

Die cis-Cyclisierung von 1,2-Dihydroxyverbindungen mit Aceton als Methode zur Konformationsanalyse

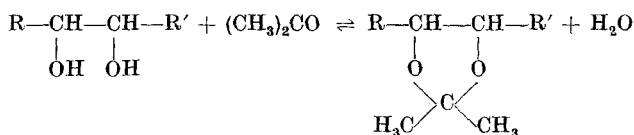
VON FRIEDRICH FISCHER und RAINER SCHIENE

Inhaltsübersicht

Die Reaktion von 1,2-Dihydroxyverbindungen mit Aceton weist eine hohe sterische Empfindlichkeit auf, da die Bildung eines 5-Ringketals eine möglichst koplanare Einstellung der Hydroxylgruppen voraussetzt. In welchem Maße bei aliphatischen 1,2-Dihydroxyverbindungen in 1,2-Stellung eingeführte Substituenten bzw. bei hydroaromatischen 1,2-Dihydroxyverbindungen die Struktur des Ringes eine solche Koplanarität erlauben, läßt sich durch die Gleichgewichtskonstante, Reaktionswärme, Reaktionsgeschwindigkeit und Aktivierungsenergie meßbar verfolgen. Die Differenz der Werte der Aktivierungsenergien von konstitutiv vergleichbaren Diastereomeren liegt mit 1,5—3,5 kcal in der Größenordnung der Energieschwellen, die entsprechende Konformationen voneinander trennen. An den in hydroaromatischen Ringen in bestimmten Winkeln zueinander angeordneten Hydroxylgruppen läßt sich zeigen, daß unter den gewählten Bedingungen nur Winkel $< 60^\circ$ eine Ringacetalbildung zulassen.

In der cis-Cyclisierung von 1,2-Dihydroxyverbindungen mit Aceton in Gegenwart von Säuren fand VAN LOON¹⁾ eine Reaktion, die sich zur Konformationsanalyse eignet. VON HERMANS²⁾ wurde das Gleichgewicht und die Kinetik dieser Reaktion näher untersucht. Diese Untersuchungen bilden den Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit.

Die Bildung eines cyclischen 5-Ringketals ist davon abhängig, inwieweit die α -ständigen Hydroxylgruppen in die verdeckte Form überzugehen vermögen. Ohne Zweifel werden die Substituenten R und R' eine koplanare Einstellung der Hydroxylgruppen beeinflussen. Die Substituenten fördern oder hindern die Reaktion entsprechend ihrer Raumerfüllung, je nachdem sie entweder



¹⁾ CH. VAN LOON, Proc. Acad. Wet. Amsterdam **23**, 69 (1920).

²⁾ P. H. HERMANS, Z. physik. Chem. **113**, 337 (1924).

durch den Ringschluß in die 120°-Form oder in die verdeckte Form gezwungen werden. Faßt man demgemäß die Gleichgewichtskonstante K als ein Produkt der Konstanten K_1 , die den Anteil der Konformation enthält, und der Konstanten K_2 , die den Anteil der Konstitution des Moleküls enthält, auf, so kann man bei Molekülen gleicher oder sehr ähnlicher Konstitution den Anteil der Konformation meßbar verfolgen. K wird dann ein relatives Maß für das einer direkten Messung nicht zugängliche K_1 .

$$K_1 = \frac{[\text{reagierendes Diol}]}{[\text{Gesamtdiol}]} ; \quad K_2 = \frac{[\text{Ketal}] [\text{H}_2\text{O}]}{[\text{reagierendes Diol}] [\text{Aceton}]}$$

$$K = K_1 \cdot K_2 = \frac{[\text{Ketal}] [\text{H}_2\text{O}]}{[\text{Gesamtdiol}] [\text{Aceton}]}$$

In der Tab. 1 sind die Ergebnisse der Gleichgewichtsmessungen der Acetonatbildung einiger 1, 2-Dihydroxyverbindungen bei verschiedenen Temperaturen und die sich daraus ergebenden thermodynamischen Größen zusammengestellt. Bei einem Vergleich der K_{50° -Werte erkennt man charakteristische Unterschiede, die den Einfluß der Raumerfüllung der Substituenten auf die der Konformation anzeigen. Den gleichen Gang haben die Werte der Reaktionsenthalpien, in deren Berechnung K_1 ja mit eingeht.

In einem Aceton-Wasser-Gemisch als Lösungsmittel setzt sich das Gleichgewicht aus den zwei pseudomonomolekularen Reaktionen Ringbildung und Ringspaltung mit den Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 zusammen. Diese Konstanten bei verschiedenen Temperaturen sowie die daraus errechneten Aktivierungsenergien geben einen weiteren Einblick in die hier zu untersuchenden sterischen Verhältnisse, wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist. Es fällt besonders auf, daß die Aktivierungsenergien isomerer, vergleichbarer 1, 2-Dihydroxyverbindungen um bestimmte Beträge differieren. Die Differenzbeträge erlauben Rückschlüsse auf den Einfluß sterischer Faktoren bei der Bildung des Ketalringes, da die Aktivierungsenergie dem Unterschied der Energieinhalte des Anfangs- und Übergangszustandes entspricht³⁾.

Diskussion der Ergebnisse

Die an den Anfang gestellten hydrierten 5- und 6-Ringsysteme stabilisieren in gewissen Grenzen die Lage der Hydroxylgruppen zueinander. Diese Lage kann einfach in Winkelgraden, die aus der NEWMAN-Projektion abzulesen sind, ausgedrückt werden. Bei einem Winkel von 120°, wie er beim trans-Cyclopentandiol-1, 2 auftritt, findet erwartungsgemäß keine Ringketalbildung statt. Auch das trans-Cyclohexandiol-1, 2, bei dem die Hydroxylgruppen in einem Winkel von 60° zueinander stehen, bildet unter den

³⁾ S. GLASSTONE, K. S. LAIDLER u. H. EYRING, „The Theory of the Rate Processes“, McGraw-Hill-Book Company Inc. New York 1941.

Tabelle 1
Gleichgewichtsmessungen

Nr.	Substanz	K _{20°}	K _{30°}	K _{10°}	K _{50°}	K _{70°}	-ΔH kcal	-ΔS $\frac{\text{kcal}}{\text{Grad}}$	ΔC ₃₀₃ kcal	Bemerkung
1	Cyclopentandiol-1, 2, cis ⁴⁾		22,58		9,60	4,68	8,1 ± 0,2	0,021	- 1,8	
2	Cyclopentandiol-1, 2, trans ⁴⁾		0,00		0,00	0,00	—	—	—	
3	Cyclohexandiol-1, 2, cis ⁵⁾		0,15		0,11	0,08	3,1 ± 0,1	0,014	1,0	
4	Cyclohexandiol-1, 2, trans ⁵⁾		0,00		0,00	0,00	—	—	—	
5	cis-Tetrahydronaph- thalindiol-1, 2	6,48			2,71		5,0 ± 0,04	0,013	- 0,9	nach HERMANS ² zum Vergl. an- geführt
6	cis-Tetrahydronaph- thalindiol-2, 3	3,30			1,50		4,1 ± 0,08	0,013	- 0,1	
7	Hydrobenzoin, racem ⁶⁾⁷⁾		7,56		4,29	2,72	5,2 ± 0,14	0,013	- 1,2	
8	Hydrobenzoin, meso ⁶⁾		0,41		0,26	0,20	3,7 ± 0,12	0,014	0,5	
9	1-Phenylpropandiol- 1, 2, three ^{9) 9)}		3,50		2,14	1,37	4,9 ± 0,1	0,014	- 0,7	
10	1-Phenylpropan- diol-1, 2, ery- thro ⁹⁾¹⁰⁾		0,57		0,38	0,27	3,9 ± 0,1	0,014	0,3	
11	Butandiol-2, 3, racem ¹¹⁾	1,20	0,98	0,80	0,63		4,0 ± 0,3	0,013	- 0,1	
12	Butandiol-2, 3, meso ¹¹⁾	1,26	1,02	0,85	0,64		4,1 ± 0,4	0,014	- 0,1	

4-11) s. S. 43.

Tabelle 2
Kinetische Messungen

Substanz	T °K		$\text{min}^{-1} \cdot 10^2$		T °K	$\text{min}^{-1} \cdot 10^2$		ΔH_{11}^{\ddagger} kcal	$-\Delta S_{11}^{\ddagger}$ kcal/Grad	ΔG_{11}^{\ddagger} kcal	Bemerkung
	k_1	k_2	k_1	k_2		k_1	k_2				
cis-Cyclopentandiol-1,2	303	0,283	0,013	0,0138	323	1,318	0,138	$14,9 \pm 0,3$	0,029	23,4	
	293	0,102	0,562	0,309	303	0,309	2,03	$19,8 \pm 0,8$	0,013	23,7	
cis-Tetrahydronaphthalindiol-1,2	298	0,011	0,0020	0,066	317,5	0,066	0,021	17,5	0,026	25,2	Nach HERMANS ²⁾ zum Vergleich angeführt
	298	0,0024	0,0009	0,021	317,5	0,021	0,012	20,6	0,019	26,2	
Hydrobenzoin racem	298	0,038	0,0045	0,217	317,5	0,217	0,051	16,7	0,026	24,5	Nach HERMANS ²⁾ z.
	298	0,0044	0,0099	0,035	317,5	0,035	0,132	20,2	0,019	25,8	Vergl. angef. Diff. ΔH_{11}^{\ddagger} 3,5 kcal
1-Phenylpropan-diol-1,2	303	0,182	0,051	1,059	323	1,059	0,495	$17,0 \pm 0,3$	0,024	23,9	Diff. ΔH_{11}^{\ddagger} 2,9 kcal
	303	0,047	0,082	0,365	323	0,365	0,960	$19,9 \pm 0,3$	0,016	24,7	
Butandiol-2,3 racem	293	0,108	0,089	0,324	303	0,324	0,332	$19,6 \pm 1,1$	0,013	23,7	Diff. ΔH_{11}^{\ddagger} 1,5 kcal
	293	0,141	0,112	0,392	303	0,392	0,385	$18,1 \pm 1,0$	0,018	23,5	

gegebenen Bedingungen kein Ringketal. Dagegen reagiert das cis-Cyclohexandiol-1,2 in geringem Maße unter Bildung eines Isopropylidenringes. Die Hydroxylgruppen, die ursprünglich ebenfalls in einem Winkel von 60° zueinander stehen, können sich hier durch Verkleinerung dieses Winkels einander nähern. Die infolge der Winkelverkleinerung auftretende Deformation des 6-Ringes wird durch die parallel laufende Minderung der 1,3-Axialstörung begünstigt¹²⁾¹³⁾. Ganz analoge Verhältnisse findet man beim cis-Tetrahydronaphthalindiol-2,3. Nur ist hier die Begünstigung der Deformation durch die Minderung der 1,3-Axialstörung geringer, da zwei axiale Wasserstoffatome wegfallen. Das cis-Tetrahydronaphthalindiol-1,2 zeigt gegenüber dem 2,3-Isomeren eine deutlich größere Neigung zur cis-Cyclisierung. Der Grund hierfür ist sicher mehr in der die Koplanarität der Hydroxylgruppen erleichternden quasiaxialen bzw. quasiäquatorialen Anordnung der einen funktionellen Gruppe zu suchen, als in der größeren Aktivität der Hydroxylgruppe in der Benzylstellung¹⁴⁾. Darauf weisen auch die Meßergebnisse an den phenylsubstituierten Äthylenglykolen hin. Die für die Ringketalbildung beste Voraussetzung liegt schließlich beim cis-Cyclopentandiol-1,2 vor. Diese von den sterischen Gegebenheiten abhängige cis-Cyclisierung der cyclischen 1,2-Dihydroxyverbindungen spiegelt sich in den Meßwerten, die in Tab. 1 und 2 zusammengestellt sind, wider. Am besten vergleichbar sind die Werte der Aktivierungsenergien. In ihren Differenzen, 4,9, 5,7 und 2,6 kcal in der oben angeführten Reihenfolge, bezogen auf ΔH_1^\ddagger des cis-Cyclopentandiols-1,2, kommen die unterschiedlichen Potentialschwellen in guter Näherung zum Ausdruck. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ist die Ringketalbildung nur bei Winkeln $< 60^\circ$ möglich.

Nach den Erfahrungen, die aus den relativ übersichtlichen Verhältnissen der cyclischen 1,2-Dihydroxyverbindungen gewonnen worden sind, können nun auch die entsprechenden Meßwerte der disubstituierten Äthylenglykole interpretiert werden. Bei der Einstellung der Hydroxyle der threo- bzw. racem-Verbindungen in die für den Übergangszustand vorauszusetzende

4) M. CLARK, L. N. OWEN u. P. SMITH, J. chem. Soc. (London) **1952**, 4026.

5) M. CLARK u. L. N. OWEN, J. chem. Soc. (London) **1949**, 315.

6) TH. ZINCKE u. A. BREUER, Lieb. Ann. **198**, 152 (1879).

7) C. HARRIES u. P. TEMME, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 165 (1907).

8) H. WREN u. C. J. STILL, J. chem. Soc. (London) **103**, 1771 (1913).

9) TH. ZINCKE u. K. ZAHN, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 851 (1910).

10) F. FISCHER, Chem. Ber. **90**, 357 (1957).

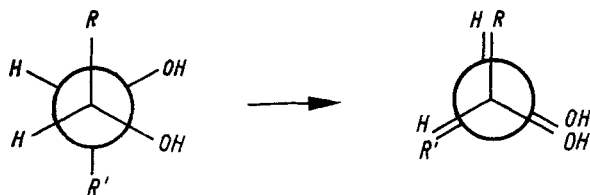
11) B. ENGLUND, J. prakt. Chem. (2) **124**, 192 (1930).

12) C. G. MACDONALD, J. chem. Soc. (London) **1952**, 686, 690.

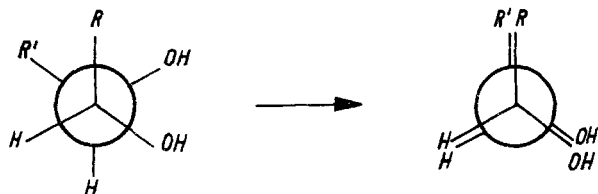
13) L. P. KUHN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2492 (1952).

14) R. LUKES, J. PITHA, J. KOVÁR u. K. BLÁHA, Collect. Czechoslov. chem. Commun. **27**, 328 (1962).

koplanare Anordnung gelangen die Substituenten R und R' in die 120°-Form, wogegen bei demselben Vorgang im Falle der erythro- bzw. meso-Verbindungen R und R' in die verdeckte Form übergehen. Daraus ist ohne



weiteres zu erkennen, daß die Aktivierungsenergie der threo-Verbindung einen geringeren Betrag als die der erythro-Verbindung haben muß. So ist es sicher kein Zufall, daß der Differenzbetrag beider Aktivierungsenergien (1,5 bis 3,5 kcal) etwa in der Größenordnung der Differenz der Energiein-



halte der 120°-Form und der verdeckten Form (1,1 bis 2,8 kcal¹⁵⁾¹⁶⁾) liegt. Sehr aufschlußreich ist der Vergleich der Aktivierungsenergien der erythro- bzw. meso-Verbindungen. Mit Abnahme der Raumerfüllung der Substituenten (Phenyl/Phenyl, Phenyl/Methyl, Methyl/Methyl), d. h. mit Abnahme der gegenseitigen Störung in der verdeckten Form, wird auch die Aktivierungsenergie kleiner. Würde aber die reaktivere Hydroxylgruppe vom Benzyltyp auf den Ablauf der Ringketalbildung einen merkbaren Einfluß ausüben, so müßte die Aktivierungsenergie der diphenyl substituierten Verbindung kleiner sein als die der dimethyl substituierten. Das ist offensichtlich nicht der Fall.

Vergleicht man dagegen die Aktivierungsenergien der threo- bzw. racem-Verbindungen, so ist eindeutig zu erkennen, daß mit geringerer Raumerfüllung der Substituenten die Koplanarität der Hydroxylgruppen weniger gefördert wird. Ja, die Meßwerte am Butandiol-2,3 weisen darauf hin, daß hier die Konformation nicht mehr von den Methylgruppen ausschlaggebend bestimmt wird, sondern von den Hydroxylgruppen¹⁷⁾: Die Aktivierungsenergie der racem-Form ist im Gegensatz zu den beiden anderen Beispielen etwas größer als die der meso-Form.

¹⁵⁾ K. S. PITZER, Chem. Rev. **27**, 39 (1940).

¹⁶⁾ K. ITO, J. Amer. chem. Soc., **75**, 2430 (1953).

¹⁷⁾ Vgl. auch A. A. BOTHNER-BEY u. C. NAAR-COLIN, J. Amer. chem. Soc. **84**, 743 (1962).

Beschreibung der Versuche

1. Gleichgewichtsmessungen

In einem gut verschließbaren 50-ml-Meßkolben werden etwa ein Millimol Dihydroxyverbindung eingewogen und 15 ml eines Aceton-Wasser-Gemisches bekannter Zusammensetzung sowie 0,5% Schwefelsäure als Katalysator hinzugegeben. Bei Temperaturen von 50° und 70°C benutzt man statt des Meßkolbens ein am oberen Ende ausgezogenes Reagenzglas, das nach Einbringen von 10 ml des Aceton-Wasser-Gemisches und der Katalysatorsäure zugeschmolzen wird.

Das Reaktionsgefäß bleibt bis zur Einstellung des Gleichgewichtes (24—72 Stunden) im Thermostaten. Danach wird das Reaktionsgemisch vollständig in einem Kolben, der 70 ml verdünnte wäßrige Kalilauge enthält, gespült, um das Gleichgewicht zu fixieren. Zur Bestimmung der nicht umgesetzten Dihydroxyverbindung wird zunächst das gebildete Ketal durch doppelte Wasserdampfdestillation entfernt²⁾. Dazu gibt man in einen zweiten Kolben 60 ml verdünnte Kalilauge, erhitzt beide Kolben auf 90° und leitet dann einen Dampfstrom hindurch. Nach 20 bis 30 Minuten, bei den Butandiolen und dem Cyclohexandiol nach 5 bis 10 Minuten, sind die Ketale quantitativ abdestilliert. Die in geringem Maße wasserdampflichtigen Dihydroxyverbindungen können auf diese Weise in den Kolben zurückgehalten werden.

Die Bestimmung der Menge der nicht umgesetzten Dihydroxyverbindung kann auf zwei Wegen vorgenommen werden:

a) Extraktion mit Äther

Es wird in einem 250—500-ml-Perforator für leichte Lösungsmittel (VEB Schott, Jena) 24—30 Stunden mit Äther extrahiert; beim Cyclohexan- und Cyclopentandiol verlängert sich die Extraktionszeit auf 48 Stunden. Die ätherische Lösung engt man auf ein kleines Volumen ein und spült sie in ein Wägegläschen. Der restliche Äther wird im nicht evakuierten Exsikkator über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur entfernt und die zurückbleibende Dihydroxyverbindung zur Wägung gebracht.

b) Oxydation mit Perjodsäure nach SIGGIA¹⁸⁾

Diese Methode ist besonders geeignet für gut wasserlösliche Dihydroxyverbindungen; ihre Ergebnisse stimmen mit der Extraktionsmethode gut überein.

In einem 500-ml-Erlenmeyerkolben mit Schliffstopfen versetzt man die zu messende Dihydroxyverbindung mit 50 ml einer Oxydationslösung, die aus 5 g reiner Perjodsäure gelöst in 200 ml Wasser unter Zugabe von 800 ml Eisessig bereitet ist, schüttelt kräftig durch und läßt den verschlossenen Kolben zur vollständigen Oxydation 30 Minuten stehen. Danach gibt man 20 ml einer 20proz. Kaliumjodidlösung hinzu und titriert das freie Jod mit 0,1 n Thiosulfatlösung. Unter gleichen Bedingungen wird zur Bestimmung des Titers der Perjodsäure ein Blindversuch durchgeführt. Außerdem muß man den Titer der Thiosulfatlösung gegen eine bekannte Menge der betreffenden Dihydroxyverbindung ermitteln.

$$\text{mg Diol} = \Delta \text{ml } 0,1 \text{ n-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot F;$$

$$\Delta \text{ml } 0,1 \text{ n-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = \text{ml } 0,1 \text{ n-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \text{ blind} - \text{ml } 0,1 \text{ n-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \text{ Diol}$$

$$F = \text{mg Diol} / \text{ml } 0,1 \text{ n-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3.$$

¹⁸⁾ S. SIGGIA, Quantitative Analysis via Functional Groups, S. 8, Wiley & Sons, Inc New York, Chapman & Hall, Ltd. London 1949.

c) Erläuterungen zu den Berechnungen

1. Zusammensetzung des Aceton-Wasser-Gemisches A:

$$A = \frac{[\text{H}_2\text{O}]}{[\text{C}_2\text{H}_6\text{O}]} = 0,978;$$

in 10 ml sind 6,345 g Aceton und 1,923 g Wasser enthalten.

2. Aus der verbrauchten Menge Aceton und der gebildeten Menge Wasser berechnet man die korrigierte Größe A_k

$$A_k = \frac{(1923 + \text{mg gebildetes H}_2\text{O})}{\text{Molgew. H}_2\text{O}} \cdot \frac{\text{Molgew. C}_2\text{H}_6\text{O}}{(6345 - \text{mg verbrauchtes C}_2\text{H}_6\text{O})}$$

Diese Gleichung gilt für 10 ml Aceton-Wasser-Gemisch.

3. Die Gleichgewichtskonstante K_T ergibt sich aus der Beziehung

$$K_T = A_k \cdot B; \quad B = \frac{\text{mg umgesetztes Diol}}{\text{mg unumgesetztes Diol}}$$

Die Gleichgewichtskonstanten werden aus jeweils 5—8 Messungen durch Mittelung berechnet.

2. Kinetische Messungen

Etwa 150-mg-Dihydroxyverbindung werden in einen 50 ml Meßkolben eingewogen und 50 ml des Aceton-Wasser-Gemisches (vgl. 1 c 1.) hinzugegeben. Das Aceton-Wasser-Gemisch enthält als Katalysator 0,0125 Mol/L HCl. Bei dem Cyclohexandiol und den Butandiolen genügen 0,0062 Mol/L HCl. Man bringt die Probe in den Thermostaten ein ($t = 0$) und bricht die Reaktion bei $t = x$ Minuten, wie unter 1. beschrieben, ab. Bei dem Cyclopentandiol und den 1-Phenylpropandiolen verfährt man weiter nach 1a) und bei dem Cyclohexandiol und den Butandiolen nach 1b).

Erläuterungen zu den Berechnungen:

Die Summe $k_1 + k_2$ wird aus

$$\ln \frac{x_g}{x_g - x_t} = (k_1 + k_2) \cdot t$$

berechnet.

Darin bedeutet x_g die Menge des umgesetzten Diols im Gleichgewicht:

$$x_g = \frac{\text{Einwaage} \cdot K_T}{K_T + A}; \quad A = 0,978$$

k_1 und k_2 werden aus folgenden Beziehungen berechnet

$$k_2 = \frac{(k_1 + k_2)}{K_T + 1} \quad \text{und} \quad k_1 = (k_1 + k_2) - k_2.$$

Die Berechnung der Aktivierungsentropie erfolgt nach

$$\Delta S^\ddagger = 4,574 \left(\log k_1 + \frac{\Delta H^\ddagger}{4,574 \cdot T} - \log \frac{k \cdot T}{h} \right)^3.$$

Tharandt, Institut für Pflanzenchemie und Holzforschung der Technischen Universität Dresden.

Bei der Redaktion eingegangen am 25. Februar 1963.