

Darstellung, chiroptische Eigenschaften und absolute Konfiguration von 4,14-disubstituierten [2.2]Metacyclophanen

Stereochemie planar-chiraler Verbindungen, 7. Mitt.¹

Von

Christine Krieger, Harald Lehner und Karl Schlögl

Aus der Lehrkanzel für Organische Chemie der Universität Wien, Österreich

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 21. Juli 1975)

Stereochemistry of Planarchiral Compounds, VII: Preparation, Chiroptical Properties and Absolute Configurations of 4,14-Di-substituted [2.2]Metacyclophanes

Resolution of [2.2]metacyclophane-4,14-dicarboxylic acid (**2**) was achieved by crystallization of its (+)- and (—)- α -phenylethylamine salts. Chemical correlation with (—)-(*S*)_P-[2.2]metacyclophane-4-carboxylic acid (—)-**11** via its monobromo derivative (—)-**8** established the absolute configuration of the dicarboxylic acid as (—)-(*S*)_P-**2**. The key compound (—)-**8** was prepared by partial lithiation and subsequent carboxylation of 4,14-dibromo[2.2]metacyclophane (**1**) and resolution with (—)-phenylethylamine.

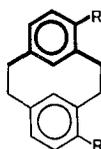
Recently proposed rules correlating the absolute configurations of planarchiral compounds with their *CD*-spectra are discussed and a comparison of the chiroptical properties of 4,14-di- and 4-mono-substituted [2.2]metacyclophanes is presented.

Einleitung

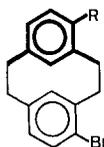
Die Verwendung konformativ homogener, planar-chiraler Moleküle als Modelle zum Studium des inhärent achiralen, chiral gestörten aromatischen Chromophors hat in den letzten Jahren wesentlich zur Klärung des Phänomens der optischen Aktivität beigetragen²⁻⁶; dazu dienten besonders Untersuchungen an chiralen 4-substituierten [2.2]Metacyclophanen^{3, 5, 6}. So gelang es, ein tieferes Verständnis für das Auftreten nicht-orthogonaler elektrischer und magnetischer Momente — und damit für den Mechanismus der optischen Aktivität — zu gewinnen⁶. Die erwähnten Chiroide zeigen unabhängig vom spektroskopischen

Partialmoment des jeweiligen Substituenten bezüglich ihres CD - 4L_0 -Cottoneffektes gleiches Vorzeichen, was im Verein mit anderen Ergebnissen eine Störung dieses symmetrieverbotenen Überganges durch chirale Gerüstschwingungen vermuten ließ. Es konnte gezeigt werden, daß dieses — auch bei anderen Chiroiden gleichen Substitutionstyps beobachtete Phänomen — zum einen in der allgemein durch das Molekülgerüst festgelegten Richtung des magnetischen Übergangsmomentes begründet ist. Darüber hinaus liegt beim 1,2,4-Substitutionstyp die prinzipielle Möglichkeit vor, daß das Vektorprodukt aus elektrischem

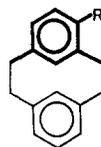
Schema 1



	R
1	Br
(-)-2	COOH
(-)-3	COOCH ₃
(+)-4	CH ₂ OH
(+)-5	CHO
(-)-6	COCH ₃
(+)-7	CH ₃



	R
(-)-8	COOH
(-)-9	COOCH ₃
(-)-10	CH ₃



	R
(-)-11	COOH
(-)-12	COOCH ₃
(+)-13	CH ₃
(+)-14	CHO
(+)-15	COCH ₃

und magnetischem Übergangsmoment — auch bei Vorzeichenänderung des elektrischen Partialmomentes des Substituenten — gleichsinnig ist⁶. Eine Lokalisierung der maßgeblichen Störschwingung auf bestimmte Teile des Molekülgerüsts war jedoch nicht möglich.

Für solche Studien sowie zur Prüfung früher angestellter Überlegungen schienen uns chirale 4,14-disubstituierte [2.2]Metacyclophane besonders geeignet. Über eine rationelle Synthese der [2.2]Metacyclophan-4,14-dicarbonsäure (**2**) wurde kürzlich berichtet¹. In der vorliegenden Mitteilung wird die Enantiomerentrennung sowie die Bestimmung der absoluten Konfiguration und der enantiomeren Reinheit beschrieben.

Zur Konfigurationsermittlung mußte eine eindeutige Methode gewählt werden, da nur dann Vergleiche mit den chiroptischen Eigenschaften 4-substituierter [2.2]Metacyclophane⁵ relevant sind. Dafür schien eine chemische Korrelation von **2** mit der [2.2]Metacyclophan-4-

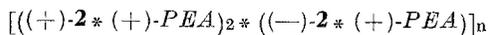
carbonsäure (**11**) bekannter Absolutkonfiguration³ am besten geeignet. Aus den chiroptischen Eigenschaften der 4,14-disubstituierten [2.2]Metacyclophane sollten dann Schlüsse bezüglich ihrer Konfiguration gezogen und auf ihre Anwendbarkeit geprüft werden.

Racematspaltung der [2.2]Metacyclophan-4,14-dicarbonensäure (**2**)

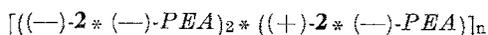
Für die Enantiomerentrennung der Dicarbonensäure haben wir die Kristallisation der sauren und neutralen Salze des Chinins, Cinchonidins und α -Phenäthylamins (*PEA*) in mehreren Lösungsmitteln und Gemischen bis zur Konstanz der $[\alpha]_D$ -Werte durchgeführt; sie wurde im Fall der neutralen Salze des *PEA* nach zwei, bei den anderen Salzen erst nach drei bis fünf Kristallisationsschritten erreicht.

Da die Säure **2** in allen konventionellen Lösungsmitteln fast unlöslich ist, war ihre Freisetzung aus den Salzen nicht in der üblichen Weise (Extraktion aus sauren wäßr. Lösungen) möglich, weshalb die Salze mehrere Stunden mit 2*N*-HCl digeriert und die Säure dann abfiltriert wurde. Wegen der schlechten Löslichkeit konnten die chiroptischen Eigenschaften nicht von der Säure selbst, sondern nur vom leicht löslichen Methylester **3** ermittelt werden. Die *Vorzeichen* der Drehung von **2** (Schema 1, 2) sind daher auf jene von **3** bezogen.

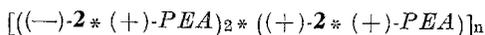
Schema 2



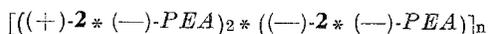
A



B



\bar{A}



\bar{B}

Alle durch „erschöpfende Spaltung“ erhaltenen Ester **3** zeigten ein $\Delta \varepsilon_{280}$ von [1,0]. Eine erste Schätzung der enantiomeren Reinheit (*p*) mit Hilfe des chiralen Verschiebungsreagens $Eu(tfc)_3$ (s. u.) ergab für sämtliche Versuche ein *p* von lediglich $\approx 30\%$ und ließ somit vermuten, daß die Enantiomerentrennung von **2** in allen Fällen durch die Bildung von Doppelsalzen kompliziert wird. Für ein Mengenverhältnis von 2 : 1 ergäbe sich ein *p* von 33,3%; dies ist an Hand der neutralen Salze von

(\pm)-**2** mit (+)- bzw. (–)-*PEA* im Schema 2 gezeigt: Salzbildung von *rac.* **2** ergibt das Doppelsalz **A** bzw. **B** als schwerlösliche Komponente, während $\bar{\mathbf{A}}$ (bzw. $\bar{\mathbf{B}}$) leichter löslich ist und daher in der Mutterlauge angereichert wird. Eine Anreicherung von (+)- bzw. (–)-**2** über den Wert von $p = 33\%$ hinaus ist daher im Kristallisat unmöglich, kann aber wie folgt erzielt werden: (\pm)-**2** wird mit (+)-*PEA* erschöpfend gespalten, die im Kristallisat **A** an (+)-**2** angereicherte Säure freigesetzt und als (–)-*PEA*-Salz umkristallisiert. Dadurch wird der zu entfernende Antipode (–)-**2** im schwerlöslichen Doppelsalz **B** teilweise gebunden. Aus dem Kristallisat erhält man (–)-**2** ($p \approx 30\%$), während das aus der Mutterlauge isolierte (+)-**2** eine enantiomere Reinheit von 44% aufweist.

Optisch aktive, 4,14-disubstituierte [2.2]Metacyclophane

Für die geplanten Untersuchungen war die Synthese einiger Derivate der optisch aktiven Säure **2** erforderlich: Zur chemischen Korrelation mit der [2.2]Metacyclophan-4-carbonsäure (**11**) benötigten wir das Dimethyl-derivat: (–)-**7** wurde aus (+)-**3** über die Reaktionsfolge $R = \text{CH}_2\text{OH}[(\text{–})\text{-}\mathbf{4}] \rightarrow R = \text{CH}_2\text{Br}$ (vgl. ¹⁾) $\rightarrow R = \text{CH}_3$ dargestellt. 4,14-Diacetyl[2.2]metacyclophan [(+)-**6**] konnte direkt aus (+)-**2** mit Methyl-Li erhalten werden. Den Dialdehyd (–)-**5** gewannen wir in glatter Reaktion durch Oxidation von (–)-**4** mit MnO_2 in CHCl_3 . Die beiden Acylderivate (–)-**5** und (+)-**6** sollten eine Studie der W-Bande des Enon-Chromophors ermöglichen bzw. über die Konformation der Carbonylgruppe Aufschluß geben. Zur Prüfung von Methoden zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit von **2** benötigten wir das (–)- α -Phenyl- bzw. (–)-1- α -Naphthyl-äthylamid, die aus *racem.* **2** nach Umsetzung mit Oxalylechlorid und Reaktion des dabei erhaltenen Bisäurechlorids mit (–)-*PEA* bzw. (–)-1- α -Naphthyl-äthylamin zugänglich waren.

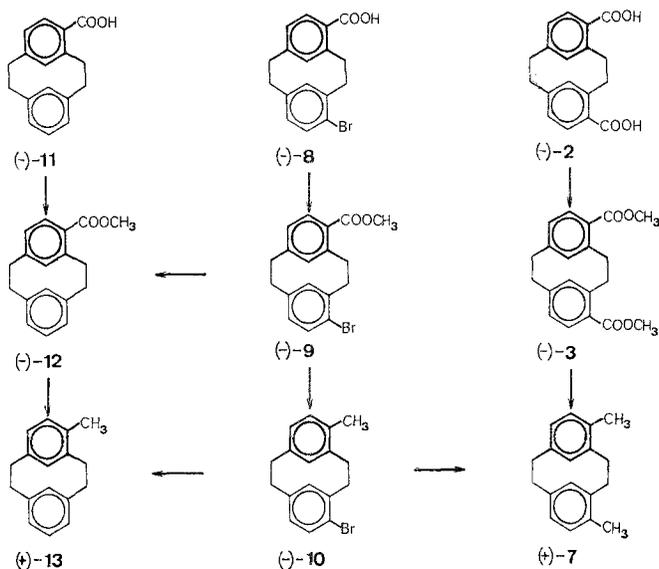
Absolute Konfiguration und enantiomere Reinheit

Für die chemische Korrelation von 4,14-*homo*-disubstituierten mit den 4-mono-substituierten [2.2]Metacyclophanen kamen direkte Methoden nicht in Betracht.

Direkte Umwandlung von **2** in **11** schied aus, da Decarboxylierungen im allgemeinen erst bei höheren Temperaturen ablaufen, bei denen [2.2]-Metacyclophane bereits optisch labil sind⁷. Andererseits schienen weder Desaminierungs- noch Substitutionsreaktionen wegen der Gefahr des *trans*anularen Ringschlusses zwischen den Positionen 8 und 16 aussichtsreich^{8, 9}.

Es galt daher, eine geeignete Schlüsselsubstanz zu finden, die sich ohne Auftreten der erwähnten Komplikationen sowohl in mono- als auch *homo*-disubstituierte [2.2]Metacyclophane überführen ließ. Diese Forderung erfüllte die *hetero*-disubstituierte 14-Brom-[2.2]metacyclophan-4-carbonsäure (**8**). Sie wurde durch partielle Lithionierung und anschließende Carboxylierung von (\pm)-**1** dargestellt und mit (–)-*PEA* glatt in die Enantiomeren getrennt: Einmalige Kristallisation der Salze

Schema 3



lieferte (+)-**8** ($[\alpha]_D + 39^\circ$, aus dem schwerer löslichen Salz) bzw. (–)-**8** ($[\alpha]_D - 56^\circ$, aus der Mutterlauge). Veresterung von (–)-**8** zu (–)-**9** und nachfolgende Hydrogenolyse der Aryl–Brom-Bindung mit $H_2/Raney-Ni$ in *THF* lieferte den linksdrehenden Metacyclophan-4-carbonsäuremethylester (–)-**12** ($\Delta \epsilon_{295} + 1,20$; $p = 73\%$)*. Daraus ergab sich sowohl die enantiomere Reinheit als auch die absolute Konfiguration von (–)-**8** zu $[\alpha]_D^{20} - 70^\circ$ bzw. (–)-(*S*)_p. Zur Korrelation von (–)-**8** mit 4,14-*homo*-disubstituierten [2.2]Metacyclophanen boten sich zwei Wege an:

Zunächst versuchten wir die Korrelation mit einer sehr attraktiv erscheinenden Methode: Dazu sollte die Carboxylgruppe von (–)-**8** als

* Zur Ermittlung der enantiomeren Reinheit und der absoluten Konfiguration von **11** (bzw. **12**) vgl. ³ und ¹¹.

Oxazolidinderivat geschützt¹⁰ und durch nachfolgende Grignardierung und Carboxylierung Brom in Carboxyl transformiert werden. Dies scheiterte an der Unverseifbarkeit des Oxazolidins.

Der zweite Weg erwies sich als zielführend: Umwandlung der Carboxylgruppe von (—)-**8** in Methyl durch die Reaktionsfolge $R = \text{COOCH}_3 \rightarrow R = \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow R = \text{CH}_2\text{Br} \rightarrow R = \text{CH}_3$ lieferte (—)-**10**.

GC-Kontrolle zeigte, daß im Verlauf dieser Reaktionen zum Teil auch die Aryl—Brom-Bindung gespalten wurde; das Rohprodukt enthielt neben (—)-**10** 25% (+)-**13** ($\Delta \epsilon_{283} + 0,45$; $p = 71\%$) und ergab damit eine zusätzliche Bestätigung der Korrelation von (—)-**8** mit (—)-**12**.

Tabelle 1. Spezifische Drehwerte $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ und $[\alpha]_{500}^{20}$ für die [2.2]Metacyclophane **3**–**10** für die im Schema 1 gezeigten Konfigurationen. Die Werte sind auf optische Reinheit korrigiert und, wenn nicht anders angegeben, in Äthanol bestimmt

Nr.	3	4	5	6	7	8*	9*	10
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	— 82	+ 32	+ 79	$\approx - 2$	+ 38	— 77	— 72	— 72
$[\alpha]_{500}^{20}$	+ 126	+ 45	+ 100	— 27	— 59	— 131	— 120	—

* In Chloroform.

(—)-**10** wurde mit n-Butyl-Li metalliert und anschließend mit Dimethylsulfat zum (+)-4,14-Dimethyl-[2.2]metacyclophan (+)-**7** ($[\alpha]_{\text{D}} + 28^\circ$) umgesetzt. Daraus ergaben sich sowohl die Absolutwerte der optischen Drehungen (siehe Tab. 1) als auch die absoluten Konfigurationen der 4,14-homo-disubstituierten Metacyclophane **2** bis **6**. Da es sich bei den aus (—)-**8** und (+)-**2** erhaltenen Dimethylderivaten um die Antipoden (+)- bzw. (—)-**7** handelt, besitzt (+)-**2** die Konfiguration (+)-(R)_p.

Als weiterer Vorteil der gewählten Korrelation ergibt sich dadurch gleichzeitig die enantiomere Reinheit von **2**.

Die Bestimmung der enantiomeren Reinheit mit Hilfe der Flüssigkeitschromatographie (LC) — durch Ermittlung des Verhältnisses der diastereomeren α -Phenyl- bzw. Naphthyl-äthylamide — die sich bei monofunktionellen planar-chiralen Carbonsäuren ausgezeichnet bewährt hatte¹¹, versagte hier wegen der außerordentlich schlechten Löslichkeit der Amide. Daran scheiterte auch die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie. Etwas günstiger — jedoch nur für eine grobe Schätzung geeignet — erwies sich die Verwendung von Eu(*tfc*)₃ bei **3** (s. S. 197). Hier zeigten sich im ¹H-NMR getrennte (wenn auch teilweise überlappende) Banden der Protonen an C-5 bzw. C-13.

Circulardichroismus und Elektronenabsorption

Sowohl die *CD*- als auch die *UV*-Spektren der *hetero*- und *homo*-4,14-disubstituierten [2.2]Metacyclophane sind bezüglich der Bandenlage und des Phänotyps jenen der 4-mono-substituierten [2.2]Metacyclophane⁵ sehr ähnlich, wie ein Vergleich dieser Spektren der Ester (—)-**3**, (—)-**9** und (—)-**12** im Bereich von 300—240 nm zeigt (Abb. 1); dies stellt zugleich eine Korrelation der ¹L_a- und ¹L_b-Banden dar.

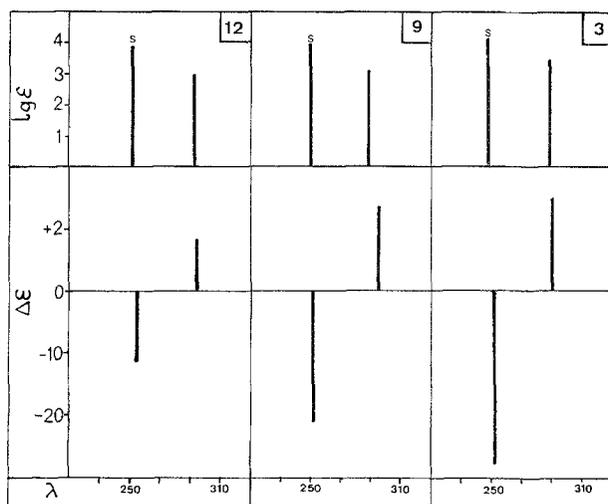


Abb. 1. UV- und *CD*-Spektren der Ester (—)-**3**, (—)-**9** und (—)-**12**

Eine Interpretation des *CD* des aromatischen Chromophors im Hinblick auf die absolute Konfiguration lieferte bisher nur für die ¹L_b-^{2, 6} bzw. die ¹W-Bande^{12–15} (bei aromatischen Aldehyden und Ketonen) befriedigende Ergebnisse. Dies vor allem deshalb, weil der (kürzerwellige) ¹L_a-Übergang zumeist als eine Überlagerung mehrerer Banden erscheint und daher nicht genau zu lokalisieren ist. Dieser Befund wird durch die *UV*-Spektren gestützt, in denen die ¹L_a-Banden als Schultern auftreten. Eine Interpretation wäre demnach problematisch; es soll daher im folgenden lediglich die ¹L_b-Bande diskutiert werden:

Die beobachteten Vorzeichen im *CD* (s. Tab. 2) der 4-mono-, 4,14-*hetero*- und 4,14-*homo*-disubstituierten [2.2]Metacyclophane (—)-**3**, (+)-**7**, (—)-**9**, (—)-**12** und (+)-**13** stehen im Einklang mit der Prognose^{2, 6}, daß für planar-chirale, aromatische Verbindungen des 1,2,4-Substitutionstyps bei gleichem Vorzeichen der *CD*-¹L_b-Banden der gleiche

Chiralitätssinn vorliegt (soferne die elektronische Wechselwirkung zwischen Substituenten und Aromaten nicht zu groß ist).

Darüber hinaus liefert die annähernde Verdoppelung der $\Delta \varepsilon$ -Werte beim Übergang von (—)-**12** zu (—)-**3** bzw. von (+)-**13** zu (+)-**7** einen Beweis dafür, daß der *unsubstituierte* Ring in den monosubstituierten Metacyclophanen nur geringe Beiträge zu den Rotationsstärken des 1L_b -Cottoneffektes leistet. Auf Grund dieser Additivität darf man auch

Tabelle 2. UV und CD für den 1L_b -Übergang von (—)-**3**, (+)-**7**, (—)-**12** und (+)-**13**

	1L_b		CD	
	UV ε	λ	$\Delta \varepsilon$	λ
(—)- 12	1200	295	1,7	295
(—)- 3	2300	288	3,0	290
(+)- 13	535	276 s	0,62	283
	550	272	0,58	273
(+)- 7	640	276	1,5	276

Tabelle 3. UV und CD für den 1W -Übergang von (+)-**5**, (—)-**6**, (+)-**14** und (+)-**15**

	1W		CD	
	UV ε	λ	$\Delta \varepsilon$	λ
(+)- 14	~ 200	330 s	3,6	335
(+)- 5	~ 200	330 s	7,2	330
(+)- 15	~ 200	330 s	0,4	330
(—)- 6	~ 200	330 s	0,6	340

eine weitgehende elektronische Unabhängigkeit der Banden annehmen und eine Kopplung — zumindest für Übergänge mit kleinen Extinktionskoeffizienten — ausschließen.

In Tab. 3 sind die $\Delta \varepsilon$ -Werte für die 1W -Bande des Enon-Chromophors ($n-\pi^*$ -Übergang) der Aryl-aldehyde und -ketone (+)-**5**, (—)-**6**, (+)-**14** und (+)-**15** zusammengestellt. Das Vorzeichen dieser Banden läßt gleichfalls einen Schluß auf den Chiralitätssinn zu¹²⁻¹⁴.

Dieser Zusammenhang wurde erstmals von *Walley*¹⁴ an Hand des $\pi-\pi^*$ -Überganges *transoider* Enone beschrieben und später auf den $n-\pi^*$ -Übergang von Arylketonen übertragen^{12, 13, 15}. Die Anwendung dieser Methode ist bei starren Arylketonen problemlos. Die Schwierig-

keit, die sich bei nicht-cyclischen Arylketonen ergibt, liegt darin, daß sowohl das rotamere Verhalten der R—CO-Gruppe als auch die Population der Konformeren bekannt sein müssen.

Das rotamere Verhalten von o-substituierten Benzaldehyden und Acetophenonen wurde mit Hilfe von Dipolmoment-Messungen^{16, 17}, NMR-spektroskopisch¹⁸ und durch UV-Studien^{19, 20} eingehend untersucht. Während Dipolmoment- und NMR-Messungen an o-Methyl-acetophenonen vorerst nur eine grobe Schätzung der Konformation der CO-Gruppe er-

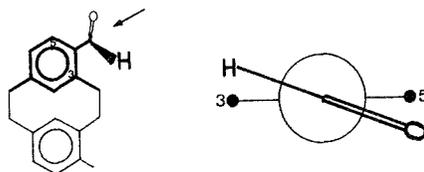


Abb. 2. Projektion entlang der Carbonyl-C—Aryl-Bindung (Pfeil) für die Aldehyde (+)-**5** und (+)-**14**

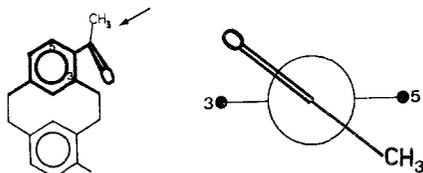


Abb. 3. Projektion entlang der Carbonyl-C—Aryl-Bindung (Pfeil) für die Ketone (—)-**6** und (+)-**15**

laubten (C=O *cisoid* zu Methyl im o-Methyl-acetophenon bzw. *transoid* im o-Methyl-benzaldehyd), wurde später durch umfangreiche UV-spektroskopische Untersuchungen²⁰ gezeigt, daß die Interplanarwinkel ψ 40 bzw. 20° betragen, und die C=O-Gruppe somit *nicht* in einer Ebene mit dem Benzolring liegt.

Eine sinngemäße Übertragung dieser Ergebnisse auf die Verbindungen **5**, **6**, **14** und **15** scheint angebracht. Im vorliegenden Fall muß jedoch noch entschieden werden, ob die Carbonylgruppe „oberhalb“ (*exoid*) oder „unterhalb“ (*endoid*) der Ringebene liegt. Da die *van-der-Waals*-Radien in der Reihenfolge $H < =O < CH_3$ zunehmen, und die nicht-bindenden Distanzen zu den Atomen der Brücke (Positionen 1 und 2) berücksichtigt werden müssen, ergibt sich daraus zwanglos die Konformation der Aldehyde **5**, **14** bzw. der Ketone **6**, **15**: Auf der Basis dieser Argumentation folgt für die Ketone **6** und **15** die Anordnung C=O *cis* zur Brücke und *exoid*, für die Aldehyde **5** und **14** *trans* bzw.

endoide. Da Aryl-aldehyde bzw. -ketone formal sowohl *cisoide* als auch *transoide* Anordnungen der Doppelbindungen besitzen und beide Beiträge das gleiche Vorzeichen liefern¹⁵, sind beide Betrachtungsweisen äquivalent.

Abb. 2 und 3 zeigen eine Projektion entlang der C=O—Aryl-Bindung für die Aldehyde **5** und **14** bzw. die Ketone **6** und **15**. Trotz ihrer unterschiedlichen Konformation sollten sich auf Grund der erwähnten Überlegungen gleiche Vorzeichen der ¹W-Banden im CD ergeben. Dies wird durch die experimentellen Daten (s. Tab. 3, alle Vorzeichen *positiv*) bestätigt.

Unter Berücksichtigung der absoluten Konfiguration und der bei ¹⁵ gestellten Forderungen sollte man für **5**, **6**, **14** und **15** jedoch *negative* Vorzeichen der ¹W-CD-Banden erwarten. Eine ähnliche Diskrepanz wurde bei chiralen [2.2]Paracyclophanen beobachtet²¹.

Wir danken Herrn *E. Tuscher* für seine ambitionierte experimentelle Mithilfe. Unser Dank gilt ferner Frau *H. Martinek* und den Herren Dr. *A. N. Nikiforov* und *H. Bieler* (Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien) für die Aufnahme der NMR- und Massenspektren bzw. Elementaranalysen. Nicht zuletzt danken wir der „Stiftung Volkswagenwerk“ für die Bereitstellung des UV-Gerätes (Cary-15).

Experimenteller Teil

Zur Charakterisierung bzw. Reinheitskontrolle der dargestellten Verbindungen verwendeten wir folgende Geräte: *Kofler*-Heiztischmikroskop (Schmp.), Perkin-Elmer 237 (IR), Varian A-60 A (NMR), Varian MAT CH-7 (MS), Varian 1400 (GC), Hupe und Busch UFC-1000/06 (LC). Die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck) vorgenommen. Die optischen Drehungen wurden mit einem lichtelektrischen Polarimeter (Perkin-Elmer 141) in einer 1 dm-Küvette bei 20 ± 0,1° (Thermostatierung) in Äthanol bzw. Chloroform gemessen. Die CD- bzw. UV-Daten ermittelten wir mit einem Roussel-Jouan-Dichrographen (Modell B) bzw. Cary 15; die Messungen erfolgten bei 20 ± 0,1° in 1 cm-Quarzküvetten (Äthanol).

Die Darstellung von (±)-**1** und (±)-**2** erfolgte nach ¹, für **14** und **15** vgl. ³.

(±)-14-Brom-[2.2]metacyclophan-4-carbonsäure (**8**)

Zu einer Lösung von 500 mg (1,4 mMol) **1** in 10 ml Äther tropfte man innerhalb von 2 Min. unter Rühren 1,4 mMol n-Butyllithium (0,5N-Lösung in n-Hexan). Nach 1 Min. goß man auf eine Mischung von Äther und zerkleinertem Trockeneis, setzte nach 3 Stdn. H₂O zu und extrahierte 2mal mit Äther. Aus den Extrakten erhielt man nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vak. 100 mg **1** zurück. Die wäßr. Phase wurde mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ ergab Ver-

dampfen des Lösungsmittels 300 mg (83% d. Th., bezogen auf umgesetztes **1**) Säure; Schmp. 217—219° (aus Äthanol).

$C_{17}H_{15}BrO_2$ (331,19). Ber. Br 24,13. Gef. Br 24,10.

MS (*m/e*): 232 (26), 330 (26), 304 (10), 302 (10), 287 (7), 285 (7), 251 (23), 234 (4), 222 (3), 208 (15), 207 (93), 206 (100), 205 (75) 204 (10) 203 (25), 202 (20), 193 (3), 192 (11), 191 (18), 190 (17), 189 (16), 185 (11), 183 (11), 179 (24), 178 (22).

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 10,13$ (s, breit, 1 H), 8,15, 7,17 und 4,39 (*ABX*-System, $J_{AB} = 8$ Hz, $J_{AX} \approx 0$ Hz, $J_{BX} = 2$ Hz; 3 H, Protonen an C-13, C-12 und C-16), 7,57, 6,96 und 4,39 (*ABX*-System, $J_{AB} = 8$ Hz, $J_{AX} \approx 0$ Hz, $J_{BX} = 2$ Hz; 3 H, Protonen an C-5, C-6 und C-8), 4,48—1,70 (8 H, Brückenprotonen).

(±)-14-Brom-[2.2]metacyclophan-4-carbonsäuremethylester (**9**)

Die Veresterung erfolgte mit CH_2N_2 . Aus 100 mg **8** erhielt man nach *DC* (Benzol—*PÄ** 1 : 1) 90 mg (86% d. Th.) **9**; Schmp. 78—82°.

$C_{18}H_{17}BrO_2$ (345,22). Ber. Br 23,15. Gef. Br 23,0.

MS (*m/e*): 346 (23), 344 (23), 331 (4), 329 (4), 318 (6), 316 (6), 315 (4), 313 (4), 287 (10), 285 (10), 265 (20), 240 (3), 234 (9), 222 (9), 220 (8), 207 (21), 206 (100), 205 (39), 204 (10), 203 (17), 202 (14), 193 (3), 192 (4), 191 (11), 190 (10), 189 (10), 185 (9), 183 (10), 179 (5), 178 (11).

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7,93$, 7,19 und 4,40 (*ABX*-System, $J_{AB} = 7$, $J_{AX} = 0$, $J_{BX} = 2$ Hz; 3 H, Protonen an C-13, C-12 und C-16), 7,53, 6,90 und 4,40 (*ABX*-System, $J_{AB} = 8$, $J_{AX} \approx 0$, $J_{BX} = 2$ Hz; 3 H, Protonen an C-5, C-6 und C-8), 3,91 (s; 3 H, CH_3), 4,30—1,70 (8 H, Brückenprotonen).

Racematspaltung der 14-Brom-[2.2]metacyclophan-4-carbonsäure (**8**)

300 mg (0,91 mMol) (±)-**8** löste man in 7 ml Äthanol und versetzte mit 121 mg (1,0 mMol) (–)- α -Phenäthylamin. Nach 12 Stdn. wurde filtriert, das erhaltene Salz (200 mg, Schmp. 171—182°) 3 Stdn. mit 0,5N-HCl gerührt, filtriert und getrocknet. Man erhielt 150 mg (+)-**8**, Schmp. 217—219°. $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ ($c = 0,7$)**. *CD* (Äthanol): $\Delta \epsilon$ (295) = –1,35. In gleicher Weise wurde aus der Mutterlauge (–)-**8** freigesetzt: $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$ ($c = 0,7$); $\Delta \epsilon$ (295) = +1,75.

(–)-14-Brom-[2.2]metacyclophan-4-carbonsäuremethylester (**9**)

Veresterung und Aufarbeitung, wie für das Racemat beschrieben. $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ ($c = 0,64$, $CHCl_3$), $\Delta \epsilon$ (295) = +1,92.

Hydrogenolyse von (–)-**9**: (–)-(S)_p-**12**

15 mg (–)-**9** [$\Delta \epsilon$ (295) = +1,92] in 5 ml *THF* wurden mit 100 mg *Raney-Ni* (Akt. Stufe T-1)²² 3 Min. unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde filtriert, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand mittels präp. *DC* (*PÄ*—Benzol, 2 : 1) gereinigt. Man erhielt 10 mg (83% d. Th.)

* Petroläther, Sdp. 40—70°.

** Wenn nicht anders angegeben, in Äthanol.

(—)-**12**; Schmp. 73°, IR, NMR und MS in Übereinstimmung mit ³. $\Delta \epsilon (295) = + 1,20$; das entspricht einem p von 73%.

Racematspaltung der [2.2]Metacyclophan-4,14-dicarbonsäure (2)

(+)- und (—)-[2.2]Metacyclophan-4,14-dicarbonsäure-dimethylester (3)

840 mg (2,83 mMol) (\pm)-**2**¹ wurden in 30 ml heißem Äthanol aufgeschlämmt, 727 mg (6 mMol) (+)- α -PEA ($[\alpha]_D^{20} = + 39^\circ$) zugesetzt und die so erhaltene klare Lösung im Vak. eingengt. Der verbleibende Rückstand (Fraktion A) wurde mehrmals aus Äthanol umkristallisiert (s. Tab. 4). Die Fraktion D wurde 3 Stdn. mit 5 ml 2N-HCl gerührt, von 2

Tabelle 4. *Racematspaltung von 2*

	mg	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$ (Pyridin, $c = 0,5$)			
			589	λ [nm] 550	500	Umkrist. aus ml Äthanol
A	1300	210—215°	+ 14	+ 17	+ 21	15
B	750	275°	+ 20	+ 23	+ 36	15
C	400	310°	+ 30	+ 35	+ 44	12
D	250	312°	+ 32	+ 34	+ 44	10

abfiltriert und mit 2 ml 2N-HCl gewaschen. Ein Teil davon wurde mit CH₂N₂ verestert und die chiroptischen Eigenschaften ermittelt: Man erhielt (+)-**3**; $[\alpha]_D^{20} = + 27^\circ$ ($c = 0,9$); $\Delta \epsilon (290) = - 1,10$ ($p = 33\%$).

Die weitere Spaltung wurde mit (—)- α -PEA ($[\alpha]_D^{20} = - 39^\circ$) vorgenommen. Aus dem auskristallisierten Salz wurde die Säure freigesetzt und verestert: $[\alpha]_D^{20} = - 22^\circ$; $\Delta \epsilon (290) = + 0,9$ ($p = 27\%$). Die aus der Mutterlauge freigesetzte Säure ergab nach Veresterung (+)-**3**; $[\alpha]_D^{20} = + 36^\circ$ ($c = 0,92$), $\Delta \epsilon (290) = - 1,48$ ($p = 44,3\%$, korr. Werte s. Tab. 1 und 2).

(—)-4,14-Bis-(hydroxymethyl)-[2.2]methacyclophan (4)

Reduktion von 40 mg (+)-**3** ($[\alpha]_D^{20} = + 36^\circ$; $p = 44,3\%$) mit LiAlH₄ (LAH) in Äther ergab 30 mg (—)-**4** (91% d. Th.), Schmp. 116°, mit den bei ¹ angegebenen Daten. $[\alpha]_D^{20} = - 14^\circ$ ($c = 1,35$).

(—)-[2.2]Metacyclophan-4,14-dicarbaldehyd (5)

Eine Lösung von 13 mg (0,05 mMol) (—)-**4** ($[\alpha]_D^{20} = - 14^\circ$; $p = 44,3\%$) in 5 ml CHCl₃ versetzte man mit 100 mg MnO₂ und erhitzte 5 Stdn. unter Rückfluß. Übliche Aufarbeitung ergab nach DC (Benzol) 7,2 mg (55% d. Th.) (—)-**5**; Schmp. 120°; IR und MS in Übereinstimmung mit ¹; $[\alpha]_D^{20} = - 35^\circ$ ($c = 0,2$).

(+)-4,14-Diacetyl-[2.2]metacyclophan (6)

Zu einer Suspension von 40 mg (0,13 mMol) *(+)-2* ($p = 44,3\%$) in 4 ml absol. Äther gab man bei Raumtemp. langsam 0,6 mMol CH_3Li (0,2*N*-Lösung in Äther) und erhitzt sodann 1 Stde. unter Rückfluß. Übliche Aufarbeitung lieferte nach *DC* (Benzol—Äthanol, 100 : 1) 23 mg (61% d. Th.) *(+)-6* vom Schmp. 156—158° mit den bei ²³ angegebenen Eigenschaften, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} \approx + 2^\circ$; $[\alpha]_{400}^{20} = + 46^\circ$ ($c = 0,3$).

(+)- und (—)-4,14-Dimethyl-[2.2]metacyclophan (7)

(+)-7 aus *(—)-10*: Eine Lösung von 20 mg (0,07 mMol) *(—)-10* ($p = 73\%$) in 2 ml Äther versetzte man mit 0,07 mMol *n*-Butyl-Li (0,5*N*-Lösung in *n*-Hexan) und nach 10 Min. mit 0,1 g Dimethylsulfat. Übliche Aufarbeitung ergab nach *DC* (*PÄ*) 6 mg (36% d. Th.) *(+)-7*, Schmp. 63—65° mit den bei ¹ angegebenen Eigenschaften; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 28^\circ$ ($c = 0,6$), $\Delta \epsilon$ (276) = + 1,1.

(—)-7 aus *(—)-4*: Aus 20 mg (0,06 mMol) *(—)-4* erhielt man nach Umwandlung in das Brommethyl-derivat und Reduktion mit *LAH* (vgl. ¹) 10 mg (69% d. Th.) *(—)-7*, Schmp. 63—64° mit den bei ¹ angegebenen Eigenschaften. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 17^\circ$ ($c = 0,4$), $\Delta \epsilon$ (276) = - 0,67.

(—)-4-Brom-14-methyl-[2.2]metacyclophan (10)

Eine äther. Lösung von 120 mg (0,35 mMol) *(—)-9* ($p = 73\%$) wurde bei -10° mit 7 mg (0,18 mMol) *LAH* gerührt und nach 10 Min. wäßr. NH_4Cl -Lösung zugesetzt. Das erhaltene Carbinol löste man in 5 ml benzolischer *HBr*-Lösung und engte nach 5 Min. langsam im Vak. (30°) ein.

Der Rückstand wurde in 2 ml Äther aufgenommen, auf -5° gekühlt und mit 5 mg *LAH* gerührt. Nach 15 Min. isolierte man 60 mg eines Produktes, das laut *GC* **10** und **13** im Verhältnis 3 : 1 enthielt. Die Trennung erfolgte durch präp. *DC* (*PÄ*): 20 mg *(—)-10*: Schmp. 60—72°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 16^\circ$ ($c = 0,6$); $\Delta \epsilon$ (280) = + 0,7 und 5 mg *(+)-13*: Schmp. 84—86°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 17^\circ$ ($c = 0,5$); $\Delta \epsilon$ (283) = + 0,45.

10: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Br}$ (301,21), *MS* (*m/e*): 302 (13, Molekülion), 301 (3), 300 (13), 283 (2), 288 (1), 287 (3), 286 (1), 285 (3), 281 (3), 275 (2), 274 (6), 273 (2), 272 (6), 269 (2), 267 (2), 266 (6), 259 (2), 258 (2), 257 (2), 256 (2), 251 (2), 242 (2), 238 (3), 237 (2), 236 (8), 235 (3), 233 (2), 231 (5), 227 (3), 224 (5), 221 (100), 220 (24), 219 (53), 218 (8), 217 (11), 216 (6), 215 (8), 213 (5).

Amide von 2

80 mg (0,27 mMol) $(\pm)\text{-2}$ in 2 ml Benzol wurden mit 0,4 ml (2,17 mMol) Oxalylehlorid bis zur vollständigen Lösung (1 Stde.) unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand in 5 ml Benzol aufgenommen. Zu je 2,5 ml dieser Lösung gab man 10 mMol *(—)-α-PEA* (1,2 g) bzw. *(—)-1-α-Naphthyläthylamin* (1,7 g) und arbeitete nach 3 Stdn. in üblicher Weise auf²⁴.

(—)-α-Phenyläthylamid

Ausb. 61 mg (42% d. Th.), Schmp. 223—233°.

$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. N 5,24. Gef. N 5,30.

(-)-1- α -Naphthyläthylamid

Ausb. 84 mg (49% d. Th.), Schmp. 270—280°.

 $C_{42}H_{38}N_2O_4$. Ber. N 4,41. Gef. N 4,50.**Literatur**

- ¹ 6. Mitt.: C. Glotzmann, E. Langer, H. Lehner und K. Schlögl, Mh. Chem. **106**, 763 (1975).
- ² E. Langer, H. Lehner und K. Schlögl, Tetrahedron **29**, 2473 (1973).
- ³ B. Kainradl, E. Langer, H. Lehner und K. Schlögl, Ann. Chem. **766**, 16 (1972).
- ⁴ H. Eberhardt und K. Schlögl, *ibid.* **760**, 157 (1972).
- ⁵ E. Langer und H. Lehner, Mh. Chem. **104**, 644 (1973).
- ⁶ H. Keller und H. Lehner, Mh. Chem. **106**, 1117 (1975).
- ⁷ C. Glotzmann, E. Langer, H. Lehner und K. Schlögl, Mh. Chem. **105**, 907 (1974).
- ⁸ K. Nishiyama, K. Hata und T. Sato, Tetrahedron **31**, 239 (1975).
- ⁹ N. L. Allinger, M. A. Da Rooze und R. B. Hermann, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 1974 (1961).
- ¹⁰ A. I. Meyers und D. L. Temple, Jr., J. Amer. Chem. Soc. **92**, 6644, 6646 (1970); M. T. Leffler und R. Adams, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 2252 (1937).
- ¹¹ R. Eberhardt, C. Glotzmann, H. Lehner und K. Schlögl, Tetrahedron Letters, **1974**, 4365; R. Eberhardt, H. Lehner und K. Schlögl, Mh. Chem. **104**, 1409 (1973).
- ¹² G. Snatzke, Tetrahedron **21**, 413 (1965).
- ¹³ G. Snatzke, Tetrahedron **21**, 439 (1965).
- ¹⁴ W. B. Walley, Chem. and Ind. **1962**, 1024.
- ¹⁵ F. Ciardelli und P. Salvadori (Hrsg.), in: Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular-dichroism. Heyden, London (1973).
- ¹⁶ J. W. Smith, J. Chem. Soc. **1957**, 4050.
- ¹⁷ J. B. Bentley, K. E. Everard, R. J. B. Mardsen und L. E. Sutton, *ibid.* **1949**, 2957.
- ¹⁸ G. Montaudo, P. Finocchiaro und P. Maravigna, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 4214 (1971).
- ¹⁹ H. H. Jaffé und M. Orchin, Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy, 5. Aufl. New York: Wiley. 1970.
- ²⁰ E. A. Braude und F. Sondheimer, J. Chem. Soc. **1955**, 3754; E. A. Braude, F. Sondheimer und W. F. Forbes, Nature **173**, 117 (1954).
- ²¹ H. Falk, P. Reich-Rohrwig und K. Schlögl, Tetrahedron **26**, 511 (1970).
- ²² X. A. Dominguez, I. C. Lopez und P. Franco, J. Org. Chem. **26**, 1625 (1961).
- ²³ C. Krieger, E. Langer und H. Lehner, Mh. Chem., im Druck.
- ²⁴ P. Reich-Rohrwig und K. Schlögl, Mh. Chem. **99**, 1752 (1968).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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