

202. Weitreichende Kernspin-Kopplungen in 2-Fluorbenzamidien II. [¹⁵N]-2-Fluorbenzamid

von Hans Fritz, Tammo Winkler und Werner Küng

CIBA-GEIGY AG, Basel

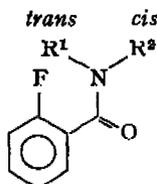
(19. VIII. 75)

Summary. Large 'through space' hydrogen-fluorine and ¹⁵N, F-couplings have been observed in [¹⁵N]-2-fluorbenzamide. The nuclear spin information is transmitted *via* the hydrogen bond between fluorine and the *trans*-NH-proton of the amide group, as shown by the solvent dependence of the couplings.

In einer vorangegangenen Mitteilung [1] haben wir über weitreichende Kernspin-Kopplung durch den Raum [2] zwischen NH-Protonen und Fluor in 2-Fluorbenzamidien berichtet. Diese Kopplung ist vor allem wegen ihres grossen Betrages bemerkenswert. Ihre Lösungsmittelabhängigkeit liess den Schluss zu, dass die Kernspin-Information durch intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen Fluoratom und NH-Proton übertragen wird. Während man nämlich in CDCl₃ eine grosse Aufspaltung des *trans*-NH-Signals wegen der Kopplung mit dem Fluoratom beobachtet, findet man in (CD₃)₂SO nur ein Singulett, das wegen nicht ganz aufgehobener Kopplung zum ¹⁴N-Atom etwas verbreitert ist. Im Rahmen jener Untersuchung [1] wurden auch die Spektren von [¹⁴N]-2-Fluorbenzamid aufgenommen. Die weitreichende Kopplung zwischen *trans*-NH-Proton und Fluoratom konnte nur in Gegenwart des Verschiebungsreagens Eu(fod)₃ nachgewiesen werden. Dabei konnte jene zwischen *cis*-NH-Proton und Fluoratom wegen der Signalverbreiterung des NH-Protons nicht bestimmt werden. Deshalb wurde [¹⁵N]-2-Fluorbenzamid aus 2-Fluorbenzoylchlorid und [¹⁵N]-Ammoniak hergestellt und untersucht. Die Untersuchung ergab weitere Argumente für eine Übertragung der Kernspin-Information über intramolekulare Wasserstoffbrücken sowie den Nachweis einer weitreichenden Kopplung durch den Raum zwischen Fluor und ¹⁵N.

Die erhaltenen Kopplungskonstanten sowie die chemischen Verschiebungen der NH-Protonen in CDCl₃ und (CD₃)₂SO sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Wegen starker Signalüberlappung wurden die ¹H-NMR.-Daten den 250 bzw. 360 MHz Protonenspektren entnommen. Beim Übergang von CDCl₃ zu (CD₃)₂SO reduziert sich die weitreichende Kopplungskonstante zwischen *trans*-NH-Proton und Fluor von 11,5 auf 2,4 Hz, was deren Verlauf über die Wasserstoffbrücke beweist (vgl. [1]).



- 1 R¹ = R² = H
- 2 R¹ = H, R² = CH₃

Tabelle. NMR.-Daten von [^{15}N]-2-Fluorbenzamid (1)

| Lösungsmittel (Gew.-%) | $^1J_{\text{N,H}_{cis}}$ | $^1J_{\text{N,H}_{trans}}$ | $^2J_{\text{H}_{cis},\text{H}_{trans}}$ | $^4J_{\text{N,F}}$ | $^5J_{\text{F,H}_{trans}}$ | $^5J_{\text{F,H}_{cis}}$ | $\delta_{\text{NH}_{cis}}$ | $\delta_{\text{NH}_{trans}}$ |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|
| CDCl_3 (5%) | - 89,0 | - 90,5 | 3,0 | - 7,0 | - 11,5 | + 2,5 | 6,75 | 6,74 |
| CDCl_3 (1%) | | | | | | | 6,16 | 6,71 |
| $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (5%) | - 88,5 | - 89,8 | 2,0 | - 3,2 | 2,4 | < 1 | 7,65 | 7,71 |

Dabei bleibt offen, ob diese 2,4 Hz einer Kopplung durch den Raum - bei nunmehr vergrössertem Abstand vom Fluoratom - zuzuschreiben sind oder ob diese Kopplung über die fünf dazwischenliegenden Bindungen verläuft. Ebenso reduziert sich beim Lösungsmittelwechsel die Kopplungskonstante zwischen *cis*-NH-Proton und Fluoratom. Selektive Entkopplung der NH-Protonen im Protonenspektrum bei 250 MHz ergab entgegengesetztes Vorzeichen für die Kopplungen des Fluoratoms mit dem *cis*- und *trans*-NH-Proton. Unter der Annahme, dass die vicinale Kopplung zwischen den Methylprotonen und dem NH-Proton in 2-Fluor-N-methyl-benzamid (2, vgl. [1]) positiv ist [3], erhält man für die Kopplung zwischen Fluoratom und *trans*-NH-Proton negatives Vorzeichen (in [1] irrtümlicherweise als positiv angegeben, vgl. auch [4] und [5]). Daher ergibt sich für die Kopplung zwischen Fluoratom und *cis*-NH-Proton positives Vorzeichen. Die Beträge und Vorzeichen der beiden Kopplungskonstanten sind im Einklang mit einer neuen theoretischen Arbeit [6]. Darin wird eine grosse, normalerweise negative H,F-Kopplung für Protonen vorausgesagt, die dem Fluoratom unmittelbar benachbart sind (wie H_{trans} in 1) und eine positive H,F-Kopplung für solche, deren Bindung (im Falle von 1 die N-H_{cis}-Bindung) von Fluoratom wegweist.

Der Betrag der Kopplung $^4J_{\text{N,F}}$ wurde dem Fluorspektrum unter Protonenrauschentkopplung entnommen und das Vorzeichen durch selektive Entkopplung von den NH_2 -Protonen bestimmt, wobei gleichzeitig die Frequenz der Aromatenprotonen eingestrahlt wurde. In beiden Lösungsmitteln wurde das gleiche Vorzeichen erhalten wie jenes der Einbindungskopplung zwischen ^{15}N und NH-Proton, das negativ ist [7]. Der relativ grosse Betrag der Kopplungskonstante zwischen ^{15}N und Fluoratom lässt bereits auf eine Kopplung durch den Raum schliessen. Wird nun die Wasserstoffbrücke zwischen NH-Proton und Fluoratom durch den Übergang zu $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ als Lösungsmittel gebrochen (wie in [1] für die H,F-Kopplung gezeigt wurde), so sind Fluoratom und ^{15}N räumlich wesentlich weiter voneinander entfernt, was sich in einer starken Reduktion der Kopplungskonstante ausdrückt. (CDCl_3 : -7,0 Hz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ - 3,2 Hz). Damit ist gezeigt, dass auch diese Kopplung über die NH-F-Wasserstoffbrücke verläuft. Dies ist unseres Wissens das erste Beispiel einer ^{15}N ,F-Kopplung durch den Raum. Ein Beitrag über die vier zwischen ^{15}N und Fluoratom liegenden Bindungen (gewissermassen eine benzyliche Kopplung) ist jedoch nicht auszuschliessen.

Für den oben besprochenen Nachweis der Kopplung durch den Raum ist eine eindeutige Zuordnung von *cis*- und *trans*-NH-Proton notwendig. Im Falle von [^{14}N]-2-Fluorbenzamid konnten diese beiden Protonen mit Hilfe des Verschiebungsreagens $\text{Eu}(\text{fod})_3$ unterschieden werden [1]. [^{15}N]-2-Fluorbenzamid, dessen NH-Signale we-

sentlich schmaler sind als diejenigen der ^{14}N -Verbindung bietet nun weitere Unterscheidungsmöglichkeiten der beiden Protonen. So zeigen die beiden NH-Protonen in einem Verdünnungsexperiment in CDCl_3 unterschiedliches Verhalten: Während sich die chemische Verschiebung des *trans*-NH-Protons (mit der H,F-Kopplung von 11,5 Hz) kaum ändert, wird das *cis*-NH-Proton deutlich nach höherem Feld verschoben (vgl. Tabelle). Bei stärker werdender Verdünnung werden nämlich zunehmend intermolekulare Wasserstoffbrücken der Substratmolekeln untereinander gebrochen, was sich in einer Verschiebung des *cis*-NH-Protons nach höherem Feld äussert. Intramolekulare Wasserstoffbrücken sind dagegen von der Substratkonzentration unabhängig [7], weshalb das Signal des *trans*-NH-Protons kaum verschoben wird. Dies ergibt eine Zuordnung der NH-Protonen, die mit der obigen Argumentation über die H,F-Kopplung im Einklang ist. Gleichzeitig beweist dieses Verdünnungsexperiment die Existenz einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen *trans*-NH-Proton und Fluoratom. Ferner kann die Einbindungskopplung zwischen NH-Protonen und ^{15}N zur Zuordnung der NH-Protonen herangezogen werden, da sie stereospezifisch ist [8]. Die Kopplung des ^{15}N mit dem *trans*-NH-Proton ist nämlich wenig, aber signifikant grösser als diejenige mit dem *cis*-NH-Proton. Diese Differenz wird mit der Tatsache erklärt, dass die Bindung zwischen ^{15}N und *trans*-NH-Proton kürzer ist als jene mit dem *cis*-NH-Proton [8]. Auch nach diesem Kriterium ist die oben angegebene Zuordnung des *trans*-NH-Protons korrekt, zeigt es doch sowohl in CDCl_3 als auch in $(\text{Cl}_3)_2\text{SO}$ die grössere Kopplungskonstante.

Experimenteller Teil. – Die Spektren wurden mit *Varian HA 100-* und *XL 100-*, *Cameca 250-* bzw. *Bruker-Spektroskop HX 360-*Geräten aufgenommen. Den Firmen *Cameca*, *Courbevoie* und *Spektroskop AG*, Fällanden, danken wir für die Gastfreundschaft in ihren Laboratorien.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Fritz & T. Winkler*, *Helv.* **57**, 836 (1974).
- [2] *A. D. Buckingham & J. E. Cordle*, *J. C. S. Faraday Trans. II* **70**, 994 (1974).
- [3] *L. M. Jackman & S. Sternhell*, *Applications of NMR. Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford 1969, S. 298 ff.
- [4] *T. Schaefer & J. B. Rowbotham*, *Chem. Phys. Letters* **29**, 633 (1974); *J. B. Rowbotham, M. Smith & T. Schaefer*, *Canad. J. Chemistry* **53**, 986 (1975).
- [5] *K. Hirao, H. Nakatsuji & H. Kato*, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 31 (1973).
- [6] *R. E. Wasylshen & M. Barfield*, *J. Amer. chem. Soc.* **97**, 4545 (1975).
- [7] *J. C. Davis & K. K. Deb*, *Advances in Magnetic Resonance* **4**, 201 (1970).
- [8] *T. Axenrod*, in «Nitrogen NMR», hrsg. von *M. Witanowski & G. A. Webb*, Plenum Press, London & New York 1973, S. 261.