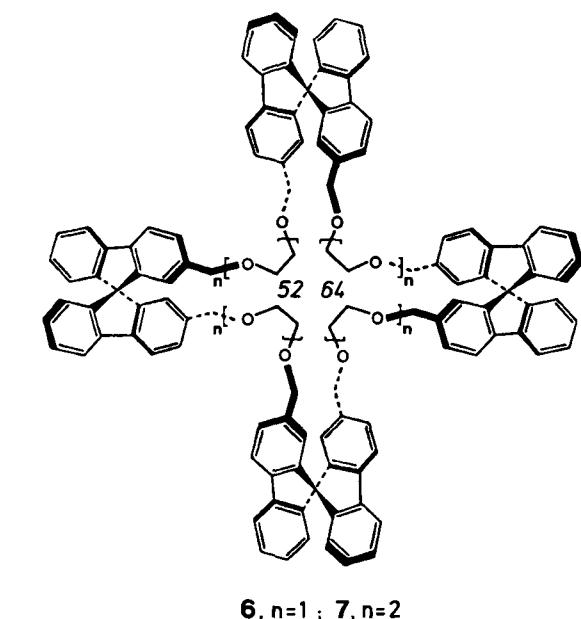
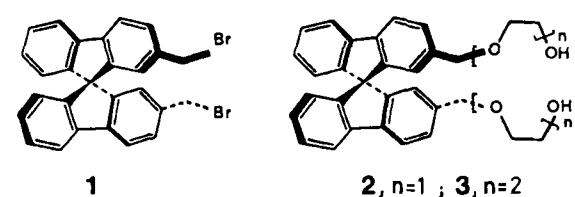


## Chirale Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether

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]kronenether **4** und -[32]kronenether **5**, wurden zuerst bei der Herstellung der entsprechenden Mono(9,9'-spirobifluoren)-kronenether aus 2,2'-Bis(brommethyl)-9,9'-spirobifluoren **1** und Alkoholaten des Ethylenglykols bzw. Diethylenglykols als Nebenprodukte erhalten. Ihre gezielte Synthese durch Kondensation von **1** mit Alkoholaten der beiden Dihydroxyether **2** und **3** in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylalkoholat lieferte die cyclischen Produkte nur in mäßiger und nicht reproduzierbarer Ausbeute<sup>[1]</sup>.



Inzwischen wurde festgestellt, daß die beiden Bis(9,9'-spirobifluoren)-kronenether **4** und **5** als Ionophore hohe Enantioselektivität für Salze biologisch wirksamer  $\alpha$ -Aminalkohole (z. B. Ephedrin) zeigen<sup>[2]</sup>, 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<sup>[3]</sup> mehrmals wiederholt in 40–50% Ausbeute zu erhalten.

Bei der dünnsschichtchromatographischen 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-

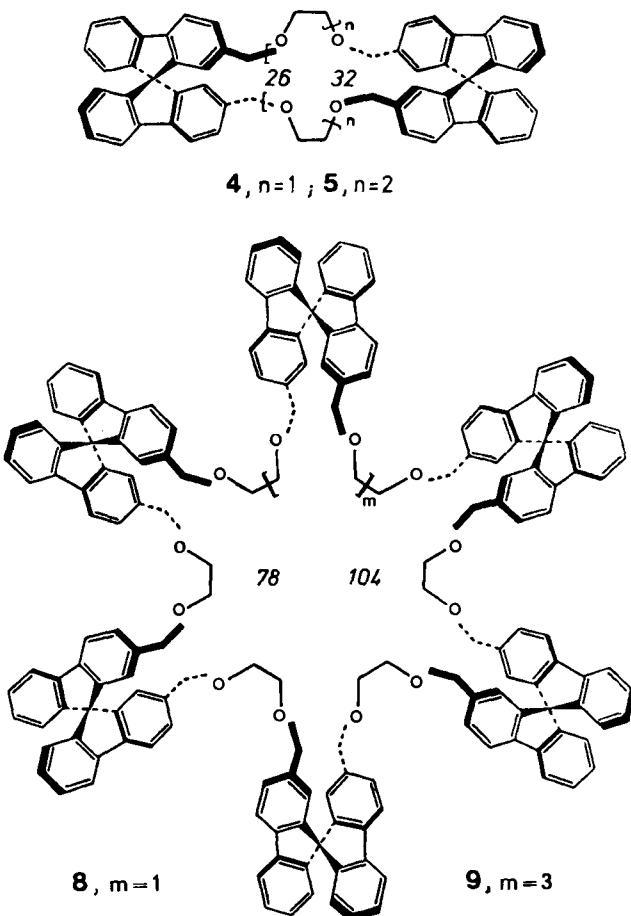


Tabelle 1. Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether [4].

	Ringglieder	Summenformel	M <sub>r</sub> , ber.	M <sub>r</sub> , gef. (MS)	Ausb. [%]	R <sub>F</sub>	[α] <sub>D</sub> [a]
4 Bis	26	C <sub>58</sub> H <sub>44</sub> O <sub>4</sub>	805.0 + 2 C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> 961.2	M <sup>+</sup> 804 [b]	42	0.48 [c]	+ 138
6 Tetra	52	C <sub>116</sub> H <sub>88</sub> O <sub>8</sub>	1610.0	[M + Na] <sup>+</sup> 1631 [d]	10.5	0.37 [c]	– 12
8 Hexa	78	C <sub>174</sub> H <sub>132</sub> O <sub>12</sub>	2415.0	[M + K] <sup>+</sup> 2451 [d]	2	0.28 [c]	– 41
9 Okta	104	C <sub>232</sub> H <sub>176</sub> O <sub>16</sub>	3220.0	[M + Na] <sup>+</sup> 3243.4 [e]	0.1	0.20 [c]	–
5 Bis	32	C <sub>62</sub> H <sub>52</sub> O <sub>6</sub>	893.1 + CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 978.0	M <sup>+</sup> 892 [b]	45	0.56 [f]	+ 29
7 Tetra	64	C <sub>124</sub> H <sub>104</sub> O <sub>12</sub>	1786.2	[M + K] <sup>+</sup> 1823 [d]	7	0.37 [f]	– 13

[a] CHCl<sub>3</sub>, c ≈ 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, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

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

Die Kronenether **6** bis **9<sup>[5]</sup>** 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<sup>[6]</sup>. Als Kronenether sind sie potentielle Wirt-Moleküle. Wegen ihrer Chiralität kann man erwarten, daß sie – wie die Verbindungen **4** und **5** – auch enantioselektiv sind<sup>[2]</sup>. 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 ( $F_p=122\text{--}124^\circ\text{C}$ ) und **5** mit einem Molekül Dichlormethan ( $F_p=153\text{--}156^\circ\text{C}$ ). Die Ergebnisse der Röntgen-Strukturanalysen<sup>[7]</sup> sind in Abbildung 1 und 2 dargestellt.

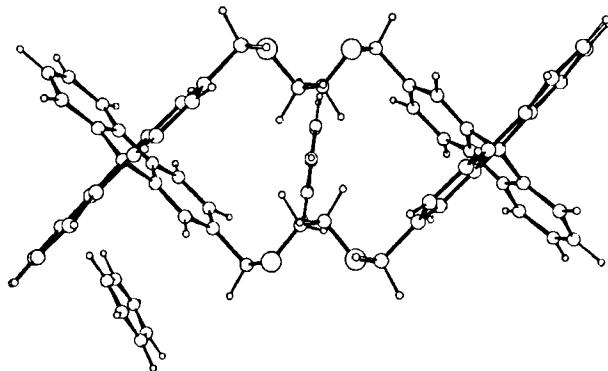


Abb. 1. Struktur von **4** +  $2\text{C}_6\text{H}_6$  im Kristall, entlang der kristallographischen zweizähligen Achse. Das im Zentrum gezeichnete Benzol-Molekül liegt 5.7 Å unterhalb des Kronenether-Ringes. Wichtige Abstände, Winkel und Torsionswinkel: Spirofluoren, Sechsringe 1.348...1.435, Mittel 1.387 Å; 117.0...123.2°, Mittel 120.0°. Fünfringe, Einfachbindungen 1.443...1.556, Mittel 1.513 Å. Winkel (ohne Winkel am Spiroatom) 107.3...112.4°, Mittel 109.6°, am Spiroatom 101.1, 101.4°. 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 Å; 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°; 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°.

Die 26gliedrige Verbindung **4** hat eine ähnliche Struktur wie andere Kronenether dieser Ringgröße<sup>[8]</sup>. 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'-Spirobi fluoren-Reste sind zusammengezückt (Abstand der beiden Spiroatome in **4** 11.09 Å, in **5** 6.65 Å), 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<sup>[9]</sup>.

#### Arbeitsvorschrift

Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether **4**, **6**, **8** und **9**: Zu einer Lösung von 447 mg KO<sub>2</sub>Bu und 259 mg CsI in 25 mL Ethylenglykol wurden bei 70°C unter energischem Röhren 502 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 eingengt, mit weiteren 478 mg **1** sowie mit 97 mg Tetra-

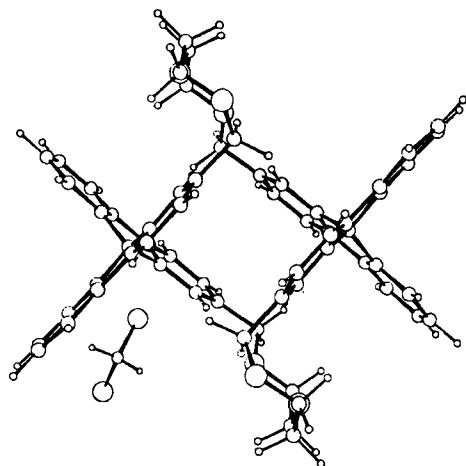


Abb. 2. Struktur von **5** +  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  im Kristall, entlang der kristallographischen zweizähligen Achse. Wichtige Abstände, Winkel und Torsionswinkel: Spirobi fluoren, Sechsringe 1.354...1.420, Mittel 1.385 Å; 116.3...123.4°, Mittel 120.0°. Fünfringe, Einfachbindungen 1.500...1.552, Mittel 1.522 Å, Winkel (ohne Winkel am Spiroatom) 107.3...112.4°, Mittel 109.6°, am Spiroatom 101.1, 101.4°. 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 Å; 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°; 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°.

butylammonium-hydrogensulfat, 100 mL Acetonitril und 200 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  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (840 mg) lieferte nach Umkristallisieren aus Benzol 323 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 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 mg;  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_{12}$ ;  $[M + \text{K}]^+ = 2111$ ) und mit drei (91.5 mg;  $\text{C}_{89}\text{H}_{72}\text{O}_8$ ;  $[M + \text{K}]^+ = 1307$ ) 9,9'-Spirobi fluoren-Resten sowie 27 mg nichtumgesetztes **2**.

Poly(9,9'-spirobifluoren)-kronenether **5** und **7**: Analog wurden aus insgesamt 1004 mg **1** mit Diethylen glykol 439 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**:  $\text{C}_2$ :  $a = 15.47(1)$ ,  $b = 11.265(9)$ ,  $c = 15.220(4)$  Å,  $\beta = 91.54(5)$ °,  $V = 2619.9$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ter}} = 1.20$  für  $Z = 2$ , 2474 gemessene Reflexe (Nonius CAD4-Diffraktometer), davon 995 mit  $F > 3\sigma(F)$ . Struktur bestimmt durch direkte Methoden (SHELX84), kleinste-Quadrat-Verfeinerung, Atome mit  $U_{\text{iso}} > 0.055$  anisotrop verfeinert. Einheitsgewichte,  $R = 0.067$ .
- **5**:  $\text{C}_2$ :  $a = 20.958(7)$ ,  $c = 11.779(9)$  Å,  $V = 5173.8$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ter}} = 1.26$  für  $Z = 4$ , 2932 gemessene Reflexe (Nonius CAD4-Diffraktometer), davon 1532 mit  $F > 2\sigma(F)$ . Struktur bestimmt durch direkte Methoden (MULTAN80), kleinste-Quadrat-Verfeinerung, alle Nicht-H-Atome anisotrop. Einheitsgewichte,  $R = 0.077$ . – Detaillierte Angaben für beide Kristallstrukturen: M. Dobler et al., *Helv. Chim. Acta*, in 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 Complexes*, Elsevier, Amsterdam 1974.
- [10] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2923.