

Stereochemie planarchiraler Verbindungen, 9. Mitt.¹:

Chromatographische Enantiomerentrennung, chiroptische Eigenschaften und relative Konfigurationen von 1,6-Methano[10]anulenen und 2,7-Methano[10]azaanulenen

Karl Schlögl^{a,*}, Michael Widhalm^a, Emanuel Vogel^{b,*}
und Michael Schwamborn^b

^a Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

^b Institut für Organische Chemie, Universität Köln, D-5000 Köln,
Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 20. Dezember 1982. Angenommen 17. Januar 1983)

Stereochemistry of Planar Chiral Compounds, IX. Chromatographic Separation into Enantiomers, Chiroptic Properties, and Relative Configurations of 1,6-Methano[10]anulenes and 2,7-Methano[10]azaanulenes

The two isomeric 1,6-methano[10]anulene carboxylic acid methylesters as well as 2,7-methano[10]azaanulene and several of its methyl, methoxycarbonyl and bromo derivatives have been separated into enantiomers by chromatography on triacetyl cellulose in ethanol; in seven from eleven cases baseline separation was achieved and thereby optically pure enantiomers obtained. The optical rotations and circular dichroism spectra of all anulenes were recorded. From chemical correlations and comparison of the CD spectra relative configurations were deduced; from chiroptical comparison with 2-methyl-1,6-methano[10]anulene of known absolute configuration and on the basis of the just mentioned correlations also absolute chiralities were tentatively proposed for the methano[10]azaanulenes.

(Keywords: Absolute chiralities; Circular dichroism; Configurational correlation; Triacetylcellulose, chromatography on)

Einleitung

1,6-Methano[10]anulen (**1**)* ist nicht nur wegen seiner Aromatizität (als Hückel'sches 10π -Elektronensystem)², sondern auch wegen seiner

* Anulen leitet sich vom latein. *anulus* ab und wird daher hier (wie auch früher)⁴ im Gegensatz zur allgemeinen Gepflogenheit mit *einem* n geschrieben.

bemerkenswerten Molekülgeometrie³ von Interesse. Die Symmetrie von **1** wird bei Monosubstitution von C_{2v} auf C_1 erniedrigt; entsprechende Derivate sind daher (planar) chiral* und können in Enantiomere getrennt werden, wie erstmals 1971 an der Methano[10]anulen-2-carbonsäure experimentell bewiesen wurde⁴.

Das 1978 erstmals beschriebene 2,7-Methano[10]azaanulen (**4**)⁵ enthält den für die Chiralität erforderlichen Substituenten als Ringglied; hier ist also bereits der Grundkörper **4** (wie alle seine Monosubstitutionsprodukte, siehe z. B. **5**—**14**)⁶ chiral**.

In der vorliegenden Arbeit soll über die chromatographische Enantiomerentrennung der zwei isomeren Methano[10]anulen-carbonsäuremethylester (**2** und **3**) und von Methano[10]azaanulen (**4**) und acht seiner Derivate sowie über die chiroptischen Daten und konfigurative Korrelationen berichtet werden.

Ergebnisse und Diskussion

Enantiomerentrennung

Klassische Methoden zur Racematspaltung (wie etwa mit Dinitrodiphensäure beim Methylazaferrocen⁷ oder mit α -Phenethylamin bei der Methano[10]anulen-2-carbonsäure⁴) schienen bei den Azaanulen sowohl wegen der sehr geringen Basizität (pK_a für **4** $\approx 3,20$)⁵ als auch im Hinblick auf die recht geringen zur Verfügung stehenden Substanzmengen weitgehend aussichtslos.

Es wurde daher die Mitteldruck-Chromatographie an mikrokristalliner Triacetylcellulose in Ethanol herangezogen, die bereits bei der Enantiomerentrennung verschiedener axial- und planar-chiraler Aromaten sehr gute Resultate geliefert hatte^{8, ***}.

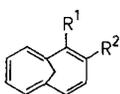
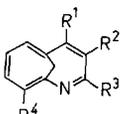
Die Darstellung der untersuchten Methano[10]anulene und der Methano[10]azaanulene ist an anderen Stellen beschrieben: **2**^{4b}, **3**⁹, **4**—**12**^{5, 6}. Methodische Details der Trennung, des Nachweises und die Bestimmung der chiroptischen Daten sind im experimentellen Teil näher ausgeführt. Die Trenndaten mit den spezifischen Drehungen sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt, die Trennungen in Abb. 1 wiedergegeben.

* Siehe dazu die Bemerkungen auf S. 1321 von Lit.^{4b}.

** Es liegt also ein ähnlicher Fall wie beim 2-Methylazaferrocen vor, in dem einer der beiden für die (Ferrocen)chiralität erforderlichen „Substituenten“ im Ring inkorporiert ist⁷.

*** In Lit.⁸ ist die chromatographische Trennung von **4** und seinem 3-Bromderivat **14** bereits erwähnt.

Bei den elf untersuchten Anulenen erfolgte nur in zwei Fällen (**6** und **11**) keine sichtbare Trennung, jedoch konnten auch hier durch Schneiden entsprechender Fraktionen (siehe Abb. 1*B*) Enantiomere erhalten werden, die auf Grund ihrer Drehungen (Tab. 1) und ihrer Circular-dichroismus (CD)-Spektren (Abb. 2*B, D*) eine hohe enantiomere Rein-

					
R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	H	H			
2	COOCH ₃	H	4	H	H
3	H	COOCH ₃	5	CH ₃	H
			6	H	CH ₃
			7	H	H
			8	COOCH ₃	H
			9	H	COOCH ₃
			10	H	H
			11	H	H
			12	H	H
			13	H	H
			14	H	H

heit aufweisen dürften. Bei **5** und **9** sind die Enantiomeren als getrennte, jedoch überlappende peaks erkennbar, in allen anderen Fällen erfolgte Basislinien-Trennung, womit hier offensichtlich optisch reine Produkte vorliegen.

Der Ester **2** war schon früher durch Racematspaltung der entsprechenden Carbonsäure mit (+)- und (–)- α -Phenethylamin optisch aktiv erhalten worden⁴. Die Drehung der jetzt durch Chromatographie erhaltenen Enantiomeren ($[\alpha]_D \pm 209^\circ$) stimmt mit dem früher ermittelten Wert ($+266^\circ$) einigermaßen überein. Die enantiomere Reinheit der früher erhaltenen Carbonsäure war durch NMR-Spektroskopie der diastereomeren α -Phenethylamide ermittelt worden^{4b} und ist mit dem damit verbundenen methodischen Fehler behaftet; andererseits wurden die spezifischen Drehungen der durch chromatographische Enantiomerentrennung erhaltenen Verbindungen bei eher geringen Konzentrationen gemessen; die Fehlergrenzen sind daher mit ca. ± 20 – 80° größer als sonst üblich.

Wie aus einem Vergleich analoger Ester (**2** mit **8** und **3** mit **9**) hervorgeht, werden die Azaanulen-Derivate unwesentlich rascher eluiert, wobei die Trenneffekte bei den Carbocyclen (**2, 3**) etwas besser sind (Tab. 1 und Abb. 1*A*).

Tabelle 1. *Enantiomerentrennung von Anulenen an Triacetylcellulose in Ethanol bei 7–7,5 bar und 40 °C (Säule 30 × 2,5 cm)*

Verbindung Nr.	α	R_s	V (ml)	k'	$[\alpha]_D^{20}$ (°) ^a (Ethanol, c 0,01— 0,15)
2	1,24	1,2	340	2,47	+ 209
			398	3,06	— 208
3	1,50	2,0	318	2,53	— 250
			432	3,80	+ 297
4	1,39	1,4	206	1,29	— 1 160
			251	1,79	+ 1 100
5	1,28	b	160	0,78	— 1 370
			179	0,99	+ 1 310
6	b		150	0,67	— 1 320 ^c
					+ 1 110
7	1,74	2,0	167	0,86	— 1 480
			225	1,50	+ 1 406
8	1,39	1,7	217	1,41	— 2 090
			267	1,97	+ 1 980
9	1,14	b	337	2,74	+ 612
			372	3,13	— 643
10	1,24	1,6	221	1,46	— 1 800
			262	1,80	+ 1 830
11	b		175	0,95	— 1 420 ^c
14	1,40	1,9	342	2,60	+ 1 070
			439	3,61	— 1 100

^a ± 20 – 80° .

^b Wegen ungenügender Trennung konnte die Auflösung nicht bestimmt werden. Vgl. Abb. 1.

^c Fraktionen laut Abb. 1 b.

Chiroptische Eigenschaften und konfigurative Korrelationen

Die spezifischen Drehungen der Azaanulen-Derivate **8**, **9** und **5** sind deutlich höher als die der entsprechenden Methano[10]anulene **2** und **3** bzw. des 2-Methylderivates ($[\alpha]_D^{32^\circ}$)^{4b}.

Das ziemlich unstrukturierte UV-Spektrum von Methano[10]azaanulen (**4**) mit breiten Maxima bei 240, 258 und 346 nm (in Cyclohexan)⁶ wird durch Substitution mit Methyl kaum, durch Formyl- oder

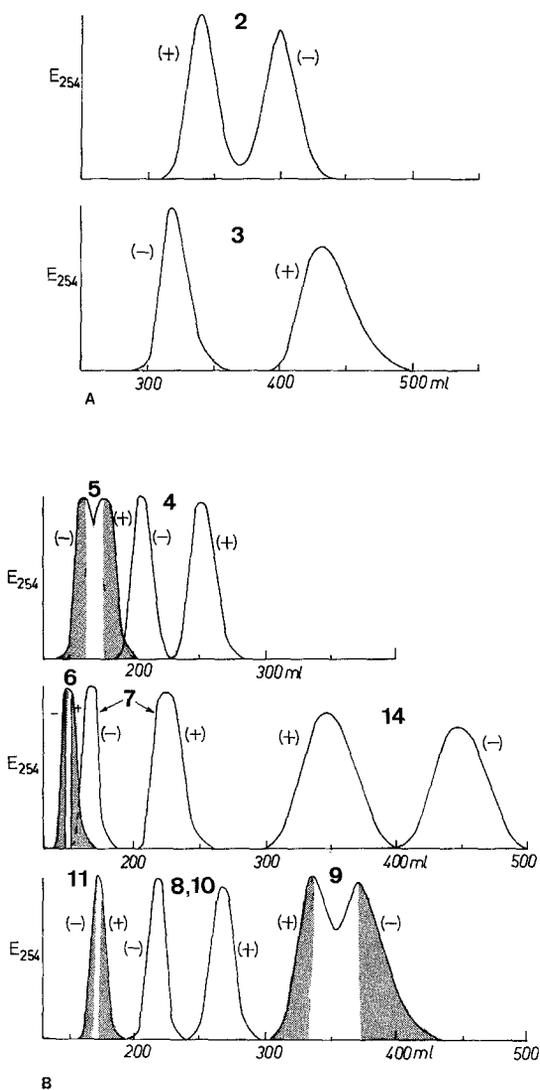


Abb. 1. Enantiomerentrennungen an Triacetylcellulose in Ethanol; Bedingungen siehe Tab. 1. *A* 1,6-Methano[10]anulen-carbonsäuremethylester. *B* 2,7-Methano[10]azaanulene

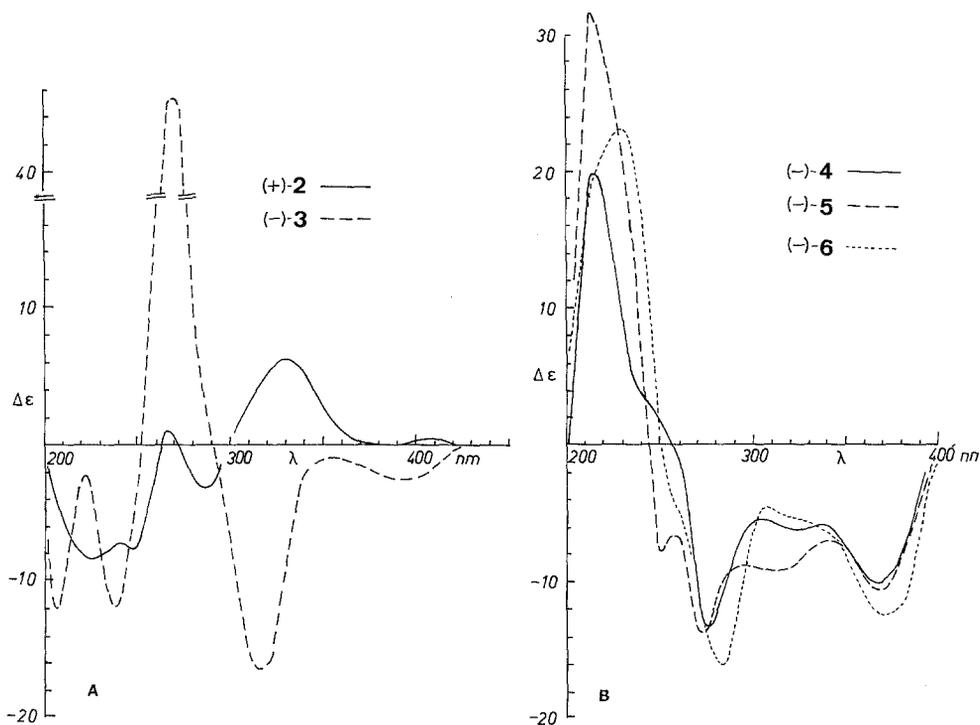


Abb. 2. Circulardichroismus-Spektren in Ethanol. *A* 1,6-Methano[10]anulen-carbonsäuremethylester. *B, C* Isomere Methyl-2,7-methano[10]azaanulene und Brom-azaanulene (**14**). *D* Isomere 2,7-Methano[10]azaanulen-carbonsäuremethylester

Carboxylgruppen in den verschiedenen Ringpositionen nur wenig verändert⁶. Hingegen sind die CD-Spektren — vor allem der Ester und des Formylderivates **12** — wesentlich strukturierter und (wie auch die CD-Spektren der beiden Carbocyclen **2** und **3**) deutlich von der Stellung der chromophoren Gruppen abhängig (Abb. 2 *A, D, 3*).

Erwartungsgemäß haben die Methylgruppen einen wesentlich geringeren Einfluß auf das CD-Spektrum des Grundkörpers; die CD-Spektren der drei isomeren Methylderivate **5**—**7** sowie des Bromderivates **14** sind jenem der chiralen Stammsubstanz **4** weitgehend ähnlich (siehe Abb. 2 *B, C*).

In allen Fällen entsprechen den längstwelligen L_B -Banden im UV Cottoneffekte zwischen 340 und 370 nm.

Bei den isomeren Methano[10]anulen-carbonsäureestern **2** und **3** werden (+)-**2** und (–)-**3** jeweils zuerst eluiert (Tab. 1). Auf Grund

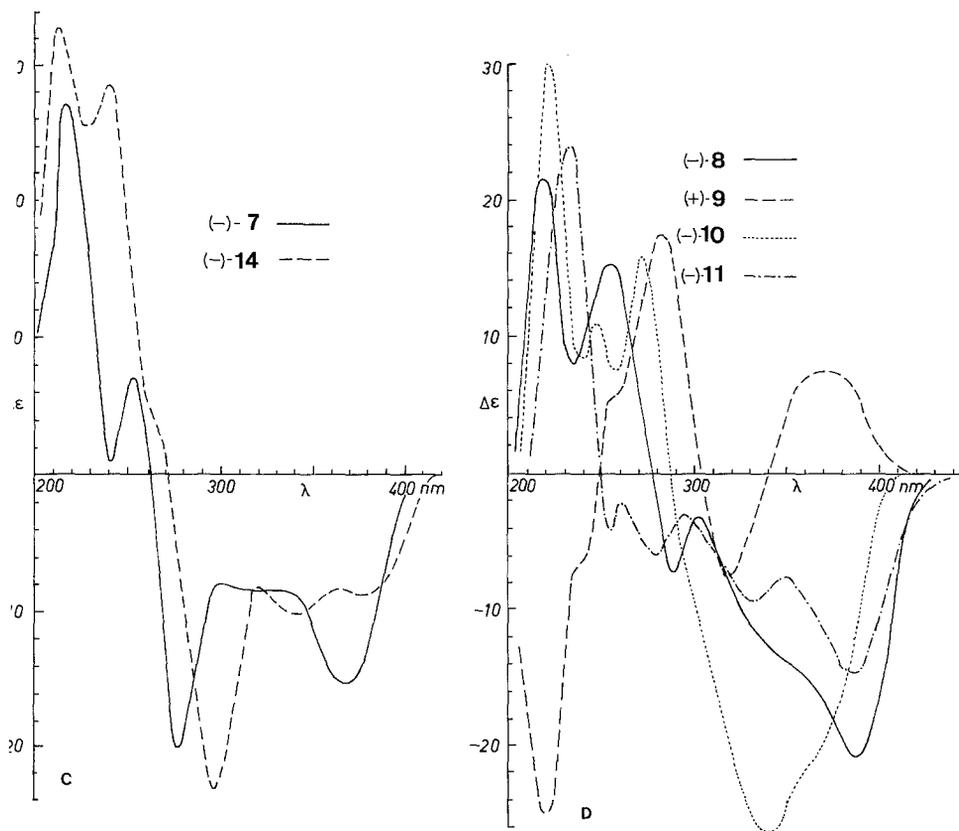


Abb. 2C, D

Ergebnisse kinetischer Racematspaltungen war für die rechtsdrehende Carbonsäure und ihre Derivate, wie (+)-**2**, die Chiralität (S)_p* abgeleitet worden^{4b}. Ein Schluß auf (—)-**3** im Sinne von (R)_p auf Grund des entgegengesetzten Vorzeichens des längstwelligen Cottoneffektes (Abb. 2A) ist — wenn überhaupt — nur mit größtem Vorbehalt möglich.

Beim Azaanulen **4** und seinen Methylderivaten **5**—**7** sowie beim Bromderivat **14** wird jeweils das linksdrehende Enantiomere zuerst eluiert (Tab. 1). Auf Grund der sehr ähnlichen CD-Spektren dieser Verbindungen scheint der Schluß berechtigt, daß hier Enantiomere mit gleicher Drehungsrichtung auch gleiche Chiralität besitzen.

Ein Vergleich von (—) (R)_p-2-Methyl-1,6-methano[10]anulen (siehe Lit.^{4b} und Fußnote * S. 612) mit einem schwach negativen Cottoneffekt in Ethanol um 375 nm mit dem linksdrehenden 8-Methyl-azaanulen **5** (siehe Abb. 2B) ließe allenfalls mit großem Vorbehalt den Schluß zu,

daß (—)-**5** (und damit auch die linksdrehenden Azaanulene **4**, **6**, **7** und **14** mit weitgehend ähnlichen CD-Spektren) die „gleiche Chiralität“ wie der entsprechende Carbocyclus besitzen, also (R)_p (vgl.*).

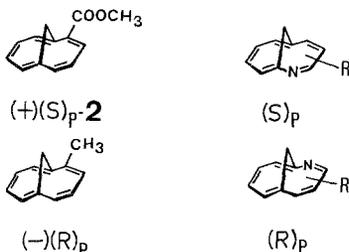
Eine direkte chemische Korrelation des 10-Methyl-azaanulens **7** mit dem entsprechenden Ester **10** war durch Oxidation von (—)-**7** mit SeO₂ zum Aldehyd **12** (siehe Abb. 3) und anschließende Ag₂O-Oxidation zur Carbonsäure **12** möglich, aus der ohne Isolierung der Ester **10** mit Diazomethan erhalten wurde. Bei diesem handelte es sich laut CD-Spektrum (Abb. 3) um das linksdrehende Enantiomere. Auf Grund der großen Ähnlichkeit der CD-Spektren folgt, daß auch (—)-**8** [und mit einigem Vorbehalt auch (—)-**11**] die gleiche Chiralität wie (—)-**10** und damit wie (—)-**7** [sowie (—)-**4**] besitzt: nämlich (R)_p — wenn die oben erwähnte Zuordnung für (—)-**5** und damit für (—)-**4** zutreffen sollte.

Wegen der geringen Substanzmengen wurden die bei der erwähnten Korrelation erhaltenen Zwischen- und Endprodukte durch Massenspektrometrie identifiziert (siehe exp. Teil).

Eine entsprechende Korrelation zwischen dem 9-Methylderivat **6** und dem entsprechenden Ester **9** war nicht möglich, da sich **6** (im Gegensatz zu **5** oder **7**) mit SeO₂ nicht oxidieren läßt⁶. Von **9** wird im Gegensatz zu den isomeren Estern **8**, **10** und **11** das rechtsdrehende Enantiomere primär eluiert (Tab. 1). Auch das CD-Spektrum (Abb. 2D) spricht eher dafür, daß in (+)-**9** ein Ester mit spiegelbildlicher Chiralität bezüglich der linksdrehenden Ester **8**, **10** und **11** vorliegt, dem also das Symbol (S)_p zuzuordnen wäre.

Weitere Versuche zur chemischen Korrelation, etwa zwischen dem Bromderivat **14** und dem Stammkörper **4** oder durch Reduktion der Ester zu Hydroxymethylderivaten (deren CD-Spektren mit jenen der Methylderivate hätten verglichen werden können) blieben erfolglos: Umsetzung von **14** mit *n*-Butyl-Li und nachfolgende Behandlung mit Wasser (zum Austausch Br → Li → H) oder katalytische Hydrierung von **14** unter verschiedenen Be-

* Zur Anwendung der CIP (R , S) Nomenklatur auf planarchirale Anulene vgl. die Fußnote auf S. 1321 der Lit.^{4b}. Demnach erhält (+)-**2** der im folgenden gezeigten Absolutkonfiguration das Symbol (S)_p, das entsprechende linksdrehende Methylderivat jedoch (R)_p; dem Azaanulen der folgenden Stereoformel und allen seinen Derivaten ist jedoch wegen der Priorität des Ringstickstoffs das Symbol (S)_p zuzuordnen [den Enantiomeren entsprechend (R)_p].



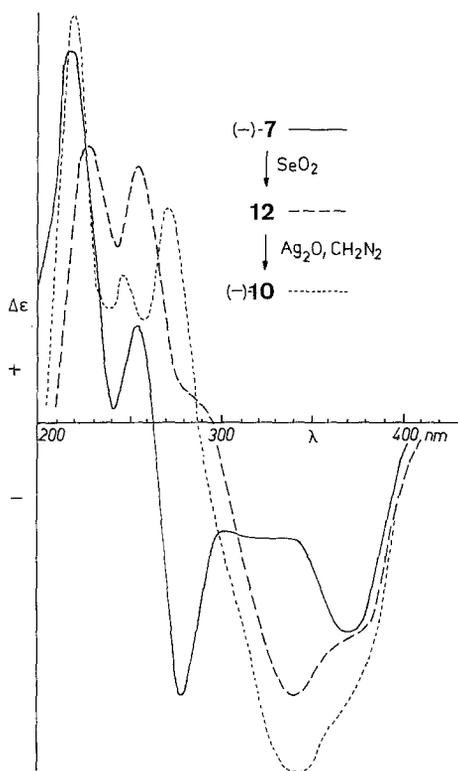


Abb. 3. Korrelation von (—)-10-Methyl-2,7-methano[10]azaanulen (7) mit dem entsprechenden Methyl ester 10 über den Aldehyd 12; CD-Spektren in Ethanol

dingungen führten nur zu Produkten bisher ungeklärter Struktur (MS!). Bei der LiAlH_4 -Reduktion von 9 (in Ether oder THF bei verschiedenen Temperaturen) erfolgte partielle Reduktion des Ringes; die Reaktionsprodukte ließen sich mit *DDQ* aber nicht mehr zum Azaanulensystem oxidieren.

Eine exakte Klärung der absoluten Konfiguration der beschriebenen chiralen Methano[10]azaanulene ist von der Methode der anomalen Röntgenbeugung zu erwarten, wofür das Bromderivat 14 sicherlich ein geeigneter Kandidat ist.

Eine detaillierte Interpretation der CD-Spektren, vor allem im Hinblick auf die Chiralität des Azaanulen-Systems, ist geplant.

Dank

Der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien haben wir für großzügige finanzielle Unterstützung bestens zu danken.

Herrn *H. Bieler* danken wir für die Aufnahme der Massenspektren.

Experimenteller Teil

Die Massenspektren wurden mit dem Gerät Varian MAT-CH-7 aufgenommen, die optischen Drehungen mit dem Gerät Perkin-Elmer 141 in 1 dm Küvetten bei $20 \pm 0,1$ °C gemessen und die CD-Spektren mit dem Dichrograph Mark III (Jobin-Yvon) registriert.

Die Enantiomerentrennungen erfolgten an einer Säule $30 \times 2,5$ cm, gepackt mit Triacetylcellulose (ca. $20-40 \mu\text{m}$)⁸ in Ethanol (96%). Die optimale Durchflußgeschwindigkeit von 70—85 ml/h wurde bei Drucken von 7—7,5 bar erzielt. Bei 40 °C Säulentemperatur (thermostatiert) beträgt das Retentionsvolumen V für Chlorophyll ca. 90 ml. Die Detektion erfolgte UV-spektrometrisch bei 254 nm und wurde mit einem Einkanal-Kompensationsschreiber registriert. Für die Ergebnisse siehe Tab. 1 und Abb. 1. Die Fraktionen wurden massenspektroskopisch auf ihre Identität mit den Racematen überprüft. Je nach Löslichkeit und Trenneffekt wurden bis zu 20 mg Anulen in einem getrennt.

Zur Messung der optischen Drehung (siehe Tab. 1) wurden die durch Chromatographie erhaltenen Fraktionen im Vak. eingedampft und die Rückstände in jeweils 2 ml Ethanol (Uvasol^R) gelöst (c 0,01—0,15). Nach Verdünnung mit Ethanol (1:10) wurden die so erhaltenen Lösungen nach UV-spektrometrischer Konzentrationsbestimmung (c $2 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-5}$) zur Aufnahme der CD-Spektren verwendet (Abb. 2).

Die für die chemische Korrelation von (—)-7 mit (—)-10 (Abb. 3) erforderlichen Oxidationen (mit SeO_2 bzw. Ag_2O) wurden wie in Lit.⁶ beschrieben ausgeführt. Die CD-Spektren der entsprechenden Azaanulene 7, 12 und 10 wurden ohne Konzentrationsbestimmungen gemessen (siehe Abb. 3), ihre Identität wurde massenspektroskopisch überprüft.

Literatur

- 1 8. Mitt.: Lehner H., Schlögl K., Paulus H., Monatsh. Chem. **112**, 511 (1981).
- 2 Vogel E., Roth H. D., Angew. Chem. **76**, 145 (1964); Int. Ed. (Engl.) **3**, 228 (1964).
- 3 Siehe z. B.: Dobler M., Dunitz J., Helv. Chim. Acta **48**, 1429 (1965).
- 4 ^a Kuffner U., Schlögl K., Tetrahedron Lett. **1971**, 1773; ^b Kuffner U., Schlögl K., Monatsh. Chem. **103**, 1320 (1972).
- 5 Schäfer-Ridder M., Wagner A., Schwamborn M., Schreiner H., Devroux E., Vogel E., Angew. Chem. **90**, 894 (1978); Int. Ed. (Engl.) **17**, 853 (1978).
- 6 Zur Synthese von Derivaten von 4 siehe: Schwamborn M., Dissertation (Universität Köln) 1980; Vogel E., Pure and Appl. Chem., im Druck.
- 7 Bauer K., Falk H., Schlögl K., Angew. Chem. **81**, 150 (1969); Int. Ed. (Engl.) **8**, 135 (1969).
- 8 Schlögl K., Widhalm M., Chem. Ber. **115**, 3042 (1982).
- 9 Vogel E., Sombroek J., Tetrahedron Lett. **1974**, 1627.