

Die Ringinversions-Barriere im [2.2]Metacyclophan

Von

C. Glotzmann, E. Langer, H. Lehner und K. Schlögl*

Lehrkanzel für Organische Chemie der Universität Wien, Österreich

Mit 5 Abbildungen

(Eingegangen am 13. Mai 1974)

The Barrier of Ring Inversion of [2.2]Metacyclophane

From racemization studies on optically active [2.2]metacyclophanes substituted in position 4, the parameters of activation for the inversion of the tenmembered ring were found to be: $\Delta G_{423}^{\ddagger} = 31.5$ kcal/mole, $\Delta H^{\ddagger} = 27.5$ kcal/mole and $\Delta S^{\ddagger} = -10$ Cl/mole.

Racemization does not occur *via* bond forming or breaking; the value for the inversion barrier is not affected by substituents in position 4 and therefore corresponds to the value of unsubstituted [2.2]metacyclophane, whereas substituents in the bridge exert a distinct influence. These results can easily be explained on the basis of the "isoconformational" concept.

Einleitung

In der Terminologie der Konformationsanalyse bedeutet Inversion eine Konformationsänderung, die eine gegebene Ringkonformation durch Inversion aller Torsionswinkel in ihr Spiegelbild transformiert. Für [2.2]Metacyclophan (1), dessen Zehnerring-System eine starre treppenförmige Geometrie besitzt, wurde die Inversionsbarriere zu $\Delta G^{\ddagger} > 27$ kcal abgeschätzt¹.

Während im achiralen [2.2]Metacyclophan (1, R=H) die durch Inversion ineinander überführbaren Konformer A und B nicht unterscheidbar sind, bietet die Einführung von Substituenten R an geeigneter Stelle des prochiralen Stammkörpers (vgl. Abb. 1) die Möglichkeit, dieses *Konformationsgleichgewicht* durch ein *Konfigurationsgleichgewicht* zu ersetzen. Bei Verwendung chiraler, optisch aktiver

* Herrn Prof. Dr. O. Hoffmann-Ostenhof mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

[2.2]Metacyclophane ($R \neq H$) kann man somit aus den Racemisierungsgeschwindigkeiten eindeutig auf die Ringinversions-Barriere schließen.

Die Kenntnis der optischen Stabilität von Molekülen, deren Chiralität auf einer Behinderung der freien Drehbarkeit um eine oder mehrere Einfachbindungen beruht, vermittelt daher ein tieferes Verständnis für die zwischen Atomen, Atomgruppen oder Molekülteilen herrschenden Wechselwirkungen. Anhand des umfangreichen Materials über Biaryle² und [n]Cyclophane³ wird dieser Umstand in eindrucksvoller Weise demonstriert.

Als Methoden zur Ermittlung der freien Aktivierungsenthalpie (die ja ein Maß für die optische Stabilität darstellt) werden meistens entweder die Zeitabhängigkeit einer chiroptischen Eigenschaft oder die Bestimmung von Koaleszenztemperaturen bzw. Linienverbreiterung von Kernresonanzsignalen herangezogen. Die aus derartigen kinetischen Untersuchungen

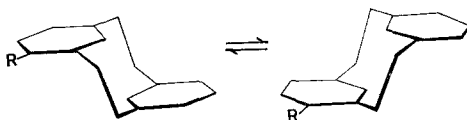


Abb. 1. Inversion des [2.2]Metacyclophans (1)

mit Hilfe der Theorie der absoluten Reaktionsgeschwindigkeiten zugänglichen Aktivierungsparameter gestatten es in vielen Fällen, auch eine Information bezüglich des Übergangszustandes und des mechanistischen Ablaufes zu gewinnen.

Kürzlich wurde über eine Bestimmung der Inversionsschwelle von brückensubstituierten [2.2]Metacyclophanen berichtet⁴. Im Lichte neuerer Ergebnisse^{5, 6, 7} bezüglich einer Beeinflussung der Grundzustands-Geometrie von [2.2]Metacyclophanen durch Substituenten in der Brücke (Positionen 1, 2, 9 und 10) war es von Interesse zu klären, ob sich die Verzerrung des σ -Skeletts auch in einer Änderung der Aktivierungsgrößen — also im Übergangszustand der Inversion — bemerkbar macht. Denn nur dann, wenn diese Faktoren nicht dominant sind, darf von der Racemisierungsgeschwindigkeit eines Derivates von 1 auf die Inversionsbarriere im Stammkörper 1 geschlossen werden.

Zur Klärung dieser Fragen schien uns ein Vergleich der Aktivierungsparameter kernsubstituierter, chiraler [2.2]Metacyclophane und [2.2]Metaparcyclophane mit den Aktivierungsparametern brückensubstituierter [2.2]Metacyclophane geeignet. Zum zweiten versprach ein Studium dieser Verbindungen Einblick in den mechanistischen Ablauf der Inversion sowie Aufschluß über eventuell vorhandene elektronische Einflüsse.

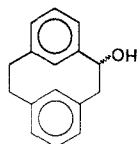
Methodik und Ergebnisse

Die optisch aktiven Phane **2**–**5** wurden in Dekalin in einer thermostatisierbaren Küvette racemisiert, und die Aktivitätsabnahme als Funktion der Zeit mit Hilfe des Circular dichroismus (CD) beim entsprechenden Maximum der 1L_b -Bande (**2** und **3**: 295 nm, **4**: 297 nm, **5**: 300 nm) registriert⁸. Die Messung der Temperatur erfolgte mit Hilfe eines Thermo-

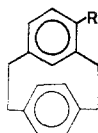


- R
- 1 H
 - 2 COOH
 - 3 COOCH₃
 - 4 COCH₃
 - 5 NHCOOBz

6



- 7 a-OH
- 8 e-OH



- R
- 9 H
 - 10 COOCH₃
 - 11 COOH

elements. Racemisierungs- bzw. Inversions-Konstanten ($k_r = 2 k_i$) wurden graphisch durch Auftragen von $\log \frac{A_0}{A_t}$ gegen $\frac{1}{t}$ ermittelt (A_0, A_t : Aktivitäten zur Zeit $t = 0$ bzw. t). Die Racemisierung gehorcht streng der ersten Reaktionsordnung.

Unter der Annahme, daß der Transmissionskoeffizient, α , 1 ist, errechnet sich die freie Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger der Inversion bei der absoluten Temperatur T zu⁹:

$$\Delta G^\ddagger = 4,574 \cdot T \cdot \left(\log \frac{k_i}{T} - 10,319 \right).$$

Die aus der Temperaturabhängigkeit von k_i erhaltenen Werte der Aktivierungsenthalpie (ΔH^\ddagger) und -entropie (ΔS^\ddagger) wurden durch eine graphische Lösung der Gleichung

$$\log \frac{k_i}{T} = -\frac{1}{T} \cdot \frac{\Delta H^\ddagger}{4,574} + \frac{\Delta S^\ddagger}{4,574} + 10,319,$$

die Aktivierungsenergie E_a aus

$$E_a = \Delta H^\ddagger - RT$$

bestimmt. Die Ergebnisse finden sich in den Tab. 1—4. In der Tab. 5 sind die Werte der auf 423° K extrapolierten Aktivierungsparameter der kernsubstituierten Phane 2—5 jenen der brückensubstituierten 6—8 gegenübergestellt.

Tabelle 1. *Racemisierungs- bzw. Inversions-Geschwindigkeitskonstanten* (k_r bzw. k_i), *Halbwertszeiten* ($t_{1/2}$) *sowie freie Aktivierungsenthalpien* (ΔG^\ddagger) *der Inversion von 2 bei verschiedenen Temperaturen* (T)

T, K	$k_r \cdot 10^5,$ sec ⁻¹	$t_{1/2}, \text{min}$	$k_i \cdot 10^5,$ sec ⁻¹	$\frac{k_i}{T} \cdot 10^8$	$-\log \frac{k_i}{T}$	$\Delta G^\ddagger,$ kcal/Mol
392	6,80	170	3,40	8,67	7,062	31,16
399	13,44	86	6,72	16,84	6,774	31,20
406	24,60	47	12,30	30,29	6,519	31,27
409	30,00	39	15,00	36,68	6,436	31,34
410	32,40	36	16,20	39,53	6,403	31,36
412	38,40	30	19,20	46,60	6,332	31,38

Tabelle 2. $k_r, k_i, t_{1/2}$ und ΔG^\ddagger von 3 bei T

T, K	$k_r \cdot 10^5,$ sec ⁻¹	$t_{1/2}, \text{min}$	$k_i \cdot 10^5,$ sec ⁻¹	$\frac{k_i}{T} \cdot 10^8$	$-\log \frac{k_i}{T}$	$\Delta G^\ddagger,$ kcal/Mol
392	6,86	168	3,43	8,75	— 7,058	31,157
412	39,40	29	19,7	47,82	— 6,320	31,356

Die freien Aktivierungsenthalpien für den „Schaukelvorgang“ des „Metaringes“ in den [2.2]Metaparacyclophanen 9 und 10 haben wir aus den Koaleszenztemperaturen, T_c , sowie den beiden AB -Partialspektren der Protonen an C-12, C-13 bzw. C-14, C-15 ($J_{AB} = 1,8 \text{ Hz}$) ermittelt und die Geschwindigkeitskonstanten k_{T_c} mit Hilfe der Gleichung nach Gutowsky und Holm¹⁰

$$k_{T_c} = \frac{\Pi}{\sqrt{2}} \sqrt{\Delta \nu^2 + 6J_{AB}^2}$$

berechnet (s. Tab. 6), bzw. $\Delta G_{T_c}^\ddagger$ aus

$$\Delta G_{T_c}^\ddagger = 4,57 \cdot T_c \cdot \left(9,97 + \log \frac{T_c}{\Delta \nu} \right).$$

Tabelle 3. k_r , k_i , $t_{1/2}$ und ΔG_T^\ddagger von **4** bei T

T , K	$k_r \cdot 10^5$, sec ⁻¹	$t_{1/2}$, min	$k_i \cdot 10^5$, sec ⁻¹	$\frac{k_i}{T} \cdot 10^8$	$-\log \frac{k_i}{T}$	ΔG_T^\ddagger , kcal/Mol
399	14,80	78	7,40	18,55	6,7317	31,11
412	46,00	25	23,00	55,83	6,2530	31,23

Tabelle 4. k_r , k_i , $t_{1/2}$ und ΔG_T^\ddagger von **5** bei T

T , K	$k_r \cdot 10^5$, sec ⁻¹	$t_{1/2}$, min	$k_i \cdot 10^5$, sec ⁻¹	$\frac{k_i}{T} \cdot 10^8$	$-\log \frac{k_i}{T}$	ΔG_T^\ddagger , kcal/Mol
397	9,04	127	4,52	11,385	— 6,9436	31,35
403	13,8	84	6,90	17,121	— 6,7665	31,49
410	26,0	44	13,00	31,71	— 6,4988	31,54
412	30,6	38	15,30	37,14	— 6,4302	31,56

Tabelle 5. Aktivierungsparameter der Phase **2—8** bei $T = 423$ °K.
(Die Werte für **2—5** sind mit Hilfe der ersten Ullrichschen Näherung extrapoliert)

Formel Nr.	ΔG_{423}^\ddagger , kcal/Mol	ΔH^\ddagger , kcal/Mol	ΔS^\ddagger , Cl/Mol	E_a , kcal/Mol
6 ⁴	25	10,75 ± 0,19	— 48,4 ± 0,6	9,90
2	31,5	27,50 ± 2	— 9,5 ± 4	26,65
3	31,5	27,50 ± 2	— 9,5 ± 4	30,65
4	31,4	27,30 ± 2	— 9,7 ± 4	26,45
5	31,7	27,00 ± 2	— 11,0 ± 4	26,15
7 ⁴	32,9	31,70 ± 1,7	— 3,0 ± 4	30,85
8 ⁴	33,2	29,60 ± 1,7	— 8,5 ± 4	32,35

Tabelle 6. Freie Aktivierungsenthalpien ($\Delta G_{T_c}^\ddagger$) bei den Koaleszenztemperaturen (T_c) für die [2.2]Metaparacyclophane **9—11** in Hexachlorbutadien

Formel Nr.	T_c , K	$\Delta \nu$, Hz	K_{T_c} , sec ⁻¹	$\Delta G_{T_c}^\ddagger$, kcal/Mol
9	418 ± 5	75	167	20,5 ± 0,3
10	416 ± 5	76	169	20,4 ± 0,3
11	418 ± 5	76	169	20,5 ± 0,3

Diskussion

Bezüglich der Ringinversion der [2.2]Metacyclophane erhebt sich primär die Frage nach dem Mechanismus. Zunächst scheinen für die Inversion zwei prinzipiell verschiedene Möglichkeiten denkbar: Einerseits solche, bei denen Bindungen geöffnet und geschlossen werden (und vice versa) und andererseits jene, die über Änderung von Torsions- und Bindungswinkeln verlaufen. Erstere würden für die Inversion ein langlebiges Diradikal als Zwischenprodukt erfordern. Insbesondere könnte hierfür das in Abb. 2 formulierte Valenztautomerie-Gleichgewicht verantwortlich sein.

Bekanntlich können [2.2]Metacyclophane thermisch oder photochemisch (mit nachfolgender Oxidation) zu Tetrahydropyrenen cycli-

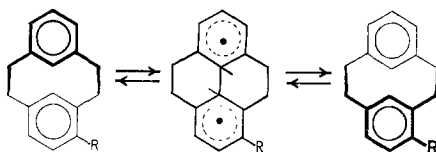


Abb. 2. Ringinversion von [2.2]Metacyclophanen durch ein Valenztautomerie-Gleichgewicht

siert werden^{12, 13}; diese Reaktion verläuft über ein Diradikal. Wir konnten jedoch thermisch (bei 150°) in Anwesenheit von O₂ keine Bildung von Tetrahydropyrenen feststellen. Auch photochemisch gelang es selbst bei Zusatz eines Sensibilisators (Benzophenon) nicht, eine Abnahme der optischen Aktivität zu erreichen.

Diese Befunde werden durch Ergebnisse von Hayashi und Sato¹⁴ erhärtet: bei der Flash-Photolyse von **1** wurde keine langlebige, angeregte Species gefunden.

Unter Berücksichtigung der oben angeführten Resultate und Argumente erscheint die zweite Möglichkeit, bei der die Inversion durch Änderungen von Torsions- und Bindungswinkeln zustande kommt, wahrscheinlicher.

Der Mechanismus der thermischen Racemisierung chiraler, optisch aktiver [2.2]Metacyclophane ist also von jenem der kernsubstituierten [2.2]Paracyclophane prinzipiell verschieden: Letzterer verläuft über ein langlebiges, offenkettiges Diradikal¹⁵, während ersterer eine diskrete Folge von Winkeländerungen beinhaltet.

Tab. 5 zeigt, daß die Aktivierungsparameter ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger der kernsubstituierten Phane 2—5 untereinander wenig verschieden sind und somit elektronische Faktoren kaum einen Einfluß auf die Inversion ausüben dürften. Die negative Aktivierungsentropie ($\Delta S^\ddagger = -10 \text{ Cl}$) läßt auf eine Freiheitsbeschränkung im Übergangszustand schließen und macht Inversionsmechanismen durch Öffnen und Schließen von Bindungen unwahrscheinlich.

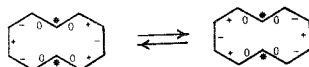


Abb. 3. [2.2]Metacyclophan als Isokonformerer der Sesselform des Cyclohexans. * bedeutet hier sowie in den Abb. 4 und 5 eine Torsionsrestriktion

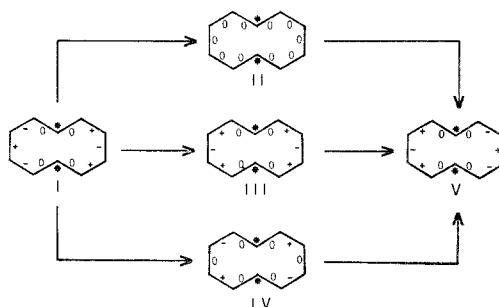


Abb. 4. Mögliche Zwischenstufen bei der Ringinversion von [2.2]Metacyclophanen

Das Zehnerring-System von 1 stellt ein Glied der „Isokonformationsreihe“⁶ des Cyclohexans (Sesselform) dar; somit läßt sich die Inversion (wie in Abb. 3 gezeigt) einfach darstellen, woraus die Unterschiede in den Aktivierungsparametern (s. Tab. 5) abgeleitet werden können.

Aus einem Vergleich mit den Inversionsbarrieren der [2.2]Metaparcyclophane 9—11 erkennt man, daß der Substituent in Position 4 keinen Beitrag zu den ΔG^\ddagger -Werten liefert. Für die Inversionsbarriere ist hier ausschließlich die Wechselwirkung der Position 8 mit dem gegenüberliegenden Ring maßgeblich, was durch den ungewöhnlich großen kinetischen Isotopeneffekt im 8-*d*-[2.2]Metaparcyclophan gestützt wird¹⁶.

Dies legt den Schluß nahe, daß auch im [2.2]Metacyclophan die Behinderung hauptsächlich durch die Positionen 8 und 16 erfolgt, d. h. ein Vorbeidrehen an diesen Stellen erschwert wird. Vor allem geht

daraus hervor, daß die Aktivierungsparameter der kernsubstituierten Phane **2—5** jenen des Stammkörpers **1** gleichgesetzt werden dürfen.

Die Interkonversion (I \rightarrow V) wird daher so verlaufen, daß die Positionen 8 und 16 einander am wenigsten nahe kommen; dies schließt die Konformeren II (multiplanar) und III (Twist-Wanne) aus und macht den Weg über IV (Wanne) sehr wahrscheinlich (s. Abb. 4).

Eine Verminderung der Aktivierungsenthalpie, ΔH^\ddagger , wird also durch alle jene Faktoren bewirkt, die eine Vergrößerung des C-8—C-16-Abstandes verursachen. Dies bietet auch den Schlüssel zum Verständnis für die bemerkenswert kleine Aktivierungsenthalpie des Ketons **6** ($\Delta H^\ddagger = 11$ kcal)⁴.

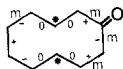


Abb. 5. 1-Oxo-[2.2]metacyclophan **6**; an den durch (**m**) bezeichneten Stellen tritt eine Verringerung der Absolutwerte der Torsionswinkel ein

Die im Vergleich zur C—C-Bindungslänge (1,54 Å) etwas kürzere C—C=(O)-Bindung (1,51 Å) zusammen mit der Aufweitung des (C—C—O—C—C)-Bindungswinkels hat eine Veränderung der Geometrie des gesamten Ringsystems — und somit auch geänderte C-8—C-16-Bindungsabstände (auch im Übergangszustand) — zur Folge und führt somit zu einer Abflachung der in Abb. 5 skizzierten Molekülteile. Die Aktivierungsparameter dürfen aus diesem Grunde nicht mehr jenen von **1** gleichgesetzt werden. Substituenten am Zehnering-System verändern die Geometrie des zu invertierenden Ringes⁷ (wie auch ein Vergleich der Carbinole **7** und **8** zeigt), woraus sich die geänderten Aktivierungsparameter ergeben.

Dank

Herrn Doz. Dr. *H. Falk* haben wir für wesentliche Hinweise zu danken. Herrn Dr. *E. Haslinger* danken wir für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren sowie für die Bestimmung der Koaleszenztemperaturen.

Experimenteller Teil

Zur Charakterisierung und Strukturermittlung wurden folgende Geräte verwendet:

Kofler-Heiztisch-Mikroskop (Schmp., korr.), Varian XL-100 (¹H-NMR), Varian-MAT CH-7 (*MS*), Perkin-Elmer 237 (*IR*). Für die präp. Schichtchromatographie (*DC*) wurde Kieselgel-HF₂₅₄ (Merck) verwendet. Das für die Racemisierungsversuche benötigte Dekalin wurde durch Ausschütteln

mit konz. H₂SO₄ und zweimalige fraktionierte Destillation (630 × 26 mm-Vigreux-Kolonnen) gereinigt. Es hatte die Zusammensetzung 25% *cis* und 75% *trans* (GC: Varian 1400, OV-17 2%).

Die Verbindungen **2**–**5** wurden nach ¹⁷, **9** nach ¹⁵ dargestellt.

[2.2]Metaparacyclophan-4-carbonsäure-methylester (**10**)

800 mg 4-Brom[2.2]metaparacyclophan¹⁹ in 10 ml Äther wurden bei 0° mit 4 ml *n*-Butyllithium (2*n*-Lösung in *n*-Hexan) 1 Stde. gerührt. Man goß auf Äther-Trockeneis, rührte eine weitere Stde., setzte 30 ml Wasser zu, säuerte an und schüttelte mehrmals mit Wasser aus. Die in der äther. Phase enthaltene Säure **11** wurde mit 1proz. wäßr. KOH extrahiert und mit HCl gefällt. Ausb. 550 mg (78% d. Th.). Man veresterte sofort mit CH₂N₂, reinigte durch präp. Schichtchromatographie (Benzol—Hexan, 1:1) und erhielt 360 mg (48% d. Th.) **10**; Schmp. 73—75°.

IR (CCl₄): 1635 (ν C=O).

C₁₈H₁₈O₂ (266,3).

MS (*m/e*): 266 (40, Molekülion), 251 (8), 163 (16), 162 (100), 147 (40), 119 (10), 105 (10), 104 (30).

[2.2]Metaparacyclophan-4-carbonsäure (**11**)

Die Verseifung von **10** erfolgte durch Kochen (30 Min.) in 15 ml 20proz. äthanol. KOH. Aus 360 mg **10** erhielt man 240 mg (70% d. Th.) **11**, Schmp. 193°. Lit.-Schmp.¹⁸ 192—193°.

Racemisierungsversuche

Die Racemisierung der optisch reinen Verbindungen **2**–**5** erfolgte in einer thermostatierten, verschlossenen 2 cm-Küvette in Dekalin; die Aktivitätsabnahme wurde am Maximum des jeweiligen ¹L_b-CD-Überganges⁸ mit einem Roussel-Jouan-Dichrograph (Modell B) während etwa drei Halbwertszeiten registriert. Die Temp. wurde in der Küvette mittels eines Thermoelements gemessen; die Konstanz betrug ± 0,1°. Während der Messung blieb die Extinktion unverändert. In Kontrollansätzen mit je 30 mg der optisch aktiven Verbindungen **2**–**5** in 30 ml Dekalin wurde nach 10stdg. Erhitzen bei 150° und anschließender Aufarbeitung nur Material gefunden, das mit den eingesetzten Verbindungen identisch war, jedoch keine optische Aktivität zeigte.

Versuche zur photochemischen Racemisierung von **2**

Eine Lösung von 10 mg **2** in 100 ml Cyclohexan wurde 4 Stdn. unter N₂ (einmal mit und einmal ohne Benzophenon) bestrahlt (Philips HPK 125 W) und sodann die Säure isoliert. Diese zeigte nach keinem der Versuche eine meßbare Abnahme der optischen Aktivität.

Literatur

- ¹ T. Sato, S. Akabori, M. Kainosho und K. Hata, Bull. Chem. Soc. Japan **39**, 856 (1966); **41**, 218 (1968).
- ² D. M. Hall und M. M. Harris, J. Chem. Soc. **1960**, 490.
- ³ B. H. Smith, Bridged Aromatic Compounds (A. T. Blomquist, Hrsg.). New York: Academic Press. 1964.

- ⁴ H. W. Gschwend, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 8430 (1972).
- ⁵ E. Langer und H. Lehner, Tetrahedron Letters **1974**, 1357.
- ⁶ H. Lehner, Mh. Chem. **105**, 895 (1974).
- ⁷ C. Glotzmann, E. Haslinger, E. Langer und H. Lehner, Publikation in Vorbereitung.
- ⁸ E. Langer und H. Lehner, Mh. Chem. **104**, 644 (1973).
- ⁹ F. Wm. Cagle und H. Eyring, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5628 (1951).
- ¹⁰ H. S. Gutowsky und C. H. Holm, J. Chem. Phys. **25**, 1228 (1956).
- ¹¹ D. T. Hefelfinger und D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 1073 (1970).
- ¹² T. Sato und K. Nishiyama, J. Org. Chem. **37**, 3254 (1972).
- ¹³ T. Sato, E. Yamada, Y. Okamura, T. Amada und K. Hata, Bull. Chem. Soc. Japan **38**, 1049 (1965).
- ¹⁴ S. Hayashi und T. Sato, Bull. Chem. Soc. Japan **45**, 2360 (1972).
- ¹⁵ H. J. Reich und D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 3517 (1969); **89**, 3078 (1967).
- ¹⁶ S. A. Sherrod und V. Boekelheide, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 5513 (1972).
- ¹⁷ B. Kainradl, E. Langer, H. Lehner und K. Schlögl, Ann. Chem. **766**, 16 (1972).
- ¹⁸ D. T. Hefelfinger und D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 4754 (1971).

Prof. Dr. K. Schlögl
Lehrkanzel für Organische Chemie
Universität Wien
Währinger Straße 38
A-1090 Wien
Österreich