

KONFIGURATIONS- UND KONFORMATIONSANALYSE VON 2-SUBSTITUIERTEN CYCLOHEPTANOLEN

H. BAUMANN und H. MÖHRLE

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Tübingen

und

A. DIEFFENBACHER

Varian Associates, Zürich

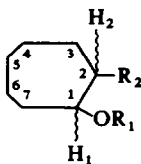
(Received in Germany 2 August 1968; Received in the UK for publication 7 August 1968)

Zusammenfassung—Die *cis-trans*-isomeren 2-substituierten Cycloheptanole können durch die chemische Verschiebung des Protons an dem hydroxyltragenden C-Atom eindeutig zugeordnet werden. Entkopplungsversuche ergeben die Kopplungskonstanten der beiden tertiären Protonen sowie diejenigen mit benachbarten Protonen. Erstere zeigt für die *cis-trans*-Isomere charakteristische Unterschiede. Diese sind aber auf Grund einer Konformationsanalyse nicht auf bevorzugte Konformationen, sondern auf die beiden verschiedenen Konfigurationen zurückzuführen.

Abstract—The *cis-trans*-isomers of 2-substituted cycloheptanols can be distinguished by the different chemical shifts of the proton at the C atom bearing the hydroxyl group. Decoupling experiments show also a significant difference between the coupling constants of the two tertiary protons in the *cis*- and *trans*-isomers and give the coupling constants to the adjacent protons. The different NMR spectra are only due to the configuration of the substituents and not to a preferred conformation of the 7-membered ring system.

BEI den kernresonanzmagnetischen Untersuchungen der stereoisomeren 2-Piperidinomethylcycloheptanole und der entsprechenden Piperidone¹ konnte bereits auf Grund der chemischen Verschiebung und der Bandenbreite des Protons, das sich an dem hydroxyltragenden C-Atom befindet, eine Zuordnung in die *cis* und *trans*-Isomere vorgenommen werden. Wie bei den analog gebauten stereoisomeren Cyclohexan- und Cyclopentan-Verbindungen, lag das Signal dieses Protons bei der *cis*-Verbindung bei tieferem Feld und hatte eine geringere Bandenbreite als bei dem entsprechenden *trans*-Isomer. Konnte man dieses Verhalten noch als Spezialfall betrachten, da der Cycloheptanring bei diesen Verbindungen durch eine Wasserstoffbrücke weitgehend fixiert und in seiner Beweglichkeit eingeschränkt war, so zeigten die Untersuchungen bei den sterisch ungehinderten isomeren Cycloheptanol(1)-carbonsäureäthylestern-(2),² dass auf Grund der gleichen Eigenschaften eine Zuordnung in die *cis*- und *trans*-Isomere möglich war. Es war nun naheliegend, diese Untersuchungen auf die stereoisomeren Cycloheptanol(1)-carbonsäuren-(2) und ihre Derivate auszudehnen und die Ergebnisse mit den bereits gemessenen Cyclopentan- und Cyclohexan-Verbindungen³ zu vergleichen.

Die Verbindungen besitzen folgende Struktur:



Die vorliegende Untersuchung erstreckt sich auf folgende Verbindungen:

Verbindung	Konfiguration	R ₁	R ₂
I	<i>cis</i>	H	COOH
II	<i>trans</i>	H	COOH
III	<i>cis</i>	H	COOCH ₃
IV	<i>trans</i>	H	COOCH ₃
V	<i>cis</i>	H	COOC ₂ H ₅
VI	<i>trans</i>	H	COOC ₂ H ₅
VII	<i>cis</i>	COCH ₃	COOH
VIII	<i>trans</i>	COCH ₃	COOH
IX	<i>cis</i>	H	CH ₃
X	<i>trans</i>	H	CH ₃

Die Carbonsäurederivate wurden aus dem Cyclanon(1)-carbonsäure-äthylester-(2) erhalten, der mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden isomeren Cyclanolen reduziert wurde. Das Isomerengemisch konnte durch Gegenstromverteilung² quantitativ getrennt werden. Die Verbindungen VII und VIII müssen durch Acetylierung bei tieferen Temperaturen (-60°) dargestellt werden, da bereits bei Raumtemperatur unter Wasserabspaltung die $\Delta 1$ -Cyclohepten-1-carbonsäure entsteht.

Folgende Tabelle zeigt die NMR-Ergebnisse der untersuchten Verbindungen I–VIII:

Zur Analyse der Spektren sind nur die Absorptionen von H₁ und H₂ brauchbar, da sie als einzige von den Absorptionen der übrigen Protonen getrennt auftreten. Mit Hilfe der chemischen Verschiebung lassen sie sich leicht zuordnen. So ist diejenige bei 6 τ dem H₁ und diejenige bei 7.4 τ dem H₂ zuzuschreiben. Ausserdem liegen bei allen *cis*-Verbindungen die Resonanzen der H₁-Protonen bei tieferem Feld als bei den *trans*-Verbindungen, wobei der Unterschied in den chemischen Verschiebungen erstaunlich hoch ist und zwischen den analogen Cyclopentan- und Cyclohexan-Abkömmlingen liegt. Ein ähnlicher Unterschied besteht auch zwischen den Resonanzen der H₂-Protonen. Die Bandenbreiten der H₁- und H₂-Absorptionen zeigen für die *cis*- und *trans*-Isomere ebenfalls charakteristische Unterschiede. Bei allen *cis*-Verbindungen sind die Bandenbreiten (gemessen zwischen der ersten und letzten Linie des Multipletts) der H₁- und H₂-Absorptionen etwa gleich und betragen 14–15 Hz, während bei den *trans*-Verbindungen die Bandenbreiten der H₁ und H₂-Absorptionen ebenfalls etwa gleich sind jedoch 20–21 Hz betragen. Somit fügen sich diese Werte sehr gut in die bisherigen Untersuchungen ein.

Mit Doppelresonanzexperimenten wurde nun versucht, die Multipletts der entscheidenden Signale zu vereinfachen und so die Kopplungskonstanten zu den Protonen an benachbarten C-Atomen zu erhalten. Diese Methode konnte bei den meisten Verbindungen mit Erfolg angewandt werden. Nur in einigen Fällen wies lediglich die Verschärfung des breiten Multipletts, während der Einstrahlung, auf die Eliminierung einer Kopplungskonstanten hin.

Beim Betrachten der Spektren fällt auf, dass die Formen der Signale des H₁- bzw. H₂-Protons in den verschiedenen Derivaten (I–VIII) sowohl in der *cis*- als auch

TABELLE I. ERGEBNISSE DER NMR-SPEKTREN DER CYCLOHEPTANOL(1)-CARBONSÄUREN-(2) UND EINIGER DERIVATE

Verbindung	Konfiguration	Chem. Verschieb. ^a	H ₁ Bandenbreite ^b	J _{1,2}	J _{1,7}	Chem. Verschieb. ^a	H ₂ Bandenbreite ^b	J _{2,1} ^b	J _{2,5} ^c
I	cis	5.72	14	3	5/5	7.33	15	3	9/3
II	trans	6.05	21	8	9/4	7.54	21	8	9/4
III	cis	5.80	13	3	6/4	7.38	15	3	9/3
IV	trans	6.05	21	9	8/4	7.52	21	9	—
V	cis	5.88	13.5	—	— ^d	7.53	14.5	3	9/3
VI	trans	6.12	20	9	7/4	7.64	20	8	8/3
VII	cis	4.60	14	4	6/4	7.22	19	4	8/4
VIII	trans	4.83	20	8	6/4	7.31	21	8	8/4

^a τ-Werte bezogen auf TMS intern, Genauigkeit ca. ±0.01 ppm.

^b Bandenbreite in Hz, gemessen zwischen der ersten und letzten Linie des Multipletts.

^c Kopplungskonstante in Hz, Genauigkeit ca. ±0.5 Hz, weshalb die gemessenen Linienbreiten nicht immer gleich der Summe aller Kopplungskonstanten sind.

^d Unter dem Äthylquartett.

in der *trans*-Reihe ähnlich sind. Man findet aus diesem Grunde bei allen *cis*-Verbindungen, ebenfalls bei allen *trans*-Verbindungen, den gleichen Satz von Kopplungskonstanten (vgl. Tabelle 1). Der Substituent an der Hydroxylgruppe und an der Carboxylgruppe übt somit keinen Einfluss auf die Absorptionen aus. Da aber die Kopplungskonstanten durch die Konformation des Cycloheptanringes festgelegt sind, kann gefolgert werden, dass der Substituent an den funktionellen Gruppen die Konformationsgleichgewichte nicht beeinflusst, da doch eine geringe Tendenz zur Fixierung einer Konformation infolge Wechselwirkungen der Hydroxylgruppe mit der Carboxylgruppe erwartet werden könnte. Das wichtigste Ergebnis der Doppelresonanzexperimente ist, dass für alle *cis*-Verbindungen die Kopplungskonstante $J_{1,2} = 3$ Hz und für alle *trans*-Verbindungen $J_{1,2} = 8$ Hz beträgt. Für die Kopplungskonstanten $J_{1,7}$ bzw. $J_{2,3}$ ergeben sich jeweils zwei verschiedene Werte, da die Protonen an C_7 bzw. an C_3 nicht äquivalent sind. Die folgenden Abbildungen der *cis*- und *trans*-Cycloheptanol(1)-carbonsäuren-(2) machen dies deutlich.

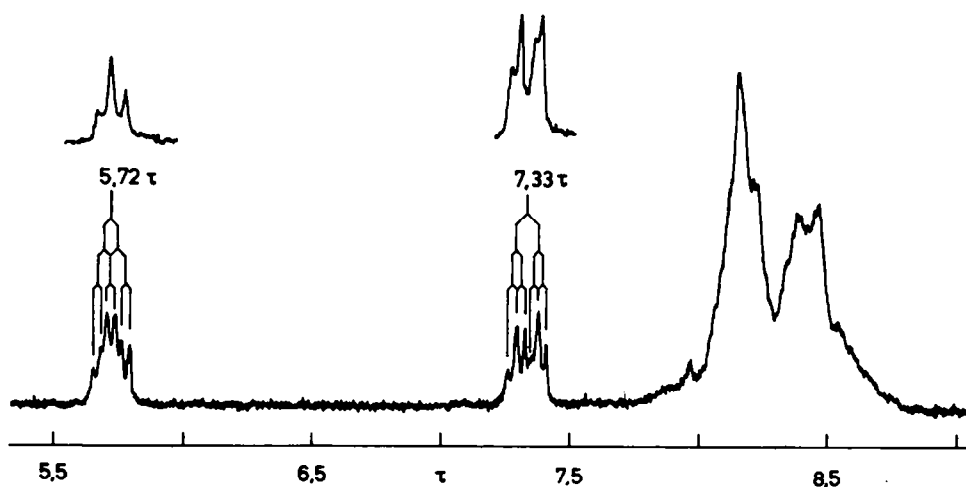


ABB. 1 NMR-Spektrum der *cis*-Cycloheptanol(1)-carbonsäure-(2) Über der Resonanz des H_1 und des H_2 sind die Doppelresonanzspektren eingezeichnet, die durch Einstrahlen bei H_1 für H_2 resp. H_2 für H_1 erhalten werden.

Um zu prüfen, ob diese charakteristischen Unterschiede der *cis*- und *trans*-Isomere nur für die Cycloheptanol(1)-carbonsäuren-(2) und ihre Derivate (I–VIII) Gültigkeit haben, oder ob auch noch andere 2-substituierte Cycloheptanole dieselben Eigenschaften besitzen, wurden noch die isomeren 2-Methylcycloheptanole-(1) ausgemessen. In der folgenden Tabelle sind die NMR-Ergebnisse zusammengefasst:

Die chemische Verschiebung und die Bandenbreite des H_1 -Protons zeigt für das *cis*- (IX) und *trans*-Isomer (X) die gleichen charakteristischen Unterschiede wie bei den Verbindungen I–VIII. Auch die Kopplungskonstante $J_{1,2}$ beträgt für das *cis*-Isomer wiederum 3 Hz und für das *trans*-Isomer 8 Hz. Zschunke und Mitarbeiter⁴ beschreiben kurz die NMR-Spektren der 2-Methylcycloheptanole-(1) und beobachten für die H_1 -Resonanz im *cis*-Derivat eine Bandenbreite von ca. 15 Hz und für das *trans*-Derivat eine solche von 21 Hz.

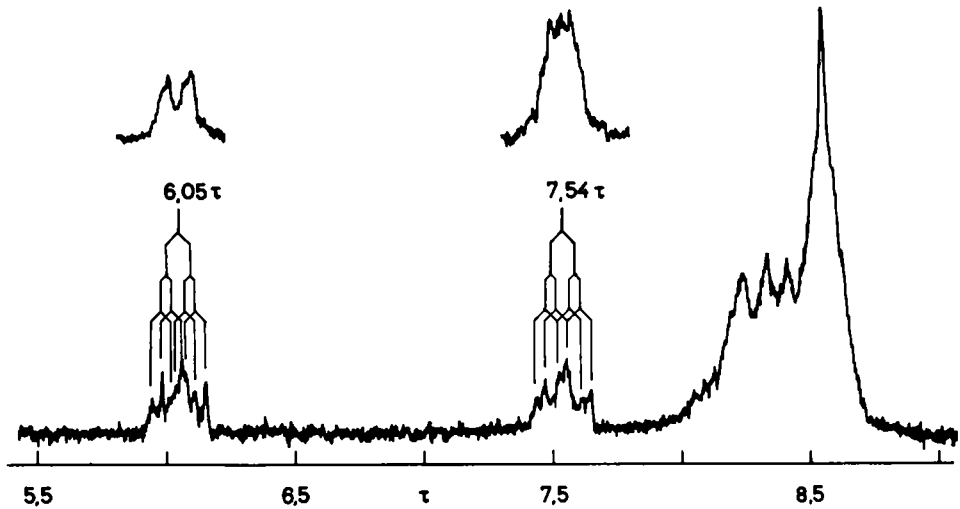
Abb. 2 NMR-Spektrum der *trans*-Cycloheptanol(1)-carbonsäure-(2)

TABELLE 2. ERGEBNISSE DER NMR-SPEKTREN DER 2-METHYLCYCLOHEPTANOLE-(1)

Verbindung	Konfiguration	Chem. Verschieb.	H ₁ Bandenbreite	J _{1,2} ^a	J _{1,7} ^a
IX	<i>cis</i>	6·17	13	3	6/4
X	<i>trans</i>	6·70	18	8	8/3

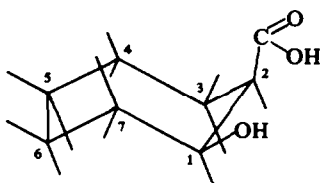
^a Die Kopplungskonstanten konnten nur auf Grund der Ähnlichkeit der Spektren mit den entsprechenden der Cycloheptanolcarbonsäurederivaten erhalten werden.

Dieses Ergebnis zeigt, dass sich offensichtlich 1,2-disubstituierte Cycloheptane durch NMR-Messungen in die *cis*- und *trans*-Isomere zuordnen lassen. Diese signifikanten Unterschiede in den Kopplungskonstanten sind erstaunlich, da man bei der ausgeprägten Beweglichkeit des Cycloheptanringes praktisch gleiche Werte erwarten könnte.

Es wurde nun versucht, durch Messung bei tiefen Temperaturen (-60° und -110°) Hinweise auf das Vorliegen bevorzugter Konformationen des Cycloheptanringes zu bekommen. Ausser einer Linienverbreiterung infolge zunehmender Viskosität der Lösungen ergaben sich keine Änderungen der Signalmultipletts, welche auf kinetische Prozesse hinweisen könnten. Das bedeutet entweder eine bei Raumtemperatur fixierte Konformation oder eine rasche Umwandlung der Konformationen ineinander schon bei -60° bzw. -110° . Zschunke und Mitarbeiter⁴ haben durch Berechnung der minimalen Spannungsenergie von Alkylcycloheptanolen für die verschiedenen Konformationen sehr geringe Umwandlungsenergien gefunden. Aus diesem Grunde ist die Möglichkeit einer bei Raumtemperatur fixierten Konformation unwahrscheinlich und es kann mit der Annahme sehr rascher Konformationsumwandlungen gerechnet werden.

Mit Hilfe einer Konformationsanalyse wurde nun untersucht, ob die beobachteten signifikanten Unterschiede in den Spektren der *cis*- und *trans*-Cycloheptanolcarbonsäuren mit der Vorstellung eines flexiblen Ringsystems übereinstimmen.

In der Literatur⁵ wird die sesselförmige Konformation des Cycloheptanringsystems als die energieärmere, d.h. als die stabilere angenommen. Angaben über die Energieunterschiede zwischen der sesselförmigen und der wannenförmigen Konformation finden sich keine. Zur Untersuchung der möglichen Konformationen des Cycloheptanringsystems mit zwei Substituenten wurden die Bezifferung und die Bezeichnung gemäss untenstehendem Diagramm verwendet.



Die COOH- und die OH-Gruppe an zwei benachbarten C-Atomen lassen sich in 14 Kombinationen am Ringsystem anordnen. Ausserdem können die Substituenten *cis* oder *trans* zueinander stehen und eine pseudoäquatoriale bzw. pseudoaxiale Lage einnehmen. Daraus resultieren 56 verschiedene Anordnungen. Aus Symmetriegründen hingegen lassen sich viele durch einfache Rotation ineinander überführen, wodurch sich die Zahl der "unabhängigen" Anordnungen auf 28 reduziert. Bei der "chair-form" des Cycloheptanrings stehen in jeder Konformation jeweils die Protonen zweier C-Atome ekliptisch zueinander; zudem treten 1,4-Wechselwirkungen von Protonen am Ring auf. In der "twist-chair-form" mit einer zweizähligen Symmetrieachse sind jedoch alle Protonen an benachbarten C-Atomen mehr oder weniger gestaffelt angeordnet und die 1,4-Wechselwirkungen geringer. Es resultieren dann für die *cis*- *trans*-Isomere 16 verschiedene Formen. Im folgenden sei die reine "chair-form" ekliptisch und die "twist-chair-form" gestaffelt genannt.

In Dreidingmodellen der verschiedenen Konformeren wurden nun die Winkel der Protonen H_1 und H_2 zu benachbarten Protonen gemessen und mit Hilfe der Karplusgleichung⁶ die Kopplungskonstanten berechnet. Dann wurde über alle Konformationen ausgemittelt. Die so erhaltenen Kopplungskonstanten wurden mit den gefundenen verglichen. In folgender Tabelle sind die Werte zusammengestellt.

Die Übereinstimmung der gefundenen Werte mit den berechneten Werten ist erstaunlich gut. Die Rechnung ergibt für die *cis*-Kopplung $J_{1,2} = 3$ Hz (gef. 3 Hz) und für die *trans* $J_{1,2} = 7$ Hz (gef. 8 Hz). Etwas schlechter ist die Übereinstimmung mit den Kopplungskonstanten zu den benachbarten vicinalen Protonen. Einerseits beschreibt die verwendete Karplusgleichung⁶ die vicinalen Kopplungen nur ungenau und andererseits sind die statistischen Gewichte nicht für alle Konformeren gleich. Die geringen Unterschiede zwischen den berechneten Kopplungskonstanten der "chair-form" und "twist-chair-form" legen den Schluss nahe, dass der Anteil einer bestimmten bevorzugten Konformation zum Mittel sehr gross sein muss, um eine Änderung der Kopplungskonstanten $J_{1,2}$ zu erreichen. Die Kopplungskonstanten $J_{1,7}$ bzw. $J_{2,3}$ zeigen dagegen eine grössere Abhängigkeit.

TABELLE 3. VERGLEICH DER GEFUNDENEN MIT DEN BERECHNETEN KOPPLUNGSKONSTANTEN

cis-Reihe	I	III	VII	IX	Mittel	Sesselform	
						ekliptisch	gestaffelt
$J_{2,3}$	9	9	8		9	5	6
	3	3	4		3	5	5
$J_{1,2}$	3	3	4	3	3	3	3
$J_{1,7}$	5	6	6	6	6	5	6
	5	4	4	4	4	5	5

trans-Reihe	II	IV	VIII	X	Mittel	Sesselform	
						ekliptisch	gestaffelt
$J_{2,3}$	9		7		7	6	6
	4		3		3	4	5
$J_{1,2}$	8	9	8	8	8	8	7
$J_{1,7}$	9	8	6	8	8	6	6
	4	4	3	3	3.5	5	4

Das Resultat der vorliegenden Untersuchung ist jedoch, dass 1,2-disubstituierte Cycloheptane nicht in einer bestimmten Konformation vorliegen, sondern durch das Mittel aus allen möglichen Konformeren beschrieben werden können.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die NMR-Spektren wurden bei 26° in CDCl_3 (ca. 0.1 m) mit einem Kernresonanzspektrometer Varian HA-100 (100 MHz) aufgenommen; entkoppelt wurde mit "freq. sweep mode".

Die *cis*- und *trans*-Cycloheptanol(1)-carbonsäuren-(2) wurden durch Verseifen der entsprechenden stereoisomeren Äthylester² erhalten. *cis*-Verbindung: Schmp.: 71–72°, [$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ (158.2) Ber.: C, 60.74; H, 8.92. Gef.: C, 60.95; H, 8.97%]. *trans*-Verbindung: Schmp.: 87–88°, (Gef.: C, 60.96; H, 9.00%).

Die *cis*- und *trans*-Cycloheptanol(1)-carbonsäuremethylester-(2) wurden durch Veresterung mit äther. Diazomethanlösung auf übliche Weise erhalten.

cis-Verbindung: Sdp.₁₂: 116–117°; *trans*-Verbindung: Sdp.₁₂: 122–123°. Bei der Darstellung der Acetate durch Umsetzung der Carbonsäuren mit Acetanhydrid und Natriumacetat unter Erhitzen wurde fast ausschliesslich eine kristalline Verbindung vom Schmp. 44–48° (subl.) erhalten, die durch Sublimation gereinigt werden konnte. Auf Grund der Elementaranalyse und des Kernresonanzspektrums [$S\tau = -2.35$

(1H) COOH; $\tau_T = 2.5$, $J = 7$ Hz (1H) >C=CH- ; $M\tau = 7.5$ (4H); $M\tau = 8.3$ (6H)], konnte sie als Δ^1 -Cyclohepten-1-carbonsäure identifiziert werden. [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$ (140.2) Ber.: C, 68.54; H, 8.63. Gef.: C, 68.82; H, 8.59%].

Bei der Umsetzung mit Acetanhydrid und Pyridin bzw. Acetylchlorid und Pyridin wurde selbst bei –20° ein Gemisch aus dem entsprechenden Acetat und Δ^1 -Cyclohepten-1-carbonsäure dünnstschichtchromatographisch nachgewiesen.

Dc: Sorbens: Kieselgel G nach Stahl "Merck"; Fließmittel: Benzol/Äther/Eisessig 20 + 30 + 1; Laufstrecke: 15 cm; Sprühreagens: Bromkresolgrün "Merck" (Das Chromatogramm muss zuvor 1 Std. auf 120° erhitzt werden); R_f -Werte: *cis*- und *trans*-Acetate 0.69; Δ^1 -Cyclohepten-1-carbonsäure 0.81.

Erst bei tiefen Temperaturen liessen sich mit Acetanhydrid und Pyridin die gewünschten Acetate in reiner Form erhalten.

cis-Acetat. 400 mg *cis*-Cycloheptanol(1)-carbonsäure-(2) wurden in 2 ml trockenem Pyridin gelöst und

auf -40° abgekühlt. Dann wurden 400 mg Acetanhydrid zugegeben, 12 Std. bei -20° gerührt, anschließend mit Eiswasser stark verdünnt und mit Äther extrahiert. Die Ausschüttelungen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁: 110–140° (Kugelrohr mit Luftbad); Ausbeute: 410 mg farbloses Öl.

trans-Acetat. 300 mg *trans*-Cycloheptanol(1)-carbonsäure-(2) wurden in 1·5 ml trockenem Pyridin gelöst und analog oben mit 300 mg Acetanhydrid umgesetzt. Sdp.₁: 110–130° (Kugelrohr mit Luftbad); Ausbeute: 190 mg farbloses Öl.

cis- und trans-2-Methylcycloheptanole-(1). 2-Methylcycloheptanon-(1) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zu den *cis*- und *trans*-2-Methylcycloheptanolen-(1) nach⁷ reduziert. Die präparative Isolierung der Isomere wurde gaschromatographisch auf einem F & M-Gerät Modell 5754 durchgeführt. Trennsäule: 8-m-Hyprose. Es wurde bei 140° und 70 ml N₂/Min. gearbeitet. Die Retentionszeit beträgt für das *cis*-Isomer 31–33 Min. und für das *trans*-Isomer 36–38 Min.

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

LITERATUR

- ¹ H. Baumann, N. C. Franklin, H. Möhrle und U. Scheidegger, *Tetrahedron* **24**, 589 (1968).
- ² H. Baumann und H. Möhrle, *Liebigs Ann.* **716**, 61 (1968).
- ³ H. Baumann, N. C. Franklin und H. Möhrle, *Tetrahedron* **23**, 4331 (1967).
- ⁴ A. Zschunke, F.-J. Strüber und R. Borsdorf, *Ibid.* **24**, 4403 (1968).
- ⁵ E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*. McGraw-Hill, N.Y. (1962); J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3305 (1962).
- ⁶ N. S. Bhacca und D. H. Williams, *Application of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry*. Holden Day (1964).
- ⁷ W. Hüchel und J. Wächter, *Liebigs Ann.* **672**, 62 (1964).