

## Kernresonanztechniken

**Optimierte NMR-Methode zur Bestimmung der Konfiguration chemisch äquivalenter vicinaler Protonen\*\***

*Burkhard Luy, Gerd Hauser, Andreas Kirschning und Steffen J. Glaser\**

Die Bestimmung der *Z/E*-Konfiguration an C-C-Doppelbindungen ist ein wichtiger Aspekt bei der Strukturaufklärung von Naturstoffen und synthetischen Produkten. Neben den Röntgentechniken nimmt die NMR-Spektroskopie bei der Konfigurationsanalyse eine bedeutende Rolle ein. Vor allem die  $^3J(\text{H,H})$ -Kopplung der vicinalen Protonen ist ein ausge-

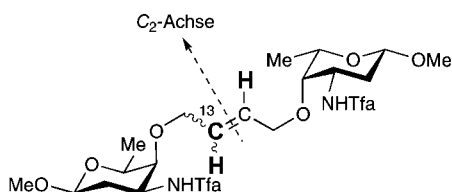
---

[\*] Prof. Dr. S. J. Glaser, Dr. B. Luy, Dipl.-Chem. G. Hauser  
Institut für Organische Chemie und Biochemie II  
Technische Universität München  
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-289-13210  
E-mail: glaser@ch.tum.de

Prof. Dr. A. Kirschning  
Institut für Organische Chemie  
Universität Hannover  
Schneiderberg 1b, 30167 Hannover (Deutschland)

[\*\*] B.L. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie und der DFG (Emmy-Noether-Stipendium LU 835/1-1) für Unterstützung. Ebenfalls der DFG danken S.J.G. und A.K. (GL 203/3-1,4-1, SFB 416). Dr. G.-W. Chen, Dr. T. Diercks und Dipl.-Chem. F. Kramer sei für ihre Hilfe gedankt.





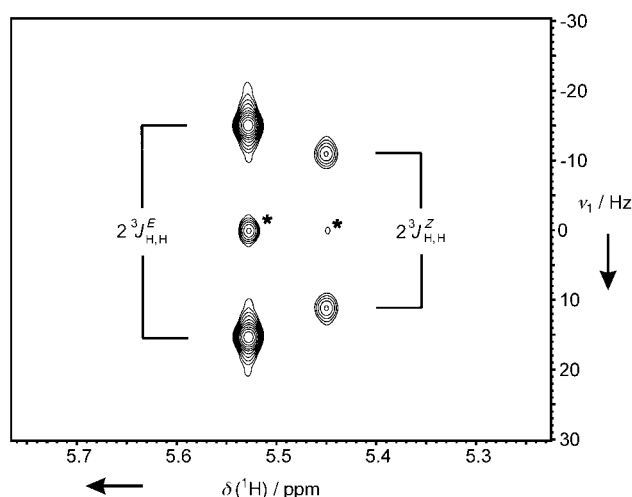
**Schema 1.** Das verbrückte symmetrische Bis-Daunosaminid **1** (Tfa: Tri-fluoracetyl) liegt als *Z/E*-Gemisch vor, angedeutet durch geschlängelte Bindungen. Durch die  $^{13}\text{C}$ -Filterung werden lediglich Moleküle mit einem  $^{13}\text{C}$ -Spin in der Doppelbindung betrachtet. Ausschließlich die fett gedruckten Atome tragen zur Messung der  $^3J(\text{H},\text{H})$ -Kopplung mit dem hier vorgestellten Experiment bei.

Kopplungen zu unterdrücken. Die resultierende Pulssequenz mit experimentellen Einzelheiten ist in Abbildung 1 gezeigt.

Eine praktische Anwendung ist die Analyse des *Z/E*-Gemischs des verbrückten homodimeren Aminoglycosids **1** (Schema 1), das durch Metathese-Olefinierung erhalten wurde.<sup>[22,23]</sup> Im Protonen-Spektrum treten zwei eng benachbarte Signale mit einer relativen Intensität von etwa 70:30 auf. Anhand von Literaturdaten<sup>[1,24]</sup> erwartet man  $^3J(\text{H},\text{H})$ -Kopplungen der *Z*- und *E*-konfigurierten Verbindungen von 6–14 Hz (meist ca. 10 Hz) bzw. 14–20 Hz (meist ca. 16 Hz), die jedoch aus den  $^1\text{H}$ -Spektren nicht direkt zu bestimmen waren. Bei einer etwa 50 mm NMR-Probe war auch nach 1024 Messzyklen an einem Bruker-DMX600-Spektrometer mit HCN-TXI-Probenkopf nur das stärkere der beiden Signale im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum sichtbar, sodass eine Bestimmung der  $^3J(\text{H},\text{H})$ -Kopplung mit  $^{13}\text{C}$ -detektierenden Methoden nicht praktikabel war. Die hier vorgestellte  $^1\text{H}$ -detektierende Pulssequenz (Abbildung 1) lieferte jedoch nach einer Messzeit von 6 h ein zweidimensionales Spektrum, aus dem direkt  $^3J(\text{H},\text{H})$ -Kopplungen von 11.1 und 15.2 Hz abgelesen wurden (Abbildung 2). Aus diesen Daten folgt, dass ein Gemisch aus *Z*- und *E*-konfiguriertem **1** im Verhältnis 30:70 vorliegt.<sup>[1]</sup>

Das hier vorgestellte Experiment ermöglicht die einfache Bestimmung der Konfiguration an der Doppelbindung symmetrischer Moleküle. Im Unterschied zu konventionellen Methoden<sup>[2–8]</sup> wird dabei der  $^{13}\text{C}$ -Spin nicht genutzt, um während der  $t_1$ -Evolution ein unsymmetrisches AA'X-System zu erzeugen, sondern um die selektive Inversion und Detektion des  $^{13}\text{C}$ -gebundenen olefinischen Protonenspins zu ermöglichen. Während der isotropen  $J$ -Evolution in  $t_1$  sind die  $^{13}\text{C}$ -Spins vollständig entkoppelt, und es liegt effektiv ein  $A_2$ -System vor. Das zugrunde liegende Prinzip der hier vorgestellten Methode ist nicht auf vollständig symmetrische Moleküle mit chemisch oder magnetisch äquivalenten Spins beschränkt, sondern lässt sich auch dann anwenden, wenn die olefinischen Protonen ähnliche Resonanzfrequenzen aufweisen. Damit liefert es entscheidende Informationen für die Strukturaufklärung von ungesättigten Naturstoffen und für die Synthese komplexer Verbindungen. Insbesondere ist das vorgestellte Verfahren ein wichtiges analytisches Hilfsmittel bei der Konfigurationsbestimmung von Metathese-Produkten.

Eingegangen am 27. Juni 2002,  
veränderte Fassung am 17. Januar 2003 [Z19627]



**Abbildung 2.** Aus dem Spektrum des *Z/E*-Gemischs von **1**, das mit dem anhand Abbildung 1 beschriebenen Experiment erhalten wird, können die doppelten  $^3J(\text{H},\text{H})$ -Kopplungen der vicinalen olefinischen Protonen direkt abgelesen werden. Die schwachen Axialsignale (\*) sind Artefakte, die auf nichtideale Pulse zurückzuführen sind. Das Spektrum wurde mit nmrPipe<sup>[25]</sup> verarbeitet: In der direkt detektierten Dimension wurden 1024 komplexe Punkte bei einer spektralen Breite von 10 ppm aufgenommen, exponentiell apodisiert und durch Fourier-Transformation entwickelt. Die Apodisierung wurde dabei aus Gründen der Empfindlichkeit und Übersichtlichkeit so gewählt, dass die Multipllettstruktur aufgrund benachbarter Protonen (Dublett von Dubletts) in der direkt detektierten Dimension nicht mehr aufgelöst ist. Die 57 aufgenommenen reellen  $t_1$ -Inkrementen wurden mit einem aus Nullen bestehenden Imaginärteil versehen, exponentiell apodisiert und komplex durch Fourier-Transformation entwickelt. Das Spektrum wurde in beiden Dimensionen in 0. und 1. Ordnung phasenkorrigiert.

**Stichwörter:** Konfigurationsbestimmung · NMR-Spektroskopie · Olefine · Spin-Spin-Kopplungen · Symmetrien

- [1] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1983**.
- [2] R. Radeaglia, H. Poleschner, M. Heydenreich, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, 29, 1028–1035.
- [3] R. Radeaglia, *J. Prakt. Chem.* **1993**, 335, 291–293.
- [4] V. Rutar, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4496–4497.
- [5] V. Rutar, *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 1669–1670.
- [6] L. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4481–4484.
- [7] M. R. Bendall, D. T. Pegg, D. M. Doddrell, *J. Magn. Reson.* **1983**, 52, 81–117.
- [8] A. Bax, R. H. Griffey, B. L. Hawkins, *J. Magn. Reson.* **1983**, 55, 301–315.
- [9] C. Griesinger, H. Schwalbe, J. Schleucher, M. Sattler in *Two-Dimensional NMR Spectroscopy* (Hrsg.: W. R. Croasmun, R. M. K. Carlson), VCH, New York, **1994**.
- [10] L. E. Kay, G. Y. Xu, A. U. Singer, D. R. Muhandiram, J. D. Forman-Kay, *J. Magn. Reson. Ser. B* **1993**, 101, 333–337.
- [11] G. A. Morris, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 760–762.
- [12] D. P. Burum, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1980**, 39, 163–168.
- [13] N. Chandrakumar, A. Ramamoorthy, *J. Magn. Reson.* **1992**, 99, 372–376.
- [14] M. Pfuhl, F. Fogolari, G. Esposito, P. Viglino, A. Pastore, *Q. Magn. Reson. Biol. Med.* **1994**, 1, 53–60.
- [15] M. Ravikumar, A. A. Bothner-By, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7537–7538.

- [16] S. J. Glaser, J. J. Quant, *Adv. Magn. Opt. Reson.* **1996**, 19, 59–252.
- [17] J. Quant, T. Prasch, S. Ihringer, S. J. Glaser, *J. Magn. Reson. Ser. B* **1995**, 106, 116–121.
- [18] T. Prasch, P. Gröschke, S. J. Glaser, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 817–821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 802–806.
- [19] L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1983**, 53, 521–528.
- [20] M. R. Bendall, D. T. Pegg, D. M. Doddrell, J. Field, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 934–936.
- [21] B. Luy, S. J. Glaser, *J. Magn. Reson.* **2000**, 142, 369–371.
- [22] A. Kirschning, G.-W. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4665–4668.
- [23] G.-W. Chen, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2717–2729.
- [24] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1992**.
- [25] F. Delaglio, S. Grzesiek, G. W. Vuister, G. Zhu, J. Pfeiffer, A. Bax, *J. Biomol. NMR* **1995**, 6, 277–293.