

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

69. Jahrgang · Nr. 11 · Seite 341–404 · 7. Juni 1957

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Dieses Heft und seine Beiträge sind

HEINRICH WIELAND

zum 80. Geburtstag am 4. Juni 1957 gewidmet

Neuere Beiträge zur Chemie mittlerer Ringe¹⁾

Von Prof. Dr. ROLF HUISGEN

Institut für Organische Chemie der Universität München

Die mittleren Ringe (8–12 Glieder) bilden in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften nicht einen Übergang zwischen den gewöhnlichen und den großen Ringen, sondern nehmen eine Sonderstellung ein. Nach kurzer Literaturübersicht werden Arbeiten des Münchener Laboratoriums besprochen. Rotationseingeschränkte Bindungen mit partiellem Doppelbindungscharakter (Lactone, Lactame, Nitroso-lactame) werden in Ringe bis zum neungliedrigen in der cis-Konfiguration eingebaut; in größeren Ringen ist ein „Umkappen“ in die trans-Form möglich. Die zu sterischer Mesomeriehinderung führende „Mittlere-Ring-Torsion“ wird als Sondereigenschaft an vielen Verbindungsklassen untersucht. Abkömmlinge der 1.2-Benzo-cyclen-Reihe erweisen sich als geeignete Modelle zum Studium verbrückter Ionen, die als Zwischenstufen oder Übergangszustände molekularer Umlagerungen auftreten.

A. Zur Chemie der Ringverbindungen und der Sonderstellung mittlerer Ringe

Der Ring, in der einfachsten Form als Kreis, galt bei vielen Naturvölkern als magisches Zeichen. Das Wort „Bannkreis“ zeugt ebenso wie der Ehering von der noch heute lebendigen Symbolkraft. Die Bindefähigkeit des Kohlenstoffatoms erschöpft sich nicht in Kohlenstoffketten, sondern führt auch zu Ringen; unschwer kann man noch heute die mit dieser Entdeckung verbundene Überraschung der wissenschaftlichen Pioniere des vorigen Jahrhunderts nachempfinden.

In historischer Schau hat die Chemie der Ringverbindungen das Gesamtbild der organischen Chemie um wesentliche Erkenntnisse bereichert. Der besonders leichten Schließung 5- und 6-gliedriger Ringe trug A. v. Baeyer in seiner Spannungstheorie (1885) Rechnung. Die Eigenschaften der kleinen, das sind die 3- und 4-gliedrigen Ringe, demonstrierten erstmalig die Bedeutung des Bindungswinkels für Stabilität bzw. Reaktivität organischer Verbindungen. Dagegen bestätigte sich hinsichtlich der größeren Ringe, denen eine „negative“ Spannung zukommen sollte, v. Baeyers Prognose nicht. Die von H. Sachse (1890) und E. Mohr (1918) eingeleitete Erkenntnis vom nichtebenen Bau der Ringe mit 6 und mehr Gliedern ließ auch für noch so große Ringe keine Abbeugung des Tetraederwinkels voraussehen. Der steile Abfall in der Bildungstendenz 7-, 8- und 9-gliedriger Ringe — nur wenige Beispiele waren bis zur Jahrhundertwende bekannt — blieb unerklärt.

¹⁾ Mittlere Ringe VIII. Mitt.; erweiterte Fassung eines Hauptvortrags des Chemikertreffens Salzburg vom 27. 4. 1956.

Angesichts der nur recht bescheidenen Erfolge mit den letzterwähnten Ringgrößen erschien es aussichtslos und vermessen, noch größere Ringe schließen zu wollen. Diesen Schritt tat die präparative organische Chemie erst am Gängelband der Naturstoffchemie. 1926 erkannte L. Ruzicka, daß sich die Aromastoffe Muscon und Zibeton von 15- bzw. 17-gliedrigen Ringsystemen ableiten²⁾. Nachdem schon früher die Kalksalz-Destillation der Dicarbonsäuren den bequemsten Zugang zu 7 bis 9-gliedrigen Ringketonen geboten hatte³⁾, ermöglichte die Pyrolyse der Thoriumsalze höherer Dicarbonsäuren die Synthese großer Ringsysteme bis zu solchen mit 34 Gliedern⁴⁾. Die Ausbeutekurve an den Ketonen ist höchst charakteristisch: Nach einem Minimum beim 9- bis 12-gliedrigen Ring — vom Cyclodecanon wurde knapp 0,1% erhalten — steigt die Ausbeute bei den höheren Ringgrößen wieder an, um nach dem Passieren eines flachen Maximums mit 6% Cycloheptadecanon wieder abzusinken.

Den Vorteil, den das Arbeiten in großer Verdünnung der intramolekularen Reaktion vor dem intermolekularen Ablauf sichert⁵⁾, nutzte K. Ziegler bei der eleganten

²⁾ L. Ruzicka, *Helv. chim. Acta* 9, 230, 715 [1926].

³⁾ Bousisingault, *Liebigs Ann. Chem.* 19, 308 [1836]; R. S. Dale u. C. Schorlemmer, *ebenda* 199, 147 [1879]; J. Wislicenus u. H. Mager, *ebenda* 275, 356 [1893]; N. Zelinsky, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 40, 3277 [1907]; R. Willstätter u. T. Kametaka, *ebenda* 40, 3876 [1907].

⁴⁾ L. Ruzicka, M. Stoll u. H. Schinz, *Helv. chim. Acta* 9, 249 [1926]; L. Ruzicka, W. Brugger, M. Pfeiffer, H. Schinz u. M. Stoll, *ebenda* 9, 499 [1926]; L. Ruzicka, M. Stoll u. H. Schinz, *ebenda* 11, 670 [1928]; L. Ruzicka, M. Stoll, H. W. Huyser u. H. A. Boekennoogen, *ebenda* 13, 1152 [1930]; L. Ruzicka, M. Hürbin u. M. Furter, *ebenda* 17, 78 [1934].

⁵⁾ Dieses Kunstgriffs zur Begünstigung des Ringschlusses bediente sich zuerst P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.* 392, 92 [1912]; 399, 174 [1913].



Dinitril-Cyclisierung⁶⁾. Konnten so die Ringe mit 14–33 Gliedern in Ausbeuten von 60–85% geschlossen werden, so bildet wiederum das Versagen dieser Methode bei der Synthese 9- bis 11-gliedriger Ringe einen auffallenden Kontrast. Erst der Acyloin-Ringschluß nach V. Prelog⁷⁾ sowie M. Stoll⁸⁾ überwand diesen Widerstand in der Bildung der genannten Ringgrößen. In der Reaktion auf der Oberfläche des metallischen Natriums „finden“ sich die Kettenenden so trefflich, daß 30 und 42% am 9- bzw. 10-Ring-Acyloin entstehen; die Ausbeuten an den höhergliedrigen Ringen steigen auf 80% und mehr.

Die geringere Bildungstendenz sowie mannigfache Sondereigenschaften der Ringgrößen zwischen den gewöhnlichen und den hochgliedrigen rechtfertigt die Begriffsprägung „Mittlere Ringe“. Die folgende Klassifizierung geht auf H. C. Brown zurück⁹⁾:

Kleine Ringe	3 und 4 Glieder
Gewöhnliche Ringe	5–7 Glieder
Mittlere Ringe	8–12 Glieder
Große Ringe	13 und mehr Glieder.

Die hochgliedrigen Systeme nähern sich mit steigender Ringgröße mehr und mehr den Eigenschaften offenkettiger Verbindungen; das Studium der Reaktionen solcher Systeme bietet daher nur geringes Interesse. Wenn man die Sondereigenschaften mittlerer Ringe im Auge hat, empfiehlt es sich, obige Klassifizierung nicht als starr zu betrachten, sondern diese dem Bereich der „Ausnahmestellung“ der Ringgrößen zwischen den gewöhnlichen und großen anzupassen.

Wo liegt die Ursache für die geringe Neigung zur Schließung mittlerer Ringe? Die in der Gegend des 10-gliedrigen Ringes auftretenden Dichte-Maxima ließen M. Stoll und G. Stoll-Comte¹⁰⁾ in einer Pressung der van der Waals-Radien den maßgebenden Faktor vermuten. Dieses Phänomen wird in seiner Bedeutung aber wohl noch übertroffen von der konformativen Spannung mittlerer Ringe.

Der Begriff der Konformation umreißt eine wichtige neuere Erkenntnis zum räumlichen Bau der Molekeln. Die C–C-Einfachbindung hat bekanntlich bei der Rotation kleine Energiebarrieren (2–3 kcal) zu überwinden, wobei die sog. Atom-Atom-Konformationen den Maxima und die Atom-Lücke-Konformationen den Minima der potentiellen Energie entsprechen¹¹⁾. (Bild 1). Die Bedeutung für die

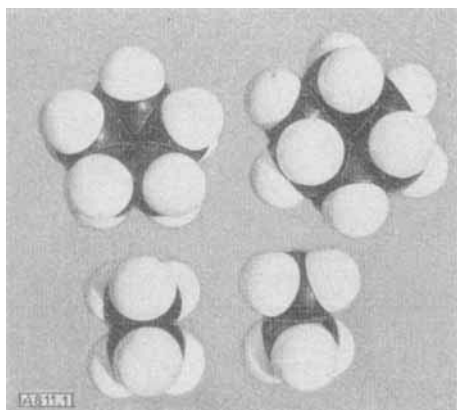


Bild 1. Molekelmodelle des Athans, Cyclopentans und Cyclohexans; links ungünstige, rechts günstige Konfigurationen

⁶⁾ K. Ziegler, H. Eberle u. H. Ohltinger, Liebigs Ann. Chem. 504, 94 [1933]; K. Ziegler u. R. Aurnhammer, ebenda 513, 43 [1934]; K. Ziegler u. W. Hechelhammer, ebenda 528, 114 [1937].

⁷⁾ V. Prelog, L. Frenkel, M. Kobelt u. P. Barmann, Helv. chim. Acta 30, 1741 [1947].

⁸⁾ M. Stoll u. J. Hulstkamp, ebenda 30, 1815 [1947].

⁹⁾ H. C. Brown, R. S. Fletcher u. K. B. Johannesen, J. Amer. chem. Soc. 73, 212 [1951].

¹⁰⁾ Helv. chim. Acta 13, 1185 [1930].

¹¹⁾ Übersichten: J. C. McCoubrey u. A. R. Ubbelohde, Quart. Reviews (Chem. Soc. [London]) 5, 364 [1951]; A. Pacault u. P. Bothorel, Bull. Soc. chim. France 1956, 217.

Chemie der gewöhnlichen und mittleren Ringe liegt auf der Hand. Während das Cyclohexan in der bevorzugten Sesselform nur über ideale Atom-Lücke-Konformationen verfügt¹²⁾ (Bild 1), würde ein streng ebenes Cyclopentan ausschließlich die energiereichen Atom-Atom-Konformationen beherbergen. Eine geringe Buckelung des Cyclopentans führt zur Senkung der konformativen Spannung („Pitzer-Spannung“) auf den Wert 6,5 kcal¹³⁾.

Die Betrachtung am Kalottenmodell lehrt nun, daß mittlere Ringe zwangsläufig in erheblichem Ausmaß ungünstige Bindungskonformationen aufweisen müssen¹⁴⁾. Im Cyclodecan erreicht die Pitzer-Spannung mit $\frac{3}{4}$ der CC-Bindungen in ungünstiger Konformation ein Maximum. In welchem Ausmaß an den zu 6,3, 9,6 bzw. 12,9 kcal gemessenen Spannungsenergien des Cycloheptans, -octans und -nonans¹⁵⁾ neben der konformativen Spannung noch andere Faktoren, wie etwa die Pressung der Wirkungsradien, beteiligt sind, ist ungeklärt. Mit dem Übergang zu großen Ringen wird das Ringgerüst „weich“; leicht fügen sich die CC-Bindungen in günstige Konformationen.

Unter den Konformationen einer offenen Kette – die Rotationsfähigkeit der Einfachbindungen eröffnet ungezählte Möglichkeiten – werden nur sehr selten die wenigen realisiert, welche die Kettenenden in eine für die Schließung eines mittleren Ringes günstige Distanz bringen. Die ungünstigen Enthalpie- und Entropieverhältnisse dieser Übergangszustände führen zu recht niedrigen Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Ringschlußreaktionen; selbst bei hoher Verdünnung wird der intermolekulare Ablauf der Schließung des mittleren Ringes erfolgreich Konkurrenz bieten. Die „Ringbildungstendenz“ ist somit eine komplexe Funktion; auf die Ringschlußreaktion nehmen Einfluß: Die Entfernung der reagierenden Gruppen nebst dem mit ihrer Fixierung verbundenen Entropieverlust, die Baeyer-Spannung, die Pitzer-Spannung und die Pressung der Wirkungsradien. Die Berücksichtigung der Ringabhängigkeit dieser Effekte führt zu der oben erwähnten charakteristischen, zweigipfligen Ausbeutekurve, welche die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten von der Größe des Ringes wiedergibt¹⁶⁾.

Wie schon im fünfgliedrigen führt auch im mittleren Ringgebiet der Ersatz eines Glieds mit tetraedrischem Bindungssystem gegen ein trigonales Zentrum zu einem Nachlassen der konformativen Spannung⁹⁾. Ein mittlerer Ring wird sich daher gegen die Erhöhung der Koordinationszahl eines Ringglieds von 3 auf 4 sträuben. Pitzer-Spannung und Pressung der Wirkungsradien begünstigen den Zustand niedrigerer Koordination. Schöne Untersuchungen seitens der Züricher Schule¹⁶⁾ finden hier eine zwanglose Deutung: Die Gleichgewichtskonstanten der Cyanhydrin-Bildung der Cyclanone sowie die Basizitätskonstanten der Polymethylen-imine passieren Minima beim 10-gliedrigen Ring¹⁷⁾ (Tab. 1). Die Acetolyse der Cycloalkyl-

¹²⁾ Zur Konformationsanalyse der Cyclohexan-Derivate: H. D. Orloff, Chem. Reviews 54, 449 [1954]; O. Hassel, Quart. Reviews (Chem. Soc. [London]) 7, 221 [1953]; D. H. R. Barton u. R. C. Cookson, ebenda 10, 44 [1956].

¹³⁾ K. S. Pitzer, Science [New York] 107, 672 [1945]; R. Spitzer u. H. M. Huffmann, J. Amer. chem. Soc. 69, 211 [1947]; J. E. Kilpatrick, K. S. Pitzer u. R. Spitzer, ebenda 69, 2483 [1947]; S. Kaarsemaker u. J. Coops, Recueil trav. chim. Pays-Bas 71, 261 [1952].

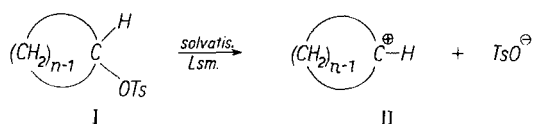
¹⁴⁾ V. Prelog, J. chem. Soc. [London] 1950, 420.

¹⁵⁾ Die Aktivierungsparameter der intermolekularen Ausweichreaktionen darf man in erster Näherung als unabhängig von der Kettenlänge betrachten.

¹⁶⁾ L. Ruzicka, M. Kobelt, O. Häfliger u. V. Prelog, Helv. chim. Acta 32, 544 [1949]; V. Prelog u. M. Kobelt, ebenda 32, 1187 [1949]; V. Prelog u. O. Häfliger, ebenda 32, 2088 [1949]; R. Heck u. V. Prelog, ebenda 38, 1541 [1955].

¹⁷⁾ Der früher von V. Prelog¹⁴⁾ zur Interpretation herangezogenen trans-annularen Wasserstoff-Brücke scheint es nicht zu bedürfen; vgl. H. C. Brown⁹⁾.

toluolsulfonate (I) birgt die Ionisation als geschwindigkeitsbestimmenden Teilschritt; da sich der Übergang zum



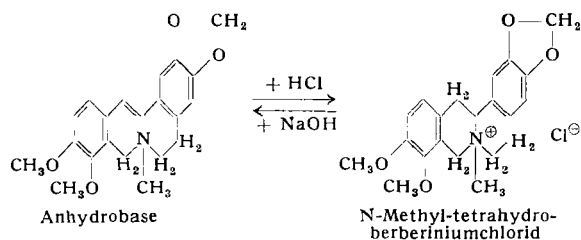
Carbonium-ion II unter Verminderung der Koordinationszahl vollzieht, erscheint die große Solvolysengeschwindigkeit im mittleren Ringgebiet mit Maximum beim Cyclo-decyl-Derivat verständlich^{16, 18)} (Tab. 1).

Ringgröße n	A	B	C
5	2,1	(10,02) ¹⁹⁾	33,2
6	0,1	9,99	2,37
7	13	10,00	60,0
8	86	9,77	452
9	170	9,39	408
10	sehr groß	9,14	900
11	112	9,04	116
12	31	9,14	7,70
13	26	9,31	8,30
14	6	9,35	3,12
15	11	9,35	5,18
17	12	9,29	5,15
20	7	9,29	4,28

Tabelle 1

Reaktionen mit Änderung der Koordinationszahl eines Ringglieds: Abhängigkeit thermodynamischer und kinetischer Daten von der Ringgröße^{16, 18)}. A = Dissoziationskonstanten der Cyclanon-cyanhydrine in 96proz. Äthanol bei 22° (100 K); B = p_K -Werte der Kationsäuren der Polymethylen-imine in 80proz. Methyl-cellulosolve; C = Acetolyse der Cycloalkyl-tosylate bei 70° ($10^5 k_1 \text{ sec}^{-1}$)

Bei der Betrachtung von Kalottenmodellen mittlerer Ringe findet man, entgegen der Erwartung, kein nennenswertes „Mittelloch“. Gegenüberliegende Teilstücke des Ringes kommen einander auf Abstände nahe, die eine kovalente Beziehung einzuleiten vermögen. Wechselwirkungen funktioneller Gruppen quer durch den mittleren Ring mit π -Bindungssystemen „auf der anderen Seite“ sind lange bekannt, wenngleich die systematische Bearbeitung erst im letzten Jahrzehnt einsetzte²⁰⁾. Die Chemie der Berberin- und Cryptopin-Alkaloide stellt klassische Beispiele solcher Wechselbeziehungen im 10-gliedrigen Ring²¹⁾, etwa:



¹⁸⁾ H. C. Brown u. G. Ham, J. Amer. chem. Soc. 78, 2735 [1956].

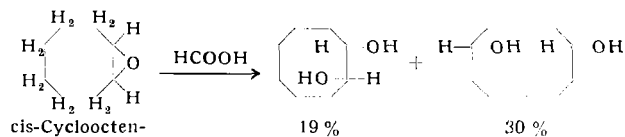
¹⁹⁾ Ergänzt auf Grund der Daten von S. Searles, M. Tamres, F. Block u. L. A. Quarterman, J. Amer. chem. Soc. 78, 4917 [1956].

²⁰⁾ Für einige Reaktionstypen seien Beispiele aufgeführt. Reaktion des Carbanions mit Carbonyl-Gruppe: W. Hückel u. L. Schnitzspahn, Liebigs Ann. chem. 505, 274 [1933]. Carbanion mit Säureamid-Gruppe: B. Witkop u. S. Goodwin, J. Amer. chem. Soc. 75, 3371 [1953]. Amino-Gruppe mit Keton-carbonyl: N. J. Leonard u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 76, 630, 3463, 5708 [1954]; 77, 6234, 6237, 6239 [1955]. Säureamid-NH mit Keton-carbonyl: A. Stoll, A. Hofmann u. Th. Petrzilka, Helv. chim. Acta 34, 1544 [1951]; A. Stoll, Fortsch. der Chemie org. Naturstoffe, Springer Verlag, Wien 9, 134 [1952]; K. Wiesner, Z. Valenta, A. J. Manson u. F. W. Stonner, J. Amer. chem. Soc. 77, 675 [1955]; L. A. Cohen u. B. Witkop, ebenda 77, 6595 [1955]. Carbonium-Ion mit CC-Doppelbindung: A. C. Cope, R. J. Cotter u. G. G. Roller, J. Amer. chem. Soc. 77, 3594 [1955]; H. L. Goering, A. C. Olson u. H. H. Espy, ebenda 78, 5371 [1956]. Zwei CC-Doppelbindungen miteinander: G. Wittig, G. Koenig u. K. Clauss, Liebigs Ann. Chem. 593, 127 [1955].

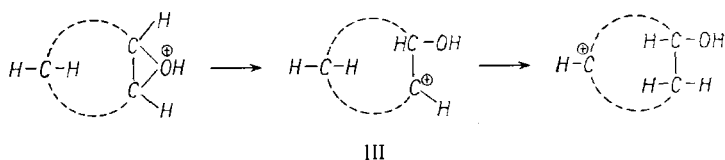
²¹⁾ A. Voss u. J. Gadamer, Archiv Pharmaz. 248, 43 [1910]; F. L. Pyman, J. chem. Soc. [London] 103, 817 [1913]; W. H. Perkin, ebenda 109, 833 [1916]; 113, 492 [1918]; 115, 713 [1919]; J. Gadamer, Arch. Pharmaz. 257, 298 [1919]; 258, 148 [1920]; J. Gadamer u. F. v. Bruchhausen, ebenda 260, 97 [1922]; R. D. Haworth u. W. H. Perkin, J. chem. Soc. [London] 1920, 445; F. A. L. Anet, A. S. Bailey u. R. Robinson, Chem. and Ind. 1953, 944.

Im Pseudo-strychnin²²⁾ führt die transannulare Reaktion einer sekundären Amino-Gruppe mit einem Carbonyl im 9-gliedrigen Ring zum Aminocarbonol im Rahmen eines Gleichgewichts; im Vomitin hat bereits die transannulare Wechselwirkung eines tert. Amino-Stickstoffs einen auffallenden Einfluß auf die Reaktivität²³⁾.

Dennoch bedeutete der Nachweis einer Transannularreaktion mit σ -Bindungssystemen eine Überraschung. A. C. Cope²⁴⁾ und V. Prelog²⁵⁾ fanden unabhängig voneinander, daß bei der Formolyse der Cyclen-epoxyde die übliche 1,2-Umlagerung von einer transannularen Hydrid-Verschiebung begleitet wird, wie folgendes Beispiel²⁴⁾ zeigt:



Letztlich handelt es sich dabei um die Isomerisierung des Carboniumions III, wobei sehr wohl auch mehrere Stufen synchron abzulaufen vermögen:



Diese Verschiebung eines Wasserstoff-Anions quer durch den Ring ist schon beim Cyclohexen- und -hepten-oxycid nachweisbar²⁴⁾ (0,03 % trans-Cyclohexan-1.4-diol bzw. 2,4 % cis-Cycloheptan-1.4-diol), erreicht aber beim 8- und 9-gliedrigen Ring ein Optimum (30 % Cyclooctan-1.4-diol; 20 % cis- und trans-Cyclononan-1.5-diol²⁵⁾), um beim 10-gliedrigen Ring wieder abzusinken. Im letzteren Fall wurde neben Cyclodecan-1.6-diol noch trans-Decalol(1) als Produkt einer transannularen Eliminierung isoliert²⁵⁾. Auch bei einigen anderen Carbonium-, aber auch bei Dehydrierungs-Reaktionen wurden Transannulareffekte beobachtet²⁶⁾. Daß eine Pinakolin-Umlagerung beim 1.6-Dimethyl-cyclodecan-1.6-diol unter CH_3 -Wanderung nicht zustande kam, deutet eine gewisse Grenze an.

Die vorstehenden Ausführungen zeigen bereits zur Genüge, daß die mittleren Ringe keine Übergangsstellung zwischen den gewöhnlichen und großen Ringsystemen einnehmen. In ihrer Reaktivität bieten sie ein Novum, gleichermaßen theoretisches wie präparatives Interesse heischend. Eine Gesamtsicht der Chemie mittlerer Ringe, deren systematische Erschließung vornehmlich in der Nachkriegszeit unter Beteiligung zahlreicher Laboratorien erfolgte, ist hier nicht beabsichtigt. Vor allem würde ein Eingehen auf die mehrfach ungesättigten Achtringe (W. Reppe, K. Ziegler, A. C. Cope), wenngleich sie eine Fülle von „Mittleren Ring-Effekten“ an den Tag bringen, den Rahmen dieses Aufsatzes sprengen. Im folgenden beschränke ich mich daher auf einige Beiträge des Münchener Laboratoriums.

²²⁾ B. K. Blount u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1932, 2305; R. Robinson u. K. H. Pausacker, ebenda 1948, 951.

²³⁾ R. Huisgen, H. Wieland u. H. Eder, Liebigs Ann. Chem. 561, 193 [1949]; R. Huisgen, H. Eder, L. Blazewicz u. E. Mergenthaler, ebenda 573, 121 [1951]; R. Huisgen, diese Ztschr. 62, 527 [1950].

²⁴⁾ A. C. Cope, S. W. Fenton u. C. F. Spencer, J. Amer. chem. Soc. 74, 5884 [1952]; A. C. Cope, H. E. Johnson u. J. S. Stephenson, ebenda 78, 5599 [1956]; A. C. Cope, T. A. Liss u. G. W. Wood, Chem. and Ind. 1956, 823.

²⁵⁾ V. Prelog u. K. Schenker, Helv. chim. Acta 35, 2044 [1952]; V. Prelog, K. Schenker u. W. Küng, ebenda 36, 471 [1953].

²⁶⁾ K. Schenker u. V. Prelog, Helv. chim. Acta 36, 896 [1953]; D. J. Cram u. H. U. Daeniker, J. Amer. chem. Soc. 76, 2743 [1954]; A. C. Cope, D. C. McLean u. N. A. Nelson, ebenda 77, 1628 [1955]; V. Prelog, V. Boarland u. S. Polyak, Helv. chim. Acta 38, 434 [1955]; V. Prelog u. W. Küng, ebenda 39, 1394 [1956].

Zuvor soll ein Blick auf Tabelle 2 lehren, daß die Natur kein Faible für mittlere Ringe besitzt. Der hohe Energieinhalt ließ diese Abneigung nicht unbedingt voraussehen. Zeigt die Natur doch keinerlei Scheu vor kleinen Ringen, deren Spannung im Cyclopropen-System²⁷⁾ ein kaum noch zu überbietendes Maximum erreicht!

	Ringgröße
Vomicin	9
β -Caryophyllen	9
Pyrethrosin	10
Cryptopin, Protopin	10
Humulen (α -Caryophyllen) ..	11
Pikromycin, Methymycin ..	12
Senecio-Alkaloide	12, 13
Carpain	13
Erythromycin	14
Muscon	15
Phalloidin	15, 18
Zibeton	17
Ambrettolid	17
Biscocclaurin-Alkaloide	18
Gramicidin, Tyrocidin	30
Schardinger-Dextrine	30, 35, 40
Insulin	85

Tabelle 2. Naturstoffe mit mittleren und großen Ringen

Einer beachtlichen Zahl von Naturstoffen mit großen Ringsystemen bis zu dem sehr großen, durch die Disulfid-Brücken gehaltenen Ring des Insulins stehen nur wenige gegenüber, die sich von mittleren Ringen ableiten. Bei diesen spärlichen Ausnahmen darf man gar vermuten, daß die Ringe nicht aus offenen Ketten geschlossen werden, sondern durch Ringöffnung aus höherkondensierten Ringsystemen entstehen. Daß der zehngliedrige Ring der artenreichen Gruppe der Protopin-Alkaloide aus dem Chinolizidin-System durch Lösung der zentralen Bindung hervorgeht, ist nahezu Gewißheit; viele Lehrbücher ordnen sie unter die Isochinolin-Alkaloide ein, deren Biogenese aus Dioxy-phenyl-alanin und Glycin relativ klar ist. Die konstitutionellen Beziehungen zum Strychnin entheben eine entsprechende Bildung des 9-gliedrigen Ringes in Vomicin jeglichen Zweifels. Auch die mittleren Ringe der in Tabelle 2 aufgeführten Sesquiterpene wird man von bicyclischen Vorstufen ableiten.

B. Die Konfiguration drehungseingeschränkter Bindungssysteme in mittleren Ringen

Die Rotationsaufhebung der CC-Doppelbindung führt zur geometrischen Isomerie 1.2-disubstituierter Äthylene. Der Orthoeffekt hat eine mäßige Begünstigung der trans-Konfiguration zur Folge²⁸⁾; stark polare Substituenten vermögen allerdings die potentielle Energie der cis-Form und damit den Energieunterschied der geometrischen Isomeren erheblich zu steigern²⁹⁾.

Der Einbau einer CC-Doppelbindung in einen gewöhnlichen, d. h. 5- oder 6-gliedrigen Ring kann nur in der cis-Konfiguration erfolgen. Erst mit größer werdender Ringgliederzahl wird man eine Schwelle passieren, von der ab sich nun der Ring über die trans-Positionen des Äthylensystems spannen läßt. Das kleinste bekannte trans-Cyclen ist das trans-Cycloocten³⁰⁾. Die normalen Energieunterschiede

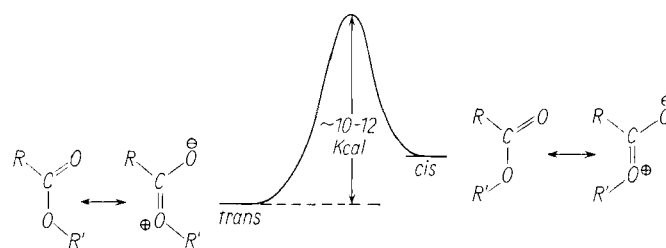
cis-trans-isomerer Olefine sind hier umgedreht. Die Anlagerung von Phenyl-azid zeigt eine gespannte, d. h. in ihren Bindungswinkeln deformierte Doppelbindung an. Bis zum trans-Cycloundecen läßt sich diese Neigung zur Bildung von Hydro-triazolen mit Phenylazid, wenn auch in sinkendem Ausmaß, nachweisen. Im 17-gliedrigen Zibeton weichen cis- und trans-Form nicht länger von den normalen Stabilitätsverhältnissen offenkettiger Olefine ab³¹⁾.

Noch ausstehende, vergleichende thermochemische Messungen an den cis-trans-isomeren Cyclenen sollten den Einfluß von *Baeyer-* und *Pitzer-Spannung* sowie sterischen Faktoren auf die relative Stabilität der geometrischen Isomeren erkennen lassen. Noch einfacher erreicht man dieses Ziel, wenn man die zwischen cis- und trans-Form liegende Energieschwelle, die bei den Olefinen ca. 40 kcal beträgt, erniedrigt und bei Raumtemperatur überwindbar macht. Unter diesen Bedingungen wird sich in Abhängigkeit von der Ringgröße jeweils nur die stabile Konfiguration des drehungseingeschränkten Strukturelements bzw. das thermodynamische Gleichgewicht der geometrisch-isomeren Formen einstellen. Ein Energieberg in Höhe von 8–15 kcal zwischen cis- und trans-Konfiguration würde bei Raumtemperatur noch eine rasche Gleichgewichtseinstellung ermöglichen. Die Energieschwelle ist andererseits aber so hoch, daß sich praktisch alle Molekeln in einer der beiden Vorzugskonfigurationen befinden; nur ein verschwindender Bruchteil ist bei der „Momentaufnahme“ gerade unterwegs.

Rotationseingeschränkten Systemen mit Energieschwellen der gewünschten Größenordnung begegnet man etwa in Carbonsäure-estern, -amiden, -anhydriden und ähnlichen Gruppen. Im folgenden werden physikalische und chemische Methoden zur Konfigurationsbestimmung ringhomologer Lactone, Lactame und Nitroso-lactame herangezogen. Über den Zusammenhang zwischen Konfiguration und Ringgröße hinaus bietet diese Untersuchung eine Erklärung für „Sprungstellen“ in den Eigenschaften einiger ringhomologer Verbindungen, die bislang einer konsequenten Interpretation ermangelten.

1. Lactone

Die Mesomerie mit der zwitterionischen Grenzformel verleiht der CO-Einfachbindung des Carbonesters partiellen Doppelbindungscharakter (Bild 2). Die hier auftretende π -Bindung führt zur Einschränkung der freien



[A 811.2]

Bild 2
cis-trans-Isomerie der Carbonester

Drehbarkeit und zur Einstellung der Estergruppe in eine plane Vorzugskonfiguration. Bezüglich der Reste R und R' sind zwei Plankonfigurationen denkbar, die in Bild 2 sinngemäß mit trans und cis gekennzeichnet sind. Da bei einer Rotation um die genannte CO-Bindung die π -Beziehung gelöst werden müßte, bedarf der wechselseitige

²⁷⁾ Sterculinsäure: J. R. Nunn, J. chem. Soc. [London] 1952, 313; P. K. Faure u. J. C. Smith, ebenda 1956, 1818.

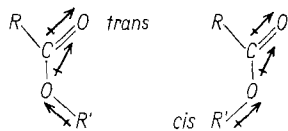
²⁸⁾ Die Hydrierungswärme des cis-2-Butens ist um 0,95 kcal größer als die des trans-Isomeren: G. B. Kistiakowsky, J. R. Ruhoff, H. A. Smith u. W. E. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. 57, 876 [1935].

²⁹⁾ Der Energieunterschied beträgt bei Fumar- und Maleinester 4,2 kcal, bei 4-Nitrostilben gar 7 kcal: R. B. Williams, J. Amer. chem. Soc. 64, 1395 [1942]; C. M. Anderson, L. G. Cole u. E. C. Gilbert, ebenda 72, 1263 [1950].

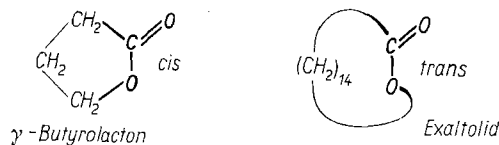
³⁰⁾ K. Ziegler u. H. Wilms, Liebigs Ann. Chem. 567, 1 [1950]; A. C. Cope, R. A. Pike u. C. F. Spencer, J. Amer. chem. Soc. 75, 3212 [1953]; K. Ziegler, H. Sauer, L. Bruns, H. Froitzheim-Kühlhorn u. J. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 589, 122 [1954]; K. Ziegler u. H. Froitzheim-Kühlhorn, ebenda 589, 157 [1954].

³¹⁾ M. Stoll, J. Hulstkamp u. A. Rouvé, Helv. chim. Acta 31, 543 [1948].

Übergang der Plankonfigurationen des Aufwandes der Carbonester-Mesomerie-Energie³²⁾. Es ist leicht zu sehen, daß die cis-Form eine höhere elektrostatische Energie bergen muß als die trans-Form. Wenn man den Momentvektor der Carbonyl-Gruppe, den von der Beteiligung der dipolaren Grenzformel herrührenden sowie den der R'O-Bindung addiert, resultiert für den cis-Ester ein wesentlich größeres elektrische Moment.



Die in der Größenordnung von 1,8–1,9 D liegenden Dipolmomente aliphatischer Carbonsäure-alkylester ließen keinen Zweifel daran, daß offenkettige Ester die trans-Konfiguration bevorzugen³³⁾ und allenfalls nur eine recht bescheidene Gleichgewichtskonzentration an der cis-Form enthalten; die Temperaturunabhängigkeit des Dipolmoments spricht zudem für eine starre Bindung. Des mehr als doppelt so großen elektrischen Moments des zwangsläufig cis-fixierten γ -Butyrolactons bediente sich schon L. E. Sutton als Beweis für die Konfigurationszuordnung³³⁾.



Angesichts des Energieunterschiedes zwischen cis- und trans-Ester wird man erwarten dürfen, daß die im gewöhnlichen Lacton-Ring erzwungene cis-Konfiguration verlassen wird, sobald die steigende Ringgröße eine leidlich spannungsfreie Eingliederung der trans-Estergruppe ermöglicht. Am Modell des in der Riechstoff-Industrie geschätzten 16-gliedrigen Lactons Exaltolid läßt sich die Polymethylenkette ohne Schwierigkeit über die trans-Positionen des Estersystems schließen.

Die Dipolmomente³⁴⁾ der homologen ω -Lactonreihe (Tabelle 3) – die Vertreter mit 8- und 9-gliedrigen Ringen sind noch nicht in reinem Zustand bekannt³⁵⁾ – lehren,

Ringgröße n	Dipol- moment μ_D in Benzol	$K_{P_{10\text{ mm}}}$ °C	Alkal. Verseifung in 60 %-Di- oxan-Wasser: $10^4 \cdot k_2$ (sec ⁻¹ ·Mol)
5	4,09 D	80	1480
6	4,22 D	97	55000
7	4,45 D	106	2550
8,9 ³⁵⁾			
10	2,01 D	86	0,22
11	1,88 D	100	
12	1,86 D	116	3,3
13	1,86 D	130	6,0
14	1,86 D	143	1,8
16	1,79 D		

Tabelle 3

Physikalische und chemische Eigenschaften der homologen Reihe der ω -Lactone³⁴⁾

³²⁾ L. Pauling: The Nature of the Chemical Bond, Cornell University Press 1940, S. 138, gab 24 kcal für die Ester-Mesomerie an. Auch die von G. W. Wheland: Resonance in Organic Chemistry, J. Wiley and Sons, New York 1955, S. 99 zitierten Werte um 20 kcal dürften wesentlich zu hoch sein. In der Größenordnung dürfte sie mit der Amid-Mesomerie übereinstimmen; die des N-Dimethyl-formamids wurde jüngst mittels der kernmagnetischen Resonanzmethode zu 16 kcal ermittelt: H. Gutowsky u. C. H. Holm, J. chem. Physics 25, 1228 [1956].

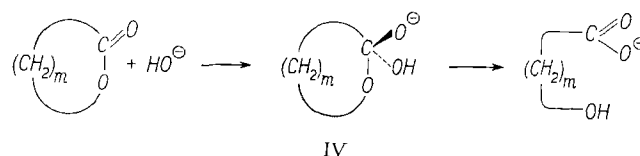
³³⁾ A. Eucken u. L. Meyer, Physik. Z. 30, 397 [1929]; C. T. Zahn, ebenda 33, 70 [1932]; L. Meyer, Z. physikal. Chem. B 8, 27 [1930]; J. M. Sturtevant, J. Amer. chem. Soc. 55, 4478 [1933]; C. T. Zahn Trans. Faraday Soc. 30, 804 [1934]; R. J. B. Marsden u. L. E. Sutton, J. chem. Soc. [London] 1936, 1383.

³⁴⁾ R. Huisgen u. H. Ott, unveröffentl.

daß dieser Schluß zutreffend ist. Die über 4 D liegenden Momente der Lactone mit 5–7 Gliedern weisen auf die cis-Konfiguration, während die niedrigeren elektrischen Momente der Lactone mit 10 und mehr Gliedern sich ganz den offenkettigen trans-Estern anschließen. Auch die bei 10 Torr um mehr als 60 °C „zu hohen“ Siedepunkte der 5–7-gliedrigen Lacton-Ringe zeugen von der höheren Polarität der cis-Ester (stärkere Dipolassoziation). Leider verhindert die Unzugänglichkeit des 8- und 9-gliedrigen Lactons die genaue Ermittlung der Stelle des Konfigurationswechsels.

Die Konfiguration der Estergruppe prägt nicht nur die physikalischen Daten, sondern auch das chemische Verhalten entscheidend. Die längstbekannte Sondereigenschaft der Lactone innerhalb der Carbonester liegt in ihrer extrem leichten alkalischen Hydrolyse; γ - und δ -Lactone lassen sich bei mäßiger Wärme unmittelbar mit n/10-Lauge gegen Phenolphthalein titrieren.

Im geschwindigkeitsbestimmenden Akt der alkalischen Verseifung wird eine Zwischenstufe IV gebildet, in welcher sich ein OH⁻ an die Carbonyl-Gruppe addiert hat:



Mit der Löschung der Ester-Mesomerie tritt der ehemalige Carbonyl-Sauerstoff des nunmehr tetraedrischen Zentrums aus der Bindungsebene heraus. Der erhebliche Energieunterschied der cis- und trans-Estergruppe ist in diesem Zwischenzustand fast vollständig verschwunden. Vom höheren Energieniveau des cis-Esters aus sollte somit die Zwischenstufe IV mit geringerer Aktivierungsenergie erreichbar sein als vom Grundzustand des trans-Esters. Eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit der cis-Ester muß die Folge sein.

Tabelle 3 bietet die von uns in Dioxan-Wasser (60:40 Vol %) gemessenen Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der alkalischen Lacton-Hydrolyse, die für n=5–7 bei 0 °C bestimmt, für die höhergliedrigen Lactone aus den Arrhenius-Parametern auf 0 °C extrapoliert wurden³⁴⁾. Die um 3–5 Zehnerpotenzen raschere Hydrolyse gibt sich danach als Monopol der cis-Ester zu erkennen. Die höheren Lacton-Ringe benehmen sich normal und weichen in der Hydrolysegeschwindigkeit nur wenig von den offenkettigen trans-Estern ab.

Charakteristisch ist auch die Reaktionsgeschwindigkeits-Folge innerhalb der cis-Lactone. Während das γ -Butyrolacton (n=5) mit der Umwandlung eines trigonalen in ein tetraedrisches Zentrum (Übergang in Zwischenstufe IV) seine konformative Situation verschlechtert, ist beim δ -Valerolacton (n=6) mit dieser Erhöhung der Koordinationszahl ein Nachlassen der konformativen Spannung verbunden³⁶⁾ (vgl. S. 344). Der siebengliedrige Ring nimmt die erwartete Mittelstellung ein.

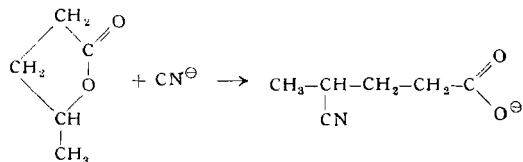
Wenn man die Lactone n=7 und 12 als „Normalfälle“ des cis- bzw. trans-Esters betrachtet, dann errechnet sich aus den Hydrolysen-Konstanten ein Unterschied der Freien Aktivierungsenergien von 3,8 kcal. Nimmt man für cis- und trans-Ester ein konstantes Energieniveau der Zwischenstufe IV an und betrachtet man die Aktivierungsentropie

³⁵⁾ Bei der säurekatalysierten Cyclisierung der ω -Hydroxy-önanth- und -caprylsäure wurden lediglich das Di- und Trilacton gefaßt: M. Stoll u. A. Rouvé, Helv. chim. Acta 18, 1087 [1935].

³⁶⁾ Siehe auch H. C. Brown, J. H. Brewster u. H. Shechter, J. Amer. chem. Soc. 76, 467 [1954].

als unabhängig von der Konfiguration — beide Voraussetzungen sind zweifellos nur unvollkommen erfüllt —, dann würden die 3,8 kcal dem Unterschied in der potentiellen Energie von cis- und trans-Ester entsprechen (vgl. Bild 2).

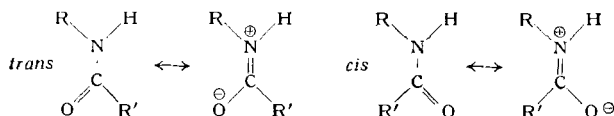
Die erzwungene cis-Ester-Konfiguration bietet den Schlüssel zum Verständnis einer Fülle weiterer Sondereigenschaften gewöhnlicher Lacton-Ringe. Die schon von W. Wislicenus³⁷⁾ beschriebene Reaktion der γ -Lactone mit Kaliumcyanid führt unter S_N2 -Substitution an der γ -Position zu γ -Cyan-carbonsäuren:



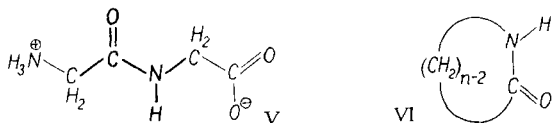
Die γ - und δ -Lactone vermögen in der *Friedel-Crafts*-Reaktion als Alkylierungsmittel zu dienen³⁸⁾, während sich das Exaltolid als trans-Lacton nach eigenen Versuchen³⁴⁾ den offenkettigen Estern als schwaches Acylierungsmittel anschließt. Auch die Reaktion der gewöhnlichen Lactone mit Alkali-sulfaten, Phthalimid-Kalium oder Triäthyl-phosphit³⁹⁾ entspringen der gesteigerten Reaktivität der cis-Ester im S_N2 -Prozeß. Im viergliedrigen β -Propiolacton fördert die *Baeyer*-Spannung noch zusätzlich die gleiche Reaktionsneigung⁴⁰⁾.

2. Aliphatische Lactame

Auch N-monosubstituierte Säureamide lassen eine analoge cis-trans-Isomerie voraussehen, wenngleich hier weniger ausgeprägte Polaritätsunterschiede zu erwarten sind. Die bei der Drehung um die CN-Achse aufzubringende Mesomerieenergie des Carbonamids dürfte in der Größenordnung von 14–16 kcal liegen³²⁾. Da sich dieses Strukturelement in der Peptid-Kette ständig wiederholt, erscheint die Konfigurationsfrage im Rahmen der Proteinchemie nicht unwichtig. Die Röntgenbeugungsdaten lehren, daß Acyl-aminosäuren und Dipeptide vom Typ des



Glycyl-glycins V in kristallisiertem Zustand trans-konfiguriert sind⁴¹⁾. Diese Bevorzugung der trans-Form wurde in der Folge ohne eindeutige experimentelle Anhaltspunkte auch für den Lösungszustand postuliert; sie bildete eine der Voraussetzungen für die Spiralmodelle L. Paulings⁴²⁾, die die Kenntnis von der Morphologie der Faserproteine so mächtig förderten.



³⁷⁾ W. Wislicenus, *Liebigs Ann. Chem.* 233, 101 [1886]; G. Blanc, *Bull. Soc. chim. France* [3] 33, 879 [1905]; E. E. Blaise u. A. Courtot, ebenda [3] 35, 580 [1906].

³⁸⁾ J. F. Eijkman, *Chem. Weekblad* 7, 421 [1904]; 2, 229 [1905]; 4, 191, 727 [1907]; H. Beyer, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 70, 1101 [1937]; R. T. Arnold, J. S. Buckley u. J. Richter, *J. Amer. chem. Soc.* 69, 2322 [1947]; R. V. Christian, ebenda 74, 1591 [1952]; W. L. Mosby, ebenda 74, 2564 [1952]; J. org. Chemistry 19, 294 [1954]; W. E. Truce u. C. E. Olson, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 4721 [1952]; D. D. Phillips, ebenda 77, 3658 [1955].

³⁹⁾ F. Hanusch, A.P. 2603658 [1951]; BASF (H. Wenderlein), D.P.-Anm. [1943]; U. Kreutzkamp, *Naturwissenschaften* 43, 81 [1956]; R. L. McConnell u. H. W. Coover, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 4463 [1956].

⁴⁰⁾ Übersicht: H. E. Zaugg, *Org. Reactions* VII, 305 [1954].

⁴¹⁾ E. W. Hughes u. W. J. Moore, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 2618 [1949]; G. B. Carpenter u. J. Donohue, ebenda 72, 2315 [1950].

⁴²⁾ L. Pauling, R. B. Corey u. H. R. Branson, *Proc. nat. Acad. Sci. [New York]* 37, 205, 235 [1951]; L. Pauling u. R. B. Corey, ebenda 38, 86 [1952].

Der experimentelle Vergleich der cis- und trans-Amide wurde erst in unserem Laboratorium an der homologen Lactam-Reihe VI als Modell ausgeführt⁴³⁾. Als aufschlußreich erwies sich die Konzentrationsabhängigkeit der Molpolarisation benzolischer Lösungen der Lactame (Bild 3). Die Molpolarisation von VI, $n=5-9$ fällt mit zunehmender Konzentration zunächst steil ab, um bald in ein konstantes Niveau einzumünden. Die der höheren Lactame — aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden in Bild 3 nur $n=10$ und 16 aufgenommen — steigen von Beginn an mit der Konzentration und lassen auch bei relativ hohen Molenbruch noch keine Verminderung erkennen.

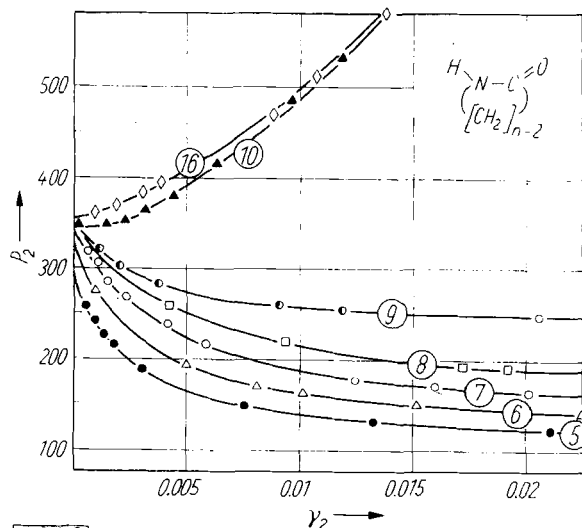


Bild 3
Molpolarisation P_2 der Lactame in benzolischer Lösung bei 25 °C in Abhängigkeit vom Molenbruch γ_2 ⁴³⁾ (Zahl = Ringgröße)

Da die cis-Lactone trotz ihrer höheren Dipolmomente in der Benzol-Lösung keinerlei konzentrationsabhängige Wechselwirkung erkennen lassen³⁴⁾, liegt es nahe, den „Gang“ der Molpolarisation der Lactame mit einer Assoziation über Wasserstoffbrücken in Zusammenhang zu bringen. Nur cis-Amide teilen mit den freien Carbonsäuren die Befähigung zur Bildung cyclischer, dimerer Brückenassoziate (Bild 4). Diese Art der Assoziation ist von einer weitgehenden Kompensation der elektrischen Momente, also

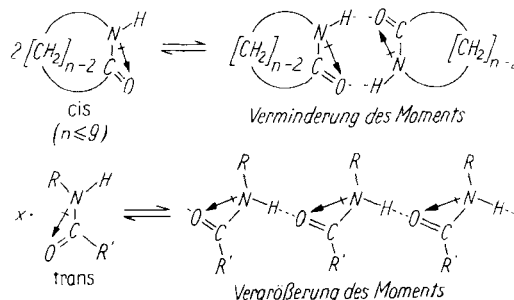


Bild 4
Assoziation der cis- und trans-Säureamide⁴³⁾

einem Absinken der Molpolarisation begleitet. Dagegen können sich die trans-Amide nur zu Kettenassoziaten vereinigen; im Grenzfall vermögen unendlich viele Molekeln in einen solchen Verband einzutreten. Da die Dipolmomente der Amidmolekeln innerhalb des Kettenassoziates

⁴³⁾ R. Huisgen u. H. Walz, *Chem. Ber.* 89, 2616 [1956]; R. Huisgen, H. Brade, H. Walz u. I. Glogger, ebenda, im Druck.

in erster Näherung parallel gerichtet sind, sorgt das physikalische Phänomen der „induzierten Momente“ für eine Erhöhung der Molkularpolarisation im Zuge der trans-Assoziation. Die Lactame bis zum 9-gliedrigen Ring – das Capryllactam (VI, $n=9$) läßt in Bild 3 bereits eine gewisse Übergangsstellung erkennen – sind somit in der Lösung cis-konfiguriert, während vom 10-Ring an aufwärts die bevorzugte trans-Anidkonfiguration aufgesucht wird. Wie zu erwarten, verrät sich in Bild 3 die Bildung des cyclischen Dimeren als die begünstigte, schon bei relativ niedriger Konzentration abgeschlossene Assoziationsweise.

Dieses Resultat stimmt vorzüglich mit der Betrachtung am Molekelmodell aus *Stuart-Briegleb-Kalotten* überein. Bieten gewöhnliche Ringe (Bild 5) keine andere Möglichkeit als die des cis-Amids, so läßt sich vom 10-gliedrigen

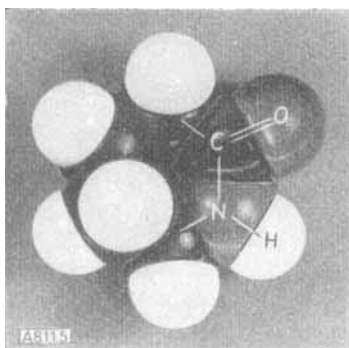


Bild 5
Kalottenmodell des Piperidons (VI, $n = 6$, cis-Lactam)

Ring an auch der trans-Einbau spannungsfrei bewältigen (Bild 6). Beim 9-Ring ist das trans-Amid bereits realisierbar, jedoch nur mit einer gewissen Abbeugung der Bindungswinkel.

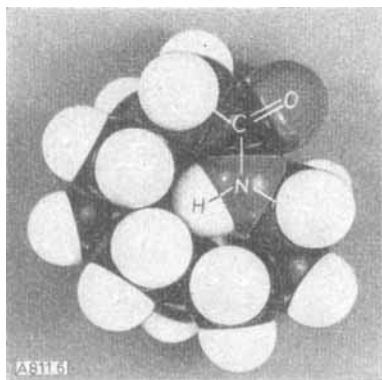


Bild 6
Kalottenmodell des Caprin-lactams (VI, $n = 11$, trans-Lactam)

Die aus den Molkularpolarisationen bei unendlicher Verdünnung berechneten Dipolmomente der monomeren Lactame⁴³⁾ (Tabelle 4) lassen keinen nennenswerten Einfluß der Amid-Konfiguration erkennen. Es ist somit nicht eine höhere Polarität, sondern wohl nur der Orthoeffekt, eine Beeinflussung der Wirkungsradien der Substituenten R und R', der hier die cis- gegenüber der trans-Form destabilisiert.

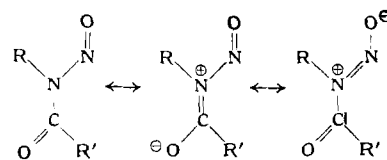
Ringgröße n	Dipolmoment μ_D in Benzol	Amid-II-Bande im IR		NH str. im IR KBr-Preßling	UV: $\epsilon = 400$ bei $m\mu$
		CHCl_3 -Lsg.	krist. Zust.		
5	3,55 D	fehlt	fehlt	3195 (cis)	214
6	3,83 D	fehlt	fehlt	3212 (cis)	221
7	3,88 D	fehlt	fehlt	3184 (cis)	223
8	3,86 D	fehlt	fehlt		222
9	3,85 D	1515 (schwach)	1538 cm^{-1}	3322 (trans)	224
10	3,79 D	1515 cm^{-1}	1554 cm^{-1}	3312 (trans)	221
11	3,78 D	1520 cm^{-1}	1556 cm^{-1}	3290 (trans)	218
12		1510 cm^{-1}	1540 cm^{-1}	3280 (trans)	
13	3,64 D	1510 cm^{-1}	1547 cm^{-1}	3258 (trans)	216
14	3,68 D	1518 cm^{-1}	1542 cm^{-1}	3280 (trans)	216
16	3,69 D	1510 cm^{-1}	1544 cm^{-1}	3268 (trans)	216
17	3,67 D	1515 cm^{-1}	1552 cm^{-1}	3268 (trans)	216
19	3,67 D	1510 cm^{-1}	1544 cm^{-1}	3268 (trans)	216

Tabelle 4
Physikalische Eigenschaften der homologen Lactame⁴³⁾

Als wertvolles empirisches Kriterium für die trans-Amid-Konfiguration erwies sich das Auftreten der sog. Amid-II-Bande im IR-Spektrum, deren Zuordnung nicht einmal ganz gesichert ist⁴⁴⁾. Diese Bande fehlt bei den cis-Lactamen und tritt im krist. Zustand erstmalig bei VI, $n=9$ auf^{45, 46)} (Tabelle 4). Das IR-Spektrum der Chloroformlösung unterstreicht die schon oben vermutete Übergangsstellung von VI, $n=9$: Die nur sehr schwache Amid-II-Bande läßt 10–15% trans-Amid neben der hier noch begünstigten cis-Form vermuten. Offensichtlich kommt bei dieser Ringgröße der noch etwas gespannten trans- eine ähnliche potentielle Energie zu wie der spannungsfreien cis-Konfiguration. Auch die Analyse der assoziierten NH-Valenzschwingungen im Bereich von 3μ gestattet Rückschlüsse auf die Amid-Konfiguration. Nur beiläufig sei erwähnt, daß sich auch in der UV-Absorption sowie in den Löslichkeiten⁴³⁾ der Lactame der Konfigurationswechsel bemerkbar macht.

3. N-Nitroso-lactame

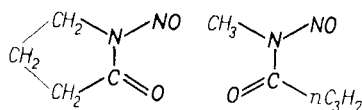
Im Nitroso-acyl-amin-System begegnet uns eine konkurrierende Mesomeriebeziehung, die das ganze Bindungssystem einebnert: Carbonyl- und Nitroso-Gruppe beanspruchen das freie Elektronenpaar am Stickstoff, wie folgende Grenzformeln zeigen⁴⁶⁾:



Der Vergleich der physikalischen Eigenschaften des Nitroso-pyrrolidons mit denen eines offenkettigen Nitroso-acyl-alkylamins ähnlicher Molekelgröße läßt keinen Zweifel daran, daß hier wieder der Konfigurationsfrage entscheidende Bedeutung zukommt⁴⁷⁾ (Tabelle 5).

Aus dem bemerkenswerten Unterschied im elektrischen Moment darf man schließen, daß die im niederen Lactamring erzwungene cis-Konfiguration in Bezug auf die CN-Bindung des Amidsystems erheblich energiereicher ist als die trans-Anordnung des gleichsinnig polaren Carbonyl-Sauerstoffs und der Nitroso-Gruppe.

⁴⁴⁾ Wahrscheinlich handelt es sich um eine NH-Deformations-schwingung. Vgl. L. S. Bellamy: *Ultrarotspektrum und chemische Konstitution*, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1955, S. 170.
⁴⁵⁾ U. Schiedt, diese Ztschr. 66, 609 [1954].
⁴⁶⁾ R. Huysgen u. G. Horeld, Liebigs Ann. Chem. 562, 137 [1949]; R. Huysgen, ebenda 573, 163 [1951]; R. Huysgen u. H. Nakaten, ebenda 573, 181 [1951]; R. Huysgen u. L. Krause, ebenda 574, 157 [1951]; R. Huysgen, ebenda 574, 184 [1951]; R. Huysgen u. H. Nakaten, ebenda 586, 84 [1954]; R. Huysgen u. H. Reimlinger, ebenda 599, 161, 183 [1956]; R. Huysgen u. C. Rüchardt, ebenda 601, 1, 21 [1956].
⁴⁷⁾ R. Huysgen u. J. Reinertshofer, Liebigs Ann. Chem. 575, 174, 197 [1952].

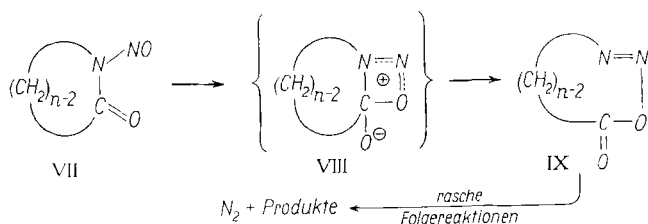


Dipolmoment (Benzol 25 °)	4,58 D	0,92 D
Siedepunkt bei 14 Torr ...	123 °	60 °
Löslichkeit in g/l bei 25 °:		
Cyclohexan	0,82	unbegrenzt mischbar
Wasser	128,7	3,8
Konfiguration	cis	trans

Tabelle 5

Physikalische Eigenschaften von Nitroso-pyrrolidon und Nitroso-methyl-n-butyr-amid

Die in unserem Laboratorium gründlich untersuchte spontane Isomerisierung der Nitroso-acyl-amine zu Diazoestern⁴⁶⁾ weist in der Reihe der Nitroso-lactame VII eine auffallende Abhängigkeit von der Ringgröße⁴⁷⁾ auf.



Wie Tabelle 6 zeigt, steigt die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante dieser unimolekularen Isomerisierung beim Übergang vom 5- zum 9-gliedrigen Ring um nicht weniger als neun Zehnerpotenzen an, um dann steil abzufallen auf ein mittleres Niveau, das den Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten entsprechender offenkettiger Nitroso-acylamine nahekommmt.

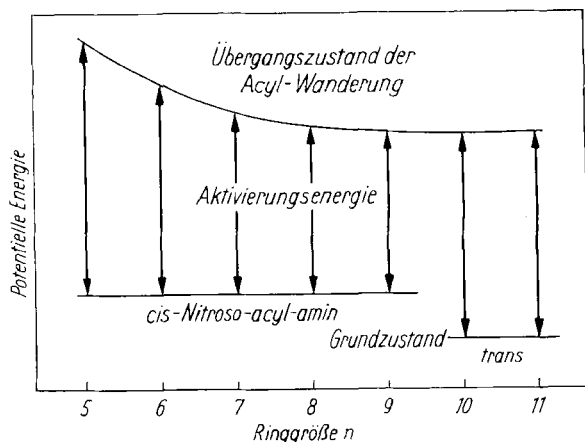
Ringgröße	10 ⁷ k ₁ sec ⁻¹
VII, n = 5	0,00029
6	0,65
7	1540
8	24200
9	57500
10	443
11	157

Tabelle 6

Isomerisierung der Nitroso-lactame in Benzol bzw. Pseudocumol bei 40 °C⁴⁷⁾

Wir konnten wahrscheinlich machen, daß die Acyl-Wanderung von VII nach IX über einen mesomeriestabilisierten Zwischen- bzw. Übergangszustand VIII mit viergliedrigem Ring „abrollt“. Das Passieren eines so ausgeprägten Maximums in der Isomerisierungsgeschwindigkeit (Tab. 6) geht auf das Spiel zweier Faktoren zurück⁴⁷⁾. Das erste ist eine *Baeyer-Spannung* im Übergangszustand VIII: Die mit der Schließung des viergliedrigen Ringes verbundene Umwandlung eines trigonalen in ein tetraedrisches Zentrum löst im Nitroso-pyrrolidon (VI, n=5) auch eine erhebliche Spannung im benachbarten 5-gliedrigen Ring aus. Diese Spannung läßt mit zunehmendem n nach, einem Absinken des Energieniveaus von VIII mit steigender Ringgröße gleichkommend (Bild 7).

Der zweite Faktor bezieht sich auf das um 5–6 kcal höhere Energieniveau des cis-Nitroso-acyl-amin-Systems im Grundzustand. Ein Umklappen in die begünstigte trans-Konfiguration X zwischen dem 9- und 10-gliedrigen Ring wird sowohl den gemessenen Aktivierungsenergien als auch der Modellbetrachtung bestens gerecht (Bild 7); mit dem Übergang in VIII geht wieder eine Lö-



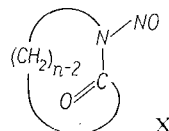
Aktivierungsenergie gef. in kcal:
32,6 27,6 22,9 22,8 20,9 – 26,6

A 811,7

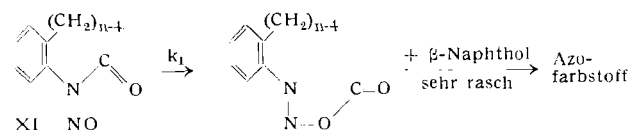
Bild 7

Einfluß von *Baeyer-Spannung* im Übergangszustand sowie von cis-trans-Isomerie des Grundzustandes auf die Aktivierungsenergie der Isomerisierung der Nitrosolactame (VII)

sung des konfigurativen Unterschieds einher. Dem Minimum der Aktivierungsenergie bei VII, n=9 entspricht ein Höchstwert der Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten.



Eine ganz entsprechende Ringgrößenabhängigkeit ergab sich in der Reihe der N-Nitroso-1.2-benz-lactame XI;

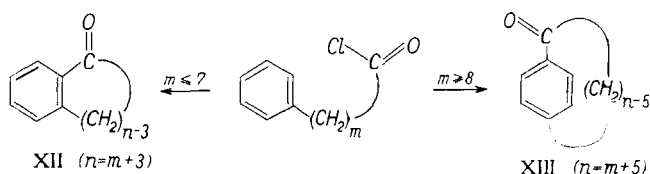


die unmeßbar rasche Azokupplung des cyclischen Diazoesters als Folgereaktion gestattete hier eine spektrophotometrische Messung der Isomerisierung von XI, n=5–9⁴⁸⁾.

Die Erfahrungen mit Lactonen, Lactamen und deren N-Nitroso-Derivaten lehren, daß die Eingliederung rotationsbehinderter π -Bindungssysteme in der trans-Konfiguration zwischen dem 8- und 10-gliedrigen Ring möglich wird. Der Konfigurationswechsel hat charakteristische Sprünge in physikalischen und chemischen Eigenschaften zur Folge.

C. Sterische Mesomeriehinderung in mittleren Ringen

Die intramolekulare Acylierung nach *Friedel-Crafts* in hoher Verdünnung gestattete erstmalig die Überführung der ω -Phenyl-fettsäure-chloride in die Ringketone XII und XIII mit mittleren und großen Keton-Ringen^{49–51)}. Die



⁴⁸⁾ R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. 571, 171 [1951]; Dissertation I. Ugi, Universität München 1954.

⁴⁹⁾ R. Huisgen u. W. Rapp, Chem. Ber. 85, 826 [1952].

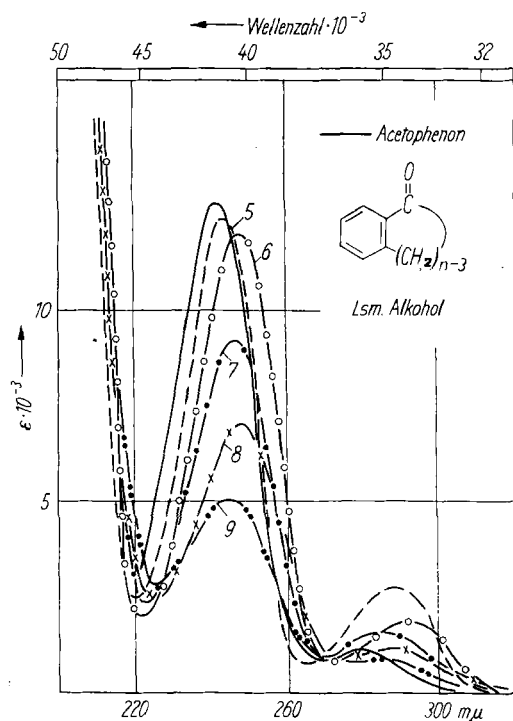
⁵⁰⁾ R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz u. E. Mergenthaler, Liebigs Ann. Chem. 586, 1 [1954].

⁵¹⁾ R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz u. I. Glogger, Liebigs Ann. Chem. 586, 52 [1954].

so zugänglichen Ringsysteme — die verschiedenen Annullierungsmöglichkeiten beim Wechsel des Aryl-Restes eröffnen der Methode eine erhebliche Variationsbreite — erwiesen sich als geeignete Modelle zum Studium theoretisch-chemischer Fragestellungen; von den „Mittleren-Ring-Effekten“ soll hier die Rede sein.

1. 1.2-Benzo-cyclen-(1)-one-(3) und Abkömmlinge

Die UV-Spektren der Benzol-Derivate XII, über deren o-Positionen der gesättigte Keton-Ring angegliedert ist, zeigen ein überraschendes Phänomen: Die typische Absorptionsbande des aromatischen Ketons bei 240–250 m μ büßt mit steigender Größe des Keton-Ringes an Stärke ein⁴⁹⁾ (Bild 8). Diese Extinktionsabnahme indiziert eine sterische Hinderung der Mesomerie zwischen aromatischem Kern und Carbonyl-Gruppe.

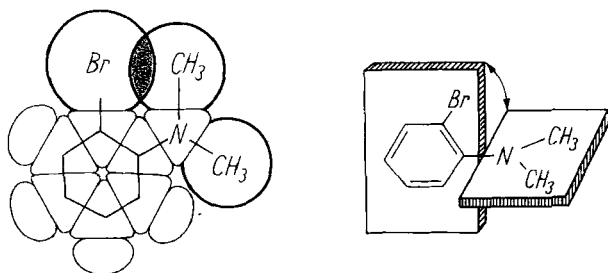


[A 811.8]

Bild 8

UV-Absorption der 1.2-Benzo-cyclen-(1)-one-(3). (Die Zahlen neben den Maxima geben die Gliederzahl des Keton-Ringes an)

Die „Konjugation“ zweier ungesättigter Gruppen — es ist das die als Mesomerie bezeichnete Wechselwirkung der π -Elektronensysteme — ist nur dann maximal wirksam, wenn die Bindungssysteme in einer gemeinsamen Ebene gelagert sind. Dreht man die Bindungsebenen der Teilstücke eines konjugierten Systems gegeneinander, dann nimmt die Mesomerie-Energie mit dem \cos^2 des Abweichungswinkels α ab. Das Auftreten dieses Phänomens ist bei Benzol-Deriv-



[A 811.9]

Bild 9

Sterische Mesomeriehinderung bei o-Brom-dimethylanilin

vaten mit dicken o-Substituenten geläufig⁵²⁾. Im o-Brom-N-dimethylanilin z. B. führt die Überlappung der Wirkungsradien zu einem Herausdrücken der Dimethylamino-Gruppe aus der Kernebene, wie es Bild 9 andeutet. Mit dem Verlassen der Koplanarität büßt die Verbindung die typischen Eigenschaften des aromatischen Amins ein: Die Fähigkeit zur Azokupplung, zur Nitrosierung, zur Kondensation mit Aldehyden usw.; all diese Reaktionen sind nämlich mit dem „mesomeren Effekt“ der Amino-Gruppe an die ebene Lagerung gebunden.

Eine andere Ursache hat die Störung der Koplanarität bei den 1.2-Benzo-cyclenonen XII. Während im α -Indanon oder α -Tetralon (Bild 10) die Carbonyl-Gruppe in der Benzolebene eine maximale Konjugation garantiert,

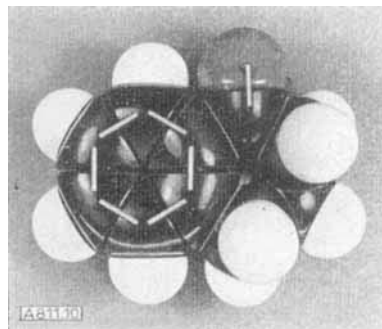


Bild 10

Modell des α -Tetralons (XII, $n = 6$) aus Stuart-Briegleb-Kalotten

läßt sich am Molekelmodell des 1.2-Benzo-cyclononenons (XII, $n=9$) diese Koplanarität nicht länger erzwingen. Bild 11 lehrt, daß hier das Carbonyl aus der Kernebene herausragt. Die Überlappung der van der Waals-Radien innerhalb der Polymethylenkette des 9-gliedrigen Ringes gestattet das Verharren dreier nebeneinanderliegender, trigonaler Zentren in gemeinsamer Bindungsebene nicht

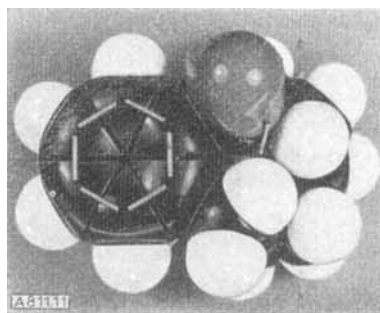


Bild 11

Modell des 1.2-Benzo-cyclononen-(1)-ons-(3) (XII, $n = 9$)

mehr. Mit dem Übergang vom gewöhnlichen zum mittleren Ring wird die Carbonyl-Gruppe zunehmend aus der Benzolebene herausgezogen.

Die UV-Absorption vermag das Spiel zweier entgegengerichteter Kräfte zu illustrieren. Das Freiwerden der Mesomerieenergie macht das Eindrehen der π -Bindungssysteme in die gemeinsame Ebene erstrebenswert. Die oben definierte „Mittlere-Ring-Torsion“ wirkt der Koplanarität entgegen. Die Extinktion der Bande des konjugierten Systems Kern-Carbonyl (sog. $N \rightarrow V_1$ -Übergang) in Bild 8 zeigt, wie für jede Ringgröße die Kompromißlösung zwischen diesen beiden antagonistischen Kräften ausfällt.

⁵²⁾ Vgl. die ausführlichen Darstellungen: G. W. Wheland: Resonance in Organic Chemistry, Verlag J. Wiley New York 1955, S. 232, 367, 508, sowie M. S. Newman: Steric Effects in Organic Chemistry, Verlag J. Wiley and Sons, New York 1956, S. 165.

Die auf $1/3$ abgesunkene Extinktion des 9-gliedrigen Ringes⁵³⁾ indiziert nicht eine erloschene, sondern nur eine stark geschwächte Mesomeriebeziehung, etwa einem Torsionswinkel von 45° entsprechend.

Durch Beeinflussung der Konjugationskraft und der Mittlere-Ring-Torsion kann man die Carbonyl-Gruppe nach Belieben „turnen“ lassen, wie die Spektren einiger Abkömmlinge des 1.2-Benzo-cyclooctenons⁵⁴⁾ nahelegen (Bild 12). Die Hyperkonjugation mit einer p-ständigen Methyl-Gruppe verstärkt die Koppelung zwischen Carbonyl und Kern; die höhere Extinktion der Bande des konjugierten Systems zeigt den kleineren Torsionswinkel an. Dagegen hat die Einführung einer geminalen Dimethyl-Gruppe in die Polymethylen-Kette eine solche Steigerung des „Gedränges“ im mittleren Ring zur Folge, daß die Carbonyl-Gruppe auf ihre Konjugation mit dem aromatischen Kern fast ganz verzichten muß, wie die nur noch als Schulter erkennbare Bande verrät.

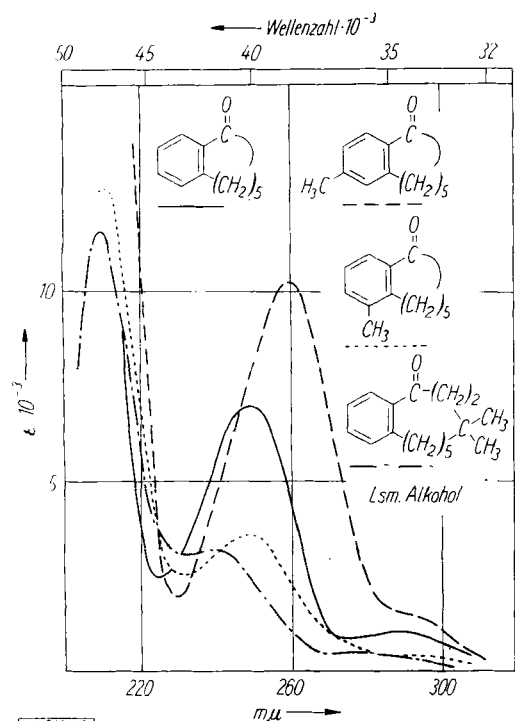


Bild 12
UV-Absorption einiger Methyl-Derivate des 1.2-Benzocycloocten-(1)-ons-(3)⁵⁴⁾

Die Koppelungsenergie zwischen einer CN-Doppelbindung und dem aromatischen Kern ist geringer als die des Systems Kern-Carbonyl-Gruppe. Die Überführung des aromatischen Ketons in Oxim oder Hydrazone hat somit eine Schwächung der Konjugationskraft zur Folge. Den verminderten Widerstand gegen die Mittlere-Ring-Torsion bestätigen die Absorptionsspektren der 1.2-Benzocycloocten-(1)-on-(3)-oxime (XIV) (Bild 13). Die Bande des konjugierten Systems bei 253–255 $m\mu$ (XIV, $n=5,6$ in Bild 13) verliert beim Übergang zum mittleren Ringgebiet nicht nur an Extinktion, sondern wird auch gegen kürzere Wellen verschoben. Zeigt XIV, $n=7$ das Maximum bereits bei 237 $m\mu$, so weist das gänzliche Fehlen der Bande im Spektrum der Benzo-cyclooctenonoxime — wir isolierten hier das Paar der geometrischen Isomeren — auf ein Erlöschen der Konjugationsbeziehung hin. Bei XIV, $n=8$

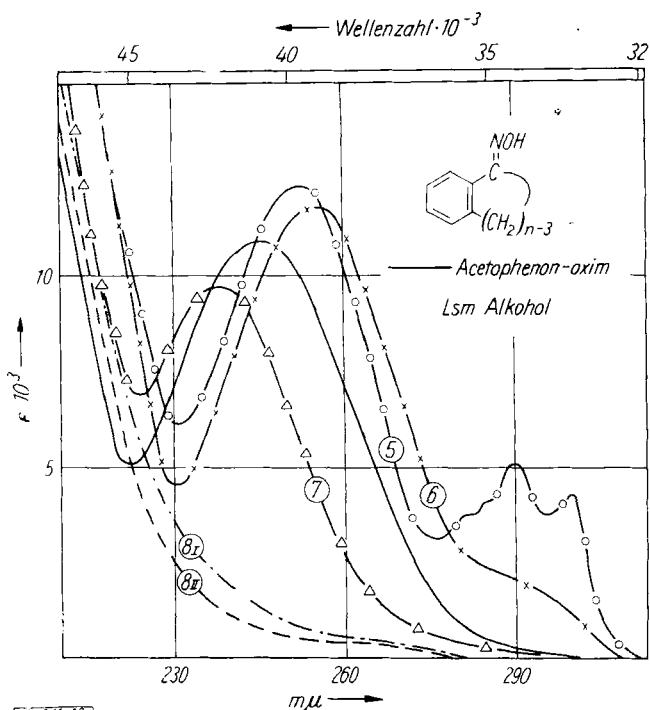
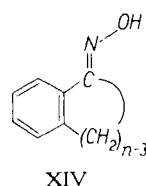
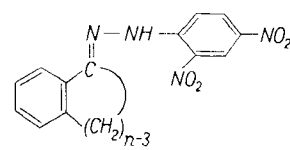


Bild 13
UV-Absorption der 1.2-Benzocycloocten-(3)-oxime⁵⁶⁾.
(Die Zahlen geben die Ringgröße n an)

handelt es sich um die Lichtabsorption eines Benzol-Abkömmlings, der nicht länger Substituenten mit π -Bindungen trägt; das Spektrum ist dem des Tetralins sehr ähnlich.



XIV



XV

Nach den von R. S. Mulliken⁵⁵⁾ entwickelten Vorstellungen zeichnen sich die spektralen Anregungszustände der π -Bindungssysteme durch eine höhere Beteiligung der polaren Grenzformeln aus. Mit dem „Gewichtsverlust“ der ionischen Grenzformeln bei der sterischen Mesomeriehemmung sollte daher im „Normalfall“ das Absinken der Extinktion von einer Erhöhung der spektralen Anregungsenergie, somit einer hypsochromen Verschiebung der Bande begleitet sein. Offensichtlich enthält aber dieser Schluß bereits ein Übermaß an Vereinfachung, da neben „Regelfällen“ (Bild 13) jüngst sogar solche bekannt wurden, bei denen sich die Mesomeriehemmung bathochrom auswirkte⁵⁶⁾. Die weitgehenden Folgerungen, die E. A. Braude⁵⁷⁾ an den Fall Bild 8 knüpfte — nur der kleine Teil der Molekeln in der gespannt koplanaren Lage sollte für die Absorptionsbande verantwortlich sein —, sind daher mit Vorsicht zu betrachten. Dagegen ist die Extinktionsminderung ein sicheres Indiz für sterische Mesomeriehemmung. Die Oszillatorenstärke, die proportional der Fläche unter der Absorptionsbande bei Wellenzahlauftragung ist, darf als grobes Maß für $\cos^2\alpha$ betrachtet werden und gestattet eine Abschätzung des Torsionswinkels⁵⁸⁾.

⁵³⁾ R. Huisgen u. E. Rauenbusch, unveröffentl.; Dissert. E. Rauenbusch, Univ. München 1955.

⁵⁴⁾ R. Huisgen u. V. Vossius, unveröffentl.; Dissert. V. Vossius, Univ. München 1955.

⁵⁵⁾ R. S. Mulliken, J. chem. Physics 7, 14, 20, 121, 339, 353, 364, 570 [1939].

⁵⁶⁾ E. Heilbronner u. R. Gerdt, Helv. chim. Acta 39, 1996 [1956].

⁵⁷⁾ Übersicht: Experientia [Basel] 11, 457 [1955].

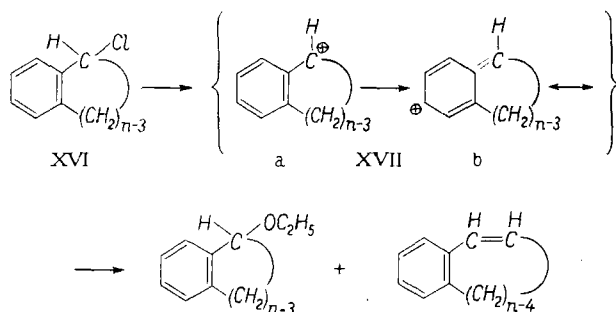
⁵⁸⁾ H. B. Klevens u. J. R. Platt, J. Amer. chem. Soc. 71, 1714 [1949].

Das gleiche Phänomen eines völligen Konjugationsverlustes beobachtet man auch beim Semicarbazon und den Arylhydrazonen des 1.2-Benzo-cyclooctenons-(3). Die kristallisierten 2.4-Dinitro-phenylhydrazone der 1.2-Benzo-cyclenone (XV) bieten eine hübsche Demonstration der Mittleren-Ring-Torsion ad oculos. Das Derivat des α -Tetralons (XV, $n=6$) ist granatroth, das des Benzo-suberons ($n=7$) hellscharlach. Dagegen ist XV, $n=8$ oder 9 in seiner orangegelben Farbe ununterscheidbar von dem Benzolkern-freien Vertreter, dem Cyclohexanon-2.4-dinitrophenylhydrazon⁴⁹). Das Hydrazon-System hat sich hier vom benachbarten aromatischen Kern gewissermaßen losgesagt.

2. 1.2-Benzo-cyclenyl-3-carbonium-Ionen

Die Neigung eines Alkylhalogenids zur S_N1 -Substitution erfährt durch die Einführung von α -Phenyl-Gruppen eine mächtige Steigerung. Die Benzyl-Mesomerie des als Zwischenstufe auftretenden solvatisierten Carbonium-Ions hat eine Senkung der Aktivierungsenergie des geschwindigkeitsbestimmenden Ionisationsvorganges zur Folge. Als sp^2 -Zentrum verfügt das Carbonium-ion über eine Bindungsebene; das Ion wird nur dann voll in den Genuß der Hilfeleistung seitens des Phenyls gelangen, wenn die Bedingung der Koplanarität erfüllt ist. Die stabilisierenden Grenzformeln XVIIb vermögen dafür als Symbol zu dienen.

Das Formelschema läßt erkennen, daß die Solvolyse der 1.2-Benzo-3-chlor-cyclene XVI mit dem Übergang zum mittleren Ringgebiet die Förderung durch die Benzyl-Mesomerie einbüßen muß. Die Mittlere-Ring-Torsion mindert nämlich mit zunehmendem Verdrehungswinkel α das „Gewicht“ der Grenzformeln XVIIb.



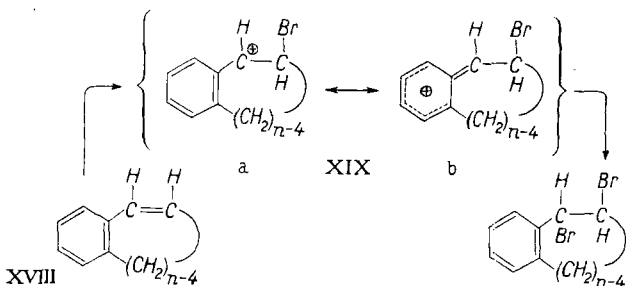
Wir haben die Äthanolyse der Chloride XVI konduktometrisch verfolgt⁵⁰). Die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Tabelle 7 fallen beim Übergang vom 5- zum 8-gliedrigen Ring um den Faktor 1000. Diese Zahlen spiegeln das Wirken der Mittleren-Ring-Torsion umso überzeugender wider, als die Solvolyse einfacher Cyclanylester (ohne Benzol-Kern) eine völlig verschiedene Ringabhängigkeit aufweist (Tabelle 1); die die Ionisation fördernde Pitzer-Spannung wird hier von der Bedeutung der sterischen Mesomeriehinderung für den Übergangszustand überspielt. Auf Grund der starken Koppelung zwischen Carbonium-Zentrum und aromatischem Kern darf man übrigens schließen, daß die Mesomerie in XVII, $n=8$ nicht verschwunden, sondern nur geschwächt ist.

XVI bzw. XVIII $n =$	Äthanolyse von XVI $10^3 \cdot k_1 (\text{sec}^{-1})$ bei 40 °C	XVIII + Brom in Eisessig $10^3 \cdot k_2 (\text{sec}^{-1})$ bei 20 °C
5	781	22
6	210	80
7	6,07	16
8	0,768	0,24

Tabelle 7
Kinetische Daten von XVI und XVIII

Bei der Solvolyse von XVI kommt die maßgebende Konjugationsbeziehung erst im Zuge der Reaktion zustande. Dagegen erfährt sie im geschwindigkeitsbestimmenden Teilschritt der Addition von Brom an die olefinische Doppelbindung der 1.2-Benzo-cycladiene-(1.3) (XVIII) nur eine Verstärkung.

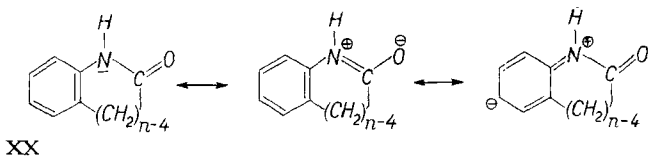
Auch die polare Brom-Addition an die olefinische Doppelbindung wird durch die Nachbarschaft eines aromatischen Kernes gefördert. Die erste, für den Geschwindigkeitsablauf maßgebende Stufe besteht bekanntlich im Übergang eines Brom-Kations. Dabei sind die Carbonium-Grenzformeln XIXa und b wesentlich am Zustand des Primäraddukts beteiligt. Die Geschwindigkeit der Brom-Addition an XVIII sollte somit beim Übergang zum mittleren Ring mit der Einschränkung der Benzyl-Mesomerie (XIXb) sinken. Die kinetischen Daten der Tabelle 7 zeigen einen sich



über mehr als 2 Zehnerpotenzen erstreckenden Effekt in der erwarteten Richtung⁵⁰). Allerdings ist hier die Bedeutung der sterischen Faktoren schwer zu taxieren; das Modell vertritt bereits, daß die Doppelbindung in XVIII, $n=6$ dem Angriff des Broms weit freier zugänglich ist als in XVIII, $n=8$. Die Unterschiede der 5- und 6-gliedrigen Ringe in Tabelle 7 finden wieder in den Änderungen der Koordinationszahl eine zwanglose Deutung.

3. 1.2-Benz-lactame

In diesen bicyclischen Abkömmlingen des Acetanilids konkurrieren Benzolkern und Carbonyl um das freie Elektronenpaar am Stickstoff, was eine „Einebnung“ des Bindungssystems zur Folge hat. In XX mit seinen vier trigonalen Gliedern im Lactam-Ring muß sich die Mittlere-Ring-Torsion besonders drastisch auswirken. Da die Anilin-Mesomerie nur 6 kcal bringt, dem Carbonamid aber



eine Mesomerieenergie von 16 kcal zukommt, ist die Kern-Stickstoff-Bindung in XX „weicher“ und setzt der Torsionskraft geringeren Widerstand entgegen als die CN-Bindung der Amid-Gruppe.

Diese Voraussage findet ihre Bestätigung in der UV-Absorption der homologen Benz-lactame⁵⁰) (Bild 14): Der Acetanilid-Typus des Spektrums von XX, $n=6$ geht mit steigender Ringgröße successive in den des Tetralins über. In XX, $n=9$, ist die Acetanilid-Bande verschwunden; die Amid-Gruppe „weiß“ nichts mehr vom benachbarten aromatischen Kern.

Die Solvolyse von XVI, die Brom-Anlagerung an XVIII (s. o.) sowie die Bildungsgeschwindigkeit der Semicarbazone von XII⁵⁰) fanden wir von der Mittleren-Ring-

⁵⁰) R. Huisgen, I. Ugi, H. Brade u. E. Rauenbusch, Liebigs Ann. Chem. 586, 30 [1954].

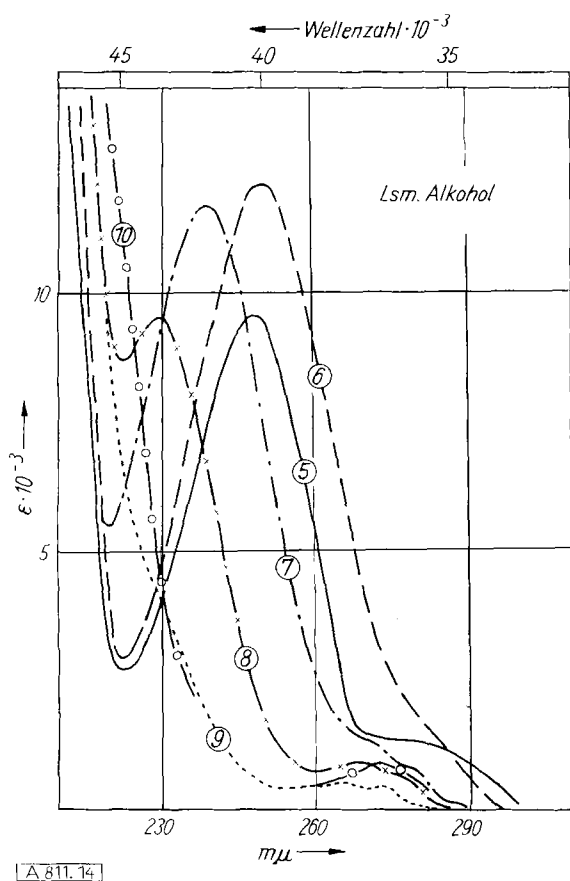
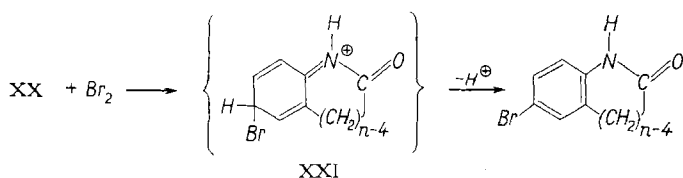


Bild 14
UV-Absorption der 1,2-Benz-lactame (XX)⁵⁹. (Zahl = Ringgröße n)

Torsion maßgebend beeinflusst. Die exakte quantitative Bewertung dieses Faktors leidet aber darunter, daß sich die genannten Reaktionen an Gliedern des mittleren Ringes abspielen; die unlösbare Verknüpfung mit Änderungen der konformativen Spannung und vor allem mit den schwer abschätzbaren Orthoeffekten macht das reaktive Bild bunt und unübersichtlich. Störungsfrei würde sich der Einfluß der Mesomeriehemmung im mittleren Ring nur in einer rein elektronischen Fernwirkung darbieten. Die Brom-Substitution der 1,2-Benz-lactame XX in der p-Position erfüllt diesen Wunsch mit guter Näherung.



Die elektrophile Halogenierung des aromatischen Kerns erfährt durch eine Amino- oder Acylamino-Gruppe als Erstsubstituenten eine mächtige Aktivierung. Die positive Formalladung, die der Kern mit dem Brom-Kation aufnimmt, kann vom Stickstoff ohne Oktettverletzung übernommen werden, wie XXI als wichtigste Grenzformel der Zwischenstufe zeigt. Acetanilid reagiert 10⁸ mal rascher mit Brom als Benzol⁶⁰); auch die Beschränkung der Substitution auf die p- bzw. o-Position, wenn erstere besetzt ist, unterstreicht die Bedeutung der Ammonium-Grenzformel XXI für den Aktivierungsvorgang. Wird nun mit wachsender Ringgröße des Lactams XX die Carbonamid-Gruppe zu-

⁶⁰) P. W. Robertson, P. B. D. de LaMare u. B. E. Swedlund, J. chem. Soc. [London] 1953, 782.

nehmend aus der Kernebene herausgedreht, dann wird die Ausbildung der Kern-Stickstoff-Doppelbindung in XXI immer schwieriger. Der reaktionsfördernde, positive mesomere Effekt der Acylamino-Gruppe sollte verloren gehen.

Aromat. Verbindung	$k_3 \cdot \text{sec}^{-1} (\text{Mol/l})^{-2}$
XX, n = 5	200
6	15
7	0,21
8	0,0059
9	0,00022
Acetanilid	8,4
Acet-o-tolidid	2,0
Äthylbenzol	0,000035

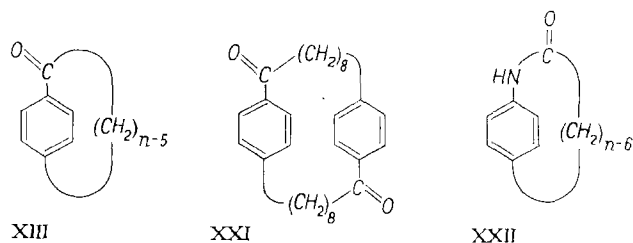
Tabelle 8
Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Bromierung der 1,2-Benz-lactame XX in Eisessig bei 20 °C⁶¹)

Die photometrische Messung der Brom-Substitution in Eisessig erfolgte unter Konzentrationsbedingungen, bei denen die Reaktion im wesentlichen der ersten Ordnung an XX und der zweiten bezüglich des Broms folgt; die zweite Molekel Brom nimmt das Br⁻ auf unter Bildung des Tribrom-Anions. Die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten⁶²) der Tabelle 8 sinken mit dem Übergang vom 5- zum 9-gliedrigen Lactam-Ring um nicht weniger als 6 Zehnerpotenzen ab, so den Verlust der aktivierenden Wirkung durch sterische Mesomeriehemmung eindrucksvoll illustrierend. Aber auch beim Benzo-cyclooctenon-isoxim (XX, n=9) beschränkt sich die Brom-Substitution auf die p-Stellung, wie die präparative Aufarbeitung lehrte. Das zeigt noch einen kleinen Rest an Kopplung zwischen Kern und Amid-Gruppe an, der sich in den spektralen Eigenschaften (Bild 14) schon nicht mehr auswirkt.

Es sei nur beiläufig erwähnt, daß die Auswertung der infraroten CO-Streckungsschwingung und der Basizitätskonstanten der homologen Lactam-Reihe XX den deutlichen Hinweis gibt, daß in n=9 die Carbonamid-Gruppe auch in sich selbst tordiert ist⁵⁹). Die Torsionswinkel α_1 und α_2 der Kern-Stickstoff- und der CN-Bindung des Säureamids stehen natürlich in klarer Beziehung zu den Mesomerie-Energien E_1 und E_2 : $E_1 \sin 2\alpha_1 = E_2 \sin 2\alpha_2$ ⁶³).

4. 1.2.3.4-Benzocycladien-(1.3)-one-(5) und Abkömmlinge

Bei der intramolekularen *Friedel-Crafts*-Reaktion der ω -Phenyl-fettsäure-chloride wird von einer gewissen Kettenlänge an die o-Acylierung von einem zu XIII führenden p-Ringschluß abgelöst. Die an sich bevorzugte p-Acylierung der Alkyl-benzole kommt erst dann beim intramolekularen Ablauf zustande, wenn XIII frei von *Baeyer*-Spannung ist. Der kleinste Ring dieser Art ist der 13-gliedrige, aus ω -Phenyl-pelargonsäure hervorgehend⁵¹). Die Polymethylen-Kette verbindet allerdings in XIII, n=13 so



⁶¹) I. Ugi, Dissert., Univ. München 1954.

⁶²) Die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten weichen von den früher veröffentlichten⁵⁹) ab, da die Bromierung hier ohne Acetat-Zusatz und in anderem Konzentrationsbereich untersucht wurde. Lediglich bei den raschen Typen (XX, n = 5, 6) verläuft die Reaktion nach einer gemischten, zwischen 2 und 3 liegenden Ordnung. Zum einfacheren Vergleich wurden alle Anfangsgeschwindigkeiten auf k_3 berechnet.

⁶³) Diese Beziehung wurde von Dr. I. Ugi, München, abgeleitet.

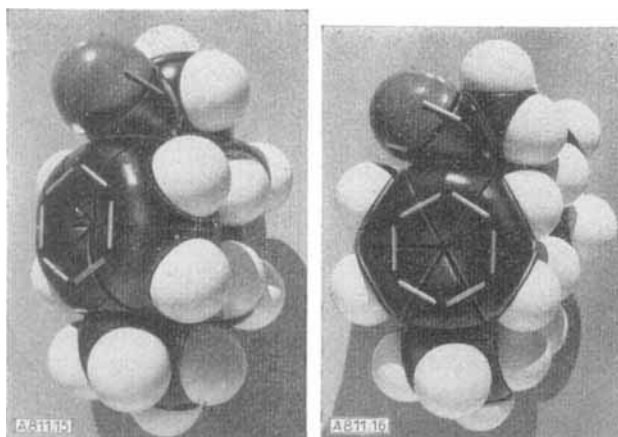


Bild 15 Molekelmodell von XIII, $n = 13$ Bild 16 Molekelmodell von XIII, $n = 15$

strafft die p-Positionen, daß das Molekelmodell nur dann frei von Deformationskräften ist, wenn die Carbonyl-Gruppe senkrecht auf der Kernebene steht (Bild 15). Fügt man aber noch 1 oder 2 Methylen-Gruppen in den Ring ein, dann gewinnt die Carbonyl-Gruppe rasch soviel Bewegungsfreiheit, daß sie in die Ebene des aromatischen Kerns einschwingen kann (Bild 16).

Auch hier vermitteln die Kalottenmodelle ein geradezu verblüffend zutreffendes Bild. Die UV-Absorption indiziert für XIII, $n=13$ noch eine beachtliche Torsion der Carbonyl-Bindung gegenüber der Kernebene (Bild 17). Mit

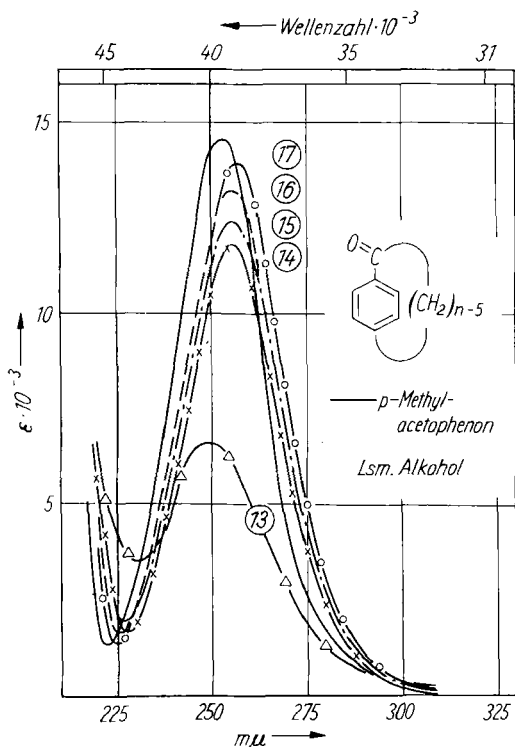


Bild 17 UV-Absorption der 1.2.3.4-Benzo-cycladien-(1.3)-one-(5)⁶¹⁾ (Zahlen neben den Maxima = Ringgröße n)

zunehmender Ringgliederzahl erreicht die Bande des aromatischen Ketons jedoch rasch die maximale Höhe (vgl. die Bande des p-Methyl-acetophenons in Bild 17), die sich auch bei XIII, $n=20$ nicht weiter steigert. Bei der sterischen Mesomerie-Hinderung handelt es sich somit um eine Sondereigenschaft der mittleren Ringgrößen, die beim Eintritt in das Gebiet der großen Ringe rasch verschwindet. Daß sich das 26-gliedrige Diketon XXI, das als Neben-

produkt bei der Bereitung von XIII, $n=13$ anfällt, in physikalischen und chemischen Eigenschaften „normal“ verhält, bestätigt lediglich, daß Makroringe wenig Interesse beanspruchen.

Wir haben die Ketone XIII mit Henkel-Ring auch in die zugehörigen 1.4-Benz-lactame (XXII) mit 15- bis 21-gliedrigem Ring übergeführt⁶¹⁾. Von den gründlich studierten Eigenschaften sei wiederum nur auf die Ultraviolett-spektren verwiesen (Bild 18). Der Zuwachs eines weiteren trigonalen Ringglieds hat zur Folge, daß hier das koplare Bindungssystem erst beim 19-gliedrigen Ring erreicht

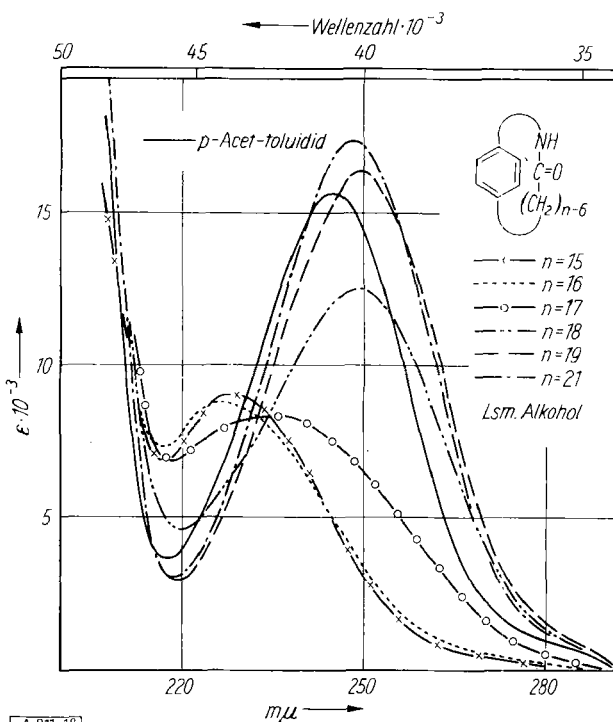
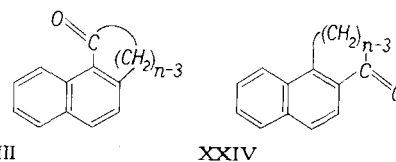


Bild 18 UV-Absorption der 1.4-Benz-lactame (XXII)⁶¹⁾

wird. In XXII streben nicht weniger als 8 Ringglieder nach Koplranität: Neben den 4 C-Atomen des Benzolkerns und der Carbonamid-Gruppe noch die beiden flankierenden Methylen-Gruppen!

5. Naphtho-cylenone

Aus der Fülle der verschiedenen Anellierungstypen, die mittels *Friedel-Crafts*-Acylierung der Naphthyl-fettsäuren bei hoher Verdünnung zugänglich sind⁶⁴⁾, seien nur wenige Beispiele herausgegriffen. In den 1.2-Naphtho- α -cylenonen (XXIII) wird die Carbonyl-Gruppe nicht nur aus der Naphthalin-ebene von der Mittleren-Ring-Torsion herausgezogen, sondern noch zusätzlich vom peri-ständigen Wasserstoff herausgedrückt. Dem Nachweis dieser im Vergleich zu XII verstärkten Mesomerie-Hinderung vermögen neben den Spektraldaten (Tabelle 9) auch die



polarographischen Halbwellenpotentiale zu dienen. Da die radikalische Zwischenstufe der Reduktion an der Quecksilber-Tropfkathode stärker von der Mesomerie-

⁶⁴⁾ R. Huisgen u. U. Rietz, unveröffentl.; Dissert. U. Rietz, Univers. München 1955.

stabilisierung mit dem benachbarten aromatischen Kern profitiert als die Keto-Gruppe, zeigen aromatische Ketone niedrigere Halbwellenpotentiale als aliphatische (vgl.⁵⁰⁾).

Ringgröße n	Halbwellen- potential in V	Extinktion der UV-Bande des aromatischen Ketons
5	1,71	$\epsilon = 2400$
6	1,72	1900
7	1,81	Nur Schulter bei 1500
8	1,85	Keine Bande, Sohle bei 600

Tabelle 9

Eigenschaften der 1.2-Naphtho- α -cyclenone (XXIII)⁶⁴⁾

Tatsächlich steigt das Potential beim Übergang von XXIII, $n = 6$ zum 8-gliedrigen Ring um 130 mV (Tabelle 9). Daß es noch erheblich hinter dem Halbwellenpotential aliphatischer Ketone zurückbleibt, dürfte eine Folge des negativen induktiven Effekts des aromatischen Kerns sein; diese elektrostatische Wechselwirkung wird natürlich von der Torsion nicht beeinträchtigt⁵⁰⁾.

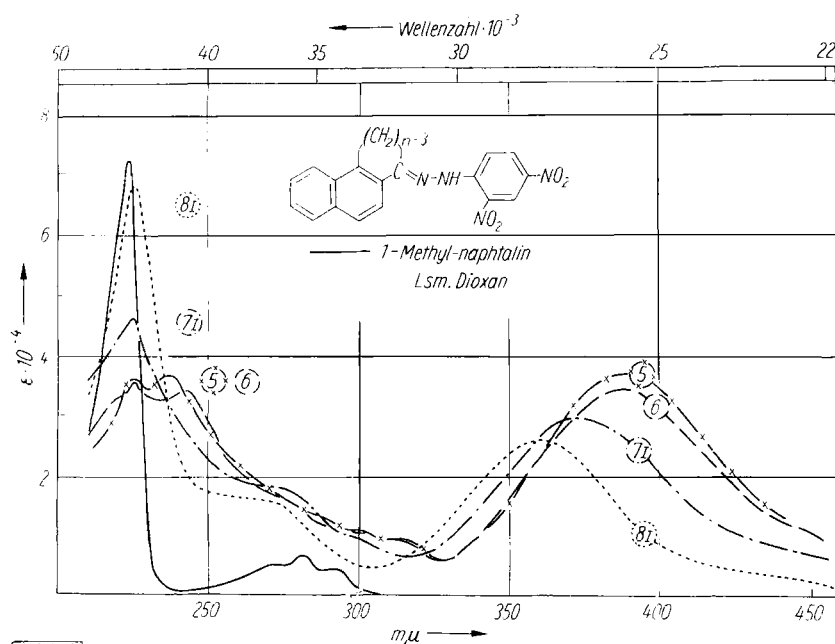


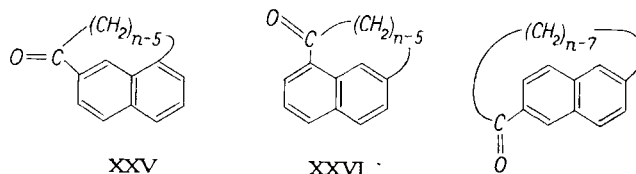
Bild 19

UV-Absorption der 1.2-Naphtho- β -cyclenon-2.4-dinitrophenylhydrazone (Zahl = Ringgröße n)

Ein Blick auf die UV-Spektren der 2.4-Dinitro-phenylhydrazone der isomeren 1.2-Naphtho- β -cyclenone (XXIV) in Bild 19 lehrt, daß die Bande des konjugierten Systems Arylhydrazon-Naphthalin bei 390 $m\mu$ mit dem Übergang zum achthgliedrigen Ring bis 362 $m\mu$ kurzweilig verschoben wird und an Extinktion einbüßt; bei 363 $m\mu$ liegt bereits das Bandenmaximum des Aceton-2.4-dinitrophenylhydrazons. Hand in Hand mit dieser Mesomerielöschung geht das Aufsteigen einer steilen Bande bei 225 $m\mu$, die laut Vergleichsspektrum für das 1-Methyl-naphthalin typisch ist. Das Spektrum des konjugierten Systems geht somit als Folge der Mittleren-Ring-Torsion in das der entkoppelten Teilsysteme über, nämlich die Absorption des Alkyl-naphthalins und die des Dialkylketon-dinitrophenylhydrazons.

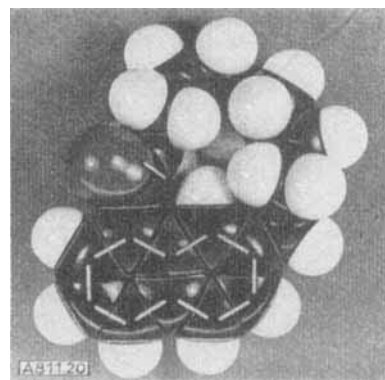
Bei den höheren α - und β -Naphthyl-fettsäurechloriden ermöglicht die intramolekulare Acylierung, Brücken von einem Kern zum anderen zu schlagen⁶⁴⁾. Bei der Interpretation der Eigenschaften all dieser Ringketone war uns das Kalottenmodell ein wertvoller und zuverlässiger Führer. Während XXV, $n = 12-14$ im Einklang mit dem Mole-

kelmodell keinerlei Mesomerie-Einschränkung zeigt, ist die Torsion in XXVI, $n = 15, 18$ sehr stark; die UV-Banden



entsprechen im Habitus dem 2-Methyl-naphthalin. Das Modell in Bild 20 verrät die Ursache in der Kollision der dem Carbonyl benachbarten Methylen-Gruppe mit dem Wasserstoff-Atom in 1-Stellung.

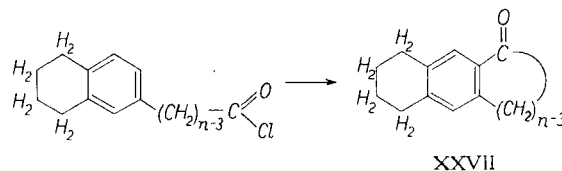
Bild 20
Molekelmodell des
11'-Oxo-2.8-undecamethylen-naphthalins (XXVI,
 $n = 15$)



6. 2.3-Tetralino-cyclenone

Bei den 1.2-Benzo-cyclenonen (XII) fanden wir den Übergang vom 6- zum 9-gliedrigen Ring mit steigender Mesomeriehinderung verbunden. Beim Spielen mit dem Molekelmodell stellt man nun fest, daß die Carbonyl-Gruppe in die Kernebene zurückschwingen sollte, wenn die Gliederzahl des o-Ringes ausreichend groß ist. Das S. 352 erwähnte Ausweichen der intramolekularen Acylierung in die p-Stellung vereitelt die Prüfung der Modellvoraussage an XII mit großem n .

Dieses Ziel, die Angliederung großer o-Ringe an den aromatischen Kern, erreichten wir in der Reihe der ω -(2-Tetralyl)-fettsäuren⁶⁵⁾. Hier ist die Position 3 die einzige, die durch p-ständiges Alkyl, nämlich die Methylen-Gruppe des gesättigten Ringes, aktiviert wird. Glatt schließen sich hier die großen Ringe zu den wohlkristallisierten Ketonen XXVII bis zu $n = 22$. Auch im mittleren Ringgebiet



sind die Rohausbeuten mit 11 bzw. 47% d.Th. für den 10- und 12-gliedrigen Ring erstaunlich hoch. Es liegt somit hier eine geschlossene Reihe in ihrer Konstitution geklärter o-Ringketone vor, deren Spannweite vom gewöhnlichen bis tief in das Gebiet der großen Ringe reicht.

Die Wiedergabe der UV-Spektren wurde in Bild 21 aus Gründen der Übersichtlichkeit auf einige Beispiele be-

⁶⁵⁾ R. Huisgen, V. Trescher u. H. Oertel, unveröffentl.; Dissert. V. Trescher, Univ. München 1956; Diplomarbeit H. Oertel, Univ. München 1957.

schränkt. Das Extinktions-Minimum entspricht einer maximalen Mittleren-Ring-Torsion in XXVII, $n=10$. Die Banden der Ketone mit 12- und 18-gliedrigem Ring lassen schon wieder steigende Extinktion erkennen. Von einer

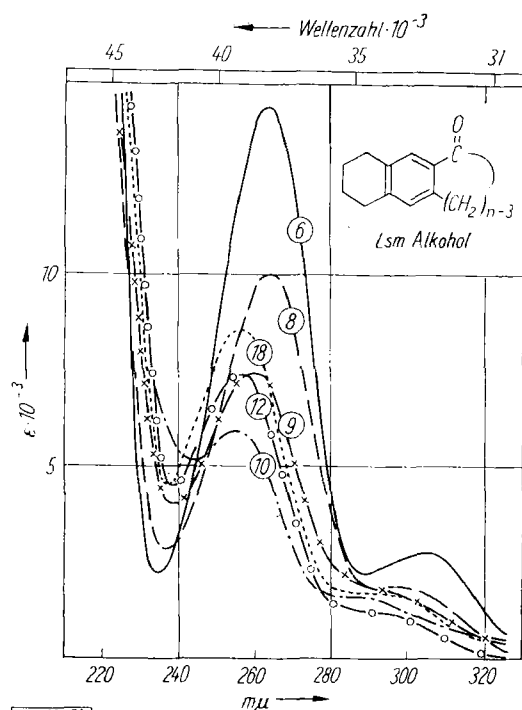


Bild 21

UV-Absorptionen einiger Tetrahydro-naphtho-2,3-cyclenone (XXVII)⁶⁵ (Zahl ist Ringgröße n)

vollständigen Rückkehr der Carbonyl-Gruppe in die Koplanarität kann aber selbst bei XXVII, $n=22$ keine Rede sein, wie der Vergleich mit dem vollkonjugierten Vertreter XXVII, $n=6$ lehrt. Aus der Oszillatorenstärke läßt sich der Torsionswinkel für den großen Ring noch zu 35° abschätzen. Die UV-Absorption der zugehörigen Oxime ergänzt diesen Eindruck: Nach dem totalen Konjugationsverlust im 8- bis 10-gliedrigen Ring macht sich die Konjugationsbande im Spektrum des 12- und 14-gliedrigen Ring-ketoxims wieder zaghaft als Schulter im langwelligen Abfall bemerkbar.

Warum schwingt die Carbonyl-Gruppe in den Tetralino-cyclenonen XXVII mit großem Ring nicht in die Kernebene zurück, wie es das Modell als möglich voraussehen läßt? Bild 22 zeigt das Keton XXVII, $n=14$ in der etwas

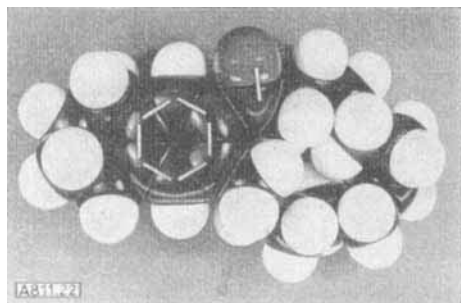


Bild 22

Molekelmodell von XXVII, $n=14$, O-Außen-Form

gespannten O-Außen-Form; noch günstiger läßt sich für den großen o-Ring die Konformation mit nach innen weisender Carbonyl-Gruppe aufbauen (Bild 23). Wenn man das Carbonyl in die Kernebene zwingt, wie das in den Bildern 22 und 23 geschehen ist, dann wird die Polymethylen-

Kette völlig starr. Diese Einbuße an innermolekularer Bewegungsfähigkeit ist vielleicht ein zu hoher Kaufpreis für den Gewinn an Mesomerie-Energie bei der vollständigen Rückführung der Carbonyl-Gruppe in die Kernebene.

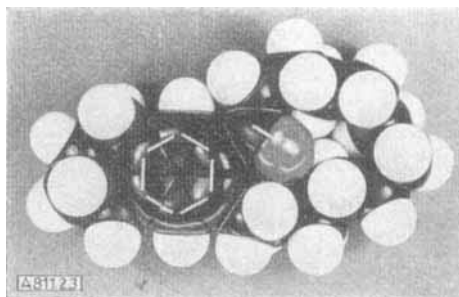


Bild 23

Molekelmodell von XXVII, $n=14$, O-Innen-Form

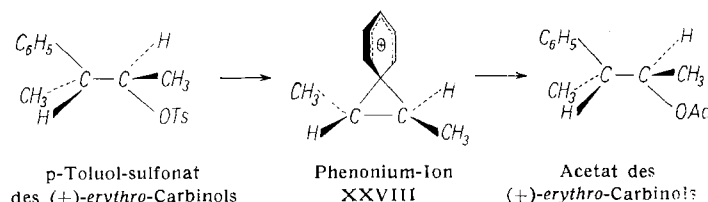
Neben diesem Entropiefaktor mag vielleicht noch eine Erhöhung der Pitzer-Spannung innerhalb der CC-Einfachbindungskette zur Verhinderung der koplanaren Lage beitragen.

D. Mittlere Ringe als Modelle zum Studium verbrückter Ionen als reaktiver Zwischenstufen

1. Solvolyse der 1.2-Benzo-cyclenyl-4-tosylate

Nur wenige Gebiete der theoretischen organischen Chemie weisen einen solch erfreulichen Tiefenaspekt auf wie die zur Carbonium-Stufe führenden Ionisationsreaktionen. S. Winstein und seinem Arbeitskreis ist ein systematisches Studium der intramolekularen „Hilfsaktionen“ zur Energiesenkung des Carbonium-Ions zu verdanken⁶⁶. Die „nichtklassischen“, verbrückten Ionen als nicht isolierbare Zwischenstufen beanspruchen in diesem Zusammenhang gesteigertes Interesse.

D. J. Cram⁶⁷ führte bei der Acetolyse (Ionisation in Eisessig) des erythro- und threo-2-Phenyl-butyl-3-tosylats den eleganten stereochemischen Nachweis, daß das „Phenonium-Ion“ XXVIII als Zwischenstufe unmittelbar bei der Ionisation entsteht. Das Ion XXVIII bietet in seinen mesomeren und hyperkonjugierten Grenzformeln



eine bessere Verteilung der kationischen Ladung als das klassische Carbonium-Ion. Die direkte Bildung von XXVIII darf als intramolekulare Substitution bezüglich des aliphatischen Zentrums (S_N2 -Chemismus) sowie als elektrophile Substitution des beteiligten Phenyls aufgefaßt werden. Schon beim 2-Phenyl-hexyl-3-System führt die anschließende Ringöffnung des Phenonium-Ions zu strukturierten Solvolyseprodukten⁶⁷. Die auffallend große Wanderungstendenz der Aryl-Reste bei Wagner-Meerwein-Umlagerungen bringt man mit der energetisch günstigen Phenonium-Zwischenstufe in Zusammenhang.

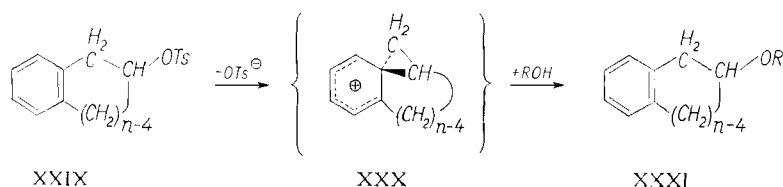
Der Vergleich der Solvolysengeschwindigkeit mit der des Aryl-freien Grundkörpers sollte den kinetischen Nach-

⁶⁶ Vgl. die Übersicht bei A. Streitwieser, Chem. Reviews 56, 571 [1956].

⁶⁷ D. J. Cram, J. Amer. chem. Soc. 71, 3863, 3875 [1949]; s. a. D. J. Cram u. J. D. Knight, ebenda 74, 5830 [1952].

weis der „Hilfestellung“ des β -ständigen Phenyls bei der Ionisation erbringen. Vernünftige Resultate sind dabei an die Berücksichtigung des negativen induktiven Effekts des aromatischen Kerns gebunden, dessen Ionisations-Hemmung S. Winstein⁶⁸⁾ mit einem empirischen Faktor Rechnung trug. Es ergaben sich dabei nur für die stärker substituierten β -Aryl-äthyl-Verbindungen, welche dem Phenonium-Ion günstige Stabilisierungsmöglichkeiten eröffnen, eindeutige Beschleunigungseffekte⁶⁸⁾.

Beim Grundkörper der Reihe, dem β -Phenyl-äthyl-tosylat oder auch bei der 1-Phenyl-propyl-2-Verbindung erscheint dagegen eine Beteiligung des Phenyls an der Ionisation zweifelhaft⁶⁹⁾; im zweiten Fall spricht neben den kinetischen Daten auch der stereochemische Ablauf für die Bevorzugung des klassischen Carbonium-Ions (S_N1 -Reaktion nach Ingold) bei der Solvolyse. Die Ursache liegt wohl darin, daß die Bildung des Phenonium-Ions nicht nur eine Störung der aromatischen Mesomerie, sondern mit dem Ringschluß aus der offenen Kette auch eine Einschränkung der CC-Rotation, also eine Entropieminderung, einschließt.



Studiert man nun die Ionisation in einem von vornherein bewegungseingeschränkten, nämlich cyclischen System, dann sollte dieses Handicap mit einer günstigeren Entropiebilanz der Phenonium-Bildung fallen. Wir haben die Ionisation der 1.2-Benzo-cyclenyl-4-p-toluolsulfonate (XXIX) in 98proz. Ameisensäure konduktometrisch verfolgt⁷⁰⁾. Beim Übergang vom 6- zum 8-gliedrigen Ring steigen die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten um 2 Zehnerpotenzen an (Tabelle 10), während die Ionisationsneigung der 1.2-Benzo-cyclenyl-3-Verbindungen (S. 351) die umgekehrte Ringabhängigkeit aufwies.

Ringgröße n	$10^5 k_1(\text{sec}^{-1})$ bei 35°	Produkte
6	28,0	XXXI, n = 6 sowie 1.2- und 1.4-Dialin
7	154	XXXI, n = 7 (98 % d. Th.)
8	2300	XXXI, n = 8 (98 % d. Th.)

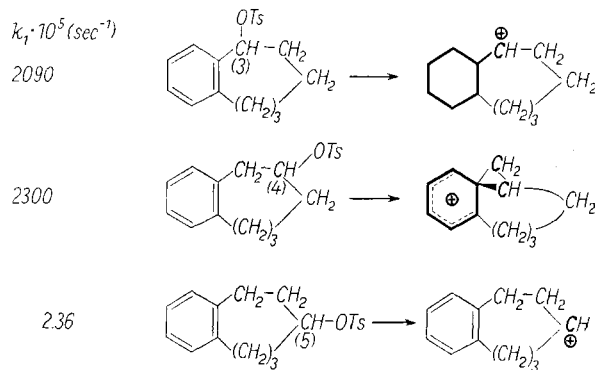
Tabelle 10

Formolyse der 1.2-Benzo-cyclenyl-4-tosylate (XXIX)⁷⁰⁾

Das hier zu diskutierende Phenonium-Ion XXX entspricht einem Spiran-System, dessen o-Positionen über eine Polymethylen-Kette verbunden sind. Nun lehrt das Molekelmodell, daß 4 Methylen-Gruppen in XXX, n=8 die kürzeste Kette bilden, um diese o-Positionen spannungsfrei zu überbrücken. Bei geringerer Zahl von Methylen-Gliedern sollte mit der Winkeldeformation des Phenonium-Ions XXX die Solvolysengeschwindigkeit zurückgehen. Diese Interpretation der Reaktionsgeschwindigkeits-Daten der Tabelle 10 erfährt eine Stütze in der Untersuchung der Reaktionsprodukte. Nach der Hydrolyse

eventueller Formiate lieferten XXIX, n=7,8 quantitativ die zugehörigen Carbinole XXXI. Olefine waren nicht nachweisbar; das Phenonium-Ion bietet keine direkte Möglichkeit zur Eliminierung. Dagegen ist das reichliche Auftreten des Dialins bei XXIX, n=6 mit einem weitgehenden Ablauf über das „klassische“ Carbonium-Ion vereinbar.

Eine gleichartige Ringabhängigkeit der Solvolysen-Neigung der einfachen Cyclenyl-tosylate I (Tabelle 1) schränkt die Beweiskraft der kinetischen Daten der Tabelle 10 im Sinn der Bildung von XXX als Zwischenstufe ein. Um jegliche Störung durch Pitzer-Spannung und Wirkungsradien-Pressung auszuschließen, haben wir die Ionisationsgeschwindigkeit dreier stellungsisomerer Tosylate ein und desselben Ringsystems, nämlich des 1.2-Benzo-cyclooctens gemessen. Bild 24 gibt neben den Formolysen-Konstanten die Stabilisierungsmöglichkeiten des organischen Kations wieder. Die Ionisation des 5-Tosylats genießt offensichtlich nur geringe oder keine Hilfe seitens des aromatischen Kerns. Die um den Faktor 1000 raschere Solvolyse des 4-Tosylats bietet ein überzeugendes Argument für die Ionisationserleichterung, die mit der Bildung des Phenonium-Ions XXX, n=8 verbunden ist. Daß der β -Aryl-Rest hier die Solvolyse gar stärker fördert als der α -ständige, hängt mit der Schwächung der Benzyl-Mesomerie (S. 351) zusammen.



[A 811, 24]

Bild 24

Formolyse isomerer 1.2-Benzo-cyclooctenyl-tosylate bei 35 °C⁷⁰⁾

2. Solvolyse der 1.2-Benzo-cyclenyl-3-methyl-tosylate

Die Ringöffnung des Phenonium-Ions XXX unter dem Einfluß des nucleophilen Lösungsmittels führt eindeutig zu XXXI und greift nicht am sekundären Zentrum des dreigliedrigen Ringes an. Das gleiche Ion XXX sollte nun auch bei der Ionisation des primären verzweigten Tosylats XXXII gebildet werden. Die Hoffnung, auf diese Reaktionsfolge eine Methode zur Ringerweiterung zu gründen, erfüllte sich. Das vorher nur mühsam über 1.2-Benzo-cyclooctenon-(3) (XII, n=8) zugängliche 1.2-Benzo-cyclooctenon-(4) (XXXI, n=8)⁵³⁾ konnte jetzt im 100 g-Maßstab in 95% Ausbeute und Infrarot-Reinheit aus XXXII, n=7 bereitet werden⁷¹⁾! Auch XXXII, n=5 und 6 unterliegen in Ameisensäure oder Dioxan-Wasser der gleichen Ringerweiterung.

Daß auch die niederen Ringgrößen den Weg über das Phenonium-Ion wählen, steht nicht im Widerspruch zu den Resultaten der Tabelle 10. Das klassische primäre Carbonium-Ion ist erheblich energiereicher als das durch Hyperkonjugation stabilisierte sekundäre; bei der Ioni-

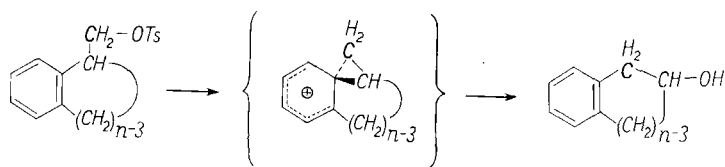
⁷¹⁾ R. Huisgen u. G. Seidl, unveröffentl.; Diplomarbeit G. Seidl, Univ. München 1957.

⁶⁸⁾ S. Winstein, B. K. Morse, E. Grunwald, K. C. Schreiber u. J. Corse, J. Amer. chem. Soc. 74, 1113 [1952]; S. Winstein u. K. C. Schreiber, ebenda 74, 2171 [1952]; S. Winstein u. R. Heck, ebenda 78, 4801 [1956].

⁶⁹⁾ Nach A. Streitwieser, J. Amer. chem. Soc. 78, 4935 [1956] sprechen selbst die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten des o- und p-Anisyl-äthyl-tosylats nicht für eine wesentliche Beteiligung des Phenonium-Ions, das hier sogar besonders energiearm ist.

⁷⁰⁾ R. Huisgen, I. Ugi, E. Rauenbusch u. G. Seidl, unveröffentl.; vorgebracht auf dem XIV. Internat. Kongreß für reine u. angew. Chemie in Zürich, Juli 1955.

sation von XXXII ist das Phenonium-Ion auch dann noch attraktiv, wenn letzteres bereits „schlecht“, d. h. gespannt und relativ energiereich ist. Nur im Fall von XXXII, $n=5$ gelang es übrigens, durch steigenden Zusatz von Natrium-



XXXII

formiat bzw. -carbonat zur Solvolysenlösung der Ionisation in geringem Maß mit einer S_N2 -Substitution Konkurrenz zu bieten.

Ringgröße n	$10^5 k_1 (\text{sec}^{-1})$ bei 35 °C	Produkte
5	2,59	β -Tetralol + Dialin
6	7,17	ausschließlich XXXI, $n=7$
7	1,52	ausschließlich XXXI, $n=8$
8	0,22	vgl. ⁷³⁾

Tabelle 11

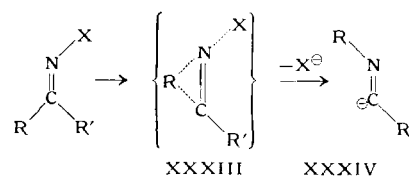
Formolyse der 1.2-Benzo-cyclenyl-3-methyl-tosylate (XXXII)⁷¹⁾

Die Erwartung, daß wiederum das Energieniveau des Phenonium-Ions die Ringabhängigkeit der Solvolysengeschwindigkeit von XXXII diktiert, wird in unerwarteter Weise durchkreuzt. Die Tabelle 11 zeigt ein Reaktionsgeschwindigkeits-Maximum bei XXXII, $n=6$; beim Übergang zu $n=8$ sinkt dieser Wert um den Faktor 35. Die Inspektion des Molekelmodells verrät die Ursache in einem konformativen Phänomen: Wenn man in XXXII das Bindungssystem des dem Benzolkern benachbarten Kohlenstoffs betrachtet, dann wird nur eine bezüglich der $-\text{CH}_2\text{OTs}$ axiale Konformation (CC-Bindung annähernd senkrecht zur Benzol-Ebene) zum Übergang in das Phenonium-Ion geneigt sein. Während in XXXII, $n=5$ axiale und äquatoriale Konformationen gleichberechtigt sind, läßt bei den höheren Ringgrößen die Wirkungsradial-Druckung sowie die Rotationseinschränkung der Tosyloxymethyl-Gruppe die axiale immer stärker hinter der äquatorialen, zur Phenoniumbildung ungeeigneten Konformation zurücktreten. Dieser antagonistische Einfluß des Energiespiegels von XXX und der Konformation des Tosylats XXXII wird der gefundenen Reaktionsgeschwindigkeits-Folge gerecht. Beiläufig sei hier erwähnt, daß die Solvolyse von XXXII, $n=8$ nicht zu XXXI, $n=9$ führt, sondern unter dem Einfluß der Mittleren-Ring-Effekte einen völlig abweichenden, überraschenden Verlauf nimmt⁷²⁾.

3. Die Aryl-Wanderung bei der Beckmannschen Umlagerung

Studien an mittleren Ringen führten uns auch zu einer neuen Auffassung vom Chemismus der Aryl-Wanderung bei der Beckmannschen Umlagerung. Diese Umwandlung der Ketoxime in Säureamide gehört bekanntlich zu den Sextett-Umlagerungen, die von einer Ionisation eingeleitet werden; die Ester der Oxime mit starken Säuren pflegen als Ausgangsmaterial zu dienen. Das bei der Ablösung des Säureanions entstehende Elektronensextett am Stickstoff ergänzt seine Valenzlücke mit der Abwanderung eines Restes R vom Kohlenstoff an den Stickstoff, formal unter Mitnahme des bindenden Elektronenpaares. Der trans-Abfall der Beckmann-Umlagerung (J. Meisenheimer) lehrt, daß das N-Sextett gar nicht realisiert wird, sondern daß schon synchron mit der Ionisation die Umlagerung „aus Angst

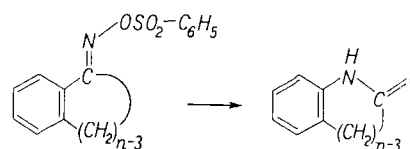
vor dem Stickstoff-Sextett“ stattfindet; Formel XXXIII deutet diese Gleichzeitigkeit an. Das Kation XXXIV nimmt anschließend das Anion X^- am Kohlenstoff auf oder liefert unmittelbar mit Wasser das Carbonamid.



XXXIII

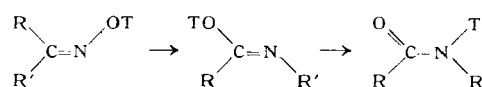
XXXIV

Bei der Beckmann-Umlagerung der 1.2-Benzo-cyclenon-(3)-oxim-benzolsulfonate (XXXV) wurden wir auf eine auffallende Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Ringgröße aufmerksam⁵⁹⁾. Das Indanon-oxim-sulfonat (XXXV, $n=5$) war auch unter drastischen

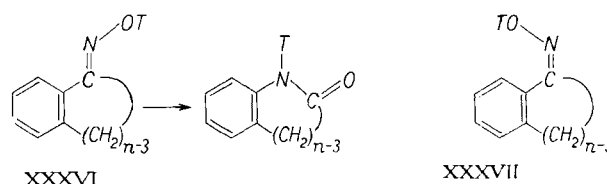


XXXV

Bedingungen nicht zur Umlagerung zu bewegen. Das Derivat des Tetralons (XXXV, $n=6$) gab erst in siedendem 70proz. Äthanol langsam das siebengliedrige Benzlactam. Beim 7- und 8-gliedrigen Ringketon ließ sich das Oximsulfonat gar nicht isolieren; schon bei der Bereitung von XXXV aus Ketoxim und Benzolsulfochlorid in kaltem Pyridin wurde die Beckmann-Umlagerung ausgelöst. Eine Methode, die den unterschiedlichen Geschwindigkeitsablauf zu messen gestattet — nicht umsonst wurde die Kinetik der Beckmann-Umlagerung so wenig bearbeitet —, bot sich in der von A. W. Chapman entdeckten Isomerisierung des Oxim-trinitrophenyl-äthers⁷³⁾. Es handelt sich um eine zweistufige Umlagerung, deren erste dem Beckmann-Typ entspricht und geschwindigkeitsbestimmend ist ($T = 2.4.6$ -Trinitrophenyl-):



Die Umlagerung der anti-konfigurierten Oxim-trinitrophenyl-äther der 1.2-Benzo-cyclenone (XXXVI) vollzog sich unter ausschließlicher Aryl-Wanderung. Die UV-spektrophotometrische Messung der Ringabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit brachte einen Effekt recht ungewöhnlicher Größenordnung an den Tag (Tabelle 12). Der Übergang vom 6- zum 8-gliedrigen Ring ist mit einem Steigen der Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante um mehr als 7 Zehnerpotenzen verbunden⁷⁴⁾.



XXXVI

XXXVII

Vom Benzo-suberon und vom Benzo-cyclooctenon vermochten wir auch die geometrisch-isomeren syn-Oxim-äther XXXVII zu isolieren. Die Umlagerung fand hier unter Alkyl-Wanderung statt. Die bei XXXVII, $n=8$ um einen

⁷²⁾ R. Huisgen u. G. Seidl, diese Ztschr. 69, 390 [1957].

⁷³⁾ A. W. Chapman u. C. C. Howis, J. chem. Soc. [London] 1933, 806; A. W. Chapman, ebenda 1934, 1550; A. W. Chapman u. F. A. Fidler, ebenda 1936, 448.

⁷⁴⁾ R. Huisgen u. J. Witte, unveröffentl.

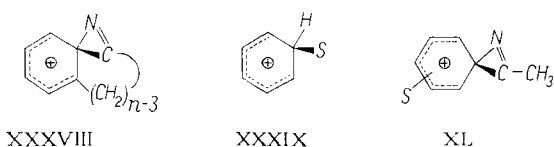
Faktor von 140000 hinter der anti-Form zurückbleibende Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante zeigt recht anschaulich den großen Vorzug der Aryl- vor der Alkyl-Wanderung.

Ringgröße n	10 ⁶ ·k ₁ (sec ⁻¹) für	
	anti-(XXXVI)	syn-Form (XXXVII)
5	unmeßbar klein	—
6	<0,02	—
7	1865	6,43
8	429000	2,96

Tabelle 12

Chapman-Umlagerung der 1.2-Benzo-cyclanon-(3)-oxim-trinitrophenyl-äther in 1.4-Dichlorbutan bei 70 °C⁷⁴⁾

Es lag nun nahe, hier wie bei den *Wagner-Meerwein*-Umlagerungen die Bildung verbrückter Ionen als relativ energieärmer Zwischenstufen für dieses Dominieren der Aryl-Wanderung verantwortlich zu machen. Eine unmittelbare Bildung des mesomeriestabilisierten Kations XXXVIII bei der Ionisation von XXXV und XXXVI würde der gefundenen Abhängigkeit von der Ringgröße (Tabelle 12) gerecht. Wir brauchen nur sinngemäß die Betrachtung des Energieniveaus des Phenonium-Ions XXX (S. 356) als Funktion von n auf das neue Ion zu übertragen. Unverkennbar ist XXXVIII spannungsmäßig noch ungünstiger als das Phenonium-Ion. Beherbergt es doch noch eine



Doppelbindung, also zwei sp²-Zentren mit Soll-Bindungswinkeln von 120°, im 3-gliedrigen Ring! Eine Bestätigung für die Möglichkeit dieses sog. Azirin-Ringes sehen wir in seinem Auftreten bei der durch Alkoholat eingeleiteten *Neber*-Umlagerung⁷⁵⁾ gewisser Ketoxime; in einem Fall konnte ein Abkömmling dieses Ringgerüsts sogar isoliert werden⁷⁶⁾.

Wie einen unabhängigen Beweis für die Bildung von XXXVIII im geschwindigkeitsbestimmenden Akt der *Beckmann*-Umlagerung finden? Das verbrückte Ion entspricht in seinem Bindungssystem der Zwischenstufe XXXIX einer elektrophilen Substitution des aromatischen Kerns. Wenn somit die *Beckmann*-Umlagerung einen elektrophilen Angriff des wandernden Aryl-Restes einschließt, dann sollte sie auch in ihrer Geschwindigkeit die gleiche charakteristische Abhängigkeit vom Ersts substituenten im aromatischen Kern aufweisen wie etwa die Nitrierung oder Sulfonierung.

Mittels der erwähnten *Chapman*-Variante haben wir die *Beckmann*-Umlagerung substituierter Acetophenon-oxime kinetisch verfolgt⁷⁷⁾. Der in Tabelle 13 nur in einer Auswahl gezeigte Substituenteneinfluß entspricht dem von der elektrophilen Kernsubstitution her geläufigen: Substituenten, die im induktiven oder mesomeren Effekt Elektronen zu liefern vermögen, lösen mit einer Stabilisierung des verbrückten Kations XL eine starke Reaktionsförderung aus. Elektronen-anziehende Substituenten dagegen setzen die Neigung zur Umlagerung bis zu deren völ-

⁷⁵⁾ P. W. Neber, Liebigs Ann. Chem. 449, 109 [1926]; P. W. Neber u. A. Burgard, ebenda 493, 281 [1932]; P. W. Neber u. G. Huh, ebenda 515, 283 [1935]. Zur Konstitution der Azirin-Zwischenstufe vgl. D. J. Cram u. M. J. Hatch, J. Amer. chem. Soc. 75, 33 [1953].

⁷⁶⁾ Zum mechanistischen Zusammenhang der *Neber*-Umlagerung und der *Beckmann*-Umlagerung vgl. ⁷⁷⁾.

⁷⁷⁾ R. Huisgen, J. Witte, H. Walz u. W. Jira, Liebigs Ann. Chem. 604, 191 [1957].

liger Verweigerung herab. Zwischen der p-Methoxy- und der p-Nitro-Verbindung liegt eine Geschwindigkeitsspanne von 6 Zehnerpotenzen.

Acetophenon 82.8			
(Aktivierende Substituenten)		(Desaktivierende Substituenten)	
p-CH ₃ -	758	p-Cl	12,5
m-CH ₃ -	248	m-Cl	2,50
p-CH ₃ O-	13270	p-F	32,8
m-CH ₃ O-	113	p-C ₆ H ₅ O-CO-	2,27
o-CH ₃ O-	68500	p-NO ₂	0,02
p-C ₆ H ₅ -	347	p-CN	keine Umlagerung

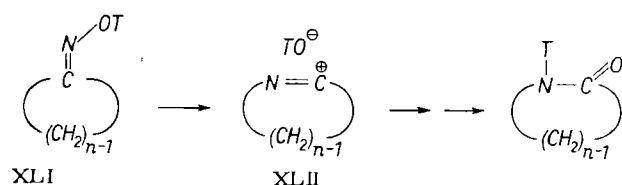
Tabelle 13

Chapman-Umlagerung der Oxim-trinitrophenyl-äther kernsubstituierter Acetophenone in 1.4-Dichlorbutan bei 70 °C⁷⁷⁾ (10⁶·k₁ sec⁻¹)

Die Logarithmen der relativen Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der m- und p-substituierten Vertreter der Tabelle 13 erfüllen lediglich die bekannte *Hammett*-Beziehung⁷⁸⁾. Ohne näher darauf einzugehen, sei lediglich erwähnt, daß der reaktionsspezifische ρ-Wert von -4,1 ebenso sehr eine Kernsubstitution im Geschwindigkeits-diktierenden Schritt fordert wie die für diesen Reaktionstyp charakteristischen „Ausreißer“ der *Hammett*-Geraden⁷⁹⁾. Man darf in diesen Daten wohl ein wirkungsvolles Argument für das Auftreten des postulierten verbrückten Ions XXXVIII bzw. XL erblicken⁷⁹⁾.

4. Beckmann-Umlagerung der Cyclanon-oxime

Der spektrophotometrischen Verfolgung der Oxim-trinitrophenyl-äther-Isomerisierung bedienten wir uns auch, um die Neigung der Abkömmlinge der einfachen Cyclanone (XLI) zur *Beckmann*-Umlagerung vergleichend zu prüfen⁸⁰⁾. In Bild 25 finden sich die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten bei 70 °C sowie die Aktivierungsenergien gegen die Ringgröße n aufgetragen.



Man wird geneigt sein, das auffallende Alternieren in der Umlagerungsgeschwindigkeit mit der unterschiedlichen Tendenz der Ringe zur Einbeziehung exo- und endocyclischer Doppelbindungen in Zusammenhang zu bringen⁸⁶⁾. Schließt doch der Übergang von XLI in XLII eine solche Umwandlung beider Doppelbindungstypen ein! Eine solche Deutung würde sich mit dem vor allem für die niederen Ringgrößen vorliegenden Erfahrungsmaterial im Einklang befinden. Man darf aber nicht übersehen, daß der Übergangszustand der zu XLII führenden Reaktion noch keine endo-Doppelbindung beherbergt. In der der Formel XXXIII entsprechenden Aktivierungskonfiguration tritt die der Oxim-Bindung benachbarte Methylen-

⁷⁸⁾ L. P. Hammett: Physical Organic Chemistry; McGraw-Hill Book Comp., New York 1940, S. 184; H. H. Jaffe, Chem. Reviews 53, 191 [1953].

⁷⁹⁾ Die Kinetik der *Beckmann*-Umlagerung kernsubstituierter Acetophenon-oxime in konz. Schwefelsäure wurde gemessen von D. E. Pearson u. F. Ball, J. org. Chemistry 14, 118 [1949]; D. E. Pearson, J. F. Baxter u. J. C. Martin, ebenda 17, 1511 [1952]; D. E. Pearson u. J. D. Bruton, ebenda 19, 957 [1954]. Die Autoren ziehen auch das Ion XL zur Deutung heran, ohne daß allerdings die Reaktionsgeschwindigkeits-bestimmende Stufe der Umlagerung in schwefelsaurem Medium festgelegt wurde.

⁸⁰⁾ R. Huisgen, I. Ugi, M. T. Assemi u. J. Witte, Liebigs Ann. Chem. 602, 127 [1957].

Gruppe mit der Koordinationszahl 5 auf. Eine Deutung der Ringabhängigkeit wird vermutlich der Konformationsanalyse vorbehalten sein. Einstweilen kommt dem Alternieren der kinetischen Größen in Bild 25 noch der Reiz des Ungeklärten zu.

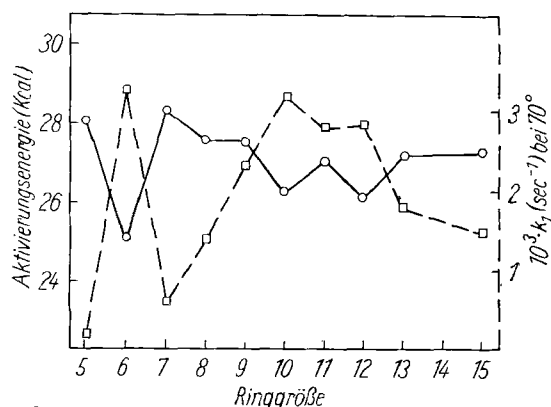


Bild 25
Chapman-Umlagerung der Cyclanon-oxim-trinitrophenyläther in 1,4-Dichlorbutan⁹⁰). Aktivierungsenergien: o-o; Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten: □-□

Den vorstehend beschriebenen Ausflügen in recht verschiedene Gebiete der theoretischen organischen Chemie lagen Mittlere-Ring-Effekte als Leitmotiv zugrunde. Zuweilen entfernte sich die Diskussion beachtlich von der Reihe der mittleren Ringe; für die Untersuchung der Aryl-Wanderung bei der Beckmann-Umlagerung etwa hatten Experimente an Ringverbindungen nur den Anstoß gegeben. Es sei erlaubt, aus der Not eine Tugend zu machen: Bei der Erschließung neuer Arbeitsgebiete dürfte es sich empfehlen, nicht im engen Rahmen der Systematik zu verweilen. Erst die lebendige Wechselbeziehung eines Arbeitsgebietes mit dem Gesamtbild der organischen Chemie führt zur Bereicherung und schafft neue Erkenntnis!

Ein Wort dankbarer Anerkennung für die Leistung tüchtiger Mitarbeiter: An den Untersuchungen waren beteiligt die Herren M. T. Assemi, H. Brade, E. Mergenthaler, H. Oertel, H. Ott, W. Rapp, E. Rauenbusch, J. Reinertshofer, U. Rietz, G. Seidl, V. Trescher, I. Ugi, V. Vossius, H. Walz und J. Witte sowie Frau W. Jira und Fräulein J. Glogger. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie sind wir für die Unterstützung dieser Arbeiten sehr zu Dank verpflichtet.

Eingegangen am 25. April 1957 [A 811]

Die Synthese der Fettsäuren mit gereinigten Enzymen des Fettsäurecyclus

Von Dr. W. SEUBERT, G. GREULL und Prof. Dr. F. LYNEN

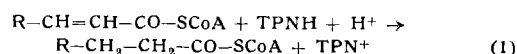
Max-Planck-Institut für Zellchemie, München, und Chemisches Laboratorium der Universität München, Institut für Biochemie

Mit einem künstlich zusammengestellten Enzymsystem, zu dem außer Thiolase, β -Hydroxyacyl-dehydrogenase und Crotonase noch ein neues reduzierendes Enzym, das aus Tierlebern oder Hefe isoliert werden kann, gehört, ließen sich höhere Fettsäuren aus markiertem Acetyl-CoA aufbauen. Das Maximum der Radioaktivität lag — bei Verwendung des reduzierenden Enzyms aus Schweineleber — nicht, wie man erwartet hatte, bei den langkettigen Fettsäuren, sondern bei Caprinsäure, da durch eine Acyl-CoA-Deacylase, die in dem Enzympräparat enthalten war, das im Fettsäurecyclus gebildete Caprynyl-CoA großenteils hydrolytisch gespalten wurde. Bei Verwendung eines Enzympräparats aus Hefe, das diese Deacylase nicht enthielt, nahm die Radioaktivität mit wachsender Kettenlänge zu.

Die bei der β -Oxydation der „aktivierten Fettsäuren“ im Fettsäurecyclus beteiligten Enzyme wurden während der letzten Jahre in tierischen Geweben und Mikroorganismen nachgewiesen¹). Wie sich bei der Untersuchung der gereinigten Enzymproteine ergab, arbeitet jeder der beteiligten Katalysatoren reversibel, so daß in ihrer Gegenwart Fettsäureketten aus Acetyl-CoA*) aufgebaut werden sollten. Stansly und Beinert²) prüften diese Annahme experimentell mit den gereinigten Enzymen Thiolase, β -Hydroxyacyldehydrogenase, Crotonase und Acyldehydrogenase und fanden, daß ¹⁴C-Essigsäure aus Acetyl-CoA zwar in Buttersäure, jedoch nicht in die höheren Homologen eingebaut wird. Der Beweis, daß die Enzyme des Fettsäurecyclus bei der Biosynthese der langkettigen Carbonsäuren mitwirken,

stand bisher noch aus, obwohl dies auch auf Grund der Versuche von Hele, Popják und Laurysens³) an Extrakten der Kaninchen-Brustdrüse sehr wahrscheinlich war.

Es ist uns jetzt gelungen, mit einem künstlichen, aus definierten Komponenten zusammengestellten Enzymsystem, höhere Fettsäuren aus Acetyl-CoA aufzubauen. Wie wir fanden, ist bei dieser Biosynthese ein neues Enzym beteiligt, das den Wasserstoff von reduziertem Triphosphopyridin-nucleotid (TPNH) auf α,β -ungesättigtes Acyl-CoA überträgt (1).



Dieses neue Enzym, das vorläufig als „reduzierendes Enzym des Fettsäurecyclus“ bezeichnet sei, tritt bei der Synthese der Fettsäure-Kette an die Stelle der beim Abbau tätigen Acyldehydrogenasen, wie Bild 1 zeigt.

Die Existenz des neuen Enzyms zeigten Versuche Langdons⁴) an Rattenleberhomogenaten an. Es läßt sich im

*) Folgende Abkürzungen werden benützt: Coenzym A = CoA oder CoASH; S-Acyl-Coenzym A-Derivat = Acyl-SCoA oder Acyl-CoA; oxydiertes und reduziertes Diphosphopyridin-nucleotid = DPN⁺ und DPNH; oxydiertes und reduziertes Triphosphopyridin-nucleotid = TPN⁺ und TPNH; oxydiertes und reduziertes Flavin-adenin-dinucleotid = FAD und FADH₂; Phosphat = P; Alkoholdehydrogenase = ADH; „elektron transferring flavoprotein“ = ETF.

¹) Übersicht vgl. F. Lynen, diese Ztschr. 67, 463 [1955]; Annu. Rev. Biochem. 24, 653 [1955].

²) P. G. Stansly u. H. Beinert, Biochim. biophysica Acta 11, 600 [1953].

³) P. Hele, G. Popják u. M. Laurysens, Biochemie. J. 65, 348 [1957].

⁴) G. R. Langdon, J. Amer. chem. Soc. 77, 5190 [1955].