

Röntgenographisch bestimmte Konformationen und Reaktivität mittlerer Ringe

Von Prof. Dr. J. D. DUNITZ und Prof. Dr. V. PRELOG

Organisch-chemisches Laboratorium der E. T. H. Zürich

Prof. Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet

Röntgenographische Untersuchungen von vier Verbindungen geben die erste direkte Auskunft über die Konformationen der mittleren Ringverbindung mit 8, 9, 10 und 12 Ringgliedern. Sie bestätigen teilweise und korrigieren zugleich die früheren Vorstellungen über den Bau dieser Ringe. Darüber hinaus lassen sie das allgemeine Bauprinzip vielgliedriger Ringe erkennen. Die röntgenographisch festgestellten Konformationen der mittleren Ringe erklären befriedigend die empirisch festgestellte „nichtklassische“ Spannung und die ungewöhnliche Reaktivität dieser Verbindungsgruppe.

Einleitung

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Cycloalkane $(CH_2)_n$ und ihrer Derivate sind oft keine monotonen Funktionen der Ringgliederzahl n , sondern zeigen im Gebiet der mittleren Ringe ($n = 8$ bis 12) ausgeprägte Maxima oder Minima. Sie hängen allem Anschein nach von den konformationellen Eigenheiten der Ringe ab.

Eine solche Abhängigkeit von der Ringgliederzahl zeigt zum Beispiel der experimentell gefundene Enthalpieüberschuß der Cycloalkane bezogen auf die Enthalpie einer unendlichen Polymethylenkette $(CH_2)_n$ (Abb. 1). Aus diesen

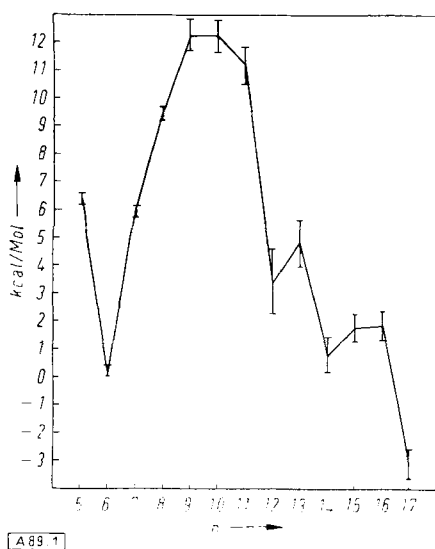


Abb. 1. Enthalpieüberschuß der Cycloalkane bezogen auf die Enthalpie einer unendlichen Polymethylenkette $(CH_2)_n$

und vielen anderen Daten folgt, daß Ringe mit 9 oder 10 Gliedern eine relativ große Spannung (Enthalpieüberschuß) besitzen. Ringe mit $n = 6$ oder ≥ 12 sind dagegen fast spannungslos¹⁾.

Zur Erklärung dieses Phänomens muß man den räumlichen Bau der mittleren Ringverbindungen heranziehen, über den bis vor kurzem nur sehr wenig bekannt war. Der Mangel an direkter Auskunft hat zu einer Anzahl von arbeitshypothetischen Modellen geführt, die zur Interpretation des Tatsachenmaterials verwendet wurden. Diese Modelle sind hauptsächlich auf Grund von reellen oder vermuteten Analogien zwischen den mittleren Ringverbindungen und den entsprechenden Derivaten des Cyclohexans abge-

leitet worden. Das Problem des räumlichen Baues der mittleren Ringverbindungen ist jedoch so komplex, daß auf diese Weise abgeleitete Modelle nur mit großem Vorbehalt verwendet werden dürfen. Um sich eine Vorstellung von den Schwierigkeiten der rein theoretischen Behandlung dieses Problems zu machen, muß man sich nur vergegenwärtigen, daß bei der Berechnung der potentiellen Energie einer Konformation wenigstens drei Beiträge berücksichtigt werden müssen: Valenzwinkelenergie (Deformationsenergie = *Baeyer-Spannung*), Torsionswinkelenergie (Abweichung vom Minimum = *Pitzer-Spannung*) und transannuläre Wechselwirkungen der nichtgebundenen Atome. Um die stabilste Konformation abzuleiten, muß man alle diese drei Beiträge, welche voneinander nicht unabhängig sind, gleichzeitig variieren. Da der Potentialverlauf in allen drei Fällen nur sehr grob geschätzt werden kann, ist die Summe der Beiträge umso fraglicher. Man ist also bei der Bestimmung des Baues der mittleren Ringverbindungen auf direkte experimentelle Verfahren, z. B. auf röntgenographische Untersuchungen, angewiesen und hier sind in der letzten Zeit bemerkenswerte Fortschritte gemacht worden.

Methodische Probleme

Bevor man die Ergebnisse diskutiert, muß man gewisse Eigenheiten der mittleren Ringverbindungen erwähnen, die für die Wahl des für röntgenographische Untersuchungen geeigneten Materials ausschlaggebend ist.

Sowohl theoretische Überlegungen über die freie Drehbarkeit, welche diese Molekeln noch besitzen, als auch Modellbetrachtungen führen zum Schluß, daß sogar die stabilsten Konformationen der mittleren Ringe eine geringe Starrheit aufweisen. Obwohl die gebräuchlichen Molekelmodelle die Konstanz der Bindungslängen und der Valenzwinkel einerseits und die freie Drehbarkeit andererseits stark überbetonen, genügt die Analogie zwischen den Molekeln und Modellen, um diese Schlußfolgerung zu rechtfertigen. Es besteht kein Zweifel, daß die Atome in den biegsamen Ringgerüsten Bewegungen mit beträchtlichen Abweichungen von ihrer Gleichgewichtslage ausführen. Diese interne „Schlappheit“ offenbart sich in röntgenographischen Aufnahmen durch eine abnormal starke Verminderung der Intensität bei größeren Beugungswinkeln Θ . Wenn I_0 die Intensität bedeutet, die durch Beugung an einem Kristall mit starrer Lage der Atome resultieren würde, so kann man zeigen, daß die beobachtete Intensität durch die Formel $I = I_0 \exp(-2B \sin^2 \Theta / \lambda^2)$ wiedergegeben wird, wobei $B = 8 \pi^2 \bar{u}^2$ proportional dem Mittelwert des Quadrats der Vibrationsamplitude der Atome \bar{u}^2 ist. Für homöopolare organische Verbindungen werden für B bei Zimmertemperatur meistens Werte gefunden, welche zwischen 3 und 5 Å² liegen. Benzol weist 9 °C unterhalb seines

¹⁾ S. Kaarsemaker u. J. Coops, Rec. trav. chim. Pays-Bas 71, 261 [1952]; H. van Kamp, Dissertation, Vrije Universiteit, Amsterdam 1957.

Schmelzpunktes einen B-Wert von 6 \AA^2 auf²⁾. Für Cyclododecan ist 40°C unter seinem Schmelzpunkt $B = 10 \text{ \AA}^2$, was auf eine größere Beweglichkeit der Atome hinweist. Die geringe Starrheit der mittleren Cycloalkane bei Zimmertemperatur hat für röntgenographische Untersuchungen zwei wichtige Konsequenzen. Erstens werden die Atome „verschmiert“, was die Bestimmung ihrer Lage erschwert. Zweitens neigen die Cycloalkan-Molekeln dazu, im Kristallgitter bei Zimmertemperatur eine ungeordnete Lage anzunehmen und zeigen dann bei niedrigeren Temperaturen oft Phasenumwandlungen, welche nicht nur auf röntgenographischem Wege, sondern auch mit Hilfe der IR-Absorptionsspektren nachgewiesen wurden³⁾. Man kann erwarten, daß die Einführung von polaren Substituenten die intermolekularen Kräfte vergrößern und dadurch die Bildung von Kristallen mit geordneter Lage der Molekeln im Gitter fördern wird. Wenn solche polaren Substituenten noch dazu „schwere“ Atome enthalten, so erlauben sie das „trial-and-error“-Verfahren bei der röntgenographischen Analyse zu umgehen und die Struktur direkt zu bestimmen.

Cyclododecan

Am Beispiel der röntgenographischen Strukturbestimmung von Cyclododecan⁴⁾, welches das kleinste bei Zimmertemperatur kristalline Cycloalkan ist, lassen sich die soeben erwähnten Phänomene gut beobachten. Die Kristalle des Cyclododecans besitzen ein basiszentriertes monoklines Gitter ($a = 13,274 \text{ \AA}$; $b = 8,279 \text{ \AA}$; $c = 5,44 \text{ \AA}$; $\beta = 99^\circ 32'$) Raumgruppe $C_{2/m}$ mit nur einer Molekel pro Gitterpunkt. Wie schon hervorgehoben, besitzt der Faktor B einen ungewöhnlich hohen Wert von 10 \AA^2 , was zur Folge hat, daß sich die Atomlagen nicht sehr genau bestimmen lassen. Die Kristalle besitzen eine ungeordnete Struktur. Man erhält daher nur eine Atomverteilung, welche der Überlagerung von zwei Molekeln entspricht, die durch Spiegelung an statistisch verteilten Ebenen ineinander übergehen. Es zeigt sich nun, daß es zwei sehr verschiedene Konformationen gibt, die mit dieser Atomverteilung im Einklang stehen. Diese sind in Abb. 2 schematisch dargestellt.

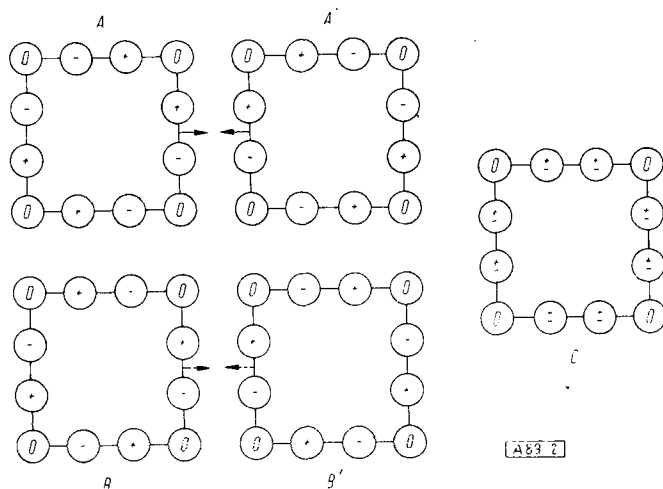


Abb. 2. Mögliche Konformationen des Cyclododecans

Die zwei Molekeln A und A' sind konformationell identisch, jedoch enantiomer; nur die Richtung des Pfeiles, der einer kristallographischen zweifachen Drehachse entspricht, ist umgekehrt. Ebenso stellen B und B' zwei enantiomere Molekeln dar. A ist dagegen konformationell verschieden von

²⁾ E. G. Cox, D. W. J. Cruickshank u. J. A. S. Smith, Proc. Roy. Soc. [London] Ser. A 242, 1 [1958].

³⁾ Vgl. E. Billeter u. Hs. H. Günthard, Helv. chim. Acta 41, 338 [1958].

⁴⁾ J. D. Dunitz u. H. M. M. Shearer, Helv. chim. Acta 43, 18 [1960].

B; man kann leicht sehen, daß sie verschiedene Symmetrie besitzen. Die Überlagerung von A und A' gibt trotzdem dieselbe Verteilung der Elektronendichten wie die Überlagerung von B und B'. Da die röntgenographische Analyse nur die mittlere Elektronendichte ergibt, kann man durch sie allein nicht bestimmen, ob die experimentell gefundene Atomverteilung C durch Überlagerung von A und A' oder von B und B' entsteht.

Aus energetischen Gründen ist es gewiß, daß Cyclododecan eine Konformation vom Typus B besitzt, da diese viel stabiler ist, als diejenige vom Typus A. Die Konformationsanalyse zeigt, daß von zwölf partiellen Konformationen vier in beiden Typen anti-periplanar⁵⁾ sind. Die übrigen acht sind im Typus A anti-klinal und im Typus B syn-klinal. Da die syn-klinalen Konformationen der Methylen-Gruppen um 2 bis 3 kcal/Mol stabiler sind, als die anti-klinalen, kann man schätzen, daß die Konformation B um etwa 16 bis 24 kcal/Mol stabiler ist als A. Die tatsächliche Konformation des Cyclododecans ist also die in Abb. 3 dargestellte.

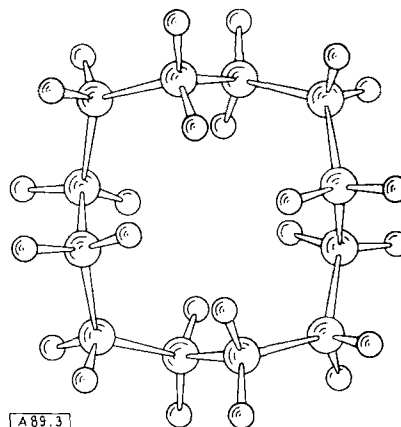


Abb. 3. Tatsächliche Konformation des Cyclododecans

Wegen der „Verschmierung“ der Atome durch thermische Bewegung, lassen sich die Bindungslängen und die Valenzwinkel im Cyclododecan nicht sehr genau bestimmen. Keiner der gefundenen Werte ist jedoch verschieden von den normalen. Im Einklang mit thermochemischen Bestimmungen gibt es also im Cyclododecan nach röntgenographischer Analyse weder Baeyer- noch Pitzer-Spannung, noch bemerkenswerte transannulare Wechselwirkungen.

Cyclodecan

Cyclodecan schmilzt bei 5°C und besitzt wahrscheinlich bei Temperaturen wenig unterhalb des Schmelzpunktes eine Kristallstruktur, in der die Molekeln ungeordnet sind. Es schien deshalb vorteilhaft, nicht den Kohlenwasserstoff selbst, sondern ein Derivat mit polaren Substituenten röntgenographisch zu untersuchen. Eingehender wurde bisher das β -Isomer des 1,6-Diamino-cyclodecan-dihydrochlorids untersucht⁶⁾. Die Anwesenheit von Chlorid-Ionen erleichterte die röntgenographische Untersuchung beträchtlich.

Dem β -Isomer könnte auf Grund der röntgenographischen Befunde leicht die trans-Konfiguration zugeschrieben werden. Es kristallisiert in zwei Modifikationen, eine davon

⁵⁾ Die partiellen Konformationen sind in dieser Mitteilung durch den $(C-C_2-C)$ -Torsionswinkel τ definiert. Für die Bezeichnung der Konformationen werden folgende Namen und Abkürzungen verwendet: $\tau = 0 \pm 30^\circ$: syn-periplanar (sp); $\tau = 60 \pm 30^\circ$: syn-klinal (sc); $\tau = 120 \pm 30^\circ$: anti-klinal (ac); $\tau = 180 \pm 30^\circ$: anti-periplanar (ap). Vgl. dazu und zur Definition des Vorzeichens des Torsionswinkels W. Klyne u. V. Prelog, Experientia 16 [1960], im Druck.

⁶⁾ E. Huber-Buser u. J. D. Dunitz, Helv. chim. Acta 43, 760 [1960]

ist triklin, die andere monoklin (trikline Modifikation: $a = 9,02 \text{ \AA}$; $b = 6,19 \text{ \AA}$; $c = 6,20 \text{ \AA}$; $\alpha = 96^\circ 42'$; $\beta = 99^\circ 17'$; $\gamma = 108^\circ 07'$; Raumgruppe $P\bar{1}$ mit einer Molekel in der Elementarzelle. Monokline Modifikation: $a = 8,77 \text{ \AA}$; $b = 11,33 \text{ \AA}$; $c = 6,48 \text{ \AA}$; $\beta = 93^\circ 20'$; Raumgruppe $P 2_1/c$ mit 2 Molekeln in der Elementarzelle).

In beiden Modifikationen bestehen die asymmetrischen Kristalleinheiten aus halben Molekeln, die paarweise so zusammengefügt werden müssen, daß zentrosymmetrische ganze Molekeln entstehen. Dadurch wird aber die Konfiguration der Amino-Gruppen definitiv als trans bestimmt. Der Unterschied zwischen beiden Modifikationen ist nur eine kleine Verschiedenheit in der Packung der Molekeln; die Struktur der Molekel ist wesentlich die gleiche⁷⁾.

Die triklin Modifikation wurde eingehend analysiert, um die Einzelheiten der Konformation so genau wie möglich zu bestimmen. Die erhaltene Konformation ist in Abb. 4 dargestellt.

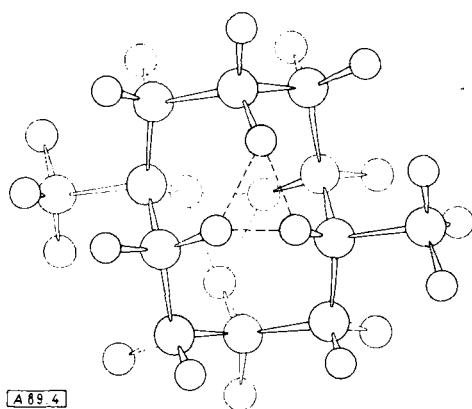


Abb. 4. Konformation des 1,6-Diamino-cyclodecan-dihydrochlorids

Obwohl die untersuchte Molekel und ihre Umgebung nur zentrosymmetrisch ist, besitzt das Kohlenstoffgerüst des Cyclodecans selbst eine zweizählige Drehachse und senkrecht dazu eine Spiegelebene, entsprechend der Punktsymmetrie $2/m$ (C_{2h}). Die Torsionswinkel sind nahezu 60° und 155° ; die Molekel weist also praktisch keine *Pitzer-Spannung* auf. Einige Kohlenstoff-Valenzwinkel sind dagegen bedeutend größer als der Tetraederwinkel, was auf eine merkliche *Baeyer-Spannung* hinweist. Die röntgenographisch gefundene Konformation ist stark verschieden von dem „Kronen“-Modell, welches bisher, in Ermangelung eines besseren, arbeitshypothetisch zur Interpretation gewisser sterischer Aspekte der Cyclodecan-Chemie diente⁸⁾. Wie später gezeigt wird, lassen sich auf Grund der gefundenen Konformation diese Aspekte besser interpretieren als mit dem „Kronen“-Modell.

Cyclononan

Die Konformation des Cyclononans wurde an einem monosubstituierten Derivat, Cyclononylamin, bestimmt. Von mehreren Salzen dieser Verbindung eignete sich das Hydrobromid am besten für die eingehende Untersuchung⁹⁾. Die Kristalle dieses Salzes sind monoklin, Raumgruppe $P 2_1/n$ ($a = 27,37 \text{ \AA}$; $b = 11,89 \text{ \AA}$; $c = 6,68 \text{ \AA}$; $\beta = 92^\circ 46'$). Die Symmetrieoperationen dieser Raumgruppe verlangen, daß für jedes Atom mit den Koordinaten x, y, z äquivalente Atome mit den Koordinaten $-x, -y, -z$ sowie $1/2+x, 1/2-y, 1/2+z$ und $1/2-x, 1/2+y, 1/2-z$ anwesend sind. Aus der experimentell gefundenen Dichte kann man

⁷⁾ E. Huber-Buser, unveröffentl.

⁸⁾ Vgl. V. Prelog in A. R. Todd, Perspectives in Organic Chemistry. Interscience Publishers, New York-London 1956, S. 96.

⁹⁾ R. F. Bryan u. J. D. Dunitz, Helv. chim. Acta 43, 1 [1960].

schließen, daß die Elementarzelle 8 Molekeln enthält. Da die Raumgruppe nur eine 4-fache Multiplizität aufweist, muß der asymmetrische Teil der Elementarzelle zwei unabhängige Molekeln enthalten. Um die Kristallstruktur zu bestimmen, mußte man also Koordinaten von 2 Br, 2 N und 18 C bestimmen. Glücklicherweise erleichterte die Anwesenheit der schweren Bromatome diese Aufgabe beträchtlich und so konnte die Lage aller Atome, Wasserstoffe ausgenommen, berechnet werden.

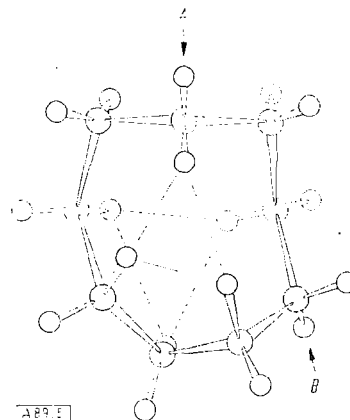


Abb. 5. Konformation des Cyclononylamin-hydrobromids. Die Pfeile geben die Lage der Ammonium-Reste in den Konformeren A und B an

Das überraschende Ergebnis der Strukturbestimmung¹⁰⁾, welche für Cyclononan zu der in Abb. 5 dargestellten Konformation führte, war die Tatsache, daß in der Elementarzelle zwei verschiedene, konformere Cyclononylammium-Ionen vorkommen. Die Ähnlichkeit der Kohlenstoffgerüste in beiden Konformeren A und B tritt am besten beim Vergleichen der Torsionswinkel hervor, die in Tabelle 1 wiedergegeben sind.

| | | | | | | | | | |
|---|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| A | -73. | -65 | +67 | +48 | -94 | +86 | -104 | +43 | +84 |
| B | -61 | -81 | +78 | +45 | -95 | +95 | -104 | +26 | +90 |

Tabelle 1. Torsionswinkel (in $^\circ$) der entsprechenden Bindungen in den beiden Cyclononylamin-hydrobromid-Konformeren A und B

Die Ammonium-Reste, deren Lagen in Abb. 5 mit Pfeilen bezeichnet sind, liegen dagegen in beiden Konformeren in einer vollständig verschiedenen Umgebung. Obwohl die meisten partiellen Konformationen im Cyclononan gestaffelt sind, gibt es darunter einige (5 von 18) nicht extrem ekliptische; der 9-Ring weist demnach eine gewisse *Pitzer-Spannung* auf. Die (C-C-C)-Valenzwinkel sind bedeutend größer als Tetraederwinkel, ihr Mittelwert beträgt 117° ; die *Baeyer-Spannung* trägt demnach ebenfalls zur Gesamtspannung des 9-Ringes bei.

Cyclooctan

Die Untersuchungen über den 8-Ring sind noch nicht so weit fortgeschritten, wie diejenigen über seine höheren Ringhomologen; sie sollen trotzdem der Vollständigkeit halber erwähnt werden. Aus der röntgenographischen Strukturanalyse des Aza-cyclooctan-hydrobromids¹¹⁾ folgt, daß der 8-Ring in dieser Verbindung eine „Kronen“-Form mit einer Symmetrieebene, die durch den Stickstoff und die gegenüberliegende Methylengruppe hindurchgeht, aufweist. Die Kristalle sind orthorhombisch, Raumgruppe $Abm 2$ ($a = 11,20 \text{ \AA}$; $b = 10,67 \text{ \AA}$; $c = 7,81 \text{ \AA}$) mit vier Molekeln in der Elementarzelle. Die wesentlichen Merkmale der Konformation lassen sich aus der Projektion der Elektronendichte auf die Ebene (001) ableiten (Abb. 6).

¹⁰⁾ R. F. Bryan u. J. D. Dunitz, Helv. chim. Acta 43, 2 [1960].

¹¹⁾ H. Ch. Mez, unveröffentl.

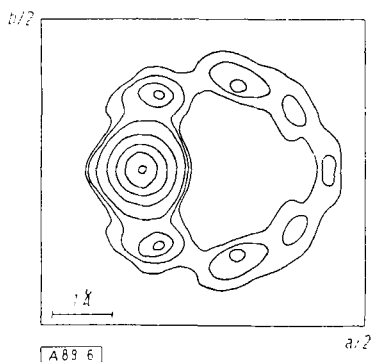


Abb. 6. Projektion der Elektronendichte des Cyclooctans auf die Ebene (001)

Ableitung der transanularen Wechselwirkungen

In keiner der bisher röntgenographisch bestimmten Strukturen der mittleren Ringverbindungen gibt es eindeutige Beweise für die genaue Lage der Wasserstoffatome. Man kann diese jedoch auf Grund einleuchtender Annahmen ableiten. Diese Annahmen sind: 1. C_{2v} lokale Symmetrie für jedes Ringatom, 2. (H—C—H)-Valenzwinkel = 104° (um die allgemeine Vergrößerung des (C—C—C)-Valenzwinkels zu kompensieren) und 3. (C—H)-Abstand = $1,1 \text{ \AA}$. Die auf diese Weise abgeleiteten Lagen der Wasserstoffatome für den 9-, 10- und 12-Ring sind in den Abb. 4, 5 u. 6 dargestellt. Die röntgenographisch bestimmten Elektronendichten sind mit den so berechneten Lagen gut verträglich; trotzdem können sie kaum als Beweis für die Richtigkeit der quantitativen Folgerungen aus den beschriebenen Annahmen angesehen werden.

Bei der Betrachtung der Wasserstoff-Lagen im Cyclododecan einerseits und im Cyclononan und Cyclodecan andererseits, kann man einen sehr bemerkenswerten Unterschied feststellen. Der kürzeste transanulare (H—H)-Abstand ist im Cyclododecan $2,0$ bis $2,1 \text{ \AA}$. Im Cyclononan und Cyclodecan wurden dagegen (H—H)-Abstände von nur $1,8 \text{ \AA}$ berechnet. Es ist sicher berechtigt anzunehmen, daß so kleinen Abständen bemerkenswerte transanulare Spannungen entsprechen.

Ursachen der Spannung bei mittleren Ringen

Eines der wichtigsten Ergebnisse der besprochenen röntgenographischen Untersuchungen ist ein tieferes Verständnis für die physikalischen Ursachen der „nichtklassischen“ Spannung bei mittleren Ringen. Früher wurde angenommen, daß die *Pitzer-Spannung* überall den Hauptbeitrag liefert. Diese scheint nun bei 8-gliedrigen und teilweise auch bei 9-gliedrigen Ringen eine Rolle zu spielen. Der stark gespannte 10-gliedrige Ring ist jedoch aus lauter energetisch günstigen, gestaffelten partiellen Konformationen aufgebaut. Seine Spannung muß deshalb fast ausschließlich auf Valenzwinkeldeformationen und transanulare Wechselwirkungen zurückgeführt werden. Es ist zur Zeit nicht möglich, quantitativ den Anteil der beiden Beiträge an der Gesamtspannung abzuschätzen. Da die Geometrie der 9- und 10-Ringe zum Teil große Ähnlichkeit zeigt (vgl. Abb. 4 und 5), müssen diese zuletzt erwähnten Faktoren auch beim 9-Ring einen wesentlichen Beitrag liefern.

Da die drei Beiträge zur Gesamtspannung Funktionen der gleichen Variablen sind, kann man sie nicht als unabhängig behandeln. Die kurzen transanularen (H—H)-Abstände können z. B. auf Kosten von energetisch ungünstigen (H—C—H)-Valenzwinkeldeformationen vergrößert werden, aber es ist schwierig vorauszusagen, wie weit man hier gehen darf, da die entsprechenden Potentialfunktionen unbekannt sind.

Es wurden in letzter Zeit mehrmals Versuche unternommen, die energetisch bevorzugten Konformationen der mittleren Ringe durch Rechnungen zu ermitteln, welche alle diese drei Beiträge nicht gleichzeitig berücksichtigen. Alle Schlußfolgerungen, die man aus solchen Rechnungen zieht, müssen sehr skeptisch beurteilt werden.

Konformationen im flüssigen Zustand

Man kann nicht mit Sicherheit behaupten, daß die Konformationen der mittleren Ringverbindungen im flüssigen Zustand oder in Lösung, welche den Chemiker am stärksten interessieren, die gleichen sind, wie diejenigen, die aus röntgenographischen Untersuchungen an Kristallen hervorgehen. Es gibt jedoch einige wichtige Tatsachen, die darauf hinweisen, daß dies der Fall ist.

1. Die IR-Absorptionsspektren der geradzahligen Ringe besitzen in einem großen Temperaturbereich im festen und flüssigen Zustand die gleiche Form¹²⁻¹⁴).

2. Die beiden im Kristall festgelegten Konformeren des Cyclononylammonium-Ions weisen trotz des großen Unterschiedes in ihrer Umgebung fast identische Kohlenstoffgerüste auf, was dafür spricht, daß die Konformation des Gerüsts in einer tiefen Energiemulde liegt, und daß sie demnach wahrscheinlich auch im flüssigen Zustand existiert.

3. Die gleiche Folgerung kann man aus der Ähnlichkeit des Cyclodecan-Gerüsts in der triklinen und monoklinen Kristallmodifikation des trans-1.6-Diamino-cyclodecan-dihydrochlorids ziehen.

Es scheint uns daher nicht unberechtigt anzunehmen (obwohl es keinesfalls bewiesen ist), daß die röntgenographisch gefundenen Konformationen der Ringgerüste nicht nur für die untersuchten Verbindungen, sondern auch für die betreffenden Ringe charakteristisch sind. Man muß aber immer im Auge behalten, daß die Einführung von Ringgliedern oder Substituenten mit einem sehr verschiedenen Elektronenbau oder Raumbedarf die Konformation eines Ringes vollständig ändern kann.

Partielle Konformationen in mittleren Ringen

Die Modelle, welche für die geradzahligen mittleren Ringe in Ermangelung einer direkten Auskunft arbeitshypothetisch verwendet wurden, waren „Kronen“. Die Torsionswinkel für tetraedrale Ringglieder in regelmäßigen „Kronen“¹⁵ betragen für $n = 8, 10$ und 12 ; $\tau = 96^\circ, 115^\circ$ und 126° . Da diese Torsionswinkel der energetisch ungünstigen ekliptischen Konformation entsprechen, glaubte man damit die nichtklassische Spannung der 8- und 10-gliedrigen Ringverbindungen erklärt zu haben. Die röntgenographischen Untersuchungen haben diese Vorstellungen nur für den 8-Ring bestätigt. Überraschenderweise gelten sie bei höheren Ringhomologen nicht mehr, da hier die streng ekliptischen Konformationen (die syn-periplanare und die anti-klinalen) nicht vorkommen. Man findet Torsionswinkel von wenigstens 30° und höchstens 100° , beide im 9-gliedrigen Ring. Bei der Diskussion der Ringe mit $n > 8$ kann man sich also auf Modelle beschränken, die aus gestaffelten (syn-klinalen und anti-periplanaren) Konformationen aufgebaut sind.

Den Typus eines tetraedrischen Ringgliedes in diesen Modellen kann man vorteilhaft durch eine der vier möglichen partiellen Konformationen I bis IV (Abb. 7), welche

¹²⁾ E. Billeter u. Hs. H. Günthard, *Helv. chim. Acta* **41**, 686 [1958], sowie¹³⁾.

¹³⁾ H. E. Bellis u. E. J. Slowinski jr., *Spectrochim. Acta* **1959**, 1103.

¹⁴⁾ B. Tursch, Thèse, Université libre, Bruxelles 1959.

¹⁵⁾ L. Pauling, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* **35**, 495 [1949].

fünf Ringglieder umfassen, beschreiben und definieren. I und IV sind wohlbekannte Bauelemente der organischen Verbindungen. Die seltener vorkommenden partiellen Konformationen II und III sind dagegen charakteristisch für mittlere Ringe mit $n = 9, 10$ und 12^{16} .

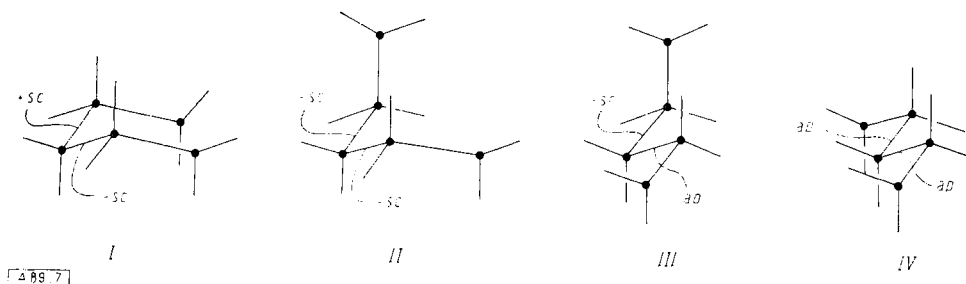


Abb. 7. Partielle Konformationen in mittleren Ringen

Graphische Darstellung

Für die Diskussion des Verhaltens der mittleren Ringe ist es wichtig, ihre stabilen Konformationen im Gedächtnis zu behalten. Man kann sich dabei der Diagramme bedienen, die den Ringglied-Typus I bis IV oder die approximativen Torsionswinkel τ^5) angeben wie in Abb. 8.

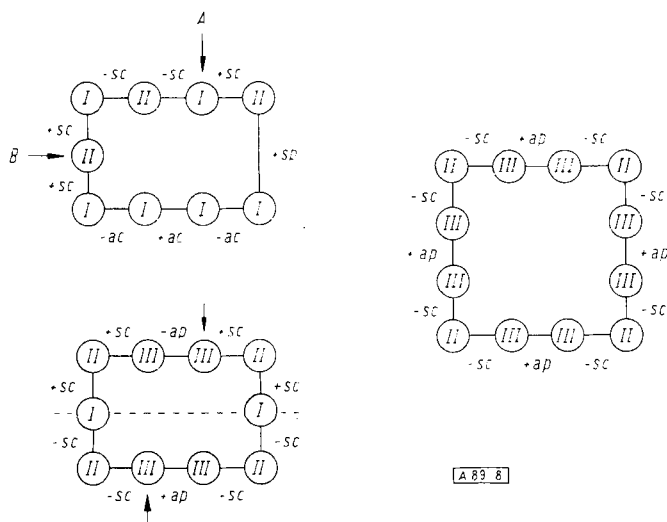


Abb. 8. Angenäherte Werte für den Torsionswinkel τ

Für das Cyclodecan kann man leicht ein idealisiertes Modell aus dem Diamant-Gitter herauschälen (Abb. 9). Das Symbol, welches dieses Modell darstellt, läßt sich ebenso vorteilhaft für die Interpretation des sterischen Verhaltens verwenden wie das bekannte Symbol der Sessel-Form des Cyclohexans.

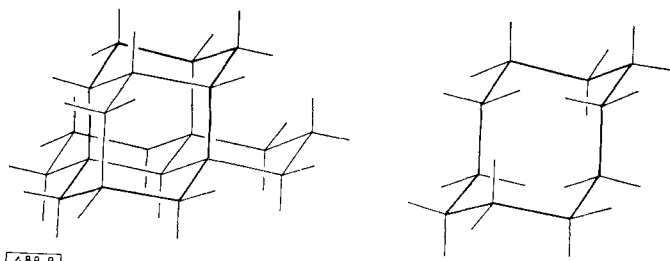


Abb. 9. Idealisiertes Modell des Cyclodecans aus dem Diamant-Gitter

¹⁶⁾ Die partiellen Konformationen II und III kommen auch in anderen Verbindungen vor, z.B. in Spiralen gewisser Hochpolymeren. Vgl. dazu G. Natta, *Experientia*, Suppl. VII, 28 [1957].

Lage der Substituenten

In der Sessel-Form des Cyclohexans und der analogen 6-gliedrigen Ringverbindungen gibt es bekanntlich zwei Lagen von Wasserstoffatomen und Substituenten: die äquatoriale und die axiale. In der „Kronen“-Form des Cyclooctans, die ebenfalls aus lauter Ringgliedern vom Typus I besteht, ist die Situation wesentlich dieselbe, mit dem Unterschied, daß die Torsionswinkel (und wahrscheinlich auch die $(C-C-C)$ -Valenzwinkel) von den energetisch optimalen stark abweichen, wodurch die Pitzer-Spannung

und die größeren transanularen Wechselwirkungen (analog den 1,3-Wechselwirkungen im Cyclohexan) entstehen¹⁷⁾. Bei Cyclononan und Cyclodecan sind dagegen die Verhältnisse viel komplizierter, indem sowohl die Ringglieder einem verschiedenen Typus angehören, als auch die Lagen der Wasserstoffe an Ringgliedern vom selben Typus infolge transanularer Wechselwirkungen verschieden sein können. Genau genommen ist keines der 18 Wasserstoffatome im vollkommen asymmetrischen Cyclononan mit einem anderen äquivalent, aber auch im hochsymmetrischen Cyclodecan gibt es noch immer 6 nichtäquivalente Lagen. Man kann für praktische Zwecke die Klassifikation der Wasserstoffatome in diesen Ringen vereinfachen, indem man sie in zwei Gruppen teilt: Im Cyclononan und Cyclodecan haben je 6 Wasserstoffe eine Lage (in Abb. 4 und 5 durch Verbindungslinien im Innern der Ringe gekennzeichnet), die sich durch besonders kleine transanulare Abstände auszeichnet. Diese Wasserstoffe bezeichnen wir als intra-anulare und alle anderen als extra-anulare.

Für substituierte mittlere Ringverbindungen kann man nun über die Lage der Substituenten folgendes voraussagen:

1. Ebenso wie im Cyclohexan und im Cyclooctan die größeren Substituenten eine energetisch bevorzugte, äquatoriale Lage annehmen, ist im Cyclononan und Cyclodecan die extra-anulare Lage die bevorzugte. Die röntgenographisch festgestellten Lagen der Ammonium-Ionen in beiden untersuchten Verbindungen stehen damit im Einklang. Es ist nicht ganz klar, warum von den 12 extra-anularen Lagen im Cyclononan gerade zwei, und von 4 nicht-äquivalenten extra-anularen Lagen im Cyclodecan eine bevorzugt ist. Es wäre möglich, daß dies mit der Packung im Kristallgitter, also mit dem festen Zustand zusammenhängt, und nicht eine Ringeigenschaft ist.

2. Aus den Modellbetrachtungen scheint zu folgen, daß die intra-anularen Wasserstoffe nicht durch größere Substituenten ersetzt werden können, ohne daß dabei die energetisch günstige Konformation des Ringes wesentlich geändert wird. Bei einem 1,1-disubstituierten Derivat können daher die Substituenten nur an Ringgliedern sitzen, welche keine intra-anularen Wasserstoffe tragen, also an solchen vom Typus II. Dadurch kann der Typus des substituierten Ringgliedes im disubstituierten Derivat und somit seine Reaktivität gegenüber denjenigen des analogen monosubstituierten Derivates wesentlich geändert werden. Bei noch höher substituierten Derivaten ergeben sich daraus interessante Folgerungen und Einschränkungen, die zur Zeit geprüft werden.

¹⁷⁾ Die Bezeichnungen äquatorial (e) und axial (a) sollen nur für die Sessel-Form des Cyclohexans verwendet werden, vgl. S. 767, Fußnote 11.

3. Der Ersatz eines tetraedrischen Ringgliedes durch ein trigonales ergibt eine starke Abnahme der Spannung, wenn es sich um ein Ringglied mit einem intra-anularen Wasserstoff handelt. Es ist daher wahrscheinlich, daß solche trigonalen Ringglieder (z. B. Carbonium-Ion- oder Carbonyl-Kohlenstoffe) diejenige Stelle im Ring besetzen, an der die Entspannung am größten ist, also im Cyclononan die Stellen der Ringglieder vom Typus I, und im Cyclodecan die Stellen vom Typus I und III.

Spannung und Reaktivität

Wenn man den Einfluß der Gliederzahl auf die Reaktivität mittlerer Ringverbindungen interpretieren will, so muß man neben anderen, für die betreffende Reaktion charakteristischen Faktoren, besonders auch die Änderung der Spannung berücksichtigen. Während für die thermodynamisch kontrollierten Reaktionen nur die Kenntnis der Spannung im Ausgangsmaterial und im Produkt notwendig ist, muß man bei kinetisch kontrollierten Reaktionen die Spannung aller Übergangszustände und labilen Zwischenprodukte kennen, denn oft werden die Produkte nicht in der Stufe gebildet, welche die kinetisch gemessene Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt. Da man schon bei stabilen Edukten und Produkten hinsichtlich der Spannung auf gewagte Analogien und Extrapolationen angewiesen ist, kann man bei kinetischer Kontrolle nur dann einen Erfolg erwarten, wenn über den Reaktionsmechanismus und die Zwischenstufen einigermaßen klare Vorstellungen vorliegen.

Es soll am Beispiel der eingehend untersuchten Acetolyse von Cycloalkyl-p-tosylaten gezeigt werden, daß gewisse typische, ungewöhnliche chemische Eigenschaften der 9- und 10-gliedrigen Ringverbindungen mit den röntgenographisch bestimmten Konformationen einleuchtend erklärt werden können.

Geschwindigkeit von Reaktionen, bei denen tetraedrische Glieder in trigonale übergehen

Es liegt ein relativ umfangreiches Tatsachenmaterial über Gleichgewichte und Geschwindigkeiten von Reaktionen ringhomologer Verbindungen vor, bei denen die Bindigkeit im Edukt und Produkt oder Übergangszustand verschieden ist¹⁸⁾. Solche Reaktionen sind z. B. die Additionsreaktionen der Carbonyl-Gruppe (Cyanhydrin-Reaktion, Natriumborhydrid-Reduktion usw.) und analoger Stickstoff-Verbindungen, und viele Reaktionen, bei welchen Carbonium-Ionen, Carbanionen, Carbene oder freie Radikale als instabile Zwischenprodukte auftreten. Es sind hier weiter die Übergänge der freien Azacycloalkane in ihre Ammonium-Salze zu nennen. Alle diese Umsetzungen sind dadurch charakterisiert, daß sie bei mittlerer Ringgröße ein Extremum aufweisen. Offenbar ist die Bildung des Teilchens mit niedrigerer Bindigkeit bei mittleren Ringen energetisch bevorzugt, weil es eine geringere Spannung aufweist.

Die Acetolyse von Cyclodecyl-p-tosylat verläuft bei 50°C 539-mal rascher als die von Cyclohexyl-p-tosylat¹⁹⁾.

¹⁸⁾ Vgl. ⁸⁾ sowie H. C. Brown, Bull. Soc. chim. France 1956, 981.

¹⁹⁾ R. Heck u. V. Prelog, Helv. chim. Acta 38, 1541 [1955]; H. C. Brown u. G. Ham, J. Amer. chem. Soc. 78, 2735 [1956].

Von sechs im Tosylat auftretenden transanularen (H-H)-Wechselwirkungen sind im Cyclodecyl-Kation zwei (also $\frac{1}{3}$) aufgehoben. Da die thermochemisch bestimmte Spannung etwa 12 kcal/Mol beträgt, erklärt eine solche Entspannung größenordnungsmäßig sehr gut die sterische Beschleunigung der Acetolyse, welche die Erniedrigung von freier Aktivierungsenthalpie und Enthalpie um etwa 4 kcal/Mol verlangt.

Transanulare Hydrid-Verschiebungen

Eine der überraschendsten Eigenschaften mittlerer Ringe ist die Leichtigkeit, mit der sie bei Substitutionen und Eliminierungen „nichtklassisch“, d. h. unter transanularer Wasserstoff-Verschiebung reagieren. Am eingehendsten wurden „nichtklassischen“ Reaktionen untersucht, bei denen Carbonium-Ionen als Zwischenprodukte auftreten (z. B. Solvolyse der Cyclo-alkyl-p-tosylate). Neuere Untersuchungen mit ¹⁴C-markiertem Ausgangsmaterial haben gezeigt, daß der transanulare Anteil der Acetolyse von Cyclononyl-p-tosylat fast ausschließlich unter 1.5-(= 1.6-) Verschiebung und bei Cyclodecyl-p-tosylat unter 1.5- und 1.6-Verschiebung verläuft^{20, 21)}.

Dies läßt sich sehr gut mit den neuen Konformationen erklären, wenn man folgende einleuchtende Annahmen macht: a) der Carbonium-Ion-Kohlenstoff ersetzt wegen

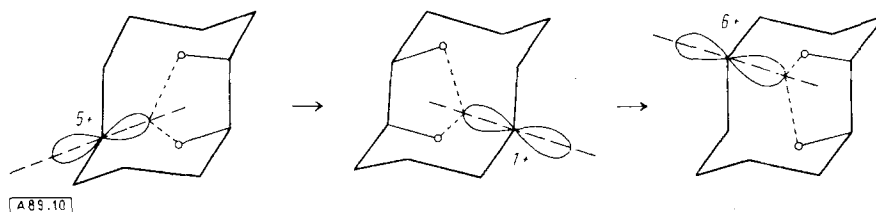


Abb. 10. Räumliche Lage des Cyclodecyl-Kations bei der Hydrid-Verschiebung

der damit verbundenen Entspannung im Cyclononan ein Ringglied vom Typus I und im Cyclodecan eines vom Typus III; b) bei transanularen Verschiebungen wandern diejenigen intra-anularen Wasserstoffe, deren Orbitale sich am stärksten mit dem leeren p-Orbital des Carbonium-Ions überschneiden. Für das Cyclodecyl-Kation ist die räumliche Lage bei der Wanderung in Abb. 10 dargestellt. Aus diesem Bild kann man ersehen, daß die durch Umlagerung entstandenen Carbonium-Ionen den gleichen räumlichen Bau besitzen wie das ursprüngliche, und daß die Übergangszustände nur wenig davon abweichen werden. Es ist somit verständlich, daß die transanularen Verschiebungen wenig Aktivierungsenergie brauchen.

Sterische Kontrolle der Elimination nach der Solvolyse

Die Acetolyse des Cyclodecyl-p-tosylates verläuft ausschließlich unter Elimination und liefert als Produkt ein Gemisch von Cyclodecenen, in dem das thermodynamisch instabilere trans-Stereoisomer stark überwiegt (trans:cis = 83:17)^{21, 22)}.

Die hohe Stereospezifität und die Tatsache, daß die Elimination gegenüber der Substitution stark bevorzugt wird, lassen sich gut mit der Konformation des Cyclodecyl-

²⁰⁾ H. Kägi u. E. H. White, unveröffentl.

²¹⁾ T. Tomljenovic, unveröffentl.

²²⁾ Über die thermodynamische Stabilität der stereoisomeren Cycloolefine mittlerer Ringgröße: A. C. Cope, P. T. Moore u. W. R. Moore, J. Amer. chem. Soc. 82, 1744 [1960].

Kationen erklären. Bei der Bildung der Cyclodecene aus dem Carbonium-Ion stellt der entsprechende π -Komplex die Zwischenstufe dar. Die Olefinbildung wird demnach umso rascher verlaufen, je weniger sich der räumliche Bau des betreffenden π -Komplexes von demjenigen der stabilen Konformation des Cyclodecyl-Kations unterscheidet. Wenn man annimmt, daß die Konformation des Ringgerüsts im letzteren die gleiche ist wie im Cyclodecan, so braucht man zur Bildung des nicht verzerrten planaren π -Komplexes von trans-Cyclodecen eine Änderung des Torsionswinkels um nur 6° ; für die Bildung seines cis-Stereoisomers ist dagegen eine solche um 26° notwendig. Es folgt daraus, daß das trans-Cyclodecen rasch gebildet und gegenüber dem cis-Cyclodecen bevorzugt sein wird.

Ausblick

Die schmale experimentelle Grundlage, auf der unsere Kenntnisse der Konformationen vielgliedriger Ringe ($n > 7$) steht, soll in der Zukunft durch weitere röntgenographische Untersuchungen erweitert und die chemischen Schlußfolgerungen, die man aus den Ergebnissen ziehen kann, sollen eingehend geprüft werden. Die beiden Forschungsrichtungen ergänzen sich auf wertvolle Art, indem sie auf neue interessante Probleme im komplementären Gebiet hinweisen und so zu Untersuchungen anregen, die unsere noch recht unvollständigen Kenntnisse des Zusammenhanges zwischen dem räumlichen Bau und der Reaktivität organischer Molekeln erweitern helfen.

Eingegangen am 19. September 1960 [A 89]

Neuere Ergebnisse der Carotinoid-Forschung

Von Dr. A. WINTERSTEIN †

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel*)

Prof. Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Carotinoid-Forschung führt zur Erkenntnis, daß die Natur nach der Synthese des C_{40} -Skelettes dieses in eine sehr große, auch heute noch nicht ganz zu übersehende Zahl von Derivaten und Abbauprodukten umwandelt. Das Beispiel der Carotinoide führt uns einmal mehr vor Augen, wie die Natur unter Zuhilfenahme einiger weniger Grundreaktionen in einer gegebenen Substanzklasse eine überraschende Vielfalt von Vertretern zu bilden vermag. Es ist vor auszusehen, daß noch weitere Carotinoide in der Natur gefunden werden, die heute noch bestehende Lücken in unseren Vorstellungen über die Biogenese dieser natürlichen Pigmente ausfüllen dürften. — Wenn heute die Carotinoid-Synthese ihre Triumphe feiert und die Natur ihre Rolle als Vorbild auf diesem Gebiet wohl weitgehend ausgespielt hat, so bleibt der künftigen Carotinoid-Forschung doch noch ein breites Feld offen; gilt es doch unter Berücksichtigung der enzymatischen Seite des Problems im einzelnen verstehen zu lernen, wie die Natur, ausgehend von Essigsäure, die Vielfalt der Carotinoide bildet.

1. Einleitung

Vor 34 Jahren hat Richard Kuhn — anlässlich der Übernahme des Lehrstuhls für allgemeine Chemie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich — dem Verfasser vorgeschlagen, einige Untersuchungen über die Thiele'sche Regel¹⁾ der 1.4-Wasserstoffaddition anzustellen²⁾. Wie so oft in der Forschung sollte aus dieser eher engbegrenzten Problemstellung sehr bald eine überraschende Ausweitung der Forschungsrichtung erwachsen: die Arbeiten führten über die Diphenylpolyene³⁾ zu einer großen Klasse von Naturstoffen, zu den Carotinoiden. 1934 konnten wir über 20 Carotinoide berichten, von denen 12 ihrer Konstitution nach bekannt waren⁴⁾.

Wenn wir dem Jubilar heute einen Aufsatz über moderne Ergebnisse der Carotinoid-Forschung widmen, wenn wir heute eine Gesamtzahl von etwa 80 Carotinoiden übersehen, so gehen unsere Gedanken gleichzeitig um drei Jahrzehnte zurück, in die Frühzeit der exakten Carotinoidforschung, da Richard Kuhn Bahnbrechendes schuf, da er die Fundamente legte, auf denen sich auch heute noch die Carotinoidforschung aufbaut. Wir denken dabei vor allem an die „chromatographia rediviva“, wir verdanken es Richard Kuhn, wenn die teils vergessene, teils als unbrauchbar abgelehnte Tswett'sche Methodik⁵⁾, im richtigen Mo-

ment adaptiert, für die Carotinoid-Forschung von entscheidender Bedeutung wurde⁶⁾. In ihren verschiedenen Abwandlungen, z. B. im Verfahren nach E. Stahl⁷⁾, hat sich die Chromatographie für das Carotinoid-Gebiet als unentbehrlich erwiesen.

Dank der Tswett'schen Methodik und dank eines prachtvoll angelegten Arbeitsteams, an dem Richard Kuhn selbst sehr aktiv mitwirkte, gelang es ihm, ein von R. Willstätter und W. Mieg⁸⁾ beschriebenes Pigment der Zusammensetzung $C_{40}H_{56}$, „das“ Carotin, in eine Vielfalt von Kohlenwasserstoffen aufzulösen, nämlich in α -, β -, γ - und δ -Carotin. An diesen Arbeiten waren 3 Mitglieder des Teams: Brockmann⁹⁾ (γ -Carotin), Lederer¹⁰⁾ (α -Carotin) und der Verfasser¹¹⁾ (δ -Carotin)¹²⁾ in gleichem Ausmaße beteiligt.

Richard Kuhn hat sich sehr frühzeitig mit der Frage nach der Biogenese der Carotinoide befaßt und dabei klar zum Ausdruck gebracht¹³⁾, daß die Vielfalt dieser natürlichen Pigmente zum Teil gegeben ist durch oxydativen Abbau von Carotinoiden mit dem C_{40} -Kohlenstoffgerüst.

In den letzten 2 Jahren ist es nun gelungen, die Liste der natürlichen Carotinoidkohlenwasserstoffe um einige Ver-

*) Am 16. September 1960 ist A. Winterstein in Tokio, wo er einen Hämatologen-Kongreß besuchte, im Alter von 62 Jahren nach kurzer schwerer Krankheit verschieden.

1) J. Thiele u. K. Schleussner, Liebigs Ann. Chem. 306, 198 [1899].

2) R. Kuhn u. A. Winterstein, Helv. chim. Acta 11, 123 [1928]; R. Kuhn u. M. Hoffer, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 170 [1932].

3) R. Kuhn u. A. Winterstein, Helv. chim. Acta 11, 87 [1928].

4) A. Winterstein, Angew. Chem. 47, 315 [1934].

5) Siehe hierzu A. Winterstein in G. Klein: Handbuch der Pflanzenanalyse, J. Springer, Wien 1933, Band IV, S. 1403.

6) Beim Anblick des ersten Chromatogrammes, das wir 1931 zur Abtrennung des Luteins aus Eigelb angesetzt hatten, erklärte Richard Kuhn spontan und weit vorausblickend: „diese Methode wird für die fernere Forschung von größerer Bedeutung sein als die fraktionierte Kristallisation oder fraktionierte Destillation“.

7) Chemiker-Ztg. 82, 323 [1958].

8) Liebigs Ann. Chem. 355, 1 [1907].

9) R. Kuhn u. H. Brockmann, Naturwissenschaften 21, 44 [1933].

10) R. Kuhn u. E. Lederer, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 1349 [1931].

11) A. Winterstein, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 219, 249 [1933].

12) Die von A. Winterstein seinerzeit für das δ -Carotin vorgeschlagene Konstitution ist von T. E. Kargl u. F. W. Quackenbush (Arch. Biochem. Biophysics 88, 59 [1960]) bewiesen worden.

13) J. Soc. chem. Ind. 52, 981 [1933].