

## Zuordnung offenkettiger Diastereomerer mittels lanthanoiden-induzierter Verschiebungen (LIS)

Reinhard Meusinger<sup>a</sup>, Lutz Weber<sup>a</sup>, Christian Duschek<sup>a</sup>, Rolf Borsdorf<sup>a</sup>  
und Erich Kleinpeter<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Sektion Chemie, Karl-Marx-Universität Leipzig,  
DDR-7010 Leipzig, Deutsche Demokratische Republik

<sup>b</sup> Sektion Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
DDR-4050 Halle (Saale), Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 3. November 1987. Angenommen 11. Dezember 1987)

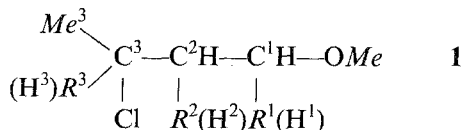
### *The Assignment of Acyclic Diastereomers by Means of Lanthanide-Induced-Shifts (LIS)*

The LIS method has been tested for assignment purposes of acyclic diastereomers. After the estimation of the coordination geometry Eu...O for some alkyl-methyl-ethers, the ground state conformations of the coordinated substrates have been determined and related to the free substrates. Due to obtained differences, the application of the LIS method for present assignment purposes should be limited to strained, less flexible stereoisomers.

(*Keywords: LIS method; Coordination geometry Eu...O; Conformational analysis; Assignment of flexible diastereoisomers*)

### Einleitung

Die Stereoisomerie von unterschiedlich substituierten  $\gamma$ -Chlorpropylmethylethern **1** (1, 2 und 4 Diastereoisomere entsprechend vorhandener 1, 2 bzw. 3 Chiralitätszentren) kann unter Nutzung vicinaler H,H-Kopplungskonstanten bzw. der sterischen Kompression im Kohlenstoffskelett durch  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie eindeutig zugeordnet werden [1].



Voraussetzung dafür ist eine genaue konformationsanalytische Kenntnis der einzelnen Stereoisomeren bzw. der diese bestimmenden Faktoren.

Als eine alternative Methode bietet sich auch die LIS-Technik [2] an.

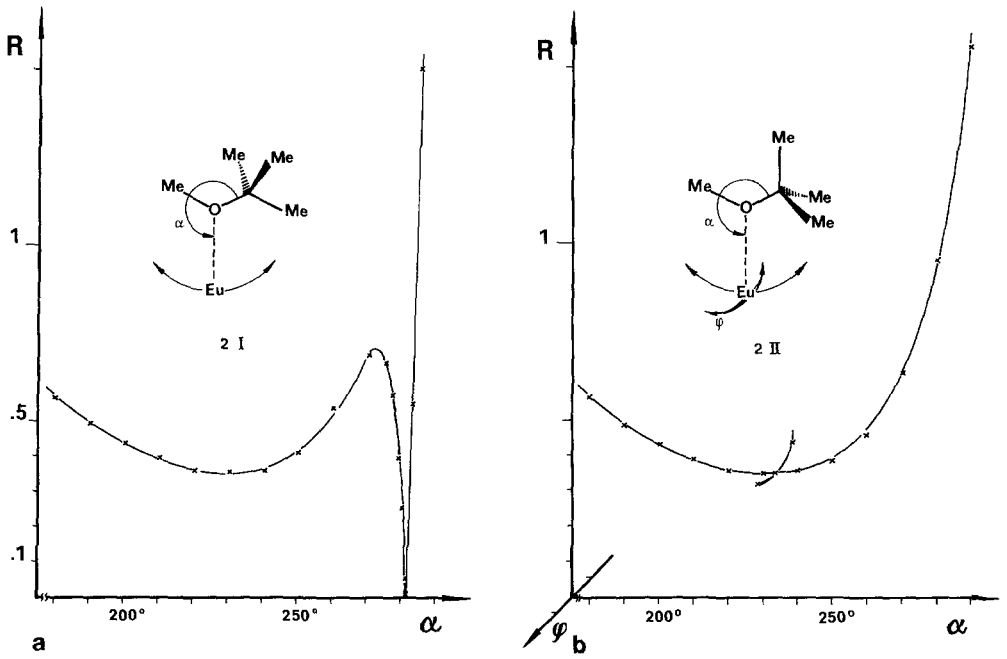


Abb. 1. Berechnung des optimalen Bindungswinkels für den  $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{Ether}$ komplex von **2** in der gestaffelten Konformation I (a) und in der ekliptischen Konformation II (b)

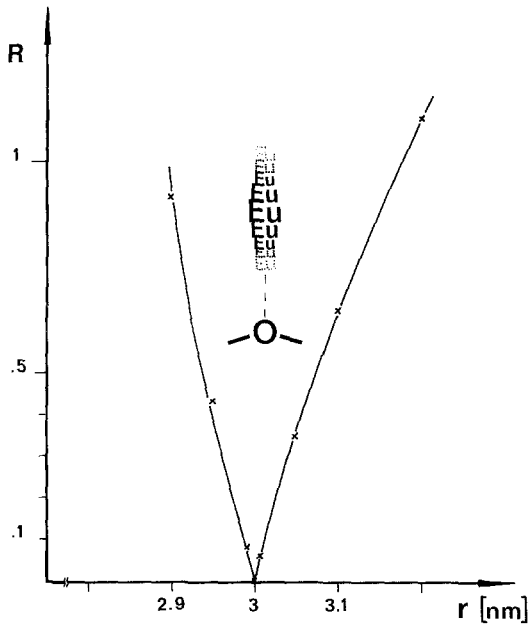


Abb. 2. Berechnung des optimalen Lanthanoid...Sauerstoff-Abstandes  $r$  in der Konformation **2 I** mit  $\alpha = 281.2^\circ$  und  $\varphi = 0^\circ$

Die dabei z. B. unter Einsatz von  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  [3] meßbaren paramagnetischen LIS  $\Delta\delta_i$  gestatten mittels der *McConnell-Robertson-Gleichung* (1) [4] Geometrieaussagen über  $r_i$  und  $\theta_i$ .

$$\Delta\delta_i = A \cdot \frac{3 \cdot \cos^2 \theta_i - 1}{r_i^3} \quad (1)$$

Erschwerend kommt allerdings hinzu, daß konformationsanalytische Betrachtungen für das an das LIS-Reagenz koordinierende bzw. das freie Substrat anzustellen sind. Man prüft die Richtigkeit des gemachten Strukturvorschlages (Konformation) durch Vergleich der nach (1) berechneten mit den experimentell bestimmten LIS und benutzt als Zielfunktion dafür den *Hamiltonschen* Übereinstimmungsfaktor  $R$  [5]—(2).

$$R = \sqrt{\frac{\sum [\Delta\delta_i(\text{exp}) - \Delta\delta_i(\text{ber})]^2}{[\Delta\delta_i(\text{ber})]^2}} \quad (2)$$

### Ergebnisse und Diskussion

Eine Grundvoraussetzung hierfür ist die genaue Kenntnis der Lage des Europiumatoms zum Substrat (sinnvollerweise  $2 \text{ \AA} \geq r_i \leq 3.5 \text{ \AA}$ ). Deshalb haben wir zunächst den in seinen gestaffelten Konformationen kongruenten *tert.* Butylmethylether **2** mit  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  vermessen und die Übereinstimmungsfaktoren  $R$  für unterschiedliche Bindungswinkel  $\alpha$ , Diederwinkel  $\varphi$  und Europium—Sauerstoff-Abstände  $r$  berechnet (Ergebnisse siehe Abb. 1 und 2).

Es findet sich für die gestaffelte Konformation **2I** bei  $\alpha = 281.2^\circ$  ein sehr schmales Minimum mit dem optimalen Abstand  $r = 3.0 \text{ \AA}$ , der mit Literaturwerten [6] gut übereinstimmt.

Unter Verwendung dieses Abstandes  $r(\text{Eu} \dots \text{O}) = 3 \text{ \AA}$  wurde nun an zwei Beispielen, dem *n*-Propylmethylether **3** und dem  $\gamma$ -Chlor-*(n)*butylmethylether **4**, geprüft, inwieweit Veränderungen der zugehörigen Konformationsgleichgewichte mit der Koordination dieser Substrate an das LIS-Reagenz einhergehen. Hierüber werden für unterschiedliche Substanzklassen verschiedentliche Ergebnisse berichtet, die von völlig neuen Vorzugskonformeren [7—9] bis hin zu vernachlässigbaren Veränderungen reichen [10—12].

Für beide untersuchten Ether liegen genaueste konformationsanalytische Betrachtungen vor (**3** [13] und **4** [14]).

Die Abb. 3 und 4 zeigen die erzielten Ergebnisse als Hyperflächen im Vergleich zu möglichen Konformationen, die durch Drehung um die  $\text{C}^1, \text{C}^2$ - bzw.  $\text{C}^1, \text{O}$ -Einfachbindungen entstehen und durch die Torsionswinkel  $\tau_1$  und  $\tau_2$  definiert sind. Eingezeichnet sind die stabilsten Konformationen (**3I—V** bzw. **4I—IX** — mit ansteigender Zahl instabiler werdend), die für die freien Ether **3** [13] bzw. **4** [1, 14] bestimmt sind, und

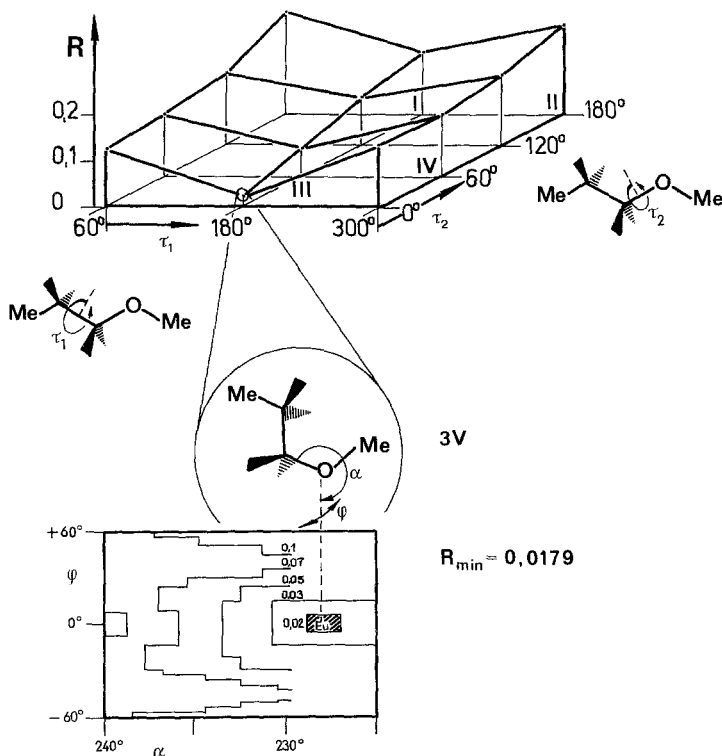


Abb. 3. Berechnete  $R$ -Werte für unterschiedliche Konformationen von **3** in Abhängigkeit von den Torsionswinkeln  $\tau_1$  und  $\tau_2$  (a) bzw. von den Bindungs- ( $\alpha$ ) und Torsionswinkeln ( $\varphi$ ) der stabilsten „Koordinationskonformation“ **3V**

die Konformationen, die die LIS-Methode als stabilste, sozusagen „Koordinationskonformation“ (**3V** und eine völlig andere **4X**) liefert.

Es muß also festgestellt werden, daß sich die Konformationsgleichgewichte der untersuchten Ether **3** und **4** in koordiniertem und freiem Zustand doch erheblich unterscheiden. Offensichtlich bevorzugt der große, kugelförmige  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -Komplex die Konformationen mit optimaler  $\text{Eu} \dots \text{O}$ -Anordnung und kompensiert mit dem damit verbundenen Energiegewinn die repulsiven intramolekularen Wechselwirkungen in den Substraten. Für die untersuchten Verbindungen **3** und **4** ist demnach der Ausfall der LIS-Methode für konformationsanalytische Betrachtungen und davon ausgehend für stereoisomere Zuordnungen im freien, nicht-komplexierten Zustand zu konstatieren.

Werden die angesprochenen repulsiven intramolekularen Wechselwirkungen, die mit der Drehung um die Torsionswinkel zum Aufsuchen einer

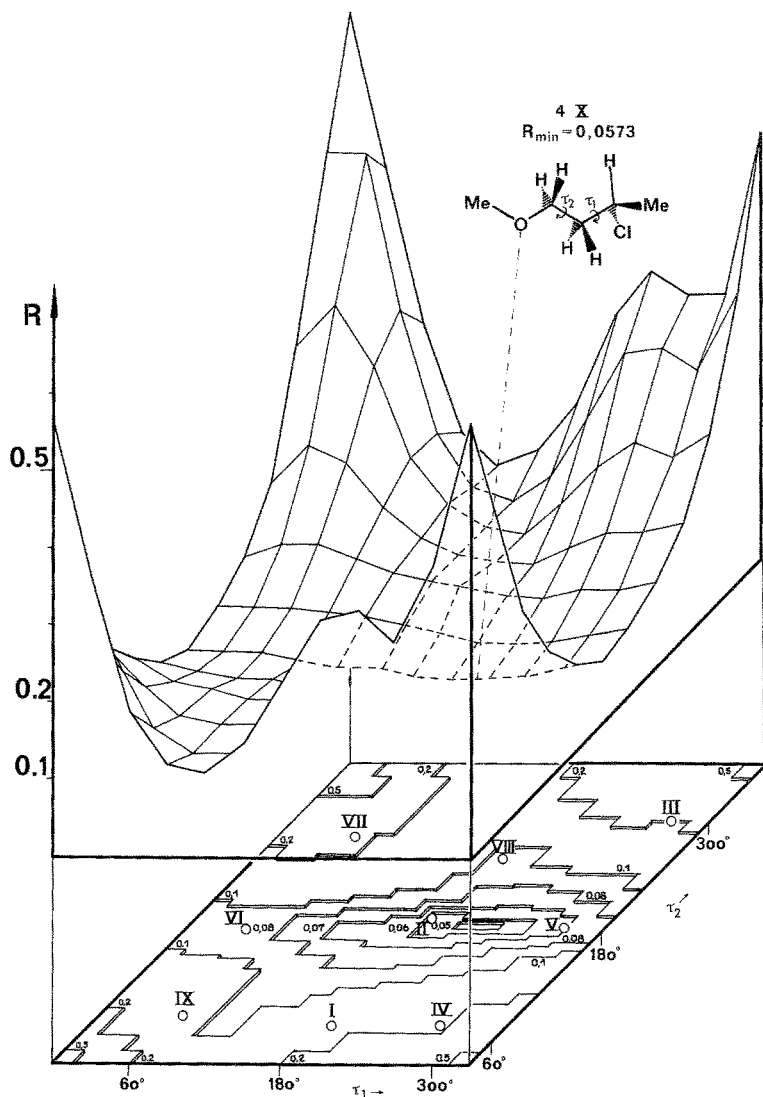
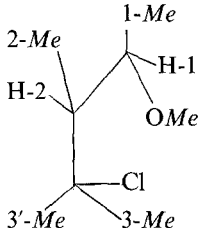
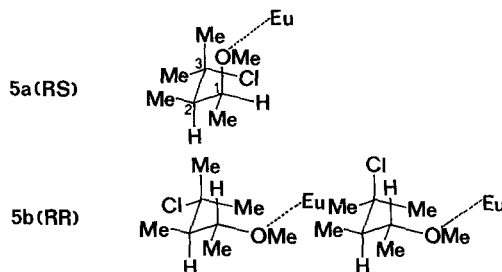


Abb. 4. Ergebnisse der LIS-Untersuchung für 4 (Hyperfläche der  $R$ -Werte und Contourplot mit Angabe der nach [1, 14] bestimmten Vorzugskonformationen 4I—IX in Abhängigkeit von den Torsionswinkeln  $\tau_1$  und  $\tau_2$  sowie der berechneten „Koordinationskonformation“ 4X)

geeigneten „Koordinationskonformation“ des Substrates verbunden sind, infolge intensiverer 1,3-paralleler Interaktionen ( $> 8$  kJ/mol) [1] jedoch größer, so kann der Fall nahezu identischer Konformationsgleichgewichte des Substrates im koordinierten und nichtkoordinierten Zustand erreicht werden. Dies verdeutlicht die LIS-Untersuchung der diastereomeren (*RS,SR*)- und (*RR,SS*)-3-Chlor-1,2,3-trimethyl-(*n*)butylmethylether **5 a, b** [1] (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1. Anstiege der Geraden LIS —  $c_{LIS-Reagenz}/c_{Substrat}$

Bezeichnung	Protonen- gruppe	Diastereomere	
		<b>5 a</b>	<b>5 b</b>
	H-1	0.978	1.162
	H-2	0.794	0.955
	1-Me	0.722	0.858
	2-Me	0.968	0.505
	3-Me	0.442	0.247
	3'-Me	0.422	0.257
	OMe	1	1



Schon ein qualitativer Vergleich der NMR-Spektren von **5 a** und **5 b** im freien und koordinierten Zustand zeigt durch jeweils identische vicinale H,H-Kopplungskonstanten  $^3J_{1,2}$  unveränderte Konformationsgleichgewichte an. Zudem bestätigen die LIS-Ergebnisse eindrucksvoll die aufgrund intramolekularer Wechselwirkungen aufgefundenen Vorzugskonformationen beider Diastereomeren [1].

Während die 2-Methylprotonen in **5 a** (infolge der *Gauche*-Anordnung zur koordinierenden Methoxygruppe) stärker tieffeldverschoben werden

als in **5b** (hier in *Anti*-Stellung), sorgen die H-2-Protonen in beiden Diastereomeren infolge inverser Konformationen auch für umgekehrtes LIS-Verhalten. Eine Zuordnung der Diastereomeren **5a** und **5b** aus dem LIS-Ergebnis allein sollte folglich möglich sein.

Die angestrebte Verwendung der LIS-Methode als der vicinalen H,H-Kopplung bzw. der sterischen Kompression adäquater stereochemischer Zuordnungsindikator für eine Reihe substituierter  $\gamma$ -Chlorpropylmethylether **1** ist folglich aus den geschilderten Gründen nicht möglich und muß auf Beispiele hochsubstituierter und damit gespannter offenkettiger Stereoisomerer begrenzt bleiben.

### Experimentelles

Die LIS-Experimente wurden an einem TESLA BS 487 C NMR-Spektrometer bei 80 MHz durchgeführt. Dazu wurden die Substrate 2—5 in die NMR-Röhrchen eingewogen (0.1—0.2 mmol) und in 0.4 ml CDCl<sub>3</sub> gelöst. Vom Eu(*fod*)<sub>3</sub> wurde eine Lösung bekannter Konzentration (ca. 2 molar) hergestellt, filtriert und die klare Lösung mit einer Mikroliterspritze zu den Substratlösungen dosiert. Als Standard diente internes TMS. Zur Synthese der untersuchten Verbindungen vgl. Lit. [14].

### Literatur

- [1] Kleinpeter E, Meusinger R, Duschek C, Borsdorf R (1987) *Magn Reson Chem* 25: 688
- [2] Hofer O (1976) *Topics Stereochem* 9: 111
- [3] Sievers RE (1973) *NMR-shift reagents*. Academic Press, New York
- [4] McConnell MH, Robertson RE (1958) *J Chem Phys* 29: 1361
- [5] Inagaki F, Miyazawa T (1981) *Progr NMR Spectr* 14: 67
- [6] Willcott RM, Lenkinski RE, Davies RE (1972) *J Am Chem Soc* 94: 1742; Bucci P, Chidichimo G, Liguori A, Menniti G, Ucella N (1984) *Org Magn Reson* 22: 399
- [7] Williamson KL, Clutter DR, Emch R, Alexander M, Burroughs AE, Chua C, Bogel ME (1974) *J Am Chem Soc* 96: 1471
- [8] Porter GS, Simpson GS (1978) *Angew Chem* 90: 51
- [9] Abe K, Ito K, Suezawa H, Hirota M, Nishio M (1986) *Bull Chem Soc Japan* 59: 3125
- [10] Ibarra CA, Feijoo MLQ, Perez MSA, Parra JO (1983) *Org Magn Reson* 21: 520 und dort zitierte Literatur
- [11] Brunet E, Ruano JLG, Martinez MC, Rodriguez JH, Alcudia F (1984) *Tetrahedron* 40: 2023
- [12] Kunieda N, Endo H, Hirota M, Kodama Y, Hishio M (1983) *Bull Chem Soc Japan* 56: 3110 und dort zitierte Literatur
- [13] Doskocilova D, Stokr J, Schneider B, Sevcik S, Lövy J, Pradny M (1984) *J Mol Struct* 117: 205
- [14] Meusinger R (1986) Dissertation zur Promotion A, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Karl-Marx-Universität, Leipzig