

GEZIELTE TRENNUNG UND ABSOLUTE KONFIGURATION VON ENANTIOMEREN CARBONSÄUREN UND AMINEN (1. Mitteilung)

Günter Helmchen, Rudi Ott<sup>1a)</sup> und Klaus Sauber<sup>1b)</sup>

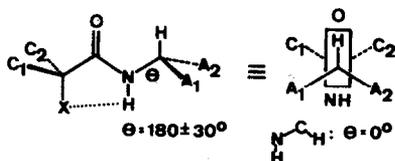
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart

(Received in Germany 27 July 1972; received in UK for publication 10 August 1972)

In den letzten Jahren ist gezeigt worden, daß sich diastereomere Amide - besonders Peptide - in ihrem chromatographischen Verhalten<sup>2)</sup> und in den NMR-Spektren<sup>3)</sup> meist signifikant unterscheiden. Wir haben an einer größeren Zahl von paarweise diastereomeren sekundären Amidn aus der Biphenyl-, Oxaparacyclophan- und Phenylacetyl-Reihe gefunden<sup>4)</sup>, daß diese Unterschiede mit der relativen Konfiguration korreliert werden können. Unabhängig von uns sind H.S. MOSHER und J.A. DALE<sup>5)</sup> zu analogen Ergebnissen bezüglich der NMR-Spektren von diastereomeren Estern gelangt.

Aufgrund der unten angeführten Resultate ergibt sich eine einfache Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration und enantiomeren Reinheit sowie zur gezielten Trennung von enantiomeren Carbonsäuren und Aminen. Den zuletzt angeführten Begriff möchten wir - um die eingeleitete Entwicklung weiter anzuregen und um den Unterschied zu den üblichen "Versuch und Irrtum-Trennverfahren" hervorzuheben - hier einführen: Eine gezielte Trennung (directed resolution) von Enantiomeren ist ein Experiment, bei dem in vorhersagbarer Weise Enantiomere derart getrennt werden können, daß allein durch den Trennschritt die enantiomere Reinheit und die absolute Konfiguration ermittelt werden können.

Wir sind von einer Konformationsanalyse diastereomerer sekundärer Amide ausgegangen und haben dann geprüft, inwieweit die stabilste(n) Konformation(en) experimentelle Befunde, die nicht zur Ermittlung der Konformation(en) herangezogen worden waren, zu interpretieren gestattet. Das Resultat und ein Teil des Stoffbereichs (s.o.) ist im folgenden Schema zusammengefaßt (s. Fig. 1):



X = O-Alkyl, C=O  
 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, α-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH,  
 COOCH<sub>3</sub> u.a.  
 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> u.a.<sup>6)</sup>

Die Diastereomeren unterscheiden sich durch Vertauschung von A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> oder C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub>. Beiden ist die durch die Gruppierung XC-CONH-CH definierte Ebene, welche als gemeinsame Ebene bezeichnet werden

soll, gemeinsam. Zur Begründung lassen sich folgende Argumente anführen:

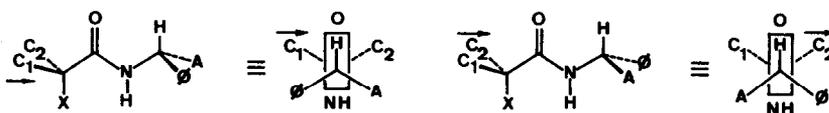
- (1) Die Amidgruppe besitzt in Verbindungen dieser Art die planare trans-Konformation<sup>7)</sup>.
- (2) Direkte sterische Wechselwirkungen zwischen den Gruppen  $A_i$  und  $C_i$  können aufgrund des grossen Abstandes dieser Gruppen ( $>5 \text{ \AA}$ ) vernachlässigt werden. Man kann sich also darauf beschränken, die Wechselwirkungen zwischen der Amidgruppe und dem Acyl- bzw. Aminteil getrennt zu untersuchen. Auf dieser Hypothese, die wir zurzeit einer genauen experimentellen Überprüfung unterwerfen, beruht die breite Anwendbarkeit der hier angegebenen Resultate.
- (3) Aminteil: (a) Die sterischen Wechselwirkungen zwischen den "grossen" Substituenten  $A_i$  und der Carbonylgruppe sind minimal.  
 (b) Durch Vergleich der NMR-Spektren der Diastereomeren wurde festgestellt, daß sich die Signale der Gruppen  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $C_1$  und  $C_2$  im allgemeinen stark unterscheiden<sup>3a,8)</sup> (s. Fig. 1). Das Signal des H-Atoms des Aminteils weist jedoch in allen Fällen für je zwei Diastereomere praktisch die gleiche Lage auf (Differenz  $< 0,005 \text{ ppm}$ ).  
 (c) C.R. NARAYANAN und B.M. SAVANT<sup>9)</sup> fanden bei den unseren ähnlichen Amidien, daß das NMR-Signal des H-Atoms des Aminteils nach Wechsel von Chloroform zu Benzol als Lösungsmittel bei tieferem Feld (ca.  $0,2 \text{ ppm}$ ) erscheint.  
 (d) Die Kopplungskonstante für die Protonen der Gruppierung HNCH beträgt für alle angeführten Verbindungen 7-8 Hz. Legt man von Ju.A. OVCHINNIKOV bzw. G.N. RAMACHANDRAN und Mitarbeitern<sup>10)</sup> abgeleitete Beziehungen zwischen dem dihedralen Winkel  $\Theta$  und der entsprechenden Kopplungskonstante zugrunde, so ergibt sich ein Wert  $\Theta \cong 150^\circ$ , d.h., da Abweichungen nach beiden Seiten vorkommen können,  $\Theta \cong 180 \pm 30^\circ$ .  
 (e) Es sind zahlreiche Röntgenstrukturanalysen von ähnlichen Amidien publiziert worden. Man findet auch im Kristall wesentlich die oben angegebene Konformation<sup>11)</sup>. Abweichungen treten auf, wenn zwischen Amin- und Acylteil starke inter- oder intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen vorhanden sind.
- (4) Acylteil: Es ist zweckmässig, zwei Typen von Acylteilen zu unterscheiden: Solche mit der Befähigung zur Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zum H- oder O-Atom der Amidgruppe und solche, bei denen dieses nicht möglich ist. Diese Unterscheidung ist von prinzipieller Bedeutung hinsichtlich des Vergleichs der konformationellen Verhältnisse in verschiedenen Klassen von Acylverbindungen wie z.B. sek. Amidien, N-Alkylamidien, Estern, Ketonen usw. Wir haben Amide beiderlei Typs untersucht, beschränken uns hier aber auf solche, bei denen eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen einem O-Atom des Acylteils und dem H-Atom der Amidgruppe auftritt, was für die oben angegebenen Verbindungen aufgrund folgender experimenteller Kriterien nachgewiesen ist:
  - (a) IR-Spektren zeigen in einem weiten Konzentrationsbereich (0,02-5%,  $\text{CCl}_4$ ) eine scharfe NH-Valenzschwingungsbande bei  $\nu \cong 3415 \text{ cm}^{-1}$ . Für die  $\alpha$ -Phenyläthylamide der Hydratropastüre, Benzoesäure und Cyclohexancarbonsäure findet man eine scharfe Bande bei  $\nu \cong 3440 \text{ cm}^{-1}$ <sup>12)</sup>.
  - (b) Im NMR-Spektrum (s. Fig. 1) erscheint das Signal des NH-Protons bei  $\delta' > 6,5 \text{ ppm}$ , für die unter (a)

angegebenen Vergleichsverbindungen bei  $\delta \approx 6,5$  ppm. Mit zunehmender Verdünnung verschiebt sich die Lage dieses Signals im ersten Fall nur geringfügig, im zweiten Fall stark nach höherem Feld.

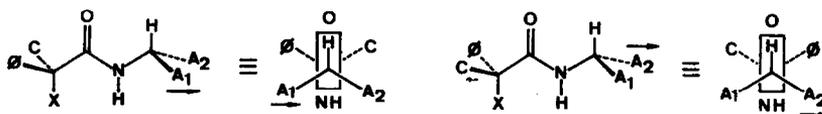
(c) Bei einigen sekundären Amiden mit analogem Acylteil wurde im Kristall durch Röntgenstrukturanalyse die gleiche Konformation festgestellt<sup>11a)</sup>.

Anhand der oben dargestellten Konformation können die Unterschiede der Diastereomeren in den NMR-Spektren und im chromatographischen Verhalten mit ihrer relativen Konfiguration korreliert werden. Bei bekannter absoluter Konfiguration eines der beiden chiralen Molekelteile ergibt sich daraus die absolute Konfiguration des anderen Teils. An unserem experimentellen Material liessen sich folgende Regelmäßigkeiten erkennen (s. Fig. 1):

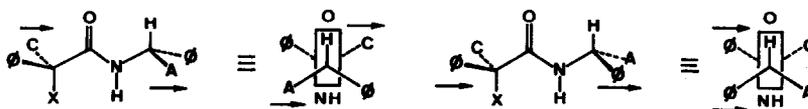
**NMR-Spektren:** (a)  $A_1, A_2, C_1, C_2 = \text{Alkyl}, X = \text{O-Alkyl}$ : Die Diastereomeren unterscheiden sich nicht. (b)  $A_1$  oder  $A_2 = \text{Phenyl- oder } \alpha\text{-Naphthyl}, C_1, C_2 = \text{Alkyl}$ : Die Signale der Gruppen des Aminteils besitzen in den Diastereomeren die gleiche Lage. Das Signal derjenigen Gruppe des Acylteils, welche auf derselben Seite der gemeinsamen Ebene liegt wie die Phenyl- oder  $\alpha$ -Naphthyl-Gruppe, ist relativ zum Diastereomeren nach höherem Feld verschoben ( $\rightarrow$ ):



(c)  $A_1, A_2 = \text{Alkyl}, C_1$  oder  $C_2 = \text{Phenyl}$ : Analog zu (b) findet man die Signale der Gruppen  $C_1, C_2$  an derselben Stelle, das Signal derjenigen Gruppe des Aminteils, welche auf derselben Seite der gemeinsamen Ebene wie die Phenylgruppe angeordnet ist, nach höherem Feld verschoben:



(d)  $A_1$  oder  $A_2$  sowie  $C_1$  oder  $C_2 = \text{Phenyl}$ . Man findet eine Überlagerung der Fälle (b) und (c). In beiden Teilen sind diejenigen Gruppen, welche auf derselben Seite der gemeinsamen Ebene wie eine Phenylgruppe angeordnet sind, nach höherem Feld verschoben:



Es ergibt sich die folgende Regel: Eine Phenyl- oder  $\alpha$ -Naphthyl-Gruppe verschiebt das Signal derjenigen Gruppe, die mit ihr auf derselben Seite der gemeinsamen Ebene angeordnet ist, nach höherem Feld.

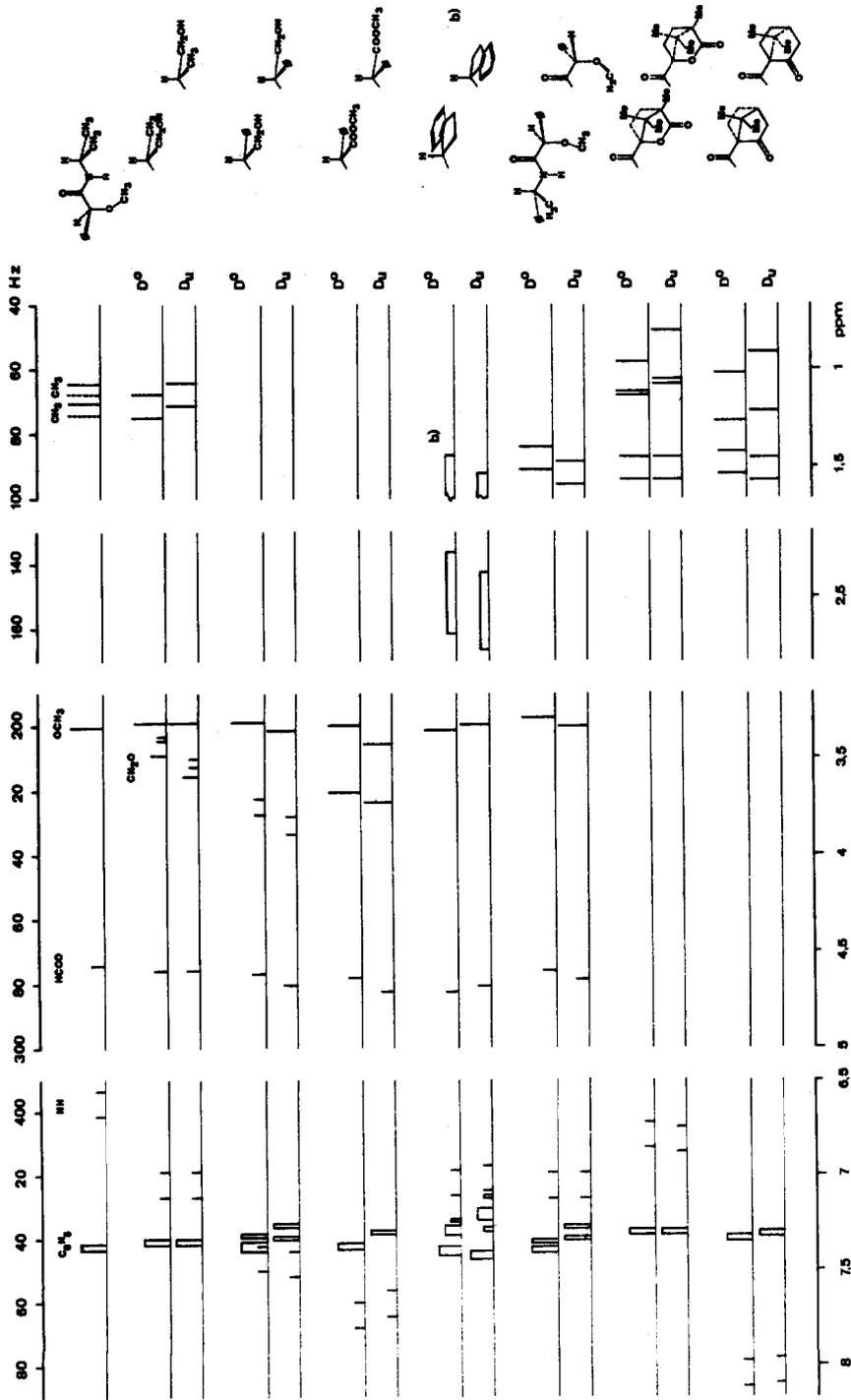


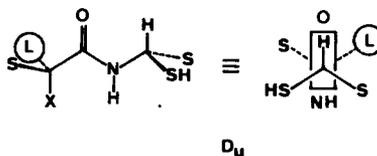
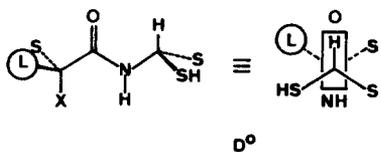
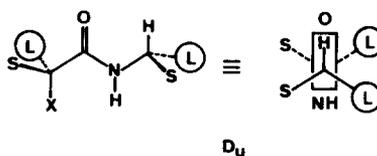
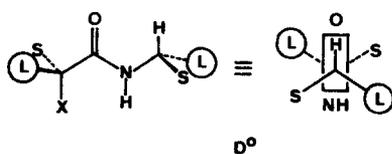
Fig. 1: NMR-Spektren (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und chromatographisches Verhalten (Kieselgel, verschiedene Elutionsmittel) von diastereomeren Amiden)

- a) Die Relevanz kleiner Differenzen (1-3 Hz) in den Signalen der Diastereomeren wurde durch Variation der Konzentration und Vermessung von Gemischen überprüft.
- b) Die Anordnung des Aromatenkerns des Aminteils ist in diesem Fall so gewählt, daß die Protonen des Acylteils in den paramagnetischen Verschiebungsbereich zu liegen kommen, d.h. in  $D^0$  finden man diese Protonen nach tieferem Feld verschoben. Die Protonen des Aminteils ergeben bei beiden Diastereomeren komplexe, jedoch praktisch deckungsgleiche Signalkomplexe (ABCDX-Typ, die ABCD-Signale liegen im Bereich 80-150 Hz und sind als Blöcke dargestellt), die entsprechend der üblichen Regel gegeneinander verschoben sind.

Chromatographisches Verhalten an Silikagel: Sämtliche Diastereomeren liessen sich durch Chromatographie an Silikagel trennen (vgl. Fig.1;  $D^{\circ}$  bzw.  $D_u$ : Im Dünnschichtchromatogramm  $Rf(D^{\circ}) > Rf(D_u)$ ). Obwohl die Trenngüte stark vom Lösungsmittel abhängt, ist die Reihenfolge der Diastereomeren stets gleich. Die Ergebnisse lassen sich deuten, wenn man annimmt, daß (a) die Konformation beim Adsorptionsprozess nicht geändert wird und (b) eine Molekel am besten adsorbiert wird, wenn sich die gemeinsame Ebene - und damit die Ebene der Amidgruppe - parallel zu der als eben angenommenen Oberfläche des Adsorbens anordnen kann. Die Gruppen  $A_1, A_2, C_1, C_2$  können die Adsorptionsenergie vermindern oder erhöhen. Gruppen, welche kein H-Atom enthalten, welches an einer Wasserstoffbrückenbindung teilnehmen kann, wie  $C_6H_5, CH_3, COOCH_3, H$  wirken hindernd, und zwar umso mehr, je grösser ihr van-der-Waals-Radius ist (L,S: Grössere bzw. kleinere Gruppe). Gruppen wie  $COOH$  und  $CH_2OH$  dagegen fördern die Adsorption. Aufgrund dieser Annahmen gelangte man zu den folgenden Regeln, welche für alle von uns bearbeiteten Fälle die korrekte Konfigurationszuordnung ergaben:

L,S: Grössere, bzw. kleinere  
adsorptionshindernde Gruppe

SH: kleine adsorptionsfördernde  
Gruppe



Im Dünnschichtchromatogramm:  $Rf(D^{\circ}) > Rf(D_u)$

Man klassifiziert die hindernden Gruppen nach ihrer Raumerfüllung. Falls die beiden größeren Substituenten auf verschiedenen Seiten der polaren gemeinsamen Ebene angeordnet sind, so ist diese von beiden Seiten abgeschirmt:  $D^{\circ}$ . Liegen beide auf derselben Seite, so ist die andere Seite relativ frei:  $D_u$ . Eine kleine adsorptionsfördernde Gruppe wirkt sich dann, wenn die größere hindernde Gruppe auf derselben Seite der gemeinsamen Ebene liegt, weniger aus,  $D^{\circ}$ , als im umgekehrten Fall,  $D_u$ . Andere Kombinationen von Gruppen verschiedenen Typs werden zurzeit untersucht<sup>13)</sup>.

Wir sind Frau B. Homrighausen für geschickte experimentelle Mitarbeit und Herrn PD Dr. H. Gerlach, ETH Zürich, für die Überlassung von Substanzen verpflichtet. Den Herren Professoren Dr. H. Bredereck und Dr. H. Muxfeldt danken wir für günstige Arbeitsmöglichkeiten.

- 1) (a) Forschungspraktikant Mai-Juni 1972; (b) Forschungspraktikant März-Mai 1972.
- 2) (a) Der nach unserem besten Wissen erste Fall: A. Stoll und A. Hofmann, *Z. physiol. Chem.* **251**, 155 (1938). (b) Mit zahlreichen Hinweisen auf frühere Arbeiten (Dipeptide): T. Wieland und H. Bende, *Chem. Ber.* **98**, 504 (1965); H. Feltkamp und H. Frommer, *J. Chromatogr.* **18**, 403 (1965); F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer und W. König, *Angew. Chem.* **75**, 282 (1963). (c) G. Haas und G. Helmchen, zitiert in V. Prelog, *Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. Proc.* **71B**, 108 (1968). (d) P. Loew und W. S. Johnson, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 3765 (1971). (e) Im Falle von gewissen Sulfonamiden ergeben sich den unseren sehr ähnliche Verhältnisse: G. A. Hoyer, D. Rosenberg, C. Rufer und A. Seeger, *Tetrahedron Letters*, 985 (1972).
- 3) (a) K. Mislow und M. Raban, *Topics in Stereochemistry* **1**, 1 (1967). (b) J. A. Dale, D. L. Dull und H. S. Mosher, *J. org. Chemistry* **34**, 2543 (1969); J. -P. Charles, H. Cristol und G. Solladie, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4439 (1970).
- 4) G. Helmchen, Publikation in Vorbereitung: Bestimmung der absoluten Konfiguration von Oxaparcyclophan-carbonsäuren.
- 5) J. A. Dale und H. S. Mosher, Publikation (*J. Amer. chem. Soc.*) in Vorbereitung. Wir danken Herrn Prof. Mosher für die Übersendung des Manuskripts.
- 6) Amide der  $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluormethylphenyllessigsäure ( $X=OCH_3$ ) nehmen im Acylteil offenbar nicht die oben dargestellte Konformation ein. Obwohl in der Literatur angegebene NMR-Daten<sup>3b</sup> durchgehend eine empirische Regelmäßigkeit erkennen lassen, ist eine Deutung auf konformationsanalytischer Basis nicht möglich, da wesentliche experimentelle Unterlagen, z. B. vollständige NMR- und IR-Spektren bei verschiedenen Konzentrationen, fehlen.
- 7) L. A. LaPlanche und M. T. Rogers, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 337 (1964).
- 8) Wir haben gefunden, daß man die Unterschiede in den NMR-Spektren der Diastereomeren durch Zugabe von Europium-Verschiebungsreagentien beträchtlich vergrößern kann. Dieses Phänomen wurde ebenfalls von Prof. M. Raban (Privatmitteilung Mai 1972) sowie, bei diastereomeren Estern, von J. A. Dale und H. S. Mosher<sup>5</sup>) beobachtet.
- 9) C. R. Narayanan und B. M. Savant, *Tetrahedron Letters* 1321 (1971).
- 10) (a) V. F. Bystrov, S. L. Portnova, V. I. Tsetlin, V. T. Ivanov und Yu. A. Ovchinnikov, *Tetrahedron* **25**, 493 (1969). (b) G. N. Ramachandran, R. Chandrasekaran und K. D. Kopple, *Biopolymers*, **10**, 2113 (1971).
- 11) (a) S. Abrahamson, D. Crowfoot-Hodgkin und E. N. Maslen, *Biochem. Journal* **86**, 533 (1963); P. F. Wiley, D. J. Duchamp, V. Hsiung und C. Chichester, *J. org. Chemistry* **36**, 2670 (1971). (b) J. D. Dunitz, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 995 (1952), u. a.
- 12) M. Tsuboi, T. Shimanouchi und S. Mizushima, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1406 (1958).
- 13) Zur quantitativen Analyse von Gemischen der Diastereomeren (Bestimmung der enantiomeren Reinheit) ist die Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie bestens geeignet. Wir danken der Fa. Siemens, Karlsruhe, für die Durchführung solcher Messungen an einigen unserer Substanzen.