



Lanthaniden-Verschiebungsreagenzien

(Lanthanide Shift Reagents, LSR)

Im Jahre 1969 entdeckte Hinckley, dass Lanthanidionen die Halbwertsbreiten der ^1H -NMR-Signale von Ligandenmolekülen nicht sehr stark verbreitern, sodass es möglich blieb, diese einschließlich ihrer Feinstruktur zu beobachten. Allerdings werden diese Signale mehr oder weniger stark verschoben. Dies eröffnete zwei wichtige Anwendungsgebiete:

- (a) **Stark überlappende Signale** konnten „auseinander gezogen“ werden; zur damaligen Zeit waren Signalüberlagerungen ein ernstes Problem, weil noch keine hohen Magnetfelder zur Verfügung standen.
- (b) Die **Signalverschiebungen** konnten nach der **Dipoltheorie interpretiert** werden (siehe unten) und erlaubten damit **Aussagen zur Struktur der Ligandenmoleküle**.

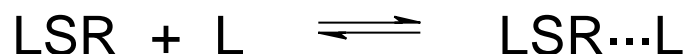
Beide Aspekte sind heute nicht mehr allzu aktuell, jedoch der letztere ist keineswegs überholt, sondern bietet manchmal verblüffend einfache Problemlösungen an (→ Übung).

Die Anwendung chiraler LSR zur Enantiomereerkennung ist dagegen auch heute noch von großer Bedeutung.



Theoretischer Hintergrund

LSR sind Komplexe von Ln^{3+} -Ionen (i.a.: $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Yb}$ und gelegentlich Pr) mit drei β -Dionaten (siehe unten). Sie sind harte Lewissäuren und besitzen noch eine freie Ligandenstelle, an die Lewis-basische Liganden gebunden werden können. Diese LSR-Ligand-Komplexe ($\text{LSR}\cdots\text{L}$) sind kinetisch instabil, d.h. sie haben – relativ zur NMR-Zeitskala – eine kurze Lebensdauer und zeigen schnellen Ligandenaustausch.



Damit erscheinen im NMR-Spektrum die Ligandensignale nicht zweimal (freies L und komplexiertes L), sondern man erhält nur ein Durchschnittssignal, dessen Position im Spektrum vom Unterschied der chemischen Verschiebung ($\Delta = \delta_{\text{komplex}} - \delta_{\text{frei}}$) sowie von der relativen molaren Zusammensetzung der beiden Komponenten LSR und L in der Lösung abhängt.

Δ ist die paramagnetische Signalverschiebung, die sich aus zwei Komponenten zusammensetzt, dem dipolaren und dem Kontakterm:

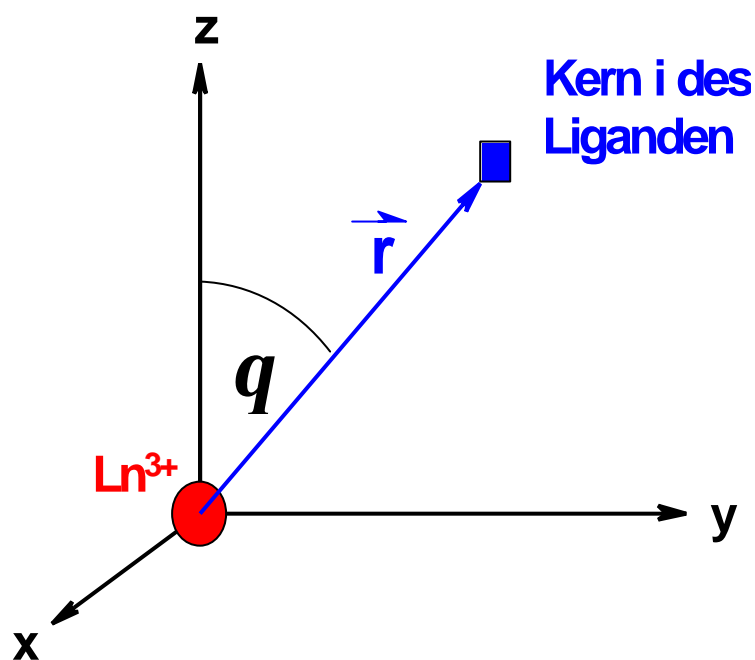
$$\Delta = \Delta_{\text{dipolar}} + \Delta_{\text{kontakt}}$$



Der dipolare oder Pseudo-Kontakt-Term beschreibt die magnetisch-dipolare Wechselwirkung von Lanthanidion und Ligandenkernen durch den Raum. Sie ist die Wechselwirkung, die zur Strukturermittlung der Ligandenmoleküle genutzt werden kann (siehe unten). Der zweite Term steht für mögliche Spin-Delokalisationen innerhalb des Komplexes und wirkt durch die Bindungen. Die durch diese Wechselwirkung verursachten Signalverschiebungen sind nur schwer quantitativ zu erfassen und sollten, wenn möglich, unterdrückt bzw. vermieden werden.

Dipolarer oder Pseudo-Kontakt-Term

Man kann davon ausgehen, dass man das Lanthanidion als einen magnetischen Punktdipol auffassen kann, der ein axial-symmetrischen dipolares Magnetfeld erzeugt (Anisotropie). Damit wird es möglich, seine Feldwirkung gemäß der McConnell-Robertson-Gleichung zu beschreiben:



$$\Delta_{\text{dipolar}}(i) = K \frac{3\cos^2 q_i - 1}{r_i^3}$$

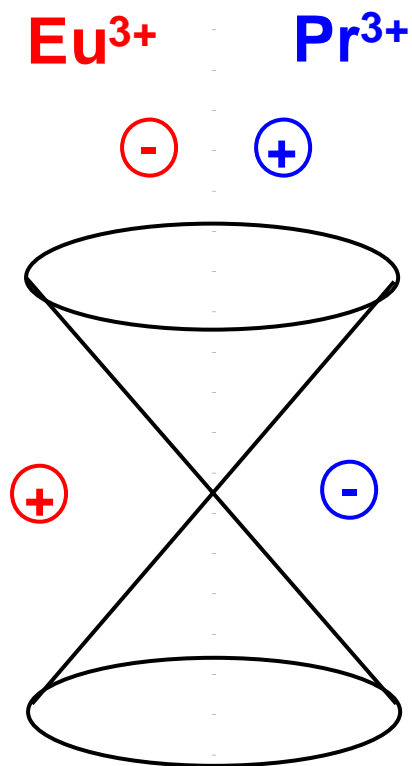
Die z-Richtung ist die Hauptmagnetisierungsachse, die durch die Kernverbindungsline des Ln-Ions mit dem direkt gebundenen Atom des Liganden (z.B. O bei Alkoholen) definiert ist.

K ist ein Kalibrierungsfaktor, mit dem man die berechneten und die experimentellen Werte verknüpfen kann und der für alle i Kerne eines Ligandenkomplexes gleich ist.

Das axial-symmetrische Feld erzeugt einen Doppelkegel, wie er aus der Pople-Beschreibung des Ringstromeffektes bei Aromaten (\rightarrow) bekannt ist. Beim Wechsel von der Innen- zur Außenseite des Kegels kehrt sich das Vorzeichen der Signalverschiebung um; auf dem Kegelmantel selbst ist sie Null.

Der Öffnungswinkel des Kegels kann damit leicht berechnet werden:

$$3 \cos^2 q_i - 1 = 0 \quad \text{und damit:} \quad q_i = 54.7^\circ.$$



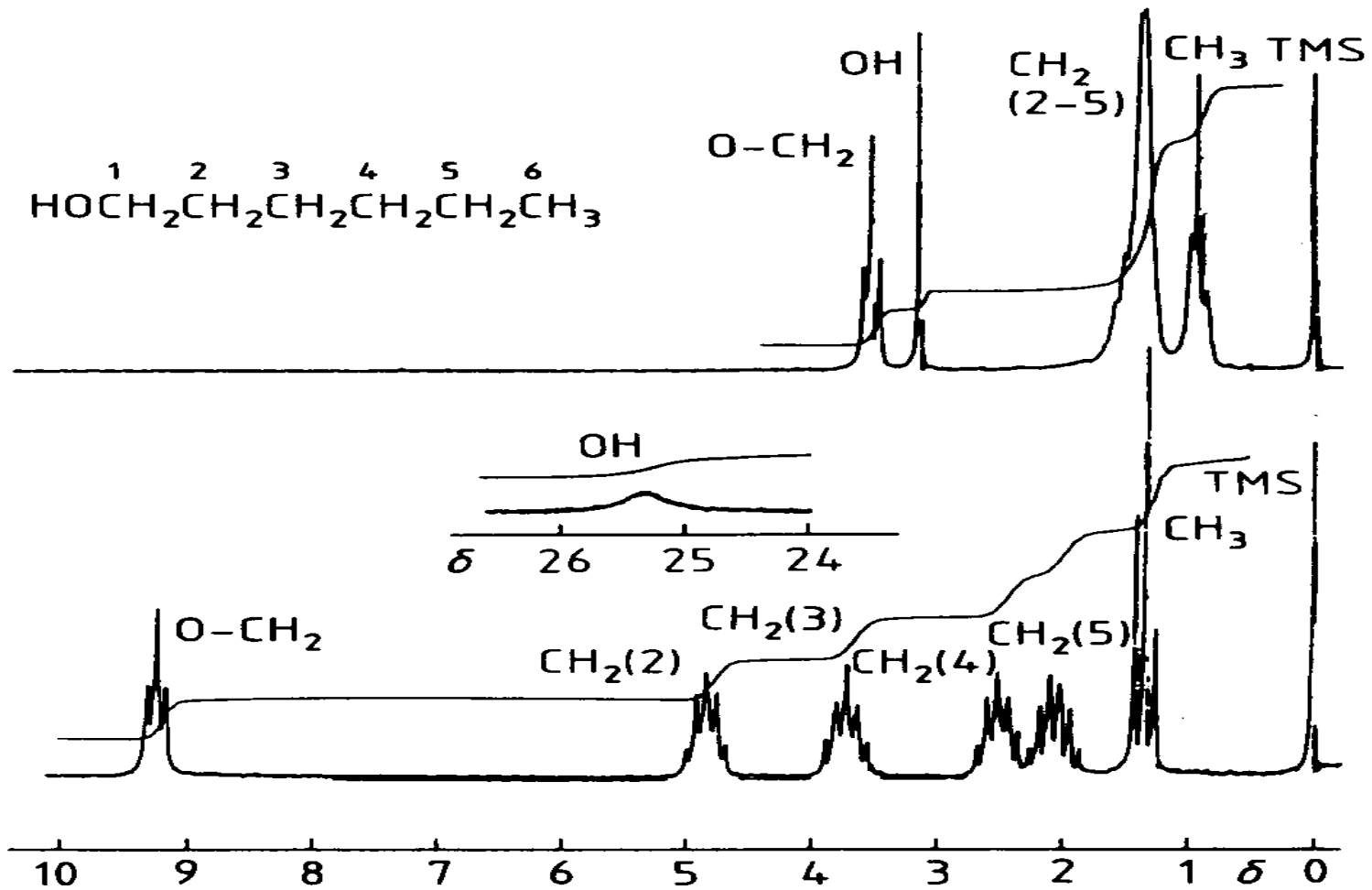
Kerne außerhalb der Kegelmäntel werden durch Eu^{3+} und Yb^{3+} entschirmt [δ -Wert vergrößert; (+)] aber durch Pr^{3+} abgeschirmt [δ -Wert verkleinert; (-)]. Innerhalb der Kegelmäntel ist es umgekehrt. Liegt der Kern gerade auf einem Kegelmantel, wird sein Signal nicht verschoben.

In den meisten Fällen liegen die ^1H - oder ^{13}C -Kerne eines Liganden außerhalb der Kegelmäntel. Häufig ist es sogar so, dass $q_i < 40^\circ$ ist. Dann kann man relative Entfernungen der Kerne i von Ln^{3+} in recht guter Näherung und halbquantitativ nach der Formel

$$\Delta \approx K \cdot 1/r^{-3}$$

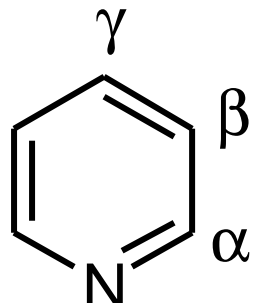
abschätzen.

90-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 30 mg 1-Hexanol; unten mit 50 mg $\text{Eu}(\text{dpm})_3$



Der **Kontakt-Anteil an D** sollte so klein wie möglich sein, da er die Interpretation nach dem Dipolmodell verfälscht. Letzteres ist zum Glück für ^1H -Signale nur dann der Fall, wenn das Proton nur sehr wenige Bindungen vom Ln^{3+} -Ion entfernt ist, also z.B. das α -Proton eines Alkohols. In diesem Fall sollte man für jede auch nur halbquantitative Auswertung die Signale solcher ^1H -Kerne außer Acht lassen.

Bei ^{13}C ist dieses Problem erheblich gravierender. Dies sei am Beispiel von Pyridin (komplexierendes Atom: N) mit $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ dargestellt:

	^{13}C	$\Delta(^1\text{H})$		$\Delta(^{13}\text{C})$		Differenz $\Delta(^{13}\text{C})$	% Kontakt
		exptl.	berechn.	exptl.	berechn.		
α		31.02	31.10	90.0	67.8	22.2	25
β		10.68	10.59	-0.9	24.33	-25.2	ca. 100
γ		9.71	9.33	30.2	18.7	11.5	38

^1H zeigt kaum Kontaktanteil, wohl aber ^{13}C ! Aus diesem Grunde ist es bei ^{13}C besser, Yb-Salze als LSR zu verwenden. Hier ist oft nur C- α betroffen.



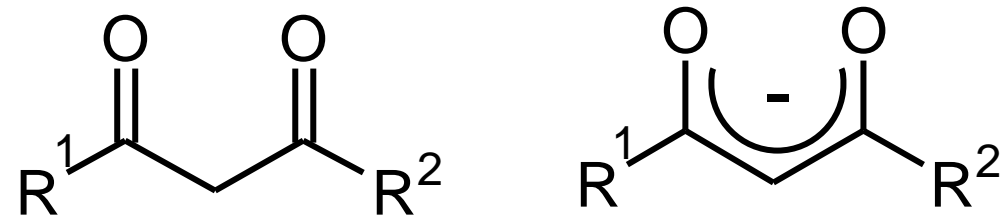
Struktur der LSR

Das Metallion eines LSR ist ein **Ln^{3+} -Ion mit seinen ungepaarten f-Elektronen**. Mit der Ausnahme von Lanthan (f^0 ; nicht paramagnetisch) kann man prinzipiell jedes Lanthanid einsetzen. Es hat sich aber in der Praxis gezeigt, dass **Europium** und **Ytterbium**, gelegentlich auch **Praseodym** (wegen der Umkehrung bei der Signalverschiebungsrichtung) ausreichen.

In anderem Zusammenhang ist auch **Gadolinium (Gd^{3+})** interessant. Bei ihm ist gerade jedes f-Orbital einfach besetzt, sodass sich die Anisotropien gegenseitig kompensieren. Ein Gadolinium-LSR verschiebt deshalb die Signale nicht; vielmehr gibt es hier eine Entfernungsabhängigkeit der Signalverbreiterung (r^{-3}), die gelegentlich für Strukturuntersuchungen genutzt wurde. Gd^{3+} -Salze werden heute als **Kontrastmittel in der Kernspin-Tomographie** eingesetzt.

Das Lösungsmittel für LSR-Experimente muss grundsätzlich unpolar sein, damit es nicht die Ligandenstelle blockiert. Damit scheiden Lösungsmittel wie Methanol- d_4 , Dimethylsulfoxid- d_6 , Aceton- d_6 usw. aus. Das gängige Lösungsmittel ist CDCl_3 . Wasser ist der „Tod“ des LSR, weil es sich kaum wieder entfernen lässt. Man erkennt Wasser daran, dass das LSR deutlich gelb gefärbt ist.

Durch die Einengung auf unpolare Lösungsmittel ergibt sich das Problem, ein lösliches Ln^{3+} -Salz zu erhalten. Dies ist möglich, wenn das LSR drei Liganden des Anions eines β -Diketons enthält, wobei diese zur Löslichkeitsverbesserung größere Alkyl- oder Perfluoralkylreste tragen:



Die am häufigsten auftretenden Dionate sind:

dpm: dipivaloylmethanato $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \textit{tert}$ -Butyl

fod: 1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octandionato

$\text{R}^1 = \textit{tert}$ -Butyl; $\text{R}^2 = \text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$

fod-Komplexe sind besser löslich als dpm-Komplexe und auch stärker Lewis-sauer, was zu größeren Signalverschiebungen führen kann.

Es gibt auch LSR, bei denen zur Vermeidung von eigenen ^1H -Signalen alle Protonen durch Deuterium ersetzt sind.



Funktionelle Gruppen der Substrate

Nach dem HSAB-Prinzip binden vorzugsweise stark Lewisbasische Liganden an das Lanthanidion. Die Größe von Δ hängt dabei von den Komplexbildungskonstanten ab. Von Seiten des Liganden spielen zwei Effekte eine Rolle:

(a) Basizität des Substrats, z.B.



(b) Sterische Effekte

Sterische Abschirmung kann die Wirksamkeit eines Atoms oder einer funktionellen Gruppe stark schwächen oder gar ganz aufheben. Bei Verbindungen mit mehr als einer funktionellen Gruppe muss auf die dominierende Komplexierungsstelle im Liganden geachtet werden, wobei beide Argumente – Basizität und sterische Abschirmung – abgewogen werden müssen.

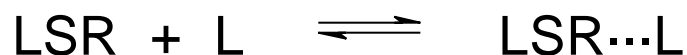
Als quantitatives Maß für Δ wird der sog. G-Wert vorgeschlagen. Er entspricht der Signalverschiebung in ppm für ein äquimolares Verhältnis von LSR und L (1:1).



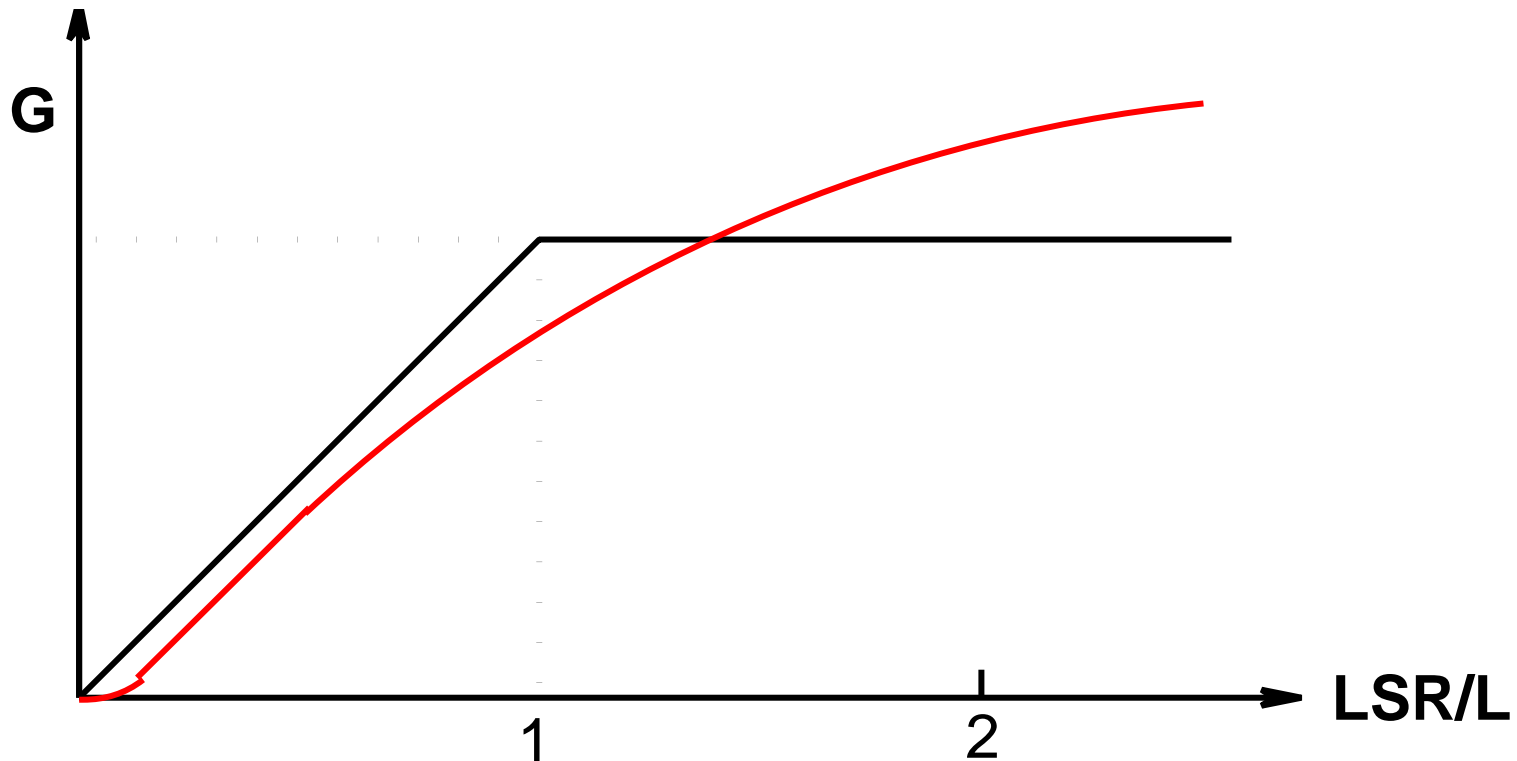
Einige typische G-Werte:

	RCH_2NH_2	RCH_2OH	RCH_2NH_2	RCH_2OH	RCOOCH_3	RCH_2CN	$\text{RCH}_2\text{SR}'$
G-Wert	150	100	35	25	14	5	1

Diese G-Werte sind allerdings nur von begrenztem Wert, weil sie voraussetzen, dass die Signalverschiebungen bis hin zu einem Molverhältnis von 1:1 linear bleiben. Dies ist aber keineswegs der Fall, was u.a. daran liegt, dass die Kinetik nicht so einfach ist wie eingangs beschrieben:



Vielmehr gibt es auch andere Spezies, wie $\text{LSR}\cdots\text{L}_2$, $\text{LSR}_2\cdots\text{L}$ oder $(\text{LSR}\cdots\text{L})_2$. Dadurch wird die Kinetik sehr viel komplexer, und die Abhängigkeit der Signalverschiebung Δ vom Molverhältnis LSR/L hat einen deutlich anderen Verlauf. Man stellt fest, dass der Anstieg nur bis zu $\text{LSR}/\text{L} \approx 0.3$ linear bleibt. Darüber hinaus flacht sie deutlich ab, sodass es bei LSR-Experimenten ratsam ist, diese Grenze nicht zu überschreiten.



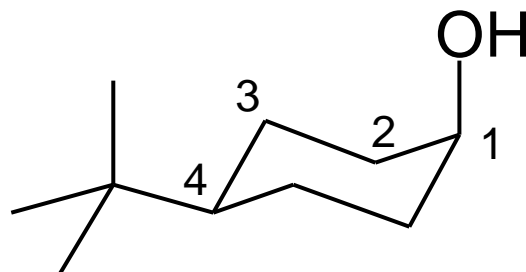
Der schwarze Kurvenverlauf stellt die „ideale“ Abhängigkeit dar, die rote die reale: Der Anstieg beginnt meist mit einer kleinen Verzögerung, was an Spuren von Wasser oder anderen polaren Verunreinigungen liegen kann. Dann folgt ein Abschnitt mit linearem Anstieg bis $LSR/L \approx 0.3$ bis 0.5 , gefolgt von einer Abflachung; Die reale Kurve kann die theoretische aber auch bei $LSR/L > 1$ überschreiten.

Anwendungen

(a) Spektrenvereinfachung

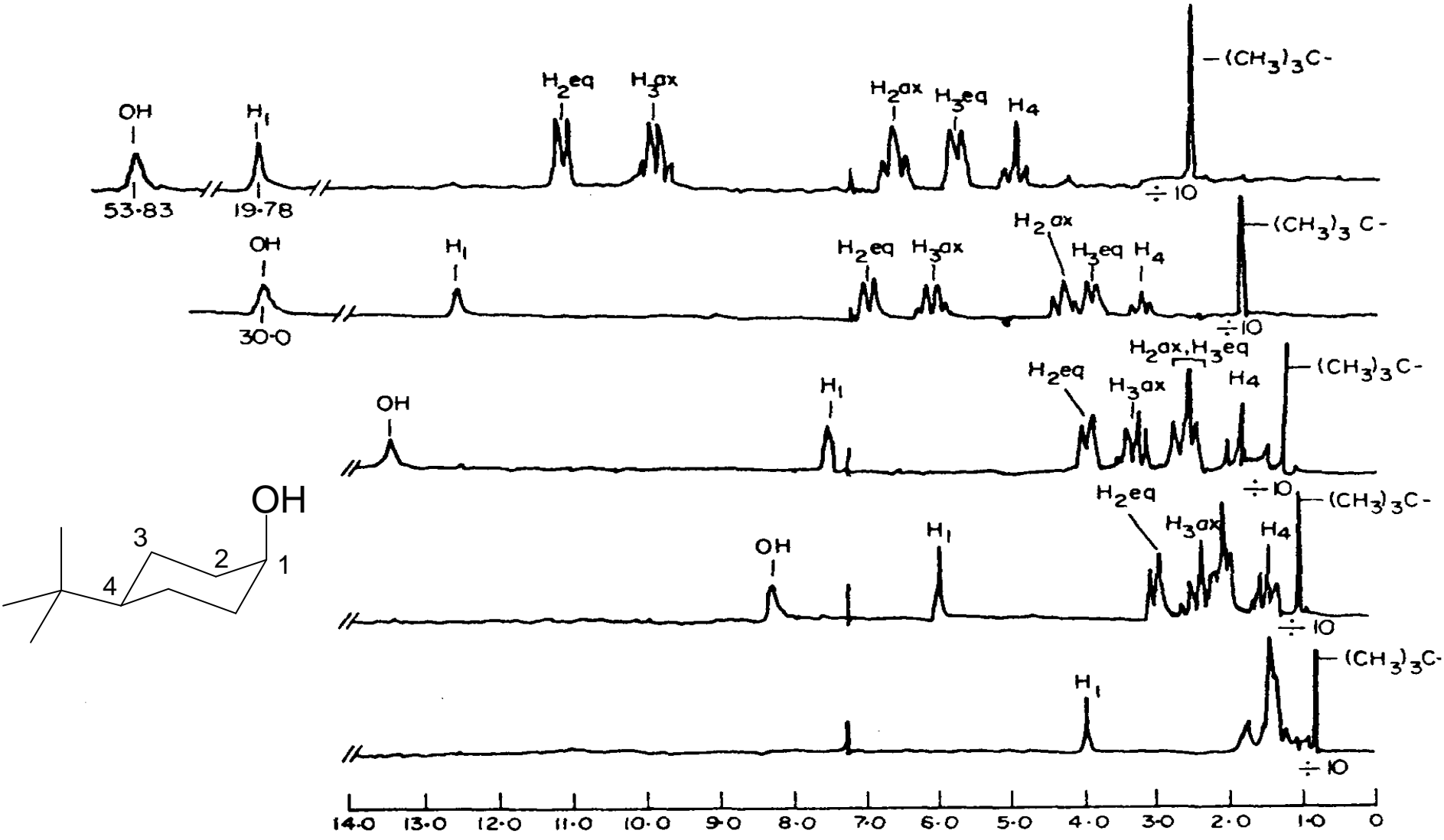
Ein gutes Beispiel war bereits vorn gezeigt worden, 1-Hexanol.

Auf der folgenden Seite sind die ^1H -NMR-Spektren von *trans*-4-*tert*-Butylcyclohexanol in Gegenwart steigender Mengen $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ gezeigt:

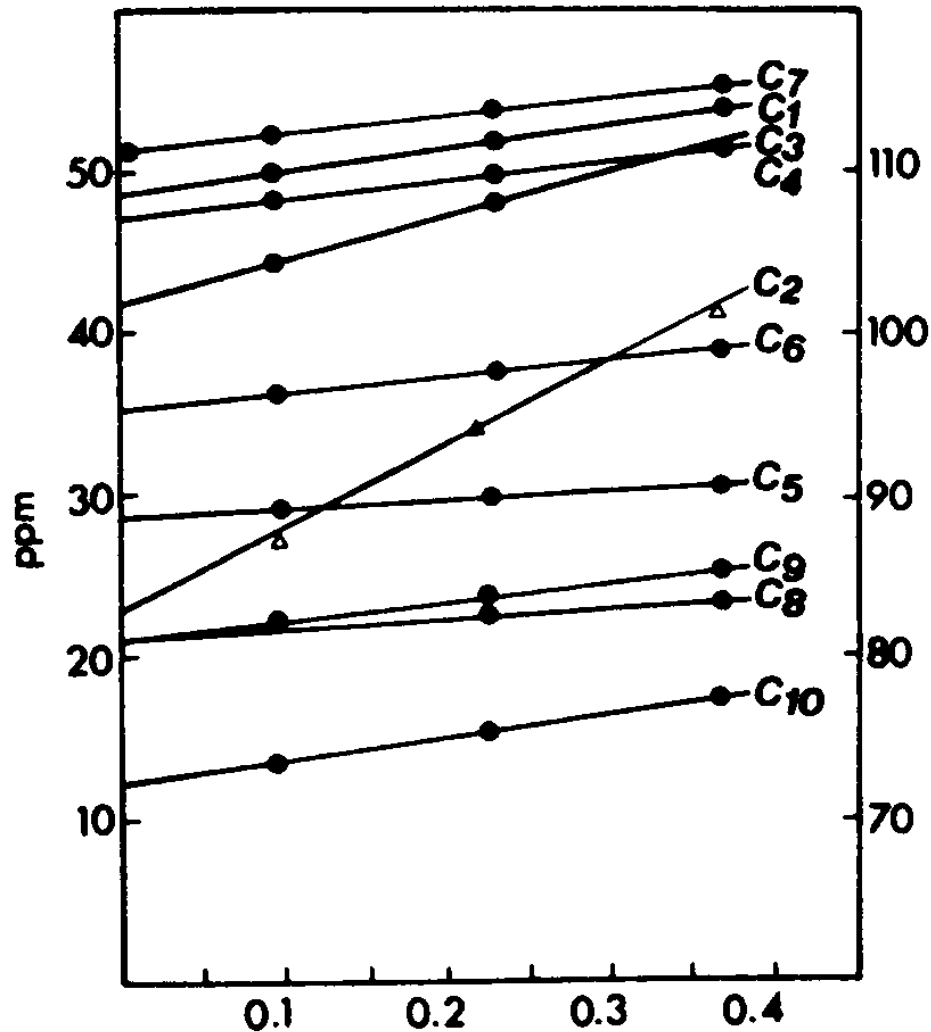


Man erkennt sehr gut die vollständige Separierung der einzelnen Signale im obersten Spektrum; die Signale der *tert*-Butylgruppe sind jeweils rechts zu sehen und nur mit 1/10 ihrer wahren Intensität dargestellt.

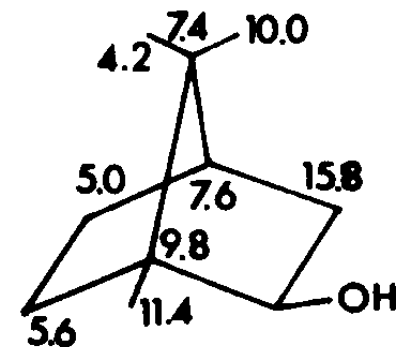
Es ist anzumerken, dass solche Spektrenvereinfachungen angesichts der heute verfügbaren viel höheren Magnetfelder sowie moderner Messmethoden zur Separierung überlagerter Signale mehr oder weniger obsolet geworden sind.



(b) Konfigurationsbestimmung

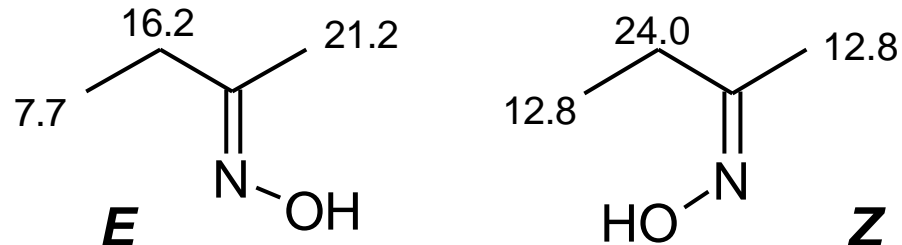


Die Abbildung zeigt die ^{13}C -Signalverschiebungen von Isoborneol aufgetragen gegen die jeweiligen LSR : Isoborneol-Verhältnisse. (Für C-2 gilt die rechte, für alle anderen die linke ppm-Skala.)



In der Formel sind die Werte auf ein äquimolares Verhältnis extrapoliert. Man erkennt an den *geminalen* Methyl-C's (10.0 vs. 4.2), dass das diastereomere Borneol (OH *endo*) nicht vorliegen kann.

Heute würde man solche Konfigurationsbestimmungen anders durchführen (z.B. durch NOE-Messungen, →), aber dennoch kann die Rückbesinnung aus LSR-Experimente wegen ihrer Einfachheit durchaus angezeigt sein:



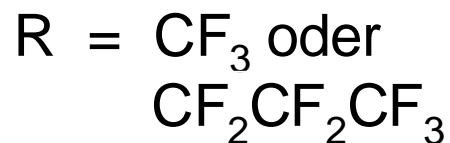
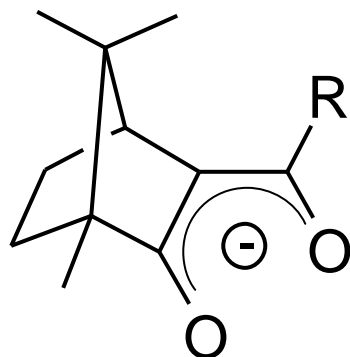
Die Signalverschiebungen wurden für die beiden diastereomeren Butanonoxime bestimmt (Komplexierungsstelle OH; LSR/L extrapoliert auf 1). Vergleicht man paarweise die Werte für einen bestimmten Kohlenstoff, ist die Konfigurationszuordnung offensichtlich.

Bei **Konformationsbestimmungen** sollte man hingegen nie vergessen, dass es keineswegs garantiert ist, dass die bevorzugte Konformation eines Ligandenmoleküls im LSR-Komplex die gleiche oder auch nur eine ähnliche ist wie im freien Liganden. Es ist daher von solchen Experimenten abzuraten, zumal sie mit hohem Mess- und Interpretationsaufwand verbunden sind und es heute einfachere Methoden gibt.

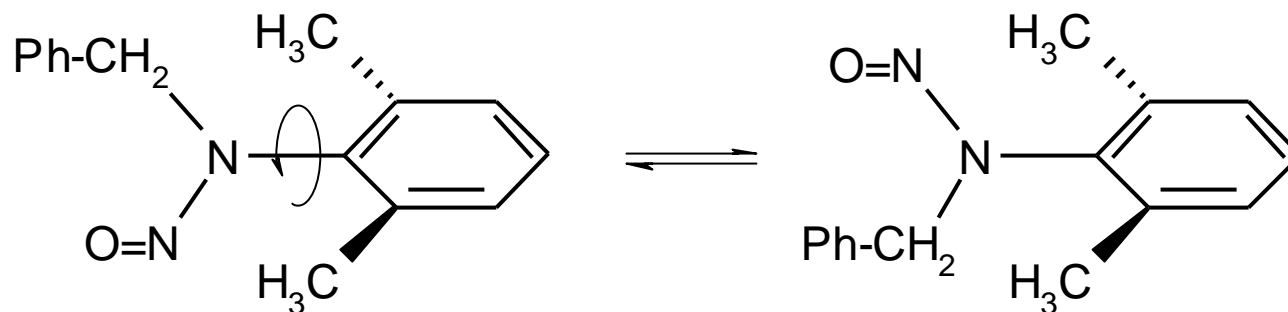
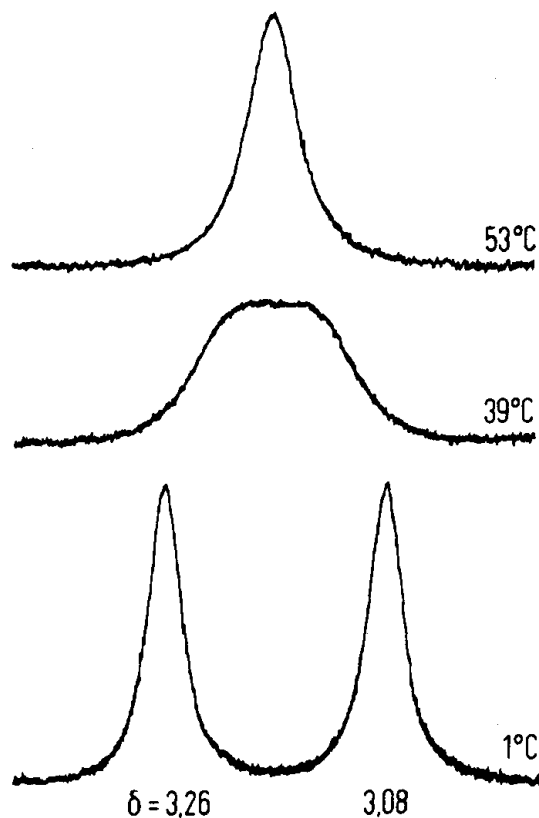
(c) Chirale LSR

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)



Eine interessante Anwendung ist die, wo durch Überführung enantiotoper Protonen in diastereotope eine Rotationsbarriere durch DNMR (\rightarrow) beobachtbar wird:



In diesem Beispiel wurde Atropisomerie bei *N*-Nitrosoanilinen vermutet. Die Koaleszenz der Methylprotonen kann jedoch ohne ein CLSR (Komplexierung an NNO) nicht beobachtet werden, weil sie enantiotop sind. Erst im diastereomeren CLSR-Komplex werden sie anisochron ($\delta = 3.26$ und 3.08).