

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 493–500 (1986)

Zur Stereochemie phenylsubstituierter Aminoalkanole

Lutz Graßhoff und Rolf Haller*

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, D–2300 Kiel 1
Eingegangen am 2. Mai 1985

Diastereomere Aminoalkohole, wie sie durch Reduktion entsprechender Ketone mit komplexen Methallhydriden erhalten werden, lassen sich stereospezifisch zu Tetrahydrofuranderivaten cyclisieren. $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen der Tetrahydrofuranerivate ermöglichen Rückschlüsse auf die relativen Konfigurationen der Diastereomere.

Stereochemistry of Phenyl(amino)alkanols

Diastereomeric amino alcohols, prepared by the reduction of corresponding ketones with complex metal hydrides, can be cyclized in a stereospecific manner. Conclusions on the relative configurations of the tetrahydrofuran derivatives thus obtained were made on the basis of $^1\text{H-NMR}$ data.

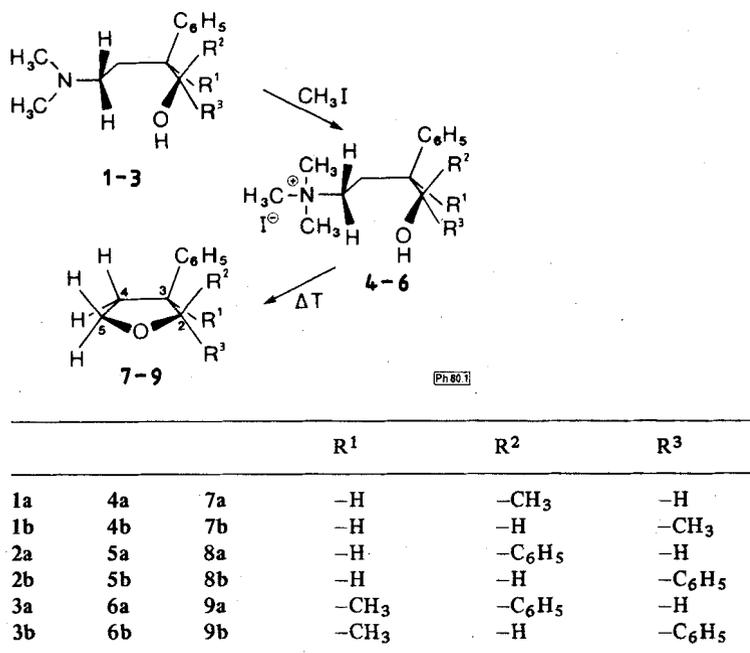


Abb. 1: Cyclisierung der Aminoalkohole 1–3 zu Tetrahydrofuranderivaten

Die Diastereomere der Alkohole **1–3**, deren Struktur in Abb. 1 wiedergegeben ist, lassen sich aus den entsprechenden Ketonen durch Reduktion mit komplexen Metallhydriden und nachfolgende Trennung der dabei anfallenden Diastereomere erlangen¹⁾. Um Aussagen über die Konfigurationen der Alkohole **1–3** machen zu können, erwies sich deren Cyclisierung zu den Tetrahydrofuranderivaten **7–9** als sinnvoll (Abb. 1). Da die Ringschlußreaktion stereoselektiv verläuft und die Stereochemie der THF-Derivate mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren aufgeklärt werden konnte, lassen sich aus dem Ergebnis dieser Reaktion Rückschlüsse auf die relativen Konfigurationen der Diastereomere der Alkohole **1–3** ziehen.

Die Alkohole wurden jeweils als Racemate eingesetzt; in Abb. 1 ist zur Vereinfachung die Umsetzung am Beispiel eines Enantiomers wiedergegeben. Vergleichbare Ringschlußreaktionen sind für die Methadole und Isomethadole beschrieben worden^{2,3)}.

Tab. 1: Chem. Verschiebungen in den ¹H-NMR-Spektren der Tetrahydrofuranerivate **7a–9a** und **7b–9b** δ (ppm); Lösungsmittel CDCl₃; TMS inn. Stand.; Meßfrequenz 60 MHz

	7a	7b	8a	8b	9a	9b
–CH ₃ (C–2)	0,85	1,22	—	—	—	—
–CH ₃ (C–3)	—	—	—	—	1,60	1,08
H (2)			5,18	4,88	4,73	5,10
H (3)	3,35	2,75	3,78	3,20	—	—
H (4)/H (4')	2,0–2,5		2,0–2,6		a)	a)
H (5)/H (5')	3,7–4,5		4,0–4,6		a)	a)

a) vgl. Tab. 2

Im ¹H-NMR-Spektrum von **7a** ist das Dublett der Protonen der Methylgruppe an C-2 gegenüber dem entsprechenden Signal im Spektrum der Verbindung **7b** um 0,37 ppm diamagnetisch verschoben (Tab. 1). Die Hochfeldverschiebung dieses Signals bei **7a** ist darauf zurückzuführen, daß die Methylgruppe an C-2 bei diesem Isomer im Abschirmungsbereich des benachbarten Phenylsubstituenten liegt. Modellbetrachtungen zeigen, daß es sich bei **7a** um dasjenige Diastereomer handeln muß, bei dem der Phenylsubstituent an C-3 und die Methylgruppe an C-2 *cis*-Stellung einnehmen. Ähnliche Hochfeldverschiebungen der Signale von Methylprotonen wurden auch in den ¹H-NMR-Spektren anderer THF-Derivate, die einen Methyl- und einen Arylsubstituenten in Nachbarstellung tragen, bei jeweils denjenigen Diastereomeren gefunden, deren Substituenten *cis*-Konfiguration aufweisen⁴⁻⁶⁾.

Der auf dieser Grundlage getroffene Vorschlag zur Konfiguration der diastereomeren Tetrahydrofurane **7a** und **7b** wird bestätigt durch die diamagnetische Verschiebung des Signals des Methinprotons an C-3 im Spektrum von **7b** (Tab. 1). Allgemein findet man, daß in ¹H-NMR-Spektren von THF-Derivaten Signale von Ringprotonen in *cis*-Stellung

zu einer benachbarten Methylgruppe gegenüber den Signalen entsprechender *trans*-ständiger Protonen um 0,81–0,77 ppm diamagnetisch verschoben sind⁷⁾. Daraus folgt, daß es sich bei **7b** um dasjenige Isomer handelt, bei dem die Methylgruppe an C-2 und der Phenylsubstituent an C-3 *trans*-Konfiguration aufweisen.

Aus der stereochemischen Zuordnung der THF-Derivate **7a** und **7b** lassen sich die relativen Konfigurationen der beiden Alkohole **1a** und **1b** ableiten: Für **1a** ergibt sich die *2R,3S*- bzw. *2S,3R*-Konfiguration, dementsprechend für **1b** die *2R,3R*- bzw. *2S,3S*-Konfiguration.

Bei der Verbindung **8a** beträgt die Kopplungskonstante $J_{2,3}$ 7 Hz, bei **8b** 8 Hz. Die vicinalen Kopplungskonstanten $J_{2,3}$ sind somit hier wenig dazu geeignet, direkte Aussagen über die Stereochemie zu machen. Im ¹H-NMR-Spektrum von **8b** ist jedoch das Signal des Methinprotons an C-2 gegenüber dem entsprechenden Signal im Spektrum von **8a** um 0,3 ppm und das Signal des Methinprotons an C-3 um 0,58 ppm diamagnetisch verschoben (Tab. 1). Bei fünfgliedrigen Ringen wurde gefunden, daß Ringprotonen in *cis*-Stellung zu einem benachbarten Arylsubstituenten relativ zu entsprechenden *trans*-ständigen Protonen stärker abgeschirmt sind⁸⁾. Die relative Hochfeldverschiebung der Signale der Methinprotonen an C-2 und C-3 im ¹H-NMR-Spektrum von **8b** spricht somit dafür, daß bei diesem Isomer die beiden Phenylsubstituenten *trans*-Konfiguration aufweisen.

Diese Zuordnung ließ sich durch eine unabhängige Synthese des Isomers **8a** auf dem in Abb. 2 angegebenen Weg bestätigen. Das THF-Derivat, das bei der katalytischen Hydrierung von **11** ausschließlich isoliert wurde, erwies sich aufgrund des ¹H-NMR-Spektrums als identisch mit dem aus dem Alkohol **2a** erhaltenen THF-Derivat **8a**. Das Diastereomer **8b** ließ sich im Reduktionsansatz nicht nachweisen. Da die Umsetzung von **11** zu **8a** stereoselektiv verläuft, darf man davon ausgehen, daß es sich bei **8a** um das *cis*-Isomer handelt. Für den Alkohol **2a** ergibt sich daraus die *1R,2R*- bzw. *1S,2S*-Konfiguration, für **2b** dementsprechend die *1R,2S*- bzw. *1S,2R*-Konfiguration.

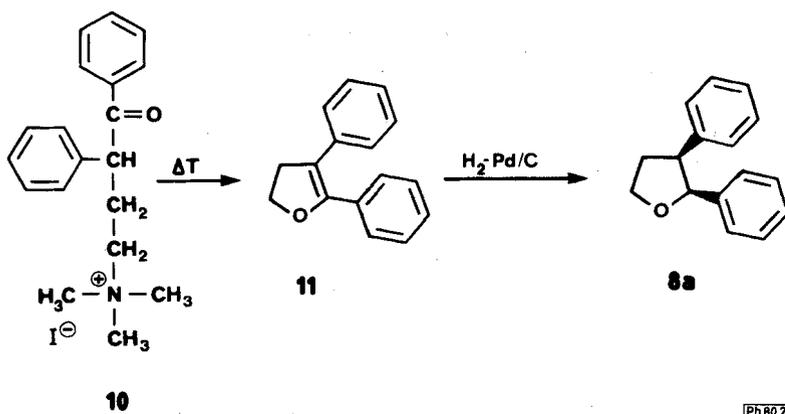
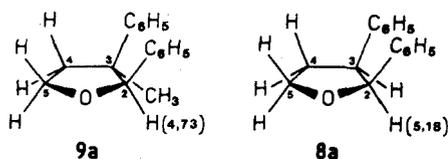


Abb. 2: Synthese des Isomers **8a** durch katalytische Hydrierung

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **9b** ist das Singulett der Protonen der Methylgruppe an C-3 gegenüber dem entsprechenden Signal bei **9a** um 0,52 ppm diamagnetisch verschoben (Tab. 1). Entsprechend den Modellüberlegungen bei dem Diastereomerenpaar **7a/7b** folgt daraus, daß bei **9b** die Methylgruppe an C-3 *cis*-ständig zum Phenylsubstituenten an C-2 steht und somit die beiden Phenylsubstituenten an C-2 und C-3 *trans*-Konfiguration aufweisen.

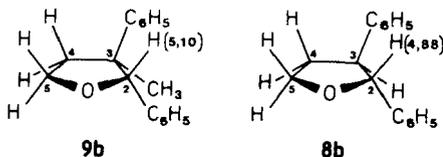
Diese Zuordnung läßt sich, ausgehend von der bekannten Stereochemie der Tetrahydrofurane **8a** und **8b**, durch den Vergleich der spektroskopischen Daten bestätigen. Das Signal des Methinprotons im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **9a** ist gegenüber dem entsprechenden Signal im Spektrum von **8a** um 0,45 ppm diamagnetisch verschoben (Tab. 1). Als Ursache läßt sich die abschirmende Wirkung der bei **9a** vorhandenen Methylgruppe an C-3 auf das zu ihr *cis*-ständige Proton an C-2 annehmen (Abb. 3).



Ph 80.3

Für das Signal des Protons an C-2 von **9b** ist dagegen gegenüber dem entsprechenden Signal im Spektrum von **8b** eine Tieffeldverschiebung zu beobachten (Tab. 1). Die Ursache für diese Tieffeldverschiebung ist vermutlich in dem Anisotropie-Effekt des Phenylsubstituenten an C-2 zu sehen. Modellbetrachtungen lassen bei **9b**, bedingt durch die sterische Wechselwirkung mit der Methylgruppe an C-3, eine Orientierung dieses Phenylrings erwarten, in welcher er eine weitgehend senkrechte Stellung zum Tetrahydrofuranring einnimmt und damit entschirmend auf das Proton an C-2 wirkt. Demgegenüber ist zu erwarten, daß bei **8b** der Phenylring an C-2 deutlich weniger in seiner freien Drehbarkeit eingeschränkt ist und damit die entschirmende Wirkung auf das Proton an C-2 geringer ist (Abb. 4).

Für den Alkohol **3a** ergibt sich somit die *1R,2R*- bzw. *1S,2S*-Konfiguration, für den Alkohol **3b** dementsprechend die *1R,2S*- bzw. *1S,2R*-Konfiguration.



Ph 80.4

Bei einer Meßfrequenz von 300 MHz ist in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **9a** und **9b** die Zuordnung der Signale der Methylenprotonen an C-4 und C-5 möglich. In Abb. 5 sind die entsprechenden Ausschnitte aus dem Spektrum von **9b** abgebildet. Die Auswertung der Spektren erfolgte nach der Näherung erster Ordnung. Die Protonen, deren Signale bei jeweils höherem Feld erscheinen, sind mit H-4 bzw. H-5, diejenigen, deren Signale bei tieferem Feld erscheinen, jeweils mit H-4' bzw. H-5' bezeichnet.

Tab. 2: Chem. Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Protonen an C-4 und C-5 in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **9a** und **9b**; Lösungsmittel CDCl_3 ; TMS als inn. Stand.; Meßfrequenz 300 MHz

a) Chemische Verschiebungen (δ ppm)			b) Kopplungskonstanten (Hz)		
	9a	9b		9a	9b
H-4	2,20	2,15	$J_{4,4'}$	12,8	12,5
H-4'	2,72	2,66	$J_{5,5'}$	8,7	8,5
H-5	4,17	4,22	$J_{4,5}$	9,3	4,5
H-5'	4,41	4,30	$J_{4,5'}$	5,4	7,5
			$J_{4',5}$	6,6	9,4
			$J_{4',5'}$	8,9	8,0

Die Verschiebungsdifferenz der Signale der Protonen H-4 und H-4' im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **9b** kann auf zwei Einflüsse zurückgeführt werden: Einerseits übt die Methylgruppe an C-3 eine abschirmende Wirkung auf das zu ihr *cis*-ständige Proton an C-4 aus; andererseits ist der Phenylring an C-3 durch die Methylgruppe in seiner freien Drehbarkeit stark eingeschränkt. Modellbetrachtungen deuten darauf hin, daß das zum Phenylring *cis*-ständige Proton an C-4 in der Ebene dieses Phenylringes liegt und damit entschirmt wird. Hieraus ergibt sich die Zuordnung der Protonen H-4 und H-4', wie sie in Abb. 6 angegeben ist.

Im Spektrum von **9b** ist zu erkennen, daß das Signal des Protons H-4' weiter aufgespalten ist (Abb. 5).

Es handelt sich hierbei offensichtlich um eine Weitbereichskopplung, wofür hier die Protonen der Methylgruppe an C-3 in Betracht kommen. Für die bevorzugte Konformation von **9b** würde dies bedeuten, daß die Methylgruppe an C-3 und H-4' eine weitgehend antiperiplanare Stellung zueinander einnehmen, da Kopplungen über vier Bindungen hinweg mit Methylprotonen insbesondere dann auftreten, wenn das koppelnde Proton und die Methylgruppe am benachbarten Kohlenstoffatom antiperiplanar oder synperiplanar angeordnet sind⁴⁾. Die beiden Phenylsubstituenten an C-2 und C-3 müssen damit eine quasiäquatoriale Stellung einnehmen. Wie oben beschrieben, ist für den Phenylring an C-2 eine Orientierung zu erwarten, in welcher er eine weitgehend senkrechte Stellung zum Tetrahydrofuranring einnimmt und damit entschirmend auf dasjenige Proton an C-5 wirkt, das auf derselben Seite des Tetrahydrofuranrings steht. Dies trifft für das oben als H-5' bezeichnete Proton zu (Abb. 6).

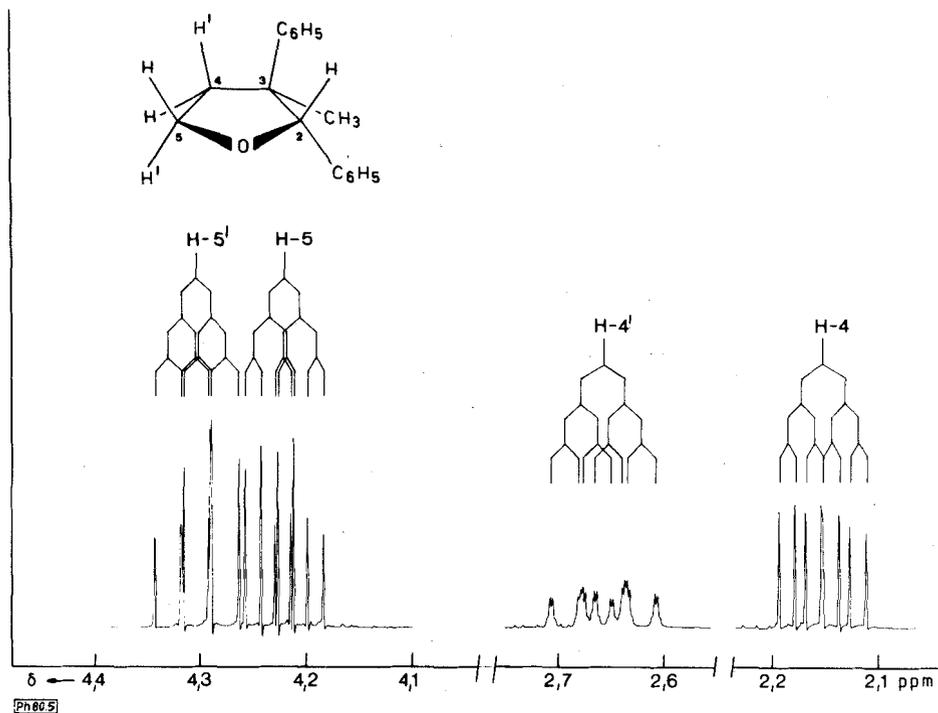
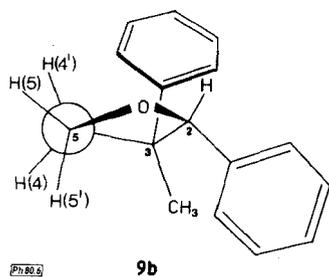


Abb. 5: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **9b** (CDCl_3 , 300 MHz, Originalspektrum auf 7,5 Hz/cm gespreizt)

Für die Protonen an der Bindungsachse C-4/C-5 folgt aus dem Gesagten das in Abb. 6 wiedergegebene Modell als Vorschlag für eine bevorzugte Konformation dieser Verbindung.



Ph 80 2

9b

Für den Winkel zwischen H-4 und H-5 ist in der in Abb. 6 dargestellten Konformation ein Wert zwischen 90 und 100° zu erwarten. Die gemessene Kopplungskonstante von 4,5 Hz ist größer als diejenige, die nach der *Karplus*-Beziehung für diese Winkel maximal zu

erwarten wäre. Somit ist es wahrscheinlich, daß bei **9b** weitere Konformere am Gleichgewicht beteiligt sind.

In entsprechender Weise lassen sich auch bei **9a** die Methylenprotonen an C-4 und C-5 zuordnen. Für diese Verbindung ließ sich jedoch aus den vorliegenden Daten eine bestimmte Vorzugskonformation nicht ableiten.

Experimenteller Teil

Umsetzung der Alkohole **1a–3a** und **1b–3b** zu den quartären Ammoniumiodiden **4a–6a** und **4b–6b**

8 mmol des Alkohols¹⁾ in 100 ml Diethylether werden mit 80 mmol Methyljodid versetzt. Der Ansatz wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Ausb.: 96–98 % d. Th. Die kristallinen Verbindungen **5a**, **6a** und **6b** wurden aus Ethanol umkristallisiert; die übrigen wurden direkt weiter umgesetzt. Schmp.: **5a** 222°; **6a** 217°; **6b** 117–118°.

2-Methyl-3-phenyl-tetrahydrofuran (**7a,7b**), 2,3-Diphenyl-tetrahydrofuran (**8a,8b**) und 3-Methyl-2,3-diphenyl-tetrahydrofuran (**9a,9b**)

5 mmol des quartären Ammoniumiodids werden im Kugelrohr bei 20 torr im Luftbad auf 220° erhitzt. Innerhalb von 30 min destilliert ein farbloses Öl über. Das Öl wird in Ether aufgenommen, die Lösung filtriert, mit Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand durch präp. Schichtchromatographie gereinigt (Dichlormethan) und dann destilliert. **8a**, **9a** und **9b** kristallisieren bei 6° innerhalb einiger Tage aus. Die Synthese von **7** auf anderem Weg ist bereits beschrieben⁹⁾. Ausb. (nach Reinigung durch PSC): 34–51 % d. Th. Schmp.: **8a** 44–46°; **9a** 44–45°; **9b** 42–43°.

			C	H	O
7	C ₁₁ H ₁₄ O (162,2)	Ber.:	81,4	8,70	9,9
		Gef.:	81,5	9,00	9,6
8	C ₁₆ H ₁₆ O (224,3)	Ber.:	85,7	7,19	7,1
		Gef.:	85,7	7,20	7,0
9	C ₁₇ H ₁₈ O (238,3)	Ber.:	85,7	7,61	6,7
		Gef.:	85,6	7,58	6,7

N,N,N-Trimethyl-4-oxo-3,4-diphenyl-butyl-ammoniumiodid (**10**)

5 g (18,7 mmol) 4-Dimethylamino-1,2-diphenyl-1-butanon¹⁰⁾ in 200 ml Diethylether werden mit 28 g (198 mmol) Methyljodid versetzt und 24 Std. bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 3,6 g (47 % d. Th.), Schmp.: 197–200°.

2,3-Diphenyl-4,5-dihydrofuran (**11**)

2,6 g (6,4 mmol) **10** werden im Kugelrohr bei 20 torr im Luftbad auf 220–230° erhitzt. Innerhalb 30 min destilliert ein gelbes Öl über. Das Öl wird in Ether aufgenommen, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch präp. Schichtchromatographie gereinigt

(Dichlormethan/Petrolether 1 : 1) und dann destilliert; auf anderem Wege wurde **11** bereits synthetisiert⁹⁾. Ausb.: 0,52 g (37 % d. Th.).

2,3-Diphenyl-tetrahydrofuran (**8a**) aus **11**

0,4 g (1,8 mmol) **11** in 35 ml Methanol werden mit 0,2 g Pd/C (10 %) versetzt und bei 2,5 atm bei 35° 3 Std. mit Wasserstoff geschüttelt. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand durch präp. Schichtchromatographie gereinigt (Dichlormethan) und dann destilliert. Ausb.: 0,18 g (47 % d. Th.).

Literatur

- 1 Dissertation L. Graßhoff, Kiel 1984.
- 2 N. R. Easton und V. B. Fish, J. Am. Chem. Soc. 77, 2547 (1955).
- 3 P. S. Portoghese und D. A. Williams, J. Pharm. Sci. 55, 990 (1966).
- 4 L. M. Jackman und S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd Ed., p. 219 ff, p. 337 ff; Pergamon Press, Oxford 1969.
- 5 G. Dana und A. Zysman, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 1951.
- 6 G. Dana und C. Roos, Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, 371.
- 7 A. Gaudemer, in: H. B. Kagan, Stereochemistry, Vol. 1, p. 90 ff; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- 8 H. Booth, in: J. W. Emsley, J. Feeney und H. Sutcliffe, Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Vol. 5, p. 214 ff; Pergamon Press, Oxford 1969.
- 9 J. Ranfaing, G. Combaut und L. Girald, Bull. Soc. Chim. Fr. 1974, 1048.
- 10 N. Sperber, R. Fricano und D. Papa, J. Am. Chem. Soc. 72, 3068 (1950).

[Ph 80]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 500-505 (1986)

Antiphlogistische 2.3-Dihydro-1H-pyrrolizine, 9. Mitt.¹⁾

Synthese und Oxidation von 6.7-Diphenyl-2.3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl-acetaldehyd (DADHP-5-acetaldehyd)

Gerd Dannhardt* und Ludwig Steindl

Naturwissenschaftliche Fakultät IV – Chemie und Pharmazie – der Universität Regensburg,
Postfach 397, D 8400 Regensburg 1

Eingegangen am 7. Mai 1985

Über die pyrroliziny substituierten Oxalsäurederivate **1a** bzw. **1b** wird das Diol **2** zugänglich, das unter Säurekatalyse zur Titelverbindung **3** dehydratisiert wird. Bei der PDC-Oxidation von **3** erfolgt