

Maßgeschneiderte Wirtverbindung für Piperazin und verwandte Amine

Ralf Hoss und Fritz Vögtle*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Straße 1, W-5300 Bonn 1, Deutschland

Eingegangen am 30. Oktober 1992

Key Words: Diamine / Host-guest chemistry / Macrocyclic / Supramolecular chemistry / Receptor molecule, synthetic

Tailor-Made Host for Piperazine and Related Amines

The 38-membered bis-catechol **4b** is obtained by cyclisation of the diacyl dichloride **3c** with the diamine **2b** in 45% yield, whereas a 68-membered octalactam **7** is formed under similar conditions from **5** and **1b**. Bis-catechol **4b** is a selective host compound for piperazine (**8**) and the structurally related diamine **9**. Association constants for the 1:1 complexes have

been measured by ¹H-NMR titration experiments. A nucleobase guest (pterine, **24**) was extracted into a hydrochloric acid phase by complex formation with the host **4b**. The results are compared with solubility and transport experiments obtained by use of analogous macrobicyclic tris-catechol hosts.

Brenzcatechin-Einheiten konnten vor einigen Jahren erstmals in makrobicyclische Molekülskelette wie **I** und **II** eingebaut werden^[1]. Nach der damit erzielten erfolgreichen Komplexierung bestimmter organischer Gastmoleküle interessiert die Frage, ob nicht auch die eventuell weniger aufwendig herstellbaren makromonocyclischen Analogen wie **III** selektive Einschlußigenschaften bieten.

1. Makromonocyclischer Bis(brenzcatechin)-Wirt **4b**

Die Erfahrungen an **I** und **II** können bereits in die Syntheseplanung von **III** einbezogen werden. Beispielsweise ist zu berücksichtigen, daß der Tris(brenzcatechin)-Käfig **I**^[2] aufgrund seiner Hexalactam-Struktur den Nachteil besitzt, in unpolaren organischen Lösungsmitteln wie Chloroform oder Tetrachlormethan zu schwerlöslich zu sein, um einfache Wirt-Gast-Experimente durchführen zu können. Es war daher notwendig, die neu zu synthetisierenden Makromonocyclen des Typs **III** wie folgt maßzuschneidern:

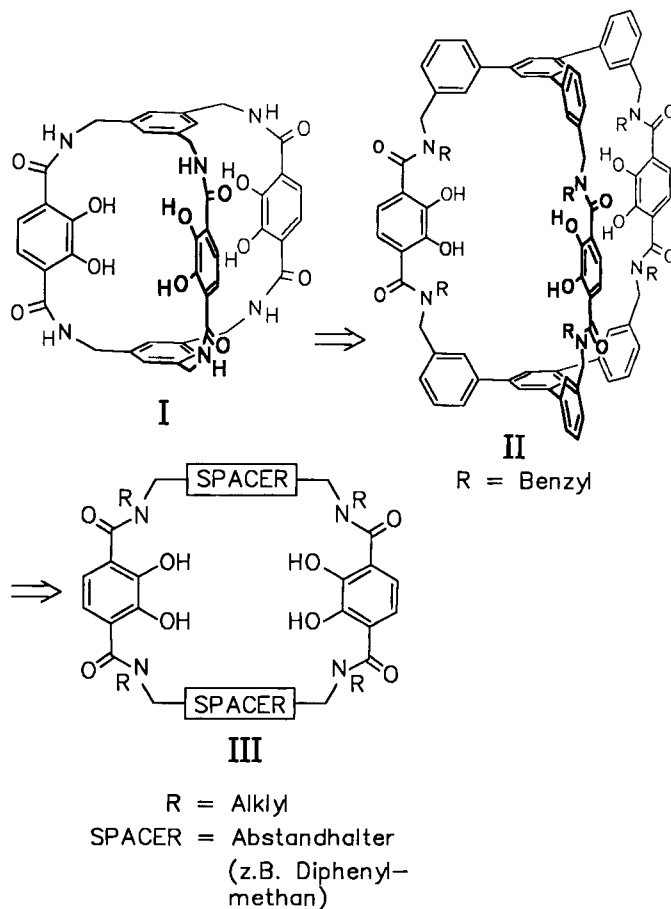
a) Ersatz von NH- (vgl. **I**) durch *N*-Benzyl-Gruppen (vgl. **II**) sollte eine Verbesserung der Löslichkeit^[3] bewirken, wodurch Untersuchungen der Komplexierungseigenschaften erleichtert werden.

b) Um den Nachweis von Wirt-Gast-Wechselwirkungen mittels ¹H-NMR-Spektroskopie weiter zu vereinfachen, sollten die bei **II** verwendeten, oft zu verbreiterten Signalen führenden *N*-Benzylgruppen in **III** durch *N*-Methylgruppen ersetzt werden.

c) Die Vergrößerung des für Metall-Ionen (z.B. Fe³⁺) maßgeschneiderten Hohlraums von **I** durch entsprechende aromatische Spacer-Einheiten (Triphenylbenzol-Gerüst) führte zum endoaciden makrobicyclischen Wirtmolekül **II**, das zur molekularen Erkennung und zum selektiven Transport von organischen Gastmolekülen (Nucleobasen) fähig ist^[4]. Auf analoge Weise sollte auch im makromonocyclischen System **III** die Hohlraumgröße dem potentiellen Gast angepaßt werden. 4,4'-Disubstituiertes Diphenylmethan er-

schien als Abstandhalter (Spacer) in **III** geeignet, um einen für übliche organische Gastmoleküle hinreichend großen Hohlraum zu erzielen. Wegen seines gewinkelten Baus war bei der Cyclisierung zu **4a** überdies eine hinreichende Ausbeute zu erwarten^[6b].

d) Aufgrund der Endoacidität des Hohlraums von **III** wurden basische Gäste ins Auge gefaßt, die an beiden Ca-



techol-Einheiten (ditoper Rezeptor) andocken sollten. Es boten sich also stereofunktionell komplementäre Diamine entsprechender Länge an.

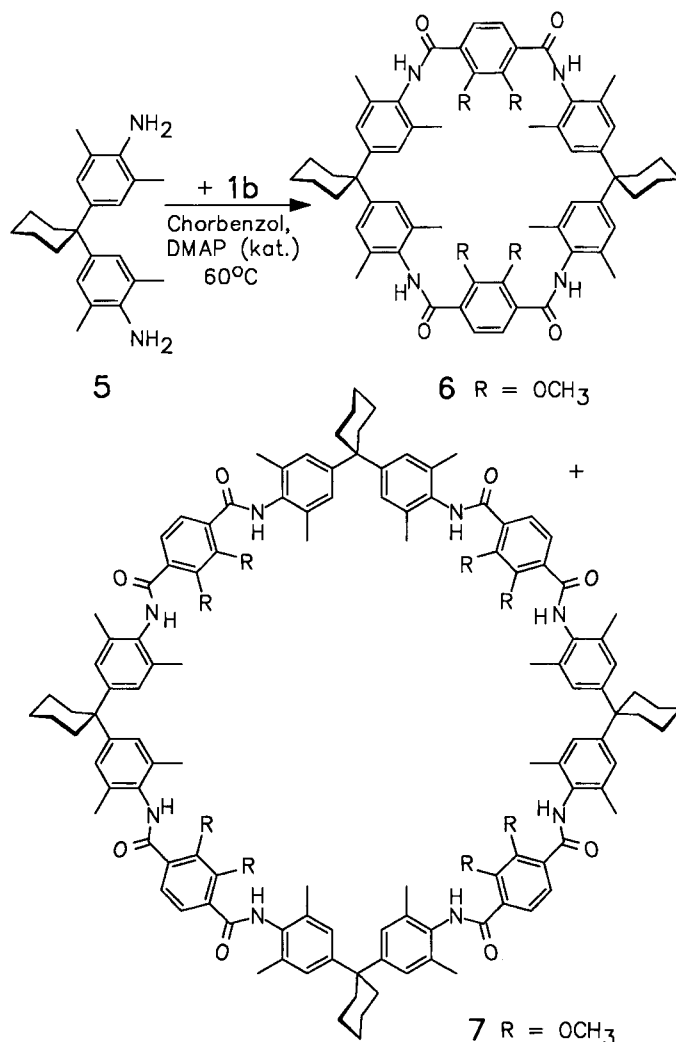
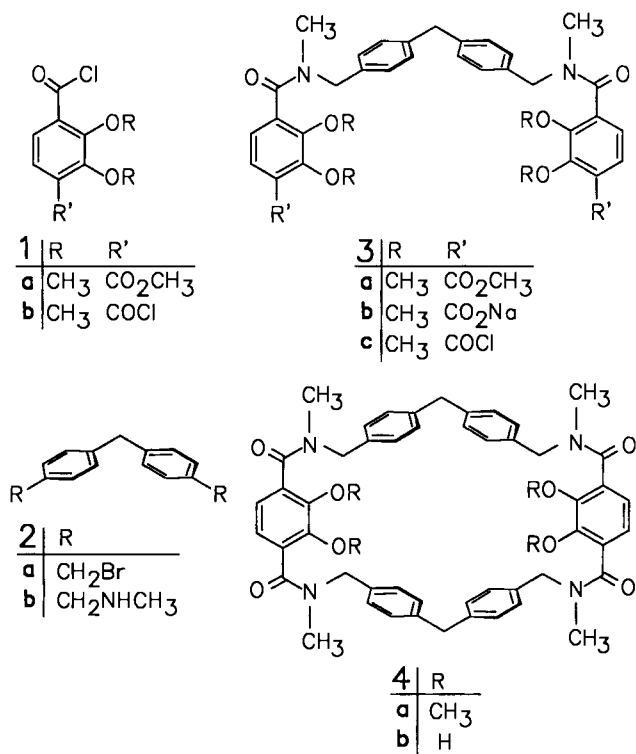
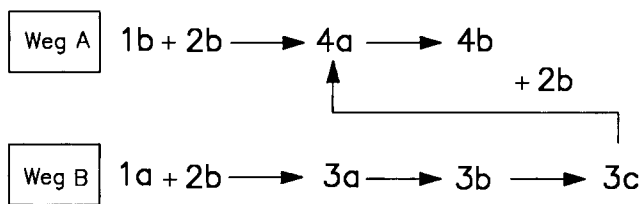
Zur Darstellung makromonocyclischer Bis(brenzcatechin)-Verbindungen des Typs **III** stehen zwei Möglichkeiten offen:

A: Die Knüpfung von vier Amidbindungen nach dem Verdünnungsprinzip^[5,6] in einem einzigen Reaktionsschritt, oder

B: Stufenweises Zusammenfügen struktureller Untereinheiten nach einer Art „molekularem Baukastenprinzip“^[7] (Modulbauweise, „molekulares LEGO“^[8]).

Weg B führte ausgehend von **2b** und **3c** in befriedigender Ausbeute (45%) zum gewünschten Makromonocyclus **4a**. Durch Etherspaltung mit BBr_3 in Dichlormethan wurde der Tetrahydroxy-Makrocyclus **4b** mit 75% Ausbeute erhalten.

Für das nach Hunter^[9] oder Vögtle et al.^[10] dargestellte sterisch abgeschirmte Diamin **5** erhält man nach Weg A ein anderes Ergebnis: Die Cyclisierung von **5** mit **1b** ergibt in Chlorbenzol die Tetramethoxyverbindung **6** nur in geringen Ausbeuten (<6%). Als Hauptprodukt (>30%) wurde der 68gliedrige Makromonocyclus **7** isoliert, der vier Brenzcatechin-Einheiten und acht Amidbindungen enthält. Aus diesem Befund ergeben sich neue Möglichkeiten, die Bildung extrem vielgliedriger Makrocyclen vor auszuplanen.



Die Verwendung von Isophthalsäure anstelle von Terephthalsäure führt dagegen auf unerwartete Weise zu neuartigen Catenanen^[11,12].

2. Wirt/Gast-Wechselwirkungen

¹H-NMR-Titrations: Der Makromonocyclus **4b** zeichnet sich nicht nur durch Größe und Präorganisation der konvergent einstellbaren aciden Bindungszentren aus, sondern besitzt darüber hinaus den Vorteil, in Chloroform gut löslich zu sein. **4b** bietet aufgrund seines symmetrischen Gerüsts einfache, signalarme NMR-Spektren, die leicht zu interpretieren sind. Nach Modellbetrachtungen sollte er in der Lage sein, in organischen Lösungsmitteln Piperazine über $\text{N}\cdots\text{H}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrückenbindungen im Hohlraum zu binden. Eine Komplexierung ist wahrscheinlich, wenn die Hydroxylgruppen der beiden Brenzcatechin-Einheiten antiparallel aus der Ebene des Makrocyclus **4b** herausragen (A). Wie Abb. 1 veranschaulicht, ist bei exakt parallel konvergenter Anordnung derselben eine Komplexierung wegen der zu geringen Größe des verbleibenden Zwischenraums weniger wahrscheinlich (B).

Für Piperazin (**8**) und 1,4-Diazacycloheptan (**9**) als Gäste erhält man Titrationskurven (Abb. 2), die auf einen 1:1-

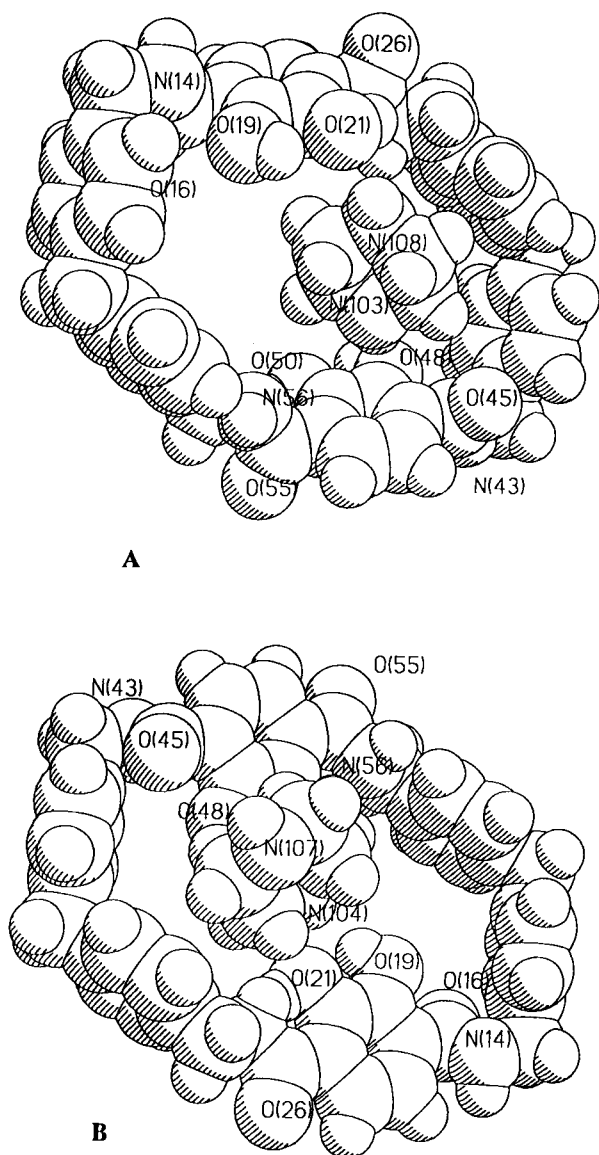


Abb. 1. Zwei berechnete Konformationen des Wirtmoleküls **4b**. In der Konformation A ragen die beiden Brenzcatechin-Einheiten antiparallel aus der Ebene des Makrocyclus **4b** heraus. Die Größe des Zwischenraums erlaubt die Komplexbildung von Piperazin (**8**). Bei exakt konvergenter paralleler Anordnung der vier Hydroxylgruppen (**B**) ist eine Komplexbildung wegen der zu geringen Größe des verbleibenden Zwischenraums weniger wahrscheinlich. – Abstände [pm], Konformation A: N(108)–O(19) 320, N(108)–O(21) 490, N(103)–O(48) 310, N(103)–O(50) 370, O(21)–O(48) 900, O(21)–O(50) 990. Konformation B: N(104)–O(21) 342, N(104)–O(19) 479, N(104)–O(48) 325, N(104)–O(59) 306, O(21)–O(48) 557, O(21)–O(40) 584. – Mit dem Kraftfeldprogramm „Molek 9000“ wurden getrennte Einzeloptimierungen des Wirtmoleküls **4b** durchgeführt^[20]. SHELX TL PLUS (Siemens PC) diente lediglich als Plottprogramm

Komplex hinweisen. Die aus der Beziehung $1/\Delta\delta = 1/(K \cdot \Delta\delta_{\max}) \cdot 1/c_G + 1/\Delta\delta_{\max}$ ^[13,14] resultierenden Assoziationskonstanten K_{ass} (M^{-1}) betragen in Chloroform für die Gäste **8** und **9** $1.4 \cdot 10^2 (\pm 20\%)$ bzw. $1.2 \cdot 10^2 (\pm 40\%)$ ^[15].

Die selektive Komplexbildung der Gäste **8** und **9** wird durch Vergleichsmessungen mit dem Mono(brenzcatechin)-Referenzwirt **21b** und den potentiellen Gastmolekülen **10**–**20** untermauert: Obwohl **21b** analoge acide Funktio-

nalitäten besitzt, fehlt die Präorganisation, wie sie dem makrocyclischen Wirtmolekül **4b** eigen ist. Ein Titrationsexperiment mit Piperazin (**8**) zeigt mit **21b** weder Hoch- noch Tieffeldverschiebungen.

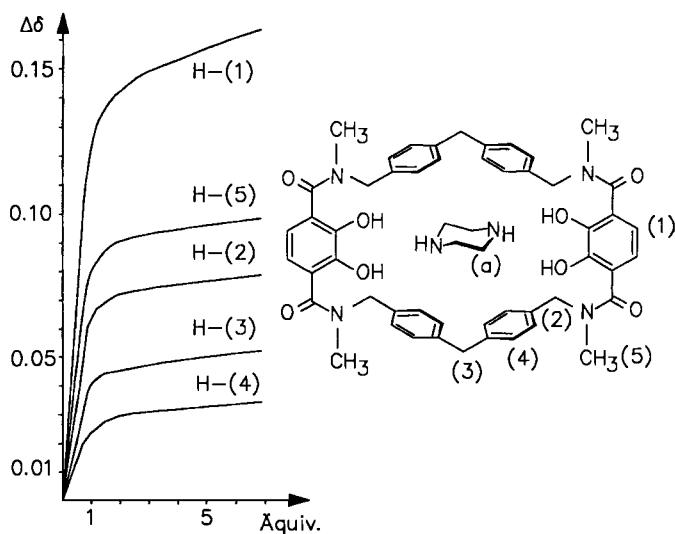
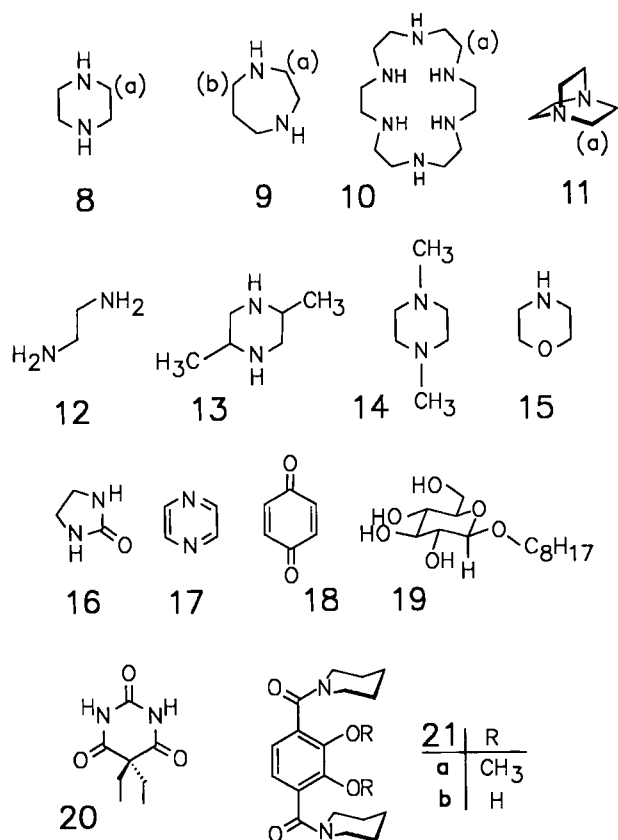


Abb. 2. Eine Lösung des Gasts (G) (10^{-5} mol/20 μl) wird zu einer Lösung des Wirts (H) **4b** (10^{-5} mol/0.5 mol) im gleichen Lösungsmittel getropft. Die Änderung des Volumens z. B. von H:G = 1:0 zu H:G = 1:2 beträgt somit 40 μl (8%) und kann vernachlässigt werden. ¹H-NMR-Studien bei 250 MHz belegen die Annahme, daß eine Selbstassoziation der Amine unter diesen Bedingungen ausgeschlossen werden kann

Andererseits treten bei den Gästen (*cis/trans*)-2,5-Dimethylpiperazin (**13**) und *N,N'*-Dimethylpiperazin (**14**), bei denen die Methylgruppen sich nachteilig auf eine mögliche Wirt-Gast-Wechselwirkung auswirken können, keine ¹H-NMR-Verschiebungen mit dem Wirtmolekül **4b** auf; die Signale der NH-Gast- oder OH-Wirt-Protonen sind stark verbreitert oder nicht zu sehen (rascher Austausch). Die Gastmoleküle **15**–**18** bewirken ebenfalls keine ¹H-NMR-Verschiebungen in Verbindung mit dem Tetrahydroxyparacyclophan **4b**. Man kann also bei den Gästen **8** und **9** von einer spezifischen ¹H-NMR-Verschiebung ausgehen, die nicht nur auf einen reinen „Komplexbildungseffekt“, sondern ebenso auf einen „Donor-Anisotropie-Effekt“ zurückzuführen ist^[14,15].

DABCO (**11**) zeigt eine Tieffeldverschiebung von 0.15. Dies stimmt mit der Annahme überein, daß ein Protonentransfer vom Wirt **4b** [H(5): $\Delta\delta = -0.05$] zum Gast stattfindet, wobei eine Komplexbildung in der Peripherie von **4b** erfolgt (keine oder nur schwache Anisotropie-Effekte). Ein ähnliches Verhalten sollte mit „Hexacyclen“ (**10**) als Gast hervorgerufen werden, jedoch wurde hier eine Hochfeldverschiebung von 0.22 beobachtet. Daraus kann geschlossen werden, daß **10** mit einer NH–[CH₂]₂–NH-Einheit gebunden wird und die übrigen Teile des Moleküls mit den aromatischen Strukturelementen des Wirtmoleküls **4b** in Wechselwirkung treten. Ethylendiamin (**12**) als Gast führt sofort zur Bildung eines farblosen Niederschlags. In Anlehnung an die von Murray et al.^[16] untersuchte diastereo- und

enantioselektive Bindung von Octylglycosiden mittels eines Tetrahydroxy-Steroid-Cyclophans wurde auch hier das Octylglycosid **19** geprüft, jedoch ohne Effekt. Ebenso negativ



Tab. 1. Wechselwirkungen des Wirts **4b** mit den potentiellen Gästen **8**–**11**

Substrat (Gast)	Chemische Verschiebung ($\Delta\delta$) der Wirtprotonen H-(1) bis H-(5) ^[i] und der Gastprotonen (a) und (b) ^[ii] + = Tieffeldverschiebung, – = Hochfeldverschiebung		
Piperazin (8)	(1) –0.16, (2) –0.08, (3) –0.05, (4) –0.03 (5) –0.10	(a) –0.16	
1,4-Diazacycloheptan (9)	(1) –0.21, (2) –0.09, (3) –0.06, (4) –0.04 (5) –0.12	(a) –0.18 (b) –0.08	
„Hexacyclen“ (10) ^[iii]	(1) –0.34, (2) –0.15, (3) –0.05, (4) –0.07 (5) –0.12	(a) –0.22	
DABCO (11)	(1) –0.06, (2) –0.05, (3) –0.03, (4) 0 (5) –0.05	(a) +0.15	

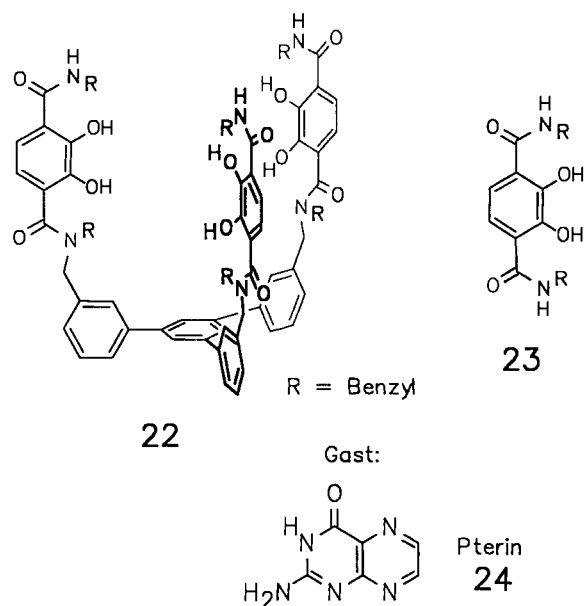
^[i] Die angegebenen chemischen Verschiebungen der Wirtprotonen H-(1) bis H-(5) ergeben sich bei einem Wirt/Gast-Verhältnis von H:G = 1:7, einem Bereich, in dem die Zuwächse zu $\Delta\delta$ beliebig klein werden bzw. $\Delta\delta_{\max}$ durch Extrapolation erhalten werden kann. – ^[ii] Die Angaben zu den chemischen Verschiebungen der Gastprotonen (a) und (b) beziehen sich auf ein Wirt/Gast-Verhältnis von H:G = 1:0.7. Sie sollen lediglich die Tendenz aufzeigen, ob die Signale eines Gastes zu hohem oder tiefem Feld verschoben werden. Zur Berechnung der Komplexbildungskonstanten ist jedoch nur die Konzentration der Gastmoleküle relevant^[21]. – ^[iii] ¹H-NMR-Signale sind stark verbreitert.

verlief eine ¹H-NMR-Titration mit der Diethylbarbitursäure (**20**).

Ein weiteres Indiz für die Komplexierung von Piperazin (**8**) und 1,4-Diazacycloheptan (**9**) innerhalb des Hohlraums von **4b** ist das Auftreten einer Aufspaltung der im unkomplexierten Zustand als Singulett erscheinenden Diphenylmethan-Protonen im ¹H-NMR-Spektrum. Der Diphenylmethan-Spacer wird somit durch Zugabe von stereofunktionell komplementären Gastsubstanzen in seinen Bewegungsfreiheitsgraden eingeschränkt. Das neue synthetische Rezeptormolekül **4b** weist also eine Selektivität in seinen Wechselwirkungen mit Piperazin (**8**) und verwandten Aminen auf.

Löslichkeits- und Transportsteigerung: Die biologisch relevanten Nucleobasen, die von Makrobicyclen des Typs **III** komplexiert werden, sind in Chloroform nur unzureichend löslich, so daß ¹H-NMR-Titrationsexperimente nicht möglich sind. Sie lösen sich jedoch in saurer wäßriger Phase. Ihr Löslichkeitsverhalten ist somit dem des Bis(brenzcatechin)-Wirts **4b** entgegengesetzt. Der Nachweis der Gastbindung läßt sich also durch Zerstörung der Komplexe in organischer Lösung durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure und Untersuchung der wäßrigen Phase führen^[4]. Stellt man eine gesteigerte Löslichkeit des Gastes bei Anwesenheit des Wirts **4b** in der organischen Phase fest, so ist dies ein Hinweis auf die Ausbildung supramolekularer Aggregate.

Am Beispiel des Wirt-Gast-Paares **4b**/Pterin (**24**) wurde ein Löslichkeitssteigerungs- und ein Transportexperiment (Fest-flüssig-flüssig-Extraktion) durchgeführt (s. Exp. Teil). Eine Löslichkeitssteigerung um den Faktor 3 ist verglichen mit dem Makrobicyclus **II** und dem Tripoden **22** mäßig. Ein direkter Vergleich ist allerdings nur möglich, wenn bei allen Löslichkeitsversuchen stets die gleiche Wirtkonzentration eingesetzt wird. Berücksichtigt man beim Transportversuch von **4b** mit Pterin (**24**), daß man mit dem reinen Lösungsmittel Dichlormethan im Gegensatz zum Lösungsmittelgemisch Dichlormethan/*n*-Hexan (3:1/v:v)^[19] von vornherein höhere Transportsteigerungsfaktoren erhält, so läßt sich



eine Transportsteigerungsrate von 18 in die Resultate der Löslichkeits- bzw. Transportexperimente von Nucleobasen mittels des Tris(brenzcatechin)-Wirts **II** und seinen offenkettigen Analogen (**22** und **23**) eingliedern. Als Assoziationskonstante für den **4b/24**-Komplex ergab sich ein Wert von $9.1 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ (in CH_2Cl_2 , bei Annahme einer 1:1-Stöchiometrie).

Neben der Thermodynamik und Kinetik der Komplexbildung und Dekomplexierung sind beim Transport insbesondere auch die der Lösung aus der festen Phase und der Solvatisierung von Bedeutung. Daher ist plausibel, daß ein beschleunigter Transport nicht mit einer wesentlich gesteigerten Löslichkeit einhergehen muß.

Wir danken Herrn Dr. P.-M. Windscheif für die Computerberechnung des Wirtmoleküls **4b** (Abb. 1).

Experimenteller Teil

^1H - und ^{13}C -NMR: Bruker WM 250 (250 MHz bzw. 62.9 MHz). – Schmelzpunkte: Kofler-Mikroskop-Heiztisch. – MS: MS-30 und MS-50 A.E.I. bzw. FAB-MS: Concept 1H, Cratos, Manchester, GB in *m*NBA (*m*-Nitrobenzylalkohol) als Matrix. – Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck). – Säulenchromatographie: Kieselgel (63–100 µm) (Merck). – Molekülberechnungen: SHELX TL PLUS (Siemens), Molek 9000^[20].

^1H -NMR-Titrationen: Um ^1H -NMR-Verschiebungen als Folge von Konzentrationseffekten ausschließen zu können, wurde für die Messungen eine Wirtkonzentration von 10^{-5} mol in 0.5 ml CDCl_3 zugrundegelegt. Von den Gastverbindungen wurden Maßlösungen mit dem gleichen Lösungsmittel angesetzt, deren Konzentrationen so hoch gewählt wurden, daß 20 µl 10^{-5} mol Gast entsprechen. Die Volumenänderung bei der Zugabe von Gast- zur Wirtlösung bleibt somit vernachlässigbar klein.

Die NMR-Titrationsexperimente werden in einem 528er-pp-NMR-Röhrchen durchgeführt, in dem 0.5 ml einer $2 \cdot 10^{-1}$ M Wirtlösung vorgelegt werden. Es wird ein ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) aufgenommen, um die Verschiebungen der Wirtprotonen zu bestimmen. Anschließend gibt man mittels einer Hamilton-Spritze 20 µl der Gastlösung zu, durchmischt sorgfältig und nimmt erneut ein ^1H -NMR-Spektrum auf. Diese Prozedur wiederholt man beim Auftreten von Hoch- bzw. Tieffeldverschiebungen einzelner Wirt- und/oder Gastprotonen 5–6mal, um eine ausreichende Zahl von Meßpunkten, die auch über ein Wirt/Gast-Verhältnis von 1:1 hinausreichen sollten, zu erhalten. Wird nun die chemische Verschiebung ein und desselben Wirtprotons bei mehreren unterschiedlichen Gastkonzentrationen c_G gemessen, und trägt man $1/\Delta\delta$ gegen $1/c_G$ auf, so lassen sich mittels der folgenden Geradengleichung aus Steigung und Ordinatenabschnitt $\Delta\delta_{\text{max}}$ und die Komplexbildungskonstante K bestimmen: $1/\Delta\delta = 1/(K \cdot \Delta\delta_{\text{max}}) \cdot 1/c_G + 1/\Delta\delta_{\text{max}}$.

Löslichkeitssteigerungs-Experiment: Zu einer Spatelspitze Pterin (**24**) in einem Zentrifugenröhrchen gibt man 5 ml Dichlormethan bzw. eine $2 \cdot 10^{-4}$ M Lösung des Wirts **4b**. Die Röhrchen werden verschlossen und 1 h in einem Ultraschallbad behandelt. Anschließend wird 10 min zentrifugiert und die überstehende Lösung sorgfältig abpipettiert. Das Zentrifugieren wird noch zweimal wiederholt. Nun gibt man 2 ml der Lösung in ein Reagenzglas und schüttelt mit 2 ml 1 N HCl aus. Die wäßrige Phase wird abpipettiert und die organische Phase noch zweimal mit 2 ml 1 N HCl ausgeschüttelt. Die wäßrigen Phasen werden vereinigt und UV-spektroskopisch untersucht. Anhand der Extinktion am Absorptionsmaximum läßt sich mit Hilfe einer Eichkurve die Gastkonzentration der Lö-

sung ermitteln und daraus die ursprüngliche Konzentration der organischen Phase (= Sättigungskonzentration) bestimmen. Die Berechnung der Assoziationskonstanten für 1:1-Komplexe ergibt sich nach der Gleichung $K_{\text{ass}} = \Delta[G]/[W_{\text{ges}}][G]$. ($\Delta[G]$ = Differenz der Ergebnisse des Wirt-Gast-Experiments und der Blindprobe, $[W_{\text{ges}}]$ = Konzentration der Wirtlösung). Als Näherung wird angenommen, daß die Polarität der Lösung sich nicht wesentlich von der des Lösungsmittels unterscheidet, die Konzentration darf somit nicht zu groß sein. $[G]$ = Konzentration an unkomplexiertem Gast im Gleichgewicht in der organischen Phase. Als Näherung wird angenommen, daß dieser Wert in der gesättigten Lösung unabhängig ist von der Konzentration an gleichzeitig vorhandenem Komplex. Dieser Wert wird anhand einer Blindprobe ermittelt: $[G]$ = Sättigungskonzentration. $K_{\text{ass}} = 9.1 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ ($\pm 35\%$).

Transportuntersuchung: 5 mg Pterin (**24**) und ein Magnetrührstab werden in die Schliffkappe der in Abb. 3 gezeigten Apparatur gegeben. Die Apparatur wird evakuiert und mit 15 ml Dichlormethan bzw. einer $3 \cdot 10^{-4}$ M Lösung des Wirts **4b** „belüftet“. Anschließend wird mit 8 ml 1 N HCl überschüttet. Die organische Phase über der Fritte wird mit einem Magnetrührstab gerührt, die wäßrige Phase mit einem schraubenförmig verdrillten, durch einen KPG-Rührer gedrehten dünnen Teflonschlauch. Jede Stunde wird eine Probe der wäßrigen Phase entnommen, UV-spektroskopisch untersucht und wieder zurückgefüllt.

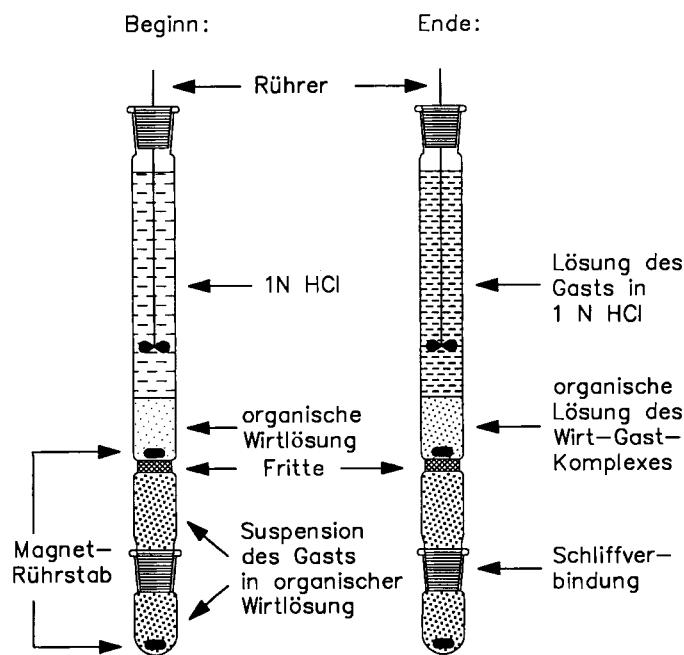


Abb. 3. Apparatur zur Transportuntersuchung. Erläuterungen siehe Text

Trägt man die Extinktion der Blindprobe und der Wirt-Gast-Probe gegen die Zeit auf, so erhält man zwei Geraden. Aus dem Vergleich der beiden unterschiedlichen Geradensteigungen ergibt sich ein Transportsteigerungsfaktor von 18.

Synthesen

2,3-Dimethoxy-4-(methoxycarbonyl)benzoylchlorid (**1a**)^[17], 2,3-Dimethoxyterephthaloylchlorid (**1b**)^[17], Bis[4-(brommethyl)phenyl]methan (**2a**)^[18].

Bis[4-[(methylamino)methyl]phenyl]methan (2b): 10.0 g (28.2 mmol) **2a** und 19.0 g (178 mmol) Natriumcarbonat werden mit 30 ml Methylaminlösung (33proz. in Ethanol, 710 mmol) versetzt und 12 h unter Argon bei Raumtemp. gerührt. Man filtriert den Feststoff ab, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und nimmt den Rückstand in 10proz. Natronlauge auf. Es wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Man engt anschließend bis zur Trockne ein und erhält 5.7 g (79%) **2b**, ein farbloses Öl, das auch nach längerem Stehenlassen nicht auskristallisiert. — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 (s, 2H, NH), 2.41 (s, 6H, CH₃), 3.68 (s, 4H, ArCH₂N), 3.93 (s, 2H, ArCH₂Ar), 7.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H, arom. H), 7.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H, arom. H). — ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 35.7 (CH₃), 41.0 (CH₂), 55.5 (CH₂), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 137.6 (C_q), 139.6 (C_q). — GC-MS, *m/z* (%): 254 (30) [M⁺], 225 (100) [M⁺ - CH₃N], 194 (40) [M⁺ - C₂H₈N₂].

C₁₇H₂₂N₂ Ber. 254.1783 Gef. 254.1775 (MS)

N,N'-Dimethyl-4,4'-[methylenebis(1,4-phenylenmethyleneiminocarbonyl)]bis(2,3-dimethoxybenzoesäure-methylester) (**3a**): Eine Mischung aus 0.74 g (2.9 mmol) **2b** und 0.8 ml Triethylamin in 60 ml trockenem THF wird bei Raumtemp. zu einer Lösung aus 1.5 g (5.8 mmol) **1b** in 60 ml trockenem THF getropft und 8 h bei Raumtemp. gerührt. Die sich abscheidenden farblosen Hydrochloride werden abfiltriert. Der Rückstand des bis zur Trockne eingeeengten Filtrats wird mit Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan/Essigester (2:1/v:v) and Kieselgel eluiert; Ausb. 1.37 g (67%) **3a**, Schmp. 172–174°C (weißer Schaum). *R_f* = 0.25. — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) [Konformative Gründe sprechen für eine Aufspaltung (mit Sternchen versehen) im aromatischen Bereich]: δ = 2.71 (br. 4H, ArCH₂N), 2.96 (br., 2H, ArCH₂Ar), 3.86–3.94 (br., 24H, 6 OCH₃, 2 NCH₃), 7.09–7.27* (m, 10H, arom. H), 7.44 (m, 2H, arom. H). — ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 32.2/35.7 (CH₃), 41.0/41.1 (CH₂), 52.2 (OCH₃), 49.8/54.2 (CH₂), 61.4/61.6 (OCH₃), 121.7/121.8 (CH), 126.1/126.7 (CH), 126.8 (C_q), 127.3/128.0 (CH), 129.0/129.1 (CH), 133.7/134.4 (C_q), 135.5/135.6 (C_q), 139.9/140.6 (C_q), 149.7/149.9 (C_q), 153.1/153.2 (C_q), 165.7/165.8 (C_q), 167.9/168.0 (C_q). — MS (70 eV), *m/z* (%): 698 (5) [M⁺], 667 (20) [M⁺ - OCH₃], 636 (24) [M⁺ - 2 OCH₃], 475 (62) [M⁺ - C₁₁H₁₁O₅], 223 (100) [C₁₁H₁₁O₅⁺].

C₃₉H₄₂N₂O₁₀ Ber. 698.2857 Gef. 698.2839 (MS)

5,6,30,31-Tetramethoxy-2,11,27,36-tetramethyl-2,11,27,36-tetraaza[3.3.1.3.3.1]paracyclophan-3,10,28,35-tetron (4a): 3.5 g (5 mmol) des Diesters **3a** und 0.4 g (10 mmol) Natriumhydroxid werden in einem Gemisch aus 30 ml Methanol und 1 ml Wasser 16 h unter Rückfluß erhitzt. Die fast farblose Lösung wird bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt (**3b**). 0.5 g (0.7 mmol) Dinatriumsalz **3b** werden in 40 ml Thionylchlorid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Reagenz wird abdestilliert, das entstandene Disäurechlorid **3c** im Feinvak. (0.2 Torr) getrocknet und ohne weitere Aufarbeitung in folgende Cyclisierungsreaktion eingesetzt: Eine Lösung von 0.5 g (0.7 mmol) **3c**, 0.37 g (1.4 mmol) Diamin **2b** und katalytischen Mengen DMAP in 1.2 l trockenem Chlorbenzol wird 12 h bei 60°C gerührt. Die farblosen Hydrochloride werden mittels einer Glasfritte, die mit einer dünnen Schicht Celite bedeckt ist, abgetrennt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. bei 60°C abdestilliert, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1/v:v)

als Eluent; Ausb. 0.28 g (45%), Schmp. 157–159°C. — Es konnten keine aussagekräftigen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren erhalten werden. — FAB-MS, *m/z* (%): 889.6 (8) [MH⁺].

C₅₄H₅₆N₄O₈ · 2 H₂O (925.1) Ber. C 70.11 H 6.54 N 6.06
Gef. C 69.58 H 6.37 N 6.34

5,6,30,31-Tetrahydroxy-2,11,27,36-tetramethyl-2,11,27,36-tetraaza[3.3.1.3.3.1]paracyclophan-3,10,28,35-tetron (4b): Eine Lösung von 100 mg (0.1 mmol) Makrocyclus **4a** in 5 ml trockenem Dichlormethan wird bei 0°C zu 2.2 ml einer 1 M Lösung von BBr₃ in Dichlormethan getropft. Anschließend wird 12 h bei Raumtemp. gerührt. Unter Eiskühlung wird mit 10 ml Wasser hydrolysiert und 2 h gut gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet; Ausb. 70 mg (75%), Schmp. 196–198°C. — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.93 (s, 12H, NCH₃), 3.95 (s, 4H, ArCH₂Ar), 4.63 (s, 8H, ArCH₂N), 6.82 (s, 4H, arom. H), 7.18 (s, 16H, arom. H). — ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, DEPT 135, C-H-Korrelation): δ = 35.8* (NCH₃), 41.4 (C-³⁹⁵H₂), 53.5* (C-⁴⁶³H₂), 118.5 (C-⁶⁸²H), 122.2 (C_q), 128.1, 129.3 (C-⁷¹⁸H), 134.6 (C_q), 140.9 (C_q), 144.9 (C_q), 170.1 (C=O); *¹³C-NMR-Signale sind aufgrund des Stickstoff-Quadrupolmoments verbreitert. — FAB-MS, *m/z* (%): 833.3 (5) [M⁺].

1,1-Bis(4-amino-3,5-dimethylphenyl)cyclohexan (5)^[9,10]

Makromonocyclus 6 und 7: 0.18 g (0.7 mmol) Disäurechlorid **1b** und 0.45 g (1.4 mmol) Diamin **5** mit katalytischen Mengen DMAP werden jeweils in 25 ml Chlorbenzol gelöst und über einen Zeitraum von 12 h in 1 l Chlorbenzol bei 60°C synchron zugetropft. Anschließend filtriert man die farblosen Hydrochloride ab (Glasfritte, Celitepad) und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. bei 60°C ab. Der Rückstand wird mit Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1/v:v) eluiert.

Fraktion A: Ausb. 0.02 g (<6%) **6**, Schmp. >250°C (Zers.). *R_f* = 0.25. — FAB-MS (C₆₄H₇₂N₄O₈), *m/z* (%): 1025.6 (5) [M⁺].

Fraktion B: Ausb. 0.24 g (34%) **7**, Schmp. >250°C (Zers.). *R_f* = 0.40. — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.64 (br. 12H, aliph. H), 2.25 (br., 32H, aliph. H, ArCH₃), 4.06 (s, 12H, OCH₃), 7.15 (s, 8H, arom. H), 8.01 (s, 4H, arom. H), 9.17 (s, 4H, NH). — ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (CH₃), 23.3 (CH₂), 26.6 (C_q), 36.1 (CH₂), 45.2 (CH₂), 62.1 (OCH₃), 126.5 (C_q), 147.9 (C_q), 152.2 (C_q), 162.6 (C=O). — FAB-MS (C₁₂₈H₁₄₄N₈O₁₆), *m/z* (%): 2050.9 (8) [M⁺].

2,3-Dimethoxyterephthalsäuredipiperidinid (21a): Eine Lösung von 2.1 g (8.1 mmol) Disäurechlorid **1b** in 40 ml trockenem THF wird bei Raumtemp. zu einer Lösung aus 2.76 g (32.4 mmol) Piperidin in 40 ml THF getropft. Anschließend läßt man 12 h bei Raumtemp. rühren. Die unlöslichen Hydrochloride werden abfiltriert, das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1/v:v) als Eluent chromatographisch gereinigt; Ausb. 0.71 g (24%), stark viskoses Öl. *R_f* = 0.35. — GC-MS, *m/z* (%): 360 (40) [M⁺], 329 (12) [M⁺ - OCH₃], 276 (100) [M⁺ - C₅H₁₀N], 84 (54) [C₃H₁₀N⁺].

2,3-Dihydroxyterephthalsäuredipiperidinid (21b): Eine Lösung von 0.60 g (1.6 mmol) Dimethylether **21a** in 20 ml trockenem Dichlormethan wird langsam zu 19.4 ml einer 1 M Lösung von BBr₃ in Dichlormethan getropft. Anschließend rührt man 12 h bei Raumtemp. Unter Eiskühlung wird mit 50 ml Wasser hydrolysiert, die organische Phase nochmals mit Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet; Ausb. 0.42 g (78%), Schmp. 195–197°C. — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.65 (br. 12H, aliph. H), 3.59 (br, 8H, NCH₃), 6.75 (s, 2H, arom. H). — ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃):

$\delta = 24.5$ (CH₂), 26.1 (CH₂), 46.4 (CH₂), 118.2 (CH), 121.5 (C_q), 144.9 (C_q), 168.5 (C=O). – MS (35 eV), *m/z* (%): 332 (14) [M⁺], 221 (28) [M⁺ – CONC₅H₁₀], 84 (100) [C₅H₁₀N⁺].

C₁₈H₂₄N₂O₄ Ber. 332.1736 Gef. 332.1735 (MS)

- [¹] W. Kiggen, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 712–713; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 714–715.
- [²] P. Stutte, W. Kiggen, F. Vögtle, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2065–2074.
- [³] S. Grammenudi, Dissertation, Universität Bonn, **1987**.
- [⁴] C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 433–436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 442–444; vgl. C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 542–563; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 528.
- [⁵] K. Ziegler, *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, *528*, 155–161.
- [⁶] [^{6a}] P. Ruggli, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1917**, *412*, 1–13. – [^{6b}] Vgl. P. Knops, N. Sendhoff, H.-B. Meikelburger, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1991**, *191*, 3–36.
- [⁷] [^{7a}] F. Ebmeyer, F. Vögtle, *Bioorg. Chem. Frontiers* **1990**, *1*, 143–159. – [^{7b}] F. Vögtle, *Kemia-Kemi* **1989**, *16*, 796–798.
- [⁸] F. H. Kohnke, J. P. Mathias, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Adv. Mater.* **1989**, *101*, 1129; *Angew. Chem. Adv. Mater. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1126.
- [⁹] C. A. Hunter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *11*, 749–751.
- [¹⁰] S. Meier, Diplomarbeit, Universität Bonn, **1991**; vgl. Lit. [¹²]
- [¹¹] C. H. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5303–5311.
- [¹²] F. Vögtle, S. Meier, R. Hoss, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1628 bis 1631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1619–1622.
- [¹³] J. Franke, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1986**, *132*, 139–179; H.-J. Schneider, H. Dürr, *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*, Verlag Chemie, Weinheim, **1991**.
- [¹⁴] Y. Aoyama, M. Asakawa, Y. Matsui, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6233–6263; D. P. Eyman, R. S. Drago, *ibid.* **1966**, *88*, 1617–1620.
- [¹⁵] Vgl. auch die endoaciden molekularen Pinzetten von J. Rebek et al.: [^{15a}] J. Rebek, K. S. Jeong, A. V. Muehlendorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6145–6146. – [^{15b}] J. Rebek, B. Wolfe, A. Muehlendorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1453–1454. – [^{15c}] J. Rebek, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 399–404. – [^{15d}] K. Park, Q. Feng, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4529–4532.
- [¹⁶] K. M. Bhattarai, R. P. Bonar-Law, A. P. Dawis, B. A. Murray, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, *10*, 752–754.
- [¹⁷] F. L. Weitzel, K. H. Raymond, P. W. Durbin, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 203.
- [¹⁸] H. Steinberg, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5388–5391.
- [¹⁹] Der Makromonocyclus **4b** ist im Lösungsmittelgemisch Dichlormethan/*n*-Hexan (3:1/v:v) unzureichend löslich.
- [²⁰] Programmpaket „Molek 9000“, P. Bischof, Vers. September '92, ISKA, D-Bensheim. Die Standardkraftfeldparameter wurden auf der Grundlage von cyclischen Polyamiden (wie z. B. W. Kiggen, F. Vögtle, S. Franken, H. Puff, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1859–1872) berechnet. Die Einpassungsuntersuchungen des Piperazins wurden nach sterischen Gesichtspunkten durchgeführt.
- [²¹] K. A. Connors, *Binding Constants – The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, New York, **1987**, S. 189–200.

[407/92]