

- [3] E. Wenkert, B. L. Buchwalter, I. R. Burfitt, M. J. Gašić, H. E. Gottlieb, E. W. Hagaman, F. M. Schell & P. M. Wouklich, 'Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Naturally Occurring Substances,' in G. C. Levy, 'Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy', Vol. 2, Wiley-Interscience, New York, N.Y., 1976.
- [4] G. Ohloff, F. Näf, R. Decorzant, W. Thommen & E. Sundt, *Helv.* 56, 1414 (1973).
- [5] D. K. Dalling & D. M. Grant, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 6612 (1967).
- [6] D. K. Dalling, D. M. Grant & E. G. Paul, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 3718 (1973).
- [7] G. I. Birnbaum, A. Stoessi, S. H. Grover & J. B. Stothers, *Canad. J. Chemistry* 52, 993 (1974).
- [8] J. B. Stothers, 'Carbon-13 NMR Spectroscopy', Academic Press, New York, N.Y. 1972.
- [9] E. Wenkert, M. J. Gašić, E. W. Hagaman & L. D. Kwart, *Org. mag. Res.*, in press.
- [10] A. Lablache-Combier, B. Lacoume & J. Levisalles, *Bull. Soc. chim. France* 1965, 2595.
- [11] J. J. Grant, J. A. Hamilton, T. A. Hamor, J. M. Robertson & G. A. Sim, *J. chem. Soc.* 1963, 2506.
- [12] E. L. Eliel, W. F. Bailey, L. D. Kopp, R. L. Willer, D. M. Grant, R. Bertrand, K. A. Christensen, D. K. Dalling, M. W. Duch, E. Wenkert, F. M. Schell & D. W. Cochran, *J. Amer. chem. Soc.* 97, 322 (1975).
- [13] S. H. Grover, J. P. Guthrie, J. B. Stothers & C. T. Tan, *J. magn. Res.* 10, 227 (1973); S. H. Grover & J. B. Stothers, *Canad. J. Chemistry* 52, 870 (1974).

174. ^{13}C -Kernresonanzspektroskopische Untersuchung der Komplexierung von synthetischen «Carrier»-Molekeln mit Ca^{2+} -Ionen

von Rolf Büchi und Ernő Pretsch

Laboratorium für Organische Chemie

Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich 8006, Universitätsstrasse 16

(11. VI. 75)

Summary. The complex formation between CaCl_2 and the ion carrier ligands **1** and **2** was investigated with ^{13}C -NMR. spectroscopy. In methanol as solvent, the ligands form complexes with both 1:2- and 1:1-stoichiometry (Ca^{2+} /ligand). In the latter case, apart from solvent molecules, the ligand's two amide carbonyl groups and two ether oxygenatoms probably take part in the coordination of the metal cation. In contrast, when using a non polar solvent (CDCl_3), **2** forms only a complex with 1:2-stoichiometry, whereas **1** may also form a 1:1-complex in which the ester carbonylgroups participate in the coordination too.

1. Einleitung. - Seit der Entdeckung der Fähigkeit elektrisch neutraler, synthetischer [1] [2] oder natürlich vorkommender [3] Liganden mit Alkali- und Erdalkali-Metallionen Komplexe zum Teil beachtlicher Stabilität [4] zu bilden, entwickelte sich ein grosses Interesse an derartigen Liganden seitens der Biochemie [5] [6], der organischen [7] sowie der analytischen Chemie [8] [9]. In den letzten Jahren wurden eine Reihe von acyclischen, lipophilen, elektrisch neutralen Liganden für Alkali- und Erdalkali-Ionen hergestellt [9-12], die in künstlichen Membranen als selektive Ionen-«Carrier» wirken [13] und dementsprechend [14] in ionenselektiven Membranelektroden als selektive Komponente eingesetzt werden können. Je nach Konstitution des Liganden und Zusammensetzung der Membranphase wurden bisher Elektroden mit Selektivitäten für Ca^{2+} -[15], Ba^{2+} -[16], Li^+ -[17] und Na^+ -Ionen [18] gefunden (vgl. auch [9] [19]).

Die ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie wurde bei der Untersuchung der Komplexierung verschiedener ionenselektiver Antibiotika mit Alkali- und Erdalkali-Ionen eingesetzt [20-24]. Sie weist gegenüber den anderen spektroskopischen Methoden den Vorteil auf, dass für die meisten Zentren, auch in komplexen Molekeln, isolierte Signale beobachtet werden können, deren Lage durch Konformationsänderungen der Molekeln im allgemeinen stark beeinflusst wird [25]. In den untersuchten Anti-

biotika dienen Äther- und Carbonylsauerstoffatome (Amid- und Ester-Gruppierungen) als koordinierende Zentren. Die Koordination von Äthersauerstoffatomen an Alkali- und Erdalkali-Metallionen ist nicht ohne weiteres an den induzierten Verschiebungen der Nachbarkohlenstoff-Signale erkennbar, da hier die durch Konformationsänderungen induzierten Verschiebungen überwiegen können [20]. Die Beteiligung der Carbonylgruppen an der Koordination hingegen, lässt sich an den besonders grossen induzierten Verschiebungen (Verschiebung nach tieferem Feld um bis über 3,5 ppm, vgl. jedoch [26]) eindeutig erkennen, da hier der Einfluss der Koordination den Einfluss der Konformationsänderung offensichtlich übertrifft. Diese induzierte Verschiebung konnte mit der Lage des Metallions relativ zur Carbonylgruppe korreliert werden [23]. In der vorliegenden Arbeit werden die mit der ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie zugänglichen Informationen über die Komplexbildung der Ca^{2+} -selektiven Liganden 1 und 2 (vgl. [11], [12]) diskutiert.

2. Zuordnung der Signale. - Die protonen-breitbandentkoppelten ^{13}C -NMR.-Spektren der beiden untersuchten Liganden 1 und 2 sind in Fig. 1. dargestellt. Mit Hilfe der Additivitätsregel für die Abschätzung der chemischen Verschiebung von aliphatischen Kohlenstoffatomen [27] und Daten von Referenzverbindungen [27] [28] konnten die meisten Signale eindeutig zugeordnet werden (vgl. Tab. 1 und 2). Die

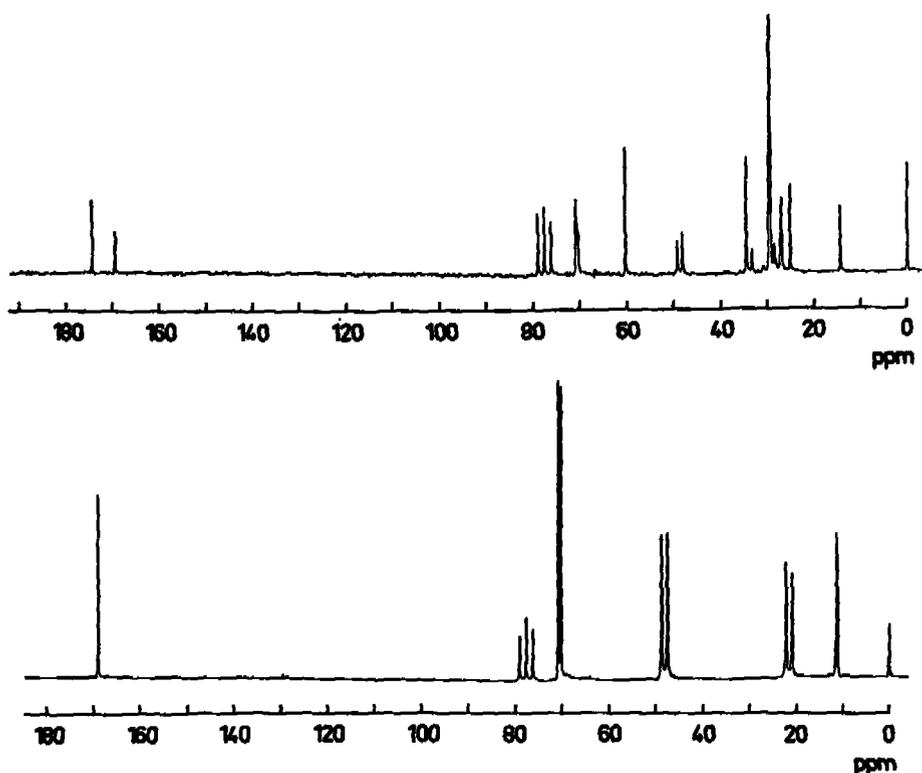


Fig. 1. Protonen-breitbandentkoppelte ^{13}C -Kernresonanzspektren der Liganden 1 (oben) und 2 (unten)

Zuordnung der Signale von C(2) und C(4) (vgl. *Schema*) wurde für den Liganden **2** durch selektive Entkopplungsexperimente bewiesen (Fig. 2).

Um die bisher nur vorläufige Zuordnung der Signale für die Kohlenstoffatome in *cis*- bzw. *trans*-Stellung relativ zum Amidcarbonylsauerstoffatom [28] zu überprüfen, wurden die ^{13}C -Spektren einer Reihe von nicht symmetrisch substituierten Dioxakorkensäurediamiden registriert (vgl. Tab. 3). Da der räumlich grössere N-Substituent

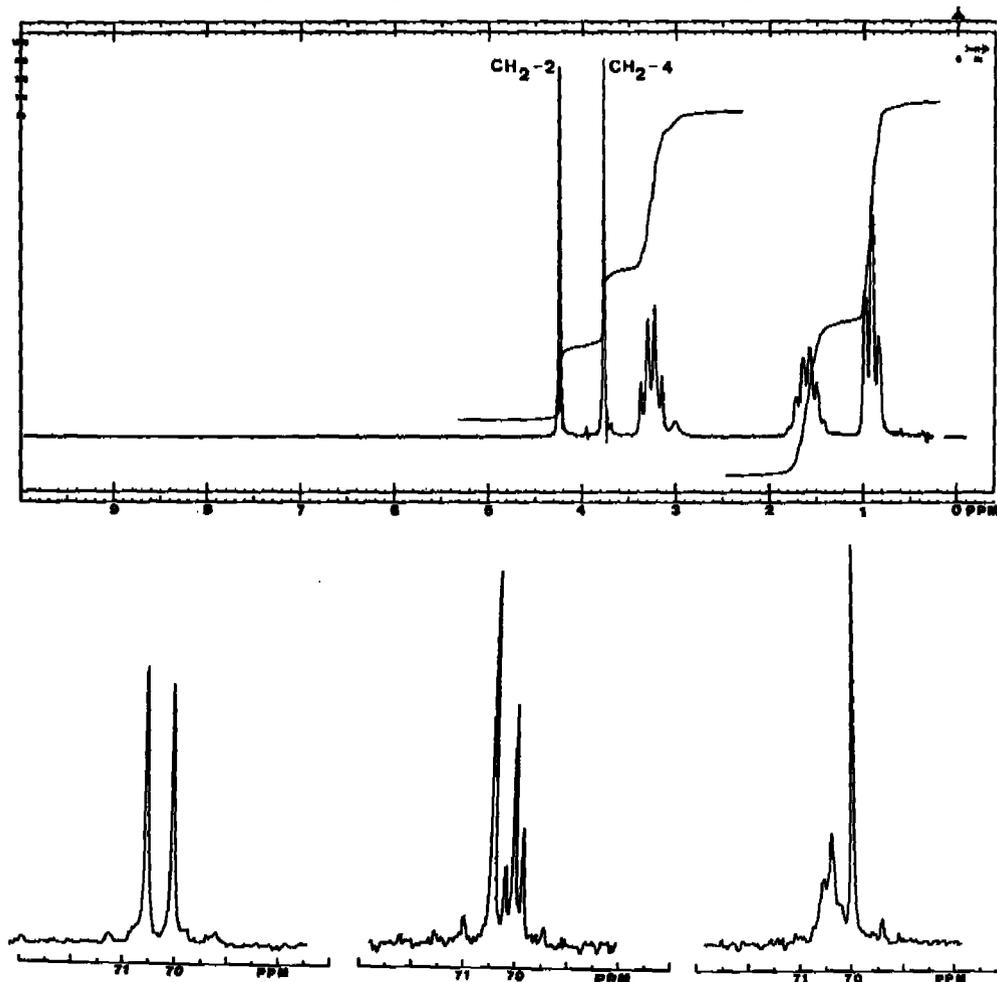


Fig. 2. Selektive Entkopplung der Kohlenstoffatome C(2) und C(4) im Liganden **2**¹⁾. Oben: ^1H -NMR.-Spektrum (100 MHz); Unten: Teil des ^{13}C -NMR.-Spektrums: protonen-breitbandentkoppelt (links), Protonen-Störfeld bei 4,3 ppm (Mitte) und Protonen-Störfeld bei 3,9 ppm (rechts).

mit der höheren Population in *cis*-Stellung relativ zum Amidcarbonylsauerstoffatom vorliegt [29], zeigten die Resultate, dass die frühere Zuordnung [28] für die Kohlenstoffatome in α - bzw. β -Stellung richtig war (vgl. Tab. 3); diese Kohlenstoffatome werden also in *cis*-Stellung stärker abgeschirmt als in *trans*-Stellung. Eine Signalaufspaltung der γ -Kohlenstoffatome wurde im freien Liganden nur in einem Fall be-

¹⁾ Für die Numerierung der Zentren siehe *Schema*.

ganden (vgl. Tab. 2). Dementsprechend bildet **2** in CDCl_3 mit CaCl_2 höchstwahrscheinlich nur einen einzigen Komplex. Im Gegensatz zu **2** kann **1** unter diesen Bedingungen mindestens (und höchstwahrscheinlich nur) zwei verschiedene Komplexe bilden und zwar einen mit einer 1:1- und einen mit einer 1:2-Stöchiometrie (vgl. Tab. 1). Die Verschiebungen der C-Atome der Estercarbonylgruppe zeigen, dass die Estergruppen nur im 1:1-Komplex an das Metallion koordiniert sind. Die 1:2-Komplexe von **1** und **2** dürften ähnliche Strukturen aufweisen, da für die entsprechenden Kohlenstoffatome beider Liganden durch die Komplexbildung ähnliche chemische Verschiebungen induziert werden (vgl. Tab. 1 und 2). Alle Signalaufspaltungen von **1** (vgl. Tab. 1) können auf die langsame Rotation um die CO-N-Bindungen zurückgeführt werden. Für C(1) und C(8) werden dabei im 1:2-Komplex vier Signale beobachtet, da hier offensichtlich zwei Amidgruppen räumlich derart benachbart sind, dass die beiden Rotamere der einen Amidgruppe nun messbar verschiedene chemische Verschiebungen am anderen Amidkohlenstoffatom induzieren.

Durch sukzessive Zugabe von CaCl_2 zu einer Lösung der Liganden kann die Komplexbildung in Methanol direkt verfolgt werden (vgl. Fig. 3 und 4, sowie Tab. 1 und 2). Ein Vergleich der Fig. 3 und 4 zeigt, dass die dabei induzierten chemischen

Tabelle 1. ^{13}C -chemische Verschiebungen des Liganden **1** und seiner Komplexe mit CaCl_2 (in ppm, relativ zu TMS)

Kohlenstoffatom	Lösungsmittel: CDCl_3 Spektrum ^{a)} nach Zugabe von				Lösungsmittel: CD_3OD Spektrum nach Zugabe von	
	0 mol-% CaCl_2	30	50	100	0	100
1, 8	168,9 168,8	169,9 170,2	170,2 170,3 170,5 170,7	170,0 170,2	171,2	172,1 172,4
2, 7	70,1 70,4	69,7 70,1	69,5 70,0	69,2 69,5	70,6	70,8
4, 5	70,6	69,7	69,3	68,7	71,6	69,8
1 ^c cis ^{b)}	33,1	33,6	33,9	34,0	33,6	33,8
1 ^c trans ^{b)}	34,4	34,4	34,6	34,6	34,6	34,4
1' cis ^{b)}	48,0	48,4	48,6	48,7	49,0	48,4
1' trans ^{b)}	49,1	49,3	49,4	49,2	49,9	
2' cis ^{b)}	27,1	26,8	26,8	26,9	28,1	27,6
2' trans ^{b)}	28,4	28,2	28,1	27,9	29,2	28,6
3'	26,9	26,9	27,0	26,9	27,8	27,8
4'-9'	29,2-29,5	29,1-29,5	29,2-29,5	29,0-29,4	29,2-30,5	30,0-30,4
10'	25,0	25,0	25,0	25,0	25,8	25,9
11'	34,4	34,4	34,4	34,6	34,9	35,1
12'	173,7	173,7	173,8	175,0 175,7	175,0	175,3
13'	60,0	60,0	60,2	60,9 61,3	61,0	61,2
14'	14,3	14,2	14,3	14,2	14,5	14,6

a) Die entsprechende Menge CaCl_2 wurde zusammen mit dem Liganden in Methanol gelöst, die Lösung eingedampft, der im Hochvakuum getrocknete Rückstand in Chloroform gelöst und das Spektrum aufgenommen.

b) Cis bzw. trans zum Amidcarbonylsauerstoffatom.

Tabelle 2. ^{13}C -chemische Verschiebungen des Liganden 2 und seiner Komplexe mit CaCl_2 (in ppm, relativ zu TMS)

Kohlenstoffatom	Lösungsmittel CDCl_3 Spektrum ^{a)} nach Zugabe von				Lösungsmittel: CD_3OD Spektrum nach Zugabe von	
	0 mol-% CaCl_2	30	50	100	0 mol-% CaCl_2	100
1, 8	168,8	170,1	170,7	170,7	171,2	172,4
2, 7	70,1	69,9	69,8	69,7	70,6	70,7
4, 5	70,6	69,8	69,3	69,3	71,6	69,8
1' <i>cis</i> ^{b)}	47,4	47,7	47,9	47,9	48,6	~49,0
1' <i>trans</i> ^{b)}	48,7	48,8	48,8	48,8	49,7	49,6
2' <i>cis</i> ^{b)}	20,8	20,7	20,7	20,6	21,7	21,5
2' <i>trans</i> ^{b)}	22,1	21,8	21,7	21,6	22,9	22,3
3' <i>cis</i> ^{b)}		11,4	11,5	11,4	11,6	11,5
3' <i>trans</i> ^{b)}	11,3	11,2	11,1	11,1	11,4	11,3

a) Die entsprechende Menge CaCl_2 wurde zusammen mit dem Liganden in Methanol gelöst, die Lösung eingedampft und der im Hochvakuum getrocknete Rückstand in Chloroform gelöst und das Spektrum aufgenommen.

Beim Auflösen des Rückstandes der Probe, welche 100% CaCl_2 enthält, bildete sich ein Niederschlag. Dieser wurde abfiltriert und das Spektrum der zurückgebliebenen, klaren Lösung registriert.

b) *Cis* bzw. *trans* relativ zum Amidcarbonylsauerstoffatom.

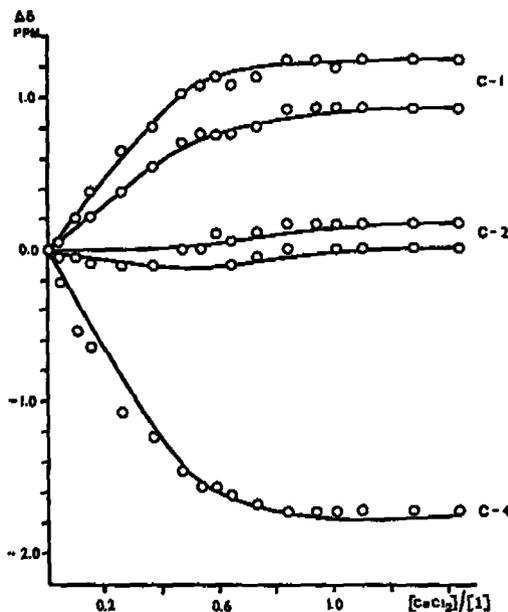


Fig. 3. Durch Zugabe von CaCl_2 induzierte chemische Verschiebungen $\Delta\delta$ einiger Kohlenstoffzentren²⁾ des Liganden 1. Die ausgezogenen Kurven wurden aufgrund folgender Annahmen berechnet³⁾: $K_1 = 10^4 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1}$, $K_2 = 10^3 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1}$, induzierte chemische Verschiebungen im 1:2-Komplex: C(1): 0,76 und 1,18 ppm; C(2): 0,00 und -0,16 ppm; C(4): -1,62 ppm

²⁾ Für die Numerierung siehe Schema.

³⁾ Ähnliche Kurven können auch durch andere Parametersätze erhalten werden, so dass die hier angegebenen Werte für K_1 und K_2 nur als grobe Schätzung gelten.

Tabelle 3. ^{13}C -chemische Verschiebungen (in ppm relativ zu TMS) und relative Signalintensitäten der Kohlenstoffatome in den Amidseitenketten der Liganden 1 und 3–5 (vgl. Schema)

Ligand	Lösungs- mittel	Kohlenstoff- atom ^{a)}	Chemische Verschiebung der Signale		Intensitäts- verhältnis ^{d)}
			höherer Population	niedrigerer Population	
1	CD_3OD	1'	49,0	49,9	e)
		2'	28,1	29,2	2,0
		3'		27,8	
	CDCl_3	1"	34,6	33,6	2,2
		1'	48,0	49,1	1,5
		2'	27,1	28,4	1,4
		3'		26,9	
		1"	33,1	34,4	1,2
		1'	53,4	54,8	1,3
3	CD_3OD	2'	27,6	28,4	1,2
		3'	20,4	20,1	1,1
		1"	49,8	48,6	1,3
		2"	22,6	21,2	1,2
		3"	11,3	11,6	1,2
		1'	56,4	58,2	4 ^{b)}
4	CD_3OD	2'	34,7	34,4	3 ^{b)}
		3'		28,8	
		1"		51,0	
		2"	22,4	20,7	5 ^{b)}
		3"		11,3	
		1'	55,7	57,6	5,3
4	CDCl_3	2'		34,2	
		3'		28,6	
		1"		50,3	
		2"	21,9	20,1	5,3
		3"		11,2	
		1'	56,8	58,4	4,0
4 Ca^{2+} - Komplex ^{e)}	CD_3OD	2'	34,6	34,3	3,0
		3'	28,8	28,6	2,5
		1"	51,0	51,5	3 ^{b)}
		2"	21,7	20,4	3 ^{b)}
		3"	11,2	11,4	3,0
		1'	48,9	49,8	e)
		2'	27,9	29,2	2,3
		3'		27,7	
		1"	34,5	33,1	1,9
5	CD_3OD	1'	48,0	49,2	1,2
		2'	27,2	28,6	1,7
		3'		26,9	
	CDCl_3	1"	34,3	33,1	1,2

a) Für die Numerierung siehe Schema.

b) Intensitäten aus den Signalhöhen abgeschätzt.

c) Intensitäten wegen Überlappung der Signale mit Lösungsmittelsignalen nicht ermittelbar.

d) Da die Relaxationszeiten (und -mechanismen) der entsprechenden Kohlenstoffatome in *cis*- bzw. *trans*-Stellung bezüglich dem Carbonylsauerstoffatom gleich sind [28], sind die Signalintensitäten der Population der Konformere direkt proportional.

e) Der Komplex wurde durch Zugabe einer überschüssigen Menge CaCl_2 hergestellt.

Verschiebungen der entsprechenden Kohlenstoffatome in **1** und **2** sehr ähnlich sind. Die Ester-carbonylgruppen von **1** sind in diesem Lösungsmittel nicht an das Metallion koordiniert. Im weiteren zeigt der nicht monotone Verlauf der Kurven für C(2) in den Fig. 3 und 4, dass bei niedrigen Ca^{2+} -Aktivitäten ($[\text{Ca}^{2+}] < [\text{Ligand}]$) ein Komplex mit anderer Stöchiometrie vorliegen muss als bei hohen Ca^{2+} -Aktivitäten. Auch die Tatsache, dass die induzierten Verschiebungen der Signale von C(1) und C(3) nach Zugabe von 50 mol-% Ca^{2+} -Salz deutlich die Hälfte des Grenzwertes überschreiten, der nach Zugabe von überschüssigen Mengen von CaCl_2 erreicht wird, zeigt, dass nicht ausschliesslich 1:1-Komplexe vorliegen.

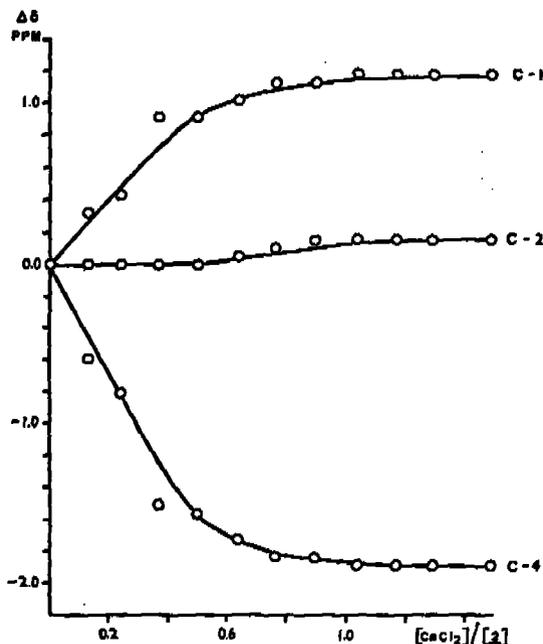


Fig. 4. Durch Zugabe von CaCl_2 induzierte chemische Verschiebungen $\Delta\delta$ einiger Kohlenstoffzentren⁴⁾ des Liganden **2**. Die ausgezogenen Kurven wurden aufgrund folgender Annahmen berechnet⁵⁾: $K_1 = 10^4 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1}$, $K_2 = 10^2 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1}$, induzierte chemische Verschiebungen im 1:2-Komplex: C(1): 1,03 ppm; C(2): 0,0 ppm; C(4): -1,72 ppm

Zusammen mit den Resultaten der Untersuchungen in Chloroform deuten diese Ergebnisse klar darauf hin, dass beide Liganden in Methanol in Gegenwart von überschüssigen Mengen an Ca^{2+} -Ionen mindestens teilweise einen 1:2-Komplex, und in Gegenwart von überschüssigen Mengen an Ca^{2+} -Ionen vorwiegend einen 1:1-Komplex bilden. Im Letzteren werden maximal vier der Koordinationsstellen durch Ligandatome (Amid-carbonylgruppen und Äthersauerstoffatome) und die restlichen durch Lösungsmittelmolekeln besetzt.

4. Koordinierte Ligandatome. – Hinweise auf die koordinierten Ligandatome in den 1:1-Komplexen erhielt man durch Untersuchung der Liganden **6–9**, die nur einen

⁴⁾ Für die Numerierung siehe Schema.

⁵⁾ Ähnliche Kurven könnten auch durch andere Parametersätze erhalten werden, so dass die hier angegebenen Werte für K_1 und K_2 nur als grobe Schätzung gelten.

Teil der in **2** vorliegenden koordinationsfähigen Ligandatome in ähnlicher Anordnung wie in **2** enthalten. Tabelle 4 enthält die durch Zugabe überschüssiger Mengen von CaCl_2 induzierten chemischen Verschiebungen $\Delta\delta$ dieser Liganden. Die Zuordnung der Signale von C(2) und C(7) in **9** wurde durch selektive Entkopplung bestätigt, die anderen Signalzuordnungen sind aufgrund von Referenzdaten [27] eindeutig.

Die durch die Komplexbildung induzierte chemische Verschiebung von C(1) liegt für die monodentaten Liganden **6** und **7** bei 2,5 bzw. 2,7 ppm und damit wesentlich höher als in allen anderen untersuchten Liganden. Die entsprechenden Werte für

Tabelle 4. Durch Zugabe überschüssiger Mengen von Ca^{2+} -Salz induzierte chemische Verschiebungen $\Delta\delta$ (ppm) in den Liganden **6-9** und **2**

Kohlenstoffatom ^{a)}	Durch die Komplexbildung induzierte Verschiebung ^{b)} für				
	6	7	8	9	2
1	2,5	2,7	1,2	1,1	1,2
2	0,5	0,1	0,5	0,1	0,1
3	-	0,4	-	-	-
4	-	0,0	0,7	-1,0 (oder -1,5)	-1,8
5	-	-	-	-1,5 (oder -1,0)	-1,8
7	-	-	-	0,5	0,2
8	-	-	-	-0,9	(1,2)
9	-	-	-	-0,3	-
10-12	-	-	-	0,0	-
1' cis ^{c)}	1,4	0,8	0,3	0,4	0,4
2' cis ^{c)}	-	-0,4	-0,2	-0,1	-0,2
3' cis ^{c)}	-	-0,1	0,0	0,0	-0,1
1' trans ^{c)}	1,0	0,7	-0,2	-0,1	-0,1
2' trans ^{c)}	-	-0,4	-0,6	-0,5	-0,6
3' trans ^{c)}	-	-0,2	0,1	0,0	-0,1

a) Für die Numerierung siehe Schema.

b) $\Delta\delta = \delta_{\text{Komplex}} - \delta_{\text{Ligand}}$. Als Lösungsmittel diente CD_3OD , ausser für **7**. Da für **7** die Komplexbildung in Methanol zu schwach ist um $\Delta\delta$ beobachten zu können, wurde hier CD_3CN verwendet. Als Ca^{2+} -Salz wurde CaCl_2 (für **7** $\text{Ca}(\text{SCN})_2$) eingesetzt.

c) *Cis* bzw. *trans* relativ zum Carbonylsauerstoffatom.

8, **9** und **2** sind innerhalb der Fehlergrenze gleich (1,1-1,2 ppm). Dieses Verhalten weist darauf hin, dass für die Liganden **8**, **9** und **2** die Lage des Metallions bezüglich der Carbonylgruppe jeweils sehr ähnlich ist (vgl. [23]). Da diese von derjenigen für **6** und **7** signifikant verschieden ist, dürften die Äthersauerstoffatome in 3-Stellung (vgl. *Schema*) an der Koordination teilnehmen. Da die entsprechende Verschiebung in **2** etwa gleich gross ist wie in **7** und **8** müssen in **2** beide Carbonylgruppen (und somit beide Äthersauerstoffatome) an der Koordination teilnehmen. Diese Hypothese, dass **2** unter den hier diskutierten Bedingungen ein tetradentater Ligand ist, wird durch die Messergebnisse für C(4) und C(5) unterstützt. Während C(4) im bidentaten **8** durch die Komplexbildung um 0,7 ppm entschirmt wird, erfährt C(4) in **9** offensichtlich wegen der Koordination des Sauerstoffatoms in 6-Stellung eine starke Abschirmung von 1,0 (oder 1,5) ppm. In **2** (und auch in **1**) werden die entsprechenden Zentren um 1,8 ppm abgeschirmt, so dass auch hier vermutlich beide Äthersauerstoffatome zum Metallion koordiniert sind. Diese starke Abschirmung bei gleichzeitiger Entschirmung der direkt gebundenen Protonen (vgl. [10]) kann entsprechend den heute

existierenden Modellen für die ^{13}C -chemischen Verschiebungen (vgl. z.B. [25]) nur durch Konformationsänderungen gedeutet werden. Dabei wird C(4) im Komplex mit einem Atom in γ -Stellung (C(1) oder C(7)) in sterische Wechselwirkung gebracht.

5. Diskussion der Resultate. – Die hier diskutierten ^{13}C -NMR.-spektroskopischen Messungen zeigen eindeutig, dass je nach Lösungsmittel und Konzentrationen **1** mindestens drei und **2** mindestens zwei verschiedene Ca^{2+} -Komplexe bildet. Diese Tatsache steht scheinbar im Widerspruch mit der Anforderung an elektrisch neutrale «Carrier»-Liganden, wonach hohe Selektivitäten dann zu erwarten sind, wenn die koordinierten Ligandatome möglichst starr um eine Kavität angeordnet werden, in der sich das Metallion befindet [8]. Da die hier diskutierten Liganden bei EMK-Messungen [12] eine hohe Ca^{2+} -Selektivität zeigen, ist entsprechend dieser Anforderung anzunehmen, dass unter den dort verwendeten Bedingungen nur ein einziger Komplex entsteht, in welchem die Koordinationsstellen des Ca^{2+} -Ions vorwiegend durch Ligandatome und kaum durch Lösungsmittelmolekeln besetzt sind.

Bei den EMK-Messungen wurden Membrane verwendet, die neben den Liganden (ca. 2 Gew.-%) (*o*-Nitrophenyl)-octyl-äther (ca. 70 Gew.-%) und PVC. (ca. 28 Gew.-%) enthalten [12]. (*o*-Nitrophenyl)-octyl-äther dürfte aus verschiedenen Gründen wesentlich schlechtere Ligandeneigenschaften aufweisen als Methanol. Dementsprechend sind die Komplexbildungskonstanten in diesem Lösungsmittel grösser als in Methanol. Diese Stabilisierung der Komplexe ist umso grösser, je weniger Lösungsmittelmolekeln im Komplex an das Metallion koordiniert sind. Da die Ester-carbonylgruppen von **1** in der Membran an das Metallion nicht koordiniert sind [32], weisen die Resultate dieser Arbeit darauf hin, dass die Liganden **1** und **2** in der Membran Komplexe mit 1:2-Stöchiometrie bilden.

Experimenteller Teil

Die ^{13}C -NMR.-Spektren wurden bei 22,628 MHz mit einem *Fourier-Transformations-Kernresonanzspektrometer* HFX-90/B-SC-FFT-12 der Firma *Bruker-Spectrospin* aufgenommen. Die Proben (ca. 300 mg in 3 ml Lösungsmittel) wurden in einem Proberöhrchen von 10 mm Durchmesser zur Messung gebracht. Für die Beobachtung des Frequenzbereichs von 5000 Hz wurden die Interferogramme mittels 8192 Speicherplätzen registriert. Das Deuterium-Kernresonanzsignal des Lösungsmittels diente zur Stabilisierung des Magnetfeldes. Alle chemischen Verschiebungen sind relativ zu internem TMS angegeben. Für die Untersuchung der Komplexbildung in Chloroform wurden Ligand und CaCl_2 im gewünschten Verhältnis in Methanol gelöst, die Lösung eingengt, der Rückstand getrocknet und in CDCl_3 aufgenommen.

Wasserfreies Calciumchlorid (*Merck, pro analysi*, geschmolzen, granuliert) wurde bei den Untersuchungen verwendet.

Die Verbindungen **3**, **4** und **7** stellte man entsprechend den für **1**, **2** und **5** beschriebenen Verfahren [11] [12] her. Die dabei verwendeten sekundären Amine erhielt man aus Isobutylamin bzw. Neopentylamin nach Amidierung mit Propionsäurechlorid und anschliessender Hydrierung mit Lithiumaluminiumhydrid nach allgemein bekannten Verfahren (vgl. z.B. [11] und [33]). Verbindungen **8** und **9** wurden ausgehend von Methoxyessigsäure bzw. 3,6-Dioxalaurinsäure (gewonnen aus 2-Hexyloxyäthanol und Jodessigsäureäthylester nach [34]) hergestellt. Die spektroskopischen Daten (IR., MS., ^1H - und ^{13}C -NMR.) und die Elementaranalysen stehen in Einklang mit der Konstitution dieser Verbindungen. Alle Ausgangsmaterialien erhielt man von der Firma *Fluka AG, Buchs*.

Zur Ausführung eines Teiles dieser Arbeit standen uns Mittel des *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* zur Verfügung. Wir danken Herrn Prof. Dr. *W. Simon* für seine Unterstützung, *Frl. K. Bleidissel* für ihre Mithilfe bei der Darstellung der Verbindungen und Herrn *H.-P. Meier* für die Aufnahme von Kernresonanzspektren.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. J. Pedersen, J. Amer. chem. Soc. 89, 2495, 7017 (1967); 92, 386, 391 (1970); M. R. Truter, Structure and Bonding 16, 71 (1973).
- [2] B. Dietrich, J. M. Lehn & J. P. Sauvage, Tetrahedron Letters 1969, 2889; J. M. Lehn, Structure and Bonding 16, 1 (1973).
- [3] Z. Štefanac & W. Simon, Chimia 20, 436 (1966); Microchem. J. 12, 125 (1967).
- [4] J. M. Lehn & J. P. Sauvage, Chem. Commun. 1971, 440.
- [5] B. C. Pressman, E. J. Harris, W. S. Jagger & J. H. Johnson, Proc. Nat. Acad. Sci. 58, 1949 (1967).
- [6] J. Koryta, Chem. Listy 67, 897 (1973).
- [7] C. J. Pedersen & H. K. Frensdorff, Angew. Chem. 84, 16 (1972); B. Dietrich & J. M. Lehn, Tetrahedron Letters 1973, 1225; A. Knöchel & G. Rudolph, Tetrahedron Letters 1974, 3793.
- [8] W. Simon, W. E. Morf & P. Ch. Meier, Structure and Bonding 16, 113 (1973).
- [9] E. Pretsch, D. Ammann & W. Simon, Research/Development 25, 20 (1974).
- [10] D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon, Tetrahedron Letters 1972, 2473.
- [11] D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon, Helv. 56, 1780 (1973).
- [12] D. Ammann, R. Bissig, M. Güggi, E. Pretsch, W. Simon, I. J. Borowitz & L. Weiss, Helv. 58, 1535 (1975).
- [13] P. Wuhrmann, A. P. Thoma & W. Simon, Chimia 27, 637 (1973).
- [14] W. E. Morf, P. Wuhrmann & W. Simon, in Vorbereitung.
- [15] D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon, Analyt. Letters 5, 843 (1972).
- [16] M. Güggi, E. Pretsch & W. Simon, in Vorbereitung.
- [17] M. Güggi, U. Fiedler, E. Pretsch & W. Simon, in Vorbereitung.
- [18] D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon, Analyt. Letters 7, 23 (1974).
- [19] D. Ammann, R. Bissig, Z. Cimerman, U. Fiedler, M. Güggi, W. E. Morf, M. Ohme, H. Osswald, E. Pretsch & W. Simon, Synthetic Neutral Carriers for Cations, in Proceedings of the International Workshop on Ion Selective Electrodes and on Enzyme Electrodes in Biology and in Medicine, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1975, im Druck.
- [20] E. Pretsch, M. Vašák & W. Simon, Helv. 55, 1098 (1972).
- [21] M. Ohnishi, M. C. Fedarko, J. D. Baldeschwieler & L. F. Johnson, Biochem. biophys. Res. Commun. 46, 312 (1972).
- [22] V. F. Bystrov, V. T. Ivanov, S. A. Koz'min, I. I. Mikhaleva, K. Kh. Khalitulina, Yu. A. Ovchinnikov, E. I. Fedin & P. V. Petrovskii, F.E.B.S. Letters 21, 34 (1972); E. Grell, T. Funck & H. Sauter, European J. Biochemistry 34, 415 (1973).
- [23] V. F. Bystrov, S. L. Portnova, T. A. Balashkova, S. A. Koz'min, Yu. D. Gavrilov & V. A. Afanas'ev, Pure appl. Chemistry 36, 19 (1973).
- [24] M. C. Fedarko, J. magn. Res. 12, 30 (1973).
- [25] N. K. Wilson & J. B. Stothers, Stereochemical Aspects of ^{13}C -NMR-Spectroscopy, in Topics in Stereochemistry, Bd. 8., Hrg. E. L. Eliel & N. L. Allinger, Wiley-Interscience, New York, London, Sydney, Toronto 1974, S. 1.
- [26] D. Canet, J.-J. Delpuech, M. R. Khaddar & P. Rubini, J. magn. Res. 15, 325 (1974).
- [27] J. T. Clerc, E. Pretsch & S. Sternhell, ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M. 1973, Kapitel 7.
- [28] G. C. Levy & G. L. Nelson, J. Amer. chem. Soc. 94, 4897 (1972).
- [29] L. A. LaPlanche & M. T. Rogers, J. Amer. chem. Soc. 85, 3728 (1963).
- [30] W. Egan, T. E. Bull & S. Forsén, J. chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 1099.
- [31] D. M. Grant & B. V. Cheney, J. Amer. chem. Soc. 89, 5315 (1967).
- [32] E. Pretsch, R. Büchi, D. Ammann & W. Simon, Lipophilic Complexing Agents Designed for Use in Ion Selective Liquid Membrane Electrodes, in Essays on Analytical Chemistry, Hrg. E. Wänninen, Pergamon Press, Oxford-New York-Paris-Braunschweig 1975, im Druck.
- [33] Organic Syntheses, Hrg. N. Rabjohn, Coll. Vol. 4, Wiley, New York-London 1963, S. 339.
- [34] H. Meerwein, Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Äthern, in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Hrg. E. Müller, Band VI/3, Teil 3, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965, S. 1.