

261. Über 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-Derivate mit einer Pseudoasymmetrieebene

von G. Helmchen und V. Prelog

Laboratorium für Organische Chemie, Eidg. Technische Hochschule, Zürich

(21. VIII. 72)

Summary. *ansa*-Compounds Xa and b have been synthesized as first examples of diastereomers with a plane of pseudoasymmetry. Tentative configurations have been assigned to them on the basis of their NMR. spectra.

In der vorliegenden Abhandlung beschreiben wir die Synthese der ersten diastereomeren Verbindungen mit einer pseudoasymmetrischen Ebene, Xa und b. Die Synthese wurde in Angriff genommen, nachdem solche Diastereomeren 1965 von R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog [1] postuliert worden sind und wurde 1967 beendet; die Ergebnisse wurden jedoch bisher nur in Vorträgen erwähnt [2] [3] [4]. Über weitere Stereoisomere dieser Art in der Ferrocen-Reihe wurde inzwischen von S. I. Goldberg & W. D. Bailey [5] berichtet. Die geometrischen Grundlagen der Pseudoasymmetrie und eine analoge Synthese von Verbindungen mit pseudoasymmetrischer Achse wurden in den zwei vorangehenden Mitteilungen behandelt [6] [7].

Die 1,12-Dioxa-[12]paracyclophane¹⁾ Xa und b wurden als Beispiele gewählt, weil sie präparativ relativ gut zugänglich sind. Der Syntheseweg und die konfigurativen Zusammenhänge sind im Formelschema dargestellt.

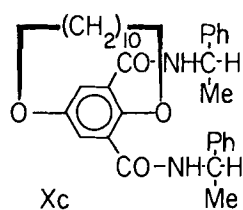
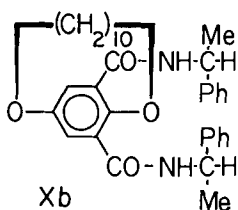
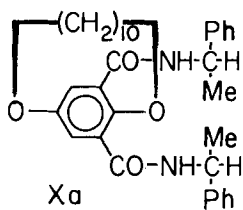
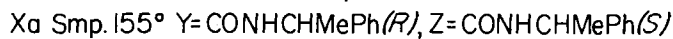
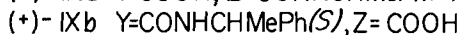
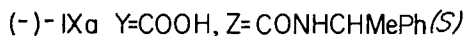
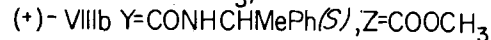
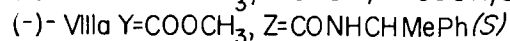
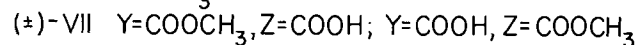
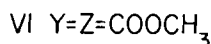
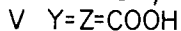
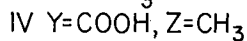
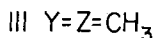
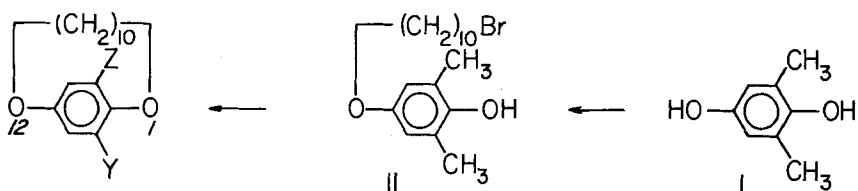
Synthese der Dicarbonsäure V. Durch Umsetzung des 2,6-Dimethylhydrochinons (I) [9] mit 1,10-Dibromdecan und Cyclisation des rohen Bromäthers II erhielt man die *ansa*-Verbindung III in ausgezeichneter Ausbeute (vgl. [10]). Ihre Oxydation zu einem chromatographisch trennbaren Gemisch der Monocarbonsäure IV und der Dicarbonsäure V gelang mit Kaliumpermanganat in Pyridin-Wasser nach R. Adams & N. Kornblum [11].

Herstellung der Diamide Xa und b über die diastereomeren Esteramide VIIIa und b. Der durch Reaktion mit Diazomethan aus der Dicarbonsäure V leicht zugängliche Dimethylester VI wurde partiell zum Halbester VII verseift. Letzterer liess sich sauber unter Anwendung der Methode der gemischten Anhydride [12] zu den diastereomeren Ester-amiden VIIIa und b umsetzen, die durch Chromatographie getrennt wurden. Alkalische Hydrolyse ergab die Amid-carbonsäuren (–)-IXa und (+)-IXb, deren *p*-Nitrophenylester [13] mit (+)-(R)- α -Phenyläthylamin umgesetzt wurden. Aus (–)-IXa erhielt man das Diamid Xa, Smp. 155°, und aus (+)-IXb das Diastereomere, Xb, Smp. 145°. Diese Diamide mit pseudoasymmetrischer Ebene waren erwartungsgemäss optisch inaktiv.

Herstellung der Diamide Xa, b und c durch Umsetzung des Säurechlorids der Dicarbonsäure V mit (\pm)- α -Phenyläthylamin und Trennung durch Chromatographie. Durch Umsetzung des aus der Dicarbonsäure V mit Oxalylchlorid zugänglichen Bis-

¹⁾ Zur Nomenklatur vgl. [8].

Formelschema

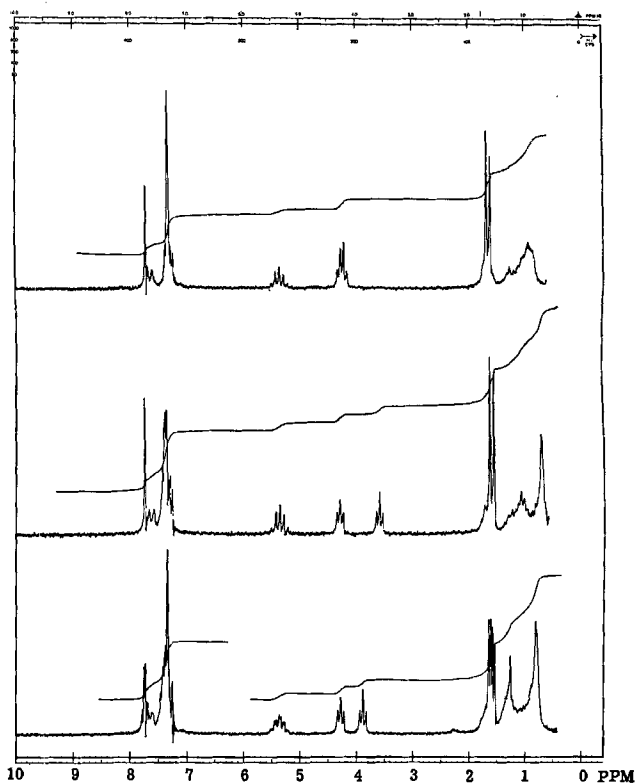


säurechlorids mit (±)- α -Phenyläthylamin wurde ein Gemisch der Diastereomeren Xa, b und (±)-c erhalten, dessen Komponenten sich durch Chromatographie an Kieselgel gut trennen und aufgrund ihrer Rf.-Werte, Smp. und NMR.-Spektrn leicht identifizieren liessen. Zum Vergleich wurde aus dem Bis-säurechlorid und (-)-(*S*)- α -Phenyläthylamin das optisch aktive Diamid (+)-Xc bereitet.

Eigenschaften und Konfiguration der diastereomeren Diamide Xa, b und c. Die Stereomodelle der Diastereomeren Xa, b und c lassen sich aus einem prochiralen Gerüst der Punktsymmetriegruppe C_s und zwei in a und b enantiomorphen, in c gleichen α -Phenyläthylcarbamoyl-Liganden aufbauen. Die chiralen Liganden liegen dann in den enantiomorphen Halbräumen des Gerüstes, wobei folgende Kombinationen auftreten: (*R_{Re}*, *S_{Si}*) in a, (*R_{Si}*, *S_{Re}*) in b und (*S_{Re}*, *S_{Si}*) in (+)-c (vgl. [6]). In den Massen-, IR.- (Lösung) und UV.-Spektrn, die praktisch deckungsgleich sind, kommen diese stereochemischen Unterschiede nicht zum Ausdruck. Verschieden sind dagegen die Smp., Feststoff-IR.- und NMR.-Spektrn. Anhand der letzteren ist gut zu erkennen, dass in a und b enantiotope, in c aber diastereotope α -Phenyläthyl-

carbamoyl-Liganden vorhanden sind, denn man findet als Signale der Methylgruppen bei a und b ein, bei c zwei Dublette.

Auffallend stark verschieden sind in den NMR.-Spektren die relativen Signal-lagen des jeweils bei höherem Feld auftretenden Triplets im Gebiet um δ 4 ppm. Wir ordnen das Triplett bei tieferem Feld, welches im Spektrum von a, b und c gleich liegt, dem von den Carbonsäureamid-Gruppen entfernteren C(11)-, das Methylen-



100-MHz-NMR.-Spektren ($CDCl_3$) der diastereomeren Bis- α -phenyläthylamide X; oberes: Xa, mittleres: Xb, unteres: (+)-Xc

Triplett, das in beiden der Diastereomeren verschieden ist, dem C(2)-Methylen der Decamethylenkette, welches den Carbonsäureamid-Gruppen näher liegt, zu. Die starken Unterschiede werden durch diamagnetische Abschirmung, herrührend von den Phenylkernen der Aminteile, bewirkt.

Aufgrund der NMR.-Spektren von zahlreichen diastereomeren α -Phenyläthylamiden mit bekannter Konfiguration liessen sich Regeln über die Abhängigkeit der durch Konformation bedingten chemischen Verschiebungen und der Konfiguration dieser Verbindungen [14] ableiten, welche erlauben, den Diamiden a und b die im Formelschema angegebene Konfiguration mit Zuversicht zuzuordnen. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen wird in einem anderen Zusammenhang berichtet werden [15]. Aus der Konfiguration von Xa und b folgt anhand des Syntheseweges

die absolute Konfiguration der diastereomeren Ester-amide VIIIa und b. Unseres Wissens handelt es sich hier um die ersten Bestimmungen der absoluten Konfiguration von Oxaparacyclophanen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden in offenen Glaskapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert. IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Perkin-Elmer*-125-Spektrometer, NMR.-Spektren, falls nicht anders vermerkt, mit einem *Varian*-HA-100-, sonst mit einem *Varian*-A-60-Spektrometer und UV.-Absorptionsspektren mit einem *Cary*-14-Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben; es bedeuten: *s* Singulett, *d* Dublett, *dd* Doppeldublett, *t* Triplett, *q* Quintett, *Sh* Signalhaufen. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem *Hitachi-Perkin-Elmer*-RMU-6 A- bzw. 6D-Spektrometer. Die pK_{MCS}^* -Werte wurden in 80proz. wässrigem Methylcellosolve bestimmt. Die Messung der optischen Drehungen führte man im 1-dm-Rohr mit einem *Zeiss*-Polarimeter $0,005^\circ$ durch.

Für die Säulenchromatographie verwendete man Kieselgel *Merck* 0,05–0,2 mm. Analytische Dünnschichtchromatogramme wurden, falls nicht anders vermerkt, auf *Merck*-DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄, sonst auf nicht aktivierten Schichten von *Merck* Kieselgel 2 HF durchgeführt. Zur Anfertigung präparativer Dünnschichtchromatogramme benutzte man mit je 30 g nicht aktiviertem *Merck* Kieselgel PF₂₅₄ beschichtete Platten der Grösse 20 × 20 cm. Die nach Verteilungsoperationen erhaltenen organischen Phasen wurden ca. 1 Std. über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer am Wasserstrahlvakuum bei 40° (Badtemperatur) eingedampft.

4-(10-Brom-decyloxy)-2,6-dimethylphenol (II). Zu einer siedenden Lösung von 100 g (0,332 Mol) 1,10-Dibromdecan (gas-chromatographisch geprüft, homologenfrei) und 24 g (0,174 Mol) 2,6-Dimethylhydrochinon (I) in 50 ml Äthanol tropfte man während 55 Min. unter gutem Rühren 24 ml einer 2,63*N*-Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol. Das Gemisch wurde 30 Min. im Sieden gehalten und dann sogleich in 400 ml Benzol gegossen. Zur Entfernung des nicht umgesetzten 2,6-Dimethylhydrochinons extrahierte man die noch warme Lösung 4mal mit je 300 ml Wasser, aus welchem durch Ausschütteln 4mal mit je 300 ml Äther sowie Trocknen und Abdampfen der Auszüge 13,5 g I (56%) zurückerhalten wurden. Die Benzolphase wurde getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand destillierte man im Hochvakuum ($98\text{--}108^\circ/0,07\text{--}0,15$ Torr) 76 g 1,10-Dibromdecan ab. Es blieb eine teerartige Masse zurück, aus welcher der Phenoläther II durch Sublimation im Vakuum (Badtemperatur $100^\circ/0,005$ Torr) in Form feiner gelber Nadeln gewonnen wurde. Das Produkt reinigte man zuerst durch Filtration einer Lösung in Benzol durch Kieselgel und dann durch fraktionierte Kristallisation aus Petroläther ($40\text{--}70^\circ$), wobei jeweils 5–10 Schritte zur vollständigen Reinigung erforderlich waren. Bei sorgfältiger Aufarbeitung der Mutterlauge erhielt man 11,57 g in grossen farblosen Säulen, Smp. $58,5\text{--}59,5^\circ$, kristallisierendes II. Aus den Endfraktionen und dem Sublimationsrückstand konnten durch Chromatographie an Kieselgel mit Benzol als Elutionsmittel noch 9,1 g 1,10-Dibromdecan und 2,0 g roher Bromäther II erhalten werden. Durch mehrfache Umkristallisation aus Petroläther gewann man aus dem letzteren noch 1,48 g einheitliche Verbindung. Die Gesamtausbeute betrug, bezogen auf Kaliumhydroxid, 58%. IR. (CCl_4): Banden u.a. bei 3630 (w), 2930 (s), 2865 (m), 1605 (w), 1495 (s) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 1,2–2,0 (*Sh*, 16H), 2,20 (*s*, 6H), 3,38 (*t*, $J = 7, 2\text{H}$), 3,84 (*t*, $J = 7, 2\text{H}$), 4,23 (*s*, 1H), 6,53 (*s*, 2H). MS.: $M^+ 357$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BrO}_2$ Ber. C 60,50 H 8,18 Br 22,36% Gef. C 60,57 H 8,22 Br 22,25%

15,17-Dimethyl-1,12-dioxa-[12]paracyclophan (III). In eine kräftig gerührte Suspension von 13,5 g entwässertem Kaliumcarbonat in 500 ml frisch destilliertem Isoamylalkohol (Siedebereich $129\text{--}131^\circ$) tropfte man während 48 Std. eine Lösung von 8,33 g (23,3 mMol) II in 200 ml Isoamylalkohol. Zur Erzielung einer hohen Verdünnung befand sich der Tropftrichter auf zwei Rückflusskühlern, von denen nur der obere gekühlt wurde. Das Reaktionsgemisch filtrierte man noch heiss durch Celit und dampfte das Filtrat im Rotationsverdampfer ein, wobei eine braune Gallerte zurückblieb. Diese digerierte man mit 200 ml Benzol/Äther 1:1, filtrierte durch Celit, extrahierte 3mal mit je 30 ml 1*N* Natriumhydroxid-Lösung, wusch mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknete über Calciumchlorid und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer. Aus dem Rückstand destillierten im Hochvakuum 4,95 g (77%) III, eine blässgelbe,

angenehm zedernholzartig riechende Flüssigkeit, Sdp. $126^{\circ}/0,025$ Torr. IR. (CCl_4): Banden u.a. bei 2930 (s), 2870 (m), 1600 (w), 1485 (s), 1465 (m), 1435 (w), 1200 (s) cm^{-1} . NMR. (60 MHz, CDCl_3): δ 0,67–1,92 (Sh, 16H), 2,28 (s, 6H), 4,10 (t, $J = 6, 2$ H), 4,21 (t, $J = 6, 2$ H), 6,63 (s, 2H). MS.: M^+ 276. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$ Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 78,24 H 10,28%

Einfacher und mit besserer Ausbeute lässt sich III durch Cyclisierung von rohem II gewinnen: Ein Ansatz zur Herstellung von II (49,1 mMol Kaliumhydroxid) wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Das nach dem Abdestillieren des nicht umgesetzten 1,10-Dibromdecans erhaltene Rohprodukt, 21 g einer teerartigen Masse, löste man in 50 ml Benzol, filtrierte die Lösung durch 100 g Kieselgel und wusch mit 1 l Benzol nach. Die Lösung des Rückstandes nach Eindampfen des Filtrats in 250 ml Isoamylalkohol wurde während 100 Std. in eine Suspension von 30 g Kaliumcarbonat in 1,2 l siedendem Isoamylalkohol getropft. Dann wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt 9,36 g III (69%, bezogen auf Kaliumhydroxid). Die entsprechende Ausbeute bei Einsatz von reinem II betrug nur 45%.

17-Methyl-1,12-dioxa-[12]paracyclophan-15-carbonsäure (IV), 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonensäure (V). Eine kräftig gerührte Suspension von 4,93 g (17,8 mMol) 15,17-Dimethyl-1,12-dioxa-[12]paracyclophan (III) in 165 ml Pyridin/Wasser 3:1 wurde auf 80° (Badtemperatur) erwärmt und während 9 Std. mit 40 g Kaliumpermanganat in Portionen von je ca. 2 g versetzt, wobei in den ersten 3 Std. 3mal mit je 60 ml Pyridin/Wasser 3:1 verdünnt wurde. In den nächsten 2 Std. fügte man 2mal je 5 g Kaliumpermanganat sowie 2mal je 60 ml Pyridin/Wasser 3:1 hinzu und versetzte darauf noch während 7 Std. mit 23 g Kaliumpermanganat in Portionen von etwa 5 g. Zur Aufarbeitung filtrierte man vom Mangandioxid ab und verteilte den Rückstand nach dem Eindampfen des Filtrats zwischen Äthylacetat und 1N Natriumhydroxid-Lösung. Die organische Phase ergab nach dem Trocknen und Eindampfen 140 mg (3%) des unveränderten Ausgangsmaterials. Nach Ansäuern der alkalischen Phase mit 1N Salzsäure auf pH 1–2 fiel ein farbloser kristalliner Niederschlag aus. Er wurde 3mal mit je 200 ml Äther ausgezogen. Durch Waschen, Trocknen und Abdampfen der organischen Phasen erhielt man 2,45 g saure Anteile. Eine weitere kleine Menge (0,30 g) konnte aus dem Mangandioxid-Rückstand nach Behandlung mit Natriumhydrogensulfit und Extraktion der angesäuerten Lösung mit Äther gewonnen werden.

Die partielle Auftrennung des Säuregemisches gelang durch Chromatographie an 130 g Kieselgel mit Benzol/Äthylacetat/Eisessig 75:25:4 als Elutionsmittel, wobei die Fraktionen von je 25 ml dünnenschichtchromatographisch analysiert wurden (Rf. III 0,87, IV 0,58, Sebacinsäure 0,43, V 0,11; die Flecken wurden durch Besprühen mit einer alkoholischen Lösung von Bromkresolgrün (für Sebacinsäure) bzw. konz. Schwefelsäure sichtbar gemacht). In den ersten Fraktionen war die Monocarbonsäure IV enthalten, verunreinigt durch ein ranzig riechendes Öl in den Fraktionen 9–10 (67 mg), rein in den Fraktionen 11–12 (142 mg) und vermischt mit Spuren von Sebacinsäure in den Fraktionen 13–14 (396 mg). Die Fraktionen 15–16 enthielten 366 mg unreine, die Fraktionen 17–20 351 mg reine Sebacinsäure. Die Dicarbonensäure V befand sich leicht verunreinigt durch Sebacinsäure in den Fraktionen 21–26 (1055 mg) und einheitlich in den Fraktionen 27–34 (169 mg). Die weitere Trennung und Reinigung der nicht einheitlichen Fraktionen erfolgte durch Kristallisation. Einen Teil der 17-Methyl-1,12-dioxa-[12]paracyclophan-15-carbonsäure (IV) erhielt man aus den Fraktionen 9–10 durch Lösen in Pentan und Auskristallisation im Kühlschrank, aus den Fraktionen 13–14 durch selektives Lösen in Pentan. Nach Vereinigung mit den Fraktionen 11–12 kristallisierte man aus Pentan und Methanol/Wasser, wodurch man 502 mg (9%) farblose Kristalle, Smp. $65\text{--}70^{\circ}$, erhielt. Trotz mehrfacher Umkristallisation wurde der Smp. nicht schärfer. Zur Analyse wurde eine aus Pentan umkristallisierte Probe 24 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet. IR. (KBr): Banden u.a. bei 3410 (breit, w), 2930 (s), 2600 (breit, m), 1730 (m) Schulter von 1700 (s), 1605 (m), 1475 (m), 1195 (s) cm^{-1} . NMR. (CCl_4): δ 0,7–1,5 (Sh, 12H), 1,5–1,9 (Sh, 4H), 2,35 (s, 3H), überlagert 4,19 (t, $J = 6, 2$ H) und 4,30 (t, $J = 6, 2$ H), 6,93 (d, $J = 3, 1$ H), 7,43 (d, $J = 3, 1$ H), 11,03 (s, breit, 1H). UV.: λ_{max} ($\log \epsilon_{\text{max}}$): 309 (3,34), Schulter 230 (3,82) nm. MS.: M^+ 306. pK_{MCS}^* 6,73 (Äqu.-Gew.: Ber. 306, gef. 300).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$ Ber. C 70,56 H 8,55 Gef. C 70,51 H 8,50%

Der in Pentan unlösliche Rückstand aus den Fraktionen 13–14, das durch einmalige Umkristallisation der Fraktionen 15–16 aus Äthylacetat erhaltene Produkt und die Fraktionen 17–20 wurden vereinigt und aus Äthylacetat umkristallisiert: 684 mg (19%) farblose Nadeln. Durch

weitere Umkristallisation einer Probe konnte ein Smp. von 132,5–134° erreicht werden. Die Identifizierung der Substanz als Sebacinsäure erfolgte durch Vergleich mit einer authentischen Probe.

Der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonsäure (V) war zum Teil Sebacinsäure (eventuell auch kleinere Anteile niedrigerer Homologen) beigemischt, die durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser abgetrennt werden konnte. Aus den Fraktionen 21–26 (dreimalige Umkristallisation) erhielt man 635 mg, aus den Fraktionen 27–34 (eine Umkristallisation) 135 mg der Dicarbonsäure V. Sämtliche Mutterlaugen wurden vereinigt und nochmals chromatographiert, was neben weiteren 147 mg unreiner Sebacinsäure noch 93 mg der Dicarbonsäure V ergab, deren Gesamtausbeute somit 14,5% betrug. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol/Wasser sowie Äthylacetat umkristallisiert: grosse farblose Kristalle, Smp. 159–159,5°, bei langsamem Erhitzen. Bei raschem Erhitzen verflüssigte sich die Substanz unter Aufschäumen bei ca. 130°, wurde wieder fest, um bei 158–159° zu schmelzen. Proben, welche aus Benzol, Hexan oder Chloroform umkristallisiert worden waren, verhielten sich analog. Offensichtlich handelt es sich um Lösungsmittelschlüsse, was im Falle des Benzols massenspektroskopisch bewiesen werden konnte. Die Resultate der Elementaranalysen entsprachen trotz sorgfältiger Trocknung im Hochvakuum nicht den erwarteten Werten. Kurzzeitiges Schmelzen im Hochvakuum führte zur Zersetzung der Substanz (dünnschichtchromatographisch nachgewiesen). IR. (CHCl₃): Banden u.a. bei 3690 (vw), 3500 (w), 3170 (m, breit), 1740 (s), 1695 (s), 1600 (w), 1580 (w), 1220 cm⁻¹. Die Probe war 2mal aus Chloroform umkristallisiert worden. NMR. (CDCl₃): δ 0,7–1,5 (*Sh*, 12H), 1,5–1,9 (*Sh*, 4H), überlagert 4,36 (*t*, *J* = 6, 2H) und 4,47 (*t*, *J* = 6, 2H), 7–8,5 (*s*, breit, 2H), 7,88 (*s*, 2H). Die Probe war aus Benzol umkristallisiert worden. MS.: *M*⁺ 336.

Optisch inaktive diastereomere Bis- α -phenyläthylamide der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonsäure (Xa, Xb, Xc). Zu einer Suspension von 62 mg (0,184 mMol) der Dicarbonsäure V in 1,5 ml trockenem Benzol gab man bei Raumtemperatur 1,0 ml Oxalchlorid. Nach Stehen über Nacht (die Dicarbonsäure löste sich im Verlaufe von einigen Stunden) dampfte man ein, nahm den Rückstand in wenig Benzol auf und destillierte letzteres wieder ab. Diese Operation wurde 3mal wiederholt. Dann löste man das rohe Säurechlorid in 3,0 ml Dioxan, versetzte nacheinander mit 0,5 ml (\pm)- α -Phenyläthylamin sowie 0,3 ml Triäthylamin und belies das Gemisch 24 Std. bei Raumtemperatur. Aufgearbeitet wurde durch Verteilung zwischen Äther und 1*N* Salzsäure, Wasser sowie 1*N* Natriumhydroxid-Lösung und Waschen, Trocknen und Eindampfen der ätherischen Extrakte. Der Rückstand, 104 mg eines gelben Öls, wies im Dünnschichtchromatogramm drei Flecken auf (Benzol/Äthylacetat 9:1): Rf. Xa 0,52, Xc 0,42, Xb 0,30. Daneben wurde ein langer diffuser Fleck beobachtet, der sich über den Bereich der anderen erstreckte. Die Auftrennung des Gemisches gelang mittels präparativer Dünnschichtchromatographie, wobei das Material auf drei Platten verteilt und mit dem oben angegebenen Lösungsmittel je zweimal entwickelt wurde. Die obere Zone enthielt 22 mg des Diastereomeren Xa (22%), die mittlere 47 mg (47%) des racemischen Diastereomeren Xc und die untere 27 mg (27%) des Diastereomeren Xb. Die weitere Reinigung der Amide erfolgte durch Umkristallisation.

Bis- α -phenyläthylamid der Dicarbonsäure V mit Smp. 155° (Xa). Durch drei Kristallisationen aus Hexan wurde ein Produkt gewonnen, welches sich an der Luft im Tageslicht gelb färbte. Die gelbe Verunreinigung liess sich mittels Filtration einer ätherischen Lösung durch Kieselgel (1 g) entfernen. Nach einer weiteren Umkristallisation aus Hexan erhielt man 16 mg farblose verfilzte Nadeln vom Smp. 154–155°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Äthanol/Wasser und Cyclohexan umkristallisiert und im Hochvakuum (24 Std. bei 40°, 15 Min. bei 120°) getrocknet. IR. (KBr): Banden u.a. bei 3400 (m), 3360 (m), 1665 (s), 1645 (s), 1520 (s), 700 (s) cm⁻¹. NMR. (CDCl₃): δ 0,7–1,9 (*Sh*, 16H), 1,65 (*d*, *J* = 7, 6H), 4,22 (*t*, *J* = 6, 2H), 4,28 (*t*, *J* = 6, 2H), 5,36 (*qi*, *J* = 7, 2H), 7,2–7,5 (*Sh*, 10H), 7,64 (*d*, breit, *J* = 8, 2H), 7,72 (*s*, 2H) (vgl. Fig.). UV. (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ_{\max}): 314 (3,49), 222 (4,47) Schulter, 208 (4,60) nm. MS.: *M*⁺543.

C₃₄H₄₂N₂O₄ Ber. C 75,24 H 7,80 N 5,16% Gef. C 75,09 H 7,86 N 4,90%

Bis- α -phenyläthylamid der Dicarbonsäure V vom Smp. 145° (Xb). Nach 2maliger Umkristallisation aus Hexan erhielt man 23,5 mg farblose, kompakte Kristalle, Smp. 144–145°. IR. (KBr): Banden u.a. bei 3370 (m), 3260 (m), 1655 (s), 1630 (s), 1525 (s), 700 (s) cm⁻¹. NMR. (CDCl₃): δ 0,6–1,9 (*Sh*, 16H), 1,59 (*d*, *J* = 7, 6H), 3,69 (*t*, *J* = 6, 2H), 4,29 (*t*, *J* = 6, 2H), 5,36 (*qi*, *J* = 7,

2H), 7,2–7,6 (*Sh*, 10H), 7,63 (*d*, breit, $J = 8$, 2H), 7,75 (*s*, 2H), (vgl. Fig.). UV. (Äthanol): λ_{\max} ($\log \epsilon_{\max}$): 314 (3,46), 221 (4,47) Schulter, 207 (4,58) nm. MS.: $M^+ 543$.

$C_{34}H_{42}N_2O_4$ Ber. C 75,24 H 7,80 N 5,16% Gef. C 75,23 H 7,70 N 5,10%

Racemisches Bis- α -phenyläthylamid der Dicarbonsäure V (Xc). Die Reinigung erfolgte durch drei Umkristallisationen aus Hexan (in den zwei ersten Mutterlaugen konnten noch Spuren von Xa nachgewiesen werden): 37,5 mg schöne farblose Nadeln, Smp. 138,5–139,5°. IR. (KBr): Banden u.a. bei 3370 (*m*), 3325 (*m*), 1655 (*s*), 1525 (*s*), 700 (*s*) cm^{-1} . UV. (Äthanol): λ_{\max} ($\log \epsilon_{\max}$): 314 (3,48), 222 (4,46) Schulter, 206 (4,62). MS.: $M^+ 543$.

$C_{34}H_{42}N_2O_4$ Ber. C 75,24 H 7,80 N 5,16% Gef. C 75,21 H 7,85 N 5,07%

Bis-(S)- α -phenyläthylamid der Dicarbonsäure V (Xc). Analog zur Herstellung der inaktiven Diastereomeren setzte man 58 mg (0,172 mMol) der Dicarbonsäure V mit 200 mg (–)-(S)- α -Phenyläthylamin um. Man isolierte 87 mg (93%) einer öligen dünn-schichtchromatographisch einheitlichen neutralen Verbindung, daneben 5 mg saure Anteile, welche aus den diastereomeren Amid-carbonsäuren IXa und b bestanden. Zur Bestimmung der physikalischen Eigenschaften wurde eine Probe durch präparative Dünn-schichtchromatographie mit Methylchlorid als Laufmittel gereinigt und 2 Tage im Hochvakuum bei 50° getrocknet. $[\alpha]_D^{23} = +6,0^\circ$, $[\alpha]_{540}^{23} = +9,6^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = +44,7^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = +79,2^\circ$ ($c = 1,40$, Benzol). NMR. ($CDCl_3$): δ 0,6–1,9 (*Sh*, 16H), 1,58 (*d*, $J = 7$, 3H), 1,61 (*d*, $J = 7$, 3H), 3,89 (*t*, $J = 6$, 2H), 4,28 (*t*, $J = 6$, 2H), 5,45 (*qi*, $J = 7$, 1H), 5,47 (*qi*, $J = 7$, 1H), 7,2–7,6 (*Sh*, 10H), 7,62 (*d*, breit, $J = 8$, 1H), 7,66 (*d*, breit, $J = 8$, 1H), AB 7,72, 7,78 ($J = 3,5$, 2H) (vgl. Fig.).

1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonsäure-dimethylester (VI). Durch Umsetzung der Säure V mit Diazomethan erhielt man in quantitativer Ausbeute den Dimethylester VI, ein farbloses hochviskoses Öl. Zur Analyse wurde im Kugelrohr destilliert (170°/0,01 Torr). IR. ($CHCl_3$): Banden u.a. bei 1720 (*s*), 1600 (*w*), 1580 (*w*), 1320 (*s*), 1215 (breit, *s*) cm^{-1} . NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): δ 0,7–2,0 (*Sh*, 16H), 3,93 (*s*, 6H), 4,17 (*t*, $J = 5,5$, 2H), 4,31 (*t*, $J = 5,5$, 2H), 7,53 (*s*, 2H). MS.: $M^+ 364$.

$C_{20}H_{28}O_6$ Ber. C 65,91 H 7,74% Gef. C 66,13 H 7,83%

17-Methoxycarbonyl-1,12-dioxa-[12]paracyclophan-15-carbonsäure (VII). Eine Lösung von 491 mg (1,46 mMol) der Dicarbonsäure V in 10 ml Methylchlorid versetzte man bis zur bleibenden Gelbfärbung mit einer ätherischen Diazomethanolösung, zerstörte das überschüssige Reagens mit Eisessig und dampfte das Reaktionsgemisch ein. Der Rückstand wurde in 10 ml Methanol aufgenommen und die Lösung mit 1,46 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Zur Verseifung wurde genau 1 Std. zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt und mit 100 ml Wasser verdünnt, mit 1 N Natriumhydroxidlösung bis pH 10 versetzt und 2mal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der Extrakte erhielt man 117 mg (22%) Dimethylester VI zurück. Die wässrige Phase wurde vorsichtig angesäuert (pH 4–5) und 5mal mit je 40 ml Chloroform extrahiert. Der Rückstand nach dem Eindampfen der gewaschenen und getrockneten Extrakte wurde an 20 g Kieselgel mit Benzol/Äthylacetat/Eisessig 70:30:4 als Elutionsmittel chromatographiert. Dabei fing man Fraktionen von je 5 ml auf und analysierte sie dünn-schichtchromatographisch (2 HF, Benzol/Äthylacetat/Eisessig 75:25:4, Rf. VI 0,93, VII 0,73, V 0,33). Die Fraktionen 7–10 enthielten 247 mg (48%) Dicarbonsäure-monomethylester VII, die Fraktionen 11–16 131 mg (27%) Dicarbonsäure V. VII wurde als farbloses Öl erhalten, welches erst nach längerem Aufbewahren kristallin erstarrte. Zur Analyse wurde aus Methanol/Wasser sowie Hexan umkristallisiert: farblose Nadeln, Smp. 78–82°. Trotz weiterer Umkristallisationen aus verschiedenen Lösungsmitteln konnte kein schärferer Smp. erreicht werden. IR. (KBr): Banden u.a. bei 1730 (*s*), 1685 (*s*), 1470 (*s*), 1435 (*s*), 1305 (*s*), 1165 (*s*) cm^{-1} . MS.: $M^+ 350$.

$C_{19}H_{26}O_6$ Ber. C 65,12 H 7,48% Gef. 65,22 H 7,53%

Diastereomere (S)- α -Phenyläthylamide der 17-Methoxycarbonyl-1,12-dioxa-[12]paracyclophan-15-carbonsäure (VIIIa, VIIIb). Zu einer eisgekühlten Lösung von 533 mg (1,52 mMol) des Dicarbonsäure-monomethylesters VII in 1,8 ml Chloroform gab man 169 mg (1,67 mMol) Triäthylamin und 181 mg (1,67 mMol) Chlorameisensäureäthylester in je 1,5 ml Chloroform gelöst. Nach 2 Std. Stehen bei Raumtemperatur wurden 250 mg (2,06 mMol) (–)-(S)- α -Phenyläthylamin hinzugefügt und weiterhin 10 Std. stengelassen. Durch Dünn-schichtchromatographie konnte festgestellt werden, dass der Umsatz vollständig war. Nach Verteilung zwischen 100 ml Äthylacetat

und 2mal je 30 ml Wasser, 2mal je 20 ml 1 N Salzsäure, 3mal je 20 ml Wasser, 2mal je 20 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung und Eindampfen der gewaschenen und getrockneten organischen Phase blieben 654 mg (95%) eines farblosen Öls zurück, welches im Dünnschichtchromatogramm zwei Flecken aufwies: Benzol/Äthylacetat 9:1, Rf. (-)VIIIa 0,59, (+)-VIIIb 0,50. Im präparativen Maßstab gelang die Trennung der Diastereomeren durch Chromatographie an 70 g Silikagel mit demselben Elutionsmittel, wobei im Bereich, in welchem Produkte vorkamen, Fraktionen von je 5 ml aufgefangen und dünn-schichtchromatographisch analysiert wurden. Im Intervall 420–510 ml waren 225 mg Amid-ester (-)-VIIIa, im Intervall 510–570 ml 324 mg eines Gemisches und im Bereich 570–650 ml 96 mg Amid-ester (+)-VIIIb enthalten. Die beiden diastereomeren Verbindungen konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Amid-ester (-)-VIIIa mit Rf. 0,59. $[\alpha]_{578}^{21} = -3,2^\circ$, $[\alpha]_{366}^{21} = -84^\circ$ ($c = 2,81$, Benzol). IR. (CHCl₃): Banden u.a. bei 3375 (w), 1720 (s), 1650 (s), 1520 (s), 1215 (breit, s), 700 (m) cm⁻¹. NMR. (CDCl₃): δ 0,7–2,0 (*Sh*, 16H), 1,62 (*d*, $J = 7$, 3H), 3,91 (*s*, 3H), 3,9–4,6 (*Sh*, 4H), 5,32 (*qi*, $J = 7$, 1H), 7,2–7,5 (*Sh*, 5H), 7,49 (*d*, $J = 3,5$, 1H), 7,92 (*d*, $J = 3,5$, 1H), 8,32 (*d*, breit, $J = 8$, 1H). MS.: M^+ 453.

Amid-ester (+)-VIIIb mit Rf. 0,50. $[\alpha]_{578}^{21} = +9,9^\circ$, $[\alpha]_{366}^{21} = +126^\circ$ ($c = 4,28$, Benzol). IR. (CHCl₃): Deckungsgleich dem von (-)-VIIIa. NMR. (CDCl₃): δ 0,6–2,0 (*Sh*, 16H), 1,58 (*d*, $J = 7$, 3H), 3,90 (*s*, 3H), 3,8–4,2 (*Sh*, 2H), 4,28 (*t*, $J = 6$, 2H), 5,35 (*qi*, $J = 7$, 1H), 7,2–7,4 (*Sh*, 5H), 7,49 (*d*, $J = 3,5$, 1H), 7,96 (*d*, $J = 3,5$, 1H), 8,32 (*d*, breit, $J = 8$, 1H). MS.: M^+ 453.

Diastereomere Mono-(S)- α -phenyläthylamide der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbon-säure (IXa, IXb). Eine Lösung von 266 mg (0,586 mMol) Amid-methylester (-)-VIIIa in 10 ml Methanol, der man zu Beginn und nach 5 Std. 0,7 ml bzw. 0,3 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung hinzufügte, wurde 9 Std. zum Sieden erhitzt. Man engte auf ca. 2 ml ein, verdünnte mit 50 ml Wasser und säuerte mit 1 N Salzsäure an (pH 1–2). Den farblosen Niederschlag extrahierte man 3mal mit je 75 ml Chloroform. Der Rückstand nach dem Eindampfen der gewaschenen und getrockneten Extrakte wurde aus 60 ml Äthylacetat umkristallisiert: 231 mg farblose Nadeln der Amid-carbonsäure IXa, Smp. 255–257° (Zers.). Aus der Mutterlauge konnten durch 3malige Umkristallisation aus Äthanol/Wasser weitere 16 mg der reinen Verbindung gewonnen werden (insgesamt 96%). Die Verbindung ist relativ schwer löslich in den üblichen Lösungsmitteln. Dünnschichtchromatographisches Verhalten (Benzol/Äthylacetat/Eisessig 50:50:3): Rf. 0,64. $[\alpha]_D^{24} = -28^\circ$, $[\alpha]_{546}^{24} = -37^\circ$, $[\alpha]_{436}^{24} = -77^\circ$, $[\alpha]_{405}^{24} = -106^\circ$ ($c = 0,274$, Äthanol). IR. (KBr): Banden u.a. bei 3340 (m), 1720 (s), 1630 (s), 1595 (m), 1580 (m), 1535 (s), 1200 (breit, s), 705 (s) cm⁻¹. MS.: M^+ 439. pK_{MCS}^* 5,88 (Äqu.-Gew.: Ber. 439,5, gef. 461).

C₂₆H₃₃NO₅ Ber. C 71,04 H 7,57 N 3,19% Gef. C 70,88 H 7,61 N 3,16%

Analog erhielt man aus 150 mg (+)-VIIIb 135 mg (93%) der Amid-carbonsäure (+)-IXb, Smp. 221–223° (Sintern ab 214°), nach Wiedererstarren Smp. 242–244° (Zers.), farblose Nadeln (aus Äthylacetat) oder Blättchen (aus Äthanol/Wasser), relativ schwer löslich in den üblichen Lösungsmitteln. Dünnschichtchromatographisches Verhalten (Benzol/Äthylacetat/Eisessig 50:50:3): Rf. 0,62. $[\alpha]_D^{24} = +34^\circ$, $[\alpha]_{546}^{24} = +48^\circ$, $[\alpha]_{436}^{24} = +137^\circ$, $[\alpha]_{405}^{24} = +220^\circ$ ($c = 0,315$, Äthanol). IR. (KBr): Banden u.a. bei 3360 (m), 1720 (s), 1630 (s), 1595 (m) mit Schulter 1580 (w), 1540 (s), 1200 (breit, aufgespalten, s), 705 (s) cm⁻¹, besonders im Fingerprint-Gebiet signifikant verschieden von dem des diastereomeren (-)-IXa. MS.: M^+ 439. pK_{MCS}^* 5,72 (Äqu.-Gew.: Ber. 439,5, gef. 449).

C₂₆H₃₃NO₅ Ber. C 71,04 H 7,57 N 3,19% Gef. C 70,97 H 7,60 N 3,25%

meso-Bis- α -phenyläthylamide der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbon-säure (Xa, Xb) (vgl. S. 2617). Bis- α -phenyläthylamid Xa mit Smp. 155°. 30,4 mg (0,0692 mMol) Amid-carbon-säure (-)-IXa, 0,20 ml Äthylacetat, 0,025 ml Pyridin und 34 mg (0,106 mMol) Di-*p*-nitrophenyl-sulfit wurden 18 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss auf 52° (Badtemperatur) erwärmt. Die Säure (-)-IXa löste sich erst im Verlauf von einigen Std. Aufgearbeitet wurde die klare, zitronengelbe Lösung durch Verteilung zwischen Benzol/Äther 1:1 (2mal je 100 ml) und 2mal je 30 ml 1 N Salzsäure, Wasser sowie 3mal je 50 ml 0,1 N Natriumhydroxid-Lösung. Im Dünnschichtchromato-gramm (Benzol/Äthylacetat 9:1) wiesen die neutralen Anteile nur einen Fleck mit Rf. 0,89 auf. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der organischen Extrakte erhielt man 41,5 mg des öligen rohen Nitrophenylesters, welcher ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde. Eine Lösung des letzteren in 0,35 ml trockenem Dioxan versetzte man mit 0,045 ml (+)-(*R*)- α -Phenyl-äthylamin sowie 0,03 ml Triäthylamin und erhitzte 2 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss zum

Sieden. Die neutralen Anteile wurden durch Verteilung zwischen Benzol/Äther 1:1 und 0,5N Salzsäure sowie 0,5N Natriumhydroxid-Lösung erhalten. Der Rückstand nach dem Eindampfen der gewaschenen und getrockneten Extrakte enthielt rote Verunreinigungen, welche mittels Filtration der Lösung in Äther durch 1 g Kieselgel entfernt wurden. Der Rückstand nach Eindampfen des Filtrats wurde mit wenig Hexan digeriert und aus Methanol/Wasser sowie Hexan umkristallisiert: 32 mg *Bis- α -phenyläthylamid Xa*, Smp. 154–155°. Aus den vereinigten Mutterlaugen konnten durch präparative Dünnschichtchromatographie (Benzol/Äthylacetat 9:1) und 2maliges Umkristallisieren aus Hexan weitere 3,5 mg der reinen Substanz gewonnen werden (Gesamtausbeute 94%). Das Produkt war, nach Kristallform, Misch-Smp. und chromatographischem Verhalten identisch mit der früher auf anderem Wege hergestellten Verbindung (vgl. S. 2617).

Bis- α -phenyläthylamid Xb mit Smp. 145°. Analog wie bei der Herstellung des Diastereomeren-gemisches (–)-VIIIa/(+)-VIIIb beschrieben (vgl. S. 2617) setzte man 50 mg (0,114 mMol) Amid-carbonsäure (+)-IXb mit 15,6 mg (0,144 mMol) Chlorameisensäureäthylester zum gemischten Anhydrid um und setzte dieses mit 28 mg (0,231 mMol) (+)-(R)- α -Phenyläthylamin um. Man erhielt 9 mg (18%) (+)-IXb zurück, ausserdem 40 mg ölige neutrale Anteile. Das IR.-Absorptionsspektrum der letzteren (in Chloroform) zeigte neben den üblichen Amidbanden ein starkes Signal bei 1710 cm⁻¹ (vermutlich vom Urethan des (+)- α -Phenyläthylamins stammend). Durch präparative Dünnschichtchromatographie (Benzol/Äthylacetat 10:1, nur eine starke Bande) liessen sich 32 mg eines kristallinen Rohproduktes gewinnen, das aus Hexan umkristallisiert wurde: 24 mg (39%) *Bis- α -phenyläthylamid Xb*, Smp. 144–144,5°, mit zwei Phasenumwandlungen bei 77° und 106–107°²⁾. Die Verbindung war nach ihren Eigenschaften und Misch-Smp. identisch mit dem früher hergestellten Produkt (S. 2617).

Die Spektren und pK_{MCS}*-Werte wurden in unserer Abteilung für Instrumentalanalyse (Leitung Prof. W. Simon) gemessen. Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog, *Angew. Chem.* 78, 413 (1966).
- [2] V. Prelog, *Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. Proc.* 71 B, 108 (1968).
- [3] V. Prelog, *Chem. in Britain* 4, 382 (1968).
- [4] V. Prelog, 21st Organic Chemistry Symposium of the Amer. Chem. Soc., Salt Lake City, Utah, 1969, Abstracts p. 82–84.
- [5] S. I. Goldberg & W. D. Bailey, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 1046 (1971), *Tetrahedron Letters* 1971, 4087.
- [6] V. Prelog & G. Helmchen, *Helv.* 55, 2581 (1972).
- [7] G. Helmchen & V. Prelog, *Helv.* 55, 2599 (1972).
- [8] B. H. Smith, *Bridged Aromatic Compounds*, Academic Press, New York und London 1964.
- [9] W. Baker & N. C. Brown, *J. Chem. Soc.* 1948, 2303.
- [10] A. Lülltringham & H. Gralheer, *Liebigs Ann. Chem.* 550, 67 (1941).
- [11] R. Adams & N. Kornblum, *J. Amer. chem. Soc.* 63, 188 (1941).
- [12] R. A. Boissonnas, *Helv.* 34, 874 (1951).
- [13] B. Iselin, W. Rüttel, P. Sieber & R. Schwyzer, *Helv.* 40, 373 (1957).
- [14] G. Helmchen, R. Ott & K. Sauber, *Tetrahedron Letters* 1972, 3837.
- [15] G. Helmchen (in Vorbereitung).

²⁾ Letztere konnten später bei Präparaten, die auf anderem Wege hergestellt worden waren, nicht mehr beobachtet werden.