

Die Mikroanalysen wurden in unserm Mikrolabor (Leitung Dr. A. STEYERMARK) ausgeführt und die IR., NMR.- und Massen-Spektren in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. P. BOMMER) aufgenommen. Herrn M. D. ROSENBERG und R. C. SUNBURY danken wir für ihre Mit-hilfe bei der Ausführung der Experimente.

SUMMARY

A convenient synthesis for the preparation of 3,5,4',5'-tetramethoxydiphenic acid is described, wherein veratralacetone is condensed with diethyl malonate and the resulting product converted to the ethyl ester of 4,6-dibromo-3,5-dihydroxy-3',4'-dimethoxybiphenyl-2-carboxylic acid. After methylation, the corresponding di-bromotetramethoxy ester is chloromethylated at the 2' position. This latter com-pound is successively hydrolyzed, oxidized, and debrominated to 3,5,4',5'-tetra-methoxydiphenic acid, identical in all respects with that obtained from protoste-phanine by degradation.

Chemical Research Department
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
Nutley, New Jersey 07110
USA

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Übersicht: HANS-G. BOIT, «Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960», Akademie-Verlag, Berlin 1961, S. 402–404. – A BROSSI & B. PECHERER, 4th International Symposium on the Chemistry of Natural Products, IUPAC Congress, Stockholm 1966, Abstract Book, p. 95.
[2] H. KONDO & K. TAKEDA, *Itsuu Kenkyusho Nempo* 9, 78 (1958); cf. Chem. Abstr. 54, 1580 (1960).
[3] H. KONDO & K. TAKEDA, *Itsuu Kenkyusho Nempo* 5, 51 (1954); cf. Chem. Abstr. 49, 15933 (1955).
[4] C. F. VAN DUIN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 45, 345 (1926).
[5] W. H. PERKIN, JR. & E. SCHIESS, *J. chem. Soc.* 1904, 163.

262. Magnetische Nicht-Äquivalenz von Protonen als Folge konformativer Chiralität Kinetik einer Racemisierung

von F. Conti¹⁾, C. H. Eugster und W. von Philipsborn

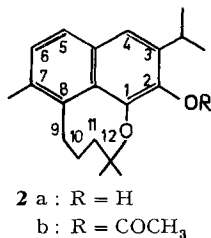
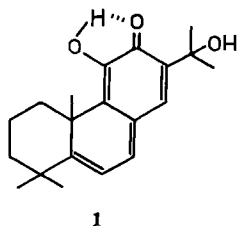
(5. IX. 66)

Im Rahmen der Konstitutionsaufklärung des Naturstoffes Fuerstion **1** wurde ein Umwandlungsprodukt der Struktur **2** mit einem Naphtalinring erhalten [1].

Die Protonenresonanzspektren von **2a** und **2b** zeigten nicht-äquivalente Methylgruppen für die an einem aromatischen Ring haftende Isopropylgruppe und zwei Singulette für die geminalen Methylgruppen an C-12 des achtgliedrigen Ringes. Diese Nicht-Äquivalenz wurde als Folge konformativer Chiralität [2] gedeutet [1], da die Molekel kein chirales Kohlenstoffatom aufweist und da erwartet werden kann, dass der nichtplanare achtgliedrige Ring zu Atropisomerie führt.

¹⁾ Ständige Adresse: Istituto di Chimica Fisica, Università di Roma.

Etwa gleichzeitig wurde ein ähnlicher Fall von OLLIS & SUTHERLAND [3] beschrieben, welche das Protonenresonanzspektrum von tri-*o*-Thymotid mit ebenfalls nicht-äquivalenten Methylgruppen aromatischer Isopropylgruppen untersuchten. Die Autoren geben eine Aktivierungsenergie von 22,2 Kcal/Mol für die Racemisierung an ohne Kenntnis der genaueren Natur dieses Prozesses.



Unseres Wissens stellt die Beobachtung von nicht-äquivalenten Methylprotonen in einer Isopropylgruppe an derartigen Strukturtypen einen neuartigen Fall dar. Um die Analyse der NMR.-Spektren von **2** zu vervollständigen und die Aktivierungsenergie der Racemisierung zu erhalten, haben wir nun die Verbindung **2b** in verschiedenen Lösungsmitteln und bei variabler Temperatur gemessen.

Das 60 MHz-Spektrum von **2a** (CCl₄) ist in Fig. 1 abgebildet. Die Signale der drei Protonen in der Aromatenregion können wie folgt zugeordnet werden: *AB*-System bei 7,05 ppm zentriert ($J_{AB} = 8$ Hz) für die *ortho*-ständigen Protonen an C-5 und C-6

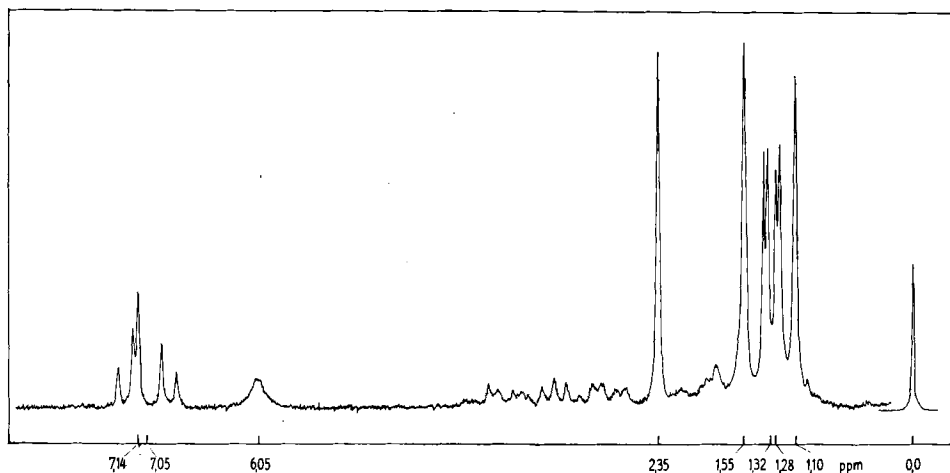


Fig. 1. 60 MHz NMR.-Spektrum von **2a** in CCl₄

und ein Singulett bei 7,14 ppm für das Proton an C-4. Das breite Signal für das phenolische Hydroxylproton erscheint bei 6,05 ppm. In der Methylregion zeigt die aromatische Methylgruppe an C-7 ein Singulett bei 2,35 ppm. Die beiden geminalen Methylgruppen an C-12 sind nicht äquivalent und liefern zwei Singulette bei 1,55 und 1,10 ppm. Zwischen diesen Signalen wird ein doppeltes Dublett für die aromatische Isopropylgruppe an C-3 bei 1,32 und 1,28 ppm, $J \approx 7$ Hz, beobachtet. Das Isopropyl-

methinproton und die sechs Methylenprotonen des achtgliedrigen Ringes liegen in dem komplexen Signalbereich zwischen ca. 1,0 und 4,2 ppm.

Der Bereich von 2,5–4,2 ppm ist besser aufgelöst im 100-MHz-Spektrum des Acetats **2b** in *o*-Dichlorbenzol (Fig. 2). Das Multiplett des Isopropylprotons ist bei 3,18 ppm ($J = 6,8$ Hz) zentriert. Die chemische Verschiebung ist typisch für die «benzy-

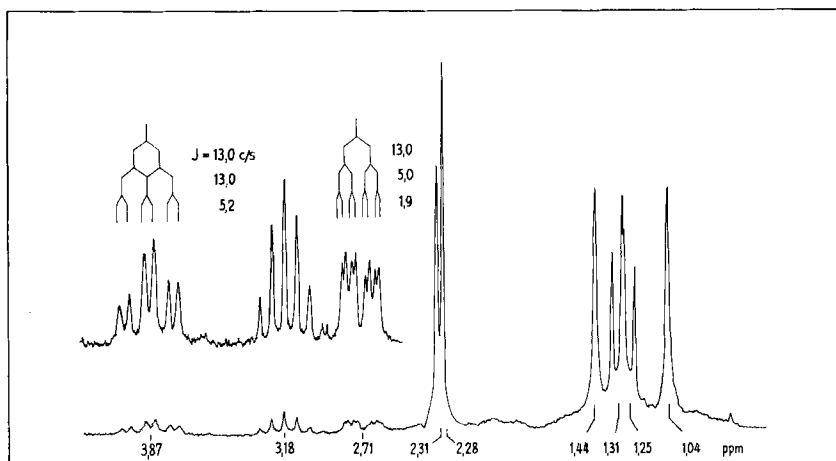


Fig. 2. 100 MHz NMR.-Spektrum von **2b** in *o*-Dichlorbenzol

liche» Position dieses Protons²⁾. Die beiden benzylichen Methylenprotonen an C-9 sind ebenfalls nichtäquivalent als Folge der Nicht-Planarität und Starrheit des achtgliedrigen Rings. Das Proton bei hohem Feld mit dem erwarteten³⁾ δ -Wert (2,71 ppm) zeigt ein 8-Linien-Spektrum mit $J_1 = 13,0$, $J_2 = 5,0$ und $J_3 = 1,9$ Hz. Das Proton bei tiefem Feld (3,87 ppm) ist in sechs Linien aufgespalten, $J_1 = 13,0$, $J_2 = 13,0$ und $J_3 = 5,2$ Hz. Eine Diskussion dieser Kopplungskonstanten wird später bei der Besprechung der Ringkonformationen gegeben.

Abgesehen von dem zusätzlichen Methylsignal der $-\text{OCOCH}_3$ -Gruppe bei 2,28 ppm ist die Region der Isopropyl- und geminalen Methylgruppen analog dem Spektrum von **2a** mit entsprechend grösseren chemischen Verschiebungen.

In Fig. 3 sind die Spektren der aliphatischen Methylregion von **2b** in Dichlorbenzol-Lösung bei drei Temperaturen abgebildet. Die Koaleszenz des doppelten Isopropyl-Dubletts bei 90° ist offensichtlich. Bei dieser Temperatur zeigen auch die beiden Singulette der geminalen Methylgruppen ($\Delta\nu = 40,0$ Hz) eine starke Linienverbreiterung. Ferner wird eine solche für die beiden nicht-äquivalenten benzylichen Methylenprotonen an C-9 ($\Delta\nu = 116$ Hz) beobachtet. Eine Koaleszenz der beiden geminalen Methylgruppen findet oberhalb von 150° statt.

Wegen der beträchtlichen Überlappung in dem 4-Linien-Spektrum der Isopropylgruppen haben wir diese Region unter Doppelresonanz-Bedingungen durch Bestrahlung des Methinprotons bei 3,18 ppm gemessen (s. Fig. 4). Bei diesen Messungen kann

²⁾ Das entsprechende Proton in Isopropylbenzol findet sich bei 2,90 ppm (CCl_4), vgl. [4].

³⁾ Vgl. β -Äthylnaphtalin in [4] Nr. 292.

auch beobachtet werden, dass die relative chemische Verschiebung zwischen den Zentren der Isopropyl- und der geminalen Methylgruppen temperaturabhängig ist. Dies muss einem Lösungsmittelleffekt zugeschrieben werden.

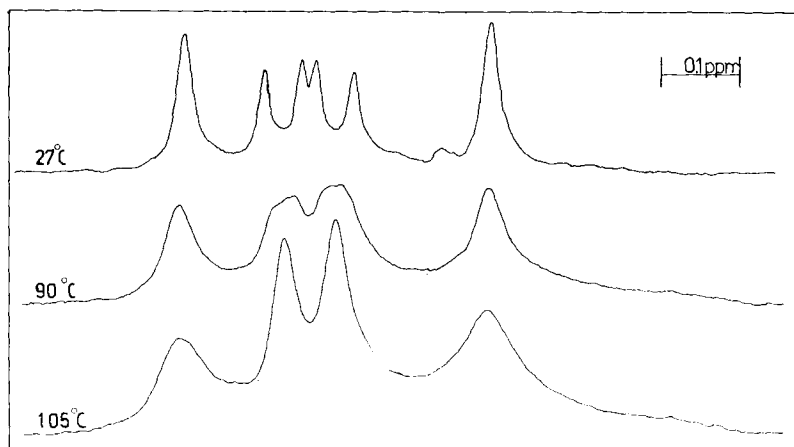


Fig. 3. 100 MHz NMR.-Spektrum der aliphatischen Methylregion von **2b** in *o*-Dichlorbenzol bei variabler Temperatur

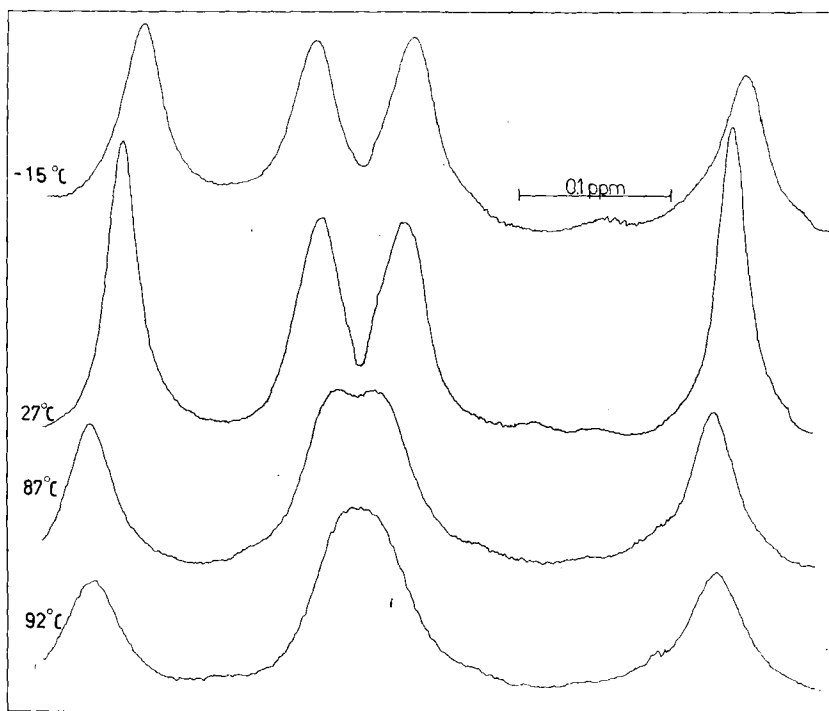
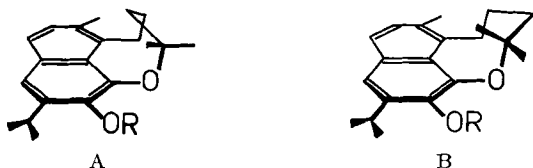


Fig. 4. 100 MHz Doppelresonanz-NMR.-Spektrum der aliphatischen Methylregion von **2b** in *o*-Dichlorbenzol bei variabler Temperatur

Die Ergebnisse der besprochenen Experimente stehen in voller Übereinstimmung mit der Struktur der Verbindung **2**. Insbesondere stützt die Temperaturabhängigkeit der Spektren die Richtigkeit der Erklärung, welche für die Nicht-Äquivalenz der Isopropylmethylgruppen gegeben wurde [1]⁴). Ferner gibt die Feinstruktur der Signale der benzylichen Methylenprotonen an C-9 im Spektrum von **2b** (Fig. 2) wertvolle Information über die Konformation des achtgliedrigen Ringes bei Zimmertemperatur (27°). Das benzyliche Proton H-9 bei tieferem Feld (3,87 ppm), welches durch den zweiten Ring des Naphtalinkerns und durch den Ringsauerstoff zusätzlich negativ abgeschirmt wird, zeigt zwei grosse Kopplungskonstanten $J_1 = J_2 = 13,0$ Hz und eine kleine, $J_3 = 5,2$ Hz. Das andere geminale Proton H-9', welches den erwarteten δ -Wert zeigt (2,71 ppm), weist nur *eine* starke Kopplung ($J_1 = 13,0$ Hz) und zwei schwache Kopplungen ($J_2 = 5,0$ und $J_3 = 1,9$ Hz) auf. Die beiden Protonen gemeinsame Kopplung von 13,0 Hz ist in sehr guter Übereinstimmung mit der für benzyliche Protonen zu erwartenden geminalen Kopplung $J_{gem} = 12-14$ Hz (*cf.* [5]). Für eine Zuordnung der verbleibenden vicinalen Kopplungen zwischen den Protonen an C-9 und C-10 ist eine Betrachtung der Konformationen des achtgliedrigen Ringes notwendig.

Für beide enantiomere Formen von **2** gibt es zwei Möglichkeiten, die wannenförmige Konformation A und die sesselförmige B. Aus einer Betrachtung an DREIDING-



Modellen lässt sich erkennen, dass die chemischen Verschiebungen der zwei benzylichen Protonen H-9 und H-9' sich beim Übergang von der Konformation A zu B nicht wesentlich ändern sollten. Im Gegensatz hierzu werden sich jedoch die vicinalen Kopplungen für die beiden Fälle sehr stark unterscheiden. Das Proton H-9 in der Konformation A ist anti-periplanar (*trans*-diaxial) ($\varphi = 180^\circ$) zu einem und syn-clinal ($\varphi = 60^\circ$) in Bezug auf den zweiten Nachbarn an C-10. In der gleichen Ringkonformation ist das Proton H-9' syn-clinal ($\varphi = 60^\circ$) bezüglich beider vicinaler Protonen an C-10. In der sesselförmigen Konformation B hat das Proton H-9 eine anti-clinale Lage ($\varphi = 120^\circ$) relativ zu beiden Protonen an C-10, während das H-9' syn-periplanar ($\varphi = 0^\circ$) zu einem und anti-clinal ($\varphi = 120^\circ$) zu dem anderen Proton an C-10 angeordnet ist.

Es ist nun besonders wichtig, dass der beobachtete Wert für eine der vicinalen Kopplungen 13,0 Hz beträgt, und dass dieser Wert in dem Singal des bei tieferem Feld liegenden Protons H-9 auftritt. Diese Grösse von J_{vic} ist typisch für *trans*-diaxiale

⁴) Prinzipiell könnte auch eine gehinderte Rotation der Isopropylgruppe einen Beitrag zu der beobachteten relativen chemischen Verschiebung $\Delta\nu$ ihrer Methylresonanzen liefern. Die Nicht-Äquivalenz wird jedoch sowohl im Spektrum des Acetats **2b** als auch in demjenigen des Phenols **2a** beobachtet, gemessen im gleichen Lösungsmittel CCl_4 . Ferner ist nur eine geringe Zunahme von $\Delta\nu$ in Tieftemperatur-Spektren von **2b** in CS_2 von $+27^\circ$ bis -75° feststellbar. Deshalb kann Rotationsbehinderung im vorliegenden Fall vernachlässigt werden. Dies folgt auch aus Modellbetrachtungen.

Kopplung. Jedenfalls ist dieser Wert unvereinbar mit einem raschen Austausch zwischen den Konformationen A und B. Ferner macht die klare Multipllett-Struktur beider benzylicher Protonen das Vorliegen von beiden Konformationen sehr unwahrscheinlich (langsamer Austausch). Wir haben nun die Multiplette beider Protonen an C-9 auch bei variabler Temperatur von -75° bis $+27^\circ$ in CS_2 - und von -15° bis $+70^\circ$ in Dichlorbenzol-Lösung gemessen. Die Temperaturunabhängigkeit dieser vicinalen Kopplungen der beiden Protonen an C-9 mit den beiden Protonen an C-10 ist gleichfalls nur mit dem Vorliegen *einer* Konformation des achtgliedrigen Ringes vereinbar. Die beobachteten chemischen Verschiebungen und vicinalen Kopplungskonstanten sind in besserer Übereinstimmung mit der wannenförmigen Konformation A⁵⁾.

Aus der gegebenen Diskussion muss geschlossen werden, dass wir es mit einem Austauschprozess zwischen enantiomeren Formen zu tun haben, die sehr wahrscheinlich in der wannenförmigen Konformation vorliegen.

Nach der Methode von GUTOWSKY & HOLM [6] haben wir nun die Aktivierungsenergie dieses Prozesses berechnet. Zuerst wurde der Koaleszenzpunkt für die zwei Dubletts der Isopropyl-Methylgruppen und für die Dublettstruktur des Triplets des benzylichen Protons H-9 bestimmt. Der hieraus erhältliche ungefähre Wert für E_a ist 9 Kcal/Mol. Aus den Werten für $d\omega$ bei verschiedenen Temperaturen in dem Bereich vor dem Koaleszenzpunkt haben wir sodann einen Energiewert von 11 Kcal/Mol erhalten (Fig. 5, Kurve A).

Diese Werte müssen offensichtlich sehr approximativ sein, da wir im ersten Fall nur zwei Bestimmungspunkte haben und in der zweiten Berechnung nur ein Tempe-

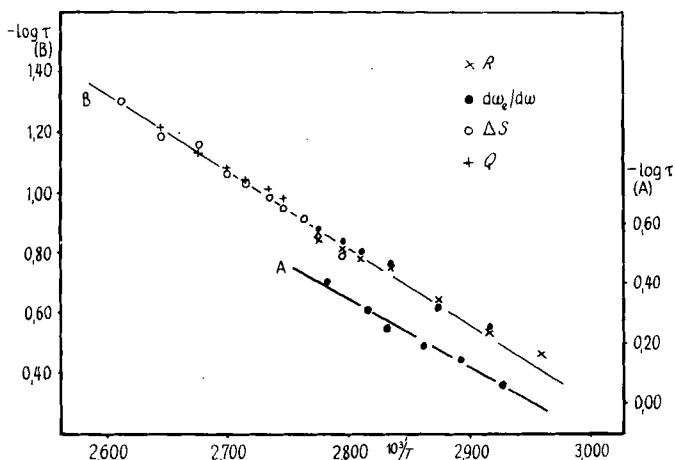


Fig. 5. Darstellung der ARRHENIUS-Beziehung

A: Aus den Normalspektren vor dem Koaleszenzpunkt⁶⁾.

B: Aus den Doppelresonanzspektren vor und nach dem Koaleszenzpunkt.

⁵⁾ Aus der Verschiedenheit der Kopplungskonstanten des Protons H-9' mit seinen beiden C-10-Nachbarn ($J_1 = 5,0$ und $J_2 = 1,9$ Hz) folgt, dass eine gewisse Verzerrung von der ideal gestaffelten Lage der 4 Methylenprotonen vorliegt.

⁶⁾ Korrektur für die Ordinate von A: Die Zahlen müssen lauten 0,40; 0,60; 0,80; 100.

raturintervall vor der Koaleszenz berücksichtigen. Es wurde gerade von GUTOWSKY *et al.* [7] [8] darauf hingewiesen, dass eine der Ursachen der systematischen Fehler bei Energieberechnungen für kinetische Prozesse durch NMR.-Messungen in der Auswertung von zu kleinen Temperaturbereichen liegt. Um eine genauere Bestimmung des Energiewertes aus Messungen *vor und nach* dem Koaleszenzpunkt vornehmen zu können, haben wir die Messungen in der Methylregion unter Doppelresonanz-Bedingungen ausgeführt. Durch Bestrahlen des Isopropyl-Methinprotons vereinfacht man das doppelte Dublett der korrespondierenden Methylgruppen zu zwei Singulets, wie in Fig. 4 gezeigt wird. Es gibt eine wesentliche Voraussetzung für die Anwendung dieser Methode zum Studium von Austauschprozessen zwischen Protonen, welche mit einer dritten homonuclearen Spezies gekoppelt sind. Die Entkopplungsbedingungen müssen während der Messungen bei verschiedenen Temperaturen optimal und konstant gehalten werden. Dies kann nur unter Verwendung der «frequency-sweep»-Entkopplung an einem Feld-Frequenz-stabilisierten Spektrometer erfolgen. In diesem Fall kann die starke Einstrahlung von H_2 auf die dritte Protonenspezies präzise eingehalten werden, und zwar unabhängig von der variablen chemischen Verschiebung der dem Austausch unterworfenen Protonen.

Bei der experimentellen Bestimmung der verschiedenen Parameter wurde, wie in [8] angegeben, mit grösster Sorgfalt verfahren, mit Ausnahme der Temperaturkontrolle, welche in diesem Falle nicht genauer als $\pm 1^\circ$ ist und durch die Temperaturkontrolleneinheit bestimmt wird. Die Feldhomogenität wurde laufend optimiert. Da $d\omega_\infty$ temperaturabhängig ist, wurde der benutzte Wert durch Extrapolation [8] gewonnen und für die Überlappung korrigiert [7]. Insbesondere haben wir für den T_2 -Wert die Linienbreiten der Isopropyl-Methylsignale bei tiefer Temperatur (-15°) mit den Linienbreiten der Signale der beiden geminalen Methylgruppen verglichen.

Die entsprechende graphische Darstellung der ARRHENIUS-Funktion ist in Fig. 5, Kurve B, gegeben. Die gute Übereinstimmung aller von verschiedenen Parametern⁷⁾ erhaltenen Punkte in verschiedenen Temperaturbereichen *vor und nach* der Koaleszenz stützen die Anwendbarkeit und Verlässlichkeit unserer Methode⁸⁾. Der sich ergebende Wert für die Aktivierungsenergie beträgt 14 ± 2 Kcal/Mol mit einem Frequenzfaktor $\log \nu_0 \approx 7,0$.

Die erhaltenen Werte gelten für den Racemierungsprozess von **2b** in *o*-Dichlorbenzol-Lösung. Da wir ein polares aromatisches Lösungsmittelleffekte von Wichtigkeit sein. Dies wird auch durch die beobachtete Temperaturabhängigkeit der relativen chemischen Verschiebung zwischen den Zentren der Isopropyl- und geminalen Methylgruppen und von $d\omega_\infty$ angedeutet.

Die Autoren danken der Firma VARIAN AG, Zürich, insbesondere Herrn Dr. A. MELERA, für die grosszügige Gastfreundschaft in ihren Laboratorien. Diese Arbeit wurde durch den CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE ITALIANO und den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützt.

7) Folgende Parameter wurden eingeführt: $d\omega_e/d\omega$ aus den chemischen Verschiebungen [6], R ist das Verhältnis der Intensitäten von Signalmaximum und zentralem Minimum [9], ΔS ist das Verhältnis von der Halbwertsbreite nach der Koaleszenz und $d\omega$ [10], Q ist das Verhältnis der Signalintensitäten nach und bei dem Koaleszenzpunkt [8].

8) Die Anwendung dieser experimentellen Methode zum Studium von Dimethylformamid wird Gegenstand einer folgenden Mitteilung sein.

Experimentelles. – Die Verbindungen wurden in einer früheren Arbeit beschrieben [1]. Die Messung der Spektren erfolgte mit einem VARIAN HA-100 (MHz)-Spektrometer, welcher mit einem Messkopf für variable Temperaturen und einer Kontrolleinheit V-4343 versehen ist. Als interne Referenzsignale dienten Hexamethyldisiloxan und Tetramethylsilan. Alle δ -Werte sind auf Tetramethylsilan bezogen. Die Doppelresonanzspektren wurden mit Hilfe der frequency-sweep Technik erhalten. Die zusätzliche Frequenz wurde während der kinetischen Messungen mit Hilfe eines HEWLETT-PACKARD-Frequenzzählers 5532A laufend kontrolliert und blieb auf $\pm 0,1$ Hz konstant. Bei jeder Temperatur hat man zwei Spektren aufgenommen und für die entsprechenden Parameter ausgemittelt. Das Spektrum der Verbindung **2a** wurde an einem VARIAN A-60 (MHz)-Instrument aufgenommen [1].

SUMMARY

A new case of magnetically non-equivalent methyl groups in an aromatic isopropyl group is reported. The proton magnetic resonance spectra of **2** are discussed in terms of molecular conformation. By variable temperature measurements it is shown that the above effect is a consequence of conformational chirality. The racemisation process is studied and an activation energy of 14 Kcal/mole is determined.

Organisch-Chemisches Institut
der Universität Zürich
Rämistrasse 76

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. KARANATSIOS, J. S. SCARPA & C. H. EUGSTER, *Helv.* **49**, 1151 (1966); J. S. SCARPA, Dissertation, Universität Zürich, 1964.
 - [2] R. S. CAHN, C. INGOLD & V. PRELOG, *Angew. Chem.* **78**, 413 (1966).
 - [3] W. D. OLLIS & I. O. SUTHERLAND, *Chem. Com.* **1966**, No. 13, 402.
 - [4] «High-Resolution NMR Spectra Catalogue», Vol. 1, Spectrum No. 240, VARIAN ASSOC., Palo Alto, 1962.
 - [5] A. A. BOTHNER-BY in «Advances in Magnetic Resonance», S. 213, Nr. 1 und S. 215, Nr. 3 und 4, Academic Press, New York 1965.
 - [6] H. S. GUTOWSKY & C. H. HOLM, *J. chem. Physics* **25**, 1228 (1956).
 - [7] A. ALLERHAND, H. S. GUTOWSKY, J. JONES & R. A. MEINZER, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3185 (1966).
 - [8] C. W. FREYER, F. CONTI & C. FRANCONI, *Ricerca Scientifica* [2a], **35**, 3 (1965).
 - [9] E. GRUNWALD, A. LOEWENSTEIN & S. MEIBOOM, *J. chem. Physics* **27**, 630 (1957).
 - [10] L. H. PIETTE & W. A. ANDERSON, *J. chem. Physics* **30**, 899 (1959).
-