

Konformationsanalyse von 1,2-Aminoalkoholen durch syn-parallele Cyclisierung mit Ketonen

VON F. FISCHER UND R. SCHIENE

Mit 4 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Die Ergebnisse von Gleichgewichts- und kinetischen Messungen der syn-parallelen Cyclisierung diastereomerer 1,2-Aminoalkohole mit Ketonen werden diskutiert. Es wird gezeigt, daß in der Mehrzahl der untersuchten Fälle sterische Faktoren die Gleichgewichtslage und die Reaktionsgeschwindigkeit entscheidend beeinflussen.

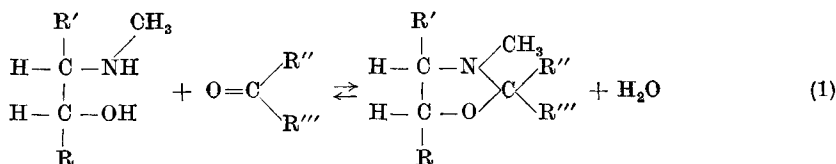
In Fortführung früherer Arbeiten an diastereomeren 1,2-Diolen¹⁾ wurde die syn-parallele Cyclisierung von diastereomeren N-Methyl-1,2-Aminoalkoholen mit Ketonen, vorzugsweise Aceton, als Methode zur Konformationsanalyse untersucht.

Dabei sollten Gleichgewichtsmessungen und kinetische Untersuchungen Aufschluß geben, wie und in welchem Maße sich die Änderung der $\begin{array}{c} \text{—CH—CH—} \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$ in die $\begin{array}{c} \text{—CH—CH—} \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{NHCH}_3 \end{array}$ -Gruppierung auf diese Cyclisierungsreaktion

auswirkt.

Die kinetischen Messungen müßten erkennen lassen, ob sterische Faktoren oder die Nucleophilie der Aminoalkohole die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmen.

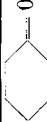
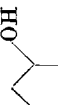
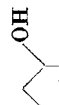
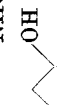
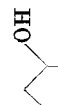
N-Methyl-1,2-Aminoalkohole reagieren mit Ketonen unter Bildung von Oxazolidinen und Wasser²⁾.



¹⁾ F. FISCHER u. R. SCHIENE, J. prakt. Chem. [4], **22**, 39 (1963).

²⁾ E. D. BERGMANN, Chem. Rev. **53**, 309 (1953).

Tabelle 1
 Relative Gleichgewichtskonstanten K_{20} der Cyclisierung von 1,2-disubstituierten 2-Methylamino-alkoholen-(1) mit verschiedenen Ketonen (Fehlerbreite $\pm 10\%$)

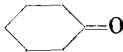
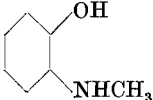
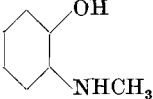
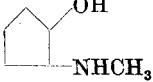
	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$		$\text{Ph}-\text{CO}-\text{CH}_3$	$\text{Ph}-\text{CO}-\text{Ph}$
$\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3$ OH NHCH ₃	1,95	0,4	0,3	0,8	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion
$\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3$ OH NHCH ₃	0,65	0,25	< 0,04	0,7	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion
$\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{Ph}$ OH NHCH ₃	0,2	0,04	keine Reaktion				
$\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{Ph}$ OH NHCH ₃	< 0,04	< 0,04	keine Reaktion				
	0,15						
	0,06	< 0,04	< 0,04	0,25			
	0,2						
	keine Reaktion						

Die K- und mithin die ΔG^0 -Werte eines Gleichgewichtes offene Kette \rightleftharpoons Ring sind ein Maß für die thermodynamische Stabilität des Ringes³⁾. Vergleicht man die meßbaren relativen Gleichgewichtskonstanten K und die entsprechenden ΔG^0 -Werte für die Umsetzung diastereomerer Aminoalkohole mit dem gleichen Keton, so spiegeln die Größen $\Delta \Delta G^0$ die unterschiedliche relative Ringbildungstendenz wider. Wenn polare Unterschiede vernachlässigbar sind, sollten diese Differenzen durch sterische Effekte im Reaktionsprodukt hervorgerufen werden.

Die Gleichgewichtsmessungen wurden an Lösungen der Aminoalkohole und Ketone in Dioxan mit HClO_4 als Katalysator⁴⁾ vorgenommen. Reaktionsvariable war Wasser, dessen Konzentration mit einer modifizierten Karl-FISCHER-Lösung nach der dead-stop-Methode bestimmt wurde⁵⁾.

Tabelle 2

ΔG_{298}^0 -Werte der Cyclisierung von 1,2-disubstituierten 2-Methylaminalkoholen-(1) mit verschiedenen Ketonen

		CH_3COCH_3	$\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$ ΔG_{298}^0	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{COC}_2\text{H}_5$ kcal/Mol	
$\text{Ph}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_3$	threo	-0,4	0,55	0,7	0,1
$\text{Ph}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_3$	erythro	0,25	0,8	>2,0	0,2
$\text{Ph}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCH}_3}{\text{CH}}-\text{Ph}$	threo	1,0	1,8		
$\text{Ph}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCH}_3}{\text{CH}}-\text{Ph}$	erythro	>2,0	>2,0		
	cis	1.1			
	trans	1,65	>2,0	> 2,0	0,8
	cis	0,9			

³⁾ E. L. ELIEL, Stereochemistry of Carbon Compounds, S. 188, McGraw-Hill-Book New York 1962.

⁴⁾ R. SCHLEGEL, Diplomarbeit, Universität Jena, 1961.

⁵⁾ F. FISCHER u. R. SCHIENE, Z. Chem. 4, 69 (1964).

Tabelle 1 zeigt die nach der Gleichgewichtsbeziehung (1) berechneten relativen Gleichgewichtskonstanten K bei 20 °C, die Tabelle 2 gibt die ΔG^0 -Werte an.

Die K_{20} -Werte der Kondensation der Ephedrine mit Aceton $K_{\text{threo}}/K_{\text{erythro}} \sim 3$ und die ΔG^0 -Differenz von 0,7 kcal ($\Delta G^0_{\text{threo}} < \Delta G^0_{\text{erythro}}$) zeigen, daß die relative Bildungstendenz für das trans-Oxazolidin aus threo-Ephedrin größer als die des cis-Oxazolidins aus erythro-Ephedrin ist. Dieser Unterschied ist durch die Struktur des Fünfrings bedingt. Das zugrunde liegende Cyclopentansystem ist infolge der syn-periplanaren Spannungen benachbarter CH_2 -Gruppen nicht planar⁶⁾. Von der aus der Pseudorotation⁷⁾ der einzelnen C-Atome resultierenden Konformationen soll für heterocyclische Analoga die „half-chair“-Form die stabilste Anordnung⁸⁾ sein.

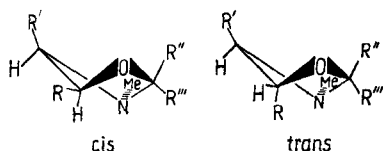


Abb. 1. „Half-chair“-Konformationen isomerer Oxazolidine

Die Wechselwirkung der raumerfüllenden Substituenten in vic.-cis-Stellung kommt eine höhere syn-periplanare Spannung als der vic.-trans-Anordnung zu, bei der der Winkel zwischen den großen Gruppen nahezu 120° beträgt.

Tabelle 3

Relative K -Werte und thermodynamische Daten der Cyclisierung diastereomerer Ephedrine mit Aceton

	K				ΔH kcal/Mol	ΔS $\frac{\text{cal}}{\text{Grad} \cdot \text{Mol}}$	ΔG^0_{298} kcal/Mol
	20°	25°	30°	40°			
$\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3$ $\quad \quad $ $\quad \text{OH} \quad \text{NHCH}_3$ threo	1,95	1,40	1,04	0,4	$-12 \pm 1,0$	-39	-0,4
$\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3$ $\quad \quad $ $\quad \text{OH} \quad \text{NHCH}_3$ erythro	0,65	0,5		0,33	$-6,8 \pm 1,0$	-24	0,25

⁶⁾ F. V. BRUTCHER, T. ROBERTS, J. S. BARR u. N. PEARSON, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4915 (1959).

⁷⁾ J. R. KILPATRICK, K. S. PITZER u. R. SPITZER, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2483 (1947).

⁸⁾ I. c.³⁾ S. 251.

Der $\Delta\Delta H$ -Wert von etwa 5 kcal schließt die Unterschiede der potentiellen Energie ein (vgl. die isomeren 1,2-Dimethyl-cyclopentane: $\Delta E \sim 2$ kcal⁹⁾.

Die Entropieabnahme basiert auf der höheren Rotationstropie der offenkettigen Verbindungen gegenüber dem Ring¹⁰⁾ und ist für die threo-Verbindung größer.

Dies läßt, wie später diskutiert wird, den Schluß zu, daß der threo-Reaktant entropiereicher ist.

Variation der Carbonylkomponenten ergibt mit zunehmender Raumerfüllung der Substituenten am Carbonyl-C-Atom durch die Erhöhung der synperiplanaren Spannungen ein Absinken der relativen Gleichgewichtskonstanten für beide Diastereomere.

ΔG^0 der Cyclisierung mit Cyclohexanon ist für beide Diastereomere nahezu gleich. Der Übergang von sp^2 - zum sp^3 -Bindungszustand im Cyclohexansystem verringert dessen konformative Spannung¹¹⁾ und scheint hier die Gleichgewichtslage zu bestimmen.

Die Untersuchung der diastereomeren 2-Methylamino-1,2-diphenyläthanol-(1) ergab qualitativ die gleiche Situation. Die im Vergleich zu den Ephedrinen größeren Differenzen $K_{\text{threo}}/K_{\text{erythro}} \sim 10$ und $\Delta\Delta G^0 \sim 1,3$ kcal resultieren aus der größeren vic.-cis-Phenyl-Phenyl-Wechselwirkung.

Bei der Cyclisierung der 2-Methylamino-cyclohexanol-(1) mit Ketonen entstehen heterocyclische Hydrindananaloga, deren Fünfring bei cis- oder trans-Verknüpfung¹²⁾ „half-chair“ oder „envelope“-Konformationen¹³⁾ einnehmen kann.

Während dies im trans-System zu einer erheblichen Ringwölbung mit 1,3-Wechselwirkungen führt, wird der Sechsring bei der cis-Verknüpfung lediglich verflacht¹⁴⁾ (s. Abb. 4).

Der Quotient $K_{\text{cis}}/K_{\text{trans}} \sim 2$ zeigt, daß die Cyclisierung des cis-Aminoalkohols energetisch begünstigt ist. Die diastereomeren 2-Methylaminocyclopentanol-(1) zeigen die markantesten Unterschiede. Während das cis-Gleichgewicht durch $K = 0,21$ und $\Delta G^0 = 0,9$ kcal/Mol beschrieben wird, geht das trans-Isomere unter den gegebenen Bedingungen keine Reaktion ein. Die Cyclisierungsprodukte sind heterocyclische Analoga des Bicyclo-[3,3,0]-octans, dessen trans- um 6 kcal energiereicher als die cis-Form ist¹⁵⁾. Es ist

⁹⁾ M. S. NEWMAN, Steric Effects in Organic Chemistry, S. 36, Wiley and Sons, Inc., New York 1956.

¹⁰⁾ I. c.⁹⁾ S. 198.

¹¹⁾ H. BECKER, Einführung in die Elektronentheorie org.-chemischer Reaktionen, S. 225, Verlag der Wissenschaften, Berlin 1961.

¹²⁾ I. c.⁹⁾ S. 275.

¹³⁾ F. V. BRUTCHER, jr., J. Amer. chem. Soc. **84**, 2233 (1962).

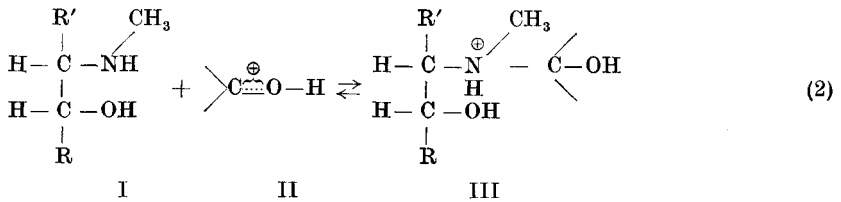
¹⁴⁾ J. KOVÁŘ u. K. BLÁHA, Collect. czechoslov. chem. Commun. **24**, 797 (1959).

¹⁵⁾ I. c.⁹⁾ S. 273.

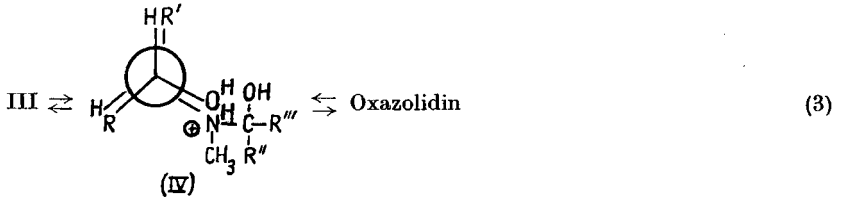
deshalb theoretisch für eine trans-Reaktion ein hoher positiver ΔG^0 -Wert vorauszusagen, das Gleichgewicht wird fast völlig auf der Reaktantenseite liegen.

Wie leicht der Ringschluß erfolgt, ist eine kinetische Frage³⁾. Hier liegt eine säurekatalysierte Carbonylreaktion mit einer Base vor, die über mehrere Zwischenstufen verläuft¹⁶⁾.

Die Anlagerung des Aminoalkohols an die aktivierte Carbonylverbindung bestimmt die Reaktionsgeschwindigkeit, wenn die Nucleophilie des Aminoalkohols der für den Reaktionsablauf entscheidende Faktor ist.



Die Bildung des Oxazolidins erfolgt schließlich über einen Übergangszustand von der sterischen Art der Struktur (IV), d. h. die funktionellen Gruppen müssen für den Ringschluß nahezu planar angeordnet sein.



Der Energiegehalt dieses Übergangszustandes wird entscheidend von den sterischen Faktoren, d. h. der Stellung der raumerfüllenden Substituenten, beeinflusst.

Dabei entspricht der Übergangszustand für offenkettige threo-Aminoalkohole nahezu einer anticlinalen, im erythro-Falle in Annäherung einer syn-periplanaren Konformation, wobei erstere energetisch bevorzugt ist [vgl. ¹⁷⁾].

Sind die sterischen Effekte die dominierenden Faktoren, sollte die Bildung dieser Struktur der reaktionsbestimmende Schritt sein.

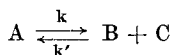
Eine Entscheidung darüber kann der Vergleich der kinetischen Daten mit den Ergebnissen der Gleichgewichtsmessungen liefern. Da der Übergangszustand dem Produkt sterisch ähnlich ist, wird der schnellsten Reaktion

¹⁶⁾ I. c.¹¹⁾ S. 222.

¹⁷⁾ K. S. PITZER, Chem. Rev. **27**, 39 (1940).

auch die günstigste Gleichgewichtslage zukommen¹⁸⁾, wenn tatsächlich die sterischen Faktoren die entscheidende Rolle spielen.

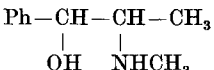
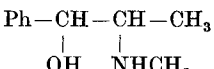
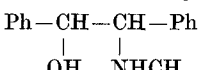
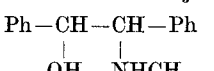
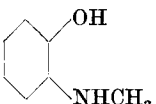
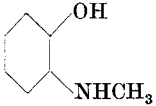
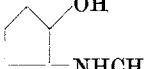
Die kinetischen Untersuchungen wurden in Aceton als Lösungsmittel durchgeführt. Die RG-Konstante ließ sich wie für den allgemeinen Fall



eines Gleichgewichtes von Reaktionen pseudo-erster und zweiter Ordnung ermitteln¹⁹⁾.

Tabelle 4

Kinetische Daten der Cyclisierung mit Aceton

		k · 10 ⁵ min ⁻¹ a)			$\Delta H_{\ddagger}^{\pm}$ kcal/Mol	$\Delta S_{\ddagger}^{\pm}$ Grad/grad · Mol ^{b)}
		20°	30°	40°		
	threo	1000	1200	1500	4 ± 1,5	-62
	erythro	110	160	250	8 ± 1,5	-52
	threo	19	35	64	11 ± 1,6	-45
	erythro	7	13	33	15 ± 2 ^{c)}	-34
	cis	11	19	33	9,5 ± 1,5	-52
	trans	860	1460	2200	8,5 ± 1,3	-47
	cis	40		93	6,5 ± 2,2 ^{d)}	-59

a) Fehlerbreite 5–10%.

b) Der Fehler in $\Delta S_{\ddagger}^{\pm}$ liegt im Durchschnitt in der Größenordnung von 4 cal/Grad · Mol.

c) k_{30} wurde wegen Bestimmungsungenauigkeiten nicht im vollen Maße für die Berechnung von $\Delta H_{\ddagger}^{\pm}$ berücksichtigt.

d) Aus Substanzmangel konnte nur bei 2 Temperaturen gemessen werden.

¹⁸⁾ R. W. TAFT, jr., Separation of Polar, Steric and Resonance Effects in Reactivity in l. c. ⁹⁾, S. 556.

¹⁹⁾ A. A. FROST u. R. G. PEARSON, Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen, S. 174, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1964.

Reaktionsvariable war Wasser, dessen Konzentration in gleicher Weise wie bei den Gleichgewichtsmessungen bestimmt wurde.

Threo-Ephedrin reagiert bei 20° ungefähr zehnmal schneller als die erythro-Verbindung, es kommt ihm auch die günstigere Gleichgewichtslage zu (s. Tab. 2). Demnach bestimmen die sterischen Faktoren im Übergangszustand die Reaktionsgeschwindigkeit.

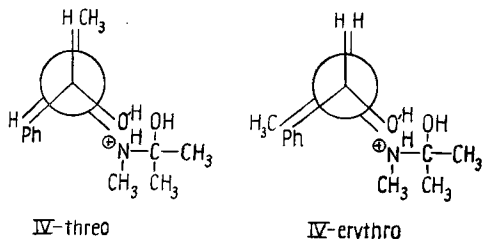


Abb. 2 Konformationen der Struktur IV für die Reduktion diastereomerer Ephedrine

Die syn-periplanare Spannung der erythro-Form ist erheblich größer, die $\Delta H_{\ddagger}^{\ddagger}$ -Differenz von etwa 4 kcal ist trotz der Ungenauigkeit der Bestimmung in ihrer Größenordnung mit Energiedifferenzen von anti-clinaler und syn-periplanarer Konformation vergleichbar²⁰⁾.

Der große Entropieabfall entspricht der Bildung eines cyclischen Übergangszustandes von hoher Ordnung aus den offenkettigen aliphatischen Reaktanten. Er resultiert einmal aus dem Verlust an Bewegungsfreiheit, die die Moleküle im Ausgangszustand zueinander besitzen²¹⁾, zum anderen aus der Aufhebung der freien Drehbarkeit um gewisse Einfachbindungen im Übergangszustand.

Einen weiteren Beitrag sollte die Wechselwirkung der Substituenten angrenzender C-Atome liefern, die zu einer sterischen Hinderung der Bewegungen führt. Zwar lassen sich $\Delta S_{\ddagger}^{\ddagger}$ -Differenzen nicht hinreichend genau bestimmen, sind jedoch unter Beachtung der Regel von PRICE und HAMMETT²²⁾ sehr wahrscheinlich und mit den bei den Gleichgewichtsmessungen erhaltenen entsprechenden $\Delta \Delta S$ -Werten (s. Tab. 3) vergleichbar.

Demnach wird der größere Entropieabfall für den entropiereicheren Reaktanten registriert. Das würde bedeuten, daß dem threo-Ephedrin im Grundzustand ein größerer Entropiegehalt, mithin geringere sterische Bewegungshinderung als dem erythro-Isomeren zukommen sollte.

²⁰⁾ Vgl. M. PÁNKOVÁ u. J. SICHER, Collect. czechoslov. chem. Commun. **30**, 388 (1965).

²¹⁾ E. S. GOULD, Mechanismus und Struktur in der org. Chemie, S. 218, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1962.

²²⁾ F. P. PRICE jr. u. L. P. HAMMETT, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2387 (1941).

Die Konformerengleichgewichte des Grundzustandes der Ephedrine²³⁻²⁵ lassen erkennen, daß die threo-Form mehrere günstige und flexible Einstellungen besitzt. Die Rotation um die C—C-Bindung wird weniger eingeschränkt, da der Energieberg der syn-periplanaren Form des erythro-Isomeren dessen freie Drehbarkeit sicher bei weitem mehr behindert als die der threo-Form²⁴.

Jedoch sind bei dieser Diskussion Solvatationseffekte unberücksichtigt geblieben, da über ihren Einfluß keine Aussagen gemacht werden können.

Die kinetischen Daten für die Reaktion der diastereomeren 2-Methylamino-1,2-diphenyläthanol-(1) zeigen qualitativ das gleiche Bild und lassen sich wie da interpretieren. Es ist hier jedoch anzunehmen, daß die größere Phenyl-Phenyl—Wechselwirkung im Übergangszustand (IV) bei den Unterschieden in der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber den Ephedrinen eine wesentliche Rolle spielt. Dies ist mit IR-spektroskopischen Untersuchungen der H-Brückenbindung vereinbar²³.

Auch bei den 2-Methylamino-cyclopentanol-(1) bestimmen die sterischen Faktoren den Reaktionsablauf. Im cis-System sind die funktionellen Gruppen nahezu planar angeordnet²⁶ und erleichtern sterisch die Erreichung des Übergangszustandes (IV). Der nahezu 120°-betragende dieder-Winkel der funktionellen Gruppen im trans-Molekül²⁶ verhindert die Ringbildung (s. Abb. 3).

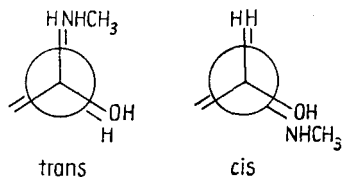


Abb. 3 Konformationen der diastereomeren 2-Methylaminocyclopentanol-(1)

Im allgemeinen zeigt die Kinetik der Cyclisierung von 1,2-Aminocyclohexanol-(1) keine allzugroßen Reaktivitätsunterschiede. Meist reagieren die cis-Verbindungen schneller²⁷, bedingt durch die geringere Deformation der Bindungswinkel bei der planaren Einstellung der funktionellen Gruppen. Dagegen resultiert im trans-System eine starke Ringewölbung mit erheblichen Winkeldeformationen und 1,3-Wechselwirkungen²⁸.

²³) T. KANZAWA, Bull. chem. Soc. Japan **29**, 398, 479, 604 (1956).

²⁴) G. DREFAHL u. G. HEUBLEIN, Chem. Ber. **94**, 922 (1961).

²⁵) J. B. HYNE, Canad. J. Chem. **39**, 2536 (1961).

²⁶) Vgl. G. DREFAHL u. G. HEUBLEIN, Chem. Ber. **94**, 915 (1961).

²⁷) J. SÍCHER u. Mitarb., Collect. czechoslov. chem. Commun. **23**, 2094, 2141 (1958).

²⁸) W. KLYNE, Progress in Stereochemistry, Vol. I, S. 55, Academic Press, New York 1954.

Im hier untersuchten Falle zeigt zwar die höhere Gleichgewichtskonstante, daß das cis-Produkt wie erläutert sterisch begünstigt ist, jedoch wurde ein Quotient $k_{\text{cis}}/k_{\text{trans}} = 1/80$ gemessen. Das ist nicht erklärlich, wenn man annimmt, daß nur die sterischen Faktoren den Reaktionsablauf bestimmen. Offenbar scheint hier die Anlagerung des Aminoalkohols an das Carbonyl die wesentliche Rolle zu spielen.

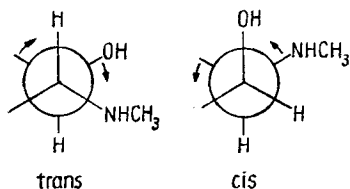


Abb. 4 Konformationen der diastereomeren 2-Methylamino-cyclohexanole-(1)

Da sich die Konformationsenergien der OH- und NHCH₃-Gruppe wenig unterscheiden²⁹⁾, sollten OH^a/NHCH₃^e und OH^e/NHCH₃^a im cis-Isomeren gleichwertig sein. Da der OH^e/NHCH₃^e-den diaxialen Anteil im trans-Isomeren bei weitem überwiegt³⁰⁾, könnte hier die bessere Angriffsmöglichkeit an die weniger gehinderte NHCH₃^e-Gruppe³¹⁾ in Verbindung mit Basizitätsunterschieden maßgeblichen Einfluß haben.

Durch den Vergleich der Ergebnisse von Gleichgewichtsmessungen und kinetischen Untersuchungen konnte so gezeigt werden, daß in der Mehrzahl der Fälle sterische Faktoren die Gleichgewichtslage und die Reaktionsgeschwindigkeit bedingen. Der Einfluß der Substituenten ist sowohl bei den 1,2-Diolen als auch 1,2-Aminoalkoholen qualitativ gleichsinnig. Es ist jedoch anzunehmen, da die Reaktionsgeschwindigkeit der Cyclisierung der diastereomeren 2-Methylamino-cyclohexanole-(1) hauptsächlich durch die Anlagerung des nucleophilen Aminoalkohols an das Carbonyl bestimmt wird.

Beschreibung der Versuche

1. Darstellung der Substanzen

Die Ephedrine waren Präparate des VEB FAHLBERG-LIST, Magdeburg.
Schmp-*threo* 118°, Schmp-*erythro* 75–76°.

erythro-2-Methylamino-1,2-diphenyläthanol-(1)

Durch Hydrieren von Benzil in Gegenwart von Methylamin mit RANEY-Nickel als Katalysator³²⁾.

Schmp. 138°.

²⁹⁾ E. L. ELIEL, *Angew. Chem.* **77**, 784 (1965).

³⁰⁾ J. PIŘHA, J. SICHER, F. ŠIPOŠ, M. TICHÝ u. S. VAŠIČKOVÁ, *Proc. chem. Soc. [London]* **1963**, 301.

³¹⁾ *l. c.*³⁾, S. 256.

³²⁾ W. B. WHEATLEY, W. E. FITZGIBBON u. L. C. CHENEY, *J. org. Chemistry* **18**, 1564 (1953).

threo-2-Methylamino-1,2-diphenyl-äthanol-(1)

Aus erythro-2-Benzoyl-methyl-1,2-diphenylamino-äthanol-(1) (Schmp. 144°) durch Erhitzen mit Thionylchlorid und Weiterverarbeitung nach LUKEŠ, KOVÁŘ und BLÁHA³³). Schmp. 98°.

trans-2-Methylamino-cyclohexanol-(1)

Aus trans-2-Bromcyclohexanol³⁴), Sdp.₁₀ 86–88°, durch Umsetzen mit Methylamin¹⁴). Sdp.₁₇ 106–107°.

cis-2-Methylamino-cyclohexanol-(1)

Aus trans-2-Benzoyl-methyl-amino-cyclohexanol-(1) durch Reaktion mit Thionylchlorid und Aufarbeitung¹⁴). Schmp. 38°.

trans-2-Methylamino-cyclopentanol-(1)

Cyclopenten³⁵) wurde mit N-Bromsuccinimid zu trans-2-Bromcyclopentanol umgesetzt. Dieses ergab mit Methylamin trans-2-Methylamino-cyclopentanol-(1)³⁶). Sdp.₁₅ 110°.

cis-2-Methylamino-cyclopentanol-(1)

Aus dem trans-2-Benzoylmethyl-amino-cyclopentanol-(1) (Schmp. 99°) durch Umsetzung mit Thionylchlorid³⁶). Sdp.₁₂ 75°.

2. Gleichgewichtsmessungen:

Das Lösungsmittel Dioxan und die Ketone Aceton, Methyläthylketon, Diäthylketon und Cyclohexanon wurden sorgfältig getrocknet.

Zur Gleichgewichtsmessung wurden in gut verschließbaren Meßkolben Lösungen etwa 0,1 m an Aminoalkohol und 0,8 m an Keton in Dioxan hergestellt. Durch Zugabe von HClO₄ wurde die Katalysatorkonzentration auf 0,016 m gebracht.

Danach wurden die Reaktionsgefäße in einen Thermostaten mit einer Siliconölfüllung gegeben. Alle diese Handhabungen wurden möglichst schnell ausgeführt. Anschließend wurde die Restfeuchtigkeit des Gemisches, d. h. die Wasserkonzentration, zur Startzeit t_0 bestimmt.

Dazu wurden aliquote Anteile mit sorgfältig in Trockenbehältern über CaCl₂/P₂O₅ getrockneten Pipetten entnommen und in das vorbereitete KARL-FISCHER-Titrationsgefäß gegeben. Dann erfolgte die [H₂O]-Bestimmung nach der dead-stop-Methode. Über die dazu verwandte modifizierte KARL-FISCHER-Lösung und die genaue Bestimmung geringer Wassermengen in Ketonen ist schon berichtet worden⁶). Wir verwandten dazu eine Spezialbürette der VEB Glaswerke Ilmenau mit eigens angefertigten Titrationsgefäßen.

Die Erreichung des Gleichgewichtes wurde durch [H₂O]-Bestimmung auf die gleiche Art zu den Zeiten t_x bis $t_{\text{Gleichgewicht}}$ verfolgt.

³³) R. LUKEŠ, J. KOVÁŘ u. K. BLÁHA, Collect. czechoslov. chem. Commun. **25**, 2179 (1960).

³⁴) C. O. GUSS u. R. ROSENTHAL, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2549 (1955).

³⁵) G. E. McCASHLAND u. H. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2190 (1950).

³⁶) P. PIŘHA, M. HORÁK, J. KOVÁŘ u. K. BLÁHA, Collect. czechoslov. chem. Commun. **25**, 2733 (1960).

Die Gleichgewichte waren bei einer $[\text{H}_2\text{O}]_{\text{Gleichgewicht}}$ in der Größenordnung von 0,1 m nach 20 bis über 200 Stunden eingestellt.

Die Konstanz der Gleichgewichtskonzentration der Reaktionsvariablen wurde durch Messungen bis zu $t > 1000$ Stunden festgestellt, die Ergebnisse wurden außerdem durch Blindversuche gesichert.

3. Kinetische Messungen:

Für die kinetischen Messungen wurden ungefähr 0,08–0,1 m Lösungen der Aminoalkohole mit einer $[\text{HClO}_4]$ -Konzentration von 0,0042 m hergestellt. Das Auflösen der Aminoalkohole in Aceton und die Zugabe der Katalysatorsäure wurde möglichst schnell durchgeführt. Danach wurden die Proben in den mit Siliconöl gefüllten Thermostaten gebracht und die Restfeuchtigkeit, d. h. die Wasserkonzentration des Gemisches bei t_0 wie bei den Gleichgewichtsmessungen bestimmt.

Der Verlauf der Reaktion wurde ebenso bis zur Erreichung der Gleichgewichtskonzentration verfolgt.

Die RG-Konstanten wurden nach

$$kt = \frac{x_e}{2A_0 - x_e} \ln \frac{x(A_0 - x_e) + A_0 x_e}{A_0(x_e - x)} \quad (19)^{37)}$$

graphisch aus der Neigung der bestmöglichen Gerade bestimmt. Dabei bedeuten:

A_0 = Anfangskonzentration Aminoalkohol,

x = $[\text{H}_2\text{O}]$, gebildet,

x_e = $[\text{H}_2\text{O}]$, Gleichgewicht gebildet.

Der Fehler der RG-Konstanten beträgt 5–10%.

³⁷⁾ Methoden der Organ. Chemie (HOUBEN-WEYL), 4. Aufl., Bd. III/1, S. 137, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1955.

Tharandt, Institut für Pflanzenchemie der Technischen Universität Dresden.

Bei der Redaktion eingegangen am 2. November 1967.