

Beugungseffekte in gespannten Cyclohexanderivaten*

Von C. W. JEFFORD und U. BURGER

Institut de Chimie Organique, Ecole de Chimie, Université de Genève, 1211 Genève 4

Summary

The flexional, reflexional and inversion properties of some derivatives of constrained cyclohexanes are described. In the case of the nopinols, isonopinols and pinocampols, it is seen that in general the *gem*-dimethylcyclohexane ring prefers a flattened chair conformation except when there is a severe non-bonded interaction between ring substituents and the *gem*-dimethyl grouping. Moreover it appears that the so-called reflex effect springs mainly from the pinching together of the C₁ and C₅ atoms which leads in turn to a flattening of the chair conformation.

Substituent effects on the ring inversion process of the *gem*-difluorocyclohexane chair conformation are also described. The *syn*-axial methyl-fluorine interaction has a negligible effect on the rate of inversion, whereas the *syn*-axial methyl-methyl interaction has an appreciable effect.

Einführung

Die Formen und das dynamische Verhalten des Cyclohexanringes haben seit Anbeginn der Konformationsanalyse besonderes Interesse genossen^{1,2,3}. Es wird heute allgemein angenommen, daß die Inversion der Sesselform einen cyclohexenartigen Übergangszustand durchläuft, in dem vier C-Atome in einer Ebene liegen^{2,3}. Zwischenstufen des Umklappvorgangs sind eher verdrillte als klassische Bootformen (Abb. 1)^{3,4}.

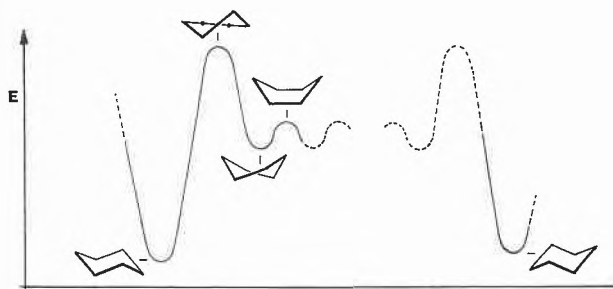


Abb. 1. Energieprofil der Ringinversion des Cyclohexans

* Vor der Société Vaudoise des Sciences Naturelles, Section de Chimie, Lausanne, am 13. Mai 1970 vorgetragen.

¹ a) E. L. ELIEL, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, London 1962. b) N. L. ALLINGER und J. ALLINGER, *Structure of Organic Molecules*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs (N.J.) 1965.

² G. BINSCH, in *Topics of Stereochemistry* (Herausgeber: E. L. ELIEL und N. L. ALLINGER), Band III, S. 97, Interscience, New York/London 1968.

³ J. B. HENDRICKSON, *J. Amer. Chem. Soc.* 83 (1961) 4537.

⁴ a) F. A. BOVEY, E. W. ANDERSON, F. P. HOOD und R. L. KORNGAY, *J. Chem. Physics* 40 (1964) 3099. b) W. S. JOHNSON, V. J. BAUER, J. L. MARGRAVE, M. A. FRISCH, L. H. DREGER und W. N. HUBBARD, *J. Amer. Chem. Soc.* 83 (1961) 606.

Während man von der Sesselform des Cyclohexans weiß, daß sie mit C-C-C-Winkeln von 111,55° etwas flacher ist, als dem normalen Tetraederwinkel von 109,4° entspricht⁵, ist wenig über substituentenbedingte Abflachungen bekannt⁶.

Aufgrund konfigurativer Anomalien α -bromierter Cyclohexanone haben SANDRIS und OURISSON⁷ einen Effekt aufgefunden, der eine Abflachung der Sesselform hervorruft. Die Wirkungsweise dieses Reflexeffektes soll anhand der Newman-Projektionen in Abb. 2 erläutert werden. Führt man in die 2,4-diaxialen Positionen des Cyclohexanringes zwei hinreichend große Substituenten ein, so erfährt der Ring eine Deformation, und zwar derart, daß die 1,5-ständigen diaxialen Substituenten aufeinander zugebogen werden (Abb. 2A $\rightarrow$ 2B).

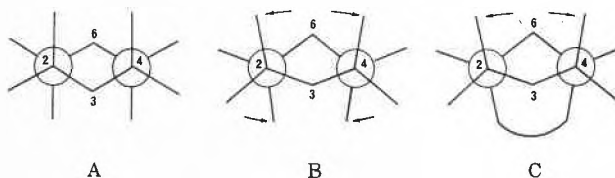


Abb. 2. Wirkungsweise der Reflexeffekte. A: Normale Sesselform des Cyclohexans, B: Reflexeffekt, C: Inverser Reflexeffekt

In Umkehrung von Ursache und Wirkung werden die 2,4-diaxialen Substituenten auch auseinandergebogen, wenn man die Positionen 1 und 5 miteinander verbrückt. Dieser inverse Reflexeffekt ist in Abb. 2C veranschaulicht^{8,9,10}. Neben der gegenseitigen Beeinflussung der *trans*-axialen Substituenten läßt Abb. 2 erkennen, daß das C-Atom 3 beim Auftreten der Reflexeffekte zur Ebene der C-Atome 1, 2, 4, 5 hin angehoben wird, während C-6 etwas stärker abgewinkelt wird. Die normale Sesselform erfährt hier somit eine halbseitige Abflachung¹⁰.

⁵ a) M. DAVIS und O. HASSEL, *Acta Chem. Scand.* 17 (1963) 1181. b) H. R. BUYS und H. J. GEISE, *Tetrahedron Letters* (London) 1970, 2991.

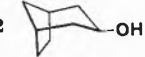
⁶ a) D. L. ROBINSON und D. W. THEOBALD, *Quart. Rev.* 21 (1967) 314. b) C. ALTONA und M. SUNDARALINGAM, *Tetrahedron* 26 (1970) 925.

⁷ C. SANDRIS und G. OURISSON, *Bull. Soc. Chim. France* 1958, 1524. ⁸ B. WÄGELL und C. W. JEFFORD, *Bull. Soc. Chim. France* 1964, 844.

⁹ J. G. DUROCHER und H. FAVRE, *Can. J. Chem.* 42 (1964) 260.

¹⁰ C. W. JEFFORD, A. BARETTA, J. FOURNIER und B. WÄGELL, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 1180.

Tabelle 1. Vicinale Kopplungskonstanten des zur Hydroxylgruppe geminalen Protons und berechnete geometrische Parameter gespannter Cyclohexanolderivate

Verbindung Nr.	Kopplungskonstante *		Diederwinkel		Abflachung	Valenzwinkel	Abstand	Literatur
	$^3J_{aa}$ [Hz]	$^3J_{ae}$ [Hz]	Φ_{aa} experimentell	Φ_{ae} (berechnet)	γ (berechnet)	θ (berechnet)	d [Å] (berechnet)	
1 	11,1	4,3	167° (163°)	49° (53°)	46°	112°	2,52	30 10
2 	10,0	5,5	158° (148°)	44° (40°)	40°	114°	2,37	8, 21 10
3 	9,5	6,5	155° (146°)	39° (33°)	28°	114°	2,36	22 10
4 	9,2	7,6	153° (144°)	32° (30°)	32°	111°	2,03	10

* Die NMR-Spektren wurden bei 60 MHz in CCl_4 aufgenommen, lediglich **3** wurde in CDCl_3 vermessen. Die für **1** angegebenen berechneten geometrischen Parameter sind die des entsprechenden Kohlenwasserstoffes²⁰.

Unser Interesse galt vornehmlich den Fragen, inwieweit sich eine Zunahme dieser Abflachung durch eine fortschreitende Verkürzung der 1.5-Verbrückung bewirken ließ, welche Konsequenzen sich daraus für die Konformationen von Bicyclo (3.1.1)heptanolen ergeben, und welchen Einfluß die Reflexeffekte auf die Ringinversion ausüben.

Fortschreitende Abflachung

Als Modellverbindungen der fortschreitenden Verkürzung der 1.5-Verbrückung wurden Alkohole des in Abb. 3 gezeigten Typs gewählt¹⁰. Die Abweichung von der normalen Sesselform äußert sich hier in veränderten Diederwinkeln der 2.3- bzw. 3.4-ständigen Substituenten. Somit sind die Kopplungskonstanten des zur Hydroxylgruppe geminalen Protons mit seinen Nachbarn an C-2 und C-4 ein guter Anzeiger für die Abflachung.

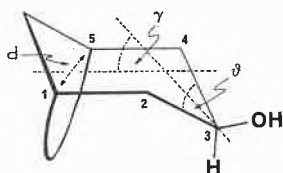


Abb. 3. Modellverbindungen zum Studium des inversen Reflexeffektes

Wegen der C_s -Symmetrie der Modellverbindungen tritt im Splitting erster Ordnung des 3ständigen Protons nur je eine axial-axiale ($^3J_{aa}$) und eine axial-äquatoriale Kopplungskonstante ($^3J_{ae}$) auf. Die Diederwinkel (Φ) wurden daraus nach einer von TEISSEIRE modifizierten Karplus-Gleichung bestimmt^{11,12}. In die Tabelle 1 wurden zum Vergleich die von WAEGELL und

FOURNIER¹³ nach der Methode von WESTHEIMER¹⁴ berechneten geometrischen Parameter aufgenommen. Wie die Werte der Tabelle 1 zeigen, bleibt der Valenzwinkel (θ) am C-Atom 3 mit 111° bis 114° praktisch konstant. Dagegen äußert sich die Abflachung sehr augenfällig in dem Winkel (γ) zwischen den Ebenen C-1, 2, 4, 5 und C-2, 3, 4. Die experimentellen und berechneten Diederwinkel zeigen eine befriedigende bis gute Übereinstimmung. Die Rechnung zeigt weiterhin, daß die halbseitige Abflachung des Cyclohexanringes mit einer Verkürzung des C1-C5-Abstandes (d) einhergeht.

Die Konformationen der Nopinole und Pinocamphole

Die äquatoriale Stellung der Hydroxylgruppe in den Cyclohexanolderivaten der Tabelle 1 ist gesichert und entspricht der Erwartung. Schwieriger ist es dagegen, die Konformationen für die Isomeren des α -Isonopinols (4), den Nopinolen (5 bis 7), und deren 2-Methylderivaten, den Pinocampholen (8 bis 11), vorherzusagen. Zum Teil waren ungeeignete Annahmen über deren Konformationen verantwortlich für falsche Konfigurationszuordnungen^{15,16}. Durch die Hydroborierung des α -Pinens¹⁷ und die Reduktion der den Alkoholen zugrunde liegenden Ketone durch komplexe Metallhydride^{11,18,19}

¹¹ P. TEISSEIRE, A. GALFRÉ, M. PLATTIER und B. CORBIER, *Recherches (Paris)* 15 (1966) 52.

¹² M. KARPLUS, *J. Chem. Physics* 30 (1959) 11. M. KARPLUS, *J. Amer. Chem. Soc.* 85 (1963) 2870.

¹³ a) J. FOURNIER, Dissertation, Université d'Aix-Marseille (Frankreich) 1970. b) J. FOURNIER und B. WAEGELL, *Tetrahedron* 26 (1970) 3195.

¹⁴ F. H. WESTHEIMER, in M. S. NEWMAN, *Steric Effects in Organic Chemistry*, Kapitel 12, S. 523, John Wiley & Sons, New York/London 1963.

¹⁵ A. K. BOSE, *J. Org. Chem.* 20 (1955) 1003.

¹⁶ W. HÜCKEL und D. S. NAG, *Liebigs Ann. Chem.* 645 (1961) 101.

¹⁷ G. ZWEIFEL und H. C. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 86 (1964) 393.

¹⁸ A. J. BARETTA, C. W. JEFFORD und B. WAEGELL, *Bull. Soc. Chim. France* 1970, im Druck.

¹⁹ W. HÜCKEL und D. HOLZWARTH, *Liebigs Ann. Chem.* 697 (1966) 69.

²⁰ F. A. L. ANET, *J. Amer. Chem. Soc.* 84 (1962) 1053.

²¹ a) C. W. JEFFORD, S. N. MAHAJAN, J. WASLYN und B. WAEGELL, *J. Amer. Chem. Soc.* 87 (1965) 2183. b) C. W. JEFFORD, D. T. HILL und J. GUNSHER, *ebenda* 89 (1967) 6881. c) C. W. JEFFORD, J. GUNSHER und B. WAEGELL, *Tetrahedron Letters (London)* 1965, 2333.

sind die Konfigurationen dieser Verbindungsklassen heute gesichert.

Bevor nun die Konformationen der Nopinole und Pinocamphole besprochen werden, die nicht zuletzt im Hinblick auf die Solvolysereaktionen der Tosylate und Brosylate^{19, 23, 24} Interesse besitzen, sei auf eine Nomenklaturfrage eingegangen. Das mittlere C-Atom der Isopropylidengruppe des Pinangerüsts trägt nach der IUPAC-Nomenklatur die Nummer 6. Wenn wir hier von verbrückten Cyclohexanderivaten sprechen, soll dieses Atom C-6 zum Cyclohexanring gehören. Damit bleibt die Bezeichnung Sessel- bzw. Bootform weiterhin anwendbar (Abb. 4). α und β bezeichnen die Orientierungen der Substituenten (Abb. 4).

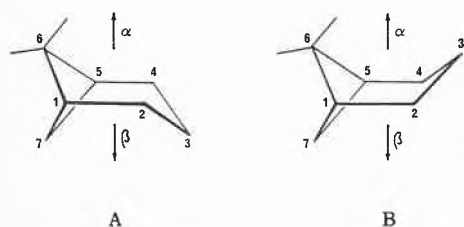


Abb. 4. Definition von Sesselform (A) und Bootform (B)

Durch die halbseitige Abflachung des Bicyclo(3.1.1)heptangerüsts, die sich in allen Derivaten wiederfindet, wird der Unterschied zwischen axialen und äquatorialen Positionen an den Atomen C-2, C-3, und C-4 mehr oder weniger nivelliert. Aus diesem Grunde bezeichnet man die entsprechenden Stellungen besser als pseudoaxial bzw. pseudoäquatorial.

Im Bicyclo(3.1.1)heptangerüst sind die C-Atome 1, 2, 4, 5, 6 und 7 praktisch festgelegt. Die Frage nach der Konformation der Derivate bezieht sich also in erster Linie auf das C-Atom 3. In Tabelle 2 sind die Konformationen der Nopinole (4 bis 7) und Pinocamphole (8 bis 11) zusammengestellt, wie sie sich aus den NMR-Spektren ergeben. Die Daten der Pinocamphole stammen von TEISSEIRE, GALFRÉ, PLATTIER und CORBIER^{11, 25} und wurden zum Vergleich mit aufgenommen. Die Angaben beruhen wiederum auf der Analyse des Splittings des zur Hydroxylgruppe geminalen Protons.

²² N. A. LeBEL und R. J. MAXWELL, *J. Amer. Chem. Soc.* 91 (1969) 2307.

²³ E. C. FRIEDRICH und S. WINSTEIN, *J. Amer. Chem. Soc.* 86 (1964) 2721.

²⁴ P. v. R. SCHLEYER, W. E. WATTS und C. CUPAS, *J. Amer. Chem. Soc.* 86 (1964) 2723.

²⁵ P. TEISSEIRE, A. GALFRÉ, M. PLATTIER und B. CORBIER, *Recherches (Paris)* 16 (1967) 59.

* Vg.¹⁸.

** 11, 25.

*** in CCl_4/TMS intern bei 60 MHz.

**** in CDCl_3/TMS intern bei 100 MHz.

Tabelle 2. Konformationen der Nopinole* und Pinocamphole** sowie die Kopplungskonstanten des zur OH-Gruppe geminalen Protons

α -Isonopinol 4
s. Tabelle 1

Splitting des $\text{H}_{3\beta}$ -Signals: Triplet eines Triplets bei $\delta = 4,25$ ppm***

Konformation: abgeflachte Sesselform mit pseudoäquatorialer Hydroxylgruppe

Splitting des $\text{H}_{3\alpha}$ -Signals: Triplet durch $J_{\text{H}1, \text{H}3}$ bzw. $J_{\text{H}5, \text{H}3}$ (1,5 Hz) verbreitert bei $\delta = 4,18$ ppm***

Kopplungskonstanten und Diederwinkel:

$\text{H}_{2\alpha}, \text{H}_{3\alpha}$	$\text{H}_{2\beta}, \text{H}_{3\alpha}$	$\text{H}_{4\alpha}, \text{H}_{3\alpha}$	$\text{H}_{4\beta}, \text{H}_{3\alpha}$
7,8 Hz	0,0 Hz	7,8 Hz	0,0 Hz
30°	90°	30°	90°

Konformation: abgeflachte Sesselform mit pseudoaxialer Hydroxylgruppe

Splitting des $\text{H}_{2\beta}$ -Signals: Triplet eines Dubletts bei $\delta = 4,20$ ppm***

Kopplungskonstanten und Diederwinkel:

$\text{H}_1, \text{H}_{2\beta}$	$\text{H}_{3\beta}, \text{H}_{2\beta}$	$\text{H}_{3\alpha}, \text{H}_{2\beta}$
3 Hz	9 Hz	3 Hz
60°	20°	140°

Konformation: stark abgeflachte Bootform mit pseudoäquatorialer Hydroxylgruppe

Splitting des $\text{H}_{2\alpha}$ -Signals: verbreitetes Triplet bei $\delta = 4,08$ ppm***

Kopplungskonstanten und Diederwinkel:

$\text{H}_1, \text{H}_{2\alpha}$	$\text{H}_{3\beta}, \text{H}_{2\alpha}$	$\text{H}_{3\alpha}, \text{H}_{2\alpha}$
2 Hz	7 Hz	7 Hz
70°	155°	35°

Konformation: abgeflachte Sesselform mit pseudoäquatorialer Hydroxylgruppe

Splitting des $\text{H}_{3\beta}$ -Signals: Triplet eines Dubletts bei $\delta = 3,67$ ppm****

Kopplungskonstanten und Diederwinkel:

$\text{H}_{3\beta}, \text{H}_{2\alpha}$	$\text{H}_{3\beta}, \text{H}_{4\alpha}$	$\text{H}_{3\beta}, \text{H}_{4\beta}$
7,5 Hz	7,5 Hz	9,0 Hz
144°	144°	24°

Konformation: Sesselform mit pseudoäquatorialer Hydroxyl- und Methylgruppe

Splitting des $\text{H}_{3\alpha}$ -Signals: Triplet bei $\delta = 4,07$ ppm****

Kopplungskonstanten und Diederwinkel:

$\text{H}_{3\alpha}, \text{H}_{2\alpha}$	$\text{H}_{3\alpha}, \text{H}_{4\alpha}$	$\text{H}_{3\alpha}, \text{H}_{4\beta}$
0,0 Hz	0,0 Hz	7,5 Hz
90°	90°	30°

Konformation: Sesselform mit pseudoaxialer Hydroxyl- und pseudoäquatorialer Methylgruppe

Splitting des $\text{H}_{3\alpha}$ -Signals: Triplet eines Dubletts bei $\delta = 4,07$ ppm****

Kopplungskonstanten und Diederwinkel:

$\text{H}_{3\alpha}, \text{H}_{2\beta}$	$\text{H}_{3\alpha}, \text{H}_{4\beta}$	$\text{H}_{3\alpha}, \text{H}_{4\alpha}$
5,25 Hz	5,25 Hz	9,5 Hz
135°	135°	15°

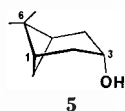
Konformation: Bootform mit pseudoäquatorialer Hydroxyl- und Methylgruppe

Splitting des $\text{H}_{3\beta}$ -Signals: Dublett eines Triplets bei $\delta = 4,41$ ppm****

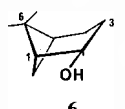
Kopplungskonstanten und Diederwinkel:

$\text{H}_{3\beta}, \text{H}_{2\beta}$	$\text{H}_{3\beta}, \text{H}_{4\beta}$	$\text{H}_{3\beta}, \text{H}_{4\alpha}$
10 Hz	10 Hz	5 Hz
10°	10°	130°

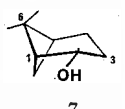
Konformation: Sehr stark abgeflachte Sesselform mit pseudoäquatorialer Hydroxyl- und pseudoaxialer Methylgruppe



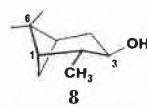
β -Isonopinol



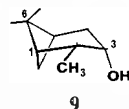
α -Nopinol



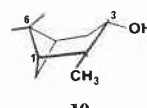
β -Nopinol



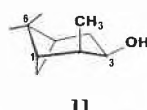
Pinocamphol



Neopinocamphol



Isopinocamphol



Neoisopinocamphol

Der vorstehenden Aufstellung ist zu entnehmen, daß die Bootform in Kauf genommen wird, wenn dadurch eine 2 α -ständige Methyl- oder Hydroxylgruppe der Isopropylidengruppe ausweichen kann (vgl. 6 und 10). Dieser Effekt wird durch die 3 α -ständige Hydroxylgruppe im Neoisopinocampol (11) gerade kompensiert. Tatsächlich kommt 11 der Halbsesselform mit weitgehend eingeebneten C-Atomen 1, 2, 3, 4, 5 bereits sehr nahe.

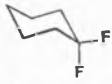
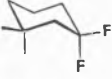
Für keine der Verbindungen 4 bis 11 gibt es bisher Anzeichen, daß Konformerengemische von Sessel- und Bootform vorliegen. Insbesondere ändern sich die NMR-Spektren der Acetate von 4, 5 und 6 im Bereich von -60° bis $+125^\circ$ nicht¹⁸.

Der Inversionsprozeß

Während über die Inversion im Bicyclo(3.1.1)heptagerüst noch wenig bekannt ist, ließ sich durch F^{19} -NMR-Studien zeigen, daß der Umklappvorgang in monozyklischen Cyclohexanderivaten durch die reflexbedingte Abflachung beschleunigt wird²⁶. Wie Tabelle 3 zeigt, ist die freie Aktivierungsenthalpie für die Ringinversion des 1.1-Difluor-3.3.5.5-tetramethylcyclohexans (14) um rund 1 kcal/Mol kleiner als diejenige des 1.1-Difluorcyclohexans (12)^{26, 27}. Sinnfällig äußert sich der Einfluß des Reflexeffektes auf die Inversionsgeschwindigkeit darin, daß die F^{19} -NMR-Signale von 14 erst bei einer gut 50° tieferen Temperatur koaleszieren als diejenigen von 12. Andererseits zeigt die Aufstellung, daß die zwei Methylgruppen des 1.1-Difluor-3.3-dimethylcyclohexans (13)

noch nicht zu einer merklichen Abflachung des Moleküls führen. Ganz entsprechend verhalten sich 1.1-Dimethylcyclohexan und 1.1.3.3-Tetramethylcyclohexan²⁸.

Tabelle 3. Einfluß des Reflexeffektes auf die Ringinversion geminal difluorierter Cyclohexanderivate

Verbindung	Koaleszenztemperatur [°K]	Aktivierungsparameter			Literatur
		E_a [kcal/Mol]	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$	
12 	227	10,9	9,7	10,4	27
13 	223	11,0	9,4	10,4	26
14 	175	10,0	8,3	9,7	26

Schluß

Die vorgetragene kleine Übersicht hat gezeigt, daß sich das Konzept der halbseitigen Abflachung in mancherlei Hinsicht als recht nützlich erwiesen hat. Viele der Befunde sind in fruchtbarer Zusammenarbeit zwischen uns und Professor B. WAEGELL (Marseille) sowie K. C. RAMEY (Philadelphia) erarbeitet worden. Unsere weiteren Studien gelten dem Solvolysverhalten von Bicyclo-(3.1.1)heptyl-arylsulfonaten und dem Inversionsprozeß fluorierter verbrückter Bicyklen.

²⁶ C. W. JEFFORD, D. T. HILL und K. C. RAMEY, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 1184.

²⁷ S. L. SPASSOV, D. L. GRIFFITHS, E. S. GLAZER, K. NAGARAJAN und J. D. ROBERTS, *J. Amer. Chem. Soc.* 89 (1967) 88.

²⁸ H. FRIEBOLIN, H. G. SCHMID, S. KABUSS und W. FAIST, *Org. Mag Res.* 1 (1969) 147.