

Konformationsanalyse, XIV<sup>1)</sup>

## Bootkonformationen bei *tert*-Butylcyclohexan-Derivaten durch polare 1,3-diaxiale Wechselwirkungen

Hans Paulsen\* und Hubert Koebernick

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,  
D-2000 Hamburg 13, Papendamm 6

Eingegangen am 12. Mai 1975

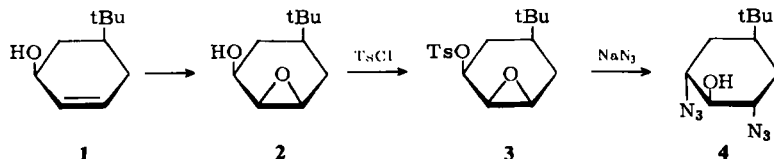
2-*trans*,6-*trans*-Diamino-4-*cis*-*tert*-butyl-1-*r*-cyclohexylacetat-dihydrochlorid (7) liegt vollständig in der Bootkonformation 7 vor. Die polare Abstoßung der beiden Ammoniumgruppen erzwingt die Umwandlung der triaxialen Sesselform in eine Bootform. Auch die entsprechende 2,6-Diacetamido-Verbindung 6 zeigt in polarem Lösungsmittel eine starke Bevorzugung der Bootform 6b. Die 1,3-diaxiale Wechselwirkung von jeweils zwei Acetoxy-, Azido-, Methoxy-, Acetamido- und Ammonium-Gruppen nimmt am Cyclohexan-System in der genannten Reihenfolge zu.

### Conformational Analysis, XIV<sup>1)</sup>

#### Boat Conformations in *tert*-Butyl Cyclohexane Derivatives Caused by Polar 1,3-Diaxial Interactions

2-*trans*,6-*trans*-Diamino-4-*cis*-*tert*-butyl-1-*r*-cyclohexylacetate dihydrochloride (7) exclusively adopts boat conformation 7. Polar repulsion of the two ammonium groups enforces interconversion of the triaxial chair form into a boat form. The corresponding 2,6-diacetamido compound 6 also shows strong preference for the boat form 6b in a polar solvent. 1,3-Diaxial interaction of two acetoxy, azido, methoxy, acetamido, and ammonium groups increases in the cyclohexane system in the order stated above.

In der Idopyranose-Reihe konnten wir zeigen<sup>2,3)</sup>, daß durch erhöhte 1,3-diaxiale Wechselwirkung die Konformerengleichgewichte von sonst bevorzugten tetraaxialen <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Formen zu tetraäquatorialen <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Formen verschoben werden können. Bei den sterisch fixierten 1,6-Anhydrohexopyranose-Systemen sind durch erhöhte 1,3-diaxiale Wechselwirkungen Verformungen der Sesselkonformation des Pyranoseringes zu Bootkonformationen erreichbar<sup>1)</sup>. In den vorliegenden Untersuchungen werden konformativ fixierte Systeme der Cyclohexan-Reihe daraufhin überprüft, in welchem Maße vergleichbare Umwandlungen durch stärkere 1,3-diaxiale Wechselwirkungen auch hier beobachtet werden können.



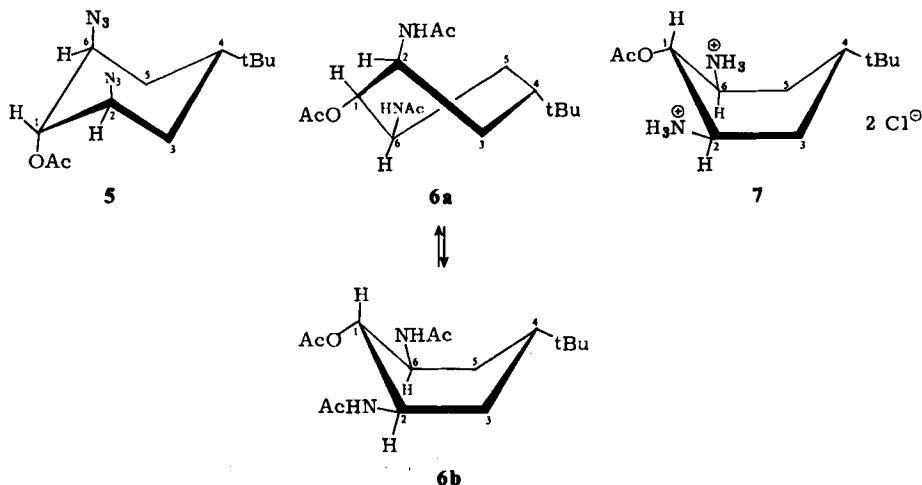
<sup>1)</sup> XIII. Mittel.: H. Paulsen und H. Koebernick, Chem. Ber. 109, 104 (1976), vorstehend.

<sup>2)</sup> H. Paulsen und H. Koebernick, Carbohydr. Res., im Druck.

<sup>3)</sup> H. Paulsen und H. Koebernick, Chem. Ber. 109, 90 (1976).

Ein konformativ fixiertes System liegt beim *tert*-Butylcyclohexan vor. Um hiervon die gewünschten substituierten Derivate zu erhalten, wurde der folgende Syntheseweg eingeschlagen. Ausgehend vom *cis*-Olefin **1** wurde mit *m*-Chlorperbenzoesäure stereoselektiv das Epoxid **2**<sup>4)</sup> erhalten, das in das kristalline Tosylat **3** übergeführt wurde. Die Reaktion von **3** mit Natriumazid in HMPT liefert dann stereoselektiv die gewünschte Diazido-Verbindung **4**. Es wird angenommen, daß Natriumazid primär selektiv den Epoxidring an C-3 öffnet, und daß dann die OTs-Gruppe in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion durch die Azidogruppe substituiert wird. Aus **4** sind das kristalline Derivat **5** und durch Hydrierung die ebenfalls kristallinen Amino-Verbindungen **6** und **7** gewinnbar.

Das NMR-Spektrum des Acetats **5** zeigt, daß das Molekül eine Symmetrieebene besitzt. Die Protonen 2-H und 6-H sind äquivalent. Sie zeigen eine Kopplung von  $J_{1,2} = J_{1,6} = 3.3$  Hz. Hierbei handelt es sich um eine typische <sup>3</sup>J(e,e)-Kopplung. Die Verbindung liegt also in der Sesselkonformation **5** mit zwei axialen Azidogruppen vor. Die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen der beiden Azidogruppen erweisen sich also als zu gering, um einen erkennbaren Einfluß auf die Konformation ausüben zu können.



	Lösungsmittel	$J_{1,2} = J_{1,6}$	Konformation
<b>5</b>	CCl <sub>4</sub>	3.3 Hz	Sessel
<b>5</b>	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	3.3	Sessel
<b>6</b>	CD <sub>3</sub> OD	7.2	Hohe Boot-Anteile
<b>6</b>	[D <sub>6</sub> ]DMSO	4.2	Hohe Twist-Anteile
<b>7</b>	D <sub>2</sub> O	9.5	Boot

Dies steht im Gegensatz zu Befunden bei allen vergleichbaren Diazido-Pyranose-Systemen<sup>1-3)</sup>, bei denen sehr starke Wirkungen gefunden werden, nachweisbar an entsprechenden starken Konformationsänderungen. Das unterschiedliche Verhalten wird auf eine zusätzliche abstoßende Wirkung des Ringsauerstoffs auf die zwei axialen Azidogruppen zurückgeführt, auch wenn Vorstellungen über die genaue Wirkungsweise dieses

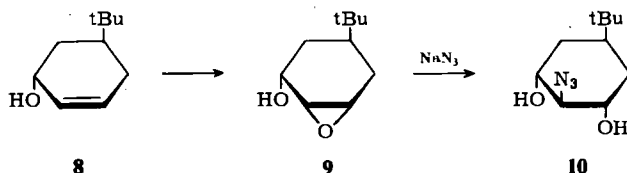
<sup>4)</sup> P. Chamberlain, M. L. Roberts und G. H. Whitam, J. Chem. Soc. B 1970, 1374.

Effekte zur Zeit noch fehlen. Im Cyclohexanring von **5** würde der zusätzliche Effekt entfallen, da der Ringsauerstoff fehlt. Wie der Befund an **5** zeigt, ist ohne Zusatzeffekte die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zweier Azidogruppen nur klein.

Bei der Diacetamido-Verbindung **6** wird dagegen ein beträchtlicher Effekt gefunden. In DMSO steigt die Kopplung auf  $J_{1,2} = J_{1,6} = 4.2$  Hz, in Methanol weiter auf den hohen Wert von  $J_{1,2} = J_{1,6} = 7.2$  Hz. Die Konformerenverteilung ist somit stark vom Lösungsmittel abhängig. Im polaren Lösungsmittel nimmt der Anteil an Sesselkonformation stark ab. Die Befunde lassen sich wie folgt interpretieren. Da in der reinen Bootform **6b** die Kopplung  $J_{1,2} = J_{1,6}$  einer (a,a)-Kopplung nahekommt, zeigt die Zunahme der Kopplung unmittelbar die Zunahme der Bootform an (vgl. <sup>3)</sup>). Mittelwert-Kopplungen eines Boot-Twistform-Gleichgewichtes liefern immer niedrigere Werte. Man kann daher annehmen, daß bei **6** in Methanol hohe Anteile der Bootform **6b** vorliegen und die Anteile an Twistform **6a** nur klein sind. In DMSO dagegen dürfte der Anteil der Twistform **6a** erheblich sein, wenn man davon ausgeht, daß der Anteil der Sesselform infolge der Destabilisierung klein ist.

Aus den Befunden der Idopyranose-Reihe geht hervor<sup>2, 3)</sup>, daß zwei axiale Acetamido-Gruppen trotz des höheren A-Wertes an sich in unpolaren Lösungsmitteln nur eine recht kleine 1,3-diaxiale Wechselwirkung aufweisen. In polaren oder protischen Lösungsmitteln nimmt die Wirkung erheblich zu, und die axialen Formen werden nachhaltig destabilisiert. Als Ursache wurden Wechselwirkungen mit den Lösungsmitteln angegeben. So können Amidgruppen Solvatkomplexe bilden, was zur Destabilisierung der axialen Formen führt. Als zweite Ursache sind unterschiedliche Gesamtdipolmomente der verschiedenen Konformationen zu diskutieren. In diesem Falle nimmt allgemein der Anteil mit dem größeren Moment, in der Regel die äquatoriale Konformation, mit steigender Polarität des Lösungsmittels zu<sup>5)</sup>. Beide Effekte sollten auch beim Verhalten von **6** von Bedeutung sein.

Die größte 1,3-diaxiale Wechselwirkung, die vorwiegend auf polarer Abstoßung beruht, wurde bei Diammonium-Verbindungen gefunden. Ganz entsprechend verhält sich **7**. Hier steigt die beobachtete Kopplung weiter auf den Wert  $J_{1,2} = J_{1,6} = 9.5$  Hz an. Dieser hohe Wert entspricht praktisch einer Diaxialkopplung (vgl. <sup>3)</sup>). Dies bedeutet, daß die Diammonium-Verbindung **7** praktisch vollständig in der <sup>1,4</sup>B-Bootkonformation **7** vorliegt. In dieser Form ist auch der Abstand der beiden sich abstoßenden positiv geladenen Stickstoffatome am größten.

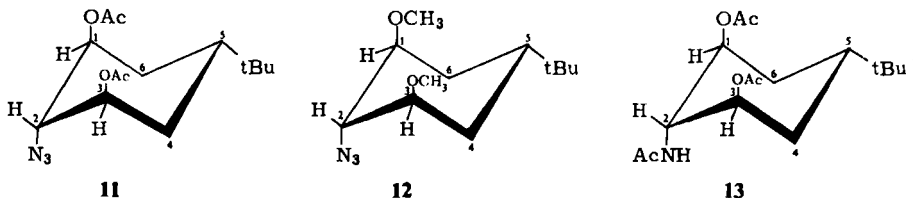


Als weitere Modellsubstanz, bei der die Azido- und Hydroxylsubstituenten vertauscht sind, wurde das Diol **10** synthetisiert. Aus dem *trans*-Olefin **8** erhält man durch Epoxidierung stereoselektiv das Epoxid **9**<sup>4)</sup>. Die Öffnung des Epoxidringes in **9** mit Natriumazid

<sup>5)</sup> E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, S. 159, Interscience Publisher, New York 1965.

in Äthanol/Wasser liefert ausschließlich das gewünschte Diol **10**. Acetylierung bzw. Methylierung von **10** führen zu **11** bzw. **12**, Hydrierung und Acetylierung zum Amid **13**.

Das Diacetat **11** weist mit  $J_{1,2} = J_{2,3} = 3.5$  Hz die reine Sesselform auf. Dies ist zu erwarten, da die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zweier OAc-Gruppen sehr klein ist. Ein begrenzter Effekt der Konformationsänderung ist bei der Dimethyl-Verbindung **12** zu beobachten. Die erhöhte, vor allem auf polarer Abstoßung beruhende 1,3-diaxiale Wechselwirkung der zwei OMe-Gruppen nimmt, wie zu erwarten, im unpolaren Lösungsmittel Benzol zu. Es liegt dann ein leicht abgeflachter oder vertwisteter Sessel vor.



	Lösungsmittel	$J_{1,2} = J_{2,3}$	Konformation
<b>11</b>	$\text{CDCl}_3$	3,5 Hz	Sessel
<b>12</b>	$\text{CDCl}_3$	3,9	Sessel abgeflacht
<b>12</b>	$\text{C}_6\text{D}_6$	4,2	
<b>13</b>	$\text{CDCl}_3$	4,2	Sessel abgeflacht
<b>13</b>	$\text{CD}_3\text{OD}$	4,9	

Beim Triacetat **13** wird ebenfalls eine leicht erhöhte Kopplungskonstante gefunden. Da in **11** keine Störung beobachtet wird, dürfte die Abweichung auf die Wirkung der Acetamido-Gruppe zurückgeführt werden, die aus sterischen Gründen C-2 nach oben drückt und so den Sessel leicht abflacht. Für diese Annahme spricht, daß bei Zugabe von Methanol oder bei Messung in Methanol, der Wert der Kopplung nochmals leicht ansteigt. Durch Bildung von Solvatkomplexen macht die Amidgruppe offenbar einen erhöhten sterischen Anspruch geltend.

## Experimenteller Teil

Zu den allgemeinen Methoden und spektroskopischen Messungen vgl. I. c.<sup>1)</sup>

*5-cis-tert-Butyl-2,3-cis-epoxy-1-r-cyclohexyl-p-toluolsulfonat* (**3**): 5.6 g (32.8 mmol) *5-cis-tert-Butyl-2,3-cis-epoxy-1-cyclohexanol* (**2**)<sup>4)</sup> werden in 50 ml absol. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 10.5 g *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Zunächst läßt man 5 h bei 0°C stehen, dann weitere 28 h bei Raumtemp. Der Ansatz wird auf 3 Liter eines heftig gerührten Eis/Wasser-Gemisches gegeben, wobei sich Kristalle abscheiden. Es wird abgenutscht, in  $\text{CHCl}_3$  gelöst, neutral gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Danach wird abfiltriert und zum Sirup eingeeengt, der aus wenig Chloroform/Petroläther kristallisiert. Man erhält 6.9 g farblose Kristalle. Ausb. 65%. Schmp. 112–115°C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$  (324.4) Ber. C 62.94 H 7.46 S 9.88 Gef. C 62.61 H 7.42 S 9.69

*2-trans, 6-trans-Diazido-4-cis-tert-butyl-1-r-cyclohexanol*(**4**): 800 mg (2.5 mmol) **3** in 5 ml HMPT werden mit 2.4 g Natriumazid bei 100–110°C gerührt. Nach 24 h ist die Umsetzung quantitativ. Man läßt abkühlen, gibt 20 ml Benzol zu und schüttelt dreimal mit 10 ml Wasser aus. Die Benzol-

Chemische Verschiebungen ( $\delta$ -Werte in ppm) aus den NMR-Spektren. Innerer Standard TMS, in D<sub>2</sub>O jeweils DSS

Verbindung	1-H	2-H	3-H	6-H	<i>tert</i> -Butyl	OAc	OCH <sub>3</sub>	NHAc	Lösungsmittel
3	4.93 sx	4.27 q	—	4.01 t	0.76 s				CDCl <sub>3</sub>
4	3.76 m	3.76 m	—	3.76	0.90 s				CD <sub>3</sub> OD
5	4.83 t	3.47 q	—	3.47 q	0.74 s	1.70 s			C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>
6	4.75 t	4.10 m	—	4.10 m	0.91 s	1.93 s		1.86 s	CD <sub>3</sub> OD
7	5.19 t	3.80 m	—	3.80 m	0.98 s	2.28 s			D <sub>2</sub> O
10	4.07 m	3.76 t	4.07 m	—	0.90 s				CDCl <sub>3</sub>
11	5.01 q	3.74 t	5.01 q	—	0.73 s	1.70 s			C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>
12	3.28 q	3.67 t	3.28 q	—	0.89 s		3.13 s		C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>
13	4.95 m	4.17 sx	4.95 m	—	0.90 s	2.06 s		1.96 s	CDCl <sub>3</sub>

phase wird getrocknet und eingeengt, der resultierende braune Sirup kristallisiert nach kurzer Zeit. Aus siedendem Petroläther ergeben sich 400 mg farblose Kristalle. Ausb. 67%. Schmp. 68–69.5°C.

$C_{10}H_{18}N_6O$  (238.3) Ber. C 50.40 H 7.61 N 35.27 Gef. C 49.87 H 7.58 N 35.19

*2-trans,6-trans-Diazido-4-cis-tert-butyl-1-r-cyclohexylacetat* (5): 100 mg (0.42 mmol) 4 werden in 2 ml Acetanhydrid gelöst, auf –5°C gekühlt und mit 2 Tropfen Perchlorsäure versetzt. Man läßt den Ansatz über Nacht bei 3°C stehen. Es wird auf Eis/Wasser gegossen, mit  $CHCl_3$  extrahiert, neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Einengen erhält man 110 mg einheitlichen farblosen Sirup. Ausb. 95%.

$C_{12}H_{20}N_6O_2$  (280.3) Ber. C 51.42 H 7.19 N 29.98 Gef. C 51.37 H 7.22 N 29.69

*2-trans,6-trans-Diacetamido-4-cis-tert-butyl-1-r-cyclohexylacetat* (6): 280 mg (1 mmol) 5 werden in Methanol mit Palladium-Mohr hydriert, der Katalysator wird abfiltriert, es wird zur Trockene eingeengt. Man löst in 10 ml absol. Pyridin und läßt nach Zugabe von 0.5 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. über Nacht stehen. Der Ansatz wird zur Trockene eingeengt, sodann wird aus wenig Chloroform/Petroläther umkristallisiert. 243 mg farblose Kristalle. Ausb. 78%. Schmp. 253 bis 255°C.

$C_{16}H_{28}N_2O_4$  (312.4) Ber. C 61.51 H 9.03 N 8.97 Gef. C 61.42 H 9.06 N 8.77

*2-trans,6-trans-Diamino-4-cis-tert-butyl-1-r-cyclohexylacetat-dihydrochlorid* (7): 280 mg (1 mmol) 5 in 5 ml Methanol werden nach Zugabe von 1 ml 2 N HCl und 100 mg Palladium-Mohr als Katalysator 4 h bei 1 at Wasserstoffdruck hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Reaktionsgemisch zur Trockene eingeengt. Nach dreimaligem Abdampfen mit Äthanol erhält man einen Sirup, der aus Aceton/Wasser 210 mg farblose Kristalle liefert. Ausb. 70%. Substanz zersetzt sich oberhalb von 290°C.

$[C_{12}H_{26}N_2O_2]_2Cl$  (301.3) Ber. C 47.84 H 8.70 N 9.30 Gef. C 46.32 H 8.68 N 8.94

*2-trans-Azido-5-trans-tert-butylcyclohexan-1-r,3-cis-diol* (10): 1.6 g (9.39 mmol) *5-trans-tert-Butyl-2,3-cis-epoxy-1-r-cyclohexanol* (9)<sup>4</sup> werden in 10 ml Äthanol/Wasser (5:1) gelöst und nach Zugabe von 2 g Natriumazid und 2.5 g  $NH_4Cl$  bei 140°C Badtemp. unter Rückfluß erhitzt. Nach 14 h Reaktionszeit wird der Ansatz auf Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase wird getrocknet und zum Sirup eingeengt. Aus heißem Petroläther kristallisieren 1.6 g farblose Kristalle. Ausb. 83%. Schmp. 68.5–71°C.

$C_{10}H_{19}N_3O_2$  (213.3) Ber. C 56.32 H 8.98 N 19.70 Gef. C 56.27 H 8.93 N 19.18

*1,3-Di-O-acetyl-2-trans-azido-5-trans-tert-butylcyclohexan-1-r,3-cis-diol* (11): Darstellung erfolgt aus 10 wie bei 5 beschrieben. Ausb. praktisch quantitativ als Sirup.

$C_{14}H_{23}N_3O_4$  (297.4) Ber. C 56.55 H 7.80 N 14.13 Gef. C 56.62 H 7.69 N 14.02

*2-trans-Azido-5-trans-tert-butyl-1,3-di-O-methylcyclohexan-1-r,3-cis-diol* (12): 300 mg 5 in 6 ml absol. Dimethylformamid werden mit 1.5 ml Methyljodid versetzt. Nach Abkühlen auf –5°C gibt man vorsichtig 1.5 g  $Ba(OH)_2$  und 0.6 g BaO hinzu. Man rührt das Gemisch 6 h bei 0°C und läßt unter Rühren 20 h bei Raumtemp. stehen. Die Salze werden abzentrifugiert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformschicht wird zweimal mit Wasser gewaschen, das 5 mg  $Na_2S_2O_3$  enthält. Nach dem Trocknen über  $MgSO_4$  wird zum Sirup eingeengt, der an Kieselgel mit dem Laufmittel Äther gereinigt wird. Ausb. 52%.

$C_{12}H_{23}N_3O_2$  (241.3) Ber. C 59.72 H 9.61 N 17.41 Gef. C 59.17 H 9.52 N 16.89

*2-trans-Acetamido-1,3-di-O-acetyl-5-trans-tert-butylcyclohexan-1-r,3-cis-diol* (13): Darstellung aus 10 wie bei 6 beschrieben. Ausb. 85%. Aus Chloroform/Petroläther farblose Kristalle. Schmp. 147.5–148°C.

$C_{16}H_{27}NO_2$  (265.4) Ber. C 72.41 H 10.26 N 5.28 Gef. C 72.23 H 10.19 N 5.09