

Lanthanid-Verschiebungsreagentien als Hilfsmittel bei Diastereotopie-Problemen

Günter Paulus Schiemenz und Hubert Rast

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel, Germany

(Received in Germany 20 October 1971; received in UK for publication 1 November 1971)

DIASTEREOTOPE Protonen sind kernmagnetisch nicht-äquivalent, aber häufig nur wenig oder nicht merklich anisochron<sup>1</sup>. Z.B. sind in CCl<sub>4</sub> H<sub>A</sub> und H<sub>B</sub> in 1a um  $\Delta\delta \approx 11$  Hz anisochron<sup>2</sup>, in 1b aber die beiden Außensignale bereits im Untergrund verschwunden und die Innensignale nur noch um 1,5 Hz, in 1c,d überhaupt nicht mehr getrennt: Das Chiralitätszentrum in 1c,d entzieht sich dem kernmagnetischen Nachweis.

$  \begin{array}{c}  \text{H}_A \quad \text{R}^1 \\    \quad   \\  \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{X} - \text{C}_6\text{H}_5 \\    \quad   \\  \text{H}_B \quad \text{R}^2  \end{array}  $	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		Schmp.(°)	Schmp.(Lit.)(°)
<u>1a</u>	C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	OH	achiral	85-86	86-87 <sup>3</sup>
<u>1b</u>	C	CH <sub>3</sub>	OH	chiral	47-49	50-51 <sup>4</sup>
<u>1c</u>	C	H	OH	chiral	66-67	67 <sup>5</sup>
<u>1d</u>	P <sup>+</sup>	CH <sub>3</sub>	-O <sup>-</sup>	chiral	149-150	148-149 <sup>6</sup>

In CD<sub>3</sub>OD sind die Methylenprotonen auch bei 1a schon fast isochron. Dieser Solvenseffekt<sup>7</sup> zeigt, daß H<sub>A</sub> und H<sub>B</sub> prinzipiell unterschiedlich stark auf Umweltsveränderungen ansprechen (H<sub>A</sub> bezeichne im Folgenden das stärker, H<sub>B</sub> das weniger empfindliche Proton), jedoch bleibt die für eine Klärung der Zusammenhänge zwischen Molekelstruktur und Signallage<sup>8</sup> möglicherweise weiterführende Frage nach der Zuordnung offen: Ob H<sub>A</sub> das linke und H<sub>B</sub> das rechte Signal beisteuert oder umgekehrt, erlauben die meist kleinen Solvenseffekte kaum zu entscheiden. In Mischlösungen allmählich sinkenden Gehalts am anisochronophilen Solvens verringert sich zwar der Abstand der Signale von H<sub>A</sub> und H<sub>B</sub>, jedoch ohne eindeutige Aussage, ob das Hochfeld- auf das Tieffeld-Signal aufwandert oder vice versa. Die Richtung der Änderung der Signallage ist hierfür kein sicheres Kriterium, weil auch das Referenzsignal der Standardverbindung (wie TMS) dem Einfluß des veränderten Lösungsmittels unterliegt.

Wir untersuchten, ob Lanthanid-Verschiebungsreagentien<sup>9</sup> diastereotope Protonen unterschiedlich beeinflussen<sup>10</sup>. Ein solcher Effekt müßte Signalkoinzidenzen beseitigen und das Zuordnungsproblem lösen: Liegt z.B. das Signal von H<sub>A</sub> bei tieferem Feld als das von H<sub>B</sub>, so würde ein Tieffeld-Verschiebungsreagens die Anisochronie stets vergrößern, ein Hochfeld-Reagens aber sie zunächst verkleinern und erst nach Durchlaufen der Isochronie verstärken.

Bei 1a (0,11 mMol/g CCl<sub>4</sub><sup>11</sup>; ohne Komplex Signalmittelle bei  $\delta(\text{CH}_2) = 3,13$  ppm; Aromatenmultiplett bei 6,7-7,3 ppm) spricht die CH<sub>2</sub>-Signallage bis ca. 30 Mol-% Eu(dpm)<sub>3</sub> in wachsendem Maße, von da ab linear auf Eu(dpm)<sub>3</sub> an (Abb.1). Die Anisochronie nimmt zunächst ab, ist bei 30 Mol-% 0 und wächst danach stark an (Abb.2). (Gleichzeitig werden die Signale von 2

(wohl 2,6-H<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>X-) und - weniger weit - von 4 Aromatenprotonen (wohl 2,6-H<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-) zu tiefem Feld verschoben, die Signale der übrigen Aromatenprotonen dagegen wenig beeinflusst.) Pr(dpm)<sub>3</sub> verschiebt die CH<sub>2</sub>-Signalgruppe und die Signale der 2 bzw. 4 Aromatenprotonen ähnlich stark zu höherem Feld, wobei die Anisochronie von H<sub>A</sub> und H<sub>B</sub> ständig wächst. Mithin steuert H<sub>A</sub> die rechte, H<sub>B</sub> die linke Hälfte des Signals bei. Unabhängig von der Art des Verschiebungsreagens ist die Anisochronie der Signallage proportional (Abb.2): Das H<sub>A</sub>-Signal wandert über den gesamten Meßbereich 20% schneller als das H<sub>B</sub>-Signal. Das gilt auch dann, wenn die Pr-induzierte Verschiebung durch einen Eu(dpm)<sub>3</sub>-Zusatz zum Teil rückgängig gemacht wird, also insgesamt eine größere Zahl von 1a-Molekeln komplexiert ist.

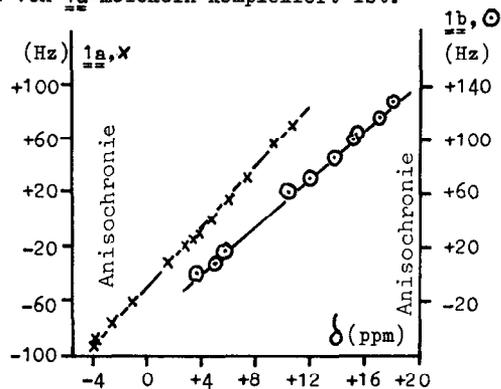
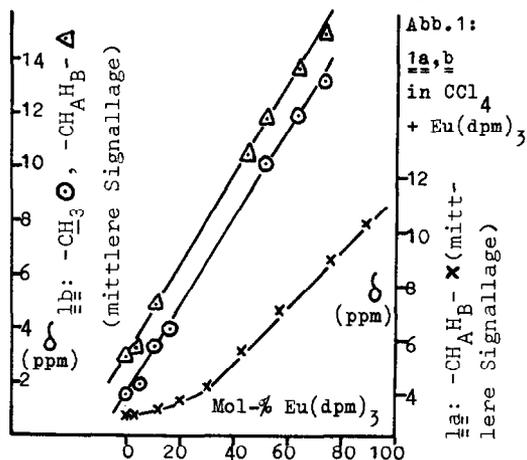


Abb. 2: 1a, 1b in CCl<sub>4</sub> + Eu, Pr(dpm)<sub>3</sub>, Anisochronie von H<sub>A</sub>, H<sub>B</sub> vs. mittlere Signallage von -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-

Ganz ähnlich verhält sich 1b ("Nullspektrum": 0,12 mMol/g CCl<sub>4</sub>; δ(CH<sub>3</sub>) = 1,48, δ(OH) = 1,53, δ(CH<sub>2</sub>) = 2,98 und 3,00 ppm; Aromatenmultipllett bei 6,8-7,5 ppm). Das CH<sub>3</sub>-Signal und die CH<sub>2</sub>-Signalgruppe wandern proportional der Eu(dpm)<sub>3</sub>-Konzentration und etwas stärker als bei 1a zu tiefem Feld (Abb.1); von den Aromatenprotonen sind vor allem 2 x 2 - unterschiedlich stark - komplexempfindlich (2 x 2 ortho-Protonen). Bereits 5 Mol-% Eu(dpm)<sub>3</sub> löschen die Anisochronie (δ(CH<sub>3</sub>) = 1,93 ppm, Halbwertsbreite Δ $\tilde{\nu}_{1/2}$  = 1,0 Hz; δ(CH<sub>2</sub>) = 3,43 ppm, Singulett, Δ $\tilde{\nu}_{1/2}$  = 1,3 Hz). Danach wird mit zunehmender Eu(dpm)<sub>3</sub>-Zugabe und Tieffeldverschiebung die Anisochronie wieder sichtbar und immer größer (Abb.2): Wiederum rührt im "Nullspektrum" das rechte Signal von H<sub>A</sub> her. Der Unterschied der Wanderungsgeschwindigkeiten zwischen H<sub>A</sub> und H<sub>B</sub> beträgt 15%; er ist größer als der zwischen CH<sub>3</sub> und H<sub>B</sub> (5%) und steht dem in 1a nicht schwerwiegend nach; lediglich ist der "Nullpunkt" der Isochronie zu geringeren Eu(dpm)<sub>3</sub>-Konzentrationen hin verschoben.

In 1c ("Nullspektrum": 0,15 mMol/g CCl<sub>4</sub>; δ(OH) = 1,89 ppm, Singulett: keine Kopplung mit C-H; δ(CH<sub>2</sub>) = 2,87 ppm, Dublett, J<sub>H-C-C-H</sub> = 6,5 Hz, Δ $\tilde{\nu}_{1/2}$  = 1,8 Hz; δ(CH) = 4,68 ppm, Triplet, J<sub>H-C-C-H</sub> = 6,5 Hz, Δ $\tilde{\nu}_{1/2}$  = 2,0 Hz; Aromatenmultipllett bei 7,0-7,35 ppm) scheint dieser Nullpunkt bei [Eu(dpm)<sub>3</sub>] = 0 zu liegen. Bei einem ähnlich großen Effekt sollten bereits geringe Eu(dpm)<sub>3</sub>-Dosen (entsprechend einer Signalverschiebung um ca. 50 Hz) ausreichen, die Nichtäquivalenz und damit das Chiralitätszentrum als ihre Ursache sichtbar zu machen. Das

ist jedoch nicht der Fall. Gibt man steigende Mengen  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$  zu, so wandern die Signale von  $\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$  und eines Teils der Aromatenprotonen (2 x 2 Protonen wie bei 1b) unterschiedlich stark zu tieferem Feld, während die restlichen Aromatensignale auch hier ihre Lage nur wenig ändern. Bereits bei geringen Dosen des Komplexpartners beginnen das Methin- und das Hydroxyl-Proton zu koppeln, ohne daß jedoch die Methylen-Signale aufspalten (z.B.  $\delta(\text{OH}) = 2,72$  ppm, verbreitertes Dublett,  $J_{\text{H-O-C-H}} = 2,5$  Hz;  $\delta(\text{CH}_2) = 3,00$  ppm, Dublett,  $J_{\text{H-C-C-H}} = 6,5$  Hz,  $\Delta\tilde{\nu}_{1/2} = 1,8$  Hz;  $\delta(\text{CH}) \approx 4,87$  ppm, verbreitertes doppeltes Triplet,  $J_{\text{H-C-O-H}} \approx 2,5$  Hz,  $J_{\text{H-C-C-H}} \approx 6,5$  Hz); bei stärkerer Verschiebung geht die H-O-C-H-Kopplung wieder verloren (z.B.  $\delta(\text{CH}_2) = 3,33$  ppm, Dublett,  $J_{\text{H-C-C-H}} = 6,5$  Hz,  $\Delta\tilde{\nu}_{1/2} = 1,8$  Hz;  $\delta(\text{OH}) = 4,66$  ppm, verbreitertes Singulett,  $\Delta\tilde{\nu}_{1/2} = 7,0$  Hz;  $\delta(\text{CH}) = 5,39$  ppm, verbreitertes Triplet,  $J_{\text{H-C-C-H}} \approx 6,5$  Hz,  $\Delta\tilde{\nu}_{1/2}$  des Mittelsignals 4,5 Hz). Selbst nach einer Verschiebung um 200 Hz zeigen die Methylen-Signale zwar eine Verbreiterung ( $\Delta\tilde{\nu}_{1/2} \approx 4$  Hz), die jedoch auch vom allgemeinen Einfluß des Metalls herrühren kann und deshalb nicht notwendig eine beginnende Anisochronie ausdrückt; Die Wanderungsgeschwindigkeiten des  $\text{H}_A$ - und  $\text{H}_B$ -Signals können sich bestenfalls um  $<1\%$  unterscheiden.

Verschiebt man das Signal jedoch um weitere 420 Hz, so wird überraschenderweise das ABX-Schema der nichtäquivalenten Methylen-Protonen vollständig aufgelöst (Abb.3;  $J_{\text{H-C-H}} \approx 13,5$  Hz,  $J_{\text{H}_A\text{-C-C-H}_X} \approx 6,8$  Hz,  $J_{\text{H}_B\text{-C-C-H}_X} \approx 5,8$  Hz, Anisochronie ca. 15 Hz  $\approx 4\%$  von 420 Hz). Et-

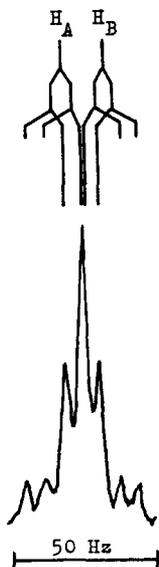


Abb.3: 1c in  $\text{CCl}_4 + \text{Eu}(\text{dpm})_3$ ,  
Anisochronie von  $-\text{CH}_A\text{H}_B-$

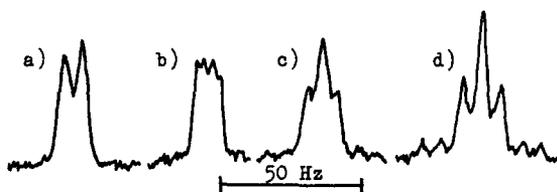


Abb.4: 1c in  $\text{CCl}_4 + \text{Eu}(\text{dpm})_3$ : Temperaturabhängigkeit  
des  $-\text{CH}_A\text{H}_B-$  Signals; a) ca.  $70^\circ$ , b) ca.  $40^\circ$ , c) ca.  $30^\circ$ ,  
d) ca.  $20^\circ$ .

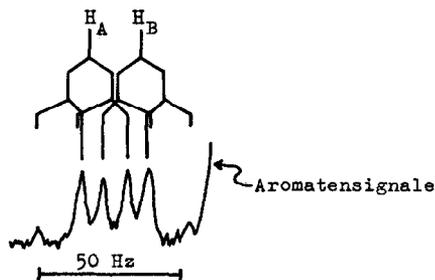


Abb.5: 1d in  $\text{CCl}_4 + \text{Eu}(\text{dpm})_3$ ,  
Anisochronie von  $-\text{CH}_A\text{H}_B-$

was vorher ( $\delta(\text{CH}_2) = 11,2$  ppm) ist ein kritischer Punkt erreicht: Bei ca.  $40^\circ$  erscheint ein breites Signal, das bei Temperatursteigerung bis ca.  $70^\circ$  in ein verbreitertes Dublett (verminderte Anisochronie), bei Abkühlen auf ca.  $20^\circ$  über ein verbreitertes Pseudo-Triplett in das Pseudo-Septett der voll aufgelösten Anisochronie übergeht, verbunden mit einer Hochfeld-

verschiebung (ca. 65 Hz zwischen ca.  $70^\circ$  und ca.  $20^\circ$ )(Abb.4).

Die Anisochronie entwickelt sich also innerhalb eines relativ kleinen Bereichs; mindestens bei einem der beiden Protonen kann die Signalverschiebung mithin nicht der  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ -Konzentration parallel gehen. Dieser Effekt ist noch deutlicher bei 1d. Das Oxid weist in  $\text{CCl}_4$  (0,15 mMol/g)  $\text{P-CH}_3$  bei  $\delta = 1,54$  ppm (Dublett,  $J_{\text{H-C-P}} = 13$  Hz,  $\Delta\tilde{\nu}_{1/2} = 1,5$  Hz),  $\text{P-CH}_2$ - bei  $\delta = 3,21$  ppm (Dublett,  $J_{\text{H-C-P}} = 15$  Hz,  $\Delta\tilde{\nu}_{1/2} = 1,8$  Hz) und ein Aromatenmultiplett bei  $\delta = 7,0-7,8$  ppm auf. Da der Phosphinoxid-Phosphor mit Europium koordiniert<sup>12</sup>, sollten Verschiebungsreagentien grundsätzlich wirksam sein<sup>13</sup>. Tatsächlich werden zwar durch  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$  die  $\text{P-CH}_3$ -,  $\text{P-CH}_2$ - und ein Teil der Aromatensignale verschoben ( $\text{P-CH}_2$ - um etwa 70% der Verschiebung von  $\text{C-CH}_2$ - in 1b), jedoch erfährt das  $\text{P-CH}_2$ -Dublett während einer Verschiebung um ca. 180 Hz nur eine geringe Verbreiterung (von 1,8 auf ca. 3 Hz), die es mit dem  $\text{P-CH}_3$ -Signal teilt (von 1,5 auf 2,5 Hz) und die deshalb keiner beginnenden Anisochronie entzamt. Danach durchwandert das  $\text{P-CH}_2$ -Signal den Absorptionsbereich der wenig empfindlichen Aromatenprotonen und entwickelt innerhalb dieses relativ kurzen Bereichs (145 Hz) seine Anisochronie: Etwa 330 Hz vom ursprünglichen Signal verschoben, taucht es als ABX-Signal wieder auf, dessen Anisochronie (ca. 16 Hz = 11% von 145 Hz) sich bei Verschiebung um weitere 25 Hz auf etwa 18 Hz vergrößert (Abb.5; 50 Mol-%  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ ;  $J_{\text{H-C-H}} \approx J_{\text{H}_A\text{-C-P}} \approx J_{\text{H}_B\text{-C-P}} \approx 16$  Hz):  $\text{H}_A$  ist jetzt um 11% schneller gelaufen als  $\text{H}_B$ .

Die Zusammenhänge zwischen der Konzentration des Verschiebungsreagens und der Anisochronie sind mithin zwar offenbar kompliziert und von Fall zu Fall verschieden, jedoch machen hinreichend große Dosen  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$  das Chiralitätszentrum in 1c,d sichtbar.

====

1. K. Mislow und M. Raban, Topics Stereochemistry 1, 1 (1967).
2. Alle AB- und ABX-Systeme wurden mit Hilfe von Gl.8.126 bei J.W. Emsley, J. Feeney und L.H. Sutcliffe, High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Pergamon Press, Oxford 1965, Bd. 1, S. 319, aufgelöst.
3. Ramart und Amagat, Compt.rend. 182, 1342 (1923).
4. C. Hell, Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 453 (1904).
5. W. Gerrard und J. Kenyon, J.Chem.Soc. 1928, 2564.
6. J. Meisenheimer, J. Casper, M. Höring, W. Lauter, L. Lichtenstadt und W. Samuel, Liebigs Ann.Chem. 449, 213 (1926).
7. Vgl. z.B. G.M. Whitesides, D.Holtz und J.D.Roberts, J.Am.Chem.Soc. 86, 2628 (1964).
8. Für ähnlich gelagerte Probleme vgl. z.B. A.H. Lewin, Tetrahedron Letters 1971, 3583.
9. Z.B. J.K.M. Sanders und D.H. Williams, J.Am.Chem.Soc. 93, 641 (1971).
10. Vgl. J.L. Greene, jr. und P.B. Shevlin, Chem.Comm. 1971, 1092.
11. Viele der hier beschriebenen Effekte sind konzentrations- und temperaturabhängig.
12. Z.B. L.R. Melby, N.J. Rose, E. Abramson und J.C. Caris, J.Am.Chem.Soc. 86, 5117 (1964).
13. Vgl. J.R. Corfield und S. Trippett, Chem.Comm. 1971, 721, K.C. Yee und W.G. Bentrude, Tetrahedron Letters 1971, 2775, J.K.M. Sanders und D.H. Williams, ibid. 1971, 2813.