

## Cyclophane, I

## Ein einfacher Zugang zu funktionalisierten [2.2]Paracyclophanen

Manfred Psiorz\* und Rolf Schmid

Abteilung Chemische Forschung, Dr. Karl Thomae GmbH,  
D-7950 Biberach/Riß

Eingegangen am 28. April 1987

Die Umsetzung von [2.2]Paracyclophan (1) mit Oxalylchlorid unter Friedel-Crafts-Bedingungen liefert 3 in quantitativer Ausbeute. Dieses außergewöhnlich hydrolysestabile Säurechlorid ist ein universell einsetzbares Edukt für die Synthese unterschiedlich funktionalisierter [2.2]Paracyclophane. Mit Ammoniak und Aminen reagiert es zu den Amiden 2. 3 liefert nach Umsetzung mit Methanol 5, aus dem durch Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  7 als Diastereomergemisch erhalten wird. Aus diesem wird mit  $\text{PBr}_3$  8 hergestellt, das katalytisch zu 9 hydriert wird. Aus dem Ester 9 läßt sich durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion 10 synthetisieren.

Für die Synthese funktionalisierter [2.2]Paracyclophane wurden in den letzten Jahren viele Methoden entwickelt<sup>1)</sup>. Dies geschah insbesondere deshalb, weil diese Verbindungen als Edukte zur Herstellung mehrfach überbrückter [2<sub>n</sub>]Cyclophane von großem Interesse sind<sup>2)</sup>. Auf der anderen Seite findet sich hier auch der Grund dafür, daß der weitaus größte Teil dieser Methoden nur zur Einführung einer  $\text{C}_1$ -Einheit in den Aromaten geeignet ist. Die direkte Einführung größerer Substituenten ist bei dem zunehmenden Interesse für Cyclophane ein präparativ reizvolles Ziel, besonders dann, wenn damit interessante Zwischenprodukte in präparativ brauchbaren Mengen und hohen Ausbeuten zugänglich werden.

Die Acetylierung von [2.2]Paracyclophan (1), eine bereits lange bekannte Reaktion, stellt eines der wenigen Beispiele dar, bei dem ein  $\text{C}_2$ -Fragment in den Aromaten von 1 eingeführt wird<sup>3)</sup>. Als Einstieg für Synthesen von „Cyclophan-Analoga“ der Phenyllessigsäure oder des Phenethylalkohols hat sie jedoch unübersehbare Nachteile. Der erste Nachteil ist in der Ausbeute von nur ca. 70% zu sehen, die wir auch durch viele Variationen der Versuchsbedingungen nicht steigern konnten. Der zweite, schwerwiegendere Nachteil ist die Tatsache, daß bei der Durchführung der Reaktion stets nennenswerte Mengen an Nebenprodukten anfallen, die sich nur durch chromatographische Reinigung befriedigend abtrennen lassen. Diese Nebenprodukte wurden bereits früher als Verbindungen erkannt, bei denen das Cyclophanensystem durch *ipso*-Substitution an den „Brückenköpfen“ zerstört wurde<sup>4)</sup>.

Wir haben bei unserer Suche nach anderen Elektrophilen in Oxalylchlorid ein geeignetes Agens gefunden, eine  $\text{C}_2$ -Einheit problemlos in einen Cyclophanaromaten einzuführen. Oxalylchlorid reagiert in Gegenwart von Aluminiumchlorid in Dichlormethan bei  $-10$ – $0^\circ\text{C}$  mit 1. Dabei ent-

## Cyclophanes, I. — A Simple Approach to Functionalized [2.2]Paracyclophanes

The reaction of [2.2]paracyclophane (1) with oxalyl chloride under Friedel-Crafts conditions provides 3 in quantitative yield. This unusually stable acid chloride is a universal substrate for the synthesis of different functionalized cyclophanes. It reacts with ammonia and amines to give the amides 2. 3 leads to 5 after reaction with methanol. Subsequent reduction with  $\text{NaBH}_4$  yields 7 as a mixture of diastereomers. 8 is produced by reaction of 7 with  $\text{PBr}_3$  and provides 9 by catalytic hydrogenation. 10 is formed by reduction of the ester 9 with  $\text{LiAlH}_4$ .

steht innerhalb von 10–15 Minuten 3 in quantitativer Ausbeute.

Die Isolierung von 3 nach wäßrigem Aufarbeiten ist problemlos, da dieses Ketosäurechlorid bei  $0^\circ\text{C}$  überaus hydrolysebeständig ist und nicht zur entsprechenden Säure hydrolysiert wird. Mit Alkoholen, wie z. B. Methanol, reagiert es jedoch bereits bei diesen Temperaturen zum Ketoester 5 ab.

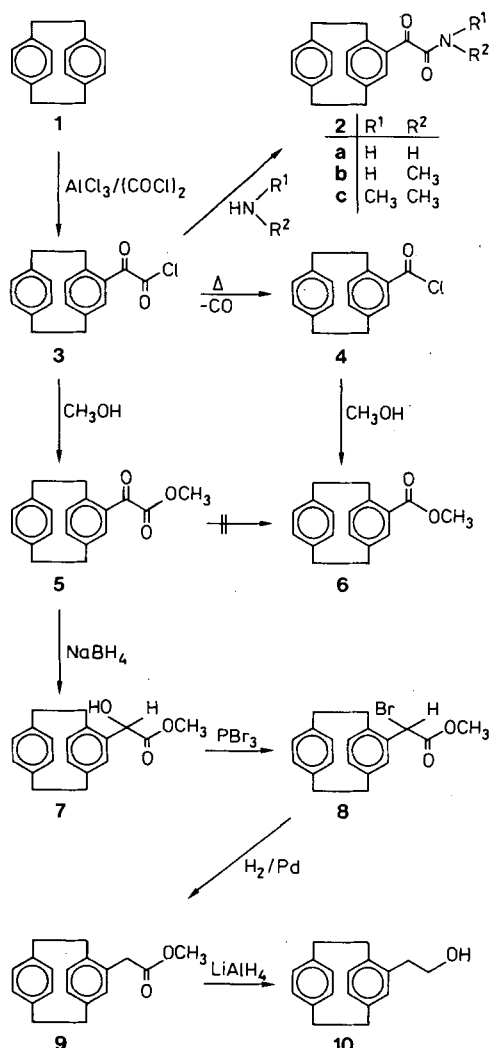
Parallel zu diesen Arbeiten wurde uns bekannt, daß in einer analogen Versuchsdurchführung nicht 5, sondern 6 isoliert wurde<sup>5)</sup>. In mehreren Kontrollexperimenten konnte gezeigt werden, daß in der Tat mit steigender Reaktionstemperatur der Anteil an decarbonyliertem Produkt steigt, weshalb insbesondere bei größeren Ansätzen auf ausreichende Kühlung geachtet werden muß! Durch Kochen in Chlorbenzol läßt sich 3 quantitativ in 4 überführen. Solche Decarbonylierungen bei der Reaktion von Aromaten mit Oxalylchlorid sind nicht neu<sup>6)</sup>; in einigen Fällen wurde diese Reaktion gezielt zur Synthese von aromatischen Carbonsäurederivaten aus den Kohlenwasserstoffen benutzt<sup>7)</sup>. Dagegen spaltet 5 selbst bei zehnstündigem Kochen in Chlorbenzol kein Kohlenmonoxid ab und geht nicht in 6 über. Auch in Gegenwart von Lewis-Säuren wie Aluminiumchlorid ist eine solche Reaktion nicht zu erzwingen.

Ähnlich schnell wie mit Alkoholen reagiert 3 auch mit primären und sekundären Aminen sowie mit Ammoniak zu den Amiden 2.

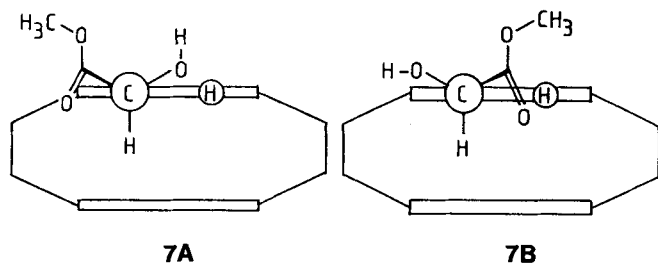
Reduziert man aus 5 formal die Ketogruppe zu einer Methylengruppe, so erhält man das Cyclophan-Analogon des Phenyllessigsäure-methylesters. Zur Verwirklichung dieses formalen Schrittes wird die nachstehende Reaktionssequenz durchgeführt.

Die Reduktion von 5 zu 7 läßt sich mit zwei Methoden leicht erreichen. Durch Hydrierung von 5 an Palladium/

Aktivkohle erhält man **7** in 70% Ausbeute, und die Reduktion von **5** mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol bei Raumtemperatur liefert **7** in einer Ausbeute von 93%. Mit beiden Methoden fällt **7** als Gemisch zweier Diastereomerenpaare an, das säulenchromatographisch getrennt werden kann.



Die beiden Diastereomeren unterscheiden sich deutlich in ihren spektroskopischen Eigenschaften. Besonders augenfällig sind die Unterschiede im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum. Den deutlichsten Effekt zeigt das zum Substituenten *ortho*-ständige aromatische Proton. Dieses absorbiert beim Isomeren **7A** bei  $\delta = 6.65$ , also im für die aromatischen Cyclophanprotonen erwarteten Bereich, bei **7B** hingegen ist es um 0.44 ppm hochfeldverschoben und absorbiert bei  $\delta = 6.21$ .



Bei näherer Betrachtung der Molekülmodelle wird der Effekt jedoch verständlich. Da aus energetischen Gründen Konformationen günstig sind, bei denen der kleinste Substituent am  $\alpha$ -C-Atom, also das Proton, in Richtung des zweiten aromatischen Rings zeigt, ergeben sich die Bilder **7A** und **7B** für die beiden Diastereomeren.

Man kann leicht erkennen, daß bei **7B** das *ortho*-ständige aromatische Proton geradezu ideal in den positiven Bereich des Anisotropiekegels der Ester-Carbonylgruppe reicht. Das erklärt die deutliche Hochfeldverschiebung dieses Protons. Ein weiteres Indiz für die Strukturzuordnung liefert die chemische Verschiebung des OH-Protons. Im Isomeren **7A** ragt die OH-Gruppe in den zentralen Bereich des Moleküls und unterliegt daher dem Einfluß des Ringstroms des Cyclophan-systems stärker als in **7B**, wo die OH-Gruppe nach außen, also fort vom Aromatenbereich weist. Die Folge davon ist, daß das OH-Proton bei **7A** mit  $\delta = 3.44$  bei tieferem Feld erscheint als bei **7B** mit  $\delta = 3.06$ . Schließlich komplettiert die Signalverschiebung der Ester-Methylgruppe das Gesamtbild. Bei **7A** liegt diese Methylgruppe stets in großem Abstand zu den Aromaten, eine Annäherung ist wegen der Brücken-Methylengruppen nicht möglich. Demgegenüber lassen sich bei **7B** Konformationen einstellen, bei denen sich die Methylgruppe im Anisotropiebereich der Aromaten befindet. Tatsächlich findet man das Signal von **7B** mit  $\delta = 3.93$  gegenüber dem von **7A** mit  $\delta = 3.63$  um 0.3 ppm tiefelfeldverschoben.

Das Diastereomergemisch **7** wird mit  $\text{PBr}_3$  in Toluol in **8** übergeführt (93%) und aus diesem durch katalytische Hydrierung an Palladium/Aktivkohle **9** in einer Ausbeute von 84% hergestellt. Ausgehend von **1** ist so dieser Ester der [2.2]Paracyclophan-4-essigsäure in über 60% über alle Stufen ohne chromatographische Reinigung erhältlich. Über 4-Acetyl[2.2]paracyclophan und anschließende Willgerodt-Kindler-Reaktion hingegen ist **9** mit bestenfalls 25% Ausbeute ausgehend von **1** herstellbar<sup>8)</sup>, und eine chromatographische Reinigung der Zwischenprodukte ist unvermeidlich (s. o.).

Aus **9** wird schließlich durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  das farb- und geruchlose **10** in 91% Ausbeute erhalten.

Die Umsetzung von **1** mit Oxalylchlorid erfüllt damit die Forderung nach präparativ brauchbaren Mengen und guten Ausbeuten. Gleichzeitig bietet sie einen leichten Einstieg zur Synthese einer Vielzahl unterschiedlicher Substituenten am [2.2]Paracyclophan-system.

## Experimenteller Teil

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , int. TMS): Bruker AM-400. — IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): Perkin-Elmer, Modell 298. — UV (Ethanol): Perkin-Elmer, Modell 554. — MS: MAT-CH 5. — Schmp. (nicht korrigiert): Büchi-Schmelzpunktapparat nach Dr. Tottoli. — Chromatographie: DC: DC-Folien Polygram Sil G/UV<sub>254</sub> und Polygram Alox N/UV<sub>254</sub> (Macherey, Nagel & Co); SC: Kieselgel: Silica Woelm® 32–63  $\mu\text{m}$  (Woelm); Aluminiumoxid 90 standardisiert (Akt. II–III) (Merck & Co.).

[2.2]Paracyclophan-4-glyoxylsäurechlorid (**3**): 34.95 g (0.262 mol) wasserfreies Aluminiumchlorid werden in 370 ml Dichlormethan suspendiert. Nach Abkühlen auf  $-10^\circ\text{C}$  wird eine Lösung

von 33.3 g (0.262 mol) Oxalsäuredichlorid in 30 ml Dichlormethan innerhalb von 5–10 min zugetropft. Es wird noch 10 min bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Suspension wird mit 31.2 g (0.15 mol) [2.2]Paracyclophan (**1**) versetzt (Rotfärbung, exotherm). Danach wird 5–10 min bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 500 g Eis gegossen. Danach wird mit  $3 \times 300$  ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt: 44.8 g (100%) **3** als hellgelbe Kristalle, Schmp.  $92^{\circ}\text{C}$ . — IR:  $\tilde{\nu} = 2935$   $\text{cm}^{-1}$  (s), 2860 (m), 1790 (vs), 1680 (vs), 1595 (m), 1550 (m), 1025 (m). —  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 6.93$  (d, 1H, ArH), 6.83 (dd, 1H, ArH), 6.55 (m, 5H, ArH), 4.07 (m, 1H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 3.11 (m, 7H, Brücken- $\text{CH}_2$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 181.28$  (s), 166.84 (s), 145.53 (s), 140.67 (s), 139.57 (s), 139.49 (d), 139.31 (s), 137.21 (d), 136.64 (d), 133.04 (d), 132.99 (d), 132.31 (d), 131.60 (d), 129.36 (s), 35.59 (t), 35.00 (t), 34.66 (t), 34.38 (t). — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (e) = 250 nm sh (4800), 296 (4800). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 300/298 ( $\text{M}^+$ , 1/3), 272/270 (15/45), 235 (27), 131 (37), 104 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$  (298.8) Ber. C 72.36 H 5.06 Cl 11.87  
Gef. C 72.91 H 5.30 Cl 11.33

### Herstellung der Amide 2

Zu einer wäßrigen Lösung des entsprechenden Amins (20 mmol) werden bei  $5-10^{\circ}\text{C}$  1.5 g (5.0 mmol) **3** eingetragen. Anschließend wird 30 min bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mehrmals mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden 2mal mit 2 N HCl gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

[2.2]Paracyclophan-4-glyoxylsäureamid (**2a**): Ausb. 1.0 g (74%), Schmp.  $174^{\circ}\text{C}$ . — IR:  $\tilde{\nu} = 3550$   $\text{cm}^{-1}$  (s), 3400 (s), 2935 (s), 2860 (m), 1710 (vs), 1670 (vs), 1565 (m), 990 (m). —  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 7.15$  (d, 1H, ArH), 6.96 (br. s, 1H, NH), 6.76 (dd, 1H, ArH), 6.55 (m, 4H, ArH), 6.40 (dd, 1H, ArH), 5.78 (br. s, 1H, NH), 3.77 (m, 1H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 3.07 (m, 7H, Brücken- $\text{CH}_2$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 189.13$  (s), 164.53 (s), 143.65 (s), 139.66 (s), 139.55 (s), 139.52 (s), 138.05 (d), 136.22 (d), 136.20 (d), 133.03 (s), 132.87 (d), 132.67 (d), 132.63 (d), 131.16 (d), 35.58 (t), 35.18 (t), 35.12 (t), 35.07 (t). — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (e) = 213 nm (24000), 295 (4500). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 279 ( $\text{M}^+$ , 42), 235 (8), 175 (20), 147 (20), 131 (50), 104 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (279.3) Ber. C 77.40 H 6.13 N 5.01  
Gef. C 76.68 H 6.09 N 5.08

*N*-Methyl[2.2]paracyclophan-4-glyoxylsäureamid (**2b**): Ausb. 1.06 g (72%), Schmp.  $148^{\circ}\text{C}$ . — IR:  $\tilde{\nu} = 3430$   $\text{cm}^{-1}$  (s), 2935 (s), 2860 (m), 1690 (vs), 1670 (vs), 1595 (w), 1528 (s), 1414 (m). —  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 7.27$  (d, 1H, ArH), 7.08 (br. s, 1H, NH), 6.71 (dd, 1H, ArH), 6.55 (m, 3H, ArH), 6.47 (dd, 1H, ArH), 6.39 (dd, 1H, ArH), 3.70 (m, 1H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 3.07 (m, 7H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 2.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 189.40$  (s), 162.97 (s), 143.56 (s), 139.69 (s), 139.53 (s), 139.44 (s), 137.89 (d), 136.41 (d), 136.19 (d), 133.10 (s), 132.85 (d), 132.72 (d), 132.66 (d), 131.35 (d), 35.57 (t), 35.24 (t), 35.19 (t), 35.10 (t), 26.08 (q). — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (e) = 212 nm (24000), 296 (4400). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 293 ( $\text{M}^+$ , 31), 189 (21), 161 (21), 131 (45), 104 (62), 77 (41), 58 (100).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (293.4) Ber. C 77.79 H 6.53 N 4.77  
Gef. C 76.90 H 6.40 N 4.54

*N,N*-Dimethyl[2.2]paracyclophan-4-glyoxylsäureamid (**2c**): Ausb. 1.2 g (78%), Schmp.  $113^{\circ}\text{C}$ . — IR:  $\tilde{\nu} = 2938$   $\text{cm}^{-1}$  (s), 2860 (m), 1670 (vs), 1648 (vs), 1595 (m), 1555 (m), 1405 (m), 1110 (m), 1000 (m). —  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 6.91$  (d, 1H, ArH), 6.76 (dd, 1H, ArH), 6.61 (m, 3H, ArH), 6.52 (dd, 1H, ArH), 6.47 (dd, 1H, ArH), 4.14 (m, 1H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 3.20 (m, 4H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 3.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.98 (m, 3H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 2.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 192.86$

(s), 167.68 (s), 143.87 (s), 140.35 (s), 139.91 (s), 139.14 (s), 138.22 (d), 136.89 (d), 136.43 (d), 133.47 (s), 132.86 (d), 132.72 (d), 132.66 (d), 132.57 (d), 36.83 (q), 35.66 (t), 35.21 (t), 35.04 (t), 34.80 (t), 33.92 (q). — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (e) = 211 nm (30000), 295 (5500). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 307 ( $\text{M}^+$ , 28), 236 (10), 203 (10), 175 (14), 131 (46), 104 (39), 77 (36), 72 (100).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (307.4) Ber. C 78.15 H 6.89 N 4.56  
Gef. C 77.90 H 7.03 N 4.53

[2.2]Paracyclophan-4-carbonsäurechlorid (**4**): 0.9 g (0.003 mol) **3** werden in 10 ml Chlorbenzol gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Chlorbenzol wird bei vermindertem Druck abdestilliert: 0.81 g (100%) **4** als hellgelbe Kristalle, Schmp.  $100^{\circ}\text{C}$ . — IR:  $\tilde{\nu} = 2935$   $\text{cm}^{-1}$  (s), 2860 (m), 1765 (vs), 1595 (m), 1550 (m), 1220 (m), 1110 (m), 800 (s). —  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 7.40$  (d, 1H, ArH), 6.77 (dd, 1H, ArH), 6.54 (m, 5H, ArH), 3.89 (m, 1H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 3.08 (m, 7H, Brücken- $\text{CH}_2$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 169.60$  (s), 143.00 (s), 140.04 (s), 139.82 (s), 139.39 (s), 136.57 (d), 136.14 (d), 135.83 (d), 133.08 (d), 132.76 (d), 131.70 (d), 130.67 (s), 36.12 (t), 35.29 (t), 35.12 (t), 34.96 (t). — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (e) = 226 nm (13000). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 272/270 ( $\text{M}^+$ , 16/46), 131 (22), 104 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClO}$  (270.7) Ber. C 75.41 H 5.58 Cl 13.10  
Gef. C 75.51 H 5.75 Cl 12.48

[2.2]Paracyclophan-4-glyoxylsäure-methylester (**5**): 44.8 g (0.15 mol) **3** werden in 100 ml Methanol gelöst und 10 min bei  $40^{\circ}\text{C}$  gerührt. Das Methanol wird bei vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt: 40.0 g (91%) **5** als farblose Kristalle, Schmp.  $64^{\circ}\text{C}$ . — IR:  $\tilde{\nu} = 2940$   $\text{cm}^{-1}$  (s), 2865 (m), 1743 (vs), 1680 (vs), 1595 (m), 1555 (m), 1222 (s), 1010 (s). —  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 6.91$  (d, 1H, ArH), 6.75 (dd, 1H, ArH), 6.52 (m, 5H, ArH), 4.00 (m, 1H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.18 (m, 4H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 3.02 (m, 2H, Brücken- $\text{CH}_2$ ), 2.91 (m, 1H, Brücken- $\text{CH}_2$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 187.40$  (s), 164.97 (s), 144.01 (s), 140.14 (s), 139.75 (s), 139.25 (s), 138.41 (d), 136.73 (d), 136.34 (d), 132.88 (d), 132.43 (d), 131.87 (d), 52.47 (q), 35.54 (t), 35.09 (t), 34.96 (t), 34.59 (t). — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (e) = 210 nm (25200), 286 (4700). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 294 ( $\text{M}^+$ , 24), 189 (12), 162 (12), 131 (30), 104 (100), 77 (44).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (294.3) Ber. C 77.53 H 6.16 Gef. C 77.60 H 6.33

### [2.2]Paracyclophan-4-hydroxyessigsäure-methylester (**7**)

*Methode 1*: Eine Lösung von 1.18 g (0.004 mol) **5** in 20 ml Eisessig wird bei  $80^{\circ}\text{C}$  und einem Wasserstoffdruck von 5 bar 6 h über 10% Palladium auf Aktivkohle hydriert. Die Lösung wird abfiltriert und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt (0.9 g) wird mit 5 ml Diethylether verrührt und abgesaugt: 0.78 g (70%) **7** als farblose Kristalle, Schmp.  $94-97^{\circ}\text{C}$  (Diastereomergemisch).

*Methode 2*: Eine Suspension von 41.2 g (0.14 mol) **5** in 300 ml Methanol wird unter Eiskühlung portionsweise mit 5.28 g (0.14 mol)  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Danach wird 1 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 50 ml Salzsäure (7proz.) versetzt und unter vermindertem Druck auf 100 ml eingeeengt. Die verbleibende wäßrige Lösung wird  $2 \times$  mit 150 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt: 38.7 g (93%) **7** als farblose Kristalle, Schmp.  $93-95^{\circ}\text{C}$  (Diastereomergemisch).

Das Diastereomergemisch wird säulenchromatographisch auf Kieselgel mit Dichlormethan/Cyclohexan (3:1) als Eluens getrennt.

1. Diastereomeres (**7A**): Schmp.  $122^{\circ}\text{C}$ . — IR:  $\tilde{\nu} = 3530$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 2930 (s), 2860 (m), 1735 (vs), 1598 (m), 1110 (m), 1060 (m). —  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 6.70$  (d, 1H, ArH), 6.65 (s, 1H, ArH), 6.53 (ps-s, 2H, ArH), 6.46 (m, 3H, ArH), 5.29 (d, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),

3.60 (m, 1H, Brücken-CH<sub>2</sub>), 3.44 (d, 1H, OH), 3.05 (m, 7H, Brücken-CH<sub>2</sub>). — <sup>13</sup>C-NMR: δ = 174.42 (s), 140.11 (s), 139.35 (s), 138.99 (s), 137.36 (s), 136.45 (s), 135.27 (d), 133.02 (d), 132.96 (d), 132.89 (d), 132.41 (d), 131.92 (d), 129.53 (d), 70.26 (d), 52.70 (q), 35.39 (t), 35.22 (t), 34.60 (t), 33.35 (t). — UV: λ<sub>max</sub> (ε) = 224 nm (17800). — MS (70 eV): m/z (%) = 296 (M<sup>+</sup>, 60), 237 (100), 132 (78), 104 (99).

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (296.4) Ber. C 77.00 H 6.80 Gef. C 77.15 H 6.70

2. Diastereomeres (7b): Schmp. 129°C. — IR: ν̄ = 3550 cm<sup>-1</sup> (m), 2930 (s), 2860 (m), 1742 (vs), 1598 (m), 1060 (m). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 6.70 (d, 1H, ArH), 6.58 (ps-s, 2H, ArH), 6.49 (d, 1H, ArH), 6.47 (d, 1H, ArH), 6.31 (d, 1H, ArH), 6.21 (s, 1H, ArH), 5.15 (d, 1H, CHOH), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (m, 1H, Brücken-CH<sub>2</sub>), 3.06 (m, 8H, OH + Brücken-CH<sub>2</sub>). — <sup>13</sup>C-NMR: δ = 174.18 (s), 140.17 (s), 139.43 (s), 139.26 (s), 138.88 (s), 136.18 (d), 136.04 (s), 133.75 (d), 132.76 (d), 132.62 (d), 132.51 (d), 132.04 (d), 131.52 (d), 72.90 (d), 52.35 (q), 35.38 (t), 35.21 (t), 35.16 (t), 33.24 (t). — UV: λ<sub>max</sub> (ε) = 224 nm (17800). — MS (70 eV): m/z (%) = 296 (M<sup>+</sup>, 58), 237 (100), 132 (74), 104 (98).

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (296.4) Ber. C 77.00 H 6.80 Gef. C 77.28 H 6.70

[2.2]Paracyclophan-4-bromessigsäure-methylester (8): Zu einer Lösung von 36.2 g (0.122 mol) 7 in 360 ml Toluol wird bei 30–35°C innerhalb von 30 min eine Lösung von 33.1 g (0.122 mol) PBr<sub>3</sub> in 40 ml Toluol getropft. Anschließend wird 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 300 ml Eis/Wasser eingeleitet. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet: 40.7 g (93%) 8 als farblose Kristalle, Schmp. 101–103°C (Diastereomerenmischung). — IR: ν̄ = 2935 cm<sup>-1</sup> (s), 2860 (m), 1755 (vs), 1735 (vs), 1595 (m), 1500 (m), 1135 (s). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 6.50 (m, 7H, ArH), 5.53 (s, 0.5 H, CHBr), 5.52 (s, 0.5 H, CHBr), 4.00 (s, 1.5 H, CH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 1.5 H, CH<sub>3</sub>), 3.44 (m, 0.5 H, Brücken-CH<sub>2</sub>), 3.37 (m, 0.5 H, Brücken-CH<sub>2</sub>), 3.08 (m, 7H, Brücken-CH<sub>2</sub>). — UV: λ<sub>max</sub> (ε) = 220 nm (17000). — MS (70 eV): m/z (%) = 360/358 (M<sup>+</sup>, 24/25), 279 (18), 175 (27), 115 (78), 104 (100).

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>2</sub> (359.3) Ber. C 63.52 H 5.33 Br 22.24  
Gef. C 63.14 H 5.03 Br 21.94

[2.2]Paracyclophan-4-essigsäure-methylester (9): Eine Suspension von 40.7 g (0.113 mol) 8 in 400 ml Methanol wird bei Raumtemp. und einem Wasserstoffdruck von 5 bar 40 min über 10% Palladium auf Aktivkohle hydriert. Die Lösung wird filtriert und i. Vak. eingedunstet. Das Rohprodukt (50 g) wird mit 200 ml Wasser bei 40°C verrührt und abgesaugt: 26.5 g (84%) 9 als fast farblose Kristalle, Schmp. 90°C. — IR: ν̄ = 2940 cm<sup>-1</sup> (s), 2860 (m), 1738 (vs), 1598 (m), 1160 (m), 1010 (m). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 6.65 (dd, 1H, ArH), 6.48 (m, 5H, ArH), 6.22 (d, 1H, ArH), 3.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.62 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 16 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.36 (m, 2H, Brücken-CH<sub>2</sub>), 3.33 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 16 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.00 (m, 6H, Brücken-CH<sub>2</sub>). — <sup>13</sup>C-NMR: δ = 171.82 (s), 139.88 (s), 139.80 (s), 139.40 (s), 139.16 (s), 138.10 (s), 135.18 (d), 134.91 (d), 133.32 (d), 133.17 (d), 132.10 (d), 131.63 (d), 128.47 (d), 51.80 (q), 39.77 (t), 35.24 (t), 34.90 (t), 34.07 (t), 33.33 (t). —

UV: λ<sub>max</sub> (ε) = 224 nm (17500). — MS (70 eV): m/z (%) = 280 (M<sup>+</sup>, 100), 249 (10), 176 (78), 144 (77), 118 (27), 104 (57).

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (280.4) Ber. C 81.40 H 7.19 Gef. C 81.20 H 6.95

[2.2]Paracyclophan-4-ethanol (10): Zu einer Suspension von 0.57 g (0.015 mol) LiAlH<sub>4</sub> in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 2.80 g (0.01 mol) 9 in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Stickstoff und Eiskühlung innerhalb von 15 min getropft. Danach wird 1 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 0.57 ml Wasser tropfenweise versetzt. Anschließend werden 0.57 ml Natronlauge (15proz.), dann nochmals 1.71 ml Wasser zugesetzt. Der Hydroxidschlamm wird abgesaugt und die Mutterlauge eingedunstet: 2.3 g (91%) 10 als farblose Kristalle, Schmp. 95°C. — IR: ν̄ = 3620 cm<sup>-1</sup> (s), 2935 (s), 2860 (m), 1598 (m), 1500 (m), 1045 (s). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 6.68 (dd, 1H, ArH), 6.52 (dd, 1H, ArH), 6.47 (dd, 1H, ArH), 6.44 (ps-s, 2H, ArH), 6.41 (dd, 1H, ArH), 6.17 (s, 1H, ArH), 3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.38 (m, 1H, Brücken-CH<sub>2</sub>), 2.97 (m, 8H, 7 Brücken-CH<sub>2</sub> + 1 H von CH<sub>2</sub>), 2.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.45 (br. s, 1H, OH). — <sup>13</sup>C-NMR: δ = 139.87 (s), 139.34 (s), 139.32 (s), 138.04 (s), 137.74 (s), 135.38 (d), 134.84 (d), 133.28 (d), 133.11 (d), 132.17 (d), 130.91 (d), 129.09 (d), 62.92 (t), 37.75 (t), 35.37 (t), 35.05 (t), 34.30 (t), 33.56 (t). — UV: λ<sub>max</sub> (ε) = 225 nm (17100). — MS (70 eV): m/z (%) = 252 (M<sup>+</sup>, 44), 147 (42), 119 (70), 104 (100).

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O (252.4) Ber. C 85.67 H 7.99 Gef. C 85.74 H 7.85

#### CAS-Registry-Nummern

1: 1633-22-3 / 2a: 108869-35-8 / 2b: 108869-42-7 / 2c: 108869-43-8 / 3: 108869-36-9 / 4: 108869-37-0 / 5: 108869-38-1 / 7A: 108869-39-2 / 7B: 108943-79-9 / 8: 108869-40-5 / 9: 108869-41-6 / 10: 99002-57-0

<sup>1a)</sup> Neuere zusammenfassende Literatur: S. Rosenfeld, P. M. Keehn (Hrsg.), *The Cyclophanes*, Vol. I, II, Academic Press, New York 1983. — <sup>1b)</sup> F. Vögtle (Hrsg.), *Cyclophanes*, *Top. Curr. Chem.* **113** (1983). — <sup>1c)</sup> H. Hopf, *Naturwissenschaften* **70** (1983) 349.

<sup>2)</sup> Übersichten zur Synthese mehrfach überbrückter [2<sub>n</sub>]-Paracyclophane: <sup>2a)</sup> V. Boekelheide, in Th. Lindberg (Hrsg.), *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, S. 1ff., Academic Press, New York 1984. — <sup>2b)</sup> H. Hopf, in S. Rosenfeld, P. M. Keehn (Hrsg.), *The Cyclophanes*, Vol. II, S. 521ff., Academic Press, New York 1983. — <sup>2c)</sup> V. Boekelheide, *Top. Curr. Chem.* **113** (1983) 87.

<sup>3)</sup> D. J. Cram, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 6289.

<sup>4)</sup> D. J. Cram, H. P. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 1815.

<sup>5)</sup> H. Hopf, C. Mlynek, unveröffentlicht; Privatmitteilung von Prof. Hopf.

<sup>6)</sup> N. O. Calloway, *Chem. Rev.* **17** (1935) 356.

<sup>7a)</sup> H. G. Lathan jr., E. L. May, E. Mosettig, *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 1079. — <sup>7b)</sup> P. E. Sokol, *Org. Synth.* **44** (1964) 69.

<sup>8)</sup> Zur Synthese von [2.2]Paracyclophan-4-essigsäure durch Willgerodt-Kindler-Reaktion: <sup>8a)</sup> D. J. Cram, R. H. Bauer, N. L. Allinger, R. A. Reeves, W. J. Wechter, E. Heilbronner, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 5977. — <sup>8b)</sup> D. J. Cram, F. L. Harris jr., *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 4642.

[137/87]