

95. Konfigurationsbestimmung von geometrischen Isomeren mittels selektiver $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NOE-Differenzspektroskopie

von Richard Neidlein*, Walter Kramer und Volker Ullrich

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

(11.IV.86)

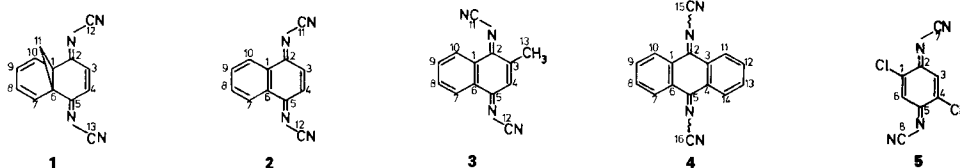
Application of Selective $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NOE Difference Spectroscopy in Determination of the Configuration of (Z)/(E)-Isomers

Heteronuclear $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NOE studies have been performed to elucidate the configuration at the imino double bond in *N,N'*-Dicyanoquinonediimines. Selective low-power irradiation of the neighbouring ring protons in compounds 1–5 increases the signal intensities of CN as well as of the imino-C-atoms in the ^{13}C -NMR spectra. The increase of signal intensity can easily be detected by the difference spectroscopy. The results of this investigation are in good agreement with a recently published study on the stereochemistry of *N,N'*-Dicyanoquinonediimines, based on the interpretation of ^{13}C -chemical shifts.

Einleitung. – Das 1,6-Methano[10]annulen-Derivat **1** zählt zu der kürzlich neu aufgefundenen Verbindungsklasse der *N,N'*-Dicyanchinondiimine, einer neuen Sorte von Elektronenakzeptoren in 'charge-transfer'-Komplexen [1]. Die Konfiguration an der (C=N)-Bindung sollte sich bei Verbindungen dieser Art in einfacher Weise mit Hilfe eines selektiven, heteronuklearen $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NOE-Experiments eindeutig bestimmen lassen, da die CN-Gruppe in beiden möglichen Orientierungen einen ausreichend geringen Abstand zu dem jeweiligen Ring-Nachbar-H-Atom besitzt, so dass ihre T_1 -Relaxationsrate durch Bestrahlen des betreffenden Protons beeinflusst werden kann (cross relaxation).

Wegen des Wirksamwerdens weiterer Relaxationsmechanismen neben der (Dipol-Dipol)-Relaxation [2] muss mit relativ kleinen NOE-Effekten gerechnet werden, jedoch lässt sich dieser Nachteil durch Anwendung der Differenztechnik [3] ausgleichen.

Ergebnisse. – Während das homonukleare $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ -NOE-Experiment eine NMR-Standardmethode der Strukturaufklärung ist [4], haben selektive $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NOE-Messungen bislang noch wenig Verbreitung gefunden [5]. Wir möchten im folgenden am Beispiel der *N,N'*-Dicyanchinondiimine **1–5** zeigen, wie selektive heteronukleare NOE-Experimente zur Bestimmung der Orientierung nicht protonierter C-Atome benutzt werden können.



Die schon früher von Hünig *et al.* synthetisierten Verbindungen 2–5 wurden in die Untersuchungen mit einbezogen, da ^{13}C -NMR-Daten und somit auch die Zuordnungskriterien für die *syn/anti*-Konfiguration der CN-Gruppen nicht verfügbar waren [1]. Ihre Veröffentlichung erfolgte während der Vorbereitung dieses Artikels [6].

Das Bis(*N*-Cyanimin)-Derivat 1 des 1,6-Methano[10]annulen-2,5-chinons wurde erhalten durch dessen Umsetzung mit Bis(trimethylsilyl)carbodiimid und TiCl_4 .

Die Zahl der Signale sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum erfordert eine vertikale Symmetrieebene σ_v , so dass 1 entweder eine *syn/syn*- oder eine *anti/anti*-Konfiguration besitzen muss. Die Signalzuordnung kann leicht anhand der ^{13}C -chemischen Verschiebungen sowie anhand von $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -Doppelresonanzexperimenten und des protonengekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrums getroffen werden (Tabelle).

Tab. ^{13}C - und ^1H -NMR-Daten (Lsgm.: ausser 1 (CDCl_3) alle in $(\text{CF}_3)_2\text{CDOD}$)^{a)}

	1	2	3	4	5
C(1)	45,8	132,9	132,5	133,7	147,7
C(2)	182,7	177,9	176,6	177,3	173,2
C(3)	128,8 (<i>dm</i> , $^1J = 171$)	132,4 (<i>dd</i> , $^1J = 166, ^3J = 8$)	151,5	133,7	130,2
H–C(3)	7,15 (<i>s</i>)	7,53 (<i>s</i>)			7,67 (<i>s</i>)
C(4)	128,8 (<i>dm</i> , $^1J = 171$)	132,4 (<i>dd</i> , $^1J = 166, ^3J = 8$)	131,3 (<i>dm</i> , $^1J = 173$)	133,7	147,7
H–C(4)	7,15 (<i>s</i>)	7,53 (<i>s</i>)	7,44 (<i>br. s</i>)		
C(5)	182,7	177,9	178,1	177,3	173,2
C(6)	45,8	132,9	132,6	133,7	130,2
C(7)	121,9 (<i>d</i> , $^1J = 170$)	128,8 (<i>dm</i> , $^1J = 170$)	128,9 (<i>dm</i> , $^1J = 169$)	129,9 (<i>dm</i> , $^1J = 165$)	113,1
H–C(7)	6,87 (<i>m</i>)	8,47 (<i>br. m</i>)	8,46 (<i>d</i> , $J = 9$)	8,73 (<i>br. m</i>)	
C(8)	123,0 (<i>dd</i> , $^1J = 164, ^3J = 10$)	137,8 (<i>dm</i> , $^1J = 172$)	137,3 (<i>dd</i> , $^1J = 165, ^3J = 8$)	137,5 (<i>dd</i> , $^1J = 165, ^3J = 8$)	113,1
H–C(8)	6,28 (<i>m</i>)	7,88 (<i>m</i>)	7,86 (<i>m</i>)	7,91 (<i>m</i>)	
C(9)	123,0 (<i>dd</i> , $^1J = 164, ^3J = 10$)	137,8 (<i>dm</i> , $^1J = 172$)	137,3 (<i>dd</i> , $^1J = 165, ^3J = 8$)	137,5 (<i>dd</i> , $^1J = 165, ^3J = 8$)	
H–C(9)	6,28 (<i>m</i>)	7,88 (<i>m</i>)	7,86 (<i>m</i>)	7,91 (<i>m</i>)	
C(10)	121,9 (<i>dm</i> , $^1J = 170$)	128,8 (<i>dm</i> , $^1J = 170$)	129,3 (<i>dm</i> , $^1J = 164$)	129,9 (<i>dm</i> , $^1J = 165$)	
H–C(10)	6,87 (<i>m</i>)	8,47 (<i>br. m</i>)	8,84 (<i>br. d</i>)	8,73 (<i>br. m</i>)	
C(11)	29,7	114,5	114,6	129,9 (<i>dm</i> , $^1J = 165$)	
H–C(11)	1,20, 2,54 (<i>d</i> , $J = 4,7$)			8,73 (<i>br. m</i>)	
C(12)	112,2	114,5	115,2	137,5 (<i>dd</i> , $^1J = 165, ^3J = 8$)	
H–C(12)				7,91 (<i>m</i>)	
C(13)	112,2		19,7	137,5 (<i>dd</i> , $^1J = 165, ^3J = 8$)	
H–C(13)			2,49 (<i>s</i>)	7,91 (<i>m</i>)	
H–C(14)				129,9 (<i>dm</i> , $^1J = 165$)	
C(15)				8,73 (<i>br. m</i>)	
C(16)				115,3	
				115,3	

^{a)} Bei den Verb. 2–5 wurde, abweichend von der IUPAC-Nomenklatur, die Zählweise von 1 zugrundegelegt.

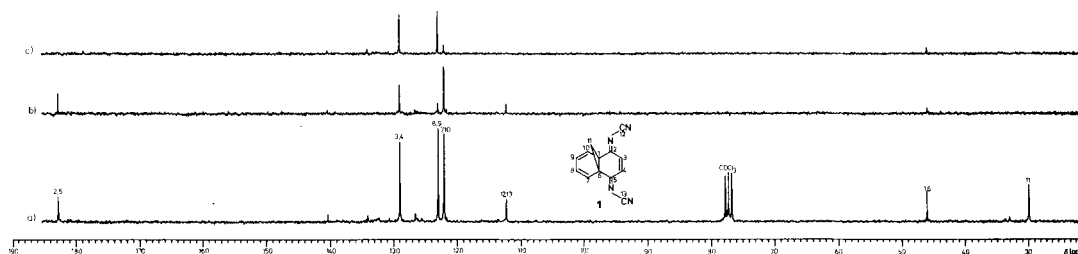


Fig. 1. 62,89-MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum von **1** (CDCl_3 , 0,59M). a) ^1H -Breitbandentkopplung, b) NOE-Differenzspektrum nach Bestrahlen von H-C(3,4), c) nach Bestrahlen von H-C(7,10).

Die Orientierung der beiden CN-Gruppen wurde durch zwei selektive, heteronukleare NOE-Experimente bestimmt. Werden die Protonen H-C(3,4) bzw. H-C(7,10) selektiv mit geringer Leistung bestrahlt, so erscheint nach Subtraktion des 'off-resonance'-Kontrollspektrums im ^{13}C -NOE-Differenzspektrum das Signal für die CN-Gruppe nur im ersteren Fall (Fig. 1). Daraus folgt für **1** die *anti*-Konfiguration. Bemerkenswert ist, dass die Relaxation der Brückenkopf-C-Atome C(1,6) sowohl durch H-C(7,10) als auch durch H-C(3,4) beeinflusst wird, wogegen die Imino-C-Atome C(2,5) keine (Dipol-Dipol)-Wechselwirkung mit H-C(3,4) eingehen.

Das Auftreten von Restsignalen für die tertiären C-Atome beruht wahrscheinlich auf der ungünstigen Lage der ^{13}C -Satelliten der anderen Protonen in bezug auf das jeweils bestrahlte ^1H -Hauptsignal des betreffenden ^{12}C -Isotopomeren, was verbunden mit einer möglicherweise zu geringen Abschwächung der Entkopplerleistung zu einer unbeabsichtigten dipolaren Relaxation der tertiären ^{13}C -Atome durch deren direkt gebundene Protonen führt (Kompromiss zwischen Empfindlichkeit und Messzeit).

Die gleiche Struktur wie **1** besitzt auch dessen Analogon **2** mit dem Grundgerüst des Naphthalins. Strahlt man mit geringer Leistung an der Stelle der (H-C(3,4))-Resonanz ein, so erscheinen entsprechend den räumlichen Gegebenheiten im ^{13}C -NOE-Differenzspektrum die Signale der CN- und Imino-Gruppen neben dem sehr intensiven Signal von C(8,9), welches durch Mitbestrahlung des zufällig an der gleichen Stelle liegenden Hochfeld- ^{13}C -Satelliten von H-C(8,9) zustandekommt (Fig. 2). Wegen des relativ kurzen

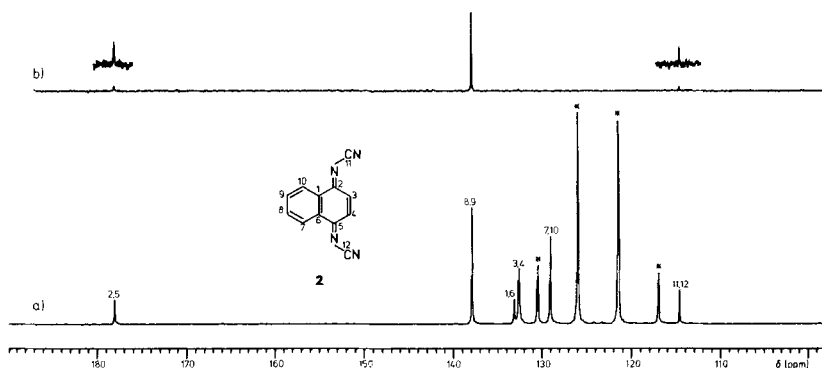


Fig. 2. 62,89-MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum von **2** ($(\text{CF}_3)_2\text{CDOD}$, 0,24M). a) ^1H -Breitbandentkopplung, b) NOE-Differenzspektrum nach Bestrahlen von H-C(3,4).

Kernabstands in der (C–H)-Bindung und der mit $1/r^6$ gegebenen Abhängigkeit des NOE vom Kernabstand der beteiligten Atome beobachtet man für das C(8, 9)-Signal eine sehr grosse Intensitätszunahme im Vergleich zu C(2, 5) und CN.

Offensichtlich ist für die *anti*-Orientierung der CN-Substituenten die in der *syn*-Konfiguration auftretende sterische Hinderung durch die peri-H-Atome ausschlaggebend. Wird dagegen die 3-Position mit einem grösseren Substituenten als H, beispielsweise einer CH₃-Gruppe, besetzt, so scheint die sterische Wechselwirkung in der *anti*-Konfiguration grösser zu sein als in der *syn*-Konfiguration. Das C(11) zuzuordnende Signal bei 114,5 ppm kann bei vergleichbaren Messzeiten im NOE-Differenzspektrum nur bei Bestrahlung von H–C(10), nicht aber bei Bestrahlung der CH₃-Gruppe beobachtet werden (Fig. 3). Dies spricht für eine *syn*-Orientierung von C(11) bezüglich H–C(10). Die auffallende Verbreiterung der Signale der quartären C-Atome C(1) und insbesondere C(3) wie auch der Signale von H–C(10) und CH₃ im Protonenspektrum lassen jedoch auf eine Moleküldynamik vermutlich im Sinne einer *syn/anti*-Isomerisierung schliessen [6] [7].

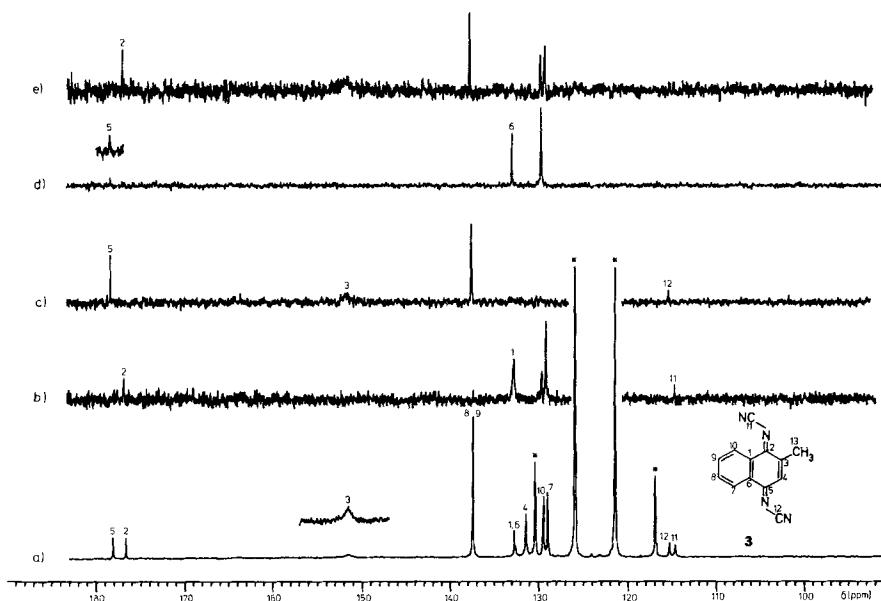


Fig. 3. 62,89-MHz-¹³C-NMR-Spektrum von **3** ((CF₃)₂CDOD, 0.39M). a) ¹H-Breitbandentkopplung, b) NOE-Differenzspektrum nach Bestrahlen von H–C(10), c) von H–C(4), d) von H–C(7), e) von H–C(13) (* = Lösungsmittel).

Möglicherweise ist dieser experimentelle Befund zu deuten als eine Schwingung der CN-Gruppe um eine Mittellage, die zwischen einem (C(11)–N–C(2))-Bindungswinkel $\geq 120^\circ$ (idealer Bindungswinkel bei *syn*-Konfiguration) und max. 180° (Übergangszustand bei Auftreten einer Inversion [8]) angenommen werden könnte.

Wie aus Fig. 3 ersichtlich, ergibt sich aus den durch Bestrahlung von H–C(4) und H–C(7) hervorgerufenen heteronuklearen Kern-Overhauser-Effekten für die andere N-Cyanimin-Gruppierung die gleiche Anordnung (*anti*) wie bei dem unsubstituierten

Naphthochinon-Derivat **2**. Überdies ermöglichen die in *Fig. 3* gezeigten Experimente eine sichere Zuordnung der dicht beisammenliegenden quartären C-Atome C(1) und C(6)¹⁾.

Im Anthrachinon-Derivat **4** unterliegen beide Cyanimino-Gruppen bei Raumtemperatur einer raschen *syn/anti*-Isomerisierung [1]. Wie aus der Anzahl der Signale im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum entnommen werden kann, besitzt das Molekül innerhalb der NMR-Zeitskala *D_{2h}*-Symmetrie. Die CN-Gruppen 'sehen' jeweils beide peri-H-Atome und zeigen bei Einstrahlung an der Stelle der (H–C(7,10,11,14))-Resonanz zusammen mit den Imino-C-Atomen C(2, 5) und den quartären C-Atomen an den Ringverknüpfungsstellen (C(1, 3, 4, 6)) eine deutliche Intensitätszunahme im ¹³C-NOE-Differenzspektrum.

Als Beispiel für die Durchführung eines selektiven heteronuklearen NOE-Experiments an einem symmetrisch substituierten 1,4-Benzochinon-*N,N'*-dicyandiimin diente das Dichlor-Derivat **5**. Es wurde in diesem Fall mit einer höheren Entkopplerleistung gearbeitet, um gleichzeitig die Linien des Protonenhauptsignals (¹²C-Isotopomeres) und der ¹³C-Satelliten (¹³C-Isotopomeres) zu bestrahlen. Auf diese Weise gelingt es, das vom Lösungsmittel verdeckte Signal von C(3, 6) im breitbandentkoppelten ¹³C-NOE-Differenzspektrum sichtbar zu machen. In **5** nehmen die CN-Gruppen entsprechend der geringeren sterischen Wechselwirkung in Bezug auf die Cl-Atome die *anti*-Position ein [1], weshalb im NOE-Differenzspektrum aufgrund der direkten Nachbarschaft von H–C(3, 6) zu C(7, 8) und C(1, 2, 4, 5) neben dem Signal der CN-Gruppen auch sämtliche Ring-C-Atome erscheinen (*Fig. 4*).

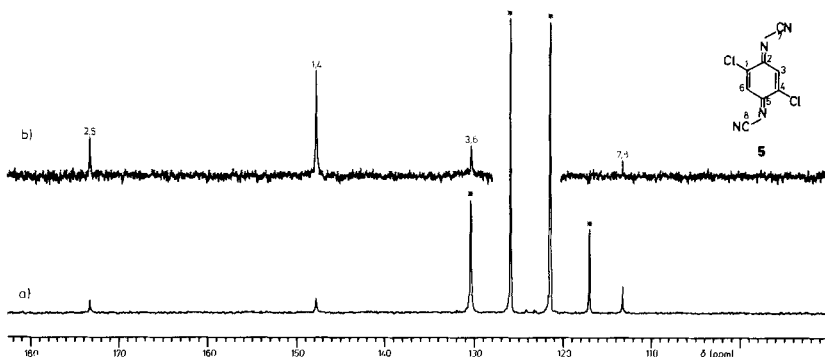


Fig. 4. 62,69-MHz-¹³C-NMR-Spektrum von **5** ((CF₃)₂CDOD, 0,22M). *a)* ¹H-Breitbandentkopplung, *b)* NOE-Differenzspektrum nach Bestrahlen von H–C(3, 6) (* = Lösungsmittel).

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen auf unabhängige Weise die unter Benutzung des γ -Effekts sowie von Substituenten-Verschiebungsinkrementen anderweitig erfolgte Konfigurationsbestimmung und Zuordnung der ¹³C-NMR-Signale (soweit gemessen) der Verbindungen **2–5** [6]. Die Methode der selektiven, heteronuklearen ¹³C{¹H}-NOE-Differenzspektroskopie ist selbst bei Molekülen mit starken Überlappungen innerhalb der Protonenspektren noch als 1D-Experiment durchführbar [9] und sie ist zweifel-

¹⁾ Bei den durch Bestrahlung der CH₃-Protonen im ¹³C-NOE-Differenzspektrum sichtbaren Signalen von C(8, 9), C(7) und C(10) dürfte es sich um intermolekulare Kern-Overhauser-Effekte handeln, da eine ungewollte Mitbestrahlung der zugehörigen ¹³C-Satelliten wegen des grossen Frequenzabstands zur 'on'- wie auch zur 'off-resonance'-Frequenz auszuschliessen ist.

los ein wertvolles Hilfsmittel, wenn Strukturdaten nicht wie im Falle der hier untersuchten *N*-Cyanchinonimine durch einfaches Vergleichen von δ_c -Werten gewonnen werden können.

Wir danken der *BASF AG*, dem *Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie* – sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für ihre Unterstützung, der *Bayer AG* und der *Hoechst AG* für die Lieferung von Chemikalien sowie den Herren *H. Rudy*, *P. Weyrich* und *G. Beutel* für Massenspektren und Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Lsgm. und Reagenzien wurden nach den üblichen Methoden gereinigt und getrocknet. DC: *Polygram Sil G/IV* Fertigfolien der Fa. *Macherey & Nagel*, Düren. Säulenchromatographie: Kieselgel 60 der Firma *Merck AG*, Darmstadt. Schmp.: *Reichert-Schmelzpunkt-Mikroskop*. IR: *Perkin-Elmer 325*. NMR: *Bruker WM 250* mit *Aspect 2000* und 'pulse-programmer'. MS: *Varian MAT 44*. Elementaranalysen: *W. C. Heraeus*, automatischer CHN-Analysator EH 301.

Für die Durchführung der $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NOE-Messungen wurden die Probelsg. durch ca. 15-min. Einleiten eines Ar-Stroms weitgehend von O_2 befreit und bei Trockeneistemp. in 10-mm-Proberöhrchen eingeschmolzen. Zur Feld-Frequenz-Stabilisierung diente jeweils die Deuterium-Resonanz des Lsgm., als interner Standard wurde TMS zugesetzt. Die genauen ^1H -Resonanzfrequenzen der selektiv bestrahlten Protonen (Signalmitte bei Multipletts) wurden durch Aufnahme des ^1H -NMR-Spektrums über die ^1H -Entkopplerspule des ^{13}C -Probenkopfs an der gleichen Probe ermittelt. Als Einstrahlpunkt für das 'off-resonance'-Kontrollspektrum wurde eine Frequenz im Abstand von 500 Hz bei höherem oder tieferem Feld, bezogen auf das bestrahlte ^1H -Signal, bzw. ca. 1 kHz Hochfeld zu TMS gewählt. Die Entkopplerleistung betrug während der selektiven Bestrahlung (Dauer: 3 s) 60 dB bzw. 63 dB, bei 3 und 5 45 dB bzw. 42 dB unter 0,2 W ('low-power'-Bereich)².

Die ^1H -Frequenz für die Breitbandkopplung während der Datenacquisition lag jeweils in der Mitte des Protonenspektrums. Zum Umschalten von Entkopplerfrequenz und -leistung wurden Delays von 50 ms bzw. 5 ms benutzt. Es wurden alternierend jeweils 400 Scans mit der 'on-' bzw. 'off-resonance'-Frequenz aufgenommen, 8 Dummiscans dienen zur Einstellung des 'steady-state'. Durch mehrfache Wiederholung dieses Zyklus wurden zwischen 3200 und 10 400 Scans akkumuliert. Subtraktion der Interferogramme von 'on-' und 'off-resonance file' ergab nach *Fourier*-Transformation das $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NOE-Differenzspektrum. Alle ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit 16 k Datenpunkten aufgenommen und transformiert. 'Sweep'-Weiten: 7800–11 900 Hz. Pulswinkel: 50°.

N,N'-Dicyantricyclo[4.4.1.0.^{1,6}jundeca-3,7,8-trien-1,5-dimin (1). Zu einer Lsg. von 500 mg (2,9 mmol) *Tricyclo[4.4.1.0.^{1,6}jundeca-3,7,8-trien-1,5-dion* [10] in 100 ml H_2O -freiem CH_2Cl_2 gibt man bei 0° unter Ar nacheinander 5 ml TiCl_4 und Bis(trimethylsilyl)carbodiimid. Man lässt 5 h rühren und auf RT. erwärmen. Anschliessend gibt man das Gemisch auf 100 ml H_2O und extrahiert 3× mit jeweils 100 ml CH_2Cl_2 . Nach Trocknen (MgSO_4) wird das Lsgm. i. v. entfernt und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert: 620 mg (97%); rote Rhomben; Schmp. 161° (Zers.). IR (KBr): 3060, 3040, 3030, 2190s (CN), 1570s, 1500, 1350, 1190, 1110, 1085, 850, 730. ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): 1,2 (*d*, *AB*, $^2J = 4,7$, H–C(11)); 2,54 (*d*, *AB*, $^2J = 4,7$, H–C(11)); 6,28 (*dd*, H–C(8,9)); 6,87 (*dd*, H–C(7,10)); 7,15 (*s*, H–C(3,4)). MS (100 eV, 120°): 220 (100, M^+), 219 (74, $M^+ - \text{H}$), 194 (50, $M^+ - \text{CN}$), 193 (89), 179 (29), 166 (25), 140 (45), 89 (17), 63 (23).

²) Zur vollständigen Sättigung eines Protonensignals ist eine Mindestentkopplerleistung von ca. 37 dB unter 0,2 W erforderlich.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. Hünig, A. Aumüller, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 437.
- [2] F. W. Wehrli, *J. Magn. Reson.* **1978**, *32*, 451.
- [3] W. E. Hull, *Bruker Rep.* **1978**, *1*, 4; L. D. Hall, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5703; D. Neuhaus, R. N. Sheppard, I. R. C. Bick, *ibid.* **1983**, *105*, 5996.
- [4] J. H. Noggle, R. E. Schirmer, 'The Nuclear Overhauser Effect', Academic Press, New York, 1971.
- [5] J. Uzawa, S. Takeuchi, *Org. Magn. Reson.* **1978**, *11*, 502; H. Seto, T. Sasaki, H. Yonehara, J. Uzawa, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 923; K. Kakinuma, N. Imamura, N. Ikekawa, H. Tanaka, S. Minami, S. Omura, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7493; J. J. Ford, W. A. Gibbons, N. Niccolai, *J. Magn. Reson.* **1982**, *47*, 522; M. F. Aldersley, F. M. Dean, B. E. Mann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 107; V. Leon, R. A. Bolivar, M. L. Tasayco, R. Gonzales, C. Rivas, *Org. Magn. Reson.* **1983**, *21*, 470; M. A. Khaled, C. L. Watkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3363; N. Niccolai, C. Rossi, V. Brizzi, W. A. Gibbons, *ibid.* **1984**, *106*, 5732; N. Niccolai, C. Rossi, P. Mascagni, P. Neri, W. A. Gibbons, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *124*, 739; M. J. Shapiro, M. X. Kolpak, T. L. Lemke, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 187; K. E. Köver, G. Batta, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5829.
- [6] A. Aumüller, S. Hünig, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 165.
- [7] J.-M. Lehn, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1970**, *15*, 311.
- [8] R. D. Bach, G. J. Wolber, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 239.
- [9] P. Bigler, M. Kamber, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 701.
- [10] E. Vogel, H. Lohmar, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 401.