

Chem. Ber. 119, 747–750 (1986)

Wirt-Gast-Chemie, V¹⁾

Verbesserte Synthesen makrocyclischer Azacyclophane – Temperatureffekte auf Ringgrößenverhältnisse bei der Cyclisierung

*Hans-Jörg Schneider** und *Rainer Busch*Fachrichtung Organische Chemie der Universität des Saarlandes,
D-6600 Saarbrücken 11

Eingegangen am 24. Juni 1985

Host-Guest Chemistry, V¹⁾

Improved Syntheses of Macrocyclic Azacyclophanes – Temperature Effects on Ring Size Ratios in the Cyclisation

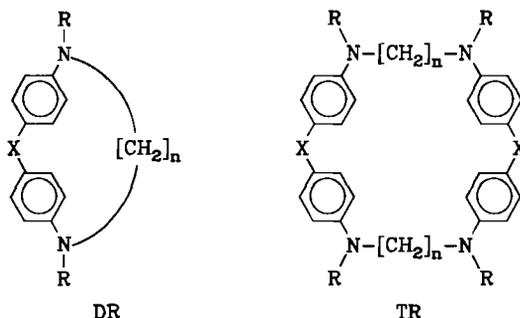
The simplified reaction of (bis)tosylamides and α,ω -dibromoalkanes using K_2CO_3 in heterogeneous DMF solution as a deposit base allows to obtain large quantities of macrocycles (1–4) in 45–62% yields. The hitherto unknown temperature effect on the ratio of smaller to larger cyclophanes (diaz- to tetraaza rings, DR to TR) can be used to increase the DR/TR ratio, e. g. from 2.2 to >28.

Bei der Anwendung von Azacyclophanderivaten mit großen lipophilen Hohlräumen²⁾ für Rezeptormodelluntersuchungen^{2,3)}, für chromatographische Techniken⁴⁾ und für Enzym-analoge Katalysen¹⁾ benötigen wir größere Mengen verschieden dimensionierter Makrocyclen. *Lüttringhaus*⁵⁾ stellte bereits vor 50 Jahren fest, daß sich Heteromakrocyclen relativ einfach durch Kondensationsreaktionen aus Bisphenylmethanderivaten und α,ω -Dibromalkanen herstellen lassen, allerdings häufig unter Bildung verschieden großer Ringe aus jeweils 2 oder 4 Komponenten⁶⁾. Die Umsetzung von (Bis)Tosylamiden mit Dibromalkanen öffnet einen breit anwendbaren^{2,7)} Zugang zu Azacyclophanen, wobei jedoch durch das angewendete Verdünnungsprinzip die umsetzbaren Mengen meist relativ klein und die Ausbeuten nicht immer befriedigend sind.

Bei Verwendung von Kaliumcarbonat zur in-situ-Deprotonierung der Tosylanilide in Dimethylformamid bei größeren Konzentrationen sind sowohl größere Umsätze wie Ausbeuten möglich, wobei gleichzeitig der Lösungsmittelbedarf und der apparative Aufwand durch das Zutropfen der bereits vorgemischten Komponenten herabgesetzt wird⁸⁾. Kaliumcarbonat als Base wurde bereits früher eingesetzt^{7b,d,e)}, allerdings primär zur Vermeidung von Löslichkeitsproblemen bei der sonst verwendeten Base Natriummethylat und mit maximalen Ausbeuten von $\approx 30\%$.

Die in Tab. 1 angegebenen Werte zeigen, daß die einfache Reaktion mit K_2CO_3 in heterogener Mischung nicht nur große Umsätze erlaubt, sondern auch eine gewisse Steuerung der Ringgröße durch die Reaktionsbedingungen. Die besondere Eignung von K_2CO_3 führen wir auf die geringe Löslichkeit in DMF von ≈ 6 mg/l zurück, wodurch im Verein mit einer

Depotwirkung des ungelösten Carbonats eine sonst nur mit aufwendigen Verdünnungsapparaturen erreichbare stationäre Konzentration an reaktivem deprotoniertem Tosylamid von $<10^{-5}$ M eingestellt wird. Caesiumcarbonat⁷⁾ bewirkt – in Einklang mit seiner wesentlich besseren Löslichkeit – keine Ausbeuteerhöhung (Tab. 1).



- 1:** DR, X = $-\text{CH}_2-$, n = 10; **1a:** R = Ts; **1b:** R = H
2: TR, X = $-\text{CH}_2-$, n = 10; **2a:** R = Ts; **2b:** R = H
3: DR, X = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, n = 6; **3a:** R = Ts; **3b:** R = H
4: TR, X = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, n = 6; **4a:** R = Ts; **4b:** R = H

Tab. 1. Cyclisierungsprodukte^{a)}

Nr.	Temp. (°C)	Konz. (M)	Base	DR "Kleiner Ring"		TR „Großer Ring“		Gesamt- ausb. (%)
				Verb.	Anteil (%)	Verb.	Anteil (%)	
1)	25	0.01	K_2CO_3	1a	59	2a	3	62
2)	25	0.10	K_2CO_3	1a	36	2a	24	60
3)	120	0.10	K_2CO_3	1a	37	2a	10	47
4)	25	0.01	K_2CO_3	3a	31	4a	14	45
5)	65	0.01	K_2CO_3	3a	40	4a	4	44
6)	110	0.01	K_2CO_3	3a	28	4a	<1	>28
7)	25	0.01	Cs_2CO_3	3a	38	4a	7	45

^{a)} Die Gesamtausbeuten beziehen sich auf isolierte cyclische Tosylamide nach der Chromatographie; die Anteile (1/2 bzw. 3/4) wurden durch Flächenvergleich der ^{13}C -NMR-Signale ermittelt ($\pm 2.5\%$).

Die Abhängigkeit der Ringgröße von der Reaktionstemperatur ist nach unserer Kenntnis bisher nicht beschrieben worden; sie kann z. B. zur Herstellung von nahezu homologenfreien einheitlichen Makrocyclen benutzt werden (s. Tab. 1). Die Abnahme der größeren Ringe mit steigender Temperatur (Tab. 1) läßt sich u. U. durch die wesentlich negativeren Aktivierungsentropien erklären, welche *Mandolini* und *Illuminati*⁹⁾ bei größeren im Vergleich zu kleineren Ringen gefunden haben.

Die cyclischen Tosylamide lassen sich mit Bromwasserstoff/Phenol¹⁰⁾ in Ausbeuten zu meist $>70\%$ in die Amine überführen; diese können säulenchromatographisch mit guten Ausbeuten in die kleineren und größeren Ringsysteme (DR bzw. TR) getrennt werden. Die

so zugänglichen 18- bis 21- bzw. 36- bis 42gliedrigen Makrocyclen eignen sich zum selektiven Einschluß von lipophilen Substraten unterschiedlichster Größe in wäßriger Lösung.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für finanzielle Unterstützung, einem Gutachter für Literaturhinweise.

Experimenteller Teil

NMR-Messungen: ^{13}C bei 100.6 MHz, ^1H bei 400.1 MHz, Bruker AM 400 ($30 \pm 2^\circ\text{C}$). – MS: Varian MAT 311.

Cyclisierung: Die Lösung von 0.10 mol Bissulfonamid und 0.10 mol Dibromid in 500 ml dest. DMF wird unter Rühren während 3 d bei Raumtemp. zu einer Suspension von 70 g fein gepulvertem Kaliumcarbonat in 500 ml dest. DMF getropft. Danach wird i. Vak. bis auf ca. 200 ml eingengt und mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Waschen mit Methanol und Ether wird bei 75°C getrocknet. Dann wird in wenig Chloroform aufgenommen und über eine Kieselgelsäule (30×4 cm) chromatographiert (CHCl_3). Nach Abziehen des Solvens i. Vak. erhält man die Cyclophane **1a**–**4a**, ggf. als Gemisch der verschiedenen Ringgrößen (Ausb. s. Tab.1).

Enttosylierung: 55 g *N*-Tosylcyclophan **1a**–**4a** werden mit 300 g Phenol und 800 ml 48proz. dest. Bromwasserstoffsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die wäßrige Phase dekantiert und der rotbraune Rückstand dreimal mit je 250 ml Ether und dann mit konz. Kalilauge gerührt. Der dabei entstandene Niederschlag wird über eine Glasfritte abgesaugt und mit viel Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen kann der Rückstand gegebenenfalls säulenchromatographisch (Kieselgel, 50×5 cm, CHCl_3) in die beiden Cyclophane DR und TR aufgetrennt werden. Dabei werden die reinen ($>98\%$) Makrocyclen in Ausbeuten von 70–85% erhalten.

1,12-Bis(4-methylphenylsulfonyl)-1,12-diaza[12.1]paracyclophan (1a): Schmp. 224°C (CHCl_3). – ^{13}C -NMR (CDCl_3/TMS): $\delta = 25.54$ ($\text{N}-[\text{CH}_2]_4-\text{CH}_2$), 28.59 ($\text{N}-[\text{CH}_2]_3-\text{CH}_2$), 28.81 ($\text{N}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}_2$ und $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 41.77 ($\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 50.07 ($\text{N}-\text{CH}_2$), 128.11, 129.04, 135.42 (qC), 141.45 (qC) (aromat. C); Tosylgruppe: 21.53 (CH_3), 127.68, 129.33, 137.85, 143.17 (aromat. C). – ^1H -NMR (CDCl_3/TMS): $\delta = 0.68$ (m, 4H, $\text{N}-[\text{CH}_2]_4-\text{CH}_2$), 0.81 (m, 4H, $\text{N}-[\text{CH}_2]_3-\text{CH}_2$), 1.03 (t, 4H, $\text{N}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}_2$), 1.32 (t, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.43 (t, 4H, NCH_2), 3.86 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 6.73, 7.23 (AB, 8 aromat. H, $J_{\text{AB}} = 8.3$ Hz).

$\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (644.9) Ber. C 68.91 H 6.88 N 4.34 Gef. C 68.88 H 6.72 N 4.26

1,12-Diaza[12.1]paracyclophan (1b): Schmp. 160°C (CHCl_3), Ausb. 85%. – ^{13}C -NMR (CDCl_3/TMS): $\delta = 26.50$ ($\text{N}-[\text{CH}_2]_4-\text{CH}_2$), 29.55 ($\text{N}-[\text{CH}_2]_3-\text{CH}_2$), 29.94 ($\text{N}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}_2$), 31.42 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 40.64 ($\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 43.87 ($\text{N}-\text{CH}_2$), 114.25, 128.97, 132.50 (qC), 146.83 (qC) (aromat. C). – ^1H -NMR (CDCl_3/TMS): $\delta = 0.90$ (s, 4H, $\text{N}-[\text{CH}_2]_4-\text{CH}_2$), 1.08 (s, 8H, $\text{N}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.52 (t, 4H, NCH_2CH_2), 3.20 (t, 4H, NCH_2), 3.66 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 6.52, 6.91 (AB, 8 aromat. H, $J_{\text{AB}} = 8.52$ Hz).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2$ (336.5) Ber. C 82.09 H 9.58 N 8.32

Gef. C 81.88 H 9.50 N 8.27 Molmasse 336 (MS)

1,12,26,37-Tetrakis(4-methylphenylsulfonyl)-1,12,26,37-tetraaza[12.1.12.1]paracyclophan (2a): ^{13}C -NMR (CDCl_3/TMS): $\delta = 26.34$ ($\text{N}-[\text{CH}_2]_4-\text{CH}_2$), 28.19 ($\text{N}-[\text{CH}_2]_3-\text{CH}_2$), 28.99 ($\text{N}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}_2$), 29.34 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 40.92 ($\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 50.51 (NCH_2), 129.43, 135.52, 137.37 (qC), 140.10 (qC), (aromat. C); Tosylgruppe: 21.53 (CH_3), 127.64, 129.29, 137.85, 143.15 (aromat. C).

1,12,26,37-Tetraaza[12.1.12.1]paracyclophan (**2b**): Ausb. 75%. — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 26.32$ ($\text{N}-[\text{CH}_2]_4-\text{CH}_2$), 28.99 ($\text{N}-[\text{CH}_2]_3-\text{CH}_2$), 29.12 ($\text{N}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}_2$), 29.33 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 40.34 ($\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 43.87 (NCH_2), 114.25, 128.77, 130.12 (qC), 145.98 (qC) (aromat. C).

1,8-Bis(4-methylphenylsulfonyl)-1,8-diaza[8.2]paracyclophan (**3a**): Schmp. 192°C (CHCl_3). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 24.33$ ($\text{N}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}_2$), 25.57 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 35.11 ($\text{C}_6\text{H}_4-[\text{CH}_2]_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 49.31 (NCH_2), 127.93, 129.59, 139.55, 135.25 (aromat. C); Tosylgruppe: 21.47 (CH_3), 127.60, 129.29, 135.90 (qC), 139.55 (qC) (aromat. C). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.05-1.56$ (m, 8H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.99 (s, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4-[\text{CH}_2]_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 3.14-3.57 (m, 4H, NCH_2), 6.62, 6.79 (AB, 8 arom. H, $J_{\text{AB}} = 8.5$ Hz).

$\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (602.8) Ber. C 67.74 H 6.35 N 4.65 Gef. C 67.08 H 6.38 N 4.64
Molmasse 602 (MS), 599 (nach Rast, Campher)

1,8-Diaza[8.2]paracyclophan (**3b**) (vgl. Lit.^{7d}): Schmp. $170-171^\circ\text{C}$ (Essigester), Ausb. 70%. — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 24.84$ ($\text{N}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}_2$), 26.73 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 36.37 ($\text{C}_6\text{H}_4-[\text{CH}_2]_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 44.63 (NCH_2), 114.56, 129.53, 130.14, 145.38 (aromat. C). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.22, 1.33$ (m, 8H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.74 (s, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$), 3.07 (t, 4H, NCH_2), 3.27 (s, 2H, NH), 6.32, 6.52 (8 arom. H, $J = 8.4$ Hz).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2$ (294.4) Ber. C 81.59 H 8.90 N 9.51 Gef. C 81.63 H 8.82 N 9.61

1,8,23,30-Tetrakis(4-methylphenylsulfonyl)-1,8,23,30-tetraaza[8.2.8.2]paracyclophan (**4a**): $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 25.83$ ($\text{N}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}_2$), 27.71 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 37.00 ($\text{C}_6\text{H}_4-[\text{CH}_2]_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 50.21 (NCH_2), 128.52, 128.95, 137.10 (qC), 140.80 (qC) (aromat. C); Tosylgruppe: 21.51 (CH_3), 127.71, 129.34, 135.85, 143.22 (aromat. C).

1,8,23,30-Tetraaza[8.2.8.2]paracyclophan (**4b**): Ausb. 78%. — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 26.45$ ($\text{N}-[\text{CH}_2]_2-\text{CH}_2$), 29.31 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 36.72 ($\text{C}_6\text{H}_4-[\text{CH}_2]_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 43.94 (NCH_2), 112.77, 129.77, 130.38 (qC), 146.37 (qC) (aromat. C). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.28-1.80$ (m, 8H, $\text{NCH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.77 (s, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4-[\text{CH}_2]_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 3.06 (t, 4H, NCH_2), 3.48 (s, 4H, NH), 6.45, 6.80 (AB, 16 arom. H, $J_{\text{AB}} = 8.4$ Hz).

¹) IV. Mitteil.: H.-J. Schneider und R. Busch, Angew. Chem. **96**, 910 (1984); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **23**, 911 (1984).

^{2a}) K. Odashima, T. Soga und K. Koga, Tetrahedron Lett. **22**, 5311 (1980). — ^{2b}) F. Diederich und K. Dick, Angew. Chem. **95**, 730 (1983); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **22**, 715 (1983). — ^{2c}) L. Rossa und F. Vögtle, Top. Curr. Chem. **113**, 1 (1983), und dort zit. Lit.

³) H.-J. Schneider, K. Philippi und J. Pöhlmann, Angew. Chem. **96**, 907 (1984); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **23**, 908 (1984).

⁴) H.-J. Schneider, W. Müller und D. Güttel, Angew. Chem. **96**, 909 (1984); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **23**, 910 (1984).

⁵) A. Lüttringhaus, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **72**, 887 (1939); Liebigs Ann. Chem. **528**, 211 (1936); **528**, 223 (1936).

⁶) Vgl. auch G. Isele, A. Martinez und G. Schill, Synthesis **1981**, 455.

^{7a}) H. Stetter, Chem. Ber. **86**, 197 (1953). — ^{7b}) H. Stetter und E. E. Roos, Chem. Ber. **88**, 1390 (1955). — ^{7c}) H. Stetter und L. Marx-Moll, Chem. Ber. **91**, 677, 1775 (1953), und frühere Arbeiten. — ^{7d}) R. C. Fuson und H. O. House, J. Am. Chem. Soc. **75**, 1327, 5744 (1953). — ^{7e}) T. Doornbos und J. Strating, Org. Prep. Proc. **2**, 101 (1970). — ^{7f}) B. K. Vriesama, J. Buter und R. M. Kellogg, J. Org. Chem. **49**, 110 (1984).

⁸) Vorversuche von K. Philippi, Dissertation, Universität des Saarlandes 1983.

⁹) L. Mandolini und G. Illuminati, Acc. Chem. Res. **14**, 95 (1981), und dort zit. Lit.

¹⁰) H. R. Snyder und R. E. Heckert, J. Am. Chem. Soc. **74**, 2006 (1952).