

ISOCHRONIE HETEROTOPER KERNE<sup>1</sup>

Günter Paulus Schiemenz und Hubert Rast

Institut für Organische Chemie der Universität, Kiel, Germany

(Received in Germany 11 March 1972; received in UK for publication 17 March 1972)

MANCHEN Terminis werden - zuweilen mit weitreichenden Konsequenzen<sup>2</sup> - in der wissenschaftlichen Literatur von verschiedenen Autoren ungleiche Definitionen unterlegt<sup>3</sup>. Bei der jetzt sonst erfreulich differenzierten und abgeklärten Nomenklatur der Stereochemie<sup>4</sup> scheint uns ein solcher Fall beim Begriff der Isochronie und Anisochronie vorzuliegen. Abragam<sup>5</sup> führte den Ausdruck isochron (isochronous) ein: "Consider nuclear spins in a molecule that have the same Larmor frequency in an applied field  $H_0$ , which requires not only that they belong to the same isotopic species but also that they have the same chemical shift. This will be the case if their positions in the molecule can be made to coincide through an operation of the symmetry group of the molecule. Such spins will be called 'isochronous'." Mislow und Raban<sup>6</sup> reservierten den Ausdruck für die exakte Signalkoinzidenz; diese liegt vor, wenn - ebenso wie nach Abragam - die entsprechenden Kerne durch Symmetrieoperationen vertauscht werden können: "Nuclei which are equivalent or enantiotopic (i.e. nuclei which can be interchanged by symmetry operations)... must... exhibit the same NMR chemical shift. Such nuclei are said to exhibit chemical shift equivalence or to be isochronous." Diastereotope und konstitutionell verschiedene (also nicht durch Symmetrieoperationen vertauschbare) Protonen gelten selbst dann nicht als isochron, wenn ihre Signale unter bestimmten Bedingungen innerhalb der Meßgenauigkeit koinzident sind (S. 24).

Van Gorkom und Hall<sup>7</sup> ließen dagegen eine durch die Empfindlichkeit der Messung bestimmte "Phasenbreite" zu, so daß auch zufällige (nicht exakte) Signalkoinzidenzen unter den Begriff der Isochronie fallen. Zum Beispiel gelten das Alkin- und die Methyl-Protonen des Propins (also konstitutionell verschiedene Protonen) bei 60 MHz als "zufällig isochron" ("accidentally isochronous").

Der Unterschied ist nicht gradueller, sondern prinzipieller Natur. Im ersten Fall entscheidet das theoretische (von der Durchführung und den Bedingungen der Messung und selbst der Existenz der Verbindung unabhängige) Kriterium der Symmetrieoperation. Im zweiten Fall ist die Isochronie eine von der Theorie (z.B. der Kenntnis der Strukturformel und der Symmetrieelemente) unabhängige Meßgröße der realen Substanz und als solche von der Empfindlichkeit der Meßmethode abhängig. Beide Definitionen unterscheiden sich mithin voneinander ebenso wie chiral/achiral (theoretisch, unabhängig von der Durchführung und den Bedingungen einer Messung und selbst der Existenz der Verbindung anhand der Formel durch Symmetrieoperationen feststellbar) und optisch aktiv/inaktiv (von der Empfindlichkeit der Meßmethode abhängige, aber auch ohne Kenntnis der Strukturformel zugängliche Meßgröße der realen Substanz): Eine achirale Verbindung ist zwar immer optisch inaktiv, eine chirale aber nicht

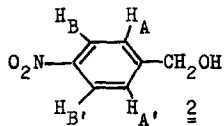


Abb. 1: 2 in  $CDCl_3$   
(60 MHz)

- a) mit ca. 25 Mol-%  $Eu(dpm)_3$   
b) mit ca. 13 Mol-%  $Eu(dpm)_3$   
c) ohne  $Eu(dpm)_3$

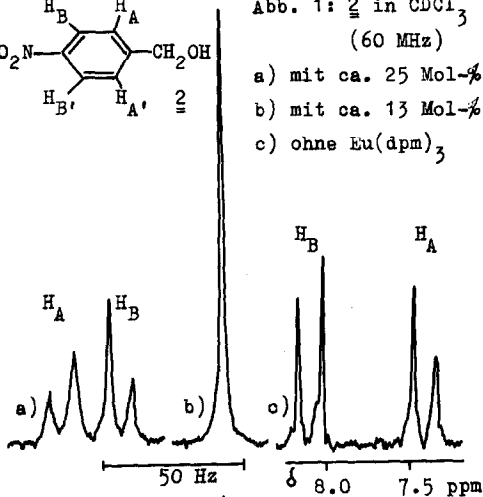
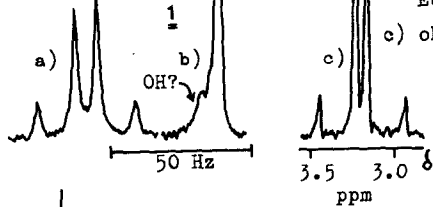
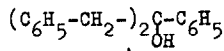
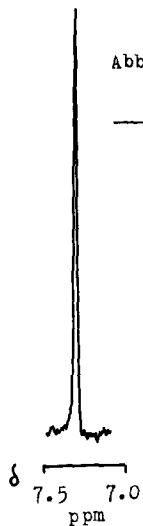


Abb. 2: 1 in  $CCl_4$   
(60 MHz)



- a) mit 43 Mol-%  
b) mit 30 Mol-%  
 $Eu(dpm)_3$ ,  
c) ohne  $Eu(dpm)_3$ .

Abb. 3: p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OH in  $CDCl_3$  (60 MHz)  
ohne  $Eu(dpm)_3$



tationell verschiedenen Aromatenprotonen ( $H_{AA'}$  bzw.  $H_{BB'}$ ) des p-Nitrobenzylalkohols (2). Ohne Komplex ist  $\delta(H_{AA'}) < \delta(H_{BB'})$ . Wegen der geringeren Entfernung zum Koordinationszentrum verschiebt aber  $Eu(dpm)_3$  die  $H_{AA'}$ -Signale schneller zu tiefem Feld als die von  $H_{BB'}$ , so daß zunächst eine Signalkoinzidenz eintritt und dann  $\delta(H_{AA'}) > \delta(H_{BB'})$  gilt (Abb.1). Eine derartige Signalüberwanderung läßt sich auch ohne Lanthanid-Komplexe realisieren, z.B. bei den diastereotopen  $CH_2$ -Protonen des Methyl-phenyl-benzyl-( $\alpha$ -naphthyl)-phosphonium-Kations (3): In  $CD_2Cl_2$  liegen die Signale des stärker anionenempfindlichen Protons ( $H_A$ ) im Chlorid und Nitrat links, im Tetraphenylborat rechts von denen des weniger empfindlichen Protons ( $H_B$ ). Dies läßt sich durch Salzmischungen zeigen<sup>11</sup>: Zugabe von Nitrat oder Chlorid zur Tetraphenylborat-Lösung macht die Anisochronie kleiner, dann Null und bei höheren Dosen wieder größer. Ebenso wandert das  $F^{\ominus}$ - $CH_2$ -Dublett von

notwendig meßbar aktiv; ebenso geben homotope (und enantiotope<sup>8</sup>) Kerne zwar immer lagegleiche, diastereotope und konstitutionell verschiedene Protonen aber nicht notwendig meßbar unterschiedliche NMR-Signale. Die Nachteile der Doppeldeutigkeit liegen angesichts dieser Parallele auf der Hand.

Nun sind die genannten Symmetrieelemente eine zwar hinreichende, aber nicht notwendige Bedingung für eine exakte Signalkoinzidenz, also Isochronie im Sinne der strengeren Definition. Im 1.2.3-Triphenyl-propan-2-ol (1) sind die benzyllischen  $CH_2$ -Protonen diastereotop und - z.B. in  $CCl_4$  - meßbar anisochron (Abb.2).  $Eu(dpm)_3$  verschiebt alle Signale zu tieferem Feld; das Proton der rechten Signalgruppe ( $H_A$ ) ist stärker komplex-empfindlich als das der linken ( $H_B$ ). Die Anisochronie wird dadurch kleiner, schließlich Null und wächst dann wieder an: Das  $H_A$ -Signal liegt jetzt links von dem von  $H_B$ <sup>9</sup>. Den gleichen Effekt zeigen z. B. die  $N-CH_2$ -Protonen im Dimethylform- und acet-amid<sup>10</sup> und die konstitutionell verschiedenen Aromatenprotonen ( $H_{AA'}$  bzw.  $H_{BB'}$ ) des p-Nitrobenzylalkohols (2). Ohne Komplex ist  $\delta(H_{AA'}) < \delta(H_{BB'})$ . Wegen der geringeren Entfernung zum Koordinationszentrum verschiebt aber  $Eu(dpm)_3$  die  $H_{AA'}$ -Signale schneller zu tiefem Feld als die von  $H_{BB'}$ , so daß zunächst eine Signalkoinzidenz eintritt und dann  $\delta(H_{AA'}) > \delta(H_{BB'})$  gilt (Abb.1). Eine derartige Signalüberwanderung läßt sich auch ohne Lanthanid-Komplexe realisieren, z.B. bei den diastereotopen  $CH_2$ -Protonen des Methyl-phenyl-benzyl-( $\alpha$ -naphthyl)-phosphonium-Kations (3): In  $CD_2Cl_2$  liegen die Signale des stärker anionenempfindlichen Protons ( $H_A$ ) im Chlorid und Nitrat links, im Tetraphenylborat rechts von denen des weniger empfindlichen Protons ( $H_B$ ). Dies läßt sich durch Salzmischungen zeigen<sup>11</sup>: Zugabe von Nitrat oder Chlorid zur Tetraphenylborat-Lösung macht die Anisochronie kleiner, dann Null und bei höheren Dosen wieder größer. Ebenso wandert das  $F^{\ominus}$ - $CH_2$ -Dublett von

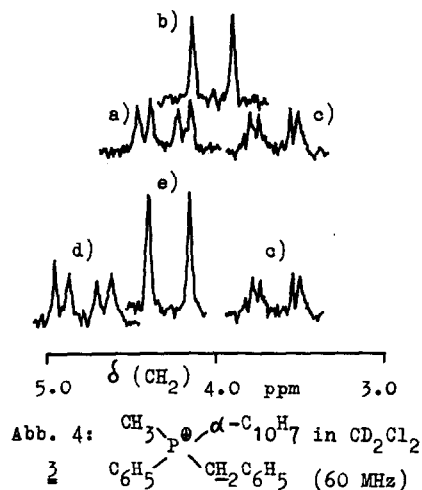


Abb. 4:  $\text{CH}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (60 MHz)

- a)  $\text{Cl}^\ominus$ :  $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4^\ominus$  1:2.13,  
 b)  $\text{Cl}^\ominus$ :  $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4^\ominus$  1:4.46,  
 c)  $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4^\ominus$ , d)  $\text{NO}_3^\ominus$ ,  
 e)  $\text{NO}_3^\ominus$ :  $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4^\ominus$  1:1.34.  
 ( $\text{Cl}^\ominus$  und  $\text{NO}_3^\ominus$  in  $\text{CDCl}_3$ ; l.c.<sup>11</sup>)

mithin von den Meßbedingungen abhängig und - als ein Spezialfall - von der zufälligen (nicht exakten) Isochronie ununterscheidbar (vgl. 2 + Eu(dpm)<sub>3</sub> mit p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OH ohne Komplex, Abb. 1 und 3). Es scheint uns deswegen unvermeidbar, Isochronie im Sinne von van Gorkom und Hall als Signal-Lagegleichheit innerhalb der Meßgenauigkeit zu definieren.

Der Ausdruck anisochron wurde als Gegenteil von isochron eingeführt<sup>6</sup>, und zwar als Eigenschaft diastereotoper Protonen: "Nuclei which are diastereotopic must have different chemical shifts... Such nuclei are said to show chemical shift non-equivalence or to be anisochronous" (l.c.<sup>6</sup>, S. 23). Die Definition schließt andere (d.h. konstitutionell verschiedene) Kerne mit verschieden liegenden Signalen nicht ausdrücklich aus, jedoch scheint uns das Wort tatsächlich bisher auf Diastereotopie-Fälle beschränkt gewesen zu sein. Mit der Isochronie muß auch die Anisochronie zur Meßgröße werden, die keine Kenntnis der Strukturmerkmale voraussetzt. Überdies macht es der Spezialfall der (exakten) Isochronie konstitutionell verschiedener Kerne wünschenswert, auch hier das Gegenteil, den Normalfall unterschiedlicher chemischer Verschiebung, als Anisochronie zu bezeichnen. Anisochron wären danach alle (nicht nur diastereotope) Kerne mit unterschiedlicher NMR-Signallage unter den jeweiligen Meßbedingungen<sup>13</sup>.

Für praktische Zwecke scheint uns das so definierte Vokabular nützlich. Die Aufgabe der von Symmetrieelementen abhängenden Definition hat in dem Verzicht auf das Chiralität-Kriterium beim Diastereomerie-Begriff<sup>6,14</sup> einen Präzedenzfall; die Gleichbehandlung diastereotoper und konstitutionell verschiedener Gruppen (Kerne) fanden wir beim Terminus heterotop (im weiteren Sinne)<sup>14</sup> vorgezeichnet; sie ist sachlich am Platze, weil diastereotope Kerne

$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^\ominus\text{CH}_2\text{-CO-O-CH}_2\text{-CH}_3$  durch Anioneneffekte über das  $\text{-O-CH}_2\text{-Signal}$  hinweg<sup>12</sup>. In allen Fällen wird dabei notwendigerweise die Stelle der exakten Koinzidenz durchlaufen, wobei die Protonen jedoch nie homotop werden.

Die Definition von Abragam schließt auch die neuen Fälle perfekter Signalüberlagerung dann ein, wenn der Satz über die Molekelsymmetrie exemplarisch, nicht determinierend verstanden wird. Auch die zitierte Formulierung von Mislow und Raban bleibt - als Spezialfall eines weiteren Begriffs - uneingeschränkt gültig. Alle Fälle (exakter) Isochronie deckt die Definition von van Gorkom und Hall: "Nuclei which experience equal magnetic shielding have identical chemical shifts; such nuclei are termed isochronous." Nach dem strengen Sinn von equal und identical erfaßt auch diese Definition nur die exakte Signalkoinzidenz. Diese läßt sich aber jetzt nicht mehr allein durch Symmetriebetrachtungen und damit nur noch durch Messung feststellen. Sie wird

sich in jeder Hinsicht ebenso wie andere nicht-äquivalente Kerne verhalten (vgl. die ganz gleichartigen Erscheinungen bei 1 und 2 +  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ , Abb. 1 und 2) und damit keines Sonder-vokabulars bedürfen. Andererseits geben homotope (und enantiotope<sup>8</sup>) Kerne zwangsläufig ko- inzidente Signale, so daß ein eigener Ausdruck dafür entbehrlich ist. Der erweiterte Iso- chronie- und Anisochronie-Begriff deckt alle bisherigen Fälle - unverändert mit Ausnahme der bisher nur teilweise in seinem Sinne behandelten "unmeßbar kleinen Anisochronie" - und schließt sich damit ohne Gefahr von Mißverständnissen an die bisherige Literatur an. Wir halten die Änderung mithin für unproblematisch und stellen unsere Vorschläge zur Diskussion.



1. Ionen, IV. - 3. Mittel.: G. P. Schiemenz, J. Magn. Resonance, im Druck (April 1972).
2. Z.B. C.N.R. Rao, J. Ramachandran, M.S.C. Iah, S. Somasekhara und T.V. Rajakumar, Nature 183, 1475 (1959) vs. C.N.R. Rao, R. Ramachandran und A. Balasubramanian, Canad. J. Chem. 39, 171 (1961).
3. Vgl. G.P. Schiemenz, UAJb. 31, 362 (1959), 32, 175 (1960).
4. Zuletzt: E.L. Eliel, J.Chem.Educ. 48, 163 (1971), G. Binsch, E.L. Eliel und H. Kessler, Angew.Chem. 83, 618 (1971).
5. A. Abragam, The Principles of Nuclear Magnetism, Clarendon Press, Oxford 1961, S.480.
6. K. Mislow und M. Raban, Topics Stereochem. 1, 1 (1967).
7. M. van Gorkom und G.E. Hall, Quart. Reviews 22, 14 (1968).
8. In achiraler Umgebung.
9. G.P. Schiemenz und H. Rast, Tetrahedron Letters 1971, 4685.
10. A.H. Lewin, Tetrahedron Letters 1971, 3583.
11. Zur Methode vgl. G.P. Schiemenz und H. Rast, Tetrahedron Letters 1969, 2165.
12. G.P. Schiemenz, Vorträge auf dem 4th International Symposium on Magnetic Resonance, Rehovot, 26. 8. 1971, und auf der GDCh-Hauptversammlung, Karlsruhe, 17. 9. 1971.
13. Wegen der Abhängigkeit allein von der Messung, nicht von der Kenntnis einer Formel, sind dann auch Signale, die von verschiedenen Molekelsorten herrühren, je nachdem isochron oder anisochron. - Van Gorkom und Hall<sup>7</sup> bezeichneten konstitutionell verschiedene Kerne als non-isochronous, verwendeten den Ausdruck anisochronous jedoch nicht.
14. D. Arigoni und E.L. Eliel, Topics Stereochem. 4, 127 (1969).