

Kernresonanzspektroskopische Konformationsanalyse an Cyclohexanderivaten

VON PRIV.-DOZ. DR. H. FELTKAMP UND DR. N. C. FRANKLIN

PHARMAZEUTISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN

Zur Konformationsanalyse an Cyclohexanderivaten ist die Kernresonanzspektroskopie zur Zeit eine der besten Methoden. Sie erlaubt sowohl die Untersuchung der räumlichen Lage der Substituenten in fixierten Molekülen als auch die Bestimmung von Konformationsgleichgewichten an beweglichen Ringen. Für diese Messungen können die Flächen unter den Signalen, die chemischen Verschiebungen, die Kopplungskonstanten und die Breiten einiger Signale herangezogen werden.

I. Grundlagen

1. Energetische Betrachtungen

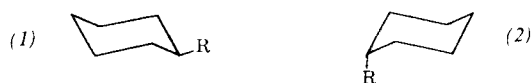
In einem beweglichen Molekül können die Atomgruppen unterschiedliche räumliche Lagen zueinander einnehmen. Als Konformationen [1] eines Moleküls bezeichnet man die Anordnungen, die durch Drehung um Einfachbindungen ineinander übergehen können. Dazu ist in vielen Fällen nur eine sehr geringe Energie erforderlich. Man hat es daher sehr oft mit Gemischen zu tun, in denen viele Konformere miteinander im Gleichgewicht stehen.

Das Cyclohexansystem ist für Untersuchungen von Konformationsgleichgewichten besonders geeignet, da die beiden Sesselformen des Cyclohexangerüsts bevorzugte Konformationen sind. Diese Sesselformen können ineinander übergehen. Allerdings muß ein relativ hoher Energiebetrag (≈ 11 kcal/Mol) aufgewendet werden, um die Torsionsspannung durch die Wasserstoffatome zu überwinden und die Valenzwinkel während des Umklappens zu ändern. Dabei durchläuft das Cyclohexanmolekül ein Energieminimum ($\approx 5,0$ kcal/Mol) (Twist-Konformation), das aber noch erheblich über dem Energieniveau der Sesselform liegt [2]. Kleinere Energiemaxima entsprechen der Wannenform ($\approx 5,5$ kcal/Mol) [3].

Bei Zimmertemperatur ist die thermische Energie des Cyclohexans groß genug, um den Umklappvorgang sehr häufig ablaufen zu lassen; durch Abkühlen auf tiefe Temperaturen wird er aber völlig verhindert.

Am Cyclohexanring kann man zwei Protonenarten unterscheiden. Sechs Protonen stehen senkrecht (axial = a), sechs stehen parallel (äquatorial = e) zur Ringebene [4]. Beim Umklappen vertauschen diese Protonen (und

auch andere Substituenten) ihre Lage. Bei einem monosubstituierten Cyclohexan haben die beiden Sesselformen – e-Sessel (1) mit äquatorialem und a-Sessel (2) mit axialem Substituenten – einen unterschiedlichen



Energiegehalt [5]. Es muß Energie aufgebracht werden, um einen Substituenten in die Axiallage zu bringen, weil die sterische Hinderung zwischen dem Substituenten und den benachbarten Wasserstoffatomen hier größer ist als bei der Äquatoriallage.

Der Energieunterschied ΔG heißt Freie Konformationsenergie. Enthält das Molekül mehrere Substituenten, so

$$\Delta G = -RT \cdot \ln K \quad (a)$$

wird oft vorausgesetzt, daß sich ihre ΔG -Werte additiv verhalten [6]. Das ist aber nicht immer der Fall [7, 8].

$$\Delta G_{xy} = \Delta G_x + \Delta G_y \quad (b)$$

Die Gleichgewichtskonstante K ist definiert als

$$K = x/(1 - x) \quad (c)$$

wobei x der Molenbruch der im Gleichgewicht vorhandenen Formen ist.

Um K zu berechnen, wurde die Gleichung

$$K = (E_a - E_e)/(E - E_e) \quad (d)$$

benutzt [9]. E_a ist dabei der Zahlenwert einer Eigenschaft des Moleküls mit axialem, E_e der Wert derselben Eigenschaft des Moleküls mit äquatorialem Substituenten-

[1] In der deutschsprachigen Literatur wird auch häufig der Ausdruck „Konstellation“ verwendet.

[2] W. S. Johnson, V. J. Bauer, J. L. Margrave, M. A. Frisch, L. H. Dredger u. W. N. Hubbard, J. Amer. chem. Soc. 83, 605 (1961).

[3] E. L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds. McGraw-Hill, New York 1962.

[4] Eine eingehende Behandlung findet sich bei D. H. R. Barton u. R. C. Cookson, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 10, 44 (1956); L. Velluz, T. Valls u. G. Nomine, Angew. Chem. 77, 185 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 181 (1965).

[5] F. A. Bovey, E. W. Anderson, F. P. Hood u. R. L. Kornegay, J. chem. Physics 40, 3099 (1964).

[6] A. H. Lewin u. S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 84, 2464 (1962).

[7] E. L. Eliel, J. chem. Educat. 37, 126 (1960); Angew. Chem. 77, 784 (1965); Angew. Chem. internat. Edit., Nr. 9 (1965).

[8] B. Rickborn u. F. R. Jensen, J. org. Chemistry 27, 4607 (1962).

[9] S. Winstein u. N. J. Holness, J. Amer. chem. Soc. 77, 5562 (1955); E. L. Eliel u. C. A. Lukach, J. Amer. chem. Soc. 79, 5986 (1957).

ten. E ist der Meßwert (Mittelwert) am umklappenden Molekül. *Winstein* und *Holness* setzten für E Reaktionsgeschwindigkeiten ein [9].

Abbildung 1 gibt den Zusammenhang zwischen dem Prozentgehalt zweier Konformerer und ihrem ΔG -Wert wieder [berechnet nach (a) und (c)].

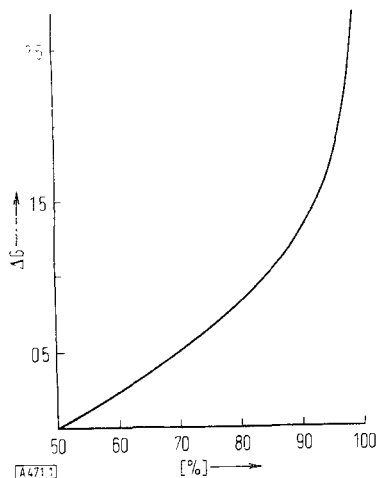


Abb. 1. Abhängigkeit der Zusammensetzung eines Gemisches zweier Konformerer von der Freien Konformationsenergie ΔG . Ordinate: ΔG [kcal/Mol]. Abszisse: Anteil des stabileren Konformerer [%].

Die Abbildung zeigt, warum in der Regel keine Nicht-Sesselform am Gleichgewicht beteiligt ist. Einem ΔG -Wert von ungefähr 5 kcal/Mol entspricht ein Prozentgehalt der energiereicheren Form von weniger als 0,1%.

Führt man einen Substituenten in das Molekül ein, so wird zwar der Unterschied der Energiegehalte der a-Sesselform und der Nicht-Sesselformen geringer, damit nimmt aber auch der Gehalt der a-Sesselform zugunsten der e-Sesselform ab. Nicht-Sesselformen sind nicht am Gleichgewicht beteiligt.

Eine grundsätzliche Änderung kann bei disubstituierten Cyclohexanen eintreten (Abb. 2).

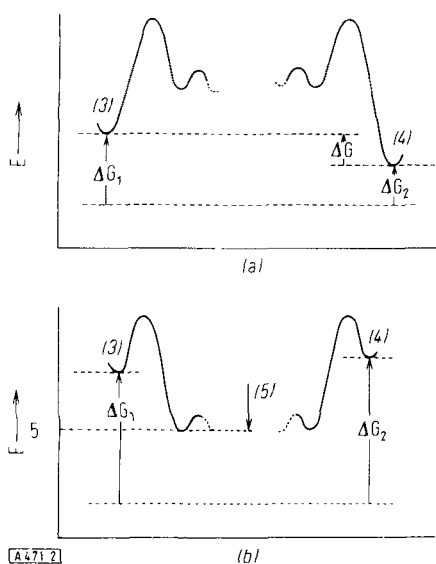
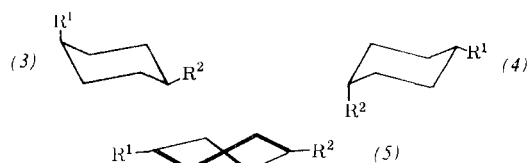


Abb. 2. Energiediagramm für das Umklappen eines 1,4-disubstituierten Cyclohexanrings mit einer äquatorialen und einer axialen Gruppe. (a): $\Delta G_1, \Delta G_2 < 5,0$ kcal/Mol. (b): $\Delta G_1, \Delta G_2 > 5,0$ kcal/Mol. Ordinate: Energie E [kcal/Mol] [5].

Sind die beiden Substituenten so angeordnet, daß in der Sesselform stets einer von ihnen axial steht, so werden



die Energiegehalte beider Sesselformen (3) und (4) angehoben. Der ΔG -Wert, nach dem sich das Konformationsgleichgewicht einstellt, ist dann ungefähr die Differenz der beiden einzelnen ΔG -Werte (Abb. 2a). Wird jeder ΔG -Wert größer als 5,0 kcal/Mol, ist die Twistform (5) im Gleichgewicht bevorzugt (Abb. 2b).

2. Das Kernresonanzspektrum von fixierten Cyclohexanderivaten

Im NMR-Spektrum [10] eines fixierten Cyclohexanrings [*] mit zwei äquatorialen Substituenten (schematisch in Abb. 3b) kann man mehrere Protonenarten

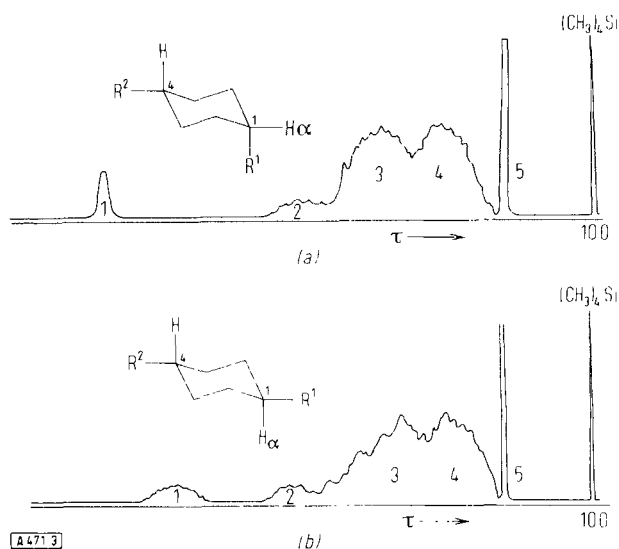


Abb. 3. NMR-Spektrum eines fixierten 1,4-disubstituierten Cyclohexanrings. (a): R^1 axial, R^2 äquatorial. (b): R^1 und R^2 äquatorial (schematisch, Erklärung der Ziffern im Text). Abszisse: Chemische Verschiebung τ .

unterscheiden, deren Signale bei unterschiedlicher Feldstärke erscheinen. Als tertiäre Protonen (hier an C-1 und C-4) bezeichnet man Protonen, die am gleichen C-Atom stehen wie ein Substituent. Außerdem gibt es die sekundären $-\text{CH}_2-$ Protonen.

Die tertiären Protonen sind weniger stark abgeschirmt; ihre Signale erscheinen daher in der Regel bei niedrigerer Feldstärke als die der sekundären Protonen. Ist der Substituent R^1 sehr viel elektronegativer als eine CH_2 -Gruppe, dann verringert sich die Abschirmung des tertiären Protons an C-1 (hier als α -Proton bezeichnet), und das Signal dieses Protons erscheint bei noch niedrigerer

[10] „Kernresonanz“ wird in dieser Arbeit „NMR“ (nuclear magnetic resonance) abgekürzt.

[*] Fixierte Cyclohexanringe können nicht umklappen, weil sie z. B. sperrige Substituenten enthalten.

Feldstärke. Aus diesem Grund werden hauptsächlich die Signale der α -Protonen für die Konformationsanalyse herangezogen. In den meisten Fällen sind sie soweit von den Signalen der restlichen Ringprotonen entfernt, daß sie als X-Teil eines Spektrums in der Nomenklatur nach *Pople, Schneider* und *Bernstein* [11, 11a] angesehen werden können (Signal 1 in Abbildung 3). Ein elektro-negativer Substituent beeinflusst allerdings auch die chemische Verschiebung der benachbarten CH_2 -Protonen, was aber zunächst außer Betracht gelassen werden soll.

Ist der Substituent R^2 ein Alkylrest (Signal 5), dann wird das Signal des tertiären Protons an C-4 nur wenig verschoben und erscheint dicht vor den Signalen der restlichen Ringprotonen (Signal 2).

Die Signale der axialen und äquatorialen Protonen erscheinen bei unterschiedlicher Feldstärke [12] (vgl. die Signale 1 in den Abb. 3a und 3b). Diese Eigenschaft, die für tertiäre und sekundäre Protonen gilt, kann man für eine Konformationsanalyse ausnutzen. In den meisten Fällen [14, 15] erscheinen die Signale der äquatorialen Protonen (Signal 3) bei niedrigerer Feldstärke als die der axialen (Signal 4) [13].

Die Flächen unter den Signalen sind der Anzahl der Protonen proportional, durch die sie verursacht werden [11]. In Abbildung 3 verhalten sich die Flächen unter den Signalen 1 bis 4 wie 1:1:4:4. Auch diese Eigenschaft der Spektren kann man bei der Konformationsanalyse verwenden.

Die Kopplungskonstante zwischen zwei benachbarten axialen Protonen (J_{aa}) ist in der Regel zwei- bis dreimal so groß [12] wie die Kopplungskonstante zwischen einem axialen und einem benachbarten äquatorialen Proton (J_{ae}). Etwas kleiner ist die Kopplungskonstante zwischen zwei benachbarten äquatorialen Protonen (J_{ee}) [16]. Die dem α -Proton benachbarten axialen und äquatorialen Protonen sind also nicht gleichwertig, und das Signal des α -Protons erscheint in Abbildung 3 als der X-Teil eines $\text{A}_2\text{B}_2\text{X}$ -Systemes. Der Unterschied der Kopplungskonstanten bewirkt, daß das Signal des axialen α -Protons in Abbildung 3b breiter ist als das des äquatorialen α -Protons in Abbildung 3a.

Einem NMR-Spektrum können drei Aussagen entnommen werden, die eine Konformationsanalyse ermöglichen: Aus der chemischen Verschiebung sowie aus

der Bandenbreite oder den Kopplungskonstanten kann festgestellt werden, ob das α -Proton äquatorial oder axial ist, und die Fläche unter dem Signal des α -Protons liefert Angaben über die Menge der beteiligten Konformeren. Dabei muß aber beachtet werden, daß diese Überlegungen nur für fixierte Modelle gelten, die nicht umklappen können. Es handelt sich um den Grenzfall der Konformationsanalyse, die Konfigurationsanalyse.

3. Das NMR-Spektrum von umklappenden Cyclohexanderivaten

Es soll jetzt ein Cyclohexanderivat betrachtet werden, das nicht mehr fixiert ist, sondern in einem Konformationsgleichgewicht vorliegt. Ein solches Gleichgewicht ist in der Regel allein aus den beiden Sesselformen zusammengesetzt. Man könnte ein NMR-Spektrum erwarten, dessen X-Teil zwei Signale zeigt, ein schmales bei niedriger Feldstärke für die äquatorialen α -Protonen und ein breites bei höherer Feldstärke für die axialen α -Protonen. Das Flächenverhältnis dieser beiden Signale sollte dem Verhältnis der beiden Konformeren im Gemisch entsprechen (vgl. Abb. 4a).

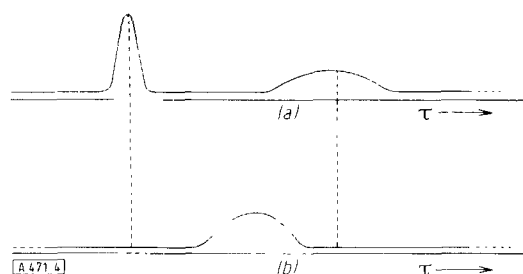


Abb. 4. X-Teil des NMR-Spektrums eines umklappenden monosubstituierten Cyclohexanderivats. (a): erwartet, (b): gefunden.

Man erhält aber im X-Teil nur ein Signal (Abb. 4b), dessen chemische Verschiebung (und dessen Breite) zwischen den erwarteten Werten liegt [17] (vgl. auch Abb. 5). Wie ist diese Erscheinung zu erklären?

Der Übergang eines angeregten Kernspins aus dem parallelen in den antiparallelen Zustand und zurück, durch den das Signal im NMR-Spektrum hervorgerufen wird, verläuft relativ langsam. Das Umklappen eines Cyclohexanringes aus der einen in die andere Sesselform ist dagegen bei Zimmertemperatur außerordentlich schnell. Während der Kernspin eines α -Protons einen Übergang durchmacht, klappt das Molekül, an dem dieses α -Proton steht, viele Male um. Die magnetische Umgebung des α -Protons während eines Kernspin-Übergangs war also der Mittelwert aus den Umgebungen für ein axiales und ein äquatoriales Proton (da man die Übergangszustände nicht zu berücksichtigen braucht). Daher sind auch alle Eigenschaften des gemessenen Signals Mittelwerte der Eigenschaften der Signale, die ein ausschließlich axiales und ein ausschließlich äquatoriales Proton geben würden.

[17] H. S. Gutowsky u. A. Saika, J. chem. Physics 21, 1688 (1953).

[11] J. A. Pople, W. G. Schneider u. H. J. Bernstein: High Resolution Nuclear Magnetic Resonance. McGraw-Hill, New York 1959.

[11a] Sind Protonen ähnlicher chemischer Verschiebung miteinander gekoppelt, so bezeichnet man sie mit im Alphabet benachbarten Buchstaben, z. B. AB, Protonen mit sehr verschiedener chemischer Verschiebung dagegen mit entfernten Buchstaben, z. B. AX. Sind mehrere Protonen gleicher chemischer Verschiebung vorhanden, so erhält der Buchstabe die Anzahl als Index.

[12] R. U. Lemieux, R. Kullig, H. J. Bernstein u. W. G. Schneider, J. Amer. chem. Soc. 79, 1005 (1957).

[13] L. M. Jackman: Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry. Pergamon Press, London 1959.

[14] J. Tanadler u. W. Cole, J. org. Chemistry 27, 4610 (1962); A. Nickon, M. A. Castle, R. Harada, C. E. Berkoff u. R. O. Williams, J. Amer. chem. Soc. 85, 2185 (1963); W. M. Wellman u. F. G. Bordwell, Tetrahedron Letters 1963, 1703.

[15] R. J. Abraham u. W. A. Thomas, J. chem. Soc. (London) 1965, 335.

[16] F. A. L. Anet, J. Amer. chem. Soc. 84, 1053 (1962).

Daß diese Überlegung richtig ist, kann experimentell gezeigt werden. Durch Abkühlen kann man die Umklapphäufigkeit des Cyclohexanringes stark verringern, während die Übergangszeit des Kernspins unbeeinflusst bleibt [18]. Die Cyclohexanmoleküle verweilen so lange in der einen oder anderen Konformation, daß es unwahrscheinlich wird, daß ein Molekül während des Überganges des Kernspins umklappt. Ein monosubstituiertes Cyclohexan gibt dann ein Spektrum wie in Abbildung 4a [19] (vgl. Abb. 5).

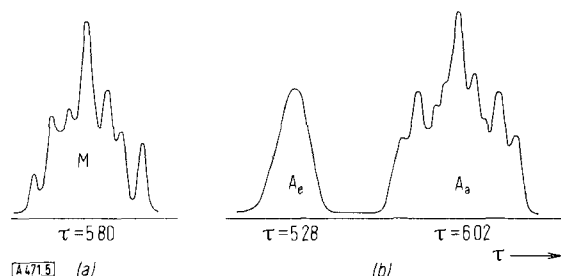


Abb. 5. X-Teil des NMR-Spektrums von Jodcyclohexan. (a): bei 26 °C, (b): bei -75 °C. M Mittelwert, A_e Signal des äquatorialen, A_a des axialen Protons.

4. Die Ermittlung von Bezugswerten

Die chemische Verschiebung, die Kopplungskonstanten und damit die Bandenbreiten von umklappenden Cyclohexanderivaten sind Mittelwerte aus den Werten der am Gleichgewicht beteiligten Konformeren. Soll aus den Mittelwerten die Gleichgewichtskonstante K berechnet werden, müssen Werte für die einzelnen Konformeren in Gleichung (d) eingesetzt werden.

Es gibt zwei Wege, um die Werte für die einheitlichen Konformeren zu ermitteln. Einmal kann man, wie am Beispiel des Jodcyclohexans (Abb. 5) gezeigt wurde [19], die Substanz abkühlen, bis das Umklappen weitgehend unterbunden ist. Dann erscheinen die Signale der α -Protonen aller vorhandenen Konformeren getrennt im Spektrum. Dieser Methode sind aber enge Grenzen gesetzt. Bei vielen Substanzen sind die Signale nur ungenügend getrennt [20], andere kristallisieren beim Abkühlen so rasch, daß man keine Trennung des Signals beobachten kann.

Es wird daher meistens eine andere Methode angewendet. Man mißt die Werte an Vergleichssubstanzen, die nicht umklappen können. Hierfür sind vielfach tert.-Butylcyclohexane verwendet worden [21], die durch den sperrigen Alkylrest fixiert sind. Im cis-1-Brom-4-tert.-butylcyclohexan steht daher das Brom immer axial, im trans-Isomeren immer äquatorial. Für den Vergleich muß vorausgesetzt werden, daß der Rest, der das Umklappen verhindert, keinen Einfluß auf die NMR-Eigenschaften hat, mit deren Hilfe das Gleichgewicht gemessen werden soll. Es wird angenommen, daß die

[18] F. R. Jensen, D. S. Noyce, C. H. Sederholm u. A. J. Berlin, J. Amer. chem. Soc. 82, 1256 (1960).

[19] W. C. Neikam u. B. P. Dailey, J. chem. Physics 38, 445 (1963).

[20] L. W. Reeves u. K. O. Strømme, Canad. J. Chem. 38, 1241 (1960).

[21] E. L. Eliel, Chem. and Ind. 1959, 568.

chemische Verschiebung des α -Protons im cis-1-Brom-4-tert.-butyl-cyclohexan ebenso groß ist wie die des α -Protons in dem Konformeren des umklappenden Bromcyclohexans mit Brom in Axialstellung [22]. Das ist aber keinesfalls bei allen Substanzen der Fall (siehe Abschnitt II, 2).

Deshalb sind die Auswahl der Bezugssubstanzen und die Berücksichtigung aller störenden Einflüsse von ausschlaggebender Bedeutung für die Konformationsanalyse.

5. Nomenklaturfragen

Unsere Vorschläge zur Vereinheitlichung der Nomenklatur sollen auf das α -Proton beschränkt bleiben, lassen sich aber leicht auch auf andere Protonen übertragen.

1. Alle Indices, die den Werten des α -Protons für chemische Verschiebung, Kopplungskonstanten und Bandenbreiten hinzugesetzt werden, um die räumliche Anordnung des Moleküls zu kennzeichnen, beziehen sich auf die Stellung des α -Protons. w_a ist also die Bandenbreite des Signales für das α -Proton einer Substanz mit äquatorialem Substituenten, τ_a ist die chemische Verschiebung dieses Protons. Das widerspricht zwar der Nomenklatur in Gleichung (d) [z. B. [23]], vermeidet aber, daß die Meßwerte für axiale Protonen mit dem Index „e“ gekennzeichnet werden.

2. Ist bei Kopplungskonstanten die Verwendung von zwei Indices erforderlich, so bezieht sich der erste auf die Stellung des α -Protons, der zweite auf die Stellung des Nachbarprotons [24].

J_{ae} bezeichnet daher die Kopplungskonstante eines axialen α -Protons mit einem äquatorialen Nachbarproton.

3. Mittelwerte von NMR-Meßwerten werden durch die oben angeführten Indices als solche gekennzeichnet.

J_{ae}^{ca} ist die mittlere Kopplungskonstante eines axialen α -Protons mit einem benachbarten äquatorialen Proton, die durch Umklappen ihre räumliche Stellung vertauschen, w_a^e ist die mittlere Bandenbreite eines solchen Signales.

Gleichung (d) zur Berechnung der Gleichgewichtskonstante K mit Hilfe der chemischen Verschiebung τ oder der Bandenbreite w müßte dann lauten:

$$K = (\tau_e - \tau_a^e) / (\tau_a^e - \tau_a) \quad (e)$$

bzw.

$$K = (w_e - w_a^e) / (w_a^e - w_a) \quad (f)$$

Auch der Molenbruch x sollte stets mit dem Index gekennzeichnet sein, der die Stellung des α -Protons bezeichnet, z. B. x_a in Gleichung (c).

6. Die Ordnung des Spektrums [*]

Nicht immer sind die Signale der α -Protonen weit von denen der restlichen Protonen entfernt. Wenn die Differenz der chemischen Verschiebung des α -Protons und der A- und B-Protonen, mit denen es koppelt, geringer wird, geht das A_2B_2X -System in ein A_2B_2C -System

[22] E. L. Eliel u. M. H. Gianni, Tetrahedron Letters 1962, 97.

[23] E. L. Eliel, E. W. Della u. Th. W. Williams, Tetrahedron Letters 1963, 831.

[24] D. H. Williams u. N. S. Bhacca, J. Amer. chem. Soc. 86, 2742 (1964), dort Fußnote [7].

[*] Ein symmetrisches Signal, dessen Aufspaltungen den Kopplungskonstanten entsprechen, bezeichnet man als Signal 1. Ordnung. Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, spricht man von Signalen 2. oder höherer Ordnung.

über. Für die Konformationsanalyse interessiert nur der X- bzw. der C-Teil des Spektrums. Das Signal, das bei genügend großem Unterschied der chemischen Verschiebungen erster Ordnung und völlig symmetrisch ist, wird höherer Ordnung, sobald der Unterschied der chemischen Verschiebung geringer wird [25]. Die Signale werden unsymmetrisch und linienreicher.

Als brauchbare Näherung gilt: Das Signal eines Protons ist erster Ordnung, wenn die chemische Verschiebung zwischen ihm und den Protonen, mit denen es koppelt, mehr als zehnmal so groß ist wie die Kopplungskonstanten, die an der Aufspaltung beteiligt sind [26].

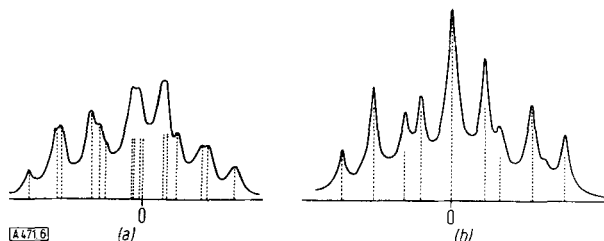


Abb. 6. X-Teil des NMR-Spektrums von Nitrocyclohexan. (a): bei 60 MHz, (b): bei 100 MHz. Die gestrichelten Linien geben die Lage der berechneten Übergänge an.

Abbildung 6a zeigt den X-Teil des NMR-Spektrums von Nitrocyclohexan bei 60 MHz [27]. Das angeführte Verhältnis ist ungefähr 5:1, das Spektrum zweiter Ordnung. Das Signal ist unsymmetrisch und linienreich. Man kann die gemessenen Aufspaltungen nicht mehr den Kopplungskonstanten und die Mitte des Signals nicht mehr der chemischen Verschiebung gleichsetzen; vielmehr müssen diese Werte erst durch eine mathematische Analyse aus dem Spektrum gewonnen werden. Das ist aber an Cyclohexanderivaten bisher nur in wenigen Fällen in allen Einzelheiten möglich [28]. Es gibt allerdings eine Eigenschaft, die den Signalen erster und höherer Ordnung gemeinsam ist: Die Breite der Signale zwischen den beiden äußersten Linien stimmt überein und entspricht der Summe der beteiligten Kopplungskonstanten. Die Analyse eines Konformationsgleichgewichtes mit Hilfe der Bandenbreite ist von der Ordnung eines Spektrums unabhängig (siehe Abschnitt II, 4).

Nimmt man das Spektrum des Nitrocyclohexans bei 100 MHz auf [27], so ändert sich das Verhältnis der Kopplungskonstanten zur chemischen Verschiebung. Es wird durch die Vergrößerung der chemischen Verschiebung bei gleichbleibenden Kopplungskonstanten ungefähr 10:1. Man erhält ein völlig symmetrisches Spektrum erster Ordnung (vgl. Abb. 6b), in dem die Aufspaltungen den Kopplungskonstanten entsprechen. Durch Aufnahme der Spektren bei höheren Feldstärken können viele Schwierigkeiten bei der Konformationsanalyse umgangen werden. Brachte beim Nitrocyclo-

hexan schon der Übergang von 60 auf 100 MHz ein deutlich verbessertes Spektrum, so ist das in ungleich größerem Maße der Fall für den Übergang auf 200 oder 250 MHz.

II. NMR-Methoden der Konformationsanalyse

1. Die Messung der Flächen unter den Signalen

Die einzige direkte Methode, Konformationsgleichgewichte zu ermitteln, ist bisher die Messung der Flächen unter den Signalen (vgl. Abb. 5). In Frage kommen die Signale der Protonen, die beim Umklappen des Ringes ihre Lage ändern, in erster Linie die der α -Protonen. Man kann aber auch die Signale anderer Protonen heranziehen; so absorbieren beispielsweise die Protonen von axialen und äquatorialen OCOCH₃- oder NHCOCH₃-Gruppen bei unterschiedlicher Feldstärke [12, 29]. Solche Messungen sind allerdings nur sinnvoll, wenn die Umklapphäufigkeit des Cyclohexanringes so gering ist, daß die Signale der einzelnen Konformeren und nicht die Mittelwerte ausgenommen werden. Das kann nur bei tiefen Temperaturen erreicht werden. Beim 1,1-Difluorocyclohexan benötigt man -110°C , um das Umklappen völlig zu verhindern [30], beim Jodcyclohexan -75°C [19] (vgl. Abb. 5). Beim Chlorcyclohexan dagegen ist das Gleichgewicht auch bei -90°C noch nicht völlig eingefroren [20].

Die Grenzen dieser Methode sind die gleichen wie die der Tieftemperaturmessung zur Ermittlung von Bezugswerten. Wenn der Unterschied der chemischen Verschiebung der einzelnen Konformeren zu gering ist, kann man die Kopplungen durch Deuterierung in Nachbarstellung ausschalten und dadurch die Breite der Signale oft bis zur völligen Trennung verringern [31]. Können die Schwierigkeiten überwunden werden, ist die Messung der Flächen unter den Signalen im Tieftemperaturspektrum zweifellos die beste Methode der Konformationsanalyse, die uns heute zur Verfügung steht.

2. Die Messung der chemischen Verschiebung

Die erste Anwendung der NMR-Spektroskopie auf die Konformationsanalyse an beweglichen Cyclohexanderivaten beruhte auf dem Unterschied der chemischen Verschiebungen zwischen axialen und äquatorialen Protonen. *Elie* untersuchte Bromcyclohexan (8) [21] und benutzte dabei die von ihm abgeleitete Beziehung (e). Man nahm damals an, daß das Signal des α -Protons von Bromcyclohexan beim Abkühlen nicht aufspaltet. (Das trifft, wie man heute weiß, nicht zu. Bei -75°C

[25] J. I. Musher u. E. J. Corey, *Tetrahedron* 18, 791 (1962).

[26] R. J. Abraham u. H. J. Bernstein, *Canad. J. Chem.* 39, 216 (1961).

[27] H. Feltkamp u. N. C. Franklin, unveröffentlicht.

[28] So sind z. B. einige Spektren von deuterierten Substanzen mit Hilfe elektronischer Rechenanlagen analysiert worden. K. B. Wiberg u. B. J. Nist: *The Interpretation of NMR Spectra*. Benjamin, New York 1962.

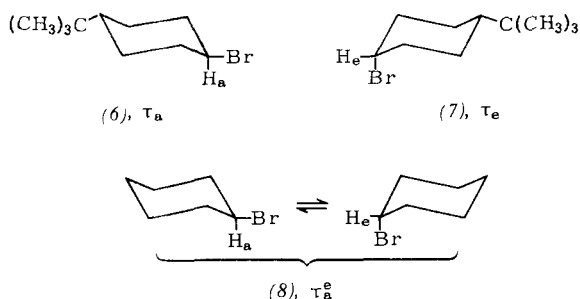
[29a] F. W. Lichtenthaler u. H. O. L. Fischer, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2005 (1961); F. W. Lichtenthaler, *Chem. Ber.* 96, 2047 (1963).

[29b] F. A. L. Anet, R. A. B. Bannard u. L. D. Hall, *Canad. J. Chem.* 41, 2331 (1963).

[30] J. D. Roberts, *Angew. Chem.* 75, 20 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* 2, 53 (1963).

[31] E. A. Allen, E. Premuzic u. L. W. Reeves, *Canad. J. Chem.* 41, 204 (1963).

besteht ein Unterschied von 0,78 ppm zwischen den Signalen der axialen und äquatorialen α -Protonen [19]. *Elie* benutzte nicht Bromcyclohexan selbst, um die chemischen Verschiebungen der α -Protonen in beiden Konformeren zu bestimmen, sondern cis- (7) und trans-1-Brom-4-tert.-butylcyclohexan (6).



Die Annahme, daß die tert.-Butylgruppe die chemische Verschiebung des α -Protons nicht beeinflußt, wurde später bestritten [32], da an mehreren 4-Alkylcyclohexanolen eine Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen der α -Protonen von der Art des Alkylsubstituenten festgestellt wurde. Damit wäre eine Verwendung von fixierten Bezugssubstanzen für die Konformationsanalyse prinzipiell unmöglich. Glücklicherweise zeigte sich bei späteren Arbeiten über [2.2.6.6-D₄]-4-Alkylcyclohexanole [6], daß die chemische Verschiebung doch nicht von der Art des 4-ständigen Alkylrestes abhängt. Man darf daher auch annehmen, daß eine 4-ständige tert.-Butylgruppe keine Ringdeformation bewirkt. Das wurde auch später durch Arbeiten über die tert.-Butylmenthole bestätigt [33].

Der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse [6, 32] liegt zweifellos in der Schwierigkeit, die chemische Verschiebung genau zu messen. Die Signale der α -Protonen der nicht deuterierten Substanzen [32] waren durch zusätzliche Spin-Spin-Kopplungen kompliziert. So konnte offensichtlich die Mitte der Signale nicht als ihre chemische Verschiebung angesehen werden, obwohl die Signale symmetrisch zu sein schienen [34]. Diese Einflüsse wurden durch die Deuterierungen ausgeschaltet [6], und man erhielt für die α -Protonen jeweils nur noch ein scharfes Signal, das der chemischen Verschiebung entsprach.

Will man daher die Gleichgewichtskonstante durch Messen der chemischen Verschiebung und mit Hilfe von fixierten Vergleichssubstanzen ermitteln, muß man Deuterierungen der Nachbarstellen vornehmen [6, 31, 35 bis 37]. Eine sehr genaue Messung ist unbedingt erforderlich. Je kleiner die Unterschiede zwischen den Werten für die beiden fixierten Konformeren werden, um so größer wird der Einfluß von Meßfehlern, wie aus Gleichung (e) hervorgeht. Die chemischen Verschiebungen der α -Protonen in den einzelnen Konformeren des Nitrocyclohexans unterscheiden sich z. B.

nur um 0,2 ppm [38]. Die Gleichgewichtskonstante dieser Substanz wird also besser nach einer anderen Methode bestimmt.

Beim Fluorcyclohexan [5] wurden beträchtliche Unterschiede für K gefunden, je nachdem, ob die Gleichgewichtskonstante durch Ausmessen der Flächen des Tieftemperaturspektrums oder mit Hilfe der chemischen Verschiebung bestimmt worden war. Auch diese Unterschiede waren auf die Ungenauigkeiten bei der Messung chemischer Verschiebungen zurückzuführen.

Bei Bezugssubstanzen mit Alkylsubstituenten hängt die chemische Verschiebung des α -Protons von der Stellung des Alkylsubstituenten ab. So stimmen τ_a und τ_e im 4-tert.-Butylcyclohexanol oder im 1-Amino-4-tert.-butylcyclohexan mit τ_a und τ_e in den entsprechenden 3-substituierten Verbindungen nicht überein [39, 40]. In 3-Stellung – wie auch in 4-Stellung – scheint die Art des Alkylsubstituenten dagegen keinen Einfluß auf die chemische Verschiebung zu haben. So konnte man die 1-Amino-4-tert.-butylcyclohexane als Bezugssubstanzen für Cyclohexylamin und cis-1-Amino-4-methylcyclohexan verwenden, während trans-1-Amino-3-methylcyclohexan auf die 1-Amino-3-tert.-butylcyclohexane bezogen werden mußte [40]. Das gleiche gilt für die entsprechend substituierten Cyclohexanole [39]. Auf 2-substituierte Cyclohexane lassen sich diese Überlegungen allerdings nicht anwenden [41]. So können fixierte Menthole nicht als Vergleichssubstanz für bewegliche Menthole dienen [33].

Es sind noch andere Methoden beschrieben worden, um mit Hilfe der chemischen Verschiebung Konformationsgleichgewichte zu bestimmen.

Bei Steroiden kann die Konfiguration aus der chemischen Verschiebung der angularen Methylgruppen an C-10 und C-13 bestimmt werden [42]. Ihre chemischen Verschiebungen hängen von Strukturmerkmalen wie Substituenten, Doppelbindungen usw. ab, deren Einfluß aus Tabellen entnommen werden kann. Die Unterschiede zwischen gemessenen und erwarteten Werten betragen meistens nicht mehr als 1 Hz. Axiale und äquatoriale Substituenten können häufig gut unterschieden werden [43].

Eine andere Methode verwendet die chemische Verschiebung des OH-Protons eines Cyclohexanols, um Konformationsgleichgewichte zu bestimmen [44]. Es wird mit fixierten Cyclohexanolen als Vergleichssubstanzen gearbeitet. Durch Messung bei verschiedenen Konzentrationen kann die chemische Verschiebung des OH-Protons sowohl in den Vergleichssubstanzen als auch im beweglichen System bei unendlicher Verdünnung bestimmt werden. Nach Gleichung (e) kann daraus die

[32] J. I. Musher, J. Amer. chem. Soc. 83, 1146 (1961).

[33] H. Feltkamp u. N. C. Franklin, Tetrahedron 21, 1541 (1965).

[34] Zitat [5], dort Fußnote 30.

[35] J. Reisse, J. C. Celotti, O. Zimmerman u. G. Chiurdoglu, Tetrahedron Letters 1964, 2145.

[36] E. Premuzic u. L. W. Reeves, J. chem. Soc. (London) 1964, 4817.

[37] J. Reisse, J. C. Celotti u. G. Chiurdoglu, Tetrahedron Letters 1963, 397.

[38] A. C. Huitric u. W. F. Trager, J. org. Chemistry 27, 1926 (1962).

[39] E. L. Elie, M. H. Gianni, Th. H. Williams u. J. B. Stothers, Tetrahedron Letters 1962, 741.

[40] H. Feltkamp, N. C. Franklin, K. D. Thomas u. W. Brügel, Liebigs Ann. Chem. 683, 64 (1965).

[41] H. Feltkamp, N. C. Franklin, W. Kraus u. W. Brügel, Liebigs Ann. Chem. 683, 75 (1965).

[42] Beispielsweise in R. F. Zürcher, Chimia 18, 349 (1964).

[43] A. D. Cross u. C. Beard, J. Amer. chem. Soc. 86, 5317 (1964).

[44] R. J. Ouellette, J. Amer. chem. Soc. 86, 3089 (1964).

Gleichgewichtskonstante K berechnet werden. Auch hier kommt es entscheidend auf die Wahl der Bezugssubstanzen an. Der ΔG -Wert der OH-Gruppe im Cyclohexanol wurde mit Hilfe der 4-tert.-Butylcyclohexanole [45], der ΔG -Wert der Äthynylgruppe am 1-Äthynylcyclohexanol mit Hilfe der 1-Äthynyl-4-tert.-butylcyclohexanole gemessen [44]. Beim letzten Beispiel ist allerdings fraglich, wie weit die erhaltenen Werte für das Äthynylcyclohexan selbst gelten, da 1-Äthynylcyclohexanol und auch die Vergleichssubstanzen durch die 1.1-Substitution deformiert sein dürften [46].

Kürzlich wurde die chemische Verschiebung der axialen und äquatorialen Ringprotonen an C-6 und C-8 im 1.2-Diaza-6-methyl-spiro[2.5]oct-1-en gemessen [47]. Die Werte unterscheiden sich stark, so daß Gleichung (e) sehr gut angewendet werden kann. Der Unterschied der chemischen Verschiebungen der axialen und äquatorialen Protonen wird bei verschiedenen Temperaturen durch Entkopplung festgestellt. Auf diese Weise konnte der ΔG -Wert der Methylgruppe erneut gemessen werden. Wenn er auch mit den auf anderen Wegen erhaltenen Ergebnissen gut übereinstimmt, so darf aus diesem Beispiel noch nicht allgemein gefolgert werden, daß die Spiro-Diazirin-Gruppe keinen Einfluß auf die Konformation des Cyclohexanringes hat. Trotz der angeführten Einschränkungen hat die Messung der chemischen Verschiebung als Methode zur Konformationsanalyse Vorteile, und viele Autoren haben mit ihr Ergebnisse erhalten, die mit den Resultaten anderer Verfahren gut übereinstimmen.

3. Die Messung der mittleren Kopplungskonstanten

In rasch umklappenden Cyclohexansystemen sind auch die Kopplungskonstanten Mittelwerte. Fixierte Systeme müssen daher als Vergleichssubstanzen herangezogen werden.

Aus der Beobachtung, daß die axial/axial-Kopplungskonstante meist 2- bis 3-mal so groß wie die axial/äquatorial-Kopplungskonstante ist, leitete *Karplus* [48] ab, daß die Kopplungskonstante J_{AB} von dem Winkel zwischen den Ebenen $H_A-C_A-C_B$ und $C_A-C_B-H_B$ abhängt. Dieser Zusammenhang (Gleichung (g)) ist

$$J_{AB} = k_1 \cos^2 \varphi - k_2 \quad (g)$$

jetzt allgemein als Karplusgleichung bekannt. *Karplus* hielt k_1 und k_2 für Konstanten. Später wurde aber beobachtet, daß diese Größen stark vom jeweiligen System abhängen [49–51].

[45] R. J. Ouellette, J. Amer. chem. Soc. 86, 4378 (1964).

[46] M. Anteunis u. D. Tavernier, Tetrahedron Letters 1964, 3949.

[47] J. J. Uebel u. J. C. Martin, J. Amer. chem. Soc. 86, 4618 (1964).

[48] M. Karplus, J. chem. Physics 30, 11 (1959).

[49] K. L. Williamson u. W. S. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 83, 4623 (1961); R. J. Abraham u. K. A. McLauchlan, Molecular Physics 5, 513 (1962).

[50] R. U. Lemieux u. J. W. Lown, Canad. J. Chem. 42, 893 (1964).

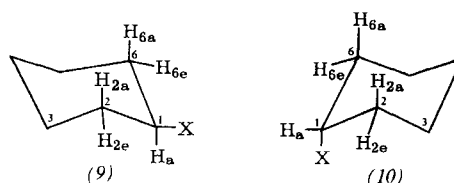
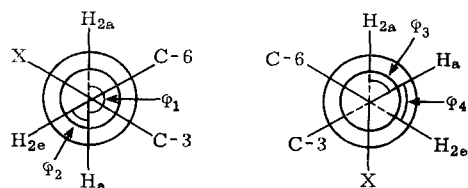
[51] H. Booth u. G. C. Gidley, Tetrahedron Letters 1964, 1449.

Seit der Veröffentlichung von *Karplus* [48] ist die Tatsache leider etwas in Vergessenheit geraten, daß eine Kopplungskonstante nicht nur vom Winkel der Ebenen abhängt. Das führte dazu, daß zahlreiche Autoren aus den Kopplungskonstanten Winkel mit einer Genauigkeit berechneten, die sicherlich nicht gerechtfertigt ist [52, 53]. Später legte *Karplus* dar [54], daß seine Methode Voraussetzungen macht, die ihrerseits die gefundenen Kopplungskonstanten beeinflussen und daher berücksichtigt werden müssen. Es ergibt sich dann

$$J_{HH} = A + B \cos \varphi + C \cos 2\varphi. \quad (h)$$

Dabei hängt die Größe der Konstanten vom System ab. Die Kopplungskonstanten werden auch von der Elektronegativität der Substituenten [55–58] und von der Ringgröße cyclischer Olefine [59] beeinflusst. Selbst in Systemen, bei denen diese Faktoren übereinstimmen, wurden für vermeintlich gleiche Winkel verschiedene Kopplungskonstanten gemessen.

Betrachtet man die Newman-Projektion eines nicht gespannten monosubstituierten Cyclohexans (9) entlang der (C-1)–(C-2)-Bindung, so sieht man, daß der Winkel φ_1 zwischen den Ebenen H_α –(C-2)–(C-1) und (C-2)–(C-1)– H_{2a} 180° beträgt. Es wird daher angenommen, daß die axial/axial-Kopplung zwischen H_α



und H_{2a} größer ist als die axial/äquatorial-Kopplung zwischen H_α und H_{2e} , da der Winkel φ_2 zwischen den beiden Ebenen hier nur 60° beträgt.

In der Projektionsformel des zugehörigen Konformeren (10) entspricht die äquatorial/äquatorial-Kopplung ebenso wie die äquatorial/axial-Kopplung einem Winkel der Ebenen von 60° (φ_3 und φ_4). Beide Kopplungskonstanten sollten daher gleich sein. Aus den wenigen Werten für J_{ee} , die man bisher gemessen [16, 33] oder be-

[52] C. D. Jardetsky, J. Amer. chem. Soc. 84, 62 (1962).

[53] R. J. Abraham u. J. S. E. Holker, J. chem. Soc. (London) 1963, 806.

[54] M. Karplus, J. Amer. chem. Soc. 85, 2870 (1963).

[55] T. Schaefer, Canad. J. Chem. 40, 1 (1962).

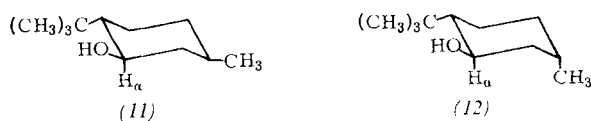
[56] C. N. Banwell u. N. Sheppard, Discuss. Faraday Soc. 34, 118 (1962).

[57] K. L. Williamson, J. Amer. chem. Soc. 85, 516 (1963).

[58] P. Laszlo u. P. v. R. Schleyer, J. Amer. chem. Soc. 85, 2709 (1963).

[59] O. L. Chapman, J. Amer. chem. Soc. 85, 2014 (1963); G. V. Smith u. H. Kriloff, ibid. 85, 2016 (1963); P. Laszlo u. P. v. R. Schleyer, ibid. 85, 2017 (1963).

rechnet hat [60–62], weiß man aber, daß diese Annahme falsch ist. Noch nicht einmal die Kopplungskonstanten J_{ae} und J_{ea} sind gleich groß [7, 16, 24, 33]. Die beste Erklärung für diese Erscheinung ist die Annahme einer Ringspannung durch axiale Substituenten [33]. Wenn J_{ee} oder J_{ea} gemessen wird, steht der Substituent axial und ruft durch die sterische Hinderung mit den räumlich benachbarten Protonen eine Ringdeformation hervor. Diese Deformation unterbleibt, wenn der Substituent äquatorial steht. Die Winkel φ_2, φ_3 und φ_4 (die den Kopplungskonstanten J_{ae}, J_{ea} und J_{ee} entsprechen) sind also verschieden. Es ist sogar fraglich, ob in der Sesselform des unsubstituierten Cyclohexans die Winkel zwischen den bei diesen Kopplungen beteiligten Protonen genau 60° betragen. Neuerdings mehren sich die Anzeichen, daß schon hier Deformationen auftreten [63]. Eine Stütze für die Annahme, daß die Änderungen der Kopplungskonstanten tatsächlich auf Ringdeformationen zurückzuführen sind, bietet das NMR-Spektrum von zwei Isomeren des 2-tert.-Butyl-5-methylcyclohexanols, die sich nur durch die Stellung der Methylgruppe unterscheiden und beide in einer Konformation fixiert sind [33].



Die Kopplungskonstanten J_{aa} und J_{ae} bei den Isomeren (11) und (12) unterscheiden sich stark [*]. Das kann, da sich an den Protonen selbst nichts ändert, nur durch die Ringdeformation bewirkt werden, die auftritt, wenn die Methylgruppe an C-5 axial steht.

Die Annahme, daß J_{ea} kleiner ist als J_{ae} , weil ein axialer Substituent mit einem der beiden koppelnden Protonen koplanar steht und daher seine Elektronegativität besser wirksam werden kann [64], vermag weder den Unterschied von J_{ae} und J_{ee} noch die Unterschiede der Kopplungskonstanten der beiden tert.-Butylmenthol-Isomeren zu erklären. Kürzlich erschien eine ausgezeichnete Besprechung aller Probleme [65], die mit der Änderung von Kopplungskonstanten zusammenhängen. Obwohl darin Vorbehalte gegenüber der Anwendung der Karplusgleichung auf Cyclohexansysteme genannt werden, ist doch unbestritten, daß theoretische Überlegungen über den Zusammenhang zwischen Kopplungskonstanten und Bindungswinkeln wesentlich zum Verständnis von Konformationsproblemen beigetragen haben.

Die bisherigen Überlegungen gelten ausschließlich für fixierte Systeme. Bei einer der ersten Untersuchungen von Kopplungskonstanten an Cyclohexansystemen [66] wurde nicht beachtet, daß einige Messungen an beweglichen Ringen ausgeführt wurden und daher Mittelwerte und keine wahren Kopplungskonstanten ergaben.

[60] J. I. Musher, J. chem. Physics 34, 594 (1961).

[61] L. W. Reeves u. K. O. Strömme, J. chem. Physics 34, 1711 (1961).

[62] J. Delmau u. C. Barbier, J. chem. Physics 41, 1103 (1964).

[63] R. A. Wohl, Chimia 18, 219 (1964).

[*] (11): $J_{aa} = 9,4$, $J_{ae} = 4,2$, (12): $J_{aa} = 7,6$, $J_{ae} = 5,2$.

[64] H. Booth, Tetrahedron Letters 1965, 411.

[65] A. C. Huitric, J. B. Carr, W. F. Trager u. B. J. Nist, Tetrahedron 19, 2145 (1963).

[66] R. U. Lemieux, R. K. Kullnig u. R. Y. Moir, J. Amer. chem. Soc. 80, 2237 (1958).

Leider enthält die Literatur auch falsch berechnete mittlere Kopplungskonstanten [67–70]. Die Tatsache, daß einige Meßwerte zufällig mit den erwarteten (falschen) Kopplungskonstanten übereinstimmen, komplizierte die Situation weiter [67–69]. Später wurde die Methode zur Mittelung von Kopplungskonstanten [71] auf bewegliche Cyclohexansysteme angewendet [15, 72], und man erhielt zwei Gleichungen, nach denen man die mittleren Kopplungskonstanten berechnen kann.

$$J_{aa}^{ee} = x_a \cdot J_{aa} + (1 - x_a) J_{ee} \quad (i)$$

$$J_{ac}^{ea} = x_a \cdot J_{ae} + (1 - x_a) J_{ea} \quad (j)$$

In mehreren Fällen findet man „scheinbar einfache“ NMR-Spektren [26, 72], bei denen die Aufspaltungen nicht mit den beteiligten Kopplungskonstanten gleichgesetzt werden dürfen.

Man kann aus der mittleren Kopplungskonstanten Konformationsgleichgewichte berechnen, wenn die Kopplungskonstanten in den Gleichungen (i) und (j) bekannt sind. Sie können nur bestimmt werden, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: Zunächst muß in dem beweglichen Cyclohexansystem, das untersucht werden soll, das Signal des α -Protons erster Ordnung sein, so daß die mittleren Kopplungskonstanten gemessen werden können. Das ist selten der Fall. Sehr oft ist das Signal in monosubstituierten Cyclohexanen nicht aufgelöst. Der Grund dafür liegt z.T. in Weitbereichskopplungen, die beim Cyclohexanol durch teilweise Deuterierung ausgeschaltet werden konnten [16].

Da es nur sehr selten gelingt, die Kopplungskonstanten der am Gleichgewicht beteiligten Konformeren bei tiefen Temperaturen zu messen, müssen fixierte Vergleichssubstanzen herangezogen werden, deren α -Protonen-Signal erster Ordnung ist. Auch das gelang durch teilweise Deuterierung, so daß z.B. das Konformationsgleichgewicht von Cyclohexanol mit Hilfe der mittleren Kopplungskonstanten bestimmt werden konnte [16].

Sind die Signale der Vergleichssubstanzen nicht aufgelöst, können die beteiligten Kopplungskonstanten aus den Bandenbreiten abgeschätzt werden [72]. Aus den Bandenbreiten selbst kann das Gleichgewicht allerdings einfacher ermittelt werden.

4. Die Messung der mittleren Bandenbreiten

Eine der ersten Methoden zur Bestimmung der Konfiguration von fixierten Cyclohexanderivaten war die Messung der Breite des Multipletts des α -Protons [66]. Später wurde die Änderung der Bandenbreite auch zur

[67] H. Finegold u. H. Kwart, J. org. Chemistry 27, 2361 (1962).

[68] B. Franzus u. B. E. Hudson jr., J. org. Chemistry 28, 2238 (1963).

[69] H. M. van Dort u. T. J. Sekuur, Tetrahedron Letters 1963, 1301.

[70] W. Hofman, L. Stefaniak, T. Urbanski u. M. Witanowski, J. Amer. chem. Soc. 86, 544 (1964).

[71] Zitat [11], dort Seite 380.

[72] H. Booth, Tetrahedron 20, 2211 (1964).

Konformationsanalyse benutzt [73–75], z.B. an ein- und mehrfach substituierten Cyclohexanen und Dekalinen [27, 33, 40, 41, 76, 77]. Die Messung der Bandenbreite hat manche Vorteile gegenüber anderen Methoden [75].

So konnte z.B. das Konformationsgleichgewicht vom Nitrocyclohexan gemessen werden [76], was aus dem Tieftemperaturspektrum nicht möglich war [19]. Bei Verwendung geeigneter Vergleichssubstanzen lassen sich auch die Konformationen 2-substituierter Cyclohexansysteme bestimmen [33], was mit Hilfe der chemischen Verschiebung nicht gelingt.

Die Bandenbreite wird zwischen den äußersten Linien des α -Protonen-Signales gemessen. Dabei wird vorausgesetzt, daß die Kombinationslinien nicht wahrgenommen werden können. Die Bandenbreite ist dann die Summe der an der Aufspaltung beteiligten Kopplungskonstanten. Um daraus die einzelnen Kopplungskonstanten zu bestimmen, wird das System nach der PSB-Nomenklatur eingeordnet [11]. Dabei wirkt sich für die Analyse beweglicher Cyclohexane günstig aus, daß es sich meistens um A_2B_2X -, A_2BX - oder ABX -Systeme handelt und daher die Bandenbreite n_{AR} von den AX - und BX -Kopplungen abhängt. So setzt sich z.B. die Bandenbreite zwischen den Linien 1 und 9 in dem oft beobachteten Nonett eines A_2B_2X -Systems aus zweimal J_{AX} und zweimal J_{BX} zusammen und ist unabhängig von J_{AB} . Es ist dabei nicht nötig, daß das Signal eine Aufspaltung erster Ordnung zeigt.

Es wurden auch solche Systeme analysiert bei denen das Multiplett des α -Protons nicht vollständig aufgespalten war, die äußeren Linien aber durch Schultern angedeutet waren. Zeigte ein Signal gar keine Aufspaltung, so konnte seine Breite durch Messung in einer berechneten Höhe bestimmt werden. So muß z.B. die Breite eines nicht aufgelösten A_2B_2X -Multipletts in $1/4$ seiner Höhe gemessen werden. Das ist allerdings nicht sehr genau, da für die Berechnung der Höhe ein Spektrum erster Ordnung vorausgesetzt wird. Die Gleichgewichtskonstante wird dann nach Gleichung (f) berechnet.

Bisher sind die Bezugswerte w_a und w_e nicht durch Tieftemperaturmessungen erhalten worden, sondern durch Messung an fixierten Vergleichssubstanzen mit ähnlichen räumlichen und magnetischen Eigenschaften. Jedoch macht die Auswahl geeigneter Bezugssubstanzen oft Schwierigkeiten [33].

Es könnte eingewendet werden, daß die Spektren von monosubstituierten Cyclohexanen keine A_2B_2X -Systeme sind, sondern durch Weitbereichskopplungen bewirkte $A_2B_2C_2D_2E_2X$ -Systeme. Jedoch sind die Weitbereichskopplungen in Cyclohexanen (1–2 Hz) nicht so

groß wie in manchen gespannten Ringen [78, 79], und sie wurden bisher nur selten beobachtet. Traten sie auf, dann handelte es sich stets um eine Kopplung zwischen 1,3-ständigen äquatorialen Protonen [80]. Man muß Bezugssysteme wählen, bei denen eine solche Kopplung kompensiert wird.

Tabelle 1. Freie Konformationsenergien ΔG für die Substituenten R in Cyclohexanderivaten.

R	ΔG [kcal/Mol]	Analysenmethode [a]	Lit.
OH	0,6; 0,75; 0,82; 0,78; 1,02	A	[22, 45, 35, 6, 39]
OH	1,02	B	[19]
OH	0,43; 1,02	D	[72, 16]
F	0,25; 0,26	B, G	[5, 90]
Cl	0,43	A	[37]
Cl	0,52	B	[19]
Cl	0,42; 0,49	B, G	[20, 90]
Br	0,2; 0,24	A	[22, 21]
Br	0,48; 0,48; 0,58	B, G	[19, 90, 20]
Br	0,41	C	[37]
Br	0,70	D	[72]
J	0,43	B	[90]
J	0,46	B, G	[19]
J	0,40	G	[90]
NH ₂ [b]	1,1–1,7; 1,3	A	[23, 40]
NH ₂	1,0	D	[72]
NH ₂ [b]	1,2	F	[40]
OCH ₃	0,6	A	[22]
OCH ₃ [c]	1,2	B	[92]
NO ₂	1,0; 1,2	A, D, F	[76, 27]
ONO	0,59	B	[31]
SH	0,9	A	[91]
SCH ₃	0,7	A	[91]
SC ₆ H ₅	0,8	A	[22]
OCOCH ₃	0,7	A	[22]
OCOCH ₃	0,62	B	[31]
OCOCH ₃	0,66	E, G	[16]
OCOC ₂ H ₅	1,1	A	[22]
OCHO	0,25	B	[31]
OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -p	0,6	A	[22]
OCOCF ₃	0,68	B	[31]
CH ₃ [d]	1,8	B	[47]
CH ₃ [e]	1,7; 1,74	C	[35, 6]
C ₂ H ₅ [e]	1,74	C	[6]
CH(CH ₃) ₂ [b]	2,2	A, F	[40]
CH(CH ₃) ₂ [e]	2,28	C	[6]
Cyclohexyl [e]	2,15	C	[35]
NCH ₃ [f]	1,0	A	[40]
NCH ₃ [f]	0,9	F	[40]
C ₆ H ₅ [g]	2,8	F	[73]
C \equiv CH [h]	0,18	A	[44]

[a] A = Chemische Verschiebung an Vergleichssubstanzen; B = Chemische Verschiebung bei niedriger Temperatur; C = Chemische Verschiebung an deuterierten Substanzen; D = Mittlere Kopplungskonstanten an Vergleichssubstanzen; E = Mittlere Kopplungskonstanten bei niedriger Temperatur; F = Bandenbreite; G = Flächen bei niedriger Temperatur.

[b] Ermittelt an Alkyl-cyclohexylaminen.

[c] Ermittelt an Alkyl-1,1-dimethoxycyclohexan.

[d] Ermittelt an 1,2-Diaza-6-methyl-spiro[2.5]oct-1-en.

[e] Ermittelt an Alkyl-cyclohexanol.

[f] Ermittelt an Alkyl-N-methylaminocyclohexanen.

[g] Ermittelt an Alkyl-phenyl-cyclohexan.

[h] Ermittelt an 1-Äthynyl-cyclohexanol.

[78] J. Meinwald u. A. Lewis, J. Amer. chem. Soc. 83, 2769 (1961); J. Meinwald u. Y. C. Meinwald, *ibid.* 85, 2514 (1963); Y. Osawa u. M. Neeman, *ibid.* 85, 2856 (1963); E. I. Snyder u. B. Franzus, *ibid.* 86, 1166 (1964).

[79] S. Sternhell, Rev. pure appl. Chem. 14, 15 (1964).

[80] A. Rassat, C. W. Jefford, J. M. Lehn u. B. Waegell, Tetrahedron Letters 1964, 233; M. Barfield, J. chem. Physics 41, 3825 (1964).

[73] E. W. Garbisch u. D. B. Patterson, J. Amer. chem. Soc. 85, 3228 (1963).

[74] E. W. Garbisch, J. Amer. chem. Soc. 86, 1780 (1964).

[75] H. Feltkamp u. N. C. Franklin, Liebigs Ann. Chem. 683, 55 (1965).

[76] H. Feltkamp u. N. C. Franklin, J. Amer. chem. Soc. 87, 1616 (1965).

[77] H. Feltkamp, N. C. Franklin, M. Hanack u. K. M. Heinz, Tetrahedron Letters 1964, 3535.

Der Fehler bei der Messung der Bandenbreite ist geringer als bei der Messung einer Kopplungskonstanten, da die Bandenbreiten stets ein Mehrfaches der Kopplungskonstanten betragen.

Bei der Besprechung der Bandenbreite muß auf Untersuchungen eingegangen werden, die die Breite des Signals der Methylenprotonen des Ringes mit der Konfiguration und Konformation der untersuchten Cyclohexane in Verbindung brachten. So wurde beobachtet, daß das Signal in fixierten Ringen sehr viel breiter ist als in umklappenden [81]. Jedoch zeigte sich später, daß ein schmales Signal der Ringprotonen nicht nur auf das rasche Umklappen des Ringes zurückzuführen ist, da auch bei fixierten Dialkylcyclohexanen mit einem axialen Substituenten ein schmales Signal auftritt [82]. Das Signal der Ringprotonen des cis-1-Amino-4-tert.-butylcyclohexans ist in halber Höhe nur 8 Hz breit und unabhängig von der Temperatur [40].

Diese Beobachtungen führten zu der Annahme, daß ein axialer Substituent die chemische Verschiebung der axialen und äquatorialen Ringprotonen beträchtlich verändert, so daß sie nahezu bei derselben Feldstärke absorbieren. Vermutlich zeigt deshalb das cis-Dekalin beim Abkühlen auf tiefe Temperaturen keine Verbreiterung des Signals der Ringprotonen. In beiden Konformationen können die Ringverknüpfungen als „axialer Substituent“ aufgefaßt werden [83].

- [81] S. Brownstein u. R. Miller, *J. org. Chemistry* 24, 1886 (1959).
 [82] N. Müller u. W. C. Tosch, *J. chem. Physics* 37, 1167 (1962).
 [83] W. B. Monitz u. J. A. Dixon, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1671 (1961); R. K. Harris u. N. Sheppard, *Proc. chem. Soc. (London)* 1961, 418.
 [84] A. C. Huitric u. J. B. Carr, *J. org. Chemistry* 26, 2648 (1961); W. F. Trager, F. F. Vincenzi u. A. C. Huitric, *ibid.* 27, 3006 (1962); A. C. Huitric, W. S. Stavropoulos u. B. J. Nist, *ibid.* 28, 1539 (1963); H. Booth u. N. C. Franklin, *Chem. and Ind.* 1963,

III. NMR-Spektroskopisch untersuchte Cyclohexanderivate

In Tabelle 1 sind einige Cyclohexanderivate zusammengestellt, deren Konformation und ΔG -Werte NMR-spektroskopisch festgestellt wurden. Es fehlen Substanzen, an denen ausschließlich die Konfiguration ermittelt wurde [84, 85]. Außerdem wurden keine Verbindungen berücksichtigt, von denen bekannt ist, daß sie nicht in der Sesselform vorliegen, z. B. Cyclohexene [86] oder Cyclohexanone [74, 87]. Auch Sechsring-Verbindungen mit Heteroatomen [88, 89] wurden nicht aufgeführt, da die Deformationen in solchen Ringen nicht genau genug bekannt sind.

Eingegangen am 2. April 1965 [A 471]

- 954; T. L. Westman, R. Paredes u. W. S. Brey jr., *J. org. Chemistry* 28, 3512 (1963); Y. R. Naves, *Helv. chim. Acta* 47, 308, 1617 (1964); E. N. Marvell u. H. Sexton, *J. org. Chemistry* 29, 2919 (1964); H. Booth, N. C. Franklin u. G. C. Gidley, *Tetrahedron* 21, 1077 (1965).
 [85] W. Hofheinz u. H. Grisebach, *Z. Naturforsch.* 17b, 355 (1962); H. O. House u. H. W. Thompson, *J. org. Chemistry* 28, 360 (1963).
 [86] E. W. Garbisch, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 927 (1963).
 [87] E. Premuzic u. L. W. Reeves, *Canad. J. Chem.* 42, 1498 (1964).
 [88] G. Claeson, G. M. Androes u. M. Calvin, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 4428 (1960); A. Lüttringhaus u. S. Kabus, *Z. Naturforsch.* 16b, 761 (1961); G. Claeson, G. M. Androes u. M. Calvin, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4357 (1961); H. Friebolin, S. Kabus, W. Maier u. A. Lüttringhaus, *Tetrahedron Letters* 1962, 683.
 [89] R. U. Lemieux, J. D. Stevens u. R. R. Frazer, *Canad. J. Chem.* 40, 1955 (1962); C. Barbier, J. Delmau u. J. Ranft, *Tetrahedron Letters* 1964, 3339; R. J. Abraham, *J. chem. Soc. (London)* 1965, 256.
 [90] A. J. Berlin u. F. R. Jensen, *Chem. and Ind.* 1960, 988.
 [91] E. L. Eliel u. B. P. Thill, *Chem. and Ind.* 1963, 88.
 [92] M. Anteunis, *Bull. Soc. chim. belges* 73, 731 (1964).

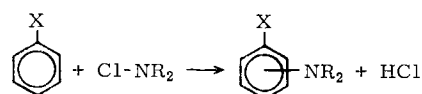
ZUSCHRIFTEN

Kern-Dialkylaminierung, eine neue aromatische Substitutionsreaktion [1]

Von Priv.-Doz. Dr. H. Bock und
 Dipl.-Chem. K.-L. Kompa [2]

Institut für Anorganische Chemie der Universität München

Dialkylamino-Aromaten gewinnt man meist aus den Nitro-Verbindungen durch Reduktion zu den Aminen und deren Alkylierung. Die einstufige Kern-Dialkylaminierung durch N-Chlordialkylamine ist neu [3].



Die Kernsubstitution gelingt nach drei Verfahren:

- a) Durch 3- bis 6-stündiges Erhitzen der Komponenten in 96-proz. Schwefelsäure auf 80–100 °C, wobei Metallsalz-Zusätze die Ausbeute erhöhen (Na₂SO₄, CuCl, NiCl₂, FeSO₄·H₂O, Hg₂Cl₂) oder erniedrigen (CoCl₂) können.
 b) Durch 8- bis 10-stündige Bestrahlung mit sichtbarem oder ultraviolettem Licht in konzentrierter Schwefelsäure.

c) Durch 1- bis 4-stündiges Erhitzen auf 80–100 °C mit Lewis-Säuren, vorzugsweise Aluminiumchlorid [4] oder Eisen(III)-chlorid, in Nitroalkanen als Lösungsmittel.

	Ausb. [%] Dimethylamino-Verb. (bzw. R ₂ NCl) nach Verfahren		
	a) [*]	b)	c)
Benzol	81	78	90
Toluol	80	61	50
tert.-Butylbenzol		58	43
Naphthalin	21	22	35
N,N-Dimethylanilin			21

[*] In H₂SO₄, die 50 g Na₂SO₄/l enthält.

Zur Umsetzung eignen sich aromatische Verbindungen, gegebenenfalls mit Substituenten I. Ordnung, die durch Säuren nicht verändert werden. In einzelnen Fällen ist eine Kern-Chlorierung bevorzugt: Chlorbenzol, das nach Verfahren a) 18 % Chlordimethylaniline liefert, ergibt nach Verfahren c) 34 % o- und p-Dichlorbenzol; aus Anisol entstehen nach Verfahren b) und c) 57 % bzw. 67 % Chloranisol. Bezüglich der Aminkomponente sinken die Ausbeuten der Kern-Dialkylaminierung infolge einer Konkurrenz mit der Hoffmann-Löffler-Reaktion [5] mit steigender Gliederzahl der Alkyl-