

FRIEDRICH FISCHER und DIETRICH GRAMS

Konfigurative Zuordnung über sterisch definierte Epoxydringe, VI*)

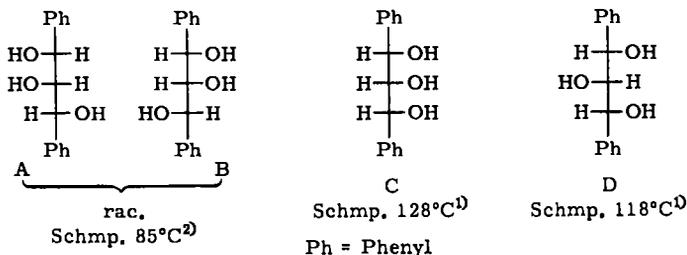
Ein Beitrag zur Konfigurationsbestimmung der 1.3-Diphenyl-glycerin-Diastereomeren

Aus dem Institut für Pflanzenchemie der Technischen Universität Dresden, Tharandt

(Eingegangen am 1. Februar 1964)

Aus *erythro*- α,β -Dibrom- β -phenyl-propiofenon (VII) entstehen bei der Reduktion zwei diastereomere 2.3-Dibrom-1.3-diphenyl-propanole-(1), deren Konfiguration bestimmt wird. Die 3-Acetoxyderivate dieser Diastereomeren werden in die entsprechenden zwei *trans*-2.3-Epoxyde übergeführt. Beide Epoxyde ergeben bei saurer Verseifung das gleiche 1.3-Diphenyl-glycerin (Schmp. 128°). Dieser Befund wird auf den Einfluß der Konformation des C-1 auf den Ort der Ringspaltung zurückgeführt.

Auf der Grundlage von Analogieschlüssen haben W. BRADLEY und J. K. EATON¹⁾ für die vier möglichen Stereoisomeren des 1.3-Diphenyl-glycerins nachfolgende als vorläufig anzusehende Zuordnungen angegeben:



Da Verbindungen dieses Typs auch im Hinblick auf die Biogenese gewisser Pflanzenstoffe, z. B. Anthocyane und Catechine, an Interesse gewinnen³⁾, rückt die Frage nach ihrer Konfiguration erneut in den Vordergrund. In der vorliegenden Arbeit wird ein sterisch übersichtlicher Weg beschrieben, der zu dem 1.3-Diphenyl-glycerin der Konfiguration C führt. Ausgangspunkt ist das Chalkon, das zwar vorwiegend in der *trans*-Form vorliegt, aber doch in merklichen Anteilen die *cis*-Form enthält. Dementsprechend erhält man bei der Bromierung zwei Produkte⁴⁾: (\pm)-*erythro*- α,β -Dibrom- β -phenyl-propiofenon (VII) und in geringer Menge das (\pm)-*threo*-Isomere VIII. Das *erythro*-Dibromid VII wird mit Aluminiumisopropylat⁵⁾ oder Lithium-

*) V. Mittel.: F. FISCHER und W. ARLT, Chem. Ber. 97, 1910 [1964].

1) J. chem. Soc. [London] 1938, 1578.

2) L. A. BIGELOW, H. G. RULE und W. A. BLACK, J. chem. Soc. [London] 1935, 83.

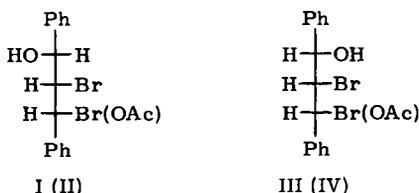
3) L. REICHEL und K. W. DÖRING, Liebigs Ann. Chem. 606, 137 [1957].

4) R. E. LUTZ, D. F. HINKLEY und R. H. JORDAN, J. Amer. chem. Soc. 73, 4647 [1951].

5) Unter Berücksichtigung der Erfahrungen von S. WINSTEIN, J. org. Chemistry 11, 153 [1946] und J. Amer. chem. Soc. 68, 1835 [1946].

aluminiumhydrid⁶⁾ reduziert. Die Regel der asymmetrischen Induktion von CRAM⁷⁾, die sich für die sterische Beurteilung der Reduktionsprodukte bei diesen Methoden anbietet, ist, wie sich an Hand einer Orientierung am Kalottenmodell herausstellte, wegen der schwer festlegbaren Ausgangsposition nicht mit Sicherheit anwendbar. Tatsächlich verläuft die Reaktion nicht einheitlich; es lassen sich aus dem Reduktionsprodukt durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol zwei Substanzen C₁₅H₁₄Br₂O gewinnen. Dabei überwiegt der Anteil der höherschmelzenden Substanz (I, Schmp. 152–153°). Die tieferschmelzende (III, Schmp. 129°) tritt in zwei Kristallformen auf: Nadeln, die außerhalb des Lösungsmittels zerfallen, und Stäbchen, die bei längerem Aufbewahren in der alkoholischen Mutterlauge neben den Nadeln auftreten und an der Luft auch bei mäßigem Erwärmen unverändert bleiben, aber beim Umkristallisieren aus Äthanol wieder als nadelige Modifikation herauskommen. Beide Kristallformen ergeben die gleichen Reaktionsprodukte.

Die Verbindungen I und III können sich nur in der Konfiguration am C-1 unterscheiden. Einen brauchbaren Anhaltspunkt für die Zuordnung gibt die Reaktion mit Silberacetat, wodurch, ähnlich wie beim (\pm)-*erythro*-Propenylbenzoldibromid⁸⁾, eine Substitution des Benzyl-Br-Atoms durch die Acetoxy-Gruppe unter Retention erreicht werden sollte. Diese Substitution verläuft auch glatt und ohne Nebenreaktion bei der Substanz I unter Bildung des 3-Acetoxyderivates (II). III dagegen liefert zu etwa gleichen Teilen zwei Produkte, von denen das eine zwar das erwartete 3-Acetoxyderivat (IV), das andere aber das Epoxyd IX ist. Offensichtlich hat in Konkurrenz zu der Substitutionsreaktion eine HBr-Eliminierung deshalb stattfinden können, weil in der Substanz III die Hydroxylfunktion an C-1 und das Brom an C-2 leicht in eine Konformation übergehen können, die eine *trans*-Eliminierung begünstigt. Bekanntlich tritt bei *erythro*-Konfigurationen bevorzugt *trans*-Eliminierung auf, so daß sich für die Substanz III und damit auch für die Substanz I folgende Konfigurationen ableiten lassen:



Entsprechende Konfigurationen sind den 3-Acetoxyderivaten II (aus I) und IV (aus III) zuzusprechen.

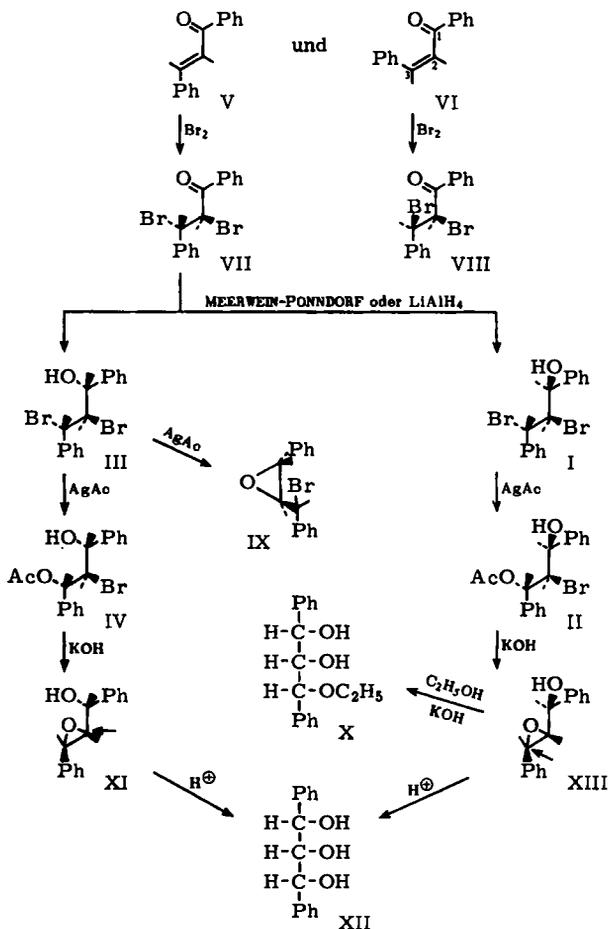
Die 3-Acetoxyderivate II und IV werden mit alkoholischer Kalilauge bei Raumtemperatur in die Epoxyde übergeführt. Dabei bildet II das *trans*-2.3-Epoxyd (XIII), da die 3-Acetoxygruppe und das 2-Br-Atom hier eine der 2.3-*trans*-Eliminierung günstige Konformation einnehmen können, wogegen bei dem Substituentenpaar

⁶⁾ Unter Berücksichtigung der Erfahrungen von H. H. WASSERMANN und N. E. AUBREY, J. Amer. chem. Soc. **77**, 590 [1955].

⁷⁾ D. J. CRAM und F. A. A. ELHAFEZ, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5828 [1952].

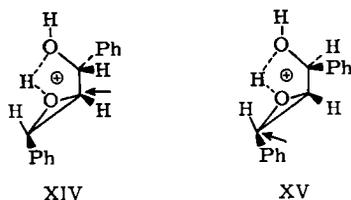
⁸⁾ F. FISCHER, Chem. Ber. **90**, 357 [1957].

1-Hydroxylgruppe und 2-Br-Atom die 1.2-*trans*-Eliminierung, wie wir schon gesehen haben, sterisch benachteiligt ist. Anders sind die Verhältnisse in IV. Hier sind die 1.2- und die 2.3-*trans*-Eliminierung in gleicher Weise begünstigt. Beide müssen aber das gleiche Epoxyd als Ergebnis haben; denn unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wird im Falle der Bildung des *trans*-1.2-Epoxyds die 3-Acetoxygruppe verseift. In der Tat entsteht nur ein *trans*-Epoxyd (XI), das in der Formelübersicht wegen der so besseren Vergleichbarkeit mit XIII als *trans*-2.3-Epoxyd formuliert ist. Behandelt man das 3-Acetoxyderivat II bei höheren Temperaturen mit äthanolischer Kalilauge, so bildet sich auch dann kein *cis*-1.2-Epoxyd, sondern der 1.3-Diphenyl-glycerin-3-äthyläther (X). Daß die Ringaufspaltung des intermediär gebildeten *trans*-2.3-Epoxyds XIII im alkalischen Milieu am Benzyl-C-3 erfolgt, ist auf Grund der Kenntnisse über Richtung und Ort der Epoxydringöffnungen⁹⁾ als einigermaßen sicher anzusehen.



⁹⁾ F. FISCHER, Z. Chem. 2, 297 [1962].

Die saure Hydrolyse der beiden Epoxyde XI und XIII führt zu dem gleichen 1.3-Diphenyl-glycerin (XII) mit Schmp. 128°. Dieser Befund ist so zu erklären, daß die Ringöffnung beim Epoxyd XI an C-2 und beim Epoxyd XIII an C-3 erfolgt ist. Die Konformation des C-1 dürfte durch eine Wasserstoff-Brückenbindung infolge der Oszillation des Protons der korrespondierenden Säure zwischen Epoxyd-Sauerstoff und 1-Hydroxylgruppe fixiert sein. Damit steht die 1-Phenylgruppe in XIII so ungünstig, daß das nucleophile Agens nicht an C-2 angreifen kann (vgl. XV). In XI dagegen ist ein ungehinderter Angriff an C-2 möglich (vgl. XIV), entsprechend der früher von uns gefundenen Regelmäßigkeit¹⁰).



Die Formelübersicht (S. 2007) zeigt die auf diese Weise gefundene Konfiguration des 1.3-Diphenyl-glycerin-Diastereomeren (Schmp. 128°).

Die eingangs erwähnte vorläufige Zuordnung¹⁾ für diese Verbindung hat sich also als richtig erwiesen. Die Autoren waren bei der Darstellung von einem nicht näher definierten, öligem Epoxyd ausgegangen, das nach seiner Bildungsweise höchstwahrscheinlich aus einem Gemisch unserer Epoxyde XI und XIII bestand. Ein drittes Epoxyd dieser Reihe haben WASSERMANN und AUBREY⁶⁾ beschrieben, und zwar das *cis*-2.3-Epoxy-1.3-diphenyl-propanol-(1) (Schmp. 81–83°). Über die Konfiguration der 1-Hydroxylgruppe ist noch nichts bekannt. Untersuchungen darüber und über die Konfigurationsbestimmung der restlichen Diastereomeren des 1.3-Diphenyl-glycerins haben wir begonnen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. 2.3-Dibrom-1.3-diphenyl-propanol-(1) (I und III)

a) *Reduktion mit Al-Isopropylat*: 51 g *Al-Isopropylat* werden in 500 ccm absol. Isopropylalkohol unter Rühren zum Sieden erhitzt; dazu wird eine heiße Lösung von 18.4 g (\pm)-*erythro*- α,β -Dibrom- β -phenyl-propioiphenon⁴⁾ (VII) gegeben. Nach 8 Stdn. ist die Reaktion beendet. Das abgekühlte Reaktionsgemisch läßt man in mit Eis versetzte 6*n* HCl einfließen und extrahiert die Lösung mit Äther. Der Ätherextrakt wird mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und mit K₂CO₃ getrocknet. Das nach Abdestillieren des Äthers verbleibende blaßgelbe, feste Produkt wird mehrmals aus Äthanol umkristallisiert: farblose, glänzende Blättchen (I), Schmp. 152–153°; Ausb. 75% d. Th. (aus CCl₄ farblose Nadeln mit dem gleichen Schmp.).

C₁₅H₁₄Br₂O (369.9) Ber. C 48.65 H 3.81 Br 43.20 Gef. C 48.92 H 4.12 Br 42.81

¹⁰⁾ F. FISCHER, Chem. Ber. 94, 893 [1961] und F. FISCHER und H. RÖNSCH, ebenda 94, 901 [1961].

Die Mutterlaugen der Umkristallisation werden bis zur öligen Konsistenz eingengt. Nach längerer Zeit tritt teilweise Kristallisation ein. Nach Abtrennen der Kristalle und Umkristallisieren aus Äthanol erhält man *III* in farblosen, glänzenden Nadeln, die an der Luft zerfallen: Schmp. 128–129°; Ausb. 15% d. Th.

$C_{15}H_{14}Br_2O$ (369.9) Ber. C 48.65 H 3.81 Br 43.20 Gef. C 48.42 H 3.97 Br 42.42

Bei längerem Aufbewahren der Nadeln in überstehender, alkoholischer Mutterlauge bilden sich stabförmige Kristalle. Diese werden ausgelesen, zeigen aber keine Veränderung an der Luft: Schmp. 128–129°.

$C_{15}H_{14}Br_2O$ (369.9) Ber. C 48.65 H 3.81 Br 43.20 Gef. C 48.10 H 4.01 Br 43.58

Kristallisiert man die Stäbchen aus Äthanol um, so entstehen wieder die vorstehenden Nadeln, die an der Luft zerfallen.

b) *Reduktion mit LiAlH₄*: In eine Lösung von 100 g (\pm)-*erythro-Dibromid VII⁴* in 1 l Äther werden unter Rühren und Kühlen 15 g gepulvertes *LiAlH₄* innerhalb von 2 Stdn. portionsweise eingetragen. Danach gibt man vorsichtig Wasser hinzu bis zum Ausbleiben der H₂-Entwicklung, trennt die Ätherschicht ab und extrahiert die wäbr. Schicht gründlich mit Äther. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit 10-proz. Schwefelsäure und dann mit Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein farbloses, festes Produkt, das aufgearbeitet wird, wie unter 1. a) beschrieben:

I, Schmp. 152–153°, Ausb. 85% d. Th.; *III* (beide Modifikationen), Schmp. 128–129°, Ausb. 10% d. Th.

2. *2-Brom-3-acetoxy-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II)*: 11.2 g *I* werden in 80 ccm absol. Eisessig mit 5.05 g Silberacetat versetzt, sodann 3 Stdn. bei Raumtemperatur und weitere 6 Stdn. bei 45° gerührt. Der Rückstand (AgBr und etwas Silberacetat) wird abgetrennt und mit Äther gewaschen. Die vereinigten Lösungen engt man unter vermindertem Druck ein und kristallisiert das feste, farblose Produkt zuerst aus Äther/Petroläther und dann aus Äthanol um: farblose Stäbchen, Schmp. 120–121°; Ausb. 80% d. Th.

$C_{17}H_{17}BrO_3$ (349.0) Ber. C 58.45 H 4.87 Br 22.92 Gef. C 58.63 H 4.93 Br 22.52

3. *2-Brom-3-acetoxy-1.3-diphenyl-propanol-(1) (IV)*: 4.8 g *III* werden mit 2.2 g Silberacetat umgesetzt und aufgearbeitet, wie unter 2. beschrieben. Aus der alkoholischen Lösung des öligen Rohproduktes kristallisieren bei Zugabe von wenig Wasser zunächst Nadeln (Schmp. 68°, s. u. 4.) aus, die abgetrennt werden. Nach Einengen des Filtrates erhält man ein Rohkristallisat (Schmp. 62–100°), das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol ein reines Produkt ergibt: Schmp. 104–105°; Ausb. 40% d. Th.

$C_{17}H_{17}BrO_3$ (349.0) Ber. C 58.45 H 4.87 Br 22.92 Gef. C 58.10 H 4.94 Br 21.92

4. *trans-3-Brom-1.2-epoxy-1.3-diphenyl-propan (IX)*: Die im Verlauf der vorstehenden Aufarbeitung abgetrennten Nadeln (Schmp. 68°) werden aus verd. Äthanol umkristallisiert: Schmp. 68°; Ausb. 50% d. Th.

$C_{15}H_{13}BrO$ (289.2) Ber. C 62.34 H 4.53 Br 27.65 Gef. C 62.35 H 4.63 Br 27.41

5. *trans-2.3-Epoxy-1.3-diphenyl-propanol-(1) (XIII)*: 6.4 g *II* werden mit 22 g KOH in 200 ccm absol. Äthanol bei Raumtemperatur 24 Stdn. gerührt. Man läßt über Nacht absetzen, filtriert den KBr-Niederschlag ab und wäscht mit Äther nach. Filtrat und Waschflüssigkeit werden unter vermindertem Druck eingengt (Badtemperatur 40°). Das zurückbleibende, zähflüssige Öl wird in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Petroläther versetzt. Es kristallisieren farblose Nadeln aus, die aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert werden: Schmp. 72°; Ausb. 50% d. Th.

$C_{15}H_{14}O_2$ (226.1) Ber. C 79.60 H 6.15 Gef. C 79.59 H 6.53

6. *trans-2.3-Epoxy-1.3-diphenyl-propanol-(1)* (XI): 0.4 g IV und 0.14 g KOH werden wie bei 5. zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet: Watteartig verfilzte Nadeln, Schmp. 58°; Ausb. 50% d. Th.



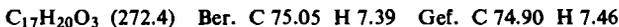
7. *1.3-Diphenyl-glycerin* (XII)

a) Aus *trans-2.3-Epoxy-1.3-diphenyl-propanol-(1)* (XIII): 0.72 g Epoxyd werden in 10 ccm Äthanol gelöst und auf 0° gekühlt. Unter kräftigem Rühren gibt man innerhalb 1 Stde. 12 ccm 0.02*n* HCl tropfenweise hinzu und hält weitere 15 Stdn. auf 0°. Anschließend wird noch 12 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, dann bleibt die Lösung 14 Tage stehen. Danach sind aus der stark nach Benzaldehyd riechenden Lösung dünne Nadeln in geringer Menge auskristallisiert. Nach Vertreiben des Alkohols unter vermindertem Druck, Neutralisieren der verbleibenden wäbr. Lösung mit NaHCO₃, Extrahieren mit Äther, Trocknen der äther. Lösung mit Na₂SO₄ und Abdampfen des Äthers findet man als Rückstand ein hellgelbes, zähes Öl, das nach einigen Stdn. durchkristallisiert. Aus Benzol kommen farblose Kristalle mit Schmp. 128–129°; Ausb. 65% d. Th.

Die Epoxydspaltung kann auch mit HClO₄ in verd. Äthanol vorgenommen werden. Der dabei auftretende Vorteil einer kürzeren Reaktionszeit (2–3 Tage) wird durch die geringere Ausbeute (50%) wieder aufgehoben.

b) Aus *trans-2.3-Epoxy-1.3-diphenyl-propanol-(1)* (XI): Mit 150 mg Epoxyd XI wird wie vorstehend verfahren. Das mit Petroläther überschichtete, ölige Rohprodukt kristallisiert in sternförmig angeordneten Nadeln, die aus Benzol bei 128° schmelzen; Ausb. 60% d. Th.

8. *1.2-Dihydroxy-3-äthoxy-1.3-diphenyl-propan* (X): 0.5 g *trans-Epoxyd* XIII werden mit 0.2 g KOH in 20 ccm absol. Äthanol 24 Stdn. auf 60–70° und dann noch kurze Zeit auf 80° erhitzt. Nach Neutralisieren mit verd. Salzsäure und Einengen unter vermindertem Druck hinterbleibt ein gelbes, zähes Öl. Durch Umkristallisation mit Petroläther erhält man schwertförmige, glasklare Kristalle: Schmp. 65–66°, Ausb. 70% d. Th.



Die gleiche Substanz ergibt auch die unter 5. beschriebene Reaktion, wenn sie bei 70° durchgeführt wird.