

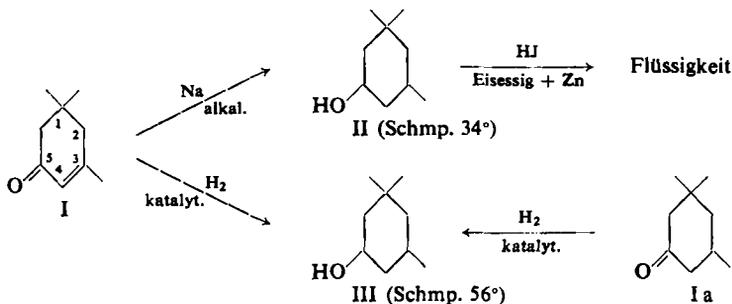
ISTVÁN ALKONYI

Zur Stereochemie der Dihydroisophorole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig
(Eingegangen am 14. Januar 1959)

Auf chemischem und spektroskopischem Weg wird gezeigt, daß das Dihydroisophorol vom Schmp. 34° die *cis*-Form, das Isomere vom Schmp. 56° die *trans*-Form darstellt, während es sich bei dem von KNOEVENAGEL als *cis*-Form bezeichneten Präparat um ein acetyliertes Produkt handelt.

Bei der Reduktion von Isophoron (I) mit Natrium und Äthanol erhielt E. KNOEVENAGEL¹⁾ eine von ihm als *trans*-Dihydroisophorol (1.1.3-Trimethyl-cyclohexanol-(5)) (II) bezeichnete Verbindung vom Schmp. 34°, die mit Hilfe von Eisessig-Jodwasserstoff und Zink ein flüssiges „*cis*“-Isomeres lieferte. Da die Originalarbeit keine Analysen bringt, war zu vermuten, daß es sich nicht um eine Isomerisierung, sondern um eine Acetylierung gehandelt hat. Eine Nacharbeitung der Knoevenagelschen Angaben bestätigte die Identität des erhaltenen Produktes mit der sog. „*cis*“-Verbindung; es fand sich jedoch ein Acetylgehalt von 16.58 %. Das Produkt ergab beim Kochen mit alkohol. Kalilauge in guter Ausbeute wieder die Ausgangsverbindung.



Hydriert man andererseits I oder dessen Dihydroverbindung Ia in Gegenwart von kolloidalem Platin²⁾, von Platinschwarz³⁾ in Eisessig oder von Raney-Nickel in neutraler oder alkalischer Lösung, so erhält man ein bei 56° schmelzendes Dihydroisophorol (III). Daß das Endprodukt der Hydrierung im Widerspruch zu der Skitaschen Regel unabhängig von den Hydrierungsbedingungen ist, spricht für eine sterisch gehinderte Carbonylgruppe⁴⁾. Wie das Kalottenmodell zeigt, ist eine unter *cis*-Addition erfolgende katalytische Wasserstoffanlagerung nur von der Seite des Moleküls möglich (B), an welcher sich keine axiale Methylgruppe befindet. Nach dieser Annahme und nach anderen Erfahrungen⁵⁾ dürfte die höher schmelzende Ver-

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **297**, 194 [1897].

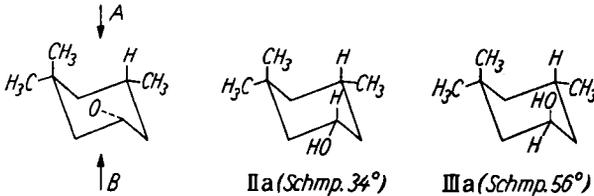
²⁾ A. SKITA und W. A. MEYER, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 3593 [1912].

³⁾ I. ALKONYI und D. SZABÓ, Acta chim. Acad. Sci. hung. **12**, 151 [1957].

⁴⁾ Vgl. D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1027.

⁵⁾ W. KLYNE, Progress in Stereochemistry, Bd. I, S. 74, Butterworths Scientific Publications, London 1954.

bindung eine axiale Hydroxygruppe besitzen, und zwar in *trans*-Stellung zu der 3-Methylgruppe (IIIa). Das andere Isomere vom Schmp. 34° (IIa) sollte dann eine *cis*-ständige, äquatoriale Hydroxygruppe enthalten.



Für diese sterische Zuordnung sprechen auch die physikalischen Konstanten der Acetate:

Acetat	d_4^{20}	n_D^{20}
des Alkohols vom Schmp. 34°	0.9197	1.4411
des Alkohols vom Schmp. 56°	0.9243	1.4421

Nach der umgekehrten AUWERS-SKITÄSCHEN Regel⁶⁾ sollte dem Alkohol mit der größeren Dichte und dem größeren Brechungsindex die dichtere innermolekulare Packung und damit die axiale Hydroxygruppe zukommen.

Zur Sicherstellung der angenommenen Konstellationen wurde die Kinetik der Hydrolyse der sauren Phthalate nach VAVON und CORNUBERT⁷⁾ untersucht. Die Verseifung folgt bei beiden Verbindungen der zweiten Ordnung; die k_2 -Werte, mit Hilfe der Gleichung $k_2 = \frac{1}{t} \frac{x}{A_0(A_0 - x)}$ berechnet, unterscheiden sich um eine Zehnerpotenz (Tab. 1).

Tab. 1. Verseifung von je 1.4516 g (5 mMol) der sauren Phthalate der Alkohole vom Schmp. 34° und Schmp. 56° (Konz. $A_0 = 100$ mMol/l) mit 0.1 nNaOH bei 70°

Phthalat vom Schmp. des Alkohols vom Schmp. Zeit in Stdn.	129°		121°	
	$n/20$ H ₂ SO ₄	k_2	$n/20$ H ₂ SO ₄	k_2
0	9.99	—	10.19	—
1	6.90	4.5	9.65	0.55
1.5	5.80	4.8	9.38	0.56
2	4.97	5.0	9.09	0.59
2.5	4.33	5.2	8.83	0.60
3	3.78	5.5	8.61	0.60
3.5	3.37	5.6	8.35	0.62
4.5	2.67	6.1	7.87	0.64
5.5	2.19	6.5	7.38	0.67

Da die Verseifung des Esters vom Schmp. 121° hiernach eine höhere Aktivierungsenergie erfordert, sollte dessen Estergruppe und damit die Hydroxygruppe des Alko-

⁶⁾ W. HÜCKEL, Theoretische Grundlagen der organ. Chemie, Bd. II, 6. u. 7. Aufl., S. 208; Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.-G., Leipzig 1954.

⁷⁾ G. VAVON, Bull. Soc. chim. France [4] 49, 1001 [1931]; R. CORNUBERT, P. HARTMANN und M. LEMOINE, ebenda [5] 17, 635 [1950].

hols vom Schmp. 56° stark abgeschirmt sein. Dieses Ergebnis spricht auch für die Zuordnungen IIa und IIIa.

Nach W. TREIBS⁸⁾ kann auch die Umsetzung mit Grignard-Reagenz zur Entscheidung stereochemischer Fragen herangezogen werden. Wie Tab. 2 zeigt, verbraucht das Acetat des Alkohols vom Schmp. 56° in gleichen Zeiten weniger Grignard-Reagenz als dasjenige des Alkohols vom Schmp. 34°, was mit den Ergebnissen der Tab. 1 übereinstimmt.

Tab. 2. Umsetzung von je 1 mMol der beiden Acetate mit CH₃MgJ nach TREIBS⁸⁾

Reakt.-Zeit in Min.	Gesamtverbrauch an Reagenz in mMol Acetat des Alkohols vom	
	Schmp. 34°	Schmp. 56°
3	1.37	1.28
6	1.47	1.32
10	1.60	1.54

Durch 10stdg. Einwirkung von Natrium bei 200° wird die höher schmelzende Verbindung quantitativ in die niedriger schmelzende umgewandelt, welche ihrerseits bei der gleichen Behandlung unverändert bleibt.

Die Veresterungsgeschwindigkeit hydroaromatischer Alkohole mit *p*-Toluolsulfochlorid und die Solvolyse der Ester mit Methanol oder Äthanol wurde von W. STOLL⁹⁾ zur Konfigurationsbestimmung von Sterinen herangezogen. Im vorliegenden Fall konnte jedoch der *p*-Toluolsulfonsäureester des Alkohols vom Schmp. 56° trotz aller Bemühungen nicht hergestellt werden, während derjenige des Alkohols vom Schmp. 34° in Pyridin bei Raumtemperatur leicht zu erhalten war. Der verschiedene Ausgang der Tosylierungsreaktionen wird verständlich, wenn man sich die entsprechenden Wirkungsradien und die Raumformeln IIa und IIIa vergegenwärtigt.

Der Tosylester von IIa erleidet in kochendem Methanol oder Äthanol einen langsamen monomolekularen Zerfall. Obwohl die Angaben der Tab. 3 keine Vergleichsmöglichkeit geben, lassen die von 1 abweichenden Olefin-Verhältniszahlen auf die Behinderung der absolut bevorzugten *trans*-Eliminierung und damit auf eine äquatoriale Lage der Tosylgruppe im Tosylester von IIa schließen.

Tab. 3. Solvolyse in kochendem Methanol (A) bzw. Äthanol (B)

Zeit in Stdn.	<i>n</i> / ₁₀ KOH	<i>n</i> / ₁₀ Na ₂ S ₂ O ₃	mMol Ester/ 100 ccm	<i>k</i> ₁ 10 ²	Olefin- verhältnis	Halbwerts- zeit (Stdn.)
A. 1	0.15	0.17	1.94	3.61	0.60	
2	0.28	0.37	1.87	3.62	0.65	
3	0.41	0.53	1.80	3.59	0.63	19.2
4	0.55	0.66	1.73	3.68	0.60	
B. 1	0.20	0.28	1.91	5.11	0.65	
2	0.42	0.54	1.80	5.51	0.64	12.4
3	0.65	0.82	1.68	5.87	0.63	
4	0.84	1.02	1.59	5.85	0.61	

⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 556, 10 [1944].

⁹⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 246, 1 [1947].

Die im Gebiet von 3100–3700/cm untersuchten *Infrarotspektren*^{*)} beider Alkohole, aufgenommen in festem Zustand, gepreßt in KBr, zeigten einen nahezu gleichen Kurvenverlauf und nur eine einzige verhältnismäßig breite Bande bei 3400/cm. Dies deutet auf eine vollständige Assoziation hin, d.h. jede einzelne Hydroxygruppe ist an Wasserstoffbrücken beteiligt.

Die Spektren der beiden Isomeren zeigen dagegen charakteristische, mit den chemischen Ergebnissen vollständig übereinstimmende Unterschiede in dem genannten Gebiet, wenn sie in 1 m, 0.1 m und 0.01 m *Lösungen* in Kohlenstofftetrachlorid aufgenommen werden. Wie Tab. 4 zeigt, neigt das *cis*-Isomere (IIa) wesentlich stärker

Tab. 4. Scheinbare molare Extinktionen bei verschiedenen Verdünnungen und den charakteristischen Wellenlängen

	Vollständige Assoz. ca. 3340/cm	Dimere Verb. b. ca. 3497/cm	Freie HO-Gruppen ca. 3620/cm
1 m <i>cis</i>	73	—	28
1 m <i>trans</i>	58	—	40
0.1 m <i>cis</i>	20	22	53
0.1 m <i>trans</i>	12	18	59
0.01 m <i>cis</i>	—	—	18
0.01 m <i>trans</i>	—	—	22

zur Bildung von Wasserstoffbrücken, was von einer äquatorialen Hydroxygruppe zu erwarten ist. Ein zweites sehr wichtiges Merkmal im IR-Spektrum der gesättigten Alkohole, die sog. „C—OH-Valenzschwingungs-Bande“, die im Bereich von 900 bis 1200/cm immer die intensivste Bande bildet, ist bei einer axialen Hydroxygruppe nach längeren Wellen verschoben¹⁰⁾. Im vorliegenden Fall zeigt die *trans*-Verbindung eine starke Bande bei 1000/cm, eine andere bei 1020/cm, die *cis*-Verbindung dagegen hat die stärkste Bande bei 1030/cm (5-proz. Lösg. in Schwefelkohlenstoff).

Nach FÜRST, ROSENKRANTZ und Mitarbb.¹¹⁾ ist die in der Nähe von 1240/cm liegende Acetatbande bei axialer Acetatgruppe infolge der Rotationsbehinderung immer aufgespalten, während dieselbe Bande bei äquatorialer Acetatgruppe nicht aufgespalten ist. Dies ist auch bei den Spektren der beiden Acetate (aufgenommen in 5-proz. Schwefelkohlenstofflösungen, Schichtdicke 0.1 mm) der Fall.

Für mannigfache wertvolle Hilfe und materielle Unterstützung danke ich Herrn Professor W. TREIBS herzlich.

^{*)} Die Spektren wurden mit dem Spektralphotometer UR-10 der Fa. CARL ZEISS, Jena, aufgenommen.

¹⁰⁾ R. N. JONES und C. SÁNDORFY in: A. Weissberger, *Technique of organic Chemistry*, Bd. 9, S. 422, 432 (Interscience Public. Inc., New York 1949); D. H. R. BARTON und R. C. COOKSON, *Quart. Rev. (chem. Soc., London)* 10, 64 [1956].

¹¹⁾ A. FÜRST, H. H. KUHN, R. COTONI JR. und Hs. H. GÜNTHARD, *Helv. chim. Acta* 35, 951 [1952]; H. ROSENKRANTZ und L. ZABLOW, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 903 [1953].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Saurer Phthalsäureester

a) *des cis-Dihydroisophorols (IIa)*: 7.6 g (0.05 Mol) *IIa*, Schmp. 34°, wurden mit 1.23 g (0.05 g-Atome) Natrium in 20 ccm Benzol 2 Stdn. gekocht. Nach Abtrennung einer winzigen Menge ungelöst gebliebenen Natriums wurde der Ansatz mit 7.6 g (0.05 Mol) *Phthalsäure-anhydrid* in 100 ccm Benzol 5 Stdn. gekocht, auf salzsäurehaltiges Wasser gegossen und mit Äther ausgezogen. Der nach Trocknen und Verjagen des Lösungsmittels verbliebene krist. Rückstand wurde zweimal aus Benzol und schließlich aus Alkohol umkristallisiert: Ausb. 2.5 g, Schmp. 129°.

$C_{17}H_{22}O_4$ (290.4) Ber. C 70.32 H 7.63 Gef. C 70.40 H 7.66 Äquiv.-Gew. 294.7

b) *des trans-Dihydroisophorols (IIIa)*: 10 g (0.07 Mol) *IIIa*, Schmp. 56°, wurden mit 10 g (0.07 Mol) *Phthalsäure-anhydrid* in 30 ccm Benzol $6\frac{1}{2}$ Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 1.6 g auskristallisiertes *Phthalsäure-anhydrid* abgetrennt und nach Abdampfen des Lösungsmittels 15.2 g krist. Rückstand erhalten. Er schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 120–121°, Misch-Schmp. mit den *cis*-Ester: 101°.

$C_{17}H_{22}O_4$ (290.4) Ber. C 70.32 H 7.63 Gef. C 70.70 H 7.72 Äquiv.-Gew. 285.9

Die *Acetate* wurden nach dem üblichen Verfahren¹²⁾ mit Hilfe von Acetanhydrid und Kaliumacetat hergestellt. Das Acetat des *cis*-Dihydroisophorols siedet bei 96–97°/27 Torr, dasjenige des *trans*-Dihydroisophorols bei 98–98.5°/24 Torr.

$C_{11}H_{20}O_2$ (184.3) Ber. C 71.69 H 10.94 CH_3CO 23.36

cis Gef. C 71.10 H 11.02 CH_3CO 24.05

trans Gef. C 71.36 H 11.11 CH_3CO 23.61

Isomerisierungen mit Natrium: 2 g Alkohol vom Schmp. 56° wurden mit 1 g Natrium in Stickstoffatmosphäre 10 Stdn. auf 200° erhitzt, das unverbrauchte Natrium mit feuchtem Äther zerstört und der Ansatz mit Äther und verd. Schwefelsäure geschüttelt. Nach dem Trocknen und Verjagen des Äthers wurde der Rückstand i. Vak. destilliert. Das krist. Destillat wurde auf Ton abgepreßt: Schmp. 34°.

cis-Dihydroisophorol-p-toluolsulfonat: In eine Lösung von 12 g (0.084 Mol) *IIa*, Schmp. 34°, in 18 g Pyridin wurden langsam und unter Kühlung (Eis und NaCl) 16.2 g (0.085 Mol) *p-Toluolsulfochlorid* eingetragen. Nach 4tägigem Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch in die berechnete Menge (113 g) 10-proz. Schwefelsäure eingegossen, der kristallin ausgefallene Ester abfiltriert, mit Wasser gewaschen und gut abgepreßt. Der Ester wog roh 11.6 g, zweimal aus Methanol und einmal aus Aceton umkristallisiert noch 5.9 g vom Schmp. 81°.

$C_{16}H_{24}O_3S$ (296.4) Ber. C 64.83 H 8.16 Gef. C 64.62 H 8.44

Solvolysengeschwindigkeit in wasserfreiem Methanol: 0.5971 g (0.002 Mol) *p-Toluolsulfonsäureester* vom Schmp. 81° wurde in 100 ccm wasserfreiem Methanol gelöst. Von Zeit zu Zeit wurden 20 ccm herausgenommen und in Gegenwart von Phenolphthalein mit $n/10$ KOH titriert. Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_1 wurde auf Grund dieser Titrationen mit Hilfe der Gleichung $k_1 = \frac{2.3026}{t} [\log A_0 - \log(A_0 - x)]$ berechnet. Die mit KOH titrierten neutralen Lösungen wurden mit $n/10$ Brom versetzt und der Olefingehalt nach KAUFMANN¹³⁾ bestimmt. Die Versuche in Äthanol wurden in gleicher Weise durchgeführt.

¹²⁾ K. H. BAUER und H. MOLL, Die organische Analyse, Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.-G., 3. Aufl., Leipzig 1954, S. 49.

¹³⁾ l. c. ¹²⁾, S. 17.