung und Sulfonierung, welche unter ähnlichen Reaktionsbedingungen verlaufen, wie zur Synthese von **1a** notwendig, zur Ringspaltung führten^[7].

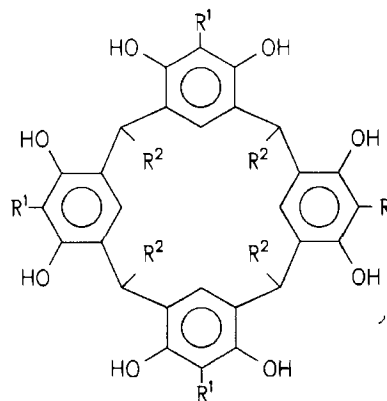
Aufgrund der zahlreichen Variationsmöglichkeiten, die sich durch die Auswahl der Aminokomponente ergeben, stellt die Mannich-Reaktion eine ergiebige Quelle zur Funktionalisierung von phenolischen Verbindungen dar^[9a-c] mit der zusätzlichen Möglichkeit, Folgereaktionen an den Mannich-Basen durchzuführen^[10]. Zur Einführung von funktionellen Gruppen wurden Mannich-Reaktionen mit **1a** als CH-acide Verbindung, Formaldehyd und, zum Teil chiralen, Aminen und Aminosäuren als Aminokomponenten durchgeführt. Die Aminoalkylierungen mit den sekundären Aminen Dimethylamin und *N*-Methylpiperazin oder den sekundären Aminosäuren *N*-Methylglycin und L-Prolin als Aminokomponente verliefen in Ausbeuten von mehr als 50% zu den Produkten **9a** und **10a** bzw. **13a** und **14a**. Verbindung **11a** wurde durch Permethylierung von **10a** erhalten. Die Umsetzung mit den chiralen Aminen Adrenalin und Ephedrin als Aminokomponente führte nicht zu den gewünschten Produkten, wofür Konkurrenzreaktionen verantwortlich gemacht werden müssen: Adrenalin kann als hochaktives, aromatisches System selbst als CH-acide Komponente wirken, während im Fall des Ephedrins die intramolekulare Kondensation des zunächst gebildeten Formaldehydaddukts zu einem Oxazolidinring^[11] als Ursache für die uneinheitliche Reaktionsweise angesehen werden kann.

Primäre Amine als Aminokomponente können mit zwei Molekülen Formaldehyd reagieren, wobei auch die Bildung von Bis-Mannich-Basen und Oxazinen möglich ist^[9a]. Als primäres Amin diente die chirale Verbindung (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin. Amin und Formaldehyd wurden im Verhältnis 1 : 1 oder 1 : 2 eingesetzt. Beide Varianten führten zur Bildung des Tetraoxazins von Verbindung **12a** als Hauptprodukt, aus dem **12a** durch saure Hydrolyse erhalten werden konnte. Eine Racemisierung der stets isomerenrein eingesetzten chiralen Aminokomponenten, die für Aminosäuren in saurer und alkalischer Lösung möglich ist^[12a,b], konnte durch NMR-spektroskopische Untersuchung der Reaktionsprodukte ausgeschlossen werden: Während diastereomere Produkte, wie sie bei Einsatz racemischer Aminosäuren erhalten wurden, z. B. für die ¹³C-Atome der vier Carbonsäurefunktionen mehrere Resonanzlinien aufwiesen, wurde für Produkte aus optisch reinen Aminokomponenten jeweils nur ein Signalsatz beobachtet.

Konformation und Säure-Base-Verhalten

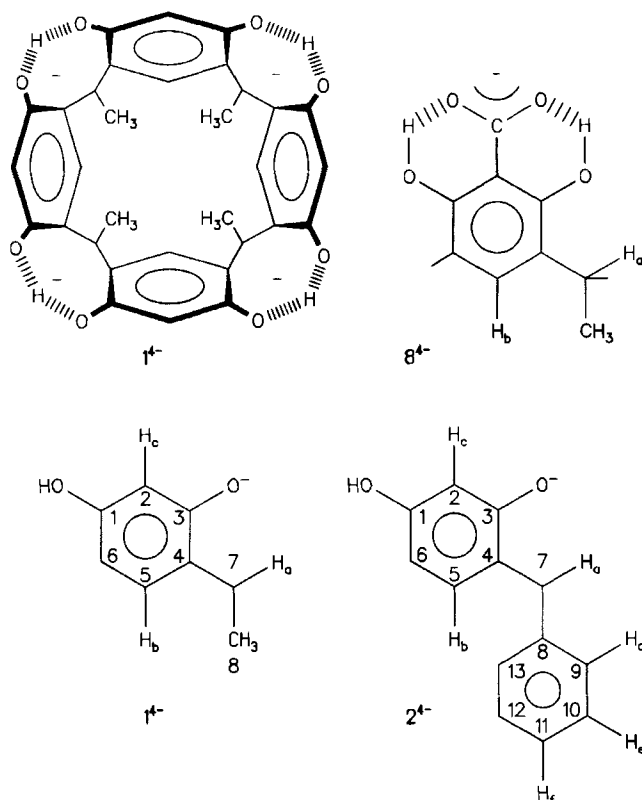
Wie früher gezeigt wurde^[2d,e], bewirkt der Zusatz einer Base zu **1a** die Deprotonierung von nur vier der vorhandenen acht phenolischen Hydroxygruppen. Das so gebildete Tetraphenolat **1a**⁴⁻ weist eine kronen- oder schlüsselförmige

Schema 1. Formelübersicht Resorcinarren-Derivate



	R ¹	R ²
1a, 1b	H	CH ₃
2a, 2b	H	
3a, 3b	H	
4a	H	CH ₂ -
5a	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
6a	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
7a	CH ₃	CH ₃
8a, 8b	COOH	CH ₃
9a	CH ₂ -N ^{s1} CH ₃ N ^{s2} CH ₃	CH ₃
10a	CH ₂ -N ^{s1} CH ₃ N ^{s2} CH ₃	CH ₃
11a	CH ₂ -N ^{s1} CH ₃ N ^{s2} CH ₃	CH ₃
12a	CH ₂ -NH-	CH ₃
13a	CH ₂ -N ^{s1} CH ₃ N ^{s2} CH ₂ -COOH	CH ₃
14a	CH ₂ -N ^{s1} CH ₃ N ^{s2} CH ₂ -COOH	CH ₃

Konformation auf, die durch vier Wasserstoffbrücken zwischen den jeweils einfach deprotonierten Resorcineinheiten stabilisiert wird. In Übereinstimmung damit betrug auch die Deprotonierungsverschiebung (DIS) für die Kohlenstoffatome C-1/3 nur etwa die Hälfte des für die zweifache Deprotonierung von Resorcinen typischen Werts von etwa 10 ppm^[13]. Eine ebenso starke Abhängigkeit der Konformation vom Deprotonierungszustand wurde auch für Derivate von **1a** beobachtet.

Schema 2. Strukturen und Numerierung für $1a^{4-}$, $2a^{4-}$ und $8a^{4-}$ 

Substituenten an der unteren Molekülbasis/Vicinale ^{13}C - 1H -Kopplungen: Durch Substituenten an der unteren Molekülbasis wurde die Ausbildung der kronenförmigen Struktur in alkalischer Lösung nicht beeinflusst. Dies konnte anhand von Symmetriebetrachtungen und durch Analyse der ^{13}C -NMR-Deprotonierungsverschiebungen gezeigt werden, welche mit den für $1a$ beobachteten annähernd (± 0.5 ppm) übereinstimmen. Zur genaueren Untersuchung wurden für die Tetraphenolate von $1a$ und $2a$ vicinale Kopplungskonstanten bestimmt (Tab. 1), welche nach der Karplus-Beziehung^[14a,b] charakteristische Torsionswinkel innerhalb der Wirtmoleküle repräsentieren. Die Größe der Kopplungskonstanten $^3J_{CH}$ für die Atome C-5 und H_a oder auch für C-1/3 und H_a , bzw. die über die Karplus-Beziehung damit verbundenen Torsionswinkel, erlauben Rückschlüsse auf den Winkel, welche die Ebenen der Resorcineinheiten relativ zu den Substituenten an der Molekülbasis einnehmen. Für Verbindung $2a$ kann die Größe von $^3J_{CH}$ zwischen C-9/13 und H_a zusätzlich Aufschluß über den Winkel der Ringebene der Phenylsubstituenten relativ zur C- H_a -Bindung geben (Schema 2).

Die Kohlenstoffatome C-1/3 und C-9/13 weisen jeweils zwei vicinale Kopplungen auf. Der Kopplung innerhalb des aromatischen Ringes, die einen Torsionswinkel von 180° repräsentiert, wurde jeweils die größte der ermittelten Kopplungskonstanten zugeordnet. In Übereinstimmung mit der Analyse der ^{13}C -NMR-Deprotonierungsverschiebungen waren auch die Kopplungskonstanten $^3J_{C-1/3,H_a}$ und $^3J_{C-5,H_a}$ unabhängig davon, ob Methyl- oder Phenylsubstitution an der Basis des Moleküls vorliegt. Für das Tetra-

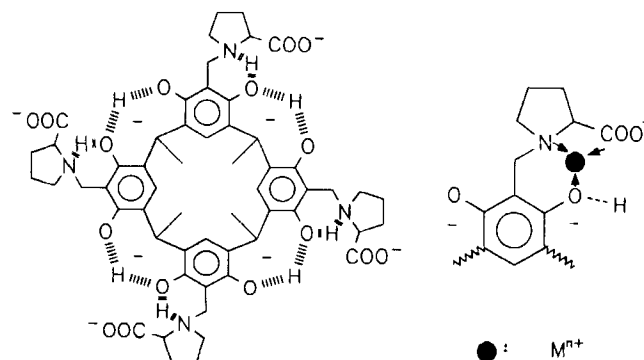
Tab. 1. Vicinale ^{13}C - 1H -Kopplungskonstanten für $1a^{4-}$ und $2a^{4-}$

Kopplung	$^3J_{(C,H)}$ in Hz ^[a] für	
	$1a^{4-}$ [b]	$2a^{4-}$ [c]
C-1/3, H_a	3.7	3.5
C-1/3, H_b	10.6	9.6
C-5, H_a	4.6	4.9
C-9/13, H_a		<0.5
C-9/13, H_f		8.1

[a] ± 0.2 Hz. – [b] Solvens: NaOD 0.5 M in D_2O . – [c] Solvens: D_2O mit 4 mol NaOD pro mol $2a$.

phenolat von $2a$ ergab die Bestimmung der vicinalen Kopplungen der Kohlenstoffatome C-9/13 einen sehr kleinen Wert für $^3J_{C-9/13,H_a}$, was einem Torsionswinkel von annähernd 90° entspricht. Die Ebenen der vier Phenylringe umschließen somit einen nach unten offenen, annähernd würfelförmigen Hohlraum. Eine analoge Anordnung der Resorcineinheiten wurde bei der Untersuchung von Kristallstrukturen für Derivate dieses Makrocyclus gefunden^[3c].

C-2-Substitution am oberen Molekülrund mit Aminosäuren: Verbindungen dieses Typs besitzen formal neben den vier stark aciden Protonen der Carboxylgruppe noch acht schwach saure phenolische Hydroxygruppen sowie vier basische Aminogruppen. Die potentiometrische Titration einer wäßrigen Lösung von $14a$ ergab im pH-Bereich von 4.5–11.5 einen pH-Sprung nach Zugabe von vier Äquivalenten Base. Die Auswertung^[15] der Titrationskurve unter der Annahme identischer und voneinander unabhängiger Zentren ergab einen pK_s -Wert von 6.3 ± 1 . Die Aufzeichnung der Abhängigkeit der 1H - und ^{13}C -NMR-Signallagen des Moleküls vom Verhältnis zugesetzter Base zu $14a$ zum einen und der pH-Abhängigkeit der 1H -NMR-Signallagen über einen weiten pH-Bereich zum anderen (Tab. 2 und 3) ließ drei Bereiche erkennen, in denen signifikante Änderungen der chemischen Verschiebungen auftraten.

Schema 3. Wasserstoffbrücken in $14a$; Komplex mit Metall-Ionen

pH-Bereich 1-5: 1H -NMR-spektroskopisch wurde die größte Deprotonierungsverschiebung für das der Carboxylgruppe benachbarte Proton $H_{(S1)}$ beobachtet. Die Analyse der ^{13}C -NMR-Spektren ergab die größten Deprotonierungsverschiebungen für das Kohlenstoffatom der Carboxylgruppe und für das benachbarte C-S1. Die in diesem pH-Bereich auch für eine Reihe von freien Aminosäuren

Tab. 2. ¹H-NMR-Deprotonierungsverschiebungen Amino- und Aminosäure-substituierter Wirtmoleküle^[a]

Proton	Diss. Gruppe	DIS-Wert für			
		9a	11a	13a	14a ^[b] cis/trans
H _b	COOH			-0.03	0.12
	OH	-0.05	-0.72	-0.61	-0.68
	NH ⁺	0.04	±0.00	0.11	0.03
H _a	COOH			-0.02	0.02
	OH	0.11	-0.14	-0.14	0.18
	NH ⁺	0.04	-0.03	0.04	0.04
CH ₃ CH	COOH			0.03	0.10
	OH	0.01	-0.46	-0.33	-0.32
	NH ⁺	-0.03	0.10	0.08	-0.01
ArCH ₂	COOH			0.12	0.13
	OH	0.30	0.27	0.16	0.16
	NH ⁺	0.50	0.73	0.62	0.37
H _(s1)	COOH			0.10	0.10/0.15
	OH	0.25		0.30	0.68/0.47
	NH ⁺	0.25	0.94	0.41	0.19/0.30
H _(s2)	COOH			0.34	0.36
	OH	0.25		0.13	0.04
	NH ⁺	0.25	0.94	0.47	0.56
H _(s3)	COOH			0.14/0.11	
	OH		0.34	0.18/0.29	
	NH ⁺			0.10/0.10	
H _(s4)	COOH			0.11/0.14	
	OH			0.01/0.05	
	NH ⁺		0.34	0.21/0.15	
N ⁺ CH ₃	OH		0.10		
	NH ⁺		0.20		

^[a] Messungen bei 298 ± 1 K mit Dioxan als interne, zum Teil mit [D₆]Aceton als externe Referenz. Solvens für 11a, 13a, 14a: D₂O, für 9a: CD₃OD/D₂O = (4:1). Fehlende Werte nicht feststellbar wegen Signalüberlagerungen und/oder -verbreiterungen. – ^[b] *ci*-/*s*-*trans*-Stellung bezüglich der Carbonsäuregruppe.

typischen Werte^[16] sind somit der Deprotonierung der Carboxylgruppe zuzuordnen.

pH-Bereich 5-9: Auffällig ist die große Tieffeldverschiebung an C-1 und C-3, die der bei der Untersuchung des Grundkörpers 1a festgestellten^[1a] entspricht. Somit kann dieser (auch bei der potentiometrischen Titration beobachtete) Deprotonierungsschritt der Dissoziation von jeweils einer der beiden Hydroxygruppen an den vier Resorcineinheiten zugeordnet werden.

pH-Bereich 10-14: Die in diesem Bereich stattfindende Deprotonierung führte zu den größten Verschiebungen bei den Protonen ArCH₂N, H_(s1) und H_(s2), also bei Protonen, welche der Aminogruppe benachbart sind. Im ¹³C-NMR-Spektrum traten die größten Deprotonierungsverschiebungen an C-2 sowie an der Carboxylgruppe auf, das heißt bei den zur Aminogruppe β-ständigen Kohlenstoffatomen. Dieser für die Deprotonierung von Aminen und Aminosäuren^[16] charakteristische Effekt läßt, zusammen mit den ¹H-

Tab. 3. ¹³C-NMR-Deprotonierungsverschiebungen Amino- und Aminosäure-substituierter Wirtmoleküle^[a]

¹³ C-Atom	Dissoz. Gruppe	DIS-Wert für		
		14a	13a	11a
C-1/3	COOH	0.2/ 0.2	–	
	OH	-4.2/- 4.2	–	-6.3
	NH ⁺	-0.5/- 0.5	-0.1	1.1
C-2	COOH	-0.5		
	OH	1.5		-2.2
	NH ⁺	-3.0	-4.8	-2.8
C-4/6	COOH	1.0/ 0.3		
	OH	0.4/ 0.4		0.7
	NH ⁺	0.7/ 0.7	0.2	1.0
C-5	COOH	0.3		
	OH	4.5		3.4
	NH ⁺	0.8	0.6	1.6
C-7	COOH	0.2		
	OH	1.6		0.4
	NH ⁺	0.6	-0.4	1.7
C-8	COOH	-0.1		
	OH	2.3		1.5
	NH ⁺	-0.5	-1.0	0.4
C-9	COOH	0.7		
	OH	2.5		0.1
	NH ⁺	0.5	0.7	2.9
C-S1	COOH	0.1		
	OH	-2.4		-2.5
	NH ⁺	1.3	-2.9	-1.7
C-S2	COOH	-2.2		
	OH	-0.4		-2.5
	NH ⁺	-0.4	-0.9	-1.7
C-S3	COOH	-0.6		
	OH	0.5		
	NH ⁺	0.3		
C-S4	COOH	-0.2		
	OH	0.0		
	NH ⁺	-0.2		
N ⁺ CH ₃	OH			0.1
	NH ⁺			0.2
COOH	COOH	-2.6		
	OH	-0.8		
	NH ⁺	-4.1	-5.9	

^[a] Siehe Fußnote^[a] in Tab. 2. Untersuchung von 9a wegen zu geringer Löslichkeit nicht möglich.

NMR-spektroskopischen Meßergebnissen, die Zuordnung der beobachteten Verschiebungsänderungen zur Deprotonierung der vier Aminogruppen zu.

Vergleicht man die pK_s-Werte der beschriebenen Dissoziationsschritte mit den entsprechenden Konstanten der Grundbausteine Resorcin^[17] und Prolin^[17] (Tab.4), sind auffallende Änderungen zu beobachten: Zunächst erfolgt

die Dissoziation der Carbonsäuregruppierung wie auch in der unsubstituierten Aminosäure mit dem pK_s -Wert einer starken Säure unter Bildung einer Betainstruktur, die auch nach der Dissoziation von je einer der beiden Hydroxygruppen an den Resorcineinheiten beibehalten wird. Die Dissoziation dieser Hydroxygruppen weist im Vergleich zur entsprechenden Dissoziation in Resorcin wie beim Grundkörper **1a** einen durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken bedingten, um 2–3 Einheiten erniedrigten pK_s -Wert auf. Prinzipiell gleiche Effekte wurden von Shinkai et al.^[8,18] auch für Vertreter der strukturell ähnlichen Calix(4)arene beobachtet. Die Aminogruppe von **14a** weist im Vergleich zu Prolin einen stark erhöhten pK_s -Wert auf. Dieser Effekt spiegelt die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen protoniertem Stickstoff- und einem nach Deprotonierung negativ geladenen Sauerstoffatom des Resorcinrings wider (Schema 3, links), deren Energie zur Entfernung des Protons zusätzlich aufgebracht werden muß. Verbindung **13a** zeigte analoges Säure-Base-Verhalten wie **14a** (Tab. 2 und 3).

Tab. 4. Vergleich der pK_s -Werte von **14a**, Resorcin und Prolin

Gruppe	14a	pK_s -Wert für Resorcin	Prolin
COOH	1.8	–	1.9
OH	6.3	9.9	–
NH	13.0	–	10.8

C-2-Substitution am oberen Molekülrand mit Aminen: Die Verbindungen **9a** und **11a** wiesen Äquivalenzpunkte sowohl nach Zugabe von vier Äquivalenten Säure als auch nach Zugabe von vier Äquivalenten Base auf (Tab. 2 und 3). Säurezugabe führte zur Protonierung der tertiären Aminogruppe, wie anhand der hohen Verschiebungsänderungen an benachbarten Protonen festgestellt werden konnte. Die Deprotonierung durch Basenzugabe, begleitet durch die schon aus der Titration von **1a** bekannten charakteristischen Deprotonierungsverschiebungen, erfolgte an je einer phenolischen Hydroxygruppe der vier Resorcineinheiten. Die erst in alkalischer Lösung beobachtete Tieffeldverschiebung an ^{13}C -1/3 zeigte, daß eine Betainstruktur mit deprotonierter phenolischer und protonierter Ammoniumgruppe in neutraler Lösung nicht gebildet wird.

C-2-Substitution am oberen Molekülrand mit Carboxygruppen: Durch potentiometrische Titration und ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchung der Deprotonierung von Verbindung **8a** wurde nur ein Äquivalenzpunkt, und dies nach Zugabe von vier Äquivalenten Base, beobachtet. Dieser Deprotonierungsschritt konnte aufgrund des ermittelten pK_s -Werts, der mit einem Wert von 2.5 ± 0.5 dem einer mittelstarken Säure entspricht, und aufgrund der Analyse der Deprotonierungsverschiebungen, welche die erwartete Tieffeldverschiebung für das Carbonylkohlenstoffatom ergab, der Dissoziation der Carbonsäuregruppen zugeordnet werden. Für die Atome C-1/C-3 wurden deprotonierungsinduzierte Verschiebungen (DIS = 4.2 ppm) beobachtet, die jedoch hier nicht auf der Dissoziation von

Hydroxygruppen unter Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen zwei Resocinringen, sondern auf Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen Carboxylat- und Hydroxygruppen beruhen (Schema 2, **8a**⁴⁻). Wasserstoffbrücken dieses Typs sind von Salicylsäure oder auch 2,6-Dihydroxybenzoesäure bekannt^[19a,b] und führen zu einer Erhöhung der Acidität der Carbonsäuregruppe einerseits und zu einem sehr hohen pK_s -Wert für die Dissoziation der Hydroxygruppen andererseits. Aus diesem Grund wurde auch für **8a** eine Phenolatbildung im untersuchten pH-Bereich nicht beobachtet. Für **8a** ist somit die Stabilisierung einer schüsselförmigen Konformation durch Wasserstoffbrücken wie in **1a**⁴⁻ nicht möglich. Das ^1H -NMR-Spektrum weist auf eine alternierend pseudoaxiale und -äquatoriale Stellung der Phenylringe hin. Die starke Linienverbreiterung der H_β -Signale ist charakteristisch für eine Pseudorotation des Moleküls mit einer Kronenkonformation als Übergangszustand, wie sie analog von Högberg^[2a] bereits für die Octaester von Verbindung **1a** beschrieben wurde. Diese Pseudorotation von **8a** konnte bei tiefen Temperaturen eingefroren werden (Koaleszenztemperatur 293 ± 2 K). Die Abschätzung der Aktivierungsenergie nach der Koaleszenzmethode^[20] ergab mit $\Delta G = 72.0$ kJ/mol einen Wert im gleichen Bereich wie zum Beispiel der für die Pseudorotation des Octaacetats von **1** ($\Delta G = 60.3$ kJ/mol) ermittelte.

Wirt-Gast-Komplexe

Das Tetraanion **1a**⁴⁻ stellt einen der stärksten bisher bekannten Rezeptoren für Ammonium-Ionen des Typs $\text{Me}_3\text{N}^+\text{R}$ wie zum Beispiel Cholin^[2d,e] dar. Die starke Bindung zwischen Rezeptor und Ammonium-Ionen beruht auf überwiegend elektrostatischen Wechselwirkungen, charakterisiert durch die Höhe der freien Komplexbildungsenthalpie, die einen für die Ausbildung von vier Salzbrücken typischen Wert von 25 ± 1 kJ · mol⁻¹ aufweist: die Analyse zahlreicher anderer Ionenpaarkomplexe^[21] sagt einen Wert von $(4.5) \pm 1$ kJ · mol⁻¹ voraus. Entsprechend kleine Assoziationskonstanten werden für die Komplexbildung von Substraten wie *tert*-Butylalkohol^[1a] beobachtet, welche in Form und Größe den Ammonium-Ionen vergleichbar, jedoch elektroneutral sind. Durch die annähernd lineare Abnahme der freien Assoziationsenthalpie mit zunehmendem Abstand der Ladungszentren von Substrat und Wirtmolekül, wie sie etwa in der Reihe Tetramethyl-, Tetraethyl- und Tetrapropylammonium-Ion beobachtet wurde^[1a], wird der elektrostatische Charakter der Bindung weiter erhärtet.

Durch Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Assoziationskonstanten wurden Enthalpie- und Entropiebeiträge zur freien Komplexbildungsenthalpie ermittelt. Stellvertretend für das System **1a**⁴⁻ · $\text{R}_3\text{N}^+\text{R}'$ wurden die Komplexe mit den Ammoniumverbindungen Tetraethylammoniumbromid und Cholin-hydrochlorid ausgewählt. Der untersuchte Temperaturbereich lag zwischen 298 und 333 K. Für beide Assoziationsgleichgewichte ergaben sich negative, d. h. für die Komplexbildung günstige, Beiträge der Enthalpie und positive, also ungünstige, Beiträge der Entropie (Tab. 5). Die Triebkraft zur Bildung der Komplexe ist

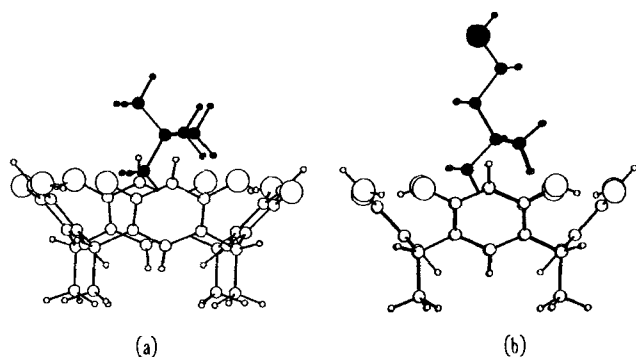


Abb. 1. CHARMM-Simulation von Komplexen aus $1a^{4-}$ und a) Me_4N^+ ; b) Cholin $Me_3N^+CH_2CH_2OH$

somit ausschließlich enthalpischer Natur, was wiederum die Annahme überwiegend elektrostatischer Wechselwirkungen unterstützt. Ähnliche, ebenfalls ausschließlich Enthalpiegeförderte Komplexbildungen liegen bei den von Shinkai et al.^[22] beschriebenen Ionenpaarkomplexen zwischen einem wasserlöslichen, negativ geladenen Calix(4)aren und Ammonium-Ionen oder auch bei den von Ferguson et al.^[23] beschriebenen Ion-Dipol-Komplexen vor.

Tab. 5. Enthalpie- und Entropiebeiträge zur freien Komplexbildungsenthalpie für Komplexe des Rezeptors $1a^{4-}$ ^[a]

Gast	$K \cdot 10^{-3}$	ΔG°	ΔH°	$-T\Delta S^\circ$
S2	3.7 ± 0.2	-20.3 ± 0.1	-27 ± 3	7 ± 3
S4	50 ± 10	-26.8 ± 0.5	-33 ± 7	6 ± 6

^[a] Solvens: NaOD 0.5 M in D_2O , 298 ± 0.5 K. K in M^{-1} ; ΔG , ΔH und $T\Delta S$ in $kJ \cdot mol^{-1}$.

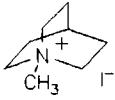
Komplexe mit substituierten Macrocyclen

C-2-Substitution (Methyl-, Amino- und Aminosäuresubstituenten): Substituenten in 2-Stellung der Resorcineinheiten können, im Vergleich zum unsubstituierten Wirt $1a$, durch sterische Effekte zusätzliche Wechselwirkungen mit den Gastmolekülen und durch Änderungen der Solvatisierungseigenschaften die Komplexstabilität beeinflussen.

Sterische Hindernisse durch die Substituenten konnten ausgeschlossen werden, da, sogar für die Komplexierung voluminöser Substrate wie S2 und S3, teilweise eine Erhöhung der Komplexstabilität beobachtet wurde. Offensichtlich sind die Substituenten vom Bindungszentrum weg nach außen orientiert. Das Vorhandensein von CH_3 - oder CH_2R -Substituenten in 2-Stellung bewirkt zunächst eine Vertiefung des schüsselförmigen Hohlraums, wodurch zusätzliche hydrophobe Effekte zu erwarten sind. Zudem sind, insbesondere mit den voluminösen Gastmolekülen S2 und S3, van-der-Waals-Wechselwirkungen möglich. Beide Effekte führen zu einer Erhöhung der Komplexstabilität. Elektrostatische Wechselwirkungen zwischen positiv geladenen Gastmolekülen und Amino- oder Aminosäuresubstituenten können aufgrund der Orientierung der Substituenten (siehe oben) und der damit verbundenen großen Distanz zum Bindungszentrum vernachlässigt werden. Die beschrie-

benen Effekte sind überlagert von Änderungen in den Solvatisierungseigenschaften der Wirtmoleküle. Während durch die Methylsubstitution nur ein geringer Einfluß auf die Solvataion des Wirtmoleküls zu erwarten ist, bewirken Amino- und Aminosäuresubstituenten durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zum Lösungsmittel Wasser eine Erhöhung der Desolvatisierungsenergie im Vergleich zum unsubstituierten Wirt. Dieser Effekt, der für Aminosäuresubstituenten wesentlich höher ist als für Aminogruppen, erniedrigt die Komplexstabilität.

Schema 4. Übersicht Gastverbindungen S1–S20

S 1 :	$Me_4N^+ Br^-$
S 2 :	$Et_4N^+ Br^-$
S 3 :	
S 4 :	$Me_3N^+CH_2CH_2OH Cl^-$
S 5 :	$Me_3N^+CH_2CHOHCH_2COO^-$
S 6 :	$Cl^- Me_3N^+CH_2CH_2OPO_3^{2-} Co^{2+}$
S 7 :	$Me_3N^+CH_2COO^-$
S 8 :	$H_3N^+CHCH_3COO^-$
S 9 :	$H_3N^+ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} COO^-$
S 10 :	$H_3N^+CH_2CH_2CH_2CH_2COO^-$
S 11 :	Me_3CCOO^-
S 12 :	$Me_3CCH_2COO^-$
S 13 :	$Me_3N^+CH(CH_3)CH(OH)Ph Br^-$
S 14 :	$Me_3N^+CH(CH_3)Ph I^-$
S 15 :	$(CH_3CH_2)_2O$
S 16 :	$PhCH_2OH$
S 17 :	$PhCH_2CH_2CH_2OH$
S 18 :	$Me_3N^+[CH_2]_3N^+Me_3 2Br^-$
S 19 :	$Me_3N^+[CH_2]_5N^+Me_3 2Br^-$
S 20 :	$Me_3N^+[CH_2]_{10}N^+Me_3 2Br^-$

Die in Tab. 6 aufgeführten Komplexstabilitäten befinden sich weitgehend in Einklang mit diesen Überlegungen: Die wenig raumfüllenden Trimethylammonium-Verbindungen, für die der beschriebene hydrophobe Effekt oder die zusätzliche van-der-Waals-Wechselwirkung gering oder nicht gegeben ist, wurden von den Methyl- und Amino-substituierten Wirtmolekülen mit im Vergleich zu $1a^{4-}$ annähernd unveränderter Komplexstabilität gebunden. Dagegen wiesen diese Wirtmoleküle eine Erhöhung der Komplexstabilität für die voluminösen Substrate S2 und S3 auf, wobei die Erhöhung für die Amino-substituierten Wirtmoleküle, bedingt durch die ungünstigen Solvataionseigenschaften, etwas geringer war. Für die Aminosäure-substituierten Wirtmoleküle führte die, für die Komplexbildung ungünstige, hohe Desolvatisierungsenergie zu einer generellen Abnahme der Komplexstabilitäten.

C-2-Substitution (Amino- und Aminosäuresubstituenten mit positiver Ladung): Die Wirtmoleküle $14a^{4-}$ und $11a$ weisen in alkalischen Lösungen geeigneter pH-Werte so-

Tab. 6. Komplexe der Rezeptoren $1a^{4-}$, $7a^{4-}$, $9a^{4-}$, $10a^{4-}$, $13a^{8-}$ und $14a^{8-}$ mit Ammonium-Verbindungen^[a-c]

Gast		Komplex mit				
		$1a^{4-}$	$9a^{4-}$	$10a^{4-}$	$13a^{8-}$	$14a^{8-}$
S1	CIS : NCH_3	1.84	2.02	2.10	2.21	2.17
	$K \cdot 10^{-3}$:	29 ± 6	34 ± 5	34 ± 5	7.5 ± 1.2	6.9 ± 0.8
	$-\Delta G$:	25.5 ± 0.6	25.9 ± 0.5	25.9 ± 0.4	22.1 ± 0.4	21.9 ± 0.3
S2	CIS : CH_3	1.19	1.25	1.20	1.39	1.40
	NCH_2	1.18	1.43	1.53	1.71	1.67
	$K \cdot 10^{-3}$:	3.4 ± 0.1	5.4 ± 0.6	5.6 ± 0.4	2.4 ± 1.9	0.9 ± 0.1
	$-\Delta G$:	20.1 ± 0.1	21.3 ± 0.3	21.4 ± 0.2	19.3 ± 0.6	16.8 ± 0.3
S3	CIS : NCH_3	2.63	2.42	2.63	2.67	2.52
	NCH_2	1.56	1.7 ^[c]	1.9	1.02	1.35
	$CHCH_2$	0.83	0.8 ^[c]	1.0 ^[c]	—	0.83
	CH	0.7 ^[c]	0.6 ^[c]	0.8 ^[c]	—	—
	$K \cdot 10^{-3}$:	20 ± 5	25 ± 8	40 ± 11	39 ± 27	10 ± 5
	$-\Delta G$:	24.6 ± 0.7	25.1 ± 1.0	26.3 ± 0.8	26.2 ± 3.0	22.7 ± 2.0
S4	CIS : NCH_3	2.02	2.10	2.32	2.10	2.20
	NCH_2	1.20	—	—	1.2 ^[c]	1.1 ^[c]
	OCH_2	0.56	—	—	0.5 ^[c]	0.7 ^[c]
	$K \cdot 10^{-3}$:	50 ± 10	29 ± 10	34 ± 10	14 ± 3	8.4 ± 1.9
	$-\Delta G$:	26.8 ± 0.3	21.0 ± 0.4	20.7 ± 0.2	23.6 ± 0.6	22.4 ± 0.7
S5	CIS : NCH_3	2.05	2.09	2.32	2.33	2.18
	NCH_2	1.3 ^[c]	—	—	—	—
	OCH	0.6 ^[c]	—	—	—	—
	OCH_2	0.1 ^[c]	—	—	—	—
	$K \cdot 10^{-3}$:	6.5 ± 0.7	4.8 ± 0.7	4.3 ± 0.4	1.5 ± 0.1	0.9 ± 0.1
	$-\Delta G$:	21.8 ± 0.3	21.0 ± 0.4	20.7 ± 0.2	18.1 ± 0.2	16.9 ± 0.2

^[a] CIS in ppm (± 0.01 ppm), K in M^{-1} und ΔG in $kJ \cdot mol^{-1}$. Messungen bei 298 ± 1 K, Solvens: 0.5 M NaOD in D_2O , mit Dioxan oder Methanol als interne, zum Teil mit $[D_6]Aceton$ als externe Referenz. Fehlende CIS-Werte konnten wegen Signalüberlagerungen und/oder Linienverbreiterungen nicht bestimmt werden. — ^[b] Für den Komplex aus S1 und $7a^{4-}$ wurden bestimmt: $-\Delta G = 30 \pm 7$, CIS (NCH_3) = 2.15; für S2 und $7a^{4-}$ wurden bestimmt: $-\Delta G = 22.4 \pm 0.2$, CIS (CH_3) = 1.25, CIS (NCH_2) = 1.43. — ^[c] CIS-Wert einer Messung bei $90 \pm 5\%$ Substratkomplexierung entnommen.

wohl negative als auch positiv geladene Bindungszentren auf, das heißt, sie stellen potentielle Rezeptoren für die Bindung von Substraten mit Betain- oder einer analogen Struktur dar. Für **11a** wurde auch die Komplexbildung von Carboxylat-Ionen des Typs $(CH_3)_3C[CH_2]_nCOO^-$ untersucht.

Die Bindung der Substrate S2, S3 und S6 durch **11a** erwies sich als wesentlich schwächer als durch den unsubstituierten Rezeptor $1a^{4-}$. Für die Substrate S8–S11 konnte keine auswertbare Änderung der Signallagen durch die Rezeptorzugabe festgestellt werden. Das Wirtmolekül **11a** besitzt als Substituenten Piperidiniumgruppen, welche potentielle Substrate für die Cavität darstellen. Hier ist die Bildung von Dimeren oder Oligomeren durch eine Komplexbildung unter den Wirtmolekülen oder eine intramolekulare Wechselwirkung zwischen den positiven und den negativen Ladungszentren innerhalb des Rezeptors denkbar, was infolge der Beweglichkeit des Substituenten möglich ist. Unterstützt wird die Annahme einer solchen Komplexbildung durch die in alkalischen Lösungen von **11a** auftretenden, für eine Komplexbildung typischen, Verbreiterungen der Piperazin-Protonensignale sowie durch das um etwa

0.25–0.30 ppm zu hohem Feld verschobene 1H -NMR-Signal der Methylgruppe am Piperaziniumring. Die fehlende Konzentrationsabhängigkeit der Verschiebung der Signale der Piperidiniumprotonen (Konzentrationsbereich $5 \cdot 10^{-5}$ bis $1 \cdot 10^{-3}$ M) schließt eine intermolekulare Komplexbildung aus, so daß als Ursache für die geringen Komplexstabilitäten eine sterische Abschirmung des Bindungszentrums durch intramolekulare Komplexbildung angesehen werden kann. Wegen der Anwesenheit positiver Ladung in der Nähe des Bindungszentrums ist die Komplexbildung von $14a^{4-}$ mit den Ammonium-Ionen S1 und S2 im Vergleich zu den entsprechenden Komplexen mit $14a^{8-}$ durch geringere Komplexstabilitäten gekennzeichnet (Tab. 7). Die annähernd identischen freien Komplexbildungsenthalpien für die Komplexe mit S1 und S7 (Betain) deuten auf elektrostatische Wechselwirkung zwischen der Carboxylatgruppe des Substrats und den protonierten Aminogruppen des Rezeptors: Die Abnahme der Komplexstabilität beim Gang von S1 zu Substraten mit zusätzlicher negativer Ladung, wie z. B. S5, die bei Wirtmolekülen mit ausschließlich negativer Ladung beobachtet wurde (Tab. 6), trat hier nicht auf. Das Ausbleiben einer Komplexbildung mit Aminosäuren muß

auf die geringe räumliche Ausdehnung der H_3N^+R -Gruppierung zurückgeführt werden.

Tab. 7. Komplexe der Rezeptoren **11a** und **14a**⁴⁻ mit Ammoniumverbindungen, Carbonsäuren und Aminosäuren^[a,b]

Gast	Proton	Komplex mit	
		11a	14a ⁴⁻
S1	CIS : NCH ₃		1.12
	$K \cdot 10^{-3}$:	—	0.2 ± 0.1
	-ΔG :		13.1 ± 1.6
S2	CIS : CH ₃	0.14	0.52
	NCH ₂	0.18	0.47
	$K \cdot 10^{-3}$:	1.0 ± 0.4	0.2 ± 0.1
	-ΔG :	17.1 ± 2.0	12.6 ± 0.4
S3	CIS : CHCH ₂	1.12	
	$K \cdot 10^{-3}$:	0.6 ± 0.1	—
	-ΔG :	15.9 ± 0.6	
S6	CIS : OCH ₂	0.21	
	$K \cdot 10^{-3}$:	1.6 ± 0.7	—
	-ΔG :	18.3 ± 1.2	
S7	CIS : NCH ₃		0.92
	$K \cdot 10^{-3}$:	—	0.2 ± 0.1
	-ΔG :		13.0 ± 1.2

^[a] Siehe Fußnote^[a] in Tab. 6, jedoch Solvens für **14a**⁴⁻: 0.25 M Carbonatpuffer pH 10.0 in D₂O. — ^[b] für D,L-Alanin, 4-Aminobenzoe-, γ-Aminobutter-, Trimethylsig- und tert-Butylsigensäure: CIS < 0.005 ppm bei [Wirt]/[Gast] = 10, 0.2 M > [Wirt] > 0.1 M.

C-2-Substitution (chirale Substituenten): Die Rezeptoren **14a** und **12a** besitzen chirale Substituenten und wurden auf ihre Fähigkeit untersucht, zwischen enantiomeren Substraten zu diskriminieren. Als chirale Gastverbindungen wurden D,L-Carnitin (siehe Tab. 6) und die Ammoniumverbindungen Ephedriniumbromid und 1-Phenylethylammoniumiodid eingesetzt (Tab. 8). Es wurden jeweils die Assoziationsgleichgewichte der racemischen Substrate mit den beiden Rezeptoren untersucht, wobei jedoch in keinem Fall die Aufspaltung eines der ¹H-NMR-Signale der Racemate beobachtet werden konnte. Die zusätzlich untersuchte Assoziation von optisch reinem 1-Phenylethylammoniumiodid mit einem racemischen Gemisch des Rezeptors **14a** ergab ebenfalls keinen Hinweis auf eine chirale Diskriminierung. Als Grund dafür muß die bereits diskutierte Orientierung der Substituenten vom Bindungszentrum weg nach außen oder ihre zu große Entfernung zum komplexierten Substrat angesehen werden.

C-2-Substitution (Carboxygruppe): Verbindung **8a** liegt in alkalischen Lösungen über einen weiten pH-Bereich als Tetracarboxylat **8a**⁴⁻ vor. Die Entfernung der negativ geladenen Zentren wird durch den beschriebenen dynamischen Prozeß der Pseudorotation bestimmt und liegt zwischen 5 und 14 Å, jeweils für zwei gegenüberliegende Carboxylatgruppen (aus molekülmechanischen Rechnungen^[27]) bestimmt. Die unterschiedlichen Distanzen zwischen den Carboxylatgruppen ermöglichen die Komplexbildung der in

Tab. 8. Komplexe der Rezeptoren **12a**⁴⁻ und **14a**⁴⁻ mit chiralen Ammoniumionen^[a]

Gast	Proton	Komplex mit	
		12a ⁴⁻	14a ⁸⁻
S12	CIS : NCH ₃	2.51	2.48
	NCH	—	1.40
	CH ₃		1.02
	$K \cdot 10^{-3}$:	25 ± 7	1.8 ± 1.2
	-ΔG :	25.1 ± 0.8	18.5 ± 0.9
S13	CIS : NCH ₃	2.15	2.33
	CH ₃	—	1.13
	$K \cdot 10^{-3}$:	35 ± 10	8.1 ± 2.2
	-ΔG :	25.9 ± 0.8	22.3 ± 0.8

^[a] Siehe Fußnote^[a] in Tab. 6.

Tab. 9 aufgeführten Ammonium- und Bisammoniumverbindungen. S1 kann zwei gegenüberliegende Carboxylatgruppen des Rezeptors zur Ionenpaarbildung nutzen. S18 zeigt die gleiche Assoziationskonstante wie S1 – auch hier indizieren die Konstanten die Ausbildung zweier Salzbrücken. Um den dazu nötigen Abstand zwischen den Carboxylatgruppen auszubilden, müssen alle vier Phenylgruppen des Rezeptors eine Stellung zueinander einnehmen, in der die Abstände zwischen den jeweils gegenüberliegenden Carboxylatgruppen annähernd gleich sind (Abb. 2).

Die beiden länger-kettigen Substrate weisen höhere Assoziationskonstanten auf, so daß neben der zweifachen Salzbrücke zusätzliche Beiträge zur Komplexstabilität vorhanden sein müssen. Auch die CIS-Werte der beiden Verbindungen sind ähnlich: In beiden Fällen sind die Werte für die inneren Methylengruppen größer als für die äußeren Methylgruppen. Modellbetrachtungen an Kraftfeld-simulierten Komplexstrukturen zeigen, daß hier eine Bindung möglich ist, in der wiederum beide Ammoniumgruppen mit je einer von zwei gegenüberliegenden Carboxylatgruppen in Wechselwirkung treten. Die Phenylringe, die diese Carboxylatgruppen tragen, liegen dabei fast in einer Ebene. Die beiden anderen Phenylringe bilden bei einer solchen Anordnung eine V-förmige Mulde, welche die Methylengruppen der Substrate aufnimmt (Abb. 2). Die dadurch auftretenden hydrophoben Effekte können für die höheren Bindungskonstanten verantwortlich gemacht werden. Diese Komplexkonformation erklärt auch die beobachteten hohen CIS-Werte an den inneren Methylengruppen durch ihre Nähe zu den Phenylringen. Weitere Wechselwirkungen, von denen Beiträge zur Komplexstabilisierung erwartet werden können, sind Ion-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den Ammoniumgruppen und dem π-Elektronensystem eines sich in geringer Entfernung befindenden Phenylrings^[28].

Basissubstitution (lipophile Zentren): Die Einführung lipophiler Gruppen an der Basis des wasserlöslichen Tetraphenolats ergibt ein zweites hydrophobes Bindungszentrum. Komplexgleichgewichte der Wirtverbindungen **2a**, **3a**, **4a**, **5a** und **6a** oder der jeweiligen Tetraanionen wurden mit Substraten unterschiedlicher Größe und Lipophilie un-

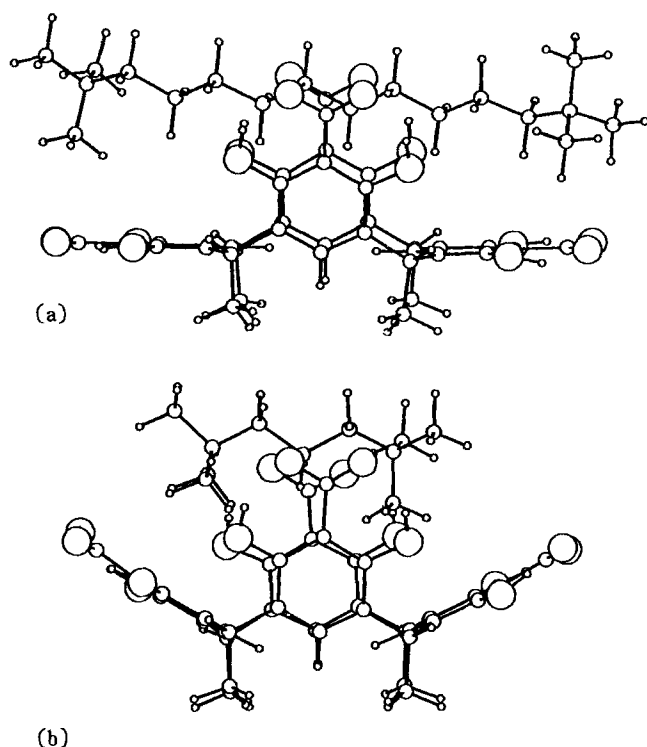


Abb. 2. CHARMm-Simulation von Komplexen aus $8a^{4-}$ und a) $Me_3N^+[CH_2]_{10}N^+Me_3$ (S20); b) $Me_3N^+[CH_2]_3N^+Me_3$ (S18)

Tab. 9. Komplexe des Rezeptors $8a^{4-}$ mit Ammonium- und Bisammonium-Ionen^[a]

Gast	$d^{[b]}$	Proton	Komplex mit $8a^{4-}$
S1	—	CIS : NCH_3	0.26
		K :	110 ± 30
		$-\Delta G$:	12 ± 1
S18	5.2	CIS : NCH_3	0.57
		$\alpha-CH_2$	0.51
		$\beta-CH_2$	0.49
		K :	120 ± 30
		$-\Delta G$:	12 ± 1
S19	7.7	CIS : NCH_3	0.41
		$\alpha-CH_2$	1.01
		$\beta-CH_2$	0.75
		$\gamma-CH_2$	1.34
		K :	650 ± 80
S20	14.1	CIS : NCH_3	0.28
		$\alpha-CH_2$	1.32
		$\beta-CH_2$	1.04
		$\gamma,\delta,\epsilon-CH_2$	$0.9-1.1^{[c]}$
		K :	500 ± 150
$-\Delta G$:	15 ± 1		

^[a] Siehe gleiche Fußnote in Tab. 6, jedoch Solvens für $8a^{4-}$: 0.5 M NaCl in D_2O mit 4 mol NaOD pro mol Wirt. — ^[b] d = Abstand der N-Atome, energieminierten Strukturen entnommen. — ^[c] Genauere Bestimmung wegen Signalüberlagerung nicht möglich.

tersucht (Tab. 10). Dabei zeigte sich, daß die so erhaltenen Verbindungen in der Lage sind, kleine lipophile Moleküle, wie Diethylether, wirksam zu komplexieren, wofür es bisher in der Literatur kaum Beispiele gibt.

Tab. 10. Komplexe der Rezeptoren $2a^{4-}$, $3a^{4-}$, $4a^{4-}$, $5a^{4-}$ ^[d] und $6a^{4-}$ mit elektroneutralen Substraten^[a-c]

Gast	Proton	$2a^{4-}$	$4a^{4-}$	$5a^{4-}$	$6a^{4-}$
S15	CIS : CH_3	0.44	0.24	0.11	0.10
	CH_2	0.19	0.32	0.16	0.21
	K :	20 ± 10	50 ± 10	55 ± 10	60 ± 15
$-\Delta G$:	7 ± 2	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	
S16	CIS : CH_2	— ^[b]	0.46	0.26	0.35
	K :	— ^[b]	10 ± 5	30 ± 10	50 ± 10
	$-\Delta G$:	— ^[b]	6 ± 2	8 ± 1	10 ± 1
S17	CIS : $PhCH_2$	— ^[b]	0.52		
	CH_2	— ^[b]	0.49		
	OCH_2	— ^[b]	0.52	0.17	0.23
	K :	— ^[b]	50 ± 10	500 ± 250	150 ± 60
	$-\Delta G$:	— ^[b]	10 ± 1	15 ± 2	12 ± 1
S17 S1 ^[c]	CIS : CH_3		0.21	0.12	
	CH_2		0.30	0.15	
	K :		55 ± 10	45 ± 5	
$-\Delta G$:		10 ± 1	9 ± 1		

^[a] Siehe Fußnote^[a] in Tab. 6, jedoch Solvens für $2a$ und $3a$: 0.5 M NaCl in D_2O mit 4 mol NaOD pro mol Wirt. — ^[b] CIS < 0.005 ppm bei $[Wirt]/[Gast] = 5$ und $0.01 M < [Wirt] < 0.05 M$. — ^[c] Messung unter Zusatz von 1 mol S1 pro mol Wirt (entspricht einem Komplexierungsgrad von > 99% für $K > 10^4 M^{-1}$).

Micellenbildung dieser amphiphilen Rezeptoren wurde in den für die Komplexierungsuntersuchungen benutzten Konzentrationsbereichen durch 1H -NMR-spektroskopische Untersuchung^[24] ausgeschlossen. Zur Lokalisierung des Bindungszentrums und zur Überprüfung auf kooperative oder allosterische Effekte zwischen dem oberen polaren und dem unteren lipophilen Zentrum wurden in zwei Fällen Assoziationskonstanten unter Zusatz eines Tetramethylammonium-Salzes bestimmt, welches das obere Rezeptorzentrum wegen der hohen Assoziationskonstanten zu mehr als 95% blockiert. Da diese Blockierung nicht zu einer Änderung der Assoziationskonstanten für die neutralen Substrate führt, ist der untere lipophile Hohlraum als alleiniges Bindungszentrum für die letzteren anzusehen. Die freien Komplexbildungsenthalpien der untersuchten Assoziante weisen, abgesehen von dem etwas erhöhten Wert für die Komplexbildung von 3-Phenyl-1-propanol durch $5a^{4-}$, keine signifikanten Unterschiede auf.

Die relativ unspezifische Bindung der lipophilen Substrate ist in Einklang mit dominierend hydrophoben Mechanismen. Lediglich $2a^{4-}$ zeigte eine Diskriminierung zwischen Diethylether und den aromatischen Substraten. Breite und Länge des von den Phenylringen umschlossenen Hohlraums betragen unter Berücksichtigung der van-der-Waals-Radien^[29] hier nur etwa 4–5 Å, so daß größere Moleküle

oder Moleküleile wie Phenylgruppen nicht aufgenommen werden. Die Eignung dieses Zentrums zur Komplexbildung mit kleinen aliphatischen Substraten konnte an einem Derivat des Makrocyclus bereits gezeigt werden^[3c]. Nicht nachweisbare Komplexbildungen mit $3a^{4-}$ müssen auf sterische Behinderungen durch die Biphenylsubstituenten zurückgeführt werden: Bilden die vier inneren, direkt mit dem Grundkörper des Makrocyclus verbundenen Phenylringe der Biphenylsubstituenten wie in $2a^{4-}$ einen würfelförmigen Hohlraum (Abb. 3), ist dies für die vier äußeren nicht in gleicher Weise möglich, da die beiden Phenylringe einer Biphenylgruppe nicht in einer Ebene liegen. Die mehr oder weniger Substrat-unabhängige Komplexstabilität für die übrigen Wirtmoleküle wird unterstützt durch die hohe Flexibilität des Bindungszentrums in den Alkyl-substituierten Makrocyclen und die flache, offene Form des lipophilen Teils im Benzyl-substituierten Wirt $4a^{4-}$. Im Unterschied zu dispersiven Wechselwirkungen führen hydrophobe Effekte^[23,25,26] im wesentlichen zu einer Diskriminierung durch geometrische Passung, in Einklang mit den hier gefundenen Selektivitäten. Die geringe Zunahme der Assoziationskonstanten beim Übergang von Benzylalkohol zu 3-Phenyl-1-propanol ist insoweit das Resultat einer etwas erhöhten Lipophilie bei weitgehend gleichbleibender Raumerfüllung.

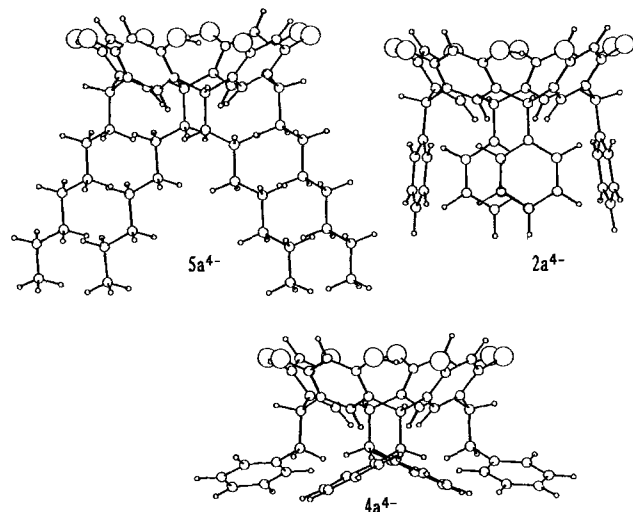


Abb. 3. CHARMm-Simulationen der basissubstituierten Resorcinarene $2a^{4-}$, $4a^{4-}$ und $5a^{4-}$

Metallkomplexe

Verbindung $14a$ besitzt neben den Phenolat-Sauerstoffen vier zur Chelatbildung geeignete chirale Prolineinheiten als potentielle Donorgruppen zur Komplexbildung von Metall-Ionen in wässriger Lösung. Als Metall-Ionen wurden Kupfer(II)-, Eisen(III)- und Zink(II)-Ionen eingesetzt.

Kupfer(II)-Komplexe: Die 1H -NMR-Resonanzlinien von $14a$ zeigten nach Zusatz einer Kupfer(II)-chlorid-Lösung die erwartete Linienverbreiterung durch das paramagnetische Metall-Ion. Der Effekt war jedoch unspezifisch: Die Halbwertsbreiten aller Protonensignale von $14a$ wurden bei Zusatz von 15 Mol-% Kupfer(II)-Ionen pro Mol Rezeptor gleichmäßig um den Faktor 40 ± 5 verbreitert. Eine Lokali-

sierung des Bindungszentrums aufgrund der beobachteten Linienverbreiterungen war daher nicht möglich. Eine Änderung der chemischen Verschiebung als Folge der Metall-Ion-Zugabe trat nicht auf.

Das Absorptionsspektrum einer durch Zusatz von Kupfer(II)-Ionen zu $14a$ erhaltenen grüngelben Lösung des Metallkomplexes zeigte Absorptionen bei 432 und 618 nm. Zur Bestimmung^[30] der Stöchiometrie des Komplexes wurden einer Lösung von $14a$ successive Kupfer(II)-Ionen zugesetzt und die Extinktionen bei 432 und 618 nm als Funktion des molaren Verhältnisses von Makrocyclus zu Metall-Ion gemessen (Abb. 4). Es zeigte sich, daß $14a$ maximal vier Äquivalente Kupfer(II)-Ionen komplexieren kann. Die konstante Steigung der Geraden bis zur Zugabe von vier Äquivalenten Kupfer(II)-Ionen belegt auch, daß alle vier Kupfer-Ionen mit hohen und ähnlichen Bindungskonstanten komplexiert werden.

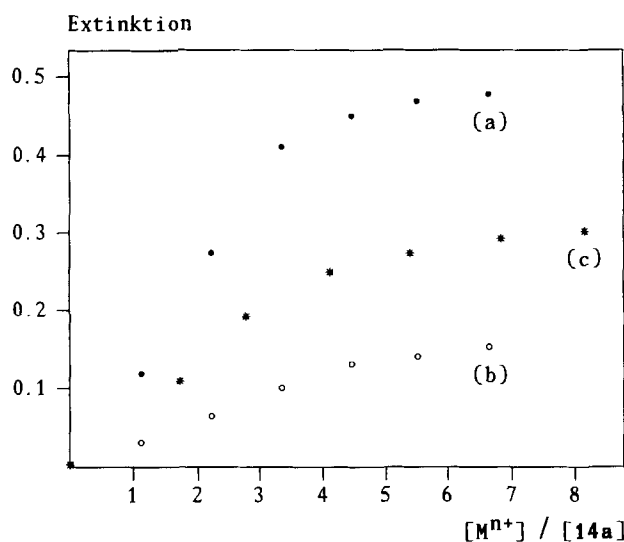


Abb. 4. UV/Vis-Titration von Komplexen aus $14a$; a) mit Cu^{2+} , Messungen bei 432 nm; b) wie a), jedoch Messungen bei 618 nm; c) mit Fe^{3+} , Messungen bei 567 nm

Zur potentiometrischen Untersuchung des Systems $14a \cdot Cu^{2+}$ wurden Titrationskurven für verschiedene molare Verhältnisse von Ligand zu Metall-Ion aufgenommen (Abb. 5). In Übereinstimmung mit der berechneten Stöchiometrie traten bei Lösungen, in denen mehr als vier Äquivalente Kupfer(II)-Ionen zugesetzt waren, während der Titration beim Übergang in den alkalischen pH-Bereich Niederschlagsbildung auf, so daß diese Titrationskurven nicht ausgewertet werden konnten.

Die Analyse der Titrationskurven ergab, daß zur – bereits beschriebenen – Neutralisation der vier Protonen der phenolischen Gruppen pro zugesetztem Kupfer(II)-Ion ein weiteres Proton des Wirtmoleküls neutralisiert wurde. Für den maximal möglichen 4:1-Komplex bedeutet dies die Neutralisation von insgesamt acht Protonenäquivalenten. In dem untersuchten pH-Bereich kommen als zusätzliche dissoziationsfähige Gruppen lediglich die vier protonierten Aminogruppen in Frage. Damit ergab sich als Grundlage für die Analyse der Titrationskurven ein Modell, in dem maximal vier Metall-Ionen durch ein Molekül $14a$ komple-

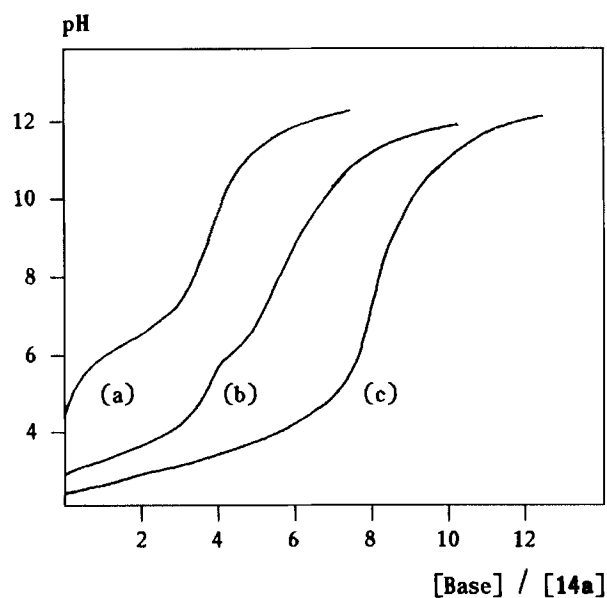


Abb. 5. Potentiometrische Titration von **14a**; a) ohne Zusatz von Metall-Ionen; b) bei Zusatz von 2 mol Cu^{2+} pro mol **14a**; c) bei Zusatz von 4 mol Cu^{2+} pro mol **14a**

xiert werden. Jedes der vier Bindungszentren des Makrocyclen stellt einen dreizähligen Liganden dar, der ein Metall-Ion durch Bindung zu Amino-, Carboxylat- und Phenolat-substituenten komplexiert (Schema 3, rechts). Da die Anzahl der in den Berechnungen zu berücksichtigenden Spezies und die Zahl der zu bestimmenden Größen wegen der daraus resultierenden Konvergenzprobleme bei der Auswertung reduziert werden mußten, wurden folgende Annahmen gemacht:

– Die Bindungszentren werden als voneinander unabhängige Liganden angesehen; die Liganden besitzen die $\text{p}K_s$ -Werte 6.3 (Dissoziation der phenolischen Hydroxygruppe) und 13.0 (Dissoziation der Ammoniumgruppe); alle Liganden binden das Metall-Ion mit der gleichen Stabilitätskonstanten.

– Ein Metall-Ion wird nur von jeweils einem Bindungszentrum komplexiert (1:1-Komplex).

– Freie Koordinationsstellen des Metall-Ions werden durch Wassermoleküle oder Hydroxid-Ionen abgesättigt.

Die erste Annahme hat zur Folge, daß ein Molekül des Makrocyclen, der vier Liganden enthält (L_4H_8), formal durch vier unabhängige Liganden (4LH_2) dargestellt wird, welche jeweils ein Kupfer(II)-Ion komplexieren können. Durch die zweite Annahme werden nur 1:1-Komplexe (ML) zugelassen, eine Bedingung, die dadurch realisiert wurde, daß lediglich die Titration ausgewertet wurde, in welcher die Konzentration der Cu^{2+} -Ionen gleich der der Liganden oder viermal so groß wie die des Makrocyclen ist (Kurve c in Abb. 5). Das Ergebnis der Rechnung, die mit Hilfe des Auswerteprogramms BEST^[15] durchgeführt wurde, ist in Tab. 11 dargestellt.

Eisen(III)-Komplexe: Die wäßrige Lösung des Eisen(III)-Komplexes zeigte eine intensiv blaue Farbe; das Maximum der beobachteten breiten Absorptionsbande lag bei 569 nm. Auch hier ergab die Bestimmung der Komplexstö-

chiometrie, daß maximal vier äquivalente Eisen(III)-Ionen komplexiert werden können (Abb. 4). Die Auswertung der potentiometrischen Titrationskurve, die für die Titration einer Lösung des Makrocyclen mit vier äquivalenten Eisen(III)-Ionen aufgenommen wurde, erfolgte unter den gleichen Randbedingungen wie für den Kupfer(II)-Komplex. Jedoch wurde hier, der Ausbildung eines oktaedrischen Komplexes entsprechend, die Anlagerung dreier Hydroxid-Ionen im alkalischen pH-Bereich angenommen (Tab. 11). Diese Annahme stand im Einklang mit der visuellen Inspektion der Titrationskurve, durch die Hinweise auf die Anlagerung von mindestens zwei Hydroxid-Ionen erhalten werden konnten (zweiter pH-Sprung).

Zink(II)-Komplexe: Die Auswertung der potentiometrischen Titration einer Lösung des Makrocyclen mit vier Äquivalenten Zink(II)-Ionen erfolgte unter der Annahme daß das Zink-Ion wie das Kupfer(II)-Ion vier Koordinationsstellen erfordert, was seiner Neigung zu tetraedrischen Komplexen entspricht und auch in Einklang mit der Titrationskurve stand.

Tab. 11. Stabilitätskonstanten^[a] für Metallkomplexe des makrocyclischen Liganden **14a**

L^{2-}	+	Cu^{2+}	\rightleftharpoons	$\text{L} \cdot \text{Cu}$	$\text{p}K_1 = 15 \pm 1$		
$\text{L} \cdot \text{Cu}$	+	H^+	\rightleftharpoons	$\text{LH} \cdot \text{Cu}^+$	$\text{p}K_1 = 4 \pm 1$		
$\text{L} \cdot \text{Cu}^+$	+	H_2O	\rightleftharpoons	$\text{L} \cdot \text{CuOH}$	+	H^+	$\text{p}K_1 = -13 \pm 1$
L^{2-}	+	Fe^{3+}	\rightleftharpoons	$\text{L} \cdot \text{Fe}^+$	$\text{p}K_1 = 22 \pm 1$		
$\text{L} \cdot \text{Fe}^+$	+	H^+	\rightleftharpoons	$\text{LH} \cdot \text{Fe}^{2+}$	$\text{p}K_2 = 2 \pm 1$		
$\text{L} \cdot \text{Fe}^{2+}$	+	H_2O	\rightleftharpoons	$\text{L} \cdot \text{FeOH}$	+	H^+	$\text{p}K_3 = -7 \pm 1$
$\text{L} \cdot \text{FeOH}$	+	H_2O	\rightleftharpoons	$\text{L} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_2^-$	+	H^+	$\text{p}K_4 = -9 \pm 1$
$\text{L} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_2^-$	+	H_2O	\rightleftharpoons	$\text{L} \cdot \text{Fe}(\text{OH})_3^-$	+	H^+	$\text{p}K_5 = -12 \pm 1$
L^{2-}	+	Zn^{2+}	\rightleftharpoons	$\text{L} \cdot \text{Zn}$	$\text{p}K_1 = 9 \pm 1$		
$\text{L} \cdot \text{Zn}$	+	H^+	\rightleftharpoons	$\text{LH} \cdot \text{Zn}^+$	$\text{p}K_2 = 7 \pm 1$		
$\text{L} \cdot \text{Zn}$	+	H_2O	\rightleftharpoons	$\text{L} \cdot \text{ZnOH}$	+	H^+	$\text{p}K_3 = -8 \pm 1$

^[a] Berechnet mit Hilfe des Programms BEST^[15] unter Annahme der im Text beschriebenen Modelle; Messungen bei 298 ± 0.1 K, Solvens: KCl 0.5 M in Wasser.

Die günstige räumliche Anordnung dreier Bindungsstellen für Metall-Ionen spiegelt sich in den hohen Stabilitätskonstanten wider: So wurde z. B. für den Komplex mit Cu^{2+} ein $\text{p}K$ -Wert berechnet, der um sechs Einheiten höher liegt als der für den Kupfer(II)-Komplex von Prolin^[31]. Ein Vergleich der $\text{p}K_1$ -Werte für die Komplexe der untersuchten Kationen ergibt eine Abnahme der Komplexstabilität in der Reihenfolge $\text{Fe} > \text{Cu} > \text{Zn}$. Diese Reihenfolge wurde auch für die entsprechenden Metallkomplexe von Aminosäuren gefunden^[31] und gilt ebenso für Salicylsäure, in der Phenolat- und Carboxylatgruppen als Donorkombination auftreten^[31]. Die Komplexstabilitäten folgen somit der Acidität der Metall-Ionen^[32]. Geht man von oktaedrischen Eisen(III)- bzw. quadratisch planaren Kupfer(II)-Komplexen aus, so stellt man fest, daß für den Komplex des Fe(III)-Ions für die Anlagerung des dritten Hydroxid-Ions bzw. für die Dissoziation des als Ligand gebundenen betreffenden Wassermoleküls ein wesentlicher kleinerer $\text{p}K$ -Wert berechnet wurde als für die ersten beiden. Der $\text{p}K_5$ -Wert entspricht etwa dem ebenfalls sehr niedrigen Wert für die Dissoziation des als Ligand gebundenen Wassermoleküls im

Kupferkomplex. Denkbar ist eine Anordnung, in der die drei Donorgruppen einer Rezeptoreinheit drei Ecken eines deformierten Quadrats bilden und die vierte durch ein Wassermolekül abgesättigt wird. Die Dissoziation dieses Wassermoleküls ist durch die Bildung von Wasserstoffbrücken mit dem Rezeptor erschwert, was die niedrigen pK-Werte erklärt.

Die Neigung des Zink-Ions zu tetraedrischen Komplexen sollte zu einer im Vergleich zum Kupferkomplex anderen Anordnung des zur Absättigung der Koordinationszahl vier benötigten Wassermoleküls führen. Diese Annahme wird durch den höheren pK_3 -Wert im Vergleich zum Kupferkomplex unterstützt: Offensichtlich erlaubt die Geometrie des Zinkkomplexes die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem Makrocyclus und dem angelagerten Wassermolekül nicht, was dessen Dissoziation erleichtert.

Kinetische Effekte der Metallkomplexe von **14a** auf die Hydrolyse von Cholinacetat

Die Metallkomplexe von **14a** besitzen Strukturelemente, welche diese Verbindungen als mögliche Katalysatoren für die Hydrolyse von Cholinacetat und verwandten Verbindungen ausweisen. Zur Bestimmung von Assoziationskonstanten für das System **14a**-Metall-Ion-Ammonium-Ion konnten aufgrund starker Linienverbreiterungen in den Kernresonanzspektren lediglich die Komplexe mit dem nicht paramagnetischen Zink(II)-Ion herangezogen werden. Um die Voraussetzung für eine Katalyse zu prüfen, wurde zunächst das Komplexbildungsgleichgewicht zwischen **14a**, welches vier Äquivalente Zink-Ionen enthielt, und Cholin als Ammoniumkomponente bestimmt. Die Auswertung der bei einem pH-Wert von 10.5 (Carbonatpuffer) durchgeführten Titration zeigte erwartungsgemäß eine relativ kleine Assoziationskonstante mit einem Wert von $K = 35 \pm 5 \text{ M}^{-1}$ und einer freien Komplexbildungsenthalpie von $\Delta G = -8.8 \pm 0.4 \text{ kJ/mol}$. Für den CIS-Wert der Methylgruppen wurde ein Wert von 0.83 ppm berechnet. Die kleine Assoziationskonstante spiegelt die Anwesenheit der vier zweifach positiven Zink-Ionen im Komplex wider, welche den Rezeptor insgesamt elektroneutral werden lassen. Eine elektrostatische Wechselwirkung mit dem Gastmolekül Cholin erfolgt dadurch, daß die negativen Ladungen des Rezeptors **14a** dem positiven Bindungszentrum des Cholins näher sind als die Zink-Ionen. Nach der wenn auch schwachen Bindung des Cholinacetats in der schüsselförmigen Mulde des Rezeptors könnte das Metall-Ion wie in verwandten Systemen durch Lewis-Katalyse, durch Wasseraktivierung oder durch Akkumulation von OH-Ionen katalytisch wirken^[33]. Die Verfolgung der Essigsäurefreisetzung aus Cholinacetat (in Wasser, 60°C, pH 10.0) zeigte in Gegenwart von **14a** eine Geschwindigkeitskonstante $k = 0.9 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, welche sich mit dem entsprechenden Zn_4 - und Cu_4 -Komplex nur um etwa $\pm 10\%$ änderte [bei einem Wirt/Substrat-Verhältnis von 2.3 bei **14a** oder 40% Komplexbildung; bei den Metallkomplexen betrug aus Löslichkeitsgründen das Verhältnis 2.1 (Zn) und 2.8 (Cu), so daß hier nur 15% Komplexbildung erreicht wurden]. Der Rezeptor **14a** und seine Metallderivate zeigen jedoch eine erhebliche

Beschleunigung gegenüber dem zugrundeliegenden Rezeptor **1a**⁴⁻, welcher die Hydrolyse mit nahezu dem Faktor 10 *inhibiert*^[14]. Verantwortlich dafür ist der Einschluß der Ammoniumgruppe des Cholinacetats im Rezeptor, was die aktivierende Wirkung dieser positiv geladenen Gruppe auf die Esterhydrolyse^[34] verhindert. Offensichtlich wird der inhibierende Effekt der negativen Ladungen in **1a**⁴⁻ in den selbst bei pH 10 noch neutralen Prolinderivaten **14a** aufgehoben.

Diese Untersuchungen wurden durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, Bonn, und den *Fonds der Chemischen Industrie* finanziell gefördert.

Experimenteller Teil

Potentiometrische Messungen: Als Titrationsgefäß diente eine thermostatisierbare Meßzelle, in der Volumina von 10–15 ml titriert werden konnten. Der gasdichte Teflonverschluß enthielt Vorrichtungen zur Aufnahme von Mikroinstab-Elektrode (N2000 von Schott), Kapillaren zur Zugabe von Maßlösung und Schläuchen für die Spülung mit Schutzgas (Kohlendioxid- und Sauerstoff-freier Stickstoff). Zur Berechnung sowohl des Titers der Maßlösung (Kalilauge 0.5 M) als auch des Carbonatgehaltes wurde die Methode nach Gran^[35] angewendet. Der Carbonatgehalt der Maßlösungen betrug weniger als 0.7%. Von den zu titrierenden Verbindungen und den verwendeten Metallsalzen wurden Stammlösungen bekannter Konzentrationen mit Kaliumchlorid 0.5 M und in einigen Fällen, aus Gründen der Löslichkeit, mit Dimethylsulfoxid als Solvens hergestellt. Metallsalzlösungen wurden durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH-Wert von 3.5–4.0 eingestellt und somit stabilisiert. Die Konzentration der Metallsalzlösungen wurde durch Titration mit EDTA^[36] bestimmt. Zur Eichung des Meßsystems wurde eine von Martell und Motekaitis^[15] vorgeschlagene Methode verwendet. Zur Titration der Lösungen wurde die Maßlösung programmgesteuert^[37] unter ständigem Rühren schrittweise zugesetzt. Die Aufnahme des pH-Werts erfolgte automatisch jeweils 1.5–2.0 min nach Zugabe der Maßlösung. Die Ermittlung von Dissoziationskonstanten aus den Titrationskurven erfolgte entweder durch Bestimmung des Äquivalenzpunktes nach der Differenzenmethode und anschließender Ermittlung des pH-Werts am Halbneutralisationspunkt oder mit Hilfe des Programms BEST^[15]. Metallkomplexbildungskonstanten wurden ausschließlich mit Hilfe dieses Programms berechnet. Als Ionenprodukt des Wassers wurde ein Wert von 13.72 eingesetzt^[38].

Kernresonanzspektren: Bruker AM400. Falls nicht anders angegeben, betrug die digitale Auflösung für ¹H-NMR-Spektren 0.3 Hz, für ¹³C-NMR-Spektren 3.0 Hz. Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-NMR-Resonanzen erfolgte unter Anwendung von Symmetriebetrachtungen (Intensitäten) und von Inkrementberechnungen. In einigen Fällen wurden DEPT-, COSY- und ROESY-Sequenzen eingesetzt. Die Zuordnung der mit *, " oder # gekennzeichneten Signale ist jeweils vertauschbar. Die Numerierung der Protonen und Kohlenstoffe erfolgte wegen der besseren Übersicht nicht aufgrund der systematischen Nomenklatur, sondern gemäß der in Schema 1 und 2 aufgeführten Teilstrukturen. Bestimmung von ³J_{C-H}-Kopplungskonstanten: $6 \cdot 10^{-2}$ bis $9 \cdot 10^{-2}$ M Lösungen wurden mit Hilfe der Gated-Decoupling-Technik untersucht. Digitale Auflösung: 0.20 ± 0.02 Hz, Aquisitionszeit: ca. 9 s, Relaxationsdelay: 2 s. Es wurden 2000–2500 Pulse pro Aufnahme akkumuliert.

Säure-Base-Gleichgewichte: 0.50–0.75 ml einer 0.01–0.03 M Lösung der zu untersuchenden Substanz wurde sukzessive mit deutlicher Maßlösung (NaOD- oder DCI-Lösungen) versetzt. Die An-

derungen der chemischen Verschiebungen durch die Säure-Base-Reaktion wurden nach jeder Zugabe gemessen und als Funktion des Konzentrationsverhältnisses von Maßlösung und titrierter Verbindung aufgezeichnet. Daraus wurden die Äquivalenzpunkte der Titration als Schnittpunkt der Ausgleichsgeraden der Meßpunkte vor und nach Durchlaufen des Äquivalenzpunkts bestimmt.

Zur Messung der *pD*-Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen wurde ein Teil einer Stammlösung der Verbindung, jeweils unter Aufzeichnung des *pD*-Werts, sukzessive mit Maßlösung versetzt; ein zweiter, gleicher Teil der Stammlösung wurde in einem NMR-Röhrchen, jeweils unter Aufzeichnung der chemischen Verschiebungen der Signale der Verbindung, mit den gleichen Volumina an Maßlösung versetzt. Die Signallagen konnten dann als Funktion der *pD*-Werte dargestellt werden. Dieses Verfahren wurde für *pD*-Werte bis 12.5 angewendet. Zur Messung von DIS-Werten bei höheren *pD*-Werten wurde für jeden Meßpunkt eine Lösung mit dem gewünschten *pD*-Wert hergestellt und dann NMR-spektroskopisch vermessen. Zur Bestimmung von pK_s -Werten wurden die *pD*-Werte zunächst in *pH*-Werte umgerechnet ($pH = pD + 0.4$)^[39]. Dann wurde der pK_s -Wert als der zum Erreichen der halben Deprotonierungsverschiebung notwendige *pH*-Wert bestimmt.

Assoziationsgleichgewichte: Die Bestimmung erfolgte durch kernresonanzspektroskopische Titrationen^[1a,c,40]. Für einige Assoziationsgleichgewichte konnten die Verschiebungen nur über einen kleinen Bereich ausgewertet werden, da infolge hoher Komplexierungsverschiebungen und relativ langsamen Austauschprozessen extreme Linienverbindungen auftraten. Die Anzahl der für eine Titration aufgenommenen Spektren lag zwischen 5 und 9. Micellenbildungen der Wirtmoleküle konnten aufgrund der Konzentrationsunabhängigkeit ihrer NMR-Signale im untersuchten Bereich von $1 \cdot 10^{-4}$ bis $1 \cdot 10^{-2}$ M ausgeschlossen werden^[24].

UV/Vis-Spektren: Uvikon/Kontron. Zur Bestimmung der Metallkomplexstöchiometrien wurden 2.5 ml einer $6.0 \cdot 10^{-5}$ M Lösung des Liganden **14a** sukzessive mit einer Lösung des Metallions versetzt^[3a]. Das maximale Zugabevolumen für die Metallsalzlösungen betrug 0.05 ml. Für jede Untersuchung wurden 7–8 Spektren aufgenommen.

2,8,14,20-Tetrabiphenylpentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]jactacosa-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *rccc* (3a**) und *rcct* (**3b**):** 5.5 g (50 mmol) Resorcin und 9.1 g (50 mmol) 4-Phenylbenzaldehyd wurden in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[2a] unter leichtem Erwärmen in 50 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde tropfenweise mit 12.5 ml konz. Salzsäure versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten des Reaktionsgemischs wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C i. Vak. getrocknet. Ausb. 11.6 g (85%).

Trennung der Isomeren: Das ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO, TMS) zeigte das Vorhandensein zweier Isomere im Verhältnis 1.0:1.1. Die Trennung der Isomeren erfolgte durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol-Aceton-Gemisch, wobei das schwerer lösliche *rccc*-Isomere sukzessive abgetrennt wurde. Stereoisomer *rccc* (**3a**): Schmp. (unkorr.) 287–290°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 8.66 (s, 8H, OH), 7.25–7.35 (m, 28H, H_f, H_g, H_h), 7.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 8H, H_c), 6.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 8H, H_d), 6.68 und 6.23 (br. H_e), 6.19 (s, 4H, H_b), 5.72 (s, 4H, H_a). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 152.6 (C-1,3), 145.3 (C-8)*, 140.3 (C-11)*, 136.6 (C-14)*, 129.0 (C-5), 128.8 (C-9,13)", 128.6 (C-10,12)", 126.6 (C-15,19)", 126.2 (C-16,18)", 125.4 (C-4,6), 120.3 (C-17), 102.2 (C-2), 41.0 (C-7). – Stereoisomer *rcct* (**3b**): Schmp. (unkorr.) 243–245°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 8.69 (s, 4H, OH), 8.56 (s, 4H, OH), 7.19–7.29 (m, 28H, H_f, H_g, H_h), 7.16 (d,

J = 9.1 Hz, 8H, H_c), 6.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 8H, H_d), 6.47 und 6.42 (s, 2 × 2H, H_e), 6.17 und 5.98 (s, 2 × 2H, H_b), 5.64 (s, 4H, H_a). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, TMS): 152.4 und 152.2 (C-1,3), 143.4 (C-8)*, 139.9 (C-11)*, 136.1 (C-14)*, 131.2 und 129.0 (C-5), 128.4 (C-9,13)", 128.0 (C-10,12)", 126.0 (C-15,19)", 125.7 (C-16,18)", 124.8 und 120.8 (C-4 und C-6), 120.0 (C-17), 101.6 und 101.4 (C-2), 41.36 (C-7). – C₇₆H₅₆O₈ (1046.9): ber. C 83.19, H 5.14; gef. (*rccc*) C 82.45, H 5.29; gef. (*rcct*) C 82.40, H 5.03.

2,8,14,20-Tetrabenzylpentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]jactacosa-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *rccc* (4a**):** In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[2b] wurde eine Lösung von 11.0 g (0.10 mol) Resorcin in 50 ml Methanol und 15 ml konz. Salzsäure im Eisbad gekühlt, tropfenweise mit 12.0 g (0.10 mol) Phenylacetaldehyd versetzt und anschließend 24 h unter Rückfluß erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Ethanol neutralgewaschen und aus Methanol umkristallisiert; Ausb. 14.4 g (68%), Schmp. (unkorr.) 300–303°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 8.99 (s, 8H, OH), 7.69 (s, 4H, H_c), 7.07–7.20 (m, 20H, H_d, H_e, H_f), 6.09 (s, 4H, H_b), 4.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H_a), 3.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 8H, CH₂CH). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 151.46 (C-1,3), 141.22 (C-9), 122.93 (C-12), 128.79 (C-10,14)*, 127.81 (C-11,13)*, 125.64 (C-5), 125.38 (C-4,6) 102.51 (C-2), 49.50 (C-7), 34.85 (C-8). – C₅₆H₄₈O₈ (849.0): ber. C 79.22, H 5.70; gef. C 78.50, H 5.80.

4,6,10,12,16,18,22,24-Tetrahydroxy-2,8,14,20-tetramethylpentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]jactacosa-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-5,11,17,23-tetracarbonsäure, Stereoisomer *rccc* (8a**) und *rcct* (**8b**):** 7.7 g (50 mmol) 2,6-Dihydroxybenzoesäure wurden unter leichtem Erwärmen in 400 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 2.2 g (50 mmol) Acetaldehyd versetzt und 20 h bei 70°C gerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte neben Polymeranteilen zwei Isomere in etwa gleichem Verhältnis. Das schwerlösliche *rccc*-Isomere **8a** konnte durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser abgetrennt werden. Ausb. 3.6 g (40%), Schmp. (unkorr.) 235–240°C (Zers.). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 6.76 (s, 4H, H_b), 4.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, H_a), 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 12H, CH₃). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 173.0 (COOH), 155.9 (C-1,3), 130.1 (C-5), 122.1 (C-4,6), 99.9 (C-2), 29.7 (C-7), 19.4 (C-8). – Stereoisomer *rcct* (**8b**): Schmp. (unkorr.) 205–210°C (Zers.). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 7.12 und 6.26 (s, 2 × 2H, H_b), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH₃), 4.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H, H_a). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 173.4 und 173.3 (COOH), 100.4 und 99.6 (C-2), 156.5 und 155.4 (C-1 und C-3), 29.3 (C-7), 130.4 und 129.2 (C-5), 19.7 (C-8), 124.3 und 120.0 (C-4 und C-6). – C₃₂H₃₂O₁₆ (672.6): ber. C 57.15, H 4.80; gef. (*rccc*) C 56.99, H 4.69; gef. (*rcct*) C 56.80, H 4.99.

Allgemeines Verfahren zur Umsetzung von **1a als CH-acide Komponente in einer Mannich-Reaktion mit Aminen als Aminokomponente:** Eine Lösung von 10.9 g (0.020 mol) **1a** in 200 ml Ethanol wurde mit 0.16 mol des Amins und 13.0 ml (0.16 mol Formaldehyd) Formalin versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wurde i. Vak. verdampft und der ölige Rückstand mit 100 ml Diethylether versetzt, was zur Kristallisation führte. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet. Nach dieser Vorschrift wurden die Verbindungen **9a** und **10a** dargestellt.

5,11,17,23-Tetrakis[(dimethylamino)methyl]-2,8,14,20-tetramethylpentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]jactacosa-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *rccc* (9a**):** Die Reinigung des Produkts erfolgte nach Darstellung des Hydrochlorids durch Umfällung aus

einem Chloroform/Benzin A-Gemisch. Ausb. 7.1 g (46%), Schmp. (unkorr.) <340°C. – ¹H-NMR (D₂O/[D₄]Methanol, TMS): δ = 7.31 (s, 4H, H_b), 4.61 (q, *J* = 6.7 Hz, 4H, H_a), 3.91 (br. s, 8H, ArCH₂N), 2.48 [br. s, 24H, H_(S1,S2)], 1.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H, CH₃CH). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 150.8 (C-1,3), 126.9 (C-5), 126.3 (C-4,6), 108.1 (C-2), 50.8 (C-9), 42.1 (C-S1,S2), 29.7 (C-7), 20.2 (C-8). – C₄₄H₆₀N₄O₈ (773.0): ber. C 68.37, H 7.82, N 7.25; gef. C 67.98, H 7.78, N 7.10.

5,11,17,23-Tetrakis[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-2,8,14,20-tetramethylpentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacosan-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *rac* (**10a**): Ausb. 13.9 g (70%), Schmp. (unkorr.) 220–230°C (Zers.). – ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): δ = 7.26 (s, 4H, H_b), 4.54 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H, H_a), 3.60–4.90 (br. m, 8H, ArCH₂N), 2.00–3.15 (br. m, 44H, Piperazin), 1.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, CH₃CH). – ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS): δ = 150.0–152.0 (br., C-1,3), 124.8 (C-5), 121.7 (C-4,6), 107.4 (C-2), 55.6 (C-9), 54.7 (C-S3,S4)*, 52.5 (C-S1,S2)*, 45.8 (NCH₃), 27.5 (C-7), 15.2 (C-8). – C₅₆H₈₀N₈O₈ (993.3): ber. C 67.71, H 8.12, N 21.28; gef. C 67.55, H 8.10, N 20.85.

5,11,17,23-Tetrakis[(4,4-dimethyl-1-piperazinyl)methyl]-4,6,10,12,16,18,22,24-octahydroxy-2,8,14,20-tetramethylpentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacosan-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-tetrachlorid, Stereoisomer *rac* (**11a**): Das bei der Synthese von **10a** erhaltene ölige Rohprodukt wurde in 100 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit 28.5 g (0.20 mol) Methyliodid versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das entstandene Methiodid wurde abgesaugt, mit eiskaltem Methanol gewaschen und i.Vak. getrocknet. Ausb. 13.5 g (62%). 1.0 g des Methiodids wurde in 20 ml 2 M HCl gelöst und die Lösung mit 200 ml Aceton versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Vollständigkeit des Austauschs wurde nach Zusatz von Eisen(III)-chlorid-Lösung durch eine negativ ausfallende Iod-Stärke-Reaktion nachgewiesen. Ausb. 0.70 g (86%), Schmp. (unkorr.) <340°C. – ¹H-NMR (D₂O, TMS): δ = 6.72 (s, 4H, H_b), 4.35–4.45 (m, 12H, H_a und ArCH₂N), 3.7–3.8 und 3.4–3.5 (m, 2 × 16H, Piperazin), 3.29 (s, 24H, N⁺CH₃), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H, CH₃CH). – ¹³C-NMR (D₂O, TMS): δ = 149.9 (C-1,3), 125.7 (C-5), 124.8 (C-4,6), 105.8 (C-2), 57.4 (C-9), 49.6–50.5 (br., C-S1,S2)*, 49.5 (C-S3,S4)*, 44.3 (N⁺CH₃), 29.9 (C-7), 18.0 (C-8).

2,8,14,20-Tetramethyl-5,11,17,23-tetrakis[(*S*)-1-phenylethylamino]methyl]pentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacosan-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *rac* (**12a**)

a) Tetraoxazin der Verbindung **8a**: Eine Lösung von 5.44 g (10 mmol) **1a** in 200 ml Ethanol wurde mit 9.7 g (80 mmol) 1-(*S*)-Phenylethylamin und 13.0 g (160 mmol Formaldehyd) Formalin versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und aus Methanol/Chloroform umkristallisiert. Ausb. 6.5 g (58%), Schmp. (unkorr.) 198–200°C. – ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): δ = 7.68 (s, 4H, OH), 7.22 (s, 4H, H_b), 6.85–7.12 (m, 20H, arom. H, Phenylethyl), 4.84–5.09 (m, 8H, NCH₂O), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, H_a), 3.65–3.92 (m, 8H, ArCH₂N), 3.74 (q, *J* = 6.4 Hz, 4H, NCH), 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 12H, CH₃CH_a), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H, CH₃CHN). – ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS): δ = 149.3 (C-1)*, 148.3 (C-3)*, 144.4 (C-P1), 128.2 (C-P2 und C-P6)*, 127.1 (C-P3 und C-P5)*, 127.0 (C-5)*, 125.1 (C-4)***, 124.5 (C-6)***, 20.8 (C-P4)*, 109.0 (C-2), 81.1 (NCH₂O), 58.1 (NCH), 44.5 (C-9), 27.0 (C-7), 21.4 (CH₃CHN)^{'''}, 19.90 (C-8)^{'''}. – C₇₂H₇₆N₄O₈ (1125.4): ber. C 76.84, H 6.81, N 4.98; gef. C 76.88, H 6.75, N 4.79.

b) Oxazinspaltung zu **8a**: Die Spaltung erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[9c]: 2.8 g (2.5 mmol) des Oxalins in 40 ml *n*-Propanol und 7 ml Wasser wurden in einer Destillationsapparatur mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt. Dann wurde bei einer Siedetemperatur von 96°C destilliert und währenddessen 80 ml *n*-Propanol portionsweise zur Reaktionslösung gegeben. Nachdem die Reaktionslösung bis zu einem Restvolumen von 20 ml eingengt war, wurde im Eisbad gekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und aus Dichlormethan/Benzin A umkristallisiert. Ausb. 2.3 g (85%), Schmp. <340°C. – ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): δ = 9.82 (s, 4H, OH), 9.03 (s, 4H, OH), 7.36–7.76 (m, 20H, arom. H, Phenylethyl), 7.23 (s, 4H, H_b), 4.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H, H_a), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, NCH), 3.74–3.98 (m, 8H, ArCH₂N), 1.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 12H, CH₃CHN), 1.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 12H, CH₃CH_a). – ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS): δ = 151.0 (C-1)*, 148.8 (C-3)*, 135.2 (C-P1), 129.5 (C-5)^{''}, 129.4 (C-P2 und C-P6)^{''}, 128.1 (C-P3 und C-P5)^{''}, 127.6 (C-4)***, 126.4 (C-6)***, 124.2 (CP-4)^{''}, 108.3 (C-2), 61.0 (NCH), 42.2 (C-9), 28.5 (C-7), 21.0 (CH₃CHN)^{'''}, 18.9 (C-8)^{'''}. – C₆₈H₇₆N₄O₈ (1077.4): ber. C 75.81, H 7.11, N 5.20; gef. C 75.35, H 7.31, N 5.07.

Allgemeines Verfahren zur Umsetzung von **1a** als CH-acide Komponente in einer Mannich-Reaktion mit Aminosäuren als Aminokomponente: Eine Lösung von 10.9 g (0.020 mol) **1a** in 200 ml Ethanol wurde mit 0.16 mol der Aminosäure, gelöst in 50 ml Wasser, sowie mit 13.0 ml (0.16 mol Formaldehyd) Formalin versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Ethanol gewaschen, und 8 h bei 40°C i.Vak. getrocknet. Nach dieser Methode wurden die Verbindungen **13** und **14** dargestellt.

2,8,14,20-Tetramethyl-5,11,17,23-tetrakis[(*N*-methylglycino)methyl]pentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacosan-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *rac* (**13a**): Ausb. 14.8 g (83%), Schmp. (unkorr.) <340°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 7.58 (s, 4H, H_b), 4.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H, H_a), 3.89 (s, 8H, ArCH₂N), 3.37 [s, 8H, H_(S2)], 2.37 [s, 12H, H_(S1)], 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH₃CH). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, TMS): δ = 169.5 (COOH), 150.6 (C-1,3), 125.0 (C-5), 123.8 (C-4,6), 106.7 (C-2), 57.3 (C-S2), 52.5 (C-9), 41.0 (C-S1), 27.8 (C-7), 19.5 (C-8). – C₄₄H₅₂N₄O₁₆ (892.9): ber. C 59.19, H 5.87, N 6.27; gef. C 58.97, H 5.85, N 6.20.

2,8,14,20-Tetramethyl-5,11,17,23-tetrakis[(*S*)-(–)-prolinomethyl]pentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacosan-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *rac* (**14a**): Ausb. 16.4 g (78%), Schmp. (unkorr.) 320–330°C (Zers.). – ¹H-NMR (D₂O, TMS): δ = 6.96 (s, 4H, H_b), 4.69 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H_a), 4.66 (m, 8H, ArCH₂N), 4.28 [m, 4H, H_(S2)], 3.90 [m, 4H, H_(S1,cis)], 3.50 [m, 4H, H_(S1,trans)], 2.74 [m, 4H, H_(S4,trans)], 2.37 [m, 4H, H_(S4,cis)], 2.21 [m, 4H, H_(S3,trans)], 1.55–1.75 [16H, CH₃ (d, *J* = 7.1 Hz) und H_(S3,cis)(m)]. – ¹³C-NMR (D₂O, Dioxan): δ = 174.02 (COOH), 151.67 (C-1)*, 151.45 (C-3)*, 126.70 (C-4)^{''}, 126.52 (C-5), 126.46 (C-6)^{''}, 109.35 (C-2), 68.69 (C-S2), 55.09 (C-9), 49.04 (C-S1), 31.71 (C-7), 29.20 (C-S4)^{''}, 23.60 (C-S3)^{''}, 20.12 (C-8). – C₅₈H₆₈N₄O₁₆ (1049.1): ber. C 63.87, H 6.51, N 5.32; gef. C 63.45, H 6.40, N 5.25.

2,4',6-Trimethoxybenzophenon: Die Darstellung erfolgte analog der Synthese von 1-Hexanoyl-2,6-dimethoxybenzol^[41]. Ausb. 19%, Schmp. 165–168°C. – ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): δ = 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_c), 7.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_b), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_d), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_a), 3.85 (s, 3H, H_f), 3.71 (s, 6H, H_e). – ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS): δ = 193.7 (C-7), 163.7 (C-11), 157.6 (C-2,6), 131.8 (C-9,13), 131.1 (C-1), 130.5 (C-4), 118.5 (C-8), 113.7 (C-10,12), 104.2 (C-3,5), 56.0 (C-14,15), 55.4 (C-16). – C₁₆H₁₆O₄ (272.3): ber. C 70.57, H 5.92; gef. C 68.75, H 5.9.

Nach Literaturvorschriften wurden hergestellt: 2,8,14,20-Tetramethylpentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *recc* (**1a**) und *rett* (**1b**)^[2a], 2,8,14,20-Tetrahydropentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *recc* (**2a**) und *rett* (**2b**)^[2b], 2,5,8,11,14,17,20,23-Octamethylpentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *recc* (**7a**)^[3d], 2,8,14,20-Tetrahexylpentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *recc* (**5a**)^[5], 2,8,14,20-Tetraundecylpentacyclo[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaen-4,6,10,12,16,18,22,24-octol, Stereoisomer *recc* (**6a**)^[5], 2,6-Dihydroxybenzamid^[42], 1,3-Bis(trimethylammonio)propan-dibromid, 1,5-Bis(trimethylammonio)pentan-dibromid und 1,10-Bis(trimethylammonio)decan-dibromid^[43], Diethylacetal von 4-Pyridincarbaldehyd-*N*-oxid^[44a,b], 4-Formyl-*N,N,N*-trimethylanilinium-iodid^[45], *N*-Methylchinuclidinium-iodid^[46], Trimethyl(1-phenylethyl)ammonium-iodid^[47].

- [1] [1a] F. Diederich, Cyclophanes, *Monographs in Supramolecular Chemistry* (Ed.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1991. — [1b] C. D. Gutsche, Calixarenes, *Monographs in Supramolecular Chemistry* (Ed.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1989. — [1c] J. Vicens, V. Böhrer (Eds.), *Calixarenes*, Kluwer, Dordrecht, 1990. — [1d] F. Vögtle, *Cyclophan-Chemie*, Teubner Stuttgart, 1990. — [1e] D. N. Reinhoudt, *J. Coord. Chem.* 1988, 18, 21. — [1e] C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* 1992, 104, 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, 31, 528.
- [2] [2a] A. G. S. Högberg, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 6046. — [2b] A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4498. — [2c] H.-J. Schneider, U. Schneider in *Advances in Inclusion Science/Special Volume on Calixarenes* (Ed.: J. Vicens), Kluwer, Dordrecht, im Druck; *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn.*, im Druck, und dort zitierte Literatur. — [2d] H.-J. Schneider, D. Güttes, U. Schneider, *Angew. Chem.* 1986, 98, 635; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 647. — [2e] H.-J. Schneider, D. Güttes, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6449. — [2f] H.-J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6442. — [2g] H.-J. Schneider, U. Schneider, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1613.
- [3] [3a] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, S. B. Brown, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3645. — [3b] D. J. Cram, S. Karbach, H. K. Young, L. Baczynski, K. Marti, R. M. Sampson, G. W. Kalleymeyn, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2554. — [3c] J. A. Tucker, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 3688. — [3d] D. J. Cram, S. Karbach, H.-E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2229. — [3e] E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3645.
- [4] [4a] Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5397. — [4b] Y. Tanaka, C. Kare, M. Yonezawa, Y. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6193.
- [5] L. Abis, E. Dalcanale, A. Du Vosel, S. Spera, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5475; s. auch E. Dalcanale, P. Soncini, G. Bacchilega, F. Ugozzoli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989, 500.
- [6] L. A. Tunstad, J. A. Tucker, E. Dalcanale, J. Weiser, J. A. Bryant, J. C. Sherman, R. C. Helgeson, C. B. Knobler, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1305.
- [7] F. Weinelt, Dissertation, Universität Leipzig, 1988; s. auch F. Weinelt, H.-J. Schneider, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5527.
- [8] O. Manabe, K. Asakura, T. Nishi, S. Shinkai, *Chem. Lett.* 1990, 1219. Neuere Arbeiten zu aminoalkylierten Derivaten, welche uns erst nach Abschluß dieser Untersuchung bekannt wurden: Y. Matsushita, T. Matsui *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7433; D.

- A. Leigh, P. Linnane, R. G. Pritchard, G. Jackson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 389.
- [9] [9a] M. Tramontini, *Synthesis* 1973, 703. — [9b] H. Hellmann, G. Opitz, *α -Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim, 1966. — [9c] W. J. Burke, M. J. Kolbezen, C. W. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 3601.
- [10] C. D. Gutsche, K. C. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6153.
- [11] A. H. Beckett, G. R. Jones, D. A. Hollingsbee, *J. Pharm. Pharmacol.* 1978, 30, 15.
- [12] [12a] G. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4457. — [12b] S. Yamada, C. Hongo, R. Yoshioka, I. Chibata, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 843.
- [13] P. K. Agrawal, H.-J. Schneider, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 177.
- [14] [14a] M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2870. — [14b] J. R. Marshall, *Carbon-Carbon and Carbon-Proton Couplings*, Verlag Chemie, Deerfield Beach, 1983.
- [15] A. E. Martell, R. J. Motekaitis, *Determination and Use of Stability Constants*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1988.
- [16] A. R. Quirt, J. A. S. Lyerta, I. R. Peat, J. S. Cohen, W. F. Reynolds, M. H. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 570.
- [17] *Handbook of Chemistry and Physics*, 61st Edition, CRC Press, Inc. Florida, 1981.
- [18] S. Shinkai, K. Araki, H. Koreishi, T. Tsubaki, O. Manabe, *Chem. Lett.* 1986, 1351; s. auch I. Yoshida, N. Yamamoto, F. Sagara, D. Ishi, K. Ueno, S. Shinkai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992, 65, 1012.
- [19] [19a] F. Rodante, G. Ceccaroni, *Thermochim. Acta* 1984, 72, 335. — [19b] I. M. Kolthoff, M. K. Chantooni, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 8539.
- [20] H. Friebohn, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1988.
- [21] H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* 1991, 103, 1419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 31, 1417.
- [22] S. Shinkai, K. Araki, T. Matsuda, O. Manabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 3856.
- [23] S. B. Ferguson, E. M. Seward, F. Diederich, E. M. Sanford, A. Chou, P. Moccencio-Szweda, C. B. Knobler, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5593.
- [24] F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 8022.
- [25] C. Tanford, *The Hydrophobic Effect*, Wiley, New York, 1980.
- [26] O. Sivanoglu in *Molecular Associations in Biology* (Ed.: B. Pullmann), Acad. Press, New York, 1968.
- [27] H.-J. Schneider, U. Schneider, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [28] M. A. Petti, T. J. Shepodd, R. E. Barrans, Jr., D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6825.
- [29] A. J. Gordon, R. A. Ford, *The Chemists Companion*, J. Wiley and Sons, Inc., New York, 1972.
- [30] M. T. Beck, *Chemistry of Complex Equilibria*, van Nostrand Reinhold Comp., London, 1970, S. 85 ff.
- [31] A. E. Martell, R. M. Smith, *Critical Stability Constants*, Bd. 3, Plenum Press, New York, 1974.
- [32] R. D. Hancock, A. E. Martell, *Chem. Rev.* 1989, 89, 1875.
- [33] J. Chin, *Acc. Chem. Res.* 1991, 24, 145.
- [34] H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* 1973, 2001.
- [35] G. Gran, *Analyst* 1952, 77, 661.
- [36] G. Jander, E. Blasius, *Einführung in das anorganisch-chemische Praktikum*, 11. Aufl., Hirzel Verl., Stuttgart, 1977.
- [37] G. R. Kramer, Programm MICROLAB, unveröffentlicht.
- [38] M. Maeda, O. Hisada, Y. Kinjo, K. Ho, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 3233.
- [39] P. K. Glasoe, F. A. Long, *J. Phys. Chem.* 1960, 64, 188.
- [40] H.-J. Schneider, T. Blatter, S. Simova, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1996.
- [41] J. C. Roberts, P. Roffey, *J. Chem. Soc. (C)* 1966, 161.
- [42] J. Tomino, *Pharm. Soc. Jpn.* 1958, 78, 1425; *Chem. Abstr.* 1958, 8018.
- [43] R. M. Fuoss, V. F. A. Chu, *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 72, 949.
- [44] [44a] V. Okano, H. E. Toma, L. do Amaral, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 1018. — [44b] G. C. Craig, K. K. Purushothaman, *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1721.
- [45] H. H. Hodgson, K. E. Cooper, *J. Chem. Soc.* 1929, 231.
- [46] R. Lukes, O. Strouf, M. Fertes, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1957, 22, 1173.
- [47] C. R. Hauser, A. J. Weinheimer, *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 1264.

[181/94]