

Chirale Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether

Von Max Dobler, Miljenko Dumić, Martin Egli und Vladimir Prelog*

Die beiden ersten Glieder der Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether-Reihe, Bis(9,9'-spirobifluoren)-[26]krone-4 **4** und -[32]krone-6 **5**, wurden zuerst bei der Herstellung der entsprechenden Mono(9,9'-spirobifluoren)-kronenether aus 2,2'-Bis(brommethyl)-9,9'-spirobifluoren **1** und Alkoholen des Ethylenglykols bzw. Diethylenglykols als Nebenprodukte erhalten. Ihre gezielte Synthese durch Kondensation von **1** mit Alkoholen der beiden Dihydroxyether **2** und **3** in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylalkoholat lieferte die cyclischen Produkte nur in mäßiger und nicht reproduzierbarer Ausbeute^[1].

Inzwischen wurde festgestellt, daß die beiden Bis(9,9'-spirobifluoren)-kronenether **4** und **5** als Ionophore hohe Enantioselektivität für Salze biologisch wirksamer α -Aminoalkohole (z. B. Ephedrin) zeigen^[2], wodurch sie an Interesse gewannen. Wir versuchten, das zweite Herstellungsverfahren für die Verbindungen **4** und **5** durch Änderung der Reaktionsbedingungen zu verbessern. Es gelang schließlich, **4** und **5** durch Umsetzung von **1** mit den fast quantitativ zugänglichen Dihydroxyethern **2** bzw. **3** unter den Bedingungen der Phasentransfer-Katalyse^[3] mehrmals wiederholt in 40–50% Ausbeute zu erhalten.

Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung der Rohprodukte wurde gefunden, daß die beiden Bis(9,9'-spirobifluoren)-kronenether **4** und **5** von mehreren nahe verwandten Verbindungen begleitet sind, die chromatogra-

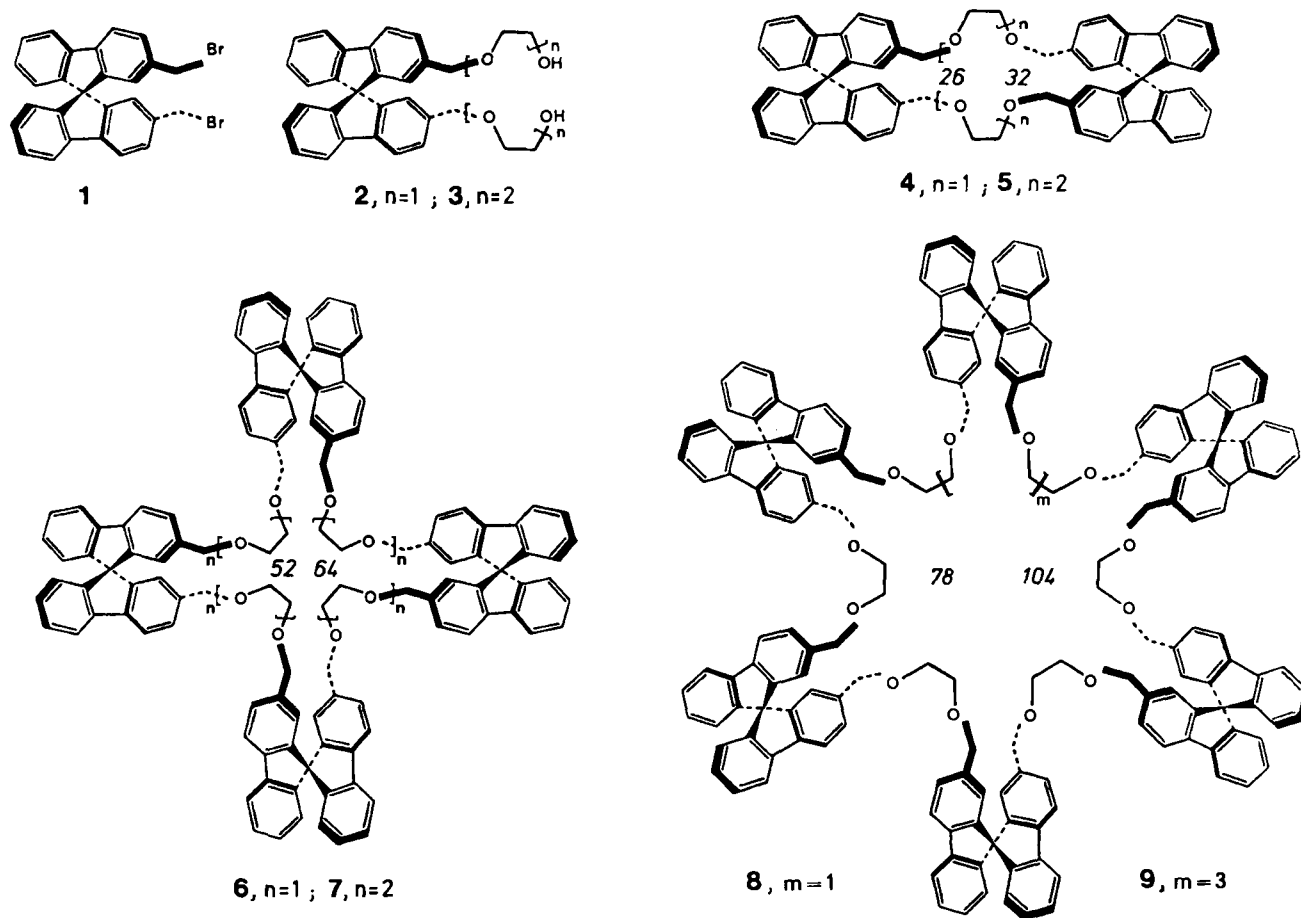


Tabelle 1. Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether [4].

	Ring- glieder	Summen- formel	M_r ber.	M_r gef. (MS)	Ausb. [%]	R_f	$[\alpha]_D^{25}$ [a]
4 Bis	26	$C_{58}H_{44}O_4$	$805.0 + 2 C_6H_6$ 961.2	$M^+ 804$ [b]	42	0.48 [c]	+ 138
6 Tetra	52	$C_{116}H_{88}O_8$	1610.0	$[M + Na]^+ 1631$ [d]	10.5	0.37 [c]	- 12
8 Hexa	78	$C_{174}H_{132}O_{12}$	2415.0	$[M + K]^+ 2451$ [d]	2	0.28 [c]	- 41
9 Okta	104	$C_{232}H_{176}O_{16}$	3220.0	$[M + Na]^+ 3243.4$ [e]	0.1	0.20 [c]	-
5 Bis	32	$C_{62}H_{52}O_6$	$893.1 + CH_2Cl_2$ 978.0	$M^+ 892$ [b]	45	0.56 [f]	+ 29
7 Tetra	64	$C_{124}H_{104}O_{12}$	1786.2	$[M + K]^+ 1823$ [d]	7	0.37 [f]	- 13

[a] $CHCl_3$, $c \approx 1$. [b] Aufnahme: Hitachi-Perkin Elmer RMU-6M; Direktzuführung, EI, 70 eV. [c] Benzol-Ethylacetat (9:1). [d] Aufnahme: KRATOS MS 50; FAB, Matrix 3-Nitrobenzylalkohol + KI, Xe 6 kV. [e] Aufnahme Dr. F. Raschdorf, Ciba-Geigy Basel; VG Micromass ZAB mit Hochfeldmagnet; FAB, Matrix 3-Nitrobenzylalkohol, Xe 7 kV. [f] Benzol-Ethylacetat (7:3).

[*] Prof. Dr. V. Prelog, Priv.-Doz. Dr. M. Dobler, Dr. M. Dumić, dipl. Chem. M. Egli
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

phisch an Silicagel getrennt werden konnten. Die durch ihre UV-, CD-, NMR- und besonders durch ihre Massenspektren^[4] als Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether **6** bis **9** identifizierten Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Kronenether **6** bis **9**^[5] sind in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert. Es handelt sich um wohldefinierte cyclische Verbindungen mit einer hohen Ringglieder-Zahl (52 bis 104). Sie gehören zur Klasse der chiralen und trotzdem hochsymmetrischen Verbindungen (C_n -Punktsymmetrie, $n=4, 6, 8$), für welche es nicht viele Beispiele gibt^[6]. Als Kronenether sind sie potentielle Wirt-Moleküle. Wegen ihrer Chiralität kann man erwarten, daß sie – wie die Verbindungen **4** und **5** – auch enantioselektiv sind^[2]. Es ist dabei von Vorteil, daß ihr Chiralitätssinn, ihre absolute Konfiguration, bekannt ist.

Die Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether zeichnen sich dadurch aus, daß sie die Lösungsmittel stark binden und mit ihnen auch kristallisieren. So kristallisiert **4** mit zwei Molekülen Benzol ($F_p=122-124^\circ\text{C}$) und **5** mit einem Molekül Dichlormethan ($F_p=153-156^\circ\text{C}$). Die Ergebnisse der Röntgen-Strukturanalysen^[7] sind in Abbildung 1 und 2 dargestellt.

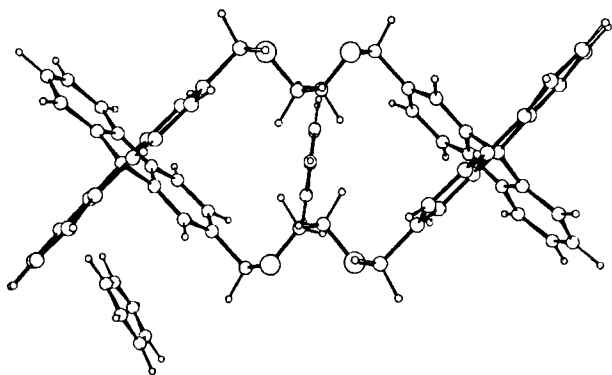


Abb. 1. Struktur von **4** + $2\text{C}_6\text{H}_6$ im Kristall, entlang der kristallographischen zweizähligen Achse. Das im Zentrum gezeichnete Benzol-Molekül liegt 5.7 \AA unterhalb des Kronenether-Ringes. Wichtige Abstände, Winkel und Torsionswinkel: Spirobifluoren, Sechsringe $1.348\ldots 1.435$, Mittel 1.387 \AA ; $117.0\ldots 123.2^\circ$, Mittel 120.0° . Fünfringe, Einfachbindungen $1.443\ldots 1.556$, Mittel 1.513 \AA , Winkel (ohne Winkel am Spiroatom) $106.5\ldots 111.6^\circ$, Mittel 109.7° , am Spiroatom $100.2, 101.8^\circ$. Winkel zwischen den besten Ebenen 91.3° . 26gliedriger Ring, Werte für die asymmetrische Einheit, beginnend am Spiroatom: Abstände $1.542, 1.348, 1.385, 1.540, 1.443, 1.407, 1.518, 1.438, 1.425, 1.506, 1.409, 1.384, 1.509\text{ \AA}$; Winkel $113.0, 126.7, 119.4, 120.2, 111.5, 111.6, 107.8, 108.1, 111.9, 114.9, 120.4, 117.8, 126.9^\circ$; Torsionswinkel $59.7, -172.9, 179.9, -45.6, -70.5, 176.1, 70.5, -177.7, -71.4, -32.1, -178.4, -178.3, 56.8^\circ$.

Die 26gliedrige Verbindung **4** hat eine ähnliche Struktur wie andere Kronenether dieser Ringgröße^[8]. Gestalt und Dimensionen ihrer chiralen Kavität erklären ihr Komplexbildungsvermögen und die beobachtete Enantioselektivität. Die Struktur der 32gliedrigen Verbindung **5** weicht davon ab: Die 9,9'-Spirobifluoren-Reste sind zusammengeklümpert (Abstand der beiden Spiroatome in **4** 11.09 \AA , in **5** 6.65 \AA), und die beiden sauerstoffhaltigen Ketten liegen abseits, so daß keine Kavität für ein Gast-Molekül vorhanden ist. Das Wirt-Molekül muß sich zuerst durch eine wesentliche Konformationsänderung dem Gast anpassen. Ein solcher „induced fit“ wurde schon mehrmals sowohl bei natürlichen als auch bei synthetischen Ionophoren beobachtet^[9].

Arbeitsvorschrift

Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether **4**, **6**, **8** und **9**: Zu einer Lösung von 447 mg KOtBu und 259 mg CsI in $25\text{ mL Ethylenglykol}$ wurden bei 70°C unter energischem Rühren $502\text{ mg (S)-(-)-2,2'-Bis(brommethyl)-9,9'-spirobifluoren 1}$ in 5 mL Toluol während 2 h getropft. Danach wurde das Reaktionsgemisch weitere 13 h erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser und Ansäuern wurde mit 500 mL Benzol extrahiert. Die gewaschenen Benzolauszüge, welche den praktisch quantitativ entstandenen Dihydroxyether **2** enthielten, wurden auf 200 mL eingeeengt, mit weiteren 478 mg 1 sowie mit 97 mg Tetra-

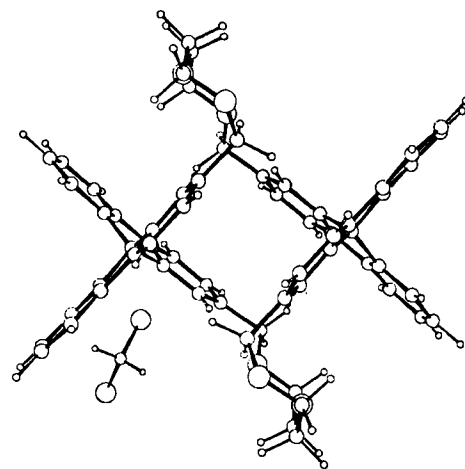


Abb. 2. Struktur von **5** + CH_2Cl_2 im Kristall, entlang der kristallographischen zweizähligen Achse. Wichtige Abstände, Winkel und Torsionswinkel: Spirobifluoren, Sechsringe $1.354\ldots 1.420$, Mittel 1.385 \AA ; $116.3\ldots 123.4^\circ$, Mittel 120.0° . Fünfringe, Einfachbindungen $1.500\ldots 1.552$, Mittel 1.522 \AA , Winkel (ohne Winkel am Spiroatom) $107.3\ldots 112.4^\circ$, Mittel 109.6° , am Spiroatom $101.1, 101.4^\circ$. Winkel zwischen den besten Ebenen 92.2° . 32gliedriger Ring, Werte für die asymmetrische Einheit, beginnend am Spiroatom: Abstände $1.552, 1.371, 1.398, 1.518, 1.402, 1.426, 1.486, 1.405, 1.443, 1.492, 1.414, 1.418, 1.569, 1.389, 1.373, 1.511\text{ \AA}$; Winkel $117.4, 128.5, 118.5, 120.2, 109.7, 110.4, 107.5, 108.7, 114.2, 107.8, 115.2, 115.8, 111.7, 118.0, 117.4, 128.3^\circ$; Torsionswinkel $45.5, -178.8, 176.5, 36.2, 179.6, 172.3, -72.0, 174.3, -173.8, 80.7, -69.6, -64.2, 131.5, 176.7, 177.6, 59.3^\circ$.

butylammonium-hydrogensulfat, $100\text{ mL Acetonitril}$ und $200\text{ mL 50proz. Natronlauge}$ versetzt und bei Raumtemperatur 20 h energisch gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und angesäuert. Die Benzolschicht wurde abgetrennt, gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (840 mg) lieferte nach Umkristallisieren aus Benzol $323\text{ mg 4} + 2\text{C}_6\text{H}_6$. Durch „flash“-Chromatographie [10] der Mutterlauge an Kieselgel **60** (Merck) mit Benzol-Ethylacetat [(9.5:0.5) und (9:1)] wurden nach Umkristallisation der ersten Fraktionen aus Benzol weitere $70\text{ mg 4} + 2\text{C}_6\text{H}_6$ abgetrennt. Die späteren Fraktionen wurden rechromatographiert und ergaben 82.5 mg 6 , 14.1 mg 8 und 1.0 mg 9 . Die letzten Fraktionen enthielten die als Zwischen- oder Nebenprodukte entstandenen Dihydroxyether mit fünf ($74.5\text{ mg: C}_{147}\text{H}_{116}\text{O}_{12}$; $[\text{M} + \text{K}]^+ = 2111$) und mit drei ($91.5\text{ mg: C}_{80}\text{H}_{72}\text{O}_8$; $[\text{M} + \text{K}]^+ = 1307$) 9,9'-Spirobifluoren-Resten sowie 27 mg nicht-umgesetztes **2**.

Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether **5** und **7**: Analog wurden aus insgesamt 1004 mg 1 mit Diethylenglykol $439\text{ mg 5} + \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 62.5 mg 7 erhalten.

Eingegangen am 17. Mai 1985 [Z 1302]

- [1] V. Prelog, D. Bedeković, *Helv. Chim. Acta* **62** (1979) 2295.
- [2] V. Prelog, S. Mutak, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 2274.
- [3] Die Phasentransfer-Katalyse wurde zur Herstellung von Kronenethern schon von P. DiCesare, B. Gross, *Synthesis* **1979**, 458; G. Coudert, G. Guillaumet, M. Mpassi, *ibid.* **1985**, 112 verwendet.
- [4] Die Massenspektren verdanken wir Prof. J. Seibl.
- [5] **6-8** wurden bisher nicht kristallin erhalten. Komplexbildungsvermögen; V. Prelog et al., noch unveröffentlicht.
- [6] M. Nakazaki, *Top. Stereochem.* **15** (1984) 199.
- [7] **4**: C_2 ; $a = 15.47(1)$, $b = 11.265(9)$, $c = 15.220(4)\text{ \AA}$, $\beta = 91.54(5)^\circ$, $V = 2651.9\text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber}} = 1.20$ für $Z = 2$. 2474 gemessene Reflexe (Nonius CAD4-Diffraktometer), davon 995 mit $F > 3\sigma(F)$. Struktur bestimmt durch direkte Methoden (SHELX84), kleinste-Quadrate-Verfeinerung, Atome mit $U_{\text{iso}} > 0.055$ anisotrop verfeinert. Einheitsgewichte, $R = 0.067$. – **5**: $\text{P}_4/2_12$; $a = 20.958(7)$, $c = 11.779(9)\text{ \AA}$, $V = 5173.8\text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber}} = 1.26$ für $Z = 4$. 2932 gemessene Reflexe (Nonius CAD4-Diffraktometer), davon 1532 mit $F > 2\sigma(F)$. Struktur bestimmt durch direkte Methoden (MULTAN80), kleinste-Quadrate-Verfeinerung, alle Nicht-H-Atome anisotrop. Einheitsgewichte, $R = 0.077$. – Detaillierte Angaben für beide Kristallstrukturen: M. Dobler et al., *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- [8] M. Dobler: *Ionophores and their Structures*, Wiley, New York 1981; D. J. Cram, K. N. Trueblood in F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): *Concept. Structure and Binding in Complexation in Host-guest Complex Chemistry*, Springer, Berlin 1985, S. 125.
- [9] Yu. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, A. M. Shkrob: *Membrane Active Complexones*, Elsevier, Amsterdam 1974.
- [10] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 2923.