

Schutzgruppen zur Synthese von Diaza-cyclophanen nach dem „Rigid-Group-Principle“

Ulrike Funke und Hans-Friedrich Grützmacher*

Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld,
Postfach 8640, D-4800 Bielefeld

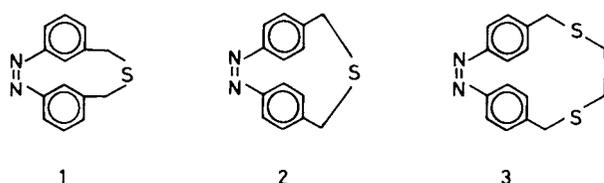
Eingegangen am 9. Februar 1989

Key Words: Diaza[*n*.2]cyclophan-enes / Rigid-group principle

4,4-Dimethyl-1,2-bis(4-methylphenyl)-3,5-pyrazolidindion (4), 1,2-Bis(4-methylphenyl)perhydro-3,6-pyridazindion (5) und 1,2-Bis(4-methylphenyl)perhydro-3,7-diazepindion (6) wurden durch Kondensation von *p*-Hydrazotoluol mit den entsprechenden Dicarbonsäuredichloriden dargestellt und durch Photobromierung in die Brommethylderivate 7–9 übergeführt. Die Eignung von 7–9 als Vorstufen für die Synthese von 2-Thia-10,11-diaza[3.2]paracyclophan-10-en (2) und 2,5-Dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophan-13-en (3) wurde geprüft. Die Darstellung von 2 gelang unabhängig von der Ringgröße und Konformation von 7–9 nicht. 3 wird dagegen in allen Fällen glatt gebildet, wobei sich der Dimethylmalonylrest wegen der guten Zugänglichkeit, Stabilität und leichten Abspaltbarkeit im alkalischen Milieu besonders bewährt.

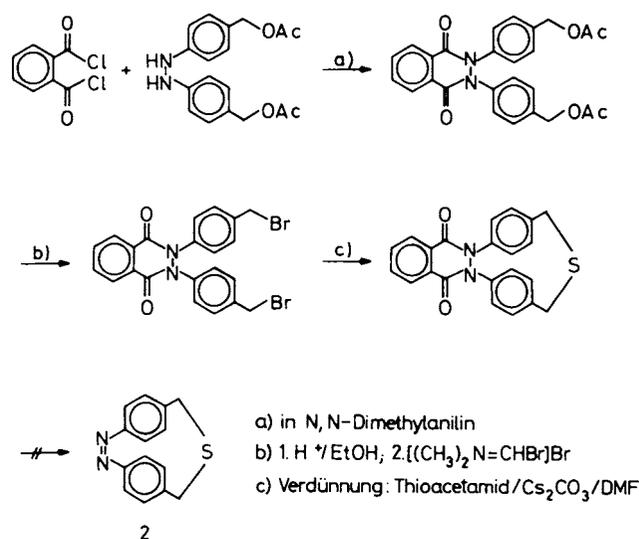
Die 2-Thia-10,11-diaza[3.2]cyclophane 1 und 2 sind als kurz verbrückte Heteracyclophane interessante Moleküle¹⁾. Als gemeinsame Untereinheit haben 1 und 2 eine Azobenzolgruppe, die aufgrund der Substitution in *meta*- oder *para*-Stellung in *cis*-Konfiguration fixiert ist. In dieser Anordnung liegen die Benzolringe relativ dicht übereinander. Das *Meta*-derivat 1 versucht der hieraus resultierenden Spannung aufgrund seiner konformativen Beweglichkeit durch Einstellung eines *syn/anti*-Gleichgewichts auszuweichen²⁾. Im Gegensatz hierzu ist das *Para*-derivat 2 ein ziemlich starres Molekül mit einer deutlich größeren Spannungsenergie. Mit Hilfe des MMPMI-Programms³⁾ wird für 2 im Vergleich zu 1 eine Erhöhung der Spannungsenergie von 146 kJ/mol (*syn*-1) auf 197 kJ/mol berechnet. Während das 2-Thia-10,11-diaza[3.2]metacyclophan-10-en (1) bereits auf zwei getrennten Synthesewegen dargestellt worden ist^{1,4)}, gelang bisher nur die Synthese des *N,N'*-Phthaloylderivats des *Para*-isomeren 2 durch Ausnutzen eines „Caesiumeffekts“⁵⁾ bei der Cyclisierung nach Schema 1⁶⁾.

Schema 1



Protecting Groups for the Synthesis of Diaza-cyclophanes by the Rigid-Group Principle

4,4-Dimethyl-1,2-bis(4-methylphenyl)-3,5-pyrazolidinedione (4), 1,2-bis(4-methylphenyl)perhydro-3,6-pyridazinedione (5), and 1,2-bis(4-methylphenyl)perhydro-3,7-diazepinedione (6) have been prepared by condensation of *p*-hydrazotoluene with the appropriate dicarbonyl dichlorides and then converted into the corresponding bis(bromomethyl) derivatives 7–9 by photobromination. 7–9 have been tested as starting compounds for the synthesis of 2-thia-10,11-diaza[3.2]paracyclophan-10-ene (2) and 2,5-dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophan-13-ene (3). In no case 2 has been obtained, independent of the ring size and conformation of 7–9. However, 3 was readily formed from all precursors; the dimethylmalonyl moiety proved to be convenient as a protecting group because of its ease of preparation, its stability, and its facile cleavage by alkali.



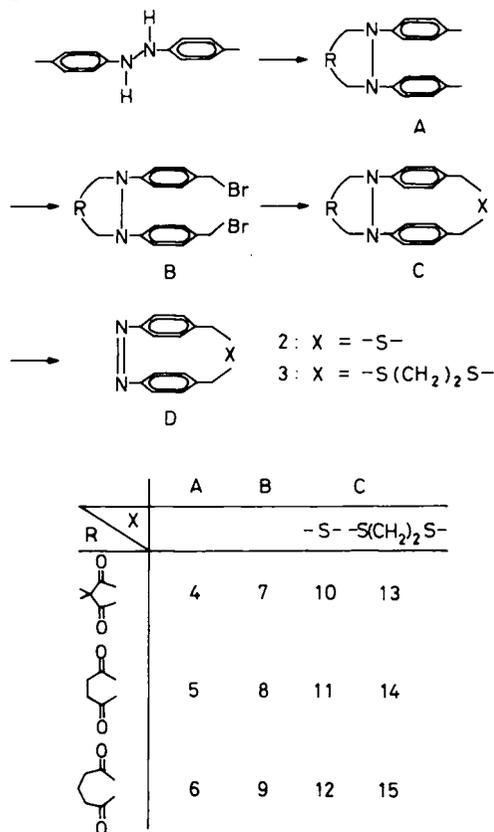
Die Freisetzung des Diaza-cyclophans 2 durch Abspaltung des Phthaloylrestes gelang jedoch nicht. Im Fall von 1 konnte die Synthese durch Verwendung einer Dimethylmalonylschutzgruppe erheblich verkürzt und mit gesteigerter Ausbeute durchgeführt werden⁴⁾. Bei Verlängerung der „Thiamethylen“-Brücke ist mit dieser Schutzgruppe auch die Synthese von Diaza-paracyclophanen möglich⁷⁾, obwohl z. B. das 2,5-Dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophan-13-en (3) mit 161 kJ/mol bereits eine ähnliche Spannungsenergie besitzt wie 1. Es erschien daher möglich, durch Variation

der Schutzgruppe auch **2** darzustellen. In dieser Arbeit wird über das Ergebnis dieser Versuche berichtet.

Syntheseprinzip

Zur Synthese von Thia- und Dithia-diaza-cyclophanen hat sich die kombinierte Anwendung des *Verdünnungsprin-*

Schema 2



*zips*⁸⁾ und des *Rigid-Group-Principle*⁹⁾ als besonders geeignet erwiesen. Ausgehend von *p*-Hydrazotoluol wurde nach dem Syntheseprinzip in Schema 2 verfahren, bei dem die empfindliche Azo-(oder Hydrazo-)Brücke vorgegeben und durch eine Schutzgruppe eine sterische Fixierung der Aromaten in *cis*-Anordnung erzielt wird. Nach einer geeigneten Funktionalisierung der Tolygruppen läßt sich dann der Ringschluß unter sterisch günstigen Bedingungen vollziehen. Die Wahl der Schutzgruppe ist für den Erfolg der Synthese der Thia- und Dithia-diaza-cyclophane von entscheidender Bedeutung. Verlangt wird Stabilität während der nachfolgenden Syntheseschritte, auch müssen die empfindlichen Diaza-cyclophane die Abspaltung der Schutzgruppe überstehen. Aliphatische Schutzgruppen können im Vergleich zur aromatischen Phthaloylgruppe im alkalischen Medium wesentlich leichter wieder entfernt werden⁴⁾ und sollten den Vorteil haben, daß durch die Ringgröße des Dicarbonsäurehydrazids der Abstand der Tolygruppen im *N,N'*-geschützten Hydrazotoluol variiert werden kann. Als Schutzgruppe wurden daher die Dimethylmalonyl-, die Succinyl- und die Glutarylgruppe ausgewählt und die *N,N'*-disubstituierten Heterocyclen **4**, **5** und **6** auf ihre Eignung als Vorstufen für Diaza-paracyclophane überprüft. Sie werden durch Kondensation der entsprechenden Dicarbonsäuredichloride mit *p*-Hydrazotoluol in CHCl₃ erhalten, wobei 4-(Dimethylamino)pyridin als Katalysator eingesetzt wird.

Die Ausbeute der Kondensationsreaktion sinkt erwartungsgemäß mit zunehmender Ringgröße. Durch selektive Bromierung von **4–6** mit *N*-Bromsuccinimid sind die entsprechenden Dibromide **7**, **8** und **9** in reiner Form erhältlich. **4–6** unterscheiden sich in den Bindungswinkeln am Stickstoff und damit in ihren Abständen der Tolygruppen voneinander. Dreiding-Modelle zeigen, daß die Abstände zwischen den Tolygruppen in der Reihe von **4** nach **6** deutlich abnehmen. Überträgt man diese Verhältnisse auf die Dibro-

Tab. 1. Cyclisierungsversuche zu den *N,N'*-geschützten 2-Thia-10,11-diaza[3.2]paracyclophanen **10–12**

Cyclisierungsbedingungen ^{a)}	Schwefelquelle	7	Ergebnis bei 8	9
1K-VP, DMF, 55°C	Na ₂ S · 9 H ₂ O	Polymere	—	Polymere
2K-VP, DMF/Cs ₂ CO ₃ , 55°C	Thioacetamid	Polymere	Polymere	Polymere
3K-VP, Benzol/EtOH, 20°C	Thioacetamid	Ethylether, Monohydrazid, Polymere	Ethylether, Monohydrazid, Polymere	—
1K-VP, Benzol/EtOH, 20°C	Na ₂ S · 9 H ₂ O	—	Ethylether, Monohydrazid, Polymere	—
3K-VP, Benzol/EtOH, 80°C	Thioacetamid	Ethylether, Polymere	—	—
2K-VP, THF/18C6, 80°C	Thioacetamid	—	Polymere	Polymere
2K-VP, Benzol/18C6, 80°C	Thioacetamid	nur geringe Umsetzung	nur geringe Umsetzung	nur geringe Umsetzung
1K-VP, Benzol/18C6, 80°C	Na ₂ S · 9 H ₂ O	—	nur geringe Umsetzung	—

^{a)} *n*K-VP = *n*-Komponenten-Verdünnungs-Prinzip (*n* = 1–3), 18C6 = 18-Krone-6.

mide, so sollte sich **9** am besten für die Cyclisierung zu Thia-diaza-paracyclophanen eignen.

Cyclisierungsversuche zu den *N,N'*-geschützten 2-Thia-10,11-diaza[3.2]paracyclophanen **10–12**

In Tab. 1 sind die Ergebnisse der Cyclisierungsversuche mit **7–9** durch Einführung eines S-Atoms bei verschiedenen Reaktionsbedingungen zusammengefaßt. Eine Cyclisierung zum gewünschten Derivat des Thia-diaza[3.2]paracyclophans **2** ist auch bei Verwendung aliphatischer Schutzgruppen weder mit Na_2S noch mit Thioacetamid als Schwefelquelle gelungen. Die Dibromide **7–9** reagieren bereits bei Raumtemperatur mit Thioacetamid unter Bildung der Bisthiuroniumsalze. Die Reaktionen mußten daher entweder nach dem Einkomponenten-Verdünnungsprinzip (1K-VP), bei dem das Dibromid langsam in eine Lösung von Na_2S oder Thioacetamid und KOH getropft wurde, oder nach dem Zweikomponenten-Verdünnungsprinzip (2K-VP) durchgeführt werden, bei dem Dibromid und Thioacetamid durch zwei getrennte Tropftrichter zugegeben wurden. Schließlich wurden auch Cyclisierungsversuche nach dem Dreikomponenten-Verdünnungsprinzip (3K-VP) durchgeführt, bei dem auch die Base durch einen zusätzlichen (dritten) Tropftrichter zugegeben wurde. Trotzdem entstanden stets nur polymere Substanzen. Benzol/Ethanol-Gemische als Lösungsmittel ergaben dazu regelmäßig als Hauptprodukt die von **7–9** durch Austausch der Bromatome abgeleiteten Diethylether neben Säurehydraziden durch partielle Hydrolyse der cyclischen Bishydrazidgruppierung. Reaktionen in Dimethylformamid und Kaliumcarbonat als Base brachten keine Verbesserung. Als Ursache für die ausbleibende Cyclisierung wird bei **7** ein zu großer Abstand der Brommethylsubstituenten angenommen, denn im Gegensatz zum Phthaloylderivat sind die 4-(Brommethyl)phenyl-Substituenten am heterocyclischen Fünfring von **7** auseinander gespreizt. Dies gilt für **8** und **9** jedoch nicht, so daß die Cyclisierung dieser Dibromide möglicherweise durch die Instabilität des heterocyclischen Ringes gegenüber nucleophilen Reagenzien insbesondere in Dimethylformamid als Lösungsmittel verhindert wird. Dies läßt sich durch Cyclisierungsversuche mit 1,2-Ethandithiol überprüfen.

Cyclisierungsversuche zu *N,N'*-disubstituierten 2,5-Dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophanen **13–15**

Die Umsetzung der Dibromide **7–9** mit 1,2-Ethandithiol führt glatt zur Cyclisierung unter Bildung der *N,N'*-disubstituierten Dithia-diaza[6.2]paracyclophane **13, 14** und **15**. Dies ermöglicht einen Vergleich der Schutzgruppen verschiedener Ringgröße bei der Cyclophanensynthese. Die besten Ausbeuten bei diesen Cyclisierungen werden überraschenderweise im unpolaren Lösungsmittel Benzol mit Kaliumcarbonat als Base und 18-Krone-6 als Phasentransferkatalysator erhalten. Bei Verwendung von Dimethylformamid und Caesiumcarbonat überwiegen dagegen unerwünschte Nebenreaktionen. Dies bestätigt die vermutete Instabilität von **7–9** in polaren Lösungsmitteln. Die Ausbeute bei der Cyclisierungsreaktion zum Perhydrodiazepindion-

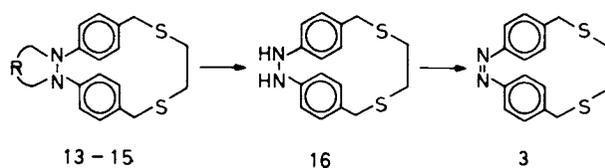
Derivat **15** ist entgegen der Erwartung deutlich geringer als bei **13** und **14**. Vermutlich ist der Abstand zwischen den Brommethylgruppen bei der Vorstufe **9** für den Einbau des 1,2-Ethandithiols zu klein. Dies wird auch bei einem Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Cyclophane **13–15** deutlich.

Auffallend ist das komplexe Aufspaltungsmuster im Bereich der aliphatischen sowie der aromatischen Protonen im NMR-Spektrum von **15**. Während in den Spektren von **13** und **14** die benzylicischen Protonen sowie die Ethylenprotonen der Disulfidbrücke als scharfe Singulets auftreten, ist im Spektrum von **15** ein AB-System für die benzylicischen Protonen und ein AA'BB'-System für die Ethylenprotonen der Disulfidbrücke zu erkennen. Außerdem spalten die Methylenprotonen im Perhydrodiazepindion-Ring von **15** zu einem AA'BB'CC'-System mit einer geminalen Kopplungskonstanten von $J_{AB} = -12.8$ Hz auf. Auch im aromatischen Bereich treten deutliche Unterschiede auf. Im Spektrum von **13** erscheinen die aromatischen Protonen als Multiplett eines AA'BB'-Systems mit einem Zentrum bei $\delta = 7.10$. Im Fall von **14** sind diese Signale aufgrund zufälliger Isochronie zu einem Singulett verschmolzen. Demgegenüber sind die Ringprotonen bei **15** in drei Signalgruppen bei $\delta = 7.34, 7.04$ und 6.84 mit einem Intensitätsverhältnis von 1:2:1 in Form eines ABCD-Systems aufgespalten. Die Aufspaltungsmuster der aromatischen und aliphatischen Protonen von **15** deuten auf eine stark eingeschränkte Beweglichkeit dieses geschützten Dithia-diaza-cyclophans sowohl im Cyclophanring als auch im Heterocyclus hin.

Abspaltung der Schutzgruppen

Im Gegensatz zu der Phthalazindiongruppe lassen sich die gesättigten Dicarbonsäurehydrazidgruppen in **13–15** unter alkalischen Bedingungen leicht spalten. Wie bereits beschrieben⁷⁾, werden die besten Ausbeuten bei Verwendung von Natriumethanolat in Dimethylformamid erzielt. Die Reaktion muß unter Stickstoff durchgeführt werden, um die Bildung von Azoxyverbindungen zu vermeiden. Unter diesen Bedingungen wird zunächst das gesättigte 2,5-Dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophan (**16**) gebildet, das in Lösung entweder mit Luftsauerstoff oder durch MnO_2 zu **3** oxidiert werden kann (Schema 3).

Schema 3



Diese Versuche zeigen, daß aliphatische Schutzgruppen zur Darstellung makrocyclischer Dithia-diaza-paracyclophane von Vorteil sind. So lassen sich die Dimethylmalonyl-, die Succinyl- und die Glutarylenschutzgruppe im alkalischen Medium wesentlich leichter wieder entfernen als die bisher verwendete Phthaloylschutzgruppe. Von den untersuchten

Schutzgruppen ist die Dimethylmalonylgruppe aufgrund der guten Zugänglichkeit, der Stabilität und der konformativen Eigenschaften am besten zur Darstellung größerer Dithia-diaza-cyclophane geeignet. Unabhängig von der Ringgröße oder der Konformation ermöglicht jedoch keine der aliphatischen Schutzgruppen die Darstellung des Thia-diaza-pa-racyclophans **2**. Vermutlich ist die Cyclisierung unter Einbau eines Schwefelatoms nur unter solchen experimentellen Bedingungen möglich, bei denen die Cyclophanvorstufen mit gesättigten Heterocyclen, insbesondere die Perhydro-diazepindion-Derivate, nicht stabil sind.

Wir danken Herrn K. P. Mester für die Hochfeld-NMR-Spektren und Herrn E. Gärtner für die Masseneinbestimmungen. Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Büchi 512. — IR-Spektren: Infrarotgitterspektrometer Modell Perkin-Elmer 377. — UV-Spektren: Spektrometer Modell Beckman 25. — Massenspektren: MAT 311 A, Elektronenstoß-Ionisation bei 70 eV. Die Masseneinbestimmungen zur Elementaranalyse wurden mit demselben Gerät mit einer Auflösung $\Delta m/m = 6000$ durchgeführt. — Elementaranalysen: Elementaranalytisches Zentrallabor der Fakultät für Chemie, Universität Bielefeld. — ¹H-NMR-Spektren und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker-AM-300-Spektrometer und Bruker-WP-80-Spektrometer (Lösungsmittel CDCl₃, Deuterierungsgrad 98.9%; mit TMS als internem Standard). — Dünnschichtchromatographie: Merck-DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Schicht 0.2 mm. — Säulenchromatographie: Merck-Kieselgel 60, Korngröße unter 0.063 mm. — MPLC-Trennungen: Pumpe Duramat 80 (Fa. Cfg) und Merck-Fertigsäule Si 60 (40–63 µm). — nK-VP = n-Komponenten-Verdünnungs-Prinzip (n = 1–3).

Kondensationsreaktionen

Die nachstehenden Reaktionen wurden in sorgfältig getrockneten Lösungsmitteln durchgeführt. Die verwendeten Apparaturen wurden vor Gebrauch gründlich mit Stickstoff gespült, und während der Kondensationsreaktionen wurde ein schwacher Stickstoffstrom durch die gesamte Apparatur geleitet.

4,4-Dimethyl-1,2-bis(4-methylphenyl)-3,5-pyrazolidindion (4): 21 ml (0.1 mol) Dimethylmalonsäuredichlorid wurden unter Feuchtigkeitsausschluss bei –15°C in eine Mischung aus 50 ml Pyridin und 100 ml CHCl₃ getropft, und etwas 4-(Dimethylamino)pyridin wurde als Katalysator zugegeben. Dann wurden 21 g (0.1 mol) *p*-Hydrazotoluol in 250 ml CHCl₃ bei 10°C langsam zugetropft. Nach ca. 12stdg. Rühren und Erwärmen auf Raumtemp. wurde mit eiskalter verdünnter HCl (500 ml) ausgeschüttelt, mit 5proz. NaHCO₃-Lösung neutralisiert (Farbumschlag von Tiefrot nach Hellgelb), mit Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der gelbe Rückstand zweimal aus Diethylether umkristallisiert; Ausb. 17.2 g (56%) farblose Nadeln, Schmp. 148°C; *R*_f = 0.4 (Petrolether/Essigester, 4:1), 0.3 (CH₂Cl₂). — IR (KBr): $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1310 (C–N). — ¹H-NMR (80 MHz): $\delta = 7.14$ (m, 8H, arom. H), 2.27 (s, 6H, arom. CH₃), 1.48 (s, 6H, CH₃). — MS: *m/z* (%) = 308 (100) [M⁺], 210 (13), 147 (34), 132 (88), 119 (39), 104 (16), 105 (16), 91 (15). C₁₉H₂₀N₂O₂ (308.4) Ber. C 74.0 H 6.5 N 9.1

Gef. C 73.8 H 6.5 N 9.2

1,2-Bis(4-methylphenyl)perhydro-3,5-pyridazindion (5): Eine Lösung von 10.5 g (0.05 mol) *p*-Hydrazotoluol in 150 ml Toluol und

eine Lösung von 11 ml (0.1 mol) Bernsteinsäuredichlorid (*d* = 1.41 g/ml) in 150 ml Toluol wurden über zwei Feindosiertrichter synchron in eine kräftig gerührte Lösung aus 1 l Toluol, 10 ml Pyridin und einer Spatelspitze 4-(Dimethylamino)pyridin getropft. Während der Reaktionszeit (DC-Kontrolle) von etwa 6 h färbte sich die Lösung tiefblau. Nach Einengen des Reaktionsansatzes bis auf ca. 150 ml wurde über feines Kieselgel (Korngröße unter 0.063 mm) filtriert und das Kieselgel einige Male bis zum Verschwinden der gelben Farbe mit Toluol gewaschen. Die dunkelblaue Kieselgelschicht am Start wurde verworfen und das Produkt mit kleinen Portionen eines Toluol/Aceton-Gemisches (4:1) von der Säule gespült. Die Fraktionen wurden eingeeengt, und der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert; Ausb. 7.8 g (53%) farblose Nadeln, Schmp. 211–213°C (Lit.¹⁰) 209–210°C, *R*_f = 0.4 (Toluol/Aceton, 4:1). — IR (KBr): $\nu = 1680 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1350 (C–N). — ¹H-NMR (80 MHz): $\delta = 7.13$ (m, 8H, arom. H), 2.90 (s, 4H, COCH₂), 2.24 (s, 6H, CH₃). — MS: *m/z* (%) = 294 (100) [M⁺], 211 (36), 189 (8), 188 (9), 160 (13), 133 (14), 132 (9), 119 (8), 107 (17), 106 (19), 105 (24), 91 (51).

C₁₈H₁₈N₂O₂ Ber. 294.1368 Gef. 294.1368 (MS)

1,2-Bis(4-methylphenyl)perhydro-3,7-diazepindion (6): Eine Lösung von 5.25 g (0.025 mol) *p*-Hydrazotoluol in 150 ml Toluol und eine Lösung von 6.4 ml (0.05 mol) Glutarsäuredichlorid (*d* = 1.32 g/ml) in 150 ml Toluol wurden über zwei Feindosiertrichter synchron in eine Lösung aus 2 l Toluol, 10 ml Pyridin und einer Spatelspitze 4-(Dimethylamino)pyridin getropft. Nach etwa 6 h wurde die Zugabe der Reaktanden mit den gleichen Mengen wiederholt. Die Reaktionsdauer betrug etwa 12 h. Die gelbe Reaktionslösung wurde nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) bis auf etwa 20 ml eingeeengt. Anschließende Flash-Chromatographie mit je 10 ml Toluol zur Entfernung des Azotoluols sowie des Dikondensationsproduktes und Umkristallisation (Ethanol) lieferte reines **6**; Ausb. 4.9 g (32%) farblose Nadeln, Schmp. 143°C, *R*_f = 0.5 (Toluol/Aceton, 4:1). — IR (KBr): $\nu = 1680/1690 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1340 (C–N). — ¹H-NMR (300 MHz): $\delta = 7.26/7.08$ (AA'BB'-System, 8H, arom. H), 3.0/2.61/2.38 [AA'BB'CC'-System, 6H, CH_{ax}CO (A), CH₂ (C), CH_{eq}CO (B)], ¹J_{AB} = –11.8 Hz), 2.24 (s, 6H, CH₃). — MS: *m/z* (%) = 308 (75) [M⁺], 212 (30), 211 (84), 202 (8), 175 (15), 174 (47), 133 (9), 132 (11), 119 (6), 107 (26), 91 (100).

C₁₉H₂₀N₂O₂ Ber. 308.1525 Gef. 308.1524 (MS)

Bromierungen

1,2-Bis[4-(brommethyl)phenyl]-4,4-dimethyl-3,5-pyrazolidindion (7): Zu einer Lösung von 9.2 g (0.03 mol) **4** in 500 ml trockenem CH₂Cl₂ wurden 10.7 g (0.06 mol) *N*-Bromsuccinimid sowie etwas Brom als Radikalstarter gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf –20°C gekühlt (Kryostat) und unter kräftigem Rühren 20 h mit einer 500-W-Photolampe bestrahlt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch sowie ¹H-NMR-spektroskopisch kontrolliert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde der feste Rückstand mehrmals mit je 50 ml CCl₄ ausgelaut und vom Unlöslichen abgenutscht. Aus der eingeeengten CCl₄-Lösung kristallisierten im Kühlschrank 7.5 g noch verunreinigtes Dibromid aus. Erneute Kristallisation lieferte reines Produkt; Ausb. 6.6 g (47%) farblose, körnige Kristalle, Schmp. 171°C; *R*_f = 0.3 (CH₂Cl₂), 0.8 (Toluol/Aceton, 4:1). — IR (KBr): $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1300 (C–N), 590 (C–Br). — ¹H-NMR (300 MHz): $\delta = 7.33$ (s, 8H, arom. H), 4.42 (s, 4H, CH₂), 1.49 (s, 6H, CH₃). — MS: *m/z* (%) = 464/466/468 (14/28/14) [M⁺], 385/387 (98/100), 307 (20), 153 (20), 147 (10), 146 (88), 132 (87), 90 (36), 89 (20).

C₁₉H₁₈Br₂N₂O₂ (466.2) Ber. C 48.9 H 3.86 N 6.01
Gef. C 48.3 H 3.98 N 6.09

1,2-Bis[4-(brommethyl)phenyl]perhydro-3,6-pyridazindion (8): Dargestellt wie **7**, jedoch bei -40°C , aus 5.00 g (0.017 mol) **5** in 800 ml CH_2Cl_2 und 6.05 g (0.034 mol) *N*-Bromsuccinimid. Nach Ende der Reaktion wurde das CH_2Cl_2 vorsichtig im Rotationsverdampfer bis zur beginnenden Kristallisation entfernt und die Lösung mehrere Male mit Wasser extrahiert, um das in CH_2Cl_2 gelöste Succinimid abzutrennen. Die organische Phase wurde eingeengt und aus Toluol/Aceton umkristallisiert; Ausb. 2.4 g (30%) farblose, körnige Kristalle, Schmp. 205°C , $R_f = 0.44$ (Toluol/Aceton, 4:1). — IR (KBr): $\nu = 1700\text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1290/1320 (C—N), 595 (C—Br). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 7.34$ (AA'BB'-System, 8H, arom. H), 4.38 (s, 4H, benzyl. CH_2), 2.92 (s, 4H, CH_2CO). — MS: m/z (%) = 450/452/454 (5/18/7) [M^{++}], 371/373 (59/68), 292 (11), 266/268 (12/12), 209 (20), 188 (56), 132 (60), 106 (100), 104 (15), 90 (22). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. 451.9559 Gef. 451.9559 (MS)

1,2-Bis[4-(brommethyl)phenyl]perhydro-3,7-diazepindion (9): Dargestellt wie **8** aus 3.1 g (0.01 mol) **6** in 400 ml CH_2Cl_2 und 3.6 g (0.02 mol) *N*-Bromsuccinimid. Anstelle der Kristallisation wurde eine Flash-Chromatographie mit Toluol/Aceton (4:1) durchgeführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein farbloser Feststoff erhalten, der aus Toluol/Aceton umkristallisiert wurde; Ausb. 1.2 g (25%) farblose, körnige Kristalle, Schmp. 198°C (Zers.), $R_f = 0.55$ (Toluol/Aceton, 4:1). — IR (KBr): $\nu = 1690\text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1350 (C—N), 600 (C—Br). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 7.42/7.33$ (AA'BB'-System, 8H, arom. H), 4.39 (s, 4H, benzyl. CH_2), 2.92/2.62/2.38 [AA'BB'CC'-System, 6H, CH_aCO (A), CH_2 (C), CH_bCO (B)], $^1J_{\text{AB}} = -12.1$ Hz]. — MS: m/z (%) = 464/466/468 (8/13/8) [M^{++}], 385/387 (61/60), 252/254 (9/8), 209 (41), 208 (10), 202 (22), 184/186 (5/5), 174 (11), 146 (11), 132 (44), 107 (18), 106 (100), 105 (8), 104 (11).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. 465.9716 Gef. 465.9714 (MS)

Cyclisierungen

Cyclisierungsversuche zu den *N,N'*-geschützten 2-Thia-10,11-diaza[3.2]paracyclophanen 10–12. — a) In DMF nach dem 2*K*-VP: 0.5 mmol Dibromid **7** bzw. **8** oder **9** und 38 mg (0.51 mmol) Thioacetamid wurden in je 150 ml getrocknetem und frisch destilliertem DMF gelöst und innerhalb von 10 h aus zwei Feindosiertropftrichtern unter Stickstoff und kräftigem Rühren simultan in eine Suspension aus 328 mg (1 mmol) Caesiumcarbonat in 1 l DMF bei 55°C getropft. Das schwach gelbe Reaktionsgemisch wurde nach Ende der Zugabe noch 1 h bei 55°C gerührt und dann das Lösungsmittel i. Vak. bei dieser Temperatur entfernt. Der ölige, braune Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mehrere Male mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die gereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 5proz. NH_4Cl -Lösung und mehrfach mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde eine Flash-Chromatographie mit Toluol/Aceton als Laufmittel durchgeführt. Die einzelnen Fraktionen wurden $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch und massenspektrometrisch untersucht; Ergebnisse s. Tab. 1.

b) In DMF nach dem 1*K*-VP: 0.5 mmol Dibromid **7** bzw. **9** wurden in 150 ml getrocknetem DMF gelöst und innerhalb von 10 h mit Hilfe eines Feindosiertropftrichters unter kräftigem Rühren und Stickstoff in eine Suspension aus 120 mg (0.5 mmol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, 328 mg (1 mmol) Caesiumcarbonat und 1 l DMF (frisch destilliert) bei 55°C getropft. Die Reaktion wurde auch ohne Caesiumcarbonat durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter a); Ergebnisse s. Tab. 1.

c) In Benzol/Ethanol (2:1) nach dem 3*K*-VP: In einer Dreikomponenten-Verdünnungsprinzip-Apparatur nach Vögtle^{8b)} wurde eine Lösung von 0.5 mmol Dibromid **7** bzw. **8**, eine Lösung von 38 mg

(0.51 mmol) Thioacetamid in je 150 ml getrocknetem Benzol und eine Lösung von 60–120 mg (1–2 mmol) KOH in 150 ml absol. Ethanol innerhalb von ca. 10 h in ein heftig siedendes Lösungsmittelgemisch aus Benzol/Ethanol (2:1) getropft. Nach Ende der Zugabe wurde noch eine weitere Stunde gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Wasserstrahlvak. wurde der Rückstand mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Phase wird wie unter a) beschrieben aufgearbeitet; Ergebnisse s. Tab. 1.

d) In THF oder Benzol nach dem 2*K*-VP: In einer Zweikomponenten-Verdünnungsprinzip-Apparatur wurden eine Lösung von 0.5 mmol Dibromid **7** bzw. **8** oder **9** und eine Lösung von 38 mg (0.5 mmol) Thioacetamid in je 150 ml getrocknetem THF oder Benzol innerhalb von ca. 10 h in eine kräftig gerührte und heftig siedende Suspension aus 1.4 g (10 mmol) Kaliumcarbonat und 200 mg 18-Krone-6 in 1 l THF oder Benzol getropft. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei a); Ergebnisse s. Tab. 1.

13,14-Dimethylmalonyl)-2,5-dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophan (13). — 1*K*-VP mit DMF: Eine Lösung von 466 mg (1 mmol) **7** und 0.1 ml (1 mmol) 1,2-Ethandithiol in 150 ml getrocknetem DMF wurden innerhalb von ca. 10 h bei 55°C in eine kräftig gerührte Suspension aus 650 mg (2 mmol) Caesiumcarbonat in 1 l DMF getropft. Nach Ende der Zugabe (DC-Kontrolle) wurde noch 1 h gerührt, das DMF i. Vak. bei 55°C entfernt und der gelbe Rückstand in CHCl_3 oder Essigester aufgenommen. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei **10–12** [Methode a)]. Nach Einengen der organischen Phase wurde jedoch aus Ethanol oder Acetonitril umkristallisiert; Ausb. 120 mg (26%).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung *N,N'*-geschützter 2,5-Dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophane (1*K*-VP in unpolaren Lösungsmitteln): In einer Einkomponenten-Verdünnungsprinzip-Apparatur nach Vögtle^{8b)} wurde unter Stickstoff eine Lösung von 4 mmol des Dibromids **7**, **8** oder **9** und 4 mmol des 1,2-Ethandithiols in 200 ml trockenem Benzol innerhalb von 48 h zu einer heftig siedenden und kräftig gerührten Suspension aus 9.2 g Kaliumcarbonat, 300 mg 18-Krone-6 und 2 l trockenem Benzol getropft. Nach Ende der Zugabe wurde noch eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt. (DC-Kontrolle, gegebenenfalls wurde noch etwas Dithiol hinzugefügt.) Dann wurde vom Unlöslichen abfiltriert und zur Trockene eingeengt. Der gelbe Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, einige Male mit 5proz. NH_4Cl -Lösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Die Abtrennung der Polymeren erfolgte durch Kieselgelfiltration mit Petrolether/Essigester (4:1) als Laufmittel. Die weitere Reinigung wurde durch Mitteldrucksäulenchromatographie und anschließende Kristallisation aus Ethanol bzw. Essigester erreicht.

13,14-(Dimethylmalonyl)-2,5-dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophan (13): Ausb. 190 mg (41%) farblose Nadeln, Schmp. 213°C (EtOH), $R_f = 0.1$ (Petrolether/Essigester, 4:1). — IR (KBr): $\nu = 1690/1730\text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1390 (C—N), 720 (C—S). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 7.11$ (AA'BB'-System, 8H, arom. H), 3.57 (s, 4H, benzyl. CH_2), 1.97 (s, 4H, CH_2), 1.61 (s, 6H, CH_3). — $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 172.29$ (CO), 140.07, 132.95, 129.54, 128.59 (aromat. C), 45.0 (tert. C), 37.46 (benzyl. CH_2), 31.35 (CH_2), 21.9 (CH_3). — MS: m/z (%) = 398 (94) [M^{++}], 306 (20), 224 (31), 175 (23), 164 (56), 146 (35), 132 (100), 90 (24).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ Ber. 398.1123 Gef. 398.1122 (MS)

13,14-Succinyl-2,5-dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophan (14): Ausb. 154 mg (40%) farblose Nadeln, Schmp. 275°C , $R_f = 0.32$ (Toluol/Aceton, 4:1). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 7.08$ (s, 8H, arom. H), 3.54 (s, 4H, benzyl. CH_2), 3.0 (s, 4H, CH_2CO), 1.94 (s, 4H, CH_2). — $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 167.19$ (CO), 138.65,

135.25, 129.16, 127.48 (aromat. C), 37.34 (benzyl. CH₂), 31.35 (CH₂), 30.21 (CH₂CO). — MS: *m/z* (%) = 384 (82) [M⁺⁺], 356 (6), 292 (10), 224 (9), 188 (100), 176 (8), 164 (30), 132 (46), 106 (60).

C₂₀H₂₀N₂O₂S₂ Ber. 384.0966 Gef. 384.0966 (MS)

13,14-Glutaryl-2,5-dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophan (15): Ausb. 80 mg (20%) farblose Nadeln, Schmp. 283°C (Zers.), *R_f* = 0.30 (Toluol/Aceton, 4:1). — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 7.34/7.04/6.84 (ABCD-System, 8 H, aromat. H), 3.51 (AB-System, 4 H, benzyl. CH₂), 3.17/2.70/2.45 [AA'BB'CC'-System, 2H, CH_{ax}CO (A), 2H, CH_{eq}CO (B), 2H, CH₂ (C), ¹J_{AB} = -12.8 Hz], 1.95/1.87 (AA'BB'-System, 4H, CH₂). — ¹³C-NMR (300 MHz): δ = 171.39 (CO), 137.89, 136.22, 129.32, 129.02, 127.74, 123.94 (aromat. C), 37.28 (benzyl. CH₂), 32.64 (CH₂CO), 31.15 (CH₂), 23.97 (CH₂CH₂CH₂). — MS: *m/z* (%) = 398 (100) [M⁺⁺], 370 (3), 306 (10), 294 (12), 209 (16), 202 (56), 174 (32), 164 (20), 132 (41), 106 (98).

C₂₁H₂₂N₂O₂S₂ Ber. 398.11526 Gef. 398.11527 (MS)

Abspaltung der Schutzgruppen zu 2,5-Dithia-13,14-diaza[6.2]paracyclophan-13-en (3). — *Allgemeine Methode zur Abspaltung der Schutzgruppe:* Eine Lösung von 1 mmol **13** bzw. **14** oder **15** in 100 ml trockenem Dimethoxyethan wurde nach Zugabe von 680 mg (10 mmol) Natriummethanolat 20 h unter Stickstoff bei Raumtemp. gerührt. Das Fortschreiten der Reaktion wurde dünn-schichtchromatographisch überprüft. Nach Ende der Reaktion wurde der größte Teil des Dimethoxyethans i. Vak. verdampft, Eis/Wasser zugegeben und mehrmals mit kleinen Portionen Essigester extrahiert (gegebenenfalls muß vor der Extraktion mit verdünnter HCl neutralisiert werden). Die Essigester-Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Oxidation mit Luftsauerstoff oder mit MnO₂ wurde **3** durch eine Kieselgelfiltration (zur Abtrennung polymerer Produkte) und anschließende Mitteldrucksäulenchromatographie mit Toluol als

Laufmittel gereinigt. Nach Einengen wurde **3** als gelber Feststoff erhalten; Ausb. 10–20%, Schmp. 210°C, *R_f* = 0.2 (Toluol). — ¹H-NMR-, ¹³C-NMR-, MS- und UV/VIS-spektroskopische Daten siehe Lit.⁷⁾

CAS-Registry-Nummern

3: 121014-19-5 / **4:** 114038-65-2 / **5:** 22264-09-1 / **6:** 121014-14-0 / **7:** 114038-66-3 / **8:** 121014-15-1 / **9:** 121014-16-2 / **13:** 114038-67-4 / **14:** 121014-17-3 / **15:** 121014-18-4 / Dimethylmalonsäuredichlorid: 5659-93-8 / *p*-Hydrazotoluol: 637-47-8 / Bernsteinsäuredichlorid: 543-20-4 / Glutarsäuredichlorid: 2873-74-7 / 1,2-Ethandithiol: 540-63-6

- ¹⁾ U. Dittrich, H.-F. Grützmacher, *Chem. Ber.* **118** (1985) 4404.
- ²⁾ U. Dittrich, H.-F. Grützmacher, *Chem. Ber.* **118** (1985) 4414.
- ³⁾ ^{3a)} J. J. Gajewski, K. E. Gilbert, MMPMI, QCPE Indiana (1986). — ^{3b)} R. M. Jarret, M. Saunders, STRPI, Yale Rapid Interactive Structure Input Program, Yale University 1983, modifiziert für MMPMI von J. J. Gajewski, K. E. Gilbert, Indiana 1986.
- ⁴⁾ J. Schmiegel, H.-F. Grützmacher, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- ⁵⁾ ^{5a)} B. Klieser, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **94** (1982) 632. — ^{5b)} F. Vögtle, F. Ley, *Chem. Ber.* **116** (1983) 3000.
- ⁶⁾ U. Funke, *Diplomarbeit*, Univ. Bielefeld 1984.
- ⁷⁾ U. Funke, H.-F. Grützmacher, *Tetrahedron* **45** (1987) 3787.
- ⁸⁾ ^{8a)} K. Ziegler in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), Bd. IV/22, S. 733, Thieme, Stuttgart 1955. — ^{8b)} F. Vögtle, *Chem.-Ztg.* **96** (1972) 396.
- ⁹⁾ B. Thulin, O. Wennerström, J. Somfai, B. Chmielarz, *Acta. Chem. Scand., Ser. B*, **31** (1977) 15.
- ¹⁰⁾ H. Feuer, E. P. Rosenquist, F. Brown, jr, *Isr. J. Chem.* **6** (1968) 587.

[35/89]