

Chem. Ber. 119, 2815–2831 (1986)

Azamakrocyclen mit *N*-(Aminoalkyl)-Seitenketten: Synthesen, Metallkomplexe und Katalyse von Acyltransferreaktionen¹⁾

*Hans-Jörg Schneider** und *Andrea Junker*Fachrichtung Organische Chemie der Universität des Saarlandes,
D-6600 Saarbrücken 11

Eingegangen am 17. März 1986

Azacyclophane mit Ethylendiamin-Einheiten und offenkettige Analoga werden durch Umsetzungen u. a. mit Bromacetonitril und Reduktion dargestellt, ebenso feste Metallkomplexe der Zusammensetzung $L \cdot Cu_4Cl_8$, $L \cdot Zn_2Cl_4$, $L \cdot Ni_6Cl_{12} \cdot 8 H_2O$, $L \cdot Co_4(NO_3)_8 \cdot 16 H_2O$ (L = makrocyclisches Octaamin). Die Ethylendiamin-Systeme komplexieren in wässriger Lösung z. B. $Ni^{2\oplus}$ und $Cu^{2\oplus}$ mit $K \approx 10^6$ l/mol; Protonierung erfolgt nur an den primären NH_2 -Gruppen mit pK -Werten von 8.55 ± 0.1 . Die Geschwindigkeitskonstanten des Acyltransfers von 2,4-Dinitro-1-naphthylacetat auf Stickstoff werden in Gegenwart von jeweils zur Hälfte protonierten Basen gemessen; nach Normalisierung pro Nucleophil verhalten sie sich wie 9.5:4.4:1, wenn man ein makrocyclisches Octaamin, ein offenkettiges Ethylendiamin-Analogon und *N*-Ethylanilin vergleicht. Während der Zusatz von $Co^{2\oplus}$ wenig RGK-Änderungen bewirkt, verlangsamt 1 Äquivalent $Cu^{2\oplus}$ pro makrocyclischer Ligand L die Reaktion um den Faktor ≈ 50 . 1H - und ^{13}C -NMR-Daten der neuen Verbindungen werden angegeben.

Azamacrocycles with *N*-(Aminoalkyl) Side Chains: Syntheses, Metal Complexes, and Catalysis of Acyl Transfer Reactions¹⁾

Azacyclophanes containing ethylene diamine groups and open chain analogues are prepared e. g. by reactions with bromoacetonitrile and subsequent reduction. Metal complexes of the composition $L \cdot Cu_4Cl_8$, $L \cdot Zn_2Cl_4$, $L \cdot Ni_6Cl_{12} \cdot 8 H_2O$, $L \cdot Co_4(NO_3)_8 \cdot 16 H_2O$, where L = macrocyclic ligand, are obtained in the solid form. In aqueous solutions the ethylenediamine systems show complexation constants e. g. with $Ni^{2\oplus}$ and $Cu^{2\oplus}$ of $K \approx 10^6$ l/mol; protonation occurs only at the primary NH_2 group with a pK of 8.55 ± 0.1 . Rate constants of acyl transfer from 2,4-dinitro-1-naphthyl acetate to nitrogen are measured with amines which are half protonated; normalized for attack at one nucleophile they show ratios of 9.5:4.4:1 if one compares a macrocyclic octaamine, an open chain ethylenediamine analogue, and *N*-ethylaniline. The rates show little influence by $Co^{2\oplus}$, but a decrease of ≈ 50 upon addition of 1 equivalent of $Cu^{2\oplus}$ per macrocyclic ligand L . 1H and ^{13}C NMR data for the new compounds are given.

Makrocyclen mit großen lipophilen Hohlräumen können organische Substrate selektiv binden und finden zunehmend Interesse als einfache synthetische Rezeptor- und Enzymanaloga²⁾. Azacyclophane entsprechend großer Ringgliederzahl sind relativ gut zugänglich, in teilweise wasserlösliche Systeme überführbar³⁾ und bieten in Form der Stickstoffatome auch Angriffspunkte zur Einführung von

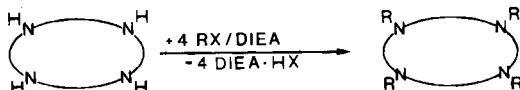
Seitenketten⁴). Solche Seitenketten können u. a. dazu dienen, die Makromoleküle besser wasserlöslich zu machen, mit Hilfe der Seitenarme zusätzliche Komplezierungen z. B. von Metallionen zu erreichen⁴) sowie katalytisch wirksame Funktionen einzuführen.

1. Synthesen

Die Einführung von Seitenketten durch Reaktionen am Stickstoff in Azamacrocyclen ist bisher meist mit entsprechenden Kronenethern⁴), teilweise bereits auch mit Cyclophanen beschrieben worden. Dazu zählen Alkylierungen mit Chloroessigsäure^{5,6}), mit Ethylenoxid⁷), mit Acrylnitril⁸) oder mit Kaliumcyanid/Formaldehyd⁹).

Schema 1 zeigt die durchgeführten Umsetzungen von Di- und Tetraazacyclophanen mit nucleophilen Reagenzien RX in Gegenwart eines Protonenakzeptors wie z. B. *N,N*-Diisopropylethylamin (DIEA).

Schema 1



Um die Reaktionsbedingungen zu eruieren, wurden als offenkettige Modellverbindungen die Phenylethylaminderivate **1** und **2** eingesetzt (Schema 2). Die erhaltenen Resultate konnten weitgehend auf die Makrocyclen **3–5** (Schema 2) übertragen werden, deren Synthese an anderer Stelle beschrieben ist¹⁰). Die Umsetzungen der sekundären Amine mit Bromacetonitril waren am erfolgreichsten (Tab. 1), so daß die so gut zugänglichen Nitrile als Ausgangspunkt der in Schema 3 aufgeführten Reaktionen dienen.

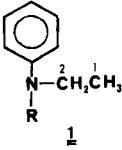
Die Hydrolyse gelang mit Hilfe von Wasserstoffperoxid¹¹) im alkalischen Medium. Versuche zur Addition von Hydroxylamin¹²) mit den Makrocyclen verliefen uneinheitlich. Umsetzungen nach *Pinner*¹³), welche zum Ziel hatten, in Gegenwart von Xylit zu besonders wasserlöslichen Estern zu führen, ergaben mit **1a** < 5% Reaktion.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war die Reduktion zu den Diaminen (s. Schema 2) von besonderem Interesse, da diese nicht nur zusätzliche nucleophile wie auch hydrophile Zentren ergeben, sondern als vicinale Diamine Metallionen komplexieren können und sich schließlich durch weitere Alkylierungsschritte verlängern lassen. Die Reduktion von **3a** führte selbst mit einem großen Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid erst nach 3tägigem Kochen in Dioxan zu vollständigem Umsatz, jedoch entstanden ebenso wie bei Versuchen mit Lithiumtriethylborhydrid¹⁴) kaum abtrennbare Nebenprodukte. Dagegen verliefen Reduktionen mit Aluminiumhydrid¹⁵), welches ähnlich wie Diboran Lewis-Säuren-Eigenschaften besitzt, zufriedenstellend (Tab. 2); in Tetrahydrofuran wird allerdings mit $\text{AlH}_3/\text{AlCl}_3$ eine partielle Aromatenalkylierung an **3a** beobachtet, welche auf eine intermediäre THF-Ringöffnung^{15c,16}) zurückgeht.

Bei den Reaktionen der primären Amine zeigten die von Bromessigsäure mit **1b** kaum Umsatz; dagegen ergab **3b** mit Bromacetonitril bzw. mit Bromessigsäure-

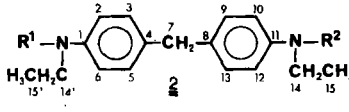
Schema 2

N-Ethylanilin-Grundkörper



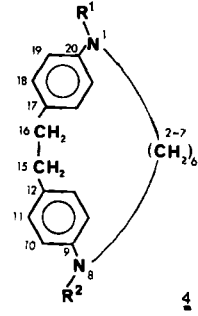
- 1: R = H
 1a: R = CH₂CN
 1b: R = CH₂CH₂NH₂

N,N'-Diethyl-4,4'-methylendianilin-Grundkörper



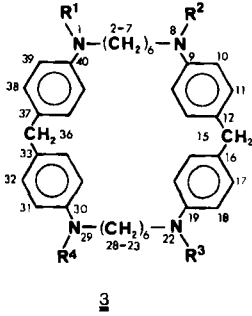
- 2: R¹, R² = H
 2a: R¹, R² = CH₂CN
 2b: R¹, R² = CH₂CH₂NH₂

1,8-Diaza(8.2.)paracyclophan-Grundkörper (D.6.Ph2C2)



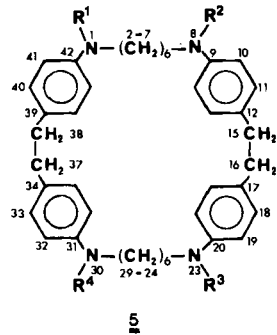
- 4: R¹, R² = H
 4a: R¹, R² = CH₂CN
 4b: R¹, R² = CH₂CH₂NH₂

1,8,22,29-Tetraaza(8.1.8.1.)paracyclophan-Grundkörper (T.6.Ph2C)



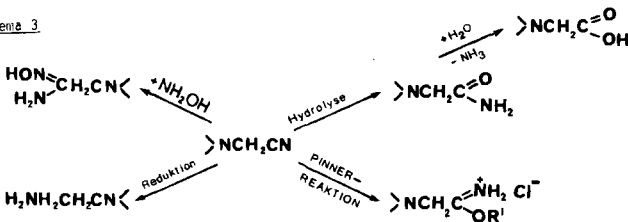
- 3: R¹ - R⁴ = H
 3a: R¹ - R⁴ = CH₂CN
 b: R¹ - R⁴ = CH₂CH₂NH₂
 c: R¹ - R⁴ = CH₂CO₂H
 d: R¹, R² = CH₂CO₂H, R³, R⁴ = CH₂C(NH₂)=NOH
 e: R¹ - R⁴ = CH₂CH₂N(CH₂CN)₂
 f: R¹ - R⁴ = CH₂CH₂N(CH₂CO₂Me)₂
 g: Cu-Komplex von 3b
 h: Zn-Komplex von 3b
 i: Ni-Komplex von 3b
 j: Co-Komplex von 3b
 k: Tetrahydrochlorid von 3

1,8,23,30-Tetraaza(8.2.8.2)paracyclophan-Grundkörper (T.6.Ph2C2)



- 5: R¹ - R⁴ = H
 5a: R¹ - R⁴ = CH₂CN
 5b: R¹ - R⁴ = CH₂CH₂NH₂

Schema 3



Tab. 1. Alkylierungen sekundärer Amine^{a)}

Verbindung	Alkylierungsreagenz	Ausb. ^{b)}
1	BrCH ₂ CO ₂ Me	<15% Umsatz
1	BrCH ₂ CH ₂ OH	<20% Umsatz
1	BrCH ₂ CN	61% 1a
2	BrCH ₂ CN	54% 2a
4	BrCH ₂ CN	63% 4a
5	BrCH ₂ CN	59% 5a
3	ClCH ₂ CO ₂ Me	< 5% Umsatz
3	BrCH ₂ CH ₂ OH	<10% Umsatz/Mehrfach-alkylierung
3	BrCH ₂ CN	74% 3a

^{a)} In CHCl₃, 6 h Rückfluß, Molverhältnis Amin/DIEA/Alkylierungsreagenz = 1:1.5:2. —

^{b)} Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Verbindungen nach entsprechender Reinigung; die Umsätze wurden ¹H-NMR-spektroskopisch aus den Integralverhältnissen ermittelt.

Tab. 2. Reduktionen mit Aluminiumwasserstoff^{a)}

Verbindung	Solvens	Reaktionsbedingungen	Ausb. ^{b)}
1a	THF	4 h, 25°C	94% 1b
2a	Dioxan	7 h, 40°C	65% 2b
3a	THF/Dioxan (1:1)	8 h, 30°C	62% 3b
4a	THF	4 h, 25°C	57% 4b
5a	THF	8 h, 40°C	49% 5b

^{a)} Zur Darstellung von AlH₃ wurde LiAlH₄ und AlCl₃ im Molverhältnis 3:1 eingesetzt. —

^{b)} Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Verbindungen nach entsprechender Reinigung.

Tab. 3. Feste Metallkomplexe von Verbindung **3b**^{a)}

Verbindung	Reaktionsbedingungen	Farbe % Ausb.	Komplex-Zusammensetzung			
			nach Titration ^{b)}	Elementaranalysen		
				C	H	N
3g L · Cu ₄ Cl ₈	EtOH/Et ₂ O	violett 87	Cu ^{2⊕} 4.0 ± 0.1	Ber. 43.47	5.39	8.83
				Gef. 42.55	5.00	8.65
3h L · Zn ₂ Cl ₄	EtOH/0°C	farblos 79	Zn ^{2⊕} 2.0 ± 0.1	Ber. 54.94	6.82	11.14
				Gef. 53.22	6.43	10.51
3i L · Ni ₆ Cl ₁₂ · 8 H ₂ O	EtOH	hellgrün 82	Ni ^{2⊕} 5.4 ± 0.5	Ber. 33.38	5.12	6.77
				Gef. 33.73	5.14	6.85
3j L · Co ₄ (NO ₃) ₈ · 16 H ₂ O	EtOH	dunkelgrün 85	Co ^{2⊕} 4.0 ± 0.3	Ber. 31.52	5.75	12.78
				Gef. 32.84	5.52	12.68

^{a)} L ≡ **3b**; Ermittlung der Komplex-Zusammensetzung vgl. Text. — ^{b)} Titration mit 0.01 M EDTA.

methylester die Alkylierungsprodukte **3e** bzw. **3f**. Leider führten Hydrolyseversuche mit Kalium- wie mit Bariumhydroxid in Wasser zu chromatographisch nicht auftrennbaren Gemischen, so daß auf die Gewinnung der komplexchemisch interessanten Iminoessigsäuren verzichtet wurde. Ähnlich uneinheitlich verliefen alle Umsetzungen von **1b** mit α -D-Glucose, welche zu *N*-Glycosiden führen könnten.

Feste Metallkomplexe der Ethylendiamin-Verbindung **3b** ließen sich aus Lösungen der Metallsalze in Ethanol erhalten; die Elementaranalysen der Kupfer- und Zink-Komplexe **3g** und **3h** stimmen mit den berechneten Zusammensetzungen ebenso gut überein wie mit den durch komplexometrische Titration erhaltenen Metallgehalten (Tab. 3). Die aus den entsprechenden Hydraten gewonnenen Nickel- und Cobaltkomplexe **3i** und **3j** zeigen etwas größere Abweichungen, sind jedoch eindeutig durch die Präsenz von 6 bzw. 4 Metallatomen pro Octaamin charakterisiert.

2. Untersuchungen in wäßriger Lösung

2a) pK -Werte

Während eine potentiometrische Titration mit dem makrocyclischen Tetraamin **3** an mangelnden Löslichkeiten auch in Gemischen von Wasser mit Dioxan, Ethanol oder DMF bzw. an nicht klar erkennbaren Äquivalenzpunkten scheiterte, konnten die pK_s -Werte der Basen mit zusätzlichen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppen in Ethanol/Wasser (1:1) auf diese Weise ermittelt werden. Erhalten wurde bei konstanter Ionenstärke (0.01 N KCl): für **1b** 8.50, für **2b** 8.45, für **3b** 8.65, für **4b** 8.60; im Vergleich dazu liegen z. B. die pK_s -Werte für Ethylendiamin bei 7.31 (pK_1) bzw. 9.98 (pK_2)¹⁷. Die Titrationskurven zeigten durchgehend nur einen Sprung, welcher die Aufnahme nur eines Protons pro $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Einheit indiziert.

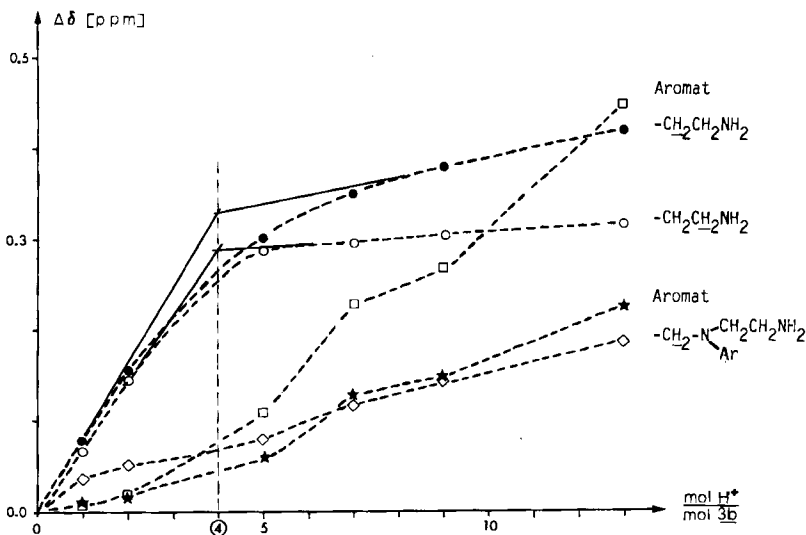


Abb. 1. ^1H -NMR-Verschiebungen als Funktion der Protonierung von **3b**; Messungen in D_2O bei $294 \pm 2 \text{ K}$ in ca. 10^{-2} M Lösung

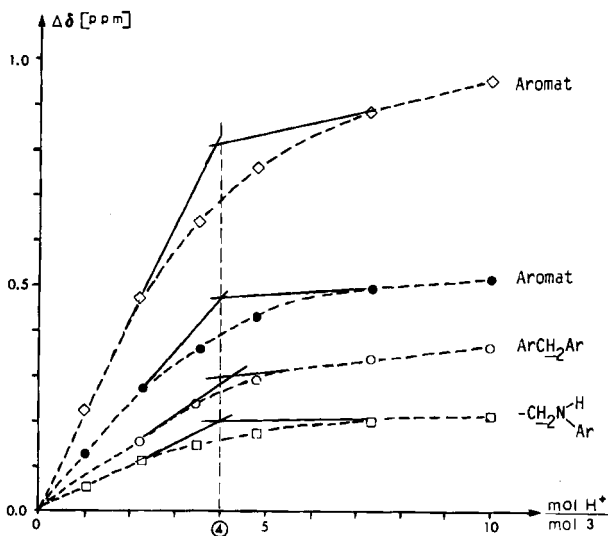


Abb. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen als Funktion der Protonierung von **3**; Meßbedingungen s. Abb. 1

Mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungstitrationen (Abb. 1) ließ sich der Ort der Protonierung eindeutig der primären Aminfunktion zuordnen; die Basizität des Anilinstickstoffatoms ist aus Mesomeriegründen wie durch das vicinale bereits protonierte Atom (vgl. Ethylendiamin, s. o.) so weit herabgesetzt, daß es unter den obengenannten Bedingungen nicht zu protonieren war. Eine Verschiebungstitration des Tetraamins **3** (Abb. 2) zeigte, daß bei größerem Abstand der Stickstoffatome wie erwartet keine erkennbaren Unterschiede zwischen den einzelnen Protonierungsschritten bestehen.

2b) Metallkomplexe

In Vorversuchen wurde zunächst geklärt, daß das Tetramin **3** alleine keine erkennbare Komplexierung mit $\text{Zn}^{2\oplus}$ -, $\text{Cu}^{2\oplus}$ -, $\text{Co}^{2\oplus}$ - und $\text{Ni}^{2\oplus}$ -Ionen liefert: Extraktionsversuche mit **3** in Gegenwart von $2\text{--}4 \cdot 10^{-3}$ M Metallsalzen in Chloroform-Wasser-Gemischen und komplexometrische Gehaltsanalyse zeigten $< 2\%$ Transfer in die organische Phase, woraus sich Extraktionskonstanten¹⁸⁾ von $K_{\text{ex}} < 1.1$ l/mol ergeben. Die Abwesenheit der Komplexierung mit **3** ist das Resultat von großen $\text{N}\cdots\text{N}$ -Abständen und bedeutet, daß Wechselwirkungen der Ethylendiaminoderivate mit Metallionen ausschließlich auf das bekannt hohe Komplexierungsvermögen dieser Struktureinheit¹⁹⁾ zurückgehen.

Die Abhängigkeit der Komplexkonstanten von verschiedenen Metallen und Liganden ist mit anderen Ethylendiaminoverbindungen bereits häufig beschrieben worden; ihre Ermittlung war mit den vorliegenden Makrocyclen zudem durch Löslichkeitsprobleme erschwert, so daß wir uns auf die potentiometrische und photometrische Bestimmung zweier Komplexkonstanten beschränkten. Die po-

tentiometrische Titration der Modellverbindung **1b** mit und ohne Zusatz von Kupfer(II)-chlorid ergab eine pK -Differenz von $\Delta = 2.6$ und nach entsprechender Umrechnung²⁰⁾ $K = 4.0 \cdot 10^5$ l/mol.

Da NMR-spektroskopische Bestimmungen wegen mangelnder Löslichkeiten ausschieden, wurden mit UV-Messungen die Bildung des Komplexes aus **3b** und Nickel(II)-chlorid verfolgt. Obwohl die Änderungen der Absorptionsmaxima nur maximal ≈ 3 nm betragen, wurde mit Hilfe einer numerischen Kurvenanpassung (Abb. 3)²¹⁾ unter Voraussetzung von 4 Bindungsstellen oder EDA-Einheiten pro Makrocyclus eine Konstante erhalten, welche mit $K \approx 1.6 \cdot 10^6$ l/mol nahe dem entsprechenden Wert für Ethylendiamin ($K = 4.6 \cdot 10^7$ l/mol²²⁾) liegt.

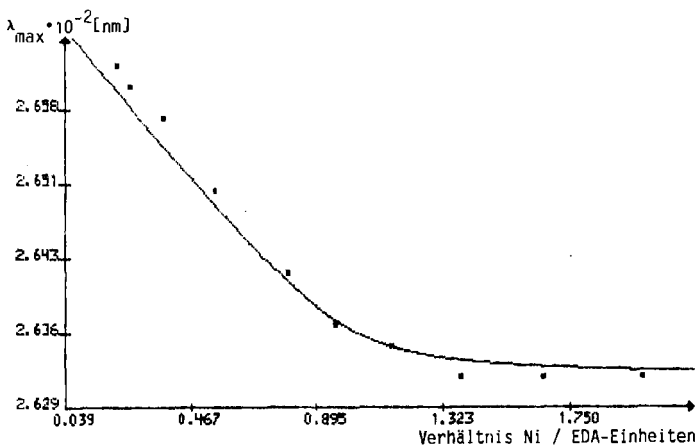


Abb. 3. Nicht-lineare Kurvenanpassung zur Bestimmung der Assoziationskonstanten des Nickel(II)-Komplexes von **3b** in Ethanol

2c) Katalytische Effekte bei Acyltransferreaktionen

Eine Beschleunigung von Umesterungen läßt sich zunächst in Analogie zu bekannten Reaktionen von Phenylacetaten mit einfach protonierten α,ω -Diaminen erwarten, in denen das NH_3^{\oplus} -Fragment als Lewis-Säure oder als Wasserstoffbrückendonator zur Aktivierung der Carbonylgruppe dient²³⁾.

Die Beteiligung eines solchen Mechanismus wurde durch Messung der Freisetzung des 2,4-Dinitro-1-naphtholat-Anions aus dem entsprechenden Acetat (DNNA) in Gegenwart der offenkettigen Modellverbindung **1b** in der am primären Stickstoffatom monoprotonierten Form aufgeklärt. DNNA wurde wegen der leichten Meßbarkeit des entsprechenden Anions durch UV-Spektroskopie gewählt. Messungen bei verschiedenen Anfangskonzentrationsverhältnissen von $[\mathbf{1b}]_0 / [\text{DNNA}]_0$ (Tab. 4) zeigten, bedingt durch den Überschuß an **1b**, pseudoerste Ordnung; Auftragung der Geschwindigkeitskonstanten (RGK) gegen $[\mathbf{1b}]_0 / [\text{DNNA}]_0$ ergab eine lineare Korrelation ($r = 0.998$) und $k_{\text{obs.}} = 4.56 \cdot [\mathbf{1b}]_0 - 0.001$, und damit eine erhebliche Beschleunigung gegenüber der Reaktion eines Nucleophils

ohne vicinale positive Ladung; die Gegenwart von *N,N*-Diethylanilin und Ethylamin, welches zur Hälfte protoniert war, führte bei Konzentrationen von $1.8 \cdot 10^{-3}$ M zu einer maximal 15proz. Erhöhung der RGK.

Tab. 4. Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} von der Konzentration an **1b**^{a)}

Nr.	c_{1b} [mol/l] ^{b)} $\times 10^3$	Molverhältnis 1b/DNNA	k_{obs} [s ⁻¹] ^{c)} $\times 10^2$
1	10.40	250	4.66
2	8.34	205	3.67
3	6.67	160	2.82
4	5.34	128	2.41
5	4.27	103	1.79
6	3.42	82	1.41
7	2.73	66	1.02
8	2.18	52	0.80
9 ^{d)}	1.75	42	0.63

^{a)} In Ethanol/Wasser (1:1); $T = 23 \pm 0.1$ °C; $k_{\text{hyd}} = 1.59 \cdot 10^{-4}$ [s⁻¹], gemessen in Pufferlösung vom pH = 8.10; $c_{\text{DNNA}} = 2.08 \cdot 10^{-5}$ mol/l; der pH-Wert der 1. Messung betrug 8.12 ± 0.05 und änderte sich bei zunehmender Verdünnung der Stammlösung von **3b**, so daß der pH-Wert der letzten Messung 7.90 ± 0.05 betrug. — ^{b)} Die zweifach protonierte Form des Azacyclophans **3b** wurde durch entsprechende Zugabe an 1 M HCl hergestellt. — ^{c)} k_{obs} (pseudoeerste Ordnung), berechnet nach „MAP“²¹⁾. — ^{d)} Für die kleineren Molverhältnisse Rezeptor/Substrat wurden die Meßdaten sowohl nach 1. und 2. Ordnung („MAP“) ausgewertet; es ergaben sich innerhalb von $\pm 2\%$ die gleichen Werte; $c_{\text{DNNA}} = 4.16 \cdot 10^{-5}$ mol/l.

Tab. 5. Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} von der Konzentration an Azacyclophan **3b**^{a)}

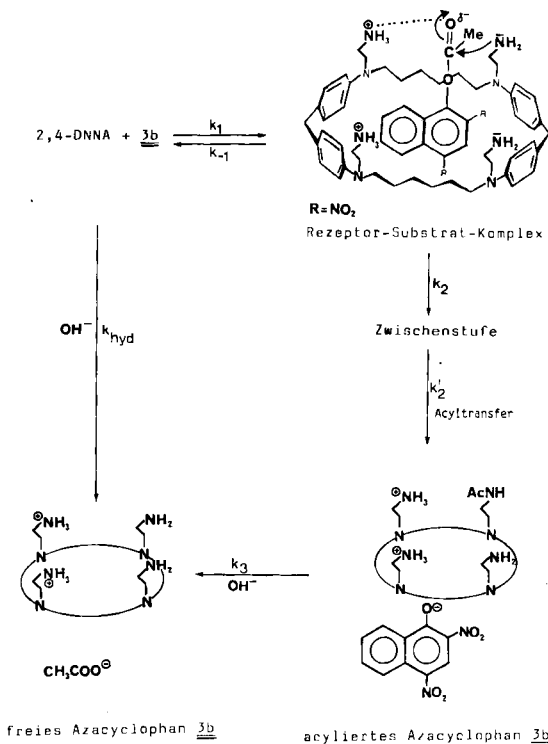
Nr.	c_{3b} [mol/l] ^{b)} $\times 10^3$	Molverhältnis 3b/DNNA	k_{obs} [s ⁻¹] ^{c)} $\times 10^1$
1	1.61	77	2.63
2	1.29	62	2.29
3	1.03	50	1.73
4	0.82	40	1.24
5	0.66	32	1.15
6 ^{d)}	0.53	25	0.82
7 ^{d)}	0.42	20	0.65
8 ^{d)}	0.34	16	0.46

^{a)} Anmerkungen ^{a-d)} s. Tab. 4.

Schema 4 zeigt die möglichen Reaktionen von DNNA in Gegenwart des zweifach protonierten Makrocyclus **3b**. Die Auftragung der — wiederum nach dem Zeitegesetz 1. Ordnung erhaltenen — RGK-Werte als Funktion von **[3b]** ergab eine erhebliche zusätzliche Beschleunigung im Vergleich zu dem offenkettigen Analogon **1b**. Die aus der linearen Regression ($r = 0.996$) ermittelte Korrelation war $k_{\text{obs.}} = 171 \cdot [\mathbf{3b}]_0 - 0.005$; berücksichtigt man die Präsenz von 4 nucleophilen

Zentren im Vergleich zu **1b**, so beträgt die Geschwindigkeitserhöhung gegenüber **1b** $171/(4 \times 4.5) = 9.5$.

Schema 4. Acyltransfer in Gegenwart von Azacyclophan **3b**



Das Ausbleiben einer für Enzyme und deren Analoga typischen Sättigungskinetik bedeutet, daß unter den erreichbaren Reaktionsbedingungen noch keine Sättigung des Substrats DNNA einzusetzen beginnt. Dies ist in Einklang mit ¹H-NMR-Messungen von Mischungen aus z. B. 10^{-3} M 2,4-Dinitro-1-naphthol (\cong DNNA) und 10^{-1} M **3b**, welche weniger als 0.1 ppm Verschiebungsänderungen am Substrat ergaben; ähnliche Resultate wurden mit 1-Naphthol erhalten. Unter Annahme eines Verschiebungseffektes von ≥ 1 ppm für einen vollausgebildeten Komplex mit **3b** (vgl. früher beschriebene Werte in analogen Komplexen²⁴⁾) ergibt sich, daß die Komplexkonstanten in D₂O/CD₃OD (1:1) $K < 10$ l/mol sind; die bei den kinetischen Messungen notwendigen Elektrolytzusätze können zu weiteren *K*-Erniedrigungen führen²⁴⁾.

Der Makrocyclus **3b** stellt keinen eigentlichen Katalysator dar, da die Verseifung des acylierten Azacyclophans wesentlich langsamer verläuft als seine Bildung (vgl. entsprechende Messungen an Acetamiden²⁵⁾). Jedoch ist die Freisetzung des Naphtholats aus DNNA offensichtlich durch eine gleichzeitige Aktivierung der

Ester-Carbonylgruppe durch $-\text{NH}_3^{\oplus}$ und Additionen von $-\text{NH}_2$ in einem geeigneten Komplex beschleunigt. Für die Effektivität dieses bifunktionellen Katalyseschritts ist mit dem obengenannten relativen k_{3b}/k_0 -Wert von 9.5 nur eine untere Grenze angegeben, da der gemessene Wert durch einen nur formal vertretbaren Faktor von (maximal) 4 dividiert wurde, und das System noch weit von einer vollständigen Komplexbildung entfernt ist.

2d) Protonen- und Metallionen-Effekte auf die Kinetik

Messungen der RGK von DNNA in Gegenwart von **3b** zeigten die erwarteten Abnahmen mit sinkendem pH (Tab. 6). Während der Zusatz von Cobalt(II)-nitrat (bis $9.8 \cdot 10^{-4}$ M) zu dem System **3b** ($4.05 \cdot 10^{-4}$ M) + DNNA ($1.86 \cdot 10^{-5}$ M) in 50proz. Ethanol nur zu RGK-Senkungen von max. 10% führte, wird unter gleichen Bedingungen mit Kupfer(II)-chlorid eine Verlangsamung um maximal ≈ 50 gefunden (Abb. 4). Daß bereits bei Zusatz von 1 mol $\text{Cu}^{2\oplus}$ pro **3b** nahezu Sättigung eintritt (Abb. 4), deutet auf Blockierung von zwei nucleophilen Zentren durch $\text{Cu}^{2\oplus}$ -Ligandierung mit 2 $-\text{NH}_2$ -Gruppen hin²⁶⁾.

Tab. 6. Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten vom Protonierungsgrad der Verbindung **3b**^{b)}

Protonierungsgrad in [%]	pH-Wert	k_{obs} [s^{-1}] ^{a)}
50%	7.97	$4.58 \cdot 10^{-2}$
80%	6.95	$5.85 \cdot 10^{-3}$
100%	6.09	$7.17 \cdot 10^{-4}$
Nullreaktion	8.10 ^{c)}	$1.59 \cdot 10^{-4}$

^{a)} k_{obs} wurde nach „MAP“ berechnet²¹⁾. — ^{b)} In Ethanol/Wasser (1:1); $T = 23 \pm 0.1$ °C; $c_{3b} = 4.0 \cdot 10^{-4}$ mol/l; $c_{\text{DNNA}} = 1.86 \cdot 10^{-5}$ mol/l. — ^{c)} Pufferlösung aus gebrauchsfertigem Phosphat-Puffer pH = 7, Ethanol und 1 M HCl hergestellt; pH = 8.10 ± 0.05 .

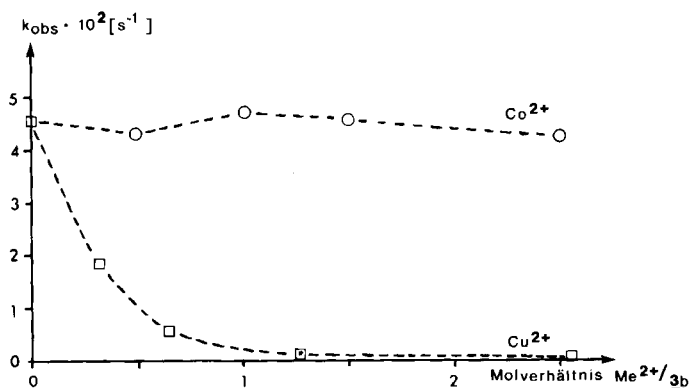


Abb. 4. k_{obs} als Funktion des molaren Verhältnisses $[\text{Metal}^{2\oplus}]:[\mathbf{3b}]$

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie wird für finanzielle Unterstützung gedankt, Herrn cand. chem. R. Becker für die Durchführung einiger Synthesen und Versuche.

Experimenteller Teil

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH 90 und AM 400, jeweils bei Umgebungstemperatur; Referenz bei Messungen in CDCl₃ und [D₆]DMSO: Tetramethylsilan; in D₂O: 3-(Trimethylsilyl)propansulfonsäure-Natriumsalz. — UV-Spektren (Kinetik): Kontron Uvi-kon 725 und 860. — pH-Meter: Metrohm 3003, Knick 646.

Reinheits-/Gehaltsbestimmungen durch Vergleich von ¹H-NMR-Signalfächen mit einem zugesetzten internen Standard bekannter Konzentration (z. B. Dioxan); Streuung meist ± 3%.

Komplexometrische Titrations von Metallgehalten der Komplexe 3g bis 3j bei pH 2.0 mit 0.01 M Triplex[®] und Murexid-Indikator/Puffer-Tabletten (Merck).

Extraktionsversuche mit Metallionen: Mischungen von 5 · 10⁻³ M Metallsalz in Wasser und 5 · 10⁻³ M organischer Ligand in Chloroform wurden ca. 2 h heftig gerührt, die Phasen durch Zentrifugieren getrennt und in entnommenen aliquoten Teilen der Metallgehalt komplexometrisch bestimmt.

Kinetische Messungen: Die Zunahme an 2,4-Dinitro-1-naphtholat wurde durch Extinktionsmessung bei λ_{max} = 438 nm bei 23 ± 0.1°C in thermostatisierten Küvetten verfolgt. Der Anschluß an einen Mikrorechner erlaubte kontinuierliche vollautomatische Messungen über mehrere Halbwertszeiten und Auswertungen entweder nach dem integrierten Zeitgesetz 1. Ordnung oder durch nichtlineare Kurvenanpassung^{21,27}. Die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes wurde zwischen 1 und 5 · 10⁻⁵ M sichergestellt. Die Reproduzierbarkeit der RGK-Werte entsprach Abweichungen von < 5%. Zusatz von Elektrolyten wie 2.5 · 10⁻³ M KCl hatte keinen Einfluß auf die gemessene RGK.

N,N'-Diethyl-*N,N'*-bis(*p*-tolylsulfonyl)-4,4'-methylendianilin: Zu einer Lösung von 1.15 g (50 mmol) fein geschnittenem Natrium in 75 ml Methanol gibt man nacheinander 12.7 g (25 mmol) *N,N'*-Bis(*p*-tolylsulfonyl)-4,4'-methylendianilin (aus käuflichem 4,4'-Methylendianilin) und 18.7 g (0.12 mol) Ethyliodid. Das Reaktionsgemisch wird ca. 12 h lang unter Rückfluß erwärmt, wobei ein grünlicher Niederschlag entsteht, der abgesaugt und in ca. 200 ml CHCl₃ aufgenommen wird. Anschließend wird dreimal mit je 150 ml KCl-gesättigtem Wasser ausgeschüttelt; nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird der zähe, braune Rückstand tropfenweise mit Methanol versetzt, bis Niederschlagsbildung auftritt. Das Produkt wird aus Methanol/Essigester (5:3) umkristallisiert; nach Trocknen werden 8.10 g (58%) eines farblosen Pulvers vom Schmp. 148–149°C (Zers.) erhalten. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.49 (d, 4H, Tosyl, J_{AB} = 8.3 Hz); 7.25 (d, 4H, Tosyl, J_{AB} = 8.2 Hz); 7.10 (d, 4H, Aromat, J_{AB} = 8.3 Hz); 6.97 (d, 4H, Aromat, J_{AB} = 8.4 Hz); 3.95 (s, 2H, ArCH₂Ar); 3.57 (q, 4H, NCH₂CH₃, J = 7.2 Hz); 2.42 (s, 6H, Tosyl-CH₃); 1.07 (t, 6H, NCH₂CH₃, J = 7.2 Hz). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 140.2 (C-1); 137.1 (C-4); 129.4 (C-3); 128.9 (C-2); 45.5 (C-14); 40.9 (C-7); 14.0 (C-15); Tosylgruppe: 143.2, 135.7, 129.3, 127.6, 21.5.

C₃₁H₃₄N₂O₄S₂ (562.8) Ber. C 66.16 H 6.09 N 4.98 Gef. C 66.13 H 6.17 N 4.85

N,N'-Diethyl-4,4'-methylendianilin (2): Zu 8.0 g (14.0 mmol) *N,N'*-Diethyl-*N,N'*-bis(*p*-tolylsulfonyl)-4,4'-methylendianilin in 260 ml destilliertem *n*-Butanol werden unter Rückfluß innerhalb von 2 1/2 h 21.8 g (0.95 mol) fein geschnittenes Natrium portionsweise eingetragen. Es bildet sich ein farbloser Niederschlag, der anschließend noch 1 h unter Rückfluß

gerührt wird. Nach Abkühlen wird mit ca. 300 ml Wasser versetzt, die wäßrige Phase nach kurzem Rühren abgetrennt und die Butanolphase erneut zweimal mit je 150 ml Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrigen Phasen werden zweimal mit je 100 ml CHCl_3 extrahiert; die Chloroform-Butanol-Phasen werden vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet, die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der gelbe ölige Rückstand wird in 50 ml 10proz. Salzsäure aufgenommen und durch mehrmalige Extraktion mit Ether von organischen Verunreinigungen befreit. Die Wasserphase wird unter Eiskühlung mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung versetzt und das ausgefallene **2** durch mehrmaliges Ausschütteln mit CHCl_3 extrahiert. Man erhält 2.7 g (75%) hellgelbes Öl. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.97$ (d, 4H, Aromat, $J_{\text{AB}} = 8.3$ Hz); 6.52 (d, 4H, Aromat, $J_{\text{AB}} = 8.4$ Hz); 3.76 (s, 2H, ArCH_2Ar); 3.11 (q, 4H, NCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Hz); 1.22 (t, 6H, NCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Hz). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 146.6$ (C-1); 130.8 (C-4); 129.6 (C-3); 112.9 (C-2); 40.2 (C-7); 38.7 (C-14); 14.9 (C-15).

1,8,22,29-Tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (3)^{10b)} wurde wie früher beschrieben^{10a)} erhalten, jedoch erwies sich die chromatographische Reinigung auf der Tosylamidstufe als überflüssig sowie das Aufnehmen des mit HBr /Phenol enttosylierten Produkts in Ethylacetat [(70 g Rohprodukt in 700 ml)] als günstig, wobei die Polymeren weitgehend ungelöst bleiben. Nach Abziehen des Ethylacetats wurde über Kieselgel (80 cm, \varnothing 4.5 cm) chromatographiert und aus wenig Dioxan umkristallisiert (25%).

1,8,22,29-Tetraazonia[8.1.8.1]paracyclophan-tetrachlorid (3k): In eine Lösung von 0.571 g (1.0 mmol) **3** in 45 ml destilliertem CHCl_3 wird 15 min lang HCl -Gas eingeleitet, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet, der abgesaugt und mit wenig CHCl_3 gewaschen wird. Nach Trocknen (35°C, 48 h) wird 0.7 g (97%) **3k** erhalten. — $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 7.53$, 7.46 (16H, AA'BB'-System, Aromat); 4.18 (s, 4H, ArCH_2Ar); 3.42 (m, 8H, CH_2N); 1.68 (m, 8H, Aliphaten); 1.40 (m, 8H, Aliphaten).

1,8,23,30-Tetraaza[8.2.8.2]paracyclophan (5) und *1,8-Diaza[8.2]paracyclophan (4)* wurden nach Lit.^{10a)} dargestellt, jedoch unter Benutzung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$ (3:1:1) als Laufmittel für **5** und **4** bei der Säulenchromatographie. (Die Schmelzpunkte von **4** und **5** sind in der Lit.^{10a)} zu vertauschen: **4** 151°C; **5** 171°C.)

N-Alkylierungsversuche mit 1,8,22,29-Tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (3): Zu einer Lösung von 0.5 g (0.9 mmol) **3** in 35 ml CHCl_3 gibt man bei Raumtemp. 0.7 g (5.4 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 0.9 g (7.2 mmol) 2-Bromethanol. Das Reaktionsgemisch wird 24 h lang unter Rückfluß gehalten und nach Abkühlen die organische Phase dreimal mit je 70 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Öl. Anschließend wurde versucht, das Rohprodukt chromatographisch zu reinigen (Kieselgel, Essigester/Benzin F = 5:3); neben Edukt wurden 3 Reaktionsprodukte mit ähnlichen R_F -Werten gefunden, so daß eine weitere Reinigung nicht möglich war. Reaktionsumsatz ca. 25% (Summe der drei Produkte, $^1\text{H-NMR}$). — (Analoge Reaktion mit $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ lieferte nur Edukt zurück (< 5% Umsatz).)

N-Alkylierungsversuche von N-Ethylanilin (1): Zu einer Lösung von 0.5 g (4.1 mmol) **1** in 20 ml CHCl_3 gibt man bei Raumtemp. und Rühren 0.8 g (6.2 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.3 g (8.4 mmol) Bromessigsäure-methylester. Das Reaktionsgemisch wird 2 d lang unter Rückfluß erwärmt; die Aufarbeitung erfolgt extraktiv durch Ausschütteln der organischen Phase mit Wasser. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Solvens wird der braune, viskose Rückstand ohne weitere Reinigung NMR-spektroskopisch untersucht (< 15% Umsatz). Analoge Reaktion mit $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ergab ebenfalls nur unvollständigen Umsatz zur gewünschten Verbindung (< 20% Umsatz).

N-Alkylierungen mit Bromacetonitril: 1.0 mmol des betreffenden sekundärenamins wird in möglichst wenig CHCl_3 gelöst; pro Amingruppe(n) im Molekül werden zur Lösung 0.195 g (1.5 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 0.241 g (2.0 mmol) BrCH_2CN unter Rühren bei Raumtemp. zugegeben und das Reaktionsgemisch ca. 12 h lang unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen extrahiert man die organische Phase drei- bis fünfmal mit je 100 ml Wasser, um das entstandene *N,N*-Diisopropylethylammoniumbromid zu entfernen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der ölige Rückstand entweder umkristallisiert, destilliert oder säulenchromatographisch gereinigt.

Es wurden so hergestellt:

1) *1,8,22,29-Tetrakis(cyanmethyl)-1,8,22,29-tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (3a)*: Das Produkt fällt bereits nach 1–2 h Rührdauer als fester Niederschlag in der Reaktionslösung aus (74%). Schmp. 228 °C (Zers.) aus Dioxan. — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 7.03$ (d, 8H, Aromat, $J_{\text{AB}} = 8.5$ Hz); 6.73 (d, 8H, Aromat, $J_{\text{AB}} = 8.4$ Hz); 4.40 (s, 8H, CH_2CN); 3.72 (s, 4H, ArCH_2Ar); 3.29 (m, 8H, CH_2N); 1.50 (m, 8H, Aliphaten); 1.29 (m, 8H, Aliphaten). — $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 144.9$ (C-9); 131.5 (C-12); 129.8 (C-11); 117.7 (CN); 113.8 (C-10); 51.0 (C-7); $39.5 \pm 0.5^*$ (C-7') (durch Solvens verdeckt); 39.2 (C-15); 26.1, 26.0 (C-6, C-5).

$\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_8$ (717.0) · Ber. C 77.06 H 7.31 N 15.63 Gef. C 76.69 H 7.43 N 15.44

2) *1,8,23,30-Tetrakis(cyanmethyl)-1,8,23,30-tetraaza[8.2.8.2]paracyclophan (5a)*: Das Produkt fällt beim Abkühlen des Reaktionsgemischs teilweise in fester Form an; chromatographische Reinigung mit Kieselgel ($l = 30$ cm, $\varnothing = 2$ cm) und Essigester als Eluens (59%); Schmp. 219 °C (Zers.) aus Essigester/Dioxan. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.03$ (d, 8H, Aromat, $J_{\text{AB}} = 8.7$ Hz); 6.72 (d, 8H, Aromat, $J_{\text{AB}} = 8.7$ Hz); 4.09 (s, 8H, CH_2CN); 3.30 (m, 8H, CH_2N); 2.84 (s, 8H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 1.63 (m, 8H, Aliphaten); 1.42 (m, 8H, Aliphaten). — $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 144.8$ (C-9); 131.4 (C-12); 129.0 (C-11); 117.8 (CN); 113.5 (C-10); 50.6 (C-7); $39.5 \pm 0.5^*$ (C-7') (Signal durch Solvens verdeckt); 36.6 (C-15, C-16); 25.3, 25.1 (C-6, C-5).

$\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_8$ (745.0) Ber. C 77.38 H 7.58 N 15.04 Gef. C 75.14 H 7.65 N 14.68

3) *1,8-Bis(cyanmethyl)-1,8-diaza[8.2]paracyclophan (4a)*: Das Produkt fiel nach chromatographischer Reinigung (Kieselgelsäule; Eluens: Essigester) als hellgelbes Öl an, welches nicht kristallisiert werden konnte (63%). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.68$ (d, 4H, Aromat, AA'BB'-System); 6.60 (d, 4H, Aromat); 4.03 (s, 4H, CH_2CN); 3.18 (m, 4H, CH_2N); 2.83 (s, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 1.38 (m, 4H, Aliphaten); 1.23 (m, 4H, Aliphaten). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , $[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 145.3$ (C-9); 133.4 (C-12); 129.5 (C-11); 116.3 (CN); 115.3 (C-10); 51.9 (C-7); 40.6 (C-7'); 36.9 (C-15, C-16); 26.5, 26.1 (C-6, C-5).

4) *N,N'*-Bis(cyanmethyl)-*N,N'*-diethyl-4,4'-methylendianilin (2a): Das Produkt konnte nach Umkristallisieren aus Aceton/Petrolether als farblose Nadeln erhalten werden (54%); Schmp. 90–91 °C (Zers.) aus Aceton/Petrolether. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.11$ (d, 4H, Aromat, $J_{\text{AB}} = 8.7$ Hz); 6.80 (d, 4H, Aromat, $J_{\text{AB}} = 8.7$ Hz); 4.11 (s, 4H, CH_2CN); 3.85 (s, 2H, ArCH_2Ar); 3.40 (q, NCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Hz); 1.23 (t, 6H, NCH_2CH_3 , $J = 7.1$ Hz). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 145.3$ (C-1); 133.2 (C-4); 129.9 (C-3); 116.3 (CN); 115.7 (C-2); 46.4 (C-14); 39.9 (C-16); 40.0 (C-7); 12.3 (C-15).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4$ (332.5) Ber. C 75.87 H 7.28 N 16.85 Gef. C 75.30 H 7.27 N 16.48

5) *N*-(Cyanmethyl)-*N*-ethylanilin (1a): Das Reaktionsprodukt wurde nach der Aufarbeitung destillativ gereinigt (Sdp. 154–155 °C/13 Torr) (61%). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.29$ (m, 2H, Aromat); 6.84 (m, 3H, Aromat); 4.07 (s, 2H, CH_2CN); 3.39 (q, 2H, NCH_2CH_3); 1.22 (t, 3H, NCH_2CH_3). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 146.9$ (q C); 129.5; 119.7; 116.4 (CN); 1148; 46.2 (C-2); 39.4 (C-2'); 12.2 (C-1).

Reduktion von Nitrilderivaten: Der im Folgenden beschriebene Ansatz bezieht sich auf die entsprechenden Tetranitrile **3a** und **5a**; alle Reduktionen werden unter Stickstoff durchgeführt. Zu einer Suspension von 0.76 g (20 mmol) LiAlH_4 in 100 ml absol. THF und/oder Dioxan fügt man unter Kühlen (Eisbad) und Rühren portionsweise frisch sublimiertes AlCl_3 (0.89 g; 6.7 mmol) hinzu. Nach kurzem Rühren läßt man innerhalb von 2 h die Lösung von 1.0 mmol des betreffenden Nitrils, gelöst in ca. 100 ml absol. THF und/oder Dioxan, zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird weitere 12 h lang bei ca. 35–40°C gerührt; nach Abkühlen auf 0°C (Eisbad) zersetzt man das überschüssige Hydrid durch Zugabe von ca. 9 ml THF (Dioxan)/Wasser (1:1). Anschließend gibt man eine Lösung von 2.8 g KOH in 28 ml Wasser hinzu, so daß $\text{Al}(\text{OH})_3$ koaguliert. Man dekantiert die klare Lösung vom Niederschlag, extrahiert den festen Rückstand mehrmals mit CHCl_3 und entfernt die vereinigten Lösungsmittel i. Vak. Der farblose, ölige Rückstand wird in 50 ml CHCl_3 aufgenommen und zur Entfernung anorganischer Verunreinigungen mehrfach mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens abgezogen.

Da die Rohprodukte chromatographisch nicht zu reinigende Öle darstellen und Umkristallisation nur im Fall von **3b** gelang, wurde eine Reinigung dadurch erzielt, daß der Rückstand erneut in CHCl_3 bzw. CH_2Cl_2 aufgenommen und mit einem äquivalenten Volumen an 10proz. Salzsäure extrahiert wird. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die Wasserphase unter Kühlen tropfenweise mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung versetzt, bis die Fällung des Amins (pH \approx 10) vollständig ist. Daraufhin schüttelt man mehrmals mit CHCl_3 aus, trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Solvens i. Vak.

Es wurden so hergestellt:

1) **1,8,22,29-Tetrakis(2-aminoethyl)-1,8,22,29-tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (3b):** Ausb. 62%; Schmp. 173–177°C (Zers.) aus Diethylether/Essigester. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.00 (d, 8H, Aromat, J_{AB} = 8.6 Hz); 6.61 (d, 8H, Aromat, J = 8.6 Hz); 3.78 (s, 4H, ArCH_2Ar); 3.32 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 3.24 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 2.87 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 1.54 (m, 8H, Aliphaten); 1.32 (m, 8H, Aliphaten). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 146.6 (C-9); 129.6 (C-11); 129.5 (C-12); 112.6 (C-10); 54.4 (C-7'); 51.8 (C-7); 39.9 (C-6'); 39.7 (C-15); 27.1 (C-6, C-5).

$\text{C}_{46}\text{H}_{68}\text{N}_8$ (733.1) Ber. C 75.37 H 9.35 N 15.28 Gef. C 74.64 H 9.44 N 14.91

2) **1,8,23,30-Tetrakis(2-aminoethyl)-1,8,23,30-tetraaza[8.2.8.2]paracyclophan (5b):** Auch nach der oben angegebenen Säure/Base-Reinigung konnte **5b** nur als schlecht kristallisierbares Produkt erhalten werden, das öligen Charakter beibehält (49%); Gehaltsbestimmung mit int. Standard (Dioxan): > 95%. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.04 (d, 8H, Aromat, J_{AB} = 8.3 Hz); 6.63 (d, 8H, Aromat, J_{AB} = 8.3 Hz); 3.34 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 3.28 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 2.90 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 2.78 (s, 8H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 1.60 (m, 8H, Aliphaten); 1.39 (m, 8H, Aliphaten). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 146.3 (C-9); 128.8 (C-11, C-12); 111.9 (C-10); 53.4 (C-7'); 50.7 (C-7); 39.2 (C-6'); 37.1 (C-15, C-16); 25.6 (C-6, C-5).

3) **1,8-Bis(2-aminoethyl)-1,8-diaza[8.2]paracyclophan (4b):** Das Produkt konnte nicht in kristalliner Form erhalten werden, sondern behielt öligen Charakter (57%); Gehaltsbestimmung mit int. Standard (Dioxan): > 96%. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.56 (d, 4H, Aromat); 6.49 (d, 4H, Aromat); 3.22 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 3.14 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 2.84 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 2.74 (s, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 1.55 (m, 4H, Aliphaten); 1.34 (m, 4H, Aliphaten). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 146.2 (C-9); 129.9 (C-11, C-12); 115.3 (C-10); 55.0 (C-7'); 52.5 (C-7); 40.2 (C-6'); 36.7 (C-15, C-16); 24.9 (C-6); 23.8 (C-5).

4) ***N,N'*-Bis(2-aminoethyl)-*N,N'*-diethyl-4,4'-methylen-dianilin (2b):** Ausb. 65%, hellgelbes Öl. Gehaltsbestimmung mit int. Standard (Dioxan): > 95%. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.02

(d, 4H, Aromat, $J_{AB} = 8.6$ Hz); 6.65 (d, 4H, Aromat, $J_{AB} = 8.6$ Hz); 3.78 (s, 2H, $ArCH_2Ar$); 3.36 (q, 4H, NCH_2CH_3 , $J = 7.9$ Hz); 3.30 (m, 4H, $NCH_2CH_2NH_2$); 2.88 (m, 4H, $NCH_2CH_2NH_2$); 1.10 (t, 6H, NCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Hz). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 146.4$ (C-1); 129.6 (C-4); 129.5 (C-3); 112.6 (C-2); 53.5 (C-16); 45.6 (C-14); 39.9 (C-17); 39.7 (C-7); 12.1 (C-15).

5) *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethylanilin (**1b**): Ausb. 94%, hellgelbes Öl. Gehaltsbestimmung mit Standard (Dioxan): > 98%. — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.22$ (m, 2H, Aromat); 6.74 (m, 1H, Aromat); 6.68 (m, 2H, Aromat); 3.43 (q, 2H, NCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Hz); 3.38 (t, 2H, $NCH_2CH_2NH_2$); 2.93 (t, 2H, $NCH_2CH_2NH_2$); 1.18 (t, 3H, NCH_2CH_3 , $J = 7.3$ Hz). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 148.2$ (q C); 129.3; 116.3; 112.7; 53.0 (C-2'); 45.6 (C-2); 39.8 (C-1'); 12.1 (C-1).

*Reduktionsversuch von Verbindung 3a mit Lithiumtriethylborhydrid*¹⁴): Zu einer Lösung von 23 ml 1 M Superhydrid®-Lösung in Tetrahydrofuran (23 mmol) wird innerhalb von 1 h bei 0°C eine Lösung von 2.0 g (2.7 mmol) **3a** in ca. 150 ml absol. THF zugetropft. Danach rührt man 12 h lang bei Raumtemp., fügt 100 ml Wasser und 40 ml 30proz. H_2O_2 unter Kühlung hinzu. Anschließend wird mehrmals mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt. Das entstandene Produktgemisch ließ sich chromatographisch nicht auftrennen.

1,8,22,29-Tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan-1,8,22,29-tetraessigsäure (3c): Eine Lösung von 0.4 g (0.56 mmol) **3a** in 50 ml destilliertem Dioxan wird innerhalb von 1 h unter Rühren zu 15 ml einer 20proz. KOH-Lösung, die mit wenigen Tropfen 30proz. H_2O_2 versetzt wurde, zugetropft. Daraufhin läßt man die Reaktionsmischung so lange unter Rückfluß kochen, bis die NH_3 -Entwicklung beendet ist (ca. 1 d). Nach Abkühlen wird auf 30 ml eingeeengt und unter Eiskühlung mit 20proz. Salzsäure tropfenweise bis zum Neutralpunkt versetzt, wobei das Betain kolloidal ausfällt. Man extrahiert nun mehrmals mit je 100 ml Ether, wäscht mit KCl-gesättigtem Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Solvens verbleibt ein farbloses Öl (69%). — 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): $\delta = 6.94$ (d, 8H, Aromat, $J_{AB} = 8.7$ Hz); 6.44 (d, 8H, Aromat, $J_{AB} = 8.6$ Hz); 3.65 (s, 4H, $ArCH_2Ar$); 3.72 (s, 8H, NCH_2CO_2H); 3.27 (m, 8H, $CH_2NCH_2CO_2H$); 1.48 (m, 8H, Aliphaten); 1.27 (m, 8H, Aliphaten). — ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): $\delta = 172.5$ (C=O); 146.2 (C-9); 129.4 (C-12); 129.1 (C-11); 111.8 (C-10); 54.1 (C-7'); 51.4 (C-7); 39.7 (C-15); 26.3 (C-6, C-5).

Umsetzung von Verbindung 3a mit Hydroxylamin-hydrochlorid: Eine Lösung von 1.4 g (20 mmol) $NH_2OH \cdot HCl$ in 5 ml Wasser wird mit 1.7 g (20 mmol) $NaHCO_3$ neutralisiert; dazu gibt man unter Rühren 0.4 g (0.56 mmol) **3a** in 30 ml destilliertem Dioxan und erwärmt das Gemisch 15 h lang unter Rückfluß. Nach Abkühlen engt man soweit ein, bis Niederschlagsbildung eintritt, saugt den Feststoff ab und wäscht mit Wasser. Nach Trocknen wurde das farblose, kristalline Produkt NMR-spektroskopisch untersucht, wobei festgestellt wurde, daß vollständige Umsetzung der Nitrilgruppen erfolgt war. Vergleich mit den Spektren von **3c** indiziert die Präsenz von $R = CH_2CO_2H$ und $R = CH_2C(NH_2)=NOH$ an unterschiedlichen N-Atomen des Azacyclophans.

Umsetzung von N-(Cyanmethyl)-N-ethylanilin (1a) mit Xylit und Chlorwasserstoff: 1.0 g (6.3 mmol) **1a** wird in wenig Diglyme oder Dioxan gelöst und mit 4.75 g (31 mmol) Xylit unter Rühren versetzt (0°C). Anschließend leitet man unter Kühlung (Eisbad, 0°C) 2 h lang HCl -Gas ein und rührt das Reaktionsgemisch noch weitere 2 h bei Raumtemp. Dann wird mit 40 ml Wasser versetzt und mehrfach mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Neutralwaschen der organischen Phase, Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Solvens i. Vak. werden die Rückstände aus der wäßrigen und organischen Phase NMR-spektroskopisch untersucht: Umsatz < 5%.

Darstellung der Metallkomplexe 3g bis 3j: 0.73 g (1.0 mmol) des freien Liganden **3b** werden in 100 ml absol. Ethanol unter Erwärmen gelöst und eine Lösung von 5.0 mmol des betreffenden Metallsalzes in 15 ml absol. Ethanol innerhalb von 30 min zugetropft. Danach erhitzt man noch weitere 30 min unter Rückfluß und saugt den Niederschlag nach Abkühlen der Reaktionslösung auf 0°C und/oder Zugabe eines weniger polaren Lösungsmittels über eine Glasfritte unter Schutzgas ab. Man wäscht mit wenig Wasser und Aceton nach und trocknet die festen Metallkomplexe in der Trockenpistole über KOH bei 35°C; Ausbeuten: **3g** 87%; **3h** 79%; **3i** 82%; **3j** 85%.

Umsetzungen an den primären Amin(seitenketten)funktionen von 1b, 3b

1) *Alkylierungsversuch von 1b mit Bromessigsäure:* 0.6 g (3.0 mmol) *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethylanilin-hydrochlorid werden in 20 ml H₂O/Ethanol (3:1) gelöst und mit 1 M NaOH neutralisiert (pH 10). Zu dieser Lösung gibt man 10 mmol BrCH₂CO₂Na in 20 ml Wasser (Bromessigsäure wird vorher unter Kühlung mit NaOH neutralisiert) langsam hinzu; das Reaktionsgemisch wird mit 1 M NaOH auf pH 9–10 eingestellt, ca. 5 h unter Rückfluß gehalten und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Ansäuern mit 20proz. HCl auf pH 2–3 werden die Lösungsmittel entfernt und der braune Rückstand dreimal mit je 100 ml Ethanol in der Wärme digeriert. Unlösliche anorganische Salze werden abfiltriert, das Solvens abgezogen und der harzige Rückstand zur Entfernung von organischen Verunreinigungen zweimal mit je 100 ml Ether ausgekocht; die erwartete Iminodiessigsäure war nicht entstanden (NMR).

2) *1,8,22,29-Tetrakis[2-[bis(cyanmethyl)amino]ethyl]-1,8,22,29-tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (3e) und 1,8,22,29-Tetrakis[2-[bis(methoxycarbonylmethyl)amino]ethyl]-1,8,22,29-tetraaza[8.1.8.1]paracyclophan (3f):* 0.73 g (1.0 mmol) **3b** werden in 50 ml CHCl₃ gelöst und nacheinander unter Rühren mit 1.6 g (12 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.9 g (16 mmol) Bromacetonitril bzw. 2.5 g (16 mmol) Bromessigsäure-methylester versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch ca. 12 h unter Rückfluß erwärmt; nach Entfernen des Lösungsmittels wird extraktiv mit CHCl₃/Wasser aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

a) **3e:** Ausb. 87%, hellgelbes Öl. Reinigung: Kieselgel (l = 90 cm, Ø = 2 cm) mit Dioxan/EtOAc (1:3). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.00 (d, 8H, Aromat, J_{AB} = 8.4 Hz); 6.58 (d, 8H, Aromat); 3.77 (s, 4H, ArCH₂Ar); 3.61 [s, 16H, N(CH₂CN)₂]; 3.39 (m, 8H, NCH₂CH₂N); 3.22 (m, 8H, CH₂N); 2.79 (m, 8H, NCH₂CH₂N); 1.53 (m, 8H, Aliphaten); 1.32 (m, 8H, Aliphaten).

b) **3f:** Ausb. 68%, gelbes Öl, Reinigung: Kieselgel (l = 30 cm, Ø = 3 cm) mit CHCl₃ bzw. EtOAc. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.98 (d, 8H, Aromat, J_{AB} = 8.5 Hz); 6.56 (d, 8H, Aromat); 3.75 (s, 4H, ArCH₂Ar); 3.69 (s, 24H, CO₂CH₃); 3.58 (s, 16H, CH₂CO₂CH₃); 3.40 (m, 8H, NCH₂CH₂N); 3.21 (m, 8H, CH₂N); 2.86 [m, 8H, NCH₂CH₂N(CH₂CO₂CH₃)₂]; 1.54 (m, 8H, Aliphaten); 1.32 (m, 8H, Aliphaten). — ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS): δ = 171.6 (C=O); 146.0 (C-9); 129.6 (C-12, C-11); 112.0 (C-10); 55.6 (C-4); 51.6 (CO₂CH₃); 51.4, 51.3, 49.9 (C-7', C-7, C-6'); 39.6 (C-15); 27.1 (C-6, C-5) (Zuordnungen durch DEPT-Experiment gesichert).

c) *Verseifung von 3f:* 0.5 g (0.38 mmol) **3f** werden in 20 ml Ethanol unter Rühren gelöst und bei Raumtemp. mit 20 ml einer konz. Ba(OH)₂ · 8H₂O-Lösung (3.6 mmol) tropfenweise versetzt. Daraufhin erwärmt man 24 h unter Rückfluß, wobei sich ein hellgelber Niederschlag bildet, der abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und NMR-spektroskopisch untersucht wird. Im ¹H-NMR-Spektrum konnte die gewünschte Octaessigsäure-Verbindung neben Verunreinigungen identifiziert werden; jedoch gelang es weder durch Säulenchromatographie noch durch Umkristallisieren, das Produkt analysenrein zu erhalten.

- ¹⁾ Wirt-Gast-Chemie, Teil 7. Teil 6: *H.-J. Schneider, D. Güttes und U. Schneider*, *Angew. Chem.* **98**, 635 (1986); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **25**, 647 (1986).
- ²⁾ Neuere Übersichten: ^{2a)} *J.-M. Lehn*, *Science* **227**, 849 (1985). — ^{2b)} *F. Vögtle, H.-G. Löhr, J. Franke und D. Worsch*, *Angew. Chem.* **97**, 721 (1985); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **24**, 727 (1985). — ^{2c)} *F. Diederich*, *Chem. Unserer Zeit* **17**, 105 (1983). — ^{2d)} *E. Weber*, *Kontakte (Merck, Darmstadt)* **1983**, 38. — ^{2e)} *Y. Murakami*, *Top. Curr. Chem.* **115**, 107 (1983). — ^{2f)} *D. J. Cram und K. N. Trueblood*, *Top. Curr. Chem.* **98**, 43 (1981). — ^{2g)} *I. Tabushi und K. Yamamura*, *Top. Curr. Chem.* **113**, 145 (1983).
- ³⁾ *K. Odashima und K. Koga*, *Org. Chem. (New York)* **45** (Cyclophanes, Vol. 2), 629.
- ⁴⁾ *T. A. Kaden*, *Top. Curr. Chem.* **121/III**, 157 (1984).
- ⁵⁾ *H. Stetter und K. H. Mayer*, *Chem. Ber.* **94**, 1410 (1961); *H. Stetter und W. Frank*, *Angew. Chem.* **88**, 760 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 686 (1976).
- ⁶⁾ *H. Stetter, W. Frank und R. Mertens*, *Tetrahedron* **37**, 767 (1981).
- ⁷⁾ *S. Büøen, J. Dale, P. Groth und J. Krane*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1172.
- ⁸⁾ *K. P. Wainwright*, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 2117.
- ⁹⁾ *Th. Wieland*, in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, Bd. **11/2**, S. 335, Thieme, Stuttgart 1958.
- ¹⁰⁾ ^{10a)} *H.-J. Schneider und R. Busch*, *Chem. Ber.* **117**, 3056 (1984). — ^{10b)} *H.-J. Schneider und K. Philippi*, *Chem. Ber.* **119**, 65 (1986).
- ¹¹⁾ *J. E. McIsaac jr., R. E. Ball und E. J. Behrman*, *J. Org. Chem.* **36**, 3048 (1971); *K. B. Wiberg*, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3961 (1953); **77**, 2519 (1955).
- ¹²⁾ *F. Eloy und R. Lenaers*, *Chem. Rev.* **62**, 155 (1962).
- ¹³⁾ *R. Roger und D. G. Nelson*, *Chem. Rev.* **61**, 179 (1961).
- ¹⁴⁾ *H. C. Brown und S. Krishnamurty*, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1669 (1973).
- ¹⁵⁾ ^{15a)} *R. F. Nystrom*, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2544 (1955). — ^{15b)} *B. R. Brown*, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2756. — ^{15c)} *H. C. Brown und N. M. Yoon*, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1464 (1966).
- ¹⁶⁾ *W. J. Bailey und F. Markscheffel*, *J. Org. Chem.* **25**, 1797 (1960).
- ¹⁷⁾ *J. Bjerrum*, *Metal Ammine Formation in Aqueous Solution*, Haase, Kopenhagen 1941.
- ¹⁸⁾ *Vgl. Y. Takeda*, *Top. Curr. Chem.* **121**, 2 (1984).
- ¹⁹⁾ ^{19a)} *A. E. Martell und M. Calvin*, *Die Chemie der Metallchelaterbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1958. — ^{19b)} *H. Irving*, *A Discussion on Coordination Chemistry*, Paper 4, Butterwick Research Lab., ICI, 1950.
- ²⁰⁾ *S. z. B. F. P. Schmidtchen*, *Chem. Ber.* **114**, 597 (1981).
- ²¹⁾ *R. Kramer*, Diplomarbeit, Universität des Saarlandes, Saarbrücken 1986.
- ²²⁾ *C. A. Carlson, J. P. Reynolds und F. H. Verhoek*, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1334 (1945).
- ²³⁾ ^{23a)} *T. C. Bruice und S. J. Benkovic*, *Bioorganic Mechanisms*, Vol. I, S. 11 ff., Benjamin, New York 1966. — ^{23b)} *T. C. Bruice und R. G. Willis*, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 531 (1965).
- ²⁴⁾ *H.-J. Schneider, K. Philippi und J. Pöhlmann*, *Angew. Chem.* **96**, 907 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **23**, 908 (1984).
- ²⁵⁾ *H. Morawetz und P. S. Otaki*, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 463 (1963).
- ²⁶⁾ *Vgl. Y. Murakami, Y. Ayoma und M. Kida*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 1665.
- ²⁷⁾ *Vgl. H.-J. Schneider, G. Schmidt und F. Thomas*, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 3556 (1983). — *Vgl. neuere Arbeit zu diesem Themenkreis: N. W. Alcock, K. P. Balakrishnan und P. Moore*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1731.

[58/86]