

Zur Stereoisomerie der 2,6-Dichlor-4-methoxyheptane

Reinhard Meusinger^a, Christian Duschek^a, Erich Kleinpeter^a,
 Rolf Borsdorf^{a,*}, Kalevi Pihlaja^b und Jorma Mattinen^b

^a Sektion Chemie, Karl-Marx-Universität Leipzig,

DDR-7010 Leipzig, Deutsche Demokratische Republik

^b Laboratorium für Physikalische Chemie, Universität Turku,
 20500 Turku 50, Finnland

(Eingegangen 4. November 1987. Angenommen 11. Dezember 1987)

On the Stereochemistry of 2,6-Dichloro-4-methoxy-heptanes

2,6-Dichloro-4-methoxy-heptanes may exist as 2 optical active isomers and 2 meso compounds. By double addition of α,α -dichloro-dimethylether to propene a mixture of these stereoisomers was obtained. They were separated by HPLC. Using ¹H- and ¹³C-NMR-spectroscopy their configuration could be established.

(Keywords: 2,6-Dichloro-4-methoxy-heptanes; Stereoisomers; NMR-Spectroscopy; Configurational assignment)

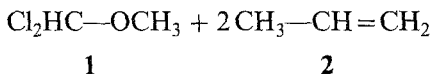
Einleitung

Bei der doppelten Addition von α,α -Dichlordimethylether (**1**) an Propen (**2**) entsteht 2,6-Dichlor-4-methoxy-heptan (**3**) [1], ein symmetrischer γ,γ' -Dichlorether, der im gleichen Abstand vom geometrischen Mittelpunkt des Moleküls identisch substituierte Chiralitätszentren x besitzt. Zusätzlich kann in **3** ein pseudoasymmetrisches C-Atom xx auftreten.

Für solche Moleküle mit $n (= 3)$ asymmetrischen bzw. pseudoasymmetrischen C-Atomen sind

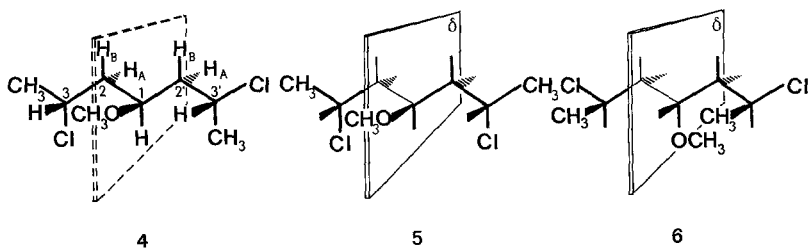
$$\begin{aligned} 2^{n-1} - 2^{(n-1)/2} &= 2 \text{ optisch aktive Isomere und} \\ 2^{(n-1)/2} &= 2 \text{ Mesoverbindungen} \end{aligned}$$

zu erwarten [2].



Den optisch aktiven Isomeren kommt an den C-Atomen 3 und 3' die Konfiguration (*R,R*) **4** oder (*S,S*) zu. Beide sind Spiegelbilder zueinander und daher ein Enantiomerenpaar. Das zentrale C-Atom 1 trägt in diesem Fall zwei gleiche Substituenten. Es ist achiral und stellt ein prochirales Zentrum dar. Die in **4** eingezeichnete Ebene teilt das Molekül in zwei Halbräume, die durch keine Symmetrieoperation zur Deckung gebracht werden können und die deshalb diastereotop sind. Wir bezeichnen C-1 deshalb als „diastereogenes“ prochirales Zentrum.

Haben die C-Atome 3 und 3' entgegengesetzte Konfiguration, so trägt das zentrale C-Atom 1 vier verschiedene Substituenten. Aus diesem Grund kann es zwei unterschiedliche Konfigurationen annehmen. Ein Unterpunkt der Sequenzregel enthält die Angabe *R* vor *S* und ermöglicht damit, pseudoasymmetrische Zentren wie Chiralitätszentren zu behandeln, wobei zur Bezeichnung die Kleinbuchstaben *r* und *s* verwendet werden. Den beiden möglichen Mesoverbindungen kommt damit die Konfiguration (*R,r,S*) **5** und (*R,s,S*) **6** zu. Die ebenfalls denkbaren Konfigurationen (*S,r,R*) und (*S,s,R*) sind mit **5** und **6** deckungsgleich und geben zu keinen neuen Isomeren Anlaß. Da die Symmetrieebene in **5** und **6** die Mesoverbindungen in zwei spiegelbildliche Halbräume teilt und eine gedachte Substitution eines der beiden Chlorpropylreste durch einen achiralen Liganden zur enantiomeren Produktion führt (Symmetrie- und Substitutionskriterium für enantiotopie Liganden), stellt das pseudoasymmetrische C-Atom 1 ein „enantiogenes“ prochirales Zentrum dar, in dem sich die enantiotopen Halbräume unter achiralen Bedingungen nicht unterscheiden.



Bei der Synthese von **3** wurden alle drei zu erwartenden Diastereomere erhalten und mittels NMR-Spektroskopie zugeordnet.

Experimentelles

Synthese: In die aus Ameisensäuremethylester und PCl_5 entstehende Mischung von **1** und POCl_3 wurde unter Zusatz von SnCl_4 bei $+5$ – 10°C Propen (**2**) unter Normaldruck eingeleitet. Die Ausbeute an **4**, **5** und **6**, die als Gemisch im Verhältnis 49% **4**, 23% **5** und 28% **6** anfielen, betrug bei dieser drucklosen Arbeitsweise maximal 15% der Theorie (**1**).

Trennung der Diastereomeren: Die Trennung der Diastereomeren erfolgte durch präparative HPLC auf LiChrosorb an einer Säule mit 8 mm I.D. und 250 mm Länge unter Anwendung eines Differentialrefraktometers als Detektor. Als Eluent wurde eine Mischung von *n*-Hexan/Chloroform (94 : 5 Vol%) unter

Zusatz von 1 Vol% Diethylether als Modifier verwendet [3]. Die gaschromatographisch ermittelte Diastereomerenreinheit nach der Trennung betrug für die drei Komponenten **4** = 85%, **5** = 71% und **6** = 93%.

Ergebnisse und Diskussion

Durch Vergleich der räumlichen Beziehungen zwischen den Molekülteilen kann man das Enantiomerenpaar **4** leicht von den beiden Mesoverbindungen **5** und **6** unterscheiden. Die beiden enantiotopen Halbräume der Mesoverbindungen sind unter achiralen Aufnahmebedingungen nicht unterscheidbar und ergeben für beide Molekülhälften im ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum identische chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten. Die diastereotopen Halbräume von **4** geben dagegen Anlaß zu unterschiedlichen NMR-Spektren für beide Molekülhälften. Als Folge davon erhält man für **4** im ^{13}C -NMR-Spektrum acht Signale (für jedes C-Atom ein Signal), für die Mesoverbindungen **5** und **6** dagegen nur fünf (OCH_3 , ^1C , $^2\text{C} = ^2'\text{C}$, $^3\text{C} = ^3'\text{C}$, $\text{CH}_3 = \text{CH}'_3$) (Tabelle 1). Analoges gilt für die ^1H -NMR-Spektren, wo im Enantiomerenpaar **4** zwei Dubletts für die Methylprotonen von CH_3 und CH'_3 und zwei Multipletts für die jeweils diastereotopen Methylenprotonen $^2\text{CH}_2$ und $^2'\text{CH}_2$ auftreten, während im ^1H -NMR-Spektrum der Mesoverbindungen **5** und **6** jeweils nur ein Signal erscheint (Tabelle 2).

Tabelle 1. ^{13}C -NMR-chemische Verschiebungen (ppm) (CDCl_3 , RT, Standard TMS intern)

Verbindung	C-1	C-2	C-3	CH_3	OCH_3
4	76.1	44.3 45.7	54.6 55.4	26.0 25.9	57.4
5	76.0	46.5	55.4	26.0	59.3
6	76.1	45.8	54.7	25.3	56.3

Tabelle 2. ^1H -NMR-chemische Verschiebungen (ppm) (CDCl_3 , RT, Standard TMS intern, 400 MHz)

Verbindung	H-1	H-2		H-3		3'	
		A	B	A'	B'		
4	3.69	2.12	1.73	1.80	1.79	4.05	4.28
5	3.77			1.83	1.75		4.24
6	3.52	2.08	1.81			4.14	

Der direkte Beweis für das Vorliegen eines Enantiomerenpaares in **4** konnte durch Zugabe des optisch aktiven Shiftreagenzes Tris(3-trifluoracetyl-*d*-campherat)Europium(III) = $\text{Eu}(d\text{-facam})_3$ geführt werden. Die dabei im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beobachtete Aufspaltung des Methoxysignals in **4** (Abb. 1a) zeigt das Vorliegen eines Racemates an. Ebenso ergaben kapillargaschromatographische Untersuchungen auf der chiralen Phase „Chirasil-Val“ eine Trennung der beiden Enantiomeren von **4** (Abb. 1b).

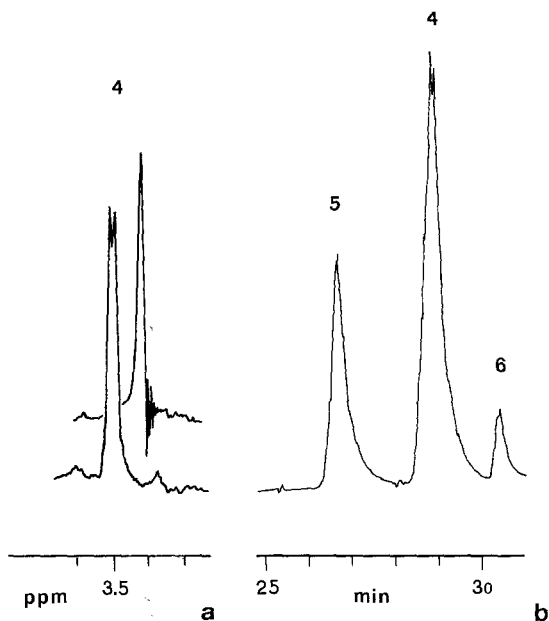


Abb. 1. Unterscheidung der Enantiomeren im Racemat **4** durch *a* $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch beobachtete Aufspaltung des Methoxysignals nach Zugabe von $\text{Eu}(d\text{-facam})_3$, 80 MHz; CDCl_3 ; *b* gaschromatographische Trennung auf Chirasil-Val bei 210°C

Die Zuordnung der beiden Mesoverbindungen **5** und **6** zu den Konfigurationen (*R,r,S*) und (*R,s,S*) ist anhand der vicinalen Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum möglich (Tabelle 3). Da sowohl **5** als auch **6** in mehreren Konformationen existieren können, stellen die experimentell bestimmten Kopplungskonstanten entsprechend Gl. (1) gewichtete Mittelwerte aus den Kopplungskonstanten der einzelnen

Tabelle 3. *Vicinale Kopplungskonstanten (Hz)* (CDCl₃, RT, 400 MHz)

<i>J</i>	<i>J</i> _{1-H,2-H}				<i>J</i> _{2-H,3-H}			
	1,2A	1,2B	1,2A'	1,2B'	2A,3	2B,3	2'A,3'	2'B,3'
4	4.8	7.3	3.6*	8.8*	8.8	4.9	9.5*	4.0*
5			3.7	8.8			9.8	3.6
6	6.5	6.0			7.6	6.0		

* Das 1,2A',2B',3'-Spinsystem war in CDCl₃ infolge fehlender wichtiger Kombinationslinien auch durch Spektrensimulation mittels Computer nicht auswertbar. Durch geringe Lösungsmittelvariation (CDCl₃ : C₆D₆ 1 : 5) konnte ein per Hand analysierbares Spektrum erhalten werden.

Konformationen dar, deren Umwandlung schnell in der NMR-Zeitskala erfolgt.

$$J_{\text{exp}} = \sum_i x_i J_i \quad (1)$$

x_i = Molenbruch des Konformeren i ,

J_i = vicinale Kopplungskonstante im Konformeren i .

Um die gemessenen Kopplungskonstanten berechnen zu können, müssen sowohl alle x_i als auch J_i bekannt sein. Wir bestimmten sie in folgender Weise: Enthalpiedifferenzen zwischen Konformeren von 1,3-substituierten Aliphaten können weitgehend auf unterschiedliche nichtbindende 1,3-Wechselwirkungen zurückgeführt werden [4]. Unter Verwendung des semi-empirischen quantenchemischen MNDO-Verfahrens [5] wurde von uns ein Inkrementsystem zur Berechnung solcher nichtbindender 1,3-Wechselwirkungen aufgestellt und an Konformeren mit bekannten Enthalpiedifferenzen erfolgreich getestet [6]. Mit diesem Inkrementsystem (Tabelle 4) konnte für jedes Diastereomere die „Spannungsenergie“ aller möglichen Konformeren ermittelt und aus den Differenzen die Vorzugskonformationen abgeschätzt werden. Während diese Behandlung für die Mesoverbindung mit (*R,r,S*)-Konfiguration lediglich eine Vorzugskonformation ergibt, resultieren für die (*R,s,S*)-Konfiguration drei Vorzugskonformationen. Diese konformationsanalytischen Ergebnisse spiegeln die experimentellen vicinalen Kopplungskonstanten deutlich wider (Abb. 2). In einer Mesoverbindung, **5**, werden klare *anti*($J_{1,B'},J_{A,3}$)- bzw. *gauche*($J_{1,A'},J_{A,3}$)-Kopplungen registriert. In **6** beob-

achtet man dagegen gewichtete *anti/gauche*-Kopplungen*. Mittels dieses Vergleiches konnte **5** der Konfiguration (*R,r,S*) und **6** der Konfiguration (*R,s,S*) zugeordnet werden.

Tabelle 4. Inkrementsystem von nichtbindenden 1,3-Wechselwirkungen aliphatischer Verbindungen zur Berechnung von Vorzugskonformeren [6]

Art der nichtbindenden 1.3 WW	ΔH (kJ/mol)
MeO/H	- 2.0
Cl/H	+ 1.4
Me/H	+ 3.4
MeO/Me	+ 3.5
MeO/Cl	+ 8.0
Me/Cl	+ 9.0

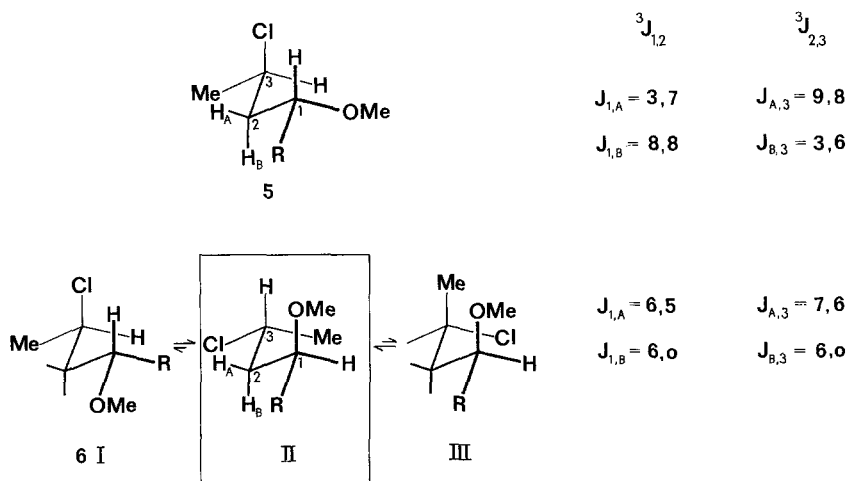


Abb. 2. Vorzugskonformationen und Kopplungskonstanten für **5** und **6**

Die Konformationsbetrachtungen zeigen auch, daß in den diastereotopen Halbräumen von **4** unterschiedliche Konformationen dominieren, daß diese aber jeweils einer Mesoform entsprechen. Dies kommt in einer weitgehenden Übereinstimmung der Kopplungskonstanten in jeweils

* Vgl. mit den Werten, die durch Mittelung der Kopplungskonstanten in Verb. **4** erhältlich sind.

einer Mesoverbindung mit einer der diastereotopen Halbräume von **4** zum Ausdruck (Tabelle 3). Ein Vergleich der ^1H -chemischen Verschiebung — insbesondere der Methylenprotonen — in **4** mit denen der beiden Mesoverbindungen zeigt ebenfalls diese Parallelität an (Tabelle 2).

Literatur

- [1] DDR-Wirtschaftspatent 115650 (1974), Erf *Duschek Ch, Mühlstädt M, Drews B* (1977); C A 87, P 5391j; *Drews B* (1974) Diplomarbeit TH Merseburg, Deutsche Demokratische Republik
- [2] *Testa B* (1983) Grundlagen der Organischen Stereochemie. Verlag Chemie, Weinheim
- [3] *Meusinger R, Frank H, Welsch T, Borsdorf R* (1987) J Prakt Chem 329: 137
- [4] *Ibarra CA, Feijee MLQ, Peres MSA, Parra JO* (1983) Org Magn Reson 21: 520; *Ibarra CA, Loraque OA, Rubalcaba AP, Valdes ML* (1984) An Quim 1984: 80C, 7
- [5] *Dewar MJS, Ford GP* (1979) J Am Chem Soc 101: 5558 (1979)
- [6] *Meusinger R* (1986) Dissertation A, Math Nat Fak, Karl-Marx-Universität Leipzig, Deutsche Demokratische Republik