

**Stichwörter:** Dichtefunktionalrechnungen • Gasphasenchemie • Halogene • Massenspektrometrie • Ozon

- [1] D. Smith, D. Spaniel, *Mass Spectrom. Rev.* **1995**, *14*, 255, zit. Lit..
- [2] A. B. Raksit, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1986**, *69*, 45.
- [3] R. A. Morris, A. A. Viggiano, S. T. Arnold, J. F. Paulson, J. F. Liebman, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 5992.
- [4] M. A. Mendes, L. A. B. Moraes, R. Sparrapan, M. N. Eberlin, R. Kostianen, T. Kotiaho, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7869.
- [5] F. Cacace, M. Speranza, *Science* **1994**, *265*, 208.
- [6] E. Lissi, J. Heicklen, *J. Photochem.* **1972**, *1*, 39.
- [7] K. B. Mathiese, O. Grapen, P. N. Skancke, U. Wahlgren, *Acta Chim. Scand. Ser. A* **1983**, *37*, 817.
- [8] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [9] P. J. Stevens, F. J. Devlin, C. F. Chabelowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
- [10] R. J. Bartlett, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1981**, *32*, 359.
- [11] K. Ragavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, M. Head-Gordon, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 479.
- [12] C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, M. J. Frisch, *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 49.
- [13] Gaussian 94, Revision C.3, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Peterson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
- [14] F. Cacace, R. Cipollini, G. de Petris, F. Pepi, M. Rosi, A. Sgamellotti, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1398.
- [15] P. Caravatti, M. Allemann, *Org. Mass Spectrom.* **1991**, *26*, 514.

## Erkennung von Diastereomeren anhand ihrer Molekülgestalt durch NMR-Spektroskopie in einem chiralen flüssigkristallinen Lösungsmittel

Abdelkrim Meddour, Cécile Canlet, Luis Blanco und Jacques Courtieu\*

NMR-Spektroskopie in flüssigkristallinen Lösungsmitteln hat sich als Methode der Wahl zur Analyse von Enantiomeren erwiesen.<sup>[1]</sup> Dabei wurden die besten Ergebnisse mit lyotropen Flüssigkristallen erzielt, die aus organischen Lösungen des synthetischen Polypeptids Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG) erhalten wurden.<sup>[2]</sup> Die lyotropen Phasen solcher Systeme sind seit langem bekannt. Als organische Cosolven-

tien kommen Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform, THF oder DMF in Frage.<sup>[3]</sup>

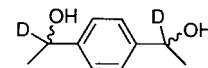
Wir konnten bereits in früheren Arbeiten zeigen, daß sich Enantiomere in flüssigkristallinen PBLG-Lösungen unterschiedlich anordnen.<sup>[4]</sup> Dies wirkt sich auf alle ordnungsabhängigen Wechselwirkungen aus, die NMR-spektroskopisch beobachtete werden können, auf die Anisotropien der chemischen Verschiebung, die Dipol-Dipol-Kopplungen und die Quadrupolaufspaltungen für Kerne mit der Kernspinzahlenzahl  $I > 1/2$  wie Deuterium. Anhand zahlreicher Beispiele, zu denen auch isotopenchirale Verbindungen zählen, konnten wir belegen, daß diese Methode zur Analyse von Enantiomeren leistungsfähiger und genereller anwendbar ist als alle bekannten NMR-Methoden.<sup>[5]</sup>

Die induzierte räumliche Anordnung von in flüssigkristallinen Phasen gelösten Molekülen hängt stark von deren Gestalt ab.<sup>[6]</sup> Wir sind daher der Frage nachgegangen, ob molekulare Ordnungsparameter, die sich auf das Aussehen der NMR-Spektren auswirken, zur Unterscheidung von Molekülen unterschiedlicher Gestalt verwendet werden können. Anders gesagt: Kann die NMR-Spektroskopie in flüssigkristallinen Lösungsmitteln zur Erkennung unterschiedlicher Molekülgestalten herangezogen werden?

In den Bereich der Formerkennung fällt auch das Problem der Unterscheidung von Diastereomeren. Die klassische NMR-Spektroskopie in isotropen Lösungsmitteln liefert für Diastereomerengemische bereits sehr gut aufgelöste Spektren, so daß für eine verfeinerte NMR-Technik mit flüssigkristallinen Lösungsmitteln kein Bedarf besteht. Allerdings trifft dies nur zu, wenn die Chiralitätszentren sich in enger Nachbarschaft zueinander befinden. Sind sie aber durch vier oder mehr Bindungen voneinander getrennt, ist die Unterscheidung der Diastereomere und damit die Zuordnung der Signale zu den *threo*-/*erythro*-Formen einerseits und den *meso*-Formen andererseits äußerst schwierig. Wir berichten hier über die Möglichkeiten der NMR-Spektroskopie in flüssigkristallinen PBLG-Lösungen zur Unterscheidung von Diastereomeren mit weit voneinander entfernten Chiralitätszentren.

Für unsere Untersuchungen haben wir das  $\alpha,\alpha'$ -bisdeuterierte Diol **1** ausgewählt, das als *R,R*- und *S,S*-Enantiomer sowie in der *R,S*-*meso*-Form vorliegen kann. Zwischen den asymmetrischen Zentren liegen fünf Bindungen. Takemura et al. haben berichtet, daß das *meso*- und das *threo*-Diastereomer des nicht-deuterierten Analogons weder 500-MHz-<sup>1</sup>H-NMR- noch 125-MHz-<sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch zu unterscheiden sind.<sup>[7]</sup> Wallace et al. ist es gelungen, solche Stereoisomere nach Überführung in die entsprechenden Bis( $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluormethylphenyl)essigsäureester (MTPA-, Mosher-Ester) NMR-spektroskopisch<sup>[8]</sup> zu unterscheiden.<sup>[9]</sup> Allerdings unterscheiden sich auch die Mosher-Ester der Stereoisomere NMR-spektroskopisch kaum.<sup>[8]</sup> Ist die NMR-Spektroskopie in flüssigkristallinen PBLG-Lösungen geeignet, um direkt alle Stereoisomere solcher Dirole zu unterscheiden?

Bei der Reduktion von 1,4-Diacetylbenzol mit NaBD<sub>4</sub> erhielt man eine statistische Mischung (25/25/50) der *R,R*-



**1**

[\*] Prof. J. Courtieu, Dr. A. Meddour, C. Canlet  
Laboratoire de Chimie Structurale Organique  
I.C.M.O., URA-CNRS 1384  
Bât. 410, Université Paris-Sud  
F-91405 Orsay Cedex (Frankreich)  
Fax: (+33) 1-69-15-81-05  
E-mail: courtieu@icmo.u-psud.fr  
Dr. L. Blanco  
Laboratoire des Carbocycles, I.C.M.O., URA-CNRS 478  
Bât. 420, Université Paris-Sud  
F-91405 Orsay Cedex (Frankreich)

*S,S*-/*R,R*-Isomere des Diols **1**. In Abbildung 1 ist das  $^1\text{H}$ -entkoppelte  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum dieser Mischung in einer flüssigkristallinen Lösung von PBLG in THF dargestellt.<sup>[10]</sup> Das Spektrum zeigt vier Quadrupoldoublets gleicher Intensität. Da die Signale der in unterschiedlicher chemischer

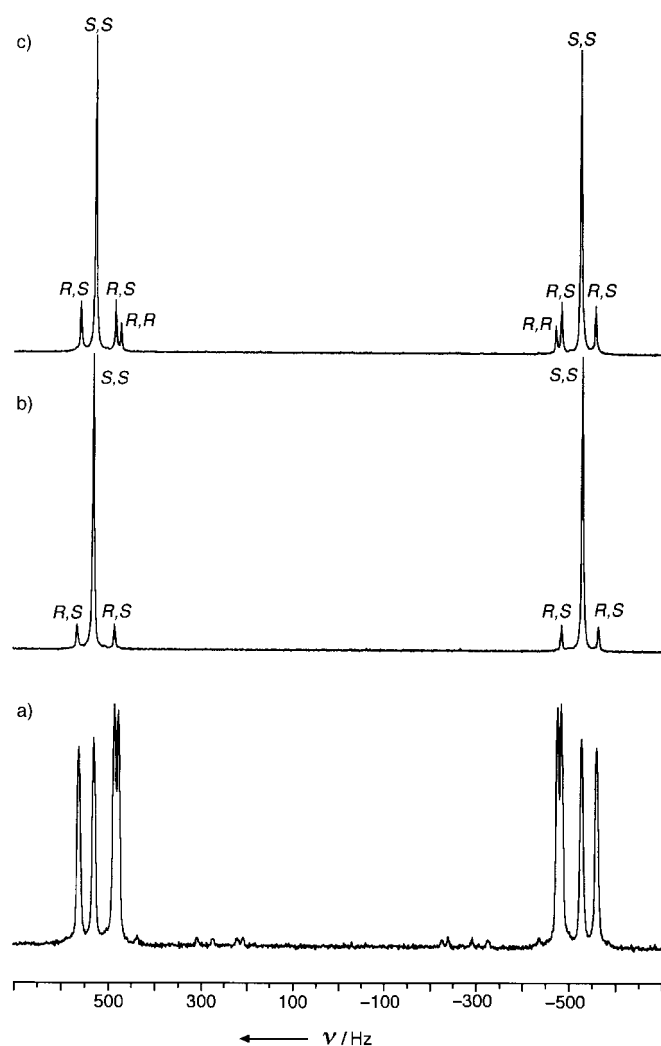


Abbildung 1.  $^1\text{H}$ -entkoppeltes  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum in PBLG/THF (28.0 Gew.-% PBLG) bei  $T = 320\text{ K}$ ; a) statistische Mischung der Stereoisomere des Diols **1**, b) enantiomerenreine, diastereomerenangereicherte Mischung des Diols **1** ( $S,S/R,R = 85/15$ ) und c) enantiomeren- und diastereomerenangereicherte Mischung des Diols **1** ( $threo/meso = 73/27$ ;  $ee = 85\%$ ). Einzelheiten siehe Text.

Umgebung befindlichen Deuteriumatome in flüssigkristalliner PBLG-Lösung im  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum zu einem Dublett aufspalten, kann das Spektrum wie folgt interpretiert werden: Die beiden Deuteriumatome des (*R,R*)-Diols sind homotop ( $C_2$ -Achse als Symmetrieelement) und daher magnetisch äquivalent. Im Spektrum ist ein Dublett der Intensität 2 zu erwarten. Das gleiche gilt für das *S,S*-Isomer, wobei die Intensität des Dubletts der für das *R,R*-Isomer entspricht, die Aufspaltung sich aber infolge der chiralen Diskriminierung unterscheiden sollte. Die Deuteriumatome der achiralen *R,S*-*meso*-Form hingegen sind enantiotop (Spiegelebene als Symmetrieelement). Wir haben kürzlich darüber berichtet, daß enantiotope Kerne anders als in den isotropen Lösungs-

mitteln der herkömmlichen NMR-Spektroskopie in dem von uns verwendeten Medium nicht äquivalent sind.<sup>[5a, 11]</sup> Berücksichtigt man noch die Tatsache, daß bei der Reduktion von 1,4-Diacetylbenzol das *R,S*-Isomer mit der doppelten Wahrscheinlichkeit gebildet wird wie das *R,R*- oder *S,S*-Isomer, sind für das *meso*-Diol zwei Dubletts der Intensität 2 zu erwarten, eins für das *pro-R*- und eins für das *pro-S*-Deuteriumatom.

Zur Überprüfung dieser Interpretation wurde zunächst eine Mischung aus enantiomerenreinem (*S,S*)-Diol<sup>[12]</sup> und einer geringen Menge des *R,S*-Diastereomers hergestellt, indem die statistische Mischung des Diols **1** in Gegenwart von Lipase aus *Pseudomonas cepacia* und Isopropenylacetat umgeestert und anschließend durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt wurde ( $S,S/R,S = 85/15$ ; Abbildung 1 b).<sup>[13]</sup> Eine nichtstatistische Mischung aller drei Isomere erhielt man durch Zusatz einer geringen Menge der statistischen Mischung des Diols **1** zur genannten enantiomerenreinen *S,S/R,S*-Mischung (Abbildung 1 c). Deutlich sind im  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum dieser Probe in PBLG/THF (Abbildung 1 c) das Dublett des *R,R*-Isomers (die wenig intensiven „inneren“ Signale), das Dublett des *S,S*-Isomers (die intensivsten Signale) und die beiden gleich großen Dubletts des (*R,S*)-*meso*-Diols zu erkennen.

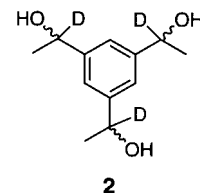
Daraus lassen sich die folgenden wichtigen Ergebnisse ableiten:

a) Durch  $^2\text{H}$ -NMR-Spektroskopie in chiralen flüssigkristallinen Phasen ist es im Unterschied zur klassischen NMR-Spektroskopie möglich, alle Stereoisomere des Diols **1** zu unterscheiden. Dies ist darauf zurückzuführen, daß das *R,R*-, das *S,S*- und das *R,S*-Isomer sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Molekülgestalt in dem flüssigkristallinen Lösungsmittel auch unterschiedlich anordnen.

b) Im Spektrum lassen sich nicht nur die Diastereomere unterscheiden, sondern für eine nichtracemische Mischung können sogar die Signale der *meso*- und der *threo*-Verbindung eindeutig zugeordnet werden. Nur das *R,S*-Isomer gibt zwei Dubletts gleicher Intensität, während die Spektren des *R,R*- und des *S,S*-Isomers jeweils nur ein Dublett aufweisen.

Wie das folgende Beispiel zeigt, sind die obigen Schlußfolgerungen allgemeingültig. Die Reduktion von 1,3,5-Triacetylbenzol sollte zu einer statistischen Mischung der vier Stereoisomere *R,R,R*, *R,R,S*, *S,S,R* und *S,S,S* des Triols **2** im statistischen Verhältnis 1/3/3/1 führen.

Das  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum einer solchen Mischung in einer flüssigkristallinen PBLG-Lösung in DMF ist in Abbildung 2 dargestellt. Wie bereits dargestellt, erwartet man ein einzelnes Dublett der Intensität 3 für das *R,R,R*-Isomer, da es drei gleichsinnige Chiralitätszentren und eine relative Bildungswahrscheinlichkeit von 1 aufweist. Das *R,R,S*-Isomer sollte bei einer relativen Bildungswahrscheinlichkeit von 3 zwei Quadrupoldoublets mit der relativen Intensität 2:1 aufweisen, woraus ein Dublett der Intensität 6 für die Deuteriumatome am *R*-konfigurierten Zentrum und ein weiteres Dublett der Intensität 3 für das am *S*-konfigurierten Zentrum resultieren würden. Die Multiplizitäten und Intensitäten der Signale des *S,S,R*- und des *S,S,S*-



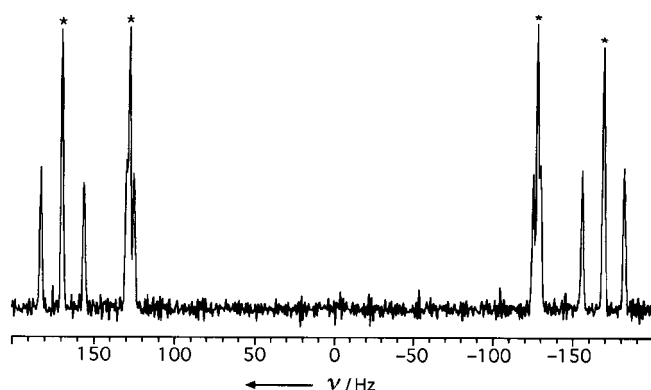
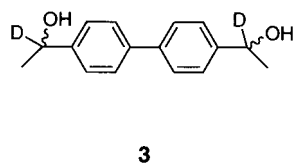


Abbildung 2.  $^1\text{H}$ -entkoppeltes  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum des Triols **2** in PBLG/DMF (31.3 Gew.-% PBLG) bei  $T = 340\text{ K}$ . Man beobachtet sechs Dubletts, wobei die beiden intensivsten (mit Sternchen gekennzeichnet) dem  $R,R,S$ - bzw. dem  $R,S,S$ -Diastereomer zugeordnet werden.

Enantiomere sollten den oben diskutierten Verhältnissen beim  $R,R,S$ - bzw.  $R,R,R$ -Enantiomer entsprechen, allerdings mit anderen Aufspaltungen infolge der Lösungsmittel-induzierten chiralen Diskriminierung. Das Spektrum einer statistischen Mischung der genannten vier Stereoisomere sollte demnach sechs Dubletts enthalten, von denen vier die gleiche Intensität und zwei eine doppelt so hohe Intensität wie die übrigen aufweisen. Dies ist auch tatsächlich der Fall, wie das in Abbildung 2 gezeigte Spektrum belegt.

Folglich können die beiden intensivsten Signale im Spektrum eindeutig und ohne bestimmte Annahmen machen zu müssen dem  $R,R,S$ - und  $S,S,R$ -Isomer zugeordnet werden. Für eine enantiomeren- oder diastereomerenangereicherte Probe von **2** würde das  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum in flüssigkristalliner PBLG-Lösung außerdem den Diastereomeren- und den Enantiomerenüberschuß für jedes Diastereomer liefern.

Um die hohe Auflösung dieser unkonventionellen NMR-Methode zu demonstrieren, haben wir das Diol **3** untersucht.



Bislang stehen keine direkten spektroskopischen Methoden zur Unterscheidung dieser Diastereomere zur Verfügung, deren asymmetrische Kohlenstoffatome neun Bindungen voneinander entfernt

sind. Selbst in den NMR-Spektren der entsprechenden Bis-MTPA-Derivate ließen sich die Stereoisomere nicht unterscheiden.<sup>[8]</sup> Abbildung 3 zeigt das  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum einer

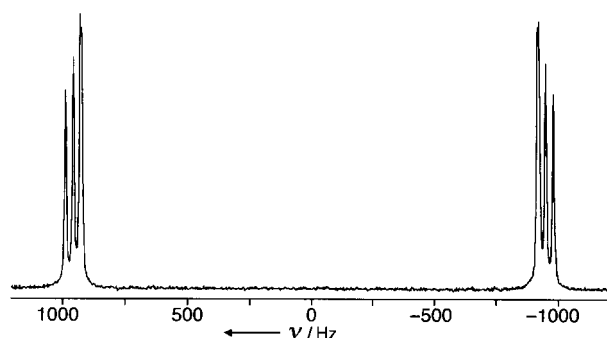


Abbildung 3.  $^1\text{H}$ -entkoppeltes  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum des Diols **3** in PBLG/THF (27.5 Gew.-% PBLG) bei  $T = 302\text{ K}$ .

statistischen Mischung der drei Stereoisomere mit  $R,R$ -,  $S,S$ - bzw.  $R,S$ -Konfiguration. Zwar ist die Aufspaltung nur gering, aber alle drei Stereoisomere können mit dieser Technik klar unterschieden werden. Für eine enantiomeren- oder diastereomerenangereicherte Probe ließe sich auch hier durch Dekonvolution der Diastereomeren- und der Enantiomerenüberschuß bestimmen.

Wir konnten zeigen, daß mit  $^1\text{H}$ -entkoppelter  $^2\text{H}$ -NMR-Spektroskopie in flüssigkristallinen Lösungsmitteln die spektroskopische Unterscheidung solcher Diastereomere gelingt, deren asymmetrische Zentren bis zu neun Bindungen voneinander entfernt sind. Die gute Auflösung ist auf Unterschiede der molekularen Ordnungsparameter der Stereoisomere zurückzuführen. Soweit die Ordnungsparameter mit der Gestalt des Moleküls in Zusammenhang stehen, eröffnet sich damit eine Molekülgestalt-selektive NMR-Spektroskopie. An einigen Beispielen wurde außerdem deutlich, daß sich die Signale der  $^2\text{H}$ -Spektren anhand ihrer Multiplizitäten eindeutig den einzelnen Diastereomeren zuordnen lassen.

Eingegangen am 21. Januar,

veränderte Fassung am 11. März 1999 [Z12944]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2391–2393

**Stichwörter:** Flüssigkristalle • Konfigurationsbestimmung • Molekulare Erkennung • NMR-Spektroskopie

- [1] E. Lafontaine, J. P. Bayle, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8294–8296.
- [2] J. P. Bayle, J. Courtieu, E. Gabetty, A. Loewenstein, J. M. Péchiné, *New J. Chem.* **1992**, 16, 837–838.
- [3] a) A. Elliot, E. J. Ambrose, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, 9, 246; b) C. Robinson, *Trans. Faraday Soc.* **1956**, 52, 571–592; c) C. Robinson, *Mol. Cryst.* **1966**, 1, 467–494.
- [4] P. Lesot, Y. Gounelle, D. Merlet, A. Loewenstein, J. Courtieu, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 14871–14875.
- [5] a) A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Péchiné, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9652–9656; b) I. Canet, J. Courtieu, A. Loewenstein, A. Meddour, J. M. Péchiné, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6520–6526; c) A. Meddour, P. Berdague, A. Hedli, J. Courtieu, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4502–4508; d) M. Jakubcova, A. Meddour, J. M. Péchiné, A. Baklouti, J. Courtieu, *J. Fluorine Chem.* **1997**, 86, 149–153.
- [6] E. E. Burnell, C. A. de Lange, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2359–2387.
- [7] T. Takemura, K. Saito, S. Nakazawa, N. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6335–6338.
- [8] J. S. Wallace, B. W. Baldwin, C. J. Morrow, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5231–5239.
- [9] a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543–2549; b) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512–519.
- [10] Experimentelle Einzelheiten zur Probenvorbereitung und zu den NMR-Messungen wurden bereits an anderer Stelle veröffentlicht.<sup>[5a]</sup>
- [11] D. Merlet, A. Loewenstein, W. Smadja, J. Courtieu, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 963–969.
- [12] Die absolute Konfiguration des isolierten Enantiomers wurde aus dem Vorzeichen der optischen Rotation abgeleitet:  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{amb}} = -80.2$  ( $c = 1.7$  in Aceton). Dieser Wert ist in Einklang mit dem von Wallace et al. angegebenen.<sup>[8]</sup>
- [13] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloh, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656–2665.