

BESTIMMUNG DER OPTISCHEN REINHEIT UND ABSOLUTEN KONFIGURATION VON ENANTIOMEREN ARALKYLAMINEN

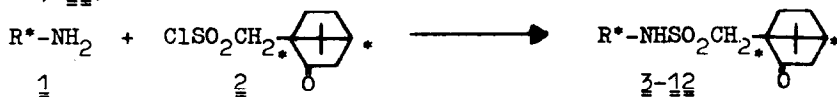
G.-A. Hoyer, D. Rosenberg, C. Rufer und A. Seeger

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen

(Received in Germany 31 January 1972; received in UK for publication 4 February 1972)

Aralkylamine, welche in der Seitenkette durch Alkylreste verzweigt sind, wurden von uns als Ausgangsverbindungen zur Synthese hochwirksamer blutzucker-senkender Sulfonylaminopyrimidine eingesetzt. Dabei hat sich gezeigt, daß die biologische Aktivität außerordentlich stark von der absoluten Konfiguration am chiralen Kohlenstoffatom dieser Amine abhängt¹⁾.

Wir suchten daher nach einer einfachen Methode zur Bestimmung der optischen Reinheit und absoluten Konfiguration von chiralen Aminen. Dafür eignet sich die NMR-spektroskopische Untersuchung von enantiomeren Aminen in optisch aktiven Lösungsmitteln²⁾, von diastereomeren Salzen³⁾ oder diastereomeren Amiden⁴⁾. Wir wählten die letztere Variante, um zugleich eine gaschromatographische Analyse der diastereomeren Amide zu ermöglichen, und setzten als Säurekomponente die leicht erhältliche d-Campher-10-sulfonsäure (1R,4R-Konfiguration; 14) ein.

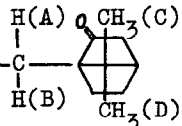








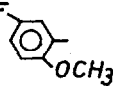
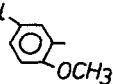


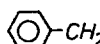
Zur Synthese der Sulfonamide 3-12 wurden die Amine 1 mit der äquivalenten Menge d-Campher-10-sulfonsäurechlorid (2) in Pyridin umgesetzt. Nach 2 Stunden bei 60° C zeigte die Dünnschichtchromatographie vollständige Umsetzung des Amins an. Nach Eindampfen wurde der Rückstand mit verdünnter HCl versetzt und mit CHCl₃ extrahiert. Die so erhaltenen Rohprodukte wurden NMR-spektroskopisch bzw. gaschromatographisch direkt untersucht.

Während die enantiomeren Aralkylamine im NMR identische Spektren ergeben, zeigen die entsprechenden diastereomeren Campher-10-sulfonamide zum größten Teil klare Unterschiede, wie sich aus der Tabelle ergibt. Es können folgende Verallgemeinerungen abgeleitet werden:

1. Bei den Verbindungen 3-10 sind in der S-Reihe die Campher-methylgruppensignale jeweils diamagnetisch verschoben. Bei 11 und 12 tritt dieser Effekt kaum noch auf. Die Differenz der beiden Methylgruppen $\Delta\delta_{CH_3}$ beträgt in der R-Reihe 0,11-0,15 ppm, während in der S-Reihe dieser Wert bei 0,32-0,38 ppm liegt. Bei 11 und 12 sind die $\Delta\delta_{CH_3}$ -Werte für die S- und R-Form nahezu gleich und entsprechen denen der R-Reihe bei den Verbindungen 3-10.
2. Die CH_2SO_2 -Gruppe erscheint in der Regel als AB-Quartett. Bei 3b-7b sind die chemischen Verschiebungen der beiden Protonen jedoch gleich, so daß ein Singlett resultiert. Bei den Verbindungen 3-10 sind in der S-Reihe die Signal-lagen jeweils diamagnetisch verschoben, wobei das Proton A, das der Carbonyl-gruppe benachbart ist, besonders stark beeinflußt wird. Die Differenz der bei-den Protonen $\Delta\delta_{AB}$ beträgt in der R-Reihe 0,44-0,53 ppm und in der S-Reihe 0-0,37 ppm. Bei 11 und 12 treten diese Unterschiede kaum noch auf. Die Werte ähneln wieder denen der Verbindungen 3-10 aus der R-Reihe.
3. Die NH-Protonen sind bei den Verbindungen 3-10 in der S-Reihe um ca. 0,5 ppm paramagnetisch verschoben und weisen etwas größere Kopplungskonstanten auf. 11 und 12 zeigen diese Effekte nicht.
4. Die CH-X-Protonen zeigen nur wenig charakteristische Unterschiede in bei-den Reihen.
5. Die Verbindungen der R-Reihe sind spektral der freien Campher-10-sulfon-säure (14) bzw. dem entsprechenden Benzylamid 13 sehr ähnlich.

Diese Befunde lassen sich durch die besonderen Konformationen der Sulfon-amide erklären. Sie ergeben sich durch Berücksichtigung sterischer Effekte, von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, von Wasserstoffbrückenbindungen und der NH-Kopplungen. In der Konformation für die S-Form (I) schirmt der Phenylring die Protonen des Campherteils mit abnehmender Stärke $H_A > CH_3(C) > CH_3(D) \approx H_B$ ab. In der Konformation für die R-Form (II) dagegen ist die Beeinflussung des Cam-pherteils durch die Anisotropie des Phenylrings gering, so daß sich die Ähn-lichkeit mit der freien Camphersulfonsäure (14) zwanglos ergibt. Bei 11b und 12b verhindern die dazwischen geschalteten Methylengruppen eine entsprechende Abschirmung, wie es Konformation I fordert, so daß R- und S-Form sich unter-

Tabelle: NMR- und GC-Daten von $Y-CHX-(CH_2)_n-NHSO_2-C$ 

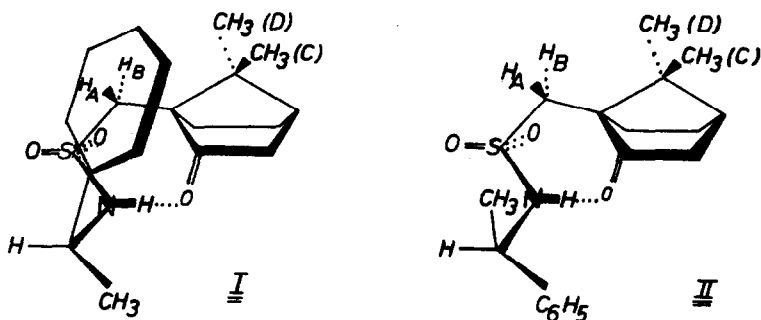
Nr.	Y	X	n	R/S	RRZ ^{a)}	δ NH	δ A	δ B	$\Delta\delta$	δ D	δ C	$\Delta\delta$
<u>14</u>	b)	-	-	-	-	-	3,11	2,63 ^{c)}	0,48	1,11	0,82	0,29
<u>13</u>		H	0	-	1,00	5,89t(6)	3,20	2,83 ^{c)}	0,37	0,96	0,74	0,22
<u>3a</u>		CH ₃	0	R	0,67	5,61d(7)	3,26	2,82 ^{c)}	0,44	0,98	0,85	0,13
<u>3b</u>				S	0,59	6,18d(9)	2,60s	0	0,80	0,46	0,34	
<u>4a</u>		C ₂ H ₅	0	R	0,61	5,90d(7)	3,17	2,73 ^{c)}	0,44	0,95	0,80	0,15
<u>4b</u>				S	0,54	6,19d(9)	2,56s	0	0,76	0,41	0,35	
<u>5a</u>		C ₃ H ₇	0	R	0,58	5,64d(7)	3,16	2,72 ^{c)}	0,44	0,97	0,83	0,14
<u>5b</u>				S	0,50	6,23d(9)	2,55s	0	0,78	0,42	0,36	
<u>6a</u>		1-C ₃ H ₇	0	R	0,44	5,67d(8)	3,12	2,66 ^{c)}	0,46	0,94	0,80	0,14
<u>6b</u>				S	0,42	6,29d(9)	2,55s	0	0,76	0,39	0,37	
<u>7a</u>		C ₄ H ₉	0	R	0,67	5,56d(7)	3,16	2,72 ^{c)}	0,44	0,96	0,83	0,13
<u>7b</u>				S	0,62	6,16d(9)	2,53s	0	0,76	0,39	0,37	
<u>8a</u>		CH ₃	0	R	1,06	5,81d(7)	3,35	2,81 ^{c)}	0,54	1,00	0,85	0,15
<u>8b</u>				S	0,93	6,22d(9)	2,95	2,71 ^{c)}	0,24	0,90	0,58	0,32
<u>9a</u>		CH ₃	0	R	1,82	5,79d(7)	3,35	2,82 ^{c)}	0,53	1,00	0,86	0,14
<u>9b</u>				S	1,62	6,21d(9)	2,89	2,68 ^{c)}	0,21	0,88	0,56	0,32
<u>10a</u>		CH ₃	0	R	1,60	5,93d(7)	3,32	2,86 ^{c)}	0,46	0,90	0,79	0,11
<u>10b</u>				S	1,50	6,53d(9)	2,83	2,46 ^{c)}	0,37	0,62	0,24	0,38
<u>11a</u>		CH ₃	1	R	0,78	5,00t(6)	3,27	2,78 ^{c)}	0,49	0,97	0,82	0,15
<u>11b</u>				S	0,78	4,97t(6)	3,29	2,79 ^{c)}	0,50	0,97	0,82	0,15
<u>12a</u>		CH ₃	0	R	0,62	-	3,18	2,72 ^{c)}	0,46	0,99	0,82	0,17
<u>12b</u>				S	0,62	5,09d(7)	3,13	2,61 ^{c)}	0,52	0,99	0,76	0,23

δ in ppm gegen TMS in CDCl₃; J in Hz; s=Singlett; d=Dublett; t=Triplett. Die Zuordnung der Signale im Campherteil erfolgte nach Hinckley⁵⁾.

a) 2 m 0,1 % EGS auf glass bead GLC 100,60/80 mesh, 200°C, 1,5 atü He.

b) d(+)-(1R,4R)-Camphersulfonsäure, in DMSO.

c) AB-System mit J = 15 Hz.



einander ähneln und den Verbindungen $\underline{\underline{3a-10a}}$ entsprechen.

Bei der gaschromatographischen Untersuchung wandern bei den Verbindungen $\underline{\underline{3-10}}$ die Vertreter der S-Reihe durchweg schneller, was durch den kompakteren Bau der Konformation I erklärt werden kann. Bei den Verbindungen $\underline{\underline{11}}$ und $\underline{\underline{12}}$ trifft das nicht zu. R- und S-Verbindung besitzen hier identische relative Retentionszeiten.

Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie oder Gaschromatographie kann also bei enantiomeren Aralkylaminen über die diastereomeren N-Aralkylcampher-10-sulfonamide die optische Reinheit und die absolute Konfiguration bestimmt werden. Das letztere ist nicht nur möglich, wenn ein Vertreter mit bekannter Konfiguration innerhalb der Reihe vorhanden ist, sondern kann auch unabhängig davon über die Konformationen I und II und ihre spektralen Konsequenzen erfolgen.

Literatur:

- 1) C. Rufer et al., Deutsche Offenlegungsschrift 2021962, Anmeldetag 28.4.70.
- 2) W.H. Pirkle, S.D. Beare, J. Amer. Chem. Soc. 91, 5150 [1969].
- 3) A. Horeau, J.-P. Guetté, C. R. Acad. Sci. (C) 267, 257 [1968].
- 4) J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, J. Org. Chem. 34, 2543 [1969].
- 5) C.C. Hinckley, J. Org. Chem. 35, 2834 [1970].