

9,12,22,25-Tetramethoxy[7.7]paracyclophan-4,17-dion: Synthese und Molekülstruktur¹⁾

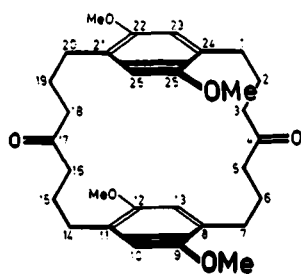
Heinz A. Staab*, Günter Matzke und Claus Krieger

Abteilung Organische Chemie, Max-Planck-Institut für medizinische Forschung,
Jahnstraße 29, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 2. September 1986

Ausgehend von 1,4-Bis(3-iodpropyl)-2,5-dimethoxybenzol (3) wurde über die Reaktion zu der entsprechenden Bis(1,3-dithian-2-yl)-Verbindung 4 und deren erneute doppelte Alkylierung durch 3 das 22-gliedrige Ringsystem von 5 aufgebaut, aus dem 9,12,22,25-Tetramethoxy[7.7]paracyclophan-4,17-dion (1) erhalten wurde. Die Molekülstruktur von 1 wird auf der Grundlage einer Röntgen-Strukturanalyse diskutiert.

Im Zusammenhang mit der Frage, welchen Anteil Charge-Transfer-Wechselwirkungen an der Grundzustands-Stabilisierung von Elektron-Donor-Acceptor-Verbindungen haben, interessieren wir uns für konformativ bewegliche, intramolekulare Systeme aus Donoren und Acceptoren, aus deren Konformationsbestimmung Informationen über die gestellte Frage zu erhalten sein sollten. Ein in dieser Hinsicht interessantes Modell ist ein aus zwei Donoren gebildetes [7.7]Paracyclophan, an dessen mittlere Brücken-C-Atome bewegliche Acceptor-Gruppen wie z. B. *p*-Benzochinon-Einheiten gebunden sind. Aus rein konformativen Gründen würden solche Gruppen an der Molekülperipherie orientiert sein; wenn aber die Charge-Transfer-Wechselwirkung die ungünstigere konformative Anordnung überkompensieren kann, sollten diese Acceptor-Gruppen zwischen die beiden Donor-Einheiten chinhydronartig eingeschoben sein. Verbindungen dieser Art wurden ausgehend von 9,12,22,25-Tetramethoxy[7.7]paracyclophan-4,17-dion (1) dargestellt, und es liegen erste Untersuchungen über ihre Konformationsverhältnisse vor²⁾. Zunächst berichten wir über eine relativ einfache Synthese von 1, die Voraussetzung war für die Durchführung der nachfolgenden mehrstufigen Reaktions-schritte. Wir diskutieren ferner auf der Grundlage einer Röntgen-Analyse Molekülstruktur und Konformationsverhältnisse von 1, die für die Frage einer möglichen parallelen Einschlebung einer Acceptor-Einheit zwischen die beiden Donor-Systeme von 1 wichtig waren.



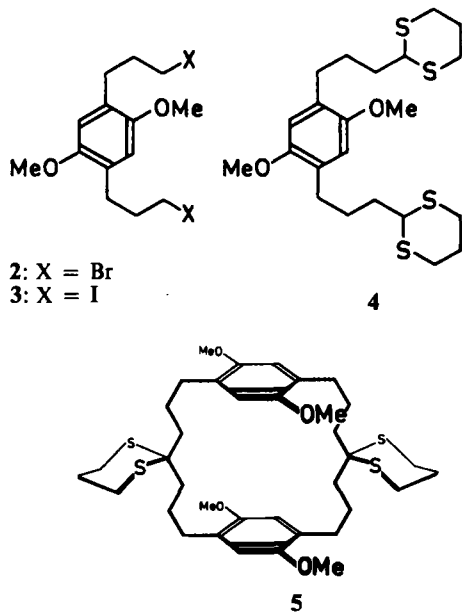
1

9,12,22,25-Tetramethoxy[7.7]paracyclophan-4,17-dione: Synthesis and Molecular Structure¹⁾

Starting from 1,4-bis(3-iodopropyl)-2,5-dimethoxybenzene (3) via the reaction to the corresponding bis(1,3-dithian-2-yl) compound 4 and its double alkylation by 3 the 22-membered ring system of 5 was obtained from which 9,12,22,25-tetramethoxy[7.7]paracyclophan-4,17-dione (1) was prepared. The molecular structure of 1 is discussed on the basis of an X-ray analysis.

Synthese von 9,12,22,25-Tetramethoxy[7.7]paracyclophan-4,17-dion (1): Wegen der langen Paracyclophan-Brücken und der gewünschten Funktionalisierung an C(4) und C(17) erschien eine Synthese auf konventionellem Wege, bestehend aus der vielstufigen Synthese geeigneter Bis(bromalkyl)dimethoxybenzole und Bis(mercaptoalkyl)dimethoxybenzole, deren Cyclisierung zu dem entsprechenden Dithia[8.8]paracyclophan und anschließender Schwefel-Extrusion durch Pyrolyse des betreffenden Disulfons, wenig aussichtsreich. Da 1,4-Bis(3-brompropyl)-2,5-dimethoxybenzol (2) von uns schon früher im Zusammenhang von Paracyclophan-Synthesen dargestellt worden war³⁾, bot sich hiervon ausgehend eine günstige symmetrische Synthese an, bei der die beiden Carbonyl-Gruppen über eine doppelte 1,3-Dithian-Reaktion⁴⁾ eingeführt werden sollten. *Boekelheide* und Mitarbeiter⁵⁾ haben die Alkylierung lithiiertes 1,3-Dithiane zum Aufbau von [2.2]Meta- und [2.2]Metaparacyclophan-Systemen benutzt. Unseres Wissens ist diese Reaktion jedoch bisher nicht zur Synthese höherer [*n.n*]Para- oder Metacyclophane, die ungleich höhere synthetische Anforderungen stellen, verwendet worden.

2 wurde mit Kaliumiodid in Aceton zu dem reaktionsfähigeren 3 (Schmp. 79–80°C; 97% Ausb.) umgesetzt. 1,3-Dithian überführte man mit *n*-Butyllithium (*n*-Hexan/Tetrahydrofuran, 2 h, –30°C) in seine Lithium-Verbindung, die in Tetrahydrofuran mit 3 zu 4 alkyliert wurde (Schmp. 116–117°C; 88% Ausb.). Entsprechende Lithiierung von 4 in Tetramethylethylendiamin/Tetrahydrofuran und erneute Reaktion mit 3 ergab das Dispiro[[7.7]paracyclophan-4,2':17,2"-bis[1,3]dithian] 5 (Schmp. 226–227°C). Die Ausbeute ist in diesem Cyclisierungsschritt mit 17% wegen der Konkurrenz der linearen Oligomerisierung erwartungsgemäß niedrig. Aus 5 wurde mit Quecksilber(II)-chlorid in Methanol/Wasser/Tetrahydrofuran (6 h, Bombenrohr 120°C) in 86proz. Ausbeute 1 (Schmp. 151–152°C) erhalten. Analyse, Massenspektrum [*m/z* (%) = 496 (100, M⁺), 248 (10, M⁺), 190 (16)] und andere spektroskopische Daten bestätigen die angenommene Struktur.



Hinweise auf ein getrenntes Vorliegen von pseudogeminalen und pseudoortho-Isomeren lassen sich dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1** nicht entnehmen. Angesichts des weiten Lumens war unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei niedrigeren $[n,n]$ Paracyclophanen⁶ eine wesentliche Behinderung der gegenseitigen Umwandlung durch Rotation der Aromaten-Einheiten um die durch die Brückenkopf-atome gehende Achse nicht zu erwarten. Dementsprechend findet man für die Methoxy- und Aromaten-Protonen je ein scharfes Singulett ($\delta = 3.65$ und 6.49 ; 360 MHz, $[\text{D}_2]$ Dichlormethan, 303 K). Bei **5** scheinen dagegen bei tieferen Temperaturen die Umwandlung der Stereoisomeren und/oder Konformationsänderungen im Brückenbereich (s. unten) langsam im Vergleich zur $^1\text{H-NMR}$ -Zeitskala zu werden; denn hier kommt es unterhalb von 240 K zu einer Verdoppelung der Methoxy- und Aromaten-Signale sowie zu Signalverbreiterungen im Bereich der Brückenprotonen.

Molekülstruktur von 9,12,22,25-Tetramethoxy[7.7]paracyclophan-4,17-dion (1): **1** kristallisiert aus Cyclohexan in farblosen Prismen der Raumgruppe $P2_1/c$ mit den Zellparametern $a = 670.3(1)$, $b = 1832.1(3)$, $c = 1166.8(2)$ pm; $\beta = 105.66(2)^\circ$; $Z = 2$; $D_{\text{ber.}} = 1.195$ g \cdot cm $^{-3}$. Intensitätsmessungen (Enraf-Nonius CAD 4, Mo- K_α -Strahlung, Graphit-Monochromator) ergaben 2948 symmetrieunabhängige Reflexe, von denen 1471 als beobachtet eingestuft wurden ($I \geq 1.96 \sigma(I)$). Die Strukturlösung erfolgte nach der direkten Methode (MULTAN), die Verfeinerung der Atomlagen nach dem Vollmatrix-Least-Squares-Verfahren mit anisotropen Temperaturfaktoren für die Nicht-Wasserstoffatome und isotropen Temperaturfaktoren für die Wasserstoffatome. Der erhaltene R -Wert betrug 0.047^7 .

Abbildung 1 zeigt die Molekülstruktur von **1** in der Projektion auf die aromatischen Ringe. **1** liegt im Kristall in der pseudogeminalen Form vor. Das Molekül hat die Symmetrie C_i . Die je sieben C-Atome der beiden Paracyclophan-Brücken bilden in „dreifacher Sessel-Anordnung“ eine Zick-Zack-Kette, bei der jeweils C(2), C(4) und C(6) auf der Seite der Methoxy-Substituenten stehen. Die beiden planaren

Aromaten-Ringe sind parallel zueinander angeordnet und leicht (um 25 pm) gegeneinander verschoben.

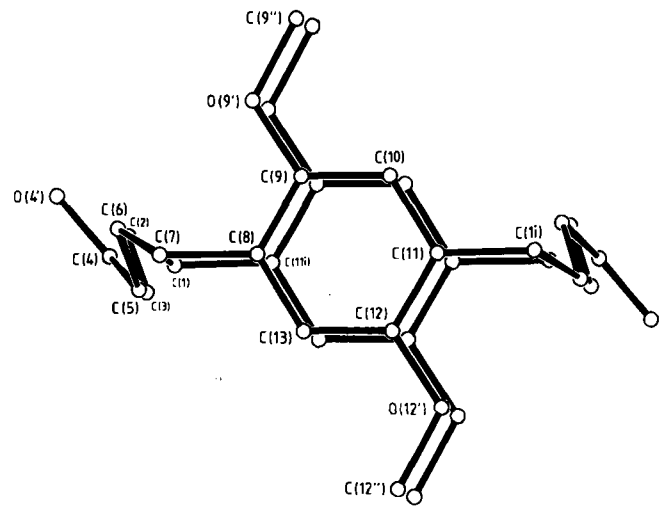


Abb. 1. Molekülstruktur von **1** in der senkrechten Aufsicht auf die aromatischen Ringe

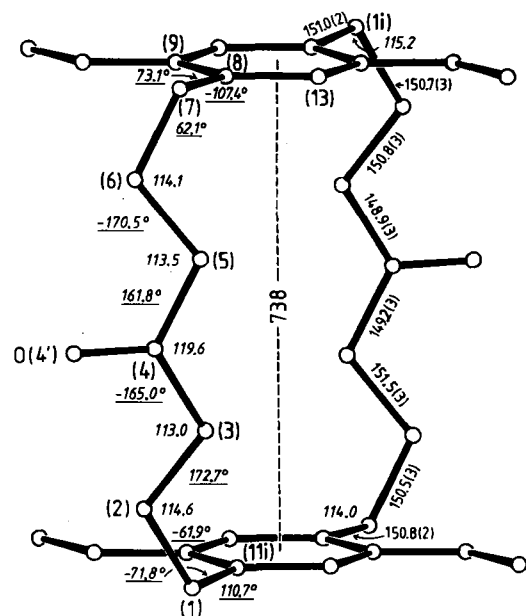


Abb. 2. Molekülstruktur von **1** in der Seitenansicht mit Angabe der Torsions- und Bindungswinkel sowie einiger Bindungslängen (in Klammern Standardabweichungen in Einheiten der letzten angegebenen Dezimalstelle)

Abbildung 2 zeigt die Molekülstruktur in der Seitenansicht. Auffallend ist, daß das Molekül in einer ganz gestreckten Anordnung vorliegt, so daß der transannuläre Abstand zwischen den Sechsringebenen mit 738 pm mehr als doppelt so groß ist als die Summe der Van der Waalschen Wirkungsradien der aromatischen Ringe. Daß im Kristall eine so sperrige Molekülanordnung aufrechterhalten wird, mit der auch die geringe Kristalldichte (s. oben) zusammenhängt, führen wir darauf zurück, daß nur in der gestreckten Anordnung die konformativ günstige Zick-Zack-Anordnung der Methylen-Ketten möglich ist. Dieser Effekt war

bereits bei der Strukturanalyse des pseudogeminalen 7,10,18,21-Tetramethoxy[5.5]paracyclophans aufgefallen⁶⁾. Der weite transannuläre Ringebenenabstand und das weitgehende Festhalten der Brücken-Methylen-Gruppen in der konformativ günstigsten Anordnung ist für das oben diskutierte Problem der Einschlebung von an C(4) und C(17) gebundenen Acceptor-Einheiten zwischen die beiden Donor-Ringe von Bedeutung: der Abstand würde eine solche Einschlebung möglich machen, während sie andererseits erschwert würde, wenn die Anknüpfung an C(4) und C(17) so vorgenommen ist, daß die Einschlebung eine größere Konformationsänderung der Brücken erfordern würde. Die bisher synthetisierten Acceptor-substituierten 1-Derivate²⁾ tragen dem zuletzt genannten Kriterium, das sich aus der Strukturanalyse von **1** ergeben hat, noch nicht Rechnung.

Experimenteller Teil

1,4-Bis(3-iodpropyl)-2,5-dimethoxybenzol (3): 38.0 g (0.1 mol) 1,4-Bis(3-brompropyl)-2,5-dimethoxybenzol³⁾ (**2**) in 500 ml absol. Aceton wurden mit 133.0 g (0.8 mol) Kaliumiodid 4 d bei Raumtemp. in einem unter Argon verschlossenen Kolben gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. löste man den Rückstand in 100 ml Wasser und 200 ml Dichlormethan, trennte die organische Phase ab, wusch mit 10proz. Natriumthiosulfat-Lösung sowie mit Wasser und engte die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung i. Vak. ein. Umkristallisation des Rückstands aus Methanol ergab 46.1 g (97%) **3** in farblosen Nadeln, Schmp. 79–80°C. — ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 2.08 (mc, 4H), 2.68 („t“, J ≈ 7.0 Hz, 4H), 3.17 („t“, J ≈ 6.9 Hz, 4H), 3.76 (s, 6H), 6.67 (s, 2H). — MS: m/z (%) = 474 (100, M⁺), 319 (45) u.a.

C₁₄H₂₀I₂O₂ (474.1) Ber. C 35.46 H 4.25 I 53.53
Gef. C 35.57 H 4.10 I 53.29

1,4-Bis[3-(1,3-dithian-2-yl)propyl]-2,5-dimethoxybenzol (4): 48.0 g (0.4 mol) 1,3-Dithian in 700 ml Tetrahydrofuran wurden unter Argon bei –30°C innerhalb 1 h mit 270 ml 1.5 N n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan (0.405 mol) versetzt und eine weitere Stunde bei –30 bis –20°C gehalten. Eine Lösung von 82.0 g (0.184 mol) **3** in 450 ml Tetrahydrofuran wurde dann innerhalb 2 h zugesetzt. Man rührte 12 h unter Temperaturanstieg auf Raumtemp., hydrolysierte mit 20 ml Wasser, gab 2 N Salzsäure bis pH = 5–6 hinzu und verdampfte die Lösungsmittel i. Vak.; den Rückstand nahm man in 600 ml Trichlormethan und 200 ml Wasser auf, trennte die wäßrige Schicht ab und extrahierte nacheinander je zweimal mit 60 ml 3proz. Natriumhydrogensulfat-Lösung, 100 ml 5proz. Kaliumhydroxid-Lösung und 100 ml Wasser. Nach Trocknung mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. befreite man den Rückstand in einer Sublimationsapparatur bei 110°C/0.04 Torr vom überschüssigen 1,3-Dithian. Umkristallisation aus Essigester ergab 70.0 g (88%) **4**, farblose Kristalle, Schmp. 116–117°C. — ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 1.60–2.30 (m, 12H), 2.40–2.70 (m, 4H), 2.70–3.00 (m, 8H), 3.76 (s, 6H), 4.06 (mc, 2H), 6.63 (s, 2H). — MS: m/z (%) = 458 (100, M⁺), 324 (28), 321 (16), 190 (54), 177 (40), 147 (18), 145 (13), 119 (56) u.a.

C₂₂H₃₄O₂S₄ (458.7) Ber. C 57.60 H 7.47 S 27.96
Gef. C 57.42 H 7.43 S 27.94

9,12,22,25-Tetramethoxydispiro[[7.7]paracyclophan-4,2':17,2'-bis[1,3]dithian] (5): 20.0 g (43.7 mmol) **4** in einer Mischung von 500 ml Tetramethylethylendiamin (TMEDA) und 600 ml Tetrahydrofuran wurden unter Argon bei –30 bis –25°C innerhalb 30 min mit 700 ml einer 1.5 N n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan

(105 mmol) versetzt. Nach 1 h gab man bei –25°C innerhalb 3 h 20.7 g (43.7 mmol) **3** in 400 ml Tetrahydrofuran zu, hielt 4 h auf –25°C, rührte 15 h unter allmählicher Temperaturerhöhung auf 20°C, hydrolysierte mit Wasser, säuerte mit halbkonz. Salzsäure an (pH = 5–6) und trennte die organische Phase ab. Nach Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. nahm man den Rückstand in 600 ml Diethylether auf, wusch je zweimal mit 100 ml 2 N Salzsäure, 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 100 ml Wasser. Den nach Trocknen (Natriumsulfat) und Abdampfen des Ethers erhaltenen Rückstand löste man in Dichlormethan, chromatographierte an Kieselgel und erhielt nach Kristallisation aus Trichlormethan/Methanol (neben 1.5 g **3** und 2.6 g **4**) 4.4 g (17%) **5** (R_f = 0.39, Kieselgel/Dichlormethan) mit Schmp. 226–227°C. — ¹H-NMR (360 MHz, [D₂]Dichlormethan): δ = 1.35–1.50 (m, 8H), 1.79 (br. „t“, J ≈ 7.5 Hz, 8H), 1.94 (mc, 4H), 2.2–2.7 (m, 8H), 2.80 („t“, J ≈ 5.0 Hz, 8H), 3.75 (s, 12H), 6.50 (s, 4H). — MS: m/z (%) = 676 (100, M⁺), 602 (18), 601 (20), 586 (15), 190 (36), 177 (70), 165 (14), 147 (28), 145 (35) u.a.

C₃₆H₅₂O₄S₄ (677.1) Ber. C 63.86 H 7.74 S 18.94
Gef. C 63.96 H 7.62 S 18.69

9,12,22,25-Tetramethoxy[7.7]paracyclophan-4,17-dion (1): Eine Lösung von 0.80 g (1.18 mmol) **5** in 10 ml Tetrahydrofuran, 9 ml Methanol und 1 ml Wasser erhitzte man nach Zusatz von 1.6 g (5.9 mmol) Quecksilber(II)-chlorid in einem Bombenrohr 6 h auf 120°C. Das erkaltete Reaktionsgemisch rührte man 24 h bei Raumtemp., filtrierte und wusch den Rückstand dreimal mit 30 ml Dichlormethan, versetzte das Filtrat mit der dreifachen Menge Wasser und trennte die organische Phase ab, die man mit 30 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung sowie zweimal mit 30 ml Wasser wusch. Nach Trocknen (Natriumsulfat) und Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. löste man den Rückstand in wenig warmem Trichlormethan und fällte mit der fünffachen Menge an Methanol aus: 0.50 g (86%) **1**, farblose Nadeln, Schmp. 151–152°C. — ¹H-NMR (360 MHz, [D₂]Dichlormethan): δ = 1.74 (mc, 8H), 2.13 („t“, J ≈ 7.7 Hz, 8H), 2.57 („t“, J ≈ 6.5 Hz, 8H), 3.65 (s, 12H), 6.49 (s, 4H). — MS: m/z (%) = 496 (100, M⁺), 248 (10, M⁺⁺), 190 (16) u.a. — IR (KBr): ν(CO) 1700 cm⁻¹.

C₃₀H₄₀O₆ (496.6) Ber. C 72.56 H 8.12 Gef. C 72.58 H 8.35

CAS-Registry-Nummern

1: 105020-53-9 / **2**: 78975-98-1 / **3**: 105020-54-0 / **4**: 105020-55-1 / **5**: 105020-56-2 / 1,3-Dithian: 505-23-7

¹⁾ Elektron-Donor-Acceptor-Verbindungen, 43. Mitteilung. — 42. Mitteilung: K. Elbl, C. Krieger, H. A. Staab, *Angew. Chem.* **98** (1986) 1024; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986), i. Druck.

²⁾ G. Matzke, *Dissertation*, Univ. Heidelberg 1985.

³⁾ H. A. Staab, A. Döhling, C. Krieger, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1052.

⁴⁾ E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* **77** (1965) 1134; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **4** (1965); D. Seebach, N. R. Jones, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 300.

⁵⁾ T. Hylton, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 6887; V. Boekelheide, P. H. Anderson, T. A. Hylton, *ibid.* **96** (1974) 1558; s. a. R. H. Mitchell, V. Boekelheide, *J. Heterocycl. Chem.* **6** (1969) 981; H. W. Gschwend, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 8430.

⁶⁾ Vgl. hierzu H. A. Staab, B. Starker, C. Krieger, *Chem. Ber.* **116** (1983) 3831.

⁷⁾ Einzelheiten zur Strukturanalyse einschließlich der Tabellen mit Atomkoordinaten, Temperaturfaktoren, Bindungsabständen, Bindungs- und Torsionswinkel können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 52114, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.