

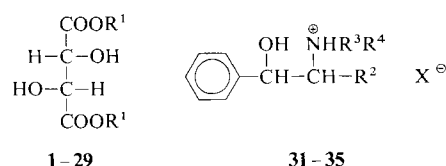
Lipophile Weinsäureester als enantioselektive Ionophore

Von Vladimir Prelog*, Miće Kovačević and Martin Egli

Ester der Weinsäure mit lipophilen Alkoholen können enantiomere, hydrophile Ammonium-Ionen vom Typ der Norephedrinium-Ionen diskriminieren. Quantitative Ergebnisse erhält man durch Verteilung der Komponenten zwischen Wasser und 1,2-Dichlorethan. Die Stereoselektivität läßt sich durch die Differenz der freien Enthalpien des Verteilungsvorganges ($\Delta\Delta G$) charakterisieren. Der Einfluß von Konstitution und Konfiguration des Alkoholrestes auf die Stereoselektivität und besonders auf die Enantioselektivität für die Salze von 1-Phenyl-2-amino-1-propanol (Norephedrin) kann mit Modellen der instabilen lipophilen Komplexe interpretiert werden. Ausgehend von der durch Röntgenstrukturanalysen ermittelten Struktur der Komponenten (der Ester und der Ammonium-Salze) wurden solche Modelle mit Hilfe von Diamantgittersektoren aufgebaut.

1. Einleitung

Lipophile Weinsäureester (**1–29**, vgl. Tabelle 1 und 2) haben eine bemerkenswerte Enantioselektivität für Salze von 1-Phenyl-2-aminoalkoholen (β -Hydroxyphenethylammonium-Salze **31–35**, vgl. Tabelle 3)^[1–4], die aus mehreren Gründen interessant ist. Bei lipophilen Weinsäureestern handelt es sich um die einfachsten enantioselektiven Ionophore, deren Struktur leicht variierbar ist und oft durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt werden kann. Zu den 1-Phenyl-2-



aminoalkoholen gehören wichtige, medizinisch verwendete Alkaloide (auch die Bestandteile der im Orient verbreiteten Rauschdroge Kath), synthetische Arzneimittel und biolo-

gische Wirkstoffe, deren Enantiomere sich in ihrer Wirksamkeit stark unterscheiden^[5]. Wegen ihrer leichten Zugänglichkeit eignen sich einige dieser lipophilen Weinsäureester für die analytische und präparative Trennung der enantiomeren Salze der 1-Phenyl-2-aminoalkohole durch iterative Verfahren (Chromatographie, Verteilung usw.^[1, 2, 4, 6]). Man kann diese hydrophilen Ammonium-Salze mit Hilfe der Weinsäureester auch besonders rasch enantioselektiv durch lipophile Phasen und Membranen transportieren^[4].

Die Enantioselektivität der lipophilen Weinsäureester für hydrophile Ammonium-Salze läßt sich auf einfache Weise durch Verteilung zwischen der wäßrigen und einer lipophilen Phase bestimmen und durch den Quotienten der Verteilungskoeffizienten der beiden Enantiomere ($Q = k_A k_B$) oder die entsprechende Differenz der freien Enthalpie des Verteilungsvorganges ($\Delta\Delta G = RT \ln Q$) charakterisieren. Die Ester und die Salze bilden offenbar in den lipophilen Phasen diastereomere Komplexe („Übermoleküle“). Die Enantioselektivität kann auf die unterschiedliche Stabilität dieser Komplexe zurückgeführt werden, und dieser Stabilitätsunterschied ergibt die Differenz der freien Enthalpie des Verteilungsvorganges.

Da es nicht gelungen ist, die instabilen Komplexe kristallin zu erhalten, um ihre Struktur durch Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen und auf diese Weise etwas über die strukturel-

[*] Prof. Dr. V. Prelog, Dr. M. Kovačević, Dr. M. Egli
Laboratorium für Organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

len Grundlagen der Enantioselektivität zu erfahren, wurden Röntgenstrukturanalysen von mehreren kristallinen Weinsäureestern^[7] und von zwei diastereomeren 1-Phenyl-2-amino-1-propanolen (Norephedrin)^[8] ausgeführt. Anhand der Strukturen der Komponenten wurden Modelle der Komplexe aufgebaut, welche die beobachteten Enantioselektivitäten zu interpretieren erlauben.

2. Elektrochemischer Prolog

1974 wurde in unserem Laboratorium gezeigt, daß man enantioselektive Elektroden für chirale Ammonium-Salze bauen kann, indem man sie mit Membranen versieht, die aus 1/3 Polyvinylchlorid und 2/3 eines Weichmachers bestehen, der 2–5% eines chiralen Ionophors für Kationen enthält. Seitdem wurden viele Ionophore (z. B. die in unserem Laboratorium und anderswo bereiteten Kronenether) elektrochemisch auf ihre Enantioselektivität geprüft^[9–14].

Als man versuchte, die Enantioselektivität solcher Membranen durch Verwendung lipophiler chiraler Weinsäureester als Weichmacher zu steigern, wurde überraschenderweise festgestellt, daß diese Ester für gewisse biologisch interessante Verbindungen (z. B. Salze von 2-Aminoalkoholen, 1,2-Diaminen oder einigen α -Aminosäureestern) auch in Abwesenheit von Kronenethern bemerkenswerte Enantioselektivitäten aufweisen. Da der Mechanismus der „molekularen Erkennung“ in diesem Fall nicht selbstverständlich schien, haben wir ihn eingehend untersucht. Wir haben dazu eine Anzahl von Weinsäureestern leicht zugänglicher Alkohole bereitete und ihre Enantioselektivität gegenüber Salzen mehrerer α -Aminoalkohole bestimmt.

3. Bestimmung der Stereoselektivität durch Verteilung zwischen zwei Phasen

Die Beobachtung der relativ hohen Enantioselektivität der lipophilen Weinsäureester gegenüber Ammonium-Salzen in elektrochemischen Versuchen haben zu Untersuchungen ihrer Stereoselektivität durch Verteilungsversuche angeregt. Durch Schütteln einer wäßrigen Lösung des hydrophilen, racemischen Ammonium-Salzes in Gegenwart eines lipophilen Anions (z. B. PF_6^-) mit einer Lösung des Weinsäureesters in einem lipophilen Lösungsmittel (1,2-Dichlorethan) geht ein Teil des Ammonium-Salzes stereoselektiv in die lipophile Phase (lp) über. Der in der wäßrigen Phase (aq) zurückgebliebene Anteil (c^{aq}) wird spektrophotometrisch gemessen, und der Überschuß des einen Enantiomers Δc wird durch

Messung des Circular dichroismus bestimmt. Daraus läßt sich der Quotient Q der Verteilungskoeffizienten k_A und $k_{\bar{A}}$ berechnen. Wenn die Volumina der beiden Phasen gleich sind, so ist

$$Q = \frac{c^{\text{aq}} + \Delta c}{c^{\text{lp}} - \Delta c} \cdot \frac{c^{\text{lp}} + \Delta c}{c^{\text{aq}} - \Delta c}; \quad c^{\text{lp}} = c^0 - c^{\text{aq}}$$

Ein zweites, in letzter Zeit bevorzugtes Verfahren zur Bestimmung der Q -Werte beruht darauf, daß man zunächst die beiden enantiomeren Ammonium-Salze mit einem enantiomerenreinen Weinsäureester oder ein enantiomerenreines Ammonium-Salz mit den beiden enantiomeren Weinsäureester getrennt unter Standardbedingungen verteilt und die Konzentration in der wäßrigen Phase vor und nach der Verteilung spektrophotometrisch bestimmt. Obwohl es sich bei diesem und dem früheren Verfahren um zwei grundsätzlich verschiedene Vorgänge handelt, stimmen die auf beiden Wegen erhaltenen Q -Werte innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen überein.

$$Q = \frac{k_A}{k_{\bar{A}}}; \quad k_A = \frac{c_A^{\text{lp}}}{c_A^{\text{aq}}}, \quad k_{\bar{A}} = \frac{c_{\bar{A}}^{\text{lp}}}{c_{\bar{A}}^{\text{aq}}}$$

Ein praktischer Vorteil des zweiten Verfahrens ist, daß man dafür keine kostspielige Apparatur zur Messung des Circular dichroismus braucht. Man kann auch, je nachdem, ob die beiden enantiomeren Weinsäureester oder die beiden Ammonium-Salze leichter zugänglich sind, nur die eine oder die andere Variante des Verfahrens anwenden.

Das zweite Verfahren empfiehlt sich auch dadurch, daß man damit nicht nur die Q -Werte von Enantiomeren, sondern auch von Diastereomeren oder auch von konstitutionell verschiedenen Verbindungen auf einfache Weise bestimmen kann. Es ist sogar vorteilhaft, die Q -Werte durch Division des Verteilungskoeffizienten k einer Verbindung durch denjenigen (k_s) eines besonders genau gemessenen Paares zu berechnen; dadurch ergibt sich $Q_s = 1$. Als ein solches Paar wird im folgenden Di-(1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl-(2*R*,3*R*)-tartrat **17** und (1*S*,2*R*)-1-Phenyl-2-amino-1-propanol (Norephedrin) als Ammoniumsalz **32** verwendet.

$$Q_1 = \frac{k_A}{k_s}, \quad Q_2 = \frac{k_B}{k_s}, \quad Q_s = \frac{Q_1}{Q_2} = 1; \quad Q = \frac{k_A}{k_B}$$

Die erhaltenen Q -Werte hängen von mehreren Parametern ab (Konzentration des Weinsäureesters, Anfangskonzentration des Ammonium-Salzes, Konzentration der anderen anwesenden Ionen, Temperatur)^[3]. Um vergleichbare Werte zu erhalten, müssen die Verteilungsversuche unter streng glei-



Vladimir Prelog ist einer der bekanntesten Chemiker unserer Zeit. Über seine Persönlichkeit, seinen Werdegang, seine Arbeiten, Interessen, Auszeichnungen und Ehrungen ist eine solche Fülle an Material erschienen, daß hier nur ganz kurz die wichtigsten Daten aufgeführt werden sollen: Geboren 1906 in Sarajevo, 1929 Promotion bei E. Votocek an der Tschechischen Technischen Hochschule in Prag, nach Industrietätigkeit seit 1935 Dozent und später Professor in Zagreb und anschließend an der ETH Zürich, 1975 Nobel-Preis für Chemie (gemeinsam mit J. W. Cornforth), noch voll aktiv. – Mit dem „P“ in der C(ahn)-I(ngold)-P(relog)-Nomenklatur für chirale Verbindungen hat er sich schon vor über zwanzig Jahren selbst ein Denkmal gesetzt.

chen Bedingungen ausgeführt werden. Solche Bedingungen sollen sich für eine möglichst breite Palette von Verbindungen eignen; sie führen deshalb nicht zu höchsten Q -Werten.

4. Die Ergebnisse der Verteilungsversuche

Da die untersuchten Ammonium-Salze in Abwesenheit der lipophilen Weinsäureester – selbst in Gegenwart eines lipophilen Anions wie PF_6^- – in lipophilen Lösungsmitteln wie 1,2-Dichlorethan praktisch unlöslich sind, kann man annehmen, daß die enantiomeren Salze mit Weinsäureestern in der lipophilen Phase diastereomere Komplexe bilden und daß die beobachteten Enantioselektivitäten auf den Stabilitätsunterschieden dieser Komplexe beruhen. Zur Diskussion der Selektivitäten werden deshalb statt der Q -Werte die daraus berechneten Differenzen der freien Enthalpien des Verteilungsvorganges $\Delta\Delta G = RT \ln Q$ verwendet, welche den Unterschied der Stabilitäten der Komplexe in der lipophilen Phase wiedergeben.

Tabelle 1. Ergebnisse der Verteilungsversuche mit 1 M Lösungen der Weinsäureester 1 bis 22 in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ bei 4 °C. Wäßrige Phase: 0.05 M *u(erythro)*-Norephedrin-hydrochlorid 32, 0.5 M NaPF_6 .

Ester	Alkohol im Weinsäureester	k_A	k_A	Q	$\Delta\Delta G$ [kcal mol ⁻¹]	$\Delta\Delta S$ [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]
1	Isopropylalkohol	5.13	3.98	1.29	0.14	1
2	1-Butanol	6.81	5.05	1.35	0.16	2
3	<i>tert</i> -Butylalkohol	6.77	3.85	1.76	0.31	6
4	(<i>R</i>)-2-Methylbutanol	4.97	3.72	1.34	0.16	–
5	(<i>S</i>)-2-Methylbutanol	4.53	3.27	1.39	0.18	–
6	1-Octanol	5.08	3.73	1.36	0.17	2
7	(<i>S</i>)-2-Octanol	4.57	3.71	1.23	0.12	–
8	(<i>R</i>)-2-Octanol	3.17	2.29	1.38	0.18	–
9	5-Nonanol	1.54	0.88	1.75	0.31	7
10	Cyclopentanol	9.81	6.73	1.46	0.21	–
11	Cyclohexanol	9.81	6.25	1.57	0.25	4
12	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-Myrtanol [a]	4.21	2.84	1.48	0.22	–
13	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-Myrtanol [a]	3.79	2.61	1.45	0.21	–
14	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-Borneol [a]	5.29	3.26	1.62	0.27	5
15	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-Borneol [a]	3.99	2.45	1.63	0.27	4
16	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-Menthol [a, b]	1.61	1.11	1.45	0.20	3
17	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-Menthol [a, b]	1.89	0.88	2.15	0.42	8
18	Benzylalkohol	2.31	1.76	1.31	0.15	–
19	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-Fenchol	2.21	1.63	1.36	0.17	–
20	3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanol	2.61	1.69	1.54	0.24	–
21	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-Isomenthol [b]	1.64	1.05	1.56	0.25	–
22	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-Neomenthol [b]	1.01	0.69	1.46	0.21	–

[a] Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse gesichert. [b] Die Lokanten 1, 2 und 5 entsprechen in der traditionellen Numerierung den Lokanten 3, 4 bzw. 1.

Tabelle 2. Ergebnisse der Verteilungsversuche mit 0.25 M Lösungen der Weinsäureester 16, 17, 23 bis 25 in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ bei 4 °C. Wäßrige Phase: 0.05 M *u(erythro)*-Norephedrin-hydrochlorid 32, 0.5 M NaPF_6 .

Ester	Alkohol im Weinsäureester	k_A	k_A	Q	$\Delta\Delta G$ [kcal mol ⁻¹]	$\Delta\Delta S$ [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]
16	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-Menthol [a, b]	0.08	0.06	1.33	0.16	–
17	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-Menthol [a, b]	0.14	0.09	1.56	0.24	–
23	1-Nonanol	0.26	0.20	1.30	0.14	–
24	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-Isomenthol [b]	0.14	0.12	1.17	0.08	–
25	4- <i>cis-tert</i> -Butylcyclohexanol [a]	0.12	0.11	1.09	0.05	–
26	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-Fenchol	0.12	0.08	1.50	0.22	–
27	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-Neomenthol [a, b]	0.11	0.05	2.20	0.43	> 10
28	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-Phenylmenthol [c]	0.10	0.08	1.25	0.12	–
29	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-Phenylmenthol [c]	0.42	0.30	1.40	0.19	–

[a, b] Siehe Tabelle 1. [c] 8-Phenylmenthol (traditionell numeriert).

Tabelle 3. Ergebnisse der Verteilungsversuche mit 1 M Lösungen der Weinsäureester 16 und 17 in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ bei 4 °C. Wäßrige Phase: 0.05 M Chloride der Ammonium-Salze 30–36, 0.5 M NaPF_6 .

Salz	Amin	Ester	k_A	k_A	Q	$\Delta\Delta G$ [kcal mol ⁻¹]
30	1-Phenylethylamin	17	2.06	2.05	1.00	0.00
31	1-Phenyl-2-aminoethanol	16	1.28	1.07	1.20	0.10
31	1-Phenyl-2-aminoethanol	17	2.16	1.09	1.98	0.38
32	<i>u(erythro)</i> -Norephedrin [a]	16	1.61	1.11	1.45	0.20
32	<i>u(erythro)</i> -Norephedrin [a]	17	1.89	0.88	2.15	0.42
33	<i>l(threo)</i> -Norephedrin [a]	16	1.11	0.91	1.22	0.11
33	<i>l(threo)</i> -Norephedrin [a]	17	2.08	1.35	1.54	0.24
34	<i>u(erythro)</i> -Ephedrin	17	4.39	2.44	1.80	0.32
35	<i>u(erythro)</i> - <i>N</i> -Methylephedrin	17	7.39	4.74	1.56	0.24
36	<i>l(threo)</i> -1,2-Diamino-1,2-dihydrostilben	17	1.36	0.71	1.92	0.36

[a] Siehe Tabelle 1.

Alle nach dem zweiten Verfahren (siehe Abschnitt 3) erhaltenen Daten sind in den Tabellen 1, 2 und 3 zusammengestellt, welche die gemessenen k_A - und k_A - und die daraus berechneten Q -Werte sowie $\Delta\Delta G$ - und $\Delta\Delta S$ -Werte enthalten. Die repräsentativen Fälle sind außerdem in den Abbildungen 1, 2 und 3 zusammen mit den Formeln der Alkoholreste der Weinsäureester graphisch dargestellt (siehe S. 1176).

5. Diskussion der Ergebnisse

Wie der Vergleich der $\Delta\Delta G$ -Werte (Tabelle 4) zeigt, sind die Enantioselektivitäten des leicht zugänglichen Weinsäureesters 17 für die Salze der 1-Phenyl-2-amino-1-alkohole mit denjenigen der besten von uns untersuchten Kronenether durchaus vergleichbar.

Tabelle 4. Vergleich der $\Delta\Delta G$ -Werte [kcal mol⁻¹] von 1 M Di(1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl-(2*R*,3*R*)-tartrat 17, 9,9'-Spirobifluoren-[22]krone-5 37 ($n = 2$) [15], Bis(9,9'-spirobifluoren)-[32]krone-6 38 [15] und 3,3'-Dimethyl-bis(1,1'-binaphthyl)-[22]krone-6 39 [16] bei Verteilungsversuchen (vgl. Tabelle 3).

Salz	Aminoalkohol	17	37	38	39
31	1-Phenyl-2-aminoethanol	0.38	0.14	0.10	0.00
32	<i>u(erythro)</i> -Norephedrin	0.42	0.41	0.35	0.57

Aus den zahlreichen Daten in den Tabellen 1, 2 und 3 und aus den Abbildungen 1, 2 und 3 lassen sich folgende allgemeine Schlußfolgerungen ziehen:

1. Alle 29 untersuchten Ester der (2*R*,3*R*)-(+)-Weinsäure bilden stabilere Komplexe mit Salzen der (1*S*)-1-Phenyl-2-aminoalkohole als mit deren (1*R*)-Enantiomeren und vice versa.
2. Die Salze mit *u(unlike)* = *erythro*-Konfiguration bilden etwas stabilere Komplexe als ihre *l(like)* = *threo*-Diastereomere. Dies steht im Einklang mit dem früheren Befund, daß die mit 1-Phenyl-2-aminoalkohol-Salzen isomeren 2-Phenyl-2-aminoalkohol-Salze nur kleine Q -Werte aufweisen^[3]. Offenbar ist der größere Kohlenwasserstoff-Rest an C-1 wesentlich für die Enantioselektivität; die Konfiguration an C-2 spielt eine geringere Rolle.
3. Die Ester der sekundären Alkohole mit weniger als acht C-Atomen unterscheiden sich wenig in ihren Enantioselektivitäten. Ihre Selektivität beruht anscheinend hauptsächlich auf den bindenden Wechselwirkungen zwischen dem Weinsäure-Teil des Esters und dem Ammonium-Salz.

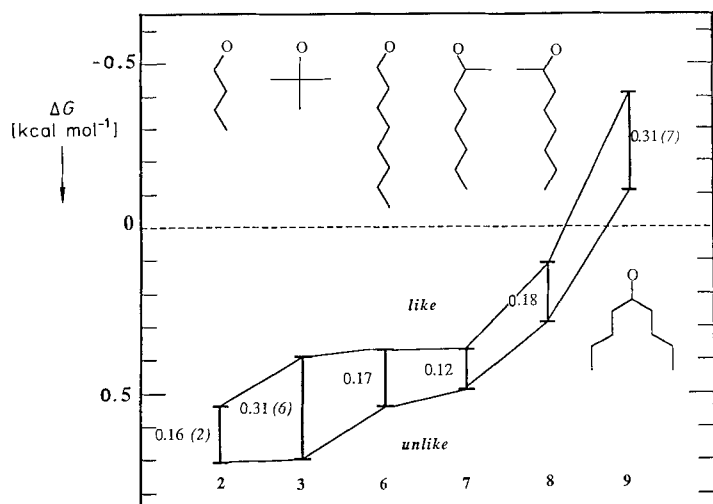


Abb. 1. $\Delta\Delta G$ -Werte [kcal mol^{-1}] (und $\Delta\Delta S$ -Werte [$\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$]) repräsentativer Weinsäureester aliphatischer Alkohole (1 M Lösungen) bezogen auf das Paar 17 und (1S,2R)-32 ($\Delta G = 0$). Als Formeln dargestellt sind die Alkoholreste der Weinsäureester.

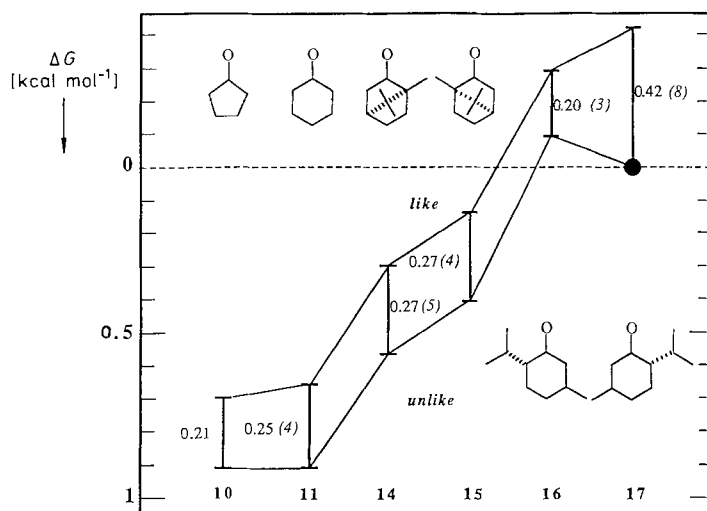


Abb. 2. $\Delta\Delta G$ -Werte [kcal mol^{-1}] (und $\Delta\Delta S$ -Werte [$\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$]) repräsentativer Weinsäureester alicyclischer Alkohole (1 M Lösungen) bezogen auf das Paar 17 und (1S,2R)-32 ($\Delta G = 0$). Als Formeln dargestellt sind die Alkoholreste der Weinsäureester.

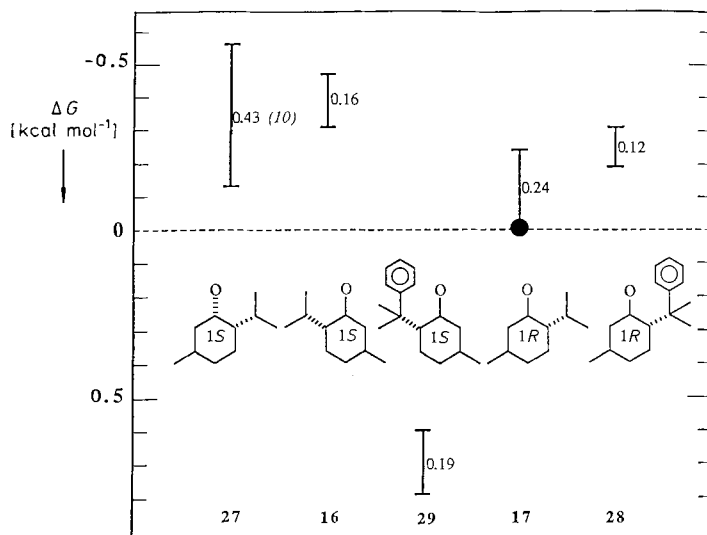
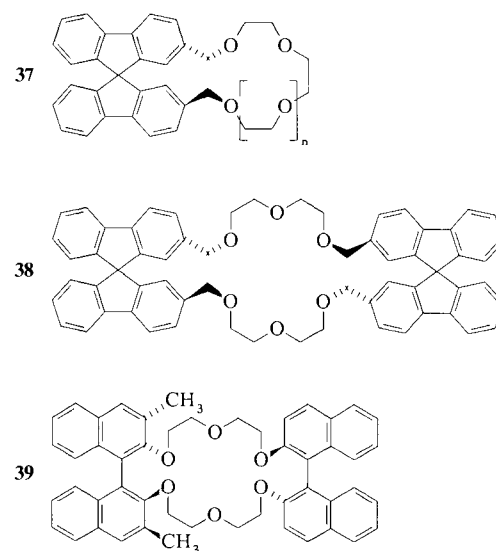
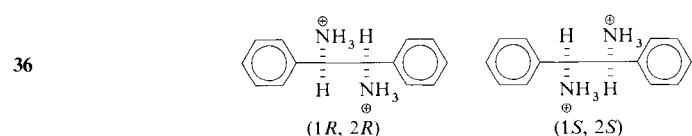
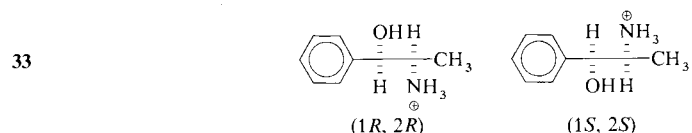
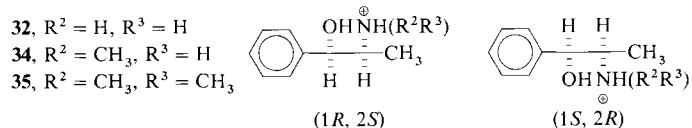


Abb. 3. $\Delta\Delta G$ -Werte [kcal mol^{-1}] (und $\Delta\Delta S$ -Werte [$\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$]) der schlechter löslichen Weinsäureester (0.25 M Lösungen) bezogen auf das Paar 17 und (1S,2R)-32 ($\Delta G = 0$). Als Formeln dargestellt sind die Alkoholreste der Weinsäureester.

4. Die gesteigerte Selektivität der Ester höherer Alkohole ist mit einer geringeren Stabilität ihrer Komplexe verbunden. Sie ist wahrscheinlich auf die verschiedenen destabilisierenden Wechselwirkungen zwischen dem Alkoholrest des Esters und den enantiomeren Ammonium-Salzen zurückzuführen. Der Steigerung der Enantioselektivität durch Variieren der Alkohol-Komponente sind durch die schlechte Löslichkeit der Weinsäureester höherer Alkohole Grenzen gesetzt. In Tabelle 2 sind die Daten der 0.25 M Lösungen der schlechter löslichen Weinsäureester 23–29 zusammengestellt. Wie die Werte der Ester 16 und 17 zeigen, ist die Enantioselektivität der verdünnten Lösungen deutlich kleiner als diejenige der 1 M Lösungen. Bemerkenswert in Tabelle 2 sind die hohe Enantioselektivität des Di-(1S,2S,5R)-neomenthyl-(2R,3R)-tartrats 27 und der geringe Einfluß der Phenylgruppen auf die Enantioselektivität der diastereomeren 8-Phenylmenthylester 28 und 29 sowie ihr stark verschiedener Einfluß auf die Stabilität der Komplexe.

5. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Verteilungsversuche mit mehreren chiralen Ammonium-Salzen zusammengestellt, um den Einfluß ihrer Strukturen auf die Enantioselektivität der Weinsäureester 16 und 17 darzulegen. Beim Salz 30 von 1-Phenyl-1-aminoethan findet man keine Enantioselektivität; die Salze 31, 32, 33 der primären Aminoalkohole und des Diamins (36) werden am



stärksten diskriminiert. Die *N*-Methylierung von **31** führt zu **34** mit erniedrigter Enantioselektivität; die Enantiomere des tertiären Ammonium-Salzes **35** werden jedoch noch immer diskriminiert: Es sind dazu nur je ein Wasserstoff am Sauerstoff und einer am Stickstoff nötig.

6. Es sei noch der frühere Befund erwähnt, daß auch der Di(5-nonyl)-(2*R*,3*R*)-2,3-dimethoxybernsteinsäureester die *u*-Norephedrin-Salze diskriminiert ($Q = 1.27$)^[1]. Die beiden Wasserstoffatome der Hydroxy-Gruppen der Weinsäure sind demnach für die Enantioselektivität nicht unerlässlich.

Alle diese Tatsachen müssen bei einem Versuch, die Enantioselektivität der Weinsäureester strukturell zu interpretieren, berücksichtigt werden.

6. Die strukturellen Grundlagen der Stereoselektivität der Weinsäureester

Die Versuche, kristalline Komplexe aus Salzen der Aminoalkohole und Weinsäureestern zu bereiten, um ihre Strukturen kristallstrukturanalytisch zu bestimmen, blieben bisher ohne Erfolg. Um Anhaltspunkte über die Struktur der Komplexe zu erhalten, wurden deshalb Röntgenstrukturanalysen ihrer Komponenten, der Hydrochloride der (1*R*,2*S*)- und (1*R*,2*R*)-Norephedrine **32** bzw. **33** und der kristallinen Weinsäureester **12–17** sowie **25** und **27** ausgeführt. Anhand dieser Strukturen hat man Modelle der Komplexe konstruiert, welche die beobachteten Selektivitäten zu deuten erlauben.

6.1. Die Strukturen der Norephedrin(1-Phenyl-2-amino-1-propanol)-Salze^[*]

Durch Röntgenstrukturanalyse von Hydrochloriden der (1*R*,2*S*)- und (1*R*,2*R*)-Norephedrine **32** bzw. **33** wurde festgestellt, daß in beiden Diastereomeren mit (1*R*)-Konfiguration der Sauerstoff und der Stickstoff in 1,2 *M*-Konformation vorliegen; daraus folgt für ihre Enantiomere die *P*-Konformation. Als Beispiel röntgenanalytisch bestimmter Strukturen sind rechts in Abbildung 4 und 5 (siehe Abschnitt 6.2) diejenigen des (1*R*,2*S*)-Norephedrinium-Ions und seines (1*S*,2*R*)-Enantiomers abgebildet. Eingehende Angaben über die Röntgenstrukturanalysen der Norephedrinhydrochloride findet man in^[7].

6.2. Die Strukturen der Weinsäureester

Es wurden Röntgenstrukturanalysen von insgesamt elf kristallinen Weinsäureestern ausgeführt. Für die Diskussion der Stereoselektivität sind die folgenden Befunde wichtig. In allen untersuchten (2*R*,3*R*)-(+)-Weinsäureestern liegen die beiden Hydroxy-Sauerstoffatome in 2,3 *M*-Konformation vor. Die beiden Hydroxy- und die beiden Carbonyl-Sauerstoffatome bilden in zehn dieser Fälle (auch bei **16**) ein fast planares Viereck, in welchem diese Sauerstoffatome eng benachbart sind. Die beiden Alkoholreste befinden sich auf der gleichen Seite der Ebene dieses Vierecks. Eine bemerkenswerte Ausnahme bildet der höchst enantioselektive Di-

(1*R*,2*S*,5*R*)-menthylester **17**, bei dem die beiden Hydroxy-Sauerstoffatome, ein Carbonyl- und ein Ether-Sauerstoffatom ein fast planares Viereck bilden (nicht in Abb. 5 eingezeichnet). Die beiden Alkoholreste befinden sich nun auf verschiedenen Seiten der Vierecksebene.

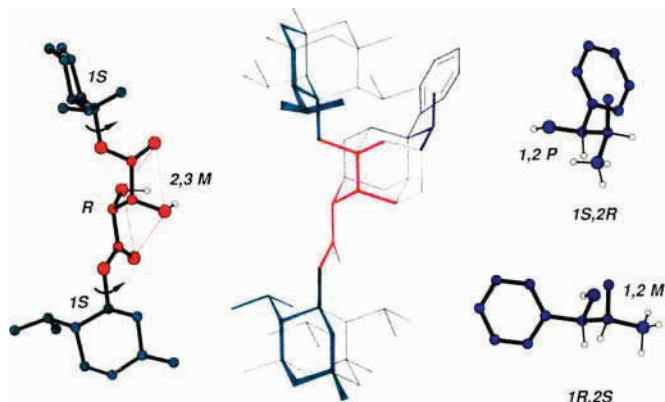


Abb. 4. Durch Röntgenstrukturanalyse ermittelte Strukturen: links Di-(1*S*, 2*R*, 5*S*)-menthyl-(2*R*, 3*R*)-tartrat **16**, rechts die enantiomeren *u*(*erythro*)-Norephedrinium-Ionen (vgl. **32**), Mitte Diamantgittersektor-Modell des (2, 3 *M*)-Komplexes (links eingezeichnetes Viereck siehe Text).

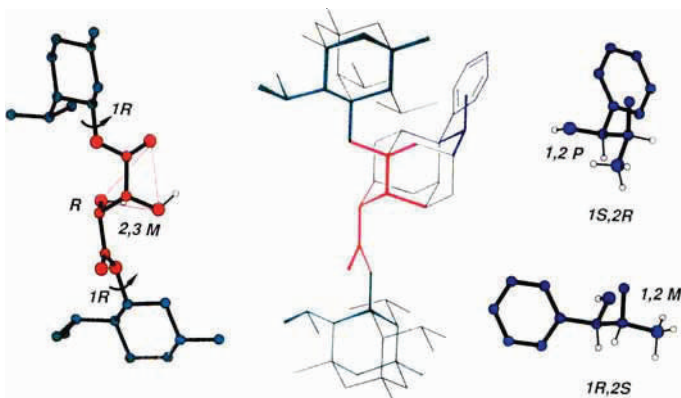


Abb. 5. Durch Röntgenstrukturanalyse ermittelte Strukturen: links Di-(1*R*, 2*S*, 5*R*)-menthyl-(2*R*, 3*R*)-tartrat **17**, rechts die enantiomeren *u*(*erythro*)-Norephedrinium-Ionen (vgl. **32**), Mitte Diamantgittersektor-Modell des (2, 3 *M*)-Komplexes (links eingezeichnetes Dreieck siehe Text).

In Abbildung 4 und 5 sind als Beispiele links die durch Röntgenstrukturanalyse bestimmten Strukturen der diastereomeren Dimethyl-tartrate **16** und **17** so abgebildet, daß die erwähnten typischen Merkmale erkennbar sind. Eingehende Angaben über andere, mit dieser Methode bestimmte Strukturen von Weinsäureestern findet man in^[8]. Es ist für die weitere Diskussion besonders wichtig, daß die drei in einem chiralen Dreieck nahe beieinander liegenden Sauerstoffatome in allen untersuchten Weinsäureestern eine potentielle, enantioselektive Bindungsstelle für Salze von 1-Phenyl-2-aminoalkoholen sind (in Abb. 5, links, eingezeichnet).

6.3. Diamantgittersektor-Modelle der Komplexe

Zur Konstruktion der Modelle der Komplexe anhand der Strukturen der Komponenten müssen einige plausible Annahmen gemacht werden.

Damit die gleichartige Enantioselektivität in allen Fällen gewährleistet ist, kann man annehmen, daß die Komponenten

[*] Einfachheit halber wird weiterhin nur der kurze Trivialname Norephedrin verwendet.

ten im Komplex an drei analogen Stellen miteinander verbunden sind (Ogston-Prinzip^[17]).

Es wurde schon erwähnt, daß das durch Röntgenstrukturanalyse gefundene Sauerstoff-Dreieck in allen Weinsäureestern, in welchen der Carbonyl-Sauerstoff den negativen Teil eines Dipols bildet und die Hydroxy-Sauerstoffatome als Wasserstoffbrücken-Partner fungieren können, eine solche Bindungsstelle wäre. Je ein Wasserstoffatom der Hydroxy- und der Ammonium-Gruppe sowie die positive Ladung der letzteren wären die entsprechenden Bindungsstellen des Ammonium-Salzes. Die mannigfaltigen Modelle, die man aufgrund dieser Annahmen konstruieren kann, unterscheiden sich beträchtlich in ihrer Konformation und Stabilität. Ceteris paribus, wenn man auch die stereoelektronischen Effekte berücksichtigt, werden diejenigen Strukturen am stabilsten sein, welche möglichst viele tetraedrisch umgebene Atome in gestaffelter Lage enthalten. Solche Strukturen oder Strukturfragmente mit gestaffelten Konformationen lassen sich idealisiert als Sektoren des Diamantgitters darstellen. In unserem Falle kann man von den röntgenstrukturanalytisch ermittelten Strukturen der Komponenten ausgehen und versuchen, aufgrund der erwähnten plausiblen Bindungsstellen ein Diamantgittersektor-Modell aufzubauen. Solche Komplex-Modelle sind stabiler, wenn die charakteristischen Konformationen ihrer Komponenten unterschiedliche ("unlike", *M,P* oder *P,M*) Helicitäten aufweisen, als diejenigen aus Komponenten mit gleichen ("like", *M,M* oder *P,P*) Helicitäten: (2*R*,3*R*)-Weinsäureester (2,3*M*) geben stabilere Komplex-Modelle mit (1*S*)-Aminoalkohol-Salzen (1,2*P*) als mit ihren (1*R*)-Enantiomeren.

Als Beispiele sind in der Mitte der Abbildungen 4 und 5 die Diamantgittersektor-Modelle gezeichnet, die aus den links und rechts abgebildeten Strukturen der Komponenten mit 2,3 *M*- und 1,2 *P*-Konformationen aufgebaut sind. Die dort ebenfalls rechts abgebildete Struktur des (1*R*,2*S*)-Norephedrinium-Ions (1,2*M*) gibt mit den gleichen (2*R*,3*R*)-Weinsäureestern weniger stabile Komplex-Modelle, was die beobachtete Präferenz dieser Ester für die (1*S*)-Enantiomere erklärt.

Anhand der wiedergegebenen Strukturen der Dimethylester **16** und **17** ist zuerst nicht einzusehen, wie die Alkoholreste der Ester und besonders ihre Konfiguration die Enantioselektivität wesentlich beeinflussen können, weil sich diese Reste im Kristall weit entfernt von der Bindungsstelle des Aminoalkohol-Salzes befinden. In Lösungen des Esters können sie sich jedoch um die C–O-Bindung drehen. Im Modell des Komplexes sind deshalb die Räume, welche die drei Rotamere der Alkoholreste einnehmen könnten, durch die entsprechenden Diamantgittersektoren dargestellt. Diese Räume sind bei enantiomeren Alkoholresten chiral und ragen in den chiralen Raum hinein, den das Aminoalkohol-Salz im Komplex beansprucht, wodurch die Beweglichkeit eingeschränkt ist. Dies erklärt die geringere Stabilität und die manchmal gesteigerte Enantioselektivität der Ester höherer Alkohole. Daß bei der Bildung des Komplexes die Rotationsfreiheit des Alkoholrestes im Ester bei diastereomeren Komplexen in verschiedenem Maße verlorenggeht, ist auch aus dem Einfluß der Größe und der Struktur des Alko-

holrestes auf die Entropie der Enantioselektivität ($\Delta\Delta S$ in Tabelle 1 und 2) ersichtlich. Diese variiert zwischen 1 cal mol⁻¹ K⁻¹ beim Diisopropylester **1** und 10 cal mol⁻¹ K⁻¹ beim Dineomentylester **27**.

7. Ausblick

Die wenigen besprochenen Beispiele zeigen, daß die im Diamantgitter abgebildeten Modelle der kleineren Moleküle die Stabilitäten gewisser Strukturen in erster Annäherung abzuschätzen erlauben. Solche Modelle können als Ausgangsstrukturen für die rechnerische Behandlung auf höherer Ebene oder auch als Grundlage für das Entwerfen stereoselektiver Moleküle dienen.

Es sei noch daran erinnert, daß sich die Diamantgittersektoren auf mehreren Gebieten der Stereochemie als Ordner von hypothetischen Strukturen oder Strukturscharen verwenden lassen. Schon 1941, bevor die Konformationsanalyse eingeführt worden war, hatte *Speakman* die wahrscheinlichen Strukturen von Perhydrodiphenensäuren und den Einfluß der Strukturen auf die Dissoziationskonstanten unter diesem Aspekt diskutiert und expressis verbis auf die oben genannte Möglichkeit hingewiesen^[18]. In unserem Laboratorium hat man das Diamantgitter herangezogen, um die Konformation und die transanularen Wechselwirkungen bei Cyclodecan-Derivaten zu interpretieren^[19]. Schließlich wurde auf diese Weise auch die Stereoselektivität von Oxido-Reduktasen charakterisiert^[20–23].

Ein uns nahestehender bekannter Chemiker [*A. E.*] hat das Diamantgitter als „Computer des armen Mannes“ bezeichnet.

Eingegangen am 13. März 1989 [A 734]

- [1] V. Prelog, Z. Stojanac, K. Kovačević, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 377.
- [2] B. Domon, K. Hostettmann, K. Kovačević, V. Prelog, *J. Chromatogr. Sci.* 250 (1982) 149.
- [3] V. Prelog, S. Mutak, K. Kovačević, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2279.
- [4] V. Prelog, M. Dumić, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 5.
- [5] L. Lasagna: *Phenylpropanolamine – A Review*, Wiley, New York 1988.
- [6] C. Pettersson, H. W. Stuurman, *J. Chromatogr. Sci.* 22 (1984) 441; C. Pettersson, G. Schill, *J. Liq. Chromatogr.* 9 (1986) 269.
- [7] M. Egli, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- [8] M. Egli, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- [9] A. P. Thoma, Z. Cimerman, U. Fiedler, D. Bedeković, M. Güggi, P. Jordan, K. May, E. Pretsch, V. Prelog, W. Simon, *Chimia* 29 (1975) 344.
- [10] V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* 50 (1978) 893.
- [11] A. P. Thoma, A. Viviani-Nauer, K. H. Schellenberg, D. Bedeković, E. Pretsch, V. Prelog, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 2303.
- [12] W. Bussmann, J.-M. Lehn, U. Oesch, P. Plumeré, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 657.
- [13] W. Bussmann, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2104.
- [14] W. Bussmann, W. Morf, Y.-P. Vigneron, J.-M. Lehn, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1439.
- [15] V. Prelog, S. Mutak, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2274.
- [16] S. C. Peacock, L. A. Domeier, F. C. A. Gaeta, R. C. Helgeson, J. M. Timko, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 8190.
- [17] A. G. Ogston, *Nature (London)* 162 (1948) 963.
- [18] J. C. Speakman, *J. Chem. Soc.* 1941, 490.
- [19] J. D. Dunitz, V. Prelog, *Angew. Chem.* 72 (1960) 896.
- [20] V. Prelog, *J. Pure Appl. Chem.* 9 (1964) 119.
- [21] H. Dutler, J. L. Van der Baan, E. Hochuli, Z. Kis, K. E. Taylor, V. Prelog, *Eur. J. Biochem.* 75 (1977) 423.
- [22] J. M. H. Graves, A. Clarks, H. J. Ringold, *Biochemistry* 4 (1965) 2655.
- [23] J. B. Jones, J. Jakovac, *Can. J. Chem.* 60 (1982) 19.