

Juri N. Stefanovsky*, Stefan L. Spassov*, Bogdan J. Kurtev*, Maria Balla** und László Ötvös**

Optisches Drehungsvermögen und Konformation, IV¹⁾

Über die Verhältnisse bei Ringschlußreaktionen epimerer 2-Amino-1.2-diphenyl-äthanole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften*, Sofia, und dem Laboratorium für Stereochemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften**, Budapest

(Eingegangen am 5. August 1968)

D(–)-*erythro*- und L(–)-*threo*-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanole werden durch Phosgen bzw. Chloracetylchlorid in die entsprechenden Oxazolidon-(2)- und Morpholon-(5)-Derivate übergeführt. Die Reduktion der 2.3-Diphenyl-morpholone-(5) zu Morpholinderivaten erfolgt mit LiAlH_4 . Die bevorzugten Konformationen der Aminoäthanole und ihrer *N*-Chloracetyl-abkömmlinge werden durch NMR-Messungen ermittelt. Die *Brewster*-Methode zeigt, daß die größere Änderung im Drehungsvermögen bei der Cyclisierung des *erythro*-Isomeren zum Morpholon-(5) durch die mit dem Übergang einhergehende erhebliche Konformationsänderung bedingt ist. Ferner wird die Anwendbarkeit der *Brewster*-Methode auf die entsprechenden Sechsringverbindungen hervorgehoben und deren bevorzugte Konformation erörtert.

Nach *Brewster*²⁾ läßt sich das Drehungsvermögen $[M]_D$ einer Verbindung als die Summe der „reinen atomaren Asymmetrie“ $[A]_D$ und der „Konformationsasymmetrie“ $[K]_D$ darstellen, wobei die letztgenannte von maßgeblicher Bedeutung ist. Das brachte *Fodor* auf den dieser Untersuchungsreihe zugrundeliegenden Gedanken, daß beim Ringschluß offenkettiger Diastereomerer diejenige der beiden sterischen Reihen eine größere Differenz zwischen dem Drehungsvermögen der cyclischen und der acyclischen Verbindung aufweisen muß, bei der die Cyclisierung die größere Konformationsänderung hervorruft. In der Tat beobachtete man beim Ringschluß der epimeren 1-Amino-1.2-diphenyl-propanole-(3) zu 4.5-Diphenyl-2-[*p*-nitro-phenyl]- und 2-Oxo-4.5-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazinen die größere Änderung von $[M]_D$ beim *erythro*-Isomeren^{3a)}; anschließende NMR-Messungen^{3b)} bekräftigten, daß in

¹⁾ III. Mitteil.: *G. Fodor, J. Stefanovsky* und *B. Kurtev*, Mh. Chem. **98**, 1027 (1967).

²⁾ *J. H. Brewster*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5475, 5483 und 5493 (1951); *J. H. Brewster*, Tetrahedron [London] **13**, 48 (1961).

³⁾ ^{3a)} *G. Fodor, J. Stefanovsky* und *B. Kurtev*, Chem. Ber. **98**, 705 (1965). — ^{3b)} *G. Fodor, R. F. Reavill, J. Stefanovsky, B. Kurtev* und *H. J. Bernstein*, Tetrahedron [London] **22**, 235 (1966).

der bevorzugten Konformation des *threo*-Isomeren die Amino- und die Hydroxymethyl-Gruppe wie in den heterocyclischen Verbindungen synklinall gelagert sind, beim *erythro*-Isomeren dagegen antiperiplanar. Es erwies sich, daß die *Brewster*-Methode²⁾ zur Ermittlung des molekularen Drehungsvermögens auf sämtliche angeführten Verbindungen befriedigend anwendbar ist, was die Ableitung der absoluten Konfigurationen und die Berechnung der Veränderungen von $[M]_D$ beim Ringschluß ermöglicht⁴⁾. Die Zuverlässigkeit dieser Berechnungen wurde durch die Bestätigung der absoluten Konfigurationen auf chemischem Wege überprüft⁵⁾.

Auch beim Ringschluß der Aminoalkohole der Ephedrin-Reihe zu substituierten Oxazolonen-(2), Morpholonen-(5) und Morpholinen wurde die größere Veränderung von $[M]_D$ bei den *erythro*-Verbindungen beobachtet; die *Brewster*-Methode stieß jedoch auf Schwierigkeiten⁶⁾, vermutlich weil diese Aminoalkohole Konformerengemische darstellen, deren $[M]_D$ -Werte nicht ermittelt werden können. Die $[M]_D$ -Berechnung der Oxazolidone gelang ebenfalls nicht. Lediglich bei den Morpholonen-(5) stimmten die berechneten $[M]_D$ -Werte mit den experimentell gefundenen befriedigend überein. Bei den Morpholinen wurden auffallenderweise die richtigen Vorzeichen bei Annahme der Wannenform errechnet.

Ergebnisse

Die unterschiedliche Anwendbarkeit der *Brewster*-Methode auf die vorgenannten beiden Verbindungsgruppen veranlaßte uns, ähnliche Ringschlüsse auch bei den diastereomeren 2-Amino-1.2-diphenyl-äthanolen mit gesicherten⁷⁾ absoluten Konfigurationen zu erforschen. Die Umsetzung der Racemate mit Phosgen wurde bereits untersucht⁸⁾. Nach derselben Methode erhielten wir aus dem linksdrehenden *erythro*-Isomeren **1** der absoluten Konfiguration (1*R*:2*S*) das (–)(4*S*:5*R*)-*cis*-4.5-Diphenyl-oxazolidon-(2) (**9**) und aus dem *threo*-Isomeren (–)(1*S*:2*S*) **2** das (–)(4*S*:5*S*)-*trans*-4.5-Diphenyl-oxazolidon-(2) (**10**). (Ein Versuch mit der zehnfachen Phosgenmenge lieferte ein Kondensationsprodukt aus 2 Molekülen Oxazolidon und 1 Molekül Phosgen.)

Nach unserem früheren Verfahren⁶⁾ erhielten wir weiterhin die *N*-Chloracetyl-derivate **3** und **4** von **1** bzw. **2** und cyclisierten sie alkalisch zu (–)(2*R*:3*S*)-*cis*-(**5**) bzw. (–)(2*S*:3*S*)-*trans*-2.3-Diphenyl-morpholon-(5) (**6**).

Die beiden optisch aktiven Morpholon-Derivate wurden mit Lithiumaluminiumhydrid zu den jeweiligen Morpholinen **7** und **8** reduziert. In Tab. 1 sind die Verbindungen **1**–**10** mit ihren $[M]_D$ -Werten in CHCl_3 aufgeführt. Ähnlich wie bei den Aminoäthanolen der Ephedrin-Reihe geht auch hier der sich zweifellos unter Retention vollziehende Ringschluß mit Chloracetylchlorid mit einer stärkeren Änderung des molekularen Drehungsvermögens in der *erythro*-Reihe (–778° gegenüber +36° beim

4) G. Fodor, J. Stefanovsky und B. Kurtev, Chem. Ber. **100**, 3069 (1967).

5) N. D. Berova und B. J. Kurtev, C. R. Acad. bulg. Sci. **20**, Nr. 9, 931 (1967).

6) G. Fodor, J. Stefanovsky und B. Kurtev, Mh. Chem. **98**, 1027 (1967).

7) M. Nakazaki, Bull. chem. Soc. Japan **36**, 1204 (1963).

8) W. S. Newman und A. Kutner, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4199 (1951).

Tab. 1. Absolute Konfigurationen und $[M]_D$ -Werte in CHCl_3 der Verbindungen 1–10

$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>1</p>	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{NH} - \text{COCH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>3</p>	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{N} - \text{CO} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>5</p>	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>7</p>	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{N} - \text{CO} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>9</p>
<p>D(-)-<i>erythro</i>-2-Amino-1,2-diphenyl-äthanol</p> <p>$[M]_D = -37^\circ$</p>	<p>D(-)-<i>erythro</i>-2-(Chloracetyl- amino)-1,2-diphenyl-äthanol</p> <p>$[M]_D = -212^\circ$</p>	<p>(-)(2<i>R</i>:3<i>S</i>)-<i>cis</i>-2,3-Diphenyl-morpholon-(5)</p> <p>$[M]_D = -815^\circ$</p>	<p>(-)(2<i>R</i>:3<i>S</i>)-<i>cis</i>-2,3-Diphenyl-morpholin</p> <p>$[M]_D = -70^\circ$</p>	<p>(-)(4<i>S</i>:5<i>R</i>)-<i>cis</i>-4,5-Diphenyl-oxazolidon-(2)</p> <p>$[M]_D = -141^\circ$</p>
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>2</p>	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{NH} - \text{COCH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>4</p>	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{N} - \text{CO} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>6</p>	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>8</p>	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{N} - \text{CO} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>10</p>
<p>L(-)-<i>threo</i>-2-Amino-1,2-diphenyl-äthanol</p> <p>$[M]_D = -196^\circ$</p>	<p>L(-)-<i>threo</i>-2-(Chloracetyl)amino]-1,2-diphenyl-äthanol</p> <p>$[M]_D = -17^\circ$</p>	<p>(-)(2<i>S</i>:3<i>S</i>)-<i>trans</i>-2,3-Diphenyl-morpholon-(5)</p> <p>$[M]_D = -160^\circ$</p>	<p>(-)(2<i>S</i>:3<i>S</i>)-<i>trans</i>-2,3-Diphenyl-morpholin</p> <p>$[M]_D = -222^\circ$^{a)}</p>	<p>(-)(4<i>S</i>:5<i>S</i>)-<i>trans</i>-4,5-Diphenyl-oxazolidon-(2)</p> <p>$[M]_D = -125^\circ$</p>

a) Es wurde nur der rechtsdrehende Antipode synthetisiert (s. S. 726).

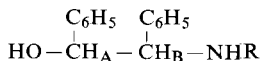
Ringschluß des *threo*-Isomeren) einher. Beim Übergang von **1** und **2** zu den Morpholinen **7** bzw. **8** ist die Änderung geringfügig und für die beiden sterischen Reihen annähernd gleich (-33° bzw. -26°). Bei den Oxazolidonen **9** und **10** betragen die entsprechenden Änderungen -104° bzw. $+71^\circ$.

Die Konformationsgleichgewichte der Diastereomeren **1** und **2** wurden mit Hilfe der NMR-Spektren ihrer Hydrochloride in Deuteriumoxid untersucht⁹⁾. Die vicinale Kopplungskonstante des Systems $-\text{CH}_A-\text{CH}_B-$, die bekanntlich eine Funktion vornehmlich des Diederwinkels zwischen den C—H-Bindungen ist, liefert den Molenbruch P_t des Konformeren mit antiperiplanaren H-Atomen aus der folgenden Gleichung¹⁰⁾:

$$P_t = \frac{J_{AB} - J_g}{J_t - J_g}$$

Hier ist J_{AB} die experimentell ermittelte Kopplungskonstante. Unter der Voraussetzung, daß $J_g = 1-3$ Hz (für Konformationen mit synklinalen H-Atomen) und $J_t = 11-13$ Hz (für antiperiplanare Wasserstoffatome) betragen, findet Benjamin⁹⁾ (vgl. Tab. 2) für das *erythro*-Isomere (**1**) 20% des Konformeren EA (vgl. Tab. 3) und 80% EB + EC (Fehlergrenze $\pm 10\%$). Für das *threo*-Isomere (**2**) ergeben sich 80% TA und 20% TB + TC, wo TC infolge der Unmöglichkeit, eine Wasserstoffbrücke zu bilden, und wegen der ungünstigen Lage der Substituenten wahrscheinlich nicht vertreten ist.

Tab. 2. NMR-Parameter der Aminoäthanole und deren *N*-Chloracetylderivate^{a)}



R	Konfiguration	Lösungsmittel	Chemische Verschiebung ppm (δ -Werte)				J_{AB}	P_t (%)
			H _A	H _B	C ₆ H ₅	CH ₂		
H	<i>erythro</i> (1)	D ₂ O ^{b)}					4.8	20
		CF ₃ CO ₂ H	5.42	4.79	7.3	5.8	40	
		DMSO-d ₆	4.60	3.98	7.2	5.5	35	
		CDCl ₃ ^{c)}	4.77	4.16	7.3	6.0	40	
H	<i>threo</i> (2)	D ₂ O ^{b)}					10.0	80
		CF ₃ CO ₂ H	5.33	4.75	7.2	9.8	80	
		DMSO-d ₆	4.52	3.88	7.1	7.0	50	
		CDCl ₃ ^{c)}	4.67	3.98	7.2	6.2	40	
CO—CH ₂ Cl	<i>erythro</i> (3)	CF ₃ CO ₂ H	5.2 — 5.7		7.2	4.10	5.8	40
CO—CH ₂ Cl	<i>threo</i> (4)	CF ₃ CO ₂ H	5.1 — 5.6		7.2	4.15	6.4	45

a) Aufnahme der NMR-Spektren (5–10proz. Lösungen) am Spektrometer der Firma JEOL, Modell JNM-C-60S, Frequenz 60 MHz, mit Tetramethylsilan als innerem Standard. Eichung nach der Seitenband-Methode.

b) Nach Benjamin⁹⁾, als Hydrochloride.

c) Wegen der besseren Löslichkeit wurden L(+)-*erythro*- und L(-)-*threo*-Formen benutzt.

⁹⁾ B. M. Benjamin, Privatmitteilung; J. W. Huffman und R. P. Elliot, J. org. Chemistry **30**, 365 (1965).

¹⁰⁾ A. A. Bothner-By und C. Naar-Colin, J. Amer. chem. Soc. **84**, 743 (1962).

Wir führten ähnliche Untersuchungen in anderen Lösungsmitteln durch. In Trifluoressigsäurelösung, wo die Aminogruppe protoniert sein müßte, erhielten wir für J_{AB} der *threo*-Form beinahe den gleichen Wert, den *Benjamin* fand^{*)}. Unter Verwendung derselben Werte für J_g und J_t fanden wir 40% EA bzw. 80% TA. In einer Lösung von deuteriertem Dimethylsulfoxid (Aminogruppe nicht protoniert) ergaben sich 35% EA bzw. 50% TA. In Deuteriochloroformlösung hingegen erweist sich der Anteil der Konformeren mit antiperiplanarer Lage der Protonen in den beiden sterischen Reihen praktisch als der gleiche (40%). Offensichtlich sind die Konformationen in der *erythro*-Form gleichmäßig verteilt, was an der antagonistischen Wirkung zweier Faktoren liegen dürfte: der Entfernung der raumbeanspruchenden Gruppen (begünstigt EA) und der Möglichkeit zur Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke (begünstigt EB und EC). Bei der *threo*-Form, namentlich in saurem Medium, herrscht das Konformere TA vor, was darauf hindeutet, daß die synklinale Lage der Phenylgruppen nicht gar so unvorteilhaft ist wie man meist denkt. Ähnliches ergab sich übrigens auch für das *threo*-1-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(3)³⁾. Möglicherweise ist das Konformationsgleichgewicht durch die infolge unterschiedlicher Polarität des Lösungsmittels auftretende elektrostatische Stabilisierung der Moleküldipole beeinflussbar¹²⁾.

In den NMR-Spektren in Trifluoressigsäure läßt sich die Kopplung zwischen H_B und den NH-Protonen beobachten, deren intermolekularer Austausch in stark saurem Medium gehemmt ist¹³⁾. Die Analyse 1. Ordnung des aus den Protonen $-CH_A-CH_B-NH_{3X}$ gebildeten ABX_3 -Systems ergibt in Übereinstimmung mit den Literaturangaben¹⁴⁾ $J_{NH-CH} = 5$ Hz.

Die wie früher^{4,6)} berechneten $[M]_D$ -Werte der möglichen Konformationen sind in Tab. 3 aufgestellt. Im Falle des *threo*-Aminoäthanol **2** stimmt der für das Konformere TA berechnete Wert kaum mit dem experimentellen überein. Die Abweichung dürfte auf die nicht zu vernachlässigende Mitbeteiligung von TB zurückgehen, was auch die NMR-Aussagen bestätigen. Eine zusätzliche Auskunft über die Verteilung der einzelnen Konformeren ergibt sich aus dem Vergleich des spezifischen Drehungsvermögens in unterschiedlichen Lösungsmitteln (vgl. Tab. 4). Die Befunde zeigen, daß der Übergang von polaren zu weniger polaren Lösungsmitteln das Drehungsvermögen, vermutlich infolge Änderung des Konformationsgleichgewichts, weitgehend beeinflußt.

Nach der Vorschrift der *Brewster*-Methode verglichen wir die in $CHCl_3$ gemessenen $[M]_D$ -Werte. Die in Tab. 3 für die Konformationen TB, TA, EC und EB berechneten Werte vernachlässigen wegen des hohen Rechenaufwands die Beiträge der von den

*) Nach Abschluß unserer Untersuchungen wurden für 2-Amino-1.2-diphenyl-äthanole in Ameisensäurelösung folgende J_{AB} -Werte veröffentlicht¹¹⁾: 4.2 Hz (*erythro*-Form) bzw. 9.4 Hz (*threo*-Form).

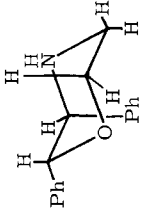
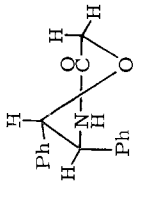
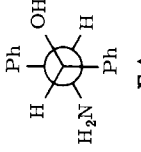
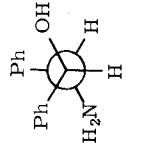
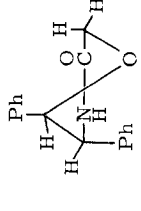
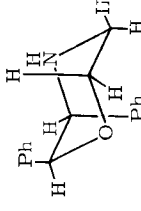
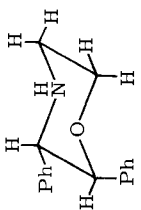
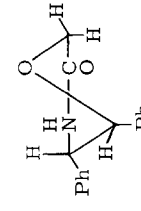
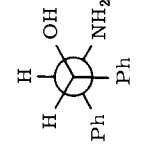
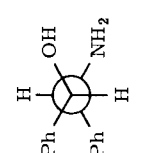
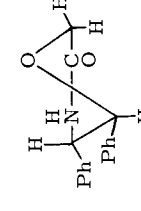
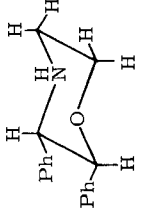
11) G. G. Lyle und M. L. Durand, J. org. Chemistry **32**, 3295 (1967).

12) E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. A. Morrison, Conformational Analysis, S. 159, New York 1965.

13) L. M. Jackman, Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 72, New York 1959.

14) A. A. Bothner-By, Advances in Magnetic Resonance, Bd. 1, S. 308, New York 1965.

Tab. 3. Vergleich der in CHCl_3 gefundenen mit den berechneten $[M]_D$ -Werten

$[M]_{\text{Dgef.}}$	-70° (7)	-815° (5)	-37° (1)	-196° (2)	-160° (6)	-222° (8)
$[M]_{\text{Dber.}}$	 <p>A -523°</p>	 <p>A -637°</p>	 <p>EA $+71^\circ$</p>	 <p>TC $+315^\circ$</p>	 <p>B -276°</p>	 <p>B -177°</p>
$[M]_{\text{Dber.}}$	 <p>B $+698^\circ$</p>	 <p>B -403°</p>	 <p>EC $+284^\circ$</p>	 <p>TA -297°</p>	 <p>A -248°</p>	 <p>A -179°</p>
$[M]_{\text{Dber.}}$						

intramolekularen Wasserstoffbrücken gebildeten Fünfringe. Falls sich die Diederwinkel im Molekül durch die Wasserstoffbrücke nur unwesentlich ändern, ist der Beitrag des Fünfrings wie folgt zu bewerten: für **TB** etwa -90° , **TA** -60° , **EC** $+90^\circ$ und für **EB** $+60^\circ$. Innerhalb glaubhafter Grenzen stehen diese Korrekturen mit den aus den NMR-Spektren ermittelten Konformerenverhältnissen in Einklang. Bei einer angenommenen Verteilung für das *erythro*-Isomere **EA**:**EB**:**EC** = 0.4 : 0.35 : 0.25 (daß **EB** > **EC**, ist naheliegend, da die NH_2 -Gruppe einen höheren *A*-Wert als die OH-Gruppe besitzt¹⁵⁾), berechnet man $[M]_D = -36^\circ$. Mit Korrektur für die intramolekulare Wasserstoffbrücke ergibt sich für die Verteilung 0.4:0.4:0.2 ein ebenso günstiger Wert (-28°).

Von den *N*-Chloracetylderivaten **3** und **4** ließen sich aus Gründen mangelnder Löslichkeit die NMR-Spektren nur in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ aufnehmen, doch änderten sie sich mit der Zeit, vermutlich infolge eintretender chemischer Umwandlungen. Die Spektren frischer Lösungen in Trifluoressigsäure erwiesen sich als zusätzlich kompliziert durch die bekannte¹⁶⁾ Rotationshemmung der C–N-Bindung. Die deswegen ziemlich unzuverlässigen J_{AB} -Werte zeigen (vgl. Tab. 2), daß im *erythro*-Isomeren die Konformationsverteilung die gleiche ist wie in **1**, während das *threo*-Isomere weniger **TA** *) enthält.

Tab. 4. Der Lösungsmiteleinfluß auf die $[M]_D$ -Werte der Aminoäthanole **1** und **2**

Konfiguration	Lösungsmittel	Konzentration ^{b)}	$[\alpha]_D^{25}$	$[M]_D$
D(–)- <i>erythro</i> (1)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}^{\text{a)}$	$c = 1.00$	-10.4°	-22°
	CHCl_3	$c = 1.00$	-14.4°	-37°
	DMSO	$c = 1.00$	-6.5°	-14°
L(–)- <i>threo</i> (2)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}^{\text{a)}$	$c = 1.00$	-123.0°	-262°
	CHCl_3	$c = 0.40$	-92.1°	-196°
	DMSO	$c = 0.12$	-107.0°	-227°

a) Nach M. Nakazaki⁷⁾.

b) $c = \text{g}/100 \text{ cm}$ Lösung.

Da die gehemmte Rotation um die C–N-Bindung von **3** wohl kaum die beobachtete Veränderung (für **3** ist $[M]_D = -212^\circ$) herbeiführen könnte, ist diese (bei unveränderter Gesamtsumme von **EC** und **EB**) auf die Erhöhung des Anteils **EB** zurückzuführen, bei dem die Chloracetyl-amino-Gruppe räumlich am wenigsten behindert sein dürfte. Beim *threo*-Isomeren **4** müßte entsprechend für die starke Erhöhung von $[M]_D$ (vgl. Tab. 1) in Übereinstimmung mit den NMR-Aussagen der höhere Anteil **TC** + **TB** verantwortlich sein.

Die für die beiden stabilen Konformationen von (–)(2*S*:3*S*)-*trans*-2.3-Diphenylmorpholon-(5) (**6**) berechneten $[M]_D$ -Werte stimmen gleich schlecht mit dem gefundenen Wert überein. Auf Grund der großen Ähnlichkeit mit dem von uns unter-

*) Da die berechneten $[M]_D$ -Werte für die Aminoäthanole **1** und **2** und ihre *N*-Chloracetyl-derivate **3** und **4** nach der Brewster-Methode gleich sein sollen, sind in Tab. 3 nur die Formel und $[M]_D$ -Werte von **1** und **2** angegeben.

15) I. c.¹²⁾, S. 44.

16) J. A. Pople, W. G. Schneider und H. J. Bernstein, High-Resolution NMR Spectroscopy, S. 440, New York 1959 (russ. Auflage 1962).

suchten⁴⁾ *trans*-2-Oxo-4.5-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin nehmen wir an, daß die Konformation **A** mit diäquatorialer Lage der Phenylgruppen bevorzugt ist. Im (–)(2*R*:3*S*)-*cis*-Isomeren **5** ist **A** aufgrund der Berechnungen die bevorzugte Konformation (axiale Phenylgruppe in 3-Stellung zur CO- und zur Äther-Gruppe).

Die äquatoriale Lage der Phenylgruppen ist auch im Falle des (–)-*trans*-Morpholins **8** anzunehmen, bei dem sich für die beiden Konformationen die gleichen Werte ergeben*). Beim (–)-*cis*-Isomeren **7** weichen die berechneten Werte von den gefundenen weit ab. Der gefundene geringe Wert läßt auf ein ungefähres Verhältnis 1.7:1 zugunsten von **A** schließen, wo die axiale Phenylgruppe mit einem axialen Wasserstoff- und einem Sauerstoffatom kollidiert**).

Die Versuche, die Drehung der Oxazolidone zu errechnen, verliefen nach wie vor ergebnislos. Sie deuten auf eine weitgehende Deformierung des Ringes hin, bei der die *Brewster*-Methode versagt.

Diskussion

Nach der *Brewster*-Methode beträgt die Änderung des Drehungsvermögens beim Ringschluß:

$$\Delta[M]_{\text{Dber.}} = \Delta[A]_{\text{D}} + \Delta[K]_{\text{D}} = \Delta[A]_{\text{D}} + \Delta[K']_{\text{D}} + \Delta[K'']_{\text{D}}$$

Hier bedeutet $\Delta[A]_{\text{D}}$ die Änderung der reinen atomaren Asymmetrie, die gleich Null ist, wenn beim Ringschluß kein neues Asymmetriezentrum entsteht; $\Delta[K]_{\text{D}}$ ist die Konformationsänderung beim Ringschluß und gleich der Summe der Änderungen bei den Übergängen „Ausgangszustand \rightarrow Reaktionskonformation“ ($\Delta[K']_{\text{D}}$) und „Reaktionskonformation \rightarrow cyclisches Produkt“ ($\Delta[K'']_{\text{D}}$). Hier ist $\Delta[K]_{\text{D}} = \Delta[M]_{\text{Dber.}}$, da $\Delta[A]_{\text{D}} = 0$. Während wir früher⁴⁾ von $[M]_{\text{Dber.}}$ für die bevorzugte Konformation ausgingen, benutzten wir hier $[M]_{\text{Dgef.}}$ für den Ausgangszustand, da dieser ein Konformerengemisch darstellt. In Tab. 5 sind die berechneten Unterschiede für die Übergänge **1** \rightarrow **5** und **2** \rightarrow **6** den gefundenen gegenübergestellt.

Tab. 5. Änderung der optischen Drehung und ihre berechneten Anteile bei der Cyclisierung zu Morpholonen-(5)

Übergang	$\Delta[M]_{\text{Dgef.}}$	$\Delta[M]_{\text{Dber.}}$	$\Delta[A]_{\text{D}}$	$\Delta[K]_{\text{D}}$	$\Delta[K']_{\text{D}}$	$\Delta[K'']_{\text{D}}$
1 \rightarrow 5	-778°	-600°	0°	-600°	-349°	-251°
2 \rightarrow 6	$+36^\circ$	-52°	0°	-52°	-101°	$+49^\circ$

*) Berechnet man die Konformation **A** mit axial gelagertem H-Atom der NH-Gruppe, so erhält man -417° ; sind aber diese Form und die mit äquatorialem NH-Wasserstoff im Verhältnis 0.7 : 0.3 vertreten, dann ergibt sich für $[M]_{\text{Dber.}}$ -250° , was mit dem beobachteten Wert viel besser übereinstimmt. 70% äquatoriale und 30% axiale Wasserstofflage nimmt man für die NH-Gruppen sechsgliedriger Ringe an¹⁷⁾.

) Denkt man auch hier an die Möglichkeit, daß es Formen mit äquatorialer und axialer Lage des Elektronenpaares am Stickstoff geben kann, so ergeben sich beim erwähnten Verhältnis beider Formen für die Konformationen **A und **B** die Werte -564° bzw. $+615^\circ$. Daraus berechnet man **A** : **B** = 1.4 : 1. Es ist aber fraglich, ob das Verhältnis axialer zu äquatorialen NH-Bindungen in **A** und **B** wirklich das gleiche ist.

17) N. L. Allinger, J. G. D. Carpenter und F. M. Karkowski, J. Amer. chem. Soc. **87**, 1232 (1965).

Man erkennt, daß die beim Ringschluß des *erythro*-Isomeren auftretende größere Differenz $\Delta[M]_{D_{\text{gef}}}$ in der Hauptsache auf den Übergang „Ausgangszustand \rightarrow Reaktionskonformation“ zurückgeht. Hinzu kommt noch, daß wie bei der Cyclisierung der diastereomeren Aminopropanole mit Phosgen²⁾ das Einführen eines starken Chromophors (CO-Gruppe) eine starke Änderung von derselben Größenordnung wie beim Ringschluß bewirkt. Die im Falle des *threo*-Isomeren beobachtete Vorzeichen-Diskrepanz von berechnetem und beobachtetem $\Delta[M]_D$ beruht offenbar vornehmlich auf der mißglückten Berechnung von $[M]_D$ der Konformation **A**.

Auffallend ist die Änderung des Drehvermögens beim Übergang der Morpholone **5** und **6** zu den Morpholinen **7** und **8**; sie beträgt in der *threo*-Reihe nur -62° , in der *erythro*-Reihe hingegen $+745^\circ$. Man hätte für die beiden sterischen Reihen nahezu gleiche Drehwertänderungen erwartet, falls die Ringkonformation beibehalten wird. Es drängt sich die Annahme auf, daß diese Voraussetzung beim Übergang **5** \rightarrow **7** nicht eingehalten wird; daher muß **7** ein Gleichgewichtsgemisch der Konformeren **A** und **B** sein. Die beobachtete Änderung scheint eine allgemeinere Erscheinung zu sein und dürfte auch bei anderen Umwandlungen von Ringverbindungen stattfinden. Im Falle der Umwandlungen der isomeren 3,4-Dimethyl-2-phenyl-morpholone-(5) in die jeweiligen Morpholine tut sich ebenfalls eine größere Drehwertänderung⁶⁾ bei der Reduktion des *cis*-Isomeren kund.

Unsere Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die bei den chemischen Umwandlungen beobachteten Drehwertänderungen vor allem auf die Einführung neuer Konformationselemente und die Konformationsänderung der Ausgangsverbindung zurückzuführen sind. In allen bisher von uns untersuchten Fällen findet man eine größere Konformationsänderung ($\Delta[K]_D$) in der *erythro*-Reihe.

Beschreibung der Versuche

1. Darstellung der (\pm)-*erythro*-, (\pm)-*threo*-, *D*(-)-*erythro*- und *L*(-)-*threo*-2-Chloracetyl-amino-1,2-diphenyl-äthanoole

Allgemeine Methodik: Dem auf 0° abgekühlten Gemisch aus 1,6 g (7,5 mMol) des jeweiligen Aminoäthanoles, 50 ccm 10proz. Natronlauge und 100 ccm CHCl_3 werden 1,13 g (10 mMol) Chloracetylchlorid zugetropft. Man bringt unter kräftigem Rühren allmählich auf Raumtemp., löst den entstandenen Niederschlag in mehr CHCl_3 , wäscht mit verd. Salzsäure (1:1) und Wasser, trocknet und engt auf ein Drittel ein. Das anfallende Rohprodukt wird aus Benzol umkristallisiert (vgl. Tab. 6).

2. Darstellung von (\pm)-*cis*-, (\pm)-*trans*-, ($-$)(2*R*:3*S*)-*cis*- und ($-$)(2*S*:3*S*)-*trans*-2,3-Diphenyl-morpholon-(5)

Allgemeine Methodik: Zu 1,65 g (5,7 mMol) des entsprechenden 2-Chloracetylamino-1,2-diphenyl-äthanoles in Äthanol (400 ccm für die (\pm)- bzw. *D*(-)-*erythro*- und 100 ccm für die (\pm)- bzw. *L*(-)-*threo*-Form) werden 0,228 g (5,7 mMol) NaOH , in wenig Wasser gelöst, zugegeben. Nach Erhitzen auf 40° (20 Stdn. für die *erythro*- bzw. 6 Stdn. für die *threo*-Verbindungen) wird die nicht mehr alkalische Lösung auf 50 ccm eingeeengt. Das nach Verdünnung mit 50 ccm Wasser abgeschiedene Rohmorpholon wird aus Benzol/Hexan umkristallisiert (vgl. Tab. 7).

Tab. 6. 2-Chloracetylamino-1.2-diphenyl-äthanole

Konfiguration	% Ausb.		Schmp.	Analyse ^{a)}		$[\alpha]_D^{25}$ (CHCl ₃)	IR (cm ⁻¹) (c = 1.0)		
	roh	analyt. rein		% Cl	% N		ν_{CO}	ν_{NH}	ν_{OH}
(±)- <i>erythro</i>	64	52	187–188°	12.01	4.90	—	1650 ^{b)}	3320	—
D(-)- <i>erythro</i> (3)	74	58	199–200°	—	4.82	-73° (c = 1.0) ^{c)}	1660 ^{b)}	3320	—
(±)- <i>threo</i>	87	81	147–148°	12.04	4.77	—	1670 ^{d)}	3410	3600
L(-)- <i>threo</i> (4)	83	81	177–178°	—	4.75	-5.9° (c = 0.84) ^{c)}	1680 ^{d)}	3420	3610

^{a)} C₁₆H₁₆ClNO₂ (289.8) Ber. Cl 12.24 N 4.83.

^{b)} In Nujol: breites OH-Maximum 3200–3500/cm; das NH-Maximum ist ebenfalls durch intramolekulare Wechselwirkungen stark beeinflusst.

^{c)} Für die Antipoden +73.5° (c = 1.82) bzw. +6.9° (c = 2.04).

^{d)} In CHCl₃.

Tab. 7. 2.3-Diphenyl-morpholon-(5)

Konfiguration	% Ausb.		Schmp.	Analyse ^{a)} gef. % N	$[\alpha]_D^{25}$ in CHCl ₃	IR (1 Proz. in CHCl ₃)	
	roh	analyt. rein				ν_{NH} (cm ⁻¹)	ν_{CO}
(±)- <i>cis</i>	60	50	177–179°	5.47	—	3390	1670
(-)(2R:3S)- <i>cis</i> (5)	80	75	219–220°	5.81	-322° (c = 0.89) ^{b)}	3395	1680
(±)- <i>trans</i>	64	60	185–186°	5.63	—	3390	1680
(-)(2S:3S)- <i>trans</i> (6)	70	60	144–145°	5.61	-63.2° (c = 0.98) ^{b)}	3395	1685

^{a)} C₁₆H₁₅NO₂ (253.3) Ber. N 5.53.

^{b)} Für die Antipoden +318° (c = 1.8) bzw. +71° (c = 1.64).

3. Darstellung von (±)-*cis*- und (-)(2R:3S)-*cis*-2.3-Diphenyl-morpholin

Eine Lösung von 2–4 mMol *Morpholon* in 20 ccm trockenem Tetrahydrofuran wird zur Suspension von 1–2 g *LiAlH₄* in 100–200 ccm Tetrahydrofuran gegeben, etwa 30 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, nach vorsichtiger Zersetzung mit Wasser von abgesetzten Hydroxiden getrennt und fast zur Trockne eingedampft. Um das unveränderte Morpholon (etwa 70% zurückgewonnen) zu entfernen, wird der Rückstand mit 10 ccm verd. Salzsäure (1:1) angesäuert und mit Äther extrahiert. Die wäßr. Lösung wird mit 10proz. Natriumcarbonatlösung bis pH 9 alkalisiert, das abgeschiedene ölige Rohmorpholin mit Äther extrahiert und i. Vak. destilliert (Tab. 8).

4. Darstellung von (±)-*trans*- und (+)(2R:3R)-*trans*-2.3-Diphenyl-morpholin

0.5 g *LiAlH₄* in 150 ccm absol. Äther und 0.80 g (3.1 mMol) des jeweiligen *Morpholons* werden unter Rückfluß 6 Stdn. gerührt und wie bei 3. aufgearbeitet (vgl. Tab. 8).

Tab. 8. 2.3-Diphenyl-morpholine

Konfiguration	% Ausb.	Sdp./Torr	$[\alpha]_D^{25}$ (CHCl ₃)	Analyse ^{a)} Gef. % N	IR
					(1 Proz. in Nujol) ν_{NH} (cm ⁻¹)
(±)- <i>cis</i>	30	106–107°/2	—	5.83	3335
(-)(2R:3S)- <i>cis</i> (7)	24	108–109°/2	-28.3° (c = 2.6)	5.78	3335
(±)- <i>trans</i>	40	114–115°/1	—	6.06	3340
(+)(2R:3R)- <i>trans</i>	40	113–114°/2	+92.7° (c = 2.2)	5.85	3340

^{a)} C₁₆H₁₇NO (239.3) Ber. N 5.85.

5. Darstellung von $(-)(4S:5R)$ -cis- und $(-)(4S:5S)$ -trans-4.5-Diphenyl-oxazolidonen-(2)

Allgemeine Methodik: 0.7 g (7.1 mMol) Phosgen in 3.5 ccm Toluol werden unter Eiskühlung und kräftigem Rühren portionsweise zu 0.5 g (2.35 mMol) des jeweiligen, in 50 ccm Toluol und 50 ccm 10proz. Natronlauge gelösten Aminoäthanolis zugesetzt. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wird das abgeschiedene Oxazolidon mit etwa 100 ccm Toluol gelöst, die Toluolschicht mit verd. Salzsäure (1:1), dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf etwa 50 ccm eingengt. Das abgeschiedene Oxazolidon wird nachträglich aus Benzol bzw. Äthanol/Wasser umkristallisiert (vgl. Tab. 9).

Tab. 9. 4.5-Diphenyl-oxazolidone-(2)

Konfiguration	% Ausb.		Schmp.	$[\alpha]_D^{22}$ in CHCl_3	Analyse ^{a)} gefunden			IR (1proz. in CHCl_3)	
	roh	analyt. rein			% C	% H	% N	ν_{NH}	ν_{CO} (cm^{-1})
$(-)(4S:5R)$ -cis (9)	71	36	222–223°	–58.8° ($c = 0.9$)	—	—	5.90	3455	1770
$(-)(4S:5S)$ -trans (10)	71	45	124–125°	–52.1° ($c = 0.9$)	75.13	5.80	5.79	3455	1770

^{a)} $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (239.3) Ber. C 75.30 H 5.45 N 5.85.

6. 3.3'-Carbonyl-bis-[(4S:5S)-trans-4.5-diphenyl-oxazolidon-(2)]: Unter analogen Bedingungen, doch mit 7.0 g (70 mMol) Phosgen in 35 ccm Toluol, liefern 0.56 g (2.35 mMol) *L*-(-)-threo-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol ein Produkt vom Schmp. 192–193°, Ausb. 0.20 g (35%). Misch-Schmp. mit dem (-)-trans-Oxazolidon zeigt Depression. IR (1proz. in CHCl_3): $\nu_{\text{CO}} = 1720$ (N–CO–N) und $1800/\text{cm}$ (O–CO–N); kein NH-Signal. $[\alpha]_D^{22}$: –90.6° ($c = 0.85$ in CHCl_3).

$\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (504.5) Ber. C 73.79 H 4.80 N 5.55 Gef. C 73.66 H 4.55 N 5.79

[346/68]