

Ligandstruktur und Komplexierung, XXVI¹⁾**Kronenether mit haptophoren bzw. pharmakophoren Gruppen**

Fritz Vögtle* und Ulrich Elben

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn

Eingegangen am 6. Juli 1977

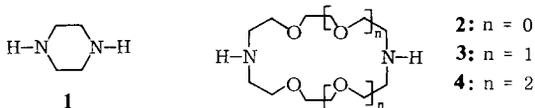
Die durch Kronenether-Bausteine modifizierten Pharmaka Cinnarizin (5), Procain (6) und vom Dibenzosuberoiniminether-Typ (7) **8–10**, **11–19** sowie **20–22** werden dargestellt. Dabei wurden spezielle Bedingungen zur Mono-*N*-alkylierung und -acylierung der Diaza-Kronenether **2–4** ausgearbeitet. Na-, K- und Ca-Komplexe von **8** und **13** wurden kristallisiert isoliert.

Ligand Structure and Complexation, XXVI¹⁾**Crown Ethers with Haptophoric and Pharmacophoric Groups**

The pharma molecules cinnarizine (5), procaine (6), and dibenzosuberoinimine ether (7) are modified by diaza crown ether rings to give the new ligands **8–10**, **11–19**, and **20–22**. Special conditions were used for mono-*N*-alkylation and -acylation of the diaza crowns **2–4**. Na-, K-, and Ca-complexes of **8** and **13** have been isolated in crystalline form.

1. Konzeption

Piperazinringe finden sich als charakteristische Baueinheiten in zahlreichen Pharmaka-Molekülen. Die bekannte Komplexierungstendenz des substituierten 1,2-Diaminoethans, dessen Struktur im Piperazinring enthalten ist, legt den Gedanken nahe, Piperazin (**1**) als kleinsten denkbaren Diazakronenether aufzufassen und einen Teil des Wirkungsbeitrags des Piperazinrings in Pharmaka-Molekülen auf die Komplexierungsfähigkeit dieses Heterocyclus zurückzuführen. Dies wiederum regt dazu an, die Komplexierung des Piperazins durch die stärkere und vor allem selektiv einstellbare Wirt-Gast-Wechselwirkung²⁾ von Diazakronenethern wie z. B. „[1.1]“- oder „[2.2]“-Diazakronenether (**2** bzw. **3** usw.) gegenüber Kationen, aber auch mit Wasser und anderen Neutralkmolekülen zu ersetzen.



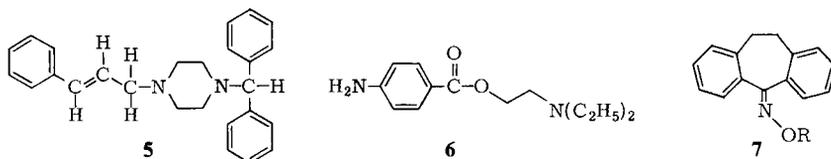
Dies umso mehr, als die physiologische und pharmakologische Wirksamkeit cyclischer und nichtcyclischer biotischer und synthetischer Ionophore auf verschiedenen Gebieten, z. B. im kardiovaskulären Bereich, bereits erwiesen scheint³⁾.

¹⁾ XXV. Mittel.: W. Raßhofer und F. Vögtle, Liebigs Ann. Chem. 1978, im Druck.

²⁾ Übersicht: F. Vögtle und E. Weber, Kontakte (Merck) 1/77, 11; 2/77, 16; 3/77, 36.

³⁾ B. C. Pressman, Annu. Rev. Biochem. 45, 501 (1976).

Eine derartige Verknüpfung von als Arzneimittelbausteinen bewährten, pharmakologisch (als Haptophore oder Pharmakophore) wirksamen Gruppen mit geeigneten Kronenetherstrukturen von synthetisch leicht einstellbarer *exo/endo*-Balance der molekularen Lipophilie/Polarophilie und der selektiven Wechselwirkung mit bestimmten Alkali- und Erdalkalimetall-Ionen sollte eine neue Chance bieten, physiologische und pharmakologische Wirkungen zu variieren⁴⁾. Die für Kronenether charakteristische Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Beziehungen, etwa mit Aminosäuren^{5, 6)}, eröffnet im Vergleich zu den Piperazin-Grundsubstanzen noch ungenutzte Möglichkeiten für molekularbiologische Untersuchungen, die über den Rahmen der bisher beschriebenen „verkronen“ physiologisch wirksamen Moleküle wie Papaverin⁷⁾, Adrenalin, Dopamin, Apomorphin⁸⁾ hinausgehen.



Geeignete Pharmaka für einen solchen Austausch von Piperazin- bzw. anderen Bestandteilen gegen Diazakronenether-Einheiten schienen uns zunächst das bei cerebralen Durchblutungsstörungen eingesetzte Cinnarizin (**5**), das lokalanästhetisch wirksame Procain (**6**) sowie das in einigen Psychopharmaka enthaltene Dibenzosuberoiniminoether-System **7** zu sein.

2. Synthesen

Die Synthesen der angestrebten Kronenether **8–10** mit gegen **3** ausgetauschtem Piperazin- bzw. Diethylamino-Rest erwiesen sich als schwieriger als die unter analogen Bedingungen durchgeführte Darstellung der Piperazin-Grundverbindungen. Im Gegensatz zur Substitution des Piperazins liefert der [2.2]Diazakronenether **3** sowohl bei Alkylierungen als auch bei Acylierungen in der Regel überwiegend *N,N'*-Disubstitutionsprodukte (**11** bzw. **13**), auch mit unterschüssigem Reagenz. So ergab etwa die versuchte Monoalkylierung mit Benzhydrylbromid den dialkylierten [2.2]Diazakronenether **13** in hoher Ausbeute; analog verliefen Versuche zur Monoacylierung mit Cinnamoylchlorid, bei denen ausschließlich das *N,N'*-disubstituierte Diamid **11** entstand.

Die gewünschten Monoalkylierungen und -acylierungen gelangen schließlich nach Anpassung der Reaktivitäten der betreffenden Alkylierungs- und Acylierungsmittel an das jeweilige Substrat sowie durch Konzentrations- und Lösungsmittelvariation.

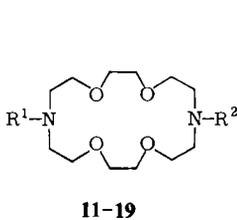
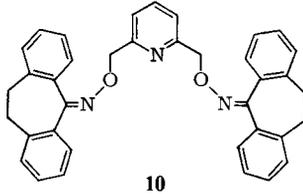
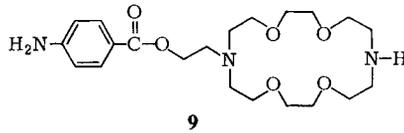
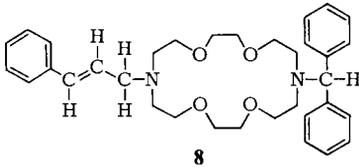
⁴⁾ B. Tümmler, G. Maass, W. Wehner, E. Weber und F. Vögtle, J. Am. Chem. Soc. **99**, 4683 (1977); B. Tümmler, G. Maass, W. Müller und W. Lamprecht, J. Biomembranes **1977**, im Druck.

⁵⁾ D. J. Cram, R. C. Helgeson, L. R. Sousa, J. M. Timko, M. Newcomb, P. Moreau, F. de Jong, G. W. Gokel, D. H. Hoffman, L. A. Domeier, S. C. Peacock, K. Madan und L. Kaplan, Pure Appl. Chem. **47**, 327 (1976).

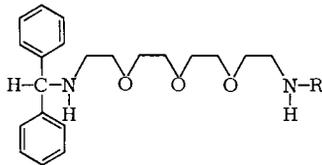
⁶⁾ R. C. Hayward, Nachr. Chem. Tech. Lab. **25**, 15 (1977).

⁷⁾ F. Vögtle und K. Frensch, Angew. Chem. **88**, 722 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 685 (1976).

⁸⁾ F. Vögtle und B. Jansen, Tetrahedron Lett. **1976**, 4895.



| | R ¹ = R ² | R ¹ | R ² |
|-----------|--|---|----------------|
| 11 | C ₆ H ₅ CH=CHCO | (C ₆ H ₅) ₂ CH | H |
| 12 | C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CO | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₂ | H |
| 13 | (C ₆ H ₅) ₂ CH | 2-HO ₂ CC ₆ H ₄ CO | H |
| 14 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ | | |
| 15 | | | |
| 16 | C ₂ H ₅ O ₂ C | | |



| | R |
|-----------|--|
| 20 | CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅ |
| 21 | OCCH=CHC ₆ H ₅ |
| 22 | H |

Tab. 1. Kristalline Alkali- und Erdalkalimetall-Komplexe der synthetisierten Kronenether

| Ligand Nr. | eingesetztes Salz | Stöchiometrie Ligand: Salz: H ₂ O | Schmp. [°C] Ausb. [%] | Summenformel (Molmasse) | Analyse | | |
|------------|----------------------|---|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|--------------|
| | | | | | C | H | N |
| 8 | Ca(SCN) ₂ | 1:1 | 210 66 | C ₃₆ H ₄₄ CaN ₄ O ₄ S ₂ (700.6) | Ber. 61.70 Gef. 61.39 | 6.28 6.23 | 8.00 7.73 |
| 13 | NaSCN | 1:1 | 176-180 86 | C ₃₉ H ₄₆ NaN ₃ O ₄ S (675.8) | Ber. 69.30 Gef. 68.82 | 6.81 6.76 | 6.20 5.91 |
| 13 | KSCN | 1:1:1 | 112 (Zers.) 60 | C ₃₉ H ₄₈ KN ₃ O ₅ S (710.0) | Ber. 66.00 Gef. 66.29 | 6.77 6.90 | 5.92 5.60 |
| 13 | Ca(SCN) ₂ | 1:1 | 293-295 85 | C ₄₀ H ₄₆ CaN ₄ O ₄ S ₂ (751.1) | Ber. 64.00 Gef. 63.78 | 6.13 6.08 | 7.47 7.22 |

In Tab. 2 sind Daten der erhaltenen substituierten Diazakronenether zusammengestellt. Die neuen Liganden zeigen gegenüber den „Mutterpharmaka“ erhebliche Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften wie Wasser-, Lipidlöslichkeit, Schmelzpunkt etc.

Wie geplant, konnten mit den verkronten Derivaten in krassm Gegensatz zu den zugrundeliegenden Arzneimittelmolekülen Cinnarizin, Procain etc., die zur Bildung kristalliner Komplexe mit Alkali- und Erdalkalimetall-Ionen nicht in der Lage sind, neue kristalline Kronenether-Komplexe erhalten werden, die in Tab. 1 aufgeführt sind.

Anstelle des „[2.2]“-Kronenethers **3** wurden auch offenkettige Glyme-Systeme²⁾ mit haptophoren bzw. pharmakophoren Gruppen verknüpft, was zu den Verbindungen **20–22** und **10** führte.

Wir danken dem *Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* für die Unterstützung dieser Arbeit. 5H-Dibenz[*bf*]azepin wurde freundlicherweise von der Firma *Ciba-Geigy* (Basel, Schweiz), Dibenzocycloheptenon von der *Bayer AG* (Dr. S. Schütz) zur Verfügung gestellt.

Experimenteller Teil

Allgemeines Verfahren zur Diacylierung von 1,4,10,13-Tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecan (3): 4.00 mmol des Acylierungsmittels in 30 ml trockenem Toluol werden innerhalb von 10 min unter Rühren zu einer Lösung von 1.00 g (3.81 mmol) **3** (Merck; Überschuß als Hilfsbase) in 50 ml wasserfreiem Toluol getropft. Die Mischung wird 1 h in der Siedehitze gerührt, dann auf Raumtemp. abgekühlt. Der Niederschlag des Dihydrohalogenids wird abgesaugt und das Toluol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Petrolether (50–70°C) (1:1) getrennt. Nach diesem Verfahren wurden die in Tab. 2 aufgeführten Verbindungen **11** und **15** erhalten.

Dialkylierung von 3: N,N'-Dibenzhydryl-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecan (13): 1.00 g (3.81 mmol) **3** in 50 ml wasserfreiem Dioxan werden mit 100 mg (4 mmol) Benzhydrylbromid 1 h zum Sieden erhitzt. Nach weiteren 2 h Rühren wird der Niederschlag abgesaugt und das Dioxan i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Petrolether (40–60°C) (1:1) getrennt (Tab. 2).

Allgemeine Vorschrift zur Monoalkylierung von 3: Zur Lösung von 1.00 g (3.81 mmol) **3** in 30 ml Ethylmethylketon werden unter Rühren 2.54 mmol der Halogenverbindung, gelöst in 30 ml Ethylmethylketon, bei Raumtemp. innerhalb 30 min getropft. Es wird 1.5 h bei Raumtemp. weitergerührt und danach 1 h zum Sieden erhitzt. Man rührt noch 1 h nach und filtriert den sich bildenden Niederschlag ab. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der feste Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Petrolether (50–70°C) (1:1) chromatographiert und die entsprechende Fraktion nochmals über eine basische Aluminiumoxid-Säule mit Chloroform als Eluent gereinigt. Nach dieser Methode wurden die in Tab. 2 verzeichneten Verbindungen **17** und **18** dargestellt.

N-(2-Carboxybenzoyl)-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecan (19): Äquimolare Mengen **3** und Phthalsäureanhydrid werden in nicht getrocknetem THF 1 h zum Sieden erhitzt. Das ausfallende Produkt wird nach Abkühlen auf Raumtemp. filtriert und mit THF gespült (Tab. 2).

N,N'-Bis(4-nitrophenylsulfonyl)-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecan (14): 500 mg (1.91 mmol) **3** in 40 ml Ether/Aceton (1:1) werden innerhalb von 15 min bei Raumtemp. mit 0.42 g (1.9 mmol) 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid in 30 ml des gleichen Lösungsmittelgemisches versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und in Wasser aufgenommen. Der Rückstand liefert nach Umkristallisation farblose Kristalle (Tab. 2).

Tab. 2. Ausbeuten und Daten der neuen substituierten Diazakronenether

| Nr. | Bezeichnung | Ausb. [%] | Schmp. [°C] (Solvens) | Summenformel (Molmasse) | MS (m/e) | ¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS _{int.} , 60 MHz, δ-Werte) | Analyse bzw. hochaufgelöstes MS |
|-----|---|-----------|---|--|----------|---|--|
| | | | | | | | C H N |
| 8 | s. dort | 87 | Öl | C ₃₄ H ₄₄ N ₂ O ₄ (544,3) | 544 | 2,86 (t), 3,37 (d), 3,60 (s + t), 4,93 (s), 6,53 (t), 7,36 (s) | Ber. 544,3301 Gef. 544,3281 |
| 9 | s. dort | 60 | Öl | C ₂₁ H ₃₅ N ₃ O ₆ (425,3) | 425 | 2,73 (t), 3,47–3,90 (m), 4,37 (t), 6,53–7,83 (m) | Ber. 425,2525 Gef. 425,2513 |
| 10 | s. dort | 18 | 87–89 (Ethanol) | C ₃₇ H ₃₁ N ₃ O ₂ (549,3) | 549 | 3,20 (s), 5,40 (s), 7,08–7,80 (m) | Ber. 549,2416 Gef. 549,2418 |
| 11 | N,N'-Dicinnamoyl-1,4,10,13-tetra- oxa-7,16-diazacyclooctadecan | 72 | 148–150 (CHCl ₃ /A ^a) | C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₆ (522,3) | 522 | 3,70 (d), 7,38 (s), 6,70–7,90 (m) | Ber. 522,2726 Gef. 522,2748 |
| 12 | s. dort | 94 | 76–79 (CHCl ₃ /B ^a) | C ₃₀ H ₄₂ N ₂ O ₆ (526,3) | 526 | 2,85 (t), 3,56 (m), 7,34 (d) | Ber. 526,3042 Gef. 526,3033 |
| 13 | s. dort | 86 | 109–109,5 (Methanol) | C ₃₈ H ₄₆ N ₂ O ₄ (594,8) | 594 | 2,85 (t), 3,55 (s), 4,88 (s), 7,33 (m) | Ber. 76,74 7,80 4,71 Gef. 77,04 7,80 4,52 |
| 14 | s. dort | 86 | 197–199 (CHCl ₃ /B ^a) | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₁₂ S ₂ (632,7) | 632 | 3,10 (t), 3,67 (m), 8,17 (m) ^b | Ber. 45,61 5,10 8,87 Gef. 45,36 4,98 9,05 |
| 15 | N,N'-Bis(5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,f</i>]azepin- 5-ylcarbonyl)-1,4,10,13-tetra- oxa-7,16-diazacyclooctadecan | 45 | 165–166 (Toluol/ Methanol) | C ₄₂ H ₄₄ N ₄ O ₆ (700,3) | 700 | 3,08–3,32 (m), 7,08–7,47 (m) | Ber. 72,00 6,28 8,00 Gef. 71,71 6,35 7,75 |
| 16 | 1,4,10,13-Tetraoxa-7,16-diaza- cyclooctadecan-N,N'-dicarbon- säure-diethylester | 86 | 89 (CHCl ₃ /A ^a) | C ₁₈ H ₃₄ N ₂ O ₈ (406,5) | 406 | 1,12 (t), 3,50 (s), 4,05 (q) | Ber. 53,20 8,37 6,90 Gef. 53,36 8,52 6,89 |
| 17 | N-Benzhydryl-1,4,10,13-tetraoxa- 7,16-diazacyclooctadecan | 22 | 88–89 (Acetonitril) | C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₄ (428,2) | 428 | 2,88 (t), 3,20–4,00 (t, stark aufgespalten), 5,28 (s), 7,42 (s) | Ber. 428,2675 Gef. 428,2674 |
| 18 | N-[2-(4-Nitrobenzoyloxy)ethyl]- 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diaza- cyclooctadecan | 24 | 118–120 ^c (Aceton) | C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₈ (455,2) | 455 | 2,73 (t), 3,00–4,05 (m), 4,47 (t), 8,15 (s) | Ber. 455,2260 Gef. 455,2264 |
| 19 | s. dort | 65 | 170–173 (–) | C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₇ (410,5) | – | 2,98 (t), 3,40–3,65 (m), 7,08 (s), 7,25–7,55 (m) | Ber. 58,52 7,37 6,82 Gef. 58,38 7,34 6,43 |
| 20 | s. dort | 25 | Öl | C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₃ (474,3) | 474 | 3,30–3,57 (t), 4,77 (s), 6,30 (t), 7,07–7,50 (m) | Ber. 474,2882 Gef. 474,2873 |
| 21 | s. dort | 24 | Öl | C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₄ (488,3) | 488 | 3,60 (t), 4,80 (s), 6,30–8,13 (q), 7,38 (s) | Ber. 488,2675 Gef. 488,2678 |
| 22 | s. dort | 42–53 | Öl | C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ (358,2) | 358 | 2,71 (t), 3,50 (s), 4,84 (s), 7,03–7,48 (m) | Ber. 358,2256 Gef. 358,2272 |

2,6-Bis(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidenaminoxymethyl)pyridin (10): Zu 2.23 g (10 mmol) 5-Hydroxyimino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten in 20 ml *tert*-Butylalkohol werden 0.57 g (10 mmol) fein pulverisiertes KOH gegeben. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt, innerhalb von 30 min mit 0.88 g (5 mmol) 2,6-Bis(chlormethyl)pyridin in 10 ml *tert*-Butylalkohol versetzt und noch weitere 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man rührt 2 h nach und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird über eine Kieselsäule mit Ethanol/Chloroform (1:2) aufgetrennt (Tab. 2).

1-Amino-11-(benzhydrylamino)-3,6,9-trioxaundecan (22): 1.92 g (10 mmol) 1,11-Diamino-3,6,9-trioxaundecan werden 1 h mit 2.50 g (10 mmol) Benzhydrylbromid in wasserfreiem THF unter Rückfluß erhitzt. Der beim Abkühlen entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das THF i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Chloroform und steigenden Mengen Ethanol aufgetrennt. Neben dem Dialkylierungsprodukt fällt das Monoprodukt als gelbes Öl an (Tab. 2).

1-(Benzhydrylamino)-11-(cinnamoylamino)-3,6,9-trioxaundecan (21): **22** wird in wasserfreiem Toluol mit der äquimolaren Menge Triethylamin zum Sieden erhitzt. Danach wird ein dreifacher Überschuß Cinnamoylchlorid in trockenem Toluol zugetropft. Nach 2 h Erhitzen unter Rückfluß wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand über Kieselgel mit Chloroform als Eluent getrennt: gelbes Öl (Tab. 2).

1-(Benzhydrylamino)-11-(cinnamylamino)-3,6,9-trioxaundecan (20): Darstellung wie vorstehend aus **22** und Cinnamylbromid. Ausb. 25%, gelbes Öl (Tab. 2).

N-Benzhydryl-N'-cinnamyl-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecan (8): 428 mg (1 mmol) **17** werden mit 101 mg (1 mmol) Triethylamin 1 h in 30 ml absol. Dioxan zum Sieden erhitzt. Danach werden 560 mg (3 mmol) Cinnamylbromid in 20 ml wasserfreiem Dioxan innerhalb von 15 min zugetropft. Man läßt noch weitere 3 h sieden und rührt 2 h nach. Nach Abdestillieren des Dioxans wird der Rückstand über Kieselgel mit Chloroform/Petrolether (50–70°C) (1:1) aufgetrennt. Das unsymmetrische Produkt fällt als gelbes Öl an und wird über eine basische Aluminiumoxid-Säule mit Chloroform filtriert. Man erhält 473 mg farbloses Öl (Tab. 2).

N,N'-Bis(dihydrocinnamoyl)-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecan (12): Zu einer Lösung von 300 mg (0.58 mmol) **11** in 50 ml wasserfreiem Ethanol werden 120 mg (5.7 mmol) Lithiumborhydrid gefügt. Die Lösung wird 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der entstandene Niederschlag mit einer D4-Fritte abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Man erhält 281 mg farblose Substanz (Tab. 2).

N-[2-(4-Aminobenzoyloxy)ethyl]-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecan (9): Die Nitroverbindung **18** wird in Methanol mit Raney-Nickel bei Raumtemp. unter einem Druck von 3 at H₂ geschüttelt. Nach erfolgter Umsetzung (konstanter Wasserstoffdruck) wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt über eine basische Aluminiumoxid-Säule mit Chloroform gereinigt: gelbes Öl (Tab. 2).

[230/77]