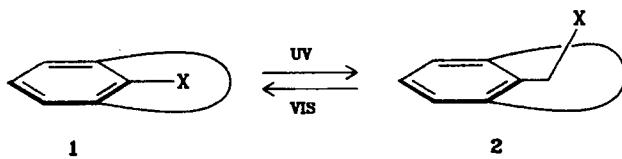


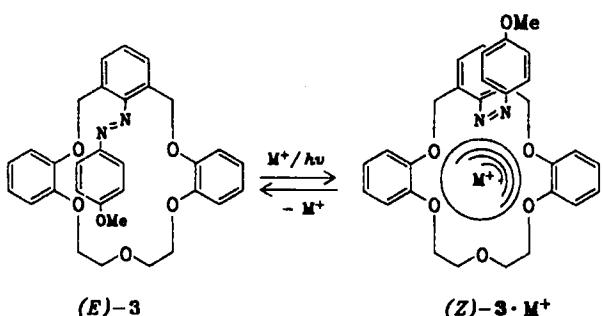
# Ein photochemisch „schaltbarer“ Kronenether mit intraanularem 4-Methoxyphenylazo-Substituenten

Von Seiji Shinkai\*, Kiminori Miyazaki und Osamu Manabe

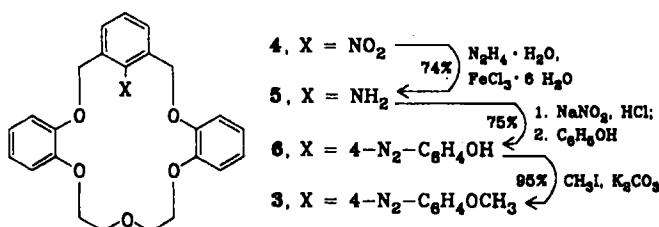
Kronenether vom Typ 1, die einen intraanularen Substituenten X tragen, binden je nach Art von X Metallionen unterschiedlich gut<sup>[1-3]</sup>. Hat X keine koordinierenden Eigenschaften (X=Methyl, Phenyl, Halogen etc.), sinkt die Assoziationskonstante<sup>[1-4]</sup>, im anderen Fall (X=OH,



COOH, NH<sub>2</sub> etc.) steigt sie. Darüber hinaus können Substituenten des zweiten Typs als pH-abhängige „Schalter“ die Bindung von Metallionen steuern<sup>[1-7]</sup>. Interessant wären Kronenether, deren intraanulärer 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)<sup>[1-3]</sup> und IR- sowie <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch<sup>[8]</sup> charakterisiert. Die Photoisomerisierung von (E)-3 ( $\lambda_{\text{max}} = 352 \text{ nm}$ , *o*-Dichlorbenzol) zu Z-3 ( $\lambda_{\text{max}} = 440 \text{ nm}$ , *o*-Dichlorbenzol) gelang durch Bestrahlung (100W-Hoch-

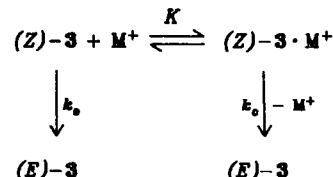


Schema 1.

\* 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  $330 < \lambda < 380 \text{ nm}$  (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<sup>+</sup> oder K<sup>+</sup>-Ionen (Perchlorate,  $[\text{ClO}_4^-] = 1 \cdot 10^{-5}$  bis  $5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ) deutlich niedriger. Li<sup>+</sup> beeinflußt die Reaktionsgeschwindigkeit nicht, Cs<sup>+</sup> nur wenig. Diese Befunde deuten darauf hin, daß (Z)-3 Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup> selektiv komplexiert (Schema 2).



Schema 2.

Die Assoziationskonstante  $K$  und die Geschwindigkeitskonstante  $k_c$  wurden aus Auftragungen der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  gegen  $[\text{M}^+]$  bestimmt<sup>[9]</sup>:  $K = 64600 \text{ M}^{-1}$ ,  $k_c = 1.26 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  für Na<sup>+</sup> und  $K = 46000 \text{ M}^{-1}$ ,  $k_c = 2.18 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  für K<sup>+</sup>. Die Geschwindigkeit der Z/E-Isomerisierung von 3 ist demnach in Gegenwart von Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup>-Ionen um den Faktor 7.2 bzw. 4.2 niedriger als bei reinem 3. Die  $K$ -Werte für die Komplexierung von Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup> 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<sup>[10]</sup>. 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  $\lambda_{\text{max}}$  bei Koordination von Na<sup>+</sup> um 5 nm hypsochrom verschoben wird.

Wie gut 3 Ionen bindet, wurde durch Extraktion von Alkalimetallpikraten aus Wasser ( $[\text{MCl}] = 0.10 \text{ M}$ ,  $[\text{MOH}] = 1.00 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $[\text{Pikrinsäure}] = 1.00 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ) 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<sup>+</sup>. (E)-3 extrahiert kein Na<sup>+</sup>, (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<sup>+</sup> sowohl von (Z)-3 als auch von (E)-3 extrahiert (21.1 bzw. 17.9%). Der 4-N<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-Substituent ist in (E)-3 so positioniert, daß eine „Scheibe“ entsteht<sup>[11]</sup>; daher können Metallionen nur schlecht vom Kronenether gebunden werden. Denkbar ist, daß K<sup>+</sup> schon durch „Aufliegen“ auf der (E)-3-Scheibe komplexiert wird, was beim kleineren Na<sup>+</sup> 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. Vöggle, E. Weber, *Angew. Chem.* 86 (1974) 126; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 149.

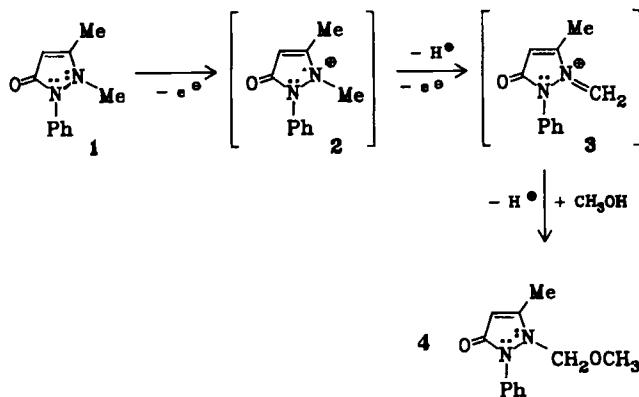
- [2] E. Weber, F. Vögtle, *Chem. Ber.* 109 (1976) 1803.  
[3] K. Böckmann, F. Vögtle, *Chem. Ber.* 114 (1981) 1065.  
[4] R. M. Kellogg, T. J. van Bergen, H. van Doren, D. Hedstrand, J. Kool, W. M. Kruizinga, C. B. Troostwijk, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2854.  
[5] R. T. Gray, D. N. Reinhoudt, C. J. 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):  $\nu(C=O)=1130, 1250, \nu(N=N)=1580\text{ cm}^{-1}$ .  $^1H$ -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 Amiden sind seit langem bekannt und für organische Synthesen genutzt, obwohl sich die Regioselektivitäten häufig nicht vorhersehen lassen<sup>[1]</sup>. Wir berichten über die elektrochemische Methoxylierung von Antipyrin 1, einem *N*-Methyl-Heteroclyclus mit delokalisierten  $\pi$ -Elektronen. Antipyrin (1,2-Dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3-pyrazolon) hat unter anderem als Schmerzmittel<sup>[2]</sup>, Reagens für Schwermetall-Ionen sowie Nitrit<sup>[3]</sup> und Substrat für Pharmakokinetik-Studien<sup>[4]</sup> vielseitige Bedeutung. Trotz der hohen Funktionalität von 1 wird selektiv 4 gewonnen.

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

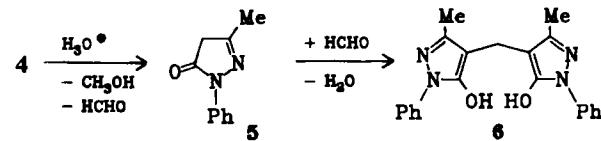


1 beträgt die  $^1H$ -NMR-spektroskopisch ermittelte Ausbeute an 4 85%, nach vollständigem Umsatz werden 71% kristallines 4 isoliert<sup>[5]</sup>. Es konkurrieren keine Reaktionen an der C-Methylgruppe oder am unsubstituierten Ring-C-Atom von 1, obwohl diese Möglichkeiten bei chemischen Oxidationen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

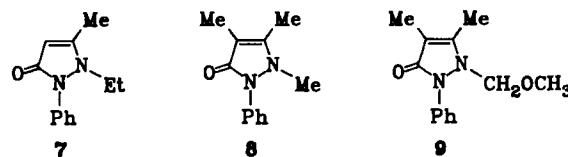
im menschlichen Körper (neben der Entmethylierung am Stickstoff) überwiegend wahrgenommen werden<sup>[7]</sup>. Auch die Phenylgruppe bleibt intakt.

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<sup>[8]</sup>, ist sie besonders einfach und präparativ ergiebig und liefert das an der *N*-Methylgruppe funktionalisierte Derivat 4.

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



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<sup>[8]</sup>. Auch die ersten anodischen Peakpotentiale der Cyclovoltammogramme (200 mV/s,  $CH_3CN$ , 0.1 M LiClO<sub>4</sub>, Pt vs. SCE) von 1 und 4 sowie den verwandten Derivaten 7<sup>[11]</sup>, 8<sup>[11]</sup> 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 verfeinerte 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<sup>[12]</sup>.

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

Die einfache Gewinnung der Verbindungen 4 und 9 legt es nahe, das Synthesepotential von *N*-( $\alpha$ -Methoxyalkyl)amiden<sup>[1]</sup> auch bei diesen cyclischen vinylogen 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 cm<sup>2</sup>, Drahtstärke 0.125 mm, Maschenweite 1.00 mm) unter Verwendung einer zylindrischen V4A-Stahlnetzkathode (100 cm<sup>2</sup>, 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 25 03, 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 Cyclovoltammetrie.