

[Spec No. 0051-0063 in Supplement]

KONFORMATIVE BEWEGLICHKEIT FLEXIBLER
RINGSYSTEME—XI*
UNTERSUCHUNGEN MIT HILFE DER PROTONENRE-
SONANZSPEKTROSKOPIE
RINGINVERSION BEI METHYL- UND ALKOXYLCYCLOHEXANEN†§

H. FRIEBOLIN^{||}, H. G. SCHMID[¶], S. KABUß und W. FAIßT[‡]
Aus dem Institut für Elektrowerkstoffe der Fraunhofer-Gesellschaft,
Freiburg/Br., und dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg/Br.

(Received 30 January 1969; accepted 14 February 1969)

Abstract—The ring inversion of cyclohexane derivatives with one, two and three pairs of geminal methyl and alkoxy groups has been studied by investigations of the temperature dependence of the NMR signals.

The rate of the inversion depends on the number and the relative positions of the ligand pairs as well as on their size. A single pair of geminal ligands has only a very slight effect on the inversion rate. Two ligand pairs hinder the inversion when they are in the 1 and 4 positions relative to one another, but facilitate it when they are in the 1 and 3 positions. In both cases the effects are smaller with methoxyl groups than with methyl groups.

Three ligand pairs significantly increase the inversion rate when they are in 1, 3 and 5 positions, but reduce it when they are in the 1, 2 and 4 positions.

The effect of 1,3 substituents is attributed to an increase in the energy of the ground state of the molecules whereas the effect of 1,4 arranged substituents is attributed to an increase in the energy of the transition state of the chair inversion.

Zusammenfassung—Mittels der Temperaturabhängigkeit der Protonenresonanzsignale wurde die Sesselinversion von Cyclohexanderivaten mit ein, zwei und drei Paaren geminaler Methyl- und Alkoxygruppen untersucht.

Die Geschwindigkeit der Sesselinversion hängt von der Zahl und der relativen Stellung der Ligandenpaare sowie von der Größe der Liganden ab:

Ein Paar geminaler Liganden verändert die Inversionsgeschwindigkeit nur unwesentlich.

Zwei Liganden-Paare erschweren die Inversion, wenn sie in 1- und 4-Position zueinander stehen, erleichtern sie jedoch, wenn die in 1- und 3-Position zueinander angeordnet sind. Beide Effekte sind bei Methoxylgruppen kleiner als bei Methylgruppen.

Drei Liganden-Paare erhöhen die Umklapphäufigkeit besonders stark, wenn sie in 1-, 3- und 5-Position zueinander stehen, vermindern sie hingegen, wenn sie in 1-, 2- und 4-Position angeordnet sind.

Der Effekt 1,3-ständiger Substituenten wird auf Erhöhung des Energieinhaltes des Grundzustandes der Molekeln, der Effekt 1,4-ständiger Substituenten auf Erhöhung des Energieinhaltes des Übergangszustandes der Sesselinversion zurückgeführt.

EINFÜHRUNG

CYCLISCHE Moleküle mit flexiblem Ring, wie z. B. Cyclohexan, können unendlich viele Konformationen annehmen, von denen sich diejenigen mit Sessel- und Twist-Form

* X. Mitteilung, siehe Lit 1.

† Siehe Lit. 2.

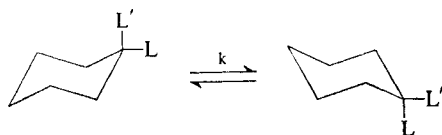
§ Siehe Lit. 3.

^{||} Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg i.Br.

[¶] Farbenfabriken BAYER AG, Krefeld-Uerdingen.

[‡] Gödecke AG, Freiburg i.Br.

durch Minima an potentieller Energie auszeichnen. Von den Molekeln des Cyclohexans liegen bekanntlich mehr als 99,9% in den beiden Konformationen mit Sesselform vor. Die Umwandlung der Sesselkonformationen ineinander erfolgt durch Umklappen des Ringes (Ring- oder Sesselinversion). Dabei vertauschen axiale und äquatoriale Substituenten ihre Plätze:



Die Umklapphäufigkeit k kann mit der Protonenresonanz-(PR)-Spektroskopie bestimmt werden. k ist temperaturabhängig und beträgt für das Cyclohexanmolekül bei Zimmertemperatur etwa 10^5 , bei -61°C etwa 65 Sesselinversionen pro Sekunde.⁴

Der Einfluß von Substituenten auf die Umklapphäufigkeit ist bisher nicht systematisch untersucht worden; es liegt nur eine Reihe von Einzelbeobachtungen vor.^{5,6,7} Bei polysubstituierten Verbindungen wurde in einigen Fällen gefunden, daß die Substituenten das Umklappen des Cyclohexanringes erleichtern können.⁵

Angeregt durch ähnliche Befunde bei methylsubstituierten 1,3-Dioxanen,^{1,8} haben wir für eine Anzahl polysubstituierter Cyclohexane mit ein, zwei und drei Paaren geminaler Substituenten die Kinetik der Sesselinversion untersucht, um festzustellen, wie die Umklappgeschwindigkeit von der Anzahl, der Größe und der relativen Anordnung der Liganden zueinander beeinflusst wird.

Bei 1,3-Stellung der Liganden-Paare resultiert zwischen den synaxialen Substituenten eine Abstoßung, die in Abhängigkeit von der Größe dieser Substituenten zu mehr oder weniger starker Abflachung des Ringgerüsts führt. Diese Abstoßung fehlt bei 1,4-Stellung der Substituenten.

Die Untersuchungen sollten zeigen, ob bei substituierten Cyclohexanen wie bei methylsubstituierten 1,3-Dioxanen^{1,8} ein Zusammenhang zwischen der Deformation des Ringgerüsts und der Veränderung der Umklapphäufigkeit nachweisbar ist.

Auswahl der Substanzen

Für die PR-spektroskopischen Untersuchungen wurden nur Cyclohexanabkömmlinge mit gleichen geminalen Substituenten verwendet. Auf die Strukturgleichheit der geminalen Liganden wurde deshalb Wert gelegt, weil in diesem Falle die beiden inversen Sesselkonformationen energiegleich sind. Als Substituenten verwendeten wir Methyl- und Alkoxygruppen.

Folgende Cyclohexanabkömmlinge wurden untersucht:

1. Disubstituierte Derivate

1,1-Dimethylcyclohexan (**1**); 1,1-Dimethoxycyclohexan (**2**).

2. Tetrasubstituierte Derivate

1,1,4,4-Tetramethylcyclohexan (**3**); 1,1-Dimethoxy-4,4-dimethylcyclohexan (**4**); 1,1,4,4-Tetramethoxycyclohexan (**5**) und das analoge Bis-äthylenketal (**6**); 1,1,3,3-Tetramethylcyclohexan (**7**); 1,1-Dimethoxy-3,3-dimethylcyclohexan (**8**); 1,3-Cyclohexandion-bis-äthylenketal (**9**).

3. Hexasubstituierte Derivate

1,1,3,3,5,5-Hexamethylcyclohexan (10); 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon-äthylenketal (11); 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion-bis-äthylenketal (12); 2,2,5,5-Tetramethylcyclohexanon-äthylenketal (13).

Die Formeln aller untersuchten Verbindungen sind in der Tabelle zusammengestellt.

Auswertung der Spektren

Zur Bestimmung der Geschwindigkeit und der freien Aktivierungsenthalpie der Sesselinversion wurden die PR-Spektren der Cyclohexanderivate im Temperaturbereich von $+25^{\circ}\text{C}$ bis -95°C aufgenommen. Aus den Spektren bestimmten wir:

1. die Aufspaltungstemperatur ϑ_a der verschiedenen Signale,
2. die bei langsamer Sesselinversion meßbare Differenz $\Delta\nu$ der Chemischen Verschiebungen der Signale von axial- und äquatorialständigen Liganden,
3. die bei sehr rascher ($k > 10^4$) und sehr langsamer ($k < 1 \text{ s}^{-1}$) Sesselinversion meßbare Eigenbreite b_E der Signale.

Nach Interpolation der Eigenbreite für $\vartheta = \vartheta_a$ nach dem von uns früher beschriebenen Verfahren⁹ wurde die der Aufspaltungstemperatur zugehörige Geschwindigkeitskonstante k_a graphisch ermittelt (s. Diagramm Abb. 1).

Die Werte der freien Aktivierungsenthalpie $\Delta G_a^\ddagger$ werden mit dem Wertepaar k_a , ϑ_a mittels der Eyring'schen Gleichung berechnet. Die Werte der Aktivierungsenergie E_a wurden nicht bestimmt. Auf Grund der Ergebnisse der E_a -Bestimmung bei 1,3-Dioxanen, 1,3-Dithianen und 1,3-Oxathianen¹ haben wir uns bei den Untersuchungen der Cyclohexanderivate auf die Ermittlung der $\Delta G_a^\ddagger$ -Werte beschränkt, weil bei den Isocyclen *hinreichend exakte* Bestimmungen der Aktivierungsenergie aus folgenden Gründen nicht möglich sind:

1. Die Aufspaltung $\Delta\nu$ der Signale von Methyl- oder Methoxylprotonen, die in den meisten Fällen zur $\Delta G_a^\ddagger$ -Bestimmung verwendet wurde, ist für die meisten der untersuchten Substanzen $< 8 \text{ Hz}$ bei 100 MHz (s. Tabelle 1).
2. Das Spektrum der Methylenprotonen ist bei langsamer Sesselinversion häufig von komplizierterem Typ als AB.
3. Die Signale der Methylenprotonen überlagern sich häufig untereinander oder mit denen der Methylprotonen, so daß eine exakte Auswertung der Spektren, insbesondere im Übergangsbereich, nicht möglich war.

Unter diesen Bedingungen kann der bei der Bestimmung der Aktivierungsenergie gemachte Fehler so groß sein, daß die zu untersuchenden Substituenteneffekte ihrer Größe nach in den Fehlerbereich fallen (Näheres s. Lit. 1).

Die Ergebnisse der PR-spektroskopischen Untersuchungen sind der Tabelle zu entnehmen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Disubstituierte Verbindungen

Substitution eines Paares geminaler Protonen durch Methyl- oder Methoxylgruppen führt zu keiner wesentlichen Änderung der Umklapphäufigkeit des

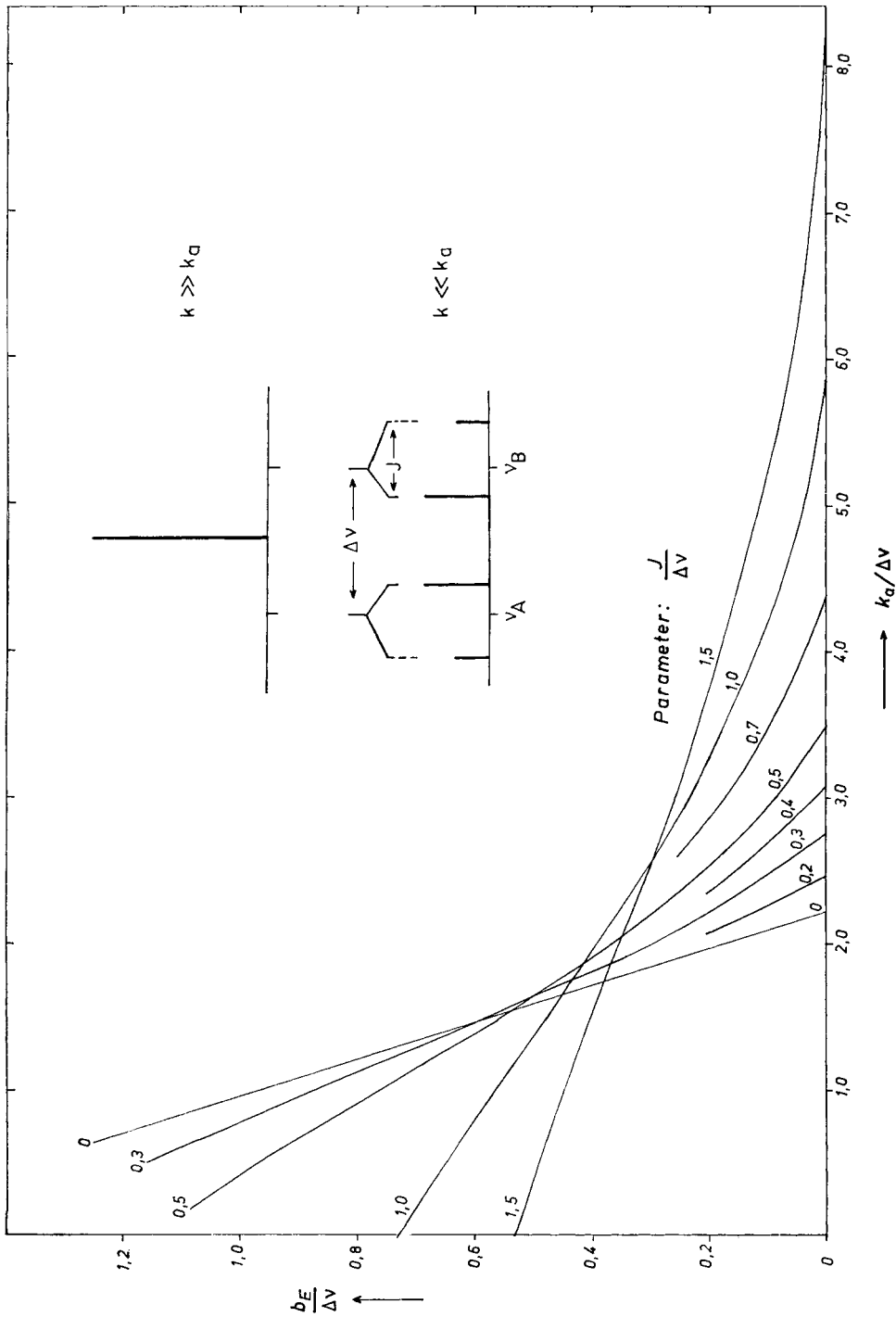


Abb. 1. Diagramm zur graphischen Bestimmung von k_a . Die darin dargestellten Werte wurden numerisch bestimmt*. Das Diagramm gilt für den Fall der Aufspaltung einer Linie zum Dublett ($J/\Delta\nu \neq 0$) und zum AB-Quartett ($J/\Delta\nu = 0$). J = Kopplungskonstante zwischen A und B, $\Delta\nu$ = Chemische Verschiebung der Signale von A und B, b_E = Eigenbreite.

* Das als Grundlage für die Berechnung der Signalform des AB-Quartetts dienende Programm verdanken wir Herrn Prof. Dr. M. Saunders, Yale University, New Haven, Conn.

Cyclohexansessels. Die $\Delta G_a^\ddagger$ -Werte betragen 10,6 kcal/mol für 1,1-Dimethyl-3,3,5,5-tetradeuteriumcyclohexan (1) und 10,8 kcal/mol für 1,1-Dimethoxycyclohexan (2) (Cyclohexan: 10,5 kcal/mol*).

Da im Tieftemperaturspektrum von 1 (Spec. No. 0051) das Signal der Methylprotonen nicht aufgespalten ist, wurden zur $\Delta G_a^\ddagger$ -Bestimmung die Signale der Protonen der Ringmethylengruppen in 4- bzw. 2- und 6-Stellung verwendet. Die Deuterierung in 3- und 5-Stellung war zur Vereinfachung des Spektrums der Methylprotonen erforderlich.†

Im Falle der Dimethoxyverbindung (2) wurde zur Bestimmung der freien Aktivierungsenthalpie die Temperaturabhängigkeit des Methoxyl-Signals ausgewertet. Die Aufspaltung beträgt 3,8 Hz (Spec. No. 0060).

Tetrasubstituierte Verbindungen

Bei den tetrasubstituierten Cyclohexanderivaten mit 1,4-Stellung der Ligandenpaare ist die Sesselinversion im Vergleich zum Grundkörper erschwert. $\Delta G_a^\ddagger$ wurde für 1,1,4,4-Tetramethylcyclohexan (3) zu 11,7 kcal/mol bestimmt.§ Ausgewertet wurde das Signal der Methylprotonen, das unterhalb -53°C zu einem Dublett mit einer Chemischen Verschiebung von 6 Hz aufgespalten wird (Spec. No. 0052).

Der Effekt 1,4-ständiger Substituenten ist etwas geringer, wenn Methoxygruppen eines der Ligandenpaare bilden; $\Delta G_a^\ddagger$ beträgt bei 1,1-Dimethoxy-4,4-dimethylcyclohexan (4) 11,3 kcal/mol. Dieser Wert wurde mittels der Temperaturabhängigkeit des Signals der Methoxyprotonen bestimmt, dessen Aufspaltung 4,8 Hz beträgt (Spec. No. 0053). Das Signal der Methylprotonen wird nicht aufgespalten. Noch niedriger als bei 4 ist die freie Aktivierungsenthalpie der Sesselinversion bei 1,1,4,4-Tetramethoxy-cyclohexan (5). Die Aufspaltung des Methoxylsignals erfolgt unterhalb -70°C . $\Delta\nu$ beträgt 5,0 Hz (Spec. No. 0054); für $\Delta G_a^\ddagger$ erhält man 10,8 kcal/mol.|| Eine sehr große Chemische Verschiebung (~ 49 Hz) weisen die Signale von axial- und äquatorialständigen Protonen der Ringmethylengruppen auf. Werden diese Signale näherungsweise wie diejenigen eines AB-Spektrums ausgewertet,¶ dann erhält man für die freie Aktivierungsenthalpie den Wert von 10,6 kcal/mol.

Im Gegensatz zu den Befunden bei der Tetramethoxyverbindung (5) wird bei dem analogen Bis-äthylenketal (6) bei tiefen Temperaturen ($\sim -95^\circ\text{C}$) keine Aufspaltung der Signale der Ringmethylprotonen, sondern nur eine leichte Verbreiterung ($b \approx 8$ Hz) beobachtet. Dieser überraschende Befund ließ sich bisher nicht zufriedenstellend deuten. Es ist unwahrscheinlich, daß durch die Anknüpfung der beiden Dioxolanringe die Umklappgeschwindigkeit des Sechsrings sehr stark erhöht wird. Wir vermuten vielmehr, daß bei 6 die Chemische Verschiebung der Signale von axialen gegen die von äquatorialen Protonen des Sechsrings sehr klein ist, so daß das zu erwartende AA'BB'-Spektrum als verbreitertes Singulett registriert wird.

* Dieser Wert wurde mit dem von Anet und Bourn⁴ angegebenen Wertepaar k_a , θ_a berechnet, da der dort angegebene $\Delta G^\ddagger$ -Wert ($\Delta G_{cb}^\ddagger = 10,22$ kcal/mol) sich auf einen Teilschritt der Umwandlung (Chair $\rightarrow$ Boat) bezieht.

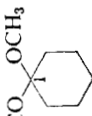
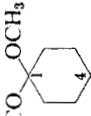
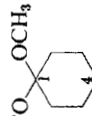
† Über PR-spektroskopische Untersuchungen an nicht deuterierten Dimethylcyclohexanen s. Lit. 10 und 11.

§ $\Delta G^\ddagger$ wurde von Murray und Kaplan¹² für 1,1,4,4-Tetramethylcyclohexan (3) zu 11,4 kcal/mol bestimmt, E_a zu $13,7 \pm 1,5$ kcal/mol.

|| Abraham und Macdonald¹³ geben für 5 einen Wert von $\Delta G_{cb}^\ddagger = 10,5 \pm 0,4$ kcal/mol an.

¶ Sind die Kopplungskonstanten und Linienbreiten klein im Verhältnis zur Chemischen Verschiebung, so kann ein Spektrum vom Typ AA'BB' näherungsweise wie ein AB-Spektrum ausgewertet werden.

TABELLE 1. PR-SPEKTROSKOPISCH BESTIMMTE DATEN, UMLAPPHÄUFIGKEIT UND FREIE AKTIVIERUNGSENTHALPIE VON CYCLOHEXAN-DERIVATEN

	Spec. No.	beob. Signale	δ [ppm]	$\Delta\nu$ [Hz]	J [Hz]	θ_a [°C]	k_a [sec ⁻¹]	$\Delta G_a^\ddagger$ [kcal/mol]	Lsgs.- mittel
		H(1)	1,16	$\approx 24,3$	—	-61	65	10,5 ⁴	CS ₂
									
(1)	0051	H(2,6)	1,16	21,4	13	-60	62	10,6	CS ₂
		H(4)	1,29	55,0	13	~ -55	~ 134	$\sim 10,5$	
									
(2)	0060	OCH ₃	2,98	3,8	—	-74	5,7	10,8	CS ₂
									
(3)	0052	CH ₃	0,83	6,0	—	-53	12	$\sim 11,7$ 11,4 ¹²	CS ₂
									
(4)	0053	OCH ₃	3,00	4,8	—	-63	9,2	11,3	CS ₂
									
(5)	0054	OCH ₃	3,12	5,0	—	-70	6,1	10,8 10,5 ¹⁵	CH ₂ Cl ₂
		H(2,3,5,6)	1,64	~ 49	$\sim 8,3$	-54	113	$\sim 10,6$	

0061 H(2,3,5,6) 1,59 Keine Aufspaltung des Signals bis -95°C CH₂Cl₂	0055 CH₃ H(2) 0,88 1,07 7,5 ~8,3 — ~6,5 10 9,6 CS₂
0062 OCH₃ 3,05 5 — ~8 10,4 CH₂Cl₂	0063 H(4,5,6) H(2) 1,57 1,81 20-30 ~ -82 < -95 ~9,5 ~9,5 CH₂Cl₂
0058 CH₃(1,3,5) H(2,4,6) 0,99 2,00 keine Aufspaltung der Signale bis -100°C CS₂	0056 CH₃(3,5) H(4) H(2,5) 0,94 1,14 1,29 keine Aufspaltung der Signale bis -100°C CH₂Cl₂

TABELLE 1 —(cont.)

	Spec. No.	beob. Signale	δ [ppm]	$\Delta\nu$ [Hz]	J [Hz]	θ_a [°C]	k_a [sec ⁻¹]	$\Delta G_a^\ddagger$ [kcal/mol]	Lsgs.- mittel
(12)	0057	CH ₃ (5)	1,02						
		H(4,6)	1,49						
		H(2)	1,79			keine Aufspaltung der Signale bis -100°C		<8,6	CH ₂ Cl ₂
(13)	0059	CH ₃ (2)	0,91	5,5	—	~ -52	9,1	~11,8	CS ₂
		CH ₃ (5)	0,86	13	—	-40	27	12,0	

δ = Chem. Verschiebung gegen TMS als inneren Standard ($\delta_{TMS} = 0$)

$\Delta\nu$ = Chem. Verschiebung des Signals der axialen gegen das der äquatorialen Protonen. Meßfrequenz 100 MHz.

J = geminale Kopplungskonstante in Hz

θ_a = Aufspaltungstemperatur ($\pm 2^\circ\text{C}$).

k_a = Geschwindigkeitskonstante für $\theta = \theta_a$.

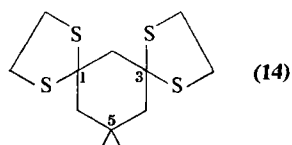
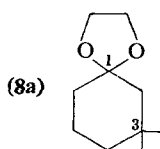
$\Delta G_a^\ddagger$ = freie Aktivierungsenthalpie für $\theta = \theta_a$, bestimmt mittels der Eyring'schen Gleichung.

Die in den Formeln durch Striche symbolisierten Substituenten sind Methylgruppen.

Bei den Molekeln des 1,1,3,3-Tetramethylcyclohexans (7) (Spec. No. 0055) ist die Sesselinversion im Vergleich zum unsubstituierten Cyclohexan erleichtert. $\Delta G_a^\ddagger$ beträgt 9,6 kcal/mol, dieser Wert ist also um 0,9 kcal/mol niedriger als beim unsubstituierten Cyclohexan und sogar um 2,1 kcal/mol niedriger als bei der isomeren 1,1,4,4-Tetramethylverbindung (3). Die $\Delta G_a^\ddagger$ -Bestimmung erfolgte durch Auswertung der Temperaturabhängigkeit des Methylsignals, das unterhalb -91°C zu einem Dublett mit einer Chemischen Verschiebung von 7,5 Hz aufgespalten wird.

Eine durch die Substituenten verursachte Erleichterung der Sesselinversion ist bei 1,1-Dimethoxy-3,3-dimethylcyclohexan (8) nicht mehr nachweisbar. $\Delta G_a^\ddagger$ wurde für 8 zu 10,4 kcal/mol bestimmt. Ausgewertet wurde das Signal der Methoxygruppen, dessen Aufspaltung 5 Hz beträgt (Spec. No. 0062).*

Bei Verwendung von CS_2 anstelle von CH_2Cl_2 als Lösungsmittel wird bei 8 unterhalb -85°C das Methyl- und nicht das Methoxysignal aufgespalten ($\Delta\nu = 3,5$ Hz). Bei dem zu 8 analogen Äthylenketal (8a) wurde bis -95°C hingegen *keine* Signalaufspaltung beobachtet. (Lösungsmittel: CH_2Cl_2).



Für die 1,1,3,3-Tetraalkoxyverbindung (9) konnte der $\Delta G^\ddagger$ -Wert bisher nicht exakt bestimmt werden. Das Signal der Protonen in 2-Position des Ringes wird nicht aufgespalten. Die Signale der Protonen der übrigen Ringmethylengruppen verbreitern sich unterhalb -82° sehr stark. $\Delta G_a^\ddagger$ wurde zu 9,5 kcal/mol abgeschätzt. Das analoge 1,1,3,3-Tetramethoxycyclohexan konnte bisher nicht hergestellt werden.

Hexasubstituierte Cyclohexanderivate

Bei drei von uns untersuchten Verbindungen mit 1,3,5-Anordnung der Ligandenpaare, dem Hexamethylcyclohexan (10), dem Tetramethyl-dialkoxycyclohexan (11) und dem Dimethyl-tetraalkoxycyclohexan (12), konnte bis -100°C keine Aufspaltung der Signale beobachtet werden.

In den Tieftemperaturspektren (-100°C) der beiden Ketale (11) und (12) ist allerdings je eines der Signale der Methylenprotonen stark verbreitert; die Halbwertsbreiten betragen bei 11 für H(2,6) 22 Hz (Spec. No. 0056), bei 12 für H(2) 23 Hz. (Spec. No. 0057). Die Aufspaltungstemperaturen wurden jedoch nicht erreicht; die $\Delta G_a^\ddagger$ -Werte müssen daher niedriger als 8,6 kcal/mol sein.

Hingegen fanden Murray und Kaplan,¹² daß bei der Schwefelverbindung (14), die dem Bisäthylenketal (12) analog ist, schon bei -86°C die Aufspaltung des Signals der Methylprotonen erfolgt (Meßfrequenz 60 MHz). Die freie Aktivierungsenthalpie der Sesselinversion wurde für 14 zu $\Delta G_a^\ddagger = 9,4$ kcal/mol bestimmt; sie ist also wesentlich höher als bei der analogen Sauerstoffverbindung (12).

Bei 1,1,3,3,5,5-Hexamethylcyclohexan (10) (Spec. No. 0058) bleiben die Signale

* Die Substanz wurde von Herrn Prof. M. Anteunis, Org. Chem. Institut der Universität Gent, zur Verfügung gestellt.

von Methyl- und Methylenprotonen bis -99°C nahezu unverändert, die Halbwertsbreiten betragen bei dieser Temperatur nur *ca.* 2,5 Hz. Dieser Befund könnte dadurch erklärt werden, daß bei den Molekeln von **10** die Sesselinversion extrem schnell verläuft und die Aufspaltungstemperatur in dem uns zugänglichen Temperaturbereich daher nicht mehr zu erreichen ist. $\Delta G_a^{\ddagger}$ müßte in diesem Falle weniger als 8 kcal/mol betragen. Wir können bisher freilich nicht ausschließen, daß deshalb keine Aufspaltung erfolgt, weil die Chemischen Verschiebungen $\Delta\nu$ der Signale von axialen und äquatorialen Liganden zu klein ist.

Im Gegensatz zu den Befunden bei den hexasubstituierten Verbindungen mit 1,3,5-Stellung der Ligandenpaare ist bei dem zu **11** isomeren 1,1,4,4-Tetramethyl-2,2-dialkoxy-cyclohexan (**13**) das 'Einfrieren' der Sesselinversion nachweisbar (Spec. No. 0059). Im Vergleich zu **11** ist das Umklappen des Sechsrings bei **13** sehr stark erschwert. Die Aufspaltung des Signals der Methylgruppen in 5-Stellung erfolgt schon bei -40°C . $\Delta G_a^{\ddagger}$ wurde zu 12,0 kcal/mol bestimmt.

Bei den Molekeln des Ketals (**13**) ist die Sesselinversion also noch stärker behindert als bei denen des 1,1,4,4-Tetramethyl-cyclohexans (**3**). Die im Vergleich zu **3** zusätzlich eingeführten Alkoxygruppen erhöhen die freie Aktivierungsenthalpie freilich nur wenig. Das in diesem Zusammenhang interessierende 1,1,2,2,4,4-Hexamethyl-cyclohexan konnte bisher nicht synthetisiert werden.

Die Ergebnisse der PR-spektroskopischen Untersuchungen (s. auch Abb. 2) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die Umklappgeschwindigkeit des Cyclohexanringes wird bei Substitution eines Paares geminaler Protonen durch Methyl- oder Methoxygruppen nur geringfügig verändert. Offensichtlich wird der Energieinhalt der Molekel in Grund- (Sessel-) und Übergangskonformation um denselben Betrag angehoben.¹⁴

2. Bei 1,1,4,4-tetrasubstituierten Cyclohexanderivaten ist das Umklappen des Sechsrings im Vergleich zum unsubstituierten Grundkörper erschwert. Die Sesselinversion wird durch Methylgruppen stärker behindert als durch Methoxygruppen.* Der Effekt 1,4-ständiger Substituenten läßt sich zwanglos auf Erhöhung von Torsionsbarrieren derjenigen C—C Bindungen zurückführen, die den quaternären Ring-C-Atomen benachbart sind.¹⁴ Solche Erhöhungen werden auch bei offenkettigen Verbindungen bei Substitution von Protonen durch größere Reste beobachtet.¹⁵ Durch die Erhöhung der Torsionsbarrieren wird der Energieinhalt der Übergangskonformationen angehoben, der Energieinhalt der Sesselkonformation bleibt unverändert.

3. Bei 1,1,3,3-tetrasubstituierten Cyclohexanderivaten ist das Umklappen des Sechsrings im Vergleich zum unsubstituierten Cyclohexan erleichtert. Die Umklappgeschwindigkeit wird durch Methylgruppen stärker erhöht als durch Methoxygruppen.

Den Effekt 1,3-ständiger Liganden führen wir auf die 1,3-Abstoßung der syn-axialen Substituenten zurück, die eine Deformation des Sessels verursacht. Die Abstoßung ist umso stärker, je größer der Substituent ist ($\text{CH}_3 > \text{OCH}_3 > \text{H}$).

Die deformierten Sessel können schneller umklappen, weil durch die Abflachung der Grundzustand der Molekel dem Übergangszustand der Ringinversion angenähert ist. (Vergleiche dazu die Ergebnisse der unten erwähnten Modellrechnungen.¹⁴)

* Auf die Äthylenketale (**6**) und (**8a**) lassen sich diese Regeln vorerst nicht übertragen, da die für diese Verbindungen erhaltenen PR-spektroskopischen Daten von denjenigen abweichen, die an analogen Methylketalen gefunden wurden. Zur Deutung der an den Spiro-Verbindungen erhaltenen Ergebnisse bedarf es weiterer experimenteller Daten.

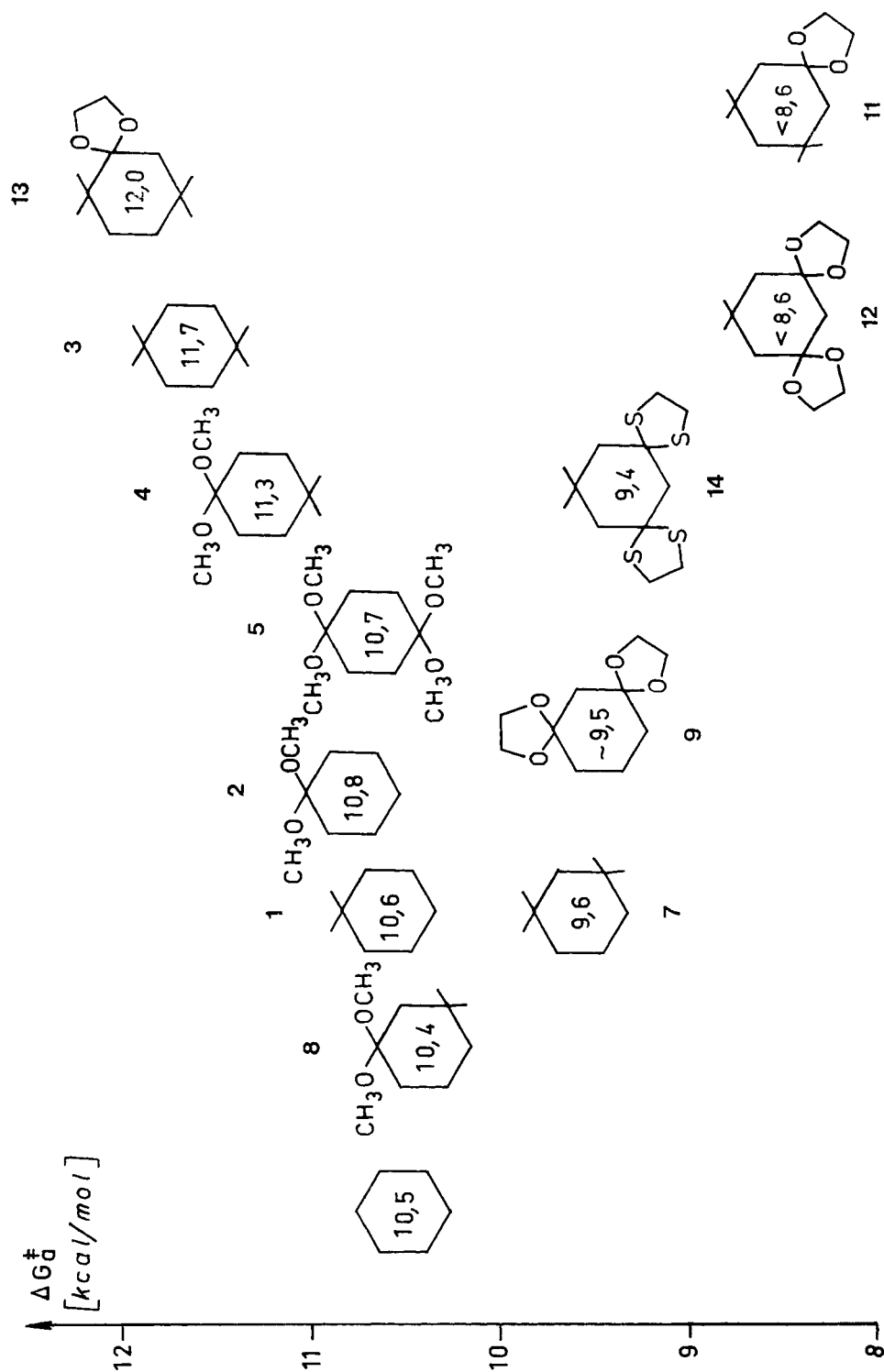


Abb. 2. Die für $\theta = \theta_a$ geltenden Werte der freien Aktivierungsenthalpie $\Delta G_a^\ddagger$ von Cyclohexan-Derivaten. Die durch Striche symbolisierten Substituenten sind Methylgruppen.

4. Bei den hexasubstituierten Cyclohexanderivaten mit 1,3,5-Stellung der Ligandenpaare scheint die Ringinversion allgemein noch leichter zu erfolgen als bei den 1,1,3,3-tetrasubstituierten Derivaten. Dieser Effekt läßt sich bei Berücksichtigung der sehr starken 1,3-Abstoßung von drei synaxialen Liganden zwanglos deuten.

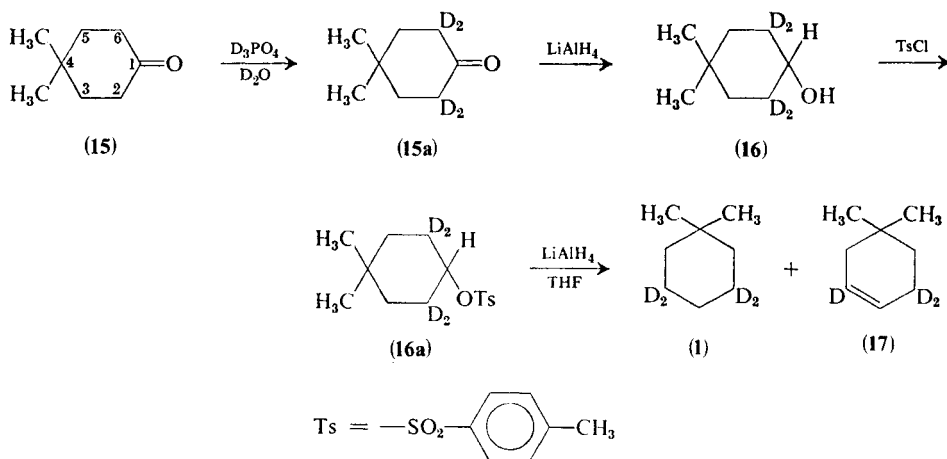
Für die hexasubstituierten Cyclohexanabkömmlinge mit 1,2,4-Stellung der Ligandenpaare, bei denen sich die Effekte von 1,3- und 1,4-ständigen Substituenten überlagern, lassen sich auf Grund des bisher vorliegenden Materials noch keine allgemeinen Regeln ableiten.

Zur Deutung der beobachteten Substituenteneffekte haben wir für methylsubstituierte Cyclohexane Modellrechnungen zur Ermittlung der Aktivierungsenergien der Sesselinversion durchgeführt. Die Ergebnisse der Rechnungen stimmen mit denen der PR-Messungen qualitativ gut überein. Rechenverfahren und -ergebnisse sind in der folgenden Mitteilung¹⁴ beschrieben.

EXPERIMENTELLER TEIL

Herstellung der Substanzen²

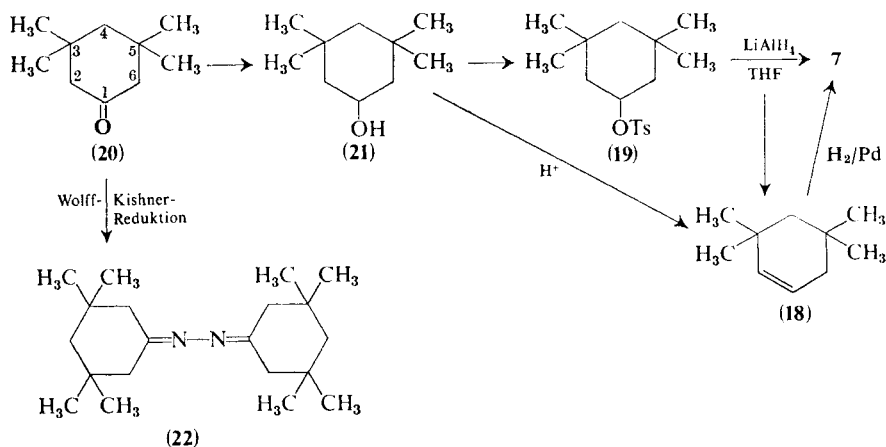
Als Ausgangssubstanz für die Synthese des 1,1-Dimethyl-3,3,5,5-tetradeuteriumcyclohexans (**1**) diene 4,4-Dimethyl-cyclohexanon¹⁶ (**15**), das durch Erhitzen mit 10% iger D_3PO_4 in D_2O in den α -Stellungen zur Ketogruppe deuteriert wurde. Nach dreimaliger Behandlung (10 Std. bei 100°C) war der Austausch praktisch quantitativ, d.h. die zur Ketogruppe α -ständigen Protonen waren im PR-Spektrum nicht mehr nachweisbar.



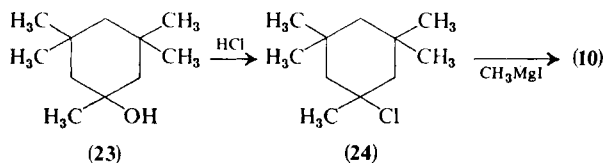
Nach der Reduktion mit $LiAlH_4$ zum Alkohol (**16**) wurde mit *p*-Toluolsulfochlorid verestert. Das Tosylat (**16a**) ließ sich mit $LiAlH_4$ in Tetrahydrofuran (THF) zum Kohlenwasserstoff **1** reduzieren. Dabei erfolgt als Nebenreaktion zu ca. 30% Eliminierung zum Dimethylcyclohexen (**17**). Die beiden Kohlenwasserstoffe können gaschromatographisch getrennt werden. Präparativ erfolgt die Abtrennung von **17** am einfachsten nach Addition von Brom.

1,1,3,3-Tetramethylcyclohexan (**7**) erhielten wir sowohl durch Hydrierung von 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexan-(1) (**18**) als auch durch Reduktion von 1-Tosyloxy-3,3,5,5-tetramethylcyclohexan (**19**) mit $LiAlH_4$ in THF. **18** und **19** sind, ausgehend von 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon (**20**),¹⁷ auf dem Wege über den Alkohol (**21**)¹⁸ leicht zugänglich. Bei der Reduktion des Tosylats (**19**) entsteht **18** als Nebenprodukt.

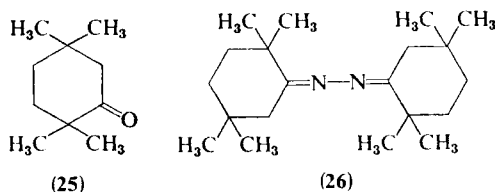
Die Reduktion des Ketons (**20**) nach Wolff-Kishner gelang bisher nicht; wir erhielten vielmehr nur das mit Wasserdampf sehr leicht flüchtige Azin (**22**) (Schmp. 114 bis 115°C).



1,1,3,3,5,5-Hexamethylcyclohexan (10) wurde auf dem von Levina und Daukshas¹⁹ angegebenen Weg, ausgehend vom 1,1,3,3,5,5-Pentamethylcyclohexanol (23) synthetisiert. Das aus 23 leicht erhältliche Chlorid (24) muß unmittelbar nach der Isolierung mit überschüssigem Methylmagnesiumjodid umgesetzt werden. Auf diese Weise erhielten wir 10 in 5-proz. Ausbeute.



1,1,4,4-Tetramethylcyclohexan (3) stellten wir durch Wolff-Kishner-Reduktion von 2,2,5,5-Tetramethylcyclohexanon²⁰ (25) her. Bei der Reduktion wird als Nebenprodukt das Azin (26) gebildet.



Die in Tabelle 1 aufgeführten Dimethylketale wurden aus den entsprechenden Ketonen durch Behandlung mit Dimethylsulfid, Methanol und katalytischen Mengen HCl ²¹ erhalten.

Zur Herstellung der Äthylenketale wurden die Ketone mit Äthylenglykol und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol am Wasserabscheider erhitzt, wobei das zurückfließende Benzol über Magnesiumperchlorat getrocknet wurde.

Beschreibung der Versuche

Substanzen. Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die bei deuterierten Substanzen zu Vergleichszwecken aus der Literatur zitierten Schmelz- und Siedepunktangaben beziehen sich auf undeutierte Verbindungen.

4,4-Dimethyl-2,2,6,6-tetradeuteriumcyclohexanon (15a). 10,0 g (79,4 mmol) 4,4-Dimethylcyclohexanon¹⁶ werden mit 18 g D_2O und 1,8 g P_2O_5 versetzt und 9 Stunden in einem Glasautoklaven unter Rühren auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Keton mit Äther extrahiert und der

Äther nach dem Trocknen abdestilliert. Das zurückbleibende kristalline Keton wird erneut zur Deuterierung eingesetzt. Nach insgesamt drei Deuterierungen ist der H-D-Austausch für PR-spektroskopische Untersuchungen ausreichend. Schmp. 42,5 bis 43,5°C (Lit.¹⁶ Schmp. 44°C), Ausbeute 5,2 g (50%).

4,4-*D methyl-2,2,6,6-tetradeteriumcyclohexanol* (16). Eine Lösung von 5,2 g (40 mmol) 4,4-Dimethyl-2,2,6,6-tetradeteriumcyclohexanon (15a) in 60 ml abs. Äther wird zu einer Suspension von 1,5 g (40 mmol) LiAlH₄ in 50 ml abs. Äther getropft und drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige LiAlH₄ wird mit Essigester zersetzt, das Reaktionsgemisch mit 2n H₂SO₄ angesäuert und mit Äther extrahiert. Der nach Abziehen des Äthers verbleibende Rückstand wird im Vakuum destilliert. Sdp₁₃ 86,5 bis 87°C (Lit.²² Sdp₇ 68°C; Ausbeute 2,9 g (55% d. Th.).

4,4-Dimethyl-2,2,6,6-tetradeteriumcyclohexyl-tosylat (16a). 2,8 g (22 mmol) 4,4-Dimethyl-2,2,6,6-tetradeteriumcyclohexanol (16) werden in 7,6 g abs. Pyridin gelöst, 4,6 g (24 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid zugegeben und 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in eine Lösung von 50 g Eis und 60 ml conc. HCl gegossen, das Öl abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2 n HCl und anschließend mit Sodalösung gewaschen. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms bleibende Rückstand kristallisiert nach einiger Zeit. Schmp 43°C (aus Äthanol); Ausbeute 5,1 g (81%).

1,1-Dimethyl-3,3,5,5-tetradeteriumcyclohexan (1). 5,0 g (17,5 mmol) des Tosylats (16a) werden in 50 ml abs. THF gelöst, unter Rühren zu einer Suspension von 0,76 g (20 mmol) LiAlH₄ in 50 ml abs. THF getropft und 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der LiAlH₄-Überschuß wird mit Essigester zersetzt, das Reaktionsgemisch mit 2 n H₂SO₄ angesäuert und mit Pentan extrahiert. Durch wiederholtes Ausschütteln mit Wasser wird das THF entfernt. Zur Entfernung des Cyclohexenderivates (17) wird die Lösung bis zur schwachen Braunfärbung mit Brom versetzt. Nach 1-stündigem Stehen wird mit Bisulfit-Lösung und danach mit Wasser gewaschen, das Pentan über eine kleine Kolonne abdestilliert und der Rückstand fraktioniert (Hauptfraktion Sdp. 120°C).

Aus dieser Fraktion wurde durch gaschromatographische Trennung (Perkin-Elmer 154 B; präparative A-Säule, Trägergas: H₂; Temp.: 100°C) der Kohlenwasserstoff rein erhalten. Ausbeute 500 mg (25%).

1,1,4,4-Tetramethylcyclohexan (3). 5,0 g (32,4 mmol) 2,2,5,5-Tetramethylcyclohexanon (25)²⁰ werden mit 7,4 g KOH, 50 ml Diäthylenglykol und 6,3 g Hydrazinhydrat (80% ig) 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Badtemperatur auf 200°C erhöht, wobei mit Wasser und überschüssigem Hydrazinhydrat auch der gebildete Kohlenwasserstoff abdestilliert. Der nach dem Aufarbeiten verbleibende Rückstand wird zweimal fraktioniert. Sdp. 153 bis 155°C (Lit.¹⁸ Sdp. 152,6 bis 153,5°C), Ausbeute 0,8 g (20%).

Aus dem Destillationsrückstand kristallisiert das Azin (26). Schmp. 106 bis 108°C (nach Sublimation im Wasserstrahlvakuum).

1,1,3,3-Tetramethylcyclohexan (7). 5,0 g (31 mmol) 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanol(21)¹⁸ werden in 20 g abs. Pyridin gelöst und mit 12,0 g (63 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wird mit Eis/HCl (3:1) zersetzt und mit Chloroform extrahiert. Die neutralgewaschene Chloroformlösung wird über K₂CO₃ getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Der kristalline Rückstand wird zweimal aus Äther unkristallisiert. Schmp. 94 bis 95°C; Ausbeute 8,4 g (85%).

8,4 g (27 mmol) des Tosylats (19), gelöst in 80 ml abs. THF, werden zu einer Suspension von 1,14 g (30 mmol) LiAlH₄ in 80 ml abs. THF gegeben und drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige LiAlH₄ wird mit Essigester zersetzt, das Reaktionsgemisch mit 2 n H₂SO₄ angesäuert und der Kohlenwasserstoff in *n*-Pentan aufgenommen. Durch wiederholtes Ausschütteln mit Wasser wird das THF entfernt. Der nach dem Abdestillieren des Pentans verbleibende Rückstand wird in 12 ml Eisessig aufgenommen und zur Entfernung des Cyclohexenderivates (18) in Gegenwart von 100 mg Pd/Kohle als Katalysator hydriert. Das Produkt wird mit Wasser ausgefällt, in Äther aufgenommen, neutral gewaschen und der Äther über eine Kolonne abdestilliert. Der Rückstand wird über eine kleine Kolonne destilliert. Sdp.₂₅ 99°C; $n_D^{20} = 1,4374$; (Lit.¹⁸ Sdp. 154,8 bis 155,0°C; $n_D^{20} = 1,4374$); Ausbeute 1,4 g (42%).

1,1,3,3,5,5-Hexamethylcyclohexan (10). 5,7 g (33,5 mmol) 1,3,3,5,5-Pentamethylcyclohexanol (23)¹⁸ werden bei -5°C langsam in 100 ml conc. HCl eingerührt. Der Alkohol geht dabei in das weiße kristalline Chlorid (24) über, das sofort abgesaugt, in Äther aufgenommen und mit einem dreifachen Überschuß Methylmagnesiumjodid in Äther umgesetzt wird. Nach 4-stündigem Rühren wurde mit

Eis/ NH_4Cl -Lösung zersetzt, ausgeäthert und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wird über eine Drehbandkolonne fraktioniert. Sdp. 183°C ; $n_D^{20} = 1,4460$; (Lit.¹⁹ Sdp. 183°C ; $n_D^{20} = 1,4460$); Ausbeute 0,3 g (5,4%).

1,1-Dimethoxy-4,4-dimethylcyclohexan (4). 12,6 g (100 mmol) 4,4-Dimethylcyclohexanon (15) werden mit 12 g (113 mmol) Dimethylsulfit, 12 ml Methanol und 0,2 ml methanolische HCl (11 % ig) 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Na-methanolat-Lösung alkalisch gemacht, mit 40%iger KOH das restliche Dimethylsulfit zerstört und mit Äther extrahiert. Aus der gewaschenen Ätherlösung wird der Äther nach dem Trocknen über wenig Kaliumkarbonat abdestilliert und der Rückstand unter Stickstoff fraktioniert. Sdp.₃₁ 93°C ; Ausbeute 12,0 g (70%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (172,26) Ber. C 69,72 H 11,70
Gef. C 69,63 H 11,94

1,1,4,4-Tetramethoxycyclohexan (5). Hergestellt nach der für 4 angegebenen Vorschrift. Ausbeute 40%; Schmp. 76°C (Petroläther).

Herstellung der Äthylenketale

1. Di-spiro-cyclohexan-1,2',3,2''-(1,3-dioxolan) (9); (Cyclohexan-1,3-dion-bis-äthylenketal). 4,48 g (40 mmol) 1,3-Cyclohexandion werden mit 7,44 g (120 mmol) Äthylenglykol und 15 mg *p*-Toluolsulfosäure in 50 ml abs. Benzol in einer Umlaufdestille 24 Stunden erhitzt. Das zurücklaufende Benzol wird dabei über Magnesiumperchlorat getrocknet. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit K_2CO_3 versetzt, nach dem Abkühlen unter Stickstoff abgesaugt und das Benzol abdestilliert. Das zurückgebliebene farblose Öl wird unter Stickstoff im Vakuum destilliert. Sdp.₁₃ 138°C ; Schmp. $56,5^\circ\text{C}$ (aus Pentan); Ausbeute 1,9 g (24%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (200,19) Ber. C 60,00 H 8,05
Gef. C 60,49 H 8,28

2. Di-spiro-cyclohexan-1,2',4,2''-(1,3-dioxolan) (6); (Cyclohexan-1,4-dion-bis-äthylenketal). Schmp 79°C (aus Petroläther); Ausbeute 2,1 g (35%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (200,19) Ber. C 60,00 H 8,05
Gef. C 59,97 H 7,97

3. 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexan-1-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (11); (3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon-äthylenketal). Sdp.₁₃ 95 bis 96°C , Ausbeute 0,3 g (7%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (198,30) Ber. C 72,67 H 11,18
Gef. C 73,01 H 11,16

4. 2,2,5,5-Tetramethylcyclohexan-1-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (13); (2,2,5,5-Tetramethylcyclohexanon-äthylenketal). Sdp.₁₆ 98°C ; Ausbeute 0,6 g (18%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (198,30) Ber. C 72,86 H 11,18
Gef. C 72,96 H 11,07

5. Di-spiro-5,5-dimethylcyclohexan-1,2',3,2''-(1,3-dioxolan) (12); (5,5-Dimethylcyclohexan-1,3-dion-bis-äthylenketal). Sdp.₁₄ 148°C ; Ausbeute 9,0 g (79%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (228,29) Ber. C 63,13 H 8,83
Gef. C 62,98 H 8,89

PR-Spektren

Die PR-Spektren wurden mit dem Varian-Gerät HA-100 bei 100 MHz aufgenommen, wobei die Temperatur der Probe mit Hilfe der Chemischen Verschiebung der CH_3 - und OH-Signale der Varian Methanolprobe kontrolliert wurde.

Als Lösungsmittel dienten CS_2 und CH_2Cl_2 . Die Konzentration der Proben betrug bei den verwendeten Lösungen im allgemeinen weniger als 10%. Die Lösungsmittel- und Konzentrationsabhängigkeit von k_a und $\Delta G_a^\ddagger$ wurden bisher nicht untersucht.

Danksagungen—Wir danken Herrn Prof. R. Mecke für die großzügige Förderung dieser Arbeit, Herrn Doz. Dr. A. Mannschreck für wertvolle Hinweise.

LITERATURVERZEICHNIS

1. X. Mitteilung: H. Friebolin, H. G. Schmid, S. Kabuß und W. Faißt, *Org. Magn. Resonance* **1**, 67 (1969).
2. Teil der Dissertation von W. Faißt, Freiburg i. Br. 1968; auszugsweise veröffentlicht in Lit.³.
3. H. Friebolin, W. Faißt, H. G. Schmid und S. Kabuß, *Tetrahedron Letters* 1317 (1966).
4. F. A. L. Anet und A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 760 (1967).
5. Letzte Zusammenfassung: J. E. Anderson, *Quart. Rev. (London)* **19**, 426 (1965).
6. S. L. Spassov, D. L. Griffith, E. S. Glazer, K. Nagarajan und J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 88 (1967).
7. W. Reusch und D. F. Anderson, *Tetrahedron* **22**, 583 (1966).
8. H. Friebolin, S. Kabuß, W. Maier und A. Lüttringhaus, *Tetrahedron Letters* 683 (1962).
9. H. G. Schmid, H. Friebolin, S. Kabuß und R. Mecke, *Spectrochim. Acta* **22**, 623 (1966).
10. R. K. Harris und N. Sheppard, *Proc. Chem. Soc.* 418 (1961).
11. N. Muller und W. C. Tosch, *J. Chem. Phys.* **37**, 1167 (1962).
12. R. W. Murray und M. L. Kaplan, *Tetrahedron* **23**, 1575 (1967).
13. R. J. Abraham und D. B. Macdonald, *Chem. Commun.* 188 (1966).
14. H. G. Schmid, A. Jaeschke, H. Friebolin, S. Kabuß und R. Mecke, XII. Mitteilung, *Org. Magn. Resonance* **1**, 163 (1969).
15. Letzte Zusammenfassung: H. Dreizler, *Fortschr. Chem. Forsch.* **10**, 59 (1968).
16. F. G. Bordwell und K. M. Wellmann, *J. Org. Chem.* **28**, 1347 (1963).
17. M. S. Kharasch und P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2308 (1941).
18. G. Chiurdoglu und A. Maquestiau, *Bull. Soc. Chim. Belges* **63**, 357 (1954).
19. R. Ya. Levina und V. K. Daukshas, *Zh. Obshch. Khim.* **30**, 3207 (1960); *C. A.* **55**, 18622b (1961).
20. A. W. Allan, R. P. A. Sneed und J. M. Wilson, *J. Chem. Soc.* 2186 (1959).
21. Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Bd. VI/3 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, S. 228.
22. R. F. Miller und R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 787 (1936).