

PROTONENRESONANZSPEKTREN VON SOLVATATIONS-DIASTEREOMEREN

J.C. Jochims, G. Taigel und A. Seeliger

Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung

Institut für Chemie, Heidelberg

(Received 21 February 1967)

Seien x_1, x^1 und y_1, y^1 zwei Paare von Stereoisomeren und bedeute \cdot eine Verknüpfung, dann heißen $x_1 \cdot y_1$ und $x_1 \cdot y^1$ zueinander diastereomer, ebenso $x^1 \cdot y_1$ und $x^1 \cdot y^1$. Sind x_1, x^1 und y_1, y^1 Paare chemischer optischer Antipoden, die durch Solvataion miteinander verknüpft sind, so bezeichnen wir $x_1 \cdot y^1$, ebenso wie $x^1 \cdot y_1$ und $x^1 \cdot y^1$ als Solvationsdiastereomere. Dabei kann y_1 z.B. das Lösungsmittel - und nicht nur ein einzelnes Molekül - symbolisieren.

Solvationsdiastereomere¹⁾ unterscheiden sich energetisch. Lüttringhaus und Berrer²⁾ spalteten racem. 2,3-Dibrombutandiol-(1,4) durch fraktionierende Kristallisation aus (+)-Weinsäure-diisopropylester, nach vorbereitenden Versuchen von Buchanan³⁾ und anderen⁴⁾.

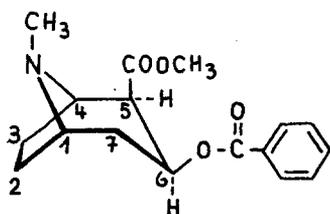
Zwei Mitteilungen von Pirkle^{5,6)} über Kernresonanzspektren von Solvationsdiastereomeren veranlassen uns, eigene zum Teil schon längere Zeit zurückliegende Untersuchungen über dieses Thema zu veröffentlichen.

Die Protonenresonanzspektren^{*)} von gleich konzentrierten Lösungen von l-Cocain (I) in CS_2 und (+)-Phenylmethylcarbinol^{**)} ($\alpha_D^{20} = +42.3^\circ$), bzw. in CS_2

*) Die Protonenresonanzspektren wurden mit einem HA-100-Gerät der Firma Varian aufgenommen.

**)(+)- und (-)-Phenylmethylcarbinol wurden nach E. Downer und J. Kenyon⁷⁾ dargestellt. Die Drehung der reinen Antipoden soll $\alpha_D^{20} = \pm 44.2^\circ$ betragen.

und (-)-Phenylmethylecarbinol^{**}) unterscheiden sich. Die Differenz ($\delta^+ - \delta^-$) der chemischen Verschiebungen der Protonen von I, solvatisiert einmal mit (+)-,



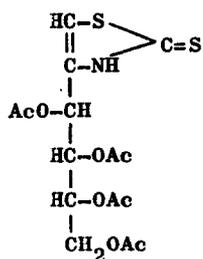
I

zum anderen mit (-)-Phenylmethylecarbinol, nimmt mit fallender Temperatur stark zu und beträgt bei -40° bis zu 50 Hz. Der größte von Pirkle⁶⁾ angegebene Effekt betrug 2,5 Hz. In Tabelle 1 sind die Daten eines typischen Versuchs zusammengestellt. Es sind nur die angegebenen Protonen gut beobachtbar, da das im Überschuß vorhandene Phenylmethylecarbinol große Teile des Spektrums überdeckt. Die Protonen H-1, H-4 und H-5 erscheinen als z.T. sich überlagernde Multipletts. Die Angaben der chemischen Verschiebungen sind daher mit einer geringen Unsicherheit behaftet.

In reinem CS_2 zeigen die chemischen Verschiebungen von I erwartungsgemäß praktisch keine Temperaturabhängigkeit.

Verwendet man CCl_4 statt CS_2 als Verdünnungsmittel, so ändern sich die Ergebnisse nur unwesentlich. Beide Lösungsmittel verhalten sich also inert. Verwendet man jedoch CD_3SOCD_3 zur Verdünnung, so gilt für alle beobachtbaren Protonen ($\delta^+ - \delta^-$) = 0. Das polare Dimethylsulfoxid zerstört also den spezifischen Solvatationseffekt des Phenylmethylecarbinols völlig. Verwendet man schließlich statt des optisch aktiven Phenylmethylecarbinols dessen Racemat, so erscheinen die Banden von I einfach, mit Verschiebungen zwischen δ^+ und δ^- .

Löst man das Thiazolinthion-2⁸⁾ II unter gleichen Konzentrationsverhältnissen einmal in CCl_4 und (+)-Phenylmethylecarbinol, zum



II

anderen in CCl_4 und (-)-Phenylmethylecarbinol, so haben die vier Acetylbanden deutlich verschiedene Verschiebungen. Der Unterschied nimmt wie Abbildung 1 zeigt, mit steigender Temperatur ab.

TABELLE 1

a) 20 mg l-Cocain in 0.60 ccm CS₂.

b) 20 mg l-Cocain in 0.40 ccm CS₂ + 0.20 ccm (+)-Phenylmethylcarbinol.

c) 20 mg l-Cocain in 0.40 ccm CS₂ + 0.20 ccm (-)-Phenylmethylcarbinol.

δ , δ^+ , δ^- chemische Verschiebungen der Protonen von I gegen TMS in Hz für a)b)c).

Proton	Temperatur	δ	δ^+	δ^-	($\delta^+ - \delta^-$)
H-1	+ 20	314	295	~ 281	~ + 14
	0	313	289	~ 271	~ + 18
	- 20	313	~ 283	250	~ + 33
	- 40	313	~ 275	228	~ + 47
H-4	+ 20	348	333	333	0
	0	347	329	328	+ 1
	- 20	346	-	325	-
	- 40	346	-	319	-
H-5	+ 20	283	278	~ 281	~ - 3
	0	282	275	~ 275	~ 0
	- 20	281	~ 273	270	~ + 3
	- 40	280	~ 271	265	~ + 6
N-CH ₃	+ 20	215	196	195	+ 1
	0	214	190	185	+ 5
	- 20	213	183	176	+ 7
	- 40	212	175	163	+ 12
O-CH ₃	+ 20	357	340	345	- 5
	0	356	335	342	- 7
	- 20	356	329	340	- 11
	- 40	356	322	339	- 17

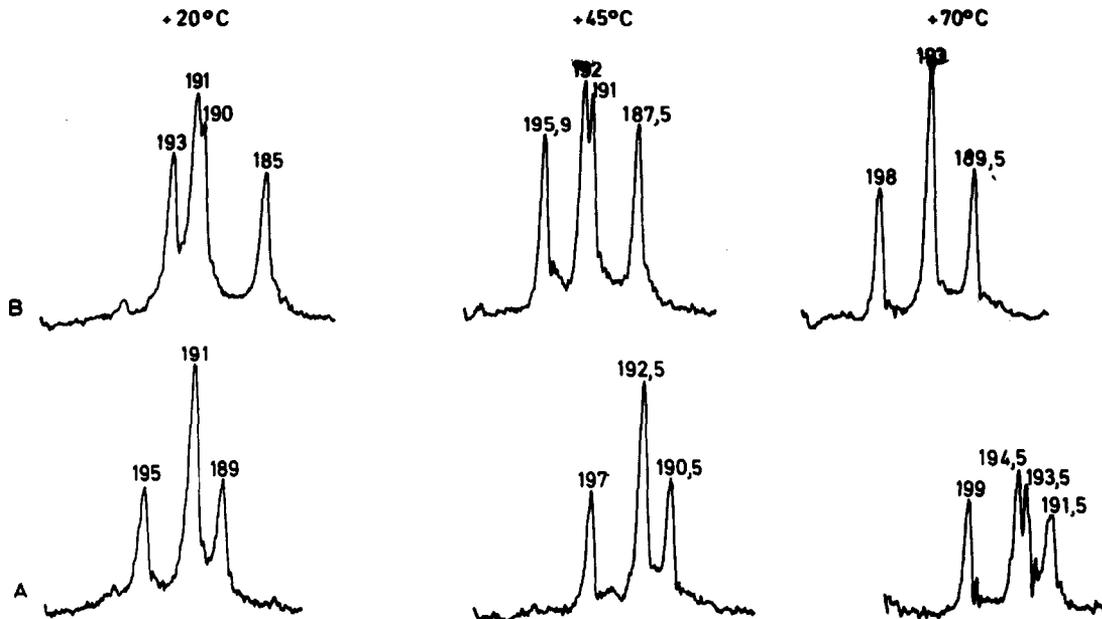


Abb.1: Chemische Verschiebungen der Acetylbanden in Hz von TMS.

A: 20 mg II in 0.4 ccm CCl_4 und 0.05 ccm (+)-Phenylmethylcarbinol.

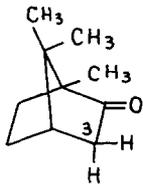
B: 20 mg II in 0.4 ccm CCl_4 und 0.05 ccm (-)-Phenylmethylcarbinol.

Es scheint, als ob $|\delta^+ - \delta^-|$ für eine Acetylgruppe größer ist als für die drei anderen. Wir nehmen an, daß es sich um die Acetylgruppe am C-3 handelt. Dies um so mehr, als für die übrigen beobachtbaren Protonen H-1, H-3 und H-4 nur $|\delta^+_{\text{H}_3} - \delta^-_{\text{H}_3}| \approx 2 \text{ Hz}$ ist, während die anderen Protonen lagekonstant sind.

Ersetzt man die optisch aktiven Phenylmethylcarbinole durch (+)- und (-)-Weinsäurediäthylester, so erhält man Resultate von der gleichen Größenordnung. Ersetzt man das Verdünnungsmittel CCl_4 durch CH_2Cl_2 , so zeigen die Solvationsdiastereomeren kaum noch Unterschiede.

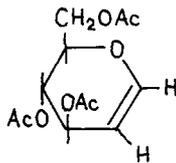
Die drei Methylgruppen von (+)-Campher III zeigen als Solvationsdiastereomere mit (+)- bzw. (-)-Phenylmethylcarbinol in CS_2 als Verdünnungsmittel bis -65° Verschiebungsdifferenzen von weniger als 1 Hz. Das übrige Spektrum von III

ist nicht leicht zu analysieren. Für eine Bande, die wir nach Entkopplungsexperimenten dem endo-H-3 zuordnen, beobachten wir bei $+20^{\circ}$ eine $|\delta^+ - \delta^-|$ von 2 Hz. Diese Verschiebungsdifferenz wächst bei -65° auf 5 Hz. Mit (+)- und (-)-Weinsäurediäthylester ergeben sich keine größeren Unterschiede.

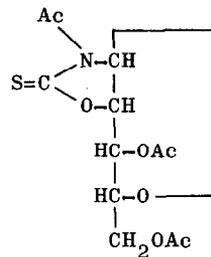


III

Während man für die Solvatationsdiastereomere von l-Cocain bei $+20^{\circ}$ unterschiedliche chemische Verschiebungen bis zu 14 Hz, für das Thiazolidin-2 (II) noch 5 Hz und für (+)-Campher 2 Hz beobachtet, zeigen, stellvertretend für eine große Anzahl untersuchter Verbindungen, IV und V als Solvatationsdiastereomere mit optisch aktivem Phenylmethylcarbinol oder Weinsäurediäthylester völlig identische Protonenresonanzspektren. Von V wurde die D- und L-Form untersucht*).



IV



V

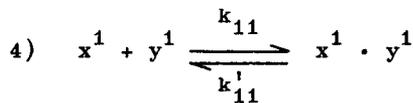
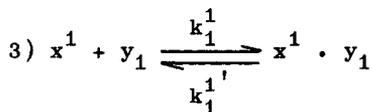
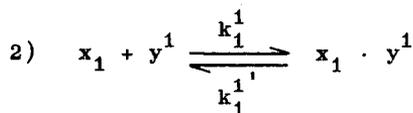
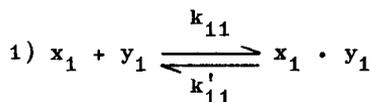
Wir folgern:

a) Solvatationsdiastereomere unterscheiden sich in ihren Protonenresonanzspektren bei 100 MHz nur dann, wenn eine starke Wechselwirkung zwischen Gelöstem und Lösungsmittel besteht, wenn sich z.B. kräftige Wasserstoffbrücken ausbilden können. Eine mögliche Wechselwirkung zwischen den π -Elektronen von IV mit dem Benzolring in Phenylmethylcarbinol reicht ebensowenig aus, wie eine schwache Wasserstoffbrücke der OH-Gruppe zum Schwefel in V. Dagegen gibt die Wechselwirkung mit der Carbonylgruppe des Camphers gerade noch sichtbare Effekte. Protonenresonanzen bei Frequenzen höher als 100 MHz werden feinere

*) V wurde dargestellt durch Acetylierung der 3.5-Diacetylverbindung⁹⁾.

Unterschiede sichtbar machen.

b) Die NMR-Spektren von Solvationsdiastereomeren sind konzentrations- und temperaturabhängig. Mit der Bezeichnungsweise wie oben und der Annahme, daß maßgeblich für die unterschiedlichen NMR-Spektren die Solvataion eines optischen Moleküls mit nur einem Lösungsmittelmolekül ist, gelten die vier Gleichungen.



Ferner wird angenommen, daß sämtliche Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_{11} usw. so groß sind, daß die chemischen Verschiebungen nach den Grenzformeln für schnellen Austausch von Gutowsky und Saika¹⁰⁾ berechnet werden können *).

Löst man einen optischen Antipoden in einem optisch aktiven Lösungsmittel, so gilt also etwa Gl.(1) alleine. Ist $K_{11} = \frac{k_{11}^1}{k_{11}}$ und a die Einwaage an x_1 , b die Einwaage an y_1 , so finden wir für die chemischen Verschiebungen der Protonen von x_1

$$(5) \quad \delta = \frac{1}{2a} \left[a-b-K_{11} + \sqrt{(a-b-K_{11})^2 + 4aK_{11}} \right] (\delta x_1 - \delta x_1 \cdot y_1) + \delta x_1 \cdot y_1$$

Die Temperaturabhängigkeit von δ beruht auf der Temperaturabhängigkeit von K_{11} und damit der Stabilität des Solvatkomplexes. Gl.(5) wird zur Zeit geprüft.

Löst man einen optischen Antipoden in einem racemischen Lösungsmittel, z.B. l-Cocain in racem.-Phenylmethylcarbinol, so gelten etwa Gl.(1) und (2) simultan. Das Spektrum von x_1 ist einfach und gekennzeichnet durch schnellen Austausch zwischen den Lagen x_1 , $x_1 \cdot y_1$ und $x_1 \cdot y^1$. Die chemischen Verschiebungen sind ein Maß für $\left| K_{11} - K_1^1 \right|$.

*) Diese Annahme gilt nicht immer. So bleiben die Banden von l-Cocain in Phenylmethylcarbinol zwar bis -40° scharf, in Weinsäurediäthylester jedoch wird die N-Methylbande bereits bei $+20^\circ$ breit.

Das Spektrum eines Racemates in einem optisch aktiven Lösungsmittel schließlich ist doppelt. Es gelten z.B. Gl. 1) und 3) simultan. Für x_1 und x^1 gelten die entsprechenden Gleichungen (5). Für diesen Fall geben Burlingame und Pirkle⁶⁾ Beispiele.

c) Solvatationsdiastereomere haben offenbar eine spezifische räumliche Anordnung. Die Solvatationsdiastereomeren von I mit (+)- bzw. (-)-Phenylmethylcarbinol zeigen sehr unterschiedliche Verschiebungen für H-1, nahezu keine Unterschiede jedoch für H-4. In II weist H-3 und eine Acetylgruppe stärkere Unterschiede auf, als die anderen Protonen. In III zeigt nur die der Carbonylgruppe benachbarte CH_2 -Gruppe den Diastereomerieeffekt. Kennt man die absolute Konfiguration des optisch aktiven Lösungsmittels, so werden Aussagen nach c) über den Ort der Solvatisierung und nach b) über die Festigkeit der Komplexe geeignet sein, Hinweise über die absolute Konfiguration des Gelösten zu geben.

Schließlich sei darauf hingewiesen, daß das "optisch aktive Lösungsmittel" ein inertes Lösungsmittel wie CCl_4 oder CS_2 sein kann, in dem nur wenig einer optisch aktiven Substanz gelöst ist.

Herrn Prof. Dr. R. Kuhn danken wir sehr herzlich für die Förderung dieser Arbeit.

LITERATUR

- 1) vgl. dazu Van't Hoff, "Die Lagerung der Atome im Raum", 3. Auflage, S. 8
- 2) A. Lüttringhaus und D. Berrer, Tetrahedron Letters, 1959, 10
- 3) C. Buchanan und S. H. Graham, J. Chem. Soc. [London] 1950, 500
- 4) vgl. K. Freudenberg, "Stereochemie", 1933, 555, Verlag Franz Deuticke
- 5) W. H. Pirkle, J. Amer. Chem. Soc. 88, 1837 (1966)
- 6) T. G. Burlingame und W. H. Pirkle, J. Amer. Chem. Soc. 88, 4294 (1966)
- 7) E. Downer und J. Kenyon, J. Chem. Soc. [London] 1939, 1156
- 8) J. C. Jochims, Angew. Chemie, 78, 980 (1966)
Angew. Chemie, International Ed. 5, 964 (1966)
- 9) J. C. Jochims, A. Seeliger und G. Taigel, Chem. Ber. im Druck
- 10) H. S. Gutowsky und A. Saika, J. Chem. Phys. 21, 1688 (1953)