

93. Weitreichende Kopplung zwischen Protonen und Fluor in 2-Fluorbenzamidin

von Hans Fritz und Tammo Winkler

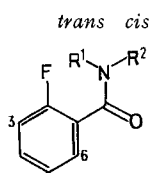
Ciba-Geigy AG, Basel

(27. III. 74)

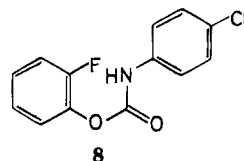
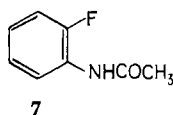
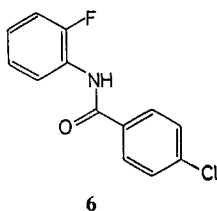
Summary. Large 'through space' hydrogen-fluorine coupling has been observed in 2-fluorobenzamides ($^5J_{\text{HF}} = 10$ to 16 Hz). The solvent dependence of the coupling shows that nuclear spin information is transmitted via hydrogen bonds.

Weitreichende Proton-Fluor-Kopplungen «durch den Raum» sind in den letzten Jahren in grosser Zahl beschrieben worden (s. [1–4] und die dort angegebene Literatur). Sie zeichnen sich häufig durch einen grossen Betrag der Kopplungskonstante aus, obwohl die koppelnden Kerne durch vier oder mehr Bindungen voneinander getrennt sind. Man schreibt sie daher nicht einer Wechselwirkung über die dazwischen liegenden Bindungen, sondern einer solchen «durch den Raum» zu. Die Kopplungen werden erklärt durch Übertragung von Kernspin-Information aufgrund einer unmittelbaren Wechselwirkung von Orbitalen der koppelnden Kerne [2]. Diese Erklärung steht im Einklang mit dem Befund [3], dass der Betrag von J_{HF} mit abnehmendem Abstand zwischen den beteiligten Kernen zunimmt, da dann die Orbitale besser überlappen. Um weitere Kenntnis über diesen Typ von Kopplungskonstanten zu erhalten, haben wir eine Reihe von Verbindungen untersucht, bei denen intramolekulare Wasserstoffbrücken die Kernspin-Information zwischen Protonen und Fluor übertragen. Da diese Wasserstoffbrücken durch geeignete Lösungsmittel aufgebrochen werden können, sollte es möglich sein zu zeigen, dass eine grosse Kopplung nur beobachtet werden kann, wenn Proton und Fluor durch die Wasserstoffbrücke in unmittelbarer Nachbarschaft gehalten werden. Dies würde einen weiteren experimentellen Nachweis für den «Durch-den-Raum-Mechanismus» erbringen. Eine solche starke Lösungsmittelabhängigkeit wird bei den untersuchten Verbindungen in der Tat beobachtet.

Es wurden die 2-Fluorbenzamide **1–4** untersucht, bei denen eine Wasserstoffbrücke [5] zwischen Amidproton und Fluor unter Ausbildung eines Sechsrings möglich ist; ihre NMR.-Spektren wurden ferner mit denen der Verbindungen **5–8** verglichen. Die in CDCl_3 erhaltenen Kopplungskonstanten $^5J_{\text{NH,F}}$ sind in der Tab. 1 zusammengestellt. In Verbindung **2** bildet die NH_2 -Gruppe in CDCl_3 nur ein breites Signal. In Gegenwart des Verschiebungsreagens $\text{Eu}(\text{fod})_3$ erhält man jedoch zwei Signale, wovon nur dasjenige bei höherem Feld eine Aufspaltung (10 Hz) zeigt. Dieses Proton muss *trans* zur Carbonylgruppe stehen, da das $\text{Eu}(\text{fod})_3$ sich mit dem Sauerstoffatom der Amidgruppe komplexiert [6] und deshalb das *cis*-NH-Proton stärker nach tieferem Feld verschoben wird als das *trans*-NH-Proton. In Verbindung **3** sind grundsätzlich zwei $J_{\text{NH,F}}$ -Kopplungen möglich, nämlich eine Kopplung des NH-Protons mit dem Fluor des Anilid-Kerns (4J) oder eine mit dem Fluor des Benz-



	R ¹	R ²
1	H	4-Chlorphenyl
2	H	H
3	H	2-Fluorphenyl
4	H	CH ₃
5	CH ₃	CH ₃ [4]



amidkerns (⁵J). Das Fluor-Spektrum von **3** zeigt jedoch eindeutig, dass das NH-Proton mit dem Fluor des Benzamidrings ($\delta = -113,4$ ppm in CDCl₃, interner Standard CCl₃F) und nicht mit dem Fluor des Anilidkerns ($\delta = -131,1$ ppm) koppelt. In

Tabelle 1. Kopplungskonstanten des *trans*-NH-Protons mit dem Fluoratom von 2-Fluorbenzamiden in CDCl₃ (Hz)

Verbindung	1	2	3	4
⁵ J	15	10	16	+11

Tabelle 2. ¹H-NMR.-Daten der Verbindungen **1**, **2** und **4** in CDCl₃^{a)}

Chemische Verschiebungen (ppm)

Verbindung	H—C(3)	H—C(4)	H—C(5)	H—C(6)	NH	CH ₃
1	7,15	7,51	7,29	8,13	8,45	
2	7,13	7,49	7,26	8,12	6,70	
4	7,09	7,44	7,24	8,09	6,80	3,05

Kopplungskonstanten (Hz)

Verbindung	J _{3,4}	J _{3,5}	J _{4,5}	J _{4,6}	J _{5,6}	J _{F,3}	J _{F,4}	J _{F,6}
1	8,3	1,0	7,4	1,7	8,0	12,2	5,0	7,9
2	8,3	1,1	7,2	1,9	7,9	12,1	5,2	8,0
4	8,3	1,1	7,4	1,9	7,8	12,2	5,2	7,9

^{a)} Dem 270-MHz-¹H-NMR.-Spektrum durch Analyse erster Ordnung entnommen.

Verbindung **4** kann die Kopplung J_{NH,F} wegen der starken Verbreiterung des NH-Protons (u.a. durch zusätzliche Kopplung mit der Methylgruppe) nur dem Fluor-Spektrum entnommen werden ($\delta = -114,4$ ppm in CDCl₃). Bestrahlung der Methylgruppe unter Bedingungen der selektiven Doppelresonanz ergab positives Vorzeichen für J_{NH,F} in Übereinstimmung mit der Theorie [2]. Die Feldunabhängigkeit der beobachteten Aufspaltung wurde bei den Verbindungen **1–3** durch Messung des Protonenspektrums bei verschiedenen Feldstärken nachgewiesen.

Die Spektren der Verbindungen **1–4** ändern sich sehr stark, wenn man von CDCl_3 zu DMSO-d_6 als Lösungsmittel übergeht. Dies sei an Verbindung **1** dargestellt. In CDCl_3 absorbieren die Aromatenprotonen H–C(3) bis H–C(6) bei 7,15, 7,51, 7,29 und 8,13 ppm resp. und das NH-Proton als Dublett bei 8,45 ppm (siehe auch Tab. 2). In DMSO-d_6 hingegen werden H–C(3) bis H–C(6) als Multiplett von 7,27–7,80 ppm beobachtet, während das NH-Proton ein Signal bei 10,57 ppm mit einer Halbwertsbreite von 4 Hz zeigt. Aus diesen Spektren folgt, dass **1** in CDCl_3 eine intramolekulare Wasserstoffbrücke ausbildet, da die Carbonylgruppe in der Ebene des Benzolkerns liegt. Dies ergibt sich aus der chemischen Verschiebung des H–C(6) ($\delta = 8,13$ ppm), das bei einer koplanaren Anordnung von Benzolkern und Carbonylgruppe in deren entschirmenden Bereich zu liegen kommt. In DMSO-d_6 wird die intramolekulare Wasserstoffbrücke gebrochen und durch eine intermolekulare ersetzt. Dabei nimmt das Benzamid seine normale nicht planare Konformation [7] an, weshalb H–C(6) in DMSO-d_6 bei wesentlich höherem Feld absorbiert. Die intramolekulare Wasserstoffbrücke wird auch in C_6D_6 ausgebildet, wie die chemische Verschiebung von H–C(6) ($\delta = 8,16$ ppm) und die Kopplungskonstante des NH-Protons (${}^5J_{\text{NH,F}} = 15$ Hz) zeigen. Die Verbindungen **2–4** (vgl. auch Tab. 2) weisen den gleichen Lösungsmittelleffekt beim Übergang von CDCl_3 zu DMSO-d_6 auf. Keine der Kopplungskonstanten zwischen Fluor und *trans*-NH-Protonen in den Verbindungen **1–4** liegt unter 10 Hz, was allein schon eine Kopplung über die Bindungen unwahrscheinlich macht. Der Betrag der Kopplungskonstanten ist vom Substituenten R^2 und damit von der Basizität des Amidstickstoffs abhängig (vgl. Tab. 1). Dies ist mit einer Kopplung über die Wasserstoffbrücke im Einklang, da die Stärke der Wasserstoffbrücke zwischen Amid-NH und Fluoratom ebenfalls von der Basizität des Amidstickstoffatoms abhängt. Die oben gezeigte Abhängigkeit der Kopplung von der Existenz der intramolekularen Wasserstoffbrücke beweist nun den eingangs beschriebenen Kopplungsmechanismus auch für diese Verbindungen.

In Verbindung **5** liegt die Carbonylgruppe im Gegensatz zu den Verbindungen **1–4** auch in CDCl_3 nicht in der Ebene des Aromaten, wie man an der chemischen Verschiebung der Aromatenprotonen erkennen kann (Multiplett 6,96–7,50 ppm in CDCl_3 bzw. 7,18–7,65 ppm in DMSO-d_6). Im Mittel sind also die Methylprotonen relativ weit vom Fluoratom entfernt, was sich auch in der kleinen ${}^6J_{\text{CH}_3,\text{F}}$ von 1,6 bzw. 1,2 Hz (in CDCl_3 bzw. DMSO-d_6) für die zur Carbonylgruppe *trans*-ständige Methylgruppe [4] ausdrückt, die bei höherem Feld [7] als die *cis*-ständige absorbiert. Während die *cis*-Methylgruppe in **5** keine messbare Kopplung aufweist, beobachtet man in **4** für dieselbe eine ${}^6J_{\text{CH}_3,\text{F}}$ -Kopplung von 1,1 Hz ($\delta = 3,05$ ppm, CDCl_3). Vergrößert man ihren Abstand zum Fluoratom durch Bruch der NH–F-Wasserstoffbrücke in DMSO-d_6 , wird die Aufspaltung der Methylgruppe kleiner, verschwindet jedoch nicht ganz ($J = 0,5$ Hz, $\delta = 2,83$ ppm). Dies macht wahrscheinlich, dass auch die Kopplung ${}^6J_{\text{CH}_3,\text{F}}$ «durch den Raum» verläuft.

Es wurde ferner versucht, eine Abhängigkeit der besprochenen Kopplung von der Ringgröße nachzuweisen. Daher wurden Verbindungen untersucht, in denen durch NH–F-Wasserstoffbrücken Fünf- (z. B. **6** und **7**) oder Siebenringe (z. B. **8**) ausgebildet werden könnten. Es ist jedoch bisher nicht gelungen, eine NH–F-Kopplung nachzuweisen, möglicherweise weil Fluoratom und NH-Proton in den stabilsten Konformationen dieser Verbindungen weit auseinander liegen.

Experimentelles. – Die Spektren wurden mit *Varian T 60 A*-, *HA 100*- und *XL 100*-Geräten bzw. mit einem *Bruker-Spektroskop HX 270* bei Normaltemperatur aufgenommen. Die untersuchten Verbindungen wurden nach Standardverfahren dargestellt, wofür wir den Herren *Dres. R. Heckendorn, E. Sturm* und *M. Baumann* zu Dank verpflichtet sind.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *G. W. Gribble & J. R. Douglas*, *J. Am. chem. Soc.* **92**, 5764 (1970); *P. A. Lehmann, F. & L. F. Johnson*, *OMR* **5**, 61 (1973).
- [2] *F. B. Mallory*, *J. Am. chem. Soc.* **95**, 7747 (1973).
- [3] *K. L. Servis & F. R. Jerome*, *J. Am. chem. Soc.* **93**, 1535 (1971); *F. R. Jerome & K. L. Servis*, *J. Am. chem. Soc.* **94**, 5896 (1972).
- [4] *A. H. Lewin*, *J. Am. chem. Soc.* **86**, 2303 (1964).
- [5] *P. J. Krueger & D. W. Smith*, *Develop. Appl. Spectroscopy* **4**, 197 (1965).
- [6] *C. Beauté, Z. W. Wolkowski & N. Thoai*, *Chem. Commun.* **1971**, 700; *L. R. Isbrandt & M. T. Rogers*, *Chem. Commun.* **1971**, 1378; *G. Montaudo & P. Finocchiaro*, *J. org. Chemistry* **37**, 3434 (1972).
- [7] *G. Matsubayashi & T. Tanaka*, *J. Inorg. Nucl. Chemistry* **31**, 1963 (1969); *G. Matsubayashi & T. Tanaka*, *OMR* **2**, 219 (1970).

94. Synthèses dans la série des bis-indéno-fluorènes, VIII¹⁾
Méthyl-6-dihydro-9,15-7H-bis-indéno[2.1-b;2'.1'-g]fluorène

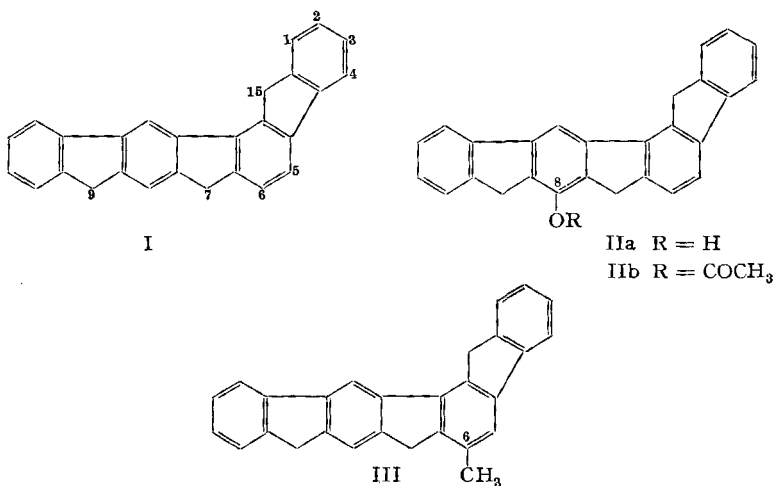
par **Louis Chardonnes** et **Thomas Stauner**

Institut de chimie inorganique et analytique de l'Université de Fribourg

(7. III. 74)

Summary. Starting from 5-benzoyl-2,4-dibromobenzoic acid and 3-methyl-fluorene, the 6-methyl-9,15-dihydro-7H-diindeno[2.1-b; 2',1'-g]fluorene, a derivative of a mono-angular diindenofluorene has been synthesized in 5 steps (overall yield 1,5%).

Dans la IV^{ème} communication de cette série [2] un exemple a été donné de la construction d'un système bis-indéno-fluorénique mono-angulaire, celui du dihydro-



¹⁾ VII^{ème} Commun., v. [1].