

Stefan L. Spassov*, Juri N. Stefanovsky*, Bogdan J. Kurtev* und Gabor Fodor**

Optisches Drehungsvermögen und Konformation, V¹⁾

Protonenresonanzspektren stereoisomerer 4.5-disubstituierter Oxazolidone-(2)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften*, Sofia, und dem Department of Chemistry, West Virginia University**, Morgantown, W. Va. 26506, USA

(Eingegangen am 6. Dezember 1971)



Die NMR-Spektren von *cis*- und *trans*-4.5-Diphenyl-, 4-Methyl-5-phenyl- und 3.4-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidonen-(2) (1–3) wurden gemessen, um Aufschlüsse über die Konformationen zu erhalten.

Optical Rotation and Conformation, V¹⁾

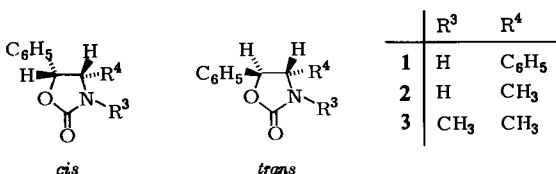
N.M.R. Spectra of Stereoisomeric 4.5-Disubstituted 2-Oxazolidones

The n.m.r. spectra of *cis*- and *trans*-4.5-diphenyl-, 4-methyl-5-phenyl-, and 3.4-dimethyl-5-phenyl-2-oxazolidones (1–3) have been measured and related with the molecular conformation.



In der letzten Zeit verwendeten wir die *Brewster*-Methode zur Interpretation der Veränderungen des spezifischen Drehungsvermögens beim Ringschluß einiger optisch aktiver diastereomerer Verbindungen. Dabei stießen wir auf besondere Schwierigkeiten bei der Berechnung der $[M]_D$ -Werte der von uns synthetisierten *cis*- und *trans*-4.5-Diphenyl-, 4-Methyl-5-phenyl- und 3.4-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidone-(2) (1–3)^{1, 2)}, hauptsächlich wegen unzureichender Kenntnisse über die Konformationen dieser Verbindungen. Aus diesem Grunde wurde die NMR-Untersuchung obiger Oxazolidone-(2) unternommen.

Das Ringsystem von Oxazolidonen-(2) ist in Abwesenheit der van der Waals-Repulsion zwischen Substituenten beträchtlichen Raumanpruchs als nahezu planar zu betrachten, da in diesem Falle die Möglichkeit einer Konjugation der Heteroatome mit der Carbonyl-



1) IV. Mittel.: J. N. Stefanovsky, S. L. Spassov, B. J. Kurtev, M. Balla und L. Örvös, Chem. Ber. 102, 717 (1969).

2) III. Mittel.: G. Fodor, J. Stefanovsky und B. Kurtev, Mh. Chem. 98, 1027 (1967).

gruppe besteht. Die Übersicht von *Dyen* und *Swern*³⁾ enthält nur spärliche NMR-Angaben⁴⁻⁷⁾ über Oxazolidone-(2). *Herweh*, *Foglia* und *Swern*⁸⁾ studierten die NMR-Spektren von 18 Oxazolidonen-(2), die Alkyl- oder Arylsubstituenten an C-4 oder C-5 und in manchen Fällen auch am Stickstoffatom enthielten. Mit Ausnahme von zweien sind alle derartig substituiert, daß man keine bedeutenden sterischen Wechselwirkungen erwarten kann. Aus diesen und anderen nichtveröffentlichten Ergebnissen schließen die Autoren⁸⁾, daß bei den Oxazolidonen-(2) die Kopplungskonstante J_{cis} und J_{gem} im Bereich 8–10 Hz und J_{trans} um 5–7.5 Hz liegen.

Die NMR-Spektren der *cis*- und *trans*-Oxazolidone **1** wurden als AB-Systeme und die *cis*- und *trans*-Derivate **2** und **3** als ABX₃-Systeme mit $J_{AX} = 0$ und $\Delta\nu_{AB} > 3 J_{AB}$ analysiert^{9,10)}. Spin-Spin-Wechselwirkung mit dem NH-Proton wurde, abgesehen von einer gewissen Verbreiterung des Signals von 4-H beim *cis*- und *trans*-Oxazolidon **1**, nicht festgestellt. Die NMR-Parameter für die in verschiedenen Lösungsmitteln untersuchten Verbindungen sind in der Tab. zusammengestellt. Das Signal des NH-Protons bei **1** und **2** zeigt sich als breites Singulett im Bereich von δ 6.5–8.0; das der Phenylprotonen liegt bei δ 7.3–7.4 und ist praktisch ein Singulett mit Ausnahme von *cis*- und *trans*-**1**, *cis*-**2** und *cis*-**3** in Trifluoressigsäure, bei denen ein kompliziertes Multiplett im Bereich δ 7.0–7.5 erscheint.

NMR-Parameter der substituierten Oxazolidone-(2)
(10proz. Lösungen, 25°)

Verbindung	Lösungsmittel	Chem. Verschiebung ^{a)} (δ -Werte)				$J_{4,5}$ (Hz)	J_{CH-CH_3} (Hz)
		4-H	5-H	CH ₃ C	CH ₃ N		
<i>cis</i> - 1	CDCl ₃ ^{b)}	5.28 d	6.02 d			8.5	
	DMSO-d ₆	5.27 d	5.95 d			7.5	
	CF ₃ CO ₂ H	5.45 d	6.20 d			8.2	
<i>trans</i> - 1	CDCl ₃ ^{b)}	4.76 d	5.24 d			7.5	
	DMSO-d ₆	4.84 d	5.31 d			6.8	
	CF ₃ CO ₂ H	5.04 d	5.53 d			7.6	
<i>cis</i> - 2	CDCl ₃	4.27 qn	5.76 d	0.80 d		7.5	6.0
	DMSO-d ₆	4.21 qn	5.75 d	0.66 d		7.7	6.2
	CF ₃ CO ₂ H	4.47 dq	5.94 d	0.93 d		8.3	6.0
<i>trans</i> - 2	CDCl ₃	3.85 qn	5.05 d	1.37 d		7.0	5.9
	DMSO-d ₆	3.68 qn	5.05 d	1.26 d		6.8	5.9
	CF ₃ CO ₂ H	4.16 dq	5.30 d	1.52 d		7.2	6.0
<i>cis</i> - 3	CDCl ₃	4.02 dq	5.56 d	0.76 d	2.86 s	7.9	6.2
	DMSO-d ₆	4.15 dq	5.70 d	0.68 d	2.78 s	8.1	6.0
	CF ₃ CO ₂ H	4.30 dq	5.86 d	0.92 d	3.08 s	8.3	6.1
<i>trans</i> - 3	CDCl ₃	3.53 dq	4.96 d	1.35 d	2.87 s	7.3	6.0
	DMSO-d ₆	3.63 dq	5.06 d	1.26 d	2.78 s	7.3	5.9
	CF ₃ CO ₂ H	3.90 dq	5.18 d	1.50 d	3.05 s	7.7	6.0

a) s Singulett, d Dublett, dq Dublett von Quartetts, qn effektives Quintett bei der Überlappung von zwei Quartetts.
b) Nach l. c.¹¹⁾.

³⁾ M. E. *Dyen* und D. *Swern*, Chem. Reviews **67**, 197 (1967).

⁴⁾ J. B. *Hynes*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 6058 (1959).

⁵⁾ P. J. *Stoffel* und A. J. *Speziale*, J. org. Chemistry **28**, 2814 (1963).

⁶⁾ G. *Smolinsky* und B. I. *Feuer*, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3085 (1964).

⁷⁾ G. W. *Moersch* und P. L. *Creger*, J. heterocycl. Chem. **2**, 207 (1965).

⁸⁾ J. E. *Herweh*, T. A. *Foglia* und D. *Swern*, J. org. Chemistry **33**, 4029 (1968).

⁹⁾ F. A. L. *Anet*, Canad. J. Chem. **39**, 2262 (1961).

¹⁰⁾ R. H. *Bible jr.*, Interpretation of N.M.R. Spectra, S. 94, Plenum Press, New York 1965.

¹¹⁾ T. A. *Foglia* und D. *Swern*, J. org. Chemistry **34**, 1680 (1969).

Wie man der Tab. entnehmen kann, sind die Werte der vic. Kopplungskonstante $J_{4,5}$ der *cis*-Verbindungen (7.5–8.3 Hz) größer als jene der *trans*-Verbindungen (6.8–7.7 Hz), wobei für jedes einzelne Paar in verschiedenen Lösungsmitteln der Unterschied 0.5–1.1 Hz beträgt. Dieses Ergebnis stimmt qualitativ mit dem von Herweh, Foglia und Swern^{8,11)} gefundenen überein, obwohl die Variationsintervalle der entsprechenden Konstanten (s. oben) sich nicht genau überdecken. Eine Literaturübersicht¹²⁾ führt zu der Schlußfolgerung, daß bei 3- und 4-gliedrigen Ringen anscheinend allgemein $J_{cis} > J_{trans}$ ist, während dies bei den 5-gliedrigen Systemen normalerweise erst dann der Fall ist, wenn die Ringatome koplanar sind.

So z. B. fand Anet¹³⁾ bei *cis*- und *trans*-4.5-Dimethyl-1.3-dioxolanen-(2), die wegen der Konjugation planar sind, $J_{cis} = 7.35$ Hz, $J_{trans} = 7.2$ Hz, während bei den flexiblen 2.2.4.5-Tetramethyl-1.3-dioxolanen $J_{cis} = 5.85$ Hz, $J_{trans} = 8.35$ Hz war. Auch für das von Cox und Smith¹⁴⁾ untersuchte 4-Phenyl-1.3-dioxolanon-(2) wurde $J_{cis} = 8.07$ Hz, $J_{trans} = 7.78$ Hz und $J_{gem} = 8.64$ Hz gefunden; der letztgenannte Wert liegt sehr nahe bei dem für 5-Phenyl-oxazolidon-(2) gefundenen¹¹⁾ ($J_{gem} = 8.5$ Hz) und weist auf die enge Verwandtschaft zwischen den beiden heterocyclischen Systemen in Hinsicht auf die räumliche Anordnung der Elektronen hin^{15,16)}.

Bei den Oxazolidon-(2) stimmt zwar der beobachtete J_{cis} -Wert gut mit dem nach der Karplus-Abhängigkeit¹⁷⁾ errechneten Wert (8.2 Hz für $\varphi = 0^\circ$) überein, aber J_{trans} liegt viel höher als erwartet (2.2 Hz für $\varphi = 120^\circ$). Diese Abweichung könnte durch eine Änderung des Dieder-Winkels verursacht sein (für den beobachteten Mittelwert $J_{cis} = 7.3$ Hz verlangt die Karplus-Theorie $\varphi \approx 155^\circ$). Wahrscheinlicher wird dies von anderen Faktoren verursacht, die die vic. Kopplungskonstante beeinflussen, vor allem wohl von den Heteroatomen. Dabei sei auf die von Abraham und Thomas¹⁸⁾ beobachteten Abweichungen von der Karplus-Abhängigkeit in 5-gliedrigen Ringen hingewiesen.

Die Kopplungskonstante $J_{CH_2-CH_3}$ ist bei 2 und 3 in allen Lösungsmitteln nahezu gleich (5.9–6.2 Hz). Allerdings zeigt sich eine schwache, aber systematische Tendenz zu um 0.1 bis 0.3 Hz höher liegenden Werten für die entsprechenden *cis*-Formen im gleichen Lösungsmittel. Eine ähnliche Abhängigkeit wurde auch bei einigen Cyclopentan-Derivaten beobachtet¹⁹⁾. Es ist bekannt²⁰⁾, daß bei Wechselwirkungen räumlicher Art, die zur Abnahme der Valenzwinkel zwischen den C–C- und C–H-Bindungen führen, höhere Werte für die entsprechenden Kopplungskonstanten zu erwarten sind. So erklärt man die höheren $J_{CH_2-CH_3}$ -Werte bei Vorliegen axialer anstelle äquatorialer Methylgruppen in 6-gliedrigen Ringen²¹⁾. Vielleicht

¹²⁾ A. A. Bothner-By in *Advances in Magnetic Resonance*, edit. by J. S. Waugh, Vol. 1, S. 239–248, Academic Press, New York 1965.

¹³⁾ F. A. L. Anet, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 747 (1962).

¹⁴⁾ R. H. Cox und S. L. Smith, *J. physic. Chem.* **71**, 1809 (1967).

¹⁵⁾ R. C. Cookson, T. A. Crabb, J. J. Frankel und J. Hudec, *Tetrahedron* [London] Suppl. **7**, 355 (1966).

¹⁶⁾ R. Cahill, R. C. Cookson und T. A. Crabb, *Tetrahedron* [London] **25**, 4681, 4711 (1969).

¹⁷⁾ M. Karplus, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2870 (1963).

¹⁸⁾ R. J. Abraham und W. A. Thomas, *Chem. Commun.* **1965**, 431.

¹⁹⁾ J. Wolinsky, T. Gibson, D. Chan und H. Wolf, *Tetrahedron* [London] **21**, 1247 (1965).

²⁰⁾ R. K. Harris und R. A. Spragg, *J. molecular Spectroscopy* **23**, 158 (1967).

²¹⁾ S. L. Spassov, J. N. Stefanovsky, B. J. Kurtev und G. Fodor, *Chem. Ber.* **105**, 2467 (1972), nachstehend.

kann man den kleinen Effekt bei den J -Werten von Oxazolidonen-(2) auf die nichtbindende Wechselwirkung zwischen den ekliptischen Methyl- und Phenylgruppen in den *cis*-Formen zurückführen, die ihrerseits eine Deformation der Valenzwinkel verursacht (vgl. auch l. c. 22)).

Die chemischen Verschiebungen der *cis*- und *trans*-3,4-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidone-(2) (3) wurden von Hyne⁴⁾ untersucht. Die gefundenen Werte für Methylgruppe und 4-H in Tetrachlorkohlenstoff stimmen mit den Werten, die derselbe Autor auf der Basis eines den Anisotropie-Effekt berücksichtigenden Modells errechnet hat, überein. Diese Berechnungen sagen eine Abschirmung der Methylgruppe mit 0.7 ppm und eine Entschirmung von 4-H mit 0.35 ppm für die *cis*-Formen verglichen mit den *trans*-Formen voraus. Die von uns gefundenen Unterschiede der chemischen Verschiebungen bei 4-H und CH₃C für *cis*- und *trans*-2 und 3 entsprechen den von Hyne berechneten Werten, wobei die Differenz $\delta_{cis} - \delta_{trans}$ 0.35 bis 0.5 ppm für 4-H und ca. -0.6 ppm für CH₃C beträgt. Diese Differenz ist für 4-H bei 1, trotz der Anwesenheit einer Phenyl- anstelle der Methylgruppe an C-4, analog (0.4 ppm). Der entsprechende Unterschied für 5-H beträgt bei 1-3 0.6-0.7 ppm; Phenyl- und Methylgruppen in 4-Stellung entfalten also analoge Abschirmungseffekte auf das *cis*- und *trans-vic*. 5-H.

Die chemischen Verschiebungen von CH₃N für *cis*- und *trans*-3 im gleichen Lösungsmittel sind, in Einklang mit ihrer ähnlichen Umgebung in *cis*- und *trans*-Form, praktisch gleich.

Abschließend möchten wir feststellen, daß die in der vorliegenden Arbeit gefundenen NMR-Parameter di- und trisubstituierter Oxazolidone-(2) mit Literaturangaben für niedriger substituierte Oxazolidone und verwandte Heterocyclen übereinstimmen. Wir schließen daraus, daß Methyl- und Phenylgruppen an benachbarten Ringatomen in 3-, 4- und 5-Stellung die Konformation nicht wesentlich beeinflussen. Wie bei den Morpholinen²¹⁾ führt der Austausch von 4-Phenyl gegen Methyl (Verbindung 1 bzw. 2), wenn man nach der Konstanz der *vic*. Kopplungskonstante $J_{4,5}$ und den Differenzen $\delta_{cis} - \delta_{trans}$ urteilt, nicht zu Konformationsveränderungen; solche Effekte wären zu erwarten, wenn die nichtbindenden Phenyl-Phenyl- und Phenyl-Methyl-Wechselwirkungen sehr verschieden wären.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden die $[M]_D$ -Werte für die substituierten Oxazolidone-(2) 1-3 nach Brewster berechnet. Dabei fanden wir weder bei der Anwendung planarer Modelle noch von solchen mit unterschiedlicher Deformation des Ringes Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Werten. Wir zogen weiterhin die Diederwinkel-Änderungen um die Bindung C-4/C-5 in Betracht und bedienten uns der von Brewster vorgeschlagenen trigonometrischen Abhängigkeit²³⁾. Es stellte sich aber heraus, daß schon kleine Änderungen des Diederwinkels die $[M]_D$ -Werte nicht nur zahlenmäßig beeinflussen, sondern sogar deren Vorzeichen umkehren.

Vermutlich ist die Brewster-Methode auf cyclische Systeme, bei denen die Diederwinkel von denen des Cyclohexans wesentlich verschieden sind, nicht ohne weiteres anwendbar.

²²⁾ Z. Samek, Tetrahedron Letters [London] 1971, 1709.

²³⁾ J. U. Brewster, J. Amer. chem. Soc. 81, 5475 (1959).

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit einem 60-MHz-Spektrometer JEOL, Modell JNM-C-60S, bei Raumtemp. (ca. 25°) mit TMS als innerem Standard aufgenommen.

Zur Aufnahme der NMR-Spektren wurden die optisch aktiven Formen der Verbindungen *cis*- und *trans*-**1**, **2** und **3** verwendet, deren Synthese und Eigenschaften früher^{1,2)} beschrieben wurden. In manchen Fällen wurden auch auf ähnliche Weise synthetisierte racemische Formen verwendet.

[469/71]
