

## Beiträge zur $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektroskopie

### Protonierung und Tautomerie in Purinen: Purin und 7- und 9-Methylpurin<sup>1)</sup>

Martin Schumacher und Harald Günther\*

Fachbereich 8, Organische Chemie II, Universität-GH Siegen,  
Postfach 210209, D-5900 Siegen 21

Eingegangen am 4. Oktober 1982

Die  $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektren von Purin (1), 7- und 9-Methylpurin (2, 3) wurden in verschiedenen Medien (NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 20%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 90%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , DMSO,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{FSO}_3\text{H}$ ) gemessen und zugeordnet. Aus den  $\sigma(^{15}\text{N})$ -Daten werden Protonierungsorte und Tautomerie-Verhältnisse abgeleitet. Der Einfluß der *N*-Protonierung auf die geminalen  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ -Spin-Spin-Kopplungskonstanten wird diskutiert.

#### Contributions to $^{15}\text{N}$ NMR Spectroscopy

#### Protonation and Tautomerism in Purines: Purine, 7- and 9-Methylpurine<sup>1)</sup>

The  $^{15}\text{N}$  NMR spectra of purine (1), 7- and 9-methylpurine (2, 3) have been measured and assigned in various media (NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 20%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 90%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , DMSO,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{FSO}_3\text{H}$ ). Protonation sites and tautomer ratios are derived from the  $\sigma(^{15}\text{N})$  data. The effect of *N*-protonation of the geminal  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$  spin-spin coupling constants is discussed.

Basizitäts-Untersuchungen an Stickstoff-Heterocyclen finden in der Kohlenstoff-13-NMR-Spektroskopie ein wichtiges Hilfsmittel. Insbesondere die  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -Spin-Spin-Kopplungskonstanten haben sich in letzter Zeit neben den chemischen Verschiebungen als empfindliche Parameter für die Aufklärung von Protonierungssequenzen und Tautomerie-Problemen erwiesen<sup>2,3)</sup>. Ergänzende und möglicherweise direktere Informationen zu diesen Fragen kann man andererseits von der Stickstoff-15-NMR-Spektroskopie erwarten, die besonders durch die Einführung von Hochfeld-Geräten und die Anwendung neuer Pulstechniken wegen des damit erzielten Empfindlichkeitsgewinns attraktiver geworden ist. Wir haben deshalb versucht, unsere kürzlich auf der Basis von  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten erhaltenen Befunde zur Protonierungssequenz und zur Tautomerie in Purin (1) und seinen Ionen<sup>3)</sup> durch  $^{15}\text{N}$ -NMR-Messungen zu vervollständigen. Wegen der in Purin vorliegenden *N*-7*H*/*N*-9*H*-Tautomerie wurden auch 7- und 9-Methylpurin (2 bzw. 3) untersucht, über deren  $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte wir hier ebenfalls berichten.

## Ergebnisse

Mit nur 0.36% natürlichem Vorkommen stellt der  $^{15}\text{N}$ -Kern wegen seiner geringen Empfindlichkeit für Routine-Untersuchungen immer noch ein Problem dar<sup>4)</sup>. Die Schwierigkeiten sind allerdings durch den verstärkten Einsatz von Hochfeld-Geräten (Verbesserung der Boltzmann-Verteilung) und die Anwendung spezieller Pulstechniken, wie etwa der INEPT-Pulsfolge<sup>5)</sup>, vermindert worden. Für die vorliegenden Untersuchungen konnten wir auf diese Vorteile zurückgreifen und die Meßzeiten zur Erzielung eines guten Signal/Rausch-Verhältnisses in erträglichen Grenzen halten.

Von allen Proben wurde jeweils ein konventionelles  $^1\text{H}$ -gekoppeltes  $^{15}\text{N}$ -FT-NMR-Spektrum sowie ein Spektrum mit der INEPT-Pulssequenz<sup>5)</sup> aufgenommen. Komplikationen durch den oft störenden Einfluß des Kern-Overhauser-Effektes wurden dadurch vermieden. Signale von methylierten Stickstoffen konnten wegen der starken Multipllett-Aufspaltung im  $^1\text{H}$ -gekoppelten FT-Spektrum meist nicht beobachtet werden. Im Gegensatz dazu ließen sich diese Resonanzen, wie auch die der anderen  $^{15}\text{N}$ -Kerne, in den entsprechenden INEPT-Spektren, bei denen eine mittlere geminale  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplung von 11 Hz für den Parameter  $\tau$  der INEPT-Pulsfolge (vgl. exp. Teil) verwendet wurde, als Dubletts nachweisen (Abb. 1). In Tab. 1 sind die gemessenen Abschirmungskonstanten sowie die geminalen  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten zusammengestellt.

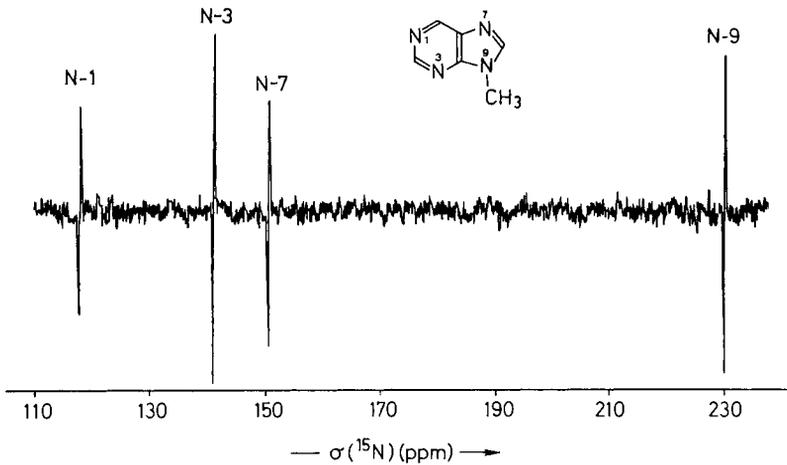


Abb. 1. 40.53-MHz- $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektrum von **3** in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , aufgenommen nach der INEPT-Pulsfolge<sup>5)</sup> (vgl. exp. Teil); spektraler Bereich 6024 Hz, 6293 Durchgänge, Meßzeit 4.75 h;  $\sigma$ -Skala bez. auf ext.  $\text{CD}_3^{15}\text{NO}_2$

**Zuordnung der  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen:** Durch Vergleich der nach den beiden oben diskutierten Methoden aufgenommenen Spektren konnte bei den *N*-Methylpurinen eine eindeutige Zuordnung der *N*-Methyl-Resonanz getroffen werden. Für die Zuordnung der anderen Signale dienten die geminalen  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten, die bei N-3 und dem unsubstituierten Stickstoffatom im Imidazolteil zu Dublettaufspaltungen und bei N-1 zu erhöhter Multiplizität (Dublett von Dubletts) führen. Eine Unterscheidung zwischen der N-3-Resonanz und der Resonanz des Fünfring-Stickstoffs N-9 bzw. N-7 war dann aufgrund der charakteristischen Lage der N-3-Resonanz bei tiefem Feld möglich und konnte unabhängig durch die Ergebnisse für das Purin-Anion (vgl unten) bestätigt werden.

Im Falle des Purin-Anions **1c** konnten wir die Zuordnung der Fünfring- $^{15}\text{N}$ -Resonanzen, die sich nur wenig unterscheiden, erstmals experimentell sichern. Zunächst diente zur eindeutigen Differenzierung zwischen den  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen im Fünf- und Sechsring das Spektrum des 8-D-Derivates, bei dem die aufgrund der geminalen

$^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungen  $^2J(7,8)$  und  $^2J(9,8)$  auftretenden Dublettaufspaltungen der Fünfring-Signale entfallen. Damit ist für **1c** und **1** (vgl. unten) die Absorption der Fünfring-Stickstoffe bei höherem Feld gesichert.

Tab. 1.  $^{15}\text{N}$ -Abschirmungskonstanten  $\sigma$  (ppm) rel. zu ext.  $\text{CD}_3\text{NO}_2$  und geminale  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten  $J$  (Hz) von Purin (**1**) sowie 7- und 9-Methylpurin (**2**, **3**) in verschiedenen Medien<sup>a)</sup>

Solvens	$\sigma(\text{N-1})$	$\sigma(\text{N-3})$	$\sigma(\text{N-7})$	$\sigma(\text{N-9})$	$^2J(1,2)$	$^2J(1,6)$	$^2J(3,2)$	$^2J(7,8)$	$^2J(9,8)$
<i>Purin (1)</i>									
5% NaOH	127.7	131.8	154.7	157.0	13.9	9.7	13.4	12.6	12.6
H <sub>2</sub> O	114.6	130.8	188.0	190.8	14.1	9.6	14.1	– <sup>b)</sup>	– <sup>b)</sup>
20% D <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	192.7	125.7	186.2	183.9	8.3	2.6	12.7	8.4	9.2
90% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	194.2	120.2	221.9	216.8	8.8	– <sup>c)</sup>	13.3	6.3	6.3
[D <sub>6</sub> ]DMSO	103.1	121.7	169.4	195.0	14.9	10.9	15.1	11.9	9.7
TFA	182.2	123.4	194.2	205.1	8.9	– <sup>c)</sup>	13.0	10.2	8.3
H <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> F	195.6	117.9	223.6	218.6	7.3	– <sup>c)</sup>	12.8	– <sup>d)</sup>	3.7
<i>7-Methylpurin (2)</i>									
D <sub>2</sub> O	114.9	122.8	235.7	149.1	11.9 <sup>e)</sup>	11.9 <sup>e)</sup>	14.0	9.6	13.5
20% D <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	189.7	119.3	227.7	149.8	11.8	– <sup>c)</sup>	12.3	9.3	10.9
90% D <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	195.0	120.1	220.1	218.0	8.7	– <sup>c)</sup>	13.3	7.8	5.7
[D <sub>6</sub> ]DMSO	102.3	109.4	237.6	137.0	12.9 <sup>e)</sup>	12.9 <sup>e)</sup>	14.9	9.6	12.4
TFA	185.4	118.6	226.0	170.6	10.9	– <sup>c)</sup>	12.9	8.9	11.4
<i>9-Methylpurin (3)</i>									
D <sub>2</sub> O	117.9	138.9	151.5	230.0	13.8	9.7	14.6	11.4	9.9
20% D <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	193.4	133.2	150.2	221.4	7.9	2.6	12.9	11.1	11.1
90% D <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	193.5	122.3	223.5	215.7	9.3	– <sup>c)</sup>	13.5	5.8	7.7
[D <sub>6</sub> ]DMSO	103.4	130.0	140.8	230.8	13.1 <sup>e)</sup>	13.1 <sup>e)</sup>	15.6	12.4	10.4
TFA	196.5	125.7	166.8	220.1	9.5	– <sup>c)</sup>	13.4	9.7	9.0

<sup>a)</sup> Um negative ppm-Werte zu vermeiden, folgen wir *Witanowski*<sup>4c)</sup> und verwenden die Abschirmungskonstanten  $\sigma$ ; die Zuordnung der Kopplungskonstanten  $^2J(1,2)$  und  $^2J(1,6)$  basiert auf dem Vergleich mit theoretisch berechneten Daten (vgl. exp. Teil). Die Vorzeichen der  $^2J$ -Daten sind negativ<sup>4)</sup>. – <sup>b)</sup> Wegen Linienverbreiterung nicht aufgelöst. – <sup>c)</sup> Nicht nachweisbar,  $\leq 3$  Hz. – <sup>d)</sup>  $^2J(7,8)$  wurde nicht aufgelöst,  $\leq 3$  Hz;  $^1J(7,7) = 103.2$  Hz. – <sup>e)</sup> Hier gilt  $^2J(1,2) \approx ^2J(1,6)$  (vgl. exp. Teil).

Sodann ergibt der größere Kern-Overhauser-Effekt (NOE) und die größere Linienbreite für N-7 die Reihenfolge  $\sigma(\text{N-7}) < \sigma(\text{N-9})$ . Wegen des negativen  $\gamma(^{15}\text{N})$ -Faktors werden im Breitband- $^1\text{H}$ -entkoppelten  $^{15}\text{N}$ -Spektrum von **1c** die Signale von N-7 und N-9 verkleinert, wobei der NOE-Faktor wegen des Fehlens direkt gebundener Protonen allerdings gering ist. Da N-7 *zwei*, N-9 aber nur *ein* Nachbarproton besitzt (6-H, 8-H bzw. 8-H), sollte das Signal von N-7 stärker reduziert werden.

Wie sich herausstellte, führte der NOE unter unseren Meßbedingungen gerade zur Auslöschung der Signale. Für die Messungen wurde daher das 8-D-Derivat eingesetzt, bei dem der 8-H-NOE entfällt und lediglich die entfernter gebundenen Protonen, im wesentlichen 6-H, wirksam bleiben. Experimentell fanden wir ein Intensitätsverhältnis von 0.93:1.00 für die Signale bei tiefem und hohem Feld. Das Tieffeldsignal kommt danach N-7 zu.

Die beste Unterscheidung zwischen beiden Fünfring-Resonanzen wäre im Prinzip aufgrund der vicinalen  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplung  $^3J(7,6)$  möglich, doch konnten wir diese

Wechselwirkung in keinem Fall auflösen. Sie dürfte daher den Betrag von 2.0 Hz kaum überschreiten. Ungeachtet dessen sollte die Kopplung zur Linienbreite der N-7-Resonanz im  $^1\text{H}$ -gekoppelten Spektrum beitragen. Neben den durch geminale Wechselwirkung zu 8-H bedingten Dublettaufspaltungen enthält die Linienbreite der N-7- bzw. N-9-Resonanz folgende Beiträge von Fernkopplungen: N-7:  $^3J(7,6)$  und  $^5J(7,2)$ ; N-9:  $^4J(9,2)$  und  $^4J(9,6)$ . Da aufgrund der Erfahrung  $^3J \gg ^4J > ^5J$  gilt, sollte die Linienbreite bei N-7 größer sein. Experimentell fanden wir für Tieffeld- und Hochfelddublett ohne  $^1\text{H}$ -Entkopplung ein Halbwertsbreiten-Verhältnis von 0.78:1.00, bei  $^1\text{H}$ -Entkopplung, die zur Vermeidung des NOE gepulst durchgeführt wurde, jedoch 0.69:1.00. Entkopplung führt also zur Verminderung der Halbwertsbreite des Tieffeldsignals, das danach N-7 zukommt. Die größere Linienbreite der N-9-Resonanz, auch im  $^1\text{H}$ -entkoppelten Spektrum, dürfte auf Kopplung mit  $^{14}\text{N}$  in Position 3 zurückgehen.

Die Zuordnung der Purinresonanzen in den anderen Medien basiert auf diesen experimentellen Befunden und wird unten ausführlich diskutiert.

**Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Resonanzen in **2** und **3** und ihren Ionen:** Die  $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte von **2** und **3** in den verschiedenen Medien zeigt Tab. 2. Für die Zuordnung von  $\delta(2)$  und  $\delta(6)$  diente der Befund, daß C-2 mit zwei benachbarten Stickstoffatomen stets die größere  $^1J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$ -Kopplung zeigt<sup>2)</sup>.

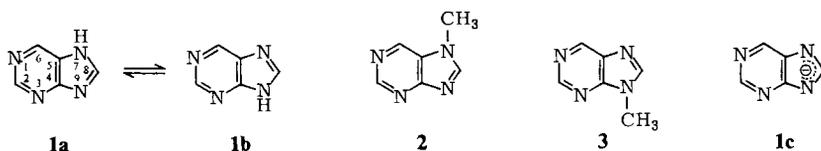
Tab. 2.  $\delta(^{13}\text{C})$ -Daten (ppm) von 7- und 9-Methylpurin (**2**, **3**)

	C-2	C-4	C-5	C-6	C-8
<i>7-Methylpurin (2)</i>					
D <sub>2</sub> O	151.9	158.7	126.0	141.1	151.0
20% D <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	147.9	161.4	126.1	136.6	156.5
90% D <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	151.1	152.8	124.5	140.7	152.5
[D <sub>6</sub> ]DMSO	152.9	160.8	126.7	141.6	150.6
TFA	149.1	158.7	126.0	138.1	155.4
<i>9-Methylpurin (3)</i>					
D <sub>2</sub> O	151.7	151.1	133.9	147.3	148.8
20% D <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	147.5	155.2	132.3	140.7	154.0
90% D <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	150.1	152.5	122.1	141.5	152.5
[D <sub>6</sub> ]DMSO	152.7	152.3	133.3	148.3	148.3
TFA	147.7	155.3	130.4	141.0	154.0

Für C-8 standen die für die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten<sup>3)</sup> benutzten [8-D]-N-Methylpurine zur Verfügung. Unabhängig davon kann die Resonanz von C-8 durch die vicinale Kopplung zu den Methylprotonen erkannt werden, während von den quartären Resonanzen diejenige von C-5 dank der größten Ladungsdichte stets bei höchstem Feld erscheint. Zusätzlich zeigt C-4 aufgrund von drei vicinalen Kopplungen (zu 2-H, 6-H und 8-H) das breitere Multipllett. Die frühere Zuordnung für **2** und **3** in wäßriger Lösung wurde bestätigt<sup>6)</sup>.

## Diskussion

a) *7- und 9-Methylpurin (2, 3)*: In neutralem Medium stehen bei Purin das N-7H- und N-9H-Tautomere **1a** bzw. **1b** im Gleichgewicht<sup>7)</sup>.



Um den Einfluß dieser Strukturänderung auf die  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen zu erfassen, haben wir daher zunächst die Modellsysteme 7- und 9-Methylpurin (**2** bzw. **3**) untersucht. Zur Ermittlung der Protonierungseffekte wurden Messungen in  $\text{D}_2\text{O}$ , 20%  $\text{D}_2\text{SO}_4$  und 90%  $\text{D}_2\text{SO}_4$  ausgeführt. Nach bisherigen Ergebnissen müssen wir unter diesen Bedingungen mit dem Vorliegen der neutralen Form, des Mono- und des Dikations rechnen<sup>3,8</sup>. Zusätzliche Untersuchungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) und Trifluoressigsäure (TFA) sollten mögliche Lösungsmittelleffekte gegenüber dem wäßrigen System aufzeigen.

Um die Diskussion der  $^{15}\text{N}$ -NMR-Daten auf eine gesicherte Basis stellen zu können, wollen wir zunächst die für die Modellsysteme **2** und **3** beobachteten  $\delta(^{13}\text{C})$ -Daten sowie die Änderung der  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -Spin-Spin-Kopplungskonstanten, die bisher noch nicht zusammenfassend diskutiert wurden, besprechen. Für die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie ist bekannt, daß bei Stickstoff-Protonierung die Resonanzen der  $\alpha$ -C-Atome nach hohem Feld verschoben<sup>9</sup> und die  $^1J(\text{C}_\alpha, \text{H}-\text{C}_\alpha)$ -Werte vergrößert werden<sup>2</sup>. Ferner findet man eine Abnahme der geminalen und vicinalen Kopplung  $^2J(\text{C}_\beta, \text{H}-\text{C}_\alpha)$  bzw.  $^3J(\text{C}_\alpha, \text{H}-\text{C}_\alpha)$ <sup>2</sup>.

Wie man anhand der Daten in Tab. 2 feststellt, werden im Falle der beiden Methylpurine beim Übergang  $\text{D}_2\text{O}/20\%$   $\text{D}_2\text{SO}_4$  für C-2 und C-6 die für N-1-Protonierung typischen Abschirmungen (4.0 und 4.5 bzw. 4.2 und 6.6 ppm für **2** bzw. **3**) beobachtet. Alle anderen  $^{13}\text{C}$ -Resonanzen verschieben sich nach tiefem Feld. N-1-Protonierung wird ferner deutlich durch die gemessenen Änderungen der  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -Spin-Spin-Kopplungskonstanten<sup>3</sup> belegt, die in Tab. 3 zusammengestellt sind. Ein starker Anstieg der  $^1J$ -Werte im Pyrimidinteil, gepaart mit der Abnahme der vicinalen Kopplungen über N-1 und der geminalen Wechselwirkung  $^2J(5,6)$ , demonstriert eindeutig die im Rahmen der Meßfehlergrenze ausschließliche Protonierung an N-1.

Tab. 3. Wichtigste Änderungen der  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten von 7- und 9-Methylpurin (**2**, **3**) beim Übergang  $\text{D}_2\text{O}/20\%$   $\text{D}_2\text{SO}_4$  (a) und  $20\%$   $\text{D}_2\text{SO}_4/90\%$   $\text{D}_2\text{SO}_4$  (b) nach Daten aus Lit.<sup>3)</sup>

	$^1J(2,2)$	$^1J(6,6)$	$^1J(8,8)$	$^3J(2,6)$	$^3J(6,2)$	$^2J(5,6)$
(a) <b>2</b>	+11.4	+8.0	+5.3	-4.2	-3.3	-
<b>3</b>	+11.3	+9.2	+4.8	-4.4	-3.2	-3.4
	$^1J(2,2)$	$^1J(6,6)$	$^1J(8,8)$	$^3J(4,8)$	$^3J(5,8)$	$^3J(4,2)$
(b) <b>2</b>	+9.3	+7.2	+12.1	-4.1	+1.4	+0.7
<b>3</b>	+9.3	+10.2	+10.4	+1.6	-4.2	+0.3

Gleichermaßen wird beim Übergang  $20\%$   $\text{D}_2\text{SO}_4/90\%$   $\text{D}_2\text{SO}_4$  N-9 in **2** und N-7 in **3** als Ort der Zweitprotonierung ausgewiesen. Tab. 2 entnehmen wir Hochfeldverschiebungen für C-4 und C-8 im Falle von **2** (8.6 bzw. 4.0 ppm) und C-5 und C-8 im Falle

von **3** (10.2 bzw. 1.5 ppm). Dabei fallen die Änderungen für C-8 deutlich geringer aus als die für die quartären C-Atome C-4 bzw. C-5.

Bei den Kopplungskonstanten ist die Zunahme der  $^1J$ -Werte im Sechs- und Fünfring weniger differenziert als beim Übergang  $D_2O/20\% D_2SO_4$  (Tab. 3), doch sind die Änderungen der vicinalen Kopplungskonstanten im Imidazolteil eindeutig. Eine N-3-Protonierung kann ausgeschlossen werden, da  $^3J(4,2)$  in beiden Fällen zunimmt (**2**: + 0.7; **3**: + 0.3 Hz).

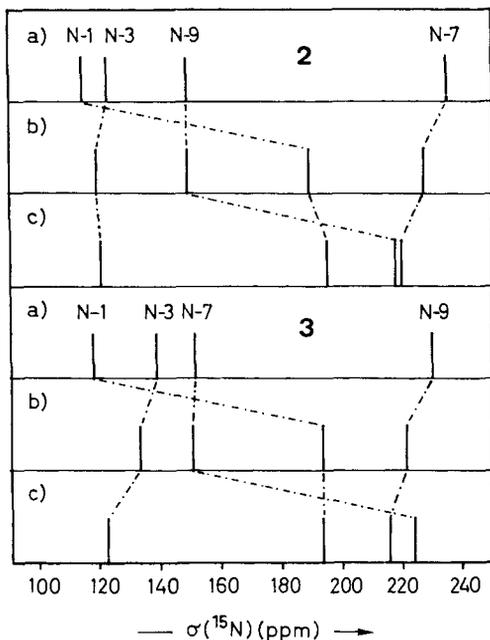


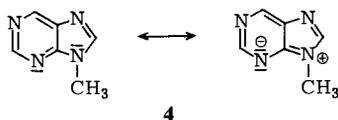
Abb. 2.  $^{15}N$ -Resonanzen in **2** und **3** in verschiedenen Medien: a)  $D_2O$ ; b) 20%  $D_2SO_4$ ; c) 90%  $D_2SO_4$  (vgl. Tab. 1). Ext. Standard  $CD_3^{15}NO_2$

Wenden wir uns nun einer Analyse der  $^{15}N$ -Daten zu. Abb. 2 zeigt hierzu die Verschiebung der  $^{15}N$ -Resonanzen beim Übergang  $D_2O/20\% D_2SO_4/90\% D_2SO_4$ . Nach bisherigen Befunden an Pyridin und anderen Grundkörpern<sup>4)</sup> führt Protonierung zu einer starken Hochfeldverschiebung der  $^{15}N$ -Resonanz, da der paramagnetische Beitrag zur Abschirmungskonstanten wegen des größeren  $\Delta E$ -Terms (Verwandlung des freien Elektronenpaares in eine  $\sigma$ -Bindung zum positiv geladenen Stickstoff) verkleinert wird<sup>10)</sup>. Die deutlichen Hochfeldverschiebungen von 74.8 und 75.5 ppm, die für N-1 in **2** bzw. **3** in 20%  $D_2SO_4$  beobachtet werden, belegen daher eindeutig die N-1-Protonierung in diesem Medium. Der Protonierungseffekt ist hier kleiner als bei Pyridin ( $\Delta\sigma$  102 ppm<sup>4a)</sup>), die nur geringen Änderungen der restlichen Abschirmungskonstanten, die zudem überwiegend verkleinert werden (Tieffeldverschiebung), schließen jedoch eine Protonierung anderer Zentren in nennenswertem Maße (> 3%) aus. Da wir für die Messung ein Molverhältnis **2** bzw. **3**/ $D_2SO_4$  von 1:1 verwendet haben, waren **2**

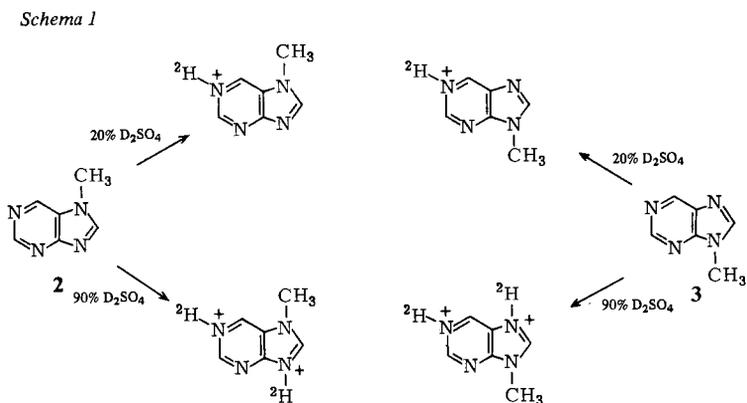
und **3** möglicherweise nicht vollständig protoniert, so daß die Daten in Tab. 1 nicht exakt als die der Monokationen **2**<sup>+</sup> bzw. **3**<sup>+</sup> gelten können.

Der Übergang zu 90%  $\text{D}_2\text{SO}_4$  führt dann bei **2** zu starker N-9-Abschirmung ( $\Delta\sigma$  68.2 ppm), bei **3** zu starker N-7-Abschirmung ( $\Delta\sigma$  73.3 ppm). Im Dikation ist also der zweite noch frei verfügbare Fünfring-Stickstoff protoniert. Die beobachteten  $\Delta\sigma$ -Werte stimmen mit der Abschirmung, die man bei der Protonierung von *N*-Methylimidazol findet ( $\Delta\sigma$  75.1<sup>11)</sup>, 73.0 ppm<sup>12)</sup>), gut überein. Die Änderung der restlichen  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen fallen auch hier wesentlich geringer aus und sind zudem von wechselndem Vorzeichen ( $\Delta\sigma$ : N-1 +5.3, +0.1; N-3 +0.8, -10.9; N-7 -7.6; N-9 -5.7 ppm).

Interessant ist, daß die Resonanzen der methylierten Stickstoffe N-7 bzw. N-9 bei der Protonierung eine zunehmende Tieffeldverschiebung erfahren. Die Delokalisierung der positiven Ladung im  $\pi$ -System wird dadurch angezeigt. Unterschiede zwischen **2** und **3** existieren bezüglich der N-3-Resonanz, die sich bei **2** nur wenig ändert, bei **3** jedoch stark entschirmt wird. Für die hohe Lage von  $\sigma(\text{N-3})$  kann man im Neutralkmolekül **3** sicher die Donatoreigenschaften des „Pyrrol“-Stickstoffs N-9 verantwortlich machen, der als Substituent am Pyrimidinring gemäß der Grenzstruktur **4** die Ladungsdichte am *ortho*-ständigen Stickstoff N-3 erhöht. Mit der Protonierung wird dieser Ladungsüberschuß stufenweise abgebaut. Dementsprechend stimmen in den Dikationen (90%  $\text{D}_2\text{SO}_4$ ) die N-3-Resonanzen praktisch überein;  $\sigma(\text{N-3})$  liegt in **3** lediglich um 2 ppm bei höherem Feld, ein Befund, der einem sterischen *peri*-Effekt zugeschrieben werden könnte. Im Neutralkmolekül **2** ist der erwähnte Substituenteneinfluß wegen der *meta*-Stellung von N-7 nicht möglich.



Übereinstimmend liefern unsere  $^{13}\text{C}$ - und  $^{15}\text{N}$ -NMR-Untersuchungen somit den Befund, daß **2** und **3** in 20%  $\text{D}_2\text{SO}_4$  ausschließlich (ca. 97%) an N-1 protoniert werden und in 90%  $\text{D}_2\text{SO}_4$  eine Zweitprotonierung am noch freien Fünfring-Stickstoff erfolgt (Schema 1).



Die Empfindlichkeit der  $^{15}\text{N}$ -Resonanz für die Protonierung ist dabei um ca. den Faktor 10 größer als die der  $^{13}\text{C}$ -Resonanz. Dies überrascht nicht, da wir mit dem  $^{15}\text{N}$ -Kern direkt am Reaktionsort messen können. Demgegenüber sind die Änderungen der restlichen  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen im Molekül, die von der Protonierung nur indirekt betroffen werden, eine Größenordnung kleiner und mit den Änderungen der  $^{13}\text{C}$ -Resonanz vergleichbar. Sie dürften im wesentlichen durch Ladungsdichte-Variationen verursacht werden<sup>10b)</sup>, doch haben wir diesen Aspekt bisher noch nicht eingehend untersucht. Aufgrund der Erfahrungen aus der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie scheint es uns fraglich, ob hier eine in sich geschlossene Interpretation möglich ist.

b) *Purin* (**1**): Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von Purin wurden bereits ausführlich diskutiert<sup>3,13)</sup>. Wir wenden uns daher direkt den  $^{15}\text{N}$ -Ergebnissen (Tab. 1 und Abb. 3) zu und beginnen mit den Messungen in 5% NaOH. Hier liegt **1** als Anion **1c** vor. Entsprechend unterscheiden sich die  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen im Fünfring nur wenig ( $\Delta\sigma$  2.3 ppm). Die Differenz von 4.1 ppm zwischen  $\sigma(\text{N-1})$  und  $\sigma(\text{N-3})$  im Sechsring ist noch geringer als  $\Delta\sigma$  für die beiden Stickstoffkerne in Chinazolin (11.4 ppm)<sup>4)</sup>.

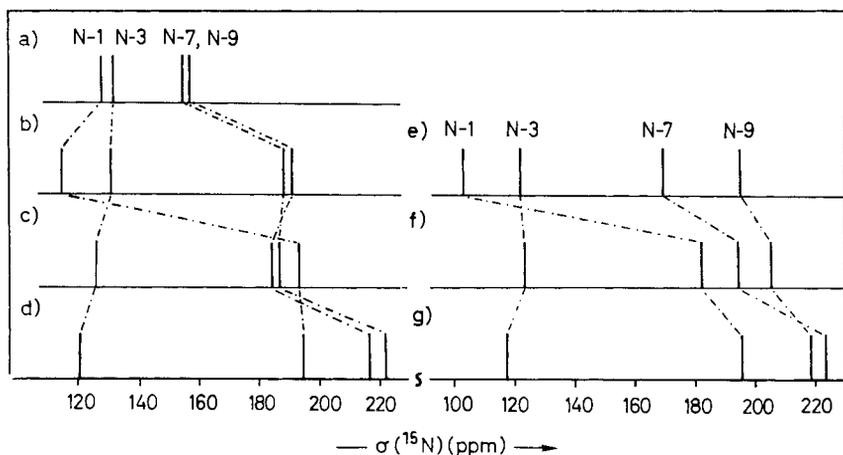


Abb. 3.  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen von Purin (**1**) in verschiedenen Medien: a) NaOH; b)  $\text{H}_2\text{O}$ ; c) 20%  $\text{D}_2\text{SO}_4$ ; d) 90%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; e)  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ; f) TFA; g)  $\text{FSO}_3\text{H}$  (vgl. Tab. 1). Ext. Standard  $\text{CD}_3^{15}\text{NO}_2$

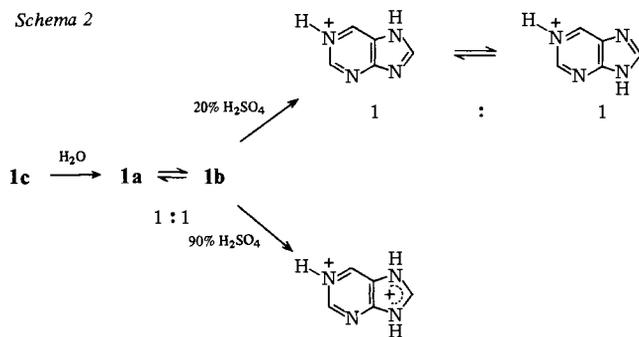
Übergang zum neutralen Medium ist mit Protonierung im Fünfring verbunden. Daß sowohl N-7 wie N-9 Abschirmung erfahren, beweist das Vorliegen der Tautomerenmischung **1a**  $\rightleftharpoons$  **1b**. Mit Hilfe der Methylpurine und dem Übergang von 20% zu 90%  $\text{D}_2\text{SO}_4$  ist es möglich, Protonierungsparameter für N-7 und N-9 abzuleiten, da aufgrund früherer Befunde an *N*-Methylimidazol<sup>12)</sup> der Ersatz von H durch  $\text{CH}_3$  die  $^{15}\text{N}$ -Verschiebung nicht nennenswert beeinflusst. Mit **2** finden wir  $\Delta\sigma(\text{N-7}) = -7.6$  und  $\Delta\sigma(\text{N-9}) = +68.2$  ppm; **3** liefert  $\Delta\sigma(\text{N-7}) = +73.3$  und  $\Delta\sigma(\text{N-9}) = -5.7$  ppm. Wir erwarten daher bei Vorliegen eines 1:1-Gemisches der Tautomeren **1a** und **1b**, wie es durch die  $^{13}\text{C}$ -Befunde nachgewiesen wurde<sup>3,13)</sup>, folgende Änderung der  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen im Fünfring:  $\Delta\sigma(\text{N-7}) = (73.3 - 7.6)/2 = 32.9$  ppm;  $\Delta\sigma(\text{N-9}) = (68.2 - 5.7)/2 =$

31.3 ppm. Die in Tab. 1 getroffene Zuordnung liefert 33.3 bzw. 33.8 ppm, in ausgezeichneter Übereinstimmung mit unserer Vorhersage.

In 20%  $\text{D}_2\text{SO}_4$ <sup>14)</sup> erfährt N-1 die für Protonierung erwartete starke Abschirmung ( $\Delta\sigma + 78.1$  ppm). Die anderen  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen lassen keine Protonierungseffekte erkennen. Danach besitzt das Purin-Monokation die (N-1)– $\text{H}^+$ -Struktur, im Einklang mit den  $^{13}\text{C}$ -Ergebnissen<sup>3,13)</sup>. Die Befunde von Goldstein et al.<sup>15)</sup>, die auf einen erheblichen Anteil an N-3- und N-7-protonierter Form geschlossen hatten, werden nicht bestätigt. N-1-Protonierung war bereits früher durch  $^1\text{H}$ -NMR-Messungen in Mineralsäure<sup>16,17)</sup> und TFA<sup>8)</sup> nachgewiesen worden.

Für N-7 und N-9 können wir beim Übergang  $\text{H}_2\text{O}/20\% \text{D}_2\text{SO}_4$ <sup>14)</sup> wieder die Ergebnisse für **2** und **3** heranziehen. Für ein Molverhältnis  $1\mathbf{a}^+ / 1\mathbf{b}^+ = 1 : 1$ <sup>3)</sup> errechnet man  $\sigma(\text{N-7}) = 189.0$  und  $\sigma(\text{N-9}) = 185.6$  ppm. Die von uns in Tab. 1 auf der Basis der kleinsten Fehlerquadratsumme getroffene Zuordnung stimmt mit diesen Werten gut überein.

In 90%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  erfolgt Zweitprotonierung. Wegen der Tautomerie  $1\mathbf{a}^+ \rightleftharpoons 1\mathbf{b}^+$  werden nun sowohl N-7 als auch N-9 abgeschirmt, wobei die Protonierungseffekte von 35.7 bzw. 32.9 ppm wieder die in Tab. 1 gegebene Zuordnung stützen. Der Gesamteffekt  $\Delta\sigma(\text{N-7}) + \Delta\sigma(\text{N-9})$  entspricht mit 68.6 ppm der Summe  $\Delta\sigma(\text{N-7}) + \Delta\sigma(\text{N-9})$  beim Übergang Anion/Neutramolekül (67.1 ppm) und in etwa der bei N-1-Protonierung beobachteten Verschiebung von 78.1 ppm. Interessant ist, daß die Daten in 90%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $\text{D}_2\text{SO}_4$ ) nun für **1**, **2** und **3** praktisch übereinstimmen, jeweils also das Dikation vorliegen muß. Unsere Ergebnisse sind in Schema 2 zusammengefaßt.



Von den nicht direkt betroffenen Stickstoffatomen liefert N-3 für Tautomerie und Protonierung ebenfalls interessante Daten. Vergleichen wir die  $\sigma$ -Werte für  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ), so ergibt  $\sigma(\text{N-3})$  für **1** mit den Grenzwerten der Modellverbindungen **2** und **3** (Tab. 1) ein Molverhältnis N-7H/N-9H von 1 : 1. Dies bestätigt, daß der drastische Unterschied für  $\sigma(\text{N-3})$  in **2** und **3** elektronischer Natur ist und nicht etwa auf einen sterischen *peri*-Effekt der Methylgruppe in **3**, der ja bei  $1\mathbf{a} \rightleftharpoons 1\mathbf{b}$  wegfallen müßte, zurückgeht.

Für das Monokation in 20%  $\text{D}_2\text{SO}_4$  erhalten wir mit den N-3-Daten ein Verhältnis  $1\mathbf{a}^+ / 1\mathbf{b}^+$  von 46 : 54, ebenfalls in Übereinstimmung mit den  $^{13}\text{C}$ -Resultaten (48 : 52, 46 : 54)<sup>3)</sup> und den oben angestellten Überlegungen.

c) *Messungen in DMSO, TFA und HSO<sub>3</sub>F*: Betrachten wir nun die Meßreihen in den wasserfreien Solventien DMSO, TFA und HSO<sub>3</sub>F und vergleichen zunächst die Ergebnisse für **2** und **3** in DMSO mit denen in D<sub>2</sub>O. Für die <sup>15</sup>N-Resonanzen im Pyrimidinteil stellen wir eine mittlere Tieffeld-Verschiebung von ca. 12 ppm fest, die mit einer Wasserstoffbrücken-Bindung der beiden Elektronenpaare an N-1 und N-3 in D<sub>2</sub>O erklärt werden kann. Im Imidazolteil von **2** und **3** zeigt der noch freie Stickstoff N-9 bzw. N-7 einen ganz analogen Effekt. Dagegen erfährt die Resonanz des Methyl-substituierten Stickstoffs N-7 in **2** bzw. N-9 in **3** eine geringe Hochfeldverschiebung. Für die Stickstoffe vom Pyridintyp führt Wasserstoffbrücken-Bindung, die sich auch in den <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-Kopplungskonstanten zu erkennen gibt<sup>3)</sup>, somit zu einer Abschirmung, die etwa 15 – 20% eines vollen Protonierungseffektes ausmacht.

Bei Purin liefert der analoge Vergleich ebenfalls Entschirmungen für N-1 (– 11.5 ppm) und N-3 (– 9.1 ppm), im Imidazolteil wird jedoch neben starker Entschirmung auch Abschirmung beobachtet. Während also in H<sub>2</sub>O die N-7- und N-9-Resonanz von ähnlichem Betrag sind, fällt der große Unterschied in DMSO auf. Er weist auf die Verschiebung des Tautomerensverhältnisses zugunsten des N-9*H*-Tautomerens hin, die wir aus den <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-Kopplungskonstanten abgeleitet hatten<sup>3)</sup>. Danach wird für N-9 Abschirmung und für N-7 Entschirmung erwartet. Die Zuordnung dieser <sup>15</sup>N-Resonanzen in DMSO ist somit gesichert, so daß eine quantitative Auswertung möglich wird.

Nach den Daten der Tab. 1 betragen die  $\Delta\sigma$ -Werte für N-7 und N-9 beim Übergang von H<sub>2</sub>O zu DMSO als Lösungsmittel – 18.6 bzw. + 4.2 ppm. Legt man für beide Imidazol-Stickstoffe den gleichen Einfluß von Wasserstoffbrücken-Bindungen zugrunde, der nach den Ergebnissen für **2** und **3** auf 11.9 ppm abgeschätzt werden kann, so sind die tatsächlichen Änderungen aufgrund der Verschiebung des Tautomerensverhältnisses – 6.7 ppm für N-7 und + 16.1 ppm für N-9. Korrigiert man die beim Übergang 5% NaOH/H<sub>2</sub>O ermittelten Protonierungsverschiebungen von 33.3 und 33.8 ppm um diese Beträge, so erhält man ein Verhältnis von 26.6: 49.9 ppm. Daraus ergibt sich in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den <sup>13</sup>C-Resultaten<sup>3)</sup> ein Tautomerens-Verhältnis N-7*H*/N-9*H* von 35: 65. Dieses Ergebnis bestätigen auch die Daten von **2** und **3** in DMSO, aus denen man für ein 1: 1 Gemisch  $\sigma(\text{N-7}) = 189.2$  und  $\sigma(\text{N-9}) = 183.9$  ppm ableitet. Der Vergleich dieser Vorhersage mit den tatsächlichen Werten (Tab. 1) liefert **1a/1b** = 34: 66. Zieht man ferner die N-3-Daten für **1**, **2** und **3** heran, so erhält man 40: 60.

Der Übergang zu Trifluoressigsäure bringt dann für die Methylpurine die erwartete starke N-1-Abschirmung (**2**: + 83.1 ppm, **3**: + 93.1 ppm), gleichzeitig aber auch eine Abschirmung von 33.6 bzw. 26.0 ppm für den noch freien Stickstoff N-9 in **2** bzw. N-7 in **3**. Wie wir ebenfalls bereits aus unseren <sup>13</sup>C-Messungen abgeleitet hatten<sup>3)</sup>, muß in diesem Medium also ein beträchtlicher Teil an Dikation vorliegen. Das gleiche gilt für Purin, da auch hier in Trifluoressigsäure N-1 mit 79.1 ppm stark abgeschirmt wird, zusätzlich aber auch N-7 und N-9 Hochfeldverschiebungen erfahren (+ 24.8 bzw. + 10.1 ppm).

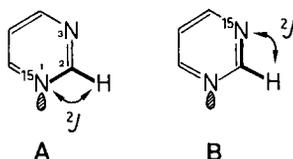
In HSO<sub>3</sub>F zeigt dann Purin die stärkste Abschirmung für N-1, N-7 und N-9, während die N-3-Resonanz ihren niedrigsten Wert besitzt. Die Daten in diesem Solvens stimmen

gut mit denen für 90%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  beobachteten überein, so daß man für beide Medien mit dem Vorliegen des Dikations rechnen kann. Für  $\text{HSO}_3\text{F}$  wird dies auch durch die  $^1\text{H}$ -NMR Untersuchungen von v. Philipsborn belegt<sup>8)</sup>.

Wie die Ergebnisse der Abschnitte b) und c) zeigen, ist in wäßrigen Lösungen stets mit dem Effekt der Wasserstoffbrücken-Bindungen zu rechnen, so daß Protonierungsverschiebungen in diesem Medium um ca. 12 ppm kleiner ausfallen als in aprotischen Solventien.

d) *Geminale  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten*: Nach den Erfahrungen mit  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten<sup>3)</sup> kann man erwarten, daß auch die  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten für Protonierung und Tautomerie empfindliche Parameter sind. Dies wird z. B. durch Ergebnisse an  $^{15}\text{N}$ -markiertem Imidazol<sup>12)</sup> und Histidin<sup>18)</sup> bestätigt. Da wir die  $^2J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ -Daten für 1–3 mit hinreichender Genauigkeit ( $\pm 0.6$  Hz) bestimmen konnten (Tab. 1), ist eine eingehendere Diskussion angezeigt.

In 1,3-Diazinen muß man für den Protonierungseffekt auf  $^2J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$  mit zwei Mechanismen rechnen, die für N-1-Protonierung durch **A** und **B** wiedergegeben werden.



Protonierung des freien Elektronenpaares an N-1 führt im Einklang mit den bekannten Befunden am Pyridin und Chinazolin<sup>4)</sup> zur starken Verkleinerung des Betrages der N-1,2-H-Kopplung ( $|\Delta J| - 8$  Hz, Mechanismus **A**). Wegen des negativen Vorzeichens von  $^2J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$  entspricht das einer positiven Änderung der Kopplung.

Daneben sollte aber auch die N-3,2-H-Kopplung reduziert werden, da die Delokalisation des freien Elektronenpaares an N-1 in das N-3/C-2-H-Bindungssystem blockiert wird (Mechanismus **B**). Dieser Effekt wäre dem für  $^2J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$ -Daten bekannten Effekt<sup>2)</sup> völlig analog.

Eine Analyse der *Methylpurin*-Daten ist mit diesen Erwartungen in bester Übereinstimmung (Tab. 1). Für **2** finden wir in wäßrigem Medium bei N-1-Protonierung eine Verkleinerung von  $^2J(3,2)$  und sehr wahrscheinlich auch von  $^2J(1,2)$  (vgl. unten für **3**). Deutlicher zeigt dann die Protonierung im Fünfring eine Abnahme von  $^2J(7,8)$  und  $^2J(9,8)$ , wobei letztere größer ist ( $|\Delta J| - 1.5$  bzw.  $- 5.2$  Hz).

Bei **3** liefert N-1-Protonierung ebenfalls eine Abnahme für  $^2J(1,2)$  und  $^2J(3,2)$  mit der größeren Änderung für  $^2J(1,2)$ . Bei der Dikationbildung werden dann die Wechselwirkungen im Fünfring reduziert, wobei jetzt  $|\Delta^2J(7,8)| > |\Delta^2J(9,8)|$  gilt. Der Effekt **A** fällt also stärker ins Gewicht. Auch bei der Monoprotonierung überwiegt Mechanismus **A**, wie die größere Änderung von  $^2J(1,2)$  und  $^2J(1,6)$  zeigt.

Bei *Purin* sind die Verhältnisse wegen der N-7H/N-9H-Tautomerie weniger übersichtlich als bei den Modellverbindungen **2** und **3**, doch bestätigen die Beobachtungen unsere obige Analyse. N-1-Protonierung reduziert  $^2J(1,2)$  und  $^2J(1,6)$  und Zweitprotonierung die geminalen Kopplungen im Fünfring. In TFA wird wieder partielle Dikationbildung angezeigt. Wir können daher abschließend feststellen, daß unter Berücksichtigung

sichtigung der beiden Mechanismen **A** und **B** sowie der Relation  $|\Delta J(\mathbf{A})| > |\Delta J(\mathbf{B})|$  auch die  $^2J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ -Werte wichtige Hinweise auf die Protonierungsorte in Stickstoffheterocyclen liefern können und somit die Informationen aus den chemischen Verschiebungen und den  $^{13}\text{C}$ -Daten wertvoll ergänzen.

Nach Abschluß unserer Untersuchungen erhielten wir Kenntnis von einer analogen Studie an **1**–**3**, bei der die pH-Abhängigkeit der  $^{15}\text{N}$ -Resonanz in  $\text{H}_2\text{O}$  und DMSO/TFA-Gemischen verfolgt wurde<sup>19)</sup>. Die Ergebnisse stimmen mit unseren Resultaten überein, wenn man eine Differenz von  $\Delta\sigma = 4.4$  ppm für die Resonanzen der unterschiedlichen Referenzsignale ( $\text{D}^{15}\text{NO}_3$ ,  $\text{CD}_3^{15}\text{NO}_2$ )<sup>4)</sup> berücksichtigt. Die Abweichungen in den Resonanzfrequenzen sind dann in der Regel  $< 4$  ppm. Die qualitativen Schlußfolgerungen der Autoren bezüglich der Tautomerendistribution in DMSO sowie für das Monokation von **1** decken sich mit unseren quantitativen Ableitungen und unseren  $^{13}\text{C}$ -Ergebnissen<sup>3)</sup>. Eine experimentell unabhängige Zuordnung der  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen im Imidazolteil von **1** geben die Autoren jedoch nicht an. Auch in früheren Arbeiten<sup>20–22)</sup> war für Purin lediglich zwischen den Fünf- und Sechsring-Resonanzen differenziert worden.

Interessant ist der Vergleich der Daten für **1** in DMSO bei Zugabe von 2 Moläquivalenten TFA<sup>19)</sup> mit unseren Werten für reine TFA. Man stellt fest, daß unter diesen Bedingungen keine partielle Dikationbildung eintritt. Bis auf einen Protonierungseffekt von  $\Delta\sigma = 60.5$  ppm für N-1, der dem von uns beobachteten Protonierungseffekt beim Übergang  $\text{H}_2\text{O}/20\%$   $\text{D}_2\text{SO}_4$  entspricht, ändern sich die anderen  $^{15}\text{N}$ -Resonanzen gegenüber den Werten in reinem DMSO praktisch nicht. In DMSO/TFA (1:2) liegt also das Monokation mit der für DMSO charakteristischen Tautomerendistribution  $\text{N-7H}/\text{N-9H} = 1:1$  vor.

Über  $^{15}\text{N}$ -NMR-Messungen an Purin in Medien unterschiedlicher Azidität hat auch *Benedikt*<sup>22)</sup> berichtet, dessen Ergebnisse uns auszugsweise erst jetzt bekannt wurden. Er hat in  $\text{SbF}_5/\text{FSO}_3\text{H}$  auch das von *v. Philipsborn*<sup>8)</sup> nachgewiesene Triktion des Purins vermessen und fand für N-3  $\Delta\sigma$  ca. 60 ppm und unter Zusatz von  $\text{SO}_2$  bei  $-70^\circ\text{C}$   $\Delta\sigma$  ca. 90 ppm.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung der Arbeit und Herrn Dr. *G. M. Benedikt* für den Hinweis auf seine Dissertation.

## Experimenteller Teil

**1** war käuflich (SIGMA Chemikalien) und wurde ohne weitere Reinigung verwendet. **2** und **3** wurden nach Literaturvorschriften aus 2,6-Dichlor-7-methylpurin<sup>23)</sup> (EGA Chemie) bzw. 4,6-Dichlor-5-aminopyrimidin<sup>24)</sup> (SIGMA Chemikalien) hergestellt und durch Vakuumsublimation gereinigt. Als Lösungsmittel dienten wasserfreie TFA (purissimum) (FERAK),  $\text{FSO}_3\text{H}$  (EGA Chemie) und deuterierte Solventien der Firmen MERCK, EGA Chemie und MERCK, SHARP & DOHME).

*$^{15}\text{N}$ -NMR-Spektren:* Zur Aufnahme diente ein supraleitendes NMR-Spektrometer vom Typ Bruker WH-400, ausgestattet mit  $^1\text{H}$ -Entkoppler und Deuterium-Lock-Kanal sowie einem Rechner vom Typ Aspect 2000. Die  $^{15}\text{N}$ -Meßfrequenz betrug 40.53 MHz, die  $^1\text{H}$ -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  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ , dessen Deuterium-Resonanz als Lock-Signal und dessen  $^{15}\text{N}$ -Resonanz als externer Standard benutzt wurde. Auf eine Suszeptibilitätskorrektur wurde dabei verzichtet. Die spektrale Breite betrug in der Regel 10 kHz bei 16 K Datenpunkten (digitale Auflösung  $\pm 1.2$  Hz oder 0.03 ppm). Die Auflösung wurde durch Nullen-Addition (16 K) in der Zeitdomäne um den Faktor 2 verbessert. Bei den konventionellen FT-NMR-Spektren betrug die Pulsbreite 10  $\mu\text{s}$  (Pulswinkel 33°);  $4 - 6 \times 10^4$  Interferogramme wurden gespeichert. Die Meßzeiten betragen ca. 10 h. Für die INEPT-Pulssequenz<sup>5)</sup>  $^1\text{H}-90^\circ(x) - \tau - ^1\text{H}-180^\circ(x), ^{15}\text{N}-180^\circ(x) - \tau - ^1\text{H}-90^\circ(y), ^{15}\text{N}-90^\circ(x) - \text{FID}$  mit  $\tau = 1/4 \cdot ^2J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$  betrug die Pulsweite für den  $90^\circ$ - $^{15}\text{N}$ -Puls 27  $\mu\text{s}$  und für den  $90^\circ$ - $^1\text{H}$ -Puls 39  $\mu\text{s}$  bei einer Delay-Zeit zwischen den einzelnen Experimenten von 2 s. Für den Parameter  $\tau$  wurde eine mittlere geminale Kopplung von 11 Hz zugrundegelegt ( $\tau = 0.023$  s);  $1 - 3 \times 10^3$  Interferogramme wurden bei einer mittleren Meßzeit von 2 h gespeichert. Die Meßlösungen für **1** waren 2 M (Ausnahme 20%  $\text{D}_2\text{SO}_4$  0.9 M), die für **2** und **3** 0.9 M.

In Fällen, in denen die Bedingung  $^2J(1,2) \approx ^2J(1,6)$  gilt, entartet das Dublett von Dubletts für N-1 zum Triplet. In den INEPT-Spektren konnte dann nur die Summe  $^2J(1,2) + ^2J(1,6)$  gemessen werden. In den anderen Fällen basiert die Zuordnung der beiden Konstanten auf theoretisch berechneten Werten. Dazu diente die MNDO-optimierte Geometrie aus Lit.<sup>3)</sup> und das FP-INDO-Programm<sup>25)</sup>.

Für die  $^{13}\text{C}$ -NMR Messungen diente Dioxan mit  $\delta_{\text{TMS}} = 67.40$  ppm als externer Standard; für die restlichen Meßbedingungen vgl. Lit.<sup>3)</sup>.

- 1) Auszugsweise vorgetragen auf der 2. Diskussionstagung der GDCh-Fachgruppe „Magnetische Resonanzspektroskopie“ in Königstein/Taunus, 30.9. – 3.10.1980.
- 2) H. Günther, A. Gronenborn, U. Ewers und H. Seel, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Molecular Biology, B. Pullman, Herausg., D. Reidel Publishing Co., Dordrecht 1878.
- 3) H. Günther und M. Schumacher, J. Am. Chem. Soc. **104**, 4167 (1982).
- 4) 4a) G. C. Levy und R. L. Lichter, Nitrogen-15 NMR Spectroscopy, Wiley & Sons, New York 1979. – 4b) G. J. Martin, M. L. Martin und J.-P. Gouesnard,  $^{15}\text{N}$ -NMR Spectroscopy, in NMR-Basic Principles and Progress, Bd. 18, Springer Verlag, Berlin 1981. – 4c) M. Witanowski, G. A. Webb und L. Stefaniak, Ann. Rep. NMR Spectrosc. B **11**, 1 (1981).
- 5) 5a) G. A. Morris und R. Freeman, J. Am. Chem. Soc. **101**, 760 (1979). – 5b) G. A. Morris, J. Am. Chem. Soc. **102**, 428 (1980).
- 6) R. J. Pugmire, D. M. Grant, L. B. Townsend und R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc. **95**, 2791 (1973).
- 7) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky und P. Linda, The Tautomerism of Heterocycles, Adv. Heterocycl. Chem., Suppl. 1, Academic Press, New York 1976.
- 8) R. Wagner und W. v. Philipsborn, Helv. Chim. Acta **54**, 1543 (1971).
- 9) R. J. Pugmire und D. M. Grant, J. Am. Chem. Soc. **90**, 697, 4232 (1968).
- 10) 10a) M. Karplus und J. A. Pople, J. Chem. Phys. **38**, 2803 (1963). – 10b) M. Witanowski, L. Stefaniak, H. Januszewski und Z. Grabowski, Tetrahedron **28**, 637 (1972).
- 11) I. I. Schuster und J. D. Roberts, J. Org. Chem. **44**, 3864 (1979).
- 12) M. Alei jr., S. O. Morgan, W. E. Wageman und T. W. Whaley, J. Am. Chem. Soc. **102**, 2881 (1980).
- 13) 13a) R. J. Pugmire und D. M. Grant, J. Am. Chem. Soc. **93**, 1880 (1971). – 13b) M.-T. Chenon, R. J. Pugmire, D. M. Grant, R. P. Panzica und L. B. Townsend, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4627, 4636 (1975). – 13c) D. M. Cheng, L. S. Kan, P. O. P. Ts'o, C. Giessner-Prettre und B. Pullman, J. Am. Chem. Soc. **102**, 525 (1980).
- 14) Um einen genaueren Vergleich mit **2** und **3** zu ermöglichen, wurden hier die gleichen experimentellen Bedingungen (Molverh. 1 : 1,  $\text{D}_2\text{SO}_4$ ) gewählt.
- 15) J. M. Read jr. und J. H. Goldstein, J. Am. Chem. Soc. **87**, 3440 (1965).
- 16) W. C. Coburn jr., M. C. Thorpe, J. A. Montgomery und K. Hewson, J. Org. Chem. **30**, 1110, 1114 (1965).

- <sup>17)</sup> A. Albert, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Bd. 1, S. 50, A. R. Katritzky, Herausg., Academic Press, New York 1963.
- <sup>18)</sup> F. Blomberg, W. Maurer und H. Rüterjans, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 8149 (1977).
- <sup>19)</sup> N. C. Gonella und J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 3162 (1982); in ihrer Tab. I geben die Autoren für  $\sigma(\text{N-9})$  irrtümlich 244.1 ppm an, nach unseren Ergebnissen und ihrer Abb. 3 muß es 224 ppm heißen.
- <sup>20)</sup> G. E. Hawkes, E. W. Randall und W. E. Hull, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1268.
- <sup>21)</sup> V. Markowski, G. R. Sullivan und J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 714 (1977).
- <sup>22)</sup> G. M. Benedikt, Dissertation, Case Western Reserve Univ. 1979; *Diss. Abstr. Int.* **40**, 5689-B (1980); G. M. Benedikt, Privatmitteilung.
- <sup>23)</sup> F. J. Bullock und O. Jardetzky, *J. Org. Chem.* **29**, 1988 (1964).
- <sup>24)</sup> <sup>24a)</sup> D. J. Brown, *J. Appl. Chem.* **4**, 72 (1954). — <sup>24b)</sup> D. J. Brown und A. Albert, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2060.
- <sup>25)</sup> G. E. Maciel, J. W. McIver jr., W. S. Ostlund und J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1 (1970).

[295/82]