

Konfigurationsbestimmung von (2*S*,7*aR*)- und (2*S*,7*aS*)-2-Benzyl-5,6,7,7*a*-tetrahydro-pyrrolo[2,1-*b*]oxazol-3(2*H*)-on

Determination of the Configuration of (2*S*,7*aR*)- and (2*S*,7*aS*)-2-Benzyl-5,6,7,7*a*-tetrahydro-pyrrolo[2,1-*b*]oxazol-3(2*H*)-one

Klaus Th. Wanner*[#] und Georg Höfner

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10, 8000 München 2

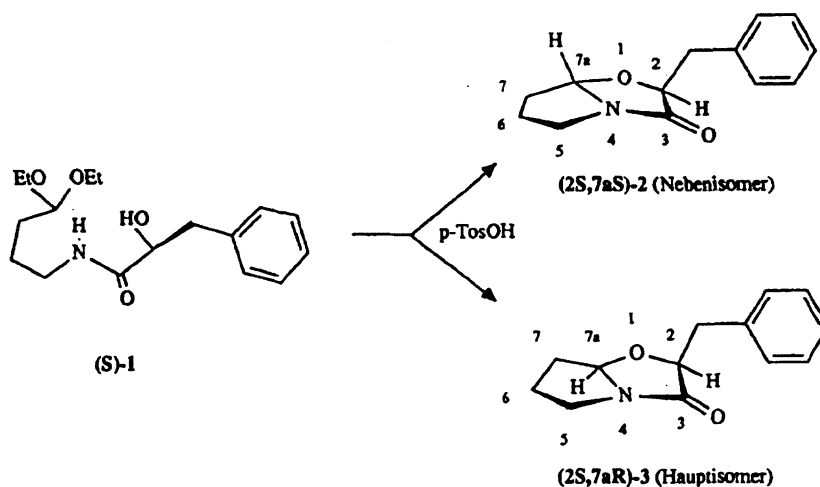
* Neue Anschrift: Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 1. August 1990

Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese 2-substituierter Pyrrolidine¹⁾ haben wir, wie kürzlich berichtet²⁾, durch säurekatalysierte Cyclisierung von (*S*)-1 die beiden Tetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-3(2*H*)-one (2*S*,7*aS*)-2 und (2*S*,7*aR*)-3 dargestellt. (2*S*,7*aS*)-2 und (2*S*,7*aR*)-3 wurden entsprechend ihrem Produktanteil als Haupt- und Nebenisomer bezeichnet; die Konfigurationen wurden nicht zugeordnet. Dazu waren weitere Untersuchungen nötig, die hier vorgestellt werden.

Zur Lösung dieses Problems erschienen NOE-Messungen geeignet. Beim Stereoisomer (2*S*,7*aS*)-2 sind die C-2/C-7*a*-Protonen *trans*- beim Stereoisomer (2*S*,7*aR*)-3 *cis*-ständig.

Zu den ¹H-NMR-Spektren ist noch zu bemerken, daß bei 2 die Signale von H-2 und H-7*a* zu den vicinalen Kopplungen noch durch eine zwischen den beiden Protonen bestehende Fernkopplung von $J = 1.8$ Hz aufspalten. Bei 3 tritt eine kleinere Fernkopplung auf ($J = 1.1$ - 1.2 Hz⁴⁾, und sie ist (im Routinespektrum) nur beim H-7*a*-Signal erkennbar. Ein long-range-Cosy ergab, daß auch hier H-2 den Kopplungspartner darstellt. Das H-2-Signal selbst zeigt erst bei Hochauflösung eine Feinaufspaltung - zur dd-Struktur, die sich als Doppeltriplett (d, J -1.2 Hz; t, J -0.6 Hz; die Außenlinien des Tripletts sind nicht aufgelöst) interpretieren ließe. Dem long-range-Cosy nach sind H-2/H-5-Fernkopplungen für diese Triplettaufspaltung ursächlich; die Intensität der Crosspeaks ist allerdings sehr gering.



Der Atomabstände wegen ist ein Nuklear-Overhauser-Effekt zwischen den genannten Protonen bestenfalls bei (2*S*,7*aR*)-3 zu erwarten.

Bei den NOE-Messungen ergab sich nun folgendes Bild: Das NOE-Differenzspektrum des Hauptisomers - es wurde unter Einstrahlung bei 5.30 ppm, der Frequenz von H-7*a* aufgenommen - zeigt für das H-2-Signal eine deutliche Intensitätszunahme von 1.6% (Abb. 1). Beim Nebenisomer war dieser Effekt dagegen mit $\leq 0.2\%$ vernachlässigbar klein (Abb. 2).

Demnach sind im Hauptisomer H-7*a* und H-2 und im Nebenisomer H-7*a* und der Benzylrest *cis*-ständig, womit dem Hauptisomer Formel 3 und dem Nebenisomer Formel 2 zukommt³⁾. Die angegebene absolute Konfiguration folgt aus der Chiralität des Startmaterials (S)-1.

Solche Fernkopplungen sind im allgemeinen dann dem Betrag nach groß, wenn eine planare W-Anordnung⁵⁾ vorliegt. Bei Abweichung von der Planarität ergeben sich geringere Kopplungskonstanten⁵⁾. Die H-7*a* - C-7*a* - O-1 - C-2 - H-2 - Kette kommt sowohl bei 2, wie auch bei 3 dann einer planaren Anordnung am nächsten, wenn man dem Benzylrest eine pseudo-axiale Stellung zuordnet. Bei 3 wird der Benzylrest eine solche Stellung kaum einnehmen, da dem sterische Wechselwirkungen mit dem Pyrrolidin-teil entgegenwirken - bei 3 befindet sich der Benzylrest auf der konvexen Molekülseite. Als Erklärung für die bei 2 und 3 hinsichtlich der W-Kopplungen bestehenden Größenunterschiede bietet sich daher an, daß bei 2 ein höherer Anteil an Konformationen mit "axialem" Benzylrest vorliegt.

Dieses Verhalten von 2 und 3 bezüglich der long-range-Kopplungen stimmt gut mit Ergebnissen überein, die bei homologen Verbindungen, den racemischen Pyrido[2,1-*b*]oxazolidinen 4 gefunden wurden⁶⁾. Im 60 MHz-¹H-NMR-

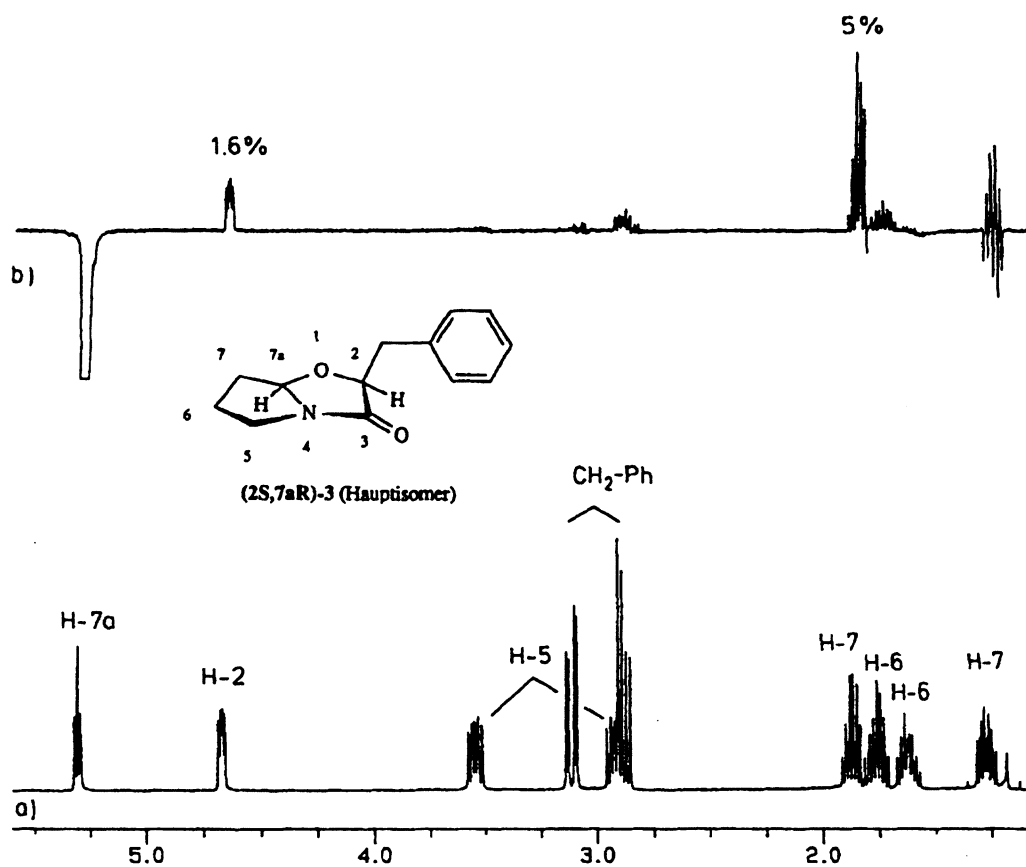


Abb. 1 a) 400-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von (2S,7aR)-3 (Hauptisomer, Zuordnung mittels H,H-Cosy-Spektren).
b) NOE-Differenz-Spektrum von (2S,7aR)-3 aufgenommen unter Entkopplung von H-7a.

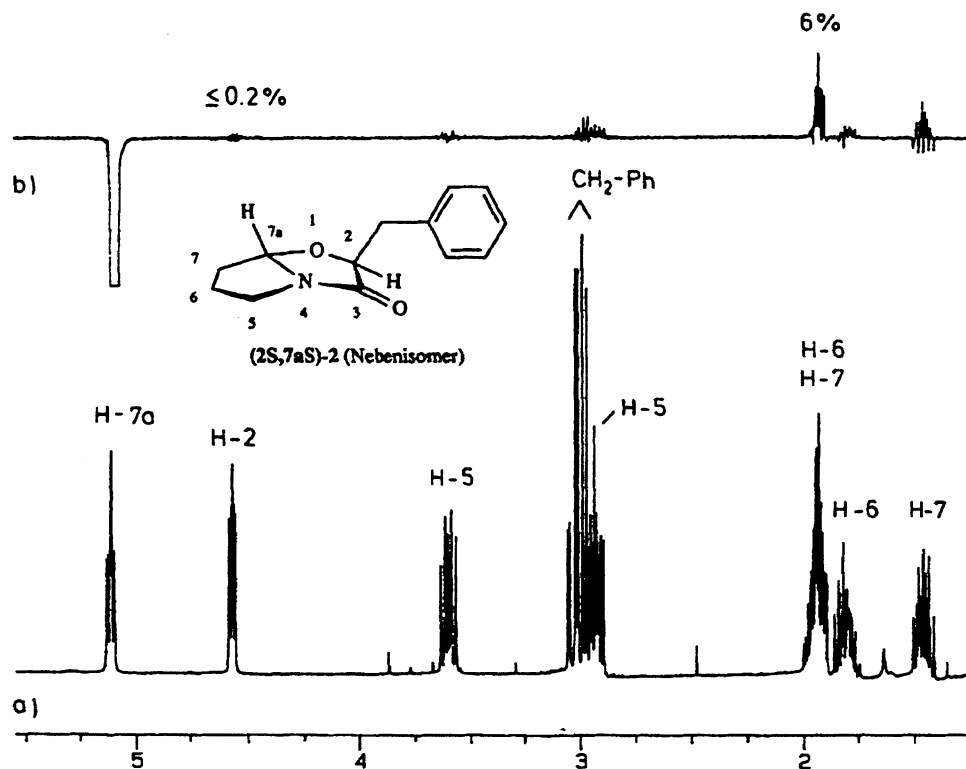
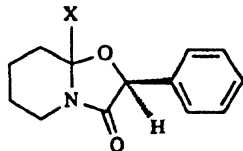


Abb. 2 a) 400-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von (2S,7aS)-2 (Nebenisomer, Zuordnung mittels H,H-Cosy-Spektren).
b) NOE-Differenz-Spektrum von (2S,7aS)-2 aufgenommen unter Entkopplung von H-7a.

Spektrum von **4a**, dessen Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse⁷⁾ gesichert ist, tritt beim Signal von H-2 ebenfalls eine long-range-Kopplung ($d, J = 1.8 \text{ Hz}$) auf, bei **4b** dagegen nicht.



4a X: \rightarrow H

4b X: \leftarrow H

Nur ein Enantiomer des Racemats ist dargestellt.

Herrn Prof. F. Eiden danken wir für die großzügige Förderung, Herrn Dr. H. Lerche für die Durchführung der NMR-Messungen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimentelle Angaben

Die ¹H-NMR-, long-range-Cosy- und NOE-Differenzspektren wurden an einem 400 JNM-GX von Jeol in CDCl₃ aufgenommen. Für die NOE-Spektren gilt: Entkopplerleistung 43.75 dB, Einstrahlzeit 8 s.

Literatur und Fußnoten

- 1 K.Th. Wanner und G. Höfner, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 99 (1989).
- 2 K.Th. Wanner und G. Höfner, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 93 (1989).
- 3 Die Konfigurationszuordnung gilt natürlich auch für die Racemate²⁾.
- 4 Aus den hochaufgelösten ¹H-NMR-Spektren ergab sich dieser i. Vgl. zu den ursprünglich berichteten 0.9 Hz²⁾ etwas höhere Wert.
- 5 L.M. Jackman und S. Sternhell: Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd Edition, p. 334, Pergamon Press, Oxford 1969.
- 6 N.G. Johansen, B. Ackermark und B. Sjöberg, Acta Chem. Scand. B 30, 383 (1976).
- 7 G. Malmros und A. Wagner, Cryst. Struct. Commun. 6, 553 (1977). [KPh551]