

KONFORMATION UND PHYSIKALISCHE DATEN VON ALKANEN UND CYCLANEN—VII SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN DER ISOMEREN 1,2,3,4-TETRAMETHYLCYCLOHEXANE

G. MANN, H. WERNER, D. MIETHE und M. MÜHLSTÄDT

Sektion Chemie der Karl-Marx-Universität, Leipzig, DDR

(Received in Germany 9 November 1971; Received in the UK for publication 23 November 1971)

Zusammenfassung—Die sechs möglichen *cis-trans*-Isomeren des 1,2,3,4-Tetramethylcyclohexans wurden auf stereospezifischem Wege synthetisiert. Drei Isomeren sind über die Diels-Alder-Reaktion einheitlich darstellbar. Die Ausgangsverbindung der übrigen drei Isomeren erhält man durch thermodynamisch kontrollierte Isomerisierungen, wobei konformativ bedingte Energieunterschiede in cyclischen Estern und Anhydriden genutzt werden. Physikalische Daten der dargestellten Verbindungen wurden bestimmt und mit theoretisch errechneten Werten verglichen.

Abstract—The six possible *cis-trans*-isomeric 1,2,3,4-tetramethylcyclohexanes were prepared stereospecifically. Three isomers are obtainable pure via Diels-Alder reaction. The starting compounds of the other three isomers can be prepared by thermodynamically controlled isomerizations taking advantage of energy differences of cyclic esters and anhydrides, which are caused by conformational effects. The physical data of the compounds obtained were determined and compared with theoretically estimated values.

Ein Vergleich der Eigenschaften der verschiedenen isomeren Alkylcyclohexane bietet die Möglichkeit, Aussagen über die Geometrie und das Konformationsgleichgewicht substituierter Cyclohexane zu machen. Neben den oft als Modellsubstanzen benutzten Di- und Trimethylcyclohexanen erlauben die Tetra-, Penta- und Hexamethylcyclohexane weitere Rückschlüsse auf die Feinstruktur des Cyclohexanringes. Voraussetzung ist die Reindarstellung der entsprechenden Isomeren.

Von den Tetramethylcyclohexanen gibt es (ohne optische Antipoden) 32 Isomeren. Davon besitzen die

1,2,3,4-Tetramethylcyclohexane 6 *cis-trans*-Isomeren,
1,2,4,5-Tetramethylcyclohexane 5 *cis-trans*-Isomeren,
1,2,3,5-Tetramethylcyclohexane 6 *cis-trans*-Isomeren.

Die Reindarstellung der isomeren 1,2,4,5-Tetramethylcyclohexane¹ wurde durch signifikante Unterschiede in den physikalischen Daten erleichtert, wobei entsprechende theoretische Abschätzungen bestätigt werden konnten.

Für die 6 isomeren 1,2,3,4-Tetramethylcyclohexane sind bei einigen der Verbindungen wesentlich geringere Unterschiede in Dichte, Brechungsindex, Siedepunkt, Retentionsindices und thermodynamischen Daten zu erwarten. Die 6 Isomeren sind in Bild 1 mit ihren geometrischen und konformativen Besonderheiten zusammengestellt. Es ist aus den sterischen Verhältnissen zu schliessen, dass die Isomeren **1b**, **1c** und

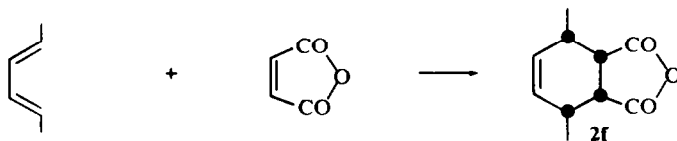
erativ geringe Unterschiede aufweisen, so dass eine präparative gas-chromatographische Trennung nicht möglich ist.

TABELLE I. ÜBERSICHT ÜBER DIE ISOMEREN 1,2,3,4-TETRAMETHYLCYCLOHEXANE

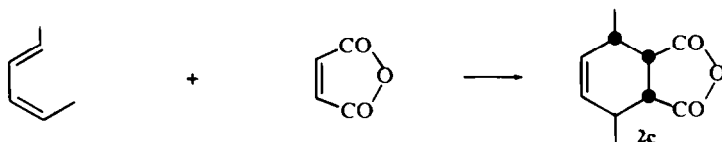
			$Z_g^{(1)}$	ΔG_{Konf}	Population
1a	1r,2t,3c,4t		10-3	9-1	100%
1b	1r,2c,3t,4c		12-3	4-2	100%
1c	1r,2c,3c,4t		12-3	4-9	100%
1d	1r,2c,3t,4t		13-0	0-7	80%
1e	1r,2t,3t,4c		12-7	0-0	50%
1f	1r,2c,3c,4c		14-9	0-0	50%

Es wurden deshalb für die Darstellung der Isomeren sterisch gezielte Synthesewege eingeschalen. Für **1b**, **c** und **f** bietet die Diels-Alder-Reaktion einen eindeutigen Weg. Die Konfiguration der als Ausgangsprodukte verwendeten Diels-Alder-Addukte ist auf Grund der stereochemischen Gesetzmässigkeiten dieser Reaktion^{2, 3} als gesichert anzusehen. Die NMR-Spektren der Verbindungen bestätigen das.

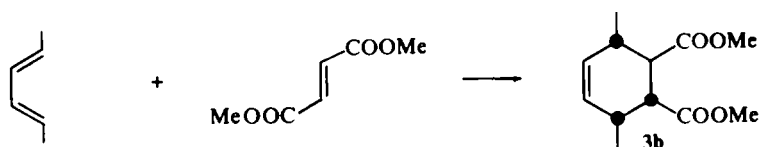
Durch Umsetzung von weitgehend reinem *trans-trans*-Hexadien-2,4 mit Maleinsäureanhydrid bei 40° in Äther wurde 3c,6c-Dimethylcyclohexen-(4)-1r,2c-dicarbon-säureanhydrid **2f** erhalten.⁴



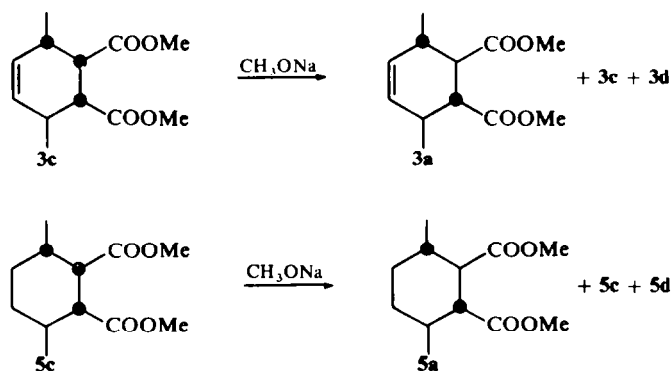
Das sich unter diesen Reaktionsbedingungen nicht umsetzende *cis-trans*-Isomere des Hexadiens-2,4 wurde bei 110° mit Maleinsäureanhydrid zur Reaktion gebracht. Dabei entsteht 3c,6t-Dimethylcyclohexen-(4)-1r,2c-dicarbonsäureanhydrid **2c**.⁴



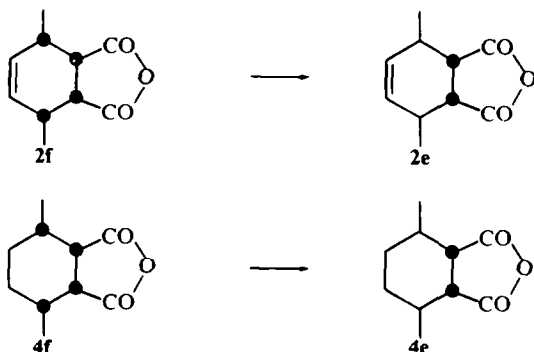
Die Diensynthese zwischen Fumarsäuredimethylester und *trans-trans*-Hexadien-2,4 bei 110° ergab 3c,6c-Dimethylcyclohexen-(4)-1r,2t-Dicarbonsäuredimethylester **3b**.



Die Überführung der Konfiguration **c** in die Konfiguration **a** ist durch alkalische Esterisomerisierung möglich.⁵ Dabei wird eine Carbmethoxygruppe aus der axialen in die äquatoriale Lage verschoben. Das Rohprodukt ist zwar durch Ausgangsverbindung und das Isomere **d** verunreinigt, jedoch lässt sich **a** durch Umkristallisieren leicht rein erhalten. Günstiger als die Isomerisierung des ungesättigten Esters **3c** ist die entsprechende Reaktion mit dem hydrierten Ester **5c**. Der Anteil der Konfiguration **a** im Reaktionsprodukt ist grösser, da der Energiegewinn beim Übergang des Substituenten von der axialen in die äquatoriale Stellung im gesättigten 6-Ring grösser ist als im ungesättigten.⁶

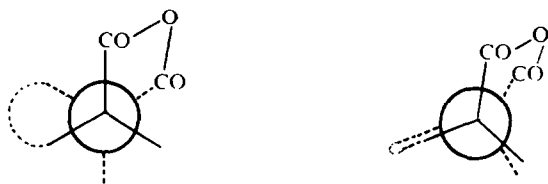


Die Überführung der Konfiguration **f** in die Konfiguration **e** lässt sich durchführen, indem man entweder das hydrierte Anhydrid **4f** oder das ungesättigte Anhydrid **2f** bei 200° mit Diäthylanilin als Katalysator isomerisiert.⁷



Bestimmend für die Richtung dieser Isomerisierung ist die Aufhebung der 1,3-diaxialen Wechselwirkung im f-Isomeren. Die Isomerisierung der cyclischen Anhydride führt aber im Gegensatz zur Isomerisierung der Ester oder anderer 1,2-difunktionaler Cyclohexen- oder Cyclohexanverbindungen zu einem *cis*-Anhydrid mit *trans*-Stellung des Anhydridringes bezüglich anderer Substituenten am Ring. Ausschlaggebend für die grössere thermodynamische Stabilität dieser Anhydride ist in erster Linie die unterschiedliche Ringspannung von *cis*- und *trans*-verknüpften Bicyclen.

Die stabilste Konformation des unsubstituierten fünfgliedrigen Ringanhydrids ist nahezu eben.⁸ Durch Substitution oder Angliederung eines zweiten Ringes wird die Geometrie auf Grund der Ringspannung und der zusätzlichen sterischen Wechselwirkungen bestimmt. Sowohl in der Cyclohexan- als auch in der Cyclohexenreihe ist die Abwinkelung des Anhydridringes aus der Ebene bei *cis*-Verknüpfung geringer, weil durch die bekannte Abflachung des 6-Ringes der Diederwinkel zwischen 1,2-ständigen *cis*-Substituenten kleiner ist als zwischen *trans*-Substituenten.⁹ Im bicyclischen *cis*-Anhydrid kann sich deshalb der Diederwinkel unter geringerer Spannung dem Wert 0 nähern. Der Sechsring nimmt dabei eine Halb-Boot-Konformation ein.

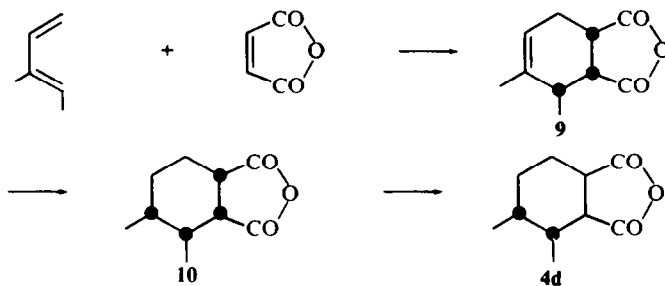


Die an verschiedenen bicyclischen *cis*-Anhydriden im NMR-Spektrum gemessenen Kopplungskonstanten zwischen den tertiären vicinalen Protonen in der Grösse von 9 bis 10 Hz weisen deutlich auf eine solche Halb-Boot-Konformation hin.¹⁰ Im Gegensatz zum *cis*-Anhydrid kann beim 6-Ring-*trans*-Anhydrid ein abgeflachter Anhydridring nur durch die sterisch ungünstige Aufweitung der Torsionswinkel im Sechsring erreicht werden.

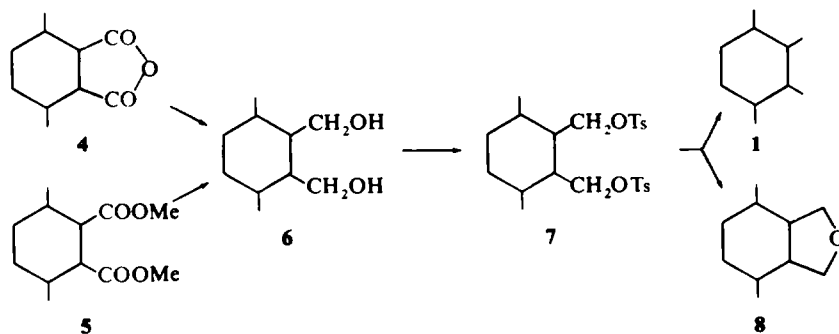


Andererseits begünstigen die Wechselwirkungen zwischen dem Anhydridring und den benachbarten Substituenten solche *cis*-Anhydride, bei denen der Anhydridring *trans*-ständig zu diesen Substituenten angeordnet ist. Legt man die bekannten Torsionswinkel an verschiedenen substituierten Cyclohexanen und Cyclohexenen^{11, 12} zugrunde, so zeigt sich, dass in jedem Falle eine solche *trans*-Stellung durch grössere Diederwinkel zwischen Anhydridring und benachbarten Substituenten begünstigt ist.

Mit Hilfe der Anhydrid-Isomerisierung lässt sich folglich auch die Konfiguration **d** der vorliegenden Serie erhalten. Die Umsetzung von 3-Methylpentadien-1,3 mit Maleinsäureanhydrid führt zum 2,3*r*-Dimethylcyclohexen-4*c*,5*c*-dicarbonsäureanhydrid **9**. Die Hydrierung dieses Diels-Alder-Adduktes ergibt als Hauptprodukt das gesättigte *cis*-Anhydrid **10**, dessen thermische Isomerisierung mit Diäthylanilin vorwiegend zum Anhydrid **4d** führt, das sich durch mehrfaches Umkristallisieren rein erhalten lässt.¹³



Ausgehend von den hydrierten Anhydriden bzw. Estern lassen sich die Kohlenwasserstoffe **1a–f** in unterschiedlicher Ausbeute über die reduktive Tosylatspaltung¹⁴ darstellen.



Bei der Reduktion der vicinalen Hydroxymethyltosylate konnte beobachtet werden, dass Verbindungen mit *cis*-ständigen Tosylatgruppen bevorzugt zum Tetrahydrofuran-Derivat **8** reagieren.

Die Hydrierung von Prehnitrol in Eisessig über PtO_2 führt bevorzugt zum Isomeren **1f** (30%) und zu den beiden monoaxialen Isomeren **1b** und **1c**. Die Abtrennung von **1f** aus dem Gemisch mittels präparativer Gas-Chromatographie ist möglich.

Alle 6 Isomeren wurden durch Destillation über eine 1m-Drehbandkolonne zusätz-

TABELLE 2. VERHÄLTNISS E DER BEI DER REDUKTIVEN TOSYLATSPALTUNG ENTSTEHENDEN KOMPONENTEN

Ausgangs-Tosylat (7)	Kohlenwasserstoff (1)	Tetrahydrofuran derivat (8)
7a	90%	10%
7b	68%	32%
7c	34%	66%
7d	43%	57%
7e	41%	59%
7f	11%	89%

lich gereinigt. Von den reinen Isomeren wurden die gas-chromatographischen Retentionsindices, Siedepunkte und Brechungsindices bestimmt.

TABELLE 3. PHYSIKALISCHE DATEN DER 1,2,3,4-TETRAMETHYLCYCLOHEXANE

	K _P 760	I ₆₀ ^{Ucon}	n _D ²⁰	n _D ²⁰ (ber.)
1a	166.0°	978	1.4392	1.4369
1b	170.5°	997	1.4433	1.4430
1c	170.5°	1000	1.4431	1.4430
1d	172.0°	1012	1.4452	1.4452
1e	170.0°	998	1.4439	1.4442
1f	178.0°	1031	1.4502	1.4503

Vergleicht man die gemessenen Brechungsindices mit den aus der Z_g-Beziehung vorausgesagten, erkennt man bei 5 Isomeren eine sehr gute Übereinstimmung. Eine interessante Ausnahme ist das all-äquatoriale Isomere, das eine deutlich höhere Brechung aufweist. Es ist anzunehmen, dass der hohe Ordnungsgrad der 4 benachbarten Methylgruppen für eine dichtere zwischenmolekulare Packung verantwortlich ist.

Die NMR-Spektren der Kohlenwasserstoffe bestätigen die stereochemisch getroffenen Zuordnungen. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, auch Isomere, die sich in Siedepunkt, Brechung und Retentionsverhalten kaum unterscheiden, gut zu charakterisieren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Hexadien-2,4. Das durch Grignard-Reaktion aus Crotonaldehyd zugängliche Hexen-2-ol-4 wurde zusammen mit 2% HBr bei 140° dehydratisiert und über eine Füllkörperkolonne abdestilliert. Nach Abtrennen des Reaktionswassers trocknete man über CaCl₂ und fraktionierte zusammen mit wenig Hydrochinon mehrfach über eine 1m-Füllkörperkolonne. Zur Dienreaktion wurde eine Fraktion von 79–82.5° eingesetzt. Das reine *cis-trans*-Isomere bleibt nach Umsetzung des Gemisches bei 40° in Äther zurück.

3-Methylpentadien-1,3. 3-Methylpenten-2-ol-4 wurde mit wenig Jod dehydratisiert und nach Trocknung zweimal redestilliert. Zur Dienreaktion wurde eine Fraktion von 77.5–78.3° verwendet.

3c,6c-Dimethylcyclohexen-(4)-1r,2c-dicarbon säureanhydrid (2f). Zu einer Lösung von 1 Mol Maleinsäureanhydrid in 200 ml abs. Äther tropfte man unter Zusatz von wenig Hydrochinon 1.8 Mol Hexadien-2,4 (Anteil des *trans-trans*-Isomeren ca 50%) Man rührte 4 Std. bei 40° und destillierte anschliessend Äther

und unumgesetztes Dien im Vakuum ab. Der erstarrte Rückstand wurde aus Essigester zweimal umkristallisiert. Fp. 93° (Lit.⁴ Fp. 93°); Ausbeute: 78% (bezogen auf eingesetzte *trans-trans*-Verbindung).

3c,6t-Dimethylcyclohexen-(4)-1r,3c-dicarbonsäureanhydrid (2c). 1 Mol reines *cis-trans*-Hexadien-2,4 tropfte man zu einer auf 110° erhitzten Lösung von 1,2 Mol Maleinsäureanhydrid und 0,05 Mol Hydrochinon in 250 ml abs. Xylol. Es wurde noch 5 Std. bei dieser Temperatur gerührt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Das Produkt besitzt einen Siedepunkt von 158° bei 14 Torr und erstarrt nach einigen Stunden. Ausbeute: 48%.

3c,6c-Dimethylcyclohexen-(4)-1r,2t-dicarbonsäuredimethylester (3b). 2 Mol ca 50%iges *trans-trans*-Hexadien-2,4 tropfte man zu einer auf 110° erhitzten Lösung von 1,5 Mol Fumarsäuredimethylester und 0,05 Mol Hydrochinon in 250 ml abs. Toluol und rührte 5 Std. am Rückfluss. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt fraktioniert. Kp₂₄: 156°; Ausbeute: 54%.

3c,4-Dimethylcyclohexen-(4)-1r,2c-dicarbonsäureanhydrid (9). 1 Mol 3-Methylpentadien-1,3 wurde zu einer auf 40° erwärmten Lösung von 1 Mol Maleinsäureanhydrid und wenig Hydrochinon in 200 ml abs. Äther getropft. Nach mehrstündigem Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Fp. 65° (Lit.¹³: Fp. 67–68°); Ausbeute 80%.

Hydrierung der Cyclohexene 2c, 2f, 3b und 9 zu den entsprechenden Cyclohexanen 4c, 4f, 5b und 10. Die Dienaddukte wurden in Essigester gelöst und bei Normaldruck über PtO₂ hydriert. Danach wurde vom Katalysator abgetrennt, das Lösungsmittel abgezogen und das hydrierte Produkt gereinigt. **4c:** Kp₂ 121°; **4f:** Kp₄ 139–141°; **5b:** Kp₃ 131°; **10:** Kp₁ 123–128°.

3c,6t-Dimethylcyclohexan-1r,2t-dicarbonsäuredimethylester (5a). Die Ester **3c** und **5c** wurden aus den Anhydriden **2c** und **4c** durch Verseifung zur Dicarbonsäure und Umsetzung mit Diazomethan in Äther darstellt. Jeweils 23 g (0,1 Mol) Diester **3c** bzw. **5c** wurden zu einer Lösung von 11,5 g Na (0,5 Mol) in 300 ml abs. Methanol gegeben und 24 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Danach wurde auf 500 g Eis-Salzsäure-Mischung gegossen, dreimal mit je 300 ml Äther extrahiert, mit NaCl-Lösung neutral gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde erneut in Äther aufgenommen, getrocknet, vom Lösungsmittel abgetrennt und fraktioniert. **3a** (Rohprodukt): Kp_{1,5} 139–150°; **5a:** Kp₂ 103°; Ausbeute 80%.

Isomerisierung der Anhydride 2f, 4f und 10 zu den Anhydriden 2e, 4e und 4d. 0,3 Mol der *cis*-Anhydride wurden zusammen mit 1 ml N,N-Diäthylanilin unter Stickstoff 2 bis 3 Std. auf 210° und anschließend 10 Min. auf 250–280° erhitzt. Das umgelagerte Produkt wurde im Vakuum aus dem Kolben abdestilliert, refraktioniert und aus Essigester umkristallisiert. **2e:** Fp. 51°; **4e:** Kp₄ 132°; **4d:** Fp. 57° (Lit.¹³: Fp. 57°).

Darstellung der Kohlenwasserstoffe aus Estern und Anhydriden. Zu einer Suspension von 15,5 g (0,4 Mol) LiAlH₄ in 500 ml abs. Äther tropfte man unter Rühren eine Lösung von 0,38 Mol der zu reduzierenden Verbindung in 200 ml Äther. Man rührte noch 4 bis 5 Std. am Rückfluss, kühlte ab und tropfte langsam Essigester zu. Der gebildete Komplex wurde mit H₂O zerstört und der Hydroxydniederschlag mit verd. HCl gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige 8 Std. mit Äther perforiert und die vereinigten Ätherphasen aufgearbeitet. **6a:** Kp₂ 136°; **6b:** Kp_{3,5} 148°; **6c:** Kp_{3,5} 151°; **6d:** Kp₂ 145°; **6e:** Kp₃ 136–136°; **6f:** Fp. 104°; Ausbeuten 70–85%.

Zu einer auf 2° abgekühlten Lösung von 0,2 Mol Diol in 150–200 ml über KOH destilliertem Pyridin tropfte man unter Rühren 80 g (0,42 Mol) *p*-Tosylchlorid, gelöst in 200 ml getrocknetem Pyridin. Man hielt dabei eine Temperatur zwischen 0 und 5° und rührte nach beendeter Zugabe noch 3 Std. bei dieser Temperatur. Nach zweitägigem Stehen im Kühlschrank wurde auf eine Eis-HCl-Mischung gegossen und dreimal mit je 200 ml Benzol-Äther (1:1) extrahiert. Die erhaltenen Produkte wurden roh weiterverarbeitet.

Zu einer Lösung von 15 g (0,38 Mol) LiAlH₄ in 500 ml abs. Tetrahydrofuran wurde unter Rühren am Rückfluss eine gesättigte Lösung von 0,08 Mol Ditosylat in Tetrahydrofuran zugetropft. Man erhitzte noch 24 Std. am Rückfluss, setzte zum abgekühlten Gemisch vorsichtig 50 ml H₂O zu, löste den Hydroxydniederschlag mit verd. HCl auf, versetzte bis zum Abscheiden des Reaktionsproduktes mit H₂O und nahm in Pentan auf. Die Pentanphase wurde mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels fraktioniert. Das Verhältnis von entstandenem Kohlenwasserstoff und Tetrahydrofuranerivat wurde im Rohprodukt gas-chromatographisch bestimmt.

Hydrierung von Prehnitol. 2 g Prehnitol wurden in 50 ml Eisessig gelöst und über PtO₂ bei Normaldruck hydriert. Nach beendeter Aufnahme wurde vom Katalysator abfiltriert, die Eisessiglösung mit H₂O verdünnt und der sich abscheidende Kohlenwasserstoff in Pentan aufgenommen. Nach Aufarbeitung konnte aus dem Isomerengemisch **1f** präparativ gas-chromatographisch abgetrennt werden.

Bestimmung der gas-chromatographischen Retentionsindices. Die Indices wurden aus den Retentions-

zeiten rechnerisch ermittelt. Dazu wurden jeweils 2 Messungen herangezogen. Die Totzeit wurde aus den Bruttoretentionszeiten nach Kaiser¹⁵ errechnet. Die verwendeten Bedingungen waren:

Gerät:	Kapillargaschromatograph KGC 2
Trennsäule:	5% Ucon 50 HB 280 X polar
Säulentemperatur:	60°
Probengeber:	320°
Trägergas:	N ₂ -Vordruck 2.53 at; Strömungsgeschwindigkeit 10 l/h
Detektor:	FID.

LITERATUR

- ¹ G. Mann, H. Werner, M. Mühlstädt und W. Engewald, *Tetrahedron* **27**, 3223 (1971)
- ² K. Alder und G. Stein, *Angew. Chem.* **50**, 510 (1937)
- ³ J. Sauer, *Ibid.* **79**, 76 (1967)
- ⁴ K. Alder und W. Vogt, *Liebigs Ann.* **571**, 144 (1951)
- ⁵ K. Alder, H. H. Mölls und R. Reeber, *Ibid.* **611**, 30 (1958)
- ⁶ J. P. Aycard, H. Bodot und R. Lauricella, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3516 (1969)
- ⁷ D. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 4890 (1951)
- ⁸ M. Ehrenberg, *Acta Cryst.* **19**, 698 (1965)
- ⁹ E. L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim (1966)
- ¹⁰ H. Werner und G. Mann, in Vorbereitung
- ¹¹ C. Altona und M. Sundaralingam, *Tetrahedron* **26**, 925 (1970)
- ¹² R. Bucourt und D. Hainaut, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4562 (1967)
- ¹³ W. F. Kutscherov, W. M. Andrejev und I. N. Naserov, *Izvestia Akad. Nauk* 1244 (1959)
- ¹⁴ J. F. Bussert, K. W. Greenlee, J. M. Derfer und C. E. Boord, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6076 (1956)
- ¹⁵ R. Kaiser, *Chromatographia* **2**, 215 (1969)