

QUANTITATIVE BEHANDLUNG KINETISCHER RACEMATSPALTUNGEN BEI DER UMSETZUNG OPTISCH AKTIVER 1,1-DIPHENYL-ALKAN-2-OLE MIT RACEMISCHEM 2-PHENYLBUTTERSÄUREANHYDRID¹

H. J. SCHNEIDER und R. HALLER

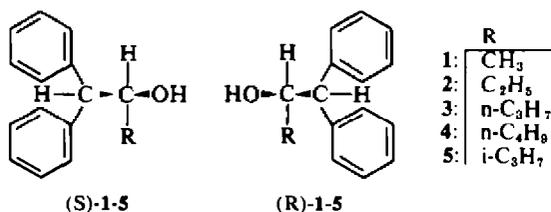
Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i. Br., D-78 Freiburg, Hermann-Herderstr. 9

(Received in Germany 22 February 1973; Received in UK for publication 4 April 1973)

Zusammenfassung—Die absoluten Konfigurationen einer Reihe von 1,1-Diphenyl-alkan-2-olen wurden durch kinetische Racematspaltung bei Umsetzung mit 2-Phenylbuttersäureanhydrid nach Horeau bestimmt. Eine quantitative Behandlung dieser Reaktion nach dem stereochemischen Strukturmodell von Ruch und Ugi ergab übereinstimmende Ergebnisse. Die (-)-Carbinole haben danach S-Konfiguration. Bei der behandelten Reaktion muß dem Isopropylsubstituenten eine größere sterisch wirksame Raumerfüllung zukommen als der Diphenylmethylgruppe.

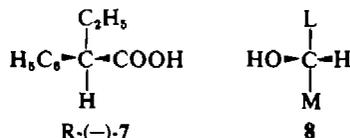
Abstract—The absolute configurations have been determined of a series of 1,1-diphenyl-alkane-2-ols by kinetic resolution in the reaction with 2-phenylbutyric anhydride (Horeau's method). There is an agreement with the results obtained in a quantitative interpretation of this reaction by the stereochemical analogy model of Ruch and Ugi. The (-)-carbinols have S-configuration. In this special reaction, the effective bulk of the isopropyl substituent must be more important than of the diphenylmethyl group.

Bei unseren Arbeiten über asymmetrische Reduktionen von 1,1-Diphenyl-alkan-2-onen^{1,2} mit chiralen Lithiumalkoxy-alanaten erwies es sich als notwendig, die absoluten Konfigurationen der dabei entstandenen sekundären Alkohole 1–5 aufzuklären.[†]



Zu diesem Zweck wurde die von Horeau^{4,5} entwickelte empirische Methode zur Ermittlung der absoluten Konfiguration sekundärer Alkohole herangezogen. Diese Methode ist seit den Versuchen Horeaus vielfach mit Erfolg eingesetzt worden.^{6–10} Es handelt sich hierbei um die Reaktion von überschüssigem, racemischem 2-Phenylbuttersäureanhydrid (PBA) 6 mit einem optisch aktiven Carbinol in Pyridin. Die bei der Umsetzung entstehende freie 2-Phenylbuttersäure 7 ist optisch aktiv, da unter den vorliegenden Bedingungen bei dieser

Veresterungsreaktion eine kinetische Racematspaltung eintritt. Der Drehsinn der freien Säure konnte von Horeau^{4,5} empirisch mit der absoluten Konfiguration des zur Veresterung eingesetzten Alkohols verknüpft werden: Wird linksdrehende R-2-Phenylbuttersäure 7 im Überschuss erhalten, so hat der eingesetzte optisch aktive Alkohol eine absolute Konfiguration, wie sie in 8 wiedergegeben ist.



M (medium) und L (large) sind von Horeau als relative Raumerfüllung der beiden Reste am asymmetrischen Carbinol-Kohlenstoff angegeben worden.^{4b} Stimmen diese relativen Raumerfüllungen mit den Prioritätsregeln nach Cahn, Ingold und Prelog¹¹ überein, wie dies bei zahlreichen der untersuchten Beispiele der Fall ist, so ergibt sich aus der Regel Horeaus die bevorzugte Bildung der R,R- bzw. S,S-Ester. Die Tatsache, daß bei einer Reihung von Gruppen nach ihrer relativen Raumerfüllung diese nicht mit den Prioritätsregeln übereinstimmen müssen, gewinnt besondere Bedeutung bei der Umsetzung des Isopropylcarbinols 5 mit (±)-PBA.

[†]Die Absolutkonfiguration von (-)-1 wurde von Cram⁹ auf chemischem Wege bestimmt und mit R-(+)-Glycerinaldehyd korreliert.

Durchführung der kinetischen Racematspaltung

Zur Umsetzung mit racemischem 2-Phenylbuttersäureanhydrid wurden die aus den Racematspaltungen^{1,12} erhaltenen linksdrehenden Alkohole 1–5 eingesetzt. Um eine Aussage über die optische Ausbeute der Reaktion machen zu können, war es notwendig, die entstandenen Ester 9–13 (Tabelle 1) der Alkohole 1–5 mit 2-Phenylbuttersäure quantitativ zu isolieren, um so den Grad der Veresterung zu bestimmen. Bei der Isolierung der 2-Phenylbuttersäure wurden neben der bei der Reaktion entstandenen Säure auch Anteile an racemischer Phenylbuttersäure erhalten, die aus der – während der Isolierung eintretenden – Verseifung des (\pm)-PBA resultierten.

Um die optischen Ausbeuten der Reaktionen besser vergleichen zu können, wurde bei der Veresterung der einzelnen Carbinole unter identischen Bedingungen gearbeitet (s. exp. Teil). Die Reinheit der isolierten 2-Phenylbuttersäure wurde mit DC überprüft. Damit sollte vor allem eine Verunreinigung mit 9–13 ausgeschlossen werden. Zusätzliche Sicherheit gaben die innerhalb der experimentellen Genauigkeit als übereinstimmend gefundenen Werte für die Steigungen der bei fünf Wellenlängen gemessenen ORD-Kurve der jeweils isolierten 2-Phenylbuttersäure (s. exp. Teil, Tabelle 6).

Bei den Umsetzungen von PBA mit den (-)-Alkoholen 1–4 wurde durchweg R(-)-2-Phenylbuttersäure isoliert (Tabelle 1). Im Gegensatz dazu lieferte die Veresterung von (-)-5 (R = Isopropyl) S-(+)-2-Phenylbuttersäure. Auffallend ist dabei weiterhin, dass die optischen Ausbeuten mit steigender Länge der Alkylkette sinken, bei der Veresterung des Isopropylcarbinols (-)-5 aber wieder eine optische Ausbeute von gleicher Größenordnung erreicht wird, wie sie bei der Reaktion von PBA mit 1 zu beobachten ist (Tabelle 1).

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Für die linksdrehenden Alkohole 1–4 ergeben sich unter Anwendung der Regel Horeaux S-Konfigurationen, da in diesen Verbindungen der Diphenylmethylsubstituent mit Sicherheit in seiner

Raumerfüllung als der größere Rest (L in 8) betrachtet werden kann. Schwieriger erscheint jedoch die Interpretation der Umsetzung von PBA mit (-)-5 (Tabelle 1). Zunächst scheint das Ergebnis für eine R-Konfiguration von (-)-5 zu sprechen.

Das gleichsinnige Verhalten aller (-)-Alkohole 1–5 als diastereomere Ester der O-Methyl-mandelsäure bei der NMR-Untersuchung^{1,13} in Bezug auf die chemische Verschiebung einander entsprechender Protonengruppen, sowie auch der Verlauf der asymmetrischen Reduktionen^{1,2} und das Ergebnis der CD-Messungen¹ lassen jedoch gleiche absolute Konfigurationen für alle fünf Alkohole (-)-1–5 erwarten.

Will man für (-)-5 daher ebenfalls S-Konfiguration annehmen, so folgt zwangsläufig, dass bei der behandelten Veresterungsreaktion mit PBA der Isopropylgruppe eine grössere sterisch wirksame Raumerfüllung zukommen muss als der Diphenylmethylgruppe. Der R,S-Ester 13 sollte also bevorzugt gebildet werden, während aus den anderen Carbinolen die S,S-Ester 9–12 bevorzugt entstehen. Aus NMR-Messungen an 5 bei verschiedenen Temperaturen ergab sich eine Vorzugskonformation, in welcher beide Methylgruppen des Isopropylrests in synclinal-Stellung zur OH-Gruppe vorliegen.¹ Dies wäre eine ausreichende Erklärung dafür, dass die sterischen Wechselwirkungen der angreifenden, aus PBA und Pyridin entstehenden Acylammoniumionen mit der Isopropylgruppe grösser sind als mit der Diphenylmethylgruppe.¹⁴ Bezieht man die von Falk und Schlögl^{7b} in Bezug auf die möglichen diastereomeren Übergangszustände einer solchen Veresterungsreaktion vorgeschlagenen Konformationen in die Überlegung mit ein, so muss folgert werden, daß die repulsiven, auf elektronischen Effekten beruhenden Wechselwirkungen der Arylgruppen bei der Umsetzung von (-)-5 mit PBA keine entscheidende Rolle spielen. Dies wäre ein Befund, der mit den Erfahrungen von Mosher^{15,16} und Cervinka¹⁷ bei asymmetrischen Reduktionen nicht ohne weiteres in Einklang zu bringen ist. In diesen Arbeiten haben gerade die Wechselwirkungen der Aromaten miteinander den entscheidenden Einfluss auf die Stereoselektivität

Tabelle 1. Konfigurationsermittlung der Carbinole 1–5 durch Umsetzung mit PBA in Pyridin

| | Carbinol | X | $[\alpha]_D^{20}$ PB* in Benzol | opt. Ausb. p(%) | Konfig. |
|--|----------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|---------|
| $ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{X} \end{array} $ | (-)-1 | —CH ₃ | -17.76° | 18.41 | S |
| | (-)-2 | —C ₂ H ₅ | -9.97° | 10.33 | S |
| | (-)-3 | —C ₃ H ₇ | -7.77° | 8.05 | S |
| | (-)-4 | —C ₄ H ₉ | -6.60° | 6.84 | S |
| | (-)-5 | i-C ₃ H ₇ | +18.37° | 19.04 | S† |

*spez. Drehung der isolierten Phenylbuttersäure (PB), korrigiert auf 100% Veresterung und 100% opt. Reinheit der Alkohole (s. exp. Teil, Tabelle 5)

†zur Erklärung siehe Text.

der Reaktion. Für die Umsetzung mit 1-4 ist dieser Tatbestand auch erfüllt. Es ist aber denkbar, dass im Unterschied zu den vor allem von Mosher¹⁶ durchgeführten Reaktionen durch den grösseren Abstand der Aromaten in den 2-Phenylbuttersäureestern die Abstossungskräfte zwischen den Arylresten bereits stark reduziert sind. Eine andere Möglichkeit der Erklärung besteht darin, dass andere als die von^{7b} angegebenen möglichen Konformationen für den Übergangszustand der Veresterungsreaktion eine entscheidende Rolle spielen.

Quantitative Behandlung der kinetischen Racematspaltung

Weitere Überlegungen, die zur Bestätigung der in Tabelle 1 für (-)-5 angegebenen S-Konfiguration beitragen, ergeben sich aus der quantitativen Interpretation der kinetischen Racematspaltung mit Hilfe der von Ugi¹⁸ eingeführten Beschreibung korrespondierender Reaktionspaare durch antisymmetrische, lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen.

Nach^{18, 19, 20} werden den einzelnen Substituenten an einem Asymmetriezentrum Ligandenwerte λ_i zugeordnet, deren Grösse die Wechselwirkungsfähigkeit^{18b} der Liganden ausdrücken soll. Ein System Z-Z' mit den zwei Chiralitätszentren Z und Z' wird so dargestellt, dass man eine Newman-Projektion entlang der Z-Z'-Verbindungsline durchführt und die Liganden im Uhrzeigersinn fortschreitend mit L₁, L₂, L₃ bezeichnet. Für jedes Asymmetriezentrum lässt sich dann eine Chiralitätsfunktion aufstellen:

$$\chi = (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_3 - \lambda_1) \quad (1a)$$

$$\chi' = (\lambda'_1 - \lambda'_2)(\lambda'_2 - \lambda'_3)(\lambda'_3 - \lambda'_1) \quad (1b)$$

Durch Einsetzen von geeigneten Ligandenwerten erhält man so für das jeweilige Chiralitätszentrum eine charakteristische Zahl, die je nach der durch die absolute Konfiguration bedingten Reihenfolge der Liganden ein positives oder negatives Vorzeichen bekommt. Diese Chiralitätsparameter χ und χ' sind nach Ugi¹⁸ über die Gleichungen (2) und (3) mit dem Unterschied der freien Aktivierungsenthalpie $\Delta\Delta G_{PN}^\ddagger = \Delta G_P^\ddagger - \Delta G_N^\ddagger$ eines korrespondierenden Reaktionspaares verknüpft, das zur Bildung der—im System Z-Z' möglichen—zwei Diastereomeren in ungleichen Mengen führt. Das "P"-Diastereomere ist dabei so definiert, dass die Chiralitätszentren Z und Z' gleichsinnig konfiguriert (RR oder SS) sein sollen, "N" bedeutet dementsprechend das andere Diastereomere (RS, SR).

$$\Delta\Delta G_{PN}^\ddagger = r \cdot \chi \chi' \quad (2)$$

r = Proportionalitätsfaktor

$$\Delta\Delta G_{PN}^\ddagger = -RT \cdot \ln Q; \quad (3)$$

$$Q = \frac{P}{N}; \quad P + N = 1$$

P = Molbruch des "P"-Diastereomeren
N = Molbruch des "N"-Diastereomeren

Durch Verknüpfung von (2) und (3) erhält man eine neue Beziehung, Gleichung (4):

$$\lg Q = \lg \frac{P}{N} = \rho \cdot \chi \cdot \chi' \quad (4)$$

$$\rho = -\frac{r \cdot \lg e}{RT}$$

ρ = Reaktionsparameter

Durch Verwendung von Gleichung (4) soll nun versucht werden, die zu Beginn gegebene Interpretation der bei der Veresterung von PBA (6) mit den Alkoholen (-)-1-5 eingetretene kinetische Racematspaltung mathematisch abzusichern, da vor allem die Folgerung aus dem Ergebnis der Umsetzung von (-)-5 mit PBA sich zunächst nur auf Plausibilitätsbetrachtungen stützte. Dabei wurde davon ausgegangen, daß die von Ugi^{18b} für tetraedrische Chiralitätszentren angegebenen Ligandenwerte auch in den hier behandelten Beispielen benutzt werden können, da im vorliegenden Fall sämtliche Chiralitätszentren bereits vorhanden sind. Zur Beschreibung von Reaktionen, bei denen eine Neuschaffung von Chiralitätszentren auftritt, s. Lit.^{18, 21}. Die benötigten Ligandenwerte sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. Ligandenwerte nach Ugi^{18b}

| R | H | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ | -n-C ₃ H ₇ | -i-C ₃ H ₇ | C ₆ H ₅ |
|----------------|------|------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| λ_{RH} | 0.00 | 1.00 | 1.05 | 1.08 | 1.27 | 1.23 |

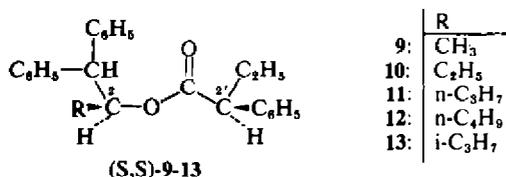
λ -Werte für den Diphenylmethyl- (λ_{DP}) sowie für den n-Butylrest (λ_{Bu}) sind bisher nicht angegeben, sodass diese zuvor ermittelt werden mussten (s. Tabelle 3, 4). Für die qualitative Lösung des Problems ist es dabei weniger wichtig, die exakten λ -Werte für beide Gruppen zu erhalten. Es sollte vielmehr genügen, wenn mit Hilfe von Gleichung (4) und (1a) eine Reihung der Ligandenwerte durchführbar wird, die eine Entscheidung erlaubt, ob λ_{DP} grösser oder kleiner als $\lambda_{1-C_6H_5}$ ist.

Die Überlegungen, die zur Festlegung auch der Ligandenwerte für den Diphenylmethyl- und n-Butylrest führten, seien im folgenden beschrieben: Die kinetischen Racematspaltungen von (\pm)PBA mit (-)-1 und (-)-5 verlaufen mit etwa gleichen optischen Ausbeuten, aber unter Umkehr des Drehsinns der isolierten freien 2-Phenylbuttersäure. Dies bedeutet (vergl. 4, 5), dass 1. (-)-5 R-Konfiguration haben sollte, wenn die Diphenylmethylgruppe eine bei der Veresterungsreaktion grössere sterisch

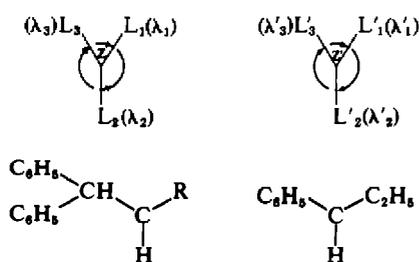
wirksame Raumerfüllung als die Isopropylgruppe hat, oder 2. dass (-)-5 S-Konfiguration besitzt, unter Umkehr des unter 1. Gesagten.

Die 1. Möglichkeit lässt sich bereits dadurch ausschliessen, dass λ_{CH_3} und $\lambda_{\text{i-C}_3\text{H}_7}$ gleiche Zahlenwerte besitzen müssten, um für χ_5 und χ_1 gleiche Ergebnisse zu liefern. Dies widerspricht aber allen Erfahrungen über die relativen Raumerfüllungen beider Gruppen. Als sinnvolle Erklärung verbleibt folglich das Vorliegen einer S-Konfiguration für (-)-5. In diesem Falle muss also zwangsläufig die Bildung des R,S-Esters 13 bei der Umsetzung von PBA mit (-)-5 bevorzugt sein, während aus den übrigen untersuchten Carbinolen die S,S-Ester 9–12 vorwiegend entstehen.

Nachdem Gleichung (4) vereinbarungsgemäss die Bildung des P-Diastereomeren (S,S) beschreibt, bedeutet dies für lg Q eine Vorzeichenumkehr im Falle von 13.



Für die Bildung der P-Diastereomeren (S,S-Ester 9–13) ergibt sich folgendes: Blickt man in Richtung der Verbindungslinie der beiden Chiralitätszentren an C-2 und C-2' auf das Molekül, so ergibt sich die wiedergegebene Ligandenanordnung an den beiden Chiralitätszentren Z und Z'; darunter angegeben sind die Liganden L für diese Ester:



Durch Einsetzen der λ -Werte (Tabelle 2) in Gleichung (1b) bzw. (1a) erhält man zwei Chiralitätsparameter:

$$\chi_{\text{PB}}^{\text{S}} = (1.23 - 1.05)(1.05 - 0.00)(0.00 - 1.23) = -0.23247$$

für den Anteil des S-(+)-PB-Rests und z.B.

*Gleiche optische Ausbeuten bedeuten, sieht man vom Vorzeichen ab, gleiches $\Delta\Delta G_{\text{PK}}^{\ddagger}$ und damit gleiches lg Q in Gl. (4).

$$\chi_1^{\text{S}} = (\lambda_{\text{DP}} - 1.00)(1.00 - 0.00)(0.00 - \lambda_{\text{DP}})$$

als Funktion für den Anteil von S-(-)-1 ($\text{R}=\text{CH}_3$) in 9. Gleichung (4') beschreibt dann die Bildung des S,S-Esters 9:

$$\lg \frac{P}{N} = \rho \cdot \chi_{\text{PB}}^{\text{S}} \cdot \chi_1^{\text{S}} \quad (4')$$

Diese Gleichung enthält allerdings zwei unbekannte Grössen, ρ und λ_{DP} . Hier besteht die Möglichkeit, geschätzte λ -Werte für den Diphenylmethylrest einzusetzen und für eine der durchgeführten Veresterungen den Reaktionsparameter zu berechnen. Nachdem die Umsetzungen von PBA mit den Carbinolen 1-5 unter völlig gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, kann angenommen werden, dass ρ für alle Umsetzungen den gleichen Wert besitzt. Die Qualität eines so gefundenen Wertepaares für ρ und λ_{DP} sollte sich an der Übereinstimmung zwischen dem berechneten und gefundenen Anteil des S,S-Diastereomeren zeigen. Als Bezugsreaktion wurde die Bildung von 9 gewählt, da hier eine 96.5% Veresterung erreicht worden war. Nach Festlegung eines λ_{DP} -Wertes konnte der zugehörige ρ -Wert nur einen maximalen Fehler von 3.5% aufweisen.

Aus der Tatsache, dass bei der Bildung von 9 und 13 innerhalb der experimentellen Genauigkeit gleiche optische Ausbeuten erzielt werden,* kann man den Schluss ziehen, daß der Wert von λ_{DP} zwischen den Werten von λ_{CH_3} und $\lambda_{\text{i-C}_3\text{H}_7}$ liegen sollte, und zwar etwa in der Mitte, da nur dann χ_5 und χ_1 zahlenmässig gleich sein können. Ein λ_{DP} -Wert von 1.15 sollte daher in erster Näherung übereinstimmende Ergebnisse für 10–13 erzielen.

Die Durchführung der Rechnung erfolgte mit den in Tabelle 3 zusammengestellten Wertepaaren für λ_{DP} und ρ . Der Wert für ρ wurde durch Einsetzen der λ_{DP} -Werte in Gleichung (4') erhalten ($\lg Q = 0.16175$; $\chi_{\text{PB}}^{\text{S}} = -0.23247$).

Tabelle 3. Wertepaare für λ_{DP} und ρ

| λ_{DP} | 1.13 | 1.14 | 1.15 | 1.16 |
|-----------------------|-------|------|-------|-------|
| ρ | 4.737 | 4.36 | 4.033 | 3.757 |

Nach den bei diesen Rechnungen gefundenen Werten sollte $\lambda_{\text{DP}} = 1.15$ dem – für das behandelte System – richtigen Wert am nächsten kommen, da hier die geringste Fehlersumme auftritt. Die damit erzielten Resultate sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Das Einsetzen von λ_{DP} ergab (Tabelle 4) einen positiven Wert für χ_5 . In Gleichung (4') wird somit lg Q negativ, d.h. der erhaltene Bruch $Q = P/N$ ist kleiner als 1.

Tabelle 4. Prozentuale Bildung der S,S-Diastereomeren ($D_{S,S}$) bei der Reaktion von PBA mit den optisch aktiven Alkoholen 1b-5b (mit $\lambda_{DP} = 1.15$)

| Alkohol | χ_{Alkohol}^S | $D_{S,S}$ (%) | | opt. Ausbeute p % | |
|----------|---------------------------|---------------|----------|-------------------|----------|
| | | berechnet* | gefunden | berechnet | gefunden |
| S-(-)-1 | -0.1725 | 59.20 | 59.20 | 18.4 | 18.4 |
| S-(-)-2 | -0.12075 | 56.48 | 55.16 | 12.96 | 10.33 |
| S-(-)-3 | -0.08694 | 54.68 | 54.03 | 9.36 | 8.05 |
| S-(-)-4† | -0.06325 | 53.51 | 53.42 | 6.82 | 6.84 |
| S-(-)-5 | +0.17526 | 40.65 | 40.47 | 18.70 | 19.05 |

* $\rho \cdot \chi_{PB}^S = -0.9375$ nach Gl. (4').† Für λ_{But} wurde ein Wert von 1.10 angenommen.

Der Molenbruch x_p des P-Diastereomeren ($D_{S,S}$) ergibt sich aus

$$x_p = \frac{Q}{Q+1}$$

Der berechnete Wert beträgt für die Reaktion von (-)-5 mit PBA 40.65%. Der Ester S,S-13 entsteht also auch nach der Berechnung im Unterschuss.

ERGEBNIS

Durch die Anwendung des stereochemischen Strukturmodells nach Ruch-Ugi auf die kinetische Racematspaltung nach Horeau lässt sich eine klare Entscheidung über die absoluten Konfigurationen der Carbinole (-)-1-5 treffen: Diese haben danach S-Konfiguration. Zusammenfassend sollen die dabei gemachten Erfahrungen der rechnerischen Behandlung dieses Beispiels einer kinetischen Racematspaltung nach Ruch und Ugi beschrieben werden:

(1) Mit Hilfe des stereochemischen Strukturmodells¹⁸ lässt sich auch ohne konformationsabhängige Modellbetrachtungen eine qualitativ richtige Aussage über den Verlauf einer kinetischen Racematspaltung machen (s. dazu auch¹⁹).

(2) Innerhalb eines Systems, das die Umsetzung strukturell gleichartiger Verbindungen beschreibt,

lässt sich, wie die Reaktion von PBA mit den 1,1-Diphenyl-alkan-2-olen 1-5 zeigt, sogar eine gute quantitative Übereinstimmung erzielen.

(3) Die wichtigste Konvention bei der Ermittlung der Chiralitätsparameter χ und χ' ist die Zählweise der Liganden im Uhrzeigersinn. Mit Hilfe von Gleichung (4) erhält man dann die richtige Aussage darüber, ob das jeweils betrachtete Diastereomere bevorzugt gebildet wird oder nicht: Ist seine Bildung bevorzugt, so ist $\lg Q$ positiv ($Q > 1$); die Berechnung des Anteils des anderen Diastereomeren ergibt dann einen negativen Wert für $\lg Q$ ($Q < 1$), was in dem inversionsantisymmetrischen^{18b} Charakter der Chiralitätsfunktion χ begründet ist.

Eine Definition eines speziellen "P-Diastereomeren", dessen Bildung berechnet wird, wie sie in unterschiedlicher Weise^{18b, 19} angegeben wurde, erscheint deshalb als nicht unbedingt notwendig.

EXPERIMENTELLER TEIL

2-Phenylbuttersäureanhydrid; (\pm)PBA (6). 0.2 Mol Phenylbuttersäure (32 g), 0.5 Mol Acetylchlorid (40 g) und 100 g Acetanhydrid (1 Mol) wurden 15 Std. am Rückfluss erhitzt; anschliessend wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Destillation des Rückstandes i.Vak. ergab eine orangegelbe, ölige Flüssigkeit.

Sdp_{0.2} = 130-144° Lit.: Sdp_{0.1} = 180°²⁰ Sdp_{0.01} = 120-125°^{21,22} Ausbeute: 21.3 g (70% d.Th.)

IR: $\nu_{CO} = 1800 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{CO} = 1730 \text{ cm}^{-1}$

Tabelle 5. Korrektur der gefundenen Drehwerte der 2-Phenylbuttersäure auf 100 proz. Veresterung, sowie auf 100 proz. optische Reinheit des eingesetzten Alkohols 1-5

| Eingesetzter Alkohol | % Veresterung* | opt. Reinheit d. eing. Alkohols | $[\alpha]_D^{20}$ korr. (PB) |
|----------------------|----------------|---------------------------------|------------------------------|
| (-)-1 | 96.4 | 99.5 | -17.76 |
| (-)-2 | 93.0 | 100.0 | -9.97 |
| (-)-3 | 73.7 | 26.6 | -7.77 |
| (-)-4 | 77.8 | 100.0 | -6.60 |
| (-)-5 | 9.3 | 100.0 | +18.37 |

$[\alpha]_D^{20} = \pm 96.5^\circ$ (Benzol) für 2-Phenylbuttersäure²².

* Bestimmt durch Isolieren der 2-Phenylbuttersäureester mittels präp. DC.

Tabelle 6. Drehwerte* der isolierten freien 2-Phenylbuttersäure aus der Umsetzung von PBA mit den Alkoholen (-)-(1-5), gemessen in absol. Benzol: 1·000 dm

| Alkohol | Konz. %† | 589 nm | 578 nm | 546 nm | 436 nm | 365 nm | Konfiguration |
|---------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|
| (-)-1 | 1·832 | -0·261 | -0·273 | -0·314 | -0·561 | -0·943 | S |
| | | -14·25 | -14·90 | -17·14 | -30·62 | -51·47 | |
| (-)-2 | 2·287 | -0·158 | -0·165 | -0·190 | -0·338 | -0·569 | S |
| | | -6·91 | -7·21 | -8·31 | -14·78 | -24·88 | |
| (-)-3 | 1·80 | -0·026 | -0·028 | -0·031 | -0·055 | -0·092 | S |
| | | -1·44 | -1·55 | -1·72 | -3·05 | -5·11 | |
| (-)-4 | 2·188 | -0·085 | -0·089 | -0·101 | -0·181 | — | S |
| | | -3·88 | -4·07 | -4·62 | -8·27 | — | |
| (-)-5 | 1·262 | +0·004 | +0·005 | +0·006 | +0·011 | +0·018 | S |
| | | +0·32 | +0·40 | +0·48 | +0·87 | +1·43 | |
| | 6·04 | +0·027 | +0·029 | +0·034 | +0·063 | +0·100 | |
| | | +0·45 | +0·48 | +0·56 | +1·04 | +1·66 | |

*Die Drehwerte sind paarweise angegeben; in der jeweils 1. Reihe ist α_x^{20} , in der Zeile darunter die berechnete spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20}$ der 2-Phenylbuttersäure wiedergegeben. Im Falle der Umsetzung mit 5 wurde die optische Drehung zur Sicherheit noch bei einer höheren Konzentration gemessen.

†Konzentration in g/Vol.

C₂₀H₂₂O₃ (310·4) Ber. C 77·38 H 7·14 Gef. C 77·23 H 7·16

Umsetzung von (±)PBA mit den Carbinolen 1-5 zur Konfigurationsermittlung

Etwa 1 mMol des betreffenden Carbinols wurden in 6 ml absolutem, frisch destilliertem Pyridin (Sdp. 115°) gelöst und mit 2 mMol PBA versetzt. Nach 8-10 Std. Einwirkung bei Raumtemperatur wurde mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, zweimal mit 50 ml Benzol extrahiert und diese Benzolphase (I) dreimal mit je 30 ml 2n-K₂CO₃-Lösung zur Extraktion der freien Phenylbuttersäure geschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 30 ml Benzol extrahiert und das Benzol zur Benzolphase (I) gegeben. Die Benzolphase (I) wurde neutralgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingedampft und der jeweils entstandene Ester 9-13 mit Hilfe der präp. DC (Kieselgel, Benzol) isoliert. Die wässrige Phase, die die freie Phenylbuttersäure enthielt, wurde mit 60 ml 4n-H₂SO₄ versetzt und zweimal mit 30 ml Benzol extrahiert. Diese Benzolphase (II) wurde neutralgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. bei Temperaturen unterhalb +50° eingedampft. Der i. Vak. getrocknete Rückstand wurde zu 10·0 ml in Benzol gelöst und der Drehwert bei 5 Wellenlängen gemessen (Tabelle 6). Die isolierte 2-Phenylbuttersäure war DC-rein.

Aus dem Grad der Veresterung (s. Tabelle 5), wie er sich aus den isolierten Anteilen von 9-13 ergibt, konnte die diesem entsprechende Menge an Phenylbuttersäure berechnet und der gefundene Drehwert korrigiert werden. Nach einer 2. Korrektur unter Einbeziehung der opt. Reinheit der eingesetzten Alkohole wurde eine spezifische Drehung gefunden, aus der sich die optische Ausbeute p(%) der durchgeführten kinetischen Racematspaltung ergab (s. Tabelle 1).

LITERATUR

*Aus der Dissertation H. J. Schneider, Univ. Freiburg i. Br., 1972

²R. Haller und H. J. Schneider, *Chem. Ber.* **106**, 1312 (1973)

³D. J. Cram und F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 28 (1954)

^{4a}A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 506 (1961); ^{4b}A. Horeau, *Ibid.* 965 (1962); ^{4c}A. Horeau und H. B. Kagan, *Tetrahedron* **20**, 2431 (1964); ^{4d}A. Horeau, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3171 (1964)

^{5a}A. Horeau, J.-P. Guetté und R. Weidmann, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3513 (1966); ^{5b}A. Horeau und A. Nouaille, *Tetrahedron Letters* 1939 (1971); ^{5c}A. Marquet und A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 124 (1967)

⁶K. Schlögl und H. Falk, *Angew. Chem.* **76**, 570 (1964)

^{7a}H. Falk und K. Schlögl, *Mh. Chem.* **96**, 266 (1965);

^{7b}H. Falk und K. Schlögl, *Ibid.* **96**, 276 (1965)

^{8a}D. de Keukeleire und M. Verzele, *Tetrahedron* **27**, 4939 (1971); ^{8b}M. J. Luche, A. Marquet und G. Snatzke, *Ibid.* **28**, 1677 (1972)

⁹M. Dukes und L. H. Smith, *J. Med. Chem.* **14**, 326 (1971)

¹⁰B. Gautheron und R. Broussier, *Tetrahedron Letters* 513 (1971)

^{11a}R. S. Cahn, C. Ingold und V. Prelog, *Angew. Chem.* **78**, 413 (1966); ^{11b}R. S. Cahn und C. Ingold, *J. Chem. Soc.* 612 (1951); ^{11c}R. S. Cahn, C. Ingold und V. Prelog, *Experientia* **12**, 81 (1956)

¹²R. Haller und H. J. Schneider, *Arch. Pharmaz.*, im Druck

¹³R. Haller und H. J. Schneider, *Ibid.* im Druck

¹⁴Ähnliche Erfahrungen bei der Anwendung der Methode nach Horeau werden auch von anderer Seite berichtet.¹⁵

¹⁵J. D. Morrison und H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*; Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J. (1971)

¹⁶J. S. Birtwistle, K. Lee, J. D. Morrison, W. A. Sanderson und H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **29**, 37 (1964)

¹⁷O. Červinka und O. Belovsky, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* **32**, 3897 (1967)

^{18a}I. Ugi, *Chimia* **19**, 89 (1965); ^{18b}I. Ugi, *Z. Naturforsch.* **20b**, 405 (1965); ^{18c}E. Ruch und I. Ugi, *Theoret. Chim.*

- Acta* 4, 287 (1966); ⁴E. Ruch und I. Ugi, in E. L. Eliel und N. L. Allinger, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 4, S.99 ff; Wiley-Interscience, New York 1969; ⁵H. Herlinger, H. Kleimann und I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.* 706, 37 (1967)
- ¹⁹I. Tömösközi, T. Mohácsi und Zs. Tegyei, *Tetrahedron* 27, 4931 (1971)
- ²⁰H. J. Bestmann, H. Scholz und E. Kranz, *Angew. Chem.* 82, 808 (1970)
- ²¹E. L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, S.537, S.543 ff; Verlag Chemie, Weinheim (1966)
- ²²M. Deléphine und F. Larèze, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 104 (1955)