

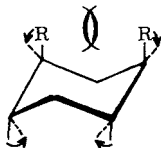
HEINZ DÜRR¹⁾, GUY OURISSON und BERNARD WAEGELLDer Reflex-Effekt, VII²⁾

Aus dem Institut de Chimie, Strasbourg, Frankreich

(Eingegangen am 21. Juli 1964)

Die Reindarstellung der α -Monobrom- und der α,α' - und der α,β -Dibrom-Derivate des 1.1-Dimethyl-cyclohexanons-(3) und deren Strukturermittlung werden beschrieben. Untersuchungen der Lage des Gleichgewichts bei 2.2- bzw. 4.4-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (VI) bzw. (II) und 2.4-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (VII) dienen dem Studium des Reflex-Effekts. Das Konformerengleichgewicht von 2- und 4-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (III) bzw. (IV) in Solventien verschiedener Polarität wird mit Hilfe von UV-, IR- und NMR-Messungen bestimmt. Diese Ergebnisse werden zur Präzisierung der Meßmethodik und zur Erfassung des Reflex-Effekts ausgewertet.

1958 wurde von C. SANDRIS und G. OURISSON³⁾ ein neuer Effekt in die Konformationsanalyse eingeführt: zwei 1.3-ständige *cis*-axiale Substituenten eines Cyclohexanringes beeinflussen (d. h. destabilisieren) andere axiale Substituenten *nicht nur* an derselben Seite des Ringes, sondern *auch an der gegenüberliegenden Seite*. Dieser sogenannte „Reflex-Effekt“ wurde auf die Verformung des Ringes durch die Wechselwirkung der *cis*-axialen Substituenten zurückgeführt. Es wurde postuliert, daß die Abstoßung der beiden axialen Gruppen zu einem Zusammenrücken der *trans*-axialen Bindungsrichtungen führt (s. Skizze). Den ersten Beispielen für diesen Effekt³⁾ wurden später einige weitere durch D. H. BARTON und G. A. MORRISON⁴⁾ sowie J. LEVISALLES und Mitarb.⁵⁾ hinzugefügt.



B. WAEGELL und G. OURISSON⁶⁾ konnten den Reflex-Effekt nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ durch Messung der Dipolmomente und UV- und IR-spektroskopische Untersuchung des Konformerengleichgewichts des 2-Brom-1.1.5.5-tetramethyl-cyclohexanons-(3) erfassen. Eine Berechnung der Winkelverhältnisse und der Geometrie dieses Modells erklärte eindeutig die postulierte „Reflex-Verformung“⁷⁾; überdies wurden die eingeführten Annahmen (insbesondere die der Sesselform des Ringes) röntgenographisch durch L. C. GOAMAN und D. F. GRANT⁸⁾ bewiesen.

Der „umgekehrte“ Reflex-Effekt, durch den axiale Substituenten infolge einer „Einbiegung“ axialer Gruppen (z. B. bei einer $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ -Brücke) an der gegenüberliegenden Seite des Ringes energetisch begünstigt werden, wurde dann von J. DURO-

¹⁾ Anschrift: Universität des Saarlandes, Saarbrücken 15.

²⁾ VI. Mitteil.: B. WAEGELL, Bull. Soc. chim. France **1964**, 855.

³⁾ Bull. Soc. chim. France **1958**, 1524.

⁴⁾ Fortschr. Chem. org. Naturstoffe **19**, 165 [1961].

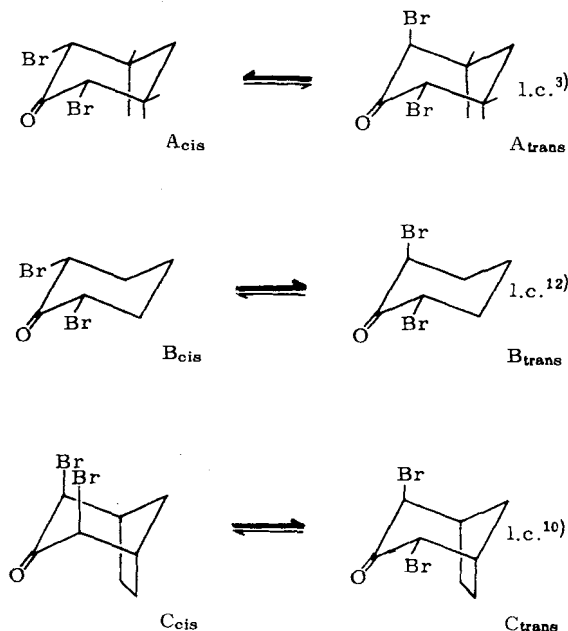
⁵⁾ A. LABLACHE-COMBIER und J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim. France **1964**, 2236.

⁶⁾ Bull. Soc. chim. France **1963**, 496.

⁷⁾ B. WAEGELL, P. POUZET und G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France **1963**, 1821.

⁸⁾ Tetrahedron [London] **19**, 1531 [1963].

CHER und H. FAVRE⁹⁾ sowie von B. WAEGELL und C. W. JEFFORD¹⁰⁾ in der Bicyclo-[3.2.1]octan-Reihe gefunden; die früher beschriebenen Ergebnisse wurden durch Kernresonanzspektroskopie von WAEGELL²⁾ völlig bestätigt. *Der Reflex-Effekt ist also experimentell bewiesen.* Er erlaubt beispielsweise die Stabilität der α,α' -Dibromketone A_{cis} , B_{trans} und C_{trans} auf einfache Weise zu erklären. Auch in der Polyterpenchemie ist er wichtig, da dort 1.3-diaxiale Wechselwirkungen häufig vorkommen.



Bisher war jedoch noch nicht klar, ob der Effekt wirklich, wie angenommen, von der *Verformung* des Ringes herrührte. Ein direkter Einfluß voluminöser Substituenten (Br- und CH_3 -Gruppierung), wenn sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, konnte noch nicht ausgeschlossen werden¹¹⁾.

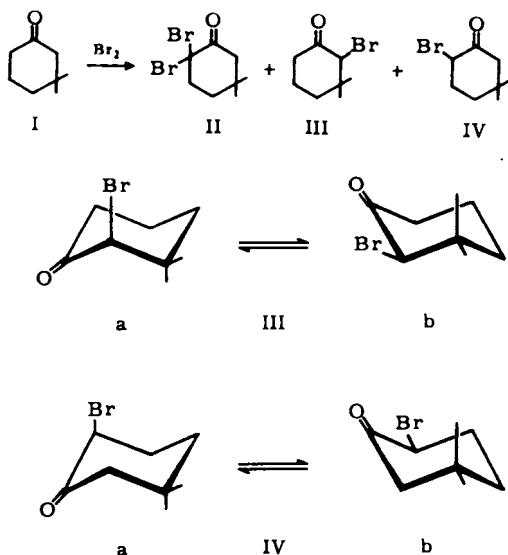
Daher haben wir das einfachere System des 1.1-Dimethyl-cyclohexanons-(3) (I) untersucht und berichten hier über die Darstellung der isomeren Bromketone III und IV und die spektroskopische Bestimmung ihres Konformerengleichgewichts. Wir erwarteten, daß man in diesem Gleichgewicht keine Anomalie beobachten sollte, da hier keine 1.3-diaxiale Wechselwirkung vorhanden ist. Das Konformerengleichgewicht sollte also dem des methylfreien α -Brom-cyclohexanons und nicht dem des Tetramethyl-cyclohexanons ähnlich sein. Wie im folgenden gezeigt wird, ließ sich diese Hypothese bestätigen.

⁹⁾ Canad. J. Chem. **42**, 260 [1964].

¹⁰⁾ Bull. Soc. chim. France **1964**, 844.

¹¹⁾ Diese sterische Hinderung einer äquatorialen CH_3 -Gruppe durch einen axialen Bromsubstituenten und vice versa soll hier als „Br_{ax}-CH_{3äq}-Effekt“ bezeichnet werden.

¹²⁾ E. J. COREY, J. Amer. chem. Soc. **76**, 175 [1954].



Als Ausgangsmaterial wurde 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (I) nach E. KNOEVENAGEL und A. KLÄGES¹³⁾ sowie G. BÜCHI et al.¹⁴⁾ dargestellt (vgl. auch l. c.¹⁵⁾). Bei der direkten Bromierung von I in Eisessig¹⁶⁾ bildete sich jedoch kein reines Bromid, sondern ein Gemisch aus verschiedenen mono- und dibromierten Cyclohexanonen¹⁷⁾.

Neben 11% 4,4-Dibrom-1,1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (II)¹⁸⁾ erhielten wir als Hauptprodukt 58% eines Gemisches an Monobrom-1,1-dimethyl-cyclohexanonen. Dieses bestand auf Grund gaschromatographischer und NMR-spektroskopischer Auswertung aus ca. 20% 2-Brom-1,1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (III) und ca. 80% 4-Brom-1,1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (IV). Die Substitution von I vollzieht sich demnach überwiegend auf der sterisch weniger behinderten Seite, im Einklang mit dem Befund von H. FAVRE und Mitarbb.¹⁷⁾, wonach auch die Bildung des Enolacetates aus I bei kinetisch gesteuerter Reaktion nur zu 38% und bei thermodynamisch gelenkter Reaktion zu 27% in der sterisch stärker behinderten Richtung erfolgt. Die Bromierung von I würde demnach mehr einer thermodynamisch gelenkten Reaktion entsprechen.

Eine wesentlich spezifischere Synthese ging von der 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-carbonsäure-(2) (V) aus, die nach U. STEINER und A. WILLHALM¹⁹⁾ leicht zugänglich ist. Führt man die bereits von E. J. COREY²⁰⁾ an Cyclohexanon versuchte Bromie-

¹³⁾ Liebigs Ann. Chem. **281**, 94 [1894].

¹⁴⁾ G. BÜCHI, O. JEGER und L. RUZICKA, Helv. chim. Acta **31**, 241 [1948].

¹⁵⁾ A. J. BIRCH und M. SMITH, Proc. chem. Soc. [London] **1962**, 357.

¹⁶⁾ H. SCHINZ und A. BRENNER, Helv. chim. Acta **35**, 1623 [1952].

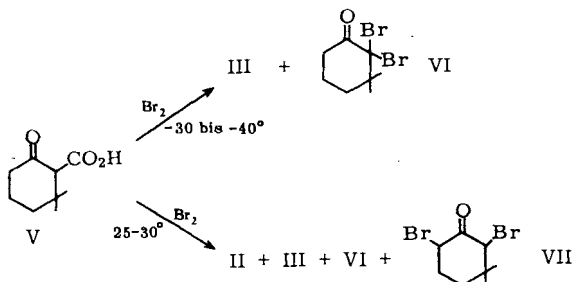
¹⁷⁾ J. CHAMPAGNE, H. FAVRE, D. VOGELLE und J. ZWIBOWSKI, Canad. J. Chem. **42**, 212 [1964].

¹⁸⁾ In der Literatur ist keines der dibromierten Derivate beschrieben.

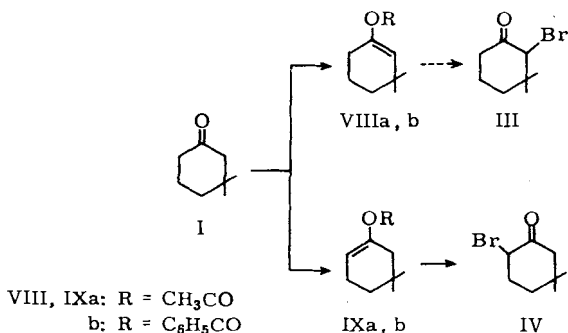
¹⁹⁾ Helv. chim. Acta **35**, 1752 [1952].

²⁰⁾ J. Amer. chem. Soc. **75**, 3297 [1953].

ung bei -30 bis -40° aus, so erhielt man 47% 2,2-Dibrom-1,1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (VI) neben 8% reinem III. Wurde dieselbe Reaktion bei Raumtemperatur ausgeführt, so entstanden neben III und VI infolge der Decarboxylierung von V noch 2,4-Dibrom-1,1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (VII) und II.



Ein zweiter spezifischer Weg ging von den Enolacetaten aus²¹⁾. Durch Umsetzen von I mit Isopropenylacetat erhielt man in guter Ausbeute ein Gemisch der Enolacetate VIIIa und IXa. Die gaschromatographische Trennung lieferte die beiden reinen Komponenten²²⁾, die sich mit Hilfe der NMR-Spektren leicht identifizieren und charakterisieren lassen¹⁷⁾.



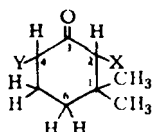
Während das NMR-Spektrum von VIII für das olefinische Proton an C-2 ein Singulett bei 4.93τ aufweist, das noch schwach mit dem C-4-Proton koppelt ($4J = 1.2 \text{ Hz}$), findet man im NMR-Spektrum von IX ein Signal bei 4.73τ , das dem olefinischen Proton an C-4 zuzuschreiben ist und das die erwartete Feinstruktur durch $4J$ -Kopplung mit dem C-2-Proton zeigt ($3J = 3.5 \text{ Hz}$, $4J \approx 1 \text{ Hz}$).

Bromierung von IXa in Eisessig ergab 39% Bromketon IV neben einer Spur II. Durch Chromatographie an Kieselgel war IV jedoch rein erhältlich.

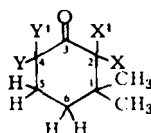
Eine Bromierung der Enolbenzoate von I wurde ebenfalls in Betracht gezogen, weil hier eventuell *ausschließlich* ein Isomeres entstehen könnte; die Benzoylierung von I ergab aber ebenfalls nur ein Gemisch der beiden möglichen Enolbenzoate im Verhältnis VIIIb : IXb = 47 : 53, d. h. bei der thermodynamisch gesteuerten Reaktion sind die Isomeren VIIIa und VIIIb nur unwesentlich weniger stabil als IXa und IXb.

²¹⁾ R. HANNA, Dissertat. Univ. Strasbourg 1961, S. 58.

²²⁾ Für diese Trennung sei M. SERPINET von der Société d'Électro-chimie d'Électro-métallurgie et des Aciéries Électriques d'Ugine, Lyon, gedankt.



	III	IV	VII
X	Br	H	Br
Y	H	Br	Br



	II	VI
X = X'	H	Br
Y = Y'	Br	H

Die Struktur der Bromide II, III, IV, VI und VII wurde durch UV- und IR-Spektroskopie, vor allem aber auch durch die NMR-Spektren bewiesen (s. auch Versuchsteil).

Das NMR-Spektrum von II ergibt ein Singulett bei 7.34 τ (2 Protonen) für die Wasserstoffatome in 2-Stellung und in erster Näherung zwei Triplets bei 7.20 und 8.30 τ , die von den beiden H-5- und H-6-Protonen herrühren.

Das NMR-Spektrum von VI zeigt ein Triplett bei 7.10 τ ($J = 6$ Hz) für die H-4-Protonen und ein Multiplett bei 8.12 τ für die $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ -Gruppierung neben dem bei 8.73 τ auftretenden CH_3 -Signal.

III weist im NMR-Spektrum ein Triplett bei 6.02 τ ($J = 1$ Hz) für das H-2-Proton auf, daneben noch zwei Multipletts bei 6.89–7.34 und 7.62–8.32 τ , die von den CH_2 -Gruppen der C-4 bzw. der C-5- und C-6-Protonen herrühren. Das CH_3 -Singulett bei 8.90 τ tritt nur zufällig als solches auf, da man — wie dies tatsächlich bei IV beobachtet wird — zwei Singuletts („axiales“ und „äquatoriales Konformer“) erwarten sollte.

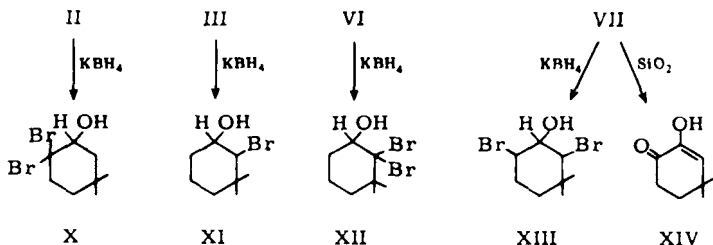
Das NMR-Spektrum von IV steht ebenfalls im Einklang mit der postulierten Struktur. Bei 9.02 τ und 9.10 τ erscheinen die beiden Singuletts der nicht identischen CH_3 -Gruppen; an diese schließt sich von 8.7 bis 7.5 τ ein kompliziertes Multiplett der CH_2 -Gruppen an. Die nicht identischen C-2-Protonen treten als Dubletts bei 7.10 und 7.90 τ auf, während die CHBr -Gruppierung näherungsweise ein Triplett bei 5.54 τ ($J = 5.3$ Hz) ergibt.

Das Dibromid VII kann noch auf andere Weise, und zwar durch thermische Isomerisierung von II bzw. VI, dargestellt werden²³⁾.

Dieser Befund erweist die Bildung von II und VI in einer kinetisch gelenkten Reaktion, während VII in einer thermodynamisch gesteuerten Reaktion gebildet wird.

Alle Bromide sind relativ instabile Verbindungen; während II und VI einige Zeit bei Raumtemperatur beständig sind, lassen sich III, IV und VII nur bei 0° und unter Lichtausschluß aufbewahren. Sowohl Destillation als auch Chromatographie sind mit teilweiser Zersetzung der Produkte verbunden.

Als weitere Strukturbeweise wurden Reaktionen herangezogen, die hier nur schematisch angedeutet werden sollen, nämlich die Reduktion mit Kaliumboranat zu Bromhydrinen und außerdem bei VII die Umsetzung mit SiO_2 zum α -Diketon-Enol XIV (s. Versuchsteil).



²³⁾ s. Seite 1863.

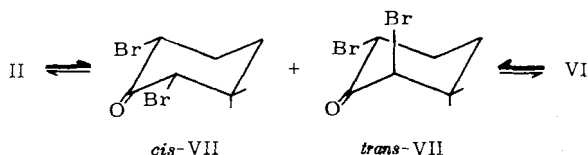
Die Bromhydrine sind kristalline Verbindungen, die zutreffende Analysenwerte und die erwarteten NMR-Spektren ergeben. So zeigt XI zwei Singulets bei 8.92 und 8.85 τ für die CH_3 -Protonen. Ein Massiv bei 8.4 τ rührt von den CH_2 -Protonen her, während das Proton an C-3 bei 6.25 τ als Multiplett und das CHBr -Proton bei 5.85 τ als Dublett ($J = 3 \text{ Hz}$) auftreten.

Die Reaktionen von VII mit NH_3 und OH^\ominus ergaben keine definierten Produkte²⁴⁾.

GLEICHGEWICHTSUNTERSUCHUNGEN AN 2.4-DIBROM-1.1-DIMETHYL-CYCLOHEXANON-(3)

Bei Stabilitätsstudien an Dibromcyclohexanonen wurde von C. SANDRIS und G. OURISSON³⁾ gefunden, daß bei 2.4-Dibrom-1.1.5.5-tetramethyl-cyclohexanon-(3) im Gegensatz zum 2.6-Dibrom-cyclohexanon-(1) das *cis*-Dibromid und nicht wie bei letzterem das *trans*-Dibromid die thermodynamisch stabilere Form ist (s. S. 1859). Dieses Verhalten spiegelt deutlich das Wirken des sogenannten Reflex-Effekts wider³⁾.

Unterwirft man nun 4.4-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (II) einem Äquilibriumversuch durch Erhitzen mit Bromwasserstoff in Eisessig, so sollte sich auch hier das Gleichgewicht in Richtung auf die thermodynamisch stabilste Form einstellen.



Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte ergab, daß sich 60–61% *trans*-2.4-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (VII) gebildet hatten²⁵⁾. Daneben wurden noch 19–20% *cis*-VII (CH_3 : 74 Hz, $-\text{CHBr}$: 275 Hz²⁶⁾) isoliert. Außerdem entstanden als Zersetzungsprodukte noch geringe Mengen III, IV und XIV.

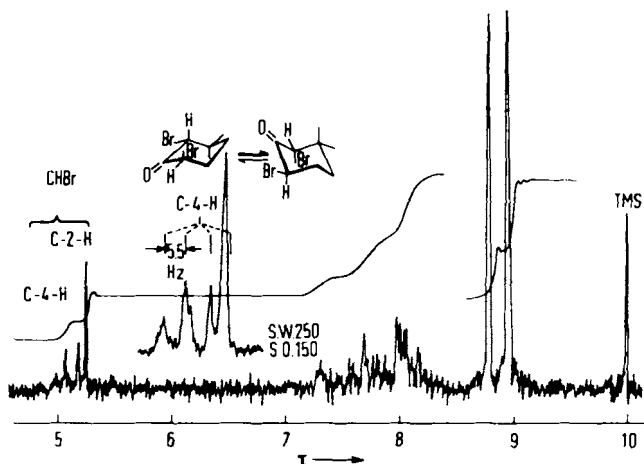
Wurde 2.2-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (VI), wie für II beschrieben, unter analogen Bedingungen einer Gleichgewichtsreaktion unterworfen, so war das NMR-Spektrum des Rohgemisches mit dem aus II erhaltenen *identisch*. Es lagen etwa 65% an *trans*-VII und ca. 13–15% an *cis*-VII vor. In diesem Falle ließ sich *trans*-VII durch Chromatographie an Kieselgel abtrennen. Die Konformationszuordnung gründet sich vorwiegend auf NMR- und IR-Spektren. Das IR-Spektrum weist zwei $\nu\text{C}=\text{O}$ -Banden bei 1735 bzw. 1742/cm auf. Das NMR-Spektrum (Abbild. 1) zeigt die erwartete chemische Verschiebung für $-\text{CHBr}_{\text{ax}}$ (5.15 τ) und $-\text{CHBr}_{\text{äq}}$ (5.27 τ). Andererseits tritt ein doppeltes Dublett für das C-4-Proton auf, was nur von zwei verschiedenen J -Werten der vicinalen Kopplung herrühren kann ($J_{\text{ax, äq}} = 5.5 \text{ Hz}$), d. h. es dürfte ein Konformer dominieren (s. Abbild. 1). Der Rest des ABX-Spektrums ist bedauerlicherweise nicht berechenbar, da die chemische Verschiebung zwischen A und B nicht bestimmbar ist.

²⁴⁾ C. SANDRIS und G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France 1956, 958.

²⁵⁾ Identifiziert durch NMR-Spektren und Chromatographie.

²⁶⁾ Aus Gründen größerer Genauigkeit wurden hier die chemischen Verschiebungen in Hz angegeben.

Wir haben *cis*-VII leider nicht in reiner Form isolieren können; seine Identifizierung beruht im wesentlichen auf der bei 1750/cm beobachtbaren $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande des IR-Spektrums und den bei 74 Hz (CH_3) und 275 Hz ($-\text{CHBr}$)²⁶ liegenden NMR-Signalen.



Abbild. 1. NMR-Spektrum von *trans*-2,4-Dibrom-1,1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (VII) in CCl_4

Das Ergebnis dieser Gleichgewichtsuntersuchungen spricht ebenfalls gegen einen starken $\text{Br}_{\text{ax}}-\text{CH}_3_{\text{eq}}$ -Effekt und beweist so, daß der Reflex-Effekt im wesentlichen auf einer 1,3-diaxialen Wechselwirkung der CH_3 -Gruppen basiert.

SPEKTROMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN DES KONFORMERENGLEICHGEWICHTS VON III UND IV

In α -Brom-cyclohexanonen steht der Bromsubstituent vorzugsweise in axialer Stellung; dies wird durch die beiden $\text{C}=\text{O}$ - bzw. $\text{C}-\text{Br}$ -Dipole, die sich gegenseitig abstoßen, bewirkt. Ein Konformerengemisch von α -Monobrom-cyclohexanonen enthält aus diesem Grund vorwiegend das Konformere mit axialem Brom. Erhöht man jedoch die Polarität des Lösungsmittels, so sinkt durch Solvatisierung der einzelnen Gruppen die gegenseitige Abstoßung der beiden Dipole. Folglich nimmt der Gehalt an „axialer Form“ im Konformerengemisch ab. Diese Verschiebung der Lage des Konformerengleichgewichts bei steigender Lösungsmittelpolarität wird in unseren Messungen genutzt.

Die Ermittlung des Verhältnisses von „axialem“ zu „äquatorialem Konformerem“ wird ermöglicht: a) durch das Auftreten je einer $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande für „axiales“ und „äquatoriales Konformeres“ in den IR-Spektren, b) durch das Auftreten zweier (sich meist überlagernder) Maxima für das „axiale“ und das „äquatoriale Konformere“ in den UV-Spektren und c) durch die Zunahme der experimentellen Kopplungskonstante (CHBr -Signal) in den NMR-Spektren bei steigendem Gehalt an „äquatorialer Form“ im Konformerengemisch.

Eine Abweichung dieser Werte von denen des unsubstituierten α -Brom-cyclohexanons wird auf sterische Faktoren zurückgeführt.

Grundsätzlich läßt sich ein derartiges Problem noch durch die Auswertung des Dipolmoments⁶⁾, der optischen Rotationsdispersion^{27,28)}, der polarographischen Reduktion²⁹⁾ und der Kerr-Konstanten³⁰⁾ lösen.

Infrarot-Spektren

IR-Spektren von α -Brom-ketonen zeigen für das „axiale Konformere“ eine $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande, die sich nur sehr wenig von der des halogenfreien Ketons unterscheidet (Frequenzänderung: $+2-8/\text{cm}$). Die $\text{C}=\text{O}$ -Frequenz des „äquatorialen Konformeren“ erfährt jedoch eine Frequenzverschiebung von $+16-22/\text{cm}$ ^{6,31)}. Das nichtbromierte 1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) absorbiert bei $1712/\text{cm}$. Im IR-Spektrum des Bromketons III tritt nun bei ca. $1720/\text{cm}$ eine $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande auf, die dem Konformeren mit axialem Brom zuzuordnen ist. Eine zweite $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande bei $1732/\text{cm}$ wird dem Konformeren mit äquatorialem Brom zugeschrieben.

Einen Vergleich der IR-Spektren der beiden Konformeren von III und IV gibt Tab. 1. Die Konstante $K_{\bar{a}/a}$ wurde aus folgender Gleichung erhalten:

$$K_{\bar{a}/a} = \frac{d_{\bar{a}}}{d_a} \cdot \frac{100}{75}$$

wobei d die optische Dichte mit den Indices \bar{a} (äquatorial) und a (axial) der beiden Konformeren, $K_{\bar{a}/a}$ deren Gleichgewichtskonstante darstellt. Der Korrekturfaktor $100/75$ wurde entsprechend der in l. c.⁶⁾ diskutierten Überlegung eingeführt. Wie aus Tab. 1 hervorgeht, hängt die Intensität von ν_{ax} und $\nu_{\bar{a}q}$ ³²⁾ von der Dielektrizitätskonstante (DK) des Lösungsmittels ab. Wie oben erwähnt, wird durch die gegenseitige Abstoßung der $\text{C}=\text{O}$ - und $\text{C}-\text{Br}$ -Dipole die „axiale Form“ energetisch begünstigt. Die Dipol-Abstoßung wird jedoch bei zunehmender DK verringert, so daß die äquatoriale Form immer mehr an Gewicht gewinnt. Erwartungsgemäß nimmt bei III auch mit steigender DK des Solvens der Anteil der axialen Form ab (s. Tab. 1a). Die für x_a bzw. $K_{\bar{a}/a}$ gefundenen Werte stimmen mit den für 2-Brom-cyclohexanon-(1) beschriebenen Werten³¹⁾ nahezu überein.

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, verhält sich das Konformerengemisch von IV ein wenig anders. Hier wird die „äquatoriale Form“ IVb nur wenig stärker energetisch begünstigt, als dies bei III der Fall ist. Der geringe Unterschied von IV im Vergleich zu 2-Brom-cyclohexanon-(1) dürfte in den verschiedenen optischen Dichten von IV und 2-Brom-cyclohexanon-(1) zu suchen sein. Die Bromketone zeigen also keinen wesentlichen

²⁷⁾ A. MOSCOWITZ, K. WELLMANN und C. DIERASSI, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3315 [1963].

²⁸⁾ C. DIERASSI, L. E. GELLER und E. J. EISENBRAUN, J. org. Chemistry **25**, 1 [1960].

²⁹⁾ A. M. WILSON und N. L. ALLINGER, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1939 [1961].

³⁰⁾ R. J. LE FÈVRE und A. SUNDARAM, J. chem. Soc. [London] **1962**, 4009.

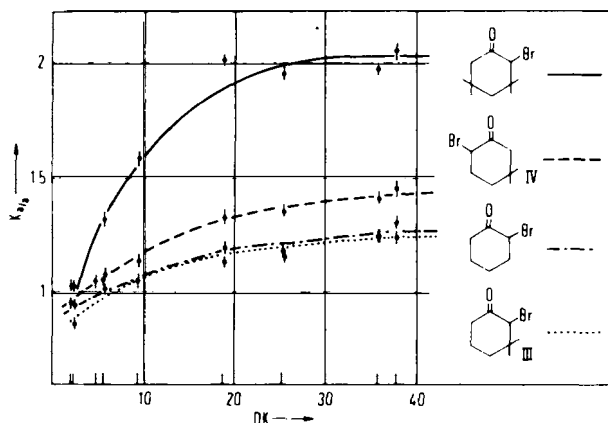
³¹⁾ N. L. ALLINGER und J. ALLINGER, Tetrahedron [London] **2**, 64 [1958].

³²⁾ Mit ν_{ax} bzw. $\nu_{\bar{a}q}$ sollen hier die Carbonylbanden der „axialen“ bzw. der „äquatorialen“ Form bezeichnet werden.

Effekt, der durch die Methylgruppe bewirkt wird. Ein eventueller $Br_{ax}-CH_{3aq}$ -Effekt ist ebenso groß wie ein $Br_{aq}-CH_{3ax}$ -Effekt, so daß die Genauigkeit der IR-Methode nicht ausreicht, ihn aufzufinden.

In einigen Lösungsmitteln ist die Auflösung der $\nu C=O$ -Banden schlecht, was die Auswertung sehr erschwert und die Genauigkeit dieser Methode beeinträchtigt ($\Delta\nu = 9 \pm 3/cm$).

Abbild. 2 veranschaulicht nochmals die energetische Begünstigung von IV b gegenüber IV a. Zum Vergleich sind die wesentlich verschiedenen Werte von 2-Brom-cyclohexanon-(1) und 2-Brom-1.1.5.5-tetramethyl-cyclohexanon-(3) eingezeichnet.



Abbild. 2. IR-Spektroskopisch ermittelte Abhängigkeit der Gleichgewichtskonstante $K_{A/a}$ für verschiedene Bromcyclohexanone von der DK des Lösungsmittels

Tab. 1 a. IR-Daten für 2-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (III)

Lösungsmittel	DK ^{a)}	d_a/d_{ax}	$K_{A/a}$	% x_a b)
Cyclohexan	2.023	17.2/22.3	1.03	49
CCl ₄	2.238	13.6/21.6	0.86	54
CHCl ₃	4.806	15.9/17.8	1.05	49
C ₆ H ₅ Cl	5.600	11.2/14.5	1.05	49
C ₂ H ₅ Br	9.39	16.8/21.4	1.05	49
C ₇ H ₇ CN	18.7	13.7/15.2	1.20	45
C ₆ H ₅ CN	25.20	13.5/15.4	1.18	46
CH ₃ NO ₂	35.83	12.8/13.7	1.25	44.5
CH ₃ CN	37.50	13.6/14.7	1.25	44.5

Mittelwert für $\Delta\nu = \nu_{ax} - \nu_{aq} = 11.9/cm$, d. h. $\Delta\nu = 12 \pm 2/cm$.

^{a)} Die DK-Werte wurden dem Table of Dielectric Constants of Pure Liquids, N.B.S. Circular 514, United States Dept. of Comm. entnommen.

^{b)} % x_a bedeutet den %-Gehalt an axialem Konformer.

Tab. 1 b. IR-Daten für 4-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (IV)

Lösungsmittel	$DK^a)$	d_a/d_a	$K_{a/a}$	% $x_a^b)$
Cyclohexan	2.023	13.7/18.9	0.97	51
CCl_4	2.238	14.9/19.5	1.02	49
$CHCl_3$	4.806	—	—	—
C_6H_5Cl	5.600	14.9/18.4	1.07	48
C_2H_5Br	9.39	17.6/20.5	1.14	47
C_7H_7CN	18.70	16.3/16.3	1.33	43
C_6H_5CN	25.20	15.0/14.7	1.36	42
CH_3NO_2	35.83	19.4/18.1	1.42	41
CH_3CN	37.50	21.3/19.8	1.46	40

Mittelwert für $\Delta\nu = \nu_{ax} - \nu_{aq} = 9 \pm 3/\text{cm.}$

^{a)} Die DK -Werte wurden dem Table of Dielectric Constants of Pure Liquids, N.B.S. Circular 514, United States Dept. of Comm. entnommen.

^{b)} % x_a bedeutet den %-Gehalt an axialem Konformerem.

UV-Spektren

Nach R. C. COOKSON^{33,34)} tritt bei α -Brom-cyclohexanonem mit äquatorialem Bromsubstituenten eine Blauverschiebung von $-5 \text{ m}\mu$ und bei axialem Bromsubstituenten eine Rotverschiebung von $+28 \text{ m}\mu$ auf, bezogen auf die $n \rightarrow \pi^*$ -Bande des nichtbromierten Cyclohexanons. Zudem zeigt das axiale Konformere einen etwa um den Faktor 10 größeren Extinktionskoeffizienten ϵ .

Unter Zugrundelegung dieser Resultate sollte mit Hilfe der UV-Spektren von III und IV in verschiedenen Lösungsmitteln Aufschluß über eine $Br_{ax}-CH_3_{aq}$ -Wechselwirkung erhalten werden.

Aus Tab. 2a entnimmt man nun eine deutliche Variation der UV-Extinktionskoeffizienten bei einer Änderung der Dielektrizitätskonstanten des Lösungsmittels, und zwar fallen die ϵ -Werte bei steigender Solvenspolarität ab. Auffallend ist jedoch hier, daß die Konzentrationsabnahme von IIIa wesentlich ausgeprägter ist als bei den oben beschriebenen IR-Messungen. Tab. 2b zeigt nun aber, daß das Verhalten von IV ähnlich dem von 2-Brom-cyclohexanon-(1) zu sein scheint. Die % x_a - bzw. $K_{a/a}$ -Werte sind etwa gleich. Die x_a -Werte für III liegen jedoch etwas tiefer, verglichen mit den x_a -Werten für IV und 2-Brom-cyclohexanon-(1). Dies steht im Widerspruch mit den aus IR-Messungen erhaltenen Daten. B. WÄGELL und G. OURISSON⁶⁾ haben dies schon im Falle des 2-Brom-1.1.5.5-tetramethyl-cyclohexanons-(3) erwiesen, bei dem ebenfalls ein Vergleich der aus IR- und UV-Messungen gewonnenen absoluten x_a - bzw. $K_{a/a}$ -Werte infolge der vereinfachenden Annahmen nicht gerechtfertigt ist. Die

³³⁾ R. C. COOKSON, J. chem. Soc. [London] 1954, 282.

³⁴⁾ Auch die UV-Spektren von II, VI und VII stehen im Einklang mit der Regel von COOKSON:

II: λ_{\max} ber. 307, gef. 304 $\text{m}\mu$ (Cyclohexan)

VI: λ_{\max} ber. 307, gef. 302 $\text{m}\mu$ (Cyclohexan)

VII: λ_{\max} ber. 307, gef. 304 $\text{m}\mu$ (Cyclohexan)

UV- und IR-Meßwerte besagen hier lediglich, daß sich der Konformerengehalt bei 2-Brom-cyclohexanon-(1), III und IV nur geringfügig unterscheidet, woraus folgt, daß in III keine sehr große sterische Hinderung vorhanden sein dürfte. Ein stärkerer $Br_{ax}-CH_{3_{aq}}$ -Effekt ist diesen Resultaten daher nicht ohne weiteres zu entnehmen. Zur Ermittlung des Konformerengehaltes x_a wurde folgende Gleichung angewandt (zur Ableitung dieser Werte s. l. c.⁶⁾):

$$\epsilon_m = x_a \cdot 120 + (1 - x_a) \cdot 10$$

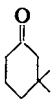
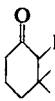
wobei ϵ_m = gemessener Extinktionskoeffizient

x_a = Menge des axialen Konformeren

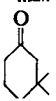
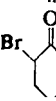
120 = ϵ der „axialen Form“

10 = ϵ der „äquatorialen Form“

Tab. 2a. UV-Spektren von 2-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (III)

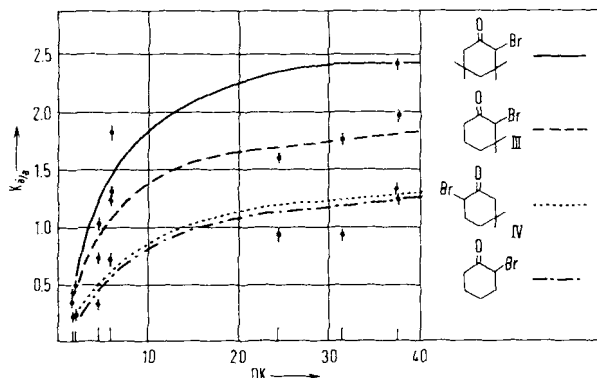
Lösungsmittel	DK	λ_{max} 	ϵ	λ_{max} 	ϵ	$\Delta \epsilon$	% x_a	$K_{a/a}$
Cyclohexan	2.02	287	20	310	89	69	71.9	0.39
CCl ₄	2.23	294	20.5	308	85.5	65	68.5	0.46
CHCl ₃	4.60	288	22	306	74.6	52.6	58.7	0.72
Äthylacetat	6.02	287	17	308	58.3	41.3	44	1.26
C ₂ H ₅ OH	24.5	284	19	309	52.8	33.8	38.9	1.56
CH ₃ OH	31.6	282	21	304	50.3	29.3	36.7	1.73
CH ₃ CN	37.6	288	16.5	306	47.3	30.8	33.9	1.94

Tab. 2b. UV-Spektren von 4-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (IV)

Lösungsmittel	DK	λ_{max} 	ϵ	λ_{max} 	ϵ	$\Delta \epsilon$	% x_a	$K_{a/a}$
Cyclohexan	2.02	287	20	310	94.4	74.3	76.5	0.31
CCl ₄	2.23	294	20.5	—	—	—	—	—
CHCl ₃	4.60	288	22	—	—	—	—	—
Äthylacetat	6.02	287	17	310	59.6	42.6	45	1.22
C ₂ H ₅ OH	24.5	284	19	310	67.0	48.0	52	0.92
CH ₃ OH	31.6	282	21	308	68.7	47.7	52.5	0.92
CH ₃ CN	37.6	288	16.5	311	57.6	41.1	43	1.32

In Abbild. 3 ist die Solvensabhängigkeit für die Bromketone dargestellt. Auch hier sind die Vergleichskurven für 2-Brom-cyclohexanon-(1) und 2-Brom-1.1.5.5-tetra-

methyl-cyclohexanon-(3) in die Abbild. mit aufgenommen, um so die Größe der Effekte genauer darzulegen.

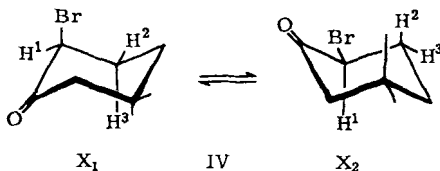


Abbild. 3. UV-Spektroskopisch ermittelte Abhängigkeit der Gleichgewichtskonstante $K_{a/a}$ für verschiedene Bromcyclohexanone von der DK des Lösungsmittels

Kernresonanzmessungen

Das Kernresonanzspektrum von 4-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (IV) zeigt in $CDCl_3$ für das Signal des $CHBr$ -Protons bei 5.54τ ein scheinbares Triplett, dessen Einzelsignale noch durch 4J -Kopplung mit $^4J = 1.4$ Hz zusätzlich aufgespalten sind. Eine solche 4J -Kopplung (Kopplung zweier Kernspins über vier Bindungen hinweg) ist im allgemeinen nur bei einer weitgehend ebenen $\sim\sim$ -förmigen Anordnung der die Kopplung vermittelnden Bindungselektronen beobachtbar³⁵⁻³⁷.

Das Signal des Protons H^1 wird durch H^2 in ein Dublett aufgespalten, dessen beide Signale durch weitere Kopplung zwischen H^1 und H^3 nochmals Dubletts ergeben. Im Falle des Konformeren 1 sind die Diöder-Winkel zwischen C^4-H^1 und C^5-H^2



einerseits und zwischen C^4-H^1 und C^5-H^3 nahezu gleich. Folglich sind auch nach KARPLUS^{38,39} nahezu gleiche Kopplungskonstanten $J(H^1H^2)$ und $J(H^1H^3)$ zu erwarten. Die folgende Skizze (Abbild. 4) zeigt die für Proton H^1 bei axialer Stellung des Broms zu erwartende Signalforn.

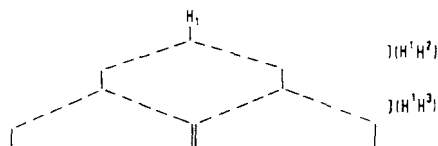
³⁵ J. MEINWALD und A. LEWIS, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2769 [1963].

³⁶ H. DÜRR, in Vorbereitung.

³⁷ A. RASSAT, C. W. JEFFORD, J. M. LEHN und B. WAEGELL, Tetrahedron Letters [London] **5**, 233 [1964].

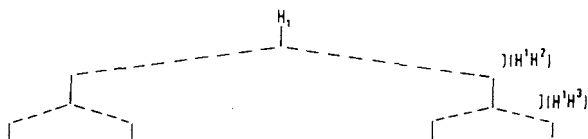
³⁸ M. KARPLUS, J. chem. Physics **30**, 11 [1959].

³⁹ M. KARPLUS, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2870 [1963].



Abbild. 4. Im NMR-Spektrum von 4-Brom-1,1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (IV) für Proton H^1 bei axialer Stellung des Broms zu erwartende Signalform

Im Falle des Konformeren 2 betragen die die Kopplungskonstanten bestimmenden Winkel in grober Näherung etwa 180 bzw. 60° . Damit ist für die Kopplungskonstante $J(H^1H^2)$ ein erheblich größerer Wert als für $J(H^1H^3)$ zu erwarten. So entsteht ein Dublett, dessen Einzelsignale nochmals — aber wesentlich geringer als oben — aufgespalten sind.



Abbild. 5. Im NMR-Spektrum von IV für Proton H^1 bei äquatorialer Stellung des Broms zu erwartende Signalform

Ist nun die mittlere Lebensdauer der Konformeren sehr klein gegenüber dem für das Umklappen des Kernspins im Kernresonanzexperiment erforderlichen Zeitraum (diese Voraussetzung dürfte in guter Näherung bei den angewendeten experimentellen Bedingungen erfüllt sein), so beobachtet man als Überlagerung dieser beiden doppelten Dubletts natürlich nur noch eine einzige Signalgruppe, die die äußere Form eines „Tripletts“ besitzt. Der Abstand seiner Signale ist dabei eine Funktion des Verhältnisses der Konformeren und der Kopplungskonstanten in den beiden Konformeren.

Kennt man die Kopplungskonstanten in den einzelnen Konformeren, dann läßt sich das Konformerenverhältnis aus den gemessenen Kopplungskonstanten ermitteln. Abbild. 6a und 6b zeigen das beobachtete Spektrum mit dem erwarteten „Triplet“.

Nach J. A. POPLÉ et al.⁴⁰⁾ ließe sich aus den 3J -Werten des Triplets mit der Gleichung

$$\langle J_{ij} \rangle = x_1 J_1^{ij} + x_2 J_2^{ij}$$

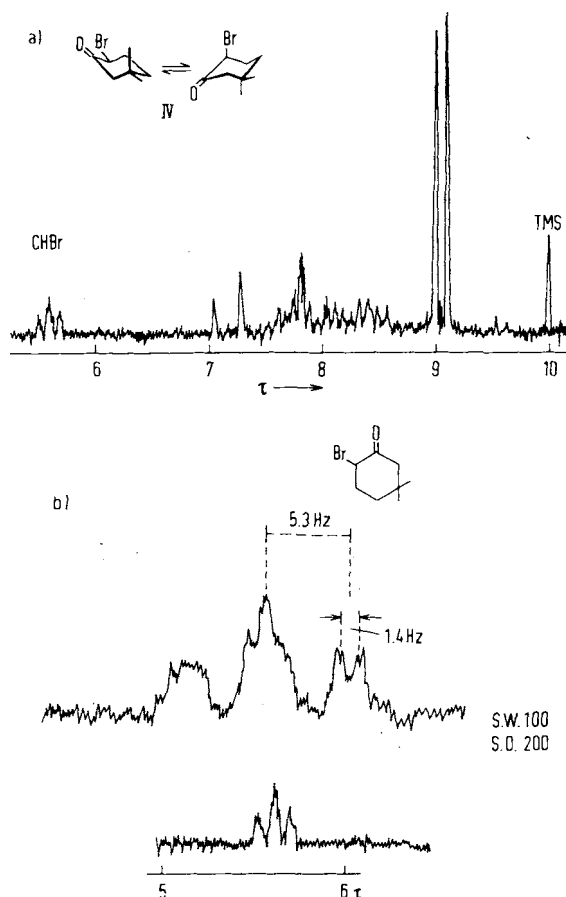
J_{ij} = Kopplungskonstante zwischen Kern i und Kern j

x_1 bzw. x_2 = Molenbrüche der beiden Konformeren

J_1 bzw. J_2 = Kopplungskonstanten der einzelnen Konformeren

durch Errechnung des Molenbruchs x der Gehalt an „axialer“ bzw. „äquatorialer Form“ eines Konformerenmischs von α -Brom-cyclohexanonen bestimmen. Da $\langle J_{ij} \rangle$ der experimentellen Kopplungskonstanten entspricht, handelt es sich um eine Gleichung mit drei Unbekannten (denn $x_1 = 1 - x_2$). Um den Molenbruch und damit

⁴⁰⁾ J. A. POPLÉ, W. G. SCHNEIDER und H. J. BERNSTEIN, High Resolution Nuclear Magn. Resonance Spectr., S. 283, MacGraw Hill Book Co., New York 1959.



Abbild. 6a und b. NMR-Spektrum von 4-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (IV) in CDCl_3 , aufgenommen bei verschiedener Dehnung (a) bzw. b))

die Zusammensetzung des Konformerengemisches zu bestimmen, müssen deshalb zwei weitere Parameter vorgegeben werden. Dies kann geschehen a) durch Anwendung der KARPLUS-Gleichung, durch die, unter Berücksichtigung der Winkel der betreffenden Protonen, die theoretischen Kopplungskonstanten für die reinen Formen berechenbar sind, und b) unter Zuhilfenahme entsprechender sterisch fixierter Modelle (Steroide), bei denen die reinen „axialen“ oder „äquatorialen Formen“ isolierbar sind, so daß die genauen Kopplungskonstanten meßbar werden.

a) Für den speziellen Fall von IV gilt nun folgendes:

$$\langle J_{12} \rangle = x_1 J_1^{12} + x_2 J_2^{12}$$

$$\langle J_{13} \rangle = x_1 J_1^{13} + x_2 J_2^{13}$$

setzt man für einen Winkel von 60° die Kopplungskonstante gleich J_g und für 120° gleich J_t , so wird im obigen Fall:

$$J_1^{12} = J_g; J_2^{12} = J_t; J_1^{13} = J_g; J_2^{13} = J_g;$$

d. h. es ergibt sich, wenn diese Werte eingesetzt werden, folgendes:

$$\langle J_{12} \rangle = x_1 J_g + x_2 J_t = x J_g + (1-x) J_t \quad (1)$$

$$\langle J_{13} \rangle = x_1 J_g + x_2 J_g = x J_g + (1-x) J_g \quad (2)$$

Wenn man eine ideale spannungsfreie Geometrie des Ringes annimmt, dann werden die Winkel zwischen den Bindungen C^1-H^1 und C^2-H^2 bzw. C^2-H^3 180 und 60° betragen. Errechnet man aus der von R. J. ABRAHAM und J. S. HOLKER⁴¹⁾ angewandten KARPLUS-Gleichung:

$$J_{180^\circ} \approx 14.3 \cos^2 [120 + \Phi] = 14.3$$

$$J_{60^\circ} = 12.4 \cos^2 [60] = 3.1$$

die entsprechenden Werte für die Kopplungskonstanten J_{12} bzw. J_{13} , so kommt man zu folgender Beziehung:

$$J_{12} = 3.1 x + (1-x) 14.3 \quad (1')$$

$$J_{13} = 3.1 \quad (2')$$

Diese Gleichungen beruhen auf der von KARPLUS formulierten Winkelabhängigkeit der Kopplungskonstanten^{38,39)}; dabei treten noch folgende Störfaktoren auf: 1. ionische Substituenten, 2. Änderung des Winkels der betreffenden Atomgruppen und 3. Änderungen der Bindungslängen. Alle diese Faktoren beeinträchtigen die Genauigkeit der Methode⁴²⁾.

b) Mit den empirischen Werten von A. NICKON et al.⁴³⁾, die durch Auswertung der NMR-Spektren axial bzw. äquatorial substituierter Analoga der Steroidreihe erhalten wurden, gewinnt man folgende Beziehung: mit $J_{HH(aa)} = 11.8$ Hz und $J_{HH(a\bar{a})} = 2.8$ Hz erhält man aus (1) und (2):

$$\langle J_{12} \rangle = x_1 2.8 + x_2 11.8 = 11.8 - 9x \quad (3)$$

$$\langle J_{13} \rangle = x_1 2.8 + x_2 2.8 = 2.8 \quad (4)$$

Für die Berechnungen des Konformerengehalts von IV und α -Brom-cyclohexanon wurden die beiden Gleichungen (1') und (3) angewandt.

Tab. 3. Kopplungskonstanten J von 4-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (IV) in Abhängigkeit vom Lösungsmittel

Lösungsmittel	DK	J_{exp}	% x_a ber. nach l. c. ⁴¹⁾	% x_a ber. nach l. c. ⁴³⁾	$K_{\bar{a}/a}$
CCl_4	2.238	5.0	83	75	0.33
$CDCl_3$	~ 4.8	5.3	80	72	0.39
C_6H_5CN	25.2	6.2	72	61	0.64
CH_3CN	37.5	6.8	66.5	55	0.82
CCl_4		4.4	88	82	0.22
$CDCl_3$		4.9	84	77	0.30
C_6H_5CN		—	—	—	—
CH_3CN		6.4	70.5	60.0	0.66

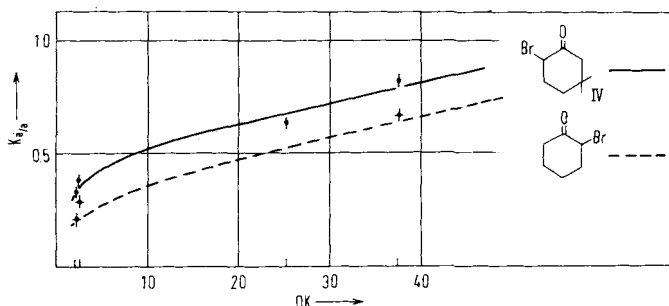
⁴¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1963, 806.

⁴²⁾ Als zweite Methode zur Bestimmung des Konformerengleichgewichts ist die Messung von $^3J_{exp}$ bei verschiedenen Temperaturen möglich: J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1939 [1961].

⁴³⁾ A. NICKON, M. A. CASTLE, R. HARADA, C. E. BERKOFF und R. O. WILLIAMS, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2186 [1963].

Tab. 3 zeigt nun die Abnahme der „axialen Form“ mit steigender Polarität des Solvens. Verglichen mit 2-Brom-cyclohexanon-(1), das ein ziemlich komplexes NMR-Spektrum ergibt, werden für IV niedrigere Werte an „axialem Konformerem“ beobachtet. Allerdings folgt aus diesen Messungen kein sehr starker durch sterische Faktoren hervorgerufener Effekt, die Konzentrationsabnahme der „axialen Form“ könnte auch nur auf Solvatationseinflüsse zurückgehen.

In Abbild. 7 ist der Vergleich von 2-Brom-cyclohexanon-(1) mit IV nochmals graphisch dargestellt. Die für IV erhaltene Kurve liegt bei etwas größeren $K_{\text{ä/a}}$ -Werten, was eine stärkere Zunahme von IVb, verglichen mit der „äquatorialen Form“ des 2-Brom-cyclohexanons-(1), widerspiegelt.



Abbild. 7. NMR-Spektroskopisch ermittelte Abhängigkeit der Gleichgewichtskonstante $K_{\text{ä/a}}$ für verschiedene Bromcyclohexanone von der DK des Lösungsmittels

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Ein Vergleich der drei Methoden zeigt, daß keine von ihnen hier sehr exakte Ergebnisse liefert. Vor allem die UV-Messungen sind durch die relativ willkürlich gewählten ϵ_{ax} -Werte ziemlich ungenau. Bei III herrscht sowohl in der „axialen“ als auch in der „äquatorialen Form“ eine gewisse sterische Spannung oder Deformation, die durch den $\text{Br}_{\text{ax}}\text{-CH}_{3\text{äq}}$ - bzw. den $\text{Br}_{\text{äq}}\text{-CH}_{3\text{ax}}$ -Effekt⁴⁴⁾ bedingt wird. Diese beiden Effekte sind annähernd gleichstark und werden deshalb durch die — für einen derartig geringen Unterschied — nur mäßig genauen Methoden nicht mehr beobachtet bzw. differenziert. Hier bestünde die Methode der Wahl in einer Röntgenstrukturanalyse, die auch noch diese kleinen Differenzen auflösen würde und über eine etwaige in III bestehende Deformation des Cyclohexanringes Auskunft geben könnte.

Die Messungen zeigen aber dennoch, daß sich III und IV in ihrem konformativen Verhalten nur unwesentlich von 2-Brom-cyclohexanon-(1) unterscheiden. Sie weisen, wenn überhaupt, viel kleinere Unterschiede, verglichen mit der Situation des 2-Brom-cyclohexanons-(1), auf, während im Falle des 2-Brom-1.1.5.5-tetramethyl-cyclohexanons-(3) eine wesentlich stärkere Abweichung der Ergebnisse beobachtet wurde. Dies bestätigt unsere Annahme, daß der *Reflex-Effekt* vorwiegend auf einer 1.3-diaxialen Wechselwirkung beruht.

⁴⁴⁾ Nach Modellbetrachtungen stehen sich $\text{Br}_{\text{äq}}$ und $\text{CH}_{3\text{ax}}$ genau so nahe, wie dies bei dem oben beschriebenen $\text{Br}_{\text{ax}}\text{-CH}_{3\text{äq}}$ -Effekt für Br_{ax} und $\text{CH}_{3\text{äq}}$ gilt.

An dieser Stelle sei F. HEMMERT für die Aufnahme der NMR-Spektren, J. M. LEHN für fruchtbare Diskussionen und Herrn SERPINET, Lyon, für die gaschromatographische Trennung der Enolacetate gedankt. — Der eine von uns (H. D.) drückt hiermit Prof. G. OURISSON für seine Gastfreundschaft und dem DEUTSCHEN AKADEMISCHEN AUSTAUSCHDIENST für die Gewährung eines NATO-Stipendiums seine Dankbarkeit aus.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf der Kofler-Heizbank bestimmt. Die Analysen wurden vom Service Central de Microanalyse (CNRS), teilweise im Laboratoire Municipal Paris und teilweise im C. R. M., Strasbourg, vorgenommen. Die gaschromatographische Trennung der Enolacetate VIII und IX führte M. SERPINET, Lyon, (s. S. 1861) an einer Butandiol-succinat-Säule bei 175° durch. Die UV-Spektren wurden mit dem Unicam S. P. 500 und dem Beckman-Gerät, Typ DK 2, aufgenommen, wobei die Wellenlängen auf $\pm 1 \mu$ genau ermittelt wurden. Die IR-Spektren wurden mit dem hochauflösenden Beckman-Gerät Typ IR 9 gemessen, die NMR-Spektren mit dem Gerät der Varian Associates vom Typ A 60 bei 60 MHz aufgenommen. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan (TMS). Die Genauigkeit der chemischen Verschiebungen betrug $\pm 0.05 \tau$, die der Kopplungskonstanten ± 1 Hz.

*1-Methyl- Δ^1 -cyclohexanon-(3)*¹³⁾: Aus 1.54 Mol *Acetessigester* und 2.0 Mol *Formaldehyd* wurde in 98-proz. Ausb. das Primäraddukt dargestellt. 10-proz. Schwefelsäure ergab daraus 41–43% *1-Methyl- Δ^1 -cyclohexanon-(3)*. Sdp.₂₀ 79.5°. IR-Spektrum: 1665 (s) und 1627/cm (m).

NMR-Spektrum:	τ	4.27	7.61	7.77	7.87	7.95	8.07
	Fläche	1	—	6	3		

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)^{14, 15)} (I): Aus *1-Methyl- Δ^1 -cyclohexanon-(3)* erhielt man mit Magnesium und *Methyljodid* 68% *1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)* (I), vom Sdp.₁₃ 65°, das nach R. SHRINER und R. FUSON⁴⁵⁾ über das Semicarbazon vom Schmp. 190–191° gereinigt wurde.

UV-Spektrum (CCl₄): λ_{\max} (ϵ) 284 $m\mu$ (18.95). IR-Spektrum (CCl₄): 1709/cm (ν C=O-Bande).

NMR-Spektrum (CCl ₄):	τ	8.97	8.46	8.38	8.00–8.30	7.96
	Fläche	6	2	2	—	4

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-carbonsäure-(2)-äthylester: Aus 600 ccm Methanol, 240 g dest. *Malonsäure-diäthylester*, 150 g dest. *Mesityloxyd* und 34.5 g *Natrium* wurden 291.0 g (91%) *Dimedoncarbonester* dargestellt¹⁹⁾. Mit Phosphorthrichlorid erhielt man daraus 105.2 g (61%) kristallisiertes *Enolchlorid*¹⁹⁾. 92.0 g davon wurden in 350 ccm Äthanol und 43 g Pyridin gelöst, mit 8 g 5-proz. Pd/CaCO₃-Katalysator versetzt und bei 120 at in 96 Stdn. hydriert. Nun filtrierte man den Kontakt ab, zog im Rotationsverdampfer die Solventien ab und nahm in Äther auf. Man extrahierte dreimal mit 15-proz. Salzsäure, dann mit dest. Wasser, dreimal mit gesätt. KHCO₃-Lösung und wusch schließlich mit dest. Wasser aus. Nach Trocknen der Ätherphase über Natriumsulfat und Abziehen der Solventien hinterließ ein braunes Öl, dessen Beilstein-Probe negativ war. Das Öl lieferte nach zweimaligem Rektifizieren bei 85–87°/1.4 Torr 70.2 g (91%) dünn-schichtchromatographisch reinen *Ester*. IR-Spektrum (CHCl₃): 1764 (β -C=O), 1745 (CO₂R), 1724 (C=C-C=O), 1645, 1630, 1380/cm (gem. CH₃).

⁴⁵⁾ The systematic Identification of org. Compounds, 2. edit., p. 142, John Wiley & Sons Inc., New York 1940.

1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-carbonsäure-(2) (V): 10.0 g (46.5 mMol) des vorstehenden *Esters* wurden in 200 ccm 10–11% Methanol enthaltendem Wasser suspendiert, mit 7.45 g (4mal 46.5 mMol) *NaOH* versetzt und 5 1/2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit Äther extrahiert, mit 12*n* HCl angesäuert und dreimal mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde über Natriumsulfat langsam filtriert und das Solvens bei 25–30° im Rotationsverdampfer abgezogen. Das zurückbleibende farblose Öl wurde sofort bromiert.

Bromierung von V

a) 13.5 g *V* (noch etwas ätherfeucht) wurden in 210 ccm $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ (1:1) gelöst und mit 7.64 g Natriumacetat versetzt. Zu dieser Lösung wurden (im Zweihalskolben mit Thermometer und Tropftrichter) unter Stickstoff 7.04 g (95% der ber. Menge) *Brom* in 30 ccm CCl_4 unter starkem Rühren bei –30 bis –40° in 2 Stdn. langsam zugefügt. Nach einer weiteren Stde. war die Temperatur auf 0° gestiegen; die farblose Lösung wurde noch 1/2 Stde. auf 40–50° erwärmt. Nach Abkühlen extrahierte man mit Wasser, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und zog die Solventien ab. Rohausb. 12.4 g blaßgelbes, teilweise kristallisierendes Öl. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte drei Substanzen. Man dekantierte nun von den Kristallen und kristallisierte diese aus Äther/Hexan um: 3.10 g (23%) *2.2-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (VI)* vom Schmp. 161–163°. Nach Umkristallisieren bei –40° stieg der Schmp. auf 168–169°.

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}$ (284.0) Ber. C 33.83 H 4.26 Gef. C 33.65 H 4.27

UV-Spektrum (Cyclohexan): λ_{max} (ϵ) 302 m μ (104). IR-Spektrum (CHCl_3): 1730 (s), 1378 (m), 1177, 1145/cm (m).

NMR-Spektrum (CCl_4): τ	8.73	8.12	7.10	
Typ ⁴⁶⁾	S	M	T	
Fläche	6	4	2	$J = 6$

Das Produkt war dünnsschichtchromatographisch rein.

Die verbleibenden 9.35 g des Gemisches von Bromketonen wurden an ca. 10 g Kieselgel adsorbiert und an einer 4.5×60-cm-Säule an 300 g Kieselgel (1:300) chromatographiert, wobei 150-ccm-Fractionen aufgefangen wurden. Mit Äther wurden weitere 3.28 g *VI* eluiert (5% Äther/Hexan) (Gesamtausb. 47%). Ebenfalls mit 5% Äther/Hexan wurden 697 mg (7.8%) rohes öliges *2-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (III)* eluiert. Nach dessen Sublimation bei 90–100°/12 Torr resultierte ein dünnsschichtchromatographisch reines Öl mit n_D^{20} 1.4985. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrO}$ (205.1) Ber. C 46.85 H 6.38 Gef. C 47.14 H 6.74

UV-Spektrum (CCl_4): λ_{max} (ϵ) 309 m μ (83.4). IR-Spektrum (CCl_4): 2960 (s), 1736 (m), 1724 (s), 1316 (m), 1379 (m), 1178 und 1146/cm (m).

NMR-Spektrum (CCl_4): τ	8.90	7.93–8.32	7.62–7.78	6.89–7.34	6.02
Fläche	6	4	1	1	1
Typ	S	M	M	M	S

(bzw. long range-Triplett)

III war bei –15 bis –20° unter Lichtausschluß mehrere Wochen stabil, was auch durch die Dünnschichtchromatographie bewiesen wurde. Schließlich wurden noch 600 mg Ausgangsprodukt isoliert.

b) Bei einem zweiten Ansatz wurde die Bromierung analog, jedoch in wäbr. Suspension mit 2 Äquivv. *Brom* vorgenommen²⁰⁾. Hierbei wurden 36% *VI*, 22% *III* (verunreinigt mit ca. 10% *VII*) und 6% *II* isoliert.

⁴⁶⁾ Die großen Buchstaben bedeuten hier immer die Multiplizität der Signale, also S = Singulett usw.

Die direkte *Bromierung von I* in Eisessig bei Raumtemperatur ergab nach der üblichen Aufarbeitung und Chromatographie 58% d. Th. eines Gemisches aus 19–21% *III* und 79 bis 81% *IV* neben 11% d. Th. an *II* vom Schmp. 57–58°.

Analyse von *II*:

$C_8H_{12}Br_2O$ (284.0) Ber. C 33.83 H 4.26 Br 56.28 Gef. C 33.63 H 4.21 Br 56.77

UV-Spektrum (Cyclohexan): λ_{max} (ϵ) 304 m μ (108). IR-Spektrum (CCl_4): 2940 (m), 1730 (s), 1468 und 1458/cm (m).

NMR-Spektrum (CCl_4):	τ	9.00	8.30	7.34	7.20
	Fläche	6	2	2	2
	Typ	S	T	S	T
			$J = 6.7$ Hz		$J = 6.7$ Hz

Darstellung der Enolacetate von I: Aus 3.0 g (24 mMol) *Isopropenylacetat* und 3.0 g (24 mMol) *I* wurde nach der Methode von R. HANNA²¹⁾ ein Gemisch, bestehend aus den Enolacetaten *VIIIa* und *IXa*, erhalten. Chromatographie an Kieselgel brachte keine Trennung, jedoch wurden hierbei die Ausgangsprodukte abgetrennt. Eine Analyse des so gereinigten Produkts ergab nach Destillation:

$C_{10}H_{10}O_2$ (168.0) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.18 H 9.26

Das NMR-Spektrum zeigt deutlich, daß zwei Substanzen im Verhältnis 43 : 57 vorlagen. Auch die Gaschromatographie beweist, daß das Gemisch aus zwei Komponenten bestand (Säule: Butandiol-succinat, Temperatur 175°, Empfindlichkeit 1, Menge 0.1 μ).

Substanz A: Retentionszeit 10.6 Einheiten (Fläche: 57.5% des Gemisches); Substanz B: Retentionszeit 11.8 Einheiten (Fläche: 42.5% des Gemisches). Eine präparative Trennung wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt: Säule Carbowax 20 M (2 m Brique 40–70 + 40% Emkapol), Temperatur 180°, Empfindlichkeit 2 mV, Volumen 3 l/Stde.

Das so isolierte *Enolacetat IXa* wurde für die Bromierung verwendet.

NMR-Spektrum von <i>IXa</i> :	τ	9.03	8.67	7.97	4.73
	Fläche	6	2	3	1
	Typ	S	T	S	T
			$J = 6$ Hz		

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1750 (s), 1695 (m), 1240 und 1195/cm (s).

Bromierung des Enolacetats IXa: Zu einer Lösung von 499 mg (2.97 mMol) *IXa* in 50 ccm Eisessig und 1.5 g Natriumacetat gab man bei 0–5° während etwa einer Stde. eine Mischung von 2.0 g Natriumacetat und 472 mg (2.97 mMol) *Brom* in 50 ccm Eisessig. Dann rührte man noch weitere 2 Stdn., bis die Temperatur auf 20° angestiegen war, extrahierte mit Äther, wusch mit $KHCO_3$ -Lösung und schließlich mit dest. Wasser. Man trocknete 15 Stdn. und erhielt nach Abziehen der Solventien 691 mg eines braunen Öls. Bei dessen Chromatographie an 20 g Kieselgel wurden mit 1% Äther/Petroläther (60–70°) eine Spur *II* und mit 2% Äther/Petroläther 241 mg (39%) *IV* eluiert. *IV* wurde bei 60–70°/12 Torr destilliert und war dünnschichtchromatographisch rein.

$C_8H_{13}BrO$ (205.1) Ber. C 46.84 H 6.38 Gef. C 46.52 H 6.07

IR-Spektrum (CCl_4): 2970 (s), 1730 (s), 1468 (m), 1444 und 1430 (sch), 1375 und 1396/cm (sch).

NMR-Spektrum ($CDCl_3$):	τ	9.10	9.02	8.0	7.90	7.10	5.54
	Fläche	3	3		—	1	1
	Typ	S	S	M	D	D	T, $J = 5.3$ Hz

NMR-Spektrum (CCl ₄):	τ	9.08	8.92	8.0	7.93	7.10	5.77
	Fläche	3	3		1	1	1
	Typ	S	S	M	D	D	T
					$J=14$	$J=14$	$J=5.0$ Hz

Reduktion von 2-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (III): Zu einer Lösung von 126 mg (0.615 mMol) *III* in 10 ccm Methanol und 280 mg Borsäure wurden portionsweise 132.5 mg (2.46 mMol) *Kaliumboranat* gegeben. Es wurde ca. 2 Stdn. bei Raumtemperatur über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Solvens hinterblieb ein Öl, das an 10 g Kieselgel an einer 1.25 × 27-cm-Kolonne chromatographiert wurde. Aufgefangen wurden 500-ccm-Fractionen. Mit Äther/Hexan (3–5% Äther) wurden 97 mg (76%) *2-Brom-1.1-dimethyl-cyclohexanol-(3) (XI)* eluiert. Nach Sublimation bei 35–40°/12–13 Torr schmolz die Substanz bei 45–46.5°.

C₈H₁₅BrO (207.1) Ber. C 46.39 H 7.29 Gef. C 45.84 H 7.17

NMR-Spektrum (CCl ₄):	τ	8.92	8.85	8.4	6.25	5.83
	Fläche	6		6	1	1
	Typ	S	S		M	D, $J=3$ Hz

Die analoge *Reduktion von 4.4-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (II)* ergab 80% *4.4-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanol-(3) (X)* vom Schmp. 128–128.5°. Nach der Sublimation bei 60–70°/0.4–0.5 Torr stieg der Schmp. auf 130–130.5°.

C₈H₁₄Br₂O (286.0) Ber. C 33.59 H 4.93 Gef. C 33.34 H 4.75

Die *Reduktion von 2.2-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (VI)* ergab 92% rohes *2.2-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanol-(3) (XII)* vom Schmp. 188–190°. Sublimation lieferte auch hier ein analysenreines Produkt vom Schmp. 190–191°.

C₈H₁₄Br₂O (286.0) Ber. C 33.59 H 4.93 Gef. C 34.69 H 5.00

Gleichgewichtsuntersuchungen an 2.2-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (VI): 1.748 g *VI* wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 5 Tropfen 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* 24 Stdn. auf 30–35° erhitzt. Dann wurde mit Äther extrahiert, mit dest. Wasser gewaschen, mit KHCO₃-Lösung und schließlich nochmals mit dest. Wasser behandelt und die Ätherphase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Solvens hinterblieben 1.756 g eines farblosen Öls. Das NMR-Spektrum zeigte folgende Komponenten: 65% *trans-VII* (CH₃: 63 und 73 Hz); 13–15% *cis-VII* (CH₃: 74 Hz); 17% *IV* (CH₃: 55 und 63 Hz); 5% *III* (CH₃: 67 Hz).

Chromatographie an Kieselgel lieferte 820 mg (61%) *trans-VII* und etwa 255 mg (19%) *cis-VII* (IR-Bande bei 1750/cm).

Analysenwerte von *VII*:

C₈H₁₂Br₂O (284.0) Ber. C 33.83 H 4.26 Gef. C 34.92 H 4.51

UV-Spektrum (CHCl₃): λ_{\max} (ϵ) 304 m μ (144). IR-Spektrum (CHCl₃): 1736 (s), 1742 (s), 1400 (sch), 1390/cm (sch).

NMR-Spektrum (CCl ₄):	τ	8.96	8.80	7.90	5.27	5.15
	Fläche	6		4	2	
	Typ	S		M	Q, $J=5.5$ Hz	

Es wurde dabei auch etwas *3-Hydroxy-1.1-dimethyl-cyclohexen-(2)-on-(4)*^{47,48} (*XIV*) isoliert.

⁴⁷⁾ M. YANAGITA, A. TANARA und E. ONKI, J. pharmac. Soc. Japan **71**, 1060 [1951], C. A. **46**, 5004i [1952].

⁴⁸⁾ M. YANAGITA und S. JNAYAMA, J. org. Chemistry **19**, 1725 [1954].

Gleichgewichtsuntersuchungen an 4.4-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanon-(3) (II): Analog wie oben wurden 142 mg II in 10 ccm Eisessig mit 2 Tropfen 48-proz. Bromwasserstoffsäure 24 Stdn. auf 35–40° erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte 124 mg eines farblosen Öls, das nach dem NMR-Spektrum 60% *trans-VII* (CH₃: 63 und 73 Hz), 20% *cis-VII* (CH₃: 74 Hz), 19% *IV* (CH₃: 74 Hz) und 3–4% *III* (CH₃: 67 Hz) enthielt.

Außer 5–6% d. Th. 3-Hydroxy-1.1-dimethyl-cyclohexen-(2)-on-(4) (XIV) konnte durch Chromatographie kein reines Produkt abgetrennt werden.

Eine den oben beschriebenen Reduktionen analoge Behandlung von *trans-VII* mit Kaliumboranat ergab 75% an 2.4-Dibrom-1.1-dimethyl-cyclohexanol-(3) (XIII) das durch Destillation bei 70–80°/0.5–0.6 Torr gereinigt und durch NMR-Spektroskopie identifiziert wurde.

NMR-Spektrum (CCl ₄ + CDCl ₃):	τ	8.91	8.50	7.27–7.88	6.33	5.75	5.25
	Fläche	6		—	1	1.5	1
	Typ	S	S	M	Q	D	M

Aufnahme der Spektren von III und IV

Die zu den spektrometrischen Messungen verwandten Lösungsmittel waren analytisch rein oder wurden durch Destillation gereinigt.

Die *IR-Spektren* wurden mit einem hochauflösenden Beckman-Gerät vom Typ IR 9 gemessen. Normalerweise wurden ca. 4 mg in 0.02 ccm Solvens gelöst. Bei geringer Auflösung wurden die genauen Werte der Carbonylbanden durch Dehnung des Wellenzahlmaßstabs ermittelt. Die Genauigkeit der Meßwerte beträgt $\pm 2/\text{cm}$.

Die *UV-Spektren* wurden mit einem Unicam S. P. 500-Gerät Punkt für Punkt aufgenommen. Die Messungen wurden zur Kontrolle zweimal vorgenommen. Die Wellenlänge der Maxima wurde auf $\pm 1 \text{ m}\mu$ genau ermittelt.

Die *NMR-Spektren* wurden mit einem hochauflösenden NMR-Spektrometer vom Typ Varian A 60 gemessen. Es wurden ca. 5–10-proz. Lösungen in den in Tab. 3 genannten Solventien untersucht. Als innerer Standard diente stets Tetramethylsilan (TMS). Die Genauigkeit der chemischen Verschiebungen beträgt $\pm 0.012 \tau$, die der Kopplungskonstanten $\pm 0.3 \text{ Hz}$.

[326/64]