

Räumliche Probleme in der organischen Chemie*

Von Prof. Dr. HANS DAHN

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

J. H. VAN'T HOFF und J. A. LE BEL, die als junge Chemiker im Jahre 1874 die Grundlage zur Stereochemie legten, gingen von Beobachtungen PASTEURS aus: optisch aktive Stoffe treten in Paaren auf, die sich in den gewöhnlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften nicht unterscheiden, sondern nur darin, daß diese beiden sogenannten Antipoden die Polarisationssebene des linear polarisierten Lichtes in entgegengesetzter Richtung (jedoch um den gleichen Betrag) ablenken. Manche dieser Antipoden sind auch im Kristallbau spiegelbildlich, so z. B. gewisse Salze der rechtsdrehenden und linksdrehenden Weinsäure. Eine solche Spiegelbildlichkeit der Eigenschaften führt auf die Vermutung, daß auch die Molekeln von Antipoden sich wie Bild und Spiegelbild verhalten (PASTEUR). Spiegelbildliches Verhalten beliebiger körperlicher Gebilde setzt Asymmetrie voraus; bei organischen Molekeln kann diese, wie VAN'T HOFF und LE BEL fanden, im einfachsten Fall dann auftreten, wenn die Valenzen um ein C-Atom tetraedisch angeordnet sind, d. h. vom Mittelpunkt eines Tetraeders nach dessen vier Ecken führen, und zugleich vier verschiedene Substituenten tragen (Fig. 1).

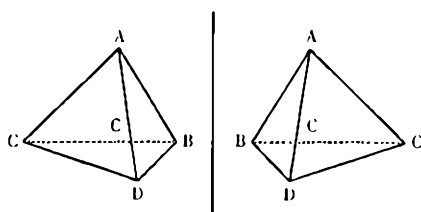


Fig. 1. Asymmetrische Tetraeder

Die Voraussetzung, daß optische Aktivität auftritt, wenn vier verschiedene Substituenten (der Unterschied zwischen Wasserstoff und Deuterium genügt bereits¹) an ein C-Atom gebunden sind, hat sich seither tausendfach bewährt und bietet heute die wichtigste Stütze für die Anschauung vom tetraedrischen Bau des C-Atoms. Auf dieser Basis ruht die Entwicklung dessen, was man als die klassische Stereochemie bezeichnen kann; diese

* Als Habilitationsvorlesung in Basel vorgetragen am 11. Juni 1953.

¹ E. R. ALEXANDER und A. G. PINKUS, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1786 (1949); E. R. ALEXANDER, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3796 (1950); E. L. ELIEL, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3970 (1949); W. FICKERT, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4204 (1952).

umfaßt den Teil der Stereochemie, der mit den experimentellen Hilfsmitteln der klassischen Chemie und den Denkmitteln der Strukturlehre die bekannten großartigen Erfolge erzielte. Sie ist keineswegs abgeschlossen; auch heute noch gibt es eine Breitenentwicklung, die die bewährten klassischen Methoden auf immer neue Stoffe ausdehnt, sobald die chemischen Kenntnisse hierzu ausreichen.

Gewisse Probleme konnte die klassische Stereochemie jedoch grundsätzlich nicht bewältigen; es blieben erhebliche Lücken, die erst durch modernere Denk- und Experimentiermethoden (es sei hier nur an die Röntgenographie erinnert) geschlossen werden konnten. Im folgenden soll über drei Gebiete berichtet werden, in denen in den letzten Jahren über die klassische Stereochemie hinaus wesentliche begriffliche Fortschritte erzielt werden konnten: 1. das Problem der absoluten Konfiguration; 2. einige Fragen der relativen Konfigurationsbestimmungen und 3. neue Anschauungen über die Form von gesättigten Sechsringen.

Das Problem der absoluten Konfiguration

VAN'T HOFF und LE BEL hatten einen Zusammenhang zwischen der makroskopisch wahrnehmbaren optischen Aktivität eines Stoffes und der (nicht direkt wahrnehmbaren) Asymmetrie seiner Molekeln angenommen; ein strenger Beweis für diesen Zusammenhang fehlte jedoch und mußte fehlen, solange es keine physikalische Theorie der optischen Aktivität gab, die zeigen konnte, wie eine gegebene Molekel die Drehung der Polarisationssebene des Lichtes bewerkstelligt. Eine solche physikalische Theorie der optischen Aktivität war jedoch nicht nur aus Gründen der wissenschaftlichen Systematik erwünscht, sondern auch zur Beantwortung der folgenden Frage notwendig (Fig. 2):

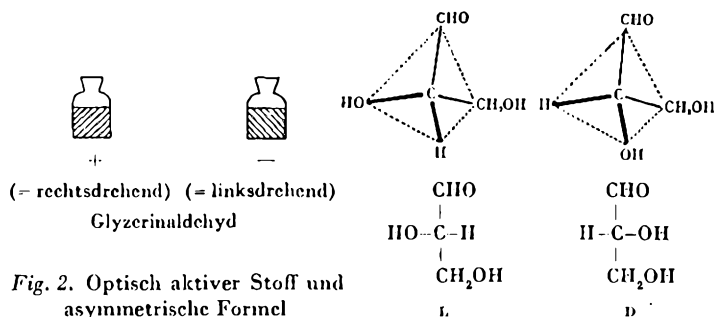


Fig. 2. Optisch aktiver Stoff und asymmetrische Formel

Es existieren zwei Formen des Glycerinaldehyds*, die eine rechtsdrehend (+), die andere linksdrehend (-). Bei Annahme der Tetraederstruktur kann man ferner zwei spiegelbildliche Modelle konstruieren (und aus diesen nach festen Regeln zweidimensionale FISCHERsche Projektionsformeln), die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten; das eine bezeichnet man als D, das andere als L**. Die Frage lautet: Besitzt (+)-Glycerinaldehyd die Formel D oder L? Solange man nicht weiß, auf welche Weise die Glycerinaldehydmolekel die Drehung der Polarisationssebene des Lichtes bewirkt, ist diese Frage nach der «absoluten Konfiguration» des (+)-Glycerinaldehyds nicht zu beantworten. Die Frage schien zu EMIL FISCHERS Zeit so aussichtslos zu sein, und zugleich war eine Antwort aus heuristischen Gründen so wünschenswert, daß man sich entschloß, eine willkürliche Festsetzung an die Stelle der damals unzugänglichen richtigen Antwort zu setzen, auf die Gefahr hin, später alle Resultate umkehren zu müssen. Es wurde willkürlich festgesetzt, daß Modell und Formel D dem (+)-Glycerinaldehyd zuzuordnen seien³.

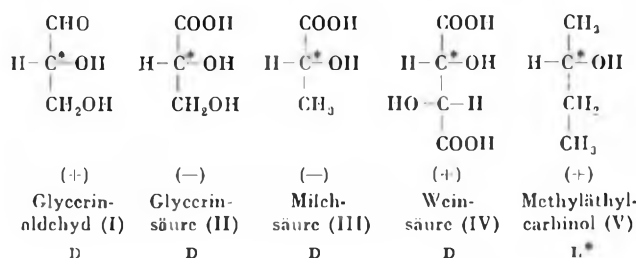
Heute darf man sagen, daß das Problem der absoluten Konfiguration des (+)-Glycerinaldehyds der wahren Lösung sehr nahegekommen ist⁴. Es war zuerst W. KUHN⁵, der sich auf der Basis der modernen theoretischen Physik Vorstellungen über das Zustandekommen der optischen Aktivität machte und daraus 1935 Rechnungen ableitete, die ergaben, daß dem (+)-Glycerinaldehyd wirklich Formel D zukommt. Diese Rechnungen wurden später auch von anderen Seiten ausgehört und bestätigt⁶.

Darüber hinaus ist es nun endlich möglich geworden, das Problem auch experimentell zu bearbeiten, und zwar mit Hilfe von Röntgenstrahlen. Normalerweise gestatten diese nicht, zwischen vorn und hinten und daher auch nicht zwischen rechts und links zu unterscheiden. Wenn man jedoch in die zu durchleuchtenden Kristallgitter bestimmte Schwermetallionen, z. B. Rubidium einbaut, so kann man darauf Hilfsannahmen basieren, die die Unterscheidung von hinten und vorn ermöglichen. Die Ergebnisse dieser Messungen⁷ sind in bester Übereinstimmung mit den KUHNschen Rechnungen. Beide Ver-

fahren sind nicht von vereinfachenden Hilfsannahmen frei, und es wäre z. B. wünschenswert, die Messungen an anderen Stoffen zu wiederholen; dennoch darf das Ergebnis heute auch bei vorsichtigster Beurteilung als recht gut gesichert betrachtet werden.

Einige Fragen der relativen Konfigurationsbestimmungen

Mit der Lösung des Problems der absoluten Konfiguration des (+)-Glycerinaldehyds ist das gleiche Problem auch für zahlreiche andere Stoffe gelöst, die man mit optisch aktivem Glycerinaldehyd in genetische Beziehung setzen können. Wenn man z. B. den rechtsdrehenden Glycerinaldehyd vorsichtig oxydiert, so erhält man die linksdrehende Glycerinsäure⁸; da die Tetraederkonfiguration des asymmetrischen C-Atoms bei dieser Reaktion nicht tangiert wird, muß (-)-Glycerinsäure (II) die gleiche Konfiguration besitzen wie (+)-Glycerinaldehyd (I). Solche Umwandlungen sind bereits früher in großer Zahl durchgeführt worden⁹, um die Konfiguration eines optisch aktiven Stoffes mit der des Glycerinaldehyds zu vergleichen. Man erhielt so ganze Familien von Stoffen, deren relative Konfiguration – relativ nämlich zum Glycerinaldehyd – bekannt war (I–V).



Reihe gleicher Konfiguration an C* (sekundäre Alkohole)

Damit kennen wir heute jedoch auch die absolute Konfiguration dieser Stoffe mit gleicher Sicherheit wie diejenige von Glycerinaldehyd. Tatsächlich sind die oben erwähnten Rechnungen zur Ermittlung der absoluten Konfiguration nicht an Glycerinaldehyd, sondern an Methyläthylcarbinol (V)¹⁰, die Röntgenmessungen an Weinsäure (IV) durchgeführt worden.

* Die Frage, ob die obige Formel von Methyläthylcarbinol als D oder L zu bezeichnen ist, bildet zusammen mit vielen ähnlichen Fragen ein noch nicht gelöstes Nomenklaturproblem. Die obige Bezeichnung folgt einem Vorschlag von R. S. CAIN und C. K. INGOLD (J. Chem. Soc. 1951, 612), der jedoch nicht restlos zu befriedigen vermag.

⁸ A. WOHL und R. SCHELLENBERG, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 1404 (1922).

⁹ Übersicht über die ältere Literatur: K. FREUDENBERG, Stereochemie, p. 675 (1933).

¹⁰ Anschluß von Methyläthylcarbinol an Glycerinaldehyd: vgl. Fußnote ⁸ sowie: M. L. WOLFROM, R. U. LEMIEUX, S. M. OLIN und D. I. WEISBLAT, J. Amer. Chem. Soc. 71, 4057 (1949); J. P. LEROUX und H. J. LUCAS, J. Amer. Chem. Soc. 73, 41 (1951); L. J. RUBIN, H. A. LARDY und H. O. L. FISCHER, J. Amer. Chem. Soc. 74, 425 (1952); K. WIBERG, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3891 (1952).

* Die folgende Argumentation wird am Beispiel des Glycerinaldehyds durchgeführt, da dieser traditionellerweise dem System der Stereochemie zugrunde liegt. Die Forschung arbeitete mit anderen Stoffen (siehe unten).

** Früher verwendete man die Buchstaben d und l, die jedoch auch manchmal zur Bezeichnung des Drehungssinnes (statt + und -) verwendet wurden und daher nicht mehr eindeutig waren².

² Vgl. H. B. VICKERY, J. Biol. Chem. 169, 237 (1947).

³ M. A. ROSANOFF, J. Amer. Chem. Soc. 28, 114 (1906); E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 1836, 2683 (1891).

⁴ Zusammenfassende Darstellung: W. KUHN, Z. Elektrochem. 56, 506 (1952); vgl. M. P. BALFE, Sci. Progr. 38, 459 (1950).

⁵ W. KUHN, Z. phys. Chem. (B) 31, 23 (1935).

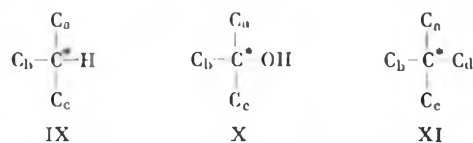
⁶ W. J. KAUFMANN, J. E. WALTER und H. EYRING, Chem. Rev. 26, 339 (1940); J. F. LANE, Science 113, 577 (1951).

⁷ J. M. BILFORD, A. F. PEERDEMAN und A. J. VAN BOMMEL, Nature 168, 271 (1951).

Eine weitere Gruppe von Stoffen, deren Konfiguration relativ zueinander feststeht, sind die α -Aminosäuren. Bekanntlich kommt von den Aminosäuren (mit Ausnahme des optisch inaktiven Glycins) normalerweise nur jeweils einer der beiden Antipoden im Eiweiß vor; durch Umwandlungsoperationen wurde, vor allem von P. KARRER¹¹, festgestellt, daß diese natürlichen Aminosäuren sämtlich die gleiche Konfiguration, das gleiche Modell besitzen (wegen der Drehungssinn von Verbindung zu Verbindung wechselt). Versuche, zu entscheiden, ob dieses gemeinsame Bauprinzip dem D- oder dem L-Modell des Glycerinaldehyds gleicht, stießen jedoch auf beträchtliche Schwierigkeiten: Bei Versuchen, die Aminogruppe einer optisch aktiven Verbindung durch Hydroxyl zu ersetzen, oder umgekehrt, kann die optische Aktivität verlorengehen (Racemisierung), oder – was besonders häufig vorkommt – das Modell kann in sein Spiegelbild umklappen (WALDENsche Umkehrung). Heute sind diese Schwierigkeiten weitgehend überwunden. Man hat nicht nur gelernt, durch sehr sorgfältigen optischen Vergleich¹², z. B. von Milchsäure (III) und ihren Derivaten mit Alanin (VI) und seinen entsprechenden Derivaten, diese Verbindungen sterisch aneinander anzuschließen, sondern kann auch, vor allem dank den Arbeiten der INGOLDSchen Schule, aus den meßbaren kinetischen Erscheinungen, die eine Substitutionsreaktion charakterisieren, auf deren Verlauf schließen und vorhersagen, wann Beibehaltung und wann Wechsel der Konfiguration eintritt¹³. Bisher liefert noch keines der beiden Verfahren strenge Beweise, zusammen aber geben sie Resultate, die mit Zuversicht beurteilt werden dürfen: danach gehören alle natürlichen α -Aminosäuren der L-Reihe an^{12,14}. Auf gleiche Weise hat man Halogen-¹⁵ und Schwefelverbindungen¹⁶ mit guter

Wahrscheinlichkeit an das System des Glycerinaldehyds anschließen können (III, VI–VIII).

Wenn man von diesen Strukturen, deren asymmetrische C-Atome sämtlich sekundär sind, zu tertiären und quartären asymmetrischen Strukturen übergehen will (IX–XI), so ergeben sich neue Schwierigkeiten. Hier fehlen nämlich auch die chemischen Reaktionen,

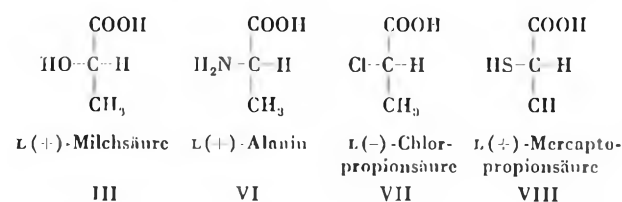


Tertiäre und quartäre asymmetrische C-Atome

die einen sterisch übersichtlichen Übergang zu den sekundären asymmetrischen C-Atomen gestatten, fast vollständig; optische Vergleiche wurden bisher kaum durchgeführt. Es existiert eine Beziehung, die auf einem Vergleich des Verhaltens beim Schmelzen basiert (FREDGA¹⁷); da es sich hier jedoch um eine große und in sich zusammenhängende Gruppe, diejenige der Terpene und Kampfer, handelt und nur ein einziger, noch dazu indirekter Vergleich die Brücke zum Glycerinaldehyd schlagen soll, kann man diese Beziehung noch nicht als endgültig gesichert betrachten.

An dieser Stelle können komplizierter gebaute, zyklische Verbindungen mit mehreren asymmetrischen C-Atomen weiterhelfen. In vielen solchen Stoffen, z. B. Terpenen, Steroiden, Zuckern, Inositen usw., ist nämlich die Konfiguration der verschiedenen asymmetrischen C-Atome relativ zueinander schon lange bekannt. Dies hängt damit zusammen, daß durch den Ring die Substituenten am asymmetrischen Ring-C-Atom ziemlich starr in einer Lage festgehalten werden, so daß man, um die Konfigurationen an diesen C-Atomen relativ zueinander zu erkennen, nur noch Abstandsbestimmungen der Substituenten durchführen muß. Für solche Distanzbestimmungen aber stehen vielerlei Methoden zur Verfügung, teils physikalischer (z. B. Siedepunktregeln), teils chemischer Natur (z. B.: Brückenbildung zwischen geeigneten Gruppen tritt nur bei geeignetem Abstand ein). Wenn nun, wie es sich häufig findet, einzelne der so verknüpften Asymmetriezentren sekundär, andere tertiär oder quartär sind, so hat man nur noch durch geeignete Abbaumethoden die verschiedenen asymmetrischen C-Atome mit daranhängenden Gruppen intakt herauszuschälen und in bekannte offenkettige Stoffe umzuwandeln, um eine eindeutige Verknüpfung der Konfigurationen zu erreichen. Im einzigen bisher durchgeführten Beispiel wurden die Shikimisäure (XII) und ihr Hydrierungsprodukt «epi»-Dihydro-shikimisäure (XIII) benutzt. In beiden Stoffen war durch geeignete Operationen, vor allem Lactonringschlüsse, die relative Lage

¹⁷ A. FREDGA, Ark. Kemi 14B, Nr. 12, 15, 27 (1940); 15B, Nr. 23 (1942); 24A, Nr. 32 (1947); A. FREDGA und J. K. MIETTINEN, Acta Chem. Scand. 1, 371 (1947); J. PORATH, Ark. Kemi 1, 525 (1950); vgl. W. HÜCKEL, J. prakt. Chem. 157, 225 (1941).



Reihe gleicher Konfiguration am sekundären C-Atom

¹¹ Zusammenfassende Übersicht: A. NEUBERGER, Advances Protein Chem. 4, 297 (1948).

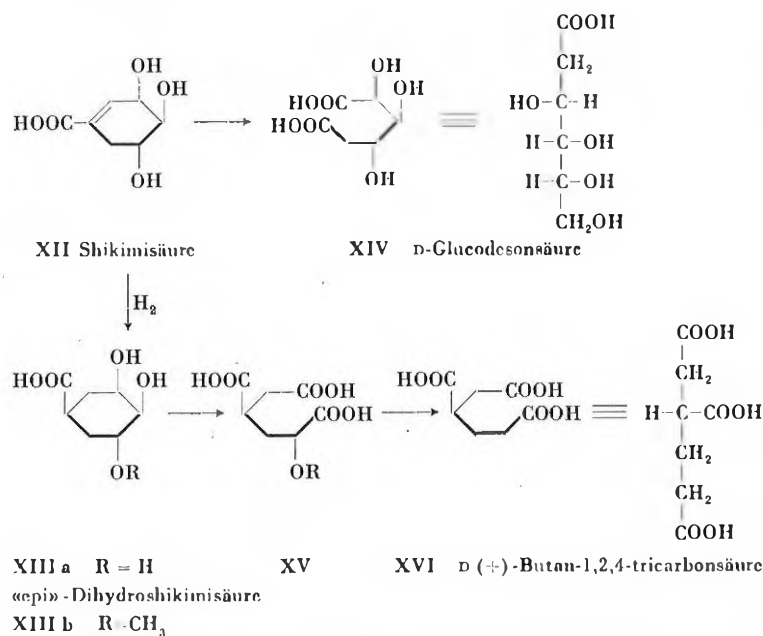
¹² K. FREUDENBERG und F. RHINO, Ber. deutsch. chem. Ges. 57, 1547 (1924); K. FREUDENBERG und A. NOE, Ber. deutsch. chem. Ges. 58, 2399 (1925).

¹³ W. A. COWDREY, E. D. HUGHES, C. K. INGOLD, S. MASTERMAN und A. D. SCOTT, J. Chem. Soc. 1937, 1196, 1201, 1208, 1236, 1243, 1252; E. D. HUGHES, J. Chem. Soc. 1946, 968; P. BREWSTER, F. HIRON, E. D. HUGHES, C. K. INGOLD und P. A. RAO, Nature 166, 179 (1950).

¹⁴ P. BREWSTER, E. D. HUGHES, C. K. INGOLD und P. A. RAO, Nature 166, 178 (1950); M. L. WOLFROM, R. U. LEMIEUX und S. M. OLIN, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2870 (1949).

¹⁵ K. FREUDENBERG, W. KUHN und I. BUMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 63, 2380 (1930); A. J. H. HOUSSA, J. KENYON und H. PHILLIPS, J. Chem. Soc. 1929, 1700; E. D. HUGHES, C. K. INGOLD, R. J. MARTIN und D. F. MEIGH, Nature 166, 679 (1950).

¹⁶ P. A. LEVENE, T. MOI und J. A. MIKESKA, J. Biol. Chem. 75, 337 (1927); vgl. jedoch A. FREDGA, Ark. Kemi 14B, Nr. 12 (1940).

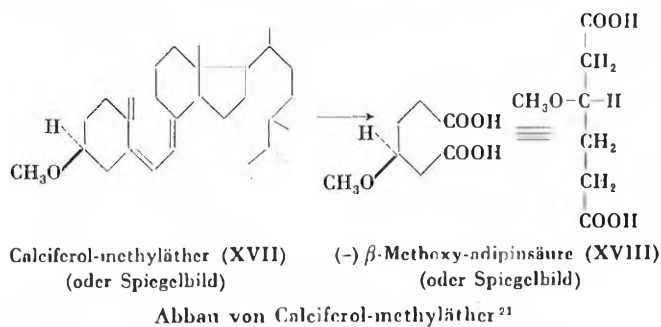


Verknüpfung von sekundären und tertiären asymmetrischen C-Atomen durch Abbau der Shikimisäure^{18, 19, 20}

der Substituenten am Ring und damit die Beziehung der beiden Stoffe zueinander festgestellt¹⁸; unbekannt war dagegen, ob die Formeln XII und XIII oder ihre Spiegelbilder richtig sind. Durch oxydative Ringsprengung von XII an der Doppelbindung, wobei nach Reduktion die bekannte D-Glucodesonsäure (XIV) entstand, wurde der Anschluß an die Glucose und damit an den Glycerinaldehyd erreicht und gezeigt, daß die Formeln XII und XIII zutreffen¹⁹. Andererseits konnte durch Ringöffnung zwischen den Hydroxylgruppen von XIIIb und Entfernung der verbliebenen Hydroxylgruppe das tertiäre Asymmetriezentrum herausgearbeitet werden²⁰. Die erhaltene D-(+)-Butan-1,2,4-tricarbonsäure (XVI), deren Konfiguration damit feststeht, sollte sich mit anderen Stoffen, z. B. mit 3-Methylhexan, 3-Methyladipinsäure und mit Terpenen in Beziehung bringen lassen.

Ein ähnlicher Fall liegt bei der großen Gruppe der natürlichen Steroide vor: auch hier waren zahlreiche Strukturformeln mit der räumlichen Lage der Ringsubstituenten relativ zueinander wohl bekannt; man wußte jedoch nicht, ob die willkürlich gewählten üblichen Formeln oder ihre Spiegelbilder zutreffen. Durch Oxydation von Calciferol-methyläther (XVII) konnten REICHSTEIN und BERGSTRÖM²¹ (-)-3-Methoxy-adipin-

säure (XVIII) erhalten, eine Verbindung, die sich an den Glycerinaldehyd ohne prinzipielle Schwierigkeiten wird anschließen lassen. Nach theoretischen Betrachtungen,



die PRELOG²² kürzlich veröffentlichte, dürften die bisherigen willkürlichen Formeln der Steroide stimmen, während bei den Triterpenen die üblichen Formeln mit ihren Spiegelbildern vertauscht werden mußten²³. Auch Morphin hat sich an das System des Glycerinaldehyds anschließen lassen²⁴, d. h. auch seine absolute Konfiguration ist mit guter Sicherheit bekannt.

Neue Anschauungen über die Form von gesättigten Sechsringen

Ein neues Hilfsmittel, das gestattet, die Lage von Substituenten an gesättigten Sechsringen zu beurteilen, ist in der sogenannten Konformations- oder Konstellationsanalyse entstanden. Bekanntlich kann der gesättigte Sechsring, im Gegensatz zum Benzolring, wegen der Winkel am Kohlenstoff nicht eben sein*; mit tetraedrischen Modellen lassen sich zwei sessel- und eine wannenförmige Konstellation spannungsfrei realisieren, und man glaubte früher, daß die beiden in gleichen Mengen nebeneinander im Gemisch vorkommen und sich leicht ineinander umwandeln. Seit den Messungen von HASSEL²⁵ und PITZER^{26, 27} weiß man jedoch, daß die Sesselform erheblich stabiler ist als die Wannenförmigkeit, und zwar deswegen, weil die H-Atome oder sonstigen Substituenten sich in dieser Konstellation am wenigsten behindern. Normalerweise darf man also die (beiden)

* Ebene Zeichnungen, wie z. B. die Formeln XII, XIII, XVII, werden nur zur Vereinfachung benutzt. Wenn in solchen Formeln, wie z. B. XVII, der Ring in der Papirebene liegt, werden Valenzen, die über die Ebene herausragen, durch einen vollen Strich wiedergegeben, solche, die nach unten herausragen, punktiert. Erstere werden bei Steroiden und Terpenen als β , letztere als α bezeichnet.

²² V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta* 36, 308 (1953); W. G. DAUBEN, D. F. DICKEL, O. JEGER und V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta* 36, 325 (1953); vgl. auch J. A. MILLS, *J. Chem. Soc.* 1952, 4976.

²³ T. G. HALSALL, E. R. H. JONES und G. D. MEAKINS, *J. Chem. Soc.* 1952, 2862; W. KLYNE, *J. Chem. Soc.* 1952, 2916.

²⁴ I. R. C. BICK, *Nature* 169, 755 (1952).

²⁵ O. HASSEL und H. VIERVOLL, *Acta Chem. Scand.* 1, 149 (1947); O. HASSEL und B. OTTAR, *Acta Chem. Scand.* 1, 929 (1947); frühere Literatur daselbst.

²⁶ C. W. BECKETT, K. S. PITZER und R. SPITZER, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 2488 (1947).

²⁷ D. H. R. BARTON, *J. Chem. Soc.* 1953, 1027.

¹⁸ H. O. L. FISCHER und G. DANGSCHAT, *Helv. Chim. Acta* 17, 1200 (1934), 18, 1204 (1935); vgl. R. GREWE und W. LORENZEN, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 86, 928 (1953).

¹⁹ H. O. L. FISCHER und G. DANGSCHAT, *Helv. Chim. Acta* 20, 705 (1937).

²⁰ K. FREUDENBERG und J. GEIGER, *Liebigs Ann. Chem.* 575, 145 (1952).

²¹ S. BERGSTRÖM, *Helv. Chim. Acta* 32, 3 (1949); A. LARDON und T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 32, 1613, 2003 (1949); S. BERGSTRÖM, A. LARDON und T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 32, 1617 (1949).

Sesselformen erwarten, während die Wannenförmung nur ausnahmsweise auftritt (Fig. 3).

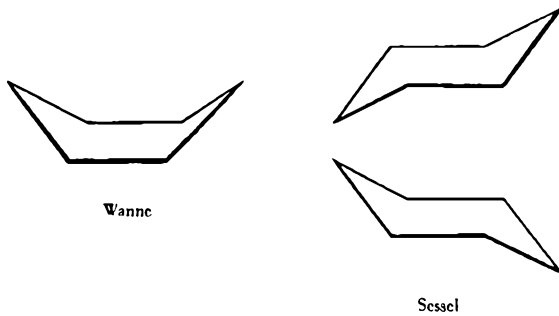


Fig. 3. Wannen- und Sesselformen des Cyclohexanrings

Dieses Bild des Sechsrings ergibt Konsequenzen für die Lage von Substituenten: von den beiden Valenzen an jedem C-Atom, die im vereinfachten flachen Cyclohexanmodell XIX (Fig. 4) über und unter die Ringebene ragen, muß in Wirklichkeit je eine an jedem C-Atom ungefähr in einer Fläche mit den Ringatomen liegen, während die andere senkrecht dazu abwechselnd nach oben und unten herausragt (XX). Die ungefähr in der Ringfläche liegenden bezeichnet man als «äquatorial» (abgekürzt *e*), diejenigen senkrecht dazu als axial (abgekürzt *a*)*; die Unterscheidung läßt sich am Modell in jedem Fall eindeutig durchführen (Fig. 4).

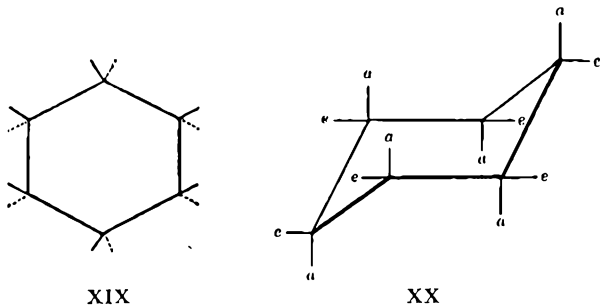


Fig. 4. Äquatoriale (*e*) und axiale (*a*) Substituenten

Die äquatoriale Lage eines Substituenten ist thermodynamisch stabiler als die axiale, weil er äquatorial von der Molekel wegragt und durch andere Substituenten (Modelle zeigen, daß es sich vor allem um solche in meta-Stellung handelt) nicht behindert wird. Wenn nur ein Substituent (außer H-Atomen) am Ring steht, so wird der Ring diejenige Konstellation einnehmen, in der der Substituent äquatorial liegt^{25, 26} (Fig. 5). Man darf jedoch präzisieren, daß die beiden Konstellationen in einem Gleichgewicht stehen, das sehr auf der Seite der einen Form liegt³⁵.

* Der Ausdruck «polar» (*p*), der hierfür bisher häufig benutzt wurde²⁶, gibt zu Verwechslungen mit elektrischer Polarität Anlaß, um die es sich hier jedoch nicht handelt. Daher wurde von BARTON, HASSEL, PITZER und PRELOG²⁸ die Bezeichnung «axial» eingeführt.

²⁸ D. H. R. BARTON, O. HASSEL, K. S. PITZER und V. PRELOG, Nature 172, 1096 (1953).

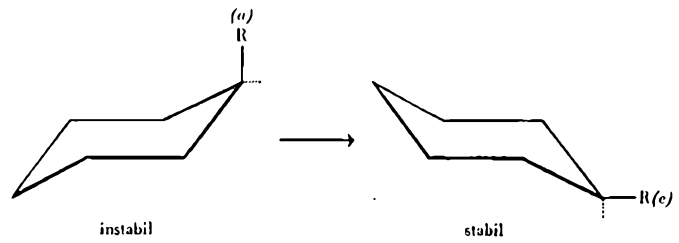


Fig. 5. Ein Substituent ist in der axialen Lage weniger stabil als in der äquatorialen

Wenn mehr als ein Substituent vorliegt, so können unter Umständen nicht alle gleichzeitig äquatorial liegen; dies hängt von ihrer Stellung relativ zueinander (cis oder trans) ab. Bei zwei para-ständigen Substituenten z. B. können beide äquatorial sein (XXIII), wenn der eine die obere, der andere die untere Lage an seinem C-Atom einnimmt, d. h. wenn sie im üblichen flachen Modell (XXI) trans-ständig sind (Fig. 6). Die Konstellation XXII der gleichen Molekel wird als besonders instabil (beide Substituenten axial) nicht vorkommen. – Wenn dagegen die beiden para-Substituenten cis-ständig sind (XXIV), dann kann nur jeweils einer äquatorial sein, der andere muß axial werden (XXV); in der Regel wird dies letztere Los den kleineren von beiden treffen. Da also bei cis-Anordnung ein Substituent axial liegt, muß sie im ganzen weniger stabil sein als die zweifach-

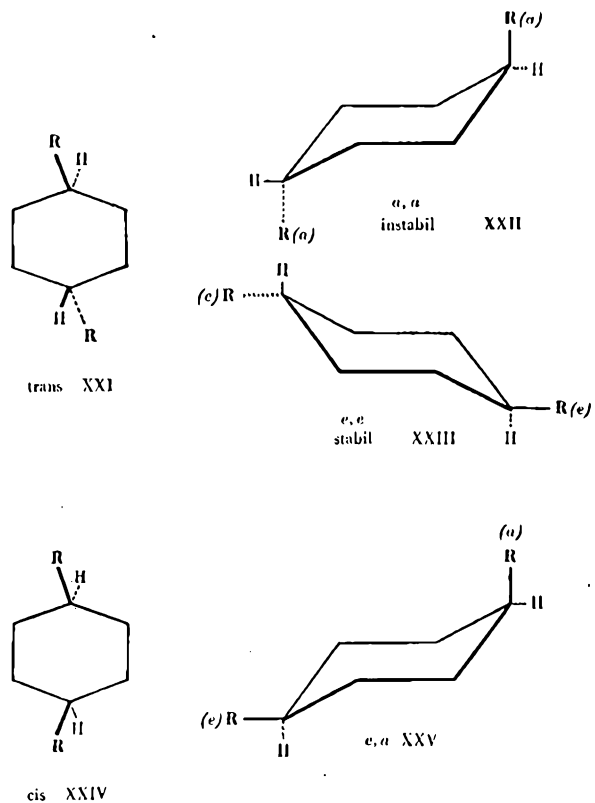


Fig. 6. Zwei para-ständige Substituenten. Bei trans-Stellung (XXI) ist die Konformation XXIII (*e, e*) stabiler als XXII (*a, a*); bei cis-Stellung (XXIV) kann in jeder Konformation nur ein Substituent äquatorial liegen (XXV)

äquatoriale trans-Anordnung; diese Regel war empirisch schon viel früher gefunden worden. Das gleiche gilt für ortho-disubstituierte Sechsringe; bei meta-Disubstitution sind die Stabilitätsverhältnisse von cis und trans gerade umgekehrt, eine Konsequenz der neuen Vorstellungen, die mit älteren Ansichten in Widerspruch steht, sich jedoch experimentell bestätigen ließ²⁰.

Wenn zwei Sechsringe anelliert sind, wie im Dekalin, so kann man sie auch als sich wechselseitig in o-Stellung substituierend betrachten, also das gleiche Prinzip anwenden. Damit erklärt sich die bekannte Tatsache, daß trans-Dekalin stabiler ist als cis-Dekalin^{25, 27, 30}; in beiden sind beide Ringe sesselförmig!

Das gleiche gilt auch für die Steroide^{27, 31}. Es hat schon immer Verwunderung erregt, daß die Natur von den zahlreichen Stereoisomeren (bei 8 asymmetrischen C-Atomen im Ringsystem des Cholestanols sind 256 Isomere zu erwarten) nur sehr wenige Modelle bevorzugt. Wenn man die wohlbekannte räumliche Formel einer Verbindung vom Typ des Cholestanols einmal konsequent in der Sesselform zeichnet (Fig. 7), so läßt sich erkennen, daß dies die bei weitem stabilste aller möglichen Formen sein muß, weil hier alle Ringe (und die Substituenten daran) gegenseitig äquatorial liegen. Die Molekel ist dann ein starres Scheibchen, was man übrigens aus röntgenographischen Messungen schon lange wußte³². Von diesem Standpunkt aus betrachtet ist es auch nicht mehr so verwunderlich, daß neuere Steroid-

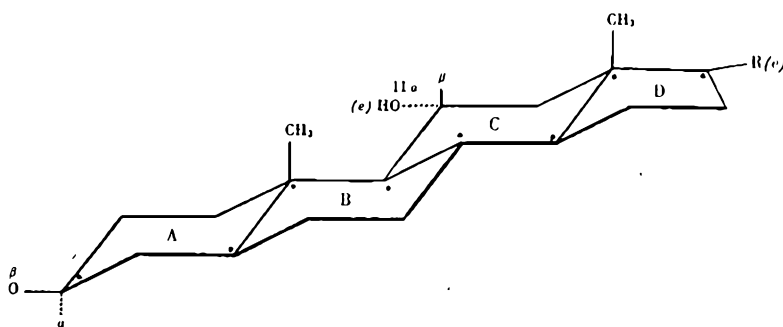


Fig. 7. Konformation der Cholestanmolekel (mit Substituenten in 3- und 11-Stellung)

²⁰ K. S. PITZER und C. W. BECKETT, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 977 (1947); F. D. ROSSINI und K. S. PITZER, *Science* 105, 647 (1947); H. L. GOERING und C. SERRES, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 5908 (1952); D. S. NOYCE und D. B. DENNEY, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 5912 (1952); S. SIEGEL, *J. Amer. Chem. Soc.* 75, 1317 (1953); A. K. BOSE, *Experientia* 9, 256 (1953).

³⁰ O. BASTIANSEN und O. HASSEL, *Nature* 157, 765 (1946); R. B. TURNER, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 2118 (1952); W. HÜCKEL, *Liebigs Ann. Chem.* 441, 1 (1925), 533, 1 (1938).

³¹ D. H. R. BARTON, *Experientia* 6, 316 (1950); D. H. R. BARTON und E. MILLER, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 1066 (1950); D. H. R. BARTON und W. J. ROSENFELDER, *J. Chem. Soc.* 1951, 1048.

³² J. D. BERNAL, *Nature* 129, 277 (1932); *Chem. & Ind.* 51, 466 (1932).

synthesen³³ trotz der großen Zahl von Möglichkeiten gerade das richtige Stereoisomere erreichen: es ist dies eben diejenige Form, die die Molekeln bevorzugt einnehmen. – Auf der gleichen Basis läßt sich z. B. erklären, warum β -Glucose stabiler ist als die α -Form^{25, 31}.

Nicht nur die Stabilität, sondern auch die Reaktionsfähigkeit von Substituenten an Ringverbindungen kann man durch das neue Prinzip deuten^{27, 31}. Den Molekeln läßt sich leicht entnehmen, daß axiale Substituenten viel stärker durch den Ring gehindert werden als die herausragenden äquatorialen Gruppen. Reaktionen an diesen Gruppen, z. B. Veresterungen und Verseifungen an Hydroxyl- und Carboxylgruppen, gehen daher leichter vor sich, wenn diese Gruppen äquatorial sind^{35, 36}. So erklärt sich z. B. die Tatsache, daß Acetoxygruppen in der 3β -Stellung des Cholestanols (äquatorial) leichter verseift werden als in 3α (axial), und in 11β (axial) schwerer als in 11α (äquatorial)³⁷.

Wenn es sich dagegen darum handelt, Reaktionen nicht an den Substituenten durchzuführen, sondern diese gegen andere zu vertauschen (z. B. OH gegen Cl) oder abzuspalten (z. B. Wasserabspaltung aus Alkoholen zur Ausbildung einer Doppelbindung), so gelten andere Regeln. Weil das Reagens bei Austauschreaktionen gewöhnlich «von der Rückseite» her angreift, müßte es bei äquatorialer Stellung vom Ringzentrum aus wirken, was aus Platzmangel kaum möglich ist; für eine solche Reaktion kommen also in erster Linie axiale Gruppen in Frage, äquatoriale sollten reaktionsträge sein. Das entsprechende gilt für Abspaltungsreaktionen; hier sollten normalerweise die beiden abzuspaltenden Gruppen (z. B. H und OH an benachbarten C-Atomen) mit den betreffenden C-Atomen in der gleichen Ebene liegen; dies ist nur möglich, wenn beide Substituenten axial stehen³¹.

Mit Hilfe der neuen Betrachtungsweise, die zuerst von BARTON³¹ angewendet wurde, läßt sich ein sehr großes Tatsachenmaterial von stereospezifischen Reaktionen, vor allem auf dem Gebiet der Steroide und Terpene, in überzeugender Weise deuten. Heute kann das Prinzip als so weit gesichert gelten, daß man es zur Konfigurationsermittlung bei unbekanntem Verbindungen benutzen darf^{29, 38}. Es ist zu erwarten, daß die Bezeichnungen *e* und *a* die alten Ausdrücke cis und trans sowie α und β zwar nicht verdrängen, wohl aber weitgehend ergänzen werden.

³³ L. H. SARETT, G. E. ARTH, R. M. LUKES, R. E. BEYLER, G. I. POOS, W. F. JOHNS und J. M. CONSTANTIN, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 4974 (1952), 75, 422, 2112 (1953).

³⁴ R. E. REEVES, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 1499 (1950).

³⁵ E. L. ELIEL, *Experientia* 9, 91 (1953).

³⁶ L. F. FIESER, J. E. HERZ, M. W. KLOHS, M. A. ROMERO und T. UTNE, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 3309 (1952).

³⁷ L. F. FIESER und M. FIESER, *Natural Products Related to Phenanthrene* (1949).

³⁸ A. K. BOSE, *Experientia* 8, 458 (1952).