

217. Kombinierte NOE- und Entkopplungsexperimente zur selektiven ^1H -NMR-Detektion: Anwendung auf ein stereochemisches Problem

von Peter Bigler

Institut für organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH- 3012 Bern

(22.IX.86)

Combined NOE and Decoupling Experiments for the Selective ^1H -NMR Detection: Application to a Stereochemical Problem

The successful solution of complex stereochemical problems by NMR methods often requires scalar (J) and dipolar (NOE) data. A modern method, improved with respect to sensitivity and selectivity, which yields both scalar and dipolar informations is proposed, and an application to configurational analysis is demonstrated. The method is based on NOE effects for the detection of selected protons and homonuclear decoupling for improved resolution.

Einleitung. – Die Entwicklung moderner Messtechniken zur bequemen Bestimmung einer ganzen Reihe von Parametern hat die hochauflösende NMR-Spektroskopie zu einer der meist benutzten Methoden bei der Aufklärung chemischer Strukturen werden lassen [1]. Der grosse Wert skalarer Kopplungskonstanten zur Lösung stereochemischer Probleme ist heute unbestritten und basiert auf einer grossen Zahl von Referenzdaten

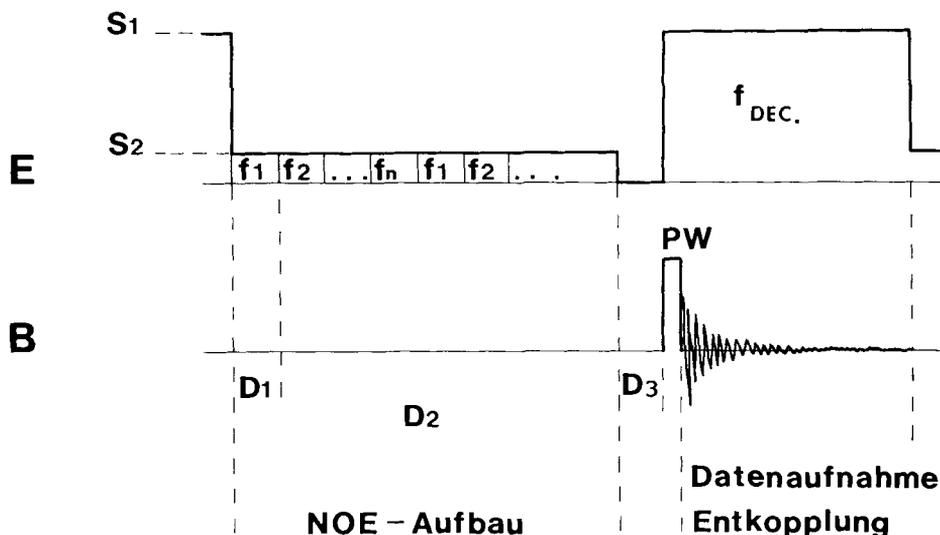
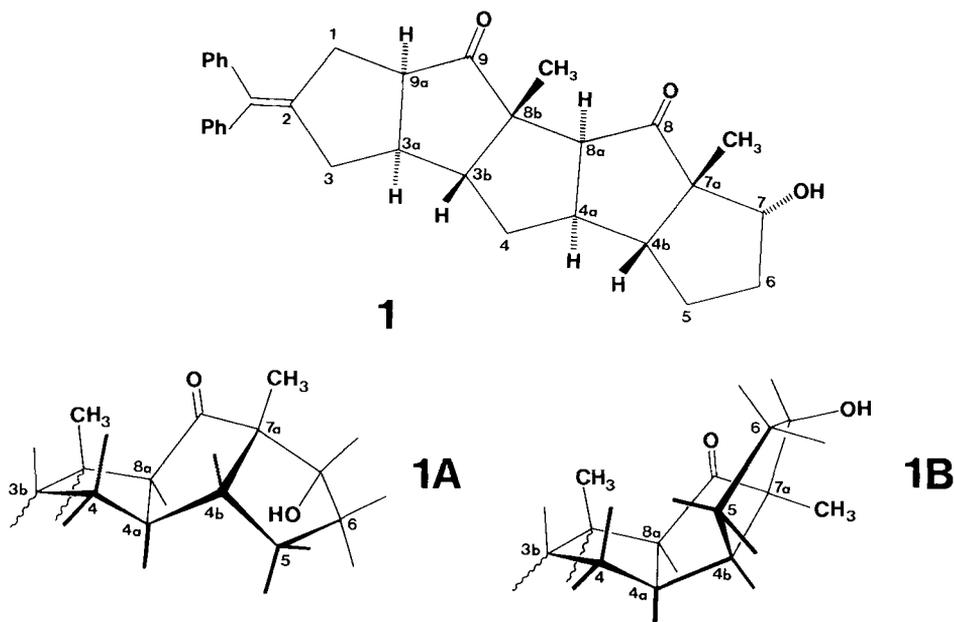


Fig. 1. Schema des NOE-aufgelösten Doppelresonanz-Experimentes. E: Entkopplerkanal B: Beobachtungskanal. Für die Beschreibung der einzelnen Parameter s. *Exper. Teil*.

sowie auf qualitativen und semiquantitativen Beziehungen zu strukturellen Grössen. Der diesem Parameter zugrundeliegende Beobachtungsbereich der Kerne ist allerdings beschränkt und wird durch eine meist kleine Zahl von chemischen Bindungen begrenzt. Die Messung von 'nuclear-Overhauser-enhancement' (NOE)-Effekten [2] dagegen erlaubt Aussagen über räumliche Nachbarschaft von Kernen auch dann, wenn diese durch eine grosse Zahl von chemischen Bindungen getrennt sind und zwischen ihnen keine skalare (Spin-Spin)-Wechselwirkung besteht. Komplexe unbekannte Strukturen können nun oftmals erst mit Kenntnis sowohl dieser dipolaren als auch der skalaren Parameter zweifelsfrei aufgeklärt werden. Aber auch bei der Behandlung von stereochemischen Detailproblemen ist das gleichzeitige Vorliegen dieser in vielerlei Hinsicht komplementären Parameter von grossem Nutzen.

In diesem Beitrag wird die Lösung eines solchen Problems mit Hilfe einer NMR-Methode, wie sie in *Fig. 1* schematisch dargestellt ist, vorgestellt. Diese liefert sowohl skalare wie dipolare Information und kann auf den heute verfügbaren leistungsfähigen Spektrometern problemlos durchgeführt werden. Mit der hier vorgestellten Variante wurde sowohl die Empfindlichkeit als auch die Selektivität eines kürzlich vorgeschlagenen Experimentes [3] stark verbessert und dadurch dessen Einsatzbereich erweitert.



Im Anschluss an den letzten Syntheseschritt zur Verbindung **1** [4] stellte sich die Frage nach der relativen Konfiguration an C(4a) und C(4b). Aus dem durch einfache Entkopplungsexperimente zugeordneten ¹H-NMR-Spektrum (*Fig. 2a*) von **1** geht hervor, dass die zur Lösung des Problems wichtige, vicinale Kopplungskonstante ³J(H–C(4a), H–C(4b)) weder dem Signal von H–C(4a) noch dem Signal von H–C(4b) direkt entnommen werden kann. Der zur Abklärung der Konfiguration an C(3a) und C(3b) gewählte, einfache Weg – Entkopplung der Protonen an C(4) und Bestimmung von ³J(H–C(3a), H–C(3b)) am Signal von H–C(3b) – kann im vorliegenden Fall wegen Überlagerung mit

den andern Protonensignalen (bei H-C(4a)) und allenfalls starken Kopplungseffekten (bei H-C(4b)) nicht beschrifteten werden.

Resultate und Diskussion. - In der ersten Phase des hier vorgestellten Experimentes (Fig. 1) wird die Signalintensität eines ausgewählten Protons durch gezielte Bestrahlung anderer, räumlich benachbarter Protonen erhöht (NOE-Effekt). Im Anschluss an einen Detektionsimpuls werden die Signale aller Protonen registriert. Zur Vereinfachung des ausgewählten Protonensignals wird dabei gleichzeitig ein weiteres Proton bestrahlt (Entkopplung).

Im vorliegenden Fall bestrahlten wir während der NOE-Aufbauperiode sowohl H-C(8a) als auch die Protonen an C(4) (Fig. 2a). Dadurch erreichten wir eine maximale Signalerhöhung des räumlich benachbarten H-C(4a), indem die von all den bestrahlten Protonen ausgehenden NOE-Effekte in kumulativer Weise genutzt wurden. Zur Erzielung hoher Selektivität bedienten wir uns dabei der kürzlich vorgeschlagenen *Cycling*-Methode [5], bei der die einzelnen *Multiplett*-Linien abwechslungsweise und in rascher

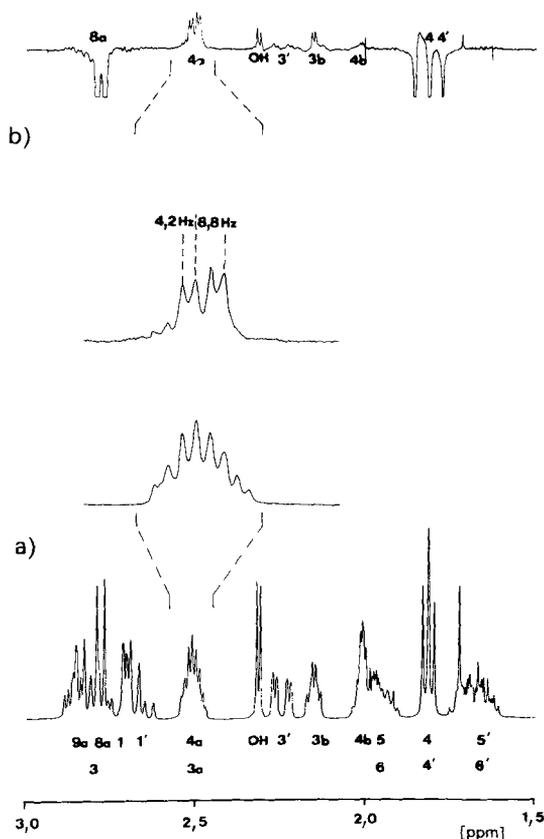


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Ausschnitt des Tieffrequenz-Bereichs) von IA. a) Normales Spektrum; b) NOE-aufgelöstes Doppelresonanz-Spektrum. Während der NOE-Aufbauphase wurden die Protonen an C(4) und H-C(8a), zur Spin-Entkopplung während der Datenaufnahme dagegen nur die Protonen an C(4) bestrahlt.

Folge mit sehr kleiner Entkopplerleistung S2 bestrahlt werden. Nach Anregung des so vorbereiteten Spinsystems erhöhten wir die Entkopplerleistung S1 und registrierten das selektiv NOE-verstärkte Spektrum unter gleichzeitiger Entkopplung der Protonen an C(4). Ein zweites unter den gleichen Bedingungen aufgenommenes Spektrum, bei dem nur aber während der ersten Phase keines der Protonen bestrahlt wurde, lieferte die Voraussetzung zur Berechnung eines Differenzspektrums [6] (Fig. 2b). Dieses zeigt neben zwei intensiven negativen Signalen, welche die bestrahlten Protonen markieren, eine Reihe von NOE-verstärkten *Multipletten*. Dem wie erwartet intensivsten, überlagerungsfreien und dank der Entkopplung nun zugleich stark vereinfachten Signal von H–C(4a) entnimmt man direkt die beiden Kopplungskonstanten ${}^3J(\text{H–C}(4a), \text{H–C}(8a))$ und ${}^3J(\text{H–C}(4a), \text{H–C}(4b))$. Da der grössere Wert auch im *Dublett* des annähernd synplanaren H–C(8a) auftritt, muss der zweite Wert der Kopplung zwischen den Protonen H–C(4a) und H–C(4b) zugeordnet werden. Der deutlich kleinere Wert dieser zweiten Kopplung von 4,2 Hz deutet auf eine antiklinale Stellung von H–C(4a) und H–C(4b), also auf Struktur **1A** hin.

Von Interesse sind nun aber auch die zusätzlichen NOE-Signale im Differenz-Spektrum. So beweisen die durch Bestrahlung der Protonen an C(4) und von H–C(8a) ausgelösten Signale von H–C(4b) und der OH-Gruppe, umgekehrt aber auch das nicht minder informative Ausbleiben von Effekten bei den Protonen an C(5) und C(6), die Struktur **1A**.

Nur in diesem Stereoisomeren sind die für die Erzeugung der registrierten NOE-Effekte notwendigen räumlichen Voraussetzungen gegeben. Das im Differenz-Spektrum zusätzlich auftretende Signal von H–C(3b) wird durch die Bestrahlung der Protonen an C(4) ausgelöst. Beim Bestrahlen von H–C(8a) wird zudem auch das eine bei fast gleicher Frequenz absorbierende H–C(3) erfasst, was den für seinen geminalen Partner beobachteten NOE-Effekt erklärt.

Sowohl skalare wie dipolare ${}^1\text{H-NMR}$ -Daten weisen somit auf die Struktur **1A** hin. Trotz ungünstiger Voraussetzungen konnte diese dank einer stark verbesserten Messmethode zuverlässig und effizient bestätigt werden. Erhöhte Empfindlichkeit und damit kürzere Messzeiten durch die kumulative Nutzung von mehreren NOE-Effekten, hohe Selektivität durch Verwendung des *Cycling*-Verfahrens und Einfachheit des Resultates durch Spin-Entkopplung während der Datenaufnahme kennzeichnen diese neue Messtechnik.

Prof. R. Keese und Dr. M. Trachsel sei an dieser Stelle für die zur Verfügung gestellte Substanz gedankt.

Experimentelles. – *Synthese von 1* wird demnächst publiziert [4].

Probenzubereitung. Verbindung **1** (25 mg) wurde in 0,5 ml CDCl_3 mit TMS als internen Standard gelöst. Die Lsg. wurde 15 min mit trockenem N_2 durchperlt.

Gerät und Messparameter. Die ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden bei 20° auf einem 400-MHz-Bruker-AM-400-Spektrometer, ausgerüstet mit ASPECT 3000 und Process Controller, gemessen. Es gelangte ein 5-mm- ${}^{13}\text{C}/{}^1\text{H}$ -Dualmesskopf zum Einsatz. Die Messung erfolgte in Quadratur-Detektion. Die Spektralbreite betrug 1300 Hz und die Transformationsgrösse war 16 K, entsprechend einer digitalen Auflösung von 0,16 Hz/Punkt. Insgesamt wurden 1000 (250×4) Durchgänge akkumuliert (Messzeit 4,5 h).

Spezielle Messparameter (vgl. Fig. 1). f_1, f_3, f_5 : Entkopplerfrequenzen für die Bestrahlung der Protonen an C(4). f_2, f_4 : Entkopplerfrequenzen für die Bestrahlung von H–C(8a). f_{Dec} : Entkopplerfrequenz für die Bestrahlung der

Protonen an C(4) (= f₃). Entkopplerleistung S1 = 8L, Entkopplerleistung S2 = 52L. Totale Bestrahlungszeit während des NOE-Aufbaus D2 = 9 s, partielle Bestrahlungszeit D1 = 0,3 s. Intervall D3 = 0,05 s. Pulswinkel = 14 μs (90° Impuls).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Benn, H. Günther, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 381; *ibid. Int. Ed.* **1983**, *22*, 350.
- [2] J. H. Noggle, R. F. Schirmer, 'The Nuclear Overhauser Effect', Academic Press, New York, 1971.
- [3] M. Delpierre, C. M. Dobson, F. M. Poulsen, *Biochemistry* **1982**, *21*, 4756.
- [4] M. Trachsel, R. Keese, in Vorbereitung.
- [5] D. Neuhaus, R. N. Sheppard, I. R. C. Bick, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5996.
- [6] J. K. M. Sanders, J. D. Mersh, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1983**, *15*, 353.