

## Partiell relaxierte $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Frangulanin

Kurze Mitteilung

**Ernst Haslinger**

Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 16. Februar 1978. Angenommen 27. Februar 1978)

*Partially Relaxed  $^1\text{H-NMR}$  Spectra of Frangulanine  
(Short Communication)*

Partially relaxed  $^1\text{H-NMR}$  spectra of frangulanine, a cyclic peptide alkaloid, may be used to assign overlapping resonance lines.

Die Zuordnung der Signale in komplizierten  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren durch die chemische Verschiebung ist bei überlappenden, stark aufgespaltenen Resonanzlinien schwierig und oft nicht lösbar. Spin-Gitter-Relaxationszeiten können dann wertvolle Informationen liefern. Außerdem ist es möglich, das Kernresonanzspektrum durch partielle Relaxation wesentlich zu vereinfachen.

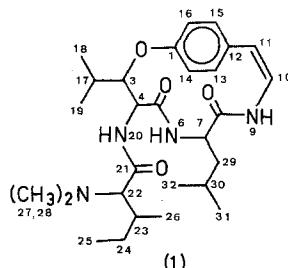
Die Spin-Gitter-Relaxationszeit  $T_1$  wird unter gewissen Umständen (verdünnte Lösungen, magnetisch inertes Lösungsmittel) hauptsächlich durch intramolekulare Dipol-Dipol-Wechselwirkungen bestimmt<sup>1, 2</sup>. Für die Relaxation von Kern A durch Kern B gilt dann:

$$(T_1)_A^{-1} \text{ prop. } \gamma_A^2 \gamma_B^2 r_{AB}^{-6} \tau = k r_{AB}^{-6} \cdot \tau.$$

In dieser Gleichung sind  $\gamma_A$  und  $\gamma_B$  die entsprechenden gyromagnetischen Verhältnisse,  $r_{AB}$  der Abstand der beiden Kerne und  $\tau$  die Korrelationszeit.  $\tau$  enthält in dieser einfachen Formulierung Beiträge aus der Gesamtbewegung des Moleküls und der internen Beweglichkeit des betreffenden Kernes. Protonen sind die Hauptrelaxationsquelle in organischen Molekülen, weil sie signifikant höhere  $\gamma$ -Werte als alle anderen magnetischen Kerne besitzen. Da die Wechselwirkung mit der sechsten Potenz des Kernabstandes abnimmt, leisten nur die allernächsten Kerne effektive Beiträge zur Relaxation. Gruppen mit größerem Abstand vom Ringsystem, also höherer Beweglichkeit, besitzen kleinere Korrelationszeiten. Sofern dabei der Abstand  $r$  zum relaxierenden Nachbarn gleich bleibt, gilt  $T_1 \text{ prop. } \tau^{-1}$ . Gruppen mit größerem Abstand vom starren Ringsystem haben daher längere Relaxationszeiten  $T_1$ <sup>5</sup>. Die Bedingung für konstanten Abstand ist bei Methylgruppen normalerweise erfüllt, weil ihre Relaxation hauptsächlich von den Protonen am benachbarten C-Atom bestimmt wird. Damit wird  $T_1$  nur von  $\tau$  und damit von der Beweglichkeit der  $\text{CH}_3$ -Gruppe abhängig.

Frangulanin (**1**) ist ein cyclisches Peptidalkaloid mit einem relativ starren vierzehngliedrigen Ring<sup>3, 4</sup>.

Seine aliphatischen Methylgruppen geben Anlaß zu stark überlappenden Resonanzsignalen zwischen  $\delta = 0,6$  und  $\delta = 1,2$  ppm, deren eindeutige Zuordnung im 100 MHz-Spektrum nicht möglich ist. Durch eine Serie partiell relaxierter Spektren lassen sich die  $T_1$ -Werte der Methylgruppen bestimmen. Außerdem können in diesem Falle Spektren



registriert werden, in denen Signale fehlen, was die Interpretation überlappender Resonanzen wesentlich vereinfacht und die Zuordnung der Methylgruppensignale erlaubt.

Abb. 1c gibt den Bereich zwischen 0,25 und 1,25 ppm des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von Frangulanin wieder, in dem die Resonanzen aller aliphatischen Methylgruppen liegen. Fünf Methylgruppen geben Anlaß zu dem Multiplett bei  $\delta = 0,75$ . Abb. 1a ist ein partiell relaxiertes Spektrum, das 450 ms nach dem  $180^\circ$ -Puls registriert wurde. Es ist wesentlich einfacher als das normale Spektrum, da die gut separierten Signale nur von drei Methylgruppen herrühren. Die Methylgruppen 18 und 19 sind schon stark relaxiert, während das Triplet von  $\text{CH}_3\text{-}25$

Tabelle 1.  $T_1$ -Werte von Frangulanin in Sekunden; Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3 + 10 \text{ Vol}\% \text{ CD}_3\text{OD}$

$\text{CH}_3$	$\delta$	$T_1$	H an C	$\delta$	$T_1$	
18	1,02	0,53	3	4,66	0,7	(0,8 $\text{CDCl}_3$ )
19	0,81	0,53	4	4,26	1,3	(0,9 $\text{CDCl}_3$ )
26	0,68	0,65	7	3,8	1,3	(1,0 $\text{CDCl}_3$ )
30; 31	0,64; 0,65	0,63	22	2,41	0,9	(0,9 $\text{CDCl}_3$ )
25	0,72	0,91				

noch negativ auftritt. Die Magnetisierung der Protonen an C-26, C-31 und C-32 ist zu diesem Zeitpunkt gerade null, so daß das entsprechende Signal im Spektrum fehlt. In Abb. 1b (600 ms nach dem  $180^\circ$ -Puls) fehlt das Signal der Protonen an C-25, während inzwischen das Dublett

von  $\text{CH}_3\text{-}26$  sichtbar geworden ist. Auch die beiden Methylgruppen 31 und 32 sind als überlappende Doublets erkennbar.

Die so getroffene Zuordnung wurde durch die Aufnahme eines 270 MHz-NMR-Spektrums voll bestätigt<sup>6</sup>.

Die Relaxationszeiten der Ringprotonen von H-3 und H-4 resp. H-7 sind signifikant verschieden (siehe Tab. 1). Die Relaxationszeit

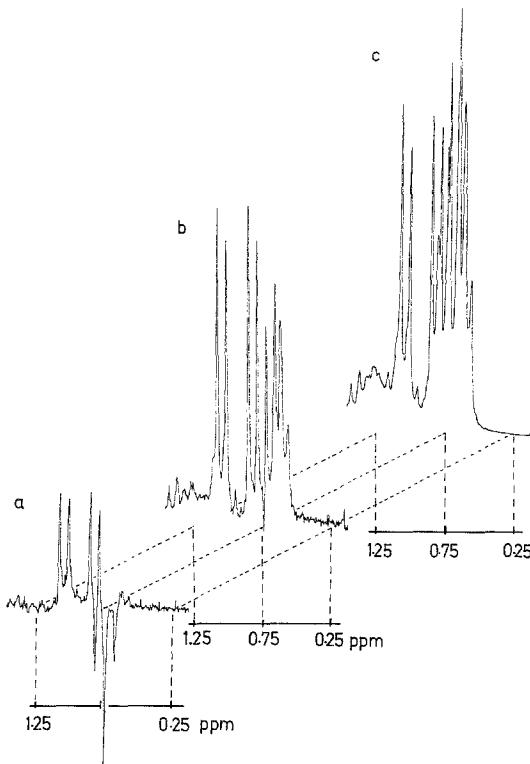


Abb. 1.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Frangulanin; *a* 450 ms und *b* 600 ms nach dem  $180^\circ$ -Puls.

von H-3 wird durch die enge Nachbarschaft der Methylgruppe 18 verkürzt, während bei H-4 und H-7 weniger Nachbargruppeneinfluß vorliegt. Bei diesen beiden Protonen dominiert offenbar das benachbarte H am Stickstoff die Relaxation. Wird dieses durch D ersetzt, so verlängert sich die Relaxationszeit von H-4 und H-7.

Absolutmessungen von Relaxationszeiten sind im allgemeinen mit großen Fehlern behaftet und stark von Konzentration, Lösungsmittel und Temperatur abhängig. Oft genügt es jedoch relative  $T_1$ -Werte

zu betrachten, um Information über Struktur und Konformation organischer Moleküle abzuleiten.

Diese Arbeit wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich im Rahmen des Forschungsprojektes 3574 unterstützt, wofür bestens gedankt sei.

### Experimenteller Teil

Die Isolierung und Reinigung von Frangulanin wurde an anderer Stelle beschrieben<sup>7</sup>.

Soferne nicht anders vermerkt, wurden alle Messungen an einer 0,01M-Lösung von Frangulanin in  $\text{CDCl}_3 + 10 \text{ Vol\% CD}_3\text{OD}$  durchgeführt. Um Luftsauerstoff zu entfernen, wurde einige Minuten Argon durch die Lösung geleitet. Die Pulseperimente wurden mit einem Varian XL-100-15-Kernresonanzspektrometer, das mit einem 16 k L-100 on line Computer kombiniert war, ausgeführt.

Typische Parameter für die Pulseperimente waren: Aquisitionstime: 4 s, Dauer des  $180^\circ$ -Pulses: 56 s, Pulsdelay: 8 s. Es wurden jeweils 400 Pulsresponse akkumuliert.

Die Relaxationszeiten wurden aus dem Zeitpunkt des Nulldurchganges der Signale abgeschätzt.

### Literatur

- <sup>1</sup> H. B. Coates, K. A. McLauchlan, I. D. Campbell und C. E. McColl, Biochem. Biophys. Acta **310**, 1 (1973).
- <sup>2</sup> L. D. Hall, Chem. Soc. Rev. **4**, 401 (1975).
- <sup>3</sup> R. Tschesche, H. Last und H.-W. Fehlhaber, Chem. Ber. **100**, 3937 (1967).
- <sup>4</sup> E. W. Warnhoff, Peptide Alkaloids in: Fortschritte Chem. Org. Naturstoffe **28**, 163 (1970).
- <sup>5</sup> I. S. Denniss, J. K. M. Sanders und J. C. Waterton, Chem. Commun. **1976**, 1049.
- <sup>6</sup> E. Haslinger, Tetrahedron, im Druck.
- <sup>7</sup> M. Pailer und E. Haslinger, Mh. Chem. **103**, 1399 (1972).