

Vielfach überbrückte aromatische Verbindungen, 6¹⁾

Dreifach verbrückte Cyclophane

Rainer G. Lichtenthaler und Fritz Vögtle*

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg, D-8700 Würzburg, Landwehr
Eingegangen am 27. Dezember 1972

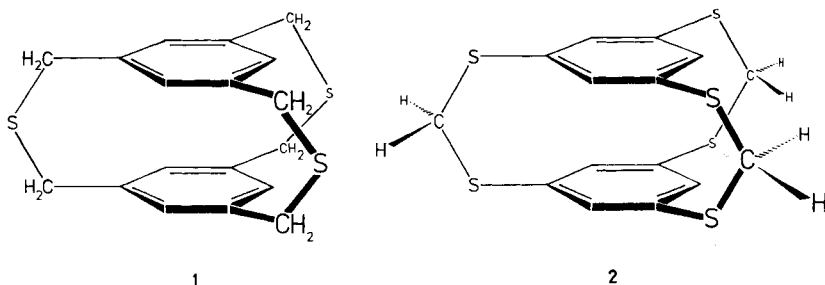
Dreifach verbrückte heterocyclische Cyclophane mit verschiedener Brückengliederzahl (2, 4, 5, 6a–c) werden unter Ausnutzung des Verdünnungsprinzips synthetisiert. Aus den ¹H-NMR-Absorptionen werden Aussagen über die Konstitutionen und Konformationen abgeleitet. Die Bildung von Metall-Komplexen wird beschrieben.

Multi-bridged Aromatic Compounds, 6¹⁾

Triply-bridged Cyclophanes

Triply-bridged heterocyclic cyclophanes (2, 4, 5, 6a–c) are synthesized using the high dilution principle. The ¹H n.m.r. spectra allow conclusions on the constitutions and conformations. The preparation of metal chelates is described.

Polycyclische Systeme des Typs 1 verdienen u. a. wegen der mittels ¹H-NMR zu verfolgenden Diastereotopomerisierungen²⁾ Beachtung. Da über die Darstellung insbesondere der länger verbrückten Systeme durch direkte Brückenbildung zwischen zwei aromatischen Teilstücken offenbar nichts bekannt ist, wandten wir uns zunächst, angeregt durch die unerwartet glatte Bildung des Gerüsts 1³⁾, dem Syntheseproblem zu.

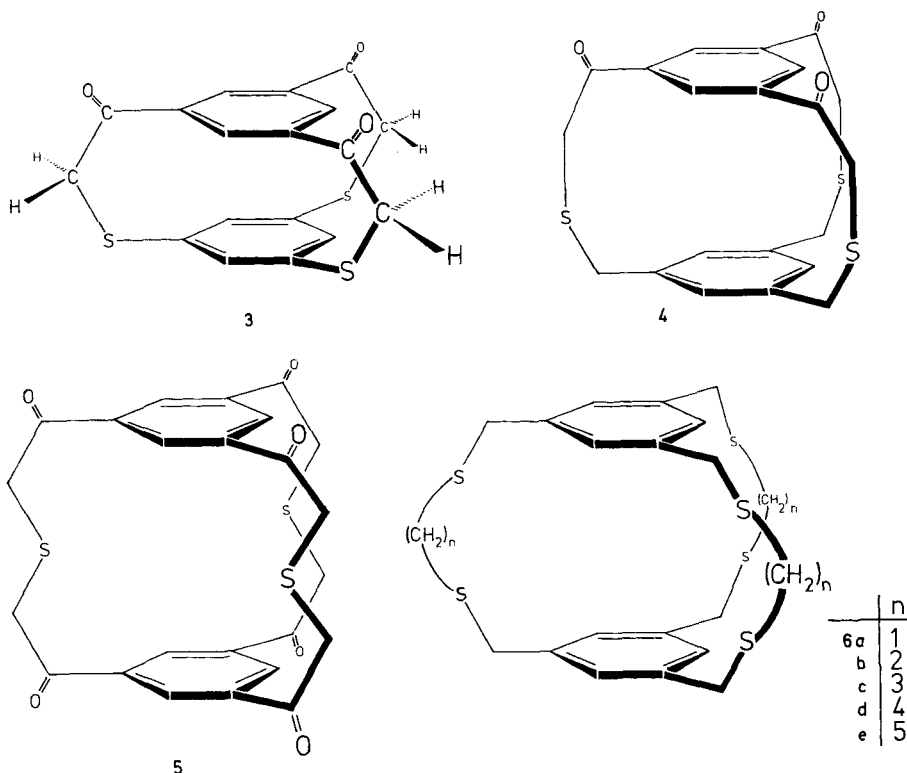


1) 5. Mitteil.: F. Vögtle und R. G. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **84**, 588 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 535 (1972).

2) G. Binsch, E. L. Eliel und E. Kessler, *Angew. Chem.* **83**, 618 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 570 (1971).

3) F. Vögtle, *Liebigs Ann. Chem.* **735**, 193 (1970).

Weil mit steigender Brückenlänge das Prinzip der starren Gruppen⁴⁾ an Wirksamkeit einbüßt, stand die Frage im Vordergrund, bis zu welchen Brückenlängen bei der einstufigen Synthese noch annehmbare Ausbeuten erzielt werden können.



Orientierende Versuche, die als Modellverbindungen ausgewählten Cyclen 2–6 in einer Stufe aus zwei aromatischen Teilstücken zu synthetisieren, hatten zunächst keinen Erfolg. Es erwies sich jedoch ganz allgemein als sehr zweckmäßig, die anzuwendende experimentelle Methodik bei der etwas einfacheren Synthese der strukturell analogen $[n.n]$ Metacyclophane⁵⁾ auszufeuern^{6,7)}. Dabei konnten die günstigsten Verdünnungs-Bedingungen (simultanes Eintropfen zweier Komponenten in das siedende Lösungsmittel) sowie das optimale Lösungsmittelgemisch (*tert*-Butylalkohol/Äthanol bzw. *tert*-Butylalkohol/Benzol) ermittelt werden; außerdem stellte es sich als sehr vorteilhaft heraus, daß aus den dargestellten Metacyclophanen auf die

⁴⁾ K. Ziegler in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. IV/2, S. 735ff., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1955.

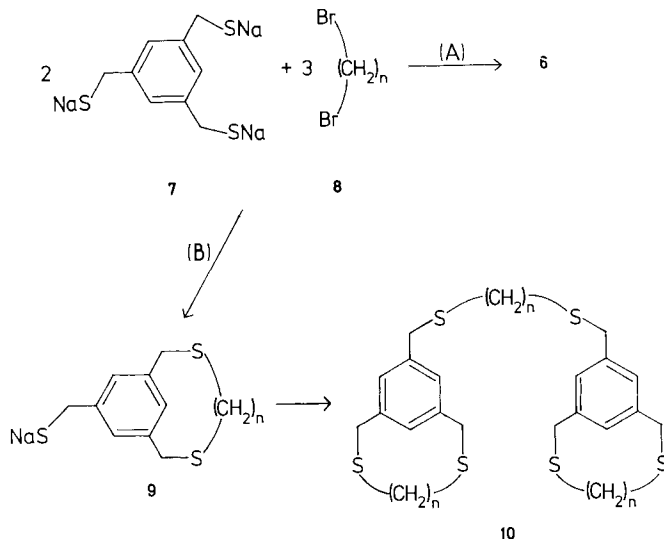
⁵⁾ Zur Nomenklatur vgl. F. Vögtle und P. Neumann, *Tetrahedron* **26**, 5847 (1970), sowie F. Vögtle und P. Neumann, *Angew. Chem.* **84**, 75 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 73 (1972).

⁶⁾ F. Vögtle und R. G. Lichtenthaler, *Z. Naturforsch.* **26b**, 872 (1971).

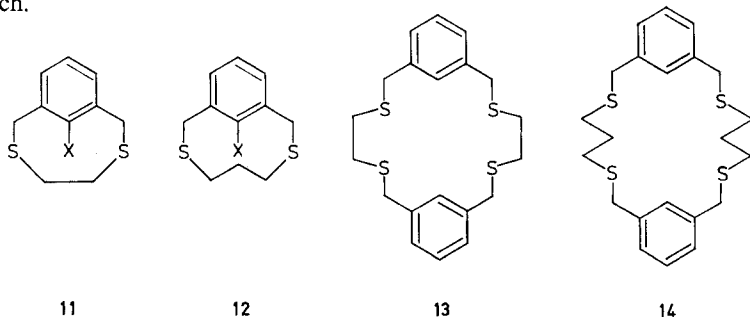
⁷⁾ F. Vögtle und R. G. Lichtenthaler, *Synthesis* **1972**, 480.

Eigenschaften (Löslichkeit, chromatographisches Verhalten, IR-, NMR-Absorptionen) der [n.n.n](1,3,5)Cyclophane geschlossen werden kann. Auf Grund der Optimierungsversuche konnten schließlich alle dreifach verbrückten Cyclophane – mit Ausnahme von **3** – in kristalliner Form erhalten werden⁸⁾.

Zur Synthese der Verbindungsreihe **6** können prinzipiell zwei Wege beschritten werden: Umsetzung von 1,3,5-Tris(bromomethyl)benzol mit 1,ω-Dimercaptoalkanen oder von 1,3,5-Tris(mercaptomethyl)benzol mit 1,ω-Dibromalkanen. Die letztere Methode erwies sich unter den angewandten Reaktionsbedingungen als ergiebiger.



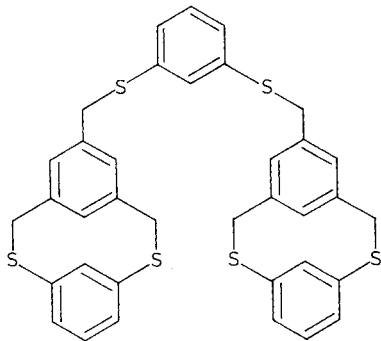
Während bei der Synthese der Cyclen **1–6a** ein intramolekularer (Ansa-)Ring-schluß als unerwünschte Nebenreaktion wegen der zu geringen Brückengliederzahl von vornherein ausgeschlossen werden kann, ist bei längerer Brücke wie in **6b–e** mit einer – durch die Verdünnungsbedingungen sogar begünstigten – intramolekularen *meta*-Überbrückung (B) zu rechnen, die zu den Verbindungen **9** und schließlich **10** führt; die Bildung des dreifach verbrückten Cyclus ist nur auf dem Wege (A) möglich.



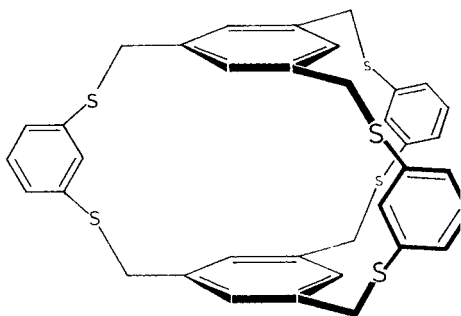
⁸⁾ ^{8a)} Vorläufige Mitteilung zur Synthese von **2**: F. Vögtle und R. G. Lichtenthaler, Tetrahedron Lett. **1972**, 1905. — ^{8b)} Kurzmitteilung zur Synthese von **4**, **5** und **6a**: l. c. ¹⁾

Die Möglichkeit von *meta*-Überbrückungen des Typs **9** ist durch die Existenz der Verbindungen **11**, **12** neben den entsprechenden Dimeren **13** und **14** belegt⁹⁾.

Der Reaktionsweg (B) wird, wie sich zeigte, bei der Reaktion von 1,3,5-Tris(brommethyl)benzol mit 1,3-Dimercaptobenzol eingeschlagen. Dem isolierten Produkt muß auf Grund des ¹H-NMR-Spektrums die Konstitution **15** zugeschrieben werden. Man beobachtet ein AB-System und ein Singulett für die CH₂-Protonen (Intensitätsverhältnis 2:1), was mit **15**, nicht jedoch mit **16**, welches das gleiche Molekulargewicht hat, im Einklang steht.

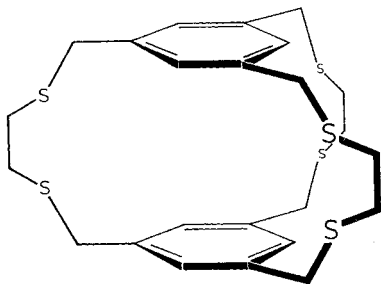


15

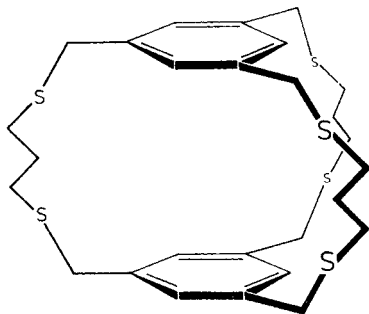


16

Es ist bemerkenswert, daß die Synthese der Polycyclen **6b** und **c**, die im Hinblick auf die Komplexbildung mit Schwermetall-Ionen besonders interessieren, auf dem im experimentellen Teil näher beschriebenen Wege ohne nennenswerte Komplikationen verlief. Die Ausbeuten fallen allerdings von **6b** nach **c** ab, **6d** und **e** konnten nicht mehr erhalten werden.



6b



6c

Die Alternativstrukturen **10** sind auf Grund des Vergleichs der ¹H-NMR-Absorptionen mit denjenigen von **11** und **12** (X = H) sowie durch die Analogie zu den

⁹⁾ F. Vögtle, *Tetrahedron* **25**, 3231 (1969).

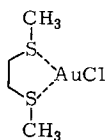
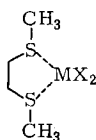
Spektren der entsprechend verbrückten Metacyclophane **13** und **14** auszuschließen: **11** ($X = H$) zeigt bei $+35^{\circ}C$ eine starke Verbreiterung der Absorptionen, insbesondere der nicht-benzylischen Methylenprotonen (τ 8.11), wofür ein Ringinversions-Prozeß verantwortlich zu machen ist, dessen Energiebarriere durch die Ringspannungsverhältnisse bzw. sterische Wechselwirkungen bestimmt wird⁹⁾.

Die Absorptionen der Verbindung **6b** sowie des analogen nur zweifach verbrückten Metacyclophans **13**⁹⁾ unterscheiden sich von denjenigen von **11** charakteristisch durch die Lage der nicht-benzylischen Methylenprotonen (τ 7.62) und durch die Schärfe der Signale; außerdem zeigen die Absorptionen von **6b** und **13** im Gegensatz zu **11** keine Temperaturabhängigkeit.

Bei **12** ($X = H$), in dem die Ringspannung gegenüber **11** geringer ist, absorbieren die nicht-benzylischen, zum Benzolkern δ -ständigen Methylenprotonen bei höherer Feldstärke (τ 9.62) als bei den analog dreifach (**6c**) und zweifach (**14**) verbrückten Cyclophanen (beide τ 8.41).

Komplexbildung

Von Verbindungen mit der in **6b** vorliegenden 1,4-Dithiabutane-Struktur sind zahlreiche Komplexe der Typen **17** und **18** mit Metall-Ionen bekannt, in denen die beiden Schwefelatome zur Koordinierung der Metallatome beitragen¹⁰⁾:

**17****18**

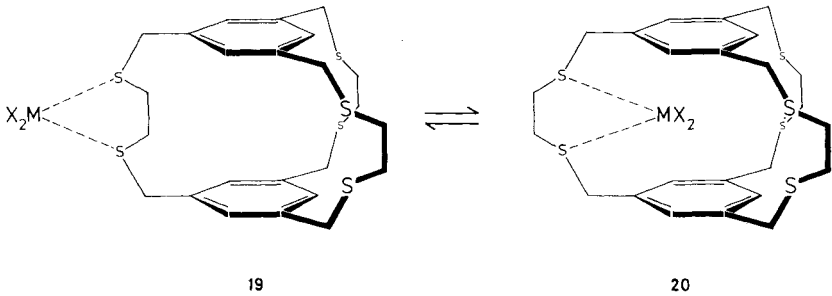
M = Cu, Ni, Hg, Sn, Zn,
Co, Cd, Pd, Pt
X = Halogen

Während Versuche, aus **6b** mit Nickel-, Cobalt-, Cadmium-, Zinn-, Palladium-, Platin- und Zink-Salzen Komplexe zu bilden, ohne Erfolg blieben, wurden beim Vereinigen der Lösungen von **6b** in Chloroform mit Lösungen von $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $HgCl_2$ und $HAuCl_4$ in Methanol schwerlösliche Niederschläge erhalten, die jedoch keine klare Stöchiometrie zeigen (Elementaranalyse). Allerdings kann aus der Zusammensetzung auf die bevorzugte Komplexierung nur eines Metallatoms geschlossen werden. Bei der Zugabe der methanolischen Lösung von Kupferchlorid ($\cdot 2H_2O$) tritt sofort eine Farbveränderung nach braun auf, was auf einen Austausch der H_2O -Ligandmolekeln hinweist.

Bei der Annahme eines Komplexes, in dem der stabile Fünfring mit den beiden Schwefelatomen als Donoren vorliegt, könnte sich infolge der inneren Rotation der Brücken außer **19** eine Konformation **20** ausbilden, in der das Metallatom ins Innere des Molekül-Hohlraums hineinragt.

Wechselwirkungen mit den Benzolkernen und mit weiteren Schwefelatomen sind in dieser Konformation denkbar; wegen der Schwerlöslichkeit der Komplexe

¹⁰⁾ L. Tschugaeff, Ber. Deut. Chem. Ges. **41**, 2222 (1908); G. T. Morgan und W. Ledbury, J. Chem. Soc. **121**, 2882 (1922).



sind jedoch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen über eine eventuelle Fixierung der Methylenprotonen in den Brücken nicht möglich.

Versuche, in Analogie zu den Kryptaten¹¹⁾ Alkalimetall-Ionen mit **6b** bzw. **c** zu komplexieren, blieben bisher ohne Erfolg.

Bei Zusatz von Bis(dipivalomethanato)europium bzw. -praseodym zur Lösung von **6b** in Deuteriochloroform wird keine nennenswerte Verschiebung der $^1\text{H-NMR}$ -Signale beobachtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit dem Varian T-60-Spektrometer aufgenommen (TMS externer Standard). Die Molekülmassen wurden mit dem Massenspektrometer SM 1-BH der Firma Varian MAT (Stiftung Volkswagenwerk) ermittelt¹²⁾. Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

*1,3,10,12,19,21-Hexathia[3.3.3](1,3,5)cyclophan (2)*¹³⁾: 6.96 g (40 mmol) 1,3,5-Trimercaptobenzol¹⁴⁾ und 4.80 g (120 mmol) NaOH werden in 250 ml Äthanol unter Zusatz von wenig Wasser gelöst. Parallel dazu löst man 10.4 g (60 mmol) Dibrommethan in 250 ml *tert*-Butylalkohol. Beide Komponenten werden unter kräftigem Rühren simultan innerhalb von 8 h in 2 Liter siedenden *tert*-Butylalkohol getropft. Dann wird weitere 12 h unter Rückfluß gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Chloroform heiß extrahiert. Beim Erkalten scheiden sich aus der gelben Lösung farblose Kristalle ab, die durch Digerieren mit heißem Chloroform gereinigt werden. Schmp. $>360^\circ\text{C}$ (Zers.), Ausb. 0.95 g (25%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{S}_6$ (384.6) Ber. C 46.84 H 3.14 S 50.01 Gef. C 47.18 H 3.26 S 49.75

¹¹⁾ Übersichten: M. R. Truter und C. J. Pedersen, *Endeavour* **30**, 142 (1971); C. J. Pedersen und H. K. Frensdorff, *Angew. Chem.* **84**, 16 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 16 (1972).

¹²⁾ Für die Aufnahme der Massenspektren sind wir Herrn Dipl.-Chem. N. Pelz zu Dank verpflichtet.

¹³⁾ IUPAC-Bezeichnung: 4,6,12,14,17,19-Hexathiatetracyclo[7.7.3.1^{3,5}.1^{7,11}]heneicosa-1,3(20),7,9,11(21),15-hexaen.

¹⁴⁾ R. Adams und A. Ferretti, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4940 (1959).

M⁺ (*m/e*): 383.9238 (ber. 383.9263)

4,11,24-Trioxo-2,13,22-trithia[4.4.4](1,3,5)cyclophan (**4**)¹⁵): 8.82 g (20 mmol) 1,3,5-Tris(bromacetyl)benzol¹⁶ werden in 250 ml Benzol und getrennt 4.26 g (20 mmol) 1,3,5-Tris(mercaptopomethyl)benzol mit 2.40 g (60 mmol) NaOH in 250 ml Äthanol mit wenig H₂O gelöst. Beide Komponenten werden während 8 h unter kräftigem Rühren simultan in 2.5 Liter siedenden *tert*-Butylalkohol getropft. Unter Rückfluß wird weitere 12 h gerührt. Man destilliert das Lösungsmittel ab und extrahiert den gelben Rückstand mit heißem CHCl₃. Nach Einengen und Erkalten der gelben Lösung scheiden sich 0.73 g (10%) farblose Kristalle ab. Schmp. 360°C (Zers.), aus Chloroform.

C₂₁H₁₈O₃S₃ (414.6) Ber. C 60.84 H 4.37 S 23.20

Gef. C 60.75 H 4.33 S 23.00 Mol.-Masse 414 (massenspektrometr.)

NMR (DMSO-d₆): Aromat. H τ 2.05 (3H, s) und 3.21 (3H, s), COCH₂S 6.24 (6H, s), ArCH₂S 6.01 (6H, s).

1,5,12,16,23,27-Hexaoxo-3,14,25-dithia[5.5.5](1,3,5)cyclophan (**5**)¹⁷): 8.82 g (20 mmol) 1,3,5-Tris(bromacetyl)benzol werden in 250 ml Benzol und getrennt 7.20 g Na₂S·9H₂O (30 mmol) in 250 ml Äthanol unter Zusatz von wenig Wasser gelöst. Beide Komponenten werden aus Präzisionstropftrichtern simultan während 8 h unter starkem Rühren in 2.5 Liter siedenden *tert*-Butylalkohol getropft. Man rührt über Nacht unter Rückfluß, destilliert dann das Lösungsmittel i. Vak. ab und extrahiert den Rückstand mit heißem CHCl₃. Beim Erkalten der gelben Lösung scheiden sich 10 mg gelbliche Kristalle ab: Ausb. 0.2%, Schmp. 360°C [Zers., aus (CH₃)₂SO].

C₂₄H₁₈O₆S₃ (498.6) Ber. S 19.29

Gef. S 19.21 M⁺ (*m/e*): 498.0257 (ber. 498.0265)

NMR (DMSO-d₆): Aromat. H τ 1.72 (6H, s), COCH₂S 6.05 (12H, s).

2,4,13,15,24,26-Hexathia[5.5.5](1,3,5)cyclophan (**6a**)¹⁸, 2,5,14,17,26,29-Hexathia[6.6.6](1,3,5)cyclophan (**6b**)¹⁹ und 2,6,15,19,28,32-Hexathia[7.7.7](1,3,5)cyclophan (**6c**)²⁰): 4.32 g (20 mmol) 1,3,5-Tris(mercaptopomethyl)benzol werden in 250 ml Benzol und 2.40 g (60 mmol) NaOH in 250 ml Äthanol gelöst. Parallel dazu löst man die entsprechende Dibromverbindung in jeweils 250 ml *tert*-Butylalkohol: 5.22 g (30 mmol) Methylenbromid, 5.64 g (30 mmol) 1,2-Dibromäthan bzw. 6.06 g (30 mmol) 1,3-Dibrompropan. Die drei Lösungen werden während 8 h unter kräftigem Rühren simultan in einer „Dreikomponenten-Verdünnungsprinzip-Apparatur für heterogene Azeotrope“²¹ zu 2.5 Liter siedendem *tert*-Butylalkohol getropft. Man rührt über Nacht unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit heißem Chloroform extrahiert. Die eingeeengte Lösung wird an Al₂O₃ (neutral) chromatographiert; nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man schwach gelbe Kristalle, die aus Chloroform umkristallisiert werden. Physikalische Daten s. Tabelle.

¹⁵ IUPAC-Bezeichnung: 5,15,20-Trithiatetracyclo[8.8.4.1³.17.18.12]tetracosal-1,3,2(3),8,10,12(24),17-hexaen-7,13,22-trion.

¹⁶ P. Ruggli und E. Preiswerk, Helv. Chim. Acta **22**, 510 (1939).

¹⁷ IUPAC-Bezeichnung: 6,16,23-Trithiatetracyclo[9.9.5.1³.19.19.13]heptacosal-1,3(26),9,11,13(27),19-hexaen-4,8,14,18,21,25-hexaen.

¹⁸ IUPAC-Bezeichnung: 5,7,15,17,22,24-Hexathiatetracyclo[9.9.5.1³.19.19.13]heptacosal-1,3(26),9,11,13(27),19-hexaen.

¹⁹ IUPAC-Bezeichnung: 5,8,16,19,24,27-Hexathiatetracyclo[10.10.6.1³.21.110.14]triacontal-1,3(29),10,12,14(30),21-hexaen.

²⁰ IUPAC-Bezeichnung: 5,9,17,21,26,30-Hexathiatetracyclo[11.11.7.1³.23.111.15]trtriacontal-1,3(32),11,13,15(33),23-hexaen.

²¹ F. Vögtle, Chemiker-Ztg. **96**, 402 (1972); Chem. Ind. (London) **1972**, 346.

Dargestellte Cyclophane **6**

	Schmp.	Ausb.	Summenformel (Mol.-Masse)	Mol.-Masse (massen- spektrometr.)	Elementaranalyse C H S	NMR (τ -Werte)
6a	> 380°C (Zers.)	70 mg 1.5%	C ₂₁ H ₂₄ S ₆ (468.8)	468	Ber. 53.80 5.16 41.03 Gef. 53.82 5.22 41.18	Aromat. H 3.21 (6H, s) ArCH ₂ 6.52 (12H, s) SCH ₂ S 6.92 (6H, s) (DMSO-d ₆)
6b	269–271°C	610 mg 8%	C ₂₄ H ₃₀ S ₆ (510.9)	510	Ber. 56.42 5.91 37.65 Gef. 56.35 5.72 37.64	Aromat. H 2.75 (6H, s) ArCH ₂ 6.47 (12H, s) S(CH ₂) ₂ S 7.62 (12H, s) (CDCl ₃)
6c	> 290°C (Zers.)	30 mg 0.5%	C ₂₇ H ₃₆ S ₆ (552.9)	552	Ber. 58.64 6.56 34.79 Gef. 58.49 6.42 34.68	Aromat. H 2.71 (6H, s) ArCH ₂ 6.22 (12H, s) SCH ₂ CH ₂ CH ₂ S 7.62 (12H, m) SCH ₂ CH ₂ CH ₂ S 8.41 (6H, m) (CDCl ₃)

1,3-Bis{1,10-dithia[2.2]metacyclophan-5-ylmethylthio}benzol (**15**)²²: 4.32 g (20 mmol) 1,3,5-Tris(brommethyl)benzol werden in 250 ml Benzol und 4.26 g (30 mmol) 1,3-Dimercaptobenzol mit 2.40 g (60 mmol) NaOH in 250 ml Äthanol gelöst. Beide Komponenten werden in einer „Dreikomponenten-Verdünnungsprinzip-Apparatur für heterogene Azeotrope“²¹) während 8 h unter Rühren simultan zu 2.5 Liter *tert*-Butylalkohol getropft. Man rührt über Nacht unter Rückfluß weiter. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit heißem Chloroform extrahiert. Die eingeengte Lösung wird an Al₂O₃ (neutral) chromatographiert. Nach Abdestillieren des Elutionsmittels (CHCl₃) erhält man 0.32 g (5%) farblose Kristalle mit Schmp. 178–180°C (aus CHCl₃).

C₃₆H₃₀S₆ (655.0) Ber. C 66.01 H 4.61 S 29.37
 Gef. C 65.93 H 4.57 S 29.24
 Mol.-Masse 654 (massenspektrometr.)

Kupferkomplex von 6b: Zur Lösung von 0.10 g (0.2 mmol) **6b** in 5 ml Chloroform gibt man tropfenweise 2 ml einer gesätt. Lösung von CuCl₂·2H₂O in Methanol. Nach Zugabe des ersten Tropfens tritt bereits eine Farbänderung von grün nach braun ein. Bei weiterer Zugabe fällt ein dunkelbrauner Niederschlag aus, der beim Stehenlassen über Nacht kristallisiert. Zur Entfernung von überschüss. Metallsalz und evtl. **6b** wird mit Methanol und mit Chloroform heiß digeriert: 80 mg (62%, bezogen auf C₂₄H₃₀S₆CuCl₂), Schmp. 260°C (Zers.).

C₂₄H₃₀S₆CuCl₂ (643.5) Ber. Cu 9.70 S 29.90 Gef. Cu 8.35 S 27.50

Quecksilberkomplex von 6b: Zur Lösung von 0.10 g (0.2 mmol) **6b** in 5 ml Chloroform gibt man 2 ml einer gesätt. Lösung von HgCl₂ in Methanol. Es tritt sofort ein weißer flockiger Niederschlag auf (70 mg, 47%, bezogen auf C₂₄H₃₀S₆HgCl₂), der zur Reinigung mit Methanol und Chloroform heiß digeriert wird. Allmähliche Zersetzung bei Erhitzen.

C₂₄H₃₀S₆HgCl₂ (780.6) Ber. S 23.65 Gef. S 23.28

Goldkomplex von 6b: Zur Lösung von 50 mg (0.1 mmol) **6b** in 3 ml Chloroform gibt man 1 ml einer gesätt. Lösung von HAuCl₄ in Methanol. Es fällt ein brauner flockiger Niederschlag aus (40 mg, 57%, bezogen auf C₂₄H₃₀S₆AuCl). Bei Erhitzen allmählich Zersetzung.

C₂₄H₃₀S₆AuCl (742.4) Ber. S 25.97 Gef. S 25.35

Versuche zur Darstellung von Komplexen aus 6b mit NiCl₂, SnCl₂, ZnCl₂, CoCl₂, AgNO₃, CdCl₂, PdCl₂, H₄PtCl₆: Je 3 ml einer Lösung von 50 mg (0.1 mmol) **6b** in Chloroform werden mit 1 ml der gesätt. Lösungen der Metallsalze in Methanol versetzt. Es tritt kein Niederschlag auf. Die Lösungen werden bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Methanol extrahiert, wobei **6b** quantitativ zurückbleibt.

²² IUPAC-Bezeichnung: 1,3-Bis{2,10-dithia[9.3.1.14.8]tricyclohexadeca-1(15),4,6,8(16),11,13-hexaen-6-ylmethylthio}benzol.