

BEITRÄGE ZUR KENNTNIS DER MAGNETISCHEN NICHTÄQUIVALENZ DER GEMINALEN METHYLGRUPPEN EINIGER ISOPROPYLVERBINDUNGEN

M. BRINK und E. LARSSON

Chemisches Institut der Universität, Lund, Schweden

(Received in Germany 8 July 1969; Received in the UK for publication 20 July 1969)

Zusammenfassung—Die magnetische Nichtäquivalenz der Methylgruppen einiger Isopropylverbindungen wurde untersucht. Die Einwirkung der Substitution und der Lösungsmittel wurde diskutiert.

Abstract—Magnetic non-equivalence of Me groups in isopropyl compounds was studied. Influence of substitution and solvent effects are discussed.

DIE NMR-Spektroskopie ist ein wertvolles Hilfsmittel zur Erkennung der Isopropylgruppe in einer organischen Verbindung. Ein volles Ausnützen derselben erfordert eine eingehende Kenntnis der Faktoren, die das NMR-Spektrum der Methylgruppe beeinflussen. Im Folgenden werden einige Beispiele dafür gegeben, wie die Asymmetrie des Moleküls eine magnetische Nichtäquivalenz der Methylgruppen einer Isopropylgruppe verursachen kann, wodurch das NMR-Spektrum kompliziert wird.

Die für eine Isopropylgruppe mit magnetisch äquivalenten Methylgruppen charakteristischen NMR-Daten sind die chemischen Verschiebungen $\tau(\text{CH}_3)$, und $\tau(\text{CH})$ der Protonen der CH_3 - und CH -Gruppen sowie die Kopplungskonstante $J(\text{CH}_3\text{CH})$ zwischen den Methyl- und Methinprotonen. Im Folgenden werden diese in ppm (Tetramethylsilan: $\tau = 10.00$ ppm) und Hz ausgedrückt werden.

Nach den für Verbindungen mit geminalen Atomen oder Atomgruppen gültigen Regeln können die Methylgruppen vieler Isopropylgruppen magnetisch nicht-äquivalent sein. Man hat $\tau(\text{CH}_{3a})$, $\tau(\text{CH}_{3b})$, $\tau(\text{CH})$, $J(\text{CH}_{3a}\text{CH})$ und $J(\text{CH}_{3b}\text{CH})$ als charakteristische Daten der Isopropylgruppe. Man kann $\Delta\tau = \tau(\text{CH}_{3a}) - \tau(\text{CH}_{3b})$ in ppm oder $\Delta\nu = [\tau(\text{CH}_{3a}) - \tau(\text{CH}_{3b})] \cdot 60$ Hz (Arbeitsfrequenz = 60 MHz) als Mass für die magnetische Nichtäquivalenz verwenden.

Über das Aussehen und Auswerten der Spektren erster Ordnung in Fällen mit sowohl magnetisch äquivalenten wie nichtäquivalenten Methylgruppen wird auf die Arbeiten von Suhr¹ und von Emsley *et al.*² hingewiesen. Die Spektren höherer Ordnung der Isopropylgruppen mit magnetisch äquivalenten Methylgruppen können nach Ranft³ ausgewertet werden. Eine entsprechende Behandlung der Isopropylgruppen mit magnetisch nicht-äquivalenten Methylgruppen findet man nicht in der Literatur. Aus dem Gesagten geht hervor, dass die am besten NMR-spektroskopisch untersuchten Isopropylverbindungen solche sind, deren Spektren erster Ordnung sind oder wenigstens annähernd als solche behandelt werden können. Über die näheren Bedingungen für die magnetische Nichtäquivalenz in Verbindungen mit geminalen Atomen und Atomgruppen wird auf einige neuere Arbeiten⁴⁻⁷ hingewiesen.

Die ersten Beispiele für eine von einem asymmetrischen Kohlenstoffatom bedingten magnetische Nichtäquivalenz der Methylgruppen der Isopropylgruppe fanden

Goodwin, Schoolery und Johnson⁸ in Lunacrin und Lunin. Sie fanden $\Delta\nu = 3$ Hz und $J(\text{CH}_3\text{CH}) = 7$ Hz.

Nunmehr hat man eine grosse Anzahl Isopropylverbindungen mit magnetisch nichtäquivalenten Methylgruppen mehr oder weniger eingehend untersucht. Brink⁹ hat eine Zusammenstellung der wichtigsten Arbeiten und ihren Resultaten unter Vorbereitung. Die folgende Darstellung gründet sich wesentlich auf diese Zusammenstellung und auf die eigenen Versuche der Tabellen 1 und 2. Die erwähnte Zusammenstellung enthält für jede Verbindung $\Delta\nu$ bei 60 MHz als Mass für die magnetische Nichtäquivalenz. Diese $\Delta\nu$ -Werte wurden entweder direkt aus den Originalarbeiten entnommen oder aus den Daten derselben errechnet. Die Angaben über die chemischen Verschiebungen der Methylgruppen haben die betreffenden Verfasser oft unvollständig angegeben. Diese gilt noch mehr für die Methinprotonen und die Kopplungskonstanten. Zum Teil beruht dieses darauf, dass Kopplungen zwischen dem Methinproton der Isopropylgruppe mit Kernen ausserhalb derselben die Berechnungen dieser Daten erschweren. Die Einwirkung des Lösungsmittels und der Temperatur ist nur in einzelnen Fällen untersucht worden.

Die Mehrzahl der Verbindungen der Tabelle 1 sind vom Typus $(\text{CH}_3)_2\text{CHSC}^*$. Sie enthalten die Isopropylgruppe über ein Schwefelatom an ein asymmetrisches Kohlenstoffatom C^* gebunden. Die fünf letzten Verbindungen haben noch einige Kohlenstoffatome zwischen der Isopropylgruppe und dem asymmetrischen Kohlenstoffatom: $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{SC}^*$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SC}^*$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHSC}_6\text{H}_4\text{C}^*$. Die Verbindungen $(\text{CH}_3)_2\text{CHSC}^*$ ergeben NMR-Spektren, derer $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -Teile als Spektren erster Ordnung behandelt werden können. Die $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -Teile der Spektren der übrigen Verbindungen sind durch Kopplungen mit fremden Protonen gestört. Für diese Spektren haben wir uns damit begnügt, approximative Werte für die NMR-Daten der Isopropylgruppe anzugeben. Die Tabelle 2 enthält die NMR-Daten der Isopropylgruppe zweier Verbindungen ohne asymmetrischen Kohlenstoffatome. Einige der Verbindungen der Tabelle 1 können als deren Substitutionsderivate mit den Substituenten CH_3 und C_6H_5 betrachtet werden.

Die $\Delta\nu$ -Werte der Tabelle 1 betragen 0.0–5.4 Hz. Magnetische Nichtäquivalenz wurde in einigen Fällen nicht beobachtet ($\Delta\nu = 0$), trotz der Gegenwart eines Asymmetrieentrums. Für eine und dieselbe Verbindung kann eine magnetische Nichtäquivalenz in einem Lösungsmittel, aber nicht in einem anderen nachgewiesen werden. In allen Verbindungen $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{SC}^*$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SC}^*$ und $o\text{-(CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_4\text{SC}^*$ scheint der Abstand zwischen der Isopropylgruppe und dem asymmetrischen Kohlenstoffatom im Vergleich mit demjenigen in $(\text{CH}_3)_2\text{CHSC}^*$ so gross zu sein, dass die Asymmetrie der Moleküle keine Einwirkung auf die magnetische Nichtäquivalenz nachweisbar ausüben kann. Eine ähnlich, schwach oscillierende Abstandswirkung haben Whitesides, Holz und Roberts¹⁰ an einigen Verbindungen beobachtet, worin die beiden Gruppen $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)$ und $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ entweder direkt oder mit einigen Sauerstoff- und Kohlenstoffatomen mit einander verknüpft sind. Der Abstand ist aber nicht ausschlagsgebend. Aus einer Arbeit von Bowman, Rice und Switzer¹¹ geht zum Beispiel hervor, dass kleine Änderungen in der Konstitution einiger α -Hydroxycarbonsäureisopropylester ohne Änderung des

TABELLE 1. ISOPROPYLVERBINDUNGEN MIT EINEM ASYMMETRISCHEN KOHLENSTOFFATOM $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -TEIL

Verbindung	Lösungsmittel	$\Delta\tau$	$\tau(\text{CH}_3)_2$	$\tau(\text{CH}_3)$	$J(\text{CH}_3\text{CH})$	$J(\text{CH}_3\text{CH})$
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	4.2	8.71	8.78	6.90	6.5
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	3.5	8.74	8.80	6.95	6.5
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	CDCl_3	4.1	8.66	8.73	6.88	6.6
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	CCl_4	4.8	8.68	8.76	6.87	6.5
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	C_6D_6	5.4	8.83	8.92	6.97	6.7
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	CS_2	4.6	8.72	8.80	6.92	6.6
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	4.4	8.72	8.79	6.88	6.7
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	3.8	8.76	8.82	6.94	6.5
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$	CDCl_3	3.7	8.70	8.76	6.92	6.5
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$	CCl_4	3.9	8.72	8.79	6.97	6.7
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$	C_6D_6	4.2	8.83	8.90	7.01	6.5
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$	CS_2	4.1	8.75	8.82	7.01	6.5
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	3.7	8.67	8.73	6.73	6.7
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	1.7	8.76	8.79	7.08	6.9
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	2.5	8.77	8.81	7.09	6.8
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOCH}_3$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	1.3	8.79	8.81	7.09	6.8
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOCH}_3$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	1.8	8.80	8.83	7.11	6.6
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOCH}_3$	CHCl_3	0.6	8.69	8.70	7.11	6.6
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOCH}_3$	CCl_4	—	8.78	8.78	7.17	6.6
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOCH}_3$	C_6D_6	0.7	8.92	8.93	7.22	6.6
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOCH}_3$	CS_2	—	8.81	8.81	7.20	6.5
$\alpha\text{-(CH}_3)_2\text{CH/C}_6\text{H}_5\text{SCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	—	8.79	8.79	6.34	6.8
$\alpha\text{-(CH}_3)_2\text{CH/C}_6\text{H}_5\text{SCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	—	8.80	8.80	6.39	6.7
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	—	9.02	9.02	—	6.2
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	—	9.03	9.03	—	6.7
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{SCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	—	9.01	9.01	—	6.1
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{SCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	—	9.04	9.04	—	6.0
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	—	8.99	8.99	—	6.4
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	—	9.02	9.02	—	6.5

in Anzahl Bindungen ausgedrückten Abstandes zwischen der Isopropylgruppe und einem Asymmetriecentrum eine Änderung von $\Delta\nu$ mit 0.00 bis 0.15 ppm verursachen kann.

Die $\Delta\nu$ -Werte der Isopropylgruppe, die man in der Literatur findet, variieren innerhalb weiter Grenzen. Werte von etwa 10 Hz sind gewöhnlich. Besonders hohe Werte bis 45 Hz findet man bei einigen Derivaten des Cyclopentens,¹² des Tetrahydroisoquinolins¹³ und des 3H-Indols.¹⁴

Die $\Delta\nu$ -Werte einer und derselben Verbindung der Tabelle 1 zeigen eine geringe aber deutliche Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel. Man kann jedoch nicht angeben, welche Faktoren dabei wirksam sind.

Ein Vergleich der betreffenden Daten der Tabellen 1 und 2 zeigt, dass die Substitution von CH_3 und C_6H_5 in der SCH_2COO -Gruppe keine oder nur eine geringe Einwirkung auf die Werte von $\tau(\text{CH}_{3a})$, $\tau(\text{CH}_{3b})$ und $\tau(\text{CH})$ der Isopropylgruppe ausübt.

Die beiden vicinalen Kopplungskonstanten $J(\text{CH}_{3a}\text{CH})$ und $J(\text{CH}_{3b}\text{CH})$ der Isopropylgruppe in den in der Tabelle 1 untersuchten Verbindungen sind innerhalb der Versuchsfehler gleich gross und unabhängig vom Lösungsmittel. Im Mittel hat man $J(\text{CH}_{3a}\text{CH}) = J(\text{CH}_{3b}\text{CH}) = 6.6$ Hz. Dieser Wert gilt auch für $J(\text{CH}_3\text{CH})$ in Diisopropylsulfid und S-Isopropylsulfidessigsäure der Tabelle 2. Für eine Anzahl Verbindungen $(\text{CH}_3)_2\text{CHX}$ ($\text{X} = \text{CHO}$, C_6H_5 , Halogen u.s.w.) hat man $J(\text{CH}_3\text{CH}) = 6.1\text{--}7.0$ Hz gefunden.^{3, 15} Die Angaben der Literatur über die Kopplungskonstanten $J(\text{CH}_3\text{CH})$ in Isopropylgruppen der Verbindungen mit magnetisch nichtäquivalenten Methylgruppen sind spärlich. Wir können erwähnen: Lunacrin und Lunin,⁸ Diisopropylsulfid¹⁶ sowie die *meso*- und *racem*-Formen der α -Sulfiddiisovaleriansäure.¹⁷

TABELLE 2. ISOPROPYLVERBINDUNGEN OHNE ASYMMETRISCHES KOHLENSTOFFATOM $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -TEIL.

Verbindung	Lösungsmittel	$\tau(\text{CH}_3)$	$\tau(\text{CH})$	$J(\text{CH}_3\text{CH})$
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}(\text{CH}_3)_2$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	8.78	7.63	6.5
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSCH}_2\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	8.73	6.87	6.6
<i>o</i> -(CH_3) ₂ CH/ $\text{C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	8.78	6.43	6.7
<i>o</i> -(CH_3) ₂ CH/ $\text{C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{COOH}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	8.80	6.57	6.8
<i>o</i> -(CH_3) ₂ CH/ $\text{C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{COOH}$	CDCl_3	8.78	6.45	6.7
<i>o</i> -(CH_3) ₂ CH/ $\text{C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{COOH}$	CCl_4	8.78	6.46	6.7
<i>o</i> -(CH_3) ₂ CH/ $\text{C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{COOH}$	C_6D_6	8.86	6.36	6.8
<i>o</i> -(CH_3) ₂ CH/ $\text{C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{COOH}$	CS_2	8.82	6.52	6.7

EXPERIMENTELLER TEIL

Die NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Varian A-60 und A60-A aufgenommen. Tetramethylsilan ($\tau = 10.00$ ppm) wurde als innere Bezugssubstanz verwendet. Die gemessenen Lösungen enthielten 0.20 g Substanz pro ml, soweit die Löslichkeit dafür hinreichend gross war. Sonst wurden gesättigte Lösungen verwendet.

Die untersuchten Verbindungen wurden nach Standardmethoden hergestellt und ihre Reinheit durch Schmelzpunkts- und/oder Siedepunktsbestimmungen, Äquivalentgewichte und Elementaranalysen kontrolliert.

Danksagung—Die Aufnahmen der NMR-Spektren wurden durch das lebenswürdige Entgegenkommen von Prof. Dr. R. Dahlbom, Kgl. Farmaceutiska Institutet, Stockholm, Karlshamns Oljefabrikers AB,

Karlshamn, und AB Astra, Södertälje, möglich gemacht, wofür wir bestens danken. Der Schwedische Naturwissenschaftliche Forschungsrat hat die Arbeit finanziell unterstützt.

LITERATUR

- ¹ H. Suhr, *Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*. Springer, Berlin (1965).
- ² J. W. Emsley, J. Feeney und L. H. Sutcliffe, *High resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Pergamon Press, Oxford, Vol. I (1965), Vol. II (1966).
- ³ J. Ranft, *Ann. Physik* **10**, 1 (1963).
- ⁴ M. L. Martin und G. J. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **11**, 2117 (1966).
- ⁵ M. van Gorkom und G. E. Hall, *Quart. Rev.* **22**, 14 (1968).
- ⁶ K. Mislow und M. Raban, *Topics in stereochemistry* Vol. I, Seite 1. Interscience, Wiley, N.Y. (1967).
- ⁷ H. Kessler, *Tetrahedron* **24**, 1857 (1968).
- ⁸ S. Goodwin, J. N. Schoolery und L. F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3065 (1959).
- ⁹ M. Brink, in Vorbereitung.
- ¹⁰ G. M. Whitesides, D. Holz und J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2628 (1964).
- ¹¹ N. S. Bowman, D. E. Rice und B. R. Switzer, *Ibid.* **87**, 4477 (1965).
- ¹² T. S. Sorensen, *Canad. Chem. J.* **45**, 1585 (1967).
- ¹³ M. Kajtá und L. Radics, *Chem. Comm.* 784 (1967).
- ¹⁴ H. Kessler und B. Zeeh, *Tetrahedron* **24**, 6825 (1968).
- ¹⁵ R. E. Gluck und A. A. Bothner-By, *J. Chem. Phys.* **25**, 362 (1956).
- ¹⁶ M. Brink, *Tetrahedron Letters* 4653 (1968).
- ¹⁷ M. Brink und E. Larsson, *Acta Univ. Lundensis Sectio II*, No. 10 (1967).