

Ein Kohlenwasserstoff-Gerüst mit zwölf identischen funktionellen Gruppen: Synthese einer Dodeca-Wirtverbindung

Karl-Heinz DUCHÊNE, Fritz VÖGTLE*

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

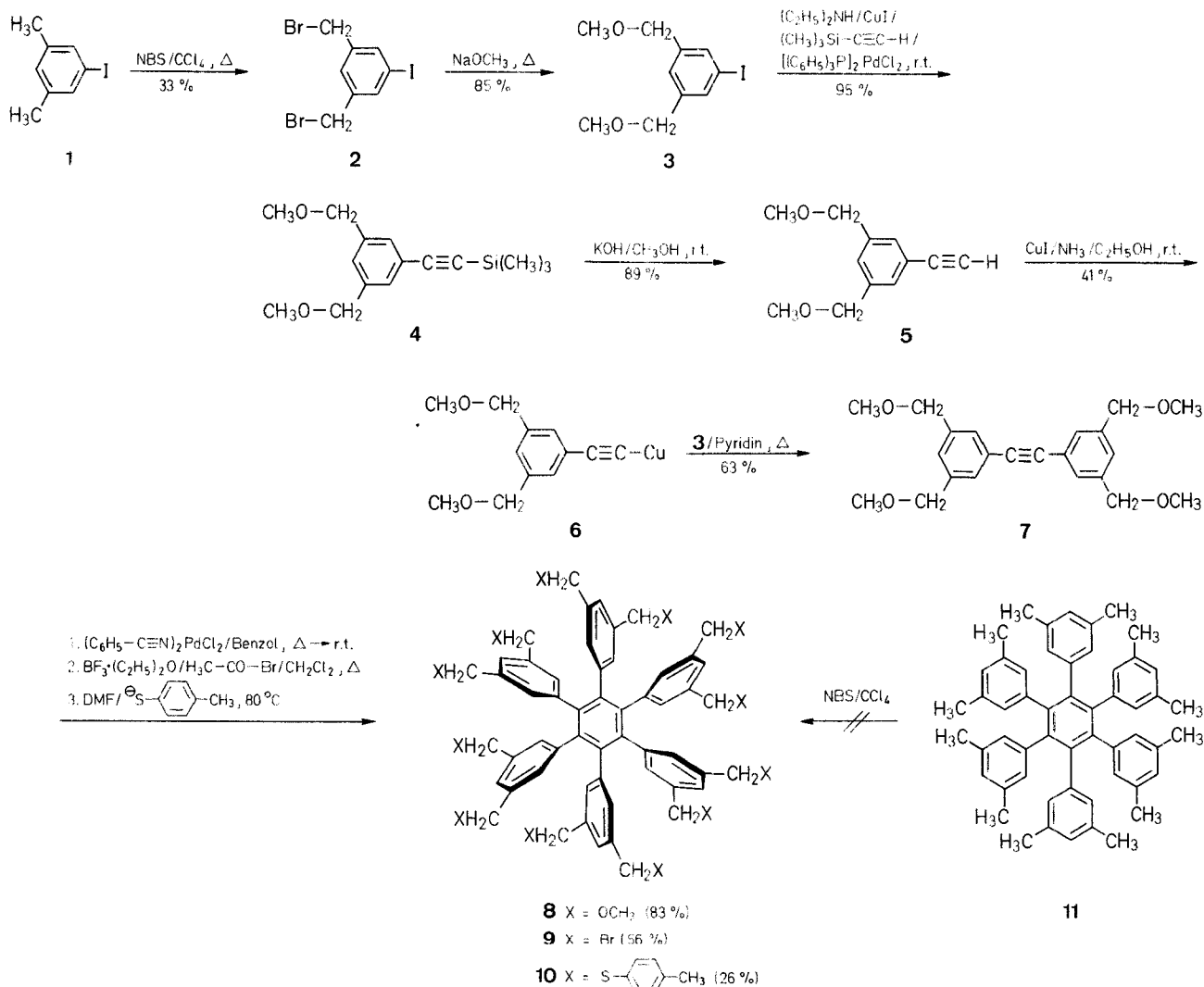
A Hydrocarbon Skeleton with Twelve Identical Functional Groups: Synthesis of a Dodeca Host Compound

The synthesis of a twelvefold benzylic bromide **9** was achieved by a stepwise procedure utilizing the benzylic ether as a protective group. The benzylic ether imparts a very good solubility to all steps and is easily cleaved to the respective bromide in high yield. The utility of this multibinding "anchor" skeleton is shown by the successful synthesis of a new inclusion compound – a dodeca host.

Gut zugängliche vielfach funktionalisierte Molekülgerüste eröffnen Möglichkeiten für bisher kaum bekannte gezielte Vielfach-Umsetzungen. Wir demonstrieren die Nützlichkeit des „zwölfbindigen“ Kohlenwasserstoff-Gerüsts **9**, dessen Synthese erstmals beschrieben wird, durch Herstellung einer Dodeca-Wirtverbindung **10**. Gegenüber den „Hexahosts“¹, denen der sechsfach substituierte Benzolring zugrundeliegt, ist hier durch den Einschub von sechs weiteren Benzolringen – abgesehen von Lipophilieänderungen und der Erhöhung der Molekülmasse – eine Verdoppelung der Funktionen von sechs auf zwölf realisiert².

Die Synthese der Dodekakis(brommethyl)-Verbindung **9** gelingt nicht direkt durch Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid des entsprechenden Dodecamethyl-Kohlenwasserstoffs **11**³. Der Aufbau muß daher stufenweise erfolgen. Der einfache Baustein 3,5-Dimethyliodobenzol (**1**) wird mit *N*-Bromsuccinimid zu dem bisher unbekannten Bis(brommethyl)iodbenzol (**2**) bromiert und in den zweifachen Benzyl-ether **3** überführt. Die Zahl der Substituenten wird schrittweise von zwei (**3**) über vier (**7**) auf zwölf (**8**) gesteigert. Am Ende steht die glatt verlaufende Überführung in das zwölffache Benzylbromid **9**. Die ausgezeichnete Löslichkeit aller Zwischenprodukte, bedingt durch die Ether-Gruppen, ist auch für Anwendungszwecke von vielfach substituierten Derivaten von Vorteil.

Das substituierte Ethinylbenzol **4** gewinnt man nahezu quantitativ durch Umsetzung mit Trimethylsilylacetylen in Diethylamin unter Katalyse mit Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und Cu(I)iodid⁴. Die Trimethylsilyl-Gruppe wird mit Kaliumhydroxid in Methanol abgespalten⁴ und das erhaltene Alkin **5** ohne weitere Reinigung zum Kupferacetylid **6** umgesetzt⁵. Durch Kupplung mit **3** in Pyridin unter Argon erhält man das Tolan **7**⁵, welches mit Bis(benzonitril)palladium(II)chlorid zu **8** trimerisiert⁶. **8** wird in Dichlormethan mit Acetylbromid und Bortrifluorid-Etherat⁷ in das stabile zwölffache Benzylbromid **9**, das leicht analysenrein erhältlich ist, übergeführt. Verglichen mit Hexakis(brommethyl)benzol ist **9** bemerkenswert gut löslich.



Zur Darstellung des zwölffachen Sulfids **10** wird **9** in Dimethylformamid mit dem Natriumsalz von *p*-Thiokresol erhitzt. **10** fällt als zähes Öl an, das nach einigen Tagen erstarrt. Das Dodeca-Wirtmolekül **10** bildet beim Umkristallisieren eine 2:1-Einschlußverbindung mit Cyclohexan. Dagegen werden Cyclopentan und Methylcyclohexan nicht eingeschlossen. Durch Modifikation der Reste -SR (*R* = Naphthyl, Anthranyl) dürften sich analog zu den Hexawirt-Verbindungen¹ weitere Clathratbildner gewinnen lassen, deren Substratselektivität Ziel weiterer Untersuchungen ist⁸.

3,5-Bis(bromomethyl)iodbenzol (2):

Zu einer Lösung von 3,5-Dimethyliodbenzol **1**; (69.5 g, 0.3 mol) in trockenem Tetrachlorkohlenstoff (500 ml) wird *N*-Bromsuccinimid (131.5 g, 0.73 mol) sowie 2,2'-Azobisisobutyronitril (200 mg) gegeben. Über Nacht wird unter Bestrahlen mit einer 300 Watt-Tageslichtlampe unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert vom ausgefallenen Succinimid ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Das erhaltene rote Öl wird beim Abkühlen fest. Mit kaltem Methanol (200 ml) wird 30 min kräftig gerührt. Der rosafarbene Feststoff wird abfiltriert und der Vorgang wiederholt. Ausbeute: 38.5 g (33 %). Schmp. 100–102 °C. Für analytische Zwecke wurde chromatographisch gereinigt [*R*_F = 0.42; Dichlormethan/Petrolether (50–70 °C), 1:5]; Schmp. 112–114 °C; farblose Kristalle.

C₈H₇Br₂I ber. C 24.65 H 1.81
(389.8) gef. 24.78 1.72

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃/TMS_{int.}): δ = 4.36 (s, 4 H); 7.35 (m, 1 H); 7.65 ppm (d, 2 H, *J* = 1.5 Hz).

MS (70 eV): *m/e* = 388 (M⁺).

3,5-Bis(methoxymethyl)iodbenzol (3):

Zu einer Natriummethylat-Lösung aus Methanol (600 ml) und Natrium (11.4 g, 0.49 mol) gibt man **2** (31 g, 0.079 mol) und erhitzt 5 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird auf ein Drittel eingeeengt und mit Wasser (200 ml) verdünnt. Nach Extraktion mit Ether (3 × 200 ml) wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Destillation erhält man ein farbloses Öl; Ausbeute: 19.8 g (85 %); Sdp. 110–120 °C/0.4–0.8 Torr.

C₁₀H₁₃IO₂ ber. C 41.12 H 4.49
(292.1) gef. 41.33 4.52

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃/TMS_{int.}): δ = 3.35 (s, 6 H); 4.35 (s, 4 H); 7.23 (m, 1 H); 7.59 ppm (d, 2 H, *J* = 2 Hz).

HRMS (70 eV): *m/e* = 291.9960 (M⁺), ber. 291.9960 (M⁺).

3,5-Bis(methoxymethyl)trimethylsilylphenylbenzol (4):

Der Benzylether **3** (14.6 g, 0.05 mol) wird unter Argon in Diethylamin (200 ml) gelöst. Trimethylsilylacetylen (5.9 g, 0.06 mol) wird zugespritzt und Kupfer(I)iodid (50 mg, 0.5 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid (400 mg, 0.57 mmol) zugegeben. Über Nacht wird bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird im Vakuum vollständig eingeeengt und in Benzol (100 ml) aufgenommen. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt und in Petrolether 50–70 °C (100 ml) aufgenommen. Es wird 15 min gerührt und der rote Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird eingeeengt. Nach Destillation erhält man ein farbloses Öl; Ausbeute: 12.5 g (95 %), Sdp. 105–107 °C/0.01 Torr.

C₁₅H₂₂O₂Si ber. C 68.65 H 8.45
(262.4) gef. 68.28 8.48

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃/TMS_{int.}): δ = 0.24 (s, 9 H); 3.10 (s, 6 H); 4.14 (s, 4 H); 7.00 (m, 1 H); 7.11 ppm (m, 2 H).

MS (70 eV): *m/e* = 262 (M⁺).

3,5-Bis(methoxymethyl)ethinylbenzol (5):

Das Trimethylsilylacetylid **4** (13 g, 0.05 mol) wird in Methanol (100 ml) gelöst und 1 Normal Kaliumhydroxid (53 ml) zugegeben. Dann wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschlie-

bend auf die Hälfte eingeeengt. Nach Extraktion mit Ether und Waschen mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet. Das braune Öl wird nicht weiter gereinigt; Ausbeute: 8.4 g (89 %).

C₁₂H₁₄O₂
(190.1)

HRMS (70 eV): *m/e* = 190.0990 (M⁺), ber. 190.0993 (M⁺).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃/TMS_{int.}): δ = 3.05 (s, 1 H); 3.37 (s, 6 H); 4.41 (s, 4 H); 7.30 (m, 1 H); 7.38 ppm (m, 2 H).

3,5-[Bis(methoxymethyl)phenyl]ethinyl-Kupfer (6):

In konzentriertem Ammoniak (130 ml) wird Kupfer(I)iodid (8.4 g, 0.044 mol) gelöst, **5** (8.4 g, 0.044 mol), gelöst in Ethanol (210 ml), wird zugegeben und 15 min gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und nacheinander mit Wasser, Ethanol und Ether (5 × jeweils 100 ml) gewaschen; der Feststoff wird an der Luft getrocknet (ca. 3 h). Das hellrote Pulver wird sofort weiterverarbeitet; Ausbeute: 4.6 g (41 %).

3,3',5,5'-Tetrakis(methoxymethyl)tolan (7):

In einer ausgeheizten Apparatur wird unter Argon **6** (4.6 g, 0.018 mol) vorgelegt und in Pyridin (250 ml) gelöst. **3** (5.4 g, 0.018 mol) wird zugegeben und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird im Vakuum vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird in Ether (250 ml) aufgenommen und der ausgefallene Feststoff abgetrennt. Das Filtrat wird zweimal mit verdünnter Salzsäure (100 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird auf Kieselgel (10 g) aufgezogen und chromatographisch gereinigt [*R*_F = 0.54; Petrolether (50–70 °C)/Essigester (2:1)]. Das resultierende schwachgelbe Öl wird in Petrolether (50–70 °C) aufgenommen. Nach mehreren Tagen im Tiefkühlschrank kristallisiert **7** aus. Farblose Kristalle; Ausbeute: 4.14 g (63 %); Schmp. 38–41 °C.

C₂₂H₂₆O₄ ber. C 74.55 H 7.39
(354.4) gef. 74.75 7.44

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃/TMS_{int.}): δ = 3.37 (s, 12 H); 4.43 (s, 8 H); 7.27 (m, 2 H); 7.42 ppm (m, 4 H).

HRMS (70 eV): *m/e* = 354.1810 (M⁺), ber. 354.1831 (M⁺).

Hexakis[3,5-bis(methoxymethyl)phenyl]benzol (8):

In Benzol (16 ml) wird **7** (1.2 g, 3.4 mmol) vorgelegt und der Katalysator Bis(benzonitril)palladiumdichlorid (0.8 g), gelöst in Benzol (40 ml) zugegeben. Es wird 5 h unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat auf Kieselgel (1.5 g) aufgezogen. Nach zweimaliger Chromatographie [*R*_F = 0.55; Dichlormethan/Aceton (2:1)] erhält man ein hellbraunes Pulver; Ausbeute: 1 g (83 %); Schmp. 148–151 °C.

C₆₆H₇₈O₁₂ ber. C 74.55 H 7.39
(1063.3) gef. 74.64 7.11

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS_{int.}): δ = 2.96 (s, 36 H); 4.11 (s, 24 H); 6.72 (s, verbr., 6 H); 6.80 ppm (s, verbr., 12 H).

MS (70 eV): *m/e* = 1062 (M⁺).

Hexakis[3,5-bis(bromomethyl)phenyl]benzol (9):

Verbindung **8** (0.4 g, 0.37 mmol) wird in Dichlormethan (100 ml) vorgelegt. Bortrifluorid-etherat (2.6 g, 18 mmol) und Acetylbromid (2.23 g, 18 mmol) werden in Dichlormethan (10 ml) gelöst und zugegeben. Über Nacht wird unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird 5%ige Natriumcarbonat-Lösung (50 ml) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet und auf Kieselgel (0.6 g) aufgezogen. Nach Chromatographie über eine kurze Trockensäule (30 cm, Durchmesser 2 cm [*R*_F = 0.68 Dichlormethan/Petrolether (50–70 °C), (2:1)] wird die erhaltene Lösung etwas eingeeengt. Nach kurzer Zeit fallen Kristalle aus. Es wird abfiltriert und mit Petrolether 50–70 °C nachgewaschen. Perlmuttfarbene Kristalle; Ausbeute: 350 mg (56 %); Schmp. > 318 °C.

C₅₄H₄₂Br₁₂ ber. C 39.31 H 2.57
(1649.7) gef. 39.20 2.54

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS_{int.}): δ = 4.17 (s, 24 H); 6.83 (d, 12 H, *J* = 1.7 Hz); 6.90 ppm (t, 6 H, *J* = 1.7 Hz).

^{13}C -NMR (20 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.78$ (CH_2Br), 127.18, 132.00, 137.74, 139.50, 140.50 ppm (C_{aromat}).

MS (70 eV): $m/e = 1650$ ($\text{C}_{54}\text{H}_{42}^{79}\text{Br}_6^{81}\text{Br}_6$, Peakcluster, intensiver Peak).

Hexakis-[3,4-bis(p-methylphenylthiomethyl)phenyl]benzol (10):

Natrium (0.5 g, 22 mmol) wird in Methanol (50 ml) aufgelöst und anschließend im Vakuum eingengt. Das trockene Natriummethylat wird in Benzol (50 ml) suspendiert und *p*-Thiokresol (2.6 g, 21 mmol) zugegeben. Es wird 2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Das trockene Natriumsalz des *p*-Thiokresols wird unter Argon in Dimethylformamid (50 ml) gelöst und **9** (1.3 g, 0.78 mmol) zugegeben. Bei 80°C wird über Nacht unter Argon erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und auf Kieselgel (3 g) aufgezogen. Nach zweimaliger Chromatographie erhält man ein schwachgelbes zähes Öl [$R_f = 0.45$; *n*-Hexan/Dichlormethan, (2:3)]. Nach einer Woche kristallisiert **10** aus; Ausbeute: 340 mg (26%); Schmp. 77–81°C.

^1H -NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int}}$): $\delta = 2.25$ (s, 36 H); 3.68 (s, 24 H); 6.51 (m, 6 H); 6.92 (d, 12 H); 6.96 ppm (s, 48 H).

$\text{C}_{138}\text{H}_{126}\text{S}_{12}$	ber.	C 76.41	H 5.85
(2169.3)	gef.	76.11	5.60

Das 2:1-Cyclohexan-Clathrat wird durch Umkristallisation von **10** aus wenig Cyclohexan gewonnen; Schmp. 56–74°C. Der Cyclohexan-Einschluß ist durch ^1H -NMR-Spektrum und Elementaranalyse gesichert.

$\text{C}_{150}\text{H}_{140}\text{S}_{12}$	ber.	C 77.07	H 6.47
(2337.4)	gef.	76.77	6.39

Eingang: 15. Juli 1985

¹ Hardy, A. D. U., Mac Nicol, D. D., Wilson, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1979**, 1011.

Weber, E., Müller, W. M., Vögtle, F. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2335.

² In der organischen Chemie kann dies für Eigenschafts- (z. B. Löslichkeits-)änderungen, in der Biochemie eventuell zur Antikörperproduktion gegen vielfach benachbart fixierte Molekülteile ausgenutzt werden.

³ *Hexakis(3,5-dimethylphenyl)benzol (11)*: Durch Trimerisierung von 3,3',5,5'-Tetramethyltolan; farblose Kristalle (Benzol); Ausbeute: 0.3 g (27%); Schmp. > 300°C; R_f -Wert: 0.38 [Petrolether (60–90°C)].

$\text{C}_{54}\text{H}_{54}$	ber.	C 92.26	H 7.74
(703.0)	gef.	92.38	7.79

^1H -NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int}}$): $\delta = 1.96$ (s, 36 H); 6.39 (s, verbr., 6 H); 6.48 ppm (s, verbr., 12 H).

MS (70 eV): $m/e = 702$ (M^+).

⁴ Vgl. hierzu: Takahashi, S., Kuroyama, Y., Sonogashira, K., Hagihara, N. *Synthesis* **1980**, 627.

⁵ Siehe: Stephens, R. D., Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3314.

⁶ Blomquist, A. T., Maitlis, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2329. Kießner, W., Vögtle, F. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 227; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 222.

⁷ Blaschke, H., Ramey, C. E., Calder, I., Bockelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3675.

⁸ Der große relativ flache Bereich von **9** kann auch als Mittelstück für diskusförmige Moleküle im Zusammenhang mit diskotischen Flüssigkristallen interessant sein.