

224. Über die Stereoselektivität der 9,9'-Spirobifluoren-kronenäther gegenüber α -Aminoalkoholen

von Vladimir Prelog* und Stjepan Mutak

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(10.VIII.83)

Stereoselectivity of 9,9'-Spirobifluorene Crown Ethers towards α -Amino Alcohols

Summary

Crown ethers I–VI were tested by partition experiments for their stereoselectivity towards α -amino alcohols 1–10. The stereoselectivity depends in a regular way on both the absolute and relative configuration of the crown ether and α -aminoalcohol. Comments are made on some high stereoselectivities.

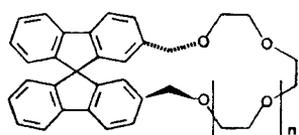
Von den zahlreichen chiralen Kronenäthern, die im letzten Jahrzehnt hergestellt und durch Verteilungsversuche zwischen der wässrigen und der lipophilen Phase auf ihre Enantioselektivität geprüft worden sind [1–4] zeichnen sich gewisse von J. D. Cram *et al.* hergestellte α, α' -Dinaphthyl- und Bis(α, α' -dinaphthyl)-kronenäther mit 6 Ring-O-Atomen durch eine hohe Enantioselektivität gegenüber den lipophilen Salzen des 1-Phenyläthylamins, der α -Aminosäuren und ihrer Ester aus [1] [2].

Wir haben inzwischen gefunden, dass die in unserem Laboratorium hergestellten 9,9'-Spirobifluoren- und Bis(9,9'-Spirobifluoren)-kronenäther I bis V [5–7] bei Verteilungsversuchen zum Teil beachtliche Enantioselektivität gegenüber lipophilen Salzen der biologisch wichtigen α -Aminoalkohole aufweisen. Offensichtlich trägt die OH-Gruppe in diesen Verbindungen wesentlich zur stereoselektiven Bindung an die Kronenäther I–V bei.

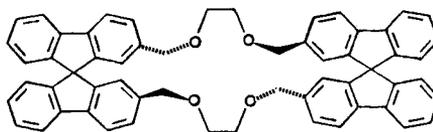
Einem Vorschlag von Cram & Cram [1] folgend nennen wir die «konkaven» Kronenäther mit konvergenten Bindungsrichtungen («Cavitanden», «Choranden») «Wirte» und die «konvexen» Ammonium-Salze mit «divergenten» Bindungsrichtungen «Gäste».

Die Enantioselektivität unserer Wirte gegenüber ihren Gästen charakterisieren wir durch den Quotienten der Verteilungskoeffizienten der enantiomeren Ammonium-Salze zwischen der lipophilen Phase, die den lipophilen Kronenäther enthält, und der wässrigen Phase $Q = k_A/k_B$, wobei A das überschüssige Enantiomer ist. Daraus lässt sich der Unterschied der freien Enthalpie des Verteilungsvorganges $\Delta(\Delta G) = RT \cdot \ln Q$ berechnen.

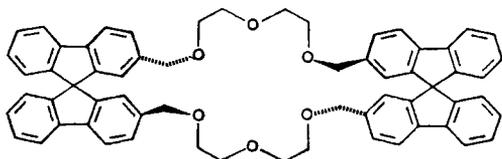
Zur Bestimmung von Q verwenden wir folgendes Verfahren: Die wässrigen Lösungen der geeigneten Salze von α -Aminoalkoholen werden mit Lösungen von Kronen-



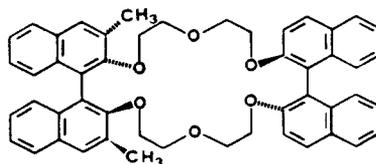
I n = 1 II n = 2 III n = 3



IV



V



VI

äthern in 1,2-Dichloräthan geschüttelt und nachher wird in der wässrigen Phase die Konzentration des α -Aminoalkohols, c^{aq} , durch Absorption im UV gemessen und die Konzentration des Enantiomerenüberschusses, Δc , und sein Chiralitätssinn werden durch CD-Messung ermittelt. Aus der Anfangskonzentration des Ammonium-Salzes, c^o , folgt für die Konzentration in der lipophilen Phase $c^{lp} = c^o - c^{aq}$ und daraus

$$\frac{k_A}{k_B} = Q = \frac{(c^{lp} + \Delta c) (c^{aq} + \Delta c)}{(c^{lp} - \Delta c) (c^{aq} - \Delta c)}$$

Für die Beurteilung der Bindungsfähigkeit des Wirtes für den Gast ist weiter die Grösse $P = c^{lp}/c^o$, der Anteil des gesamten Ammonium-Salzes, der sich unter vergleichbaren Versuchsbedingungen in der lipophilen Phase befindet, von Interesse. Man wählt, um möglichst genaue Messergebnisse zu erhalten, solche Versuchsbedingungen, dass P grösser als 0,2 und kleiner als 0,8 ist. Definitionsgemäss ist Q gleich EDC (Enantiomer Distribution Constant) von *Cram et al.* [2]. Wenn die molaren Konzentrationen des Wirtes und des Gastes gleich sind wie bei unseren Versuchen, so ist P gleich dem Verhältnis von Gast zum Wirt in der lipophilen Phase $G^*/H^* = R$ von *Cram et al.* Obwohl Q und P definitionsgemäss äquivalent mit EDC bzw. R sind, lassen sich unsere Werte mit denjenigen von *Cram et al.* nicht direkt vergleichen, was auf die Verschiedenheit von Versuchsbedingungen, von welchen sie stark abhängig sind, zurückzuführen ist. Die amerikanischen Autoren verwenden zur Bestimmung der Enantiomerenverteilung NMR-Spektroskopie; sie brauchen als Lösungsmittel $CDCl_3$ (dem sie manchmal CD_3CN zugeben) und D_2O und arbeiten mit einer etwa 30ml höheren Konzentration des Wirtes und etwa 100mal höheren Konzentration des Gastes bei $0^\circ C$. Sie erhalten deshalb durchwegs höhere Q - und P -Werte. Um vergleichbare Werte zu erhalten, haben wir mit den Salzen der α -Aminoalkohole 1–10 unter unseren Versuchsbedingungen mit unserer Messmethodik die Q - und P -Werte der 3,3'-Dimethyl-bis(α, α' -dinaphthyl)-22-krone-6 (VI) bestimmt. Diese Verbindung ist der enantioselektivste von *Cram et al.* [8] [9] hergestellte Wirt.

α -Aminoalkohole $R^1CH(OH)CH(NHR^3)R^2$

	R ¹	R ²	R ³	Rel. Konfiguration [14]
1	C ₆ H ₅	CH ₃	H	<i>erythro</i> = <i>u</i>
2	C ₆ H ₅	CH ₃	H	<i>threo</i> = <i>l</i>
3	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	<i>erythro</i> = <i>u</i>
4	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	<i>threo</i> = <i>l</i>
5	CH ₃	C ₆ H ₅	H	<i>erythro</i> = <i>u</i>
6	CH ₃	C ₆ H ₅	H	<i>threo</i> = <i>l</i>
7	C ₆ H ₅	H	H	--
8	H	C ₆ H ₅	H	--
9	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	<i>erythro</i> = <i>u</i>
10	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	<i>threo</i> = <i>l</i>

Die Bedingungen, unter welchen die Verteilungsversuche durchgeführt wurden, sind in der Legende der *Tabelle* angegeben.

Tabelle. *Q*- und *P*-Werte (in Klammern) der *Kronenäther* I–VI. Versuchsbedingungen: wässrige Phase: 0,03 M racem. α -Aminoalkohol-hydrochlorid und 0,5 M NaPF₆ in H₂O; lipophile Phase: 0,03 M *Kronenäther* I–VI in ClCH₂CH₂Cl; ⁴

Rel. Konfiguration	(<i>R</i>)-I	(<i>R</i>)-II	(<i>R</i>)-III	(<i>R,R</i>)-IV	(<i>R,R</i>)-V	(<i>R,R</i>)-VI	Abs. Konfiguration
1 <i>erythro</i> = <i>u</i>	1,2 (0,38)	2,1 (0,48)	1,2 (0,72)	≈ 1 (0,09)	1,9 (0,26)	2,8 (0,36)	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)
2 <i>threo</i> = <i>l</i>	2,4 (0,48)	2,7 (0,65)	2,1 (0,73)	1,3 (0,14)	3,6 (0,37)	1,1 (0,38)	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)
3 <i>erythro</i> = <i>u</i>	1,2 ^a (0,48) ^b	1,5 (0,45) ^c	2,7 (0,65) ^b	3,3 (0,23)	4,4 (0,74)	3,7 (0,60) ^d	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)
4 <i>threo</i> = <i>l</i>	1,5 (0,48) ^b	3,3 (0,54) ^c	3,4 (0,81) ^b	8,9 (0,31)	5,7 (0,68)	6,0 (0,49) ^d	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)
5 <i>erythro</i> = <i>u</i>	–	1,2 ^a (0,46)	–	≈ 1 (0,08)	1,6 (0,17)	2,6 (0,27)	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)
6 <i>threo</i> = <i>l</i>	–	1,6 (0,54)	–	1,5 (0,08)	1,4 (0,34)	2,8 (0,19)	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)
7 –	–	1,3 (0,64)	–	–	1,2 (0,21)	≈ 1 (0,42)	(<i>R</i>)
8 –	–	1,6 (0,38)	–	–	1,2 (0,24)	2,4 (0,19)	(<i>R</i>)
9 <i>erythro</i> = <i>u</i>	≈ 1 (0,12) ^b	1,8 (0,68) ^c	1,2 (0,65) ^b	1,6 (0,19)	9,5 (0,54)	≈ 1 (0,09)	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)
10 <i>threo</i> = <i>l</i>	≈ 1 (0,14) ^b	1,2 ^e (0,43) ^c	1,3 (0,81) ^b	2,4 (0,24)	1,3 ^e (0,50)	≈ 1 (0,10)	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)

Ausnahmen: ^a) (1*R*, 2*S*). ^b) 0,03 M NaPF₆. ^c) 0,02 M NaPF₆. ^d) 0,08 M NaPF₆. ^e) (1*S*, 2*S*).

Die aus der *Tabelle* ersichtlichen Regelmässigkeiten lassen sich für die *Kronenäther* I bis V wie folgt zusammenfassen:

a. Die Wirte mit (*R*)- bzw. (*R,R*)-Konfiguration bevorzugen mit wenigen Ausnahmen (siehe c) die Gäste mit (*R*)-Konfiguration desjenigen Chiralitätszentrums, das der Ammonium-Gruppe am nächsten steht.

b. Der schwächere Einfluss des zweiten Chiralitätszentrums, das die OH-Gruppe trägt, ist ersichtlich aus dem Unterschied der Enantioselektivität zwischen den *erythro*- und *threo*-Diastereomeren. Die Enantiomeren der *threo*-Isomeren mit (*R*)-Konfiguration dieses zweiten Chiralitätszentrums werden stärker diskriminiert, ihre *Q*-Werte sind grösser als diejenigen der *erythro*-Isomeren mit (*S*)-Konfiguration des zweiten Chiralitätszentrums.

c. Ausnahmen: Die Gäste der Paare I,3 und II,5 sind *erythro*-Isomeren, deren (1*R*, 2*S*)-Enantiomeren von Wirten mit (*R*)-Konfiguration bevorzugt werden; der Gast der Paare II,10 und V,10 ist ein *threo*-Isomer, dessen (*S,S*)-Enantiomere von den (*R*)- bzw. (*R,R*)-Wirten bevorzugt wird. In allen diesen Ausnahmefällen, in welchen die unter a und b aufgeführten Regelmässigkeiten nicht gelten, ist die Enantioselektivität

tät sehr niedrig ($Q < 1,3$, $\Delta(\Delta G) < 150 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \approx 600 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$). Die kleinen Unterschiede in den Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast führen offenbar nicht mehr zu einem sterisch analogen Ergebnis.

d. Eine starke Enantioselektivität wurde bei Gästen **3** und **4** beobachtet, bei welchen die beiden Chiralitätszentren die Phenyl-Gruppen tragen. Bemerkenswert ist dabei die hohe Enantioselektivität ($Q = 8,9$, $\Delta(\Delta G) = 1,2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} = 5,0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) des Paares **IV**, **4**. Die Modellbetrachtungen haben *post festum* gezeigt, dass sich in diesem Falle die 3 H-Atome des Ammonium-Ions und das H-Atom der OH-Gruppe in der energetisch bevorzugten Konformation des (1*R*, 2*R*)-**4**-Gastes in einer besonders günstigen Lage gegenüber den 4 O-Atomen des (*R*, *R*)-Wirtes **IV** befinden.

e. Die bei Gästen **1** bis **8** mit primären Amino-Gruppen beobachteten Regelmässigkeiten findet man bei Gästen **9** und **10** mit sekundären Amino-Gruppen nicht mehr wieder.

Neben den leichter lokalisierbaren Ion-Dipol-Bindungen und H-Brücken einerseits und abstossenden *van der Waals*-Kräften andererseits, die nach bisherigen Anschauungen die Stereoselektivität massgebend beeinflussen und durch Modellbetrachtungen erklärt und geplant werden können, tragen hier die schwieriger erfassbaren hydrophoben Wechselwirkungen zwischen der chiralen Furche des «konkaven» Wirtes und dem «konvexen» Gast zur Stereoselektivität der Komplexbindung in der lipophilen Phase wesentlich bei. So weist das Wirt-Gast-Paar **V**, **9** ($Q = 9,5$, $\Delta(\Delta G) = 1,24 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} = 5,2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) eine bemerkenswert hohe Enantioselektivität auf. Es handelt sich um einen spezifischen Rezeptor für Ephedrin **9**, das von anderen Kronenäthern nur schwach enantioselektiv gebunden wird.

f. Der Vergleich der Kronenäther **V** und **VI** zeigt mit den Gästen **1** bis **8** keine wesentlichen qualitativen und quantitativen Unterschiede, wobei man berücksichtigen muss, dass die chirale Spalte zwischen den beiden aromatischen Komponenten von (*R*, *R*)-**IV** und **V** eine analoge Topographie zu derjenigen von (*S*, *S*)-**VI** besitzt; der Unterschied der Deskriptoren beruht auf dem formellen Charakter der Sequenzregeln des *CIP*-Systems.

Einen wesentlichen Unterschied zwischen den Werten **V** und **VI** findet man dagegen bei den Verbindungen **9** und **10** mit sekundären Amino-Gruppen. Der starre Kronenäther **VI** bildet mit diesen Gästen sehr un stabile Komplexe mit kleinen *Q*- und *P*-Werten, weil die raumbeanspruchende *N*-Methylamino-Gruppe der Gäste nicht in die Kavität des 22gliedrigen Ringes passt.

Den Herren *René Dohner* und *Hans Ulrich Hediger* verdanken wir die zahlreichen CD-Messungen.

Experimenteller Teil

Die Herstellung der Kronenäther **I** bis **V** ist in [6] beschrieben. Den Kronenäther **VI** verdanken wir Professor *D. J. Cram*, UCLA, Los Angeles.

Die verwendeten racemischen und optisch aktiven α -Aminoalkohol-hydrochloride sind grösstenteils bekannte Verbindungen, die entweder im Handel erhältlich sind, oder nach beschriebenen Verfahren hergestellt werden konnten.

Käuflich erhältlich waren Hydrochloride von (\pm)-**1**, (\pm)- und (\pm)-**9** bei *Fluka*, (+)-**1**, (–)-**2** bei *Aldrich*, (+)- und (–)-**10** bei *Sigma*, woraus (\pm)-**10** hergestellt wurde. Die Basen (\pm)-**7** und (–)-**8** waren bei *Fluka* erhältlich, daraus wurden die Hydrochloride hergestellt. (\pm)- und (–)-**3**, sowie (\pm)-**4** wurden nach [10] erhalten. Aus (\pm)-**4**

wurde (+)-4 durch Spaltung nach [11] gewonnen. (±)-5 und (±)-6 wurden nach [12], (+)-7 wurde aus (±)-7 nach [13] und (±)-8 durch Reduktion des (±)-Phenylglycinäthylesters mit NaBH₄ in 80proz. EtOH erhalten. Unbekannt waren die Hydrochloride von (+)- und (-)-5, sowie (+)-6.

(1*R*,2*S*)-1-Amino-1-phenyl-2-propanol-hydrochlorid. 2,27 g (±)-Base 5 (hergestellt nach [12]) in 20 ml 90proz. EtOH wurden mit 2,48 g (*R,R*)-Weinsäure in 15 ml 90proz. EtOH versetzt und zuerst bei RT. und dann bei 4° kristallisieren gelassen. Das kristalline Salz wurde dreimal aus 90proz. EtOH umkristallisiert: 1,27 g (*R,R*)-Tartrat, Schmp. 175–176°, $[\alpha]_D^{25} + 17^\circ$ ($c = 1$, H₂O). Die aus dem Salz regenerierte farblose Base war nach NMR in Gegenwart von Tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-d-camphorato]-europium(III) (Eu(tfc)₃) optisch rein (> 98%). Eine Lösung der Base in 2 ml abs. EtOH wurde mit 2 ml 10proz. HCl in abs. EtOH und dann mit 8 ml Et₂O versetzt. Die erhaltenen Kristalle (0,62 g) wurden aus EtOH/Et₂O umkristallisiert, Schmp. 181–181,5°, $[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$ ($c = 0,9$, H₂O), Cotton-Effekt: positiv.

(1*S*,2*R*)-1-Amino-1-phenyl-2-propanol-hydrochlorid. Aus den vereinigten Mutterlaugen des (*R,R*)-Tartrats wurden 1,5 g Base regeneriert, die in 10 ml 90proz. EtOH mit 1,6 g (*S,S*)-Weinsäure in 15 ml 90proz. EtOH versetzt wurde. Nach Umkristallisierung aus 90proz. EtOH wurden 1,44 g (*S,S*)-Tartrat Schmp. 175–176° erhalten. Aus dem Tartrat wurde auf übliche Weise das Hydrochlorid bereitet, Schmp. 179–180°, $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$ ($c = 1$, H₂O), Cotton-Effekt: negativ.

(1*S*,2*S*)-1-Amino-1-phenyl-2-propanol-hydrochlorid. Aus 0,62 g (1*S*,2*R*)-Hydrochlorid wurden (vgl. [12]) 0,80 g (1*S*,2*R*)-1-(*p*-Nitrobenzamido)-1-phenyl-2-propanol erhalten, Schmp. 129–130°, $[\alpha]_D^{25} = -34^\circ$ ($c = 0,63$, EtOH). Die letztere Verbindung (0,66 g) wurde durch Erwärmen mit SOCl₂ in das (1*S*,2*S*)-1-Amino-2-(*p*-nitrobenzoyloxy)-1-phenylpropan-hydrochlorid, Schmp. 223–224°, übergeführt, das durch Kochen mit 10proz. HCl verseift wurde: farblose Kristalle aus EtOH/Et₂O, Schmp. 192–193°, $[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$ ($c = 0,9$, H₂O), Cotton-Effekt: negativ.

Verteilungsversuche. Als wässr. Phase diente eine etwa 0,03 M des racem. α -Aminoalkohol-hydrochlorids in einer 0,5 bis 0,02 M wässr. NaPF₆-Lösung, als lipophile Phase eine etwa 0,03 M Lösung des Kronenäthers in ClCH₂CH₂Cl. Die α -Aminoalkohol-Konzentration in der wässr. Phase, c° , wurde vor der Verteilung nach entsprechender Verdünnung mit H₂O mit dem UVIKON 810 Spektrophotometer bestimmt. 1 ml der wässrigen und 1 ml der lipophilen Phase wurden in einem 3-ml-Schliffröhrchen bei 4° 2 Std. geschüttelt. Dem zentrifugierten Gemisch wurde mit einer Pipette 0,50 ml der wässr. Phase entnommen und nach der entsprechenden Verdünnung mit H₂O wurde die α -Aminoalkohol-Konzentration nach der Verteilung, c^{aq} , spektrophotometrisch gemessen. In der gleichen Lösung wurde mit dem Jobin-Yvon III Dichrographen das Vorzeichen und die Konzentration (Δc) des Enantiomeren-Überschusses bestimmt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *D. J. Cram & J. M. Cram*, *Science* **183**, 803 (1974); b) *idem*. *Acc. Chem. Res.* **11**, 8 (1978).
- [2] *D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson & D. J. Cram*, *J. Org. Chem.* **46**, 393 (1981) und dort in den *Fussnoten* 2 bis 6 zitierte Arbeiten.
- [3] Übersichtsreferat *E. Weber & F. Vögtle*, *Kontakte (Merck)* **1981**, 24.
- [4] Übersichtsreferat *J. F. Stoddart*, *Chem. Soc. Rev.* **8**, 85 (1979).
- [5] *V. Prelog*, *Pure Appl. Chem.* **50**, 893 (1978). (Leider sind darin, ohne Verschulden des Autors, die Legenden der Figuren und Tabellen durcheinander geraten).
- [6] *V. Prelog & D. Bedeković*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2285 (1979).
- [7] *A. P. Thoma, A. Viviani-Nauer, K. H. Schellenberg, D. Bedeković, E. Pretsch, V. Prelog & W. Simon*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2303 (1979).
- [8] *E. P. Kyba, J. M. Timko, L. J. Kaplan, F. de Jong, G. W. Gokel & D. J. Cram*, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 4555 (1978).
- [9] *S. C. Peacock, L. A. Domeier, F. C. A. Gaeta, R. C. Helgeson, J. M. Timko & D. J. Cram*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **100**, 8190 (1978); vgl. dazu auch *ibid.* **102**, 2043 (1980).
- [10] *J. Weijlard, K. Pfister, 3rd, E. F. Swanezy, C. A. Robinson & M. Tishler*, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1216 (1951).
- [11] *J. Read & C. C. Steele*, *J. Chem. Soc.* **1927**, 910.
- [12] *J. Sicher & M. Pánková*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **20**, 1409 (1955).
- [13] *J. Read & I. G. M. Campbell*, *J. Chem. Soc.* **1930**, 2682.
- [14] *V. Prelog & G. Helmchen*, *Angew. Chem.* **94**, 614 (1982).