

178. Darstellung von neutralen, lipophilen Liganden für Membranelektroden mit Selektivität für Erdalkali-Ionen

von Daniel Ammann, Ernö Pretsch und Wilhelm Simon

Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich 8006, Universitätsstr. 16

(15. V. 73)

Summary. The preparation of a series of non-cyclic, electrically neutral ligands, able to selectively complex alkaline earth metal cations, is described. Some of the compounds show high Ca^{2+} selectivity in membrane electrodes.

1. Einleitung. – Verschiedene elektrisch neutrale, lipophile Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen wie Valinomycin [1] (vgl. auch [2]), Enniatin B [3] und die Makrotetrolide [4] sowie eine Reihe in den letzten sechs Jahren bekannt gewordener synthetischer Verbindungen [5]–[7] sind befähigt, Alkali-, Erdalkali- sowie Ammonium-Ionen zum Teil mit beachtlicher Selektivität zu komplexieren [8]. Derartige Verbindungen haben zur selektiven Erfassung einzelner Ionen mittels Flüssig-Membranelektroden-Messketten [9] verbreitet Eingang in die analytische Praxis gefunden [9]–[13]. Die in solchen Sensoren zu erwartende Ionenselektivität K_{ij}^{Pot} ist unter einer Reihe von Voraussetzungen durch das Verhältnis der Bildungskonstanten K_{js}^*/K_{is}^* der Liganden S mit dem Störion J^+ bzw. dem zu erfassenden Ion I^+ im Messgut gegeben [10] [11]. Im Hinblick auf eine bei möglichst kleinen Ionenaktivitäten liegende Erfassungsgrenze einerseits und ein rasches Ansprechen des Elektroden-systems andererseits, kommt entsprechend den bis anhin vorliegenden Erfahrungen lediglich ein Bereich K_{is}^* von etwa 10^{+3} bis $10^{+6} \text{ l mol}^{-1}$ (Methanol, 25°) in Frage [8].

Mit Ausnahme der cyclischen Polyäther [5] [12–13] haben synthetische, elektrisch neutrale Komplexbildner dieser Art kaum praktischen Einsatz als Komponenten in Membranelektroden-Messketten gefunden (vgl. [14]). In der vorliegenden Arbeit werden Liganden beschrieben, die im Hinblick auf die Verwendung in Sensoren mit Spezifität für Erdalkalimetall-Ionen hergestellt wurden.

Aufgrund von Modellvorstellungen [15] sind dazu mehrzählige Liganden geeignet, deren koordinierende Zentren im Hinblick auf die notwendige rasche Komplexierung bzw. Dekomplexierung derart angeordnet sind, dass diese die Wassermolekeln der Hydrathülle des Metallions schrittweise ersetzen können [16]. Dementsprechend wurde ein acyclisches Ligandgerüst gewählt, das zur Erzielung einer geeigneten Löslichkeit in der lipophilen Membranphase hinreichend lange Kohlenwasserstoffketten enthält. Der Abstand zwischen den einzelnen Koordinationsstellen ist dann ideal, wenn sie mit dem Metallion und Gerüstatomen einen Chelat-Fünfring bilden können [17].

Geeignete Koordinationsstellen für Alkali- und Erdalkali-Metallionen sind Sauerstoffatome, die als Äther-, Keto-, Ester- oder Amid-Gruppen vorliegen können.

¹⁾ Unter gewissen Voraussetzungen erfasst die Grösse K_{ij}^{Pot} die Bevorzugung des Ions J^+ relativ zum Ion I^+ durch die Membranelektrode [10] [12].

Amin-Stickstoffzentren sind grundsätzlich geeignete Ligandstellen (vgl. [6]), wurden jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht verwendet, weil die entsprechende Protonierungsreaktion eine Verwendbarkeit in Sensoren, vor allem bei tiefen pH-Werten und/oder bei kleinen Metallionen-Aktivitäten in der Messlösung einschränken würde. Um Störungen durch Übergangsmetallionen zu vermeiden, wurde vorläufig kein Schwefel in die Ligandmolekeln eingebaut.

Modellberechnungen [15] sowie Ergebnisse von Messungen [9] [18] zeigen, dass eine Bevorzugung von zweiwertigen gegenüber einwertigen Ionen dadurch erreicht werden kann, dass die Dicke der Ligandhülle (Ligandschichtdicke) klein gehalten wird [14]. Die Anzahl der zur Verfügung gestellten Ligandstellen beeinflusst vorwiegend die Selektivität hinsichtlich der Grösse der Ionen vorgegebener Wertigkeit. Anhaltspunkte über optimale Koordinationszahlen der Kationen im Komplex geben ihre Koordinationszahlen mit Wassermolekeln. Die entsprechenden, berechneten [15] optimalen Koordinationszahlen sind für Alkali-Metallionen je 6, für Be^{2+} 4, für Mg^{2+} 6 und für Ca^{2+} , Sr^{2+} und Ba^{2+} je 8.

Aufgrund von Modellbetrachtungen sollten zweiwertige Kationen durch ungeladene Liganden vorwiegend grosser Koordinationszahl selektiv komplexiert werden [15]. Da jedoch die Stöchiometrie der Komplexbildungsreaktion nicht *a priori* bekannt ist, bleibt eine Berücksichtigung dieses Parameters beim Entwurf von Liganden problematisch. Bei der Wahl der hier beschriebenen Liganden wurde zunächst darauf geachtet, synthetisch einfach zugängliche Verbindungen herzustellen.

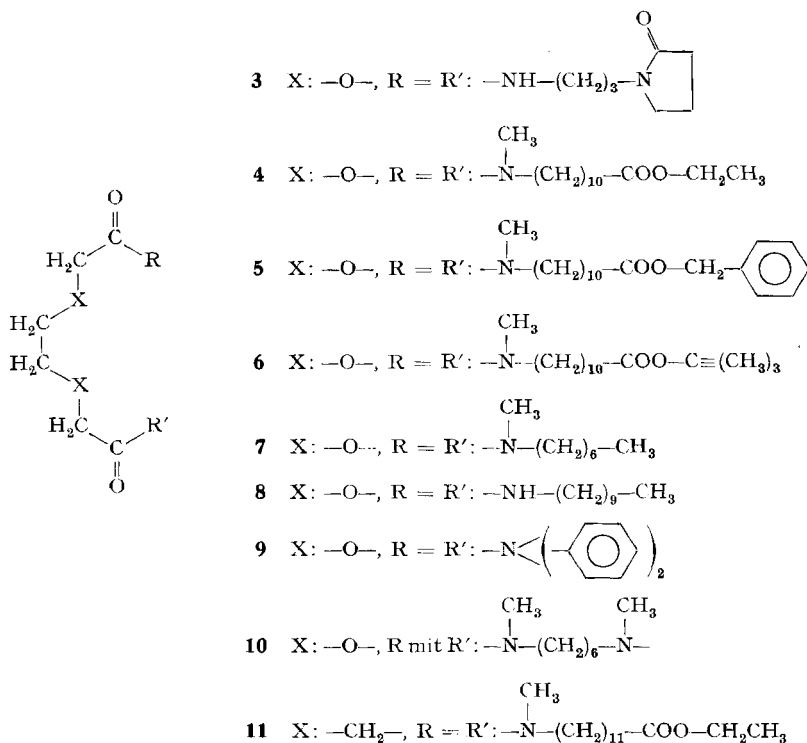
2. Resultate und Diskussion. – Entsprechend den Darlegungen unter 1 sind die im Formelschema aufgeführten 11 Verbindungen hergestellt worden. Von den jeweils 6 potentiellen Koordinationsstellen der Verbindungen 1–6 befinden sich die vier Äther- und Amid-Sauerstoffatome der im Schema links angegebenen Partialstruktur in einem derartigen relativen Abstand, dass im Komplex die Ausbildung von Chelat-Fünfringen möglich ist [17]. Für die restlichen beiden Koordinationsstellen, die entweder Carbonyl-Sauerstoffatome von Ester- (1, 4–6) oder Amid-Gruppen (3) bzw. Äther-Sauerstoffatome (2) sind, ist relativ zu den übrigen Koordinationszentren ein so grosser Abstand gewählt worden, dass eine Koordination des Metallions trotz sterischer Wechselwirkungen im Ligandgerüst leicht möglich sein sollte.

Eine Übersicht über das ionenselektive Verhalten solcher Verbindungen in Membranen lässt sich durch EMK-Messungen an Messketten vom Typ:

Referenzelektrode|Messgut||Membran||Innenlösung; Innere Referenzelektrode (1)

erhalten [10], wobei die Membran z. B. aus Filterpapier (hier Celluloseester Typ VCWP, *Millipore Corporation*, Bedford, Mass., USA) besteht, das mit einer Lösung der zu untersuchenden Verbindungen (hier ~ 7 Gew.-% in *p*-Nitro-äthylbenzol) imprägniert ist. Es ist jedoch zu beachten, dass daraus kaum Information über die Selektivität in der Komplexbildung erhalten werden kann, wenn die Komplexbildungskonstanten K zu hoch oder zu tief liegen [8]. Entsprechend den zur Zeit vorliegenden Erfahrungen besteht vor allem dann eine Parallelität zwischen K und den an (1) beobachteten EMK-Werten, wenn für 1:1 Komplexbildung etwa gilt: $10^3 \text{ l mol}^{-1} < K < 10^6 \text{ l mol}^{-1}$ (Methanol, 25°) [8].

Verglichen mit dem Membranlösungsmittel ohne zusätzlichen Liganden zeigen die Verbindungen 1–3 (Tab.) keine nennenswerte Ionenselektivität. Es handelt sich



dabei durchwegs um sekundäre Amide, die nach vorläufigen Ergebnissen unkomplexiert Wasserstoffbrücken zu potentiellen Koordinationszentren ausbilden. Diese Wasserstoffbrückenbildung wird durch Alkylierung der Amidfunktion verunmöglicht. So zeigt denn auch Verbindung **4** eine besonders hohe Selektivität für Ca^{2+} -Ionen (vgl. [18]).

Zur Abklärung der Frage, welche Strukturelemente für diese Ionenselektivität verantwortlich sind, wurden die Verbindungen **5–11** hergestellt. Weder der durch Umesterung aus **4** entsprechend [19] dargestellte Benzylester **5** noch der *t*-Butylester **6** weist gegenüber dem Äthylester **4** signifikante Selektivitätsänderungen auf. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass die Estergruppen von **4–6** in der Koordination des Metallions unter den gewählten Versuchsbedingungen kaum beteiligt sind. Eine Bestätigung dafür gibt der Ligand **7**, bei dem diese Estergruppen fehlen und der trotzdem eine zu **4–6** ähnliche Ionenselektivität aufweist. Somit ist anzunehmen, dass die endständigen Estergruppen der Liganden **4–6** in der Membranphase nicht zur Komplexierung beitragen. Vorläufige Ergebnisse von ^{13}C -kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen zeigen denn auch, dass die Estergruppen nur in apolaren Lösungsmitteln als Ligandstellen dienen. Es wird zudem vermutet, dass unter den Bedingungen, wie sie in den beschriebenen Sensorensystemen vorliegen, 1:2-Komplexe

An Lösungen in *p*-Nitro-äthylbenzol für Verbindungen 1–11 ermittelte Selektivitätsfaktoren K_{CaM}^{Pot} (0,1M wässrige Lösungen)

Ion	<i>p</i> -Nitro-äthylbenzol	Verbindungen					
		1	2	3	4	5	6
Mg ²⁺	4 · 10 ⁻²	6 · 10 ⁻³	2 · 10 ⁻¹	5 · 10 ⁻¹	3 · 10 ⁻⁵	8 · 10 ⁻⁴	3 · 10 ⁻⁴
Ca ²⁺	1	1	1	1	1	1	1
Ba ²⁺	10 ⁴	2 · 10 ²	5 · 10 ³	4 · 10 ³	8 · 10 ⁻²	3 · 10 ⁻¹	6 · 10 ⁻²
Na ⁺	10 ⁴	10 ³	10 ⁴	9 · 10 ³	7 · 10 ⁻³	8 · 10 ⁻²	5 · 10 ⁻³
K ⁺	6 · 10 ⁶	6 · 10 ⁵	3 · 10 ⁶	3 · 10 ⁶	9 · 10 ⁻²	3	2
Cs ⁺	3 · 10 ⁶	2 · 10 ⁵	2 · 10 ⁶	3 · 10 ⁶	6 · 10 ⁻²	1	–
		7	8	9	10	11	
Mg ²⁺		3 · 10 ⁻⁴	2 · 10 ⁻³	2 · 10 ⁻³	2 · 10 ⁻¹	5 · 10 ⁻²	
Ca ²⁺		1	1	1	1	1	
Ba ²⁺		4 · 10 ⁻¹	–	3 · 10 ²	–	7 · 10 ²	
Na ⁺		2 · 10 ⁻²	4 · 10 ²	70	4 · 10 ³	2 · 10 ³	
K ⁺		9 · 10 ⁻²	10 ⁴	2 · 10 ³	2 · 10 ⁶	6 · 10 ⁵	
Cs ⁺		5 · 10 ⁻²	5 · 10 ³	9 · 10 ²	3 · 10 ⁶	3 · 10 ⁵	

entstehen. Ein 1:2-Komplex der Verbindung **9** mit Ba(SCN)₂ konnte kristallin isoliert werden.

Das Fehlen einer ausgeprägten Ionenselektivität der Verbindung **8** ist vermutlich auf den störenden Einfluss der Wasserstoffbrückenbildung zurückzuführen. Das Ersetzen der N-Alkylgruppen in **7** durch N-Phenylgruppen (**9**) verursacht eine stärkere Bevorzugung der einwertigen Ionen, wie dies unter anderem auch zufolge der grösseren Ligandschichtdicke aufgrund theoretischer Betrachtungen zu erwarten ist [15]. Unter den Erdalkali-Ionen wird nun Ba²⁺ gegenüber Ca²⁺ bevorzugt, da offenbar infolge sterischer Wechselwirkungen zwischen den Phenylgruppen der durch die koordinierenden Sauerstoffatome umschlossene Hohlraum vergrössert wird.

Molekelmodelle der Verbindung **10** lassen vermuten, dass in dieser Molekel die Konformation, die im Komplex vermutlich vorliegt, durch den Ringschluss stabilisiert wird. Es ist daher eine relativ hohe Bildungskonstante zu erwarten, wobei allerdings bezüglich der acyclischen Verbindungen als Folge des starren Ligandensystems eine Verlangsamung des Komplexierungs- und Dekomplexierungs-Vorganges denkbar wäre. Bisher vorliegende ¹H- und ¹³C-kernresonanzspektroskopische Untersuchungen sind denn auch mit einem langsamen Austausch zwischen komplexierten und freien Ligandmolekeln vereinbar. Dieser langsame Austausch dürfte für das fehlende Ansprechen des Liganden auf Kationen in Messketten vom Typ (1) verantwortlich sein (vgl. Tab.).

Aus dem ähnlichen ionenselektiven Verhalten der Liganden **4** und **7**, sowohl bei EMK-Messungen an Membranelektroden-Messketten als auch bei ¹³C-kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen muss geschlossen werden, dass die relative Lage der vier Sauerstoffatome in **7** für die grosse Ca²⁺-Selektivität ausschlaggebend ist. Erwartungsgemäss zeigt denn auch Verbindung **11**, bei der im wesentlichen die beiden Ätherfunktionen fehlen, in Membranelektroden keine Ionenselektivität, die stark von jener des Membranlösungsmittels abweicht. Eine Verlängerung der Seitenketten in **4**

von 10 auf 11 Methylengruppen bringt keine messbare Änderung in der Ionenselektivität.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die teilweise Unterstützung dieser Arbeit, sowie Fr. K. Bleidissel für die Mithilfe bei der Darstellung einzelner Verbindungen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – *Dünnschichtchromatographie:* Merck, DC-Fertigplatten, Kieselgel F 254, Schichtdicke 0.25 mm. *Dickschichtchromatographie:* Merck, PSC-Fertigplatten, Kieselgel F 254, Schichtdicke 2 mm. Nachweis der Substanzflecke unter UV-Licht (254 und 350 nm). – *Elementaranalysen:* Ausgeführt in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung: W. Manser).

IR-Spektren: Wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrometer Typ Infracord aufgenommen (flüssig oder in CHCl_3). Die $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ sind in cm^{-1} angegeben. Als Eichsignale dienten Absorptionsbanden von Polystyrol. – $^1\text{H-NMR-Spektren:}$ Aufgenommen mit einem Gerät Modell *Varian T 60* (60 MHz) oder mit einem *Hitachi-Perkin-Elmer* Modell R 24 (60 MHz). Die Lage der Signale ist jeweils in δ (ppm), bezogen auf internes $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ (TMS) angegeben. *Abkürzungen:* s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quadruplett), m (Multipllett), br (breites, undeutlich strukturiertes Signal). Die integrierte Protonenzahl für die einzelnen Signale stimmt aus Symmetriegründen jeweils mit der doppelten Anzahl der in der Folge gegebenen Zuordnung überein. $^{13}\text{C-NMR-Spektren:}$ Aufgenommen mit einem Spektrometer *Bruker-Spectrospin*, Typ HFX-90, ausgerüstet mit einer FT-Einheit B-SC-FFT-12. Signallage in δ (ppm), bezogen auf internes TMS. – *Massenspektren (MS):* Aufgenommen im Laboratorium für organische Instrumentalanalyse (PD. Dr. J. Seibl).

Herstellung der Liganden 1-11

3,15,18,30-Tetraoxa-12,21-diaza-dotriacontan-4,13,20,29-tetron (1). a) *Herstellung von 8-Amino-caprylsäure-äthylester.* In eine Suspension von 1,5 g (9,43 mmol) 8-Amino-caprylsäure (*Fluka, puriss.*) in Äthanol wurde HCl-Gas eingeleitet bis sich die Säure löste. Die Lösung wurde 48 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit 0,1M Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Man erhielt 1,46 g (7,8 mmol) 8-Amino-caprylsäure-äthylester (83%). $^1\text{H-NMR:}$ ($-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 4,2/q; 1,2/t.

b) *Herstellung von 1.* Die Synthese des Triglykolsäure-dichlorids ausgehend von Triäthylenglykol ist in [20] beschrieben. 0,79 g (4,24 mmol) 8-Amino-caprylsäure-äthylester wurde in 100 ml Pyridin vorgelegt. In die gerührte Lösung tropfte man 0,46 g (2,11 mmol) Triglykolsäure-dichlorid, gelöst in 20 ml Äther. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 17 Std. gerührt und anschliessend eingengt. Verbleibendes Pyridin wurde 2mal mit Benzol azeotrop abdestilliert. Das Pyridin-hydrochlorid wurde durch Ausschütteln mit Wasser/Äther abgetrennt. Das Produkt kristallisierte man aus Aceton um. Man erhielt 0,70 g (1,35 mmol) **1** (64%). IR.: 3470, 1720, 1660, 1530. $^1\text{H-NMR.}$ (in CDCl_3): 1,25/t, CH_3 -1; 2,3/br t, CH_2 -5; 3,3/br, CH_2 -11; 3,75/s, CH_2 -16; 4,0/s, CH_2 -14; 4,1/q, CH_2 -2; 7,66/br, NH-12. MS.: 516 (M^+).

$\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_8$ Ber. C 60,44 H 9,36 N 5,42% Gef. C 60,74 H 9,23 N 5,95%

5,12,15,22-Tetraoxa-9,18-diaza-hexacosan-10,17-dion (2). 800 mg (6,1 mmol) 3-Butoxy-1-propylamin (*Fluka, purum*) wurden in 12 ml Pyridin vorgelegt und mit 613 mg (2,85 mmol) Triglykolsäure-dichlorid [20], gelöst in Äther, versetzt. Nach 24-stgd. Rühren bei Raumtemperatur wurde eingengt und Pyridin-hydrochlorid durch Ausschütteln mit Wasser/Äther abgetrennt. Das Rohprodukt wurde 2mal im Kugelfrohr (145°/0,01 Torr) destilliert und die farblose Flüssigkeit aus Aceton kristallisiert: 406 mg (1,0 mmol) **2** (32%). IR.: 3460, 3400, 1680, 1520, 1110. $^1\text{H-NMR.}$ (in Dimethylsulfoxid- d_6): 0,9/t, CH_3 -1; 3,22/q, CH_2 -8; 3,45/t und 3,48/t, CH_2 -4, CH_2 -6; 3,63/s, CH_2 -13; 3,90/s, CH_2 -11; 6,65/br, NH-9. MS.: 404 (M^+).

$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ Ber. C 59,38 H 9,97 N 6,93% Gef. C 59,13 H 9,93 N 6,82%

1,16-Di-(N-pyrrolidon-(2-yl)-7,10-dioxa-4,13-diaza-hexadecan-5,12-dion (3). 1-(3-Aminopropyl)-2-pyrrolidon (*Fluka, purum*) wurde durch Destillation über eine *Vigreux*-Kolonnen (112–114°/0,5 Torr) gereinigt. 491 mg (3,46 mmol) dieses Amins wurden in 12 ml Pyridin vorgelegt, mit 332

mg (1,54 mmol) Triglykolsäure-dichlorid [20] in etwas Äther versetzt und 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die eingeeengte Lösung wurde in Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Das braune Öl destillierte man im Kugelrohr bei 160°/0,02 Torr. Man erhielt 56 mg (0,13 mmol) gelblich-weisses Öl (9%). IR.: 3600–3200, 1680, 1660. ¹H-NMR. (in CDCl₃): 3,8/s, CH₂-8; 4,05/s, CH₂-6; 7,55/br, NH-4. MS.: 426 (M⁺).

C₂₀H₃₄N₄O₆ Ber. C 56,32 H 8,04 N 13,14% Gef. C 56,79 H 8,19 N 12,57%

15, 24-Dimethyl-3, 18, 21, 36-tetraoxa-15, 24-diaza-octatriacontan-4, 16, 23, 35-tetron (4). 11-Methylamino-undecansäure (*Fluka, purum*) wurde entsprechend der bei der Synthese von **1** gegebenen Vorschrift für die Veresterung der 8-Methylamino-caprylsäure verestert. 2,49 g (10,26 mmol) 11-Methylamino-undecansäure-äthylester wurden in 50 ml Pyridin vorgelegt. Dazu tropfte man 1,12 g (5,2 mmol) Triglykolsäure-dichlorid [20], gelöst in wenig Äther. Man rührte 16 Std. bei Raumtemperatur und destillierte das Pyridin ab. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Aus der Ätherphase erhielt man ein braunes Öl. Ein Teil wurde mit relativ grossem Verlust (ca. 50%) über eine Kieselgelsäule (*Merck*, 70-325 mesh ASTM) mit Aceton als Laufmittel chromatographiert. IR.: 1725, 1650. ¹H-NMR. (in CDCl₃): 1,25/t, CH₃-1; 2,30/br t, CH₂-5; 2,95/s und 2,97/s, N-CH₃; 3,35/br t, CH₂-14; 3,88/s, CH₂-19; 4,20/q, CH₂-2; 4,22/s, CH₂-17. ¹³C-NMR. (in CDCl₃): 14,3, CH₃-1; 25,1, CH₂-6; 26,9, CH₂-12; 27,2/28,5, CH₂-13; 33,1/34,4, N-CH₃; 34,4, CH₂-5; 48,0/49,1, CH₂-14; 60,0, CH₂-2; 70,2/70,5, CH₂-17; 70,6, CH₂-19; 168,9, C-16; 173,6, C-4. MS.: 628 (M⁺).

C₃₄H₆₄N₂O₈ Ber. C 64,93 H 10,26 N 4,45% Gef. C 64,70 H 10,31 N 4,35%

1, 36-Diphenyl-14, 23-dimethyl-2, 17, 20, 35-tetraoxa-14, 23-diaza-hexatriacontan-3, 15, 22, 34-tetron (5). – a) *Verseifung von 4*. 199 mg (0,32 mmol) **4** wurden in je 5 ml Äthanol und gesättigte wässrige K₂CO₃-Lösung 3 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sich zwei Phasen bildeten. Die Äthanolphase wurde eingeeengt, in H₂O aufgenommen, auf pH 2 angesäuert und mit Äther extrahiert. Das Produkt kristallisierte man aus Aceton um und erhielt 86 mg (0,15 mmol) *Disäure* (47%).

C₃₀H₅₆N₂O₈ Ber. C 62,91 H 9,86 N 4,89% Gef. C 62,73 H 9,72 N 4,66%

b) *Darstellung von 5*. 73 mg (0,13 mmol) dieser *Disäure* wurden in 1 ml frisch durch Alox (Akt. I, neutral) filtriertes Chloroform vorgelegt und mit 142,6 mg (0,53 mmol) Dimethylformamid-dibenzylacetal [19] in N₂-Atmosphäre versetzt. Das Gemisch wurde 100 Std. bei Raumtemperatur unter N₂ stehen gelassen. Zur Aufarbeitung nahm man in Äther auf und wusch die Lösung mit 2N Salzsäure (2×), Wasser (1×), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2×) und nochmals mit Wasser (3×). Das Produkt wurde durch Dickschichtchromatographie (Laufmittel: Aceton) gereinigt: 40 mg (0,053 mmol) **5** (41%). ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,30/br t, CH₂-4; 2,95/s und 2,97/s, N-CH₃; 3,30/br t, CH₂-13; 3,85/s, CH₂-18; 4,20/s, CH₂-16, 5,1/s, CH₂-1; 7,35/s, 1-Phenyl. MS.: 752 (M⁺).

C₄₄H₈₈N₂O₈ Ber. C 70,18 H 9,10 N 3,72% Gef. C 70,04 H 9,04 N 3,50%

2, 2, 15, 24, 36, 36-Hexamethyl-3, 18, 21, 36-tetraoxa-15, 24-diaza-octatriacontan-4, 16, 23, 35-tetron (6). 90 mg (0,15 mmol) der bei der Synthese von **5** beschriebenen *Disäure* wurden in 1,2 ml frisch durch Alox (Aktivität I, neutral) absolutiertem Chloroform vorgelegt und unter N₂ mit 102 mg (0,50 mmol) Dimethylformamid-di-*t*-butylacetal versetzt. Man liess 100 Std. bei Raumtemperatur und N₂-Atmosphäre stehen. Die leichtflüchtigen Nebenprodukte wurden im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit 2N Salzsäure (2×), Wasser (1×), gesättigter NaHCO₃-Lösung (2×) und mit Wasser (3×) gewaschen: 21 mg (0,031 mmol) **6** (21%). IR.: 1725, 1650. ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,45/s, CH₃-1, 2-CH₃; 2,30/br t, CH₂-5; 2,95/s und 2,97/s, N-CH₃; 3,35/br t, CH₂-14; 3,75/s, CH₂-19; 4,20/s, CH₂-17. MS.: 628 (M⁺ – C₄H₈).

C₃₈H₇₂N₂O₈ Ber. C 66,63 H 10,68 N 4,09% Gef. C 66,70 H 10,56 N 4,11%

8, 17-Dimethyl-11, 14-dioxa-8, 17-diaza-tetracosan-9, 16-dion (7). 603 mg (4,67 mmol) N-Heptylmethylamin (*Fluka, purum*) wurden in 20 ml Pyridin vorgelegt und mit 505 mg (2,35 mmol) in wenig Äther gelöstem Triglykolsäure-dichlorid [20] versetzt. Bei Raumtemperatur rührte man 18 Std. und engte anschliessend die Lösung ein. Das Pyridin wurde mit Benzol azeotrop vollständig entfernt. Das Produkt wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Man reinigte durch Dickschichtchromatographie auf Kieselgelpplatten mit Aceton/Methanol 3:1 als Laufmittel und erhielt 400 mg (1,00 mmol) **7** (42%). IR.: 1650. ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,85/t, CH₃-1;

2,97/s und 2,99/s, N—CH₃; 3,40/br t, CH₂-7; 3,80/s, CH₂-12; 4,25/s, CH₂-10. ¹³C-NMR. (CDCl₃): 14,1, CH₃-1; 22,7, CH₂-2; 26,9, CH₂-5; 27,2 und 28,6, CH₂-6; 29,2, CH₂-4; 31,9, CH₂-3; 33,1 und 34,3, N—CH₃; 48,0 und 49,2, CH₂-7; 70,2 und 70,6, CH₂-17; 70,6, CH₂-19; 168,8, C-9. MS.: 400 (M⁺).

C₂₂H₄₄N₂O₄ Ber. C 65,96 H 11,07 N 6,99% Gef. C 65,37 H 11,00 N 6,73%

14, 17-Dioxa-11, 20-diaza-triacontan-12, 19-dion (8). 195 mg (1,24 mmol) *n*-Decylamin (*Fluka, puriss.*) wurden in 10 ml Pyridin vorgelegt und mit 149 mg (0,69 mmol) Triglykolsäure-dichlorid [20], gelöst in Äther, versetzt. Man rührte bei Raumtemperatur 96 Std., dampfte das Pyridin ab, nahm in Wasser auf und extrahierte mit Äther. Das Produkt wurde dreimal aus Aceton umkristallisiert: 190 mg (0,42 mmol) 8 (60%). IR.: 3400, 1670. ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,9/t, CH₃-1; 3,25/q, CH₂-10; 3,70/s, CH₂-15; 4,0/s, CH₂-13; 6,70/br, NH-11.

C₂₆H₅₂N₂O₄ Ber. C 68,37 H 11,48 N 6,13% Gef. C 68,32 H 11,38 N 6,02%

3,6-Dioxaoctandisäure-bis-diphenylamid (9). 2,0 g Diphenylamin (11,8 mmol *Fluka, puriss.*) wurden in 20 ml Benzol und 20 ml Pyridin vorgelegt und mit 1,07 g (5,0 mmol) Triglykolsäure-dichlorid [20] versetzt. Die Lösung wurde 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt, eingengt, in Chloroform aufgenommen und mit 0,1N NaOH geschüttelt. Der Rückstand der Chloroformphase wurde zweimal umkristallisiert (in Äthanol/Aceton gelöst und mit Äther auskristallisiert): 1,12 g (2,3 mmol) 9 (47%). Smp.: 95–97°. IR.: 1680, 1590, 1480. ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,7/s, CH₂-4; 4,05/s, CH₂-3; 7,30/s, Phenyl. ¹³C-NMR. (CDCl₃): 70,2, CH₂-2; 71,0, CH₂-4; 127,1, CH-2' und CH-4'; 129,3, CH-3'; 141,7, C-1'; 169,1, C-1. MS.: 480 (M⁺).

C₃₀H₂₈N₂O₄ Ber. C 74,98 H 5,87 N 5,83% Gef. C 75,00 H 6,00 N 5,93%

1, 10-Dimethyl-4, 7-dioxa-1, 10-diaza-cyclohexadecan-2, 9-dion (10). 1,6-Bis-methylamino-hexan (*Fluka, pract.*) wurde über eine *Vigreux*-Kolonne bei 50°/0,3 Torr destilliert. In einem 3-Halskolben, ausgerüstet mit gutem Rührwerk, wurden 200 ml trockenes Benzol vorgelegt. In 6 Std. tropfte man 2,34 g (10,93 mmol) Triglykolsäure-dichlorid [20] in 300 ml Benzol und 2,96 g (20,52 mmol) 1,6-Bis-methylamino-hexan in 300 ml Benzol in diese Vorlage (vgl. [20]). Man rührte noch 1 Std. bei Raumtemperatur und engte die Lösung ein. Man nahm in Essigester auf und trennte den Rückstand durch Zentrifugation ab. Ein Teil des in Essigester gelösten Produktes wurde mittels Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Methanol). IR.: 1640. ¹H-NMR. (CD₃OD): 2,90/s und 3,00/s, N—CH₃; 3,3/m, CH₂-11; 3,65/s und 3,70/s, CH₂-5; 4,18/s und 4,28/s, CH₂-3. ¹³C-NMR. (CD₃OD): 24,9 bis 28,2, CH₂-12, CH₂-13 (5 Signale); 32,2, 32,7, 34,9, N—CH₃; 46,7, 48,3, 49,5, CH₂-11; 70,8 bis 72,1, CH₂-3, CH₂-5 (5 Signale); 169,8 und 170,4, C-2. Es liegen mindestens 3 Konformere vor, wobei wegen langsamen Austauschs mehrere Signale pro C-Atom zu erkennen sind. MS.: 286 (M⁺).

C₁₄H₂₆N₂O₄ Ber. C 58,72 H 9,15 N 9,78% Gef. C 58,42 H 9,26 N 9,49%

16, 25-Dimethyl-3, 38-dioxa-16, 25-diaza-tetracontan-4, 17, 24, 37-tetron (11). 723 mg (2,81 mmol) 12-Methylamino-laurinsäure-äthylester (Veresterung vgl. Synthese von 1) wurden in 50 ml Pyridin unter Rühren mit 300 mg (1,40 mmol) in wenig Äther gelöstem Korksäuredichlorid (*Fluka, purum*) versetzt. Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde das Pyridin abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde eingengt, in Chloroform aufgenommen und mit 0,1N NaOH gewaschen. Ein Teil des Produktes wurde dickschichtchromatographisch gereinigt (Aceton/Chloroform 2:1). IR.: 1720, 1640. ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,25/t, CH₃-1; 2,30/br t, CH₂-5 und CH₂-18; 2,92/s und 2,97/s, N—CH₃; 3,30/br t, CH₂-15; 4,15/q, CH₂-2. MS.: 652 (M⁺).

C₃₈H₇₂N₂O₆ Ber. C 69,89 H 11,11 N 4,29% Gef. C 69,46 H 11,11 N 4,11%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Brockmann & G. Schmidt-Kastner, Chem. Ber. 88, 57 (1955).
- [2] M. Pinkerton, L. K. Steinrauf & P. Dawkins, Biochem. biophysica Res. Commun. 35, 512 (1969).
- [3] P. A. Plattner, U. Nager & A. Boller, Helv. 31, 594 (1948).
- [4] W. Keller-Schierlein & H. Gerlach, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 26, 161 (1968).
- [5] C. J. Pedersen, J. Amer. chem. Soc. 89, 2495, 7017, (1967); 92, 386, 391 (1970).

- [6] *B. Dietrich, J. M. Lehn & J. P. Sauvage*, *Tetrahedron Letters* 1969, 2885; *J. M. Lehn & J. P. Sauvage*, *Chem. Commun.* 1971, 440.
- [7] *M. R. Truter & C. J. Pedersen*, *Endeavour* 30, 142 (1971).
- [8] *W. Simon, W. E. Morf & P. Ch. Meier*, in 'Structure and Bonding', Vol. 15, Springer Verlag, Heidelberg 1973.
- [9] *W. Simon & W. E. Morf*, Symposium Mátrafüred (Ungarn), 23–25. Okt. 1972; Ion-Selective Electrodes, Ed. E. Pungor, Akadémiai Kiadó, Budapest 1973.
- [10] *H.-R. Wuhrmann, W. E. Morf & W. Simon*, *Helv.* 56, 1011 (1973).
- [11] *G. Eisenman*, International Symposium on Modern Technology in Physiological Sciences, München, Juli 1971, im Druck.
- [12] *E. Eyal & G. A. Rechnitz*, *Analyt. Chemistry* 43, 1090 (1971); *G. A. Rechnitz & E. Eyal*, *ibid.* 44, 370 (1972).
- [13] *J. Koryta*, *Analyt. chim. Acta* 61, 329 (1972); *O. Ryba, E. Knižáková & J. Petránek*, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* 38, 497 (1973).
- [14] *R. J. Levins*, *Analyt. Chemistry* 43, 1045 (1971); 44, 1544 (1972).
- [15] *W. E. Morf & W. Simon*, *Helv.* 54, 2683 (1971).
- [16] *H. Diebler, M. Eigen, G. Ilgenfritz, G. Maass & R. Winkler*, *Pure appl. Chemistry* 20, 93 (1969).
- [17] *G. Schwarzenbach*, *Helv.* 35, 2344 (1952).
- [18] *D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon*, *Analyt. Letters* 5 (11), 843 (1972).
- [19] *H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber & A. Eschenmoser*, *Helv.* 48, 1746 (1965).
- [20] *J. P. Sauvage*, Diss. Université Louis Pasteur, Strasbourg 1971.

179. Über das 2-Nitrothiophen

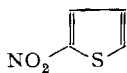
von **Hubert Maag** und **Badrig K. Manukian**

Schweiz. Sprengstoff-Fabrik AG, 5605 Dottikon

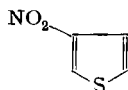
(31. V. 73)

Zusammenfassung. Isomerenreines 2-Nitro-thiophen (I) schmilzt bei ca. 41°. Im IR.-Spektrum lässt sich die Gegenwart von 3-Nitrothiophen (II) durch die für diese Verbindung charakteristische Absorption bei 834 cm⁻¹ nachweisen. Im UV. weist I ein einziges Maximum bei 298 nm auf.

Im Rahmen eines Forschungsprojektes benötigten wir 2-Nitro-thiophen. Zu unserer Überraschung fanden wir, dass das käufliche, als 95proz. deklarierte bzw. in den Feinchemikalien-Katalogen als 98proz. angebotene 2-Nitro-thiophen (I) durch ca. 15% 3-Nitro-thiophen (II) verunreinigt ist. Wir haben nun gas-chromatographisch reines 2-Nitrothiophen darstellen können.



(I)



(II)

2-Nitrothiophen wurde aus Thiophen mittels Nitriermitteln wie Acetyl-, Benzoyl-, Kupfer-, Aluminium-nitrat und Nitronium-tetrafluoroborat [1–3] oder, wirtschaftlicher, mittels Salpetersäure [4–5] durch Zugabe einer Lösung von Thiophen in Acetanhydrid in der Kälte zu rauchender Salpetersäure in Eisessig hergestellt.

Laut *Babasinian* soll das zuletzt erwähnte Verfahren reines 2-Nitroisomer vom Smp. 44–45° ergeben [5]. Wir haben nun die Resultate von *Östman* [6] bzw. von