

## NMR-Methoden zur chiralen Erkennung

Mit Ausnahme der CD-Spektroskopie (CD = Circular dichroismus) sind alle spektroskopischen Methoden – auch die NMR – achiral, d.h. sie können nicht zwischen den Enantiomeren einer zu untersuchenden Verbindung (Substrat) unterscheiden. Dennoch kann man sie zur chiralen Erkennung heranziehen, wenn man bei der Messung einen chiralen Hilfsstoff (Auxiliar) in enantiomerenreiner Form verwendet. Dieses Auxiliar soll mit dem Substrat in irgendeiner Weise interagieren, sodass aus den Substrat-Enantiomeren Diastereomere werden, deren physikalische Eigenschaften, also auch spektroskopische, sich unterscheiden. Man wird dann statt identischer Signale für die Enantiomeren unterschiedliche Signale für die Diastereomeren erhalten. Man nennt dies Dispersion, genauer: diastereomere Dispersion.

Für die Verwendung in der NMR-Spektroskopie gibt es zwei grundsätzlich unterschiedliche Typen von Auxiliaren:

(1) Chirale Derivatisierungsreagenzien; chiral derivatizing agents (CDA)

Bei diesen Reagenzien werden die enantiomeren Substratmoleküle durch chemische Reaktion (Ausbildung kovalenter Bindungen; gelegentlich auch Salzbildung) in Diastereomere überführt.

(2) Chirale Solvatisierungsreagenzien; chiral solvating agents (CSA)

Hier werden die enantiomeren Substratmoleküle in eine chirale Umgebung gebracht, ohne dass eine kovalente Bindung geknüpft wird. Dies kann geschehen durch

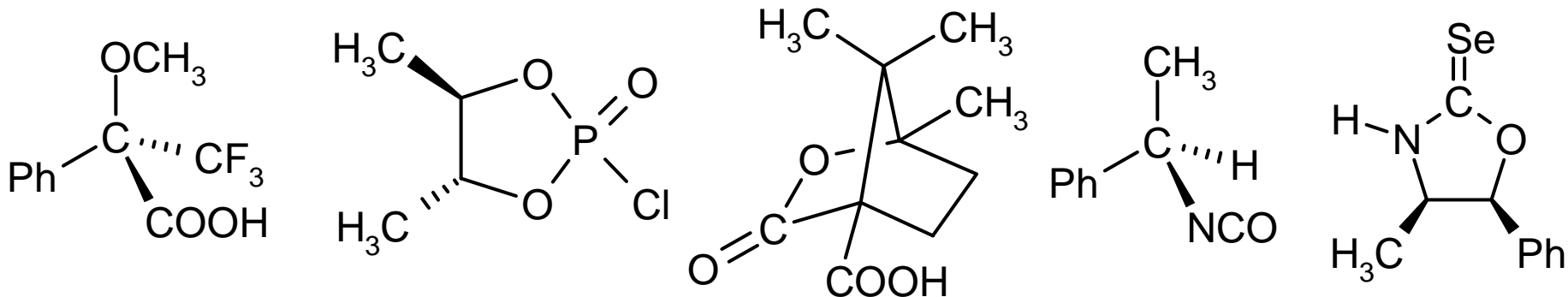
- (a) Messung in einem chiralen Lösungsmittel
- (b) Adduktbildung des Substrats an einen chiralen, enantiomerenreinen Komplex.

Beide Methoden werden heute vielfältig verwandt und stellen neben der Chromatographie an chiralem Trägermaterial die verbreitetsten und einfachsten Methoden zur chiralen Erkennung, d.h. der Enantiomerendifferenzierung, dar.

## (1) Chirale Derivatisierungsreagenzien (CDA)

Die Methode kann natürlich nur angewendet werden, wenn die zu untersuchenden Substrate über eine genügend reaktive funktionelle Gruppe verfügen. Es bieten sich Alkohole, Amine, Carbonsäuren etc. an.

Das Substrat, dessen Enantiomerenreinheit geprüft werden soll, wird – oft bereits im NMR-Röhrchen mit einem enantiomerenreinen Auxiliar vermischt, sodass Diastereomere entstehen. Typische Auxiliare sind:



(*R*)-(+)-( $\alpha$ )-Methoxy-  
 $\alpha$ -trifluormethyl-  
 phenyllessigsäure  
 (*Mosher-Säure*)

*Anderson-Shapiro*-  
 Reagenz

(1,*S*,4*R*)-(-)- $\omega$ -  
 Camphansäure

(*R*)-( $\alpha$ )-Methyl-  
 benzylisocyanat

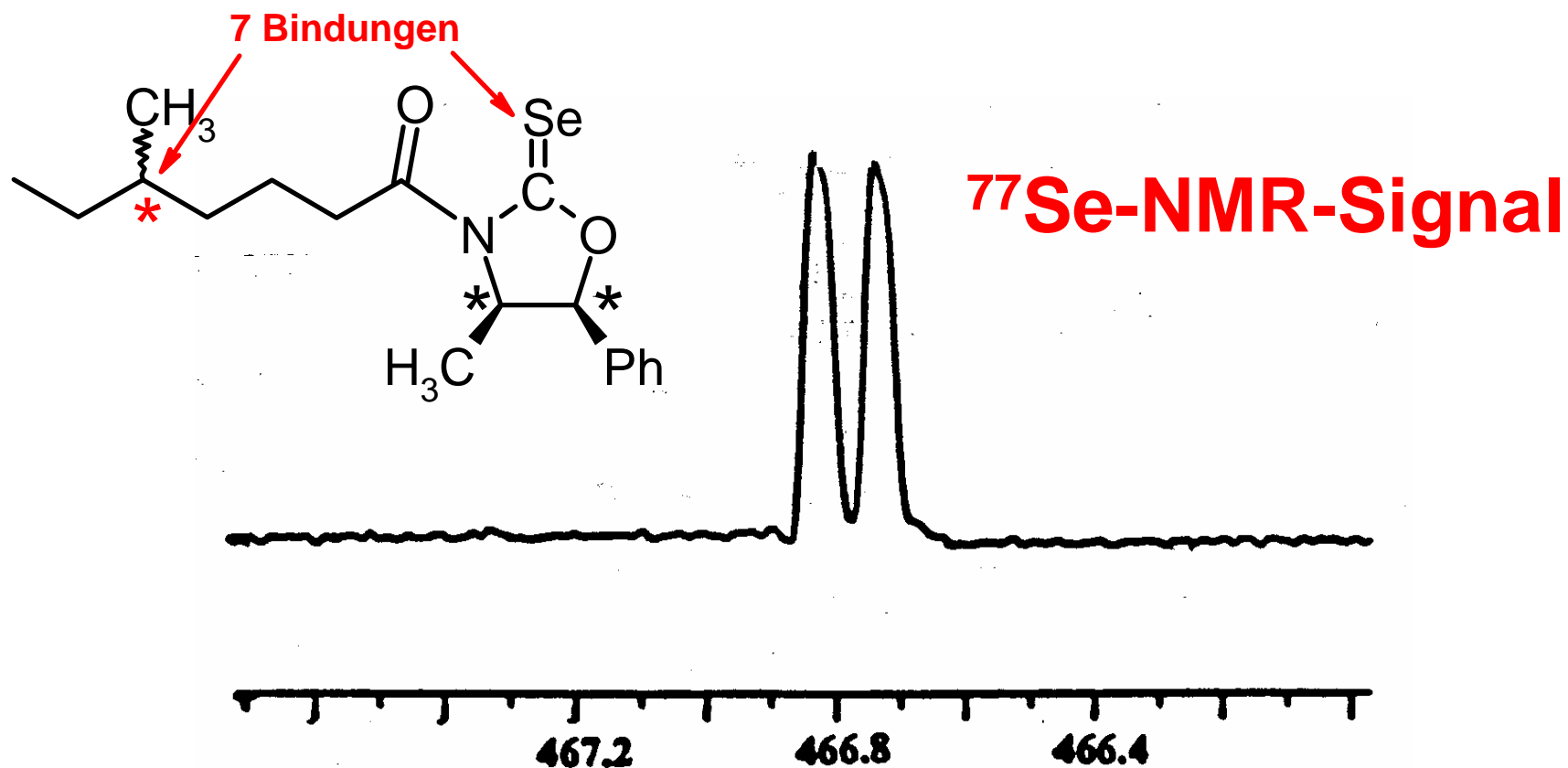
Selon  
 Silks III

Diese Auxiliare und noch eine ganze Reihe ähnlicher Verbindungen sind vor allem für Alkohole und Amine geeignet, die Säuren werden als Säurechloride eingesetzt. Zum Teil sind sie auch als solche Verbindungen käuflich zu erwerben.

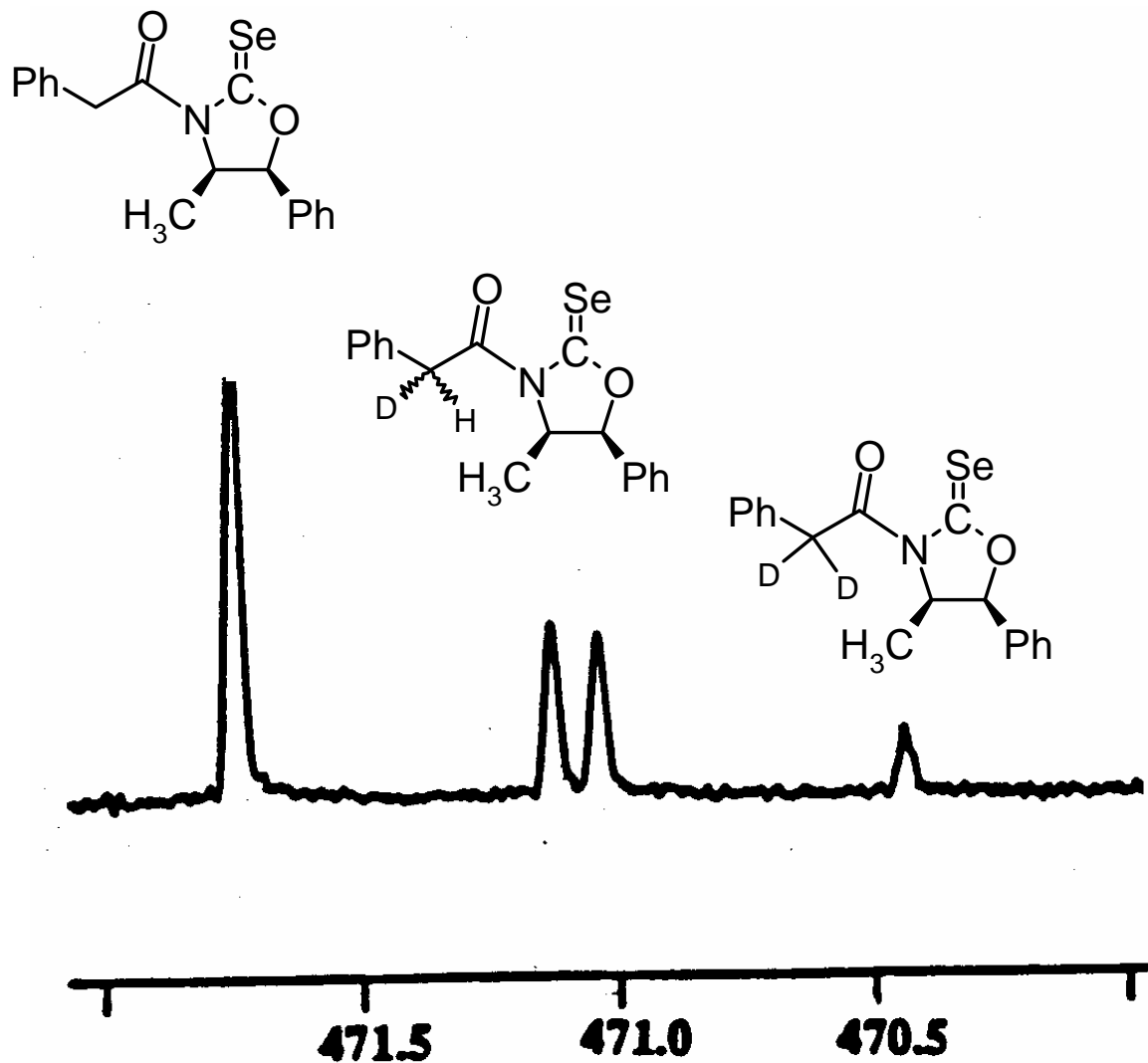
Das mit Abstand wichtigste Reagenz aus dieser Reihe ist die Mosher-Säure. Sie liefert leicht detektierbare NMR-Signale der gebildeten diastereomeren Ester bzw. Amide; vor allem  $^1\text{H}$  von  $\text{OCH}_3$ ,  $^{19}\text{F}$  von  $\text{CF}_3$ , beides Singulett-Signale von hoher Intensität und Empfindlichkeit.

Im Falle des Anderson-Shapiro-Reagenzes bietet sich das Signal des ebenfalls recht empfindlichen  $^{31}\text{P}$ -Kerns an.

Für Carbonsäuren gibt ein sehr interessantes selenhaltiges Reagenz (Selon), bei dem man das  $^{77}\text{Se}$ -NMR-Signal misst. Dieser Kern zeichnet sich durch besonders große Dispersionen aus; er erkennt ein Chiralitätszentrum auch noch in großer Entfernung.



Das  $^{77}\text{Se}$ -NMR-Signal ist trotz der großen Entfernung zwischen dem Selenatom und dem Chiralitätszentrum in der Säurekette (\*) eindeutig dispergiert.



Noch eindrucksvoller ist, dass der  $^{77}\text{Se}$ -Kern in der Lage ist, sogar die beiden diastereomeren  $\alpha$ -Mono-deuterophenyllessigsäuren (Mitte) zu unterscheiden.

Man beachte auch die deutlichen Isotopenverschiebungen der  $^{77}\text{Se}$ -NMR-Signale.

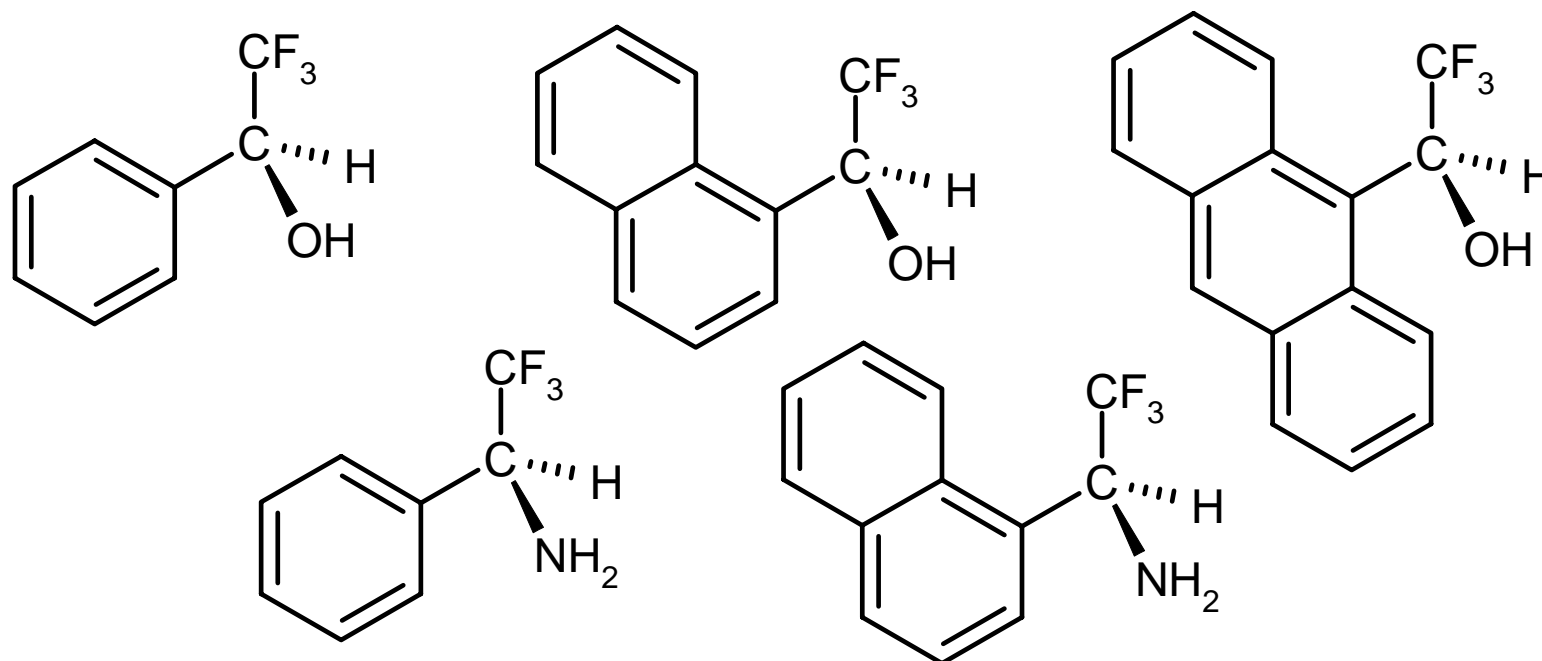
## (2) Chirale Solvatationsreagenzien (CSA)

Das Grundprinzip der Wechselwirkung zwischen Substratmolekül und Auxiliar ist hier nicht die Ausbildung einer kovalenten Bindung. Vielmehr wird hier die Chiralität der Solvathülle bei chiralen solvatisierenden Molekülen ausgenutzt. Allerdings muss diese Wechselwirkung stark genug sein, um eine erkennbare Diastereomerie zu erzeugen.

### (a) Chirale Lösungsmittel

Verwendet man ein Lösungsmittel, muss man darauf achten, dass beide Moleküle (Substrat und Lösungsmittel) über funktionelle Gruppen verfügen, die sich stark genug anziehen, um einen ausreichend starken, also langlebigen, Lösungsmittelkomplex zu erzeugen.

Der erste, der dieses Prinzip verwendet hat war *Pirkle*, der für die chirale Diskriminierung von Aminen in der Messlösung enantiomerenreine Alkohole (Pirkles Alkohole) beigefügt hat, bzw. umgekehrt enantiomerenreine Amine für Alkohole:



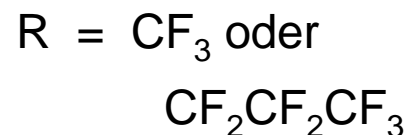
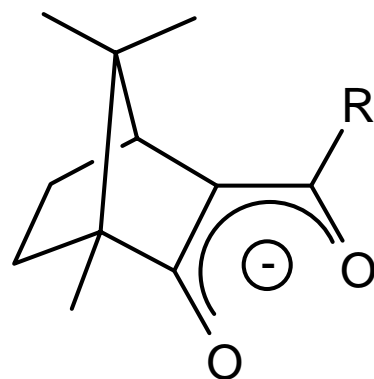
Diese sind in der Lage, über starke Wasserstoffbrückenbindungen zu assoziieren, wobei aber die aromatischen Gruppen zur Ausbildung sekundärer Wechselwirkungen benötigt werden. Nur dadurch wird die gegenseitige Beeinflussung groß genug, um sichtbare Disperionen zu erzeugen.

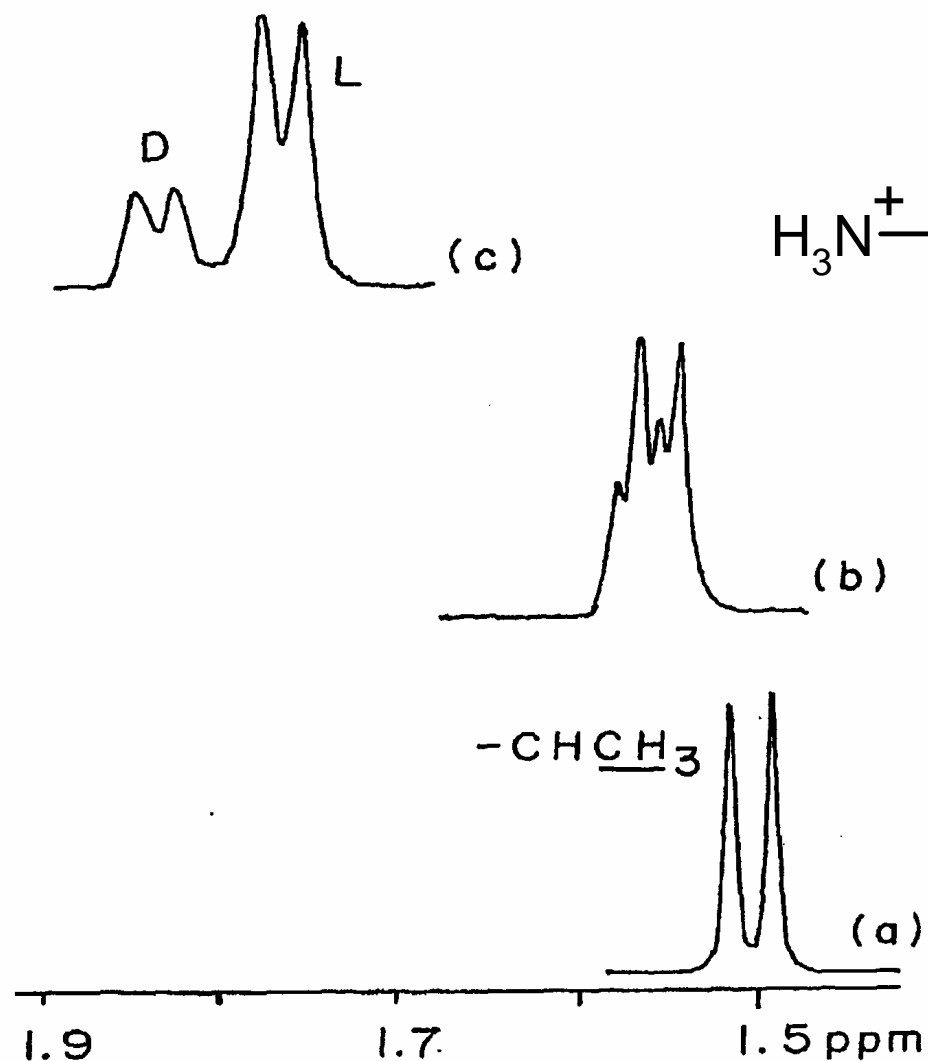


## (b) Chirale Lanthaniden-Verschiebungsreagenzien (LSR)

Chirale LSR (CLSR) spielen auch heute noch eine wichtige Rolle bei der **chiralen Erkennung von Liganden**, also bei der Feststellung, ob eine chirale Verbindung als Racemat oder nichtracemisches Gemisch vorliegt. Die CLSR produzieren aus den Enantiomeren diastereomere Komplexe, sodass enantiotopie Kerne diastereotop und damit anisochron werden. Eine Integration liefert dann das relative Verhältnis der diastereotopen Signalpaare als Abbild des Verhältnisses der enantiomeren Ligandenmoleküle ( $\rightarrow$ ).

CLSR tragen die Chiralität in den Dionate-Resten, die i.a. vom D-Campher abgeleitet sind. Typische Vertreter sind tfc (3-trifluoracetylcamphorato) oder hfm (3-heptafluorpropylhydroxymethylen)

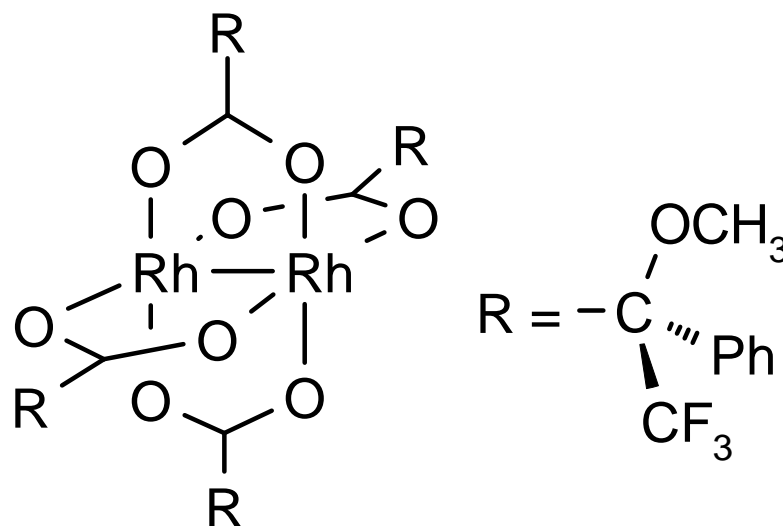




Bei wasserlöslichen Substraten kann man mit  $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$  arbeiten und erzielt vergleichbare Ergebnisse.

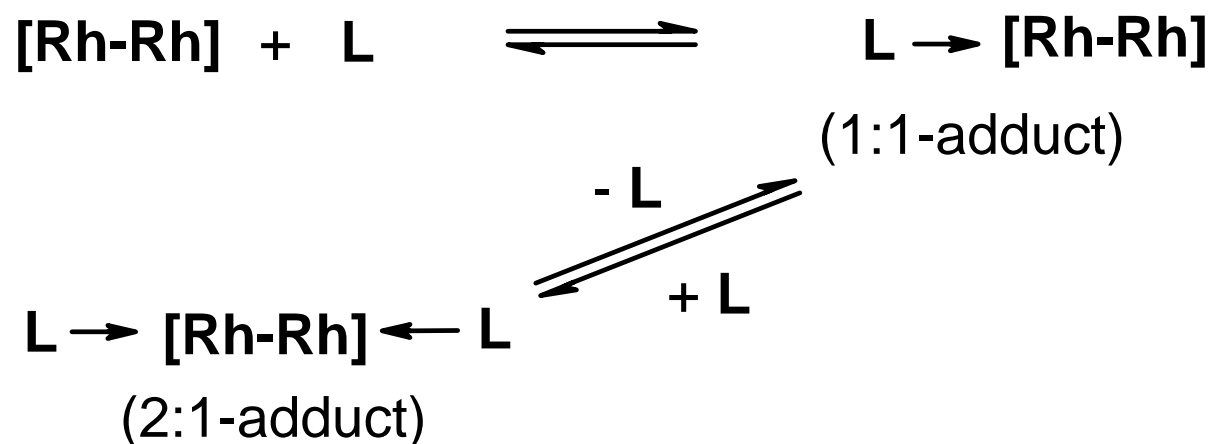
## (c) Chirale Dirhodium-Komplexe

CLSR funktionieren nur, wenn das Substrat eine deutlich Lewis-basische Funktionalität besitzt (z.B. -OH, NH<sub>2</sub>, COOR, C=O), weil sie selbst starke Lewis-Säuren sind. Ist dies nicht der Fall, versagt die Methode. Hier bieten sich eine alternative Methode an, bei der die Metallatome (Rhodium) selbst schwache Säuren sind (weich):



Es handelt sich um einen enantiomerenreinen Dirhodium-Komplex mit vier Mosher-Säure-Resten.

Ähnlich wie bei den LSR bilden sie mit den Liganden (**L**) Addukte. Hier sind allerdings 1:1- und 2:1-Addukte möglich, je nach stöchiometrischen Verhältnissen.



Bei Raumtemperatur sind die Addukte i.a. kinetisch nicht stabil, d.h. es erfolgt schneller Austausch – ähnlich wie bei den LSR –, und man beobachtet nur Durchschnittssignale.

Als Beispiel sei die Dispersion eines nichtracemischen Phosphinsulfids gezeigt, beobachtet an den  $^1\text{H}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signalen:

