

ÜBER EINE NEUE METHODE ZUR BESTIMMUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION VON CHIRALEN SEKUNDÄREN ALKOHOLEN UND AMINEN: NMR-SPEKTROSKOPIE VON DIASTEREOMEREN ESTERN UND AMIDEN DER α -PHENYLBUTTER- UND HYDRATROPASÄURE

Günter Helmchen

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart¹⁾

(Received in Germany 5 February 1974; received in UK for publication 12 March 1974)

Das bekannte - experimentell sehr einfache - Verfahren von Horeau zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von chiralen sekundären Alkoholen²⁾ und Aminen³⁾ weist mehrere Mängel⁴⁾ auf, die sich durch eine grundsätzlich neue, ebenso einfach ausführbare Methode vermeiden lassen: Die beim Horeau-Verfahren entstehenden diastereomeren Ester bzw. Amide der α -Phenyl-buttersäure (α -PBS) zeigen unterschiedliche chemische Verschiebungen konstitutionell äquivalenter (extern diastereotoper) Protonen im NMR, welche sich eindeutig mit der absoluten Konfiguration der Alkohole bzw. Amine korrelieren lassen. Weiterhin gilt: Dieselbe Korrelation findet man für Hydratropasäure-Derivate; sie ist in gleicher Weise für analoge Alkohole und Amine erfüllt; sie besitzt eine saubere konformationsanalytische Grundlage. Im folgenden wird bei der Formulierung der Horeauschen und der neuen Regel des Autors eine kürzlich entwickelte Nomenklatur⁵⁾ benutzt (vgl. Fig. 1), die es gestattet, hier relevante Zusammenhänge korrekt und sehr viel einfacher, als es bisher möglich war⁶⁾, zu beschreiben.

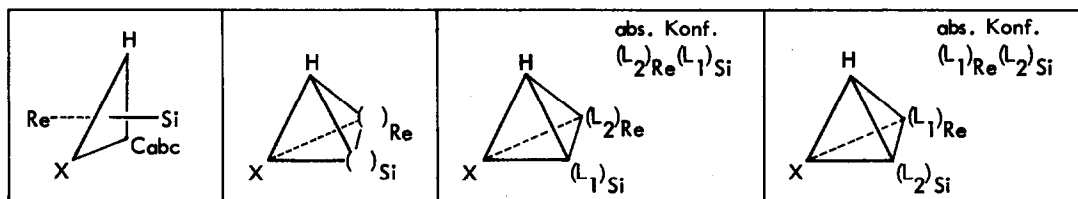


Fig. 1: Spezifikation eines Chiralitätszentrums mit Hilfe der chiralen Halbräume von zweidimensional chiralen Dreiecken. Eine ausführliche Beschreibung findet man in Lit.5). Die Liganden L_1 , L_2 müssen über ein C-Atom an das im Innern des Tetraeders befindliche Zentralatom gebunden sein: $L = Cabc$; $X \equiv OH, NH_2, SH$ u. a.

Regel von Horeau:²⁾ Umsetzung eines optisch aktiven sekundären Alkohols mit α -Phenylbuttersäureanhydrid in Pyridin ergibt (-)-(R)- α -PBS, falls der Alkohol die absolute Konfiguration $(La)_{Re}(M)_{Si}$ besitzt und (+)-(S)- α -PBS, falls der Alkohol die absolute Konfiguration $(M)_{Re}(La)_{Si}$ aufweist. La: sterisch größere, M: sterisch kleinere Gruppe.

Regel des Autors: Formulierung A. Ein sekundärer Alkohol (Amin) hat die absolute Konfiguration $(L_2)_{Re}(L_1)_{Si}$ wenn im (R)- α -PBS-ester (-amid) das NMR-Signal der Gruppe L_1 bei höherem und das der Gruppe L_2 bei tieferem Feld auftritt als im (S)- α -PBS-ester (-amid). Vgl. Fig. 2 A. - Formulierung B. Im (R)- α -PBS-ester

(-amid) eines sekundären Alkohols (Amins) der absoluten Konfiguration $(L_2)_Re(L_1)_Si$ liegt das NMR-Signal von L_1 bei höherem, das von L_2 bei tieferem Feld als im (R)- α -PBS-ester (-amid) des enantiomeren Alkohols (Amins) mit der Konfiguration $(L_1)_Re(L_2)_Si$. Vgl. Fig. 2 B. Beide Formulierungen ergeben durch "Spiegelung", wobei R in S und Re in Si transformiert wird^{5a)}, ebenso gültige Regeln!

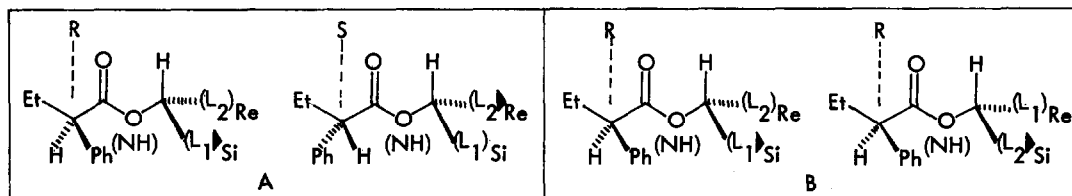


Fig. 2: Zur Regel des Autors: Dominante Konformationen (s. u.) von diastereomeren Estern bzw. Amiden der α -Phenylbuttersäure. Die Phenylgruppe des Acylteils verschiebt das Signal der näherliegenden Gruppe des Alkoxy- bzw. Aminteils stärker nach höherem Feld als das der entfernteren Gruppe.

BEISPIELE. Zur Überprüfung der obigen Regel ausgewählte Beispiele, die einen möglichst signifikanten Bereich wichtiger Alkohol-Typen überstreichen, sind in der Tabelle dargestellt. Außer diesen wurden überprüft: α -Phenyl- und α -Naphthyläthylamide der α -PBS, α -Phenyläthylamide sowie 2-Octyl- und Menthyl-ester der Hydratropasäure. In allen Fällen fand man volle Übereinstimmung mit der Regel.

Experimentelle Durchführung. A: Durch Umsetzen des optisch aktiven Alkohols (Amins) mit α -PBS-anhydrid in Pyridin (Horeau) und präparative Dünnschichtchromatographie (der überschüssige Alkohol ist sehr leicht abzutrennen) der neutralen Anteile erhält man ein Ester- (Amid-) Gemisch, in dem dasjenige der Diastereomeren im Unterschub varliert, welches denselben Acylteil besitzt wie die freigesetzte optisch aktive α -PBS. Auswertung der NMR-Spektren unter Beachtung der relativen Signalintensitäten ist in vielen Fällen gut möglich. B: Bei komplizierteren NMR-Spektren ist es empfehlenswert, die Diastereomeren separat herzustellen. Man erhält diastereomere nahezu einheitliche Ester bzw. Amide leicht entweder durch Umsetzung eines optisch aktiven Alkohols (Amins) mit (+)- bzw. (-)-Acylchlorid der α -PBS oder Hydratropasäure oder durch Umsetzung beider enantiomerer Alkohole (Amine) je mit einem der optisch aktiven Acylchloride (THF oder CCl_4 , Zusatz von MgO). Bei der Amidbildung muß, um Racemisierung zu vermeiden, eine verdünnte Lösung des Amins (1 Äqu. NEt_3 enthaltend) langsam bei 0° zur Lösung des Acylchlorids zugetropft werden; vgl. auch Lit. 1) u. 7).

BEGRÜNDUNG. Die oben als empirisch formulierte Regel läßt sich aufgrund einer konformationsanalytischen Argumentation, die auf einer früheren Arbeit dieses Autors⁸⁾ aufbaut, leicht verstehen. Ester bzw. Amide sekundärer Alkohole bzw. Amine liegen, wenn man von den Substituenten im Acylteil absieht, in einer Teilkonformation vor, in der die Gruppierung $C_\alpha COO(NH)CH$ näherungsweise eine Ebene (gemeinsame Ebene⁸⁾) bildet (vgl. Fig. 3).

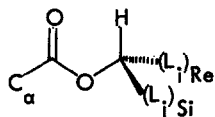


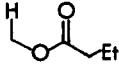
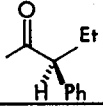
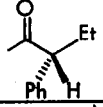
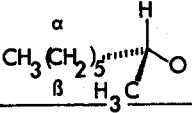
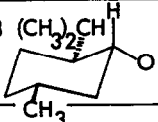
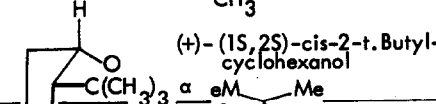
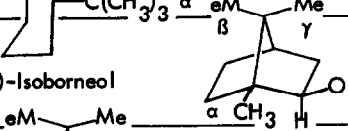
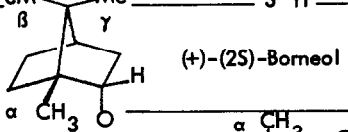
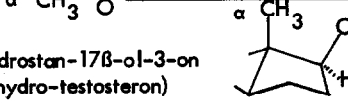
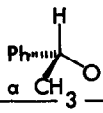
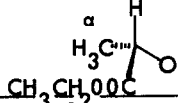
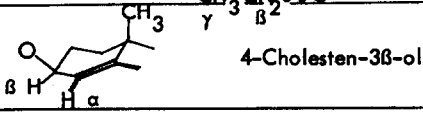
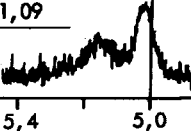
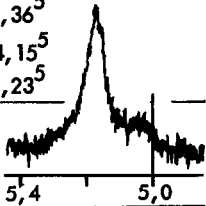
Fig. 3: Dominante Konformation des Alkoxy- bzw. Aminteils relativ zur Acylgruppe: $\tau(COCH) \sim \tau(CNCH) \sim 0 - 30^\circ$.

Man findet in der Literatur zahlreiche experimentelle Anhaltspunkte, welche diese Verallgemeinerung rechtfertigen (vgl. für Ester⁹⁾, für Amide⁸⁾). Aussagen über die Konformationen des Acylteils betreffen primär den dihedralen Winkel um die $C_\alpha - C(=O)$ -Bindung. Für Verbindungen $H(Ph)RCOX$ ($R = \text{Alkyl}$, $X = OR'$, NHR') müssen zunächst drei idealisierte Konformationen (vgl. Fig. 4) I, II, III, in Betracht

gezogen werden. Von diesen kann III vernachlässigt werden, denn es ist aus zahlreichen Arbeiten - besonders den Pionierstudien von E. B. Wilson und G. J. Karabatsos¹⁰⁾ - bekannt, daß ein H in α -Stellung zur Carbonyl-Gruppe bevorzugt die anti-clinale Stellung relativ zur Carbonyl-Gruppe einnimmt. Im folgenden wird diese Tatsache als Wilson-Effekt bezeichnet. Der Ausschluß von III genügt nun schon zur Deutung der Regel des Autors.

Aufgrund sorgfältiger Untersuchungen (vgl. Lit. 11 abcd, 8)) kann als gesichert gelten, daß Differenzen in der chemischen Verschiebung von intern oder extern diastereotopen Protonen auf Anisotropieeffekten von Aryl- und analog wirkenden Gruppen zurückzuführen sind. Dieser Autor hat schon früher die Regel angegeben⁸⁾: Eine konformationell nicht restriktierte Phenyl- oder α -Naphthyl-Gruppe bewirkt bei Amiden

Die Acyl- ist an die Alkoxygruppe so anzufügen, daß folgende planare Teilkonformation entsteht:

		 S δ (ppm)	 R δ (ppm)
 (-)-(2R)-2-Octanol	$\alpha \sim 1,28$ ^{a)} $\beta \ 1,05$	$\alpha \sim 1,11$ ^{a)} $\beta \ 1,16$	
 (-)-(3R)-Menthol	$0,92 > \alpha, \beta > 0,75$ ^{b)}	$\alpha, \beta \ 0,50/0,62$ ^{c) d)}	
 (+)-(15,25)-cis-2-t-Butylcyclohexanol	$\alpha \ 0,63$	$\alpha \ 0,84$	
 (-)-(2R)-Isorneol	$\alpha, \beta, \gamma \ 0,78$ ^{a)}	$\alpha \ 0,53$ $\beta, \gamma \ 0,78/0,85$ ^{d)}	
 (+)-(2S)-Borneol	$\alpha \ 0,63$ $\beta, \gamma \ 0,83/0,89$ ^{d)}	$\alpha, \beta, \gamma \ 0,81/0,85/0,90$ ^{d)}	
 (+)-Androstan-17 β -ol-3-on (5 α -Dihydro-testosteron)	$\alpha \ 0,55$	$\alpha \ 0,72$	
 (+)-(R)- α -Phenyl-ethanol	$\alpha \ 1,35$	$\alpha \ 1,45$	
 (-)-(S)-Milchsäure-äthylester	$\alpha \ 1,41$ $\beta \ 4,04$ $\gamma \ 1,09$	$\alpha \ 1,36$ ⁵⁾ $\beta \ 4,15$ ⁵⁾ $\gamma \ 1,23$ ⁵⁾	
 4-Cholesten-3 β -ol	α, β 	α, β 	

a) breites Singulett b) durch andere Signale überlagert c) 2 Doublette (Diastereotopie)

d) Eine weitergehende Zuordnung wurde nicht getroffen

Tabelle: NMR-Signallagen von diastereomeren Estern der α -Phenylbuttersäure. Experimentelle Bedingungen: Varian-T60, $c=0,5 - 1 \text{ Mol/l}$, CCl_4 mit 2 % TMS als innerem Standard. Die Signallagen von Estern variieren wenig, die von Amiden stark mit der Konzentration. Die Diastereomeren wurden einzeln und im Gemisch vermessen.

u. Estern (vgl. Lit. 11c) der Phenyllessigsäure-Reihe einen diamagnetischen Abschirmungseffekt (upfield shift) auf Gruppen des Amin- bzw. Alkoxy-Teils, der mit der Entfernung abnimmt. Daher wird das NMR-Signal einer Gruppe dieses Molekülteils, die auf derselben Seite der gemeinsamen Ebene wie der Aromat angeordnet ist, relativ zu dem einer Gruppe auf der gegenüberliegenden Seite nach höherem Feld verschoben. Anhand von Fig. 4 ersieht man sofort, daß Konformation II nicht zu einer Differenz der chemischen Verschiebungen von konstitutionell äquivalenten Gruppen im Re- bzw. Si-Halbraum des Alkohols- bzw. Aminteils beiträgt, da die Phenylgruppe innerhalb der gemeinsamen Ebene liegt, also auf beide Halbräume denselben Anisotropieeffekt ausübt. Daher ist es auch unwesentlich wie stark diese Konformation populiert ist! In I hingegen liegt die Phenylgruppe außerhalb der gemeinsamen Ebene und bewirkt im Falle der (R)-Konfiguration des Acylteils (I-R) einen upfield-shift-Effekt auf den Si-, praktisch keinen Effekt auf den Re-Halbraum und im Falle der (S)-Konfiguration des Acylteils (I-S) einen inversen Effekt.

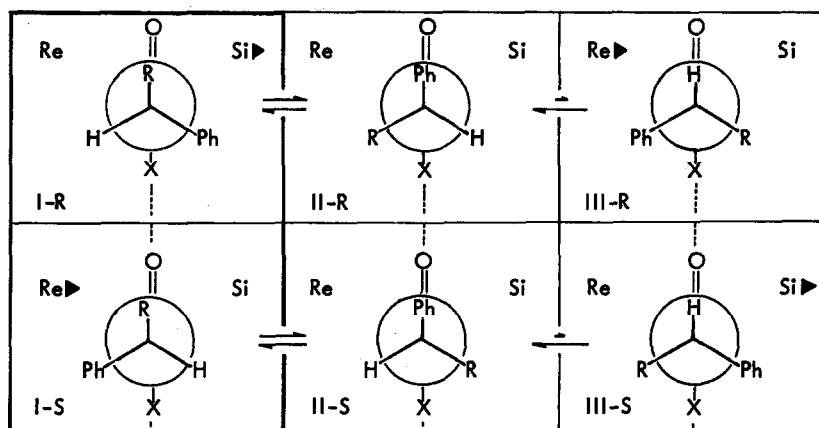


Fig. 4: Konformationen von chiralen Acylteilen HPhRCOX ($\text{R}=\text{Alkyl}$, $\text{X}=\text{OR}'$, NHR'). Die Angaben Re u. Si beziehen sich auf die chiralen Halbräume des Alkoxy- bzw. Aminteils.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für großzügige Unterstützung, Cand. chem. F. Jezek und W. Schühle, die viele der Beispiele herstellten, für ihre bemerkenswert initiative Mitarbeit.

- 1) 7 Stuttgart 80, Pfaffenwaldring 55, Germany.
- 2) (a) R. Weidmann u. A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 2979 (1973), (b) A. Horeau, ebenda 506 (1961).
- 3) H. Brockmann jr. u. J. Bode, *Liebigs Ann. Chem.* 748, 20 (1971).
- 4) Die Horeau-Methode ist grundsätzlich empirisch: H. Falk u. K. Schlägl, *Monatsh. Chem.* 96, 276 (1965); sie verlangt eine oft nicht eindeutig zu fällende Entscheidung über die "sterische Raumerfüllung" von Substituenten; sie ist im Falle von Aminen nicht zuverlässig (vgl. Lit. 3)).
- 5) V. Prelog u. G. Helmchen, *Helv. Chim. Acta* 55, 2581 (1972).
- 6) A. Horeau, A. Nouaille u. K. Mislow, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 4957 (1965).
- 7) Ester: R. Weidmann u. A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 117 (1967), Amide: H. Herlinger, H. Kleimann u. I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.* 706, 37 (1967).
- 8) G. Helmchen, R. Ott u. K. Säuber, *Tetrahedron Letters* 3873 (1972).
- 9) A. Mc.L. Mathieson, *Tetrahedron Letters* 4137 (1965).
- 10) (a) E. B. Wilson, *Chem. Soc. Reviews* 1, 293 (1972), (b) G. J. Karabatsos u. D. J. Fenoglio, *Topics in Stereochemistry* 5, 167.
- 11) (a) N. S. Bowman, D. E. Rice u. B. R. Switzer, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 4477 (1965), (b) G. M. Whitesides, D. Holtz u. J. D. Roberts, ebenda 86, 2628 (1964), (c) J. A. Dale u. H. S. Mosher, ebenda 95, 512 (1973), (d) G. R. Sullivan, J. A. Dale u. H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 38, 2143 (1973).