

KONFORMATION UND PHYSIKALISCHE DATEN VON ALKANEN UND CYCLANEN—VI

SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN DER ISOMEREN 1,2,4,5-TETRAMETHYLCYCLOHEXANE

G. MANN, H. WERNER, M. MÜHLSTÄDT und W. ENGEWALD
Sektion Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig, DDR

(Received in Germany 2 February 1971; Received in the UK for publication 22 March 1971)

Zusammenfassung—Von den fünf *cis-trans*-Isomeren des 1,2,4,5-Tetramethylcyclohexans wurden drei auf stereospezifischem Wege dargestellt, die restlichen zwei wurden aus Gemischen abgetrennt und ihre Zuordnung gesichert. Brechungsindices und Dichten stehen in linearem Zusammenhang zur Zahl der *gauche*-Anordnungen im Molekül und lassen sich semiempirisch berechnen. Die gaschromatographischen Retentionsindices sowie Isomerisierungsenthalpien und -entropien wurden bestimmt.

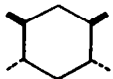
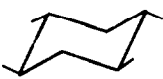
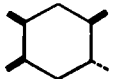
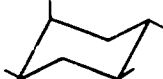
Abstract—Three of the five *cis-trans*-isomeric 1,2,4,5-tetramethylcyclohexanes were prepared stereospecifically. The remaining two were separated from mixtures and their assignments confirmed. Refractive indices and densities are in linear relationship to the number of *gauche*-arrangements in the molecule and can be deduced semiempirically. Gas chromatographic retention indices and enthalpies and entropies of isomerization were determined.

ZWISCHEN der mittleren Zahl der *gauche*-Anordnungen in den Molekülen von Alkanen und Cyclanen und bestimmten physikalischen Daten wie Brechungsindex, Dichte und Verbrennungswärme besteht ein linearer Zusammenhang.¹ Deshalb ist es möglich,

(a) aus der Konformation isomerer Verbindungen physikalische Daten vorauszusagen,

(b) aus den physikalischen Daten Rückschlüsse auf Konformation und Konfiguration zu ziehen.

Geeignete Modellsubstanzen für Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Konformation und physikalischen Daten am Cyclohexanring sind die 1,2,4,5-Tetramethylcyclohexane. Die 5 Isomeren **1a**–**1e** weisen charakteristische Konformationsunterschiede auf:

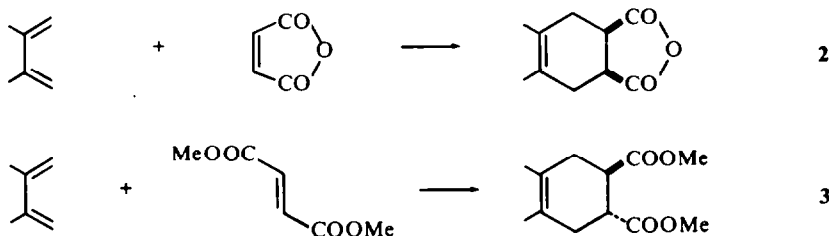
				ax. Methyl- gruppen	Alternativ- sessel
1a	1r. 2t. 4t. 5c			0	$k \ll 1$
1b	1r. 2t. 4c. 5c			1	$k \ll 1$

1c	1r. 2t. 4c. 5t			2 in 1-2	k = 1
1d	1r. 2c. 4t. 5t			2 in 1-4	k = 1
1e	1r. 2c. 4c. 5c			2 in 1-3	k = 1

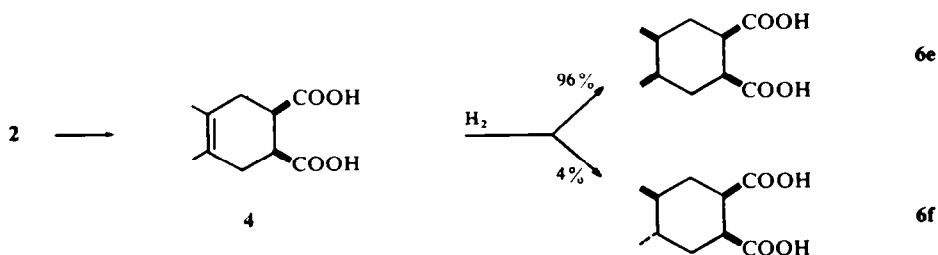
Die Reindarstellung und Zuordnung der 5 isomeren Tetramethylcyclohexane erlaubt die Lösung folgender Aufgaben:

1. Prüfung der rechnerisch vorausbestimmten physikalischen Daten.
2. Bestimmung von Enthalpie- und Entropieunterschieden durch Isomerisierungsversuche.
3. Bestimmung der 1,3-diaxialen Wechselwirkung von Methylgruppen am Cyclohexanring.

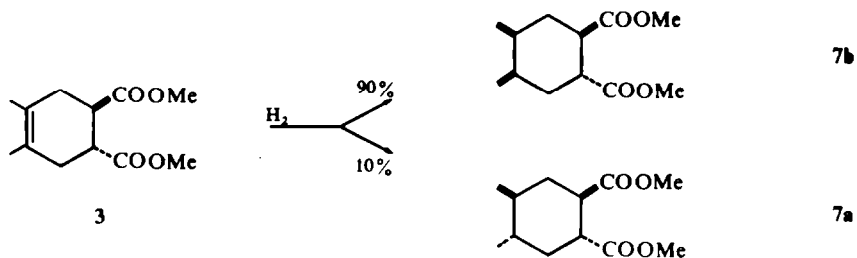
Die Isomeren **1b**, **d** und **e** wurden auf einem sterisch eindeutigen Wege synthetisiert. Die Umsetzung von Dimethylbutadien mit Maleinsäureanhydrid² und Fumarsäuredimethylester³ führte im 1. Schritt zu den entsprechenden Diels-Alder-Addukten **2** und **3**:



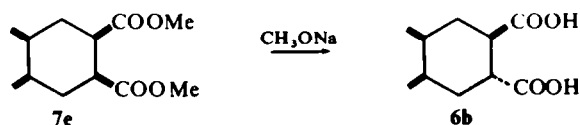
Durch Hydrierung der aus **2** erhaltenen Dicarbonsäure **4** erhielt man ein Gemisch der beiden stereoisomeren Dicarbonsäuren **6f** (4%) und **6e** (96%), aus dem **6e** durch Umkristallisieren rein gewonnen wurde.



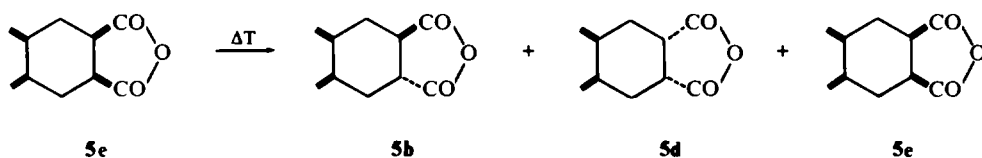
Aus **3** entstand bei der Hydrierung ein Gemisch der Dicarbonsäureester **7b** (90%) und **7a** (10%). Dieses Gemisch konnte auf destillativem Wege nicht getrennt werden.



Zur Darstellung der dem Ester **7b** analogen Säure **6b** wurde deshalb von der Dicarbonsäure **6e** ausgegangen. Durch Isomerisierung mit Natriummethylat⁴ erreicht man die vollständige *trans*-Umlagerung einer der beiden Carboxylgruppen, da dabei die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen Methyl- und Carboxylgruppe aufgehoben wird.

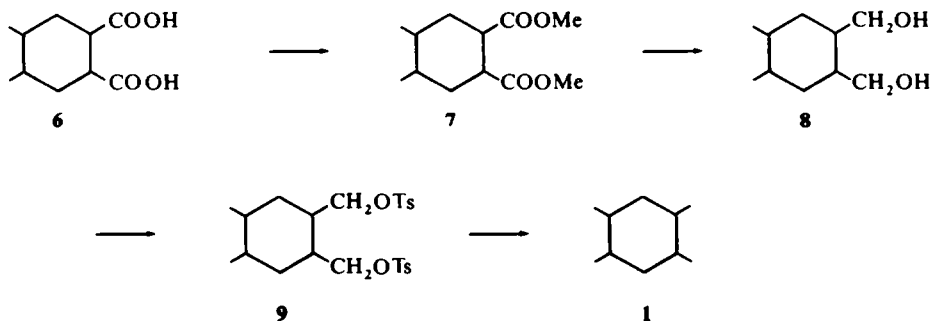


Aus **6e** lässt sich über das Anhydrid **5e** und dessen Isomerisierung ein Gemisch der Anhydride **5b** und **5d** erhalten. Diese Umlagerung⁵ läuft jedoch nur unvollständig in der gewünschten Richtung ab.

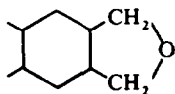


Das Gemisch dieser Anhydride wurde in das entsprechende Kohlenwasserstoffgemisch überführt und durch präparative Gas-Chromatographie getrennt.

Die Überführung in die Kohlenwasserstoffe erfolgte in allen Fällen ausgehend von den Dicarbonsäuren auf dem von verschiedenen Autoren beschriebenen stereospezifischen Weg über die reduktive Tosylatspaltung.⁶



Bei der LiAlH_4 -Reduktion der vicinalen Ditosylate **9b**, **d** und **e** konnte in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Walborski beobachtet werden, dass bei Zunahme der sterischen Hinderung die Ausbeute an Kohlenwasserstoff sinkt und die Bildung der entsprechenden Tetrahydrofuran-derivate **10** begünstigt wird. Das trifft insbesondere auf das *cis-cis-cis*-Isomere mit besonders grosser sterischer Hinderung zu. Es ist die Anwendung eines erheblichen LiAlH_4 -Überschusses erforderlich.

**10**

Das Isomere **1a** wurde mittels präparativer Gas-Chromatographie aus einem Isomerengemisch gewonnen, das durch Hydrierung von Durol mit Raney-Nickel bei 200° erhältlich war. Abb. 1 zeigt das Gas-Chromatogramm des erhaltenen Gemisches.

TABELLE 1. STERBOSELEKTIVITÄT VON REAKTIONEN ZUR DARSTELLUNG VON 1,2,4,5-TETRAMETHYLCYCLOHEXANEN

Reaktion		Stereselektivität					Zuord- nung	Isolie- rung
		a	b	c	d	e		
Hydrierung (Pt)		—	4%	—	0%	96%	e	e
Isomerisierung (CH_3ONa)		—	100%	—	0%	0%	b	b
Hydrierung (Pt)		10%	90%	0%	—	—	a	—
Isomerisierung (ΔT)		—	5%	—	62%	33%	d	d
Hydrierung (Ra-Ni, 200°)		52%	36%	10%	2%	Spur	c	a, c
Hydrierung (Pt, Pt, Eisessig 20°)		0%	21%	0%	8%	71%	—	—

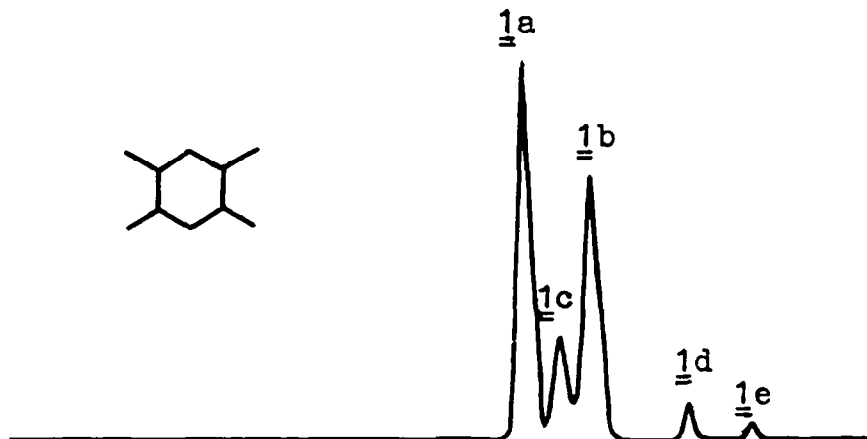


ABB 1.

Die Hydrierung von Durol in Eisessig mit Platin als Katalysator führte zu einem Isomerengemisch mit einem sehr grossen Anteil des 1,3-diaxialen Isomeren 1e. In der Tabelle 1 ist Zuordnung und Isolierung der 5 Isomeren sowie die Stereoselektivität der einzelnen Reaktionen zusammengestellt.

Die vollständige Trennung und Reinigung der 5 Isomeren 1a bis 1e ist auf gaschromatographischem Wege möglich. Von den reinen Isomeren wurden gaschromatographische Retentionsindices, Siedepunkte, Brechungsindices und Dichten bestimmt (Tab. 2).

TABELLE 2. PHYSIKALISCHE DATEN DER 1,2,4,5-TETRAMETHYLCYCLOHEXANE

	Kp ₇₆₀	T_{140}^{Uoon}	n_D^{20}	d_4^{20}
1a	160.5°	970	1.4326	0.7818
1b	165°	999	1.4375	0.7959
1c	163.5°	988	1.4390	
1d	170°	1036	1.4442	
1e	174°	1056	1.4455	0.8155

TABELLE 3. VERGLEICH VON BERECHNETEN UND EXPERIMENTELLEN DATEN DER 1,2,4,5-TETRAMETHYLCYCLOHEXANE

	<i>gauche</i> - Anordnungen (ohne 6-Ring)	$Z_g^{l(n)}$ (vgl. 8)	n_D^{20} ber.	n_D^{20} gef.	ΔH_{1com} (kcal/Mol)	ΔS_{1com} (cal/Gr. Mol)
1a	2	8.7	1.4320	1.4326	0	0
1b	4	10.7	1.4382	1.4375	1.9	+2.4
1c	5	11.1	1.4394	1.4390	2.9	+1.5
1d	6	12.7	1.4442	1.4442	3.9	+0.2
1e	6	13.3	1.4461	1.4455	5.6	0.0

Die gemessenen Brechungsindices und Dichten stehen in sehr guter Übereinstimmung mit den aus der Zahl der *gauche*-Anordnungen berechneten und vorausgesagten Werten.⁸

Für die Siedepunkte⁹ und Retentionsindices der isomeren Verbindungen gelten dagegen kompliziertere Zusammenhänge. Insbesondere ragt der niedrige Siedepunkt und der niedrige Retentionsindex der 1,2-diaxialen Verbindung **1c** heraus. Die aus der sterischen Hinderung und dem Energieinhalt abgeleitete Reihenfolge ist hier nicht gültig.

Die relativen Energieinhalte der Verbindungen und ihre Isomerisierungsentropien, die durch Isomerisierungsversuche zwischen 265 und 370° bestimmt wurden,¹⁰ stimmen mit den aus der Konformationsenthalpie der Methylgruppe am Cyclohexanring ($\Delta H = 1.8$ kcal/Mol) und aus Symmetriebetrachtungen zu erwartenden Werten überein. Für das Isomere mit 1,3-diaxialen Methylgruppen ergibt sich eine zusätzliche Energieerhöhung um 2.0 kcal/Mol und eine Entropieerniedrigung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4c,5c-Dimethylcyclohexan-1r,2c-dicarbonsäure (6e). Jeweils 30 g (0.15 Mol) der Carbonsäure **4** (Fp. 204°) werden in 200 ml abs. Methanol über PtO₂ bis zur Sättigung hydriert. Nach Abfiltrieren von Pt, Abdestillieren des Lösungsmittels und mehrmaligem Umkristallisieren aus H₂O erhält man die Dicarbonsäure **6e** rein. Fp. 186°.

4c,5c-Dimethylcyclohexan-1r,2c-dicarbonsäuredimethylester (7e). 50 g (0.25 Mol) **6e** löst man in 200 ml Wasser, überführt mit 20.4 g (0.5 Mol) NaOH in das Dinatriumsalz und tropft 66 g (0.35 Mol) Dimethylsulfat zu. Das Verfahren wiederholt man zweimal mit den jeweils halben Mengen Dimethylsulfat und NaOH bei 70°. Durch Kochen mit Na₂CO₃ wird das überschüssige Dimethylsulfat zerstört. Man trennt die organische Schicht ab und extrahiert noch dreimal mit Äther. Die vereinigten organischen Phasen werden neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und der Äther im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird fraktioniert und ergibt 50 g (0.22 Mol = 88% d. Th.) **7e**. Kp₁₂: 150°; n_D²⁰: 1.4625.

4c,5c-Dimethyl-1r,2c-dihydroxymethyl-cyclohexan (8e). Zu einer siedenden Suspension von 17 g (0.45 Mol) LiAlH₄ in 150 ml Äther tropft man unter Rühren eine Lösung von 50 g (0.22 Mol) **7e** in 50 ml Äther. Danach wird noch 5 Std. am Rückfluss gerührt. Zur abgekühlten Lösung tropft man erst 20 ml Essigester und dann verd. HCl, bis sich der Hydroxydniederschlag aufgelöst hat. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige 8 Std. im Perforator mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden neutral gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende feste Produkt wird destilliert und aus Ligroin umkristallisiert. Es werden 30 g (0.19 Mol = 87% d. Th.) **8e** erhalten; Kp₀₁: 115°; Fp. 69°.

Löst man den Hydroxydniederschlag mit halbkonzentrierter H₂SO₄ auf, so erhält man das Tetrahydrofuranderivat **10e**; Kp₃: 80°; n_D²⁰: 1.4700.

Ditosylat von 8e (9e). Zu einer Lösung von 50 g (0.31 Mol) Tosylchlorid in 120 ml über KOH destilliertem Pyridin tropft man 24 g (0.14 Mol) **8e** in 50 ml Pyridin. Die Temperatur wird dabei unter + 5°C gehalten. Es wird noch 2 Std. bei dieser Temperatur gerührt und 3 Tage im Kühlschrank stehen gelassen. Die rotgefärbte Lösung giesst man auf Eis/HCl. Das sich abscheidende Öl wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Äther/Benzol extrahiert. Die vereinigte organische Phase wäscht man mit NaHCO₃-Lösung neutral, trocknet und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält 48 g (0.1 Mol = 72% d. Th.) eines erstarrten Produktes und kristallisiert aus Äthanol um. Fp. 100°.

1r,2c,4c,5c-Tetramethylcyclohexan (1e). 40 g (0.083 Mol) **9e** werden in 100 ml abs. THF gelöst und langsam zu einer siedenden Lösung von 12 g (0.32 Mol) LiAlH₄ in 100 ml THF getropft. Danach wird noch 24 Std. am Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit H₂O vorsichtig zersetzt, der Hydroxydniederschlag mit verd. HCl aufgelöst und die sich abscheidende THF-Phase abgetrennt. Setzt man zur THF-Phase die achtfache Menge H₂O zu, scheidet sich das Reaktionsprodukt ab. Es wird in Pentan aufgenommen und mehrmals mit H₂SO₄ steigenden Prozentgehaltes gewaschen. Der verbleibende Rest wird destilliert. Redestillation an einer Drehbandkolonne ergibt 3.5 g (0.025 Mol = 30% d. Th.) des gewünschten Kohlenwasserstoffs. Kp. 174°; n_D²⁰ 1.4455; d₄²⁰ 0.8155.

Schüttelt man nicht mit H_2SO_4 aus, kann man gas-chromatographisch **10e** als Hauptprodukt nachweisen.

4c,5c-Dimethylcyclohexan-1r,2t-dicarbonsäure (6b). Jeweils 12 g (0.05 Mol) **7e** erhitzt man zusammen mit einer methanolischen NaOCH_3 -Lösung aus 20 g Na (0.87 Mol) und 600 ml abs. Methanol 15 Std. am Rückfluss. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt das zurückbleibende Salzmischung in 200 ml H_2O auf und dampft auf dem Wasserbad ein. Der zurückbleibende Brei wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und in H_2O aufgenommen. Beim Ansäuern mit konz. HCl fällt die Dicarbonsäure **6b** aus. Nach Absaugen und Trocknen bleiben 8.5 g (0.042 Mol = 80% d. Th.) zurück. Fp. 197–197.5° (H_2O).

4c,5c-Dimethylcyclohexan-1r,2t-dicarbonsäuredimethylester (7b). Aus **6b** analog der Vorschrift für **7e**. K_{p0} : 138°; n_D^{20} : 1.4600.

4c,5c-Dimethyl-1r,2t-dihydroxymethyl-cyclohexan (8b); Aus **7b** analog der Vorschrift für **8e**; K_{p0} 23, 120°; Fp. 61°.

Ditosylat von 8b (9b). Aus **8b** analog der Vorschrift für **9e**; Fp. 99°.

1r,2t,4c,5c-Tetramethylcyclohexan (1b). Aus **9b** analog der Vorschrift für **1e**; Kp. 165°; n_D^{20} : 1.4375; d_4^{20} : 0.7959.

4c,5c-Dimethylcyclohexan-1r,2c-dicarbonsäureanhydrid (5e). Zu 50 g (0.25 Mol) **6e** gibt man 180 ml Acetylchlorid und erhitzt nach Abklingen der Reaktion noch eine Stunde am Rückfluss. Das überschüssige Acetylchlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rest fraktioniert. Man erhält 40 g (0.22 Mol = 88% d. Th.); K_{p14} : 168°; Fp. 71° (Ligroin).

Isomerisierung des Anhydrids 5e. Je 20 g (0.11 Mol) **5e** werden zusammen mit einer Spur N,N-Dibutylanilin 30 Std. im Bombenrohr auf 200° erhitzt. Durch Kochen des Reaktionsproduktes mit H_2O wird das Anhydridgemisch in die entsprechenden Dicarbonsäuren überführt. Die gas-chromatographische Untersuchung des veresterten Produktes zeigt, dass 62% der gewünschten Konfiguration im Gemisch enthalten sind.

1r,2c,4t,5t-Tetramethylcyclohexan (1d). Das aus der Isomerisierung von **5e** erhaltene Gemisch wird analog den Vorschriften zur Darstellung von **1e** weiterverarbeitet. Der Kohlenwasserstoff wird durch Destillation und präparative Gaschromatographie rein erhalten. Kp. 170°; n_D^{20} : 1.4442.

Darstellung der Isomeren 1a und 1c. Die beiden Kohlenwasserstoffe werden aus dem Hydrierungsprodukt des Durols abgetrennt.

Hydrierung von Durol mit Raneynickel als Katalysator. 25 g (0.186 Mol) Durol werden zusammen mit 500 ml Cyclohexan und 10 g alkalischem Raneynickel in einen 2l-Schüttelautoklaven gegeben und bei 200° und 120 at Anfangsdruck hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und an der Drehbandkolonne fraktioniert. Die Kohlenwasserstoffe werden dann durch präparative Gas-Chromatographie getrennt.

Hydrierung von Durol mit Pt als Katalysator. 2 g (0.014 Mol) Durol werden in einem 100-ml-Hydriergefäß in 25 ml Eisessig teilweise gelöst und mit 0.2 g PtO_2 versetzt. Unter 1.1 at H_2 -Druck wird bis zur Sättigung gerührt. Es wird vom Katalysator abfiltriert, mit H_2O verdünnt, in Pentan aufgenommen, gewaschen, getrocknet und destilliert.

Bestimmung der gas-chromatographischen Retentionsindices. Die Indices wurden aus den Retentionszeiten rechnerisch ermittelt. Dazu wurden jeweils 6 Messungen herangezogen. Die Totzeit wurde aus den Bruttoretentionszeiten der homologen n-Alkane C_4 bis C_{11} nach Kaiser¹¹ berechnet. Die verwendeten Bedingungen waren:

Gerät:	Varian Moduline 1868/4
Trennsäule:	8 m × 1.4 mm ID; 5% Ucon 50 HB 280X polar auf Aeropak 30
Säulentemperatur:	140°
Trägergas:	N_2 -Vordruck 4.05 at
Detektor:	FID

Präparative gas-chromatographische Trennungen. Die präparativen Trennungen wurden unter folgenden Bedingungen durchgeführt: Trennsäule: 6 m × 3/8", 30% FFAP auf Chromosorb W (45–60 mesh) Säulentemperatur: 120°.

LITERATUR

¹ G. Mann, *Tetrahedron* **23**, 3375 (1967)

² W. J. Bailey, J. Rosenberg und L. J. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2251 (1954)

- ³ A. A. Petrov und N. P. Sopov, *Sbornik Stated Obshchei Khim.* **2**, 853 (1953); *Chem. Abstr.* **49**, 5329 (1955)
- ⁴ K. Alder, H. H. Mölls und R. Reeber, *Liebigs Ann.* **611**, 30 (1958)
- ⁵ D. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 4890 (1951)
- ⁶ J. F. Bussert, K. W. Greenlee, J. M. Derfer und C. E. Boord, *Ibid.* **78**, 6076 (1956)
- ⁷ M. N. Walborsky, *Helv. Chim. Acta* **36**, 1251 (1953)
- ⁸ G. Mann, M. Mühlstädt und J. Braband, *Tetrahedron* **24**, 3607 (1968)
- ⁹ S. S. Berman, W. A. Sacharenko und A. A. Petrov, *Neftekhimiya* **7**, 850 (1967)
- ¹⁰ H. Werner, G. Mann, M. Mühlstädt und H.-J. Köhler, *Tetrahedron Letters* 3563 (1970)
- ¹¹ R. Kaiser, *Chromatographia* **2**, 215 (1969)