

CHEMISCHE BERICHTE

FORTSETZUNG DER
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

115. JAHRGANG · HEFT 5 · SEITE 2015 – 2384

Dieses Heft wurde am 3. Juni 1982 ausgegeben.

Beiträge zur ^{15}N -NMR-Spektroskopie

Substituenteneffekte in monosubstituierten Pyrazinen

*Stefan Tobias, Peter Schmitt und Harald Günther**

Fachbereich 8, Organische Chemie II, Universität-GH Siegen,
Postfach 210209, D-5900 Siegen

Eingegangen am 19. Oktober 1981

Für 14 monosubstituierte Pyrazine wurden die chemischen Verschiebungen $\delta(^{15}\text{N})$ und die Kopplungskonstanten $^2J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ bestimmt. Substituenteneinflüsse und Beziehungen zur chemischen Verschiebung der ^{13}C -Resonanzen werden diskutiert.

Studies on ^{15}N NMR Spectroscopy

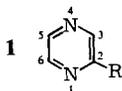
Substituent Effects in Mono-substituted Pyrazines

Chemical shifts $\delta(^{15}\text{N})$ and coupling constants $^2J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ have been determined for 14 mono-substituted pyrazines. Substituent effects and relations to the chemical shift of ^{13}C resonances are discussed.

Für die Zuordnung von Resonanzsignalen in der ^{15}N -NMR-Spektroskopie substituierter Heterocyclen sind Substituentenparameter von Bedeutung, da experimentelle Zuordnungsmethoden über ^1H -gekoppelte ^{15}N -Spektren wegen der Unempfindlichkeit des ^{15}N -Kerns für das NMR-Experiment¹⁾ oft versagen. Auf der anderen Seite geben solche Daten auch Hinweise auf die elektronischen Wechselwirkungen zwischen dem Substituenten und dem heteroaromatischen System.

Von Pyrazin sind u. W. Substituentenparameter bisher weder für die ^{15}N - noch für die ^{14}N -Resonanz bestimmt worden^{1,2)}. Da wir in anderem Zusammenhang eine Reihe von monosubstituierten Pyrazinen (**1**) hergestellt haben, lag die Ermittlung der ^{15}N -

Daten nahe. Die Ergebnisse sind auch im Hinblick auf die kürzlich von *Städli* und *v. Philipsborn* mitgeteilten Ergebnisse für Pyridine und Pyrimidine³⁾ von Interesse.



Ergebnisse und Diskussion

Um die Zuordnung der ^{15}N -Resonanzen in **1** auf eine gesicherte Basis zu stellen, wurden in allen Fällen die ^1H -gekoppelten ^{15}N -Spektren aufgenommen. Diese liefern aufgrund der geminalen Spin-Spin-Wechselwirkung bei der verwendeten Feldstärke B_0 von 9.4 T und einer ^1H -Frequenz von 400 MHz für N-1 ein Dublett und für N-4 ein Triplet erster Ordnung (vgl. Abb. 1). Die Verschiebungsdaten sowie die geminalen ^{15}N , ^1H -Kopplungskonstanten – sofern sie hinreichend genau bestimmt werden konnten – sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Abweichungen von der Literatur behandeln wir im experimentellen Teil. Für die Diskussion bilden wir mit den Daten der unsubstituierten Stammsubstanz die Substituenteninkremente S_{ortho} und S_{meta} (als $\Delta\delta$ -Werte), die in Tab. 2 und 3 zusammengestellt sind. Dort haben wir auch die entsprechenden Inkremente für die ^{13}C -Resonanzen von Benzol⁴⁾ und Pyrazin und für die ^{15}N -Resonanzen von Pyridin und Pyrimidin³⁾, soweit sie verfügbar waren, aufgeführt. Die Reihenfolge der einzelnen Substituenten wurde dabei nach der Größe des Substituenteneffektes auf die ^{15}N -Resonanzen im Pyrazin gewählt.

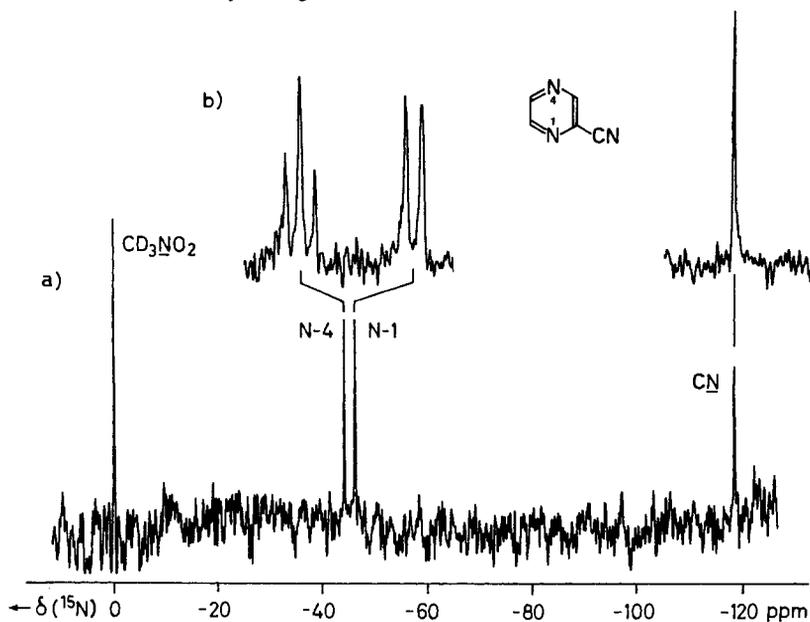


Abb. 1. 40.53-MHz- ^{15}N -NMR-Spektrum von Cyanpyrazin (**1**, R = CN) in DMSO (3 M); δ (ppm)-Skala, bez. auf $\text{CD}_3^{15}\text{NO}_2$; a) ^1H -entkoppelt, 288 Durchgänge; b) ^1H -gekoppelt und gedehnt ($\times 10.8$), 2276 Durchgänge

Tab. 1. ^{15}N -Chemische Verschiebungen und geminale ^{15}N , ^1H -Kopplungskonstanten in monosubstituierten Pyrazinen (1); δ -Werte (ppm) bzw. auf externes CD_3NO_2 , 2J -Daten in Hz

| R | $\delta(\text{N-1})$ | $^2J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ | $\delta(\text{N-4})$ | $^2J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| H | -46.9 | - | -46.9 | - |
| F | -91.9 | - | -29.2 | 10.7 |
| Cl | -57.1 | 10.3 | -37.3 | 10.5 |
| Br | -54.3 | 11.2 | -45.2 | 10.7 |
| I | -32.0 | 12.1 | -41.8 | 10.3 |
| CH_3 | -48.8 | 9.2 | -46.8 | 11.0 |
| OCH_3 | -101.6 | 11.8 | -38.6 | - |
| SCH_3 | -63.7 | 11.4 | -47.8 | - |
| CO_2H | -47.3 | 11.4 | -45.3 | 10.7 |
| CO_2CH_3 | -47.8 | 11.0 | -45.0 | 10.3 |
| CONH_2^{a} | -57.4 | 11.0 | -44.2 | 11.0 |
| CN^{b} | -46.5 | 11.2 | -44.5 | 9.8 |
| COCH_3 | -51.5 | 11.0 | -44.8 | 11.0 |
| NH_2^{c} | -106.6 | 11.0 | -45.9 | 10.6 |
| $\text{N}(\text{CH}_3)_2^{\text{d}}$ | -104.3 | 12.2 | -45.4 | 10.4 |

a) $\delta(\text{NH}_2) = -279.1$. - b) $\delta(\text{CN}) = -119.5$. - c) $\delta(\text{NH}_2) = -309.2$. - d) $\delta(\text{N}(\text{CH}_3)_2) = -320.6$.

Tab. 2. Substituenteninkremente S_{ortho} für ^{15}N - und ^{13}C -Resonanzen in verschiedenen Sechsringaromaten (ppm)

| R | $S_o(^{15}\text{N})$ | | | $S_o(^{13}\text{C})$ | |
|---------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------|
| | Pyrazin (N-1) | Pyridin ^{a)} | Pyrimidin ^{a)} | Benzol ^{b)} | Pyrazin (C-3) ^{c)} |
| NH_2 | -59.7 | -50.8 | -45.0 | -13.3 | -13.3 |
| $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -57.4 | - | - | -15.6 | -15.7 |
| OCH_3 | -54.7 | -49.7 | -38.1 | -14.4 | -10.7 |
| F | -45.0 | -41.6 | -47 | -12.9 | -12.2 |
| SCH_3 | -16.8 | - | -12.0 | -1.8 | -2.9 |
| CONH_2 | -10.5 | -10.5 | - | - | -2.1 |
| Cl | -10.2 | -9.6 | -4.4/-5.6 | +0.4 | -1.2 |
| Br | -7.4 | -1.3 | 0 | +3.4 | +1.7 |
| COCH_3 | -4.6 | -2.7 | - | +0.1 | -1.9 |
| CH_3 | -1.9 | -0.4 | -0.2 | +0.7 | -1.9 |
| CO_2CH_3 | -0.9 | -1.4 ^{d)} | - | -0.5 | -0.3 |
| CO_2H | -0.4 | -2.4 | - | +1.5 | -0.3 |
| CN | +0.4 | +0.8/-0.9 | +19 | +3.6 | +2.7 |
| I | +14.9 | - | +17 | +10.2 | +6.9 |

a) Ref. 3) - b) Ref. 4) - c) Ref. 19) - d) Diese Arbeit.

Betrachten wir zunächst die *ortho*-Effekte (Tab. 2), so steht die Gruppe der starken π -Donatoren mit Werten von 45–60 ppm Hochfeldverschiebung am Anfang. Es folgen schwächere Abschirmeffekte bei $\text{R} = \text{SCH}_3$ bis COCH_3 sowie eine sehr geringe Beeinflussung in beiden Feldrichtungen für die Methyl-, Ester, Cyan- und Carboxylgruppe, bis schließlich bei Iod eine relativ starke Entschirmung beobachtet wird. Interessant ist, daß im Gegensatz zur ^{13}C -Resonanz auch π -Akzeptoren wie die Acetyl- und die Esterfunktion abschirmende Wirkung besitzen. Unsere Beobachtungen entsprechen daher den bei Pyridin und Pyrimidin gemachten Erfahrungen³⁾, wobei die S_o -Werte für

alle drei Verbindungsklassen weitgehend ähnlich sind. Dennoch ist eine einfache Übertragung der Daten von einem System auf das andere nicht unproblematisch. So zeigt sich etwa für $S_o(\text{NH}_2)$ mit Werten von -59.7 , -50.8 und -45.0 ppm eine deutliche Abstufung in der Reihe Pyrazin – Pyridin – Pyrimidin. Ähnliches gilt für die Methoxygruppe. Da beim Fluor für Pyrimidin nur ^{14}N -Daten zur Verfügung standen, die wegen der großen Linienbreiten mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind, muß der Gang der $S_o(\text{F})$ -Werte noch als ungenau betrachtet werden.

Die Inkremente der ^{13}C -Resonanz von Benzol und Pyrazin folgen dem für die ^{15}N -Daten beobachteten Gang, allerdings in abgeschwächter Form. Die höhere Empfindlichkeit der ^{15}N -Resonanz für Substituenteneffekte, die sich in den ppm-Daten widerspiegelt, bedeutet jedoch nicht, daß die ^{15}N -Resonanz für den Nachweis von Substituenteneffekten der ^{13}C -Resonanz generell überlegen wäre. Wegen des um den Faktor 0.4 geringeren magnetogyrischen Verhältnisses des ^{15}N -Kerns sind die chemischen Verschiebungen der Resonanzfrequenz (in Hz) – und damit die spektrale Auflösung – für beide Kerne ähnlich, worauf schon v. Philipsborn hingewiesen hat³⁾.

Verzichtet man auf eine detaillierte Analyse einzelner Punkte, so ist auch im vorliegenden Fall, wie bei den Pyridinen und Pyrimidinen³⁾, eine lineare Regression möglich. Nach Abb. 2 erhält man $S_o(^{15}\text{N}) = 3.05 S_o(^{13}\text{C}) - 9.68$ mit einem Korrelationskoeffizienten $R = 0.9744$. Man kann daher folgern, daß im großen und ganzen die chemischen Verschiebungen beider Kerne den gleichen Einflüssen unterliegen, jedoch zeigen der große Achsenabschnitt und die Standardabweichung der $S_o(^{15}\text{N})$ -Werte (± 6 ppm), daß sehr wohl unterschiedliche Faktoren von Bedeutung sein können. Dies im einzelnen aufzuklären, wird Aufgabe zukünftiger, eingehender Untersuchungen sein müssen.

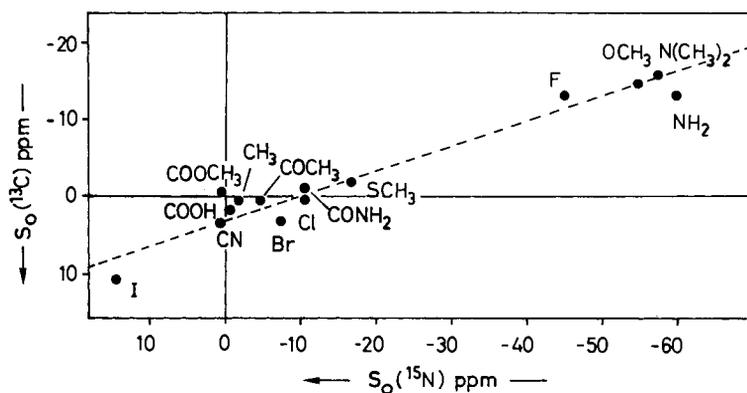


Abb. 2. Korrelation der Substituenteninkremente S_o für die ^{15}N -Resonanz von N-1 in 2-substituierten Pyrazinen und die ^{13}C -Resonanz von C-2 in monosubstituierten Benzolen

Die Inkremente S_m (Tab. 3) sind erwartungsgemäß von kleinerem Betrag. Hier kann jedoch – auch absolut – eine deutlich höhere Substituenten-Empfindlichkeit der ^{15}N -Resonanz im Vergleich zur ^{13}C -Resonanz festgestellt werden. Es fällt auf, daß Fluor nun am Anfang der Tabelle steht, während die NH_2 -Gruppe in der mittleren Gruppe zu finden ist. Wie Abb. 3 zeigt, folgen die $\Delta\delta$ -Werte der Elektronegativität nach

Tab. 3. Substituenteninkremente S_{meta} für ^{15}N - und ^{13}C -Resonanzen in verschiedenen Sechsringaromaten (ppm)

| R | $S_m(^{15}\text{N})$ | | $S_m(^{13}\text{C})$ | | |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|--|-------|
| | Pyrazin (N-4) | Pyridin ^{a)} | Pyrimidin ^{a)} | Benzol ^{b)} Pyrazin (C-6) ^{c)} | |
| F | +17.7 | +6.1 ^{d)} | — | +1.4 | -4.3 |
| Cl | +9.6 | +5.2 | — | +1.3 | -1.4 |
| OCH ₃ | +8.3 | +5.3 | — | +1.0 | -10.7 |
| I | +5.1 | — | — | +2.9 | +0.8 |
| CONH ₂ | +2.7 | -1.5 | — | — | -2.4 |
| CN | +2.4 | -0.8 | +9.8 | +0.6 | -0.1 |
| COCH ₃ | +2.1 | — | — | 0 | -1.8 |
| CO ₂ CH ₃ | +1.9 | -0.3 | +0.1 | -0.5 | -1.1 |
| Br | +1.7 | +6.3 | — | +1.7 | -0.4 |
| NH ₂ | +1.0 | -0.9 | -3.3 | +0.9 | -4.1 |
| CO ₂ H | +1.6 | -1.4 | — | 0 | -1.3 |
| N(CH ₃) ₂ | +1.5 | — | — | +1.0 | -4.4 |
| CH ₃ | +0.1 | +0.3 | -1.1 | +0.1 | -2.9 |
| SCH ₃ | -0.9 | — | — | +0.4 | -1.8 |

a) Ref. 3) – b) Ref. 4) – c) Ref. 19) – d) Diese Arbeit.

Huggins⁵⁾, so daß man im wesentlichen eine induktive Wechselwirkung annehmen kann. Bemerkenswerterweise fällt der Meßpunkt für das Bromderivat aus der nahezu linearen Beziehung für die Halogene heraus, während sich bei gleicher Auftragung der ^{13}C -Daten ein einheitliches Verhalten aller Halogene ergibt. Das Pyridin-Inkrement $S_m(\text{Br})$ würde hier besser ins Bild passen, jedoch zeigen die Pyridin-Inkremente selbst keinen definierten Gang. Eine überzeugende Erklärung für diese Diskrepanzen kann im Moment nicht gegeben werden.

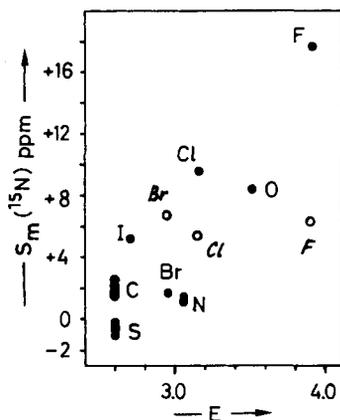


Abb. 3. Korrelation der Substituenteninkremente S_m für die ^{15}N -Resonanz von N-4 in 2-substituierten Pyrazinen mit der Elektronegativität nach Huggins⁵⁾; \circ Pyridin-Inkremente (Tab. 3) zum Vergleich

Die geminalen Kopplungskonstanten – deren Vorzeichen als negativ angenommen werden kann¹⁾ – zeigen, berücksichtigt man den Meßfehler von ± 0.4 Hz, keine signifikante oder systematische Substituentenabhängigkeit. Sie stimmen ferner mit den ent-

sprechenden 2J -Daten der Pyridine und Pyrimidine⁶⁾ praktisch überein und sind daher für die Diskussion elektronischer Strukturparameter wenig ergiebig. Wegen ihres im Vergleich zur vicinalen Konstanten großen Betrages haben sie jedoch für die Zuordnung von ^{15}N -Resonanzen Bedeutung.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Synthese der Pyrazine 1 folgte bekannten Arbeitsvorschriften: $\text{R} = \text{F}^7)$; $1^8)$; $\text{CH}_3\text{O}^9)$; $\text{CH}_3\text{S}^{10)$; $\text{CN}^{11)}$; $\text{COCH}_3^{12)}$; $\text{N}(\text{CH}_3)_2^{10)}$; mit $\text{R} = \text{Cl}$, CH_3 , CO_2H , CONH_2 und NH_2 waren sie käuflich (EGA-Chemie, Steinheim). Die Veresterung der Säure erfolgte nach Lit.¹³⁾ für die Darstellung von Brompyrazin (die Literaturvorschrift¹⁴⁾ wie folgt abgewandelt: Jeweils 6,0 g frisch destilliertes Phosphortribromid und Phosphoroxybromid und 3,0 g Hydroxypyrazin (31 mmol) wurden vorsichtig bei 60°C zur Reaktion gebracht. Sofortiges Abkühlen und weiteres Rühren bei 50°C ergaben einen zähen Brei, der auf Eis gegossen wurde. Die saure Lösung wurde mit konz. Ammoniaklösung neutralisiert und mit Ether im Extraktor extrahiert. Aufarbeitung erfolgte wie beschrieben¹⁴⁾ (Ausb. 55 %).

^{15}N -NMR-Spektren: Supraleitendes NMR-Spektrometer vom Typ Bruker WH-400, ausgestattet mit ^1H -Entkoppler und Deuterium-Lockkanal sowie einem Rechner vom Typ Aspect 2000. ^{15}N -Messfrequenz 40.53 MHz, ^1H -Entkopplerfrequenz 400 MHz.

Als Meßzellen dienten 10-mm-Röhrchen mit einer coaxialen Meßzelle (5 mm) für die Aufnahme der Lock- und Standardsubstanz. Hier verwendete man CD_3NO_2 , dessen Deuteriumresonanz als Locksignal und dessen ^{15}N -Resonanz als *externer* Standard benutzt wurde. Auf eine Suszeptibilitätskorrektur wurde dabei verzichtet. Die spektrale Breite betrug in der Regel 6 kHz bei 16 K Datenpunkten (digitale Auflösung ± 0.73 Hz oder 0.02 ppm), ca. $1 - 2 \times 10^3$ Interferogramme wurden registriert. Für die ^1H -entkoppelten Spektren verwendete man zur Vermeidung von Komplikationen durch den negativen Kern-Overhauser Effekt (NOE) die gepulste Entkopplungstechnik mit NOE-Unterdrückung¹⁵⁾ bei einem Pulswinkel von 90° und Pulsdelay-Zeiten von > 15 s. Für die gekoppelten Spektren benutzte man die gleichen Bedingungen oder kleinere Pulswinkel mit kürzeren Delay-Zeiten und $(\gamma/2\pi)B_2 = 0$. Die digitale Auflösung wurde hier durch Nullen-addition in der Zeitdomäne verbessert (± 0.4 Hz). Als Lösungsmittel diente bei allen Proben DMSO, die Konzentrationen waren 1.8–3.5 molar.

Da das aus Literaturdaten¹⁶⁾ ableitbare S_m -Inkrement für 3-Fluorpyridin von unserem an Fluorpyrazin bestimmten Wert stark abweicht, haben wir 3-Fluorpyridin erneut vermessen. Wir fanden in DMSO $\delta(^{15}\text{N}) = -56.9$ ppm (bez. auf externes $\text{DC}_3^{15}\text{NO}_2$) und mit $\delta(^{15}\text{N})$ Pyridin = -63.0 ppm³⁾ den in Tab. 3 angegebenen Wert von 6.1 ppm. Auch die starke Differenz zwischen dem von uns gefundenen S_o -Inkrement für die CO_2CH_3 -Gruppe in Pyridin (-1.4 ppm, vgl. Tab. 2) und dem Literaturwert $S_o(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)$ für den Ethylester ($+11.8$ ppm¹⁾, vgl. auch Tab. 2 in Lit.³⁾ veranlaßte uns, Picolinsäure-ethylester in DMSO zu vermessen. Wir fanden $\delta(^{15}\text{N}) = -64.1$ ppm (bez. auf externes $\text{CD}_3^{15}\text{NO}_2$). Damit erhält man $S_o(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5) = -1.1$ ppm, in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen für den Methylester. Da auch die Messung der reinen Flüssigkeit $S_o(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5) = -0.5$ ppm lieferte, ist der in Lit.¹⁾ zitierte Wert von 11.8 ppm falsch.

Für Pyrazin selbst weicht der Literaturwert einer $^1\text{H}\{^{14}\text{N}\}$ -INDOR-Messung¹⁷⁾ um 13.4 ppm von unserem Ergebnis ab. Er ist in Lit.¹⁾ zudem falsch angegeben. Unser Resultat stimmt dagegen mit dem der unabhängigen ^{15}N -Messung von *Städli* und *von Philipsborn*¹⁸⁾, die einen Wert von -46.3 ppm fanden (vgl. auch Lit.²⁾, S. 130), gut überein.

- 1) G. C. Levy und R. L. Lichter, Nitrogen-15 NMR Spectroscopy, Wiley & Sons, New York 1979.
- 2) G. J. Martin, M. L. Martin und J.-P. Gouesnard, ^{15}N -NMR Spectroscopy in NMR Basic Principles and Progress, Bd. 18, Springer Verlag, Berlin 1981.
- 3) W. Städeli und W. von Philipsborn, Org. Magn. Reson. **15**, 106 (1981).
- 4) G. C. Levy, R. L. Lichter und G. L. Nelson, Carbon-13 NMR Spectroscopy, 2. Aufl., Wiley & Sons, New York 1980.
- 5) M. L. Huggins, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4123 (1953).
- 6) W. Städeli, P. Bigler und W. von Philipsborn, Org. Magn. Reson. **16**, 170 (1981).
- 7) H. Rutner und P. E. Spoerri, J. Heterocycl. Chem. **3**, 435 (1966).
- 8) A. Hirschberg und P. E. Spoerri, J. Org. Chem. **26**, 1907 (1961).
- 9) A. Albert und J. N. Phillips, J. Chem. Soc. **1956**, 1294.
- 10) G. W. H. Cheeseman, J. Chem. Soc. **1960**, 242.
- 11) M. Robba, Ann. Chim. (Paris) **5**, 12^{me} Ser., 351 (1960).
- 12) S. Kushner, M. Datalian, J. L. Sanjurjo, F. L. Bach jr., S. R. Safir, V. K. Smith jr. und J. H. Williams, J. Am. Chem. Soc. **74**, 3617 (1952).
- 13) S. A. Hall und P. E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc. **62**, 664 (1940).
- 14) G. Karmas und P. E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc. **78**, 2141 (1956).
- 15) H. Günther, NMR-Spectroscopy, S. 359, Wiley & Sons, Chichester 1980.
- 16) M. P. Sibi und R. L. Lichter, Org. Magn. Reson. **14**, 494 (1980).
- 17) H. Saito, Y. Tanaka und S. Nagata, J. Am. Chem. Soc. **95**, 324 (1973).
- 18) W. Städeli und W. v. Philipsborn, Helv. Chim. Acta **63**, 504 (1980).
- 19) H. Günther und S. Tobias, unveröffentlicht.

[366/81]