

Eine zweite Synthese von [2₆](1,2,3,4,5,6)Cyclophan (Superphan)¹⁾

Sayed El-tamany und Henning Hopf*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 20. September 1982

A Second Synthesis of [2₆](1,2,3,4,5,6)Cyclophane (Superphane)¹⁾

Starting with 4,5,12,13-tetramethyl[2.2]paracyclophane (**1**) a novel synthesis of [2₆](1,2,3,4,5,6)-cyclophane (**6**) has been achieved. Decisive prerequisite for the success of the six-step reaction sequence is the observation, that **1** may be formylated in the first reaction step to the dialdehydes **4** and **5**.

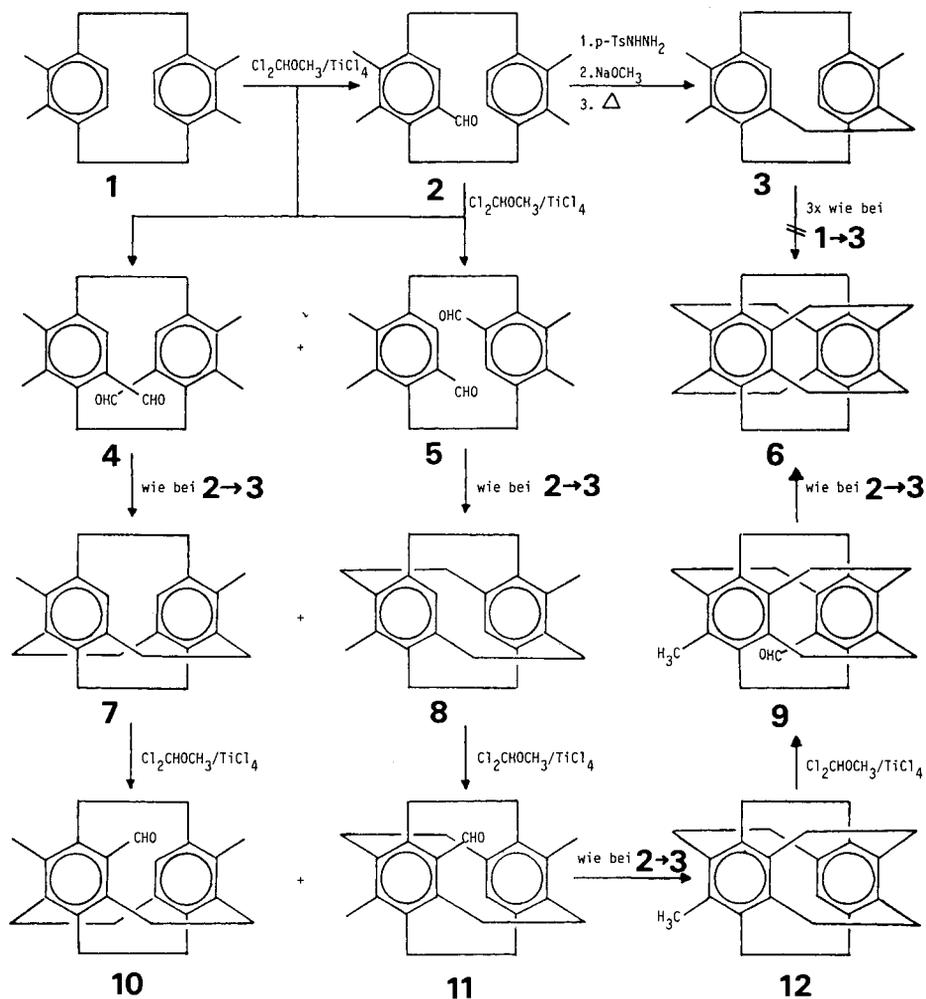
Mit der Darstellung von [2₆](1,2,3,4,5,6)Cyclophan (**6**), dem sogenannten Superphan, beendeten und krönten *Boekelheide* und *Sekine* im Jahre 1979²⁾ eine Serie von Synthesen³⁾, deren Ziel die Bereitstellung möglichst vieler [2_n]Cyclophane für spektroskopische, strukturelle und chemische⁴⁾ Untersuchungen war. Bestehend am *Boekelheideschen* Weg zu **6** ist die Konsequenz, mit der ein Konzept, die Dimerisierung von *o*-Xylylen-Zwischenstufen, von Anfang bis Ende der Synthese durchgehalten wird. Im Gegensatz zu dieser Methode, die pro Reaktionscyclus zwei Ethano-*brücken* liefert, hatten wir uns seinerzeit für einen Weg zu **6** entschieden, bei dem eine C₂-*Brücke* nach der anderen geknüpft werden sollte. Als Ausgangsmaterial wurde 4,5,12,13-Tetramethyl-[2.2]paracyclophan (**1**) gewählt, da in diesem Molekül die fehlenden *Brücken* bereits „bis zur Mitte“ vorhanden sind. Zwar gelang es, **1** durch *Rieche*-Formylierung in sehr guten Ausbeuten in den Aldehyd **2** zu überführen (s. u.) und daraus durch einen ersten *Brückenschlag* mit Hilfe der *Bamford-Stevens*-Reaktion den dreifach verklammerten Kohlenwasserstoff **3** zu gewinnen, jedoch scheiterte dessen vollständige Verbrückung daran, daß durch Nebenreaktionen (Wanderung der Methylsubstituenten⁵⁾ und der *Brücken*⁶⁾ unter dem Einfluß der Lewis-Säure, Addition von Chlorwasserstoff an die Benzolringe^{6,7)} die Ausbeuten so schnell schlechter wurden, daß dieser Weg zu **6** auf der Stufe eines vierfach verklammerten Phancarbaldehyds wegen Substanzmangel aufgegeben werden mußte^{7,8)}.

Als Resultat einer genaueren Untersuchung des Verhaltens polymethylierter [2.2]Paracyclophane gegenüber elektrophilen Reagenzien^{5,6,9)} können diese Nebenreaktionen inzwischen besser kontrolliert werden; da überdies gefunden wurde, daß die *Rieche*-Reaktion unter drastischeren Bedingungen auch bisformylierte Produkte liefert (s. u.), wurde ein erneuter Versuch zur Darstellung von **6** aus **1** unternommen.

Die Reaktion von **1** mit (Dichlormethyl)methylether/Titan(IV)-chlorid in Methylenchlorid liefert nach 15 Minuten bei Raumtemperatur 7-Formyl-4,5,12,13-tetramethyl[2.2]paracyclophan (**2**) mit 92% Ausbeute. Die Zweitformylierung dieses Monoaldehyds gelingt, wenn die Reaktionsdauer auf 2 Stunden, die -temperatur auf 35 °C erhöht wird. Die Ausbeute dieses Schritts ist mit 16% nur mäßig, jedoch kann **2** schichtchromatographisch leicht abgetrennt und erneut verwendet werden. Bei den gebildeten Dialdehyden handelt es sich um ein Gemisch der beiden *pseudo-ortho*- und *pseudo-para*-Isomeren **4** und **5** im Verhältnis von nahezu 1 : 1. Im ¹H-Kernresonanzspektrum erscheinen zwei Aldehydsignale vergleichbarer Intensität, und auch die Aromaten- bzw. Methyl-

resonanzfrequenzen sind verdoppelt (Daten im Experimentalteil). Der Einbau der zweiten Formylgruppe in den schon substituierten Benzolring von **2** ist aus mechanistischen Gründen unwahrscheinlich, und in der Tat weist das Massenspektrum des Reaktionsgemischs bei $m/e = 188$, einem Fragment der Zusammensetzung $C_{12}H_{12}O_2$ entsprechend, keinen Peak auf. Vielmehr wird als Resultat einer „senkrechten“ Spaltung von **4** und **5** der Basispeak bei $m/e = 160$ registriert ($C_{11}H_{12}O$).

Die direkte Umwandlung von **1** in **4/5** gelingt gleichfalls, jedoch sind die Ausbeuten geringer (< 5%) als im Falle des Umwegs über **2**, da **1** unter den schärferen Reaktionsbedingungen die erwähnten Nebenreaktionen eher eingeht. Auf eine Trennung der Dialdehyde wurde verzichtet.



Zur Knüpfung der vierten Ethanobrücke wurde das **4/5**-Gemisch mit *p*-Toluolsulfonylhydrazid umgesetzt und die erhaltenen Tosylhydrazone nach Überführung in ihre Natriumsalze thermisch zersetzt¹⁰. Auch die dabei entstandenen Kohlenwasserstoffe **7** und **8** (je zwei Signale für die Aromaten- und Methylprotonen im Verhältnis 1 : 1, s. Daten im Experimentalteil) wurden nicht

getrennt, sondern erneut formyliert (Bildung von **10** und **11**) und durch Carbeneinschiebung zu dem bislang unbekanntem [2,5]Cyclophan **12** verbrückt.

Durch letztmalige *Rieche*-Reaktion wird nun der bereits beschriebene und in Superphan umgewandelte Aldehyd **9**¹¹ erzeugt, und obwohl damit die Zweitsynthese von **6** als abgeschlossen betrachtet werden darf, haben wir nicht darauf verzichtet, auch „unser“ **9** in Superphan zu überführen: das erhaltene Produkt stimmte in allen Eigenschaften mit einer authentischen Probe von **6** überein¹².

Wir danken dem *Deutschen Akademischen Austauschdienst* für ein Promotionsstipendium, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und dem *van't Hoff-Fonds* für die Gewährung von Sachmitteln sowie Herrn Doz. Dr. L. Ernst (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig-Stöckheim) für Hochfeldkernresonanzspektren.

Experimenteller Teil

NMR (CDCl₃, int. TMS): Varian T-60, Bruker HFX-90 und WM 400. – IR (KBr): Perkin-Elmer 157 G. – UV (Acetonitril): Beckman UV 5230. – MS: AEI MS 9 und MS 30. – Schmp.: Kofler-Heizmikroskop, unkorrigiert. – Chromatographie: DC: DC-Mikrokarten SiF (Riedel-de-Haën), SC: neutrales Kieselgel, Typ 60, Korngröße < 0.063 mm (Merck).

7-Formyl-4,5,12,13-tetramethyl[2.2]paracyclophan (2): Zu einer Lösung von 4.0 g (15.2 mmol) 4,5,12,13-Tetramethyl[2.2]paracyclophan (**1**)^{7,13} in 160 ml absol. Methylenchlorid wurden bei 0°C unter Rühren 4 ml (6.9 g, 36.4 mmol) Titan(IV)-chlorid in 10 ml Methylenchlorid und 4 ml (5.16 g, 44.9 mmol) (Dichlormethyl)methylether in 20 ml Methylenchlorid getropft. Nach 15 min bei Raumtemp. wurde auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt, mit 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende kristalline Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert: 4.1 g (92%) **2**, farblose Blättchen, Schmp. 152–153°C. – ¹H-NMR: δ = 10.0 (s, 1H, CHO), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 6.38 (s, 2H, Ar-H), 3.93–2.30 (m, 8H, 2 CH₂CH₂), 1.90 (s, 6H, 2 CH₃), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.70 (s, 3H, CH₃). – IR: 2920 (s), 2720 (w), 1680 (vs), 1580–1545 (m), 1480–1446 (m), 1381 (m), 1267 (s), 885 (w), 800 (s), 720 cm⁻¹ (m). – MS (relat. Intens.): *m/e* = 292 (51%, M⁺), 172 (8), 160 (28), 132 (100), 117 (42), 94 (19).

C₂₁H₂₄O (292.4) Ber. C 86.25 H 8.27 Gef. C 86.33 H 8.16

7,16- (4) und 7,15-Diformyl-4,5,12,13-tetramethyl[2.2]paracyclophan (5): Eine Lösung von 3.42 g (11.7 mmol) **2** in 150 ml absol. Methylenchlorid wurde wie oben mit 4 ml (6.9 g, 36.4 mmol) Titan(IV)-chlorid und 3.3 ml (4.2 g, 36.5 mmol) (Dichlormethyl)methylether versetzt und die Reaktionsmischung 2 h bei 35°C gerührt. Aus dem nach Aufarbeitung erhaltenen kristallinen Produktgemisch wurden **4** und **5** (0.59 g, 16%) durch SC (Methylenchlorid/Essigester = 24:1) von unumgesetztem **2** abgetrennt. – ¹H-NMR (400 MHz): δ = 10.05 und 10.04 (s, je 1H, CHO), 7.14 und 7.06 (s, je 1H, Ar-H), 3.9 (m, 2H, CH₂), 3.3 (m, 4H, CH₂), 2.7 (m, 2H, CH₂), 1.98 (s, 3H, CH₃), 1.97 (s, 3H, CH₃), 1.86 (s, 3H, CH₃), 1.83 (s, 3H, CH₃). – MS (relat. Intens.): *m/e* = 320 (30%, M⁺), 277 (13), 160 (100), 132 (40), 117 (66), 115 (45), 91 (49), 77 (24), 65 (19).

4,13-Dimethyl[2,4](1,2,3,5)cyclophan (7) und 4,12-Dimethyl[2,4](1,2,4,5)cyclophan (8): Zu einer Lösung von 130 mg (0.41 mmol) des Isomeregemischs **4/5** in 60 ml absol. Tetrahydrofuran wurden 0.15 g (0.81 mmol) *p*-Toluolsulfonohydrazid und 25 mg (0.13 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Anschließend wurde 2 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit 60 ml Diglyme aufgenommen und die Reaktionsmischung nach Zugabe von 0.25 g (4.6 mmol) Natriummethylat 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse und Extraktion mit Chloroform wurde das Kohlenwasserstoffgemisch schichtchromatographisch (Tetrachlormethan/Chloroform = 1:1) und durch Umkristallisieren (Benzol/Petrolether) gereinigt: 72 mg

(62%) 7/8 (farblose Nadeln). – ¹H-NMR: δ = 6.30 und 6.00 (ps-s, je 1 H, Ar-H), 3.4–2.4 (m, 16H, CH₂CH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.97 (s, 3H, CH₃). – MS (relat. Intens.): *m/e* = 288 (100%, M⁺), 273 (25), 260 (19), 245 (11), 229 (8), 215 (6), 202 (6), 189 (4), 178 (2), 144 (16), 128 (34), 118 (42), 91 (15).

4-Methyl[2₅](1,2,3,4,5)cyclophan (12): Zu einer Lösung von 65 mg (0.23 mmol) 7/8 in 30 ml absol. Methylenchlorid wurden bei 0°C 0.1 ml (0.17 g, 0.91 mmol) Titan(IV)-chlorid und 0.1 ml (0.14 g, 1.2 mmol) (Dichlormethyl)methylether gegeben und die Mischung nach 2 h bei 20°C wie oben aufgearbeitet. Schichtchromatographie (Methylenchlorid/Essigester = 24:1) lieferte 58 mg (82%) des Aldehydgemischs 10/11 [¹H-NMR: δ = 10.26 und 10.19 (s, CHO) bzw. 6.63 und 6.26 (s, Ar-H) im Verhältnis 1:1]. Die Probe wurde in 40 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst, und 70 mg (0.38 mmol) *p*-Toluolsulfonylhydrazid und 15 mg *p*-Toluolsulfonsäure wurden zugegeben. Es wurde 2 h unter Rückfluß gekocht und nach Entfernen des Lösungsmittels der Rückstand in 30 ml absol. Diglyme gelöst. Man gab 180 mg (3.33 mmol) Natriummethylat zu und kochte 3 h. Plattenchromatographie (Tetrachlormethan/Chloroform = 1:1) und Umkristallisieren (Benzol/Petrol-ether) lieferte 46 mg (83%) 12, farblose Blättchen, Schmp. 334°C (Zers.). – ¹H-NMR: δ = 6.16 (s, 1H, Ar-H), 3.4–2.4 (m, 20H, CH₂CH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃). – IR: 2970 (s), 2930 (m), 2880 (m), 1550 (vw), 1490 (s), 1460 (m), 1440 (w), 1370 (m), 1315 (m), 1275 (w), 1230 (m), 1210 (w), 1140 (vw), 1105 (w), 900 (s), 730 (w), 670 (w), 630 cm⁻¹ (m). – UV (Acetonitril): λ_{max} = 211 nm (ε = 43000). – MS: *m/e* = 300 (M⁺, 100%), 285 (19), 272 (45), 257 (63), 169 (16), 150 (19), 141 (36), 128 (37), 115 (28), 91 (15).

[2₆](1,2,3,4,5,6)Cyclophan (6): Eine Lösung von 46 mg (0.15 mmol) 12, 0.1 ml (0.17 g, 0.91 mmol) Titan(IV)-chlorid und 0.1 ml (0.14 g, 1.2 mmol) (Dichlormethyl)methylether in 30 ml absol. Methylenchlorid wurde 4 h bei 20°C gerührt. Nach Aufarbeitung (s. o.) wurden 40 mg (80%) des literaturbekannt¹¹⁾ Aldehyds 9 erhalten [¹H-NMR: δ = 10.0 (s, 1H, CHO), 4.0–2.86 (m, 20H, CH₂), 1.86 (s, 3H, CH₃); Lit.¹¹⁾ 9.98, 3.94–2.90, 1.89], der zusammen mit 50 mg (0.27 mmol) *p*-Toluolsulfonylhydrazid und 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 30 ml absol. Tetrahydrofuran 2 h unter Rückfluß erhitzt wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels nahm man den Rückstand in 30 ml Diglyme auf, gab 100 mg (1.85 mmol) Natriummethylat zu und kochte 2 h. Aufarbeitung (s. o.) und Schichtchromatographie (Tetrachlormethan/Chloroform = 1:1) lieferte 28 mg (74%) 6, das in den spektroskopischen Eigenschaften (NMR, IR, MS), dem chromatographischen Laufverhalten (*R_F* = 0.48, Chloroform/Tetrachlormethan = 1:1) und Schmp. 326°C (Lit.¹¹⁾ 325 bis 327°C) mit dem authentischen Kohlenwasserstoff¹²⁾ übereinstimmte.

¹⁾ Cyclophane, 19. Mitteilung; 18. Mitteilung: s. Lit.⁵⁾.

²⁾ V. Boekelheide, M. Brown und Y. Sekine, J. Am. Chem. Soc. **101**, 3126 (1979).

³⁾ Zusammenfassung: V. Boekelheide, Acc. Chem. Res. **13**, 65 (1980).

⁴⁾ Zusammenfassung: J. Kleinschroth und H. Hopf, Angew. Chem. **94**, 485 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 469 (1982).

⁵⁾ J. Kleinschroth, S. El-tamany, H. Hopf und J. Bruhin, Tetrahedron Lett. **1982**, 3345.

⁶⁾ K. Broschinski, geplante Dissertation, Univ. Braunschweig 1983.

⁷⁾ A. E. Mourad, Dissertation, Univ. Würzburg 1979.

⁸⁾ H. Hopf, Nachr. Chem. Techn. Lab. **28**, 311 (1980).

⁹⁾ S. El-tamany, geplante Dissertation, Univ. Braunschweig 1983.

¹⁰⁾ H. Hopf und A. E. Mourad, Chem. Ber. **113**, 2358 (1980), und dort zitierte Literatur.

¹¹⁾ P. F. T. Schirch und V. Boekelheide, J. Am. Chem. Soc. **103**, 1777 (1981).

¹²⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. V. Boekelheide (University of Oregon) für die Überlassung dieser Substanz.

¹³⁾ H. Hopf und S. El-tamany, Tetrahedron Lett. **1980**, 4901.