

Drastische Ausbeutesteigerungen bei Cyclisierungen zu gespannten Heterocyclen mittlerer Ringgröße

Andreas Ostrowicki, Fritz Vögtle*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität, Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1, Federal Republic of Germany

Dramatic Yield Increase in Cyclizations Leading to Strained Heterocycles of Medium Ring Size

By careful choice of the cyclization conditions (solvent, concentration of cesium hydroxide, high dilution) several strained heterocyclic metacyclophanes could be obtained in dramatically increased yields. The favorable effect of cesium hydroxide on the yield was proven.

Vor einigen Jahren konnten wir die heterocyclischen [2.2]Metacyclophane **1** und **2**¹ durch Nutzung des Cäsium-Effektes² bei Anwendung des Verdünnungsprinzips^{3,4} erstmals zugänglich machen. Es waren die ersten [2.2]Phane, die unterschiedliche Heteroatome in den beiden Brücken enthielten. Wie die Tabelle zeigt, entstanden diese gespannten Moleküle damals mit 9% (**1**) bzw. 0.5–1.9% (**2**) Ausbeute durch Cyclisierung in Ethanol/Benzol (10:1) als Lösungsmittel.

Beim Nacharbeiten ließ sich die Ausbeute von **1** bei Verkürzen der Reaktionsdauer von 30 h¹ auf 8–10 h von 9% auf 17% steigern. In der Tabelle sind unter (A) die Ausbeuten bei einigen weiteren charakteristischen Cyclisierungen in Ethanol/Benzol (10:1) als Solvens in Gegenwart wechselnder Mengen an CsOH als „Katalysator“ zusammengefaßt: Während im günstigsten Fall 17% an **1** erhalten wurden, ließen sich **1** und **2** ohne Anwendung des Cs-Effektes nicht isolieren. Wie wir nun fanden, führt die Verwendung von Acetonitril als Solvens^{2,5,6}, unter Beibehaltung von CsOH als „Katalysator“, im Fall von **1** zu einer drastischen Ausbeutesteigerung von 9–17% auf 77% [Tabelle (D)]. Bei Ersatz des Caesiumhydroxids durch Natriumhydroxid erhält man noch 34% Ausbeute an **1** [Tabelle (E)]; ein signifikanter Caesium-Effekt zeigt sich also auch in Acetonitril.

Die Ausbeute an **1** von 77% gehört zu den höchsten bisher für [2.2]Phane überhaupt gefundenen. In Aceton ist die Ausbeute bei Verwendung von CsOH mit 57% [Tabelle (F)] etwas niedriger als in Acetonitril. Auch hier ist ein deutlicher Einfluß des dipolar aprotischen Lösungsmittels zu erkennen. Bemerkenswerterweise ließ sich, anders als bei der Tosyl-Verbindung **1**, die Ausbeute an **2** durch Einsatz von CsOH in dipolar aprotischen Lösungsmitteln nicht steigern: lediglich 1.2% **2** werden in Acetonitril (D) bzw. 1.1% in Dimethylsulfoxid (G) erhalten. Dies gilt ebenso für das sterisch weniger gespannte [2.2]Metacyclophan **3**, welches bei Verwendung von *tert*-Butylalkohol (I) in bis zu 90%³, dagegen in Acetonitril (I) in nur 21% Ausbeute erhalten werden konnte.

Transannular gespannte Moleküle wie **1**, die auch detosyliert als freie, helicalchirale Amine interessieren, sind damit erstmals problemlos in g-Mengen zugänglich.

Die Untersuchung zeigt, daß bei gespannten vielgliedrigen Molekülen bzw. bei C-Y-Bindungsknüpfungen durch Optimierung von Lösungsmittel, Hilfsbase, Verdünnung und Reaktionstemperatur maßgeschneiderte Bedingungen für Cyclisierungen geschaffen werden müssen (siehe Tabelle). Der Aufwand dürfte sich in vielen Fällen lohnen.

Der Befund, daß die Herstellung der Tosyl-Verbindung **1** leichter zu optimieren und **1** in deutlich höheren Ausbeuten erhältlich ist als **2** und daß die Optimierung Cs-Effekt/Lösungsmittel/Verdünnung auch bei **3** keine wesentliche Ausbeutesteigerung

gen bringt, legt nahe, daß die Tosylaza-Gruppe unter diesen Bedingungen Ringschlußreaktionen besonders begünstigt. Wir führen dies vorläufig auf eine Koordination von Cs-Ionen am N- und O-Atom der offenkettigen Tosylaza-Ausgangsverbindung **5** zurück. Im Einklang mit dieser Deutung hat sich unsere Synthesemethodik bereits bei der Herstellung des bislang unbekanntenen Phans **9** [Ausbeutesteigerung von 21% in Ethanol/Benzol (10:1) auf 46% in Acetonitril] und weiteren gespannten Ringverbindungen bewährt⁷. Wir kommen daher zu dem Schluß, daß die Kombination von Tosylaza-Gruppe, CsOH und dipolar aprotischen Lösungsmitteln eine besonders ergiebige und empfehlenswerte Synthesemethodik ist, die möglicherweise auch bei sterischer Spannung offenkettiger Zielmoleküle Vorteile bringt.

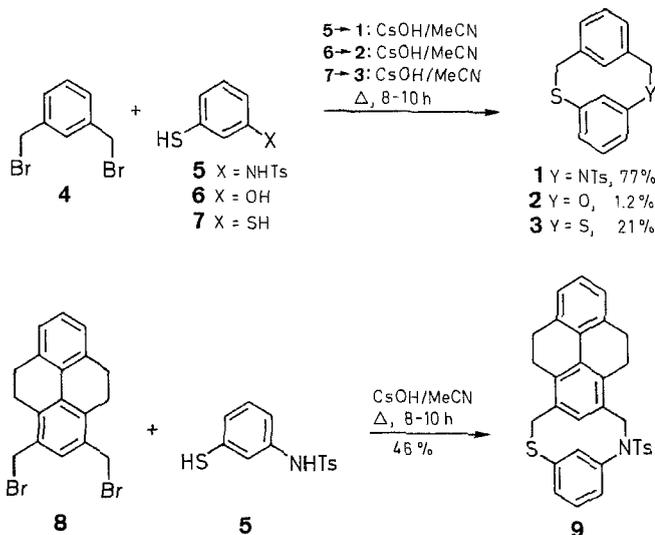


Tabelle. Ausbeutevergleich für die Synthese der Phane **1**, **2**, **3** und **9** ohne und mit CsOH-Zusatz in verschiedenen Solventien

	Base ^a (mmol)	Solvens	Ausbeute (%) an			
			1	2	3	9
(A)	CsOH (10)	EtOH/ Benzol (10:1)	9 ^b	0.5-1.9		
	(10)		17	1.4		21
	(20)		12 ^c	0		
	(40)		10 ^c	0		
(B)	NaOH	EtOH/Benzol (10:1)	0			
(C)	CsOH		MeOH	2.8	0	
(D)	CsOH	MeCN	77	1.2	21 ^d	46
(E)	NaOH	MeCN	34	0		
(F)	CsOH	Aceton	55	0	0 ^d	
(G)	CsOH	DMSO		1.1		
(H)	KOH (2 equiv)/ Dibenzo[18]- krone-6 bzw. Ag ⁺	MeCN		0		
(I)	CsOH	<i>t</i> -BuOH	-	-	68 ³	-

^a Soweit nicht anders angegeben, wurden 2 Äquivalente Base (bezogen auf **5-7**) eingesetzt.

^b Reaktionszeit 30 h.

^c Es wurden steigende Anteile der Solvolyseprodukte von **4** gefunden.

^d Wir danken Herrn Dipl. Chem. L. Radon für die Mitteilung dieser Ergebnisse.

[2.2]Metacyclophane **1,2,3,9**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung des 1,3-Bis(bromomethyl)arens **4** bzw. **8** (5.0 mmol) in Benzol (250 mL) und eine Mischung der Lösungen der 1,3-bifunktionalen aromatischen Verbindungen **5**, **6** bzw. **7** (5.0 mmol) in EtOH (230 mL) und der Base (CsOH etc; 10 mmol, soweit nicht anders angegeben) in H₂O (20 mL) läßt man unter Argon innerhalb von 8-10 h synchron zu dem siedenden Solvens (im Fall von DMSO jedoch bei 80 °C) tropfen. Danach wird das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit CH₂Cl₂ (50 mL) extrahiert und der Extrakt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30-60 µm) mit CH₂Cl₂/EtOAc (10:1-100:1) aufgearbeitet. Das so erhaltene Produkt wird aus EtOH/CHCl₃ (1:1) umkristallisiert.

N-Tosyl-14-aza-1-thia[2]metacyclo[2](1,3)-4,5,9,10-tetrahydropyrenophan (**9**): farblose Kristalle, mp 214-216 °C (EtOH/CHCl₃; 2:1).

C₃₁H₂₇NO₂S₂ (509.7)

Exakte Masse: ber. 509.1483, gef. 509.1488.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 2.39 (s, 3H); 2.71-3.20 (m, 8H); 3.04, 5.75 (AB, 2H, J_{AB} = 12.7 Hz); 3.51, 4.22, (AB, 2H, J_{AB} = 12.7 Hz); 4.47 (s, 1H); 5.01 (t, 1H, J_m = 1.8 Hz); 7.07-7.80 (m, 10H).

Received: 22 June 1988

- Meurer, K., Vögtle, F., Mannschreck, A., Stühler, G., Puff, H., Roloff, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3484.
Meurer, K., Luppertz, F., Vögtle, F. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4433.
- Gisin, B.F. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1476.
Wang, S.-S., Gisin, B.F., Winter, D.P., Makofske, R., Kuleska, I.D., Tzougraki, C., Meienhofer, J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1286.
Piepers, O., Kellogg, R.M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 383.
Kruizinga, W.H., Kellogg, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5183.
Buter, J., Kellogg, R.M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 466; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4481.
van Keulen, B.J., Kellogg, R.M., Piepers, O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 285.
Übersicht: Klieser, B., Rossa, L., Vögtle, F. *Kontakte (Darmstadt)* **1984**, *1*, 3.
Dijkstra, G., Kruizinga, W.H., Kellogg, R.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4230.
Vögtle, F., Mayenfels, P., Luppertz, F. *Synthesis* **1984**, 580.
Vögtle, F., Ley, F. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3000.
Vögtle, F., Kißener, W. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2539.
Koepp, E., Vögtle, F. *Synthesis* **1987**, 177.
Sendhoff, N., Weißbarth, K.-H., Vögtle, F. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 794; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 777.
Duchéne, K.-H., Vögtle, F. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 866; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 885.
Przybilla, K.J., Vögtle, F., Nieger, M., Franken, S. *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 987; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 976.
Navarro, P., Rodríguez-Franco, M.I., Samat, A. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 105.
- Vögtle, F., Wolz, U. *Chem. Exp. Didakt.* **1975**, *1*, 15.
- Galli, C., Mandolini, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 251.
Illuminati, G., Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
Illuminati, G., Mandolini, L., Masci, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 555.
Rossa, L., Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.* **1983**, *113*, 1.
Fastrez, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 419.
- Dietrich-Buchecker, C.O., Sauvage, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5091.
Dietrich-Buchecker, C.O., Sauvage, J.P., Kintzinger, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095.
Reinhoudt, D.N., de Jong, F., Tomassen, H.P.M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *22*, 2067.
van der Leij, M., Oosterink, H.J., Hall, R.H., Reinhoudt, D.N. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3661.
Czech, B.P., Czech, A., Bartsch, R.A. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1297.
- Zur Herstellung makrocyclischer Tosylamide in dipolar aprotischen Lösungsmitteln vgl.: Vriesema, B.K., Buter, J., Kellogg, R.M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 110.
- z. B. 12-Oxa-2-thia[3.2](2,7)naphthalinophan: Billen, S. *Dissertation*, Universität Bonn, 1988.