

Synthese mittlerer und großer Ringe, XXVII<sup>1)</sup>

# Chromatographische Enantiomerentrennung von 3,6-Heptanophthalid – ein Beitrag zur Frage der absoluten Konfiguration von [n]Paracyclophancarbonsäuren

Werner Tochtermann\*<sup>a</sup>, Gesa Olsson<sup>a</sup>, Albrecht Mannschreck<sup>b</sup>, Georgine Stühler<sup>b</sup> und Günther Snatzke<sup>c</sup>Institut für Organische Chemie der Universität Kiel<sup>a</sup>,  
Olshausenstraße 40, D-2300 Kiel 1Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg<sup>b</sup>,  
Universitätsstraße 31, D-8400 RegensburgLehrstuhl für Strukturchemie der Universität Bochum<sup>c</sup>,  
Universitätsstraße 150, D-4630 Bochum 1

Eingegangen am 4. Januar 1990

**Key Words:** Chromatographic separation / [n]Paracyclophanecarboxylic acid derivatives / CD spectra / Absolute configuration

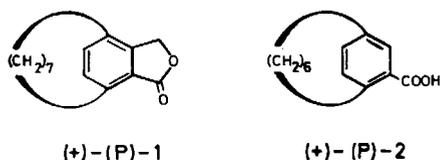
## Synthesis of Medium and Large Rings, XXVII<sup>1)</sup>. – Chromatographic Separation of the Enantiomeric 3,6-Heptanophthalides. – A Contribution to the Problem of the Absolute Configuration of [n]Paracyclophanecarboxylic Acids

The partial chromatographic separation of the racemic title compound **1** (ee = 40%) was achieved on triacetylcellulose with ethanol using a recycling technique. Comparison of the CD spectra of (+)<sub>365</sub><sup>22</sup>-**1** with (+)<sub>365</sub><sup>22</sup>-**2** leads to the absolute con-

figuration (*P*) for both compounds. This assignment is of interest in view of earlier configurational assignments for [n]paracyclophanecarboxylic acids.

In vorangegangenen Arbeiten<sup>2)</sup> hatten wir die (+)-*P*- und (–)-*M*-Konfiguration für die beiden enantiomeren [6]Paracyclophan-8-carbonsäuren mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse einer Vorstufe<sup>3)</sup> festgelegt. Dieses Ergebnis war im Einklang mit früheren Zuordnungen von Schlögl und Mitarbb.<sup>4)</sup> für die homologen [8]Paracyclophan-10-carbonsäuren [**2**, (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub> statt (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>] und [10]Paracyclophan-12-carbonsäuren [**2**, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub> statt (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>]. Allerdings besteht für das [8]Paracyclophan-Derivat unseres Wissens immer noch eine Diskrepanz zu einer Studie von Nakazaki und Mitarbb.<sup>6)</sup>, die beim [8]Paracyclophan-Derivat zum gegenteiligen Ergebnis gekommen waren. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der unbekannteren [7]Paracyclophan-9-carbonsäure [**2**, (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> statt (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>] würde daher nicht nur eine Lücke schließen, sondern könnte gegebenenfalls auch zur Klärung der oben geschilderten Differenzen beitragen.

Im Rahmen unseres neuen Wegs zu [7]Paracyclophanen<sup>7)</sup> war mit dem Lacton (±)-**1** ein geeignetes Derivat angefallen, dessen Racematspaltung und Konfigurationszuordnung der Enantiomeren somit lohnend erschienen.



Die partielle Enantiomerentrennung von (±)-**1** gelang durch Flüssigkeitschromatographie an Triacetylcellulose mit Ethanol nach einem Recycling-Verfahren<sup>8a)</sup>. Dadurch konnte das rechtsdrehende Enantiomer bis zu einem aus dem Chromatogramm<sup>8b)</sup> be-

stimmten Enantiomerenüberschuß von ee = 41% angereichert werden.

Ein <sup>1</sup>H-NMR-Experiment mit Eu(hfc)<sub>3</sub> bestätigte mit einem daraus folgenden ee-Wert von 40% dieses Resultat (Einzelheiten im Experimentellen Teil). Die spezifische Drehung dieser angereicherten Probe von (+)-**1** lag bei [α]<sub>365</sub><sup>22</sup> = 121 ± 4 (c = 0.4, Ethanol), woraus sich ein Wert von [α]<sub>365</sub><sup>22</sup> = 295 ± 10 für reines (+)-**1** ableiten läßt. Der Vergleich der bandenreichen CD-Spektren von (+)-(*P*)-**2** und (+)-**1** (Abb. 1, Tab. 1) läßt nun so deutliche Ähnlichkeiten erkennen, daß wir daraus auch die (*P*)-Konfiguration für (+)-**1** ableiten.

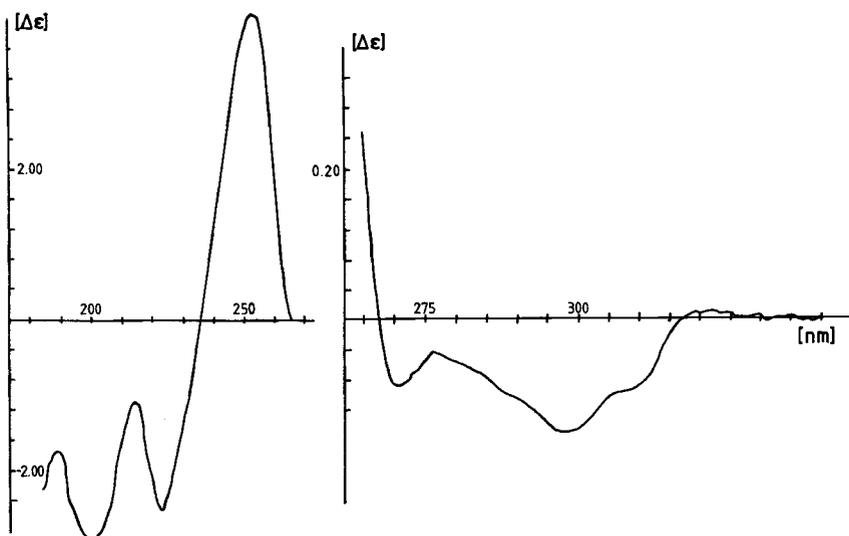
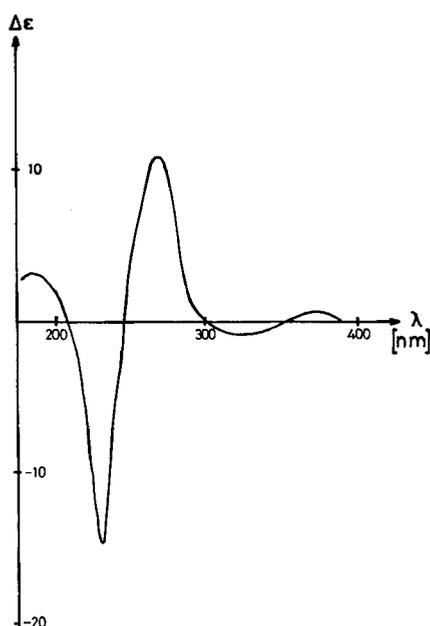
Beginnend im langwelligen Bereich (Tab. 1) findet man zunächst einen sehr schwachen positiven (λ = 374 bei **2** bzw. 322 nm bei **1**) und einen etwas stärkeren negativen Cotton-Effekt (λ = 324 bzw. 297 nm).

Zu kürzeren Wellenlängen hin erscheint ein sehr intensives positives Maximum (λ = 267 bzw. 251 nm) sowie ein ebenfalls intensives negatives Maximum (λ = 232 bzw. 224 nm).

Nur bei noch kürzeren Wellenlängen erkennt man erstmals Unterschiede. Während das CD-Spektrum von (+)-(*P*)-**2** erneut einen positiven Cotton-Effekt (λ = 185 nm) aufweist, bleibt die Kurve bei (+)-(*P*)-**1** im negativen Bereich (λ = 200 nm).

Die beobachteten hypsochromen Verschiebungen der Cotton-Effekte beim [7]Paracyclophan (+)-**1** im Vergleich zum [6]Paracyclophan (+)-**2** sind sehr wahrscheinlich auf die geringere Deformation des Benzolringes von (+)-**1** zurückzuführen<sup>7,9)</sup>.

Eigene Untersuchungen an bootförmigen Benzolderivaten haben den entscheidenden Einfluß des Deformationswinkels α sowohl auf die UV/CD- als auch auf die Phosphoreszenz-Spektren dieser Cyclophane aufgezeigt<sup>3,10)</sup>. Bei der Carbonsäure **2** könnte allerdings auch das Lösungsmittel die Bandenverschiebung beeinflussen.

Abb. 1. CD-Spektren von (+)<sub>365</sub><sup>22</sup>-(P)-1 (ee = 41%) in AcetonitrilAbb. 2. CD-Spektrum von (+)<sub>365</sub><sup>22</sup>-(P)-2<sup>3)</sup> in Acetonitril

Tab. 1. CD-Daten von (+)-(P)-2 und (+)-(P)-1 (ee = 41%) in Acetonitril

(+) <sub>365</sub> <sup>22</sup> -(P)-2		(+) <sub>365</sub> <sup>22</sup> -(P)-1	
λ [nm]	Δε	λ [nm]	Δε (bez. auf 100% ee)
185	+ 3.2	200	-7.3
232	-14.4	224	-6.2
267	+10.92	251	+9.9
		270	-0.25
324	- 0.86	297	-0.66
		308	-0.24 (sh)
374	+ 0.7	322	+0.02

Während die langwelligen Banden im CD-Spektrum von (+)-1 auf den Benzol-Chromophor zurückzuführen sind<sup>3)</sup>, kann man den

intensiven positiven Cotton-Effekt bei  $\lambda = 251$  nm dem  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang des konjugierten Lacton-Chromophors zuordnen. Dieser CD konnte erstmals von Snatzke und Mitarbb.<sup>11)</sup> für Isochromanone in dem Bereich von  $\lambda = 260$  bis 240 nm experimentell nachgewiesen werden.

Somit besitzen alle bislang untersuchten [n]Paracyclophanmonocarbonsäure-Derivate sowohl aufgrund der Zuordnungen von Schlögl und Mitarbb.<sup>4)</sup> als auch aufgrund unserer eigenen Beiträge<sup>2,3)</sup> die (+)-(P)- und (-)-(M)-Konfiguration. Eine Überprüfung der Ergebnisse und Schlußfolgerungen hinsichtlich der [8]Paracyclophan-Derivate nach Lit.<sup>5)</sup> wäre daher aus unserer Sicht höchst wünschenswert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie möchten wir für die Gewährung von Sachmitteln danken.

## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian EM 390. — CD-Spektren: Dichrograph Mark III von ISA-Jobin-Yvon, angeschlossen an einen Rechner zur Datenaufnahme und Kurvenglättung. — Die zur chromatographischen Enantiomerenrennung und Bestimmung der optischen Reinheit verwendete Apparatur und das Detektionssystem sind in Lit.<sup>8)</sup> beschrieben.

Enantiomerenrennung von ( $\pm$ )-4,7-Heptanoisobenzofuran-1(3H)-on [3,6-Heptanophthalid ( $\pm$ )-1]: Durch eine analog Lit.<sup>8a)</sup> bereitete Triacetylcellulose-Säule (Korngröße 20–30  $\mu$ m) wurde Ethanol mit einer Fließgeschwindigkeit von 186–240 ml/h unter einem Druck von 1.8–2.0 bar gepumpt. Das Eluat wurde dann photometrisch ( $\lambda = 278$  bzw. 302 nm) und anschließend polarimetrisch ( $\lambda = 365$  nm) vermessen. Folgende Chromatogramme wurden aufgenommen: A(V),  $\alpha$ (V),  $\alpha$ (A), sowie  $\alpha$ (V) und A(V) nach Computerzerlegung<sup>8b)</sup> in zwei Kurven. [A = molares dekadisches Absorptionsmaß;  $\alpha$  = Drehwinkel (mgrad); V = Eluatvolumen (ml)].

Die Anreicherung des rechtsdrehenden Enantiomeren (+)-1 erfolgte dabei durch mehrere Recycling-Schritte bis zu einer Enantiomerenreinheit von ee = 41% bzw. ee = 40% (Tab. 2). Mit diesem Ergebnis konnte aus der gemessenen spezifischen Drehung von  $[\alpha]_{365}^{22} = +121 \pm 4$  ( $c = 0.4$ , Ethanol) ein Wert von  $[\alpha]_{365}^{22} \approx$

+295 ± 10 (*c* = 0.4, Ethanol) für das reine rechtsdrehende Enantiomer (+)<sub>365</sub><sup>22</sup>-1 errechnet werden (Tab. 2).

Tab. 2. Enantiomerentrennung von (±)-1<sup>7)</sup> an Triacetylcellulose

	Vor Anreicherung	(+) <sub>365</sub> <sup>22</sup> -1 Nach Anreicherung, Versuch 1	(+) <sub>365</sub> <sup>22</sup> -1 Nach Anreicherung, Versuch 2
Injiz. Mengen (±)-1 <sup>7)</sup> (mg)	5.88	3.77	7.00
Eigenschaften	farblos, fest	bläugelb	farblos, fest
Schmp.	68 °C	Öl	54–58 °C
(+)-Fläche		69827.5 (2.66 mg)	510838.5 (4.91 mg)
(-)-Fläche		29138.5 (1.11 mg)	217400.0 (2.09 mg)
Enantiomerenreinheit <sup>8b)</sup> ee		41%	40%
ee ( <sup>1</sup> H-NMR-Exp.)		40%	
[α] <sub>365</sub> <sup>22</sup> ; (gemessen)		+121 ± 4	

Der Enantiomerenüberschuß ee wurde anschließend <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch mit Hilfe von Eu(hfc)<sub>3</sub> als chiralem Verschiebungsreagenz überprüft. — Bei Zusatz von 23.8 mg Eu(hfc)<sub>3</sub> zu 19.7 mg (±)-1 erhielt man für die Protonen im Lactonring zwei Singulett bei δ = 5.93 und δ = 5.86 im Verhältnis 1:1. — Bei Zusatz von 24.5 mg Eu(hfc)<sub>3</sub> zu 13.2 mg der angereicherten rechtsdrehenden Probe (+)-1 resultierten zwei Singulett bei δ = 6.10 und δ = 6.03 im Verhältnis 7.3:3.1. Daraus errechnet sich eine Enantiomerenreinheit von ee = 0.40 (7.3–3.1/7.3 + 3.1) im Vergleich zu ee = 0.41 aus A(V).

CAS-Registry-Nummern

(±)-1: 125878-51-5 / (+)-1: 125949-50-0 / (+)-2: 97373-09-6

- 1) XXVI. Mitteil.: W. Tochtermann, U. Schlösser, B. Popp, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 6855.
- 2) G. Beitz, U. Vagt, W. Tochtermann, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 721. — W. Tochtermann, G. Olsson, C. Vogt, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* **120** (1987) 1523.
- 3) W. Tochtermann, U. Vagt, G. Snatzke, *Chem. Ber.* **118** (1985) 1996.
- 4) <sup>4a)</sup> Übersicht: K. Schlögl, *Top. Curr. Chem.* **125** (1984) 27. — <sup>4b)</sup> H. Eberhardt, K. Schlögl, *Liebigs Ann. Chem.* **760** (1972) 157. — <sup>4c)</sup> E. Langer, H. Lehner, K. Schlögl, *Tetrahedron* **29** (1973) 2473.
- 5) M. Nakazaki, K. Yamamoto, M. Ito, S. Tanaka, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 3468.
- 6) Siehe dazu auch die Diskussion in Lit.<sup>2,4a)</sup> und bei L. H. Schwartz, B. L. Bathija, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 5344.
- 7) J. Hunger, C. Wolff, W. Tochtermann, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* **119** (1986) 2698.
- 8) <sup>8a)</sup> H. Häkli, M. Mintas, A. Mannschreck, *Chem. Ber.* **112** (1979) 2028; vgl. auch K. Schlögl, M. Widhalm, *Monatsh. Chem.* **115** (1984) 1113. — <sup>8b)</sup> A. Mannschreck, D. Andert, A. Eiglsperger, E. Gmahl, H. Buchner, *Chromatographia* **25** (1988) 182.
- 9) <sup>9a)</sup> Y. Tobe, K. Kakiuchi, Y. Odaira, T. Hosaki, Y. Kai, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 1376. — <sup>9b)</sup> J. Liebe, C. Wolff, C. Krieger, J. Weiss, W. Tochtermann, *Chem. Ber.* **118** (1985) 4144.
- 10) H. Hopf, M. Haase, J. Hunger, W. Tochtermann, M. Zander, *Chem. Phys. Lett.* **127** (1986) 145.
- 11) S. Antus, G. Snatzke, I. Steinke, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 2247.

[7/90]