

150. Makrocyclische und acyclische neutrale Ionophore. Einfluss des Ringschlusses auf die Kationenselektivität

von René Bissig, Ernö Pretsch, Werner E. Morf und Wilhelm Simon

Laboratorium für Organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, Universitätstrasse 16,
8092 Zürich

(28. III. 78)

Macrocyclic and noncyclic neutral ionophores.
Effect of the macrocyclic ring on the ion selectivity

Summary

A series of macrocyclic 3,6-dioxaoctanedioic diamides was prepared. Their ion selectivity in membranes was compared with nonmacrocyclic analogues. The ion selectivity as well as the capability to extract ions from aqueous solutions to an organic phase decreases with decreasing ring size.

1. Einleitung. - Es ist verschiedentlich gezeigt worden, dass bei polydentaten Liganden die makrocyclischen Systeme im allgemeinen viel stabilere Komplexe mit Ionen bilden als die offenkettigen Systeme [1-4]. Wir haben früher über nicht makrocyclische, lipophile Diamidäther berichtet [5-8], die als Ionophore in Membranen ausserordentlich hohe Kationenselektivitäten aufweisen [9-11]. Es konnte dort gezeigt werden, dass das 16gliedrige makrocyclische 1,10-Dimethyl-4,7-dioxa-1,10-diaza-cyclohexadecan-2,9-dion gegenüber dem offenkettigen *N,N'*-Diheptyl-*N,N'*-dimethyl-3,6-dioxakorksäure-diamid einen ausgeprägten Selektivitätsverlust ergibt¹⁾ [6]. Ähnliche Schlüsse lassen sich aus soeben veröffentlichten Daten [13] ziehen. Es war demnach naheliegend, die Eigenschaften von acyclischen Ätherdiamid-Liganden mit jenen analoger makrocyclischer Vertreter zu vergleichen. Es wurden deshalb die im *Schema* wiedergegebenen Verbindungen 1-5 hergestellt und untersucht.

2. Theorie. - Die spezifische Wirkung von Ionophorenliganden in Membranen beruht im wesentlichen auf einer selektiven Extraktion von Kationen aus wässriger Lösung in die Membranphase sowie auf der Überführung dieser Spezies als lipophile Komplexe. Die massgebliche Extraktionsreaktion (1)



¹⁾ Es ist denkbar, dass mindestens ein Teil der Selektivitätseinbusse auf mangelnde Lipophilie des makrocyclischen Liganden [12] (vgl. auch [8]) zurückzuführen ist.

lässt sich durch die folgende komplexe Verteilungskonstante charakterisieren [14-16]:

$$K_m = \sum_n \beta_{ms,n}^w k_{ms,n} (c_s/k_s)^n \quad (2)$$

- n Anzahl der Ligandmolekeln pro Kation/Ionophor-Komplex
- $\beta_{ms,n}^w$ Stabilitätskonstanten der Komplexe MS_n^m in Wasser (für freie Kationen gilt $\beta_{ms,0}^w \equiv 1$)
- $k_{ms,n}$ Verteilungskoeffizienten der Komplexe MS_n^m (für freie Kationen ist $k_{ms,0} \equiv k_m$)
- k_s Verteilungskoeffizient des freien Liganden S
- c_s Konzentration des freien Liganden in der Membranphase

Offensichtlich wird die Extraktion von Kationen in die Membranphase durch relativ hohe Stabilitätskonstanten der Komplexe sowie durch die Wahl hinreichend polarer Membranlösungsmittel begünstigt, welche für die Grösse der individuellen Verteilungskoeffizienten $k_{ms,n}$ ausschlaggebend sind [14]. Bei extrem niedrigen Komplexstabilitäten wird dagegen ein Extraktionsverhalten der Membran erwartet, das sich nur unwesentlich von jenem des reinen Membranlösungsmittels unterscheidet.

Anhaltspunkte über die relative Grösse der Verteilungsparameter K_m , d. h. über die Kationenselektivität der betreffenden Membran, ergeben sich direkt aus potentiometrischen Messungen. Die EMK von Elektrodenmessketten mit ionenselektiven Membranen wird üblicherweise durch die folgende semiempirische Gleichung beschrieben [14] [15] [17]:

$$E = E_o + \frac{RT}{z_i F} \ln \frac{a_i' + K_{ij}^{Pot} (a_j')^{z_i/z_j}}{a_i'' + K_{ij}^{Pot} (a_j'')^{z_i/z_j}} \quad (3)$$

- E elektrische Potentialdifferenz der Messkette (EMK)
- E_o Bezugspotential
- a_i', a_i'' Aktivität von Ionen I^z in den wässrigen Lösungen in Kontakt mit der Membran
- a_j', a_j'' Aktivität von Ionen J^z in Kontakt mit der Membran
- K_{ij}^{Pot} potentiometrischer Selektivitätskoeffizient
- RT/F Nernstscher Faktor

Aufgrund von theoretischen Überlegungen sind die Selektivitätskoeffizienten von makroskopischen Ionophor-Membranen wie folgt gegeben [14-16]:

$$K_{ij}^{Pot} \approx \frac{K_j}{K_i} [\text{Ionen } I^{z+} \text{ und } J^{z+}] \quad (4)$$

beziehungsweise [14] [16]:

$$K_{ij}^{Pot} \approx \frac{K_j^2}{2 c K_i} [\text{Ionen } I^{2+} \text{ und } J^+] \quad (5)$$

- c Konzentration anionischer Gruppierungen in der Membran

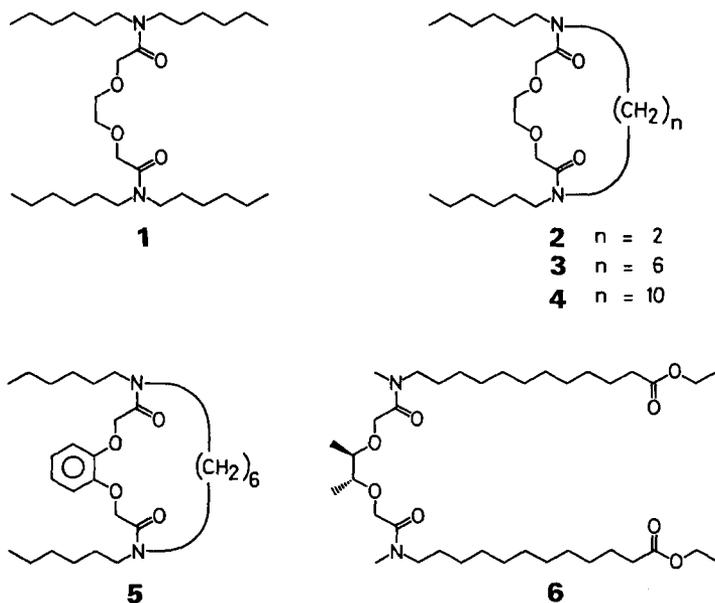
Es ist ersichtlich, dass die Selektivität zwischen Kationen verschiedener Wertigkeit in hohem Masse von den verfügbaren anionischen Gruppierungen in der

Membran abhängt, über deren Natur erst kürzlich berichtet worden ist [18]. Eine besonders hohe Selektivität für zweiwertige gegenüber einwertigen Kationen (vgl. Gl. (5)) lässt sich durch den gezielten Einbau von Tetraphenylborat oder ähnlichen lipophilen Anionen in die Membran realisieren [19-21]. Wegen der geringen Basizität dieser Anionen ist dabei speziell auch eine massive Diskriminierung von Protonen durch die Membran zu erwarten.

3. Resultate und Diskussion. - Die in Membranen durch die Verbindungen 1-5 (vgl. *Schema 1*) induzierten Selektivitäten sind in den *Figuren 1* und *2* wiedergegeben. Diese *Figuren* zeigen, dass der Übergang von der acyclischen Verbindung **1** zum 12gliedrigen Ring (**2**) zu ähnlichen Selektivitäten in Membranen führt, wie sie auch in Abwesenheit von Ligand (letzte Kolonne in den *Figuren 1* und *2*) beobachtet werden. Für den 20gliedrigen Ring **4** werden dagegen analoge Selektivitäten wie für **1** gemessen. Die 16gliedrigen Ringe **3** und **5** nehmen eine Zwischenstellung ein (vgl. dazu Selektivität von **5** mit jener der Verbindung **7A** in [7]). Offensichtlich wird bei Anwesenheit der kleineren Ringe (**2** und **3**) die Extraktion von Kationen aus der wässrigen in die organische Phase gegenüber der acyclischen Verbindung **1** in hohem Masse eingeschränkt. Dies wird durch die in der *Tabelle* aufgeführten Daten für die Extraktion von Calciumpikrat aus Wasser in Methylenechlorid bestätigt.

Die Elektrodenfunktionen (vgl. *Fig. 3*) verhalten sich ähnlich den Ionenselektivitäten. So wird lediglich für Membranen mit den Liganden **3** und **4** bei hohen Messgutaktivitäten ($\geq 10^{-4}$ M) die theoretische Ca^{2+} -Elektrodenfunktion erreicht, die für Ligand **1** mindestens bis ca. 10^{-5} M erfüllt ist (*Fig. 3*).

Schema 1



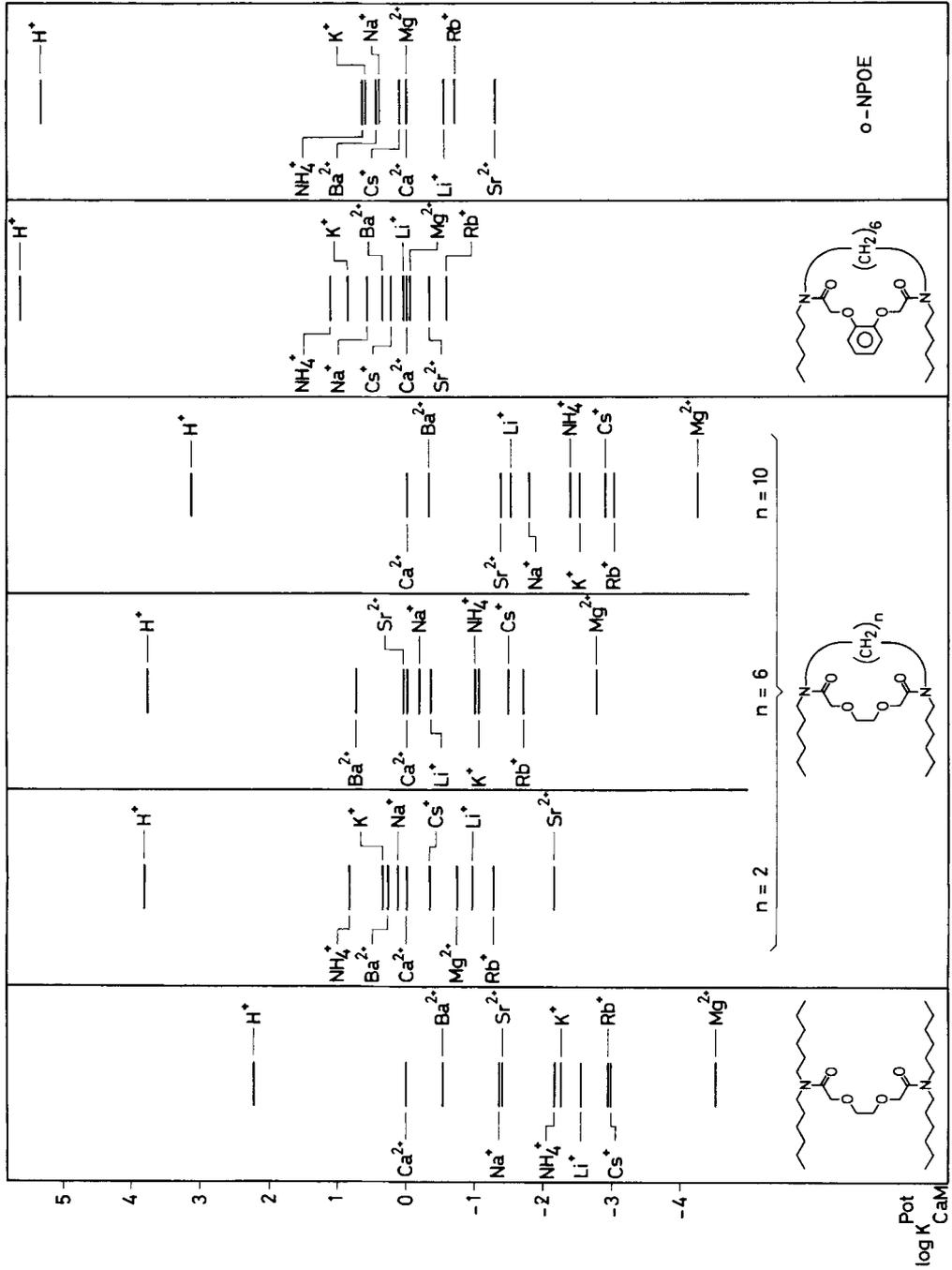


Fig. 1. In Membranen an den Verbindungen 1-5 in Gegenwart von *o*-Nitrophenylcycloyläther (*o*-NPOE) beobachtete Ionenselektivitäten (0,1M Lösungen der Chloride, 25 °C)

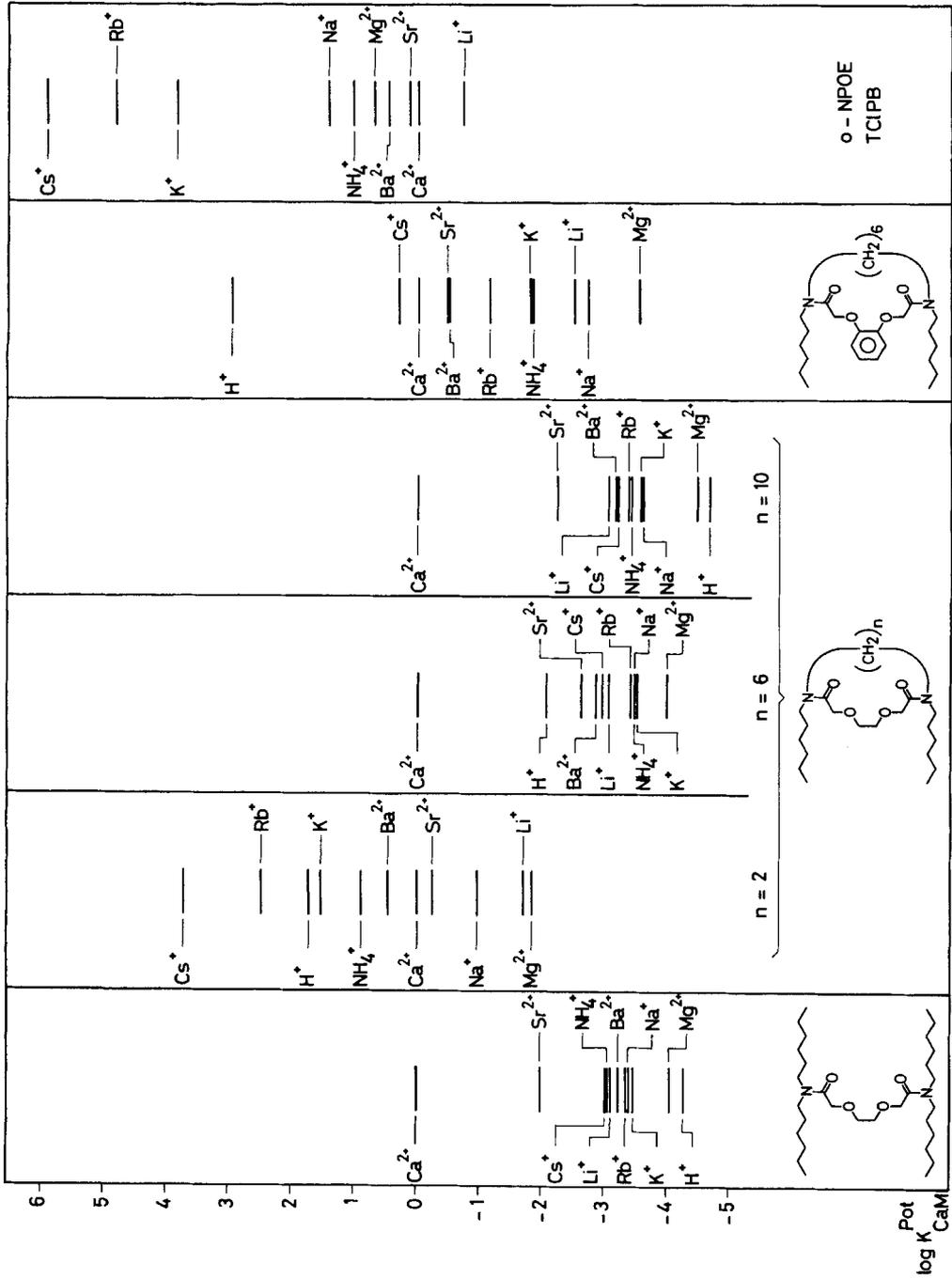
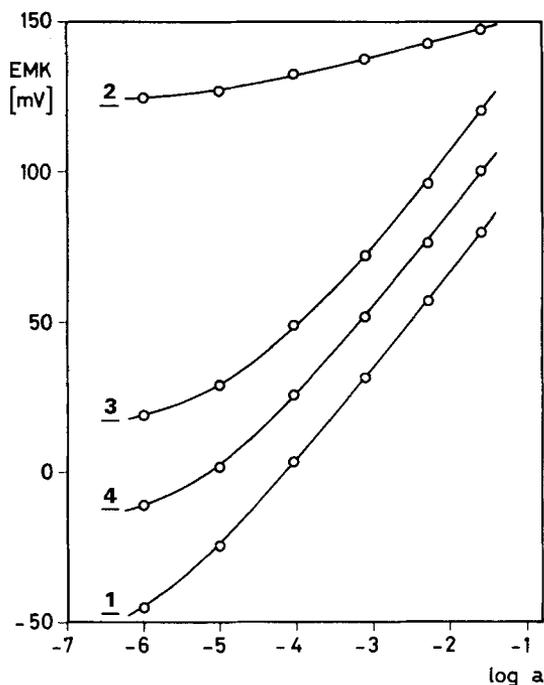


Fig. 2. In Membranen an den Verbindungen 1-5 in Gegenwart von o-Nitrophenyläthyläther und Tetra-(p-chlorophenyl)-borat (TCIPB, als K-Salz eingesetzt) beobachtete Ionenselektivitäten (0,1M Lösungen der Chloride, 25°C)

Tabelle. Extraktion von Calciumpikrat in Methylenchlorid mit Hilfe der Verbindungen 1-4 und 6

Ligand	1	2	3	4	6
Konzentration des Liganden in CH_2Cl_2 [mol l^{-1}]	$2,05 \cdot 10^{-3}$	$5,7 \cdot 10^{-3}$	$1,94 \cdot 10^{-3}$	$2,05 \cdot 10^{-3}$	$1,5 \cdot 10^{-3}$
Konzentration des Calciumpikrats im Wasser [mol l^{-1}]	$6,4 \cdot 10^{-4}$	$6,4 \cdot 10^{-4}$	$6,4 \cdot 10^{-4}$	$6,4 \cdot 10^{-4}$	$6,5 \cdot 10^{-4}$
Extrahiert ^{a)}	32,7	0,7	0,8	9,6	38 [22]

^{a)} Extrahiert (in %): $100 \cdot \text{totale Pikratkonzentration in } \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{totale Pikratkonzentration in Wasser}$.

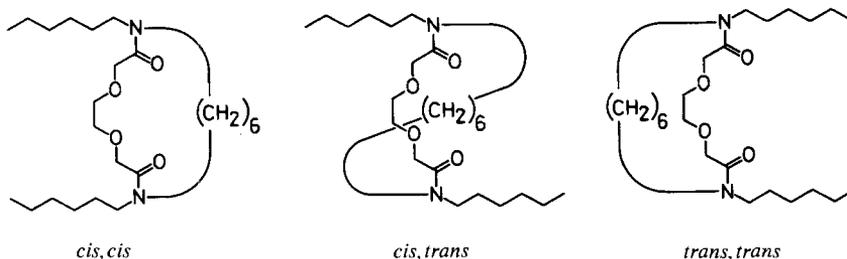

 Fig. 3. Ca^{2+} -Elektrodenfunktion für PVC-Membranen mit den Liganden 1-4 (25°C)

Eine Röntgenstrukturanalyse des (1:2)-Komplexes des zu 1 analogen Tetra-propyldiamids mit CaCl_2 ($(\text{Ligand})_2\text{Ca} \cdot \text{Cl}_2$) zeigt, dass das Zentralatom von je zwei Äther- und Amidsauerstoffatomen der beiden Liganden umgeben ist (Abstand $\text{Ca}^{2+}/\text{Sauerstoff}$ ca. 236 bis 246 pm) [23]. Die für 1 beobachtete Geometrie im Bereiche der koordinierenden O-Atome ist bei kleinen Ringen (2) nicht realisierbar.

Das ^{13}C -NMR.-Spektrum der Verbindung 3 zeigt, dass der freie Ligand als Gemisch zweier Konformere in gleicher Konzentration vorliegt. In Amiden ist die Rotation um die CO-N -Bindung bei Raumtemperatur normalerweise stark gehindert [24], so dass für 3 grundsätzlich drei Konformere zu berücksichtigen sind, deren intramolekularer Austausch in der NMR.-Zeitskala langsam ist (vgl. Schema 2). Eines der beobachteten Konformeren kann aufgrund der Anzahl Signale der *cis*, *trans*-Form zugeordnet werden. Für die C-Atome der zum Stickstoff

benachbarten Methylengruppen wurden für das andere Konformere folgende Spin-Gitter-Relaxationszeiten gemessen: $\delta = 47,3$, $T_1 = 0,30 \pm 0,01$ s; $\delta = 45,5$, $T_1 = 0,37 \pm 0,01$ s. Aufgrund dieser Relaxationszeiten kann das Signal bei höherem Feld der entsprechenden Methylengruppe in der Seitenkette zugeordnet werden [25]. In acyclischen Amiden sind derartige Methylen-Kohlenstoffatome in *cis*-Stellung relativ zum Carbonyl-Sauerstoffatom durchwegs stärker abgeschirmt als solche in *trans*-Stellung [26–27]. Unter der Annahme, dass dies auch für das hier diskutierte cyclische Amid **3** gilt, liegt der freie Ligand **3** als ein (1:1)-Gemisch des *trans,trans*- und des *cis,trans*-Konformeren vor (vgl. *Schema 2*). Die Messung der Spin-Gitter-Relaxationszeiten der entsprechenden C-Atome im Komplex bestätigt diese Zuordnung ($\delta = 46,8$, $T_1 = 0,069 \pm 0,006$ s; $\delta = 44,8$, $T_1 = 0,049 \pm 0,004$ s, vgl. auch unten).

Schema 2



Einer Lösung von **3** in CDCl_3 wurde $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ zugegeben. In *Figur 4* sind die ^{13}C -chemischen Verschiebungen der Carbonyl-C-Atome in Abhängigkeit der Salzkonzentration dargestellt. Die Lage der entsprechenden Signale für das *cis,trans*-Konformere wird durch die Komplexbildung stark beeinflusst, während die relative Population dieser Form unverändert bleibt. Im Gegensatz dazu nimmt der Anteil an der *trans,trans*-Form ab. Für Lösungen, die über 40 mol-% $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ enthielten, konnte das entsprechende Signal nicht mehr beobachtet werden. Dafür erscheint nach einer Zugabe von etwa 20 mol-% $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ ein neues Signal, welches der *cis,cis*-Konformation zugeordnet werden kann. Die chemischen Verschiebungen der Carbonyl-C-Atome der *cis,cis*- und der *trans,trans*-Form hängen kaum von der Salzkonzentration ab (vgl. *Fig. 4*). Diese Resultate zeigen, dass das im freien Liganden vorliegende *trans,trans*-Konformere keine stabilen Ca^{2+} -Komplexe bildet.

Kürzlich mitgeteilte Versuche von *Petránek & Ryba* [13], die von uns früher beschriebenen 4,5-Dimethyl-3,6-dioxaoctandiamide [7] in makrocyclische Systeme mit 15 bis 21 Ringgliedern einzubauen, haben denn auch zu verhältnismässig bescheidenen Ca^{2+} -Selektivitäten geführt. Die von diesen Autoren in Membranen beobachtete Diskriminierung von Mg^{2+} und Na^+ betrug im besten Falle 500 bzw. 20, während wir für das acyclische 4,5-Dimethyl-3,6-dioxaoctandiamid **6** eine Diskriminierung von Mg^{2+} gegenüber Ca^{2+} von bis zu 10^5 und für Na^+ gegenüber Ca^{2+} bis zu 10^6 ermittelt haben [21].

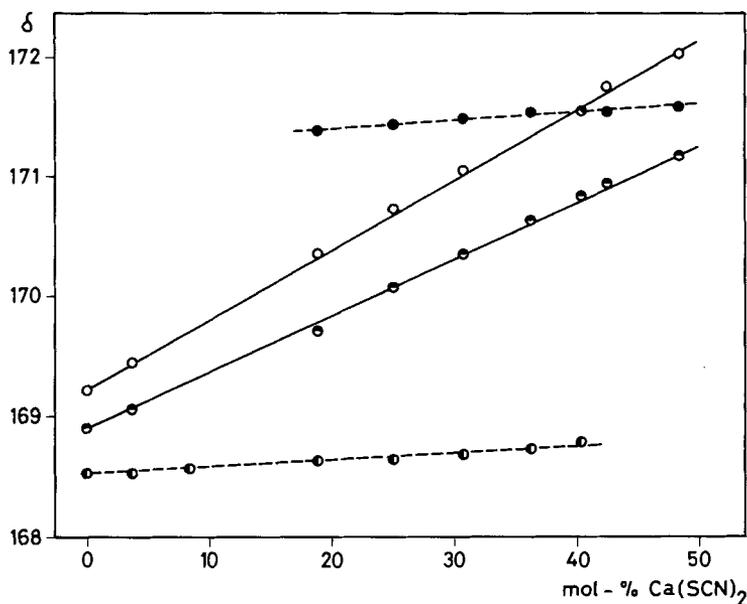


Fig. 4. ^{13}C -chemische Verschiebungen der Carbonyl-C-Atome des Liganden 3 in Abhängigkeit der relativen Konzentration von $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ (Lösungsmittel: CDCl_3 , Konzentration des Liganden $0,22 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)

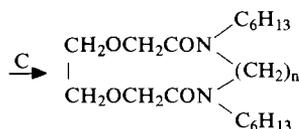
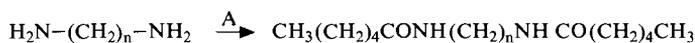
Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die teilweise Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. - *Membranen.* Sie wurden aus dem jeweiligen Diamid 1, 2, 3, 4 oder 5 (in der Regel 1 mg), Polyvinylchlorid (ca. 60 mg, SDP hochmolekular, Lonza AG, CH-3930 Visp) und *o*-Nitrophenyloctyläther (ca. 120 mg, nach [28]) hergestellt, indem diese Komponenten in 2 ml Tetrahydrofuran (*puriss. p.a.*, Fluka AG, CH-9470 Buchs) gelöst und in einen auf einer Glasplatte ruhenden Glasring (23 mm Durchmesser) gegossen wurden. Nach Abdunsten des Lösungsmittels wurden aus den resultierenden etwa 0,2 mm dicken Membranen mittels eines Korkbohrers Scheiben von 7 mm Durchmesser ausgestanzt. - *Potentiometrische Messungen und Bestimmungen der Selektivitätsfaktoren:* Sie wurden an einer Messkette $\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{Cl}_2/\text{KCl}$ (ges.)/ $3 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ KCl}$ /Messgut/Membran/ $10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ CaCl}_2/\text{AgCl}/\text{Ag}$ ausgeführt. Die Selektivitätsfaktoren wurden mittels der Methode der getrennten Lösungen [17] bestimmt. - *Elementaranalysen:* Ausgeführt in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter Leitung von W. Manser. - *IR-Spektren:* Aufgenommen mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer Modell 157 G. Angaben in cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR-Spektren:}$ Aufgenommen mit einem Hitachi-Perkin-Elmer-Spektrometer Typ R-24 (60 MHz) oder einem Gerät Varian HA-100 (100 MHz). Die Lage der Signale ist jeweils in δ (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan angegeben. Abkürzungen: *s* (Singulett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *m* (Multipllett), *br.* (breites Signal). Die jeweilige Zuordnung ist in Klammern angegeben. - Die ^{13}C -Kernresonanzspektren wurden bei 22.628 MHz mit einem Fourier-Transformations-Kernresonanzspektrometer HFX-90/B-SC-FFT-12 der Firma Bruker-Spectrospin aufgenommen. Der Durchmesser der Proberöhrchen betrug 10 mm. Zur Digitalisierung des Frequenz-Domänen-Spektrums standen 8 K Speicherplätze zur Verfügung. Das Deuterium-Kernresonanzsignal des Lösungsmittels diente zur Stabilisierung des Magnetfeldes. Die chemischen Verschiebungen sind relativ zu TMS als internem Standard angegeben. Die Spin-Gitter-Relaxationszeiten der C-Atome

wurden mit Hilfe von protonen-breitbandenkoppelten Spektren bestimmt, die man nach einer 180° - τ - 90° Puls-Sequenz registrierte. Die Datenauswertung wurde mittels linearer Regression von $\ln((A_0 - A)/2A_0)$ gegen τ ausgeführt. A_0 ist dabei das maximale Signalintegral für eine Wartezeit \sim oder $> 5 \cdot T_1$ zwischen den beiden Pulsen, A ist das Signalintegral für eine Wartezeit τ zwischen den beiden Pulsen. Der angegebene Fehler entspricht einer Vertrauensgrenze von 95%. - *MS.-Spektren*: Aufgenommen mit einem *Hitachi Perkin-Elmer*-Spektrometer Typ RMU-6M im Laboratorium von Prof. Dr. J. Seibl. Für die wichtigsten Ionen sind die m/z -Werte mit ihren relativen Intensitäten (in % vom Basispektr.) angegeben. - *Chromatographie*: Verwendet wurde Kieselgel Typ 60 (70-230 mesh ASTM; Merck AG, D-6100 Darmstadt). *Extraktionsstudien*: In der Untersuchung der durch die Liganden 1, 2, 3, 4 und 6 bewirkten Extraktion von Erdalkalimetallpikraten in Methylenechlorid wurde wie folgt vorgegangen: Von den Liganden 1, 2, 3 und 4 wurde eine Stammlösung (100 ml Methylenechlorid) hergestellt. Je 5 ml dieser Stammlösung wurden mit dem gleichen Volumen der wässrigen Metallpikratlösung während 20 Min. intensiv geschüttelt und hierauf ca. 45 Min. stehen gelassen. Das Methylenechloridextrakt wurde mittels Tuberkulinspritze in eine Quarzküvette transferiert, worauf die Aufnahme des Elektronenspektrums mit einem Cary 14 Recording Spektrophotometer der *Applied Physics Corporation* erfolgte. Für die molaren Extinktionskoeffizienten der Bande bei ~ 360 nm der Pikratsalze in Methylenechlorid wurden die folgenden Werte eingesetzt (vgl. [29]): Mg^{2+} , Sr^{2+} und Ba^{2+} : 13000; Ca^{2+} : 14000. - *Abkürzungen*: RV.=Rotavapor, i.V.=im Vakuum, RT.=Raumtemperatur.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der cyclischen Diamide 2, 3, 4 und 5 (s. Schema 1).



A. *Herstellung der Diamide*. Zu einer Lösung des Diamins (1 Mol-Äqu.) und Pyridin (3 Mol-Äqu.) in Benzol (200 ml) wurde Capronsäurechlorid (2 Mol-Äqu., in der Regel 35 g (0,26 mol)) unter Rühren langsam getropft. Nach der Zugabe wurde 15-20 Std. bei RT. gerührt, i.V. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgeschlämmt, abgenutscht und mehrmals mit Äther und Wasser gewaschen.

B. *Reduktion der Diamide*. Zu einer Suspension von $LiAlH_4$ (1,8 Mol-Äqu.) in trockenem Tetrahydrofuran (THF, 70 ml) wurde langsam eine Suspension des Diamids (1 Mol-Äqu., in der Regel 15 g) in THF (200 ml) getropft. Nach der Zugabe wurde während $3\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht, anschliessend das überschüssige $LiAlH_4$ durch vorsichtiges Zugeben von Wasser zersetzt, der entstandene weisse Niederschlag abgenutscht und mit THF und Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde i.RV. eingengt, in Diäthyläther aufgenommen, das Wasser in einem Scheidetrichter abgetrennt und die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers i.V. erhielt man das Diamin.

C. *Herstellung der cyclischen Diamide 2, 3, 4 und 5* (vgl. auch [29]). Lösungen des 3,6-Dioxaoctandioyl-dichlorids [30] [7] (1 Mol-Äqu., in der Regel 5 g) und des Diamins (2 Mol-Äqu.) in Benzol (je 300 ml) wurden langsam und mit gleicher Tropfgeschwindigkeit in eine Vorlage (450 ml Benzol) getropft. Das Gemisch wurde bei RT. während 15-24 Std. gerührt und anschliessend i.V. eingengt. Der Rückstand wurde in 0,5N HCl aufgenommen und das rohe cyclische Diamid mit Chloroform extrahiert. Die Reinigung erfolgte wie unten angegeben.

N,N,N',N'-Tetrahexyl-3,6-dioxaoctan-diamid (1). 7 g (0,038 mol, 2 Mol-Äqu.) Dihexylamin (*Fluka, techn.*) und 5 g (0,06 mol) Pyridin wurden in 70 ml Benzol gelöst und eine Lösung des 3,6-Dioxaoctandioyldichlorids (1 Mol-Äqu.) in 40 ml Benzol langsam zugetropft. Aufgearbeitet wurde analog dem Verfahren C. Reinigung des Rohproduktes durch Chromatographie an Kieselgel in Essig-

ester/Äthanol 10:1. Die Hauptfraktion wurde anschliessend nochmals an Kieselgel chromatographiert in Chloroform/Methanol 20:1 (Ausbeute 67%). - IR. (flüssig): 1655. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,87 (*t*, 12 H, 4 CH₃); 1,3 (br. *s*, 32 H, 4(CH₂)₄); 3,23 (br., 8 H, 4 CH₂NCO); 3,70 (*s*, 4 H, 2 CH₂O); 4,15 (*s*, 4 H, 2 OCH₂CO). - MS.: 512 (15, M⁺), 300 (14), 270 (100), 245 (53), 212 (77), 184 (40), 154 (60), 114 (27), 112 (14), 85 (33), 57 (24), 43 (99).

C₃₀H₆₀N₂O₄ (512,82) Ber. C 70,26 H 11,79 N 5,46% Gef. C 70,22 H 11,88 N 5,36%

1,10-Dihexyl-4,7-dioxa-1,10-diaza-cyclododecan-2,9-dion (2). 7,10-Diaza-hexadecan-6,11-dion (57%) wurde aus Äthylendiamin (*Fluka, puriss p.a.*) und Capronsäurechlorid (*Fluka, purum*) nach Verfahren A hergestellt. - IR. (CDCl₃): 0,9 (*t*, 6 H, 2 CH₃); 1,4 (*m*, 12 H, 2(CH₂)₃); 2,19 (br. *t*, 4 H, 2 CH₂CON); 3,38 (*m*, 4 H, 2 CH₂NCO); 6,82 (br., 2 H, 2 CONH). - 7,10-Diaza-hexadecan-6,11-dion wurde nach Verfahren B zum *N,N'*-Dihexyl-äthylendiamin (89%) reduziert. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,88 (*t*, 6 H, 2 CH₃); 1,33 (br., 16 H, 2(CH₂)₄); 2,65 (*m*, 8 H, 4 CH₂N). - 3,6-Dioxaoctandioyl-dichlorid wurde mit *N,N'*-Dihexyl-äthylendiamin nach Verfahren C zu 1,10-Dihexyl-4,7-dioxa-1,10-diaza-cyclododecan-2,9-dion (2) umgesetzt. Nach einer ersten Reinigung des Rohproduktes durch Chromatographie an Kieselgel in Chloroform/Methanol 20:1 wurde nochmals gereinigt an Kieselgel in Essigester/Chloroform/Äthanol 10:10:1 (Ausbeute 38%). - IR. (flüssig): 1645. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,88 (*t*, 6 H, 2 CH₃); 1,31 (br. *s*, 16 H, 2(CH₂)₄); 2,9-3,84 (*m*, 12 H, 4 CH₂NCO und OCH₂CH₂O); 4,2 (*m*, 4 H, 2 OCH₂CO). - MS.: 370 (77, M⁺), 299 (23), 283 (50), 230 (37), 183 (63), 154 (66), 126 (68), 114 (44), 112 (43), 100 (30), 43 (100).

C₂₀H₃₈N₂O₄ (370,53) Ber. C 64,83 H 10,34 N 7,56% Gef. C 64,90 H 10,44 N 7,55%

1,10-Dihexyl-4,7-dioxa-1,10-diaza-cyclohexadecan-2,9-dion (3). 7,14-Diaza-eicosan-6,15-dion (70%) wurde aus 1,6-Hexandiamin (*Fluka, purum*) und Capronsäurechlorid (*Fluka, purum*) nach Verfahren A hergestellt. - IR. (Nujol): 3310, 1635, 1540. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,88 (*t*, 6 H, 2 CH₃); 1,37 (br., 20 H, 2(CH₂)₃ und (CH₂)₄); 2,15 (*t*, 4 H, 2 CH₂CON); 3,21 (*m*, 4 H, 2 CH₂NHCO); 6,05 (br., 2 H, 2 CONH). - 7,14-Diaza-eicosan-6,15-dion wurde nach Verfahren B zu *N,N'*-Dihexyl-1,6-hexandiamin (97%) reduziert. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,9 (*t*, 6 H, 2 CH₃); 1,37 (br., 24 H, 3(CH₂)₄); 2,56 (*t*, 8 H, 4 CH₂NH). - 3,6-Dioxaoctandioyl-dichlorid wurde mit *N,N'*-Dihexyl-1,6-hexandiamin nach Verfahren C zu 1,10-Dihexyl-4,7-dioxa-1,10-diaza-cyclohexadecan-2,9-dion (3) umgesetzt und durch Chromatographie an Kieselgel in Essigester/Äthanol 5:1 gereinigt (37%). - IR. (flüssig): 1645. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,87 (*t*, 6 H, 2 CH₃); 1,32 (br., 24 H, 3(CH₂)₄); 3,31 (br. *t*, 8 H, 4 CH₂NCO); 3,68 und 3,73 (2*s*, 4 H, 2 CH₂O); 4,16 (*m*, 4 H, 2 OCH₂CO). - MS.: 426 (62, M⁺), 411 (3), 383 (52), 297 (35), 112 (30), 55 (37), 43 (100).

C₂₄H₄₆N₂O₄ (426,64) Ber. C 67,55 H 10,87 N 6,57% Gef. C 67,59 H 10,83 N 6,56%

N,N'-Dihexyl-4,7-dioxa-1,10-diaza-cycloeicosan-2,9-dion (4). 7,18-Diaza-tetracosan-6,19-dion (91%) wurde aus 1,10-Decandiamin (*Fluka, pract.*) und Capronsäurechlorid nach Verfahren A hergestellt. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,88 (*t*, 6 H, 2 CH₃); 1,28 (br. *s*, 28 H, 2(CH₂)₃ und 8 CH₂); 2,16 (br. *t*, 4 H, 2 CH₂CON); 3,23 (*m*, 4 H, 2 CH₂NCO); 5,62 (br., 2 H, 2 CONH). - 7,18-Diaza-tetracosan-6,19-dion wurde nach Verfahren B zu *N,N'*-Dihexyl-1,10-decandiamin (84%) reduziert. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,87 (br. *t*, 6 H, 2 CH₃); 1,29 (br. *s*, 32 H, 2(CH₂)₄ und (CH₂)₈); 2,12 (br., 2 H, 2 NH); 2,60 (br. *t*, 8 H, 4 CH₂N). - *N,N'*-Dihexyl-1,10-decandiamin wurde wiederum mit 3,6-Dioxaoctandioyl-dichlorid nach Verfahren C zu 1,10-Dihexyl-4,7-dioxa-1,10-diaza-cycloeicosan-2,9-dion (4) umgesetzt. Gereinigt wurde durch Chromatographie an Kieselgel in Chloroform/Essigester 2:1. - IR. (flüssig): 1640. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,88 (br. *t*, 6 H, 2 CH₃); 1,34 (br. *s*, 32 H, 2(CH₂)₄ und (CH₂)₈); 3,32 (br., 8 H, 4 CH₂NCO); 3,75 (*s*, 4 H, 2 CH₂O); 4,22 (br. *s*, 4 H, 2 OCH₂CO). - MS.: 482 (80, M⁺), 453 (59), 439 (73), 425 (73), 397 (48), 383 (55), 112 (23), 55 (48), 43 (100).

C₂₈H₅₄N₂O₄ (482,75) Ber. C 69,66 H 11,28 N 5,80% Gef. C 69,58 H 11,23 N 5,71%

N,N'-Dihexyl-5,6-benzo-4,7-dioxa-1,10-diaza-5-cyclohexadecan-2,9-dion (5). 1,2-Phenylendioxydiacetyl-dichlorid [7] wurde mit *N,N'*-Dihexyl-1,6-hexandiamin (vgl. oben). nach Verfahren C zu *N,N'*-Dihexyl-5,6-benzo-4,7-dioxa-1,10-diaza-5-cyclohexadecan-2,9-dion (5) umgesetzt und durch Chromatographie an Kieselgel in Chloroform/Essigester 1:1 gereinigt (Ausbeute 20%). - IR. (flüssig):

1640. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,87 (br. t, 6 H, 2 CH_3); 1,35 (br., 24 H, 3(CH_2) $_4$); 3,32 (m, 8 H, 4 CH_2NCO); 4,75 (s, 4 H, 2 CH_2O); 6,9-7,23 (m, 4 H, Aromat). - MS.: 474 (76, M^+), 431 (50), 375 (58), 112 (62), 55 (56), 43 (100).

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$ (474,69) Ber. C 70,85 H 9,77 N 5,90% Gef. C 70,77 H 9,67 N 5,81%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *D. K. Cabiness & D. W. Margerum*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 6540 (1969).
- [2] *H. K. Frensdorff*, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 600 (1971).
- [3] *J. M. Lehn*, *Structure and Bonding* **16**, 1 (1973).
- [4] *T. E. Jones, L. L. Zimmer, L. L. Diaddario, D. B. Rorabacher & L. A. Ochrymowycz*, *J. Amer. chem. Soc.* **97**, 7163 (1975).
- [5] *D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon*, *Tetrahedron Letters* **1972**, 2473.
- [6] *D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon*, *Helv.* **56**, 1780 (1973).
- [7] *D. Ammann, R. Bissig, M. Guggi, E. Pretsch, W. Simon, I. J. Borowitz & L. Weiss*, *Helv.* **58**, 1535 (1975).
- [8] *E. Pretsch, R. Büchi, D. Ammann & W. Simon*, 'Analytical Chemistry, Essays in Memory of Anders Ringbom', E. Wänninen (ed.), Pergamon Press, Oxford and New York, 1977, p. 321.
- [9] *D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon*, *Analyt. Letters* **5** (11), 843 (1972).
- [10] *W. Simon, E. Pretsch, D. Ammann, W. E. Morf, M. Guggi, R. Bissig & M. Kessler*, *Pure appl. Chemistry* **44**, 613 (1975).
- [11] *D. Ammann, R. Bissig, Z. Cimerman, U. Fiedler, M. Guggi, W. E. Morf, M. Oehme, H. Osswald, E. Pretsch & W. Simon*, Proceedings of the International Workshop at Schloss Reisensburg, Germany, 'Ion and Enzyme Electrodes in Biology and Medicine', M. Kessler, et al. (eds.), Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1976, p. 22.
- [12] *A. Leo, C. Hansch & D. Elkins*, *Chem. Rev.* **71**, 525 (1971).
- [13] *J. Petránek & O. Ryba*, *Tetrahedron Letters* **1977**, 4249.
- [14] *W. E. Morf & W. Simon*, *Hungarian Scientific Instruments* **41**, 1 (1977).
- [15] *G. Eisenman*, in *Ion-Selective Electrodes*, R. A. Durst (ed.), Natl. Bur. of Standards Spec. Publ. **314**, Washington, 1969.
- [16] *W. E. Morf, P. Wuhmann & W. Simon*, *Analyt. Chemistry* **48**, 1031 (1976).
- [17] IUPAC Recommendations, *Pure appl. Chemistry* **48**, 127 (1976).
- [18] *A. P. Thoma, A. Viviani-Nauer, S. Arvanitis, W. E. Morf & W. Simon*, *Analyt. Chemistry* **49**, 1567 (1977).
- [19] *W. E. Morf, G. Kahr & W. Simon*, *Analyt. Letters* **7** (1), 9 (1974).
- [20] *W. E. Morf, D. Ammann & W. Simon*, *Chimia* **28**, 65 (1974).
- [21] *W. Simon, D. Ammann, M. Oehme & W. E. Morf*, *Ann. New York Acad. Sci.* (1978), in press.
- [22] *N. Kirsch*, Diss. ETHZ Nr. 4852, 1976.
- [23] *K. Neupert-Laves & M. Dobler*, *Helv.* **60**, 1861 (1977).
- [24] *W. E. Stewart & T. H. Siddall*, *Chem. Rev.* **70**, 517 (1970).
- [25] *F. W. Wehrli*, in 'Topics in Carbon-13 NMR. Spectroscopy', Hrsg. G. C. Levy, Wiley-Interscience, New York 1976, S. 343.
- [26] *G. C. Levy & G. L. Nelson*, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 4897 (1972).
- [27] *R. Büchi & E. Pretsch*, *Helv.* **58**, 1573 (1975).
- [28] 'Organic Syntheses', E. C. Horning (ed.), III, 140, John Wiley & Sons, Inc. New York 1955.
- [29] *R. Bissig*, Diss. ETHZ Nr. 6154, 1978.
- [30] *B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage & J. Blanzat*, *Tetrahedron* **29**, 1629 (1973).