

Diss. Nr. 4242

**Über den Einfluss von Substituenten auf die
chemische Verschiebung vicinaler Wasser-
stoffe in der Protonenresonanzspektroskopie**

ABHANDLUNG

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

ERNÖ PRETSCH

dipl. Chem. ETH

geboren am 3. September 1942
ungarischer Staatsangehöriger

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. W. Simon, Referent

Prof. Dr. E. Heilbronner, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich

1968

**Seite Leer /
Blank leaf**

Meinen lieben Eltern gewidmet

1911

1911

Seite Leer /
Blank leaf

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. W. Simon,

möchte ich für seine unermüdliche Hilfe herzlich danken.

**Seite Leer /
Blank leaf**

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	9
2. Physikalische Modelle zur Erklärung von Substituenteneffekten in der Protonenresonanzspektroskopie	10
2.1. Anisotropie der magnetischen Suszeptibilitäten	12
2.2. Elektrische Dipolfeldeffekte	15
2.3. Intramolekulare van-der-Waals-Effekte	16
2.4. Anisotropie der Suszeptibilitäten des Lösungsmittels	16
2.5. Intermolekulare elektrische Effekte des Lösungsmittels	17
2.6. Intermolekulare van-der-Waals-Effekte	18
2.7. Einfluss der Volumensuszeptibilitätsunterschiede auf die chemische Verschiebung	19
2.8. Ausmass der durch die einzelnen Mechanismen hervorgerufenen Änderungen in $\Delta\sigma$	20
2.8.1. Anisotropie der magnetischen Suszeptibilitäten	20
2.8.2. Elektrische Dipolfeldeffekte	21
2.8.3. Intramolekulare van-der-Waals-Effekte	21
2.8.4. Anisotropie der Suszeptibilitäten des Lösungsmittels	21
2.8.5. Intermolekulare elektrische Effekte	22
2.8.6. Intermolekulare van-der-Waals-Effekte	22
2.8.7. Effekt der Unterschiede zwischen den Volumensuszeptep- tibilitäten von Lösungsmittel und Referenz	23
3. Einfluss von Substituenten auf die chemische Verschiebung der Protonen in Bicyclo [2.2.1] heptan- und Bicyclo [2.2.2] octan-Derivaten	24
3.1. Einleitung	24
3.2. Das Kernresonanzspektrum von 2-endo-Hydroxymethyl-bicyclo- [2.2.1] hepten-(5)	25
3.3. Allgemeine Diskussion der Kernresonanzspektren der Verbin- dungen 1-13 (vgl. Kap. 3.1)	29
4. Korrelation zwischen der chemischen Verschiebung eines vicinalen Wasserstoffatoms und seinem Abstand vom Substituenten	33

4.1. Effekte vicinaler Methylsubstituenten	33
4.2. Effekte vicinaler Chlor-, Hydroxy- und Cyanosubstituenten	43
5. Berechnung der Anisotropieeffekte von Methyl- und Chlorsubstituenten auf die chemische Verschiebung vicinaler Wasserstoffatome	54
5.1. Anisotropieeffekte von Methylsubstituenten auf die chemische Verschiebung vicinaler Wasserstoffatome	54
5.2. Anisotropie der magnetischen Suszeptibilitäten der C-Cl-Bindung	57
6. Untersuchungen der Lösungsmittelleffekte auf die Kernresonanzspekten einer Auswahl von Verbindungen	59
7. Untersuchungen der Kernresonanzspektren organischer Verbindungen in der Gasphase	66
8. Experimentelles	68
8.1. Verbindungen	68
8.2. Kernresonanzspektren	69
8.2.1. Kondensierte Systeme	69
8.2.2. Gasphasenspektren	69
9. Zusammenfassung	71
Literatur	74

1. EINLEITUNG

Die Protonenresonanzspektroskopie ist heute zweifellos eine der schlagkräftigsten Methoden der Strukturaufklärung organischer Verbindungen. Obschon für die Korrelation der Struktur organischer Verbindungen mit Kernresonanzdaten wie Kopplungskonstanten und chemische Verschiebungen eine Reihe von physikalischen Modellen vorgeschlagen wurden, werden derartige Korrelationen in der Praxis vorwiegend empirisch vorgenommen. Der Grund für die relativ seltene Anwendung solcher Modelle liegt in ihrer Unzulänglichkeit, in ihrem mühsamen Einsatz sowie in der Tatsache, dass die zur Berechnungen erforderlichen Parameter nicht immer genau bekannt sind, und oft nur mit Hilfe des Einsatzes der betreffenden Modelle ermittelt werden können.

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, experimentell beobachtete Substituenteneffekte auf die chemische Verschiebung durch derartige Modelle zu rationalisieren.

2. PHYSIKALISCHE MODELLE ZUR ERKLAERUNG VON SUBSTITUENTEN-EFFEKTEN IN DER PROTONENRESONANZSPEKTROSKOPIE

Das Protonenresonanz-Experiment beruht auf der Tatsache, dass in einem Magnetfeld H die Protonen eine Absorption im Radiofrequenzbereich zeigen. Die Absorptionsfrequenz kann mit Hilfe der Gleichung (2.1) berechnet werden:

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} H (1 - \sigma) \quad (2.1)$$

In Gleichung (2.1) bedeutet γ das gyromagnetische Verhältnis das für Protonen eine Konstante darstellt. Die Abschirmungskonstante σ ist von der chemischen Umgebung des Protons abhängig und kann für verschiedene Protonen einer Verbindung verschieden gross sein. Protonen, die verschiedene σ -Werte aufweisen, absorbieren nach Gleichung (2.1) bei verschiedenen Frequenzen und weisen somit unterschiedliche chemische Verschiebungen auf. Die Voraussage der Grösse σ eines Protons in einer Verbindung wäre für den Chemiker von besonderer Bedeutung.

Ramsey hat auf Grund einer quantenmechanischen Störungsrechnung eine Gleichung zur Berechnung der Abschirmungskonstante abgeleitet [1], [2]. Die Anwendung dieser Gleichung setzt aber die Kenntnis der Wellenfunktionen im elektronisch angeregten Zustand voraus, und da diese nur schwer zu ermitteln sind, ist die Ramsey'sche Gleichung in den meisten Fällen nicht anwendbar. Es gibt verschiedene Näherungen, die es ermöglichen, die Ramsey'sche Gleichung für einfache Molekeln anzuwenden [3] [4]; die recht umfangreichen Rechnungen führen aber meistens zu Resultaten, die keine gute Uebereinstimmung mit dem Experiment zeigen¹⁾. Somit findet die ab initio Berechnung von σ in der organisch-chemischen Analyse heute keine praktische Anwendung.

1) Der Unterschied in den berechneten [5] und gemessenen [6] Werten der Abschirmungskonstante der Protonen in Methan beträgt z.B. 3,9 ppm. Mit Hilfe von kommerziellen Geräten können hingegen die chemischen Verschiebungen ohne weiteres mit einer Genauigkeit von $\pm 0,001$ ppm ermittelt werden.

Die Aenderungen von σ , die durch die Aenderung der Umgebung des Protons (Substituenteneffekte, Lösungsmittelleffekte) hervorgerufen werden, können jedoch oft mit grosser Genauigkeit vorausgesagt werden. Zu diesem Zweck wurden verschiedene physikalische Modelle aufgestellt, die den Effekt der Aenderung dieser chemischen Umgebung mit der Abschirmungskonstanten in Beziehung bringen.

Die durch den Einfluss eines Substituenten oder eines Lösungsmittels hervorgerufene Aenderung $\Delta\sigma$ der Abschirmungskonstante eines Protons setzt sich aus folgenden Grössen zusammen ²⁾:

$$\Delta\sigma = \Delta\sigma_{\text{Magn}} + \Delta\sigma_{\text{Dip}} + \Delta\sigma_{\text{W}} + \sigma_{\text{Magn}}^{\text{LSM}} + \sigma_{\text{El}}^{\text{LSM}} + \sigma_{\text{W}}^{\text{LSM}} + \sigma_{\text{Vol}}^{\text{LSM}} \quad (2.2)$$

Die ersten drei Terme der Gleichung (2.2) stehen für intramolekulare, die restlichen für intermolekulare Effekte ³⁾.

-
- 2) Der direkte Einfluss von Substituenten auf die Elektronendichte (induktive und mesomere Effekte) hat ebenfalls eine Aenderung der Abschirmungskonstante zur Folge. Der Mechanismus solcher Effekte ist bekannt und wird im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt. Besondere Effekte wie z. B. die Wasserstoffbrückenbildung werden hier ebenfalls nicht diskutiert.
- 3) Intramolekulare Schirmungseffekte sind in der vorliegenden Arbeit als $\Delta\sigma$ angegeben worden, da experimentell nur Unterschiede zwischen den Effekten zweier Substituenten beobachtet werden können. Falls ein Substituent X durch einen Substituenten Y ersetzt wird ist $\Delta\sigma = \sigma_{\text{Y}} - \sigma_{\text{X}}$. Bei der mathematischen Behandlung einzelner Modelle werden vorerst nur Gleichungen für die Berechnung von σ und nicht für $\Delta\sigma$ angegeben. Im Falle der Lösungsmittelleffekte sind im Prinzip nicht nur $\Delta\sigma$ -Werte sondern auch σ -Werte experimentell zu erfassen (vgl. Kap. 7). Aus diesem Grunde sind in Gleichung (2.2) die letzten vier Terme nicht mit $\Delta\sigma$ sondern mit σ bezeichnet.

Die einzelnen Terme in Gleichung (2.2) berücksichtigen die Beiträge folgender Effekte zu $\Delta\sigma$:

- $\Delta\sigma_{\text{Magn}}$: Anisotropieeffekt der magnetischen Suszeptibilitäten des Substituenten,
- $\Delta\sigma_{\text{Dip}}$: Elektrischer Dipoleffekt des Substituenten,
- $\Delta\sigma_{\text{W}}$: Intramolekulare van-der-Waals-Effekte des Substituenten,
- $\sigma_{\text{Magn}}^{\text{LSM}}$: Anisotropieeffekt der magnetischen Suszeptibilitäten des Lösungsmittels,
- $\sigma_{\text{El}}^{\text{LSM}}$: Intermolekulare elektrische Effekte des Lösungsmittels,
- $\sigma_{\text{W}}^{\text{LSM}}$: Intermolekulare van-der-Waals-Effekte des Lösungsmittels,
- $\sigma_{\text{Vol}}^{\text{LSM}}$: Einfluss der Volumenssuszeptibilitätsunterschiede zwischen Lösung und Referenz.

2.1 Anisotropie der magnetischen Suszeptibilitäten ($\Delta\sigma_{\text{Magn}}$)

Ein entsprechendes Modell besagt, dass in einem Magnetfeld in denjenigen Bindungen magnetische Dipole induziert werden, deren magnetische Suszeptibilitätskomponenten (χ_i) in den verschiedenen Richtungen verschieden gross sind. Das Magnetfeld dieser Dipole wirkt als zusätzliches Feld auf das Proton und verändert somit seine Abschirmungskonstante.

Die erstmalig von McConnell abgeleitete Gleichung [7] zur Beschreibung magnetischer Anisotropieeffekte von Bindungen mit axialer Symmetrie ($\chi_1 = \chi_L$, $\chi_2 = \chi_3 = \chi_T$) lautet:

$$\sigma_{\text{Magn}} = \frac{\Delta\chi (1 - 3 \cos^2 \theta)}{3 R^3} \quad (2.3)$$

Dabei sind $\Delta\chi = \chi_L - \chi_T$, R der Abstand zwischen Proton und Dipolzentrum und θ der Winkel zwischen R und Dipolvektor.

Die McConnell'sche Gleichung berechnet die Effekte magnetischer Punkt-Dipole. Theoretische Betrachtungen von Didry und Guy [8] haben jedoch gezeigt, dass die Punkt-Dipol-Näherung auch bei relativ grossen Abständen R zu einem erheb-

lichen Fehler führen kann. Nach ihren Berechnungen kann der Fehler bei einem Abstand von 3 Å noch über 30 % betragen.

ApSimon et al. haben die McConnell'sche Gleichung modifiziert [9], indem sie das Vorhandensein eines Dipols mit der endlichen Länge S angenommen haben. Diese modifizierte McConnell'sche Gleichung für Bindungen mit axialer Symmetrie lautet:

$$\sigma = \frac{\Delta \chi}{3} \left(\frac{1 - 3 \cos^2 \theta}{R^3} \right) + \frac{S^2}{R^5} \left[- \frac{(\chi_L + 2 \chi_T)}{2} + 5 (\chi_L \cos^2 \theta + \chi_T \sin^2 \theta) - \frac{35}{6} (\chi_L \cos^4 \theta + \chi_T \sin^4 \theta) \right] \quad (2.4)$$

Die gleichen Autoren haben eine Gleichung zur Berechnung des magnetischen Anisotropieeffektes der C-H Bindungen einer frei rotierenden Methylgruppe hergeleitet (2.5).

$$\sigma_{\text{CH}_3} = \left[- \frac{3K}{2 b^2 \pi p^{1/2}} + \frac{E (3 a^2 - b^2)}{b^2 \pi p^{1/2} q} - \frac{(a^2 - b^2)^2 (4 w E - qK)}{2 b^2 \pi p^{3/2} q^2} \right] \Delta \chi^{\text{CH}} \quad (2.5)$$

Wobei:

$$p = R^2 + r^2 + 2 r l$$

$$q = R^2 + r^2 - 2 r l$$

$$w = R^2 + r^2$$

Die Symbole K und E stehen für elliptische Integrale:

$$K = \int_0^{\pi/2} \frac{d \psi}{(1 - k^2 \sin^2 \psi)^{1/2}} \quad E = \int_0^{\pi/2} (1 - k^2 \sin^2 \psi)^{1/2} d \psi$$

$$k = \left(\frac{4 l r}{R^2 + r^2 + 2 l r} \right)^{1/2}$$

Die Bedeutung der sterischen Parameter a, b, l, r und R lässt sich aus der Figur (2.1) entnehmen (b bedeutet dabei den Abstand zwischen Methylkohlenstoff und Punktdipol in der C-H Bindung).

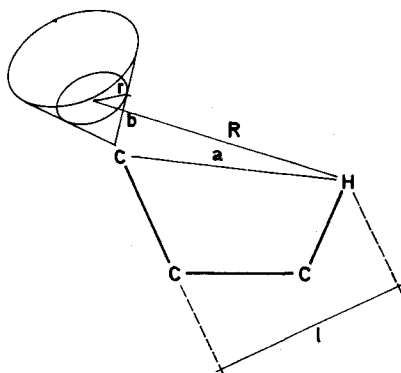


Fig. 2.1 Sterische Parameter bei der Berechnung des Anisotropieeffektes einer frei rotierenden Methylgruppe

Die Anisotropiewerte χ_L und χ_T werden aus den experimentell beobachteten Substituenteneffekten berechnet [9]. Die Werte von ApSimon et al. dürften zur Zeit die besten sein, da sie mit Hilfe der verbesserten McConnell'schen Gleichung berechnet worden sind. Durch Anwendung zweier verschiedener Methoden hat man zwei Anisotropiesätze erhalten [9]. Der Anisotropiesatz A in Tabelle 2.1 wurde durch Betrachtung einer grösseren Anzahl von Verbindungen mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelt. Der von ApSimon et al. bevorzugte [10] zweite Anisotropiesatz B in Tabelle 2.1 ist aus den chemischen Verschiebungen der Protonen in Cyclohexan abgeleitet worden.

Tabelle 2.1 Anisotropie der magnetischen Suszeptibilitäten in C-C und C-H Bindungen

Magnetische Suszeptibilitäten (in 10^{-30} cm ³ /Molekül)	A	B
χ_L^{C-C}	8,05	3,15
χ_T^{C-C}	-13,27	-10,83
$\Delta\chi^{C-C}$	21,33	13,98
χ_L^{C-H}	1,96	0,92
χ_T^{C-H}	-10,61	-10,08
$\Delta\chi^{C-H}$	12,57	11,00

2.2 Elektrische Dipolfeldefekte ($\Delta\sigma_{Dip}$)

Das elektrische Dipolmoment einer C-X Bindung erzeugt ein elektrisches Feld, welches die Elektronendichte an der Stelle eines Protons und somit die chemische Verschiebung desselben beeinflusst. Falls das Feld in der C-H Bindungsrichtung liegt, wird die Elektronendichte in der Umgebung des Protons vermindert, das Proton wird entschirmt.

Nach Buckingham [11] ist der Effekt des elektrischen Dipolfeldes proportional zu der in die C-H Bindungsrichtung fallenden Komponente (E_z) des Feldes, sowie zum Quadrat des Feldes (E^2). Dieser Term bewirkt unabhängig von der Feldrichtung immer eine Entschirmung.

$$\sigma_{Dip} = -2 \cdot 10^{-12} E_z - 10^{-18} E^2 \quad (2.6)$$

E_z lässt sich aus dem Dipolmoment des Substituenten und den sterischen Faktoren berechnen. Die Konstanten in Gleichung (2.6) sind experimentell ermittelt worden [11].

2.3 Intramolekulare van-der-Waals-Effekte ($\Delta\sigma_W$)

Das durch die van-der-Waals-Effekte hervorgerufene elektrische Feld wirkt auf die chemische Verschiebung des Protons in ähnlicher Weise wie das Dipolfeld. Das ursprünglich für intermolekulare Effekte postulierte Modell (vgl. Kap. 2.6) wurde später für die quantitative Erfassung intramolekularer van-der-Waals-Effekte angewandt [12]. Auf Grund der bisherigen Resultate besteht jedoch eine Unsicherheit bezüglich des Ausmasses der intramolekularen van-der-Waals-Effekte (vgl. Kap. 2.8.6).

2.4 Anisotropie der Suszeptibilitäten des Lösungsmittels ($\sigma_{\text{Magn}}^{\text{LSM}}$)

Die Lösungsmittelleffekte stabförmiger und scheibenförmiger Lösungsmittelmolekeln, die eine grosse diamagnetische Anisotropie aufweisen, sind sehr gross. Der Effekt lässt sich mit einer zur Mc Connell'schen Gleichung (2.3) analogen Formel berechnen [13].

Die grosse praktische Bedeutung der Effekte aromatischer Lösungsmittel beruht auf der Tatsache, dass in den meisten Fällen die Lösungsmittelmolekeln bezüglich Substanzmolekeln spezifisch orientiert sind. Die Orientierung ist auf das Entstehen von Kollisionskomplexen zurückzuführen [14] [15]. Die sterische Anordnung der Komplexbildungspartner lässt sich in den meisten Fällen berechnen. So ist z. B. der Effekt des Benzolmoleküls in Abhängigkeit seiner Koordinaten bekannt [16].

Die Lösungsmittelmolekeln sind bezüglich funktioneller Gruppen verschiedener Molekeln oft gleich orientiert. Diese Tatsache ermöglicht es mit Hilfe der Verschiebungen

$$\Delta = \nu_{\text{CCl}_4} - \nu_{\text{C}_6\text{H}_6} \quad \text{auf Grund empirischer Regeln sterische Zuord-}$$

nungen treffen zu können [14]. In cyclischen Ketonen können zum Beispiel axiale und äquatoriale Protonen bzw. Methylgruppen unterschieden werden [17]. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Verschiebungen $\Delta = \nu_{\text{CCl}_4} - \nu_{\text{C}_6\text{H}_6}$ auch in

Abwesenheit funktioneller Gruppen, in gesättigten Kohlenwasserstoffen eine Information über die Struktur insbesondere über die Molekülausdehnung liefern [18] .

2.5 Intermolekulare elektrische Effekte des Lösungsmittels (σ_{E1}^{LSM})

Intermolekulare elektrische Effekte auf die chemische Verschiebung eines Protons sind zu beobachten, falls die Substanzmolekel einen elektrischen Dipol (oder Quadrupol) besitzt. Sie liefern einen wesentlichen Beitrag zur chemischen Verschiebung, wenn die Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels stark von 1,0 verschieden ist. In diesem Fall wird die Umgebung des gelösten Moleküls polarisiert, was ein Reaktionsfeld zur Folge hat. Löst man eine Substanz, die ein Dipolmoment μ und einen Brechungsindex n besitzt, in einem Lösungsmittel auf, welches eine Dielektrizitätskonstante ϵ aufweist, so tritt nach Onsager [19] ein Reaktionsfeld R auf:

$$R = \frac{2(\epsilon - 1)(n^2 - 1)\mu}{3(2\epsilon + n^2)a} \quad (2.7)$$

wobei a die Polarisierbarkeit des gelösten Moleküls bedeutet. σ_{E1}^{LSM} kann nun mit Hilfe der Gleichung (2.6) berechnet werden, indem man R_z und R^2 für E_z bzw. E^2 einsetzt.

Falls die gelöste Substanz ein Quadrupolmoment (Θ) besitzt, lässt sich das Reaktionsfeld nach Buckingham [13][20] folgendermassen errechnen:

$$R' = \frac{6(\epsilon - 1)}{3\epsilon + 2} \frac{\Theta}{r^5} \quad (2.8)$$

r steht dabei für den Radius des Probemoleküls.

2.6 Intermolekulare van-der-Waals-Effekte (σ_W^{LSM})

Den van-der-Waals-Effekten liegen intermolekulare Wechselwirkungen zu Grunde, von denen auch die Elektronenstruktur der Molekel erfasst wird. Diese Störungen führen erfahrungsgemäss immer zu einer Entschirmung des Protons [21]. Verschiedene Mechanismen sind postuliert worden [11] [21]. Der wichtigste Beitrag ist nach Bothner-By [22] der Tatsache zuzuschreiben, dass das Quadrat des fluktuierenden elektrischen Feldes F^2 , das durch die Lösungsmittelmolekeln hervorgerufen wird, nicht ausgemittelt wird. Die quantenmechanische Näherungsrechnung von Raynes et al. [21] führt zur Gleichung (2.9).

$$F^2 = \frac{3 \alpha I}{R^6} \quad (2.9)$$

wobei α die Polarisierbarkeit, I das Ionisationspotential und R den intermolekularen Abstand bedeuten. Der Beitrag zur Abschirmungskonstanten σ ist durch Gleichung (2.10) gegeben:

$$\sigma_W^{LSM} = - 10^{-18} F^2 \quad (2.10)$$

Die van-der-Waals-Effekte sind von Zürcher [23] als Ursache für den abschirmenden Effekt vicinaler Methylsubstituenten postuliert worden. Nach diesem Modell tritt der entschirmende Einfluss der Lösungsmittelmolekeln mit der räumlichen Nähe einer Methylgruppe in Konkurrenz. Aus diesem Grunde bewirkt die Einführung von Methylsubstituenten eine zusätzliche Abschirmung (vgl. Kap. 3 und 4).

2.7 Einfluss der Volumenszeptibilitätsunterschiede auf die chemische Verschiebung ($\sigma_{\text{Vol}}^{\text{LSM}}$)

Falls die zu untersuchende Lösung und die Referenz, worauf die Messung bezogen wird, verschiedene Volumenszeptibilitäten aufweisen, erfahren sie verschiedene lokale Magnetfelder. Der daraus resultierende Effekt auf die Abschirmungskonstante ist in Gleichung (2.11) für zylinderförmige Proben mit dünner Glaswand angegeben:

$$\sigma_{\text{Vol}}^{\text{LSM}} = \frac{2 \pi}{3} (\chi_{\text{v, Ref}} - \chi_{\text{v, LSG}}) \quad (2.11)$$

Dabei sind $\chi_{\text{v, Ref}}$ und $\chi_{\text{v, LSG}}$ die Volumenszeptibilitäten der Referenz bzw. der Lösung. Diese Korrektur ist jedoch mit verschiedenen Fehlern behaftet, da einerseits die Volumenszeptibilitäten der Lösungen nicht immer genau bekannt sind, und andererseits die Probe in der Praxis keine nicht ideal zylindrisch ist⁴⁾. Die mit Hilfe der Gleichung (2.11) berechneten $\sigma_{\text{Vol}}^{\text{LSM}}$ -Werte können um 20 - 30 % von den experimentellen Werten abweichen [24].

Die Korrekturfaktoren wären für sphärische Proben gleich Null [25], solche Proben lassen sich aber nur sehr schwer herstellen. Die Verwendung interner Referenzen⁵⁾ mit deren Hilfe man diese Korrektur auch umgehen könnte, hat den Nachteil, dass die Lösungsmittelleffekte auch die chemischen Verschiebungen der Protonen der Referenzsubstanz beeinflussen. Die gemessenen Lösungsmittelleffekte auf die chemische Verschiebung eines Protons stellen somit den Unterschied zwischen den Lösungsmittelleffekten auf die chemischen Verschiebungen der Protonen der Substanz und der Referenz dar (vgl. Kap. 6).

4) So sind für Wasser, das in Glaskapillare gefüllt wurde chemische Verschiebungsdifferenzen bis zu 0,05 ppm festgestellt worden.

5) Eine interne Referenz liegt dann vor, wenn sich die Referenzsubstanz zusammen mit der Probe in Lösung befindet. Wird die Referenzsubstanz in einem Gefäß in die Probelösung hineingebracht, so liegt eine externe Referenz vor.

2.8 Ausmass der durch die einzelnen Mechanismen hervorgerufenen Änderungen in $\Delta\sigma$.

Um den Einfluss der einzelnen Mechanismen zu illustrieren, werden einige Beispiele über das Ausmass der Beiträge zur Abschirmungskonstanten aufgeführt. Sämtliche Werte sind in Hz bei 60 MHz angegeben (negatives Vorzeichen bedeutet Abschirmung).

2.8.1 Anisotropie der magnetischen Suszeptibilitäten ($\Delta\sigma_{\text{Magn}}$)

Die magnetischen Anisotropieeffekte von Mehrfachbindungen und aromatischen Systemen sind besonders gross und räumlich weitreichend. Wird z.B. in Steroiden eine Einfachbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 4 und 5 durch eine Doppelbindung ersetzt, so lässt sich die Verschiebung des Signals der 19-Protonen auf Grund des Anisotropiemodells auf 16,8 Hz abzuschätzen [10]. Der grosse Anisotropieeffekt der aromatischen Substituenten wurde durch das Vorhandensein eines Ringstroms erklärt. Johnson und Bovey haben mit Hilfe des Ringstrommodells den Effekt eines Benzolmoleküls in Abhängigkeit seiner Koordinaten berechnet [16]. Ihre Gleichung ermöglicht die Berechnung sowohl intramolekularer als auch intermolekularer Effekte, und ist somit ein wertvolles Hilfsmittel des organischen Chemikers in der Interpretation von Kernresonanzspektren. Nach dieser Gleichung beträgt der Ringstromeffekt in einem Abstand von $4,17 \text{ \AA}$ vom Ringzentrum in der Ringebene $+42,9 \text{ Hz}$, und im gleichen Abstand senkrecht zur Ringebene $-22,5 \text{ Hz}$.

Der relativ grosse Anisotropieeffekt der Einfachbindungen ist noch keine allgemein akzeptierte Tatsache. Diese Effekte werden im Rahmen dieser Arbeit ausführlich behandelt. Die Berechnungen auf Grund der Gleichungen von ApSimon et al. [9] zeigen, dass die Summe dieser Effekte zwischen $-34,3$ und $+5,6 \text{ Hz}$ in Abhängigkeit des dihedralen Winkels variiert, falls ein vicinaler Methylsubstituent eingeführt wird. Die experimentell beobachteten Werte sind etwas grösser (vgl. Kap. 4).

2.8.2 Elektrische Dipolfeldeffekte ($\Delta\sigma_{\text{Dip}}$)

Dieses Modell wird vom organischen Chemiker seltener angewandt als das Anisotropiemodell. Die Berechnungen zeigen jedoch, dass die elektrischen Dipolfeldeffekte erheblich zur chemischen Verschiebungsänderungen beitragen können.

Als Folge der Substitution eines Protons in 6- β -Stellung durch ein Chloratom werden die 19-Methylprotonen in Steroiden um 19 Hz entschirmt [23]. Das Dipolfeld einer Nitrogruppe verschiebt nach Buckingham [11] die Resonanzsignale der ortho-, meta- und paraständigen Protonen in Aromaten um 49,8, 9,0 bzw. 0,1 Hz.

2.8.3 Intramolekulare van-der-Waals-Effekte ($\Delta\sigma_{\text{W}}$)

Wie bereits erwähnt, wird dieses Modell gelegentlich zur Erklärung intramolekularer Effekte verwendet.

Abraham und Holker [12] haben den van-der-Waals-Effekt einer 4- β -Methylgruppe auf die chemische Verschiebung des 2- β -Protons in einem 3-Ketosteroid untersucht. Sie haben mit Hilfe der Gleichung (2.9) einen Wert von 16,2 Hz berechnet. Es wurde dabei ein interatomarer Abstand von 2,9 Å angenommen. Diese Berechnung scheint aber die Grösse der van-der-Waals-Effekte zu überschätzen. Im Falle vicinaler Methylsubstituenten können nämlich die Abstände zwischen Methylgruppe und Wasserstoffatom 2,4 - 2,5 Å betragen. Wären die übrigen Faktoren in Gleichung (2.9) unverändert, so würde bei einem Abstand von 2,5 Å eine Entschirmung von + 39 Hz auftreten. Experimentell wird hingegen ein totaler Effekt von -35 Hz beobachtet (vgl. Kap. 4.1).

2.8.4 Anisotropie der Suszeptibilitäten des Lösungsmittels ($\sigma_{\text{Magn}}^{\text{LSM}}$)

Dieser Beitrag ist bei der Verwendung aromatischer Lösungsmittel besonders gross, indem Werte bis zu 1,5 ppm beobachtet wurden. Buckingham et al. [13] haben den Einfluss des Benzols auf die chemische Verschiebung von Methan mit

Hilfe der McConnell'schen Gleichung zu -78 Hz berechnet. Es wurde dabei das Vorhandensein zweier Benzolmoleküle in einem Abstand von $4,5 \text{ \AA}$ angenommen. Die Verwendung der Gleichung von Johnson und Bovey [16] würde jedoch einen etwa halb so grossen Effekt voraussagen. Experimentell wurde eine Verschiebung von -19,8 Hz beobachtet [13] .

Die Wirkung stabförmiger Lösungsmittelmolekel ist von Buckingham et al. untersucht worden [13] . Sie haben den Einfluss von Schwefelkohlenstoff auf die chemische Verschiebung von Methan unter Verwendung der McConnell'schen Gleichung (2.3) auf +30,0 Hz geschätzt. Dieser Wert zeigt eine gute Uebereinstimmung mit dem Experiment (+25,2 Hz).

2.8.5 Intermolekulare elektrische Effekte (σ_{El}^{LSM})

Die Reaktionsfeldeffekte können mit Hilfe der Gleichung (2.7) berechnet werden. Die Berechnungen zeigen, dass die Protonen von Acetonitril in Aceton als Lösungsmittel um +23,4 Hz entschirmt sind relativ zur chemischen Verschiebung in n-Hexan als Lösungsmittel [13] . Die gemessene Verschiebungsdifferenz $\Delta\nu = (\nu_{Aceton} - \nu_{n-Hexan})$ beträgt + 17,5 Hz [13] .

2.8.6 Intermolekulare van-der-Waals-Effekte (σ_W^{LSM})

Die Aenderung der chemischen Verschiebung der Protonen einer Substanz, die dann erfolgt, wenn ein isoliertes Molekül in eine Lösung gebracht wird, beträgt bei der Verwendung eines apolaren Lösungsmittels wie z.B. Cyclopentan, das keine bedeutende magnetische Anisotropie aufweist + 6 - + 13 Hz [22], [26] . Diese Verschiebung der Signale wird durch die van-der-Waals-Effekte des Lösungsmittels hervorgerufen [22], [26] .

2.8.7 Effekt der Unterschiede zwischen den Volumenssuszeptibilitäten
von Lösungsmittel und Referenz ($\sigma_{\text{Vol}}^{\text{LSM}}$)

Die Grösse dieser Effekte ist durch die Volumenssuszeptibilitäten der Lösung und Referenz bestimmt. Wird z.B. das Spektrum einer Substanz in einer unendlich verdünnten Chloroformlösung bezüglich einer mit Tetramethylsilan gefüllten Kapillare gemessen, so müssen sämtliche chemische Verschiebungen um $-2/3 \pi (\chi_{\text{Ref}} - \chi_{\text{LSG}}) = -23,9$ Hz korrigiert werden (vgl. Gleichung 2.11). Experimentell wurde eine Korrektur von $-32,0$ Hz ermittelt.

3. EINFLUSS VON SUBSTITUENTEN AUF DIE CHEMISCHE VERSCHIEBUNG DER PROTONEN IN BICYCLO[2.2.1]HEPTAN- UND BICYCLO[2.2.2]-OCTAN-DERIVATEN

3.1 Einleitung

In neuerer Zeit ist bekannt geworden, dass Alkylsubstituenten die chemische Verschiebung vicinaler Wasserstoffatome in hohem Masse beeinflussen können [27]-[31].

Eliel et al. haben die Kernresonanzspektren alkylsubstituierter Cyclohexanole untersucht [27]. Der Effekt der Alkylgruppen verschiedener Lage auf die chemische Verschiebung des Wasserstoffatoms in Stellung 1 wurde untersucht. Eine vicinale Methylgruppe verschiebt z.B. das Kernresonanzsignal eines Protons in synclinaler Konformation durchwegs nach höherem Feld, in antiperiplanarer Konformation nach tieferem Feld. Die Untersuchungen von H. Booth et al. [28], [29] zeigen, dass der Effekt der Alkylgruppen in den Cyclohexylaminen analog zu dem in Cyclohexanolen sind. Aehnliche Untersuchungen haben Longone und Miller an Cyclopropansystemen vorgenommen [30]. Es wurde dabei beobachtet, dass die Ringprotonen durch eine Methylgruppe in der cis-Stellung abgeschirmt und in trans-Stellung entschirmt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird über Untersuchungen der Effekte von Methylsubstituenten an konformativ starren Ringsystemen berichtet. Der grosse Vorteil solcher Systeme besteht darin, dass die sterische Anordnung des Substituenten bezüglich des untersuchten Wasserstoffatoms genau definiert ist. Konformativ starre Ringsysteme sind bei der Untersuchung von Substituenteneffekten in der Protonenresonanzspektroskopie öfters mit Erfolg verwendet worden [32]-[34].

Als geeignete Modelle zur Untersuchung von Alkylsubstituenteneffekten sind in der vorliegenden Arbeit die Bicyclo [2.2.1]-heptane 1 und 2, das Bicyclo[2.2.2]octen 3 sowie ihre Derivate 4 - 13⁶⁾ herangezogen worden, die dadurch charakterisiert sind, dass sie in 2-Stellung eine CH₂-R-Gruppe tragen.

6) Die Herstellung der mit Ausnahme von 9 bereits anderweitig beschriebenen Verbindungen verdanke ich den Herren PD Dr. K. Schaffner, Dr. H. P. Hamlow und P. A. Thentorey (Diplomarbeit ETH, Zürich 1965).



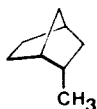
1



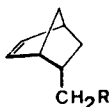
2



3



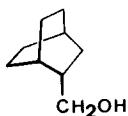
4



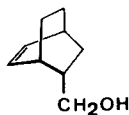
- 5 R: H
 6 R: OH
 7 R: CHO
 8 R: COOH
 9 R: COOCH₃
 10 R: CN



11



12



13

3.2 Das Kernresonanzspektrum von 2-endo-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.1]hepten-(5) (6)

Ein typisches Beispiel für das Protonenresonanzspektrum der Bicycloheptan-derivate stellt das Spektrum der Verbindung 6 dar. Die Spektren der übrigen Vertreter 5, 7-10 sind weitgehend analog, der einzige wesentliche Unterschied besteht in der Lage der 2-endo-Methylensignale.

Das bei 100 MHz in CDCl₃ aufgenommene Spektrum der Verbindung 6 ist in Figur 3.1 wiedergegeben. Es kann als Spektrum erster Ordnung behandelt werden. Die einzelnen Signale wurden mit Hilfe von Doppelresonanzexperimenten (Figur 3.2B - 3.2F) zugeordnet. Nach dieser Zuordnung absorbiert das 3n Proton⁷⁾ bei

7) Die Numerierung der Protonen ist in Tabelle 3.1 angegeben.

höchstem Feld, d.h. bei 0,50 ppm. Die 7-Protonen absorbieren bei 1,26 (7a) bzw. 1,44 ppm (7b). Die grosse "long-range"-Kopplung über 4- σ -Bindungen ($J_{7b-3n} = 2,6$ Hz) (Fig. 3.2B) steht in Uebereinstimmung mit den in ähnlichen Systemen beobachteten "long-range"-Kopplungen. J. Meinwald und Y. C. Meinwald haben z.B. zwischen den 7-anti- und 3-endoständigen Protonen in Nor-kampferderivaten Kopplungen von 3-4 Hz beobachtet [35]. Diese Kopplungen können unter Annahme der Gültigkeit des "W"-Mechanismus [36][37] rationalisiert werden. Das 3n-Proton steht weiter mit dem Proton bei 1,80 ppm in Spin-Spin-Wechselwirkung: $J = 11,5$ Hz (Fig. 3.2C). Diese Kopplungskonstante entspricht in ihrer Grösse einer geminalen Kopplung. Der Kopplungspartner muss also das 3x-H sein: $\delta_{3x} = 1,80$ ppm. Der dritte Kopplungspartner des 3n-Protons bei 2,3 ppm zeigt eine weitere Kopplung mit der 2n-CH₂-Gruppe (Fig. 3.2D), muss also das 2-exoständige Proton sein. Die 2n-Methylengruppe stellt in erster Näherung den AB-Teil eines ABX-Systems dar, wobei $\delta_A = 3,25$ ppm, $\delta_B = 3,35$ ppm und $J_{AB} = 11$ Hz. Die beiden Doppelresonanzexperimente E und F (Fig. 3.2E und 3.2F) ermöglichen die Zuordnung der restlichen vier Protonen in 1-, 4-, 5- und 6-Stellung. Das bei höherem Feld absorbierende Brückenkopfproton (2,8 ppm) zeigt Kopplungen mit dem olefinischen Proton bei tieferem Feld (6,12 ppm) und mit dem 3x-Proton (Fig. 3.2E). Diese letztere Spin-Spin-Wechselwirkung zeigt somit, dass es sich dabei um das Brückenkopfproton in der 4-Stellung handelt (2,8 ppm), dessen olefinischer Kopplungspartner das 5-H ist (6,12 ppm). Die beiden restlichen Protonen absorbieren bei 2,9 (1-H) und 5,96 (6-H) ppm⁸⁾.

8) Die hier getroffene Zuordnung der chemischen Verschiebung zu den Protonen verschiedener Lage steht in Uebereinstimmung mit derjenigen, die nach Abschluss dieser Arbeit von Foster und McIvor veröffentlicht wurde [38].

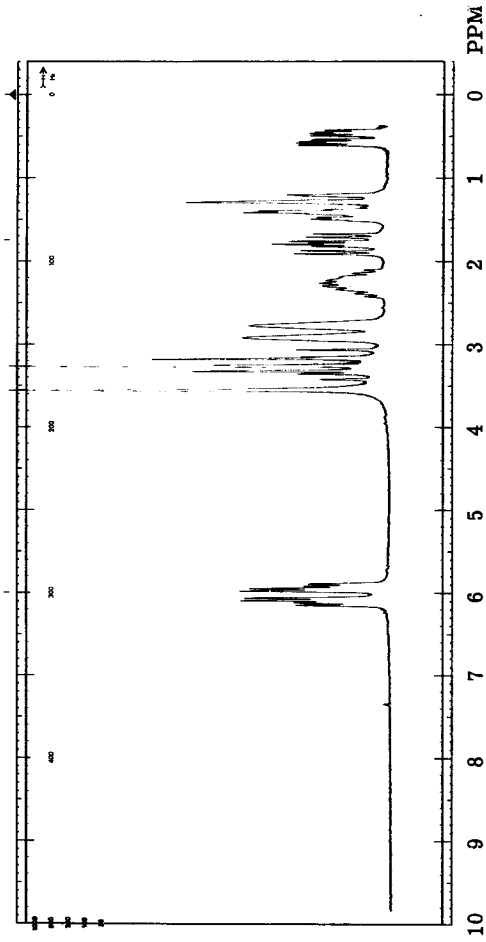


Fig. 3.1 Protonenresonanzspektrum von 2-endo-Hydroxynethyl-bicyclo [2.2.1] hepten-5 (6).

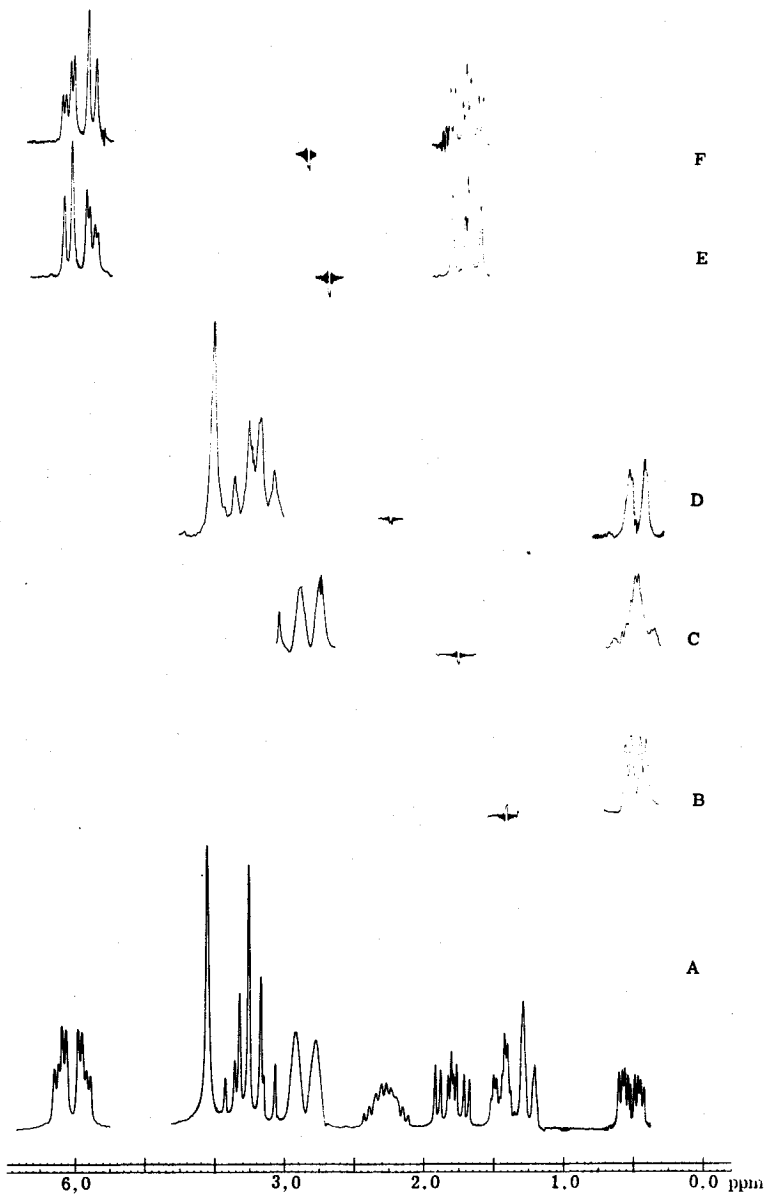


Fig. 3.2 Doppelresonanzexperimente an 2-endo-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.1]-hepten-5 (6).

3.3 Allgemeine Diskussion der Kernresonanzspektren der Verbindungen 1 - 13

Aus dem Vergleich der chemischen Verschiebungen von den in 2-endo-Stellung substituierten Verbindungen relativ zu den entsprechenden unsubstituierten Vertretern 1, 2 und 3 geht hervor, dass durch die 2-endo-Substitution generell grosse Aenderungen in der chemischen Verschiebung vom 3-endo-H verursacht werden (Tabelle 3.1 und 3.2).

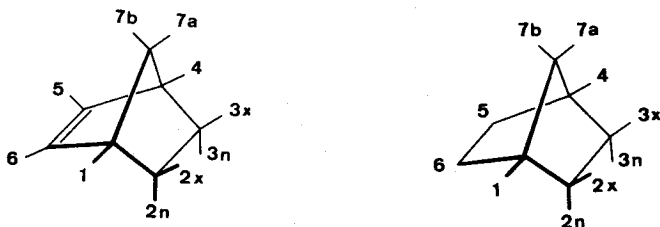
Die in Tabelle 3.3 und 3.4 für die Hydroxy- bzw. Cyanomethyl-bicycloheptene 6 und 10 in Funktion von Temperatur und Lösungsmittel für die Protonen verschiedener Lage zusammengestellten chemischen Verschiebungen zeigen, dass allgemein die Einflüsse von Lösungsmittel und Temperatur klein sind. Für die gegenüber Deuteriochloroform durch Benzol bzw. Pyridin als Lösungsmittel verursachten Aenderungen der chemischen Verschiebung dürfte grösstenteils das anisotrope Verhalten dieser Lösungsmittel verantwortlich sein.

Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass eine Methylgruppe in 2-endo-Stellung die chemische Verschiebung des 3-endo-Wasserstoffatoms in der gleichen Richtung und Grössenordnung beeinflusst, wie dies für die übrigen untersuchten Substituenten $\text{CH}_2\text{-R}$ der Fall ist. Relativ zur unsubstituierten Verbindung wird durch diese Methylgruppe das 3-endo-H (synplanare Konformation) durchwegs abgeschirmt, das 3-exo-H (anticlynale Konformation) entschirmt, während das Wasserstoffatom in Stellung 1 nur unbedeutend beeinflusst wird.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass der Effekt einer vicinalen Methylgruppe in allen geprüften Fällen (Cyclohexane [27] - [29], Cyclopropane [30] und Bicycloheptane) die gleiche Konformationsabhängigkeit zeigt. Es tritt nämlich bei kleinen dihedralen Winkeln eine Abschirmung, bei grossen dihedralen Winkeln eine Entschirmung des benachbarten Protons auf.

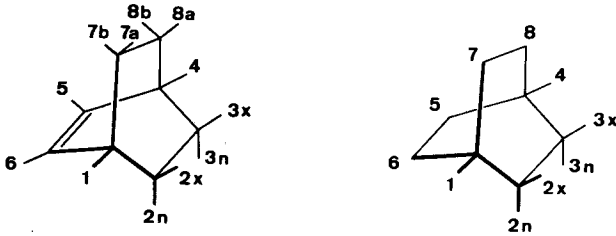
Um weitere Informationen über Methylsubstituenteneffekte zu erhalten, soll in der Folge eine umfassendere Anzahl von Fällen überprüft werden (vgl. Kap. 4).

Tabelle 3.1 Chemische Verschiebungen in CDCl_3 der Protonen der Bicyclo-[2.2.1]heptane 1, 2 und 4-11 (ppm relativ zu TMS)



Proton	1		2		4	5	6	7	8	9	10	11
	$\text{CCl}_4[39]$	$\text{CCl}_4[39]$	$\text{CCl}_4[39]$	$\text{CCl}_4[39]$								
2-n, 2-n- CH_2 , 2-n- CH_3	0,98	0,94	1,18	1,18	0,85	0,78	3,25 3,35	2,3	2,2	2,2	2,13	-
3-n	0,98	0,94	1,18	1,18	0,55	0,41	0,50	0,59	0,58	0,56	0,62	-
2-x, 2-x- CH_2	1,63	1,57	1,46	1,49	-	2,02	2,3	-	2,4	2,4	2,4	3,57 3,72
3-x	1,63	1,57	1,46	1,49	1,79	1,84	1,80	1,99	1,96	1,96	2,02	-
5	6,02	5,93	-	-	-	6,11	6,12	6,17	6,14	6,17	6,26	6,12
6						5,91	5,96	5,93	5,95	5,93	6,00	6,08
7-a	1,12	1,07	1,18	1,21	-	1,25	1,26	1,30	1,29	1,28	1,31	-
7-b	1,34	1,32	1,18	1,21	-	1,33	1,44	1,45	1,40	1,40	1,51	-
1	2,87	2,83	2,19	2,20	-	2,7	2,9	2,8	2,8	2,8	2,9	2,8
4						2,6	2,8					

Tabelle 3.2 Chemische Verschiebungen in CDCl_3 der Protonen der Bicyclo [2.2.2]octane 3, 12 und 13 (ppm relativ zu TMS)



Proton	Verbindung		
	3 [40]	12	13
2-n, 2-n- CH_2	1,3	3,57	3,17
3-n	1,3	0,98 ⁹⁾	0,72
2-x	1,5	} 1,3 - 2,0	1,9
3-x	1,5		1,71
5 oder 6	6,25		6,1
			6,3
7-a, 8-a	1,5		1,4
7-b, 8-b	1,3		1,4
1, 4	2,49		2,5

9) Die Zuordnung dieses Signals ist fraglich.

Tabelle 3.3 Temperatur und Lösungsmittel-Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen der Protonen von 2-endo-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.1]hepten-(5) (6) (ppm relativ zu TMS)

Proton	CDCl ₃		CDBr ₃		Aceton		Dimethyl- Pyridin Benzol sulfoxid	
	31°	31°	100°	31°	-50°	31°	31°	31°
2-n-CH ₂	3,24 3,38	3,18 3,34	3,18 3,26	3,13 3,29	2,99 3,28	2,96 3,14	3,42 3,61	3,23 3,37
2-x	2,28	2,25	2,3	2,25	2,3	2,16	2,49	2,28
3-n	0,50	0,47	0,52	0,47	0,38	0,39	0,58	0,46
3-x	1,80	1,79	1,77	1,77	1,73	1,71	1,80	1,71
6	5,96	5,95	5,84	5,95	5,91	5,93	6,03	5,97
5	6,12	6,12	6,03	6,10	6,07	6,10	6,11	6,02
7-a	1,26	1,25	1,24	1,25	1,24	1,20	1,30	1,17
7-b	1,45	1,42	1,41	1,39	1,35	1,32	1,50	1,48
1	2,9	2,9	2,8	2,94	2,91	2,8	3,12	2,99
4	2,8	2,9	2,8	2,76	2,74	2,8	2,72	2,65

Tabelle 3.4 Temperatur- und Lösungsmittel-Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen der Protonen von 2-endo-Cyanomethyl-bicyclo[2.2.1]hepten-(5) (10) (ppm relativ zu TMS)

Proton	Flüssig 31°	CDCl ₃		CDBr ₃		Aceton		Dimethyl- sulfoxid 31°	Pyridin 31°	Benzol 31°
		31°	-20°	31°	130°	31°	-60°			
2-n-CH ₂	2,11	2,13	2,17	2,20	2,14	2,22	2,22	2,22	2,11	1,43
2-x ¹⁰⁾	-	2,4	-	-	-	-	-	-	-	-
3-n	0,58	0,62	0,60	0,63	0,61	0,61	0,57	0,53	0,50	0,18
3-x	1,96	2,02	2,02	2,04	2,04	2,02	1,95	1,94	1,82	-
5 oder 6	5,98 6,22	6,00 6,26	6,01 6,27	6,05 6,30	6,00 6,27	6,08 6,32	6,01 6,24	5,99 6,25	5,91 6,14	5,63 5,88
7-a	1,29	1,31	1,33	1,35	1,34	1,37	1,36	1,33	1,13	0,91
7-b	1,45	1,51	1,51	1,51	1,50	1,47	1,43	1,39	1,35	1,25
1, 4	2,9	2,9	2,9	3,0	2,9	2,9	2,9	2,8	2,7	2,5

10) Die Zuordnung der chemischen Verschiebung zu diesem Proton ist nicht ohne weiteres möglich.

