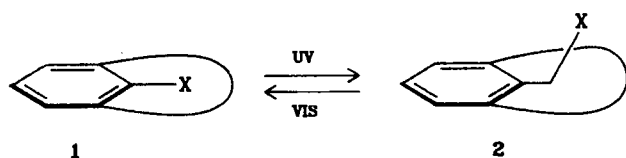


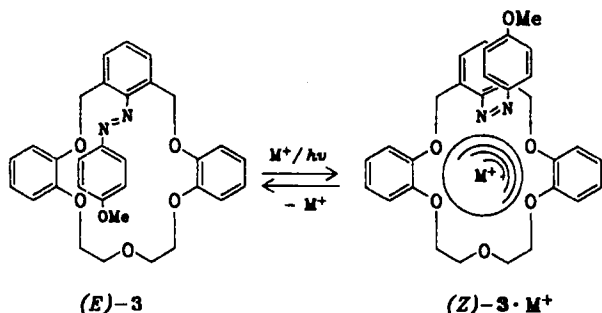
Ein photochemisch „schaltbarer“ Kronenether mit intraanularem 4-Methoxyphenylazo-Substituenten

Von Seiji Shinkai*, Kiminori Miyazaki und Osamu Manabe

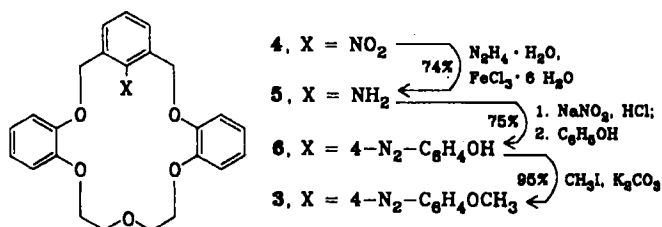
Kronenether vom Typ 1, die einen intraanularen Substituenten X tragen, binden je nach Art von X Metallionen unterschiedlich gut^[1-3]. Hat X keine koordinierenden Eigenschaften (X=Methyl, Phenyl, Halogen etc.), sinkt die Assoziationskonstante^[1-4], im anderen Fall (X=OH,



COOH, NH₂ etc.) steigt sie. Darüber hinaus können Substituenten des zweiten Typs als pH-abhängige „Schalter“ die Bindung von Metallionen steuern^[1-7]. Interessant wären Kronenether, deren intraannularer Substituent, z.B. photochemisch initiiert, die Position verändern kann (1 \rightleftharpoons 2), so daß sich auf diese Weise die Bindungseigenschaft des Kronenethers gezielt verändern ließe. Wir berichten hier über Synthese und Eigenschaften des photochemisch „schaltbaren“ Kronenethers 3, der einen intraanularen 4-Methoxyphenylazo-Substituenten trägt. Durch photoinduzierte E/Z-Isomerisierung der Azogruppe von (E)-3 wird der Substituent aus dem Ring herausgeklappt. In (Z)-3 ist eine Komplexierung eines Metallions leichter möglich, und obendrein kann sich eines der beiden Stickstoffatome an der Bindung des Metallions beteiligen.



3 wurde aus der Nitroverbindung 4 via 5 und 6 erhalten (Schema 1)^[1-3] und IR- sowie ¹H-NMR-spektroskopisch^[8] charakterisiert. Die Photoisomerisierung von (E)-3 ($\lambda_{\text{max}}=352$ nm, *o*-Dichlorbenzol) zu Z-3 ($\lambda_{\text{max}}=440$ nm, *o*-Dichlorbenzol) gelang durch Bestrahlung (100W-Hoch-

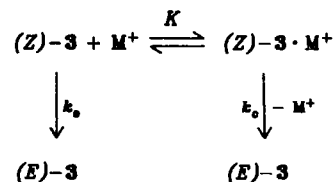


Schema 1.

[*] Prof. Dr. S. Shinkai, K. Miyazaki, Prof. Dr. O. Manabe
Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering
Nagasaki University
Nagasaki 852 (Japan)

druck-Hg-Lampe, Farbglasfilter 330 < λ < 380 nm (Toshiba UV-D35). Der Anteil an (Z)-3 im photostationären Gleichgewicht beträgt 59%.

Die Geschwindigkeit der thermischen Z/E-Isomerisierung wurde spektralphotometrisch in *o*-Dichlorbenzol/Methanol (5:1, v/v) bei 30°C abgeschätzt. Die Geschwindigkeitskonstante dieser Reaktion erster Ordnung ($k_0=9.05 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$) wird bei Zugabe von Na⁺- oder K⁺-Ionen (Perchlorate, [MClO₄]= $1 \cdot 10^{-5}$ bis $5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$) deutlich niedriger. Li⁺ beeinflusst die Reaktionsgeschwindigkeit nicht, Cs⁺ nur wenig. Diese Befunde deuten darauf hin, daß (Z)-3 Na⁺ und K⁺ selektiv komplexiert (Schema 2).



Schema 2.

Die Assoziationskonstante K und die Geschwindigkeitskonstante k_c wurden aus Auftragungen der Geschwindigkeitskonstanten k gegen [M⁺] bestimmt^[9]: $K=64\,600 \text{ M}^{-1}$, $k_c=1.26 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ für Na⁺ und $K=46\,000 \text{ M}^{-1}$, $k_c=2.18 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ für K⁺. Die Geschwindigkeit der Z/E-Isomerisierung von 3 ist demnach in Gegenwart von Na⁺- und K⁺-Ionen um den Faktor 7.2 bzw. 4.2 niedriger als bei reinem 3. Die K-Werte für die Komplexierung von Na⁺ und K⁺ durch (Z)-3 sind mit denen von [18]Krone-6 und Dibenzo[18]krone-6 ($\lg K(\text{Na})=4.81$, $\lg K(\text{K})=4.65$) vergleichbar^[10]. Dies bestätigt die Erwartung, daß eines der beiden Stickstoffatome in (Z)-3 an der Koordination des Metallions beteiligt ist. Damit ist in Einklang, daß im UV-Spektrum von (Z)-3 λ_{max} bei Koordination von Na⁺ um 5 nm hypsochrom verschoben wird.

Wie gut 3 Ionen bindet, wurde durch Extraktion von Alkalimetallpikraten aus Wasser ([MCl]=0.10 M, [MOH]= $1.00 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, [Pikrinsäure]= $1.00 \cdot 10^{-4} \text{ M}$) in ein organisches Lösungsmittel (*o*-Dichlorbenzol/1-Butanol (80:20, v/v), [3]= $3.01 \cdot 10^{-3} \text{ M}$) anhand der Abnahme der Pikratkonzentration in der wäßrigen Phase bestimmt. Weder (E)-3 noch (Z)-3 extrahiert Li⁺. (E)-3 extrahiert kein Na⁺, (Z)-3 (52% im Gemisch mit (E)-3) jedoch immerhin 14.1%. Die Alles-oder-Nichts-Situation läßt sich mit dem oben skizzierten Modell des Herein- und Herausklappens des intraanularen Substituenten erklären. Dagegen wird K⁺ sowohl von (Z)-3 als auch von (E)-3 extrahiert (21.1 bzw. 17.9%). Der 4-N₂-C₆H₄OCH₃-Substituent ist in (E)-3 so positioniert, daß eine „Scheibe“ entsteht^[11]; daher können Metallionen nur schlecht vom Kronenether gebunden werden. Denkbar ist, daß K⁺ schon durch „Aufliegen“ auf der (E)-3-Scheibe komplexiert wird, was beim kleineren Na⁺ nicht mehr gelingt. Daher scheint die Alles-oder-Nichts-Situation nur dann aufzutreten, wenn die Größe des Hohlraums genau der des Metallions entspricht.

Der 4-Methoxyphenylazo-Substituent in (E)-3 kann also die Bindung von Metallionen verhindern; wird er photochemisch herausgeklappt, so werden die Metallionen in der für Kronenether typischen Weise komplexiert. Es sollten sich nun andere Wirtmoleküle mit dem gleichen „Schalter“-Substituenten konzipieren lassen. Wir untersuchen jetzt, ob 3 für lichtabhängigen, aktiven Transport von Ionen durch Membranen geeignet ist.

Eingegangen am 30. April,
in veränderter Fassung am 14. Juni 1985 [Z 1282]

[1] F. Vögtle, E. Weber, *Angew. Chem.* 86 (1974) 126; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 149.

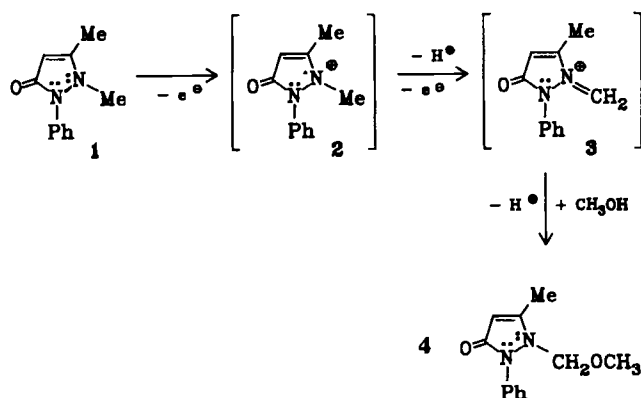
- [2] E. Weber, F. Vögtle, *Chem. Ber.* 109 (1976) 1803.
 [3] K. Böckmann, F. Vögtle, *Chem. Ber.* 114 (1981) 1065.
 [4] R. M. Kellogg, T. J. van Bergen, H. van Doren, D. Hedstrand, J. Kool, W. M. Kruizinga, C. B. Troostwijk, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2854.
 [5] R. T. Gray, D. N. Reinhoudt, C. J. Smit, I. Veenstra, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 95 (1976) 258.
 [6] M. Newcomb, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6405.
 [7] M. A. McKervey, D. L. Mulholland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 438.
 [8] IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{O})=1130, 1250, \nu(\text{N}=\text{N})=1580 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=3.64$ (t), 3.82 (t), 4.97 (d) und 5.49 (d) (OCH_2); 3.74 (s, OCH_3); 6.78–7.52 (m, arom. Protonen). Korrekte Elementaranalyse.
 [9] J. A. Mollica, Jr., K. A. Connors, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 308.
 [10] E. Weber, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 1.
 [11] J. Emert, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 670.

Elektrochemische Methoxylierung von Antipyrin**

Von Gerd Kaupp*, Fatih Köleli und Eleonore Gründken
 Professor Hans-Jürgen Bestmann
 zum 60. Geburtstag gewidmet

Anodische Methoxylierungen von Alkyl- und Arylaminen sowie Amidinen sind seit langem bekannt und für organische Synthesen genutzt, obwohl sich die Regioselektivitäten häufig nicht vorhersehen lassen^[1]. Wir berichten über die elektrochemische Methoxylierung von Antipyrin 1, einem *N*-Methyl-Heterocyclus mit delokalisierten π -Elektronen. Antipyrin (1,2-Dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3-pyrazolon) hat unter anderem als Schmerzmittel^[2], Reagens für Schwermetall-Ionen sowie Nitrit^[3] und Substrat für Pharmakokinetik-Studien^[4] vielseitige Bedeutung. Trotz der hohen Funktionalität von 1 wird selektiv 4 gewonnen.

Wird 1 in methanolischer Kalilauge in einer ungeteilten Bechercelle an der Platinanode oxidiert, so bildet sich – vermutlich über das Radikalkation 2 mit delokalisierten π -Elektronen – offenbar hochselektiv das instabile Methylenammonium-Ion 3, welches zum an der *N*-Methylgruppe methoxylierten Derivat 4 solvolysiert. Bei 87% Umsatz von

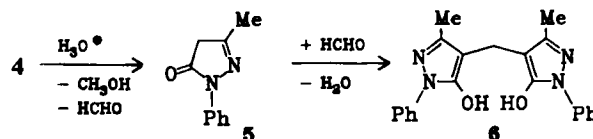


1 beträgt die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ermittelte Ausbeute an 4 85%, nach vollständigem Umsatz werden 71% kristallines 4 isoliert^[5]. Es konkurrieren keine Reaktionen an der C-Methylgruppe oder am unsubstituierten Ring-C-Atom von 1, obwohl diese Möglichkeiten bei chemischen Oxidationen weit bevorzugt sind^[6] und beim Metabolismus

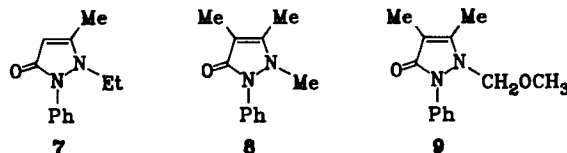
im menschlichen Körper (neben der Entmethylierung am Stickstoff) überwiegend wahrgenommen werden^[7]. Auch die Phenylgruppe bleibt intakt.

Obwohl die anodische Oxidation von 1 mit der Oxidation des Lösungsmittels konkurriert (nachgewiesen wurde Formaldehyd) und daher mit verhältnismäßig geringer Stromausbeute (28% bei 87% Umsatz) verläuft^[8], ist sie besonders einfach und präparativ ergiebig und liefert das an der *N*-Methylgruppe funktionalisierte Derivat 4.

Verbindung 4 ist als Modellschubstanz für die zur Entmethylierung führende Metabolisierung von 1 (vermutlich über das *N*-Hydroxymethyl-Derivat von 1, das ist 4 mit OH anstelle von OCH_3)^[7] anzusehen. Salzsäurebehandlung von 4 bewirkt solvolytische Abspaltung von Methanol und Formaldehyd. Es bildet sich Norphenazon 5^[9] und hieraus durch Kondensation mit dem abgespaltenen Formaldehyd das methylenverbrückte 6 (zusammen 99%)^[10].



Die *N*-Methyl-Methoxylierung von Antipyrin 1 führt ohne Potentialkontrolle selektiv zu 4. Eine Weiteroxidation der Methylengruppe zum Dimethoxy-Derivat scheitert in Methanol/Kalilauge an dem zu hohen Oxidationspotential von 4^[8]. Auch die ersten anodischen Peakpotentiale der Cyclovoltammogramme (200 mV/s, CH_3CN , 0.1 M LiClO_4 , Pt vs. SCE) von 1 und 4 sowie den verwandten Derivaten 7^[11], 8^[11] und 9 (1.22, 1.36, 1.22, 1.09 bzw. 1.24 V) sprechen für diese Deutung. Allerdings bestimmt nicht nur das Potential über das Gelingen der elektroche-



mischen Methoxylierung. So kann 7 (gleiches erstes Peakpotential wie 1) weder unter den Bedingungen der Arbeitsvorschrift für 1 (überwiegend Rückgewinnung von 7) noch durch verzehnfachten Ladungsdurchfluß zu einem an der *N*-Methylengruppe methoxylierten Derivat (analog 4) umgesetzt werden. Es scheint, daß einer der chemischen oder/und elektrochemischen Folgeschritte (vgl. Formelschema) nicht möglich ist^[12].

Die *N*-Methyl-Selektivität bleibt das hervorstechende Kriterium unserer Synthese, sofern das primär entstehende Radikalkation (vgl. 2) nicht durch zusätzliche Dialkylaminogruppen^[13] besonders nachhaltig stabilisiert wird. So erhält man aus 8^[11] nahezu quantitativ 9, wenn wie bei 1 elektrolysiert wird.

Die einfache Gewinnung der Verbindungen 4 und 9 legt es nahe, das Synthesepotential von *N*-(α -Methoxyalkyl)amiden^[1] auch bei diesen cyclischen vinylogenen Derivaten zu nutzen (Lewis-Säure-katalysierte Umsetzung mit Nucleophilen).

Arbeitsvorschrift

5.8 g (0.031 mol) 1, 6 g KOH und 300 mL Methanol werden in einem Becherglas an einer zylindrischen Platinanode (50 cm², Drahtstärke 0.125 mm, Maschenweite 1.00 mm) unter Verwendung einer zylindrischen V4A-Stahlnetz-Kathode (100 cm², Elektrodenabstand 9.1 mm) 4.5 h bei 2 A mit magnetischer Rührung bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) elektrolysiert.

[*] Prof. Dr. G. Kaupp, F. Köleli, E. Gründken
 Fachbereich Chemie – Organische Chemie – der Universität
 Postfach 2503, D-2900 Oldenburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Dr. D. Hunkler, Freiburg, für die Messung von Hochfeld-NMR-Spektren, und Herrn J. A. Döhle für die der Cyclovoltammogramme.