

O_c in ungefähr gleichen Konzentrationen vor. Hier wird die voluminöse tert.-Butylgruppe auf Grund sterischer Hinderung in eine für die optimale Konjugation ungünstige Konformation abgedreht, so daß der Konjugationseffekt dem Bindungseffekt unterzuordnen ist. Bei (59) läßt sich nicht entscheiden, ob O_b und O_c oder O_b allein das Gleichgewichtsgemisch beherrschen.

IV. Schluß

Moleküle mit fluktuierenden Bindungen zeigen eine schnelle und reversible Valenzisomerisierung oder Bindungsverschiebung. Sie können bis heute nur mit Hilfe der NMR-Spektroskopie eindeutig erkannt und beschrieben werden. Diese Nachweismethode grenzt letzt-

lich die hier beschriebenen Moleküle von allen anderen ab, die ebenfalls einer Valenzisomerisierung unterliegen. Die Valenzisomeren der Moleküle mit fluktuierenden Bindungen haben nach der von uns etwas willkürlich festgelegten Bedingung eine mittlere Lebensdauer, die bei 0°C 100 Sekunden nicht überschreiten soll.

Besonders reizvoll ist das Studium der Bindungsverschiebung von substituierten Cyclooctatetraenen und substituierten Bullvalenen, da die Natur der Substituenten die Geschwindigkeit der Valenzisomerisierung wesentlich beeinflußt. Hier lassen sich wertvolle Rückschlüsse ziehen auf das relative Ausmaß von Bindungs-, Konjugations-, sterischen und induktiven Effekten. Auf diesem weiten Feld harrt noch eine Fülle interessanter Experimente.

Ein eingegangen am 9. Juni 1965 [A 469]

Konformationsanalyse beweglicher Cyclohexan-Systeme

VON PROF. DR. E. L. ELIEL

DEPARTMENT OF CHEMISTRY, UNIVERSITY OF NOTRE DAME, INDIANA (USA)

Als Konformationsanalyse bezeichnet man die Untersuchung der Abhängigkeit physikalischer und chemischer Eigenschaften einer Verbindung von bevorzugten Konformationen, d.h. von Molekylanordnungen, die durch Drehungen um Einfachbindungen ineinander übergehen können. Diese Arbeit behandelt Cyclohexan-Derivate, die in zwei oder mehr stabilen Konformationen existieren können.

I. Geschichtliches

Daß der Cyclohexanring gewellt, d.h. sessel- oder wannenförmig gebaut ist, vermutete Sachse als erster vor nunmehr 75 Jahren [1]. Da man die Beschränkungen der Drehung um eine Einfachbindung noch nicht kannte, und infolge anderer Mißverständnisse blieben Sachses Theorien nahezu 30 Jahre unbeachtet. Mohr [2] nahm sie 1918 wieder auf, und bald darauf brachten die klassischen Arbeiten von W. Hückel über das Dekalin [3] und von Boësken und Mitarbeitern über die Isopropyliden- und Borsäure-Derivate cyclischer Dirole [4] eine Bestätigung. Dennoch setzten sich diese Vorstellungen nur langsam durch; gelegentlich machte man in der Kohlenhydratchemie von ihnen Gebrauch [5]. Allmählich wuchs aber das Verständnis für Rotationsbehinderungen, zuerst durch Untersuchungen an Diphenyl-Verbindungen [6], später auch am Äthan [7],

[1] H. Sachse, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1363 (1890); Z. physik. Chem. 10, 203 (1892).

[2] E. Mohr, J. prakt. Chem. [2] 98, 315 (1918); Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 230 (1922).

[3] W. Hückel, Liebigs Ann. Chem. 441, 1 (1925).

[4] J. Boësken u. J. van Giffen, Recueil Trav. chim. 39, 183 (1920); J. Boësken, ibid. 40, 553 (1921); Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 2409 (1923).

[5] O. L. Sponsler u. W. H. Dore, Colloid Sympos. Monogr. 4, 174 (1926); H. S. Isbell, J. Res. nat. Bur. Standards 18, 505 (1937); 20, 97 (1938); R. E. Reeves, J. Amer. chem. Soc. 71, 215 (1949); 72, 1499 (1950); Advances Carbohydrate Chem. 6, 107 (1951).

[6] F. Bell u. J. Kenyon, Chem. and Ind. 4, 864 (1926); W. H. Mills, ibid. 4, 884 (1926); E. E. Turner u. R. J. W. LeFèvre, ibid. 4, 831, 883 (1926).

von dem man heute weiß, daß es in der gestaffelten und nicht in der verdeckten Konformation vorliegt [*]. Diese Entwicklung hatte ihren Höhepunkt in den Arbeiten von Mizushima [8] über spektroskopische Eigenschaften substituierter Äthane, von Hassel [9] über die Beugung von Röntgen- und Elektronenstrahlen an einfachen, substituierten Cyclohexanen und von Pitzer [10] über die Gestalt und thermodynamischen Eigenschaften von Cyclohexan-Derivaten. Der wirkliche Durchbruch kam aber erst 1950, als D. H. R. Barton in einer grundlegenden Veröffentlichung [11] auf die Folgerungen hincwies, die sich für die Stabilität und Reaktionsfähigkeit einer Verbindung aus konformativen Unterschieden ergeben. Diese Überlegungen waren für den organischen Chemiker von Interesse, zunächst für den Naturstoff-

[7] J. D. Kemp u. K. S. Pitzer, J. chem. Physics 4, 749 (1936); J. Amer. chem. Soc. 59, 276 (1937); K. S. Pitzer, J. chem. Physics 5, 473 (1937); J. B. Howard, Physic. Rev. 51, 53 (1937).

[*] Zur Bezeichnung der Konformationen vgl. H. H. Lau, Angew. Chem. 73, 423 (1961), besonders Tabelle I auf S. 425.

[8a] S. Mizushima u. K. Higasi, J. chem. Soc. Japan 54, 226 (1933), und anschließende Veröffentlichungen; [8b] S. Mizushima: Structure of Molecules and Internal Rotation. Academic Press, New York 1954; [8c] S. Mizushima, Pure appl. Chem. 7, 1 (1963).

[9] O. Hassel, Tidsskr. Kjemi Bergves. Metallurgi 3, 32 (1943); O. Hassel u. B. Ottar, Acta chem. scand. 1, 929 (1947); O. Hassel, Quart. Rev. (Chem. Soc. London) 7, 221 (1953).

[10] C. W. Beckett, K. S. Pitzer u. R. Spitzer, J. Amer. chem. Soc. 69, 2488 (1947).

[11] D. H. R. Barton, Experientia 6, 316 (1950).

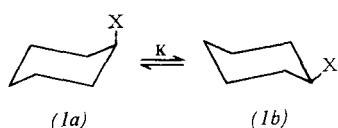
chemiker, dann aber auch für denjenigen, der sich mit den Grundlagen molekularen Verhaltens beschäftigte, und so wurden Bartons Ideen rasch aufgenommen, genutzt und intensiv weiterentwickelt. Das geradezu explosive Wachstum des Gebietes hat in weniger als 15 Jahren zu einem Punkt geführt, an dem eine erschöpfende Übersicht nur noch in einem Buch gegeben werden kann. Zwei Monographien [12, 13] sind bereits erschienen, und frühere Zusammenfassungen findet man in anderen Arbeiten [14, 15] zitiert.

II. Inhalt dieser Übersicht

Es ist klar, daß der vorliegende Beitrag nur ein Teilgebiet behandeln kann [16]. Konformativne Betrachtungen sind bei acyclischen, alicyclischen und heterocyclischen Systemen von Bedeutung. Cyclische Verbindungen sind von vier Ringgliedern an nicht mehr eben und daher für die Konformationsanalyse von besonderem Interesse. Wir werden uns hier auf sechsgliedrige, meist carbocyclische Ringe beschränken.

Von den beiden gewellten Formen des Cyclohexans, der Sessel- und der Wannenform, ist die Sesselform die stabilere, da hier alle Bindungen gestaffelt sind. (Die Wannenform hat dagegen vier Paare verdeckt stehender Wasserstoffatome und andere energetisch ungünstige Wechselwirkungen.) In der Sesselform gibt es zwei Bindungstypen: auf- oder abwärts weisende, axial genannte Bindungen und auswärts weisende, äquatoriale genannte Bindungen. Beide sind am Moleküllmodell leicht zu unterscheiden.

Gegenstand der folgenden Diskussion werden vor allem bewegliche Systeme sein, d.h. Verbindungen, die leicht zwischen zwei oder mehreren Konformationen wechseln können. Monosubstituierte Cyclohexane (1) sind Beispiele. Sie können in zwei Konformationen existieren, die sich durch die axiale bzw. äquatoriale Stellung des Substituenten unterscheiden. Beide Konformationen gehen leicht ineinander über (siehe unten), und



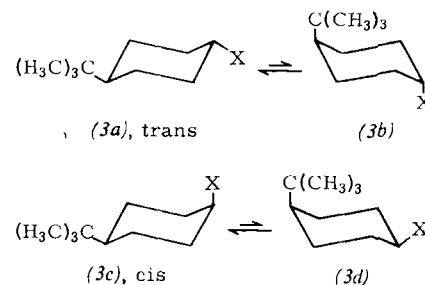
die Form mit äquatorialem Substituenten ist die stabilere. Systeme dieser Art sind besonders deshalb interessant, weil ihre Reaktionsfähigkeit von der Häufigkeitsverteilung der Konformationen abhängt.

Den Gegensatz zu den beweglichen Systemen bilden die starren Systeme, in denen – wie im trans-Dekalin (2)

- [12] E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal u. G. A. Morrison: Conformational Analysis. Wiley, New York 1965.
- [13] M. Hanack: Conformation Theory. Academic Press, New York 1965.
- [14] E. L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds. McGraw-Hill, New York 1962, Kap. 6 und 8.
- [15] E. L. Eliel, J. chem. Educat. 37, 126 (1960).
- [16] Frühere Zusammenfassung in dieser Zeitschrift: H. H. Lau, Angew. Chem. 73, 423 (1961).



oder in den Steroiden – eine Ringinversion unmöglich ist, weil die andere Sesselform außerordentlich gespannt wäre, sowie die Systeme mit einseitig bevorzugter Konformation, in denen – wie in den 1-Halogen-4-tert.-butylcyclohexanen (3), X = Halogen – der Ring zwar aus einer Form in die andere umklappen kann, die aber infolge großer Unterschiede in der Stabilität der



Konformationen fast ausschließlich in einer Form existieren. Für das tert.-Butylcyclohexan läßt sich abschätzen, daß die Konformation mit äquatorialer tert.-Butylgruppe (3a,c), X=H, bei Raumtemperatur mindestens 10⁴-mal häufiger ist als die Konformation mit axialem Substituenten (3b,d), X=H, die infolge der Wechselwirkung zwischen nicht direkt miteinander verbundenen Atomen um mehr als 5 kcal/Mol energiereicher ist [17, 18]. Es gibt nur wenige Substituenten, die eine axiale Stellung ähnlich „ungern“ einnehmen wie die tert.-Butylgruppe.

Wichtig ist, daß Cyclohexan-Derivate keineswegs perfekte Sesselformen mit Tetraederwinkeln bilden. Solche Modelle sind zu sehr vereinfacht. Im Cyclohexan selbst beträgt der C-C-C-Winkel 111,5° [19]. Er ist damit etwas größer als der Tetraederwinkel (109° 28'), und die geringe Abflachung der Sesselform, die mit diesem Unterschied verbunden ist, hat auf die physikalischen und chemischen Eigenschaften einiger Cyclohexan-Derivate einen deutlichen Einfluß [20]. Einige substituierte Cyclohexanone [23a], aber auch ein paar gesättigte Systeme [18, 23b] bilden deformierte Sesselformen [21] oder sogar bevorzugt Wannenformen [22, 23]. In den hier diskutierten Molekülen treten größere Abweichungen von der Geometrie der Sesselform wahrscheinlich nicht auf, aber die geringfügige Abflachung des Cyclohexanringes beeinflußt ihr Verhalten und wird daher weiter unten noch behandelt werden.

[17] S. Winstein u. N. J. Holness, J. Amer. chem. Soc. 77, 5562 (1955).

[18] N. L. Allinger u. L. A. Freiberg, J. Amer. chem. Soc. 82, 2393 (1960).

[19] M. Davis u. O. Hassel, Acta chem. scand. 17, 1181 (1963).

[20] R. A. Wohl, Chimia 18, 219 (1964).

[21] K. L. Williamson u. W. S. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 83, 4623 (1961).

[22] M. Svoboda, M. Tichý, J. Fajkoš u. J. Sicher, Tetrahedron Letters 1962, 717; J. Klinot u. A. Vystrčil, Chem. and Ind. 1963, 738.

[23] a) D. H. R. Barton, D. A. Lewis u. J. F. McGhie, J. chem. Soc. (London) 1957, 2907; Siehe auch [12], S. 476–481; b) R. D. Stolow u. M. M. Bonaventura, J. Amer. chem. Soc. 85, 3636 (1963).

III. Terminologie

Die Terminologie der Konformationsanalyse darf heute als allgemein bekannt gelten und ist kürzlich zusammenfassend beschrieben worden [14]. Wir benötigen hier lediglich zwei neue Bezeichnungen [12]: Als „Konformationsenergie“ (conformational energy) bezeichnen wir die freie Energie einer Konformation relativ zur energieärmsten Form. Beispielsweise ist der negative Wert der freien Energie ΔG° für die Umwandlung (1a) \rightleftharpoons (1b) die Konformationsenergie der axialen Form (1a). – Mit dem Ausdruck „syn-axial“ bezeichnen wir axiale Substituenten, die auf der gleichen Seite eines Cyclohexanringes stehen und sich daher in enger räumlicher Nachbarschaft befinden (was häufig zu sterischen Wechselwirkungen führt).

IV. Ziel dieser Übersicht

Monosubstituierte Cyclohexane (1) können in zwei Konformationen existieren, die sich durch die axiale bzw. äquatoriale Stellung des Substituenten unterscheiden (1a,b) und die durch Drehungen um Einfachbindungen (bei schwacher Verformung der Winkel) leicht ineinander übergehen können. Das Energiediagramm für diese Umwandlung zeigt Abbildung 1, in der ΔG_X° den Unterschied in der freien Energie der beiden Sessel-formen (d.h. die Konformationsenergie) bedeutet.

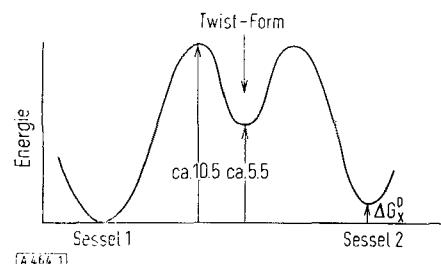


Abb. 1. Energiediagramm für die Umwandlung einer Sesselform monosubstituierter Cyclohexane in die andere (schematisch). Die Zahlen sind Energien in kcal/Mol.

Die hoch liegende Energiemulde zwischen den beiden stabilen Sesselformen entspricht einer Konformation, in der eine Seite des Sessels bereits nach oben, die andere aber noch nicht nach unten geklappt ist. Diese Konformation war ursprünglich [1] als „flexible Form“ bezeichnet worden, heißt heute aber Wannenform. Im Gegensatz zur Sesselform ist sie tatsächlich flexibel. Modelle zeigen, daß durch geringe Verdrehungen des Moleküls verschiedene Wannenformen entstehen (und ineinander umgewandelt werden) können. Die Wannenform hat aber den Nachteil, daß ihre C–C-Bindungen teilweise verdeckt stehen [7] und daß van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den Wasserstoffatomen an den Bug- und Heck-Positionen [*] auftreten. Man hat

[*] Anmerkung des Übersetzers: Eine Wanne hat weder Bug noch Heck. Diese Bezeichnungen beruhen auf dem angelsächsischen Ausdruck „boat form“ für „Wannenform“.

berechnet [24], daß die stabilste der flexiblen Formen zwischen zwei Wannenformen liegt. Sie wird allgemein als „Twistform“ oder auch als „halbrotierte Form“ („skew boat“) bezeichnet. Nach Berechnungen [24] ist sie um 1,6 kcal/Mol stabiler als die klassische Wannenform, aber um 5,5 kcal/Mol energiereicher als die Sessel-form (vgl. Abb. 1). Der zuletzt genannte Wert ist durch Gleichgewichtsbestimmungen [18] und durch Messung der Verbrennungswärmen [25] solcher Moleküle bestätigt worden, die aus sterischen Gründen bevorzugt in der Twistform vorliegen. Auch die Höhe der Energieschwelle zwischen der Sessel- und der Twistform (vgl. Abb. 1) ist berechnet worden. Sie liegt um 10 bis 11 kcal/Mol über der Energie der Sesselformen und entspricht einer Konformation, in der vier benachbarte Atome des sechsgliedrigen Rings in einer Ebene liegen (Halbsessel-form). Der Wert von 10 bis 11 kcal/Mol ist durch NMR-Messungen bestätigt worden [26, 27], und Studien mit Hilfe des Ultraschalls haben einen ähnlichen Wert ergeben [28]. Die Energieschwelle liegt damit so niedrig, daß substituierte Cyclohexane bei Raumtemperatur, d.h. aufgrund der normalen Wärmebewegung der Moleküle, rasch aus einer Sesselform in die andere wechseln können.

Im folgenden werden wir vor allem die Konformations-energien $-\Delta G^\circ$ für Cyclohexane mit verschiedenen Substituenten X diskutieren. Wir werden zeigen, wie man die Werte erhält, und werden versuchen, sie zu interpretieren.

V. Experimentelle Ergebnisse

In Tabelle 1 sind aus etwa 75 Veröffentlichungen die $(-\Delta G^\circ)$ -Werte für alle bisher untersuchten Substituenten zusammengestellt. Man erkennt, daß die freien Konformationsenergien keine monotone Funktion der Größe des Substituenten sind. So ändern sich die Werte für die Halogene vom Chlor zum Jod kaum; Bromcyclohexan hat eine viel kleinere Konformations-energie als Methylcyclohexan (obwohl die beiden Substituenten gewöhnlich als isoster gelten); für Cyclohexancarbonsäure ist die Konformationsenergie gerin-ger als für Methylcyclohexan, und für dieses wiederum kaum geringer als für die Isopropyl-Verbindung. Tosyloxycyclohexan und Cyclohexanol haben ungefähr gleiche Werte.

Im Prinzip lassen sich die Konformationsenergien be-rechnen, wenn man die abstoßenden (oder anziehen-den) Kräfte zwischen dem Substituenten (oder allen Atomen einer mehratomigen Gruppe, z.B. CH_3) und den Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen im Ring sowohl in äquatorialen als auch in axialen Stellungen be-

[24] J. B. Hendrickson, J. Amer. chem. Soc. 83, 4537 (1961).

[25] J. L. Margrave, M. A. Frisch, R. G. Bautista, R. L. Clarke u. W. S. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 85, 546 (1963).

[26] F. R. Jensen, D. S. Noyce, C. H. Sederholm u. A. J. Berlin, J. Amer. chem. Soc. 84, 386 (1962).

[27] F. A. L. Anet, M. Ahmad u. L. D. Hall, Proc. chem. Soc. (London) 1964, 145; F. A. Bovey, F. P. Hood, E. W. Anderson u. R. L. Kornegay, ibid. 1964, 146.

[28] M. E. Pedinoff, J. chem. Physics 36, 777 (1962); J. E. Piercy, J. acoust. Soc. America 33, 198 (1961).

Tabelle 1. Freie Konformationsenergien $-\Delta G_X^0$ für verschiedene Substituenten X in Cyclohexanen [a].

Substituent X	$-\Delta G_X^0$ [kcal/Mol] [b]
F	0,2
Cl	0,0–0,5; 0,4
Br	0,2–0,7; 0,4
J	0,40–0,45; 0,4
OH [e]	0,25–1,25; 0,6 [c]; 0,9 [d]
OCH ₃	0,6–0,75; 0,7
OC ₂ H ₅	0,9–1,0; 0,9
OCOCH ₃	0,4–1,5; 0,7
OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -p	0,6–1,7; 0,7
SH	(-0,4)–0,9; 0,9
S-	1,3
SC ₆ H ₅	0,8
SOC ₆ H ₅	1,9
SO ₂ C ₆ H ₅	2,5
NH ₂ [f]	1,1–1,8; 1,2 [c]; 1,8 [d]
NH ₃ ⁺	1,8–2,0; 1,9
NH(CH ₃) ₂ [f]	0,9–1,1; 1,0 [c]
N(CH ₃) ₂	2,1 [d]
NH(CH ₃) ₂ ⁺	2,4
NO ₂ [g]	1,0
CH ₃	1,5–2,1; 1,7
C≡CH [h]	0,2
C ₂ H ₅	1,65–2,25; 1,8
i-C ₃ H ₇	1,8–2,5; 2,1
C ₆ H ₁₁	2,2
C(CH ₃) ₃	2,5
C ₆ H ₅	2,0–3,1; 3,1
CO ₂ H	0,7–1,7; 1,2
CO ₂ ⁻	2,1–2,3; 2,2
CO ₂ CH ₃	1,1
CO ₂ C ₂ H ₅	1,0–1,2; 1,1
CN	0,15–0,25; 0,2
HgBr	ca. 0

[a] Literaturzitate, Einzelwerte, Bestimmungsverfahren (siehe unten), Temperatur, Lösungsmittel und Aggregatzustand finden sich in einer ausführlichen Tabelle in [12], S. 436–444, sowie in Tabelle 1 in [82a].

[b] Vom Autor empfohlene Werte sind kursiv gedruckt.

[c] In einem protonenfreien Lösungsmittel.

[d] In einem Wasserstoff-Donator als Lösungsmittel.

[e] Siehe [35].

[f] Siehe [93b].

[g] Siehe [93a].

[h] Siehe [46].

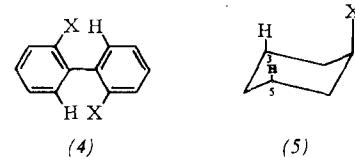
rücksichtigt und die Differenz bildet. Solche Berechnungen [29,30] haben gezeigt, daß die Wechselwirkungen zwischen äquatorialen Substituenten und benachbarten Wasserstoffatomen (an C-2 und C-6) sowie zwischen axialen Substituenten und benachbarten und syn-axialen H-Atomen und den C-Atomen 3 und 5 am stärksten ins Gewicht fallen. Andere Wechselwirkungen sind entweder zu vernachlässigen oder heben sich in ihrer Wirkung gegenseitig auf. Leider sind die van-der-Waals-Potentialfunktionen, die den Berechnungen zugrundeliegen, nur ungenügend bekannt. Die Resultate sind daher nicht sehr genau, was insofern stört, als die Unterschiede in den Konformationsenergien ohnehin nur in der Größenordnung von 0 bis 2 kcal/Mol liegen (vgl. Tabelle 1). Gegenwärtig läßt sich das Problem daher nur experimentell behandeln. Berechnungen können allerdings nützlich sein, um den Gang der Werte abzuschätzen. Ebenso kann man versuchen, aus den bereits vorhandenen experimentellen Daten zu ermitteln, welche Faktoren die Konformationsenergie beeinflussen. Die folgende Diskussion hat vor allem dieses Ziel.

[29] J. B. Hendrickson, J. Amer. chem. Soc. 84, 3355 (1962).

[30] Vgl. [12], S. 446–457.

VI. Diskussion

Wir haben bereits erwähnt, daß die Konformationsenergien nicht in einer direkten Beziehung zur Größe der Substituenten stehen, wie man sie etwa aus der Racemisierungsgeschwindigkeit ortho-substituierter Biphenyle ermittelt [31]. So haben die Halogencyclohexane ähnliche ($-\Delta G^0$)-Werte, obwohl die Größe der Substituenten in der Reihenfolge Fluor < Chlor < Brom < Jod zunimmt. Die Konformationsenergie für Fluorecyclohexan ist etwas geringer als die für Chlortcyclohexan, während man für die Jod-Verbindung einen kaum größeren Wert als für das Brom-Derivat und für dieses wiederum eine wenig, aber signifikant geringere Konformationsenergie als für Chlortcyclohexan findet [32]. Einen Grund für die fehlende Parallelität erkennt man aus den Formeln (4) und (5): In den ortho-substituierten Biphenylen weisen die in Wechselwirkung tretenden Substituenten aufeinander. Die Wechselwirkungen werden infolgedessen um so ausgeprägter sein, je



länger die Bindungen zwischen den Substituenten und den C-Atomen sind, an denen sie stehen. Das Gegenteil gilt für die axial substituierten Cyclohexane. Hier ist der Substituent von den syn-axialen Wasserstoffatomen und den C-Atomen 3 und 5 um so weiter entfernt, je länger seine Bindung ist. Dieser Effekt kompensiert den größeren van-der-Waals-Radius eines größeren Substituenten zum Teil. Im gleichen Sinn wird der axiale Substituent durch die Abflachung des Ringes [20] etwas nach außen gebogen, und diese Bewegung bringt für Substituenten mit großer Bindungslänge, d. h. für große Substituenten schlechthin, einfach nach den Hebelgesetzen die größte Abnahme der sterischen Spannung. Beide Effekte zusammen können mindestens teilweise erklären, warum Bromcyclohexan (van-der-Waals-Radius des Broms: 1,95 Å) eine viel kleinere Konformationsenergie (0,4 kcal/Mol) hat als Methylcyclohexan (van-der-Waals-Radius der Methylgruppe: 2,0 Å, Konformationsenergie: 1,7 kcal/Mol).

Möglicherweise gibt es aber noch einen dritten Grund: Größere Atome wie Brom sind normalerweise stärker polarisierbar als kleinere, und daher spielen London-sche Anziehungs Kräfte hier eine bedeutendere Rolle. London-Kräfte sind besonders in Entfernungen wirksam, die etwas kürzer (oder etwas länger) als der van-der-Waals-Radius sind. Wie Abb. 2 zeigt, führen sie zu einer tieferen und breiteren Mulde im Verlauf der Potentialkurve.

Da die Entfernung axialer Substituenten von den mit ihnen in Wechselwirkung tretenden syn-axialen Wasserstoffatomen gewöhnlich nur ein wenig geringer als der

[31] R. L. Shriner u. R. Adams in H. Gilman: Organic Chemistry. Wiley, New York 1943, Bd. I, S. 362.

[32] a) E. L. Eliel u. R. J. L. Martin, unveröffentlicht; b) J. Reisse, J. C. Celotti u. G. Chiurdoglu, Tetrahedron Letters 1965, 397.

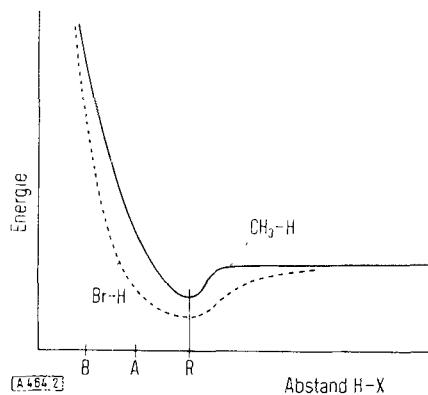


Abb. 2. Potentielkurve (schematisch) für (---) $\text{CH}_3\text{-H}$ -Wechselwirkungen und (--) $\text{Br}\text{-H}$ -Wechselwirkungen. R = van-der-Waals-Radius, A = Entfernung eines axialen Substituenten in monosubstituierten Cyclohexanen von den syn-axialen Wasserstoffatomen, B = Entfernung zwischen ortho-ständigen Substituenten in Biphenyl-Derivaten vom Typ (4).

van der Waals-Radius ist (Punkt A in Abb. 2), fällt der Verlauf der Kurve an dieser Stelle besonders ins Gewicht. Sterische Spannungen, an denen ein schwach polarisierbarer Substituent, wie die Methylgruppe, beteiligt ist, werden durch die Londonschen Anziehungskräfte viel weniger gemindert als Wechselwirkungen, an denen eine stark polarisierbare Gruppe (z. B. Brom) teilnimmt. Für ortho-substituierte Biphenyl-Derivate (4) treffen diese Überlegungen nicht zu, weil der Abstand zwischen den Substituenten in o - und o' -Stellung so viel geringer ist (Punkt B in Abb. 2), daß die Abstoßungskräfte ($E \sim 1/r^{12}$) überwiegen und die Londonschen Anziehungskräfte ($E \sim 1/r^6$) im Vergleich dazu keine Rolle mehr spielen.

Tabelle 1 zeigt weiterhin, daß die Konformationsenergie weitgehend davon abhängt, welches Atom eines mehratomigen Substituenten direkt mit dem Cyclohexan-Ring verbunden ist. So haben Cyclohexan-Derivate mit den Gruppen OH , OAc , OCH_3 , OC_2H_5 , O-Tosyl recht ähnliche Konformationsenergien, und gleiches gilt für Verbindungen mit SH , SCH_3 , SC_6H_5 oder CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ als Substituenten. Modelle zeigen die Ursache dieser Beobachtung: jede der genannten Gruppen läßt sich so drehen, daß alle Atome, die auf das unmittelbar mit dem Cyclohexan-Ring verbundene Atom folgen, vom Ring fortweisen. Damit bleibt die Konformationsenergie durch diese Atome im wesentlichen unbeeinflußt, und nur die Mischungsentropie wird für den Fall axialer Substituenten etwas geringer, da eine oder zwei Konformationen ausfallen, bei denen die auf das bindende Atom des Substituenten folgenden Reste ins Innere des Ringes weisen.

Im Extremfall, d.h. wenn einem äquatorialen Substituenten drei Konformationen gleicher Wahrscheinlichkeit offenstehen, einer axialen Gruppe dagegen nur eine, beträgt der Entropie-Unterschied $R \cdot \ln 3 = 2,2 \text{ cal} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{Grad}^{-1}$, was einem Unterschied in der freien Konformationsenergie von $0,65 \text{ kcal/Mol}$ bei Raumtemperatur entspricht. In Wirklichkeit wird die Differenz immer geringer sein.

Eine Ausnahme machen Substituenten, die ihrerseits drei Gruppen tragen, z.B. die tert.-Butylgruppe $\text{C}(\text{CH}_3)_3$. In

diesem Fall läßt es sich nicht vermeiden, daß eine Gruppe (hier: Methyl) ins Innere des Ringes weist, wenn der Substituent axial steht. Das führt zu einer beträchtlichen Spannung mit den syn-axialen Wasserstoffatomen und erklärt die starke „Abneigung“ der tert.-Butylgruppe, eine axiale Stellung einzunehmen (trans-1,3-Di-tert.-butylcyclohexan bevorzugt die Twist-Konformation vor einer Anordnung, in der die tert.-Butylgruppen axial stehen müßten [18]).

In diesem Zusammenhang überrascht die relativ geringe Konformationsenergie des Cyclohexylphenylsulfons ($2,5 \text{ kcal/Mol}$). In der Reihe der Cyclohexane mit den Substituenten SR , $\text{S}(\text{O})\text{R}$ und $\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ macht die Konformationsenergie beim Übergang vom Sulfid zum Sulfoxid den größten Sprung und nicht – wie zu erwarten – beim Übergang vom Sulfoxid zum Sulfon. Das mag seine Ursache in der unterschiedlichen Hybridisierung und in den verschiedenen Bindungswinkel der Gruppen $-\text{SR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ und $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ haben.

Ein Vergleich von $\text{R}-\text{CO}_2\text{H}$ mit $\text{R}-\text{CO}_2^-$, von $\text{R}-\text{SH}$ mit $\text{R}-\text{S}^-$ und von $\text{R}-\text{NH}_2$ mit $\text{R}-\text{NH}_3^+$ ($\text{R} = \text{Cyclohexyl}$) zeigt, daß die ionischen Substituenten „größer“ als die nicht-ionisierten sind. Der Grund dafür dürfte die Solvatation sein, die den ionischen Substituenten „anschwollen“ läßt.

Der Einfluß von Wasserstoffbrücken wird deutlich, wenn man die Konformationsenergien von Cyclohexylaminen in aprotischen ($1,1 \text{ kcal/Mol}$) und in protonischen ($1,5$ bis $1,8 \text{ kcal/Mol}$) Lösungsmitteln vergleicht [33]. Auch die Hydroxygruppe wird durch Wasserstoffbrücken „größer“ [15, 34]. So beträgt $-\Delta G^\circ$ für Cyclohexanol in Cyclohexan $0,6 \text{ kcal/Mol}$ und in Isopropanol $0,9 \text{ kcal/Mol}$ [35]. Dagegen ist die „Größe“ eines Halogenatoms vom Lösungsmittel weitgehend unabhängig [32], was darauf schließen läßt, daß Wasserstoffbrücken hier sehr schwach sind, außer vielleicht in Trifluoressigsäure. Es ist noch ungeklärt, ob eine Wasserstoffbrücke die Konformationsenthalpie oder die Konformationsentropie beeinflußt. Wahrscheinlich spielt bei einem Substituenten mit zwei oder drei freien Elektronenpaaren (z.B. bei der Hydroxygruppe) die Entropie die Hauptrolle, d.h. die höhere Konformationsenergie eines axialen Substituenten, der eine Wasserstoffbrücke bilden kann, dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, daß sich die Wasserstoffbrücke bevorzugt an der Außenseite des Ringes bildet und damit einige Konformationen des Substituenten benachteiligt. Dagegen wird ein Substituent mit nur einem freien Elektronenpaar, z.B. die Aminogruppe (6), durch die Bildung einer Wasserstoffbrücke wahrscheinlich gezwungen, eine energetisch ungünstige Konformation einzunehmen (7).



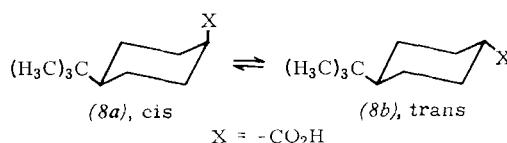
[33] E. L. Eliel, E. W. Della u. T. H. Williams, Tetrahedron Letters 1963, 831.

[34] J. Reisse, J. C. Celotti, D. Zimmermann u. G. Chiurdoglu, Tetrahedron Letters 1964, 2145.

[35] E. L. Eliel u. S. H. Schroeter, unveröffentlicht.

Die Konformationsenergie kann nicht nur vom Lösungsmittel, sondern auch vom Aggregatzustand abhängen. So haben bei den Polymethylcyclohexanen die axialen Isomere nicht nur einen höheren Energiegehalt, sondern auch eine höhere Verdampfungswärme als die äquatorialen Verbindungen. Das bedeutet, daß der Energieunterschied zwischen axialen und äquatorialem Isomer in der Gaspause größer ist als im flüssigen Zustand, und tatsächlich findet man für die Konformationsenergie des Methylcyclohexans 1,7 kcal/Mol im flüssigen Zustand und 1,9 kcal/Mol in der Gaspause.

Die in Tabelle 1 zusammengestellten Werte sind Unterschiede in der freien Energie. Es gibt bis jetzt nur wenige Untersuchungen über die Zusammensetzung dieser Werte aus Enthalpie- und Entropiedifferenzen. Für Substituenten mit sphärischer oder zylindrischer Symmetrie (Methyl, Halogen, Cyan, Äthinyl) würde man keinen Unterschied in der Konformationsentropie erwarten. Über den Nachweis solcher Unterschiede beim Methylcyclohexan [36], Cyclohexylcarbonitril [37] sowie beim Chlor- und Bromcyclohexan [32b] ist jedoch berichtet worden. Die Zuverlässigkeit dieser Beobachtungen ist nicht ganz klar in Anbetracht der Tatsache, daß Entropieunterschiede kaum genauer als auf $\pm 0,5 \text{ cal}\cdot\text{Mol}^{-1}\cdot\text{Grad}^{-1}$ gemessen werden können. Es ist trotzdem versucht worden, die ermittelten Werte als Unterschiede in der Rotationsentropie zu deuten [32b]. Für unsymmetrische Substituenten ist auf jeden Fall ein Entropieunterschied zu erwarten. Beispielsweise lassen sich die Unterschiede in den $(-\Delta G^\circ)$ -Werten für Methyl-, Äthyl- und Isopropylcyclohexan vollkommen auf Entropiedifferenzen zurückführen [38]. Die thermodynamischen Daten für das Gleichgewicht (8a) \rightleftharpoons (8b),

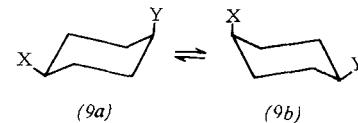


das dem Konformationsgleichgewicht der Carboxylgruppe (Abschnitt VII) entspricht, sind kürzlich sorgfältig gemessen worden [39]. Aus der Lage des Gleichgewichtes zwischen 212 und 333 °C in Dodecan als Lösungsmittel ergaben sich folgende Werte: $\Delta H^\circ = 1,75 \pm 0,05$ kcal/Mol, $\Delta S^\circ = -1,1 \pm 0,2$ cal·Mol⁻¹·Grad⁻¹ und $\Delta G^\circ = -1,4 \pm 0,1$ kcal/Mol (auf 25 °C extrapoliert). Die negative Entropiedifferenz überrascht zunächst, denn man würde für die äquatoriale Carboxylgruppe eine größere konformative Freiheit erwarten als bei axialer Stellung. Es scheint jedoch, daß die äquatoriale Säure in Dodecan stärker assoziiert ist, was einer Abnahme der Translationsentropie entspricht.

Nur wenig Sicheres ist bis jetzt über die Konformationsgleichgewichte mehrfach substituierter Cyclohexane, z.B. (9), $X \neq Y$, bekannt. Man nimmt im allgemeinen an, daß sich die Konformationsenergien additiv verhalten, daß also beispielsweise für die Verbin-

- [36] B. J. Armitage, G. W. Kenner u. M. J. T. Robinson, Tetrahedron 20, 747 (1964).
 - [37] B. Rickborn u. F. R. Jensen, J. org. Chemistry 27, 4606 (1962).
 - [38] N. L. Allinger u. S.-E. Hu, J. Amer. chem. Soc. 84, 370 (1962); J. org. Chemistry 27, 3417 (1962).
 - [39] E. L. Eifel u. M. Reese, unveröffentlicht.

dungen (9a) und (9b) gilt: $\Delta G^\circ = \Delta G_X^\circ - \Delta G_Y^\circ$. Messungen an 1,3- und 1,4-disubstituierten Verbindungen



[15, 40, 41] stützen diese Annahme, doch ist ihre Interpretation nicht frei von Schwierigkeiten [15]. Für 1,2-disubstituierte Verbindungen dürfte das Prinzip der Additivität aus zwei Gründen nicht gelten: erstens kommen cis-ständige Substituenten (äquatorial-axial) einander infolge der Abflachung des Ringes näher als trans-ständige Substituenten (äquatorial-äquatorial), was stärkere sterische Spannungen bei der cis-Substitution zur Folge hat [20, 42, 43]. Zweitens können Substituenten, die nicht kugelsymmetrisch sind, durch benachbarte Gruppen in Konformationen gezwungen werden, die sie normalerweise nicht einnehmen würden [44, 45]. So ist beispielsweise im cis-2-Isopropylcyclohexanol die e-Hydroxy-a-Isopropyl-Konformation energetisch wesentlich ungünstiger als es dem Unterschied zwischen den ($-\Delta G^\circ$)-Werten für Cyclohexanol und Isopropylcyclohexan (1,4 kcal/Mol [42]) entspräche. Der Grund dafür ist, daß die axiale Isopropylgruppe hier ihre günstigste Konformation (in der beide Methylgruppen aus dem Ring hinausweisen) nicht einnehmen kann, weil das zu einer starken sterischen Wechselwirkung mit der benachbarten OH-Gruppe führen müßte (sie entspräche einer syn-axialen OH-CH₃-Wechselwirkung) [44].

Für 1,1-disubstituierte Verbindungen ist eine Additivität der $(-\Delta G^\circ)$ -Werte angenommen worden [46]. Diese Annahme scheint für das 1-Chlor-1-methylcyclohexan in etwa zuzutreffen, denn hier ist $-\Delta G^\circ = 1,1$ kcal/Mol (zugunsten der a-Chlor-e-Methyl-Konformation) [47], was dem Unterschied zwischen den Konformationsenergien von Methylcyclohexan (1,7 kcal/Mol) und Chlorcyclohexan (0,4 kcal/Mol) verhältnismäßig gut entspricht.

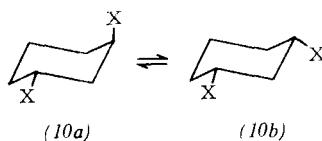
VII. Methodisches

Da sich das Gleichgewicht (*1a*) = (*1b*) bei Raumtemperatur im Bruchteil einer Tausendstelsekunde einstellt, lässt sich die Lage dieses Gleichgewichtes direkt nur mit physikalischen Methoden messen (siehe unten). Es gibt jedoch auch einige chemische Methoden, die eine indirekte Bestimmung gestatten.

- [40] E. L. Eliel u. C. A. Luckach, J. Amer. chem. Soc. 79, 5986 (1957).
 - [41] E. L. Eliel u. R. S. Ro, J. Amer. chem. Soc. 79, 5995 (1957).
 - [42] T. J. Brett, Ph. D. Dissertation, University of Notre Dame, 1963.
 - [43] J. C. Richer, L. A. Pilato u. E. L. Eliel, Chem. and Ind. 1961, 2007.
 - [44] R. D. Stolow, J. Amer. chem. Soc. 86, 2170 (1964).
 - [45] J. Sicher, unveröffentlicht.
 - [46] R. J. Ouellette, J. Amer. chem. Soc. 86, 3089 (1964).
 - [47] Anna Fang, M. S. Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, 1965.

A. Die thermische Methode

Im einfachsten Fall ersetzt man das Konformationsgleichgewicht $(1a) \rightleftharpoons (1b)$ durch ein – hypothetisches oder echtes – Konfigurationsgleichgewicht, z.B. $(10a) \rightleftharpoons (10b)$. Da ein cis-1,3-disubstituiertes Cyclohexan so



gut wie ausschließlich in der diäquatorialen Form existiert (in der diaxialen Konformation treten starke 1,3-syn-diaxiale Wechselwirkungen auf) und da jedes der beiden Enantiomere des trans-Isomers in einer der beiden (identischen) äquatorial-axialen Formen vorliegen muß, kann man die Enthalpiedifferenz zwischen den Konfigurationsisomeren mit der Enthalpiedifferenz für äquatoriales und axiales X gleichsetzen (wobei freilich angenommen wird, daß der zweite Substituent in (10) keinen störenden Einfluß hat). Die Enthalpiedifferenz läßt sich direkt durch eine Bestimmung der Verbrennungswärmen der cis- und trans-Formen ermitteln. Das Verfahren ist auf das 1,3-Dimethylcyclohexan angewendet worden [48]. Hier beträgt die Verbrennungswärme (in der Gasphase) des trans-Isomers 1256,75 kcal/Mol, die des cis-Isomers 1254,79 kcal/Mol. Die Differenz von 1,96 kcal/Mol entspricht der größeren Stabilität einer äquatorialen im Vergleich zur axialen Methylgruppe (beide Verbindungen in der Gasphase). Im flüssigen Zustand beträgt der – auf gleiche Weise ermittelte – Stabilitätsunterschied 1,72 kcal/Mol.

Um für die Konformationsenergie eine Genauigkeit von etwa $\pm 10\%$ zu erreichen, müssen die Verbrennungswärmen auf $10^{-2}\%$ genau bestimmt werden, was außerordentlich schwierig ist und nicht nur sehr sorgfältige Messungen, sondern auch extrem reine Proben verlangt. Diese Schwierigkeiten stehen einer weiten Anwendung der Methode im Wege.

Für das 1,3-Dimethylcyclohexan sind auch die Entropien der cis- und trans-(\pm)-Isomere gemessen worden [49]. Der Unterschied beträgt $1,24 \text{ cal} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{Grad}^{-1}$ zugunsten der trans-Form. Er stimmt recht gut mit dem Wert von $1,38 \text{ cal} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{Grad}^{-1}$ überein, den man mit der Annahme errechnet, daß der Entropieunterschied zwischen der cis- und der trans-Form lediglich darauf zurückgeht, daß die trans-Form ein Enantiomerenpaar ist und daher durch eine Mischungsentropie von $R \cdot \ln 2$ begünstigt ist. Aus den experimentellen Werten für ΔH° und ΔS° erhält man beim 1,3-Dimethylcyclohexan für das Gleichgewicht $\text{trans} \rightleftharpoons \text{cis}$ in der Gasphase $\Delta G^\circ = -1,59 \text{ kcal/Mol}$ bei 25°C . Dieser Wert steht allerdings in keiner direkten Beziehung zur Konformationsenergie des Methylcyclohexans. Um ΔG° für das Konformationsgleichgewicht $(1a) \rightleftharpoons (1b)$, $X = \text{CH}_3$, zu erhalten, macht man am besten die Annahme, daß der Entropieunterschied zwischen einem axialen und einem äquatorialen Methylcyclohexan Null ist und daher $\Delta H^\circ =$

[48] E. J. Prosen, W. H. Johnson u. F. D. Rossini, J. Res. nat. Bur. Standards 39, 173 (1947); J. E. Kilpatrick, H. G. Werner, C. W. Beckett, K. S. Pitzer u. F. D. Rossini, ibid. 39, 523 (1947).

[49] H. M. Hoffmann, S. S. Todd u. G. D. Oliver, J. Amer. chem. Soc. 71, 584 (1949).

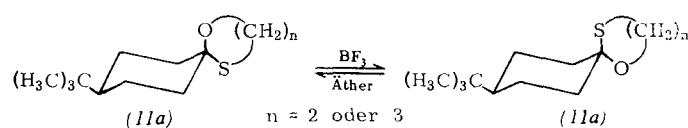
$\Delta G^\circ = -1,96 \text{ kcal/Mol}$ in der Gasphase. Gerechtfertigt wird diese Annahme durch die Beobachtung (siehe oben), daß der Entropieunterschied beim Dimethylcyclohexan innerhalb der Fehlergrenze vollständig durch die Mischungsentropie wiedergegeben wird, die beim Konformationsgleichgewicht des Methylcyclohexans keine Rolle spielt.

B. Gleichgewichtsmethoden

Eine andere und experimentell gewöhnlich einfache Methode ist die Messung der Gleichgewichtskonstante K für das Gleichgewicht $(10a) \rightleftharpoons (10b)$, z.B. durch gaschromatographische Analyse. Dann gilt $\Delta G^\circ = -RT \ln K$. Aus der Temperaturabhängigkeit von K erhält man im Prinzip ΔH° , doch sind genaue Messungen sehr schwierig, und die Zuverlässigkeit publizierter Werte steht daher nicht immer außer Frage. Statt ΔH° mit der erforderlichen Sorgfalt zu messen, ist es wahrscheinlich einfacher, für einen kugelsymmetrischen Substituenten wie die Methylgruppe im Gleichgewicht $(10a) = (10b)$ $\Delta S^\circ = -R \ln 2$ zu setzen, und dann ΔH° bei einer gegebenen Temperatur zu berechnen. Sicherer und auf alle Substituenten anwendbar ist die Annahme, daß man $-\Delta G_X^\circ$ für das Gleichgewicht $(1a) \rightleftharpoons (1b)$ aus $-\Delta G^\circ$ für das Gleichgewicht $(10a) \rightleftharpoons (10b)$ durch Addition von $RT \ln 2$ erhält. Im wesentlichen steckt darin die Voraussetzung, daß für das Gleichgewicht $(10a) = (10b)$, mit Ausnahme der Umwandlung (optisch aktive trans-Form) \rightleftharpoons (meso-cis-Form), die gleiche Gleichgewichtskonstante gilt wie für $(1a) \rightleftharpoons (1b)$. Diese Überlegungen sind auf das Gleichgewicht zwischen den cis- und trans-Isomeren des Hexahydroisophthalsäure-diäthylesters (10), $X = -\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, angewendet worden [50]. Bei 78°C besteht das Gleichgewichtsgemisch hier aus 71% cis-Form und 29% trans-Form, und $-\Delta G^\circ = 0,63 \text{ kcal/Mol}$. Daraus berechnet man mit der $(RT \ln 2)$ -Korrektur für die Konformationsenergie des Cyclohexancarbonsäure-äthylesters $-\Delta G_{\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5}^\circ = 1,11 \text{ kcal/Mol}$.

Zum gleichen Ziel kommt man mit den cis- und trans-Isomeren des 4-tert.-Butylcyclohexancarbonsäure-äthylesters (8), $X = -\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$. Hier enthält das Gleichgewichtsgemisch 84,7 ± 0,6% trans-Isomer [51], woraus man für $-\Delta G_{\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5}^\circ$ direkt 1,2 kcal/Mol errechnet.

Läßt sich eine Verbindung bei 25°C nicht direkt äquilibrieren, so helfen oft indirekte Verfahren weiter. Beispielsweise ist die Gleichgewichtskonstante für die Umwandlung $(11a) \rightleftharpoons (11b)$ nahezu 1 [52]. Da aus anderen Untersuchungen [53] $-\Delta G_{\text{OR}}^\circ \approx 0,7 \text{ kcal/Mol}$ bekannt ist, darf man schließen, daß $-\Delta G_{\text{SR}}^\circ$ in der gleichen Größenordnung liegt.



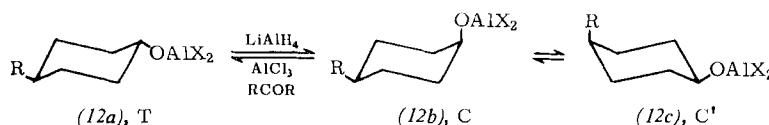
[50] N. L. Allinger u. R. J. Curby, J. org. Chemistry 26, 933 (1961).

[51] E. L. Eliel, H. Haubenstock u. R. V. Acharya, J. Amer. chem. Soc. 83, 2351 (1961); N. L. Allinger, L. A. Freiberg u. S.-E. Hu, ibid. 84, 2836 (1962).

[52] E. L. Eliel u. L. A. Pilato, Tetrahedron Letters 1962, 103; E. L. Eliel, E. W. Della u. M. Rogić, J. org. Chemistry 30, 855 (1965).

[53] E. L. Eliel u. M. H. Gianni, Tetrahedron Letters 1962, 97.

Etwas verwickelter ist der Fall beim Gleichgewicht $(12a) \rightleftharpoons (12b) \rightleftharpoons (12c)$. Man weiß [54], daß sich bei der Behandlung von 4-tert.-Butylcyclohexanol mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ /4-tert.-Butylcyclohexanon in Äther ein



Gleichgewichtsgemisch bildet, das zu mehr als 99,5 % aus dem trans-Komplex besteht. (Wahrscheinlich handelt es sich um eine Redox-Äquilibrierung, an welcher der Komplex ROAlCl_2 beteiligt ist [55].) Ist R in (12) wesentlich kleiner als eine tert.-Butylgruppe, so dürfte fast das gesamte cis-Isomer in der Konformation C' (12c) vorliegen. Die Gleichgewichtseinstellung zwischen T (12a) und C (12b) kann dann thermodynamisch annähernd als eine Äquilibrierung von C' mit T betrachtet werden, so daß die gemessene Gleichgewichtskonstante K_{epi} direkt zu $\Delta G_{\text{R}}^{\circ}$ führt. Genauer betrachtet handelt es sich um ein Gleichgewicht zwischen T und $(C+C')$, so daß

$$K_{\text{epi}} = T/(C + C'),$$

und

$$\begin{aligned} 1/K_{\text{epi}} &= C/T + C'/T \\ &= 1/K_{\text{OAICl}_2} + 1/K_R \\ &= 1/K_R + 1/200 \end{aligned}$$

oder

$$1/K_R = 1/K_{\text{epi}} - 1/200.$$

Das Glied $1/200$ ist normalerweise klein gegenüber $1/K_{\text{epi}}$. Das Verfahren ist auf alkylsubstituierte Cyclohexane mit Erfolg angewendet worden [54, 56]. Leider verhindern verschiedene Komplikationen [42, 57] seine Anwendung auf Verbindungen mit polaren Substituenten.

Weiterreichende Gültigkeit scheint die Äquilibrierung 3β -substituierter 6-Ketosteroide an C-5 zu haben [58]. Da der 3β -Substituent in einem 5α -Ketosteroid äquatorial, im 5β -Ketosteroid dagegen axial steht, erhält man aus dem Gleichgewicht der beiden Ketone den $(-\Delta G_X^{\circ})$ -Wert für den 3β -Substituenten, wenn man für das Gleichgewicht zwischen den unsubstituierten Ketosteroïden korrigiert.

Von Interesse ist weiterhin ein indirektes Verfahren, bei dem man $-\Delta G_{\text{CO}_2\text{CH}_3}$ mit $-\Delta G_{\text{CO}_2\text{H}}$ durch Messung des Verseifungsgleichgewichtes in Beziehung setzt [36].

Bei Anwendung der Gleichgewichtsmethode z. B. auf die Umwandlung $(8a) \rightleftharpoons (8b)$ macht man implicit die Voraussetzung, daß die 4-tert.-Butylgruppe die Lage des Gleichgewichtes nicht beeinflußt. Daß diese Voraussetzung erfüllt ist, folgt eigentlich nur aus der Über-

[54] E. L. Eliel u. M. Rerick, J. Amer. chem. Soc. 82, 1367 (1960).

[55] E. L. Eliel u. D. Nasipuri, J. org. Chemistry, im Druck.

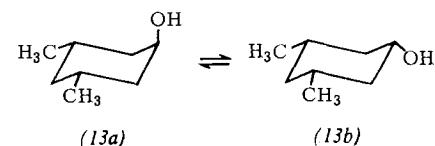
[56] E. L. Eliel u. T. J. Brett, Abstracts, 145th Meeting Amer. chem. Soc., New York 1963, S. 190.

[57] E. L. Eliel u. T. J. Brett, J. org. Chemistry 28, 1923 (1963).

[58] D. N. Jones u. D. E. Kime, Proc. chem. Soc. (London) 1964, 334. Siehe auch J. F. Bielman u. W. S. Johnson, Proc. nat. Acad. Sci. USA 53, 89 (1965).

einstimmung der so für 4-tert.-Butylcyclohexane oder 1,3-disubstituierte Verbindungen vom Typ (10) ermittelten $(-\Delta G_X^{\circ})$ -Werte mit den Resultaten anderer Verfahren. Bei hydroxylierten Verbindungen stimmt

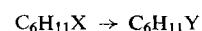
$-\Delta G_{\text{OH}}^{\circ}$, aus dem Gleichgewicht der isomeren cis-3,5-Dimethylcyclohexanole (13a) und (13b) bestimmt, vollkommen mit dem Wert überein (0,93 kcal/Mol), den man aus dem Gleichgewicht des 4-tert.-Butylcyclohexanols erhält [59].



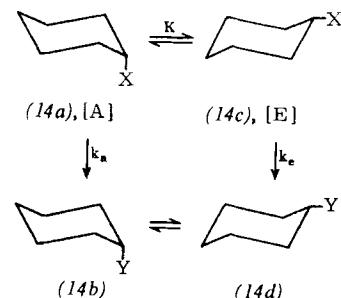
Dagegen liefert das Gleichgewicht des 3-tert.-Butylcyclohexanols $-\Delta G_{\text{OH}}^{\circ} = 1,23$ kcal/Mol [42]. Dieser Wert weicht nicht nur vom oben genannten, sondern auch von anders bestimmten $(-\Delta G_{\text{OH}}^{\circ})$ -Werten ab. Möglicherweise ist eine Verzerrung des Cyclohexanringes der Grund, doch wurde dies nicht geklärt.

C. Kinetische Methode

Eine der frühesten Methoden zur Messung von Konformationsgleichgewichten wurde unabhängig in den Laboratorien von *Winstein* [17] und *Eliel* [40] entwickelt. Sie beruht auf der Messung von Reaktionsgeschwindigkeiten. Wie die Formeln (14a) bis (14d) zeigen, besteht die Reaktion



eines beweglichen, substituierten Cyclohexans eigentlich aus zwei Reaktionen, der des axialen und der des äquatorialen Isomers.



Ist $[A]$ die Konzentration der axialen Verbindung, k_a die Geschwindigkeitskonstante ihrer Reaktion, und sind $[E]$ und k_e die entsprechenden Werte für das äquatoriale Isomer, so gilt für die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion

$$\text{Geschwindigkeit} = k_e [E] P + k_a [A] P,$$

[59] E. L. Eliel u. F. Biros, unveröffentlicht.

wobei P das Produkt aller anderen konzentrationsabhängigen Glieder ist, die noch in die Gleichung eingehen. Experimentell findet man

$$\text{Geschwindigkeit} = k[C]P,$$

mit $[C]$ = Konzentration des gesamten monosubstituierten Cyclohexans und k = beobachtete Geschwindigkeitskonstante. Daraus folgt, daß

$$k_e[E] + k_a[A] = k[C].$$

Mit

$$[C] = [E] + [A]$$

und

$$K = [E]/[A]$$

erhält man:

$$k_e K + k_a = k(K + 1).$$

In der Form

$$k = (k_e K + k_a)/(K + 1)$$

zeigt diese Gleichung, daß die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k von den Geschwindigkeitskonstanten k_e und k_a der reinen Konformationsisomeren und von der Gleichgewichtskonstante für diese Isomeren abhängt. Andererseits läßt sich nach

$$K = (k_a - k)/(k - k_e)$$

die Gleichgewichtskonstante berechnen, wenn die drei Geschwindigkeitskonstanten bekannt sind. Natürlich ist es einfach, k zu bestimmen. Man braucht eine für den zu untersuchenden Substituenten geeignete Reaktion, deren Geschwindigkeit sich leicht messen läßt, z.B. die Verseifung der Estergruppe $-CO_2C_2H_5$. Die Bestimmung von k_e und k_a ist prinzipiell schwieriger. *Winstein* hat vorgeschlagen [17], daß Systeme mit einseitiger Lage des Konformationsgleichgewichtes, z.B. Verbindungen vom Typ (3), geeignete Modelle zur Ermittlung von k_e [= k_{trans} , (3a)] und k_a [= k_{cis} , (3c)] sein könnten. Man findet so für die Verseifung von trans-4-tert.-Butylcyclohexancarbonsäure-äthylester $k_e = 8,50 \cdot 10^{-4} l \cdot Mol^{-1} \cdot sec^{-1}$ und für die Verseifung des cis-Isoomers $k_a = 0,428 \cdot 10^{-4} l \cdot Mol^{-1} \cdot sec^{-1}$. Für die Verseifung von Cyclohexancarbonsäure-äthylester ist $k = 7,25 \cdot 10^{-4} l \cdot Mol^{-1} \cdot sec^{-1}$. Daraus ergibt sich

$$K = (0,428 \cdot 7,25)/(7,25 - 8,50) = 5,45 \text{ bei } 25^\circ C,$$

was $-\Delta G_{CO_2C_2H_5}^o = 1,00 \text{ kcal/Mol}$ entspricht.

Obwohl die Gleichung

$$k = (k_e K + k_a)/(K + 1) \quad [40]$$

oder ihr Äquivalent

$$k = N_e k_e + N_a k_a \quad [17]$$

(N_e und N_a = Molenbrüche der äquatorialen und axialen Formen)

korrekt ist, bildet die Hypothese, daß man k_e und k_a aus den Reaktionen von 4-tert.-Butylderivaten ermitteln kann, eine Annahme, die auf vier Postulaten beruht:

1. Die 4-tert.-Butylverbindung existiert so gut wie ausschließlich in der Form mit äquatorialer tert.-Butylgruppe.
2. Die tert.-Butylgruppe hat keinen polaren Einfluß auf die Reaktion.
3. Die tert.-Butylgruppe hat keinen sterischen Einfluß auf die Reaktion.
4. Die tert.-Butylgruppe verzerrt weder den Grundzustand noch den Übergangszustand der Reaktion. Sollte sie es doch tun, so ist die Verzerrung mindestens so weit kompensiert, daß sich die Aktivierungsenergie nicht ändert.

Das erste Postulat ist sicher gültig, denn die Konformationsenergie der tert.-Butylgruppe ist größer als 5 kcal/Mol [18]. Die meisten anderen Substituenten sind im Vergleich zu dieser Gruppe klein, und man darf daher annehmen, daß 4-tert.-Butylderivate tatsächlich in den Konformationen (3a) und (3c) vorliegen.

Auch das zweite Postulat (Abwesenheit polarer Effekte) dürfte gültig sein, denn Cyclohexancarbonsäure und ihr trans-4-tert.-Butylderivat haben ganz ähnliche pK_a -Werte (7,82 bzw. 7,79 in Dimethylformamid/Wasser). Hätte die tert.-Butylgruppe einen ins Gewicht fallenden polaren Effekt, so müßte er sich auf jeden Fall in der Acidität der Säure bemerkbar machen. Es sei allerdings darauf hingewiesen, daß Substituenten in 3-Stellung einen polaren Einfluß ausüben können [60], im Gegensatz zu Substituenten an C-4.

Die Gültigkeit des dritten Postulates (keine sterischen Effekte) erkennt man am besten an Hand von Molekülmodellen.

Auf schwachen Füßen steht wahrscheinlich das vierte Postulat (keine Verzerrungen). Da Übergangszustände verhältnismäßig energiereich sind, treten in ihnen sehr wahrscheinlich Verzerrungen auf. Besonders wenn eine Reaktion direkt am Ring stattfindet (Oxydation eines Alkohols, S_N1 - oder S_N2 -Substitution bei Cyclohexyltosylaten), braucht die Annahme, Grund- und Übergangszustand würden bei der unsubstituierten Verbindung und beim 4-tert.-Butylderivat in gleicher Weise von der Verzerrung betroffen, nicht immer gültig zu sein. Die kinetische Methode ist denn auch mit diesem Argument kritisiert worden [61]. Man hat darauf hingewiesen, daß die freie Aktivierungsenergie für die Solvolyse des unsubstituierten Cyclohexyltosylates zwischen den Werten für die Solvolyse der cis- und trans-4-tert.-Butylderivate liegt, daß gleiches aber weder für die Enthalpie noch für die Entropie der Aktivierung gilt, und daß die Gültigkeit der Winstein-Holness- (oder Eiel-Lukach-) Beziehung hier einem zufälligen Temperatureffekt zuzuschreiben ist.

Neuere Untersuchungen [62] des sekundären Isotopeneffektes bei der Solvolyse von [2.2.6.6-D₄]-Cyclohexyltosylaten und -tosylaten [*] sprechen dafür, daß die

[60] H. van Bekkum, P. E. Verkade u. B. M. Wepster, Proc., Kon. nederl. Akad. Wetensch. Ser. B 64, 161 (1961).

[61] H. Kwart u. T. Takeshita, J. Amer. chem. Soc. 86, 1161 (1964). Siehe auch W. Hückel u. M. Hanack, Liebigs Ann. Chem. 616, 18 (1958).

[62] V. J. Shiner u. J. Jewett, J. Amer. chem. Soc. 87, 1382, 1383 (1965); W. H. Saunders u. K. T. Finley, ibid. 87, 1384 (1965).

[*] Tosyl = p-Toluolsulfonyl, Brosyl = p-Brombenzolsulfonyl.

cis-4-tert.-Butylverbindung einen sesselförmigen Übergangszustand, das trans-Isomer dagegen wahrscheinlich einen wattenförmigen Übergangszustand durchläuft. Überraschenderweise scheint auch bei der Solvolyse der unsubstituierten Verbindung ein wattenförmiger Übergangszustand aufzutreten. Auch die Reaktion des Cyclohexyltosylates und seiner cis- und trans-4-tert.-Butylderivate mit Thiophenolat birgt Komplikationen in sich [63]. Während die Geschwindigkeitskonstante für die Reaktion der unsubstituierten Verbindung ($18,8 \times 10^{-5} \text{ l}\cdot\text{Mol}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$) zwischen den Werten für die cis- und trans-4-tert.-Butylderivate ($73,4 \times 10^{-5}$ bzw. $1,72 \times 10^{-5}$) liegt, ist das Verhältnis von Eliminierung zu Substitution für die unsubstituierte Verbindung größer (0,60) als für beide 4-tert.-Butylderivate (cis: 0,45; trans: 0,39).

Komplikationen dieser Art entstehen vermutlich besonders in den (energiereichen) Übergangszuständen und belasten die kinetische Methode daher stärker als andere Verfahren. Dennoch ergibt die kinetische Methode mit 4-tert.-Butylverbindungen als Modellen so oft ($-\Delta G^\circ$)-Werte, die mit den Resultaten anderer Methoden übereinstimmen, daß eine bloße Zufälligkeit wohl ausgeschlossen ist. Wie bei der Gleichgewichtsmethode, gilt Gleicher nicht immer für 3-tert.-Butylverbindungen, woraus abermals folgt, daß etwaige Verzerrungen in monosubstituierten Cyclohexanen und in den entsprechenden 4-tert.-Butyl- oder 4-Alkyl-Derivaten gleichwertig sind, nicht aber notwendigerweise in den 3-Alkyl-Derivaten. Einige Daten aus neueren Arbeiten [59] zeigen dies (Tabelle 2). Man erkennt, daß die Acetylierungsgeschwindigkeiten der verschiedenen substituierten Cyclohexanole mit analoger Konformation nicht konstant sind. Für ΔG_{OAc}° läßt sich mit Hilfe der 4-tert.-Butylderivate ein Wert ermitteln, der mit anderen Werten in der Literatur übereinstimmt. Dies gilt nicht für die cis-3,5-Dimethyl-Derivate, die $\Delta G_{OAc}^\circ \approx 0$, d.h. einen Wert ergeben, der keinen physikalischen Sinn hat.

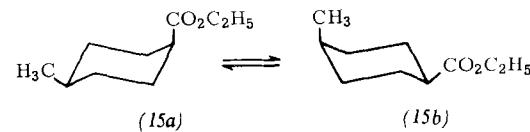
Außer dieser grundsätzlichen Komplikation hat die kinetische Methode auch noch eine technische Schwierigkeit, die besonders bei der Hydrolyse des Cyclohexan-

Tabelle 2. Geschwindigkeitskonstanten für die Acetylierung substituierter Cyclohexanole bei 25°C [59]. Acetylierungsmittel: Essigsäure-anhydrid/Pyridin. Die Geschwindigkeitskonstante für Cyclohexanol selbst ist $k = 8,6 \times 10^{-5} \text{ l}\cdot\text{Mol}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$.

Äquatoriale Alkohole	$k \cdot 10^5 [\text{l}\cdot\text{Mol}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}]$
trans-4-tert.-Butylcyclohexanol	10,8
cis-3-tert.-Butylcyclohexanol	10,55
cis-3-Isopropylcyclohexanol	10,85
cis-3-Methylcyclohexanol	10,85
cis-3,3,5-Trimethylcyclohexanol	12,2
cis,cis-3,5-Dimethylcyclohexanol	13,1
cis-3-Methyl-cis-5-isopropylcyclohexanol	12,4
cis-3-Methyl-cis-5-tert.-butylcyclohexanol	11,5
cis,cis-3,5-Di-tert.-butylcyclohexanol	11,3
Axiale Alkohole	
cis-4-tert.-Butylcyclohexanol	2,92
trans-3-tert.-Butylcyclohexanol	3,38
trans,trans-3,5-Dimethylcyclohexanol	3,37
trans,trans-3-Methyl-5-isopropylcyclohexanol	3,41
trans,trans-3,5-Di-tert.-butylcyclohexanol	4,14

[63] E. L. Eliel u. J. West, unveröffentlicht.

carbonsäure-äthylesters deutlich wird: Wenn k und k_e oder k_a sehr nahe beieinanderliegende Werte sind, ist entweder der Zähler oder der Nenner in der Gleichung für K eine kleine Differenz großer Zahlen, so daß man für K nur eine geringe Genauigkeit erreicht. Diese Schwierigkeit tritt immer dann auf, wenn ein monosubstituiertes Cyclohexan bevorzugt in der äquatorialen Konformation vorliegt, d.h. wenn der Substituent sehr groß ist, denn in diesem Fall haben k und k_e sehr ähnliche Werte. Die Äthoxycarbonylgruppe ist ein Beispiel. Ein besseres Ergebnis würde man mit einem System erzielen, bei dem k etwa in der Mitte zwischen k_e und k_a liegt. Die Formeln (15a) und (15b) zeigen ein Beispiel.



Hier hat die Äthoxycarbonylgruppe in der Methylgruppe ein Gegengewicht, und das Gleichgewichtsge misch besteht zu etwa gleichen Teilen aus den beiden Konformeren. Aus der Geschwindigkeitskonstante der Verseifungsreaktion ($k = 2,65 \times 10^{-4} \text{ l}\cdot\text{Mol}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$) erhält man leicht die Geschwindigkeitskonstante

$$K = (k_a - k)/(k_e - k_a) = 0,38$$

und daraus $\Delta G_1^\circ = 0,57 \text{ kcal/Mol}$. Nimmt man Additivität der freien Konformationsenergien an (die Gültigkeit dieser Annahme wurde im Abschnitt VI diskutiert) so gilt:

$$\Delta G_1^\circ = \Delta G_{CO_2C_2H_5}^\circ - \Delta G_{CH_3}^\circ$$

oder

$$\Delta G_{CO_2C_2H_5}^\circ = \Delta G_1^\circ + \Delta G_{CH_3}^\circ.$$

Mit $\Delta G_{CH_3}^\circ = -1,7 \text{ kcal/Mol}$ erhält man dann

$$\Delta G_{CO_2C_2H_5}^\circ = -1,13 \text{ kcal/Mol}$$

in sehr guter Übereinstimmung mit oben schon genannten Werten.

Weitere Überlegungen zeigen, daß man mit cis-4-Methylcyclohexan-Derivaten und mit $\Delta G_{CH_3}^\circ = 1,7 \text{ kcal/Mol}$ genauere Werte für die Konformationsenergien erhält als mit monosubstituierten Cyclohexanen, sobald die ($-\Delta G^\circ$)-Werte größer sind als $0,85 \text{ kcal/Mol}$. Einige mit der kinetischen Methode ermittelte Konformationsenergien, z.B. für die Aminogruppe in protonenhaltigen Lösungsmitteln [33], hätten sich ohne Zuhilfenahme des cis-4-Methyl-Derivates nicht bestimmen lassen.

Gelegentlich ist ein Verfahren angewendet worden, das der kinetischen Methode ähnelt, aber mit Gleichgewichtskonstanten statt Geschwindigkeitskonstanten arbeitet. Hier gilt

$$K = N_e K_e + N_a K_a,$$

wobei K , K_e und K_a die Gleichgewichtskonstanten für die monosubstituierte Verbindung und für ihre trans- bzw. cis-4-tert.-Butylderivate sind. Die Bestimmung von $-\Delta G_{CO_2H}^\circ$ aus pK-Daten (die im wesentlichen Gleichgewichtskonstanten einer Dissoziation sind) gehört hierher; sie wird im nächsten Abschnitt beschrieben.

D. Physikalische Methoden

Da einige physikalische Eigenschaften substituierter Cyclohexane durch die äquatoriale oder axiale Stellung des Substituenten beeinflußt werden, kann man umgekehrt aus entsprechenden Daten auf die Konformation schließen. So hat man mit Hilfe der Elektronenbeugung am Chlorcyclohexan [64] und am Fluorcyclohexan [65] die Lage des Konformationsgleichgewichtes ermittelt. Für Cyclohexane mit Carboxyl- oder Carboxylat-Gruppen [36, 60, 66], Amino-, Dimethylamino-, Ammonium- oder Dimethylammonium-Gruppen [67] sowie mit Mercaptan- oder Mercaptid-Gruppen [68] ist die Lage der Konformationsgleichgewichte aus pK-Messungen abgeleitet worden. Bestimmungen der Dipolmomente gestatteten die Konformationszuordnung beim trans-1,2-Dibromcyclohexan [69] und bei den 2-Halogen-cyclohexanonen [70], deren Konformationen sich auch aus der optischen Rotationsdispersion [71] und aus den UV-Spektren [72] ermitteln ließen. Messungen der Kerr-Konstante sind verwendet worden [73], um für Bromcyclohexan die Lage des Konformationsgleichgewichtes zu finden, doch scheint diese Methode weniger zuverlässig zu sein.

Alle diese Verfahren sind auf Spezialfälle beschränkt. Hingegen hat man in der IR- und NMR-Spektroskopie zwei recht allgemein anwendbare Methoden zur Konformationsanalyse. Das IR-Spektrum eines substituierten Cyclohexans, $C_6H_{11}X$, ist bei äquatorialer Stellung des Substituenten X normalerweise anders als bei axialer Stellung. Insbesondere liegt die Bande der C-X-Valenzschwingung für äquatoriales X um 10 bis 55 cm^{-1} bei höheren Frequenzen als für axiales X. Im Spektrum eines beweglichen Systems, z. B. (*1a*) \rightleftharpoons (*1b*), findet man infolge des Franck-Condon-Prinzips (Dauer einer Schwingungsänderung \ll Dauer der Konformationsänderung) die Valenzschwingungsbanden sowohl für axiales als auch für äquatoriales X und kann aus dem Intensitätsverhältnis die Konstante K für das Konformationsgleichgewicht ermitteln. Dafür gibt es zwei Verfahren:

- [64] V. A. Atkinson, Acta chem. scand. 15, 599 (1961).
- [65] P. Andersen, Acta chem. scand. 16, 2337 (1962).
- [66] R. D. Stolow, J. Amer. chem. Soc. 81, 5806 (1959); M. Tichý, J. Jonáš u. J. Sicher, Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 3434 (1959).
- [67] J. Sicher, J. Jonáš u. M. Tichý, Tetrahedron Letters 1963, 825.
- [68] H. Boaz, unveröffentlicht; vgl. B. P. Thill, Ph.D. Dissertation, University of Notre Dame, 1964.
- [69] W. Kwestroo, F. A. Meijer u. E. Havinga, Recueil Trav. chim. 73, 717 (1954); K. Kozima, K. Sakashita u. S. Maeda, J. Amer. chem. Soc. 76, 1965 (1954); P. Bender, D. L. Flowers u. H. L. Goering, J. Amer. chem. Soc. 77, 3463 (1955); E. C. Wessels, Dissertation, Universität Leiden (Holland), 1960.
- [70] a) W. D. Kumler u. A. C. Huitric, J. Amer. chem. Soc. 78, 3369 (1956); b) N. L. Allinger, J. Allinger, L. A. Freiberg, R. F. Czaja u. N. A. LeBel, J. Amer. chem. Soc. 82, 5867 (1960); c) A. S. Kende, Tetrahedron Letters 1959, Nr. 14, S. 13.
- [71] C. Djerassi, L. E. Geller u. E. J. Eisenbraun, J. org. Chemistry 25, 1 (1960).
- [72] J. Allinger u. N. L. Allinger, Tetrahedron 2, 64 (1958); N. L. Allinger u. J. Allinger, J. Amer. chem. Soc. 80, 5476 (1958). Siehe auch [70b].
- [73] C. G. LeFèvre, R. J. W. LeFèvre, R. Roper u. R. K. Pierens, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 117.

a) Man bestimmt das Verhältnis A_e/A_a der Extinktionen (d.h. der integrierten Intensitäten) der Valenzschwingungsbanden für äquatoriales und axiales X als Funktion der Temperatur. Mit der Annahme, daß die Extinktionskoeffizienten von der Temperatur unabhängig sind, und mit Hilfe der vant'Hoffschen Gleichung erhält man dann [74]:

$$\Delta H = RT_1T_2 [\ln (A_e/A_a)T_2 - \ln (A_e/A_a)T_1]/[T_2 - T_1]$$

Da ΔH normalerweise nicht sehr groß ist (< 1 kcal/Mol für die meisten polaren Substituenten), ändern sich die Intensitäten der IR-Banden mit der Temperatur nur wenig, und man ist auf große Temperaturunterschiede und genaue Messungen der Intensitäten angewiesen. Das Verfahren ist daher experimentell nicht einfach und verhältnismäßig wenig angewendet worden.

b) Prinzipiell ließe sich die Menge eines Konformeren im Konformationsgleichgewicht und damit die freie Konformationsenergie auch direkt aus der Intensität der IR-Banden ermitteln, wenn die Extinktionskoeffizienten bekannt wären, denn es gilt:

$$K = N_e/N_a = \varepsilon_e A_e / \varepsilon_a A_a,$$

wobei ε_e und ε_a die molaren Extinktionskoeffizienten bei äquatorialem bzw. axialem Substituenten sind. Es ist vorgeschlagen worden [75], ε_e und ε_a aus der Intensität der C-X-Valenzschwingungsbanden im IR-Spektrum der konformativ homogenen trans- und cis-4-tert.-Butyldeivate zu ermitteln. Noch ist dieser Vorschlag nicht viel mehr als die Annahme, daß die 4-tert.-Butylgruppe den Extinktionskoeffizienten der C-X-Bande (X an C-1) nicht beeinflußt. Das Verfahren versagte bei seiner ersten Anwendung auf die axiale C-O-Valenzschwingung des Cyclohexanols [75a], und auch aus der Bande für die äquatoriale C-O-Valenzschwingung [75a, 76] ergaben sich für die OH-Gruppe Konformationsenergien zwischen 0,29 und 0,41 kcal/Mol, d.h. Werte, die unter der als gültig angesehenen Zahl von 0,6 kcal/Mol (in protonenfreien Lösungsmitteln) liegen. Möglicherweise ist diese Schwierigkeit aber gar nicht in der Methode begründet, sondern darin, daß es schwierig ist, beim Cyclohexanol eine reine äquatoriale C-O-Valenzschwingungsbande zu erkennen [77]. Es könnte sein, daß die Bande bei 1069 cm^{-1} , die zur Auswertung benutzt wurde, auch Gerüstschwingungen enthält.

Aus der Temperaturabhängigkeit der IR-Bande errechnet man für die freie Konformationsenthalpie der OH-Gruppe $\Delta H^\circ = 0,31$ bis 0,41 kcal/Mol [78]. Dieser Wert ist nicht notwendigerweise zu klein, denn ΔS° für die OH-Gruppe ist wahrscheinlich nicht gleich Null.

- [74] Siehe [14], S. 130, sowie [8b].

[75] a) R. A. Pickering u. C. C. Price, J. Amer. chem. Soc. 80, 4931 (1958); b) R. G. Haber, persönliche Mitteilung.

[76] G. Chiurdoglu u. W. Masschelein, Bull. Soc. chim. belges 69, 154 (1960); 70, 29 (1961).

[77] Anita H. Lewin, Ph.D. Dissertation, University of California, Los Angeles, 1963.

[78] a) G. Chiurdoglu, L. Kleiner, W. Masschelein u. J. Reisse, Bull. Soc. chim. belges 69, 143 (1960); b) J. Masschelein, J. molecular Spectroscopy 10, 161 (1963).

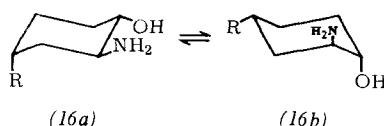
Nimmt man nämlich an, daß eine äquatoriale OH-Gruppe im Extremfall drei durch Rotation um die C-O-Bindung unterschiedene Konformationen gleicher Energie hat, während für eine axiale OH-Gruppe nur zwei dieser Konformationen energetisch gleichwertig sind (bei der dritten Konformation weist das H-Atom ins Innere des Ringes, was im Grenzfall eine so hohe Energie verlangt, daß man diese Konformation ausschließen kann), so unterscheiden sich äquatoriale und axiale Form in der Entropie um $R\ln 3 - R\ln 2 = 0,81 \text{ cal Mol}^{-1}\text{Grad}^{-1}$, und für

$$\Delta G_{\text{OH}}^{\circ} = \Delta H - T\Delta S_{\text{OH}}^{\circ}$$

errechnet man 0,55 bis 0,65 kcal/Mol, was mit den Ergebnissen anderer Messungen in protonenfreien Lösungsmitteln übereinstimmt.

Für Chlorcyclohexan [32a] und Bromcyclohexan [79] findet man mit der zweiten IR-Methode (direkte Auswertung der Banden-Intensitäten mit Hilfe der Extinktionskoeffizienten) Konformationsenergien von 0,40 kcal/Mol bzw. 0,46 kcal/Mol, die mit anders ermittelten Werten übereinstimmen. Aus der Temperaturabhängigkeit der Intensitäten ergibt sich für ΔH° bei der Chlorverbindung ein brauchbarer Wert [78a, 80], während die Zahl für die Bromverbindung (0,2 kcal/Mol) etwas zu niedrig liegt [78a]. Daß hier ein Entropieunterschied zwischen axialer und äquatorialer Form vorliegt, ist unwahrscheinlich.

Besonders brauchbar und offenbar auch zuverlässig ist die Messung relativer Intensitäten von O-H-Valenzschwingungsbanden in den Spektren 2-substituierter Cyclohexanole, deren eine Form eine Wasserstoffbrücke bilden kann. Diese Methode ist angewendet worden, um die Lage des Konformationsgleichgewichtes bei trans-1,2-Cyclohexandionen und trans-2-Aminocyclohexanolen (16) zu bestimmen [81].



Eine der leistungsfähigsten Methoden zur Untersuchung von Struktur und Stereochemie organischer Verbindungen ist die NMR-Spektroskopie. Es nimmt daher nicht wunder, daß diese Methode auch intensiv zum Studium von Konformationsproblemen benutzt worden ist. Da dieses Thema Gegenstand eines besonderen Fortschrittsberichtes in dieser Zeitschrift ist [82], sei hier die Anwendung der NMR-Spektroskopie zur Untersuchung von Konformationsgleichgewichten nur kurz diskutiert.

Axiale und äquatoriale Protonen (ähnliches gilt für andere NMR-aktive Kerne wie Fluor) unterscheiden sich in der chemischen Verschiebung ihrer NMR-Signale um 20 bis 40 Hz (bei 60 MHz), wenn ihre chemische

[79] F. R. Jensen u. L. H. Gale, J. org. Chemistry 25, 2075 (1960).
[80] K. Kozima u. K. Sakashita, Bull. chem. Soc. Japan 31, 796 (1958).

[81] J. Pit'ha, J. Sicher, F. Šipoš, M. Tichý u. S. Vašíčková, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 301.

[82] H. Feltkamp u. N. C. Franklin, a) Angew. Chem. 77, 798 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, Nr. 9 (1965); b) siehe auch Liebigs Ann. Chem. 683, 55 (1964).

Umgebung ansonsten gleich ist. Das Signal des axialen Protons erscheint gewöhnlich bei höherer Feldstärke. Auch in der Aufspaltung durch Spin-Spin-Koppelung unterscheiden sich die beiden Signale, denn ein axiales Proton kann sowohl mit benachbarten axialen (oder anti-ständigen) Protonen ($J_{a,a} \approx 9 \text{ Hz}$) als auch mit äquatorialen (oder windschief stehenden) Protonen ($J_{e,a} \approx 3 \text{ Hz}$) koppeln, während ein äquatoriales Proton nur mit seinen windschief stehenden Nachbarn koppeln kann. Als Ergebnis ist die Halbwertsbreite des Signals eines äquatorialen Protons mit etwa 7 Hz deutlich kleiner als die Halbwertsbreite des Signals eines axialen Protons (ca. 22 Hz). Wie im IR-Spektrum, sollte ein Proton in einem beweglichen Cyclohexan-System (z.B. das Proton CH_2 in $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{X}$) also auch im NMR-Spektrum zwei Signale haben: eines für axiale Stellung bei äquatorialem X und eines für äquatoriale Stellung bei axialem X. Dies ist jedoch nicht der Fall. Da der Frequenzunterschied zwischen beiden Signalen nur etwa 30 Hz beträgt, die beiden Sesselformen des Cyclohexan-Systems aber mehr als tausendmal in der Sekunde ineinander übergehen, wechselt das Proton in der Zeit, die zwischen der Erzeugung der beiden hypothetischen NMR-Signale verstreicht, mehrmals zwischen axialer und äquatorialer Stellung, so daß man nur ein Durchschnittssignal beobachtet.

Dennoch gibt es zwei Wege, um NMR-spektroskopisch die Lage von Konformationsgleichgewichten zu bestimmen. Man kann den Übergang äquatorial \rightleftharpoons axial verlangsamen, indem man die Temperatur erniedrigt. Bei etwa -67°C ist die Frequenz der Sessel \rightleftharpoons Sessel-Umwandlung von gleicher Größenordnung wie die chemische Verschiebung zwischen den Signalen eines axialen und eines äquatorialen Protons. Infolgedessen wird das ursprüngliche Durchschnittssignal in zwei Signale aufgespalten. (Aus der Form des Signals bei Temperaturen in der Nähe dieses Aufspaltungspunktes sind die früher für die Sessel-Sessel-Umwandlung genannten Aktivierungsparameter abgeleitet worden.) Bei Temperaturen weit unterhalb des Aufspaltungspunktes enthält das Spektrum dann zwei klar getrennte Signale, deren Flächenverhältnis direkt ein Maß für das Mengenverhältnis von äquatorialer und axialer Konformation bei der Meßtemperatur ist. Diese Methode ist theoretisch einwandfrei, experimentell aber aus zwei Gründen schwierig: erstens sind genaue NMR-Messungen bei einer gegebenen Temperatur weit unter 25°C nicht einfach (Schwierigkeiten bei der Messung und Konstanzhaltung der Temperatur; Verbreiterung der NMR-Signale bei steigender Viscosität der Probelösung; abnehmende Löslichkeit der Probe), und zweitens liegt das Konformationsgleichgewicht bei tiefen Temperaturen stark zugunsten des äquatorialen Isomers (beispielsweise entspricht einer Gleichgewichtskonstante von 4 bei Raumtemperatur ein Wert von 11 bei -100°C , wenn man voraussetzt, daß sich ΔG° mit der Temperatur nicht ändert). Trotzdem ist die Methode der NMR-Spektroskopie bei tiefen Temperaturen mit Erfolg auf Halogencyclohexane angewendet worden [83].

[83] a) A. J. Berlin u. F. R. Jensen, Chem. and Ind. 1960, 998; b) L. W. Reeves u. K. O. Strømme, Canad. J. Chem. 38, 1241 (1960).

Experimentell einfacher ist es, die Lage eines Konformationsgleichgewichtes aus der Frequenz zu ermitteln, bei der das Durchschnittssignal des Protons bei Raumtemperatur erscheint. Diese Frequenz hängt direkt von der Lage des Gleichgewichtes ab, und man kann zeigen, daß gilt [84]:

$$\nu = N_a \nu_a + N_e \nu_e,$$

wobei N_a und N_e die Molenbrüche für axiale und äquatoriale Konformation, ν_a und ν_e die chemischen Verschiebungen für die Signale eines bestimmten Protons (z.B. CHX) in diesen Konformationen und ν die chemische Verschiebung für das Durchschnittssignal desselben Protons sind. Offensichtlich ist diese Gleichung der Winstein-Holness-Beziehung (siehe oben) vollkommen analog und kann daher in der Form

$$K = (\nu_a - \nu) / (\nu - \nu_e)$$

geschrieben werden [53, 85]. Um diese Gleichung anwenden zu können, muß man ν_a und ν_e kennen. Beide erhält man entweder durch Messungen bei tiefen Temperaturen [83a, 86] (siehe oben) oder mit Hilfe von Modellverbindungen, z.B. mit 4-tert.-Butylderivaten, in denen die Konformationen fixiert sind [32–34, 53, 85, 87, 88]. Die Verwendung solcher Modelle setzt jedoch voraus, daß die 4-tert.-Butylgruppe die chemische Verschiebung nicht beeinflußt. Im Gegensatz zu einer kürzlich erschienenen Arbeit [89] scheint diese Voraussetzung für das Paar Cyclohexanon-dimethylketal/4-tert.-Butyl-derivat zuzutreffen: das durchschnittliche Signal der Methylgruppen im unsubstituierten Dimethylketal ($-183,9$ Hz bei 60 MHz) liegt innerhalb der Meßgenauigkeit genau in der Mitte zwischen den Signalen der Ketal-Methylgruppen im 4-tert.-Butyl-derivat ($-182,9$ und $-184,9$ Hz) [90]. Aus der chemischen Verschiebung des CHOH-Signals in verschiedenen substituierten Cyclohexanolen [91] lassen sich keine endgültigen Schlüsse

Tabelle 3. Konformationsgleichgewicht von 4-tert.-Butyl-chlorcyclohexan und Chlorcyclohexan in Schwefelkohlenstoff.

Verbindung	NMR-Signal			$-\Delta G^\circ$ [kcal/Mol]	Lit.
	ν_e [Hz]	ν [Hz]	ν_a [Hz]		
4-tert.-Butyl-chlorcyclohexan	-218,2 (25°C)	-231,9 (25°C)	-259,9 (25°C)	0,42	[32a]
Chlorcyclohexan	-224 (81°C)	-233,3 (25°C)	-265,8 (-81°C)	0,48 [a] ($0,74$) [b]	[83a]
	-227,4 (-91°C)	-236,1 (25°C)	-266,4 (-91°C)	0,73 [b]	[83b]

[a] Extrapolierter Wert, Extrapolationsverfahren nicht genannt.

[b] Roher Wert.

[84] H. S. Gutowsky u. A. J. Saika, J. chem. Physics 21, 1688 (1953).

[85] E. L. Eliel, Chem. and Ind. 1959, 568.

[86] E. A. Allan, E. Premuzic u. L. W. Reeves, Canad. J. Chem. 41, 204 (1963).

[87] A. H. Lewin u. S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 84, 2464 (1962).

[88] E. L. Eliel u. B. P. Thill, Chem. and Ind. 1963, 88.

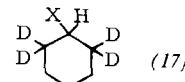
[89] M. Anteunis u. D. Tavernier, Tetrahedron Letters 1964, 3949.

[90] E. L. Eliel, M. Gianni u. R. J. L. Martin, unveröffentlicht.

[91] E. L. Eliel, M. Gianni, T. H. Williams u. J. B. Stothers, Tetrahedron Letters 1962, 741.

ziehen, doch deuten sie an, daß eine 4-tert.-Butylgruppe vielleicht doch einen kleinen Einfluß hat. Gleches erkennt man aus den Zahlen in Tabelle 3 für das Paar Chlorcyclohexan/4-tert.-Butyl-derivat. Überraschenderweise aber errechnet man aus den Werten für die 4-tert.-Butylverbindung einen besseren ΔG° -Wert als aus den bei tiefen Temperaturen an der unsubstituierten Verbindung gemessenen chemischen Verschiebungen.

Zu den Schwierigkeiten der NMR-Methode gehört die Tatsache, daß die entscheidenden Signale infolge weitgehender Koppelung sehr breit sind, so daß sich ihre Positionen schlecht ermitteln lassen. Wesentlich geringer ist diese Schwierigkeit, wenn man [$2,2,6,6\text{-D}_4$]-Cyclohexane (17) verwendet, in denen die Koppelung sechsmal kleiner ist [32b, 34, 87]. Der Versuch



[32a], das gleiche Ziel einfacher durch das Verfahren der Doppelresonanz (Sättigung aller Ringprotonen außer CHX) zu erreichen, schlug fehl, da die chemische Verschiebung des Signals für das CHX -Proton von der zur Sättigung der übrigen Protonen notwendigen Feldstärke abhängt. Zwar ließ sich aus Messungen bei verschiedenen Feldstärken auf die Feldstärke Null extrapoliieren, doch ist die damit verbundene Ungenauigkeit von gleicher Größenordnung wie die Ungenauigkeit der Signalmessung bei der einfachen NMR-Spektroskopie.

Es sei hier erwähnt, daß die genaueste Messung der Energiebarriere für die Ringinversion beim Cyclohexan [27] NMR-spektroskopisch mit [D_{11}]-Cyclohexan gelang.

Während die Signalverbreiterung durch Spin-Spin-Koppelung normalerweise die NMR-spektroskopische Bestimmung der Lage eines Konformationsgleichgewichtes erschwert, ist sie andererseits auch verwendet worden, um solche Gleichgewichte zu untersuchen [92, 93]. Das Prinzip ist hier, daß bei einem rasch umklappenden Cyclohexanring die Signalverbreiterung – ebenso wie die Lage des Signals – ein Durchschnittswert aus den Verbreiterungen für das axiale und das äquatoriale Konformer ist. Kennt man also diese, so läßt sich aus der Breite des Durchschnittssignals die Lage des Konformationsgleichgewichtes ableiten. Dieses Verfahren wird in einer weiteren Übersicht diskutiert [82].

E. Zusammenfassung

Alle zur Untersuchung von Konformationsgleichgewichten angewendeten Verfahren stimmen in mancher Hinsicht überein. In den meisten Fällen wird irgendeine Eigenschaft des beweglichen Systems (Reaktionsgeschwindigkeit, Gleichgewichtskonstante, physikalische Eigenschaften) mit der gleichen Eigenschaft eines konformativ fixierten oder bevorzugt in einer Konformation vorliegenden Systems verglichen. Ist X die Eigenschaft des beweglichen Systems und verwendet man die Indices a und e zur Kennzeichnung eines axialen bzw. äquatorialen Modells, so gilt in vielen Fällen:

$$X = N_e X_e : N_a X_a,$$

[92] F. A. L. Anet, J. Amer. chem. Soc. 84, 1053 (1962).

[93] a) H. Feltkamp u. N. C. Franklin, J. Amer. chem. Soc. 87, 1616 (1965); b) H. Feltkamp, N. C. Franklin, K. D. Thomas u. W. Brügel, Liebigs Ann. Chem. 683, 64 (1965).

d.h. die Eigenschaft des beweglichen Systems setzt sich im Verhältnis der Molzahlen aus den Eigenschaften der Konformeren zusammen. Daraus folgt dann für die Gleichgewichtskonstante:

$$K = (X_a - X)/(X - X_e).$$

Um brauchbare Resultate zu erhalten, müssen die Modelle, mit denen man X_a und X_e bestimmt, sorgfältig ausgewählt werden. In den meisten Fällen hat man die 4-tert.-Butylderivate verwendet, und die Ergebnisse zeigen im allgemeinen ein beträchtliches Maß an Übereinstimmung.

Es gibt aber keine Garantie dafür, daß solche Modellsysteme immer sinnvoll sind. Die einzige Methode zur Untersuchung von Konformationsgleichgewichten, gegen die von der Theorie her kein Einwand besteht, ist die Verwendung des beweglichen Systems selbst. Dieses wird entweder „eingefroren“, indem man die Ringinversion durch Abkühlen verlangsamt (NMR-Spektroskopie bei tiefen Temperaturen), oder an Hand einer Eigenschaft (z.B. IR-Absorption) analysiert, deren Einstellungsgeschwindigkeit groß ist im Verhältnis zur Geschwindigkeit der Ringinversion.

Neuerdings ist ein Verfahren entwickelt worden [94], bei dem nicht die Eigenschaften X_a und X_e der reinen Konformeren bestimmt werden, sondern bei dem man ΔH° aus der Änderung der durchschnittlichen Eigenschaft X (hier: Amplitude der optischen Rotationsdispersion) mit der Temperatur ermittelt. Genauigkeit und Gültigkeitsbereich dieses Verfahrens sind noch nicht bekannt.

VIII. Künftige Entwicklungen

Es mag passend (aber auch riskant) sein, diese Übersicht mit einem Blick auf etwaige künftige Entwicklungen abzuschließen.

Läßt man für den Augenblick die Möglichkeit prinzipieller Neuerungen außer Betracht, so ist vor allem die genauere Berechnung von Konformationsgleichgewichten zu erwarten, sobald Versuche mit Molekularstrahlen zuverlässigere Werte für die van-der-Waals-Radien ergeben haben und sobald schnelle Rechenmaschinen in genügender Zahl zur Verfügung stehen.

Auf halb-theoretischem Gebiet dürften ΔH° - und ΔS° -Werte in größerer Zahl bestimmt werden, woraus sich eingehendere Kenntnisse über die Entropieunterschiede zwischen äquatorial und axial substituierten Cyclohexanen ergeben sollten. In diesem Zusammenhang ist vielleicht ein Wort der Vorsicht am Platz: thermodynamische Unterschiede zwischen Konformeren sind im allgemeinen recht gering, so daß es schwierig sein wird, ΔH° und ΔS° genau zu messen. Die Leichtigkeit, mit der man solche Daten aus ΔG° -Messungen bei zwei Temperaturen errechnen kann, trügt. Ohne Zweifel werden so ermittelte Zahlen in der Literatur erscheinen

[94] A. Moscowitz, K. Welleman u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 85, 3515 (1963).

und später als ungenügend empfunden werden. Die zuverlässige Bestimmung von ΔH° und ΔS° für Konformationsänderungen dürfte genaue Gleichgewichtsmessungen bei mindestens vier, wahrscheinlich sogar bei fünf oder sechs Temperaturen in einem Temperaturbereich von 100 °C erfordern. Auf jeden Fall sollte jede Veröffentlichung zu diesem Thema eine sorgfältige Fehlerberechnung enthalten.

Experimentell wird man ΔG° -Werte für weitere charakteristische Gruppen messen (solche Werte fehlen u.a. noch für -CHO, -COR und -CH=CH₂). Neue Methoden dürfen hier entwickelt werden, so etwa die Auswertung der chemischen Verschiebung des OH-Signals im NMR-Spektrum [46]. Auch wäre ein sorgfältiges Studium der Lösungsmittelabhängigkeit von Konformationsgleichgewichten, besonders bei Anwesenheit polarer und wasserstoffbrückenbildender Substituenten, erwünscht. Die Untersuchung von Konformationsgleichgewichten 1.1-, 1.2-, 1.3- und 1.4-disubstituierter Cyclohexane sollte zeigen, wie weit sich die ΔG° -Werte additiv verhalten (siehe oben).

Kaum berührt worden sind bisher Konformationsgleichgewichte bei Heterocyclen. Kürzlich erschienene Arbeiten [95] über die Konformationen von Piperidin und N-Methylpiperidin ergaben, daß das einsame Elektronenpaar kleiner ist als Wasserstoff und viel kleiner als eine Methylgruppe. Noch gar nichts weiß man über C-substituierte Piperidine und nur wenig ist bekannt über das Tetrahydropyran [96] – das Grundgerüst der pyranoiden Zucker – und über das 1,3-Dioxan [97a]. Manche Heterocyclen sind nur unter dem Gesichtspunkt der Energiebarriere für die Sessel-Sessel-Umwandlung [97b, 98] untersucht worden, so daß hier noch ein großes Gebiet brachliegt. Auch für die Naturstoffchemie, z.B. die Chemie der Zucker, werden Konformationsbetrachtungen weiterhin eine große Rolle spielen; einige Untersuchungen an Hexopyranosen und Cycliten [99] liegen hier bereits vor.

Der Autor dankt seinen Kollegen und Mitarbeitern für mannigfaltige Anregungen und Ideen. Seine Arbeiten wurden finanziell unterstützt vom Petroleum Research Fund der American Chemical Society, von der National Science Foundation (USA), vom Office of Ordnance Research, U. S. Army, und vom U. S. Air Force Office of Scientific Research. Besonderen Dank schuldet er Dr. J. Sicher für seine detaillierte und konstruktive Kritik bei der Niederschrift des Manuskriptes.

Eingegangen am 3. Juni 1965 [A 464]
Übersetzt von Dr. H. Grünwald, Heidelberg

[95] N. L. Allinger u. J. C. Tai, J. Amer. chem. Soc. 87, 1227 (1965); N. L. Allinger, J. G. D. Carpenter u. F. M. Karkowski, ibid. 87, 1232 (1965); R. J. Bishop, L. E. Sutton, D. Dineen, A. Y. Jones u. A. R. Katritzky, Proc. chem. Soc. (London) 1964, 257; K. Brown, A. R. Katritzky u. A. J. Waring, ibid. 1964, 257.

[96] J. T. Edward u. I. Puskas, Canad. J. Chem. 40, 711 (1962); C. B. Anderson u. D. T. Sepp, Chem. and Ind. 1964, 2054; E. L. Eliel u. C. Giza, unveröffentlicht.

[97a] E. L. Eliel u. C. Knoeber, unveröffentlicht.

[97b] H. Fribolin, S. Kabus, W. Maier u. A. Lüttringhaus, Tetrahedron Letters 1962, 683.

[98] Vgl. [12], S. 248–252.

[99] Vgl. [12], Kap. 6.