

- [11] G. L. Wood, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 382–384.
 [12] P. Binger, P. Müller, P. Philipps, B. Gabor, R. Mynott, A. T. Herrman, F. Langhauser, C. Krüger, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2209–2212.
 [13] a) D. Mansuy, M. Lange, J.-C. Chottard, P. Guerin, P. Morlière, D. Brault, M. Rougée, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 648–649; D. Mansuy, J.-P. Lecomte, J.-C. Chottard, J.-F. Bartoli, *Inorg. Chem.* **1981**, 20, 3119–3121; b) G. Rossi, V. L. Goedken, C. Ercolani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 46–47; C. Ercolani, M. Gardini, V. L. Goedken, G. Pennesi, G. Rossi, U. Russo, P. Zanonato, *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 3097–3099.

Synthese einer stabilen Arensulfensäure mit einem schüsselförmigen makrobicyclischen Cyclophangerüst**

Kei Goto, Norihiro Tokitoh und Renji Okazaki*

Während sich eine Vielzahl von Arbeiten mit funktionalisierten Makrocyclen beschäftigt, deren Kavitäten zur Komplexbildung dienen, liegen erheblich weniger Untersuchungen vor, die über den Einsatz solcher wohldefinierter Mikroumgebungen als Reaktionsraum für im Innern fixierte Funktionalitäten berichten^[1]. Ist eine funktionelle Gruppe in einer großen, flachen, starren molekularen „Schüssel“ eingebettet (Abb. 1), dann kann die Kavität

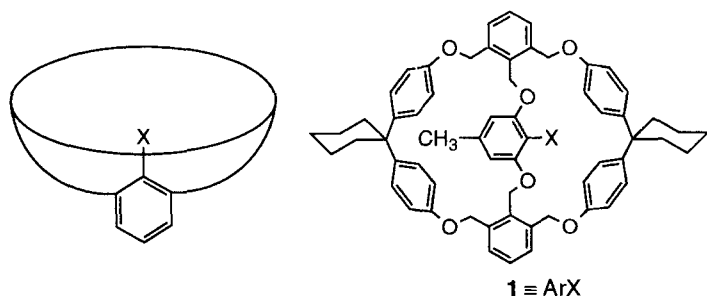


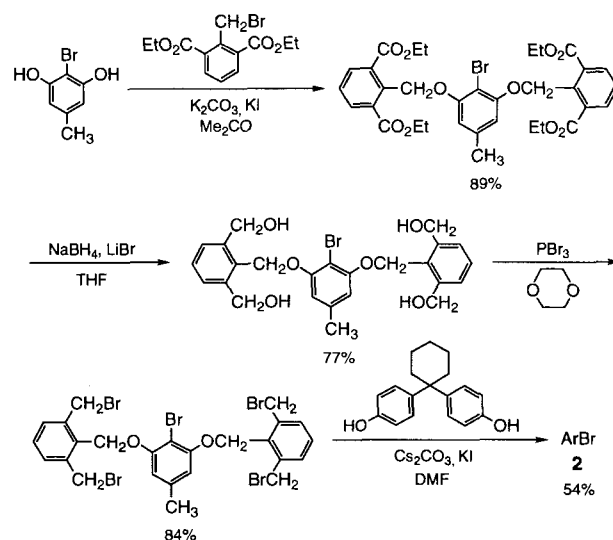
Abb. 1. Schematische Darstellung einer Reaktionsschüssel und eine mögliche Realisierung.

als Reaktionsraum mit speziellen und neuartigen Eigenschaften fungieren. Ein derartiges Molekül, das wir als *Reaktionsschüssel* bezeichnen wollen, zeichnet sich dadurch aus, daß es die Annäherung der funktionellen Gruppen weiterer gleicher Moleküle verhindert, die Reaktion mit andersartigen Molekülen dagegen durchaus zuläßt. Wenn beispielsweise eine chemische Spezies, die normalerweise leicht dimerisiert und dadurch unbeständig ist, in eine solche konkave Umgebung eingeführt wird, kann sie durch das schüsselförmige Gerüst kinetisch stabilisiert werden, ohne daß sie ihre ursprüngliche Reaktivität gegenüber anderen Molekülen einbüßt.

Wir berichten nun über die Synthese der ersten kinetisch stabilisierten Arensulfensäure, bei der wir ein makrobicyclisches Cyclophangerüst als neuartige molekulare Schüssel genutzt haben. Sulfensäuren, die für die Organoschwefelchemie von großer Bedeutung sind, lassen sich wegen ihrer leichten Selbstkondensation

nur schwer synthetisieren^[2–4]. Die Stabilisierung der meisten der bisher isolierten Sulfensäuren basiert auf ihren elektronischen Eigenschaften und auf intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen, was den Charakter der SOH-Gruppe unvermeidlich modifiziert^[4]. Eine Reaktionsschüssel als Umgebung hingegen würde die Stabilisierung einer solchen Spezies ohne eine Beeinflussung ihrer Eigenschaften und ursprünglichen Reaktivitäten ermöglichen. Während zwei Alkansulfensäuren durch kinetische Stabilisierung isoliert werden konnten^[5], war eine Arensulfensäure selbst mit so sperrigen Arenresten wie der 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl- oder der 2,4,6-Triisopropylphenyl-Gruppe nicht erhältlich^[6].

Als zur Realisierung des geschilderten Konzepts geeignet erschien uns das neuartige bicyclische Cyclophan **1** (Abb. 1) mit einem Arylbenzylether-Gerüst^[7, 8], das wir als Bromid **2** synthetisieren konnten (Schema 1). Seine Struktur wurde röntgenographisch bestimmt (Abb. 2)^[9]. Die Abbildung zeigt anschaulich, daß **2** ein flaches, schüsselförmiges Molekül ist; sein Durchmesser beträgt ca. 13 Å.



Schema 1. Synthese des Bromids **2**.

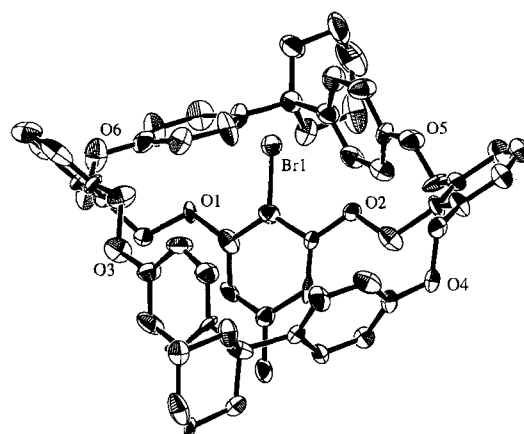
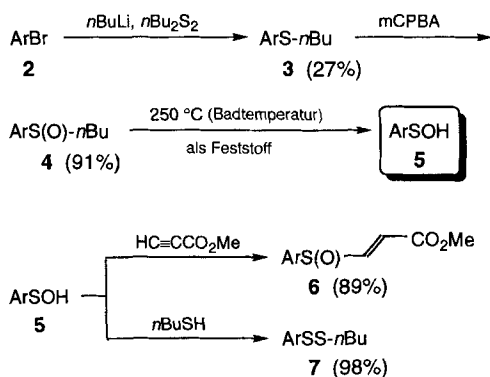


Abb. 2. ORTEP-Darstellung der Struktur von **2** im Kristall mit thermischen Ellipsoiden für 40% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Lithiierung von **2** mit Butyllithium und Umsetzung mit Dibutyltdisulfid gab das Butylsulfid **3**, das mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) leicht zum Sulfoxid **4** oxidiert wurde (Schema 2). Dessen Pyrolyse lieferte die Sulfensäure **5** als kristallinen Feststoff

[*] Prof. Dr. R. Okazaki, Dr. K. Goto, Prof. Dr. N. Tokitoh
 Department of Chemistry, Graduate School of Science
 The University of Tokyo
 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokio 113 (Japan)
 Telefax: Int. + 3/5800-6899

[**] Diese Arbeit wurde durch das japanische Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert (Fördernummer 06453062). Tosoh Akzo danken wir für die großzügige Bereitstellung von Alkylolithium-Verbindungen.



Schema 2. Synthese und Reaktionen der Sulfensäure 5.

(90% bezogen auf umgesetztes 4). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) liegt das Signal des Hydroxyprotons bei $\delta = 3.26$ (leichter Austausch mit D_2O), was den Werten sehr nahe kommt, die für die kinetisch stabilisierten Alkansulfensäuren bestimmt wurden^[10]. Im IR-Spektrum (CH_2Cl_2) treten die OH-Streckschwingungen bei 3685 (m), 3600 (w) und 3494 (m) cm^{-1} auf. Diese spektroskopischen Daten bestätigen, daß es sich bei 5 um eine Sulfensäure handelt. Die Umsetzung von 5 mit Propinsäuremethylester ergab das Vinylsulfoxid 6 in einer Ausbeute von 89% (Schema 2), was die Struktur von 5 weiter stützt. Einen für eine Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristall von 5 konnten wir bisher leider nicht erhalten.

Die Sulfensäure 5 ist bei Raumtemperatur an Luft mehrere Wochen beständig. Bei zwölfstündigem Erhitzen auf 80 °C in $[\text{D}_8]$ Toluol zersetzte sie sich nur geringfügig, was ihre bemerkenswerte thermische Stabilität belegt. Während die IR-Absorption bei 3685 cm^{-1} eindeutig einer freien Hydroxygruppe zuzuordnen ist, spricht die Absorption bei 3494 cm^{-1} für intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der OH-Gruppe und den Sauerstoffatomen in den *ortho*-Positionen^[11]. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß diese Wasserstoffbrückenbindungen Ursache für die hohe Stabilität von 5 sind, denn Wasserstoffbrückenbindungen mit Ether-O-Atomen allein stabilisieren eine Sulfensäure, wie bereits berichtet wurde, nicht in dem Maße, daß eine Isolierung möglich würde^[4]. Die bemerkenswerte Stabilität von 5 läßt sich daher am ehesten mit der sterischen Behinderung der Selbstkondensation durch das bicyclische Cyclophangerüst erklären. Der Rand der Schüssel umgibt dabei die SOH-Gruppe von allen Seiten. 5 kann folglich als die erste kinetisch stabilisierte Arensulfensäure bezeichnet werden.

Die Oxidation von Thiolen zu Disulfiden gehört unter biologischen Gesichtspunkten zu den wichtigsten Reaktionen von Thiolen^[12]. Die postulierte Beteiligung von Sulfensäuren als Zwischenstufen an diesen Reaktionen konnte bisher noch nicht direkt bewiesen werden^[13–15]. Die Reaktion der Sulfensäure 5 mit einem großen Überschuß an 1-Butanthiol ergab als einziges Produkt nahezu quantitativ das Disulfid 7 (Schema 2). Dies ist der erste schlüssige Beweis für eine Disulfid-Bildung aus einem Thiol und einer Sulfensäure und bestätigt zugleich das Konzept der Reaktionsschüssel, die einerseits funktionelle Gruppen in ihrem Innern stabilisiert, andererseits aber doch die intermolekulare Reaktion mit geeigneten Molekülen zuläßt.

Die hier verwirklichte Stabilisierung einer Sulfensäure erinnert an die Bildung stabiler Sulfensäure-Intermediate aus Cystein an den aktiven Zentren einiger Enzyme^[13], bei denen die strukturellen Gegebenheiten der Umgebung der SOH-Gruppe deren Selbstkondensation verhindern sollen. Weitere Anwendungen dieses neuen Konzepts werden gegenwärtig untersucht.

Experimentelles

4 wurde als feines Pulver (28.7 mg, 0.029 mmol) in ein Glasröhrchen von 1 mm Durchmesser und 80 mm Länge gefüllt. Das Glasröhrchen wurde unter Vakuum verschlossen und 5 s in ein Ölbad von 250 °C getaucht. Etwa ein Drittel des Sulfenoxids 4 reagierte und bildete die Sulfensäure 5 mit einer Selektivität von über 90% ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt). Durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel-Dichlormethan) wurde 5 als kristalliner Feststoff (27%) von wiedergewonnenem 4 (70%) abgetrennt. 5: farblose Kristalle, Schmp. 174 °C (Zers.); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.50$ (br. s, 4 H), 1.54 (br. s, 8 H), 2.14 (br. s, 8 H), 2.28 (s, 3 H), 3.26 (s, 1 H; OH), 5.10 (s, 4 H), 5.20 (s, 8 H), 6.40 (s, 2 H), 6.77–6.80 (m, 8 H), 6.94–6.97 (m, 8 H), 7.42–7.46 (m, 2 H), 7.55–7.57 (m, 4 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.1$ (q), 23.0 (t; Cyclohexyl), 26.5 (t; Cyclohexyl), 36.6 (t; Cyclohexyl), 37.4 (t; Cyclohexyl), 45.7 (s), 63.9 (t), 68.9 (t), 107.8 (d), 115.0 (d), 116.2 (s; *ipso* zu SOH), 128.3 (d), 129.0 (d), 129.6 (d), 131.6 (s), 138.1 (s), 141.2 (s), 141.7 (s), 156.6 (s), 156.9 (s); IR (CH_2Cl_2): $\tilde{\nu}(\text{OH}) = 3685$ (m), 3600 (w), 3494 (m) cm^{-1} .

Eingegangen am 4. Januar 1995 [Z 7605]

Stichworte: Cyclophane · Kinetische Stabilisierung · Sulfensäuren

- [1] a) U. Lünig, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 949–955; b) U. Lünig, R. Baumstark, C. Wangnick, M. Müller, W. Schjaja, M. Gerst, M. Gelbert, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 527–532; c) U. Lünig, H. Baumgartner, *Synlett* **1993**, 571–572; d) U. Lünig, M. Müller, M. Gelbert, K. Peters, H. G. von Schnering, M. Keller, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2297–2306, zit. Lit.
- [2] Übersichtsartikel zur Chemie der Sulfensäuren: D. R. Hogg in *The Chemistry of Sulfenic Acids and Their Derivatives* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1990**, S. 361; J. L. Kice, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, 17, 65–181.
- [3] Maßgebliche Arbeiten zu den biologischen Reaktionen von Sulfensäuren: a) W. S. Allison, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 293–299; b) A. Claiborne, H. Miller, D. Parsonage, R. P. Ross, *FASEB J.* **1993**, 7, 1483–1490.
- [4] F. A. Davis, L. A. Jenkins, R. L. Billmers, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1033–1040, zit. Lit.
- [5] a) N. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7172–7173; b) T. Yoshimura, E. Tsukurimichi, S. Yamazaki, S. Soga, C. Shimasaki, K. Hasegawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1337–1338.
- [6] a) F. A. Davis, R. H. Jenkins, Jr., S. Q. A. Rizvi, S. G. Yocklovich, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3467–3474; b) F. A. Davis, S. B. Awad, R. H. Jenkins, Jr., R. L. Billmers, L. A. Jenkins, *ibid.* **1983**, 48, 3071–3074.
- [7] Eine ähnliche Verbindung ist beschrieben in K. Goto, N. Tokitoh, M. Goto, R. Okazaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5605–5608.
- [8] Kürzlich berichteten Lünig et al. über eine Reihe von schüsselförmigen Säuren und Basen, wobei das Ziel war, durch konkave Abschirmung die Selektivitäten zu verbessern [1]. Die Kavitäten dieser Verbindungen sind jedoch für unseren Zweck zu sehr gefüllt.
- [9] Kristallographische Daten für 2: $\text{C}_{61}\text{H}_{99}\text{O}_4\text{Br}$, $M = 968.04$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 16.35(1)$, $b = 8.141(9)$, $c = 36.20(1)$ Å, $\beta = 98.15(4)^\circ$, $V = 4769(6)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.348$ g cm^{-3} , $\mu = 9.19$ cm⁻¹. Die Probe wurde in einer Glaskapillare auf einem Rigaku-AFC7R-Diffraktometer mit Graphitmonochromatisierter MoK_α -Strahlung ($\lambda = 0.71069$ Å) untersucht. Die Struktur wurde mit Schweratom-Patterson-Methoden gelöst und mit Fourier-Techniken expandiert. Die Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Der abschließende Verfeinerungszyklus (volle Matrix, kleinste Fehlerquadrate) basierte auf 3183 beobachteten Reflexen [$I > 3.00 \sigma(I)$] und 613 variablen Parametern; $R(R_w) = 0.086$ (0.058). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [10] $\delta = 3.20$ für die 9-Triptycensulfensäure [5a] und $\delta = 3.29$ für die *trans*-Decalin-9-sulfensäure [5b].
- [11] Die Zuordnung der Bande bei 3600 cm^{-1} ist noch nicht endgültig, sie könnte jedoch einer intramolekularen Wechselwirkung, z.B. einer OH- π -Wechselwirkung, zugeschrieben werden.
- [12] a) P. C. Jocelyn, *Biochemistry of the SH Group*, Academic Press, London, **1972**, S. 94; b) G. Capozzi, G. Modena in *The Chemistry of the Thiol Group* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1974**, S. 785.
- [13] Reaktionen von Sulfensäure-Zwischenstufen mit Thiolen: a) R. D. Allan, D. H. R. Barton, M. Girijavallabhan, P. G. Sammes, M. V. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 1182–1187; b) F. A. Davis, R. H. Jenkins, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7967–7969.
- [14] F. A. Davis, R. L. Billmers, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7016–7018.
- [15] Über die Reaktion von Ethanthiol mit isolierter 1,3,6-Trimethylumazin-7-sulfensäure wurde ohne Angabe von Reaktionsbedingungen und Ausbeute berichtet; jedoch sollten die Eigenschaften der SOH-Gruppe in dieser Verbindung aus elektronischen Gründen untypisch sein: A. Heckel, W. Pfeiderer, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5047–5050.