

V. Zusammenfassung

Die synthetischen und analytischen Beiträge in der vorliegenden Arbeit führen zu einer detaillierten Übersicht bezüglich der stereodynamischen Eigenschaften von konfigurationslabilen, atropisomeren Diazaparacyclophanen. Die Kapillarelektrophorese als modernes Verfahren zur Analytik wasserlöslicher und ionisierbarer Substanzen erwies sich in diesem Zusammenhang als vielseitig einsetzbare Methode. Über einfache Stoff- und Enantiomerentrennungen hinaus konnten sowohl die Dissoziationskonstanten als auch die Umwandlungsbarrieren der Untersuchungsobjekte elektrophoretisch ermittelt werden.

Die synthetischen Arbeiten zielten auf die Herstellung von zahlreichen 1,n-Diaza[n]paracyclophanen ($n = 10-12$) mit verschiedenen Kernsubstituenten ab, deren Untersuchung bisher noch nicht beschrieben wurde. In Analogie zu bereits untersuchten carbocyclischen und oxygenierten [n]Paracyclophanen wurde erwartet, daß speziell die elfgliedrig überbrückten Diazaparacyclophane bei Raumtemperatur stabile Enantiomere bilden. Bei höheren Temperaturen sollten diese jedoch racemisieren und sich somit für stereodynamische Untersuchungen eignen. Bei der Enantiomerisierung ergibt sich die zu überwindende Energiebarriere aus dem sterischen Abstoßungspotential beim Durchschwingen des Benzolringes unterhalb der aliphatischen Verbrückung. Mit der Variation des Substituenten im aromatischen Kern wurde das Ziel verfolgt, eine elektronische Beeinflussung der konformativen Umwandlung aufzuzeigen.

Die Synthese der Diazaparacyclophane gelang auf einer klassischen Route, wobei der Schlüsselschritt in der intermolekularen Cyclisierung von *p*-Phenylendisulfonamiden mit 1, ω -Dibromalkanen unter den Bedingungen des Verdünnungsprinzips liegt. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen erbrachte in den bis zu einer Woche andauernden Ring-schlußreaktionen Ausbeuten von bis zu 79%. Die Zielverbindungen wurden im Anschluß an die Abspaltung der Schutzgruppen und die Isolierung in Form ihrer wasserlöslichen Dihydrochloride direkt der elektrophoretischen Untersuchung zugeführt.

Im Rahmen der analytischen Beiträge gelangen elektrophoretische Enantiomerentrennungen der Analyten, die bei der Synthese als Racemat erhalten wurden. Die Trennungen erfolgten unter Verwendung von permethyliertem β - und γ -Cyclodextrin als Selektor im Meßpuffer. Die individuelle Optimierung der Meßbedingungen erbrachte hohe Trennfaktoren, welche die Voraussetzung für eine Bestimmung der Rotationsbarrieren durch das Verfahren der diskontinuierlichen Kapillarzonenelektrophorese (DCZE) darstellen. Durch DCZE lassen sich die Umwandlungsbarrieren von chiralen, ionisierbaren Verbindungen mit thermisch labiler Konfiguration ohne vorausgehende präparative Enantiomerentrennung im analytischen Maßstab bestimmen. In „stopped-flow“-Experimenten

werden die *in situ* getrennten Enantiomere in der Kapillare während einer Heizphase partiell racemisiert. Die hierbei entstehenden Anteile an neu gebildeten und abgereicherten Enantiomeren werden im Anschluß elektrophoretisch getrennt und quantitativ erfaßt. Aus Untersuchungen mit verschiedenen langen Heizphasen lassen sich die Geschwindigkeitskonstante und die Energiebarriere der Umwandlungsreaktion bestimmen. Durch Racemisierung bei verschiedenen pH-Werten sowie in selektorfreien oder selektorhaltigen Puffern lassen sich weitere Faktoren analysieren, die den Interkonversionsprozeß beeinflussen. Die Rotationsbarrieren der elfgliedrig überbrückten Diazaparacyclophane konnten bei Temperaturen bis 95°C unter variablen Meßbedingungen durch DCZE bestimmt werden.

Die Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß die Höhe der Rotationsbarriere in diesen Verbindungen sowohl vom Ionisierungsgrad der Aminogruppen unter sauren Meßbedingungen abhängt als auch durch elektronische Substituenten-Effekte geprägt wird.

In einer Untersuchungsreihe in mäßig sauren, cyclodextrinfreien Puffern wurden für die unterschiedlich substituierten Analyten Rotationsbarrieren von 113 bis 126 kJ mol⁻¹ erhalten. Die Barrieren nehmen dabei in Abhängigkeit vom Substituenten in der dargestellten Reihenfolge zu: NO₂ ≫ CF₃ > Br > Cl > CH₃ ≈ F. Weiterhin wurden mit abnehmendem pH-Wert des Reaktionsmediums ansteigende Rotationsbarrieren festgestellt. Racemisierungen unter nahezu gleichen Bedingungen jedoch in Gegenwart von Cyclodextrinderivaten erbrachten für alle Analyten um 6-8 kJ mol⁻¹ erniedrigte Rotationsbarrieren. In diesem Zusammenhang ergaben sich deutliche Hinweise auf eine Inclusion der Analyten als Neutalmoleküle durch die im Puffer befindlichen Cyclodextrine. In diesem Zustand racemisieren die Cyclophane leichter als bei partieller Ionisierung in freier Lösung. Ein stereoselektiver Einfluß der Cyclodextrine auf die wechselseitige Umwandlung der Enantiomere konnte dabei jedoch kaum ausgemacht werden.

Die Abhängigkeit der Höhe der Rotationsbarriere von der Acidität des Reaktionsmediums läßt sich mit zwei Faktoren erläutern. Der erste Faktor könnte in einer pyramidalen Inversion an den beiden N-Atomen bestehen, die eine leichte Aufweitung der Brückenlänge bewirken und die sterische Hinderung der Rotation vermindern sollte. Der zweite Faktor läßt sich einer Resonanzwechselwirkung zwischen den Aminogruppen und dem aromatischen π-System zuschreiben, welche den planaren Übergangszustand der Interkonversion energetisch stabilisieren könnte. Beide Faktoren werden jedoch durch die Protonierung der Aminogruppen teilweise oder vollständig ausgeschaltet, worauf ein Anstieg der Barrieren eintritt.

Bei den unterschiedlich substituierten Diazaparacyclophanen lassen sich die hohen Differenzen in den Rotationsbarrieren von bis zu 15 kJ mol⁻¹ mit induktiven und mesomeren Effekten der Substituenten erklären. In den neutralen Cyclophanen dürften sich diese Effekte direkt über die Resonanzwechselwirkung im Übergangszustand der Inter-

konversion auf die Rotationsbarriere auswirken. Während Substituenten mit ausgeprägten $-I$ - und/oder $-M$ -Effekten die Wechselwirkung fördern und eine Erniedrigung der Energiebarriere bewirken (z.B. NO_2 u. CF_3), haben solche mit $+I$ - und $+M$ -Effekt einen geringen oder gegenteiligen Einfluß (z.B. CH_3 u. F).

Die elektronischen Substituenten-Effekte prägen zudem die Basizität der Aminogruppen bzw. die Dissoziationskonstanten der entsprechenden Ammonium-Salze. Aus der Korrelation der Ergebnisse der kinetischen Untersuchungen mit den elektrophetisch bestimmten Dissoziationskonstanten der Analyten geht hervor, daß die Differenzen der Rotationsbarrieren im sauren Medium überwiegend auf den unterschiedlichen Ionisierungsgrad zurückzuführen sind. Der Einfluß der Substituenten kann in diesem Zusammenhang als indirekt bezeichnet werden.

VI. Summary

This work includes synthetic and analytic contributions that give a detailed overview of the stereodynamic properties of configurationally labile atropisomeric diazaparacyclophanes. Since capillary electrophoresis has become a powerful and popular separation technique for water-soluble and ionized compounds it offers various applications. In this work the CE technique is used for chiral and non-chiral separations as well as for the determination of ionization constants and interconversion barriers.

The main synthetic aspect was to prepare several 1,*n*-diazaparacyclophanes ($n = 10 - 12$) that contain different substituents in the benzene ring and which have not been under investigation so far. Analogously to widely known carbocyclic and oxygen containing homologues diazaparacyclophanes with a bridge of eleven members should form stable enantiomers at room temperature that racemize under heating. Therefore they are suitable for stereodynamic studies. The energy barrier results from a hindered rotation of the benzene ring around single bonds through the aliphatic bridge. The substituent in the benzene ring was assorted in order to search for electronic effects which may influence the interconversion process.

The synthesis of the planar-chiral diazaparacyclophanes was achieved on a classical route *via* a one-step intermolecular cyclization reaction of *p*-phenylene disulfonamides and 1, ω -dibromoalkanes under high dilution conditions. Under optimized conditions the ring-forming reaction produces yields up to 79% but requires almost one week. After removal of the protecting groups and the isolation of the analytes as water-soluble dihydrochlorides they were employed for measurements by capillary electrophoresis.

The racemic 1,11-diaza[11]paracyclophanes obtained in the synthesis can be separated by CZE in acidic media using fully methylated β - and γ -cyclodextrins as additive to the running buffer. The separation conditions were optimized in each case resulting in high separation factors which are necessary for the determination of rotational energy barriers by discontinuously driven capillary zone electrophoresis (DCZE).

The interconversion barriers of configurationally labile compounds can be investigated by DCZE. For the method only minimum amounts of the analytes are required and furthermore, no pre-separation and isolation of the pure enantiomers is necessary. In *stopped-flow* experiments enantiomers being baseline separated *in situ* are partially racemized for certain periods by heating. Finally newly formed and the remaining portions of the original enantiomers are separated and the peaks are quantified. From investigations at different heating periods the rate constant and the energy barrier for the interconversion process are derived. Racemization at different pH values and in chiral or non-chiral buffers indicates additional aspects that influence the interconversion.

The rotational energy barriers of the diazaparacyclophanes with a bridge of eleven members were determined by DCZE under different conditions and at temperatures up to 95°C.

It was noticed that the interconversion barrier of the cyclophanes is defined by both, the degree of ionization of the amino groups in acidic media and the electronic effects of the substituents. Under moderately acidic conditions the different analytes result in rotational energy barriers from 113 up to 126 kJ mol⁻¹. The values increase in order of the substituents: NO₂ ≫ CF₃ > Br > Cl > CH₃ ≈ F. Moreover, the energy barriers increase with increasing acidity.

In contrast to the former series the rotational barriers of all analytes were diminished for 6-8 kJ mol⁻¹ in buffers that additionally contain cyclodextrins. Thus, it is assumed that cyclodextrin-solute inclusion complexes are formed. The diazaparacyclophanes probably are included as neutral molecules and therefore racemize much easier than in free acidic solution. Only a negligible stereoselective influence on the racemization process of each enantiomer was observed when cyclodextrins were added to the buffer.

There are two factors that may influence the magnitude of the energy barrier. The first aspect is a pyramidal inversion at the N-atoms that may promote the racemization due to a higher flexibility and widening of the bridge. The second factor depends on resonance between the amino groups and the π-system of the benzene ring. This resonance may stabilize the planar transition state of the rotational conversion. As a result of an increasing ionization the influence of both factors that lower the energy barriers decreases.

The differences in the magnitude of the rotational energy barriers (up to 15 kJ mol⁻¹) in the series of a variety of substituted diazaparacyclophanes can be interpreted by considering inductive and mesomeric effects of each substituent. In neutral diazaparacyclophanes the electronic influence immediately should affect the described resonance in the transition state of the interconversion. Substituents, with *-I*- and/or *-M*-effects (e.g. NO₂ or CF₃) increase the resonance and decrease the energy barrier. In contrast the influence of substituents with *+I*- and *+M*-effects is insignificant or opposite (e.g. CH₃, or F).

Furthermore, the substituents were found to exert on the basic strength of both amino groups and the ionization constants of their corresponding ammonium salts, respectively. The correlation of the results obtained from the kinetic investigations with the electrophoretically determined ionization constants of the analytes shows that the disparities in the rotational energy barriers under acid conditions are caused by a different degree of ionization. Under these circumstances the influence of the substituent on the rotational energy barrier can be described as indirect.