

Albrecht Mannschreck, Gisela Rissmann, Fritz Vögtle und Dieter Wild

Protonenresonanz-Untersuchungen an siebengliedrigen Ringverbindungen, I

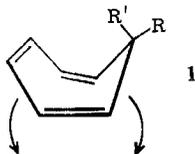
## Intramolekulare Beweglichkeit von Azepinen und Diazepinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 14. Juni 1966)

Die Protonenresonanz-Spektren der ungesättigten Siebenringe **2**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10** und **11** wurden in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen. Diese Azepine und Diazepine liegen in der Wannenförmigkeit vor, die ein rasches Umklappen der Moleküle, z. B. von **3** in **4**, erlaubt. Die freien Enthalpien  $\Delta G^\ddagger$  der Aktivierung dieses Vorgangs wurden zu den sterischen und elektronischen Verhältnissen in Beziehung gebracht. Der  $\Delta G^\ddagger$ -Wert des Dibenzamils (**2**) ist um 4 kcal/Mol höher als der des Cycloheptatriens. Auch für das Azepin **13** wurde ein Umklappen wannenförmiger Moleküle wahrscheinlich gemacht.

Conrow, Howden und Davis<sup>1)</sup> bewiesen für ein Derivat des Cycloheptatriens die Wannenförmigkeit **1** durch die Nichtäquivalenz zweier Methylgruppen (R und R') im Protonenresonanzspektrum bei tiefer Temperatur. Bei Erhöhung der Temperatur erscheint jedoch durch



Beschleunigung eines Umklapp-Vorgangs ein einziges Singulett doppelter Intensität für die beiden Methylgruppen. Die Kinetik dieser Ringbewegung<sup>2)</sup> wurde am Cycloheptatrien selbst (**1**, R = R' = H) von Anet<sup>3)</sup> sowie von Jensen und Smith<sup>4)</sup> gemessen.

Für analoge stickstoffhaltige Siebenringe interessierten wir uns im Zusammenhang mit der Frage der konfigurativen Stabilität der C=N-Doppelbindung<sup>5)</sup>. *cis-trans*-isomere Imine sind thermisch normalerweise leichter ineinander überführbar als Olefine, so daß wir bei Azepinen und Diazepinen eine Erleichterung des Umklapp-Vorgangs im Vergleich zum Cycloheptatrien erwarteten. Im Extremfall könnte eine solche Erniedrigung der Aktivierungsenergie sogar zu einer annähernd ebenen Struktur dieser Verbindungen führen, die zudem von der optimalen Konjugation der drei Doppelbindungen energetisch profitieren würde. Wir versuchten daher, aus Protonenresonanz-Spektren Aufschluß über die Konformation und intramolekulare Beweglichkeit einiger Azepin- und Diazepin-Derivate zu erhalten.

<sup>1)</sup> K. Conrow, M. E. H. Howden und D. Davis, J. Amer. chem. Soc. **85**, 1929 (1963).

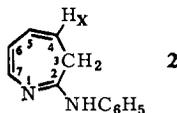
<sup>2)</sup> Übersicht: J. E. Anderson, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **19**, 426 (1965).

<sup>3)</sup> F. A. L. Anet, J. Amer. chem. Soc. **86**, 458 (1964).

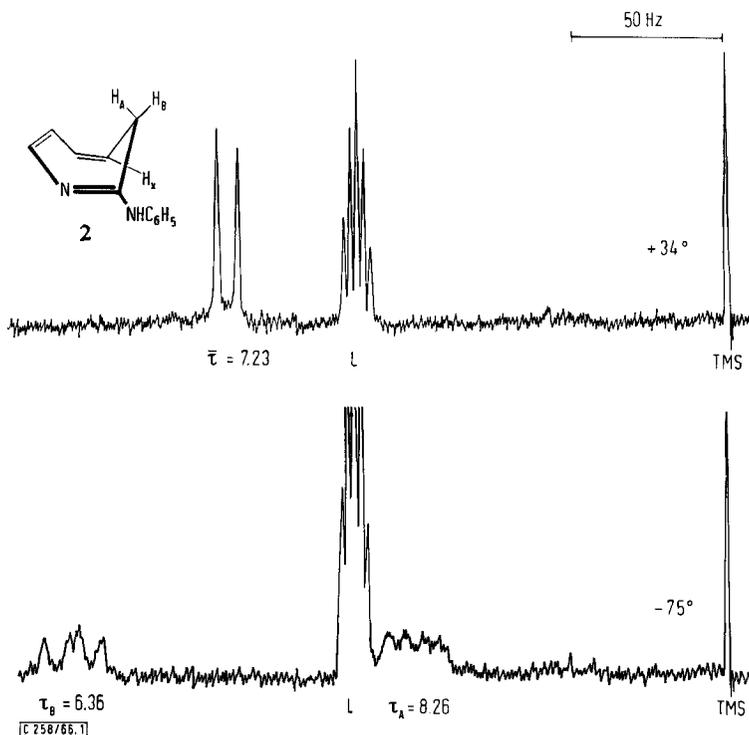
<sup>4)</sup> F. R. Jensen und L. A. Smith, J. Amer. chem. Soc. **86**, 956 (1964).

<sup>5)</sup> H. A. Staab, F. Vögtle und A. Mannschreck, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 697.

## 2-Anilino-3H-azepin (Dibenzamil) (2)



Die Struktur **2** des lange bekannten Dibenzamils wurde erst vor kurzem von *Huisgen, Vossius* und *Appl*<sup>6)</sup> und von *Vogel, Erb, Lenz* und *Bothner-By*<sup>7)</sup> gesichert. Das Protonenresonanz-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  bei Normaltemperatur zeigt für die Methylenprotonen ein Dublett bei  $\tau = 7.2$ , das durch Kopplung ( $J = 7 \text{ Hz}$ ) mit dem benachbarten olefinischen Proton  $\text{H}_X$  zustande kommt<sup>7)</sup>. Unsere Spektren bei  $34^\circ$  stimmen damit überein. Bei Erniedrigung der Temperatur verbreitert sich das Signal der Methylengruppe, bis es bei  $-75^\circ$  in Aceton- $\text{d}_6$  aus je zwei Dubletts ( $\tau_A = 8.26$ ;  $\tau_B = 6.36$ ) besteht. Sie stellen den AB-Teil eines ABX-Systems dar, das jedoch wie ein AMX-Spektrum analysiert werden darf und  $|J_{AB}| = 11 \text{ Hz}$ ,  $J_{AX} = 6 \text{ Hz}$  und  $J_{BX} = 8 \text{ Hz}$  zeigt (Abbild. 1). Das olefinische Proton  $\text{H}_X$  in **2** ergibt ein Multiplett

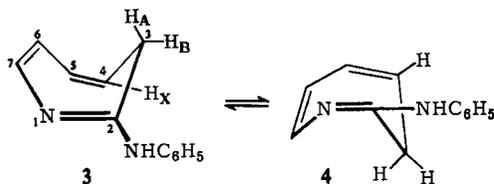


Abbild. 1. Signale der Methylenprotonen von 2-Anilino-3H-azepin (Dibenzamil) (**2**) in Aceton- $\text{d}_6$  (L = Verunreinigung des Lösungsmittels; TMS = Tetramethylsilan)

<sup>6)</sup> R. Huisgen, D. Vossius und M. Appl, Chem. Ber. **91**, 1 (1958).

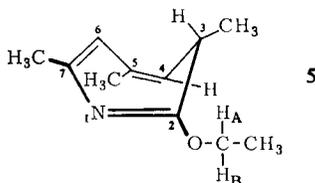
<sup>7)</sup> E. Vogel, R. Erb, G. Lenz und A. A. Bothner-By, Liebigs Ann. Chem. **682**, 1 (1965).  
Vgl. W. v. E. Doering und R. A. Odum, Tetrahedron [London] **22**, 81 (1966).

bei  $\tau_X \approx 4.7$ . Aus diesen Beobachtungen kann man schließen, daß Dibenzamil ebenso wie Cycloheptatrien<sup>3,4)</sup> in den Wannenformen **3** und **4** vorliegt, die sich bei tiefer Temperatur so langsam ineinander umwandeln, daß das Spektrometer das axiale<sup>8)</sup>  $H_A$  vom äquatorialen  $H_B$  in **3** unterscheiden kann, während bei höherer



Temperatur infolge eines raschen Umklapp-Vorgangs ( $3 \rightleftharpoons 4$ ) nur eine mittlere Absorption für beide Wasserstoffatome beobachtet wird. Für Oxepin<sup>9)</sup> wurde zur Deutung seiner gegenüber Benzoloxid erhöhte Entropie ebenfalls eine bewegliche, nicht-ebene Konformation angenommen.

Die Resonanz bei  $\tau_A = 8.26$  wurde dabei dem axialen Proton in **3** zugeordnet, weil dieses im Modell oberhalb der Ebene der C-6—C-7-Doppelbindung in einem Bereich liegt, in dem Wasserstoffatome zusätzlich abgeschirmt werden.  $H_B$  ( $\tau = 6.36$ ) befindet sich dagegen in einem Bereich, wo durch die diamagnetische Anisotropie der C=C-Bindung zwischen C-4 und C-5 und der N=C-Bindung<sup>10)</sup> „Entschirmung“ zu erwarten ist. Nach Paquette<sup>11)</sup> bevorzugt **5** die angegebene Konformation; die Lage des Ringprotons in 3-Stellung ( $\tau \approx 8.0$ ) stimmt mit  $\tau_A = 8.26$  bei **3** gut überein. Für Cycloheptatrien fand man bei  $-170^\circ$   $\tau_A \approx 8.5$  und  $\tau_B \approx 7.1$ <sup>3,4)</sup>. Die beiden Absorptionen sind bei dieser Temperatur so breit, daß man keine Kopplungen erkennt. Im Falle des Dibenzamils erlauben dagegen die bei  $-75^\circ$  gemessenen



Kopplungskonstanten  $J_{AX} = 6$  Hz und  $J_{BX} = 8$  Hz eine Überprüfung der getroffenen Zuordnung. Das Dreiding-Modell zeigt ungefähre Diederwinkel von  $130^\circ$  zwischen  $H_A$  und  $H_X$  und von  $5^\circ$  zwischen  $H_B$  und  $H_X$ . Aus der Karplus-Gleichung<sup>12)</sup> erhält man für den Winkel  $5^\circ$  die größere, für den Winkel  $130^\circ$  die kleinere Kopplungskonstante. Die Theorie fordert also  $|J_{BX}| > |J_{AX}|$  in Übereinstimmung mit unserem Ergebnis<sup>13)</sup>. Dieses wird überdies

<sup>8)</sup> Da bei Cycloheptatrienen die Bezeichnungen „axial“ und „äquatorial“ verwendet wurden, schließen wir uns für die Azepine und Diazepine diesem Gebrauch an. Vgl. *A. P. ter Borg* und *H. Kloosterziel*, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **82**, 741 (1963).

<sup>9)</sup> *H. Günther*, *Tetrahedron Letters* [London] **1965**, 4085.

<sup>10)</sup> *G. J. Karabatsos*, *F. M. Vane*, *R. A. Taller* und *N. Hsi*, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 3351 (1964).

<sup>11)</sup> *L. A. Paquette*, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 4096 (1964).

<sup>12)</sup> *N. S. Bhacca* und *D. H. Williams*, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, S. 49, Holden Day, Inc., San Francisco 1964.

<sup>13)</sup> Beim *all-cis*-Cyclononatrien-(1.4.7) muß dagegen auf Grund der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten gerade die gegenteilige Zuordnung gewählt werden: *K. G. Unich* und *K. J. Kurland*, *J. molecular Spectroscopy* **14**, 156 (1964).

durch den Befund von *Jensen* und *Smith*<sup>4)</sup> am 7-d-Cycloheptatrien gestützt; sie fanden bei äquatorialer Stellung des Deuteriums (1, R = D, R' = H) die H-H-Kopplungskonstante  $J_{AX} = 4.0$  Hz und für die entsprechende Konformation mit axialem D-Atom (1, R = H, R' = D)  $J_{BX} = 7.2$  Hz.

Die Messung der vollständigen Kinetik des besprochenen Umklapp-Vorgangs auf Grund der Theorie der Linienverbreiterung, d. h. die Bestimmung einer Reihe von Geschwindigkeitskonstanten für den Vorgang  $3 \rightleftharpoons 4$  bei verschiedenen Temperaturen, wäre hier schwierig wegen der Kopplungsverhältnisse und der beschränkten Löslichkeit bei niedrigen Temperaturen. Die Geschwindigkeitskonstante bei einer bestimmten Temperatur ist aber sehr einfach zugänglich:  $k_c$  bei der sogenannten Aufspaltungstemperatur  $T_c$ , d. h. der Temperatur, bei der die eine Absorption der Methylenprotonen in **3** gerade beginnt, in zwei verschiedene Absorptionen für  $H_A$  und  $H_B$  aufzuspalten.  $T_c$  wurde für Dibenzamil in Aceton- $d_6$  zu  $(-55 \pm 7)^\circ\text{C}$  ermittelt. Bei dieser Temperatur gilt<sup>14)</sup>

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \Delta\nu = 2.22 \Delta\nu \quad (1)$$

falls bei genügend langsamem Umklappen zwei ungekoppelte Signale geringer Halbwertsbreite mit der chemischen Verschiebungsdifferenz  $\Delta\nu$  auftreten. Tritt jedoch bei langsamem Umklappen ein AB-System auf, so gilt statt dessen<sup>15)</sup>

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \sqrt{\Delta\nu^2 + 6J_{AB}^2} = 2.22 \sqrt{\Delta\nu^2 + 6J_{AB}^2} \quad (2)$$

Da die Ergebnisse nach Gleichung (2) für großes  $\Delta\nu$  und kleines  $J_{AB}$  mit denen nach Gleichung (1) nahezu übereinstimmen, werden die noch kleineren Kopplungen mit  $H_X$  nicht ins Gewicht fallen. Vernachlässigt man sie, so erhält man nach Gleichung (2) mit  $\Delta\nu = 113$  Hz und  $J_{AB} = 11$  Hz  $k_c = 258 \text{ sec}^{-1}$ , d. h. **3** wandelt sich bei  $-55^\circ$  in einer Sekunde 258mal in **4** um und umgekehrt. Aus  $k_c$  kann die freie Enthalpie der Aktivierung  $\Delta G_c^\ddagger$  bei  $T_c$  errechnet werden: Die Beziehung

$$k_c = \frac{k_b T_c}{h} e^{\frac{-\Delta G_c^\ddagger}{RT}} \quad (k_b = \text{Boltzmann-Konstante})$$

ergibt mit Gleichung (1)

$$\Delta G_c^\ddagger = RT_c \ln \frac{k_b T_c \sqrt{2}}{h \pi \Delta\nu} = 4.57 T_c \left( 9.97 + \log \frac{T_c}{\Delta\nu} \right) [\text{cal/Mol}] \quad (3)$$

<sup>14)</sup> *H. S. Gutowsky* und *C. H. Holm* (J. chem. Physics **25**, 1228 (1956), S. 1229) haben gezeigt, daß bei  $T_c$  die Beziehung  $\tau d\omega = \sqrt{2}$  gilt; dabei ist  $2\tau = \frac{1}{k}$  die mittlere Lebensdauer des Moleküls zwischen zwei Umklapp-Vorgängen und  $d\omega = 2\pi\Delta\nu$  die Verschiebungsdifferenz, gemessen als Kreisfrequenz. Daraus folgt Gleichung (1).

<sup>15)</sup> *R. J. Kurland*, *M. B. Rubin* und *W. B. Wise*, J. chem. Physics **40**, 2426 (1964); *M. Oki*, *H. Iwamura* und *N. Hayakawa*, Bull. chem. Soc. Japan **37**, 1865 (1964). In diesen Arbeiten ist die mittlere Lebensdauer als  $\tau = \frac{1}{k}$  definiert.

und mit Gleichung (2)

$$\Delta G_c^\ddagger = 4.57 T_c \left( 9.97 + \log \frac{T_c}{\sqrt{\Delta \nu^2 + 6 J_{AB}^2}} \right) [\text{cal/Mol}] \quad (4)$$

Hieraus erhält man im Falle des Dibenzamils  $\Delta G_c^\ddagger = (10.2 \bullet 0.4)$  kcal/Mol bei  $-55^\circ$  in Aceton- $d_6$  (Tab.).

### 2.3-Dihydro-1H-azepinon-(2) (6)

Diese Verbindung wurde erstmals von Vogel und Mitarbb.<sup>7)</sup> dargestellt und strukturell gesichert. Sie fanden im Protonenresonanz-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  bei Normaltemperatur eine Methylenabsorption bei  $\tau = 7.2$  ( $J = 7$  Hz). Wir stellten fest, daß ihre Halbwertsbreite bei  $-70^\circ$  in einer Mischung von Pyridin- $d_5$  und  $\text{CDCl}_3$  ungefähr 17 Hz beträgt, während die übrigen Resonanzen und die des Tetramethylsilans nur unwesentlich verbreitert sind. Man kann daraus schließen, daß auch hier bei ungefähr  $-90^\circ$  eine Aufspaltung erfolgt, die bei noch tieferen Temperaturen zu

$k_c$ - und  $\Delta G_c^\ddagger$ -Werte

	Lösungs- mittel	$\bar{\tau}$	$\tau_A, \tau_B$	$\Delta \nu$ [Hz]	$ J_{AB} $ [Hz]	$T_c$ [°C]	$k_c$ [sec <sup>-1</sup> ]	$\Delta G_c^\ddagger$ [kcal/Mol]
1	$\text{CF}_2\text{Cl}_2$ (R=R'=H)	$-60^\circ:7.8$	$-170^\circ$ 8.5, 7.1 (b29) (b34)	$\sim 80$	(11)	-143	$\sim 188$	6.0 <sup>16)</sup>
2	Aceton- $d_6$	$+34^\circ:7.23$	$-75^\circ$ 8.26, 6.36	113	11	$-55 \pm 7$	258	$10.2 \pm 0.4$
2	Pyridin- $d_5$ / $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1)	$+34^\circ:7.20$	$-70^\circ$ 8.2, 6.4 (b20) (b20)	$\sim 108$	(11)	$-55 \pm 10$	$\sim 250$	$10.2 \pm 0.5$
6	Pyridin- $d_5$ / $\text{CDCl}_3$ (4:1)	$+35^\circ:7.07$ $-70^\circ:7.1$ (b17)	?	(110)	(11)	$< -70; \sim -90$	?	$< 9.5; \sim 8.5$
7	Pyridin- $d_5$	$+80^\circ:6.20$	$-50^\circ$ 7.82, 4.34	208	12	$0 \pm 10$	466	$12.6 \pm 0.5$
8	$\text{CD}_3\text{OD}$	$+34^\circ:6.7$	$-60^\circ$ 8.03, 5.50	152	12	$-12 \pm 7$	344	$12.2 \pm 0.4$
9	$\text{CD}_3\text{OD}$	$+36^\circ:7.10$	$-60^\circ$ 7.96, 6.26	101	11	$-26 \pm 8$	231	$11.7 \pm 0.4$
10	Pyridin- $d_5$	$+34^\circ:6.56$	$-50^\circ$ 8.1, 4.8 (b22) (b22)	$\sim 196$	(12)	$-20 \pm 10$	$\sim 440$	$11.7 \pm 0.5$
11	Pyridin- $d_5$ / $\text{CDCl}_3$ (4:1)	$+35^\circ:6.83$ $-60^\circ:6.9$ (b50)	?	(100)	(11)	$< -60; \sim -70$	?	$< 10.0; \sim 9.5$
13	$\text{CDCl}_3$	$+80^\circ:5.62$	$-20^\circ$ 5.89, 5.37	31.4	10.4	$+35 \pm 10$	90	$15.3 \pm 0.6$

$\bar{\tau}$  = Chemische Verschiebung der beiden Methylenprotonen bei schnellem Umlappen.

$\tau_A, \tau_B$  = Chemische Verschiebungen der Methylenprotonen  $H_A$  und  $H_B$  bei langsamem Umlappen.

$\Delta \nu$  = Differenz der chemischen Verschiebungen der beiden Methylenprotonen bei langsamem Umlappen in Hz. Die eingeklammerten Werte konnten nicht gemessen, sondern nur abgeschätzt werden.

$J_{AB}$  = Kopplungskonstante der Kopplung von  $H_A$  mit  $H_B$ . Die Werte in Klammern sind Schätzungen.

$T_c$  = Aufspaltungstemperatur.

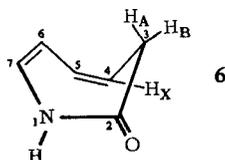
$k_c$  = Geschwindigkeitskonstante bei  $T_c$ .

$\Delta G_c^\ddagger$  = Freie Enthalpie der Aktivierung bei  $T_c$ .

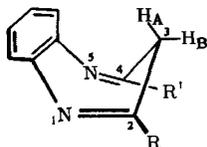
b20 = Die Halbwertsbreite dieser Absorption beträgt  $\sim 20$  Hz. Soweit eine solche Angabe fehlt, entspricht die Breite des Signals etwa der des Tetramethylsilans.

<sup>16)</sup> Die Werte für Cycloheptatrien wurden auf Grund der Angaben von Anet<sup>3)</sup> berechnet oder angenommen.

getrennten Absorptionen für  $H_A$  und  $H_B$  führen sollte. Wie aus der Tab. hervorgeht, ergibt sich aus diesem Befund  $\Delta G_c^\ddagger$  des Umlapp-Vorgangs bei **6** zu ungefähr 8.5 kcal/Mol.



### 3H-1.5-Benzodiazepine (7, 8, 9 und 10)



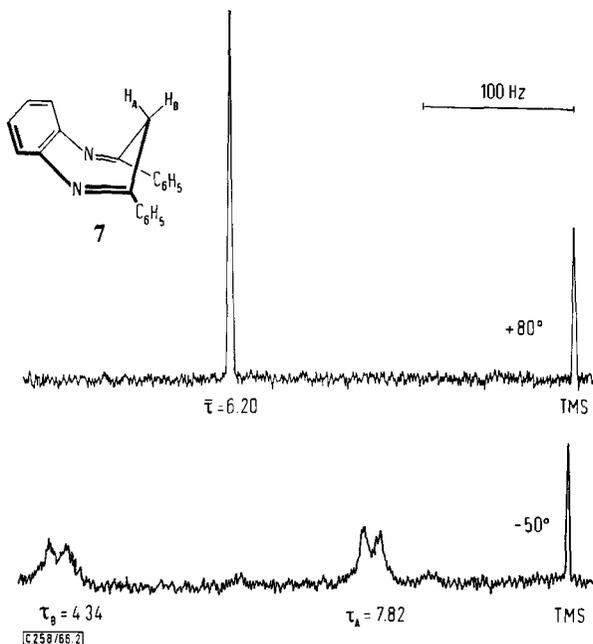
**7:**  $R = R' = C_6H_5$

**8:**  $R = CH_3; R' = C_6H_5$

**9:**  $R = R' = CH_3$

**10:**  $R = R' = CH=CHC_6H_5$

Von *Staab* und *Vögtle*<sup>17)</sup> wurde das Protonenresonanz-Spektrum des 2,4-Dimethyl-3H-1.5-benzodiazepins (**9**) beschrieben. Wie dieses liegen auch die übrigen Diazepine **7**, **8** und **10** in Lösung in der angegebenen Diimin-Form vor, was durch das Auftreten eines Methylen-Singulets der relativen Intensität 2 bei 35 bzw. 80° (Tab.) bewiesen wird. Es wurde bereits darauf hingewiesen<sup>17)</sup>, daß das  $CH_2$ -Signal von **9** bei  $-50^\circ$  in Methylenchlorid stark verbreitert ist. Inzwischen gelang es uns, für alle vier Diazepine die AB-Spektren der  $CH_2$ -Gruppen zu erhalten (z. B. Abbild. 2). Das jeweils bei höherer

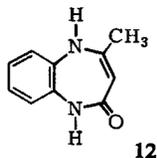
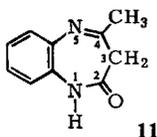


Abbild. 2. Signale der Methylenprotonen von **7** in Pyridin- $d_5$  (TMS = Tetramethylsilan)

<sup>17)</sup> H. A. *Staab* und F. *Vögtle*, Chem. Ber. **98**, 2701 (1965); dort weitere Literaturangaben über die Konstitution von Diazepinen.

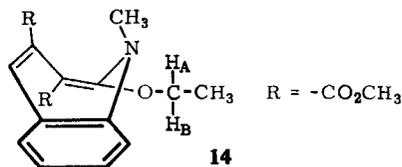
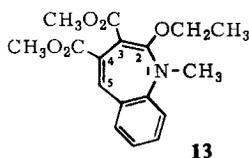
Feldstärke absorbierende  $H_A$  ( $\tau = 7.8$  bis  $8.1$ ) (siehe Tab.) ordnen wir wiederum dem axialen Proton zu, weil es in dieser Stellung durch den Benzol-Ringstrom abgeschirmt wird. Hiermit steht auch der Befund in Einklang, daß die Lage von  $H_B$  bei  $\tau = 4.3$  bis  $6.3$  viel stärker vom Charakter der Substituenten R und R' abhängt als die von  $H_A$ , weil  $H_B$  diesen Substituenten zu- und dem ankondensierten Benzolring abgewandt ist. Aus den Differenzen der chemischen Verschiebungen und den Aufspaltungstemperaturen erhält man  $\Delta G_c^+$ -Werte von  $11.7$  bis  $12.6$  kcal/Mol für diese Verbindungsklasse (Tab.).

#### 4-Methyl-2.3-dihydro-1H-1.5-benzodiazepinon-(2) (11)



Dieses Diazepinon war in der Literatur<sup>18,19</sup> als 4-Methyl-2.5-dihydro-1H-1.5-benzodiazepinon-(2) (12) beschrieben. Das Spektrum bei  $35^\circ$  in  $CDCl_3$  zeigt außer vier aromatischen Wasserstoffatomen ein NH-Proton bei  $\tau = 0.01$ , ein nicht aufgespaltenes Methylsignal bei  $\tau = 7.62$  sowie die scharfe Resonanz zweier Protonen bei  $\tau = 6.86$ , deren Lage mit der Position der Methylengruppe in **6** ( $\tau = 7.2$ ) gut übereinstimmt, so daß in  $CDCl_3$  sicherlich überwiegend oder ausschließlich das Tautomere **11** vorliegt. Ähnliches gilt für Lösungen in Aceton oder Pyridin. Bei Erniedrigung der Temperatur auf  $-60^\circ$  verbreitert sich das Methylensignal in einer Mischung von Pyridin- $d_5$  und  $CDCl_3$  sehr stark, während sich die Linienbreiten der übrigen Absorptionen nur wenig ändern. Daraus kann man, ähnlich wie bei **6**,  $\Delta G_c^+$  zu  $9.5$  kcal/Mol abschätzen.

#### 2-Äthoxy-1-methyl-3.4-bis-methoxycarbonyl-1H-1-benzazepin (13)



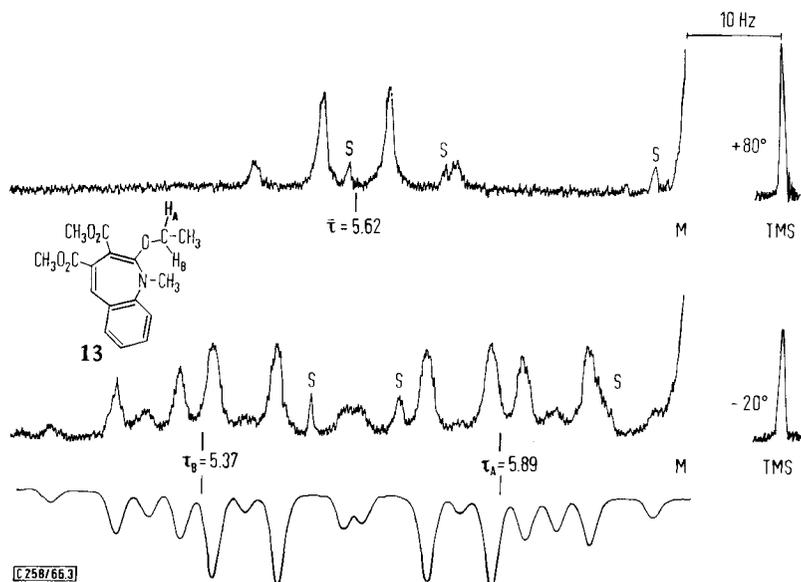
Plieninger und Wild<sup>20</sup> erhielten bei der Umsetzung von 2-Äthoxy-1-methyl-indol mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester die Verbindung **13**, deren Struktur sie unter anderem mit Hilfe des Protonenresonanz-Spektrums in  $CDCl_3$  bewiesen. Es zeigt außer der Absorption der aromatischen und olefinischen Protonen zwei Methoxylsignale bei  $\tau = 6.22$  und  $6.42$ , ein N-Methylsignal bei  $\tau = 6.79$ , das scharfe Triplet der C-Methylgruppe bei  $\tau = 8.59$  und für die Methylengruppe eine Resonanz um  $\tau = 5.6$ , die bei  $35^\circ$  sehr breit ist und keine Struktur zeigt. Bei Erhöhung der Temperatur wird daraus ein  $1 : 3 : 3 : 1$ -Quartett, wie für eine derartige  $CH_2$ -Gruppe zu erwarten.

<sup>18)</sup> J. Davoll, J. chem. Soc. [London] 1960, 308.

<sup>19)</sup> A. Rossi, A. Hunger, J. Kebrle und K. Hoffmann, Helv. chim. Acta 43, 1298 (1960).

<sup>20)</sup> H. Plieninger und D. Wild, Chem. Ber. 99, 3070 (1966).

Bei 80° zeigt dieses Quartett dieselben Halbwertsbreiten wie die anderen Signale (Abbild. 3); die chemische Verschiebung beträgt  $\tau = 5.62$ , die Kopplungskonstante 7.0 Hz. Bei Erniedrigung der Temperatur wird die Methylenabsorption ebenfalls



Abbild. 3. Signale der Methylenprotonen von **13** in  $\text{CDCl}_3$  (TMS = Tetramethylsilan; M = Methoxylprotonen bei  $\tau = 6.22$ ; S = Drehseitenbanden). Oben: bei +80°; Mitte: bei -20°; unten: berechnete Kurve zum Spektrum bei -20° (siehe Text)<sup>21</sup>

schärfer, bis sie bei -20° den AB-Teil eines  $\text{ABX}_3$ -Spektrums darstellt. Das berechnete Spektrum in Abbild. 3 bestätigt diese Deutung. Zu seiner Berechnung dienten folgende Parameter:

$$\begin{array}{ll} \nu_A = 246.6 \text{ Hz} (\tau_A = 5.89) & J_{AB} = -10.4 \text{ Hz} \\ \nu_B = 278.0 \text{ Hz} (\tau_B = 5.37) & J_{AX} = 6.9 \text{ Hz} \\ \nu_X = 86.0 \text{ Hz} (\tau_X = 8.57) & J_{BX} = 6.9 \text{ Hz} \end{array}$$

Der nicht abgebildete  $\text{X}_3$ -Teil des  $\text{ABX}_3$ -Systems stellt im gemessenen und im berechneten Spektrum ein fast symmetrisches 1 : 2 : 1-Triplett dar. Aus den Angaben in der Tab. erhält man  $\Delta G_c^\ddagger = (15.3 \pm 0.6) \text{ kcal/Mol}$  für den beobachteten Vorgang, dessen Charakter zunächst unbekannt ist.

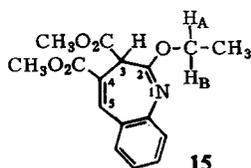
Der Siebenring in **13** wirkt bei -20° offensichtlich als Asymmetriezentrum, durch das die beiden Protonen der Methylengruppe magnetisch nichtäquivalent werden. Bei Erhöhung der Temperatur verschwindet die Asymmetrie im Zeitmittel durch irgend einen schnellen Vorgang<sup>22</sup>. Hierfür kommen in Betracht:

- 21) Durch Verändern der Drehgeschwindigkeit des Meßröhrchens wurde bewiesen, daß die mit S bezeichneten Signale Drehseitenbanden sind. — Für die Linienbreiten des berechneten Spektrums wurden 1.7 Hz, für die Kopplung der drei äquivalenten X-Protonen miteinander -12.5 Hz eingesetzt.
- 22) Auch in einigen anderen Arbeiten wurden Aktivierungs-Parameter rascher Vorgänge, die eine asymmetrische Gruppierung im Zeitmittel symmetrisch machen, auf solch indirekte Weise mit Hilfe nichtäquivalenter Protonen gemessen.

1. Langsame Inversion am N-Atom. Sie würde zu zwei verschiedenen Lagen der N-Methylgruppe in **13** führen, so daß der Ring als Asymmetriezentrum erscheinen könnte. Langsame Stickstoff-Inversion wurde jedoch bisher ausschließlich bei drei- und viergliedrigen Heterocyclen<sup>23)</sup>, bei Hydroxylamin-Derivaten<sup>24,25)</sup> und bei sterisch gehinderten Dihydrochinolenen<sup>26)</sup> angenommen.

2. Langsame Rotation um die O—C-2-Bindung in **14**. Wenn die Substituenten am N und am C-3 das Rotieren der Äthoxygruppe genügend erschweren würden, könnte dies zu nichtäquivalenten Methylenprotonen führen. Das Kalottenmodell macht jedoch eine derart starke Behinderung der Rotation um die C—O-Einfachbindung nicht wahrscheinlich.

3. Langsames Umklappen der Wannenform **14**. Wir haben bereits gesehen, daß ein solcher Vorgang genügend langsam ablaufen kann, um den Siebenring zu einer asymmetrischen Gruppierung zu machen. Wir betrachten diese Erklärung für das Spektrum von **13** als die wahrscheinlichste.



Das Benzazepin **15**<sup>20)</sup> zeigt für die Äthoxygruppe bei 35° ebenfalls ein ABX<sub>3</sub>-Spektrum, das — im Gegensatz zu den Verhältnissen bei **13** — selbst bei 160° in Hexachlorbutadien praktisch unverändert bleibt. Auch in dem ähnlichen **5** sind die beiden Methylenprotonen verschieden<sup>11)</sup>, doch wurde die Temperaturabhängigkeit nicht untersucht; als Ursache wurde eine Behinderung der freien Rotation um die O—C-2-Bindung angegeben. Eine andere Möglichkeit der Erklärung bietet das asymmetrische C-3-Atom in **5**, und ebenso in **15**. Es kann unabhängig von der Umklappfrequenz eine Verschiedenheit von H<sub>A</sub> und H<sub>B</sub> herbeiführen, die bei höherer Temperatur nicht verschwindet<sup>27)</sup>. Ersetzt man in **5** O durch S, so beobachtet man für die Äthylmercapto-Gruppe ein A<sub>2</sub>X<sub>3</sub>-Spektrum<sup>11)</sup>. Hierdurch wird jedoch unsere Deutung der ABX<sub>3</sub>-Systeme auf Grund des asymmetrischen C-3-Atoms in **5** und **15** nicht widerlegt. Derartige Nichtäquivalenzen werden nämlich gelegentlich aus verschiedenen Gründen *nicht* beobachtet, obwohl die konstitutionellen Bedingungen dafür gegeben sind<sup>24, 28)</sup>.

23) Aziridine: A. B. Turner, H. W. Heine, J. Irving und J. B. Bush, J. Amer. chem. Soc. **87**, 1050 (1965); dort weitere Literaturangaben. Diaziridine: A. Mannschreck, R. Radeglia, E. Gründemann und R. Ohme, Chem. Ber. **100**, (1967), im Druck. Ein Oxaziridin: W. D. Emmons, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5739 (1957). Diazetidone: E. Fahr, W. Fischer, A. Jung, L. Sauer und A. Mannschreck, Tetrahedron Letters [London] **1966**, im Druck. Oxazetidone: J. Lee und K. G. Orrell, Trans. Faraday Soc. **61**, 2342 (1965).

24) D. L. Griffith und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. **87**, 4089 (1965).

25) R. E. Banks, M. G. Barlow, R. N. Haszeldine und M. K. McCreath, J. chem. Soc. [London] **1965**, 7203.

26) W. N. Speckamp, U. K. Pandit, P. K. Korver, P. J. van der Haak und H. O. Huisman, Tetrahedron [London] **22**, 2413 (1966).

27) J. J. Drysdale und W. D. Phillips, J. Amer. chem. Soc. **79**, 319 (1957); H. S. Gutowsky, J. chem. Physics **37**, 2196 (1962).

28) G. M. Whitesides, D. Holtz und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2628 (1964).

## Diskussion

Aus den Messungen bei tiefer Temperatur geht eindeutig hervor, daß die untersuchten Azepine und Diazepine in der Wannenform (z. B. 3) vorliegen. Dies stimmt überein mit Befunden an Derivaten des 3*H*-Azepins<sup>11)</sup> (z. B. 5), bei denen die Koppelungsverhältnisse einen nichtebenen Bau nahelegen, und an 5*H*-Dibenz[*b, f*]azepinen<sup>29)</sup>, deren Protonierung zwei isomere Kationen ergibt.

Die Einführung eines Aza-Stickstoffatoms in das Cycloheptatrien erhöht  $\Delta G_c^\ddagger$  laut Tab. S. 339 um ungefähr 4 kcal/Mol, wenn man von einem Einfluß der Anilino-Gruppe des Dibenzamils (3) absieht.

Wie wir einleitend erwähnten, könnte man im Gegensatz zu diesem Ergebnis mit einer Erniedrigung von  $\Delta G^\ddagger$  beim Übergang von Cycloheptatrien zu Dibenzamil (2) rechnen. *cis-trans*-isomere Imine lassen sich leichter ineinander umwandeln als entsprechende Olefine. Nimmt man an, Imine isomerisierten allgemein durch Inversion am N-Atom<sup>30)</sup>, also unter Änderung des C–N–C-Valenzwinkels, so bedeutet dies, daß sie gegen eine Verzerrung dieses Winkels einen relativ geringen Widerstand leisten. Gerade das Ausmaß solcher Verzerrungen bestimmt aber neben der Stabilisierung durch optimale Konjugation die Energieinhalte des Grundzustands und des Übergangszustands für den Umklapp-Vorgang<sup>3,31)</sup>. Aza-cycloheptatriene müßten demnach ein kleineres  $\Delta G^\ddagger$  zeigen als die Stammverbindung. (Der angegebene Mechanismus der Imin-Isomerisierung ist allerdings nicht völlig gesichert; Versuche zur Klärung sind im Gange<sup>32)</sup>.) Anscheinend ist also die Anilinogruppe doch an der Erhöhung von  $\Delta G^\ddagger$  beim Übergang von Cycloheptatrien zu Dibenzamil beteiligt. Beispielsweise könnte die Amidin-Mesomerie<sup>33)</sup> für den Grundzustand ausgeprägter sein als für den Übergangszustand, weil in diesem die Valenzwinkel verzerrt werden müssen. Dadurch würde die Energie des Grundzustandes bezüglich der des Übergangszustandes gesenkt,  $\Delta G^\ddagger$  also erhöht. Zur endgültigen Klärung dieser Frage sollten weitere einfache 3*H*-Azepine herangezogen werden; diese sind jedoch schwer zugänglich.

Die Einführung eines zweiten Stickstoffatoms und eines ankondensierten Benzolringes in das 3*H*-Azepin ergibt eine weitere Erhöhung<sup>34)</sup> der freien Enthalpie der Aktivierung um nur 2 kcal/Mol bei den 3*H*-1.5-Benzodiazepinen in der Tab. S. 339. Für die Abstufungen zwischen den  $\Delta G_c^\ddagger$ -Werten von 7, 8, 9 und 10 dürfte vorwiegend der verschieden große Raum verantwortlich sein, den die beiden Substituenten in 2- und 4-Stellung im Übergangszustand beanspruchen. Die beiden Phenylreste in 7 werden beispielsweise die Beweglichkeit mehr hemmen als die Methylgruppen in 9, was zu einer Änderung von  $\Delta G_c^\ddagger$  um 0.9 kcal/Mol führt.

29) E. Heilbronner und D. Meuche, Zürich, persönliche Mitteilung.

30) Vgl. D. Y. Curtin, E. J. Grubbs und C. G. McCarty, J. Amer. chem. Soc. **88**, 2775 (1966).

31) I. O. Sutherland und M. V. J. Ramsey, Tetrahedron [London] **21**, 3401 (1965).

32) H. A. Staab, F. Vögtle, D. Wurmb-Gerlich und A. Mannschreck, unveröffentlichte Ergebnisse.

33) Vgl. R. Huisgen und M. Appl, Chem. Ber. **91**, 12 (1958).

34) Auch in einigen anderen Systemen wird durch Ankondensieren von Benzolringen die Energieschwelle des Umklappens erhöht: H. Friebohn, R. Mecke, S. Kabuß und A. Lütt-ringhaus, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 1929; W. Tochtermann, U. Walter und A. Mannschreck, ebenda **1964**, 2981; W. Tochtermann, G. Schnabel und A. Mannschreck, Z. Naturforsch. **21b**, 897 (1966); B. Miller und B. D. Gesner, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 3351; P. T. Lansbury, J. F. Bieron und M. Klein, J. Amer. chem. Soc. **88**, 1477 (1966).

Das um 2 kcal/Mol erleichterte Umklappen der Lactame **6** und **11**, verglichen mit **2** und **9** (Tab. S. 339), ist verständlich, weil eine Rotation um die C—N-Bindung bei Amiden leichter möglich ist als bei Iminen. Beispielsweise beträgt  $\Delta G^\ddagger$  für die Rotation im *N,N*-Dimethyl-benzamid 15.3 kcal/Mol (25°)<sup>35)</sup>, während man für die Isomerisierung von *p*-Chlor-benzophenon-methylimin aus den Angaben der Literatur<sup>36)</sup> 25.5 kcal/Mol (25°) berechnet.

Für das Diazepin **16** wurde ein  $\Delta G^\ddagger$ -Wert von ungefähr 17.5 kcal/Mol gefunden<sup>37)</sup>. Diese starke Erhöhung im Vergleich zu **11** (~9.5 kcal/Mol) dürfte auf einer sterischen Hinderung im Übergangszustand beruhen, wobei die Methylgruppe und der C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Rest den benachbarten Protonen am ankondensierten Benzolring nahe kommen. Ähnliche räumliche Faktoren können auch bei dem Azepin **13** für den hohen  $\Delta G^\ddagger$ -Wert von 15.3 kcal/Mol verantwortlich sein, der, wie oben gezeigt, ebenfalls von einem Umklappen des Siebenrings herrühren wird.

Es sei darauf hingewiesen, daß  $\Delta G^\ddagger$  merklich temperaturabhängig ist, wenn die Aktivierungsentropie  $\Delta S^\ddagger$  stark von Null abweicht<sup>2)</sup>. Als Maß für die Geschwindigkeit eines Vorgangs eignet sich daher streng genommen *nur* die freie Enthalpie der Aktivierung bei einer Standardtemperatur. Der Vergleich von  $\Delta G^\ddagger$ -Werten, die bei verschiedenen Aufspaltungstemperaturen gemessen sind, ist also nur sinnvoll, wenn sich diese  $T_c$ -Werte nicht stark unterscheiden oder  $|\Delta S^\ddagger|$  klein ist. Die Gegenüberstellung von Dibenzamil und Cycloheptatrien wird demnach erlaubt sein, weil letzteres eine Aktivierungsentropie von Null zeigt<sup>3)</sup>. Auch der oben angestellte Vergleich zwischen den  $\Delta G^\ddagger$ -Werten unserer Diazepine ist sinnvoll, da in dieser Reihe  $T_c$  nicht stark variiert. Die übrigen zahlenmäßigen Gegenüberstellungen können zwar durch ein stark von Null verschiedenes  $\Delta S^\ddagger$  verfälscht sein, doch werden davon die qualitativen Folgerungen aus unseren Meßergebnissen nicht berührt.

In keinem der Spektren wurden Anzeichen für Valenzisomere gefunden, die einen dreigliedrigen Ring enthalten. Solche Isomere sind bei einigen Cycloheptatrienen<sup>38)</sup> und Oxepinen<sup>9)</sup>, nicht aber bei Azepinen<sup>39, 40)</sup> bekannt.

Wir danken den Herren Professoren Dr. H. A. Staab und Dr. H. Plieninger herzlich für die Förderung dieser Untersuchung. Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Tochtermann sind wir für zahlreiche nützliche Diskussionen verpflichtet. Fräulein A. Mattheus danken wir für ihre spektroskopische und präparative Mitarbeit.

<sup>35)</sup> M. T. Rogers und J. C. Woodbrey, J. phys. Chem. **66**, 540 (1962).

<sup>36)</sup> D. Y. Curtin und J. W. Hausser, J. Amer. chem. Soc. **83**, 3474 (1961).

<sup>37)</sup> J.-M. Lehn und P. Linscheid, Strasbourg, persönliche Mitteilung.

<sup>38)</sup> E. Ciganek, J. Amer. chem. Soc. **87**, 1149 (1965); dort weitere Literaturangaben.

<sup>39)</sup> K. Hafner, Angew. Chem. **75**, 1041 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 165 (1964).

<sup>40)</sup> H. Günther, Köln, unveröffentlichtes Ergebnis; zitiert bei A. S. Kende, P. T. Izzo und J. E. Lancaster, J. Amer. chem. Soc. **87**, 5044 (1965).

## Beschreibung der Versuche

2-Anilino-3H-azepin (Dibenzamil) (2)<sup>6)</sup>, Schmp. 151°, und 2.3-Dihydro-1H-azepinon-(2) (6)<sup>7)</sup>, Schmp. 48—50°, wurden nach Literaturangaben dargestellt. Die untersuchten Diazepine waren bekannt und zeigten folgende Schmelzpunkte:

2.4-Diphenyl-3H-1.5-benzodiazepin (7)<sup>41)</sup>, Schmp. 140°, 2-Methyl-4-phenyl-3H-1.5-benzodiazepin (8)<sup>41,42)</sup>, Schmp. 88°, 2.4-Dimethyl-3H-1.5-benzodiazepin (9)<sup>42)</sup>, Schmp. 132°, 2.4-Distyryl-3H-1.5-benzodiazepin (10)<sup>41)</sup>, Schmp. 165°.

4-Methyl-2.3-dihydro-1H-1.5-benzodiazepinon-(2) (11), Schmp. 150—152°, wurde durch alkalische Kondensation von Acetessigsäure-äthylester mit *o*-Phenylendiamin bereitet. Die Vorschrift hierzu stammt von Sexton<sup>43)</sup>, der die Verbindung jedoch für 2-Acetylbenzimidazol hielt. Später wurde der Substanz die Struktur **12** zugeschrieben. Auf Grund der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren läßt sich jedoch zeigen, daß in Lösung das mit **12** tautomere **11** vorliegt (siehe S. 341). Die IR-Absorptionen stimmten mit den in der Literatur<sup>19)</sup> angegebenen überein. Die Synthesen des 2-Äthoxy-1-methyl-3.4-bis-methoxycarbonyl-1H-1-benzazepins (**13**), Schmp. 138—139°, und des 2-Äthoxy-3.4-bis-methoxycarbonyl-3H-1-benzazepins (**15**), Schmp. 109—110°, wurden an anderer Stelle<sup>20)</sup> beschrieben. — Keine der Substanzen zeigte im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum Unreinheiten.

Die Spektren wurden mit dem Varian-A-60-Gerät aufgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan; die so ermittelten  $\tau$ -Werte sind auf  $\pm 0.04$  genau. Die Kopplungskonstanten und die Verschiebungsdifferenzen sind mit einem Fehler von höchstens  $\pm 1$  Hz behaftet. Nur bei **13** sind die *J*- und  $\Delta\nu$ -Werte auf  $\pm 0.2$  Hz genau, weil hier die Auswertung durch Berechnung überprüft wurde. Hierzu dienten das Programm Frequent IV<sup>44)</sup> und die Rechenmaschine IBM 7090<sup>45)</sup>.

Die Temperatur am Ort des Meßröhrchens betrug normalerweise ungefähr 35°. Das Spektrometer war mit einer Sonde zur Änderung der Temperatur und mit einer Temperatur-Kontrolleinheit der Firma Varian ausgerüstet. Als Wärmeübertragungs-Medium diente getrockneter Rein-Stickstoff, der für die Messungen bei erniedrigter Temperatur mit flüssigem Stickstoff gekühlt wurde. Die jeweiligen Temperaturen am Ort des Meßröhrchens wurden mit Eichröhrchen der Firma Varian auf  $\pm 2^\circ$  genau bestimmt<sup>46)</sup>. Der Fehler der Aufspaltungstemperaturen in der Tab. variiert etwas, weil er von der Konzentration der Lösung und von  $\Delta\nu$  abhängt. Die Unsicherheit von  $\Delta G_c^\ddagger$  erhält man durch maximale Fehlerfortpflanzung aus den Unsicherheiten der Meßgrößen  $T_c$ ,  $\Delta\nu$  und  $J_{AB}$ . Nach jeder Temperaturänderung wurde mit Hilfe von internem Tetramethylsilan die beste erreichbare Auflösung eingestellt. Bei 35 bis 80° erzielte man auf diese Weise Halbwertsbreiten von 0.5 bis 1.0 Hz; bei tieferer Temperatur traten je nach Beschaffenheit der zu messenden Lösung Verbreiterungen bis zu 2.0 Hz auf.

41) J. A. Barltrop, C. G. Richards, D. M. Russel und G. Ryback, J. chem. Soc. [London] **1959**, 1132.

42) J. Thiele und G. Steimmig, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 955 (1907).

43) W. A. Sexton, J. chem. Soc. [London] **1942**, 303.

44) A. A. Bothner-By und C. Naar-Colin, J. Amer. chem. Soc. **83**, 231 (1961). Herrn Prof. Dr. Bothner-By, Pittsburgh, danken wir für die freundliche Überlassung des Programms.

45) Ebenso danken wir dem Deutschen Rechenzentrum, Darmstadt, insbesondere Herrn Dr. W. Penn, für die Gelegenheit zur Benützung dieser Maschine.

46) Varian Associates, Preliminary Instruction Manual, V-6057 Variable Temperature System for A-60 Analytical Spectrometers.