

Konformationsanalyse an heterocyclischen Systemen: Neuere Ergebnisse und Anwendungen^[1]

Von Ernest L. Eliel^[*]

In diesem Fortschrittsbericht werden folgende Aspekte der Konformationsanalyse an gesättigten heterocyclischen Systemen behandelt: 1. Konformationsgleichgewichte bei 2-Aryl- und 2-Äthynyl-1,3-dioxanen in mehreren Lösungsmitteln. 2. Der verallgemeinerte anomere Effekt bei Perhydro-1,3-diazinen und seine Ursachen. 3. Unerwartete Konformationsgleichgewichte bei 5-hetero-substituierten 1,3-Dioxanen. 4. Normale und anomale Einflüsse des Lösungsmittels auf die Konformationsgleichgewichte von 1,3-Dioxanen mit Heteroatomen an C-5; Berechnung der Lösungsmittel-Effekte: Korrelation von ΔG^0 als Funktion des Lösungsmittels mit der solvatochromen Übergangsenergie E_T (30); neue Skala der „Lösungsmittel-Polarität“. 5. Einfluß von Dipol-Kräften sowie Wechselwirkungen zwischen nicht gebundenen Atomen und zwischen einander verdeckenden Molekülteilen auf Wasserstoff-Bindungen bei 5-Hydroxymethyl-1,3-dioxanen. 6. Hochstereoselektive H-D-Austauschreaktionen bei anancomeren 1,3-Dithianen. 7. Mögliche Verzerrung von Cyclohexan- oder 1,3-Dioxan-Ringen durch einen tert.-Butyl-Substituenten; Ergebnisse aus ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Untersuchungen sowie der Röntgen-Strukturanalyse.

1. Einleitung

Die universelle Bedeutung der Konformationsanalyse für die Chemie und die Molekularphysik wurde 1969 durch die Verleihung des Nobel-Preises an zwei hochverdiente Forscher auf diesem Gebiet gewürdigt: *D. H. R. Barton* und *O. Hassel*^[2, 3]. Inzwischen stehen mehrere umfangreiche Zusammenfassungen^[4–6] und auch Berichte über neuere Symposien^[7–9] zu Verfügung.

In den letzten Jahren hat sich das Interesse an der Konformationsanalyse kleiner Moleküle von den sechsgliedrigen Carbocyclen zu Ringen anderer Größen und zu gesättigten Heterocyclen verlagert; ferner steht heute die Erklärung

physikalischer Eigenschaften durch die Konformation im Vordergrund. Dies gilt besonders für die NMR-Spektren (einschließlich Spektren mit ^{19}F und ^{13}C als magnetischen Kernen), die Messung der Energiebarrieren und die Vor-ausberechnung von Konformationen durch molekularmechanische oder quantenmechanische Methoden. Es sind auch viele konformationsanalytische Untersuchungen an natürlichen und synthetischen Makromolekülen durchgeführt worden.

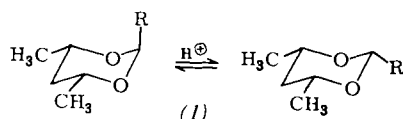
Der vorliegende Fortschrittsbericht behandelt vor allem die neueren Ergebnisse der Konformationsanalyse an gesättigten Heterocyclen^[10] sowie einige allgemeinere Anwendungen der konformationsanalytischen Methoden. Wegen des beschränkten Raumes werden hier nur Themen aufgeführt, die im Laboratorium des Autors z. Z. bearbeitet werden oder erst kürzlich abgeschlossen worden sind: Konformationsgleichgewichte bei 2-substituierten 1,3-Dioxanen, der allgemeine anomere Effekt, Gleichgewichte bei 1,3-Dioxanen mit Hetero-Substituenten an C-5, der

[*] Prof. Dr. E. L. Eliel
Department of Chemistry, University of Notre Dame
Neue Adresse: Department of Chemistry,
University of North Carolina,
Chapel Hill, North Carolina 27514 (USA)

Einfluß von Lösungsmitteln auf die Konformation polarer Moleküle, Zusammenhänge zwischen Wasserstoff-Bindung und Konformation, stereoselektive H-D-Austauschreaktionen bei schwefelhaltigen Heterocyclen und Ringverzerrungen durch Substituenten, wie sie besonders durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie nachgewiesen wurden. Es soll jedoch auch auf neue Beiträge aus anderen Laboratorien hingewiesen werden: Ermittlung der Konformationsenthalpien aus Verbrennungswärmen^[11], durch mikrocalorimetrische Bestimmung von Reaktionswärmen^[12] und durch Massenspektrometrie^[13], quantitative Korrelation der Konformation mit dem Siedepunkt^[14], Korrelation der NMR-Spektren mit der Gestalt sechsgliedriger Ringe^[15] und Berechnung der Konformationsenergie von Heterocyclen durch molekularmechanische Methoden^[16].

2. Konformationsenergien 2-substituierter 1,3-Dioxane

Frühere Untersuchungen^[17] an 2-substituierten 1,3-Dioxanen vom Typ (1) zeigten, daß der Substituent die äquatoriale Lage im allgemeinen wesentlich stärker als beim Cyclohexan bevorzugt, d.h. die Konformationsenergie $-\Delta G^0(1) > -\Delta G^0(\text{Cyclohexyl-X})$. Eine Ausnahme machen Alkoxy-Substituenten an C-2 eines 1,3-Dioxans, die aufgrund des anomeren Effekts^[18] die axiale Lage vorziehen.



Dieser Befund läßt sich aufgrund der Geometrie des 1,3-Dioxan-Rings leicht erklären^[19]: Weil die C—O-Bindung kürzer als die C—C-Bindung ist, befindet sich ein axialer Substituent an C-2 eines 1,3-Dioxans näher bei den syn-axialen Wasserstoff-Atomen als ein ähnlicher Substituent in Cyclohexan; der Effekt wird durch die Faltung an dieser Stelle des Rings (Torsionswinkel C—O—C—O = 63°) noch verstärkt^[19].

Nach diesem Befund erschien es auf den ersten Blick überraschend, daß der $-\Delta G^0$ -Wert für 4,6-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan (Tabelle 1, Nr. 1–3) nahezu mit dem Wert für Phenylcyclohexan (3.1 kcal/mol) übereinstimmt^[20]. Dieses unerwartete Ergebnis läßt sich aufgrund einer neueren Veröffentlichung^[21] erklären: Die Vorliebe der Phenyl-Gruppe im Phenylcyclohexan für die äquatoriale Konformation beruht nur zum Teil auf der Abstoßung zwischen axialem Phenyl-Ring und syn-axialen Wasserstoff-Atomen. Ein wesentlicher Teil der Energiedifferenz läßt sich darauf zurückführen, daß die äquatoriale Phenyl-Gruppe eine Konformation vorzieht, in der der Phenyl-Ring den Cyclohexan-Sessel halbiert („parallele Konformation“), während bei axialem Phenyl-Substituenten die syn-axialen Wasserstoff-Atome dies verbieten und eine Anordnung des Phenyl-Rings mit der Fläche nach vorn („senkrechte Konformation“) erzwingen. In dieser Konformation kommt die sterische Wechselwirkung vor allem durch Zusammendrängen der *ortho*-Wasserstoff-Atome und der äquatorialen Wasser-

stoff-Atome an C-2 und C-6 im Cyclohexan-Sessel zustande. Diese Kompression entfällt natürlich in 2-phenyl-substituierten 1,3-Dioxanen, in denen die CH_2 -Gruppen des Cyclohexan-Sessels durch Sauerstoff-Atome ersetzt sind. In diesem Fall bevorzugt sogar eine äquatoriale Phenyl-Gruppe die senkrechte Konformation, wie durch Röntgen-Untersuchung gezeigt werden konnte^[19], und der einzige signifikante Unterschied zwischen äquatorialer und axialer Phenyl-Gruppe ist die Wechselwirkung des axialen Rings mit den syn-axialen Wasserstoff-Atomen.

Wegen der kürzeren Atomabstände beim 1,3-Dioxan ist diese Wechselwirkung dort größer als beim Cyclohexan^[10d] (vgl. den unten besprochenen Fall der Äthynyl-Gruppe), doch kompensiert das Fehlen der „*ortho*-Wechselwirkung“ (siehe oben) zufällig nahezu genau die größere syn-axiale Kompression, mit dem Ergebnis, daß $-\Delta G^0$ (Phenyl) für Phenylcyclohexan und 4,6-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan übereinstimmen. Es ist außerdem interessant, daß $-\Delta G^0$ (Phenyl) vom Lösungsmittel abhängt (siehe Tabelle 1, Nr. 1–3); dadurch wird die Beteiligung eines polaren (anomeren) Effekts nahegelegt, der die axiale Stellung der Phenyl-Gruppe begünstigt. Die Rechnung bestätigt tatsächlich den Anteil dieses Effektes^[16a].

Noch nicht geklärt ist jedoch die Frage, warum die Einführung der stark elektronen-abziehenden *p*- CF_3 -Gruppe den $-\Delta G^0$ -Wert nicht verändert, sondern allenfalls den Einfluß des Lösungsmittels vermindert (siehe Tabelle 1, Nr. 4–6). Vielleicht bewirkt die Tatsache, daß der Phenyl-Ring das positive Ende des Dipols $\text{F}_3\text{C}—\text{C}_6\text{H}_5$ ist, im 4,6-Dimethyl-2-*p*-trifluormethyl-phenyl-1,3-dioxan einen umgekehrten anomeren Effekt^[22], der den Gesamteffekt des verstärkten Dipols kompensiert.

Die Einträge 7–9 und 10–12 in Tabelle 1 zeigen die Wirkung eines kräftigen anomeren Effekts auf die Phenyläthynyl-Gruppe bzw. die Äthynyl-Gruppe; in einem nichtpolaren Lösungsmittel (CCl_4) ziehen beide Gruppen die axiale Konformation vor. In einem polaren Lösungsmittel (Acetonitril) wird die äquatoriale Position der Phenyläthynyl-Gruppe um ungefähr 0.6 kcal/mol und der Äthynyl-Gruppe um 0.9 kcal/mol bevorzugt; unter Berücksichtigung der Tatsache, daß axialen 2-Substituenten am 1,3-Dioxan weniger Raum bleibt, scheint dieses Ergebnis mit den Werten von 0.2–0.41 kcal/mol^[20, 24] für eine axiale Äthynyl-Gruppe an Cyclohexan in Einklang zu stehen. Die Übereinstimmung ist befriedigend, besonders wenn man bedenkt,

Tabelle 1. Konformationsenergien $-\Delta G^0$ 2-substituierter 4,6-Dimethyl-1,3-dioxane vom Typ (1) bei 25°C [17, 23].

Nr.	R	Lösungsmittel	$-\Delta G^0$ [kcal/mol]
1	C_6H_5	Hexan	2.85 ± 0.02
2	C_6H_5	Äther	3.12 ± 0.01
3	C_6H_5	CH_3CN	3.40 ± 0.03
4	<i>p</i> - $\text{F}_3\text{C}—\text{C}_6\text{H}_4$	Hexan	3.08 ± 0.01
5	<i>p</i> - $\text{F}_3\text{C}—\text{C}_6\text{H}_4$	Äther	3.16 ± 0.01
6	<i>p</i> - $\text{F}_3\text{C}—\text{C}_6\text{H}_4$	CH_3CN	3.30 ± 0.01
7	$\text{C}_6\text{H}_5—\text{C}\equiv\text{C}$	CCl_4	-0.32 ± 0.03
8	$\text{C}_6\text{H}_5—\text{C}\equiv\text{C}$	Äther	0.00 ± 0.02
9	$\text{C}_6\text{H}_5—\text{C}\equiv\text{C}$	CH_3CN	0.59 ± 0.01
10	$\text{HC}\equiv\text{C}$	CCl_4	-0.21 ± 0.02
11	$\text{HC}\equiv\text{C}$	Äther	-0.06 ± 0.02
12	$\text{HC}\equiv\text{C}$	CH_3CN	0.94 ± 0.01

daß ein Wert für Äthynylcyclohexan indirekt – unter der Annahme, daß die ΔG^0 -Werte geminaler Substituenten addiert werden können – gefunden wurde; diese Annahme hat sich bei 5,5-geminal disubstituierten 1,3-Dioxanen nicht immer als korrekt erwiesen^[10c, 25]. Eine vorläufige Bestimmung^[23] des $-\Delta G^0$ -Wertes für die Vinyl-Gruppe ergab einen Wert zwischen 2 und 3 kcal/mol, der darauf hindeutet, daß die Gruppe etwas „kleiner“ als die Methyl- ($-\Delta G^0 = 4$ kcal/mol^[17]), aber deutlich größer als die Äthynyl-Gruppe ist, wie auch das Studium von Dreiding-Modellen nahelegt. Auch hier ist der Wert für das 2-substituierte Dioxan- wesentlich größer als der für das Cyclohexan-Derivat (1.35 kcal/mol), der wieder durch die indirekte Methode (geminale Disubstitution) erhalten wurde^[26].

Tabelle 2 zeigt $-\Delta G^0$ -Werte für die 2,2-geminal disubstituierten 1,3-Dioxane vom Typ (2)^[23, 27]. Die unter Annahme einer Additivität errechneten Werte sind ebenfalls angegeben. Sie stimmen für Äthyl- und Isopropyl recht gut mit den gefundenen Werten überein, besonders wenn man berücksichtigt, daß die Äthyl- und die Isopropyl-Gruppe zusätzliche Methyl-/Methyl-*gauche*-Wechselwirkungen mit

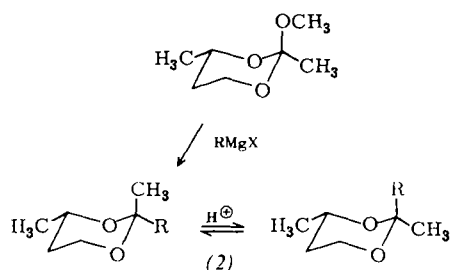


Tabelle 2. Konformationsenergien $-\Delta G^0$ 2,2-geminal disubstituierter 2,4-Dimethyl-1,3-dioxane vom Typ (2) bei 25°C.

R	gef.	$-\Delta G^0$ [kcal/mol]	ber.
C ₂ H ₅	0.32 [27a], 0.28 [27b]		0.41 [27b]
(CH ₃) ₂ CH	0.63 [27a], 0.54 [27b]		0.96 [27b]
C ₆ H ₅	-2.42		-0.86 [a]

[a] Unter Annahme einer Additivität der ΔG^0 -Werte von CH₃ und R.

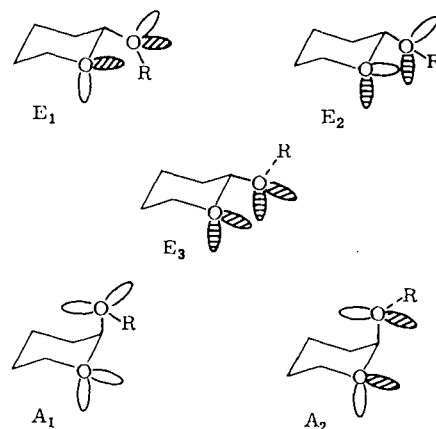
der geminalen Methyl-Gruppe erleiden, wenn sie axial stehen.

Bei der Konkurrenz der Phenyl- und der Methyl-Gruppe um die axiale Position ist der Erfolg der Phenyl-Gruppe weit größer als berechnet. Er hat seine Parallele im 1-Phenyl-1-methylcyclohexan^[24]. Bei dieser Verbindung beruht er darauf, daß die geminale Methyl-Gruppe die normalerweise parallel-äquatorial stehende Phenyl-Gruppe in die senkrechte Stellung zwingt, was zu einer verstärkten sterischen Kompression führt. Im 1,3-Dioxan kann dies aber nicht allein der Grund für die Nichtadditivität sein, da die äquatoriale Phenyl-Gruppe ohnehin senkrecht steht (vgl. oben). Zudem stellte sich aber heraus^[16a], daß im Cyclohexan die axial-senkrechte Phenyl-Gruppe eine wesentlich stärkere Verbiegung der 2- und 6-äquatorialen Wasserstoff-Atome am Cyclohexan-Ring zu ihren axialen Partnern als die äquatorial-senkrechte Phenyl-Gruppe verursacht (was energetisch sehr unvorteilhaft ist); es ist das Fehlen

dieses Effektes, das die axiale Stellung der Phenyl-Gruppe im 2,4-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan so stark begünstigt. Der errechnete Wert liegt bei 2.7 kcal/mol^[16a]. Die Konfigurationen der in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen ergeben sich nicht nur aus den chemischen Verschiebungen der 2-Alkyl-Substituenten, sondern auch aus dem abgebildeten Syntheseweg^[28].

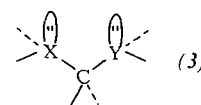
3. Der verallgemeinerte anomere Effekt

Daß C-1-Alkoxy-Gruppen (Aglykone) in Pyranose-Zuckern die axiale vor der äquatorialen Stellung bevorzugen, ist seit mehreren Jahren bekannt und wird als „anomerer Effekt“ bezeichnet^[18, 22, 29, 30]. Ein verwandter Effekt wurde bei acyclischen Molekülen, z. B. Dimethoxymethan, beobachtet, welches *gauche*-Konformationen um die O—CH₂-Bindungen aufweist^[31, 32]. Die Abhängigkeit dieses Effekts vom Lösungsmittel wurde an einfachen 2-Alkoxy-tetrahydropyranen^[33] untersucht; die axiale Stellung der Alkoxy-Gruppe ist in hochpolaren Lösungsmitteln, z. B. Acetonitril, weniger bevorzugt. Man schloß daraus, daß eine Dipol-Dipol-Abstoßung an diesem Effekt wesentlich beteiligt ist, und da die Teildipole von C—N- und C—O-Bindungen entlang der Achse der einsamen Elektronenpaare gerichtet sind, wurde der Effekt als gegenseitige Abstoßung von Elektronenpaaren gedeutet^[33]. Danach wurde gezeigt^[34], daß von den fünf denkbaren Konfor-

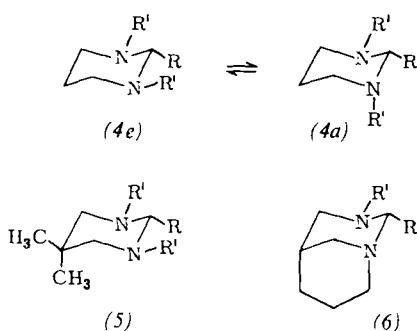


mationen eines 2-Alkoxy-tetrahydropyrans nur eine axiale (A₁) und eine oder zwei äquatoriale (E₁ und/oder E₂) in nennenswerten Anteilen vorliegen, wobei A₁ (ohne die genannte Abstoßung) vor E₁ und E₂ (Abstoßung zwischen zwei Elektronenpaaren) bevorzugt wird.

Diese Idee wurde dahingehend verallgemeinert, daß die Anordnung (3) unvorteilhaft ist, und der Effekt wurde – aus naheliegenden Gründen – „Kaninchenehrenreffekt“ („rabbit ear effect“) genannt^[10c, 35]. Da dieses Phänomen jedoch offensichtlich eine verallgemeinerte Manifestation des lange bekannten anomeren Effektes (siehe oben) ist, sind R. U. Lemieux^[22, 36] und der Autor^[10d] übereingekommen, ihn den „verallgemeinerten anomeren Effekt“ zu nennen.



Eine Kontroverse ergab sich über die Ursache dieses Effektes. Nach unserer ursprünglichen Annahme sollte er dafür verantwortlich sein, daß eine der beiden *N*-Methyl-Gruppen in *N,N'*-2-Trimethyl-perhydro-1,3-diazin^[35] [(4*a*) (*R*=*R'*=CH₃); siehe auch^[36]] die axiale Position bevorzugt. Neuere Untersuchungen^[37] an den Modell-Verbindungen (5) und (6) (*R*=*R'*=CH₃) ergaben für das Ausmaß dieser Bevorzugung einen Wert um 0.55 kcal/mol (Tabelle 3, Nr. 1). Demnach würde der verallgemeinerte anomere Effekt bei (4) (*R*=*R'*=CH₃) etwa 1.1 kcal/mol betragen, wenn man in Rechnung stellt, daß 0.42 kcal/mol der Begünstigung von (4*a*) auf dem Mischungsentropie-Vorteil (DL-Paar, RT ln 2) beruhen und daß ohne den verallgemeinerten anomeren Effekt (4*e*) um ungefähr 1 kcal/mol bevorzugt sein müßte.



Messungen des Dipolmoments von (4) (*R*=H)^[38] bestätigten die Bevorzugung der *N*-axialen Konformation jedoch nicht (Tabelle 3, Nr. 2–5). NMR-Untersuchungen^[37, 39] an

Tabelle 3. Gleichgewichte der Inversion am Stickstoff-Atom bei 2-substituierten *N,N*-Dialkyl-perhydro-1,3-diazinen vom Typ (4). Die angegebenen Konformationsenergien ΔG^0 sind durch RT ln 2 korrigiert.

Nr.	<i>R'</i>	<i>R</i>	ΔG^0 [kcal/mol]	T [°K]
1	CH ₃	CH ₃	-0.13 [35, 37]	303
2	CH ₃	H	0.54 [38] 0.65 [37] 0.4 [39]	196 ± 5
3	C ₂ H ₅	H	0.62 [38] 0.63 [37]	192 ± 4
4	(CH ₃) ₂ CH	H	> 1.8 [38] 0.83 [37]	200
5	(CH ₃) ₃ C	H	groß [38]	
6	C ₂ H ₅ (CH ₃) ₂ C	H	1.03 [37]	200

(4) (*R*=H; Tabelle 3, Nr. 2–4, 6) bei niedrigen Temperaturen (um eine Ringinversion zu vermeiden) stützen die Ergebnisse der Dipolmoment-Untersuchungen, zum mindesten für *R'*=Methyl oder Äthyl. (Für sekundäre und tertiäre Substituenten *R'* ist die Übereinstimmung zwischen den Dipol- und den NMR-Messungen nicht so gut; da aber bei beiden Methoden systematische Fehler auftreten können, ist nicht klar, welche der beiden genauere Ergebnisse liefert.) So ist bei (4) (*R*=H, *R'*=CH₃; Tabelle 3, Nr. 2) das diäquatoriale Konformere (4*e*) um 0.4–0.65 kcal/mol bevorzugt, wodurch sich nur etwa 0.5 kcal/mol für den verallgemeinerten anomeren Effekt ergeben. Außerdem scheinen unerwartet die Gleichgewichte (4*e*) \rightleftharpoons (4*a*) für *R*=H und variierendes *R'* unabhängig von der Polarität des Lösungsmittels zu sein^[40].

Daraus muß man schließen, daß die Bevorzugung von (4*a*) (*R*=*R'*=CH₃) in erster Linie durch etwas anderes als den verallgemeinerten anomeren Effekt verursacht wird.

Unsere beste Hypothese besteht z. Z. darin, daß das Perhydro-1,3-diazin wie das 1,3-Dioxan^[19] als „Hypersessel“ vorliegt, d. h., daß es in der *N*-1/*C*-2/*N*-3- bzw. *O*-1/*C*-2/*O*-3-Region gefaltet ist (Torsionswinkel 1-2-3-4 oder 3-2-1-6 > 60°). Diese Faltung wirkt sich dahin aus, daß die Wechselwirkung einer äquatorialen Gruppe an *C*-2 mit einem äquatorialen Substituenten am Stickstoff größer als mit einem axialen wird.

Wolfe et al.^[41] haben neuerdings das hypothetische Fluormethanol F—CH₂—O—H ab initio berechnet und dabei gefunden, daß die *gauche*- vor der *anti*-Konformation bevorzugt wird. Dieses Ergebnis hätte formal aufgrund der Abstoßung der einsamen Elektronenpaare vorausgesagt werden können, jedoch deutet die Rechnung auf keine solche Abstoßung hin, sondern legt nahe, daß die Bevorzugung der *gauche*-Konformation auf der dominierenden Kern-Elektronen-Anziehung beruht, welche die Elektronen der Bindungen C—F und C—O einbezieht und die größer ist, wenn diese Elektronen sich in *gauche*-, nicht in *anti*-Stellung befinden. Wolfe et al. haben daher das „Kaninchenohr“-Bild des allgemeinen anomeren Effektes als irreführend abgelehnt; besonders betonen sie, daß nach ihrer Rechnung „der Effekt nicht auf irgendeinem direkten Wege der Coulombschen Wechselwirkung zugeschrieben werden kann“. Trotzdem scheint es – aufgrund der früher erwähnten Lösungsmittel-Effekte – experimentell bewiesen zu sein, daß eine klassische Dipol-Dipol-Abstoßung in zahlreichen Fällen am anomeren und verallgemeinerten anomeren Effekt beteiligt sein muß.

Unsere gegenwärtige Hypothese besteht darin, daß die von Wolfe et al.^[41] postulierte Kern-Elektronen-Anziehung ebenso wie die klassische elektrostatische Abstoßung zum verallgemeinerten anomeren Effekt in größerem oder kleinerem Umfang beitragen. Hierbei mag es Fälle geben wie die *N,N*-Dialkyl-perhydro-1,3-diazine, bei denen aus dem Fehlen von Lösungsmittel-Effekten zu schließen ist, daß die klassische Dipol-Dipol-Abstoßung wenig zum Gesamteffekt beiträgt; in anderen Fällen, z. B. bei den 2-Alkoxy-tetrahydropyranen, muß dagegen die Dipol-Dipol-Abstoßung von größerer Bedeutung sein, wie sich aus den starken Lösungsmittel-Effekten ergibt. An dieser Stelle ist zu erwähnen, daß noch eine weitere Interpretation für den anomeren Effekt im Sinne einer Resonanz (oder ihres MO-Äquivalents) zwischen Doppelbindung und nicht vorhandener Bindung gegeben wurde^[42].

4. 1,3-Dioxane mit Heterosubstituenten an C-5

4.1. Lösungsmittel-Effekte

Die Gleichgewichte bei 5-alkyl-substituierten 1,3-Dioxanen vom Typ (7) wurden schon früher untersucht^[43]; da an *O*-1 und *O*-3 die *syn*-axialen Wasserstoff-Atome fehlen, sind die $-\Delta G^0$ -Werte für 5-Substituenten wesentlich geringer als die entsprechenden Werte bei Cyclohexan-Derivaten. Beispielsweise beträgt $-\Delta G^0$ für (7) (*X*=tert.-Butyl)

nur 1.4 kcal/mol verglichen mit über 5 kcal/mol für das Cyclohexan-Derivat; dieser Befund deutet darauf hin, daß die Alkyl-Gruppe durch die einsamen Elektronenpaare des Ring-Sauerstoffs nicht merklich zusammengedrängt wird.

Diese Untersuchungen wurden dann auf hetero-substituierte Dioxane ausgedehnt^[44]. Wegen des Ring-Dipols

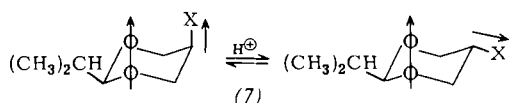


Tabelle 4. Konformationsenergie $-\Delta G^0$ von 5-substituierten 2-Isopropyl-1,3-dioxanen vom Typ (7) und von Cyclohexan-Derivaten RX [20] in Äther bei 25°C; R = Cyclohexyl.

X	$-\Delta G^0$ [kcal/mol]							
	CH ₃	OH	OCH ₃	OCOCH ₃	F	Cl	Br	NO ₂
(7)	0.80	0.41	0.83	0.0	-0.62	1.26	1.44	-0.38 [b]
RX	1.70	0.74 [a]	0.55	0.71	0.28	0.53	0.48	1.10
	CN	COOCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ OCH ₃	SCH ₃	SOCH ₃	SO ₂ CH ₃	COCH ₃
(7)	0.21	0.82	-0.27	0.05	1.7	-0.60 [b]	-1.16 [c]	0.53
RX	0.24	1.27	1.65 [44 a]	1.40 [44 b]	1.07	ca. 1.5	ca. 2.5	1.5 [44 c]

[a] In 1,2-Dimethoxyäthan.

[b] In Tetrachlorkohlenstoff.

[c] In Cyclohexan.

[in (7) eingezeichnet] könnte man annehmen, daß die Energiebenachteiligung eines axial angeordneten elektronen-abziehenden Substituenten X an C-5 durch Dipol-Dipol-Abstoßung vergrößert wird, wenn nicht eine kompensierende Anziehung, z. B. durch eine intramolekulare Wasserstoff-Bindung, vorhanden ist. Die Befunde in Tabelle 4 deuten darauf hin, daß diese Annahme nicht in jedem Fall zutrifft.

Die $-\Delta G^0$ -Werte für die Hydroxy-Gruppe sind in Tabelle 5^[25, 44] aufgeführt; es ist aus IR-Untersuchungen^[45] bekannt, daß eine axiale Hydroxy-Gruppe in Cyclohexan als Lösungsmittel eine intramolekulare Wasserstoff-Bindung ausbildet, wodurch sich ihre Stabilisierung erklärt. Durch Assoziation in konzentrierteren Lösungen wird das äquatoriale Isomere etwas begünstigt. In stark wasserstoff-abgebenden oder -aufnehmenden Lösungsmitteln wird

Tabelle 5. ΔG^0 -Werte für 5-Hydroxy-2-isopropyl-1,3-dioxan (7) (X = OH) in mehreren Lösungsmitteln bei 25°C; zum Vergleich: Werte für 4-tert.-Butyl-cyclohexanol [45 a].

Lösungsmittel	Konz. [mol/l]	ΔG^0 [kcal/mol]	
		(7) (X = OH)	4-tBu—C ₆ H ₁₀ OH
C ₆ H ₁₂	0.05	+0.89	-0.60
	0.10	+0.86	-0.61
	0.20	+0.81	-0.61
CHCl ₃		+0.91	
CH ₃ CN		+0.04	
CH ₃ —O—CH ₂ —CH ₂ —O—CH ₃		-0.51	-0.74
C ₂ H ₅ —O—C ₂ H ₅		-0.41	
(CH ₃) ₂ CHOH		-0.71	-0.95

dagegen die intramolekulare Wasserstoff-Bindung der axialen Hydroxy-Gruppe zerstört oder weitgehend aufgehoben; die ΔG^0 -Werte in solchen Lösungsmitteln ähneln denjenigen für 4-tert.-Butyl-cyclohexanol, möglicherweise durch eine zufällige Kompensation mehrerer Faktoren.

Unerwartete Ergebnisse erhält man bei Halogen-, Methoxy- und Äthoxy-Substituenten; die in mehreren Lösungsmitteln gefundenen Werte sind in Tabelle 6 zusammengestellt^[46].

Es ist bemerkenswert, daß Fluor in CCl₄, in welchem maximale Dipol-Dipol-Abstoßung vorliegen sollte, die axiale vor der äquatorialen Stellung bevorzugt. Dieser Befund hat eine Art Parallele bei gasförmigem 1,2-Difluoräthan, bei dem *gauche*- und *anti*-Isomeres die gleiche Enthalpie aufweisen^[47]. Der Grund für diese offensichtliche Anziehung bei der Wechselwirkung zwischen den Fluor-Atomen

oder einem Fluor- und einem Sauerstoff-Atom, die zueinander *gauche* lokalisiert sind, ist noch nicht bekannt; möglicherweise ist er in einer vorherrschenden Kern-Elek-

Tabelle 6. ΔG^0 -Werte für 5-halogen-, 5-methoxy- und 5-äthoxy-substituierte 2-Isopropyl-1,3-dioxane vom Typ (7) in mehreren Lösungsmitteln bei 25°C.

Lösungsmittel (ε)	ΔG^0 [kcal/mol]				
	F	Cl	Br	OCH ₃	OC ₂ H ₅
CCl ₄ (2.2)	0.36	-1.40	-1.71	-0.90	-1.09
(C ₂ H ₅) ₂ O (4.2)	0.62	-1.26	-1.45	-0.83	-1.05
C ₆ H ₆ (2.3)	0.83	-0.89	-1.17	-0.58	-0.82
CHCl ₃ (4.7)	0.87	-0.94	-1.35	-0.16	-0.51
CH ₃ CN (37.5)	1.22	-0.25	-0.68	0.01	-0.19

tronen-Anziehung, ähnlich wie beim Fluormethanol^[41] zu suchen.

Interessant ist der Befund, daß im Gegensatz zur Anziehung bei der Wechselwirkung von Sauerstoff und Fluor bei Sauerstoff und Chlor eine Abstoßung auftritt. Eine qualitativ ähnliche Situation läßt sich beim Vergleich von Sauerstoff-Sauerstoff (CH₃O-Gruppe) mit Sauerstoff-Schwefel

(CH₃S-Gruppe) beobachten^[48]. Die Angaben in Tabelle 4 zeigen, daß die ΔG^0 -Differenz zwischen 5-Methylthio- und 5-Methoxy-2-isopropyl-1,3-dioxan größer (0.9 kcal/mol) als zwischen Methylthio- und Methoxycyclohexan (0.5 kcal/mol) ist; die Diskrepanz ist in Acetonitril als Lösungsmittel etwas stärker ausgeprägt; die Differenz beträgt für die Dioxan-Derivate 1.1 kcal/mol^[48]. Über eine verstärkte Abstoßung der Atome der zweiten (oder höheren) Reihe durch die Sauerstoff-Atome des Rings berichtete auch Zefirov^[49]; er nimmt an, daß sie auf einer gegenseitigen Abstoßung der einsamen Elektronenpaare der äußeren Hülle bei den größeren Elementen beruht.

Wenn man die in den Lösungsmitteln Tetrachlorkohlenstoff, Äther und Acetonitril (Tabelle 6) erhaltenen Befunde miteinander vergleicht, so sieht man, daß der Anteil des stärker polaren äquatorialen Isomeren mit Zunahme der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels wie erwartet ansteigt. Im Lösungsmittel mit der höchsten Dielektrizitätskonstante, Acetonitril, bevorzugt Fluor die axiale Position um einen Faktor von etwa 9; der ΔG^0 -Wert für Methoxy ist fast null (was die Abwesenheit einer gegenseitigen Abstoßung der einsamen Elektronenpaare von Ring- und Methoxy-Sauerstoff-Atomen nahelegt), und der $-\Delta G^0$ -Wert für Chlor (aber nicht für Brom) ist kleiner als der Wert des entsprechenden Cyclohexylhalogenids (in Äther) (Tabelle 4).

Der Einfluß eines Lösungsmittels auf das Gleichgewicht der 5-Halogen- und 5-Methoxy-1,3-dioxane läßt sich recht gut nach der klassischen elektrostatischen Theorie berechnen^[46, 50], wobei die Dipol- und Quadrupol-Momente der Substrate benutzt werden. Tabelle 7 zeigt einen Vergleich der berechneten und der experimentell erhaltenen ΔG^0 -Werte; hierbei ist hervorzuheben, daß die Rechnung nur Differenzen der ΔG^0 -Werte in den Lösungsmitteln ergibt und die Art, in der berechnete und experimentelle Werte in Übereinstimmung gebracht werden (d. h. die Festlegung des Nullpunktes der Skala), etwas willkürlich ist. Interessanterweise stimmen die Werte wenigstens bei den Halogenen gut überein (bei Methoxy ist die Lage durch die potentielle Inhomogenität der Konformation komplizierter). Es wird berechnet, daß 5-Fluor-2-isopropyl-1,3-dioxan in

Tabelle 7. Berechnete und experimentell erhaltene $-\Delta G^0$ -Werte [kcal/mol] für 5-Halogen- und 5-Methoxy-2-isopropyl-1,3-dioxane vom Typ (7) in mehreren Lösungsmitteln bei 25°C.

Lösungs- mittel	F		Cl		Br		OCH ₃	
	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
Dampf	0.6	—	2.2	—	2.5	—	1.25	—
CCl ₄	-0.37	-0.36	1.41	1.40	1.75	1.71	0.80	0.89
(C ₂ H ₅) ₂ O	-0.78	-0.62	0.90	1.26	1.26	1.45	0.47	0.83
CHCl ₃	-0.84	-0.87	0.85	0.94	1.21	1.35	0.43	0.18
CH ₃ CN	-1.43	-1.22	0.29	0.25	0.68	0.68	0.08	-0.01

der Dampfphase vorwiegend mit äquatorialem Fluor vorliegt — eine Voraussage, die wir noch zu überprüfen hoffen.

Aus Tabelle 6 ergibt sich, daß Benzol nicht in diese Überlegungen paßt: Obwohl es eine ähnliche Dielektrizitätskonstante wie Tetrachlorkohlenstoff hat, unterscheiden sich die ΔG^0 -Werte in den beiden Lösungsmitteln beträchtlich: Benzol verhält sich, wie auch anderweitig gefunden

wurde^[51], als ob es ein stärker polares Lösungsmittel wäre. Auch Chloroform verhält sich anomal gegenüber gelöstem 5-Methoxy-2-isopropyl-1,3-dioxan, dessen axiale Konformation in diesem Lösungsmittel stärker begünstigt ist als man in Anbetracht der Dielektrizitätskonstante erwarten würde (vgl. die Lösungsmittel Äther und Chloroform in Tabelle 6); gegenüber den Halogen-dioxanen scheint sich Chloroform jedoch nicht anomal zu verhalten (siehe Tabellen 6 und 7). Lösungsmittelanomalien werden ausführlicher im nächsten Abschnitt behandelt.

4.2. Anomale Lösungsmittel-Effekte

Die Ergebnisse einer ausführlicheren Untersuchung über den Einfluß von Lösungsmitteln auf das Gleichgewicht bei 5-Methoxy- und 5-Äthoxy-2-isopropyl-1,3-dioxanen (7) (X = OCH₃ bzw. OC₂H₅) sind in Tabelle 8 zusammengestellt^[52]. Da sich keine Korrelation der Daten mit der Dielektrizitätskonstante ϵ oder der gebräuchlichen Funktion

Tabelle 8. Konformationsenergie $-\Delta G^0$ von 5-Methoxy- und 5-Äthoxy-2-isopropyl-1,3-dioxan vom Typ (7) in mehreren Lösungsmitteln bei 25°C; Korrelation mit der solvatochromen Übergangsenergie $E_T(30)$.

Nr.	Lösungs- mittel	ϵ	$-\Delta G^0$ [kcal/mol]		$E_T(30)$ [kcal/mol]
			CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	
1	n-Hexan	1.9	1.06	1.24	30.9
2	Cyclohexan	2.0	1.03	1.23	31.2
3	CCl ₄	2.2	0.90	1.09	32.5
4	C ₆ H ₆	2.3	0.58	0.82	34.5
5	C ₆ H ₅ -CH ₃	2.3	0.71	0.94	33.9
6	C ₆ H ₅ -C(CH ₃) ₃	2.3	0.83	1.01	33.7 [a]
7	C ₆ H ₃ (CH ₃) ₃	2.2	0.87	1.12	33.1 [a]
8	(C ₂ H ₅) ₂ O	4.2	0.83	1.05	34.6
9	CHCl ₃	4.7	0.16	0.51	39.1 [a]
10	CDCl ₃	4.7	0.19	0.51	39.0 [a]
11	CH ₂ Cl ₂	7.0	0.58	0.82	36.2
12	THF	8.21	0.65	0.86	37.4
13	CH ₃ COCH ₃	21.4	0.34	0.56	42.2
14	C ₆ H ₅ NO ₂	34.5	0.20	0.38	42.0
15	CH ₃ CN	37.5	-0.01	0.19	46.0
16	CH ₃ OH	33.7	0.03	—	55.5

[a] C. Reichardt, Liebigs Ann. Chem. 752, 64 (1971). Die Werte für CHCl₃ und CDCl₃ sind tatsächlich verschieden.

$(\epsilon - 1)/(2\epsilon + 1)$ ergab, entschieden wir uns dafür, die ΔG^0 -Werte gegen die solvatochromen Übergangsenergien $E_T(30)$ von Dimroth und Reichardt aufzutragen^[53, 54]. Die Kurve für das Methoxy-Derivat ist in Abbildung 1 wiedergegeben (eine sehr ähnliche Kurve wurde für das Äthoxy-Derivat erhalten); die Kurven für die Halogen-Verbindungen finden sich in Abbildung 2.

Man erhält eine gute lineare Beziehung, wenn man den Wert für Methanol ausläßt (nicht angegeben, weil sonst der Maßstab hätte verkleinert werden müssen) und die Werte für Benzol, Toluol, Chloroform, Deuteriochloroform und Methylenchlorid mit einigem Vorbehalt einbezieht. Die fehlende Übereinstimmung beim Methanol überrascht wegen der starken spezifischen Wechselwirkungen der Wasserstoff-Bindungen mit diesem Lösungsmittel nicht; diese müssen nicht unbedingt parallel zu E_T (einem Maß der Lösungsmittel-„Polarität“) verlaufen. Chloroform weicht sehr stark nur bei den Alkoxy-dioxanen, nicht aber bei den Halogen-Derivaten ab.

Gewöhnlich glaubt man, daß Abweichungen vom erwarteten Verhalten beim Chloroform auf einer Wasserstoff-Bindung beruhen, doch lehnen wir diese Hypothese aus mehreren Gründen ab: 1. Obwohl Deuteriochloroform eine weniger starke Wasserstoff-Bindung als Chloroform bildet, weicht es um den gleichen Betrag ab (Abb. 1). 2. Das Lö-

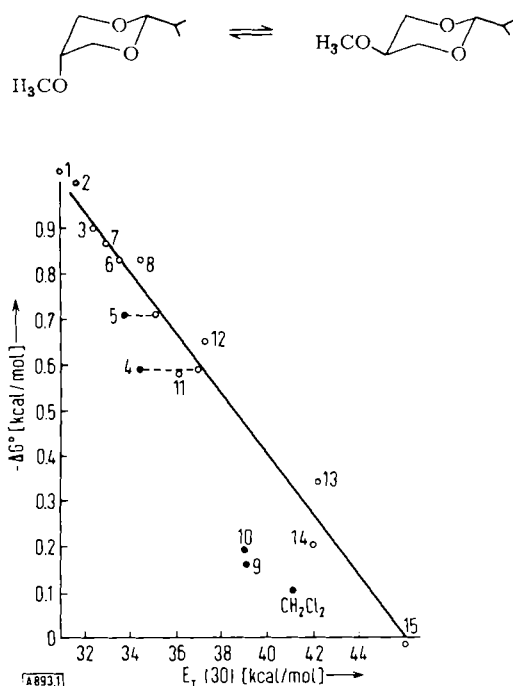


Abb. 1. Korrelation zwischen $-\Delta G^\circ$ -Werten und solvatochromen Übergangsenergien $E_T(30)$ für 2-Isopropyl-5-methoxy-1,3-dioxan (7) ($X = \text{CH}_3\text{O}$) in mehreren Lösungsmitteln. Die Zahlen beziehen sich auf die Nummern in Tabelle 8. Korrelationskoeffizient $r = 0.988$.

sungsmittel Methylenchlorid, das wesentlich schwächere Wasserstoff-Bindungen als Chloroform bildet, verhält sich ebenfalls anomal (Abb. 1). 3. Wenn die Wasserstoff-Bindung ein wesentlicher Grund für die Anomalie beim Chloroform wäre, müßte man erwarten, daß die äquatoriale (weniger polare, aber leichter einer Wasserstoff-Bindung zugängliche) Alkoxy-Gruppe bevorzugt sei, d. h., der für Chloroform gefundene Wert müßte in Abbildung 1 oberhalb der eingezeichneten Geraden liegen (der Wert für Methanol liegt tatsächlich dort), in Wirklichkeit befindet er sich aber darunter. Wir glauben, daß die Anomalie mit der speziellen (und bisher unbekannten) Lösungsmittelstruktur des Chloroforms zu tun hat, die auch für den relativ hohen E_T -Wert verantwortlich sein könnte und auch für die bekannte Tatsache, daß Chloroform polare Substanzen so gut löst.

Bei den aromatischen Lösungsmitteln ist interessant (Abb. 1), daß sich Benzol und in geringerem Ausmaß auch Toluol anomal, Mesitylen und tert.-Butyl-benzol aber nahezu normal verhalten. Tatsächlich kann die Annäherung an die Gerade bei Benzol und Toluol durch Austauschen der wahren E_T -Werte (34.5 und 33.9) gegen „angepaßte“ Werte (37.1 bzw. 35.3) verbessert werden. An dieser Stelle sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Korrelationsgeraden in den Abbildungen 1 und 2 mit diesen korrigierten E_T -Werten gezeichnet wurden; die „wahren“ E_T -Punkte sind schwarz markiert. In Abbildung 1 wurden auch die Werte von CHCl_3 , CDCl_3 und CH_2Cl_2 beim

Zeichnen der Korrelationsgeraden nicht berücksichtigt. Es ist klar, daß die Korrelation weniger gut wäre, wenn man auch die schwarzen Punkte einbezogen hätte; für Methoxy z. B. beträgt der Korrelationskoeffizient r bei Ein-

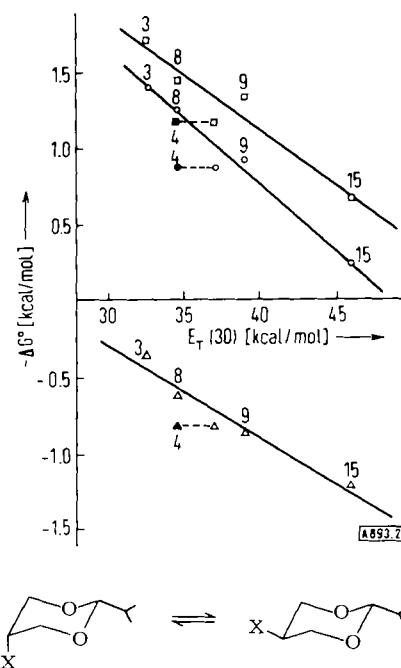
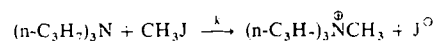


Abb. 2. Korrelation zwischen $-\Delta G^\circ$ -Werten und solvatochromen Übergangsenergien $E_T(30)$ für 2-Isopropyl-5-halogen-1,3-dioxane vom Typ (7) in mehreren Lösungsmitteln. Die Zahlen beziehen sich auf die Nummern in Tabelle 8. ($-\Delta-\Delta-$) $X = \text{F}$, $r = 0.972$; ($-\bigcirc-\bigcirc-$) $X = \text{Cl}$, $r = 0.984$; ($-\square-\square-$) $X = \text{Br}$, $r = 0.950$.

beziehung aller Punkte 0.917, bei Einbeziehung der „wahren“ Werte für Benzol und Toluol, jedoch nicht für die Halogenkohlenwasserstoffe, 0.963, und bei Verwendung der korrigierten Werte 0.988.

Die $-\Delta G^\circ(\text{OCH}_3)$ -Werte liefern möglicherweise eine Lösungsmittel-Skala, die besser als die vorhandenen Skalen ist. In Abbildung 3 ist $\log k$ für die Menschutkin-Reaktion



gegen $E_T(30)$ in elf Lösungsmitteln aufgetragen^[55] (nur solchen, deren $-\Delta G^\circ(\text{OCH}_3)$ -Werte bekannt sind; siehe unten). Der Korrelationskoeffizient von $r = 0.924$ ist recht gut; wenn man eine größere Anzahl von Lösungsmitteln verwendet^[56], erniedrigt er sich etwas auf 0.879. Schon früher war bekannt^[57], daß die Geschwindigkeiten der Menschutkin-Reaktion nicht immer der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels entspricht, obwohl im großen und ganzen die Reaktion, die über einen hochpolaren Übergangszustand geht, in stärker polaren Lösungsmitteln schneller verläuft. Besonders Benzol und Chloroform sind „schnellere“ Lösungsmittel, als ihre Dielektrizitätskonstanten zulassen. Abbildung 3 legt nahe, daß die Korrelation der Geschwindigkeit ($\log k$) mit $E_T(30)$ im Gegensatz dazu recht gut ist. Nochmals sei darauf hingewiesen, daß man bei Verwendung von „korrigierten“ Werten (siehe oben) für Benzol und Toluol (schwarze Kreise) bessere

Korrelationen erhält als mit den „wahren“ Werten (leere Kreise; diese Werte wurden zur Konstruktion der Korrelationsgeraden verwendet). Da die „korrigierten“ Werte sowohl in Abbildung 3 als auch in Abbildung 1 bessere Korrelationen ergeben, liegt die Vermutung nahe, daß eine direkte Auftragung von $\log k$ gegen $-\Delta G^0(\text{OCH}_3)$ eine bessere Korrelation geben könnte als die Auftragung von $\log k$ gegen $E_T(30)$ ohne den Kunstgriff einer Korrektur der Werte für die Aromaten. Abbildung 4 bestätigt diese Be-

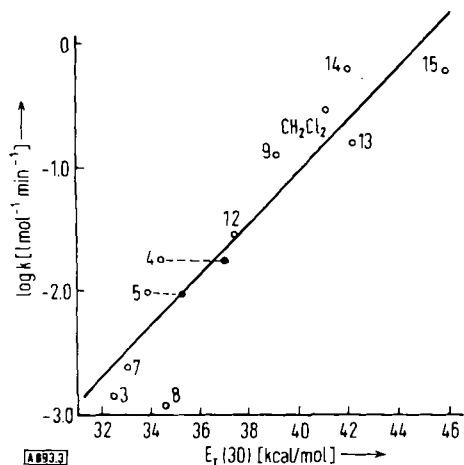


Abb. 3. Korrelation zwischen $\log k$ (Menschutkin-Reaktion) und solvatochromen Übergangsenergien $E_T(30)$ [55]. Die Zahlen beziehen sich auf die Nummern in Tabelle 8. $r = 0.924$.

hauptung und läßt vermuten, daß $-\Delta G^0(\text{OCH}_3)$ tatsächlich bei Reaktionen, die über stark polare Übergangszustände verlaufen, z. B. der Menschutkin-Reaktion, einen guten Maßstab für die Geschwindigkeiten in verschiedenen Lösungsmitteln gibt.

Über den Grund der Lösungsmittel-Anomalie bei Benzol und Toluol, die bei tert.-Butyl-benzol und Mesitylen nicht auftritt, gibt es bisher nur Vermutungen. Wir glauben, daß das Phänomen davon abhängt, wie weit das aromatische Molekül in den durch den gelösten Stoff gebildeten Hohlraum eindringt. Bei einem planaren Farbstoffmolekül (Basis der E_T -Skala) oder einem sterisch gehinderten Lösungsmittel (tert.-Butyl-benzol, Mesitylen) mag die Durchdringung gering sein. Bei einem sichelförmigen Molekül, z. B. einem 5-Alkoxy- oder 5-Halogen-1,3-dioxan, und

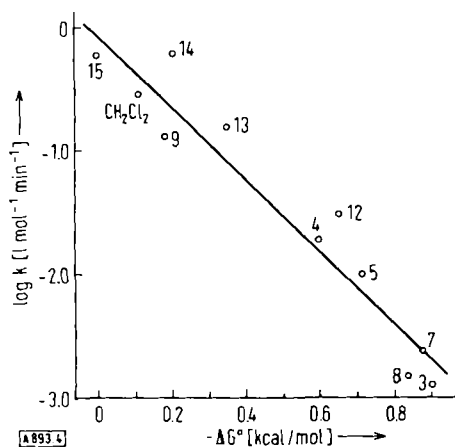


Abb. 4. Korrelation zwischen $\log k$ (Menschutkin-Reaktion) und $-\Delta G^0(\text{OCH}_3)$. Die Zahlen beziehen sich auf die Nummern in Tabelle 8. $r = 0.958$.

einem Lösungsmittel mit ebenen Molekülen wie Benzol könnten aber einige Lösungsmittelmoleküle in den Hohlraum eindringen und sich derart orientieren, daß sie andere dielektrische Eigenschaften als der Hauptteil des Lösungsmittels mit seinen beliebig orientierten Molekülen annehmen. (So könnte das Benzol-Molekül eine hohe mikroskopische Dielektrizitätskonstante in Richtung seiner π -Elektronen haben, d. h. im rechten Winkel zur Ringebene.) Diese Vermutungen müssen noch durch unabhängige Untersuchungen bestätigt werden; die Polarisierbarkeit der aromatischen Lösungsmittel in der Molekülebene könnte auch eine Rolle spielen.

4.3. 1,3-Dioxane mit 5-Nitro-, 5-Acetyl- und 5-Methylsulfinyl-Gruppe

Die ΔG^0 -Werte für Verbindungen vom Typ (7) mit Nitro-, Cyan- oder Methoxycarbonyl-Gruppe betragen in Acetonitril als Lösungsmittel 1,0, 0,55 bzw. -0.22 kcal/mol und in weniger polaren Medien (Tabelle 4) 0,38, -0.21 bzw. -0.82 kcal/mol. Es liegt ein typischer Lösungsmittel-Effekt vor. Der Wert für Methoxycarbonyl erscheint nicht ungewöhnlich, wenn man ihn mit dem für Methyl (Tabelle 4) vergleicht. Daß CN in Acetonitril als Lösungsmittel die axiale Position vorzieht, legt eine Anziehung zwischen der Cyan-Gruppe und den Sauerstoff-Atomen des Ringes nahe. In diesem Zusammenhang sollte daran erinnert werden, daß Bernsteinsäurenitril in flüssiger Phase die *gauche*-Konformation bevorzugt^[58].

Bei 5-Nitro-2-isopropyl-1,3-dioxan ergaben Untersuchungen der UV-Absorption der beiden Isomeren^[59] einen geringen, aber reproduzierbaren Unterschied des Absorptionsmaximums; das äquatoriale Isomere absorbierte bei 282 nm, das axiale bei 278 nm. Ein ähnlicher Unterschied wurde auch bei den Isomeren von 5-Methyl-5-nitro-2-isopropyl-1,3-dioxan gefunden. Dieser Befund erinnert an die bei einfachen Nitro-Verbindungen beobachtete Verschiebung, wenn man ein nichtpolares Lösungsmittel wie Hexan gegen ein polares wie Äther austauscht^[60]. Die Absorption bei 282 nm ist einem $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang zuzuschreiben; ihre Verschiebung zu kürzeren Wellenlängen wird durch Stabilisierung des Grundzustandes durch die Solvation der (einsamen) n-Elektronen erklärt. Der Übergangszustand wird durch diese Solvation nicht stabilisiert (obwohl er nach dem Franck-Condon-Prinzip noch assoziiertes Lösungsmittel enthalten muß). Als Ergebnis läßt sich sagen, daß die Energiedifferenz für den $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang in polaren Lösungsmitteln größer wird.

Wenn man diese Vorstellungen auf den vorliegenden Fall überträgt, kann man vermuten, daß bei der axialen Nitro-Verbindung die polare O—C—O-Region im Dioxan-Ring eine „innere Solvation“ der n-Elektronen der Nitrogruppen-Sauerstoffatome bewirkt; beim äquatorialen Isomeren kann aus sterischen Gründen keine solche Solvation stattfinden.

Die energetische Situation ist in Abbildung 5 wiedergegeben; die Differenz zwischen 278 und 282 nm entspricht einem Stabilitätsunterschied des Grundzustandes von 1,5 kcal/mol. Man nimmt an (Abb. 5), daß der angeregte Zustand bei beiden Isomeren dieselbe Energie hat; tatsächlich ist die auf dem $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang beruhende Absorption von

213.5 nm bei beiden Isomeren genau gleich. Da ΔG^0 für Nitro-cyclohexan -1.11 kcal/mol beträgt^[20] (vgl. Tabelle 4), beläuft sich der Unterschied zum 1,3-Dioxan-System, in welchem das axiale Isomere bevorzugt ist, auf 2.1 kcal/mol. Wenn nun 1.5 kcal/mol dieser Differenz auf „innere Solvation“ der axialen Nitro-Gruppe zurückgehen, wie in Abbildung 5 gezeigt, verbleiben nur 0.6 kcal/mol, und diese lassen sich leicht durch die fehlende Wechselwirkung mit den *syn*-axialen Wasserstoff-Atomen im axialen Nitro-cyclohexan erklären.

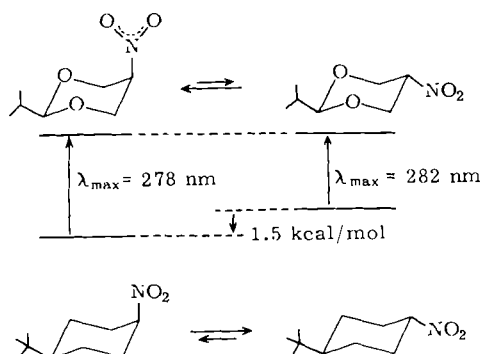


Abb. 5. Zur energetischen Situation bei 5-Nitro-2-isopropyl-1,3-dioxan in Acetonitril und 1-tert.-Butyl-4-nitrocyclohexan in CDCl_3 .

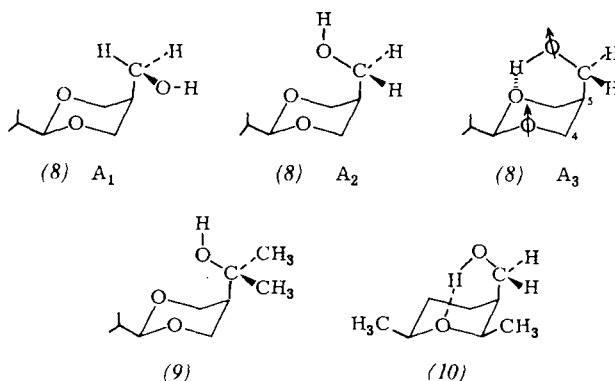
Eine ähnliche, wenn auch vielleicht etwas weniger scharf umrissene Situation wird bei der 5-Acetyl-Verbindung gefunden. Der $-\Delta G^0$ -Wert, 0.53 kcal/mol in Äther, 0.28 kcal/mol in Acetonitril, ist hier deutlich geringer als bei der Cyclohexan-Verbindung mit 1.5 kcal/mol (Tabelle 4); das Absorptionsmaximum von 281 nm beim äquatorialen Isomeren (Lösungsmittel Cyclohexan) verschiebt sich auf 273 nm beim axialen Isomeren^[61].

Die eindruckvollste Veränderung wird jedoch bei den Methylsulfinyl- und Methylsulfonyl-Gruppen gefunden; hier beobachtet man bei den Cyclohexan-Verbindungen eine Bevorzugung der äquatorialen Lage um etwa 1.5 kcal/mol (RSO) bis 2.5 kcal/mol (RSO_2)^[20], dagegen eine Bevorzugung der axialen Lage im 5-substituierten Dioxan um 0.6 kcal/mol (CH_3SO) und 1.1 kcal/mol (CH_3SO_2)^[48]. Die starke Stabilisierung des axialen Isomeren spiegelt sich auch im UV-Spektrum des Sulfoxids wider, das eine Verschiebung des normalen Maximums (das wahrscheinlich auf einem $n \rightarrow d$ -Übergang beruht) von 208 nm ($\epsilon = 3390$) nach 202.5 nm ($\epsilon = 1490$) zeigt. (Bei *cis*- und *trans*-1-tert.-Butyl-4-methylsulfinyl-cyclohexan, die beide bei 208 nm mit der gleichen Intensität absorbieren, wird keine entsprechende Änderung gefunden.) Beim axialen Sulfon deuten Fernkopplungskonstanten darauf hin, daß die Methylgruppe nach der Innenseite des Rings gedreht ist. Diese Beobachtung deutet auf eine überwältigende elektrostatische Anziehung ($\text{C}=\text{O}^- \cdots \text{S}^+ - \text{O}^-$) bei den axialen Sulfoxid- und Sulfon-Gruppen.

5. Stabilität von Wasserstoff-Bindungen

Bei der Besprechung von Tabelle 4 haben wir noch nicht diskutiert, daß die Hydroxymethyl-Gruppe die axiale Lage

bevorzugt. Man glaubte zuerst^[62], daß dies ebenso wie die entsprechende Vorliebe der OH-Gruppe auf eine intramolekulare Wasserstoff-Bindung zurückzuführen sei. Die Ähnlichkeit der ΔG^0 -Werte für Hydroxymethyl und Methoxymethyl macht aber diese Erklärung unwahrscheinlich; auf jeden Fall zeigten IR-Untersuchungen, daß beim *cis*-2-Isopropyl-5-hydroxymethyl-1,3-dioxan (8) intramolekulare Wasserstoff-Bindungen vollständig fehlen^[63-65].



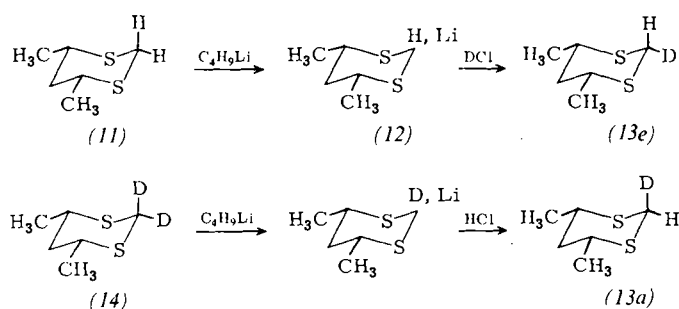
Dieser Befund überrascht insofern, als das acyclische Modell, 3-Methoxy-1-propanol, eine starke intramolekulare Wasserstoff-Bindung zeigt^[66]. Drei Hypothesen boten sich zur Erklärung der fehlenden Bindung in (8) an: 1. Die CH_2OH -Gruppe ist nach außen gedreht (A_1), weil dem Sauerstoff-Atom sonst nicht genügend Platz bleibt. 2. Die OH-Gruppe ist entweder nach oben (A_2) oder nach unten (A_3) gedreht, weil sich der Dipol am ungebundenen Ring-Sauerstoff und der $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ -Dipol in der (ungünstigen) wasserstoff-gebundenen Form A_3 abstoßen. 3. Die Segmente $\text{H}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}-5$ und $-\text{O}-\text{C}-6-\text{C}-5-\text{C}-4$ verdecken einander derart, daß keine Wasserstoff-Bindung möglich ist.

Um diese Hypothesen zu überprüfen, synthetisierten wir den tertiären Alkohol (9), in dem nun der Sauerstoff die abgebildete Stellung bevorzugen muß; die Alternativ-Konformationen mit Methyl „innerhalb“ des Ringes sind bekanntlich ungünstig^[43]. (9) zeigte tatsächlich intramolekulare Wasserstoff-Bindung, doch war diese Konformation nur in sehr geringem Umfang vorhanden, wie aus der niedrigen Intensität der IR-Bande der „wasserstoff-gebundenen“ Hydroxy-Gruppe hervorgeht. Wir schließen daraus, daß mangelnder Raum für den Sauerstoff „oberhalb“ des Ringes nicht der Hauptgrund für die fehlende Wasserstoff-Bindung bei (8) ist.

Als nächste Verbindung synthetisierten wir^[67] das Tetrahydropyran-Derivat (10). Das IR-Spektrum ließ auf eine Hydroxy-Gruppe schließen, die an einer starken intramolekularen Wasserstoff-Bindung beteiligt ist. Der wichtigste Unterschied zwischen (10) und (8) ist die Abwesenheit des zweiten Sauerstoff-Atoms im Ring. Es scheint daher, daß die Dipol-Dipol-Abstoßung in der „wasserstoff-gebundenen“ Form von (8), d. h. der zweite Grund (siehe oben), hauptsächlich für das Fehlen einer intramolekularen Wasserstoff-Bindung verantwortlich ist; in untergeordnetem Maße tragen möglicherweise auch die beiden anderen Gründe dazu bei.

6. Hochstereoselektiver H-D-Austausch

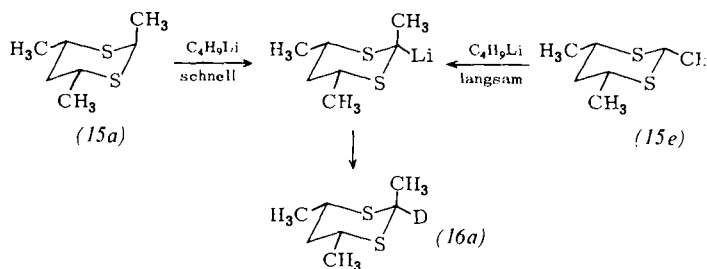
Wir wenden uns nun einem etwas anderen Thema zu. Im Verlauf unserer Arbeiten über alkyl-substituierte^[68] und hetero-substituierte^[69] 1,3-Dithiane hatten wir Gelegenheit, die Corey-Seebach-Reaktion^[70] bei einem anancomeren^[71] Dithian, nämlich dem *cis*-4,6-Dimethyl-Derivat (11) anzuwenden. Wir waren überrascht, daß die Umsetzung des entstehenden Lithium-Derivats mit DCl *nur* die äquatoriale Deuterium-Verbindung (13e), unter Ausschluß des axialen Isomeren (13a), ergab. Das axiale Isomere (13a) entstand dagegen als ausschließliches Produkt aus der 2,2-Dideuterium-Verbindung (14) durch Einführen von Lithium und anschließende Behandlung mit HCl; ein Vergleich der NMR-Spektren von (13e) und (13a) mit den Spektren künstlicher Gemische der beiden Isomeren zeigte, daß die beiden Produkte jeweils weniger als 1%, wahrscheinlich sogar weniger als 0.5%, vom anderen Konformeren enthielten^[72].



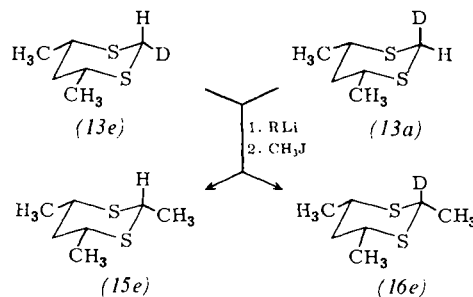
Die Lithiierung der isomeren Trimethyl-1,3-dithiane (15a) und (15e) und die anschließende Umsetzung mit DCl führte in beiden Fällen ausschließlich zum deuterierten *trans,trans*-Isomeren (16a)^[72]. Da in Äther und in 1,2-Dimethoxy-äthan die gleichen Ergebnisse erhalten werden^[73], haben wir es anscheinend mit einem Carbanion-Paar zu tun, das die äquatoriale Konformation vor der axialen vorzieht und das anschließend unter Retention der Konformation deuteriert bzw. protoniert wird^[74]. Die Alkylierung des Lithium-Derivats (12) mit Methyljodid findet ebenfalls ausschließlich von der äquatorialen Position her statt und ergibt nur (15e), nicht aber (15a)^[72].

Schon qualitative Beobachtungen zeigen deutlich, daß das Lithium-Derivat wesentlich schneller aus (15a) (Entfernung des äquatorialen H-2) als aus (15e) gebildet wird (Entfernung des axialen H-2). Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, daß das Derivat mit äquatoriale Lithium nicht nur thermodynamisch bevorzugt ist (siehe oben)^[7] - stärker als beim 4-*tert*-Butyl-cyclohexyl-lithium^[75] -, sondern daß die Abspaltung des äquatorialen Wasserstoffs auch kinetische Vorteile hat. Beim 2-*tert*-Butyl-*cis*-4,6-dimethyl-1,3-dithian würde in der Tat nur das Stereoisomere mit axialer *tert*-Butyl-Gruppe rasch das Lithium-Derivat bilden; dieses würde jedoch bei der Behandlung mit HCl trotz der beträchtlichen Vorliebe der 2-*tert*-Butyl-Gruppe für die äquatoriale Lage ($-\Delta G^0 =$

2.7 kcal/mol^[68]) ausschließlich das Isomere mit axialer *tert*-Butyl-Gruppe ergeben.



Die thermodynamische Tendenz des Metalls, die äquatoriale Stellung einzunehmen, ist offensichtlich recht groß; die Konformationsenergie beträgt vielleicht 4–5 kcal/mol. Von größerem Interesse dürfte die kinetische Tendenz zur hochstereospezifischen Wasserstoff-Abspaltung sein, da derartige Reaktionen ein Charakteristikum der Enzymchemie sind^[76]. Um diese kinetische Tendenz zu beurteilen, machten wir folgendes Experiment: Das aus (13e) und das aus (13a) erhaltene Lithium-Derivat wurde methyliert, damit es nicht mit unumgesetztem Ausgangsmaterial verwechselt werden konnte. Das methylierte Produkt (16e) wurde massenspektrometrisch auf Deuterium analysiert. Es sei darauf hingewiesen, daß kinetische Bevorzugung der Abspaltung von äquatorialem H oder D bei (13a) bzw. (13e) – falls es sie überhaupt geben sollte – durch den Isotopen-Effekt bei (13e) vermindert, bei (13a) jedoch vergrößert werden müßte. In der Tat enthielt das aus (13e) entstandene (15e) $21 \pm 5\%$ der deuterierten Verbindung (16e) (21% axialer Angriff, 79% äquatorialer Angriff), dagegen bildete sich aus (13a) die zu $95 \pm 2\%$ reine

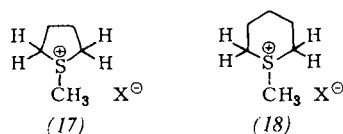


Deuterium-Verbindung (16e) (äquatorialer Angriff). Aus diesen Angaben kann man einen Selektivitätsfaktor von etwa 9 zugunsten der äquatorialen Wasserstoff-Abspaltung und einen Isotopen-Effekt von etwa 2.5 (dieser Betrag erscheint angemessen) errechnen^[77].

Für eine „Simulation“ von Enzymsystemen wäre es wünschenswert, eine Reaktion mit noch höherer Stereoselektivität im Abspaltungsschritt zur Verfügung zu haben. Über eine derartige hochstereoselektive Austauschreaktion berichteten unlängst Fava et al.^[78]: Das cyclische Sulfonium-Salz (17) soll nur zwei seiner vier α -Wasserstoff-Atome (neben den drei Methyl-Wasserstoff-Atomen) bei Einwirkung von D_2O und Basen bei $80^\circ C$ austauschen. Um diese Reaktion genauer zu erforschen, versuchten wir beim analogen Sulfonium-Salz (18) die ausgetauschten Wasser-

[*] Wir nehmen an, daß axiales und äquatoriales RLi sich durch Inversion des Anions schnell ineinander umwandeln.

stoff-Atome NMR-spektroskopisch zu lokalisieren; dies gelang jedoch nicht.



Wir konnten aber den Austausch massenspektrometrisch als eine sehr klare Folge von vier Reaktionen pseudo-erster Ordnung mit den relativen Geschwindigkeitskonstanten 4.40:3.00:1.83:0.84 analysieren^[79]. Die Interpretation dieser Konstanten erfordert Annahmen über einen sekundären Isotopen-Effekt – falls er überhaupt beteiligt ist – und über die Stereochemie des Austausches selbst. Wenn man einen Isotopen-Effekt von eins und einen Austausch unter Retention der Konfiguration annimmt, muß man folgern, daß die beiden Geschwindigkeitskonstanten für den Austausch der α -Wasserstoff-Atome im Verhältnis 3:1 stehen. Dieses Verhältnis kann aber auf 1:1 erniedrigt oder auf 5:1 erhöht sein, wenn man den Wert für den möglichen sekundären Isotopen-Effekt um $\pm 30\%$ variiert.

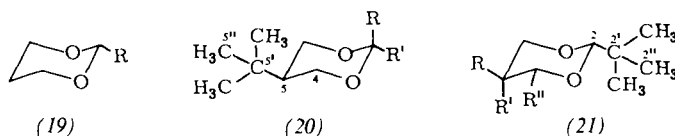
Da der Austausch im sechsgliedrigen Ring (18) nur sehr wenig selektiv war, untersuchten wir^[79] nochmals den fünfgliedrigen Ring (17) und fanden $k_1:k_2:k_3:k_4 = 5.66:3.00:0.48:0.22$. Mit den gleichen Annahmen wie oben ergibt sich hier ein Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten von 30:1 für den Austausch der α -Wasserstoff-Atome durch D_2O in NaOH bei 40°C; dieser Wert ist beträchtlich, allerdings nicht ganz so groß wie bei den früheren Untersuchungen gefunden^[78].

Warum der Austausch beim fünfgliedrigen Ring (17) stärker selektiv als beim sechsgliedrigen Ring (18) verläuft, ist z. Z. noch nicht bekannt; hervorzuheben ist, daß die Annahme, der Austausch verlief unter Retention der Konfiguration, falsch sein kann, und daß jeder Austausch unter Inversion die beobachteten Geschwindigkeiten verringern wird, denn dadurch tritt das zweite Wasserstoff-Atom an den Platz des ersten, wo es dann rasch ausgetauscht wird. Demnach sind unsere relativen Geschwindigkeiten unter Grenzwerte, und es ist möglich, daß die geringere Selektivität beim sechsgliedrigen Ring durch eine stärkere Inversion als beim fünfgliedrigen Ring vorgetäuscht wird.

7. Der Einfluß eines tert.-Butyl-Substituenten auf die Ring-Konformation

1955 gab Winstein^[80] eine wertvolle Anregung für konformationsanalytische Untersuchungen an beweglichen Systemen, als er vorschlug, einen 4-tert.-Butyl-Substituenten als „fixierende Gruppe“ in Cyclohexan-Systemen zu verwenden^[80]. Dieser Kunstgriff wurde seither vielfach angewendet (siehe Zusammenfassung^[81]); neuerdings wurde er jedoch auch kritisiert (Hinweise siehe in^[82]), da die tert.-Butyl-Gruppe die Eigenschaften des Systems sowohl durch Verzerrung als auch durch „through-space“- und „through-bond“-Effekte beeinflussen kann (und es in einigen Fällen auch tut).

Diese Punkte wurden nun auf mehreren Wegen näher geprüft. Bei der ersten Untersuchung^[82] wurden die 220-MHz-NMR-Spektren mehrerer 2-substituierter 1,3-Dioxane vom Typ (19) analysiert; man fand dabei, daß bei den Substituenten Methyl, Isopropyl, tert.-Butyl und Phenyl die vicinalen Kopplungskonstanten unverändert bei 12.4–12.5 Hz (4a/5a), 1.3 Hz (4e/5e), 5.0 Hz (4e/5a) und



2.6 Hz (4a/5e) lagen. Das 1H -NMR-Spektrum des unsubstituierten 1,3-Dioxans bei $-135^\circ C$, d. h. wesentlich unterhalb seiner Koaleszenz-Temperatur, kann unter Verwendung derselben Kopplungskonstanten sehr gut simuliert werden^[83]. Dementsprechend bewirken die 2-Alkyl-Gruppen innerhalb der Fehlergrenze dieser Methode keine Verzerrung; sollte bei der Simulation des Tieftemperatur-Spektrums irgendein in die Fehlergrenze fallender Effekt übersehen worden sein, so ist dieser zum mindesten für alle Alkyl-Gruppen gleich groß.

Ein weiterer Beweis dafür, daß keine nennenswerte Verzerrung vorliegt, wurde durch ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchung zahlreicher 2-substituierter 5-tert.-Butyl-1,3-dioxane (20) erbracht^[84]. Die chemischen Verschiebungen von C-4, C-5, C-5' und C-5'' sind in Tabelle 9 aufgeführt. Wiederum ergibt sich kein klarer Beweis für eine Verzerrung, obwohl die Verschiebung von C-5 bei der 2-tert.-Butyl-Verbindung sich etwas (vielleicht signifikant) von den entsprechenden Werten der anderen Verbindungen unterscheidet.

Tabelle 9. Chemische Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum 2-substituierter 5-tert.-Butyl-1,3-dioxane (20).

R	R'	C-5	C-5'	$-\delta$ (TMS) [ppm] C-5''	C-4
H	H	44.4 (44.5)	30.7 (31.3)	27.6 (27.0) [a]	68.5
CH ₃	H	44.6	30.5	27.7	68.6
(CH ₃) ₃ C	H	43.7	30.0	27.5	68.6
C ₆ H ₅	H	44.0	30.6	27.9	69.3
CH ₃	CH ₃	44.2 (44.3)	31.0 (31.7)	27.5 (26.9) [a]	[60.1] [b]

[a] Eingeklammerte Werte sind für Inhomogenität der Konformation korrigiert.

[b] Nicht vergleichbar.

In Tabelle 10 sind die Einflüsse von Substituenten an C-4 oder C-5 auf die chemischen Verschiebungen einer 2-tert.-Butyl-Gruppe und ihr angrenzendes Ring-Kohlenstoff-Atom in Verbindungen vom Typ (21) aufgeführt. Da den äquatorialen Substituenten an C-5 etwas weniger Raum als denen an C-2 bleibt, hätte man deutlichere Effekte in dieser Reihe erwarten können, die tatsächlich den Verhältnissen bei substituierten Cyclohexanen nahekommte. Die Angaben in Tabelle 10 lassen jedoch keine Schlüsse auf eine signifikante Verzerrung an C-2 zu, außer wenn sich ein axialer Substituent an C-5 befindet.

In letzter Zeit wurden auch die Strukturen von *trans*-4-tert.-Butyl-cyclohexyl-*p*-brombenzoat^[85], *cis*- und *trans*-4-tert.-Butyl-cyclohexyl-*p*-toluolsulfonat^[86] sowie *cis*-1-*p*-Bromphenyl-4-tert.-butyl-cyclohexan^[87] durch Röntgen-Beugung untersucht und in einigen Fällen mit den Strukturen von Cyclohexan-Derivaten ohne tert.-Butyl-Substituenten verglichen. Man fand, daß die tert.-Butyl-Gruppe etwas deformiert wird und die Wasserstoff-Atome an C-3 und C-5 etwas zusammengedrückt; die Untersuchungen lassen jedoch nur eine sehr geringe Deformation an C-1 vermuten (die nicht mit Sicherheit außerhalb der experimen-

Tabelle 10. Chemische Verschiebungen im ¹³C-NMR-Spektrum 4- oder 5-substituierter 2-tert.-Butyl-1,3-dioxane (21).

R	R'	R''	-δ (TMS) [ppm]		
			C-2	C-2'	C-2''
H	H	H	107.8	35.3	25.0
CH ₃	H	H	107.7	35.3	24.9
(CH ₃) ₃ C	H	H	107.2	35.0	25.0
H	H	CH ₃	107.3	35.1	25.0
H	CH ₃	H	108.1	35.3	24.7
CH ₃	CH ₃	H	108.4	35.0	25.2
H	(CH ₃) ₃ C	H	108.6	35.2	25.1

tellen Fehlergrenze liegt). Es erscheint demnach unwahrscheinlich, daß sich eine Verzerrung durch die 4-tert.-Butyl-Gruppe nachweisen lassen wird, außer in Fällen, bei denen sich extrem geringe geometrische Änderungen stark auswirken können, z. B. bei ¹⁹F-NMR-Untersuchungen^[88] und bei chemischen Reaktionen, die über einen stark komprimierten Übergangszustand oder einen Übergangszustand mit tiefgreifenden Änderungen an C-1 gegenüber dem Grundzustand verlaufen.

8. Schlußbetrachtung

Während die um ihrer selbst willen betriebene Konformationsanalyse an Modell-Verbindungen heute nicht mehr die gleiche Anziehungskraft wie vor vielleicht zwölf Jahren hat, bleibt die Methode nach wie vor äußerst brauchbar für die Erforschung allgemeiner chemischer Probleme. Dazu zählen Untersuchungen der Wechselwirkung zwischen nicht gebundenen Atomen, des physikalischen und chemischen Einflusses einsamer Elektronenpaare, der Lösungsmittel-Effekte und der Auswirkungen von Wasserstoff-Bindungen. Einige Verbindungen mit Heteroatomen, speziell mit Schwefel, eignen sich zur Untersuchung hochstereoselektiver Reaktionen von möglicherweise biochemischer Bedeutung. Schließlich macht die steigende Bedeutung der ¹³C-NMR-Spektroskopie es wünschenswert, alle möglichen Konformationsfaktoren, welche die chemische Verschiebung bei ¹³C beeinflussen, ausführlich zu untersuchen. Wir setzen unsere Forschungen auf diesen Gebieten fort.

Dankbar erwähnt sei die Zusammenarbeit mit Professor David M. Grant, University of Utah, Professor Alan J. Jones, University of Alberta, und Professor Raymond J. Abraham, University of Liverpool. Die hier beschriebenen Untersuchungen wurden von mehreren fähigen Mitarbeitern ausgeführt: William F. Bailey, Dr. Harold Banks, Janet E. Dennis, Dr.

Nicholas Dennis, Dr. Slayton A. Evans, Dr. Armando A. Hartmann, Dr. Otmar Hofer, Dr. Moses Kaloustian, Laurence D. Kopp, Dr. Sorin Mager und Dr. Jean M. McKenna. Finanziell wurden die Arbeiten unterstützt von der National Science Foundation, dem Petroleum Research Fund der American Chemical Society, dem Air Force Office of Scientific Research, dem U. S. Army Research Office und der Warner-Lambert Pharmaceutical Corporation.

Eingegangen am 24. Januar 1972 [A 893]

Übersetzt von Dipl.-Chem. Johanna Förster, Ludwigshafen

[1] Nach einem Vortrag beim 23. IUPAC-Kongreß in Boston, Mass., im Juli 1971. Original-Veröffentlichung: XXIII. International Congress of Pure and Applied Chemistry. Butterworths, London 1971. Bd. 7, S. 219ff. Dieser auf den neuesten Stand gebrachte Fortschrittsbericht erscheint mit Genehmigung der International Union of Pure and Applied Chemistry.

[2] Kurze Zusammenfassung der Beiträge von Barton und Hassel siehe E. L. Eliel, *Science* 166, 718 (1969); siehe dazu auch *Angew. Chem.* 82, 821, 827 (1970).

[3] Übersetzung von Hassels und Nachdruck von Bartons grundlegenden Veröffentlichungen auf diesem Gebiet siehe N. L. Allinger u. E. L. Eliel: *Topics in Stereochemistry*. Interscience, New York 1971, Bd. 6.

[4] E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal u. G. A. Morrison: *Conformational Analysis*. Interscience, New York 1965.

[5] M. Hanack: *Conformation Theory*. Academic Press, New York 1965.

[6] J. McKenna: *Conformational Analysis of Organic Compounds*. The Royal Institute of Chemistry Lecture Series, London 1966, Nr. 1.

[7] Plenarvorträge beim Symposium on Conformational Analysis, Brüssel 1969; *Pure Appl. Chem.* 25, 465–666 (1971).

[8] G. Chiurdoglu: *Conformational Analysis*. Academic Press, New York 1971.

[9] Vorträge beim Symposium on Conformational Analysis, XXIIIrd International Congress, IUPAC, Boston 1971; *Pure Appl. Chem. Suppl.* 7 (1971).

[10] Ältere Übersichten siehe a) F. G. Riddell, *Quart. Rev. Chem. Soc.* 21, 362 (1967); b) C. Romers, C. Altona, H. R. Buys u. E. Havinga, *Top. Stereochem.* 4, 39 (1969); c) E. L. Eliel, *Kemisk Tidskr.* 81, Nr. 6/7, S. 22 (1969); d) E. L. Eliel, *Accounts Chem. Res.* 3, 1 (1970); e) E. L. Eliel, *Pure Appl. Chem.* 25, 509 (1971).

[11] K. Pihlaja u. S. Luoma, *Acta Chem. Scand.* 22, 2401 (1968).

[12] R. M. Clay, G. M. Kellie u. F. G. Riddell, persönliche Mitteilung.

[13] K. Pihlaja u. J. Jalonen, *Org. Mass Spectrom.* 5, 1363 (1971).

[14] G. M. Kellie u. F. G. Riddell, *J. C. S. Chem. Commun.* 1972, 42.

[15] a) J. B. Lambert, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 1836 (1967); b) H. R. Buys, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 88, 1003 (1969).

[16] a) N. L. Allinger, persönliche Mitteilung; siehe z. B. N. L. Allinger, J. A. Hirsch, M. A. Miller u. I. J. Tyminski, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 337 (1969); b) R. J. Ouellette, persönliche Mitteilung.

[17] F. W. Nader u. E. L. Eliel, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 3050 (1970).

[18] R. U. Lemieux u. P. Chu, *Abstr. Pap. Amer. Chem. Soc.* 133. Meeting, S. 31 N (1958); R. U. Lemieux in P. de Mayo: *Molecular Rearrangements*. Interscience, New York 1964, S. 723ff.

[19] A. J. de Kok u. C. Romers, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 89, 313 (1970).

[20] J. A. Hirsch, *Top. Stereochem.* 1, 199 (1967). Neuere –ΔG°-Werte siehe auch F. R. Jensen, C. H. Bushweller u. B. H. Beck, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 344 (1969).

[21] N. L. Allinger u. M. T. Tribble, *Tetrahedron Lett.* 1971, 3259.

[22] Vgl. R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.* 25, 527 (1971).

[23] E. L. Eliel u. W. F. Bailey, unveröffentlichte Beobachtungen.

[24] R. J. Ouellette, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 3089 (1964).

[25] R. M. Enanoza, Ph. D. Dissertation, University of Notre Dame, Notre Dame, Ind. 1971; E. L. Eliel u. R. Enanoza, *J. Amer. Chem. Soc.*, im Druck.

[26] R. J. Ouellette, K. Liptak u. G. E. Booth, *J. Org. Chem.* 31, 546 (1966).

[27] a) E. L. Eliel u. J. M. McKenna, unveröffentlichte Beobachtungen; b) K. Pihlaja et al., *Suom. Kemistilehti B* 43, 171, 175 (1970).

[28] Siehe z. B. E. L. Eliel u. F. W. Nader, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 584 (1970).

- [29] J. T. Edward, *Chem. Ind. (London)* 1955, 1102.
- [30] S. J. Angyal, *Angew. Chem.* 81, 172 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* 8, 157 (1969); J.-C. Martin, *Ann. Chim.* [14] 6, 205 (1971); N. S. Zefirov u. N. M. Shechtman, *Usp. Khim.* 40, 593 (1971).
- [31] V. M. Kubo, *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo* 29, 179 (1936).
- [32] K. Aoki, *J. Chem. Soc. Jap.* 74, 110 (1953).
- [33] E. L. Eliel u. C. A. Giza, *J. Org. Chem.* 33, 3754 (1968); siehe auch C. B. Anderson u. D. T. Sepp, *Tetrahedron* 24, 1707 (1968); G. O. Pierson u. O. A. Runquist, *J. Org. Chem.* 33, 2572 (1968).
- [34] A. J. de Hoog, H. R. Buys, C. Altona u. E. Havinga, *Tetrahedron* 25, 3365 (1969); A. J. de Hoog u. H. R. Buys, *Tetrahedron Lett.* 1969, 4175.
- [35] R. O. Hutchins, L. D. Kopp u. E. L. Eliel, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 7174 (1968).
- [36] H. Booth u. R. U. Lemieux, *Can. J. Chem.* 49, 777 (1971).
- [37] E. L. Eliel, L. D. Kopp, J. E. Dennis u. S. A. Evans, *Tetrahedron Lett.* 1971, 3409.
- [38] R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky u. M. Snarey, *J. Chem. Soc. B* 131 (1970).
- [39] F. G. Riddell u. D. A. R. Williams, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2073.
- [40] J. E. Dennis u. E. L. Eliel, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [41] S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel u. I. G. Csizmadia, *J. Chem. Soc. B* 1971, 136.
- [42] C. Altona, Dissertation, Universität Leiden 1964; siehe [10b], dort S. 73–77.
- [43] E. L. Eliel u. M. C. Knoeber, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 3444 (1968).
- [44] E. L. Eliel u. M. K. Kaloustian, *Chem. Commun.* 1970, 290.
- [44a] E. L. Eliel, D. G. Neilson u. E. C. Gilbert, *Chem. Commun.* 1968, 360.
- [44b] G. W. Buchanan u. J. B. Stothers, *Chem. Commun.* 1967, 1250.
- [44c] E. L. Eliel u. M. C. Reese, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 1560 (1968).
- [45] N. Baggett, M. A. Bukhari, A. B. Foster, J. Lehmann u. J. M. Webber, *J. Chem. Soc.* 1963, 4157; S. A. Barker, A. B. Foster, A. H. Haines, J. Lehmann, J. M. Webber u. G. Zweifel, *ibid.* 1963, 4161.
- [45a] E. L. Eliel u. E. C. Gilbert, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 5487 (1969).
- [46] R. J. Abraham, H. D. Banks, E. L. Eliel, O. Hofer u. M. K. Kaloustian, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 1913 (1972).
- [47] P. Klaboe u. J. R. Nielsen, *J. Chem. Phys.* 33, 1764 (1960).
- [48] E. L. Eliel u. S. A. Evans, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [49] N. S. Zefirov, V. S. Blagoveshchensky, I. V. Kazimirchik u. N. S. Surova, *Tetrahedron* 27, 3111 (1971).
- [50] R. J. Abraham u. G. Gatti, *J. Chem. Soc. B* 1969, 961.
- [51] D. J. Sikkema, Dissertation, Universität Leiden 1969.
- [52] E. L. Eliel u. O. Hofer, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [53] K. Dimroth, C. Reichardt, T. Siepmann u. F. Bohlmann, *Liebigs Ann. Chem.* 661, 1 (1963).
- [54] Übersichten: C. Reichardt, *Angew. Chem.* 77, 30 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 29 (1965); Lösungsmittel-Effekte in der Organischen Chemie. Verlag Chemie, Weinheim 1969.
- [55] C. Lassau u. J.-C. Jungers, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, 2678.
- [56] Wir danken Herrn Prof. C. Reichardt, Marburg, für diese Angaben.
- [57] E. L. Eliel in M. S. Newman: *Steric Effects in Organic Chemistry*. Wiley, New York 1956, S. 70.
- [58] W. E. Fitzgerald u. G. J. Janz, *J. Mol. Spectrosc.* 1, 49 (1957).
- [59] E. L. Eliel, N. Dennis u. M. S. Kaloustian, unveröffentlichte Beobachtungen; siehe auch B. Kedzierski, H. Pietrowska u. T. Urbanski, *Chem. Ind. (London)* 1971, 1302.
- [60] N. S. Bayliss u. E. G. McRae, *J. Phys. Chem.* 58, 1006 (1954).
- [61] E. L. Eliel u. S. Mager, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [62] J. Delmau, J.-C. Duplan u. M. Davidson, *Tetrahedron* 23, 4371 (1967).
- [63] R. Dratler u. P. Laszlo, *Tetrahedron Lett.* 1970, 2607.
- [64] E. L. Eliel u. H. D. Banks, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 4730 (1970).
- [65] J. Delmau, persönliche Mitteilung vom 5. Nov. 1969.
- [66] A. B. Foster, A. H. Haines u. M. Stacey, *Tetrahedron* 16, 177 (1961).
- [67] E. L. Eliel u. H. D. Banks, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 171 (1972).
- [68] E. L. Eliel u. R. O. Hutchins, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 2703 (1969).
- [69] A. A. Hartmann, Ph. D. Dissertation, University of Notre Dame, Notre Dame, Ind. 1971.
- [70] Siehe dazu D. Seebach, *Synthesis* 1, 17 (1969).
- [71] M. Anteunis, D. Tavernier u. F. Borremans, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 75, 396 (1966).
- [72] A. A. Hartmann u. E. L. Eliel, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 2572 (1971).
- [73] E. L. Eliel u. A. Abatjoglou, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [74] Ähnliche Beobachtungen gelangen T. Durst u. M. Nishio, persönliche Mitteilungen.
- [75] W. H. Glaze, C. M. Selman, A. L. Ball u. L. E. Bray, *J. Org. Chem.* 34, 641 (1969).
- [76] D. Arigoni u. E. L. Eliel, *Top. Stereochem.* 4, 127 (1969).
- [77] E. L. Eliel, A. Abatjoglou u. A. A. Hartmann, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 4786 (1972).
- [78] G. Barbarella, A. Garbesi u. A. Fava, *Helv. Chim. Acta* 54, 341, 2297 (1971).
- [79] E. L. Eliel u. O. Hofer, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [80] S. Winstein u. N. J. Holness, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 5562 (1955).
- [81] E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal u. G. A. Morrison: *Conformational Analysis*. Interscience New York 1965, S. 48ff.
- [82] H. R. Buys u. E. L. Eliel, *Tetrahedron Lett.* 1970, 2779.
- [83] E. L. Eliel u. W. F. Bailey, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [84] A. J. Jones, E. L. Eliel, D. M. Grant, M. C. Knoeber u. W. F. Bailey, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 4772 (1971). Zu den ¹³C-NMR-Spektren der 1,3-Dioxane siehe auch G. M. Kellie u. F. G. Riddell, *J. Chem. Soc. B* 1971, 1030.
- [85] R. Parthasarathy, J. Ohrt, H. B. Kagan u. J. C. Fiaud, *Tetrahedron* 28, 1529 (1972).
- [86] V. James u. J. McConnell, *Tetrahedron* 27, 5475 (1971); P. L. Johnson, J. P. Schaefer, V. J. James u. J. M. McConnell, *ibid.*, im Druck; P. L. Johnson, C. J. Cheer, J. P. Schaefer, V. J. James u. F. H. Moore, *ibid.*, im Druck.
- [87] G. Berti, B. Macchia u. F. Macchia, *Tetrahedron Lett.* 1971, 3205.
- [88] E. L. Eliel u. R. J. L. Martin, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 682 (1968).