

Fritz Vögtle und Alban H. Effler

Sterische Wechselwirkungen im Innern cyclischer Verbindungen, X¹⁾

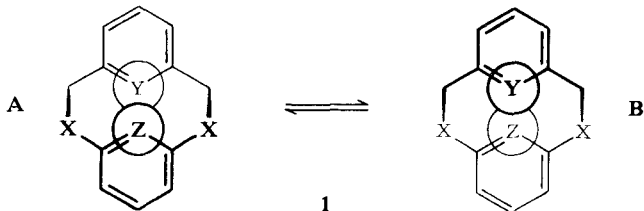
Heterocyclische [2.2]Metacyclophane

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 12. März 1969)

Es wird über Darstellung und Protonenresonanz der Dithia-metacyclophane **2a–d**, **3a**, **b**, **4** und **5** berichtet. **2a** und seine im Zehnring-Innern substituierten Derivate **2b–d** zeichnen sich durch hohe konfigurative Stabilität aus ($\Delta G_c^\ddagger > 23$ kcal/Mol). Die CH₂-Resonanzen von **3a** und **4** sind temperaturabhängig; für die freie Aktivierungsenthalpie der zugrunde liegenden Ringinversion des Typs $A \rightleftharpoons B$ findet man $\Delta G_c^\ddagger = 20.5$ kcal/Mol (**4**) bzw. ≥ 20.5 kcal/Mol (**3a**). Eine kleinere Umklapp-Barriere ($\Delta G_c^\ddagger < 13.6$ kcal/Mol) wird für das im Zehnring-Innern offenbar am wenigsten sterisch gehinderte 1.10-Dithia[2.2](2.6)pyridinophan (**5**) erhalten. Die Ringinversion der fluorhaltigen Verbindung **3b** konnte nicht näher untersucht werden, da bei etwa 120° Umwandlung in einen violetten, blauen und gelben Farbstoff eintritt. **3c** und **d** bilden sich unter den bei der Darstellung der übrigen heterocyclischen [2.2]Metacyclophane angewandten Bedingungen nicht.

NMR-Untersuchungen sowie Racemisierungsstudien an geeigneten Derivaten haben ergeben, daß [2.2]Metacyclophan (**1**, X = CH₂; Y = Z = CH) keine konformative Beweglichkeit im Sinne einer Ringinversion $A \rightleftharpoons B$ zeigt ($\Delta G > 27$ kcal/Mol)²⁾. Das Vorliegen eines dynamischen Gleichgewichts $A \rightleftharpoons B$ konnte jedoch für [2.2](2.6)-Pyridinophan (**1**, X = CH₂; Y = Z = N) nachgewiesen werden ($\Delta G_c^\ddagger = 14.8$ kcal/Mol), woraus geschlossen wurde, daß der Raumbedarf des freien Elektronenpaares am Pyridinstickstoffatom kleiner sei als der eines gebundenen H-Atoms³⁾.



¹⁾ IX. Mitteil.: F. Vögtle, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

²⁾ D. J. Wilson, V. Boekelheide und R. W. Griffin jr., J. Amer. chem. Soc. **82**, 6302 (1960); H. S. Gutowsky und C. Juan, J. chem. Physics **37**, 120 (1962); T. Sato, S. Akabori, M. Kai-nosho und K. Hata, Bull. chem. Soc. Japan **39**, 856 (1966); **41**, 218 (1968); R. W. Griffin jr. und R. A. Coburn, J. Amer. chem. Soc. **89**, 4638 (1967).

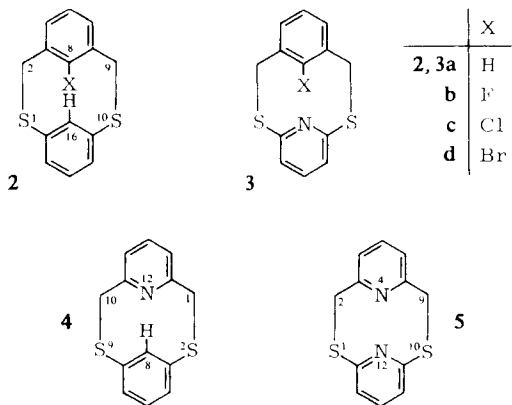
³⁾ I. Gault, B. J. Price und I. O. Sutherland, Chem. Commun. **1967**, 540; dort weitere Literaturhinweise.

Uns interessierte in diesem Zusammenhang die Frage, um welchen Faktor die Energiebarriere des Umklappvorgangs $A \rightleftharpoons B$ verändert würde, wenn man einerseits zwei der vier CH_2 -Gruppen⁴⁾ des [2.2]Metacyclophans und [2.2]Pyridinophans durch Heteroatome (X in **1**) austauschte und andererseits in 8- und 16-Stellung Substituenten verschiedenen Raumbedarfs einführte. Denn es war anzunehmen, daß sowohl eine Vergrößerung des Abstandes der beiden Benzolringe im [2.2]Metacyclophan beim Ersatz einer CH_2 -Gruppe durch ein größeres Heteroatom (z. B. S) als auch eine Verringerung des Raumbedarfs eines 8- bzw. 16-Substituenten die Umklappschwelle herabsetzen würde. Die an einigen zehngliedrigen heterocyclischen Metacyclophanen und (2.6)Pyridinophanen erhaltenen Ergebnisse⁵⁾, über die im folgenden berichtet wird, bestätigen diese Erwartungen.

Darstellung der Verbindungen

2a-d und **4** wurden durch Umsetzung des Dinatriumsalzes von Dithioresorcin mit den betreffenden ω,ω' -Dibrom-m-xylole⁶⁾ bzw. 2.6-Bis-brommethyl-pyridin⁷⁾ in Äthanol erhalten. Bei der Darstellung von **3a, b** und **5**, die unter analogen Bedingungen überraschenderweise nicht zum Erfolg führt, wurde 2.6-Dimercapto-pyridin anstelle von Dithioresorcin eingesetzt und ein Überschuß an Kaliumhydroxid sowie Methyl-äthyl-keton als Lösungsmittel verwendet.

3c und **d** konnten jedoch auch nach dieser Variante nicht erhalten werden.



In allen Fällen wurde das Verdünnungsprinzip angewandt. Schmelzpunkte, Analysen und Ausbeuten der erhaltenen Verbindungen sind in Tab. 2 zusammengestellt. Die Molekulargewichte aller dargestellten Cyclophane wurden massenspektrometrisch bestimmt.

4) Dies schien aus Gründen der Symmetrie und der Synthetisierbarkeit zunächst am vorteilhaftesten.

5) Vorläuf. Mitteil.: F. Vögtle, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 3623.

6) F. Vögtle, Chem. Ber. **102**, 1784 (1969).

7) Ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung dieser Verbindung ist im experimentellen Teil angegeben.

Protonenresonanz-Ergebnisse

Die in der Abbild. wiedergegebenen Ausschnitte aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen die Methylenabsorptionen einiger der dargestellten heterocyclischen [2.2]Metacyclophane (AB-Systeme mit Ausnahme von **5**) sowie die Resonanzen der intraannularen⁸⁾ Wasserstoffatome (bei **2a**, **4**, **3a** und **2b**); die betreffenden τ -Werte sind in Tab. 1 angegeben, in die auch die chemischen Verschiebungen für das [2.2]Metacyclophan aufgenommen sind.

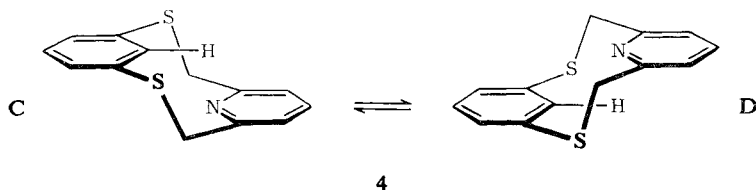
Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Absorptionen der Verbindungen **1** ($\text{X} = \text{CH}_2$; $\text{Y} = \text{Z} = \text{CH}$) bis **5** (in CDCl_3)

	τ_{CH_2}		$\tau_{\text{H}(8)}$	$\tau_{\text{H}(16)}$	$ J_{\text{AB}} $
1	6.92	7.91	5.71	5.71	12
2a	6.08	6.61	4.58	5.59	12.5
b	6.10	6.42 ^{a)}	—	4.38	12
c	5.69	6.32	—	4.79	12
d	5.58	6.24	—	4.93	12
3a ⁹⁾	5.98	6.06	4.64	—	12
b	5.53	6.29 ^{b)}	—	—	12.5
4	6.10	6.46	4.35	—	12
5	6.00	—	—	—	—

^{a)} $J_{\text{FHA}} = 2 \text{ Hz}$, $J_{\text{FHB}} = 1 \text{ Hz}$.

^{b)} $J_{\text{FHA}} = 3 \text{ Hz}$, $J_{\text{FHB}} = 1.5 \text{ Hz}$.

Während die AB-Systeme von **2a**, **b**, **c** und **d** bis 180° unverändert bleiben ($\Delta G_c^\ddagger > 23 \text{ kcal/Mol}$, in Diphenyläther), sind die CH_2 -Resonanzen von **4** und **3a** temperaturabhängig. Das AB-System von **4** besteht bei 130° aus einer breiten Absorption, die bei noch höherer Temperatur in ein Singulett übergeht ($T_c = 140^\circ$ in Dimethylsulfoxid- d_6 ; 125° in Diphenyläther). Für die freie Enthalpie der Aktivierung des zugrunde liegenden Umklappvorgangs, der nach Modellbetrachtungen analog zu $\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$ als $\text{C} \rightleftharpoons \text{D}$ zu formulieren ist, ergeben sich die Werte $\Delta G_c^\ddagger = 20.5 \pm 0.3 \text{ kcal/Mol}$ (in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$; $\Delta\nu = 49 \text{ Hz}$) bei 140° , und $20.1 \pm 0.4 \text{ kcal/Mol}$ (in $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{O}$; $\Delta\nu = 7.2 \text{ Hz}$) bei 125° .



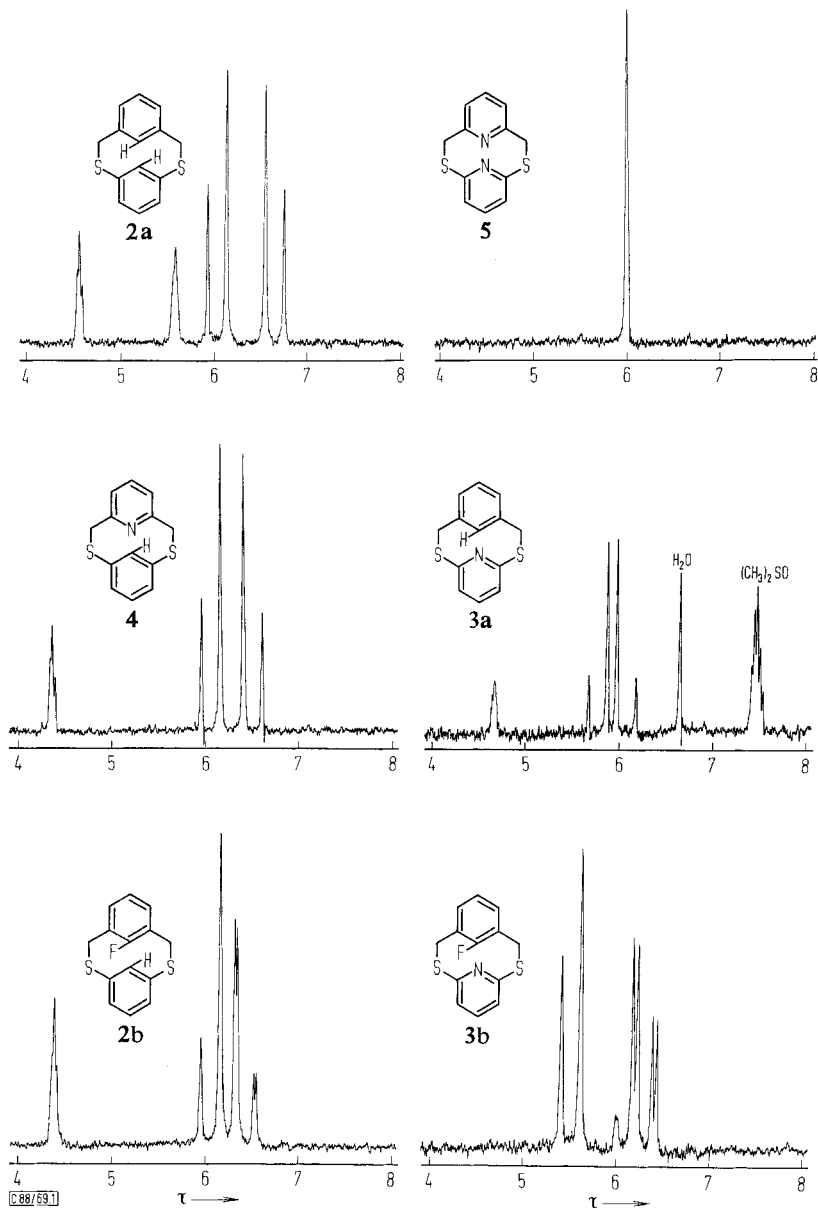
Bei **3a** sind die Verhältnisse weniger eindeutig. Die Differenz $\Delta\nu$ der chemischen Verschiebungen der nichtäquivalenten CH_2 -Protonen ($\Delta\nu = 13.5 \text{ Hz}$; $J_{\text{AB}} = 12 \text{ Hz}$) verringert sich beim Erwärmen in Dimethylsulfoxid- d_6 ¹⁰⁾ immer mehr, bis bei 140° nur noch ein einziges scharfes Singulett vorhanden ist, ohne daß zu irgendeinem Zeit-

⁸⁾ V. Prelog, W. Küng und T. Tomljenović, *Helv. chim. Acta* **45**, 1352 (1962).

⁹⁾ In CDCl_3 fallen die beiden mittleren Signale des AB-Systems von **3a** zusammen.

¹⁰⁾ In allen anderen benutzten Lösungsmitteln (z. B. Tetrachloräthylen, Hexachloräthan, Hexachlorbutadien, Biphenyl, Diphenyläther, Pyridin, Chinolin, 1-Chlor-naphthalin) ist $\Delta\nu$ wesentlich geringer, so daß sie für die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit ausscheiden.

punkt eine Verbreiterung der Signale beobachtet wird. Es kann sich daher in diesem Falle kaum um eine Koaleszenz im Sinne der Theorie der Linienverbreiterung handeln. Für ΔG_c^\ddagger läßt sich also — mit $T_c \geq 140^\circ$ — nur ein Grenzwert von ≥ 20.5 kcal/Mol angeben.



Protonenresonanz (Ausschnitte) einiger heterocyclischer [2.2]Metacyclopentane bei 35° . **3a** in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}^9)$, alle übrigen Verbindungen in CDCl_3

Die Temperaturabhängigkeit der Protonenresonanz der Fluorverbindung **3b** kann nicht untersucht werden, da die Verbindung sich sowohl in Lösung (bei 110–130°) als auch in kristallinem Zustand (bei 130–140°) unter Violettfärbung verändert¹¹⁾.

Die Methylenprotonen von **5** absorbieren in allen üblichen Lösungsmitteln als Singulett (vgl. Abbild.). Mit der Annahme $\Delta\nu = 13$ Hz sowie $T_c < 0^\circ\text{C}$ errechnet sich für ΔG_c^\ddagger ein Grenzwert < 13.6 kcal/Mol.

Es ergibt sich also erwartungsgemäß, daß die Substitution zweier Methylengruppen durch S-Atome wegen des dadurch verursachten größeren Abstands der wechselwirkenden Atome ebenso eine Erniedrigung der Ringinversions-Schwelle zur Folge hat wie der successive Ersatz von CH durch N beim Übergang von **2a** zu **3a** bzw. **4** zu **5**. Aus letzterem ist in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Gault, Price* und *Sutherland*³⁾ zu folgern, daß das einsame Elektronenpaar am Pyridin-Stickstoff weniger Raum beansprucht als ein aromatisches H-Atom.

Beschreibung der Versuche

o.o'-Dibrom-m-xylol: Ihre Darstellung ist in einer früheren Mitteilung⁶⁾ beschrieben.

*2.6-Bis-brommethyl-pyridin*¹²⁾: 50 g *2.6-Bis-acetoxymethyl-pyridin*¹³⁾ wurden in 1000 ccm 48proz. wäßr. *HBr*-Lösung über Nacht gekocht. Anschließend wurde bei einer 0° nicht überschreitenden Temperatur mit konz. *Natronlauge* neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und — mit neutralem Aluminiumoxid vermischt — im Soxhlet-Apparat mit Petroläther (40–60°) erschöpfend extrahiert. Beim Einengen der Petroläther-Lösung fällt reines *2.6-Bis-brommethyl-pyridin* (Schmp. 84–89°) in 60–70proz. Ausb. aus.

*2.6-Dimercapto-pyridin*¹⁴⁾ wurde nach folgendem vereinfachten Verfahren erhalten: Zu einem siedenden Gemisch aus 108 g (1.5 Mol) trockenem *KSH* (dargestellt durch Eindampfen einer mit H_2S bis zur Gewichtskonstanz gesättigten wäßr. *KOH*-Lösung bei 1 Torr) und 500 ccm Propylenglykol-(1.2) wurden durch ein Steigrohr 79 g (0.33 Mol) festes *2.6-Dibrom-pyridin* in 10 Portionen in dem Maße zugegeben, wie die exotherme Reaktion es erlaubte. Nach weiterem 24stdg. Rückflußkochen ließ man langsam abkühlen, wobei sich *KBr* abschied. 12 Stdn. später wurde abgesaugt und der Filtrerrückstand portionsweise mit 200 ccm Propylenglykol-(1.2) nachgewaschen. Je 200 ccm des Filtrats wurden nun mit derselben Menge Wasser verdünnt und unter Rühren 400 ccm halbkonz. *Salzsäure* zugegeben. Die mit anorganischen Salzen vermengten gelben Kristalle wurden nach 12stdg. Aufbewahren der Lösung bei 3° abgesaugt (insgesamt 220 g) und aus 3 l 20proz. wäßr. Aceton umkristallisiert. Gesamtausb. 36 g (75%) *2.6-Dimercapto-pyridin*, gelbe Spieße, Schmp. 136–139° (Lit.¹⁴⁾: 148–152°).

Darstellung der von Dithiorescin abgeleiteten Cyclophan-Verbindungen 2a–d und 4: 50 mMol unsubstituiertes bzw. in 2-Stellung substituiertes *o.o'-Dibrom-m-xylol* bzw. *2.6-Bis-*

¹¹⁾ Die Untersuchung der thermisch und photochemisch entstehenden, definierten Umwandlungsprodukte ist im Gange. Beim Erhitzen von **3b** als Kristall oder in Lösung auf 120 bis 140° bilden sich im wesentlichen eine gelbe, eine blaue und eine tiefviolette Verbindung in guter Ausbeute.

¹²⁾ *W. Baker, K. M. Buggle, J. F. W. McOmie und D. A. M. Watkins*, J. chem. Soc. [London] **1958**, 3594.

¹³⁾ *V. Boekelheide und W. J. Linn*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1286 (1954).

¹⁴⁾ *Olin Mathieson Chemical Corporation* (Erf. *M. A. Robinson*), Amer. Pat. 3 146 237, 25. 8. 64, C. A. **61**, 10661c (1964).

Tab. 2. Dargestellte Dithia[2.2]metacyclophane und -pyridinophane

Name *)	Schmp.	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	S
2a 1.10-Dithia[2.2]metacyclophan	145–146°	21	C ₁₄ H ₁₂ S ₂ (244.2)	Ber. 68.84 Gef. 68.86	4.95 5.23	26.20 26.36
2b 8-Fluor-1.10-dithia[2.2]metacyclophan	142–143°	19	C ₁₄ H ₁₁ FS ₂ (262.3)	Ber. 64.10 Gef. 64.00	4.23 4.39	24.45 24.23
2c 8-Chlor-1.10-dithia[2.2]metacyclophan	176–177°	15	C ₁₄ H ₁₁ ClS ₂ ^{a)} (278.8)	Ber. 60.31 Gef. 60.01	3.98 4.07	23.00 22.69
2d 8-Brom-1.10-dithia[2.2]metacyclophan	217–218°	30	C ₁₄ H ₁₁ BrS ₂ ^{b)} (323.2)	Ber. 52.02 Gef. 51.74	3.43 3.60	19.85 19.58
3a 1.10-Dithia[2]metacyclo[2](2.6)pyridinophan	195–196°	28	C ₁₃ H ₁₁ NS ₂ ^{c)} (245.3)	Ber. 63.63 Gef. 63.66	4.52 4.58	26.14 25.74
3b 8-Fluor-1.10-dithia[2]metacyclo[2](2.6)pyridinophan	142–144° ^{d)}	14	C ₁₃ H ₁₀ FNS ₂ ^{e)} (263.3)	Ber. 59.29 Gef. 59.32	3.82 3.97	24.35 24.38
4 2.9-Dithia[2]metacyclo[2](2.6)pyridinophan	172–173°	29	C ₁₃ H ₁₁ NS ₂ ^{f)} (245.3)	Ber. 63.63 Gef. 63.02	4.52 4.54	26.14 26.19
5 1.10-Dithia[2.2]-(2.6)pyridinophan	228–229° ^{g)}	30	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ S ₂ ^{h)} (246.3)	Ber. 58.53 Gef. 58.41	4.09 4.05	25.99 26.03

*) Bezeichnung nach B. H. Smith, Bridged Aromatic Compounds, S. 8 ff., Academic Press, New York-London 1964.

a) Cl-Analyse: ber. 12.72, gef. 13.01.

b) Br-Analyse: ber. 24.73, gef. 25.00.

c) N-Analyse: ber. 5.71, gef. 5.36.

d) Bei dieser Temperatur tritt vollständige Umwandlung in ein violettes Produkt ein¹⁾.

e) N-Analyse: ber. 5.32, gef. 5.35.

f) N-Analyse: ber. 5.71, gef. 5.54.

g) Die Substanz beginnt bei 195° zu sublimieren.

h) N-Analyse: ber. 11.38, gef. 11.22.

brommethyl-pyridin in 250 ccm Äthanol/Benzol (4 : 1) sowie 50 mMol (7.1 g) *Dithioresorcin*¹⁵⁾ und 100 mMol (6 g) *NaOH* in 250 ccm 95proz. wäbr. Äthanol wurden während 3 Stdn. simultan aus 2 Tropftrichtern in 1.5 l gerührtes, siedendes Äthanol getropft. Nach 12stdg. Kochen wurde i. Vak. zur Trockne gebracht. Den Rückstand nahm man in Benzol auf und chromatographierte an neutralem Al₂O₃ (Benzol). Umkristallisieren des nach Eindampfen des Eluats i. Vak. verbliebenen Rückstands aus Chloroform/Methanol lieferte die farblosen *Cyclophane*, deren Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysendaten in Tab. 2 angegeben sind.

Darstellung der von 2.6-Dimercapto-pyridin abgeleiteten Cyclophan-Verbindungen 3a, b und 5: Die Pyridinophane **3a**, **b** und **5** bildeten sich nach obigem Verfahren — wie massenspektrometrisch gezeigt wurde — nicht einmal in Spuren. Folgende Variante führte hier zum Ziel: 50 mMol des betreffenden ω - ω' -*Dibrom-m-xylols* bzw. von *2.6-Bis-brommethyl-pyridin* in 500 ccm Methyl-äthyl-keton sowie 50 mMol (7.15 g) *2.6-Dimercapto-pyridin* und 150 mMol (8.4 g) *KOH* in 500 ccm 70proz. wäbr. Äthanol wurden während 8 Stdn. simultan aus 2 Tropftrichtern in 3 l gerührtes, siedendes Methyl-äthyl-keton, das 0.1 Mol (11.9 g) *KBr* enthielt¹⁶⁾, getropft. Nach 36stdg. Kochen wurde heiß filtriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft, der Rückstand chromatographiert (Al₂O₃ neutral, Benzol) und der Eluatrückstand aus Methyl-äthyl-keton umkristallisiert, wobei die *Cyclophane* als farblose Kristalle anfielen (Tab. 2).

¹⁵⁾ E. Bourgeois, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **18**, 426 (1899); Th. Zincke und O. Krüger, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 3468 (1912).

¹⁶⁾ Dieser Zusatz wirkt sich offenbar günstig auf die Cyclophan-Ausbeuten aus.