

223. Strukturbestimmung von O-Methylazafrinmethylester durch ^{13}C -NMR.-Spektroskopie

Ulrich Vögel, Walter Eschenmoser und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(26. VIII. 75)

Structure Determination of Azafrin Methyl Ester 5-O-Monomethyl Ether by ^{13}C -NMR.-spectra, Summary. The structure of the monomethyl ether (2) of azafrin methyl ester (1) was determined by a partial analysis of the ^{13}C -NMR.-spectra. Assignments of quaternary carbon atoms and methyl groups in the cyclohexane ring were achieved using vicinal ^{13}C - ^1H -spin coupling. Substituent effects on methyl and methylene carbon atoms in 2 are discussed with respect to the conformation of the methoxy group.

The spectra prove C(5)-OH as the site of methylation. Therefore C(5)-OH is less hindered than C(6)-OH.

Das Carotinoïdglykol Azafrin (1) enthält zwei tertiäre, sterisch sehr stark gehinderte Hydroxylgruppen, von denen nur eine methyliert [1] oder silyliert [2] werden konnte. Bei der Herleitung der Chiralität von natürlichem Azafrin [3] war es von Wichtigkeit, zu beweisen, welche der beiden Hydroxylgruppen weniger stark gehindert und demzufolge bei den genannten Reaktionen erfasst worden ist. Im Folgenden zeigen wir, dass dieses Problem mit Hilfe einer Partialanalyse der ^{13}C -NMR.-Spektren von Edukt (1) und Produkt (2) gelöst werden kann. Darüber hinaus lassen sich Schlüsse auf die Konformation des Cyclohexanringes in 1 und 2 ziehen.

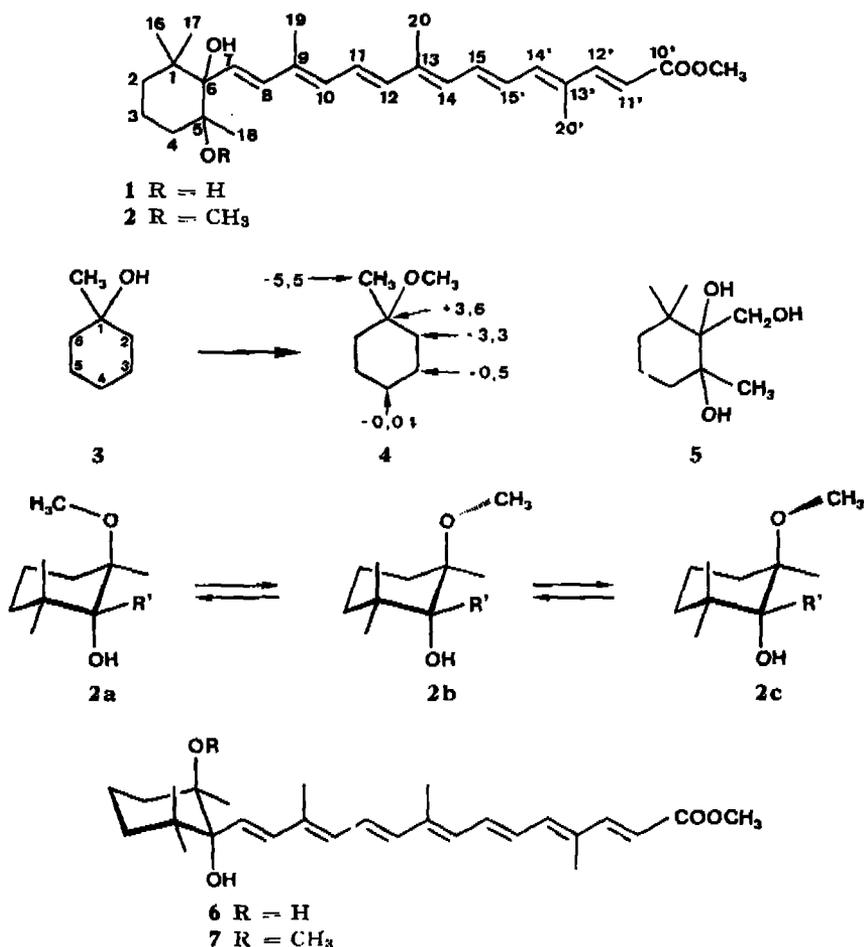
Aus zahlreichen ^{13}C -NMR.-Untersuchungen an Cyclohexanolen [4] und Zuckern [5] ist der Einfluss, welcher durch Methylierung einer Hydroxylgruppe auf die chemische Verschiebung der Ring-C-Atome ausgeübt wird, bekannt:

- Das Signal des Kohlenstoffatoms C(1) wird um + 9 bis + 10 ppm (nach höheren Frequenzen) verschoben (β -Effekt), unabhängig von der Stellung (äquatorial oder axial) der methylierten OH-Gruppe;
- Die Signale der Atome C(2) und C(6) erfahren entweder eine nur geringe Verschiebung (< 1 ppm) oder eine kräftige Beschirmung von - 4 bis - 5 ppm (γ -Effekt). Die Grösse dieses Effektes ist konformationsabhängig [5a];
- Die Signale der Atome C(3), C(4) und C(5) werden durch die Methylierung um weniger als 1 ppm verschoben, unabhängig davon, ob die Methoxygruppe äquatorial oder axial steht.

Da diese Messungen stets an Systemen mit sekundären Hydroxyl- bzw. Methoxygruppen ausgeführt worden sind, haben wir sie an den Modellverbindungen 3 und 4 überprüft. Das Resultat ist in Schema 1 dargestellt; der β -Effekt an C(1) erscheint erheblich reduziert, und ausser C(2) und C(6) erfährt auch die C(1)-Methylgruppe einen ausgeprägten γ -Effekt.

Zur Lösung des beschriebenen Problems benötigt man zunächst eine gesicherte Zuordnung der sp^3 -C-Atome in 1. Im Absorptionsbereich dieser Kerne findet man im

Schema 1



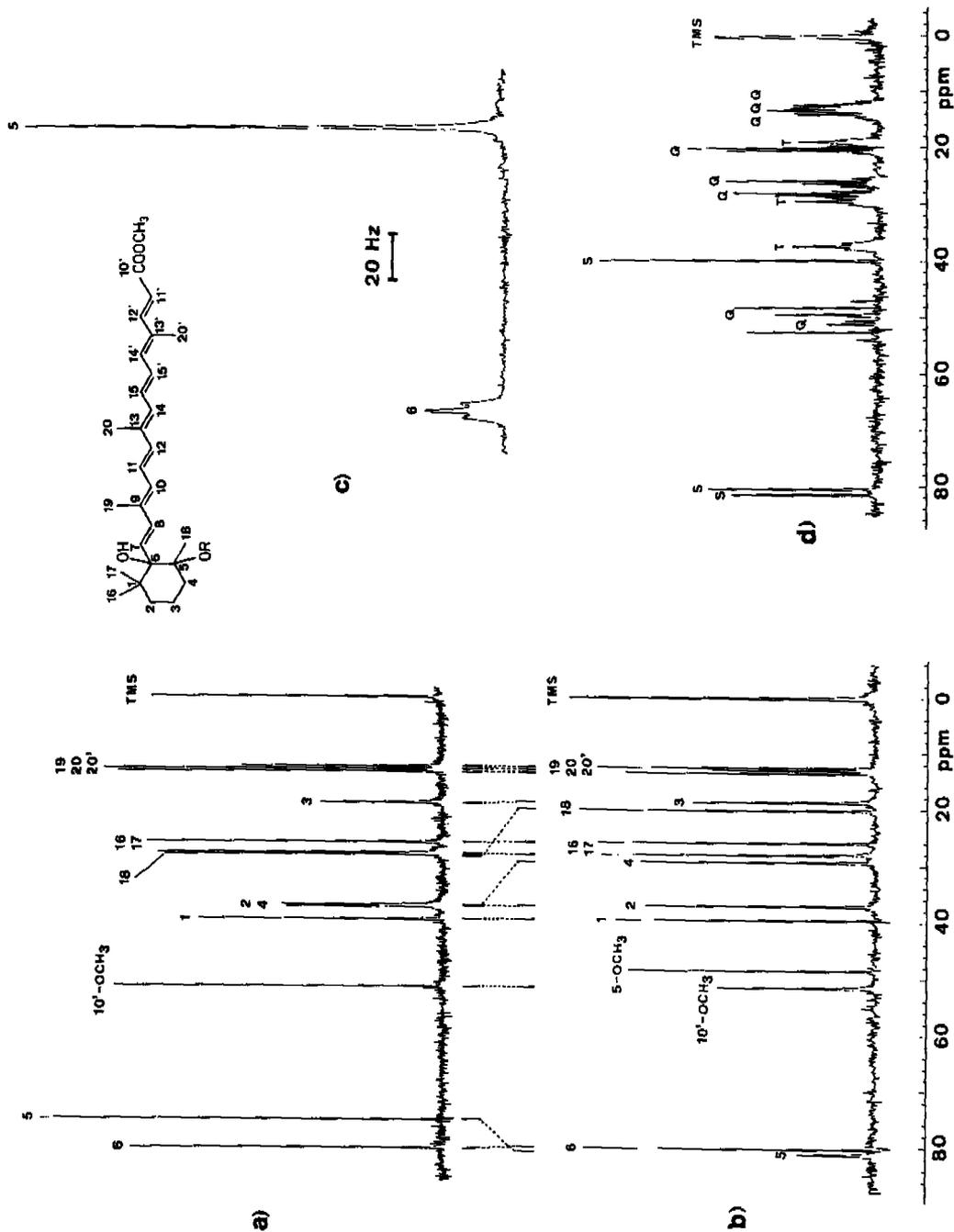
¹H-rauschentkoppelten Spektrum 13 Linien (Fig. 1a), die aufgrund des «off-resonance»-entkoppelten Spektrums 7 Methyl-, 3 Methylene- und 3 quaternären C-Atomen zukommen. Wegen der chemischen Verschiebung und der reduzierten Kopplungskonstanten gehört das Quartett bei 51,3 ppm zur Ester-Methylgruppe. Die drei Signale (Quartette) bei tiefsten Frequenzen stammen von den Methylgruppen der Seitenkette (19, 20 und 20'), was aus einem Spektrenvergleich mit β -Carotin [6], Vitamin A-acetat [6] und Axerophthen [7] hervorgeht und durch die Grösse der reduzierten Kopplungskonstanten bewiesen wird. Eine Zuordnung innerhalb dieser drei Methylgruppen konnte nicht getroffen werden. Die verbleibenden Quartette müssen demnach den Kohlenstoffatomen 16, 17 und 18 zugewiesen werden. Eine weitere Unterteilung wird durch die Analyse des unentkoppelten ¹³C-Spektrums ermöglicht. Zwei der drei Methylgruppen zeigen ein kompliziertes Aufspaltungsmuster (Quartette von Multipletten), für die dritte CH₃-Gruppe hingegen beobachtet man ein Quartett von Singulett mit $w_{1/2} = 3$ Hz. Weil geminale Methylgruppen gegenseitige ³J_{C,H}-

Kopplungen von etwa 5 Hz aufweisen [8], schreiben wir die komplizierten Signale bei 25,8 und 27,7 ppm den C-Atomen 16 und 17, das einfachere bei 28,0 ppm C(18) zu. Die kleinen weitreichenden Kopplungen von C(18) müssen aufgrund der bekannten Winkelabhängigkeit von ${}^3J_{C,H}$ -Kopplungen [8] [9] gedeutet werden. Daraus folgt dann, dass in **1** die Sesselkonformation mit äquatorialer CH_3 -(18) gegenüber der mit axialer CH_3 -(18) stärker bevölkert ist. Ausserdem wird die zu erwartende ${}^3J_{C(18),OH}$ -Kopplung durch raschen Austausch der OH-Protonen eliminiert.

Die Signale der CH_2 -Gruppen können aufgrund der bekannten Substituenteneffekte von Alkyl-, Alkonyl- und Hydroxygruppen am Cyclohexanring [10] zugeordnet werden, wobei sich diese Effekte, von kleineren Korrekturen für Mehrfachsubstitution abgesehen [10], additiv verhalten. C(3) in Azafrinmethylester (**1**) erfährt demnach nur beschirmende Substituenteneinflüsse (2 γ -Effekte von je 5-7 ppm) und sollte daher relativ zu Cyclohexan (27,7 ppm [11]) stark nach tieferen Frequenzen verschoben werden. C(2) und C(4) hingegen erleiden je zwei entschirmende β -Effekte und nur je einen beschirmenden γ -Effekt, woraus folgt, dass sie einerseits bei deutlich höheren Frequenzen als Cyclohexan absorbieren müssen und sich andererseits in ihren Resonanzen nur wenig unterscheiden sollten. Deshalb ordnen wir die Triplette bei 37,0 und 37,2 ppm C(2) und C(4) zu, wobei eine weitere Unterscheidung nicht möglich ist. Das Signal bei 18,9 ppm gehört demnach zu C(3). Es zeigt, wie erwartet, eine Beschirmung von -8,8 ppm verglichen mit Cyclohexan.

Aufgrund ihrer chemischen Verschiebung können die Signale bei 75,1 und 80,1 ppm C(5) und C(6) zugeschrieben werden; das verbleibende Singulett bei 39,4 ppm gehört folglich zu C(1). Zur Unterscheidung von C(5) und C(6) mussten die Kopplungen dieser ${}^{13}C$ -Kerne mit den Olefinprotonen H-C(7) und H-C(8) herangezogen werden. Um die Vielzahl von weitreichenden Kopplungen mit nicht-olefinischen Protonen zu eliminieren, wurde ein selektives ${}^{13}C$ - $\{^1H\}$ -Entkopplungsexperiment ausgeführt, wobei mit einem starken H_2 -Feld ($\omega_2 = 450$ Hz) in die Mitte des Absorptionsbereiches dieser Protonen (1,2-2,2 ppm) eingestrahlt wurde. Unter diesen Bedingungen bleiben für C(5) und C(6) nur noch die um etwa 30% reduzierten Kopplungen [12] mit den Olefinprotonen erhalten. Das Signal bei 75,1 ppm ergab ein scharfes Singulett mit $w_{1/2} = 0,8$ Hz, dasjenige bei 80,1 ppm ein Triplett mit Linienabständen von je 3 Hz (Fig. 1c). Aus einer Untersuchung über vicinale C, H-Kopplungen in substituierten Alkenen geht hervor [12], dass für eine *cis*-Kopplung von C(6) mit H-C(8) ${}^3J_{C,H} = 5-7$ Hz erwartet werden kann. Deshalb ordnen wir das Triplett bei 80,1 ppm C(6), das Singulett bei 75,1 ppm C(5) zu.

Die Triplettnatur des Resonanzsignals von C(6) bedeutet entweder ${}^2J_{C(6),H-C(7)} = {}^3J_{C(6),H-C(8)}^{cis}$ (echtes Triplett, dessen Linienabstände den reduzierten Kopplungskonstanten entsprechen) oder ${}^2J_{C(6),H-C(7)} \neq {}^3J_{C(6),H-C(8)}^{cis}$ mit $\delta H-C(7) = \delta H-C(8)$ (oder sehr ähnlich). In diesem Fall ist das Triplett der X-Teil eines $AA'X$ -Systems, und der Abstand der äusseren Linien entspricht der Summe der reduzierten Kopplungskonstanten ${}^2J_{C(6),H-C(7)}$ und ${}^3J_{C(6),H-C(8)}^{cis}$. Das Singulett für C(5) verlangt, dass sowohl ${}^4J_{C(5),H-C(8)}$ als auch ${}^3J_{C(5),H-C(7)} < 1$ Hz sind. Daraus und aus der Konformationsabhängigkeit von ${}^3J_{C,H}$ [9] folgt, dass die Seitenkette vorwiegend in einer für die ${}^3J_{C(5),H-C(7)}$ -Kopplung ungünstigen Konformation vorliegen muss (Bereich für den Torsionswinkel Φ ca. 50-120°). In analoger Weise wurden die ${}^{13}C$ -NMR.-Spektren der Verbindungen **2** (Fig. 1b, 1d), **3** und **4** analysiert (vgl. Tab. 1 und 2).



¹³C-NMR-Spektren von Azafirinmethyl ester (1) und 5-O-Methylazafirinmethyl ester (2) in Pyridin-d₅ a) 1, sp³-C-Atome, ¹H-rauschenkoppelt. b) 2, sp³-C-Atome, ¹H-rauschenkoppelt. c) 1, Quartäre C-Atome, Bestrahlung der C-Methyl- und Methylenprotonen. d) 2, sp³-C-Atome, 'off-resonance'-entkoppelt (Einstrahlort: ¹H-Resonanz von TMS).

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen δ_C (TMS, $\pm 0,2$ ppm) der sp^3 -C-Atome von Azafrinmethylester (1) in Pyridin- d_6 (1 M) und 5-O-Methylazafrinmethylester (2) in Pyridin- d_6 (0,25 M)

	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(16); C(17)	C(18)	C(19); C(20); C(20')	C(10') - OCH ₃	C(5) - OCH ₃
1	39,4	37,0 oder 37,2	18,9	37,0 oder 37,2	75,1	80,1	25,8 27,7	28,0	12,5 12,9 13,3	51,3	-
2	39,3	36,8	18,6	29,1	80,8	79,7	25,6 27,8	20,0	12,4 12,8 13,4	51,2	48,1
$\delta_C(2) -$ $\delta_C(1)$	-0,1	-0,2 oder -0,4	-0,3	-7,9 oder -8,1	+5,7	-0,4	-0,2 +0,1	-8,0	-0,1 -0,1 +0,1	-0,1	

Tabelle 2. Chemische Verschiebungen δ_C (TMS, $\pm 0,2$ ppm) der Modellverbindungen 3 und 4 in Aceton- d_6 (5 M)

	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(1) - CH ₃	C(1) - OCH ₃
3	69,3	39,8	23,0	26,3	23,0	39,8	29,9	-
4	72,9	36,5	22,5	26,3	22,5	36,5	24,4	48,0
$\delta_C(4) - \delta_C(3)$	+3,6	-3,3	-0,5	0	-0,5	-3,3	-5,5	-

Der Vergleich der Spektren von 1 und 2 (Fig. 1 a, 1 b) ergibt drei markante Effekte durch die Methylierung:

- das Kohlenstoffatom C(5) wird um +5,7 ppm entschirmt;
- CH₃(18) erfährt eine Beschirmung von -8,0 ppm;
- eine der beiden feldtiefen Methylengruppen C(2) oder C(4) wird um -8,1 (oder -7,9 ppm) nach tieferen Frequenzen verschoben.

Die übrigen C-Atome erfahren relative chemische Verschiebungen von < 0,5 ppm. Der Vergleich mit den Modellverbindungen 3 und 4 zeigt, dass diese Effekte nur mit einer Verätherung von C(5)-OH gedeutet werden können. Eine Methylierung von C(6)-OH müsste ganz andere Verschiebungen verursachen, nämlich:

- starke Entschirmung von C(6);
- keine wesentliche Verschiebung von C(2) und C(4), die ausserdem aus Symmetriegründen gleichartig beeinflusst werden sollten;
- ausser C(18) sollte auch die entsprechende Methylgruppe an C(1) in gleichem Ausmass beschirmt werden.

Weil keine dieser Vorhersagen auch nur annähernd zutrifft, ist festgelegt, dass die Verätherung von Azafrinmethylester (1) selektiv (wenn auch in geringer Ausbeute [1]), zum 5-O-Methyläther 2 führt.

Die γ -Effekte an C(4) und C(18) erlauben nun auch eine Aussage über die bevorzugte Konformation der Methoxy-Gruppe an C(5). Aufgrund des unentkoppelten ¹³C-NMR.-Spektrums von C(18) in 2 (Quartett von Singulett) kann wiederum angenommen werden, dass diejenige Sesselform mit axialer Methoxygruppe stark bevorzugt ist. Die relativen Populationen der Konformer 2a, 2b und 2c lassen sich wie folgt schätzen [5d] [13]: In 2a steht die 5-O-Methylgruppe anti-periplanar zu C(18)

und ergibt daher keinen Beitrag zur Beschirmung dieses C-Atoms. Die gleiche Überlegung gilt für C(4) in **2c**. Im Konformeren **2b** hingegen besitzen sowohl C(18) als auch C(4) die für das Auftreten des γ -Effektes notwendige synclinale Lage zur 5-O-CH₃-Gruppe. Da die γ -Effekte für C(4) und C(18) ungewöhnlich gross und zudem fast wertgleich sind (Tab. 1), kann geschlossen werden, dass **2b** die bevorzugte Konformation von **2** darstellt.

Die Auswertung der Messergebnisse erfolgte unter der Annahme, dass der Cyclohexanring in **1** und **2** im wesentlichen in der Sesselform vorliegt. Eine Abschätzung der chemischen Verschiebungen der Ringkohlenstoffatome mit Hilfe bekannter Substituenteninkremente [10] ergab gute Übereinstimmung mit den experimentellen Werten (Abweichungen < 1,5 ppm), während für die flexible Form viel grössere Abweichungen zu erwarten wären [14]. Zudem ist für das *trans*-Diol **5** durch Röntgenstrukturanalyse die Konformation mit diaxialen *t*-OH-Gruppen bewiesen worden [15]. Zusammen mit der in [3] abgeleiteten Chiralität ergibt sich nun Struktur **6** für den Methylester von natürlichem Azafrin bzw. **7** für den daraus hergestellten Monomethyläther.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Gesuche Nr. 2.1290.74 und 2.156.74) für die Unterstützung dieser Arbeit; Herrn Prof. Dr. W. v. Philipsborn für Anregungen und für die Durchsicht des Manuskriptes.

Experimentelles. - 5-O-Methylazafrinmethylester [1] wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Essigester 6:1 und Umkristallisation aus Diisopropyläther sorgfältig gereinigt. Die ¹³C-PFT-Spektren wurden bei 25,16 MHz auf einem Varian XL-100-12 Spektrometer in Pyridin-d₅ mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Müller & P. Karver, *Helv.* **48**, 291 (1965).
- [2] A. McCormick & S. Liaaen-Jensen, *Acta chem. scand.* **20**, 1989 (1966).
- [3] W. Eschenmoser & C. H. Eugster, *Helv.* **58**, 1722 (1975).
- [4] a) G. W. Buchanan & J. B. Stothers, *Canad. J. Chemistry* **47**, 3605 (1969); b) D. E. Dorman, S. J. Angyal & J. D. Roberts, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 1351 (1970); c) D. E. Dorman & J. D. Roberts, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 1355 (1970).
- [5] a) D. E. Dorman & J. D. Roberts, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 4463 (1971); b) P. A. J. Gorin & M. Mazurek, *Canad. J. Chemistry* **53**, 1212 (1975).
- [6] M. Jautelat, J. B. Grutzner & J. D. Roberts, *Proc. Nat. Acad. Sci. US* **65**, 288 (1970).
- [7] W. Bremser & J. Paust, *Org. Magn. Resonance* **6**, 433 (1974).
- [8] G. J. Karabatsos & C. E. Orzech Jr., *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 560 (1965).
- [9] a) A. S. Perlin & B. Casu, *Tetrahedron Letters* **1969**, 2921; b) G. J. Karabatsos, C. E. Orzech Jr. & N. Hsi, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 1817 (1966); c) J. A. Schwarzcz & A. S. Perlin, *Canad. J. Chemistry* **50**, 3667 (1972); d) R. Wasylshen & T. Schaefer, *Canad. J. Chemistry* **51**, 961 (1973).
- [10] J. T. Clerc, E. Pretsch & S. Sternhell, ¹³C-Kernresonanzspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1973, S. 49 ff.
- [11] J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic Press, New York and London 1972, S. 49.
- [12] U. Vögeli & W. von Philipsborn, *Org. Magn. Resonance* **7**, im Druck.
- [13] N. K. Wilson & J. B. Stothers, in E. L. Eliel & N. L. Allinger (Eds.), *Topics in Stereochemistry*, Vol. 8, J. Wiley & Sons, New York 1974, S. 63.
- [14] N. K. Wilson & J. B. Stothers, in E. L. Eliel & N. L. Allinger (Eds.), *Topics in Stereochemistry*, Vol. 8, J. Wiley & Sons, New York 1974, S. 55-61.
- [15] U. Schwieter, W. Arnold, W. E. Oberhänsli, N. Rigassi & W. Vetter, *Helv.* **54**, 2447 (1971).