

CYCLOPHANE II¹. ORTHO-DIALKYLIERTE [2.2]PARACYCLOPHANE

Manfred Psiorz*

unter Mitarbeit von Rolf Schmid

Abteilung Chemische Forschung, Dr. Karl Thomae GmbH, Postfach 1755
D-7950 Biberach an der Riß, Bundesrepublik Deutschland

(Received in Germany 6 December 1988)

Abstract: A ring-closure ring-opening sequence starting from [2.2]paracyclophane-4-ethanol (1) provides an access to ortho-dialkylated [2.2]paracyclophanes.

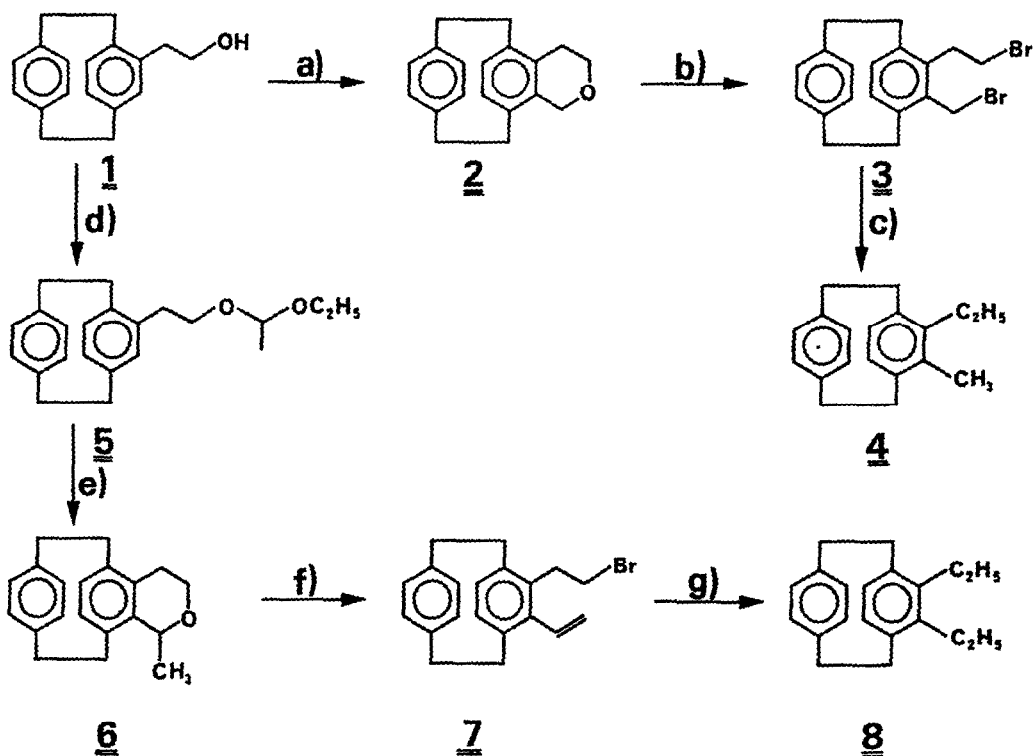
Neben den mehrfach überbrückten Phanen² sind alkylierte [2.2]Paracyclophane hinsichtlich ihrer physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften die am gründlichsten untersuchten Cyclophane³. Auch zur Abklärung mechanistischer Fragen sind mehrfachalkylierte Cyclophane synthetisiert und untersucht worden⁴, so daß in dieser Substanzklasse eine Vielzahl von Verbindungen mit den unterschiedlichsten Substitutionsmustern bekannt ist⁵.

Unbekannt blieben bislang jedoch ortho-dialkylierte [2.2]-Paracyclophane, obgleich sie zur Klärung mechanistischer Fragen, insbesondere der Alkylgruppenwanderung von einem Ring auf den anderen, von besonderem Interesse sind.

Ortho-disubstituierte Cyclophane sind bis heute Raritäten der Cyclophanchemie. Sie waren gezielt nur über die aufwendige Sulfonpyrrolyse von oxidierten Dithiacyclophanen zugänglich⁶, da es bislang keine gute Methode gab, sie aus den monosubstituierten Phanen herzustellen. Die bevorzugten Positionen für eine Zweitsubstitution sind je nach elektronischer Natur des Ersts substituents die para- oder die pseudo-geminale Position⁷.

Ausgehend von der kürzlich von uns beschriebenen Verbindung¹ **1** stellen wir hier eine effiziente Methode vor, die es erlaubt, über eine Ringschluß-Ringöffnungssequenz ortho-dialkylierte [2.2]Paracyclophane zu synthetisieren.

Setzt man unter den Bedingungen von Rieche und Schmitz⁸ **1** mit Para-formaldehyd in Methylenechlorid in Gegenwart von HCl-Gas um, so kann nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei 40°C und nach üblicher Aufarbeitung **2** in einer Ausbeute von 79% rein erhalten werden. Die prinzipiell auch möglichen Produkte, in der der Ringschluß in pseudo-geminaler oder pseudo-



Schema 1. a) Para-Formaldehyd in CH₂Cl₂, HCl-Gas, 2 h Rückfluß, 79%, b) BBr₃ in CH₂Cl₂, -60°C bis RT innerhalb 1 h, 96%, c) LiAlH₄ in THF, 50°C, 2 h, 89%, d) Ethylvinylether + 1 Tr. konz. HCl in CH₂Cl₂, RT, 5 h, 100%, e) 2 eq. TiCl₄ in CH₂Cl₂, RT, 30 min, 87%, f) BBr₃ in CH₂Cl₂, RT, 3 h, 66% g) H₂/Pd in Essigester, 50°C, 3 bar, 3h, dann LiAlH₄ in THF, 45°C, 1 h, 50%.

ortho Position erfolgt, wurden nicht gefunden. Die weitere Reaktion mit Bortribromid in Methylenchlorid bei -60°C macht das Dibromderivat 3 in nahezu quantitativer Ausbeute (96%) zugänglich. Die anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (2 Stunden, 50°C) liefert das erste ortho-dialkylierte [2.2]Paracyclophan 4 in 89% Ausbeute.

Da über diese Sequenz naturgemäß eine der beiden Alkylgruppen immer die Methylgruppe ist, hat die Methode a priori nur einen begrenzten Wert. Dieser Nachteil läßt sich durch die nachfolgende Variante des Schemas jedoch beseitigen. Es ist gut bekannt, daß Alkohole mit Vinylethern zu Acetalen reagieren. Die Cyclisierung solcher Acetale mit Lewissäuren zu substituierten Isochromanen und anschließende Ringöffnung sollte die Einführung auch anderer Alkylgruppen gestatten. Diese Idee konnten wir in der nachstehend beschriebenen Synthese von 4,5-Diethyl[2.2]paracyclophan (8) verwirklichen.

Die Reaktion von 1 mit Ethylvinylether in Methylenchlorid in Gegenwart eines Tropfens Salzsäure liefert nach 10 Stunden bei Raumtemperatur das Acetal 5 als Diastereomerenmischung in quantitativer Ausbeute. Die Cyclisierung zu 6 erfolgt mit 2 eq. Titan-tetrachlorid in Methylenchlorid innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur (87%). 6 fällt dabei nicht als Diastereomerenmischung an, sondern es wird ausschließlich ein einziges Diastereomer gebildet. Es handelt sich hierbei um das Diastereomer, bei dem die Methylgruppe weg vom zweiten Ring des Cyclophans steht. Der Klärung der relativen Stereochemie von 6 durch NOE-Effekte geht die unzweideutige Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffresonanzen voraus (Abb. 1). Sie basiert auf Konnektivitätsinformationen homo- und heteronuklearer skalarer Kopplungen. Die Protonensignale wurden anhand eines COSY-Spektrums, protonentragende Kohlenstoffatome anhand eines HC-COSY-Spektrums und quartäre Kohlenstoffsignale anhand eines HC-COLOC-Spektrums⁹ identifiziert. Das starke NOE-Kreuzsignal im phasensensitiven NOESY-Spektrum zwischen den Protonen H-1 und H-15 (siehe Abb. 1) im Gegensatz zu dem schwachen Signal zwischen H-15 und H-21 ist ein experimenteller Hinweis für die Orientierung der oben genannten Methylgruppe. Diese sterische Anordnung wird durch das starke NOE-Kreuzsignal zwischen den Protonen der Methylgruppe und dem Proton H-20 gestützt¹⁰. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, daß bei einem solchen Ringschluß intermediär ein trigonal planeres Carbeniumion gebildet wird¹¹. Aus sterischen Gründen erfolgt der Ringschluß stets so, daß die Methylgruppe vom anderen Aromaten des Cyclophansystems weg steht.

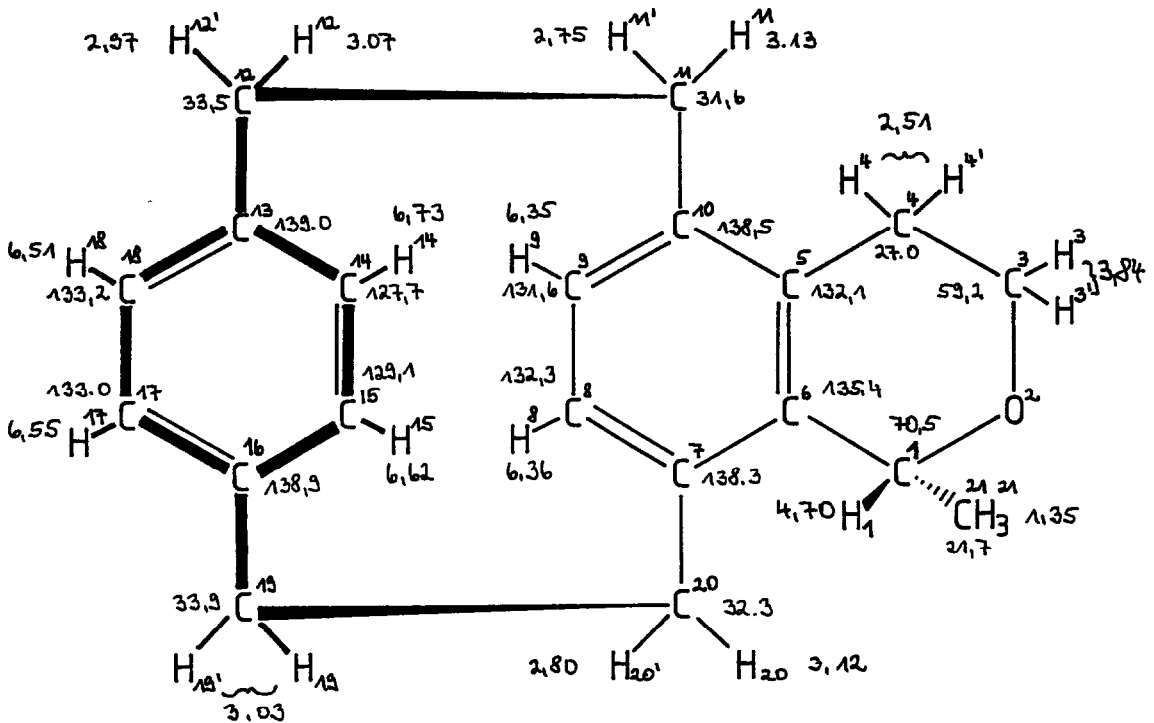


Abb. 1: Vollständige Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffresonanzen von 6.

Die anschließende Ringöffnung mit Bortribromid bei Raumtemperatur führt direkt zu 7 (66%), wobei das intermediär entstehende Dibromderivat in keinem Falle gefaßt werden konnte. 7 wird mit Wasserstoff über Palladium-Kohle hydriert und anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (1 Stunde, 45°C) reduziert und liefert so das 4,5-Diethyl-[2.2]paracyclophan (8) in einer Ausbeute von 50% über beide Stufen.

EXPERIMENTELLER TEIL

NMR (CDCl_3 , int. TMS): Bruker WM-400; die 2D-Messungen wurden an einer entgasten und versiegelten Probe von 6 in CDCl_3 bei einer Temperatur von 303K durchgeführt. - IR (CH_2Cl_2): Perkin-Elmer, Modell 298. MS: MAT-CH 5. - Schmp. (nicht korrigiert): Büchi-Schmelzpunktapparat nach Dr. Tottoli.-Chromatographie: DC: DC-Folien Polygram Sil G/UV254 und Polygram Alox N/UV254 (Macherey, Nagel & Co); SC: Kieselgel: Silica Woelm^R 32-63 μm (Woelm); Aluminiumoxid 90 standardisiert (Akt. II-III) (Merck & Co.).

Isochromano-[2.2]paracyclophan (2): Zu einer Lösung von 1.21 g (4.8 mmol) 4-(2-Hydroxyethyl)-[2.2]paracyclophan (1) in 30 ml Methylenchlorid wurden 0.23 g (7.7 mmol) Paraformaldehyd zugegeben und diese Lösung unter Einheiten von HCl-Gas 2.5 h unter Rückfluß gekocht. Der Ansatz wurde über Nacht stehen gelassen, danach mit 30 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt: 1.0 g (79%) 2 als farblose Kristalle, Schmp. 157°C. - IR: $\tilde{\nu} = 2930 \text{ cm}^{-1}(\text{s})$, 2860(m), 1500(m), 1110(vs). - $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 6.72(\text{AB-q}, 2\text{H}, \text{ArH})$, 6.54(s, 2H, ArH), 6.42(AB-q, 2H, ArH), 4.62(d, 1H, CH_2), 4.49(d, 1H, CH_2), 4.00(m, 1H, CH_2), 3.76(m, 1H, CH_2), 3.10(m, 6H, CH_2), 2.79(m, 2H, CH_2), 2.56(m, 2H, CH_2). - $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 139.06(\text{s})$, 138.85(s), 138.45(s), 135.08(s), 133.61(s), 133.41(d), 133.34 (d), 132.62(s), 131.69(d), 131.62(d), 128.27(d), 128.04 (d), 67.17(t), 64.40(t), 33.62(t), 33.53(t), 31.61(t), 31.50(t), 28.57(t). - MS(70 eV): $m/z(\%) = 264(\text{M}^+, 30)$, 160(58), 104(100). - $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$ (264.4) Ber. C, 86.32; H, 7.63. Gef. C, 86.04; H, 7.52 %.

4-(2-Bromethyl)-5-brommethyl-[2.2]paracyclophan (3): Zu einer auf -60°C gekühlten Lösung von 390 mg (1.5 mmol) 2 in 15 ml Methylenchlorid wurden 400 mg (1.6 mmol) Bortribromid, gelöst in 5 ml Methylenchlorid, innerhalb von 10 min zugetropft, wobei sich der Ansatz braun färbte. Nach langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur wurde unter Eiskühlung mit 15 ml Wasser hydrolysiert. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid und Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wurde im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene farblose Öl kristallisierte innerhalb von 3 h aus: 590 mg (96%) 3 als leicht bräunliche Kristalle, Schmp. 140°C. - IR: $\tilde{\nu} = 2930 \text{ cm}^{-1}(\text{s})$, 2860(m), 1500(m), 1110(s). - $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 6.51(\text{m}, 6\text{H}, \text{ArH})$, 4.39(AB-q, 2H, ArCH_2Br), 3.38(m, 4H, CH_2), 3.03(m, 8H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 139.71(\text{s})$, 139.14(s), 139.10(s), 138.98(s), 137.91(s), 135.36(d), 134.44(s), 133.93(d), 133.40 (d), 133.35(d), 129.90(d), 129.11(d), 34.39(t), 34.30(t), 34.08(t), 33.29(t), 33.16(t), 30.78(t), 29.20(t). MS(70 eV): $m/z(\%) = 410/408/406 (\text{M}^+, 2/5/2)$, 329/327(3/3), 247(5), 225/223(7/7), 143(35), 128(38), 104(100). - $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Br}_2$ (408.2) Ber. C, 55.91; H, 4.94; Br, 39.15. Gef. C, 56.15; H, 5.23; Br, 39.36 %.

4-Ethyl-5-methyl-[2.2]paracyclophan (4): Zu einer Suspension von 380 mg (10 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml THF wurden bei Raumtemp. 570 mg (1.4 mmol) 3, gelöst in 20 ml THF, zugetropft und der Ansatz anschließend 2 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp., Zersetzen des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids und Absaugen des Hydroxidschlammes, wurde die erhaltene Lösung im Vakuum eingeeengt. Man erhielt ein fast farbloses Öl, das über Nacht auskristallisierte: 310 mg (89%) 4 als fast farblose Kristalle, Schmp. 75°C. - IR: $\tilde{\nu} = 2930 \text{ cm}^{-1}(\text{s})$, 2860(m), 1600(w), 1500(m). - $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 6.68(\text{dd}, 1\text{H}, \text{ArH})$, 6.48(m, 3H, ArH), 6.43(d, 1H, ArH), 6.37(d, 1H, ArH), 3.30(m, 2H, CH_2 -Brücke), 3.11(breites q, 2H, CH_2 -ethyl), 2.90(m, 2H, CH_2 -Brücke), 2.76(m, 2H, CH_2 -Brücke), 2.31(m, 2H, CH_2 -Brücke), 1.94(s, 3H, CH_3), 0.95(t, 3H, CH_3 -ethyl). - $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 142.58(\text{s})$, 139.05(s), 138.96(s), 138.92(s), 136.83(s),

134.83(s), 133.35(d), 132.97(d), 131.54(d), 131.10(d), 128.28(d), 126.90(d), 34.02(t), 33.65(t), 33.58(t), 33.36(t), 23.50(t), 16.07(q), 14.61(q). MS(70eV): $m/z(\%) = 250(M^+, 24), 146(100), 131(38), 104(8)$. - $C_{19}H_{22}$ (250.4) Ber. C, 91.14; H, 8.86. Gef. C, 90.79; H, 8.88 %.

1-([2.2]Paracyclophan-4-ethoxy)-1-ethoxy-ethan (5): Zu einer Lösung von 2.02 g (8 mmol) 1 in 150 ml Methylenchlorid wurden 1.15 g (16 mmol) Ethylvinylether gegeben und 1 Tropfen konz. HCl zugesetzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wurden nochmals 3.0 g Ethylvinylether und 1 Tropfen konz. HCl zugesetzt und weitere 2 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde der Ansatz zweimal mit Wasser ausgeschüttelt und nach Trocknen über Magnesiumsulfat im Vakuum eingeeengt: 2.6 g (100%) 5 als fast farbloses Öl (Diastereomeren-gemisch). - IR: $\tilde{\nu} = 2930\text{ cm}^{-1}(s), 2860(m), 1595(w), 1500(w), 1128(s), 1080(s), 1055(s)$. - $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 6.69(\text{dd}, 1\text{H}, \text{ArH}), 6.53(\text{dd}, 1\text{H}, \text{ArH}), 6.48(\text{dd}, 1\text{H}, \text{ArH}), 6.43(\text{m}, 3\text{H}, \text{ArH}), 6.18(\text{s}, 1\text{H}, \text{ArH}), 4.65(\text{q}, 1\text{H}, \text{CH}), 3.50(\text{m}, 5\text{H}, \text{CH}_2) 3.00(\text{m}, 8\text{H}, \text{CH}_2), 2.58(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}_2), 1.29(\text{d}, 3\text{H}, \text{CH}_3) 1.16(\text{t}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$. MS(70eV): $m/z(\%) = 324(M^+, 2), 278(6), 235(8), 104(25), 73(100), 45(65)$.

Methylisochromano-[2.2]paracyclophan (6): 2.43 g (7.5 mmol) 5 wurden in 75 ml Methylenchlorid gelöst und mit 2.84 g (15 mmol) Titan-tetrachlorid versetzt. Nach 30 min wurde der Ansatz auf 100 ml Eiswasser gegossen und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt: 1.82 (87%) 6 als gelbliche Kristalle, Schmp. 112°C. - IR: $\tilde{\nu} = 2930\text{ cm}^{-1}(s), 2860(m), 1500(w), 1110(s)$. - $^1\text{H-NMR}$: Siehe Abb. 1. - $^{13}\text{C-NMR}$: siehe Abb. 1. - MS(70eV): $m/z(\%) = 278(M^+, 6), 263(13), 174(26), 159(56), 104(100)$. - $C_{20}H_{22}O$ (278.4) Ber. C, 86.29; H, 7.97. Gef. C, 86.15; H, 7.93 %.

4-(2-Bromethyl)-5-vinyl-[2.2]paracyclophan (7): Zu einer auf -60°C gekühlten Lösung von 420 mg (1.5 mmol) 6 in 20 ml Methylenchlorid wurden 550 mg (2.2 mmol) Bortribromid gelöst in 5 ml Methylenchlorid innerhalb von 10 min zugetropft. Danach ließ man auf Raumtemp. erkalten, rührte weitere 6 h bei Raumtemp. und hydrolysierte mit 15 ml Wasser. Nach Ausschütteln mit Methylenchlorid und Trocknen der organischen Phase über Magnesiumchlorid wurde im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Öl wurde über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt: 340 mg (66%) 7 als farblose Kristalle, Schmp. 117°C. - IR: $\tilde{\nu} = 2930\text{ cm}^{-1}(s), 2860(m), 1630(w), 1600(w), 1500(m), 1210(m), 925(m)$. $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 6.50(\text{m}, 7\text{H}, \text{ArH} + \text{olef.H}), 5.49(\text{dd}, 1\text{H}, \text{olef.H}), 5.17(\text{dd}, 1\text{H}, \text{olef.H}), 3.10(\text{m}, 12\text{H}, \text{CH}_2)$. $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 139.49(\text{s}), 139.37(\text{s}), 138.90(\text{s}), 138.63(\text{s}), 137.79(\text{s}), 136.50(\text{s}), 134.95(\text{d}), 133.51(\text{d}), 133.39(\text{d}), 133.09(\text{d}), 132.92(\text{d}), 129.00(\text{d}), 128.76(\text{d}), 120.47(\text{t}), 34.99(\text{t}), 34.12(\text{t}), 34.04(\text{t}), 33.56(\text{t}), 33.33(\text{t}), 31.58(\text{t})$. - MS(70eV): $m/z(\%) = 342/340(M^+, 23/24), 237/235(95/100), 157(95), 104(76)$. - $C_{20}H_{21}Br$ (341.3) Ber. C, 70.38; H, 6.20; Br, 23.42. Gef. C, 70.00; H, 6.38; Br, 23.65 %.

4,5-Diethyl-[2.2]paracyclophan (8): 280 mg (0.82 mmol) 7 gelöst in 10 ml Methanol wurden mit 50 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) versetzt und 3 h unter einer Wasserstoffatmosphäre von 3 bar bei 50°C hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Eindampfen des Lösungsmittels wurden 150 mg (54%) einer kristallinen Substanz erhalten, die in 10 ml THF gelöst wurde. Zu dieser Lösung wurden 190 mg (5 mmol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben und 2 h bei 45°C gerührt. Nach Hydrolyse des Ansatzes und Absaugen des Hydroxidschlammes wurde die erhaltene Lösung im Vakuum eingeeengt, wobei farblose Kristalle erhalten wurden: 110 mg (95%) 8, Schmp. 80°C. - IR: $\tilde{\nu} = 2930\text{ cm}^{-1}(s), 2860(m), 1600(w), 1500(w)$. - $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 6.54(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 6.50(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 6.41(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 3.34(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-Brücke}), 3.11(\text{m}, 2\text{H},$

CH₂-Brücke), 2.96(m, 2H, CH₂-Brücke), 2.76(m, 2H, CH₂-Brücke), 2.39(m, 4H, CH₂-ethyl), 1.01(t, 6H, CH₃). ¹³C-NMR: = 141.82(s), 139.08(s), 137.80(s), 133.21(d), 132.06(d), 128.66(d), 34.07(t), 33.61(t), 23.39(t), 16.06(q). - MS(70eV): m/z(%) = 264(M⁺, 23), 160(83), 145(100), 104(24). - C₂₀H₂₄(264.4) Ber. C, 90.85; H, 9.15. Gef. C, 90.61; H 9.29 %.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

1. Teil I: M. Psiorz, R. Schmid, Chem. Ber. 1987, 120, 1825.
2. "Neuere zusammenfassende Literatur: 2a) S. Rosenfeld, P.M. Keehn (Hrsg.), The Cyclophanes, New York 1983, Vol. I, II, Academic Press,. - 2b) V. Boekelheide, Top. Curr. Chem. 1983, 113, 87. - 2c) H. Hopf, Naturwissenschaften 1983, 70, 349.
3. 3a) S. Eltamany, Dissertation Technische Universität Braunschweig 1983; PE-Spektren: 3b) Y. Zhong-Zhi, B. Koval, E. Heilbronner, S. Eltamany, H. Hopf, Helv. Chim. Acta 1981, 64, 1991; ESR-Spektren: 3c) F. Gerson, J. Lopez, H. Hopf, Helv. Chim. Acta 1982, 65, 1398.
4. J. Kleinschroth, S. Eltamany, H. Hopf, J. Bruhin, Tetrahedron Lett. 1982, 23, 345.
5. Eine Zusammenstellung ist in 3b) enthalten.
6. 6a) K.-D. Gundermann, K.-D. Röker, Angew. Chem. 1973, 85, 451, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1973, 12, 425; 6b) K.-D. Gundermann, K.-D. Röker, Liebigs Ann. Chem. 1976, 140.
7. D. J. Cram, R. B. Hornby, E. A. Truesdale, H. J. Reich, M. H. Dalton, J. M. Cram, Tetrahedron 1974, 30, 1757.
8. A. Rieche, E. Schmitz, Chem. Ber. 1956, 89, 1254.
9. H. Kessler, W. Gehrke, C. Griesinger, Angew. Chem. 1988, 100, 507, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1988, 27, 490 und dort zitierte Literatur.
10. Für die Durchführung der NMR-Experimente sowie die Zuordnungen der Signale danke ich Herrn Dr. K. Wagner (Thomae).
11. D. L. Mohler, D. W. Thompson, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 2567.