

Heinz A. Staab und Dieter Lauer

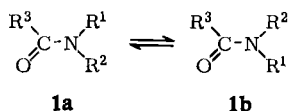
Stabile rotationsisomere Carbonsäureamide¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 21. September 1967)

Stabile *cis-trans*-Isomerenpaare von Carbonsäureamiden lassen sich isolieren, wenn die durch die Amid-Mesomerie hervorgerufene Rotationsbehinderung durch sterische Effekte verstärkt wird. Es wird über die vollständige präparative Trennung von Amiden der 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure und die Eigenschaften der erhaltenen Rotationsisomeren berichtet. Die Geschwindigkeit der Isomerisierung wurde durch Protonenresonanz-Messungen bei höherer Temperatur bestimmt. Die Beiträge der sterischen und der elektronischen Effekte zur Rotationsbehinderung werden abgeschätzt.

Protonenresonanz-Untersuchungen haben die koplanare Anordnung der Amid-Gruppe, die auch durch zahlreiche andere experimentelle Befunde gestützt wird²⁾, nicht nur bestätigt, sondern sie führten darüber hinaus zu quantitativen Angaben über die Höhe der Potentialbarrieren, die bei einer Rotation um die C–N-Bindung einer Amid-Gruppe zu überwinden sind³⁾. Für *N,N*-Dimethyl-carbonsäureamide (**1**, R¹ = R² = CH₃) werden bei oder unterhalb Raumtemperatur zwei *N*-Methyl-Absorptionen beobachtet, wie es der Ungleichwertigkeit der beiden Methyl-Gruppen in *cis*- bzw. in *trans*-Stellung zur Carbonyl-Gruppe entspricht. Bei höherer Temperatur kommt es zur Koaleszenz der beiden Signale, da nun die



Umwandlung **1a** \rightleftharpoons **1b** durch Rotation um die C–N-Bindung schnell genug abläuft, um beide Methyl-Gruppen für die Protonenresonanz als gleichwertig erscheinen zu lassen. Aus den Differenzen $\Delta\nu$ der chemischen Verschiebungen der Methyl-Gruppen lassen sich die Geschwindigkeitskonstanten k_C und daraus nach der Eyring-Gleichung die Freien Enthalpien der Aktivierung ΔG_C^\ddagger für die innere Rotation bei den jeweiligen Koaleszenztemperaturen T_C ermitteln⁴⁾.

¹⁾ Vorläuf. Mitteil.: H. A. Staab und D. Lauer, Tetrahedron Letters [London] 1966, 4593.

²⁾ Literatur z. B. in H. A. Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie, 4. Aufl. (unveränd. Neudruck), S. 185, 545, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1966. (C. C. Costain und J. M. Dowling [J. chem. Physics 32, 158 (1960)] haben für das gasförmige Formamid aus dem Mikrowellenspektrum eine ganz geringfügige Abweichung von der ebenen Anordnung abgeleitet, die aber für die in dieser Arbeit behandelten Ergebnisse ohne Bedeutung ist.)

³⁾ Vgl. hierzu M. T. Rogers und J. C. Woodbrey, J. phys. Chem. 66, 540 (1962); R. C. Neuman jr. und L. B. Young, ebenda 69, 2570 (1965); C. W. Fryer, F. Conti und C. Franconi, Ricerca sci. 35 (II-A), 1 (1965); D. Gehring, W. A. Mosher und G. S. Reddy, J. org. Chemistry 31, 3437 (1966); dort Hinweise auf frühere Arbeiten.

⁴⁾ H. S. Gutowsky und C. H. Holm, J. chem. Physics 25, 1228 (1956).

Bei den bisher untersuchten normalen Carbonamiden liegen die ΔG_C^\ddagger -Werte in der Größenordnung von 14 bis 18 kcal/Mol³⁾. Höhere Werte (um 21 kcal/Mol) wurden bei Formamiden gefunden^{3,5,6)}, bei denen aus sterischen Gründen die ebene Anordnung stabiler ist als bei anderen Carbonamiden mit $R^3 =$ Alkyl oder Aryl. Außerdem ist für Formamide, wie allgemein für die Anfangsglieder homologer Reihen von Carbonyl-Verbindungen, eine abweichende Bindungsordnung der Carbonyl-Gruppe möglich, die sich auf die Amid-Mesomerie auswirkt.

Sind die beiden Substituenten am Amid-Stickstoff verschieden ($\mathbf{1}$, $R^1 \neq R^2$), so handelt es sich bei **1a** und **1b** um verschiedene chemische Individuen mit unterschiedlichen Eigenschaften. Angesichts der niedrigen Rotationsbarrieren mußte der Versuch einer Isomerentrennung bei den normalen Carbonsäureamiden aussichtslos erscheinen. Die erste Isolierung stabiler rotationsisomere Carbonamide gelang uns jedoch, als die Rotationsbehinderung der Amid-Gruppe durch sterische Effekte verstärkt wurde. Bei einer Protonenresonanz-Untersuchung von Mesitylencarbonsäure-azoliden⁷⁾ hatte sich im Gegensatz zu Azoliden anderer aromatischer und aliphatischer Carbonsäuren eine Rotationsbehinderung nachweisen lassen. *Mannschreck*^{6,8)} hat für das Mesitylencarbonsäure-dimethylamid (**1**, $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = 2.4.6\text{-(CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$) $\Delta G^\ddagger = 22.5 \pm 0.4$ kcal/Mol bei 43.5° in 1-Chlor-naphthalin/Benzotrichlorid (1:1) ermittelt. Im gleichen Lösungsmittelgemisch erhielt man für *N,N*-Dimethyl-benzamid (**1**, $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$) nur $\Delta G_{11.5^\circ}^\ddagger = 14.4$ kcal/Mol. Bei den Benzamiden ist allerdings die Amid-Mesomerie und damit auch die Bindungsordnung der C—N-Bindung wegen der kompetitiven Konjugation der Carbonyl-Gruppe mit dem aromatischen Ring herabgesetzt. Dies ist bei den Amid- der Mesitylencarbonsäure zweifellos nicht der Fall, weil hier die *o*-Substituenten ein Herausdrehen der Carbonyl-Gruppe aus der Benzol-Ringebene erzwingen. Zieht man daher aliphatische Carbonamide zum Vergleich heran (z. B. *N,N*-Dimethyl-acetamid: $\Delta G_{30^\circ}^\ddagger = 17.1$ kcal/Mol in Hexachlorbutadien⁸⁾), so ergibt sich näherungsweise, daß von der hohen Rotationsbarriere der Mesitylencarbonsäureamide etwa 5–6 kcal/Mol auf den sterischen Beitrag der *o*-Methyl-Gruppen entfallen. Bei einigen Mesitylencarbonsäureamiden mit $R^1 \neq R^2$ war es *Mannschreck* gelungen, neben dem bei der Darstellung isolierten Isomeren durch fraktionierte Kristallisation bei tiefen Temperaturen das andere Isomere anzureichern und die bei 39° in der Größenordnung von etwa 10 Min. liegenden Halbwertszeiten der Isomerisierungen unmittelbar durch Verfolgung der Äquibrierung mit der Protonenresonanz zu bestimmen⁸⁾. Auf Grund dieser Ergebnisse konnte bei den sterisch stärker behinderten Amid- der 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure eine für die präparative Isolierung beider Rotationsisomere ausreichende Stabilität erwartet werden.

N,N-Dimethyl-2.4.6-tri-tert.-butyl-benzamid (**4**)

2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure wurde in Anlehnung an *Betts* und *Barclay*⁹⁾ in 75proz. Ausbeute aus 2.4.6-Tri-tert.-butyl-brombenzol dargestellt. Das Säurechlorid **2** ist mit Thionylchlorid in Äther nahezu quantitativ erhältlich. **2** ergibt — ebenfalls praktisch quantitativ —

⁵⁾ Vgl. auch *T. H. Siddall*, Inorg. nuclear Chem. Letters **1**, 155 (1965).

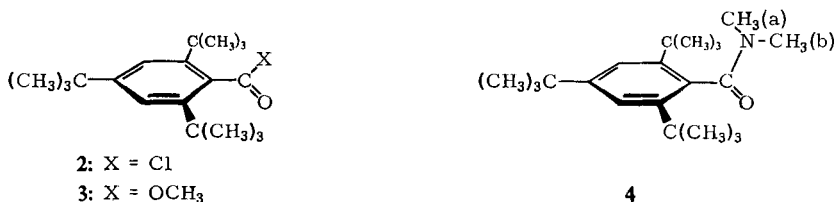
⁶⁾ *A. Mannschreck*, *A. Mattheus* und *G. Rissmann*, J. molecular Spectroscopy **23**, 15 (1967).

⁷⁾ *A. Mannschreck*, *H. A. Staub* und *D. Wurmb-Gerlich*, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 2003.

⁸⁾ *A. Mannschreck*, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 1341; s. auch Habilitationsschrift, Univ. Heidelberg 1967.

⁹⁾ *E. E. Betts* und *L. R. C. Barclay*, Canad. J. Chem. **33**, 1768 (1955).

mit Natriummethanolat in Methanol/Tetrahydrofuran den auch unmittelbar aus der Säure darstellbaren⁹⁾ Methyl ester **3**. Einleiten von Dimethylamin in eine ätherische Lösung von **2** führte zum *N,N*-Dimethylamid **4**.



Das ¹H-NMR-Spektrum von **4** zeigt drei Singulets mit dem erwarteten Intensitätsverhältnis bei $\tau = 2.59, 8.62$ und 8.69 für die Protonen des aromatischen Ringes, der *o*- und der *p*-tert.-Butyl-Gruppen sowie zwei weitere Singulets für die beiden *N*-Methyl-Gruppen bei $\tau = 7.04$ und 7.36 (in CDCl₃). Das Methyl-Signal bei höherer Feldstärke wird der zum Aryl-Rest *cis*-ständigen Methyl-Gruppe (a) zugeordnet, die sich unter dem Einfluß des Ringstroms im Bereich stärkerer Abschirmung befindet als die dem Aryl-Rest abgewandte Methyl-Gruppe (b)¹⁰⁾. Im Gegensatz zu allen anderen bisher untersuchten aliphatischen oder aromatischen *N,N*-Dimethylamiden kommt es beim Erhitzen auf 170° nicht zu einer Koaleszenz der beiden Signale bei $\tau = 7.65$ und 7.29 (in Hexachlorbutadien). Die Halbwertsbreiten bleiben die gleichen wie die des zugesetzten Standards; auch der Linienabstand ($\Delta\nu = 21.6$ Hz) bleibt unverändert. Auf Grund der oben genannten Beziehungen ergibt sich daraus ein *Mindestwert* für die Freie Enthalpie der Aktivierung ΔG^\ddagger der Rotation bei 170° von rund 23 kcal/Mol, was als die Voraussetzung für eine erfolgreiche präparative Trennung von analogen 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzamiden mit zwei verschiedenen Resten am Stickstoff anzusehen war¹¹⁾.

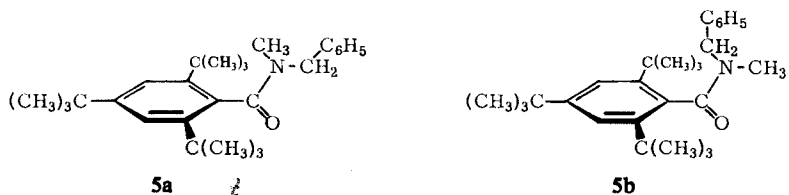
Rotationsisomere *N*-Methyl-*N*-benzyl-2.4.6-tri-tert.-butyl-benzamide (**5a** und **5b**)

Darstellung und Isomerentrennung

Bei der Umsetzung von **2** mit Methylbenzylamin im Molverhältnis 1:2 in Tetrahydrofuran entstand quantitativ das Amid **5**, das nach dem Protonenresonanzspektrum die Isomeren **5a** und **5b** im Verhältnis 6:5 enthält. Dieses Isomeren-Verhältnis entspricht nicht der thermodynamischen Stabilität der Isomeren (s. unten), sondern ist durch das Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeit beider Isomeren bestimmt („kinetische Produktlenkung“). Die Zuordnung der Protonenresonanz-Signale zu **5a** und **5b** basiert auf den gleichen Überlegungen, wie für **4** angegeben: Im Isomeren **5a** ist die *N*-Methyl-Gruppe dem abschirmenden Einfluß des aromatischen Ringes ausgesetzt; für **5b** sind es dagegen die Methylen-Protonen der *N*-Benzyl-Gruppe, die aus dem gleichen Grund nach hoher Feldstärke verschoben sind. Dem Isomeren, bei dem die Protonen der *N*-Methyl-Gruppe bei höherer Feldstärke ($\tau = 7.45$), die Methylen-Protonen bei niedrigerer Feldstärke ($\tau = 5.35$) absorbieren als bei der zweiten Verbindung ($\tau = 7.03$ bzw. 5.91), wird daher die Struktur **5a** zugeschrieben.

¹⁰⁾ Vgl. hierzu C. E. Johnson und F. A. Bovey, J. chem. Physics **29**, 1012 (1958).

¹¹⁾ Vgl. H. Eyring, Chem. Reviews **17**, 65 (1935); mehrere Beispiele für die praktische Brauchbarkeit dieser Eyring-Regel sind in der Habilitationsschrift von A. Mannschreck, Univ. Heidelberg 1967, behandelt.



Bei der Trennung der Rotationsisomeren **5a** und **5b** dienten die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren als Reinheitskriterien. Nach Abtrennung einer geringen Menge einer Verunreinigung — identifiziert mit dem aus 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure und Acetanhydrid über das gemischte Anhydrid unabhängig dargestellten 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäureanhydrid — war **5b** durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol rein erhältlich. Aus den Mutterlaugen konnte **5a** durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel frei von **5b** gewonnen werden. Da in sehr geringer Menge eine weitere, chromatographisch nicht abtrennbare Verunreinigung vorlag, gelang die Reindarstellung von **5a** am besten, indem reines **5b** durch einstdg. Erhitzen auf $160\text{--}170^\circ$ bis zur Äquilibrierung isomerisiert wurde. Durch präparative Dünnschichtchromatographie des Isomerengemisches ließ sich **5a** isolieren und nach schneller Sublimation im Hochvakuum bei 100° rein erhalten.

Eigenschaften der Isomeren

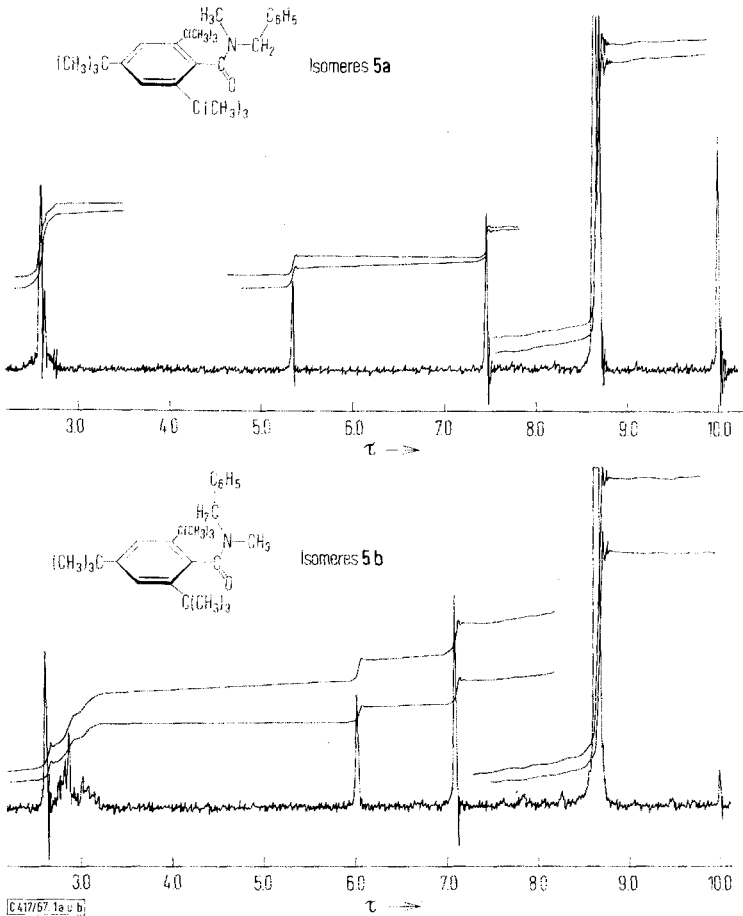
5a und **5b** sind bei Raumtemperatur — auch in Lösung — völlig stabil; selbst nach Wochen lassen die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren keine Isomerisierung erkennen. Die Schmelzpunkte betragen für **5a** $116\text{--}118^\circ$, für **5b** $152\text{--}154^\circ$. Längeres Erhitzen (45 Min.) auf 80° ändert die Schmelzpunkte nicht. Im Verhältnis 1:1 ergeben die Isomeren den Misch-Schmp. $104\text{--}107^\circ$ (trüb bis 135°). Bei $100^\circ/10^{-4}$ Torr lassen sich **5a** und **5b** ohne Isomerisierung schnell sublimieren.

Die Protonenresonanz-Spektren von **5a** und **5b** sind in Abbild. 1 angegeben. Die oben auf Grund der chemischen Verschiebungen getroffene Zuordnung der beiden Rotationsisomeren¹²⁾ wird durch einen für Säureamide typischen Lösungsmittelleffekt¹³⁾ gestützt: Der Übergang von CDCl_3 zu Benzol als Lösungsmittel verschiebt die Resonanz der in **5a** in *trans*-Stellung zum Carbonyl-Sauerstoff angenommenen Methyl-Gruppe um 0.28 ppm nach höherer Feldstärke, während das Methyl-Signal von **5b** nur um 0.09 ppm nach höherer Feldstärke verschoben wird. **5a** und **5b** zeigen auch im Bereich der aromatischen Protonen einen Unterschied, der ebenfalls im Sinne der getroffenen Zuordnung gedeutet werden kann: Während bei **5a** die Absorptionen der sieben aromatischen Protonen fast zusammenfallen, sind in **5b** die beiden Protonen des 2.4.6-Tri-tert.-butyl-phenyl-Ringes ($\tau = 2.54$) deutlich abgesetzt von den fünf aromatischen Protonen der Benzyl-Gruppe, die ein auseinandergezogenes Multipllett bei höherer Feldstärke bilden. Es liegt nahe anzunehmen, daß bei **5b** die aromatischen Protonen des Benzyl-Restes in unterschiedlichem Maße dem abschirmenden Einfluß des anderen aromatischen Ringes ausgesetzt sind.

In den IR-Spektren von **5a** und **5b** findet man im festen Zustand (KBr-Preßlinge) die Amid I-Banden bei $1622/\text{cm}$ bzw. $1632/\text{cm}$. Dieser Unterschied ist offenbar durch

¹²⁾ Eine Röntgenstrukturanalyse der Isomeren **5a** und **5b** ist beabsichtigt.

¹³⁾ Vgl. N. S. Bhacca und D. H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden Day Inc., San Francisco 1964, S. 161 ff.; dort weitere Literaturangaben.



Abbild. 1. ¹H-NMR-Spektren der reinen Isomeren **5a** und **5b** (CDCl₃, 60 MHz)

verschiedene zwischenmolekulare Wechselwirkungen im Kristallgitter bedingt; er verschwindet in Lösung (**5a** und **5b**: 1640/cm in CCl₄), doch bleiben auch hier charakteristische Differenzen im Gebiet zwischen 1200 und 1500/cm bestehen. — Im UV-Spektrum liegt das Maximum für beide Isomeren bei 213.5 mμ; die Extinktionen sind geringfügig verschieden (**5a**: ε = 2.63 · 10⁴; **5b**: 2.80 · 10⁴; in Cyclohexan).

Besonders interessant ist ein Vergleich der Massenspektren, deren Molekülpeaks bei $m/e = 393$ für beide Verbindungen das erwartete Molekulargewicht bestätigen. Die intensivsten Peaks der Spektren (70 eV, 70–80°) erscheinen bei der Massenzahl 273, die dem 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoyl-Kation entspricht. Bezogen auf diesen Basispeak sind die relativen Intensitäten aller übrigen Fragment-Ionen¹⁴⁾ in den Spektren von **5a**

¹⁴⁾ Einzelheiten s. Dissertat. D. Lauer, Univ. Heidelberg 1967.

und **5b** nahezu gleich. Die relativen Intensitäten der Molekelpeaks betragen jedoch bei **5a** 27.1%, bei **5b** dagegen nur 7.6%. Dies bedeutet erstens, daß die beiden Isomeren auch unter den angegebenen Bedingungen der Massenspektrometrie ihre Identität bewahren. Zweitens bestätigt dieser Befund die Zuordnung der Rotationsisomeren; denn **5b**, dessen Hauptfragmentierung um etwa den Faktor 3.5 leichter erfolgt, ist die sterisch ungünstigere Verbindung, die sich auch als das thermodynamisch instabilere Isomere erweist.

Kinetik der Äquilibration der Isomeren

Durch Erhitzen in Hexachlorbutadien auf 160–180° wird von beiden Isomeren aus ohne Nebenreaktion das Gleichgewicht erreicht, in dem nach den ¹H-NMR-Spektren das sterisch günstigere Isomere **5a** weit überwiegt.¹⁾ Für eine 0.58 molare Lösung in 1-Chlor-naphthalin/Benzotrithlorid (1:1)¹⁵⁾ bei 120 ± 0.1° wurde $K = [\mathbf{5b}]/[\mathbf{5a}]$ zu 0.12 ± 0.01 ermittelt. Daraus ergibt sich für die Isomerisierung **5b** → **5a** die Freie Reaktionsenthalpie $\Delta G = -1.66 \pm 0.07$ kcal/Mol. Innerhalb des recht engen Temperaturbereichs, in dem die Bestimmung von K möglich war, hat sich nur eine geringe Temperaturabhängigkeit ergeben; für 165° wurde $K = 0.14 \pm 0.02$ ermittelt.

Im reversiblen System



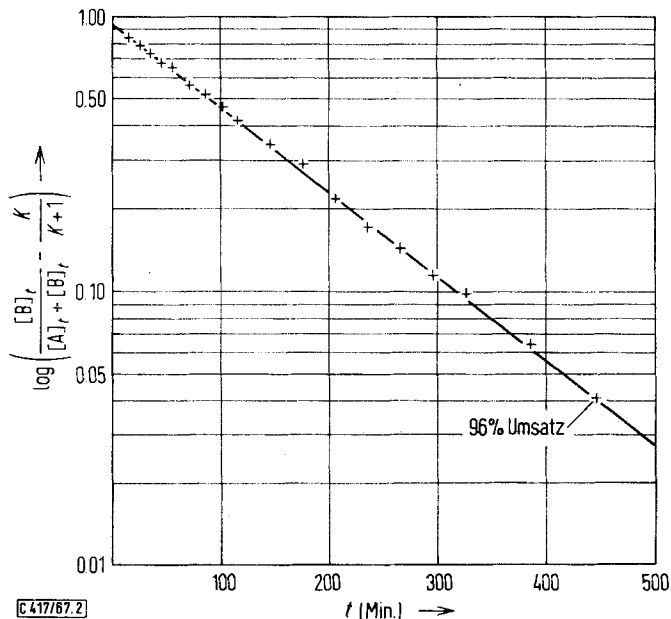
wird das Gleichgewicht nach dem Zeitgesetz 1. Ordnung mit $(k_a + k_b)$ als effektiver Geschwindigkeitskonstante erreicht. Die Kinetik der Isomerisierung wurde ausgehend von reinem **5b** verfolgt, da von hier aus die Äquilibration mit den größten Konzentrationsänderungen verbunden ist. Als Maß für die jeweiligen Konzentrationen — $[A]_t$ für **5a** und $[B]_t$ für **5b** — wurden die Integrale der beiden Methylen-Absorptionen gemessen (die Integration der Methyl-Signale wird durch die Seitenbanden der tert.-Butyl-Absorptionen erschwert). Man führte die Integration für jedes t mindestens dreimal aus und benutzte die entsprechend gemittelten Quotienten $\frac{[B]_t}{[A]_t + [B]_t}$ für die folgende Geschwindigkeitsgleichung, die von *Mannschreck*^{6,8)} angegeben wurde (diese Gleichung bietet den methodischen Vorteil, daß keine absoluten Konzentrationsbestimmungen, sondern nur die zur Zeit t bestimmten Verhältnisse der NMR-Integrale in sie eingehen):

$$\log \left(\frac{[B]_t}{[A]_t + [B]_t} - \frac{K}{K+1} \right) = - \frac{k_a + k_b}{2.303} \cdot t + \log \frac{K}{K+1}$$

Aus der Neigung der Geraden in Abbild. 2 ergibt sich $(k_a + k_b)$; die Halbwertszeit, mit der das Gleichgewicht erreicht wird, beträgt 97 ± 6 Min. Unter Verwendung von $K = k_a/k_b$ erhält man die folgenden Geschwindigkeitskonstanten für die beiden Reaktionsrichtungen: $k_a = (1.3 \pm 0.2) \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$; $k_b = (10.6 \pm 0.8) \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$.

¹⁵⁾ Dieses Lösungsmittelgemisch, das für NMR-Messungen über einen großen Temperaturbereich verwendbar ist, wurde benutzt, um den Vergleich mit den von *Mannschreck*^{6,8)} ermittelten Werten zu ermöglichen.

Mit Hilfe der Eyring-Gleichung kann man daraus die Freien Enthalpien der Aktivierung $\Delta G_a^\ddagger = 32.0 \pm 0.1$ kcal/Mol und $\Delta G_b^\ddagger = 30.3 \pm 0.1$ kcal/Mol berechnen¹⁶⁾.



Abbild. 2. Diagramm $\log \left(\frac{[B]_t}{[A]_t + [B]_t} \cdot \frac{K}{K+1} \right)$ gegen t für die Isomerisierung $5a \rightleftharpoons 5b$ in 1-Chlor-naphthalin/Benzotrichlorid (1:1) bei $120 \pm 0.1^\circ$

Die erhaltenen ΔG^\ddagger -Werte können mit den nach den Angaben von *Mannschreck*, *Mattheus* und *Rissmann*⁶⁾ auf 120° umgerechneten Werten für die rotationsisomeren 2.4.6-Trimethyl-benzamide (**1**, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = 2.4.6\text{-(CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$) verglichen werden: $\Delta G_a^\ddagger = 23.1 \pm 0.9$, $\Delta G_b^\ddagger = 22.6 \pm 0.7$ kcal/Mol. Der Ersatz der *o*-Methyl-Gruppen durch *o*-tert.-Butyl-Gruppen bewirkt also eine Erhöhung der Rotationsbarriere um etwa 8 bis 9 kcal/Mol. Unter Berücksichtigung der auf S. 865 durchgeführten Abschätzung entfallen von der Rotationsbehinderung, die die beträchtliche Stabilität der Isomeren **5a** und **5b** bedingt, rund 45% auf zusätzliche sterische Effekte. Eine solche Aufteilung der Beiträge zur Rotationsbarriere stimmt in der Größenordnung auch überein mit Ergebnissen, die an Benzophenonen mit entsprechender sterischer Hinderung erhalten wurden¹⁷⁾.

Rotationsisomere 1-[2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoyl]-benzimidazole (**6a** und **6b**)

Nach der erfolgreichen Trennung von **5a** und **5b** war es von Interesse, ob auch bei Azoliden der 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure noch eine für die Isomerentrennung ausreichende Rotationsbehinderung vorliegen würde. Bei Carbonsäure-azoliden wird dadurch, daß das Elektronenpaar am Amid-Stickstoff in das cyclische π -Elektronen-

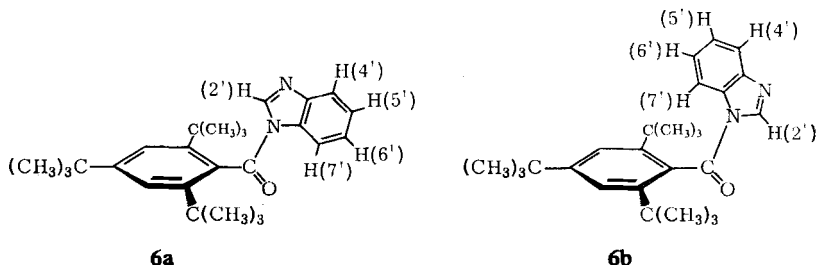
¹⁶⁾ Zur Fehlerabschätzung s. *D. Lauer*, Dissertat., Univ. Heidelberg 1967.

¹⁷⁾ *D. Lauer* und *H. A. Staab*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 177.

system der Fünfringe einbezogen ist, die Amid-Mesomerie geschwächt, worauf die besonderen chemischen und physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungsgruppe zurückgeführt wurden¹⁸⁾.

Darstellung und Eigenschaften

Bei der Umsetzung von **2** mit Benzimidazol in Tetrahydrofuran im Molverhältnis 1:2 entstand das Benzimidazolid praktisch quantitativ. Nach dem ¹H-NMR-Spektrum enthielt das Rohprodukt die Isomeren **6a** und **6b** etwa im Verhältnis 1:2. Präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel ermöglichte die Trennung der Isomeren, die verschiedene Schmp. zeigten und bei Raumtemperatur völlig stabil sind.



Die für **6a** und **6b** angegebene Formulierung basiert auch hier auf den ¹H-NMR-Spektren. Im Spektrum von **6b** beobachtet man ein scharfes Signal der Intensität 1 bei $\tau = 1.08$, ein Multiplett der Gesamtintensität 5 zwischen $\tau = 2.1$ und 3.3 , in dem ein Singulett bei $\tau = 2.40$ enthalten ist. Besonders auffallend ist für eine Verbindung der vorliegenden Struktur ein Signal der Intensität 1 bei $\tau = 4.80$, das in erster Näherung als Dublett ($J = 8$ Hz) erscheint. Die Absorptionen für die *o*- und *p*-tert.-Butyl-Gruppen bei $\tau = 8.76$ bzw. 8.56 sind im Vergleich zu den entsprechenden Absorptionen des anderen Isomeren ($\tau = 8.72$ und 8.61) nach höherer bzw. niedrigerer Feldstärke auseinandergerückt, was auf Grund der Formulierung **6b** wegen des Anisotropie-Einflusses des Benzimidazol-Ringes verständlich ist. Das Singulett bei niedrigstem Feld wird durch Vergleich mit dem aus 1,2-Dideutero-benzimidazol erhaltenen selektiv deuterierten Produkt (s. unten) dem H(2') des Benzimidazol-Restes zugeordnet. Bei dem Singulett bei $\tau = 2.40$ handelt es sich zweifellos um die beiden Protonen des 2,4,6-Tri-tert.-butyl-phenyl-Ringes; die drei übrigen Protonen, die zu der Absorption im normalen aromatischen Bereich beitragen, sind offensichtlich H(4'), H(5') und H(6') des Benzimidazol-Sechsrings. Das „Dublett“ bei $\tau = 4.80$ wird also dem H(7') zugeordnet, das auf Grund seiner Orientierung zum nahe benachbarten Aryl-Ring besonders stark abgeschirmt ist. Diese Zuordnung stimmt mit der beobachteten Kopplung mit einem *o*-ständigen Proton überein, der noch eine schlecht aufgelöste *m*-Kopplung ($1-2$ Hz) überlagert ist.

Wie zu erwarten war, kehren sich die Einflüsse der magnetischen Anisotropie auf das Benzimidazol-System bei **6a** gerade um. Das Multiplett der Sechsring-Protonen H(4'), H(5') und H(6') ist insgesamt etwas nach niedrigerer Feldstärke verschoben ($\tau = 2.0-2.7$). In dieses Multiplett fallen das Singulett der beiden aromatischen

¹⁸⁾ Vgl. hierzu H. A. Staab, Angew. Chem. **74**, 407 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 351 (1962); dort weitere Literaturhinweise.

Protonen der 2.4.6-Tri-tert.-butyl-phenyl-Gruppe ($\tau = 2.45$) und das im Vergleich zu **6b** beträchtlich nach höherer Feldstärke verschobene H(2')-Singulett ($\tau = 2.60$), dessen Zuordnung auch hier durch das NMR-Spektrum der entsprechend deuterierten Verbindung gesichert ist. Die H(7')-Resonanz — für **6b** bei $\tau = 4.80$ — erscheint für **6a** als Multipllett bei $\tau = 1.4-1.6$.

Die für die Zuordnung der NMR-Spektren benötigten, in der 2'-Position deuterierten Verbindungen wurden durch Umsetzung von **2** mit 1.2-Dideutero-benzimidazol dargestellt, das durch direkten H/D-Austausch erhalten worden war¹⁹⁾.

Im IR-Spektrum liegen die Carbonyl-Banden von **6a** und **6b** — wie es für Azolide typisch ist¹⁸⁾ — relativ kurzweilig. Für **6a** findet man eine scharfe Bande bei 1720/cm, für **6b** dagegen eine aufgespaltene Absorption bei 1722 und 1709/cm (in KBr). Im Gegensatz zu **6a** tritt bei **6b** eine relativ intensive Absorption bei 3097/cm auf, die der C—H(2')-Valenzschwingung zuzuordnen ist. Sowohl die aufgespaltene Carbonyl-Bande als auch diese intensive Absorption könnten auf eine zwischenmolekulare C—H...O-Wasserstoffbrücke zurückgeführt werden, die hier durch die relativ hohe „Acidität“ des H(2')-Protons ermöglicht wird, jedoch aus sterischen Gründen im Kristallgitter von **6a** weniger wahrscheinlich ist. In CHCl₃ liegen die Carbonyl-Banden für beide Isomeren bei 1718/cm, doch bleiben Unterschiede im längerweiligen Bereich auch in Lösung bestehen. — Die UV-Spektren von **6a** und **6b** unterscheiden sich überraschend stark [**6a**: $\lambda_{\max} = 241$ ($\epsilon = 31200$); 277 (4700); 286 (5700); 296 m μ (5200); **6b**: $\lambda_{\max} = 240$ ($\epsilon = 20600$); 271 (4700); 279 (5160); 288 (6500); 299 m μ (5750)]. Das Spektrum von **6a** ist dem des 1-[*p*-tert.-Butyl-benzoyl]-benzimidazols sehr ähnlich.

Die Massenspektren von **6a** und **6b** zeigen — wenn auch erheblich weniger ausgeprägt — einen entsprechenden Unterschied wie die von **5a** und **5b**: Die Hauptfragmentierung des Molekeliens ($m/e = 390$), die zu dem 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoyl-Kation der Massenzahl 273 führt, ist bei dem instabileren Isomeren **6b** gegenüber **6a** etwas erleichtert.

Kinetik der Äquilibrierung

Auch bei den Isomeren **6a** und **6b** stellt sich beim Erhitzen in Lösung von beiden Seiten her ein Gleichgewicht ein, für das die Gleichgewichtskonstante $K = [\mathbf{6b}]/[\mathbf{6a}]$ bei $80 \pm 0.1^\circ$ in Hexachlorbutadien zu 0.21 ± 0.04 bestimmt wurde. Der Unterschied der Freien Enthalpie der beiden Isomeren ist $\Delta G = 1.1 \pm 0.2$ kcal/Mol.

Zur Bestimmung der Äquilibrierungs-Kinetik wurde von **6b** ausgegangen. Die Konzentrationsänderungen wurden den Integralen des Singuletts bei $\tau = 1.08$ und des Multipletts zwischen $\tau = 1.4$ und 1.6 entnommen. Für $80 \pm 0.1^\circ$ in Hexachlorbutadien ergaben sich die folgenden kinetischen Parameter: Halbwertszeit der Äquilibrierung $t_{0.5} = 158 \pm 17$ Min.; $k_a = (13 \pm 5) \cdot 10^{-6}$ sec⁻¹; $k_b = (60 \pm 9) \cdot 10^{-6}$ sec⁻¹; $\Delta G_a^\ddagger = 28.7 \pm 0.3$ kcal/Mol und $\Delta G_b^\ddagger = 27.6 \pm 0.3$ kcal/Mol.

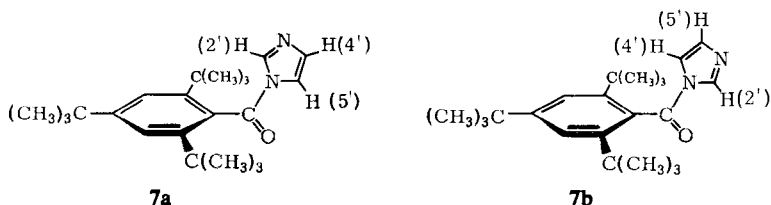
Diese Ergebnisse lassen sich zwar nicht exakt mit den bei **5a/5b** erhaltenen vergleichen, weil hier wegen der Absorptionsmessung im aromatischen Bereich nicht das dort verwendete Lösungsmittelgemisch benutzt werden konnte. Man sieht aber qualitativ, daß bei **6a/6b** die Rotationsbarriere gegenüber **5a/5b** deutlich herabgesetzt ist. Da der Ersatz der Methylbenzylamino-Gruppe durch den Benzimidazolyl-Rest die sterische Situation im Grundzustand und im Übergangszustand der Rotation nicht im Sinne einer Erleichterung der Rotation verändern sollte, führen wir den beobachteten Effekt auf die herabgesetzte C—N-Bindungsordnung in **6** zurück.

¹⁹⁾ Vgl. hierzu A. Mamschreck, W. Seitz und H. A. Staab, Ber. Bunsenges. physik. Chem. **67**, 470 (1963).

Andere Amide der 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure

N-[2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoyl]-imidazol (7)²⁰⁾

Das Imidazolid der 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure wurde aus der Säure mit *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol²¹⁾ sowie über das Säurechlorid **2** mit Imidazol erhalten. Der Schmelzpunkt von 193 – 195° war nach 2stdg. Erhitzen auf 200° unverändert. Obwohl die Dünnschicht-Chromatographie keine Auftrennung erkennen ließ, zeigte das ¹H-NMR-Spektrum das Vorliegen zweier Isomerer, deren drei Imidazol-Protonen jeweils ein AKX-System bilden. Die Zuordnung zu **7a** und **7b** geschah auf Grund der durch die Integration gegebenen Zusammengehörigkeit der Signale und der Abschätzung der Anisotropie-Einflüsse unter Berücksichtigung des Vergleichs mit dem entsprechend synthetisierten, in 2'-Stellung deuterierten Imidazolid. Es ergeben sich so für die Imidazol-Protonen des Isomeren **7a** die τ -Werte (in CDCl₃) ~2.9 [H(2')], 2.87 [H(4')] und 2.2 [H(5')] sowie für **7b** 1.5 [H(2')], 3.1 [H(4')] und 3.6 [H(5')]. Aus der Integration läßt sich das Isomeren-Verhältnis 5 : 2 zugunsten von **7a** ableiten.



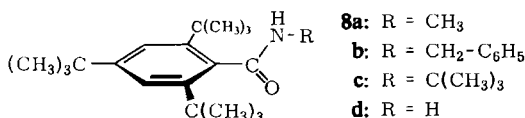
Beim Erhitzen von **7a/7b** in CDBr₃ beginnt schon bei etwa 120° eine Koaleszenz der korrespondierenden Signale. Eine Bestimmung der kinetischen Parameter für die Isomerisierung nach der Methode der Linienverbreiterung stößt hier wegen des von 1:1 abweichenden Isomerenverhältnisses auf Schwierigkeiten. Die Hochtemperatur-Spektren gestatten aber mit Sicherheit die Aussage, daß hier eine Isomerentrennung bei Raumtemperatur wegen der hohen Isomerisierungsgeschwindigkeit ausgeschlossen ist. Zu der im Vergleich zu **5a/5b** und **6a/6b** beträchtlich reduzierten Rotationsbarriere ($\Delta G^\ddagger < 23$ kcal/Mol) tragen hier sicher zwei Effekte bei: Erstens ist bei Imidazoliden die C–N-Bindungsordnung noch weiter herabgesetzt als bei Benzimidazoliden¹⁸⁾; zweitens ist bei **7a/7b** der Übergangszustand der Rotation sterisch weniger behindert als bei den Isomerenpaaren, bei denen eine präparative Trennung möglich war.

Sekundäre Amide der 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure (8)

Aus **2** und den entsprechenden primären Aminen wurden *N*-Methyl- (**8a**), *N*-Benzyl- (**8b**) und *N*-tert.-Butyl-2.4.6-tri-tert.-butyl-benzamid (**8c**) nahezu quantitativ dargestellt. Bei **8a** – **c** konnte weder bei Raumtemperatur noch bei 150° (Hexachlorbutadien) das Auftreten einer zweiten Methyl-, Methylen- bzw. tert.-Butyl-Absorption beobachtet werden, selbst dann nicht, als durch Deuterierungen am Stickstoff die Signalhöhe vergrößert wurde. Da beim entsprechenden *N,N*-Dimethylamid **4** die Rotationsbehinderung noch ungewöhnlich groß ist (S. 866), kann bei den Verbindungen **8** die

²⁰⁾ Teilweise unter Mitarbeit von Frau Dr. D. Wurmb-Gerlich und Herrn Dr. A. Mannschreck.

²¹⁾ H. A. Staab und K. Wendel, Chem. Ber. **96**, 3374 (1963).



Rotation kaum bereits bei Raumtemperatur so schnell sein, daß im ¹H-NMR-Spektrum über die Signale der Rotationsisomeren gemittelt wird. Es wird vielmehr angenommen, daß bei der Synthese der Verbindungen **8a**–**c** nur das bei den sekundären Amidien besonders bevorzugte *trans*-Isomere entsteht. In der Tat entsprechen die chemischen Verschiebungen der *N*-Methyl-Protonen in **8a** ($\tau = 7.13$, CDCl₃) und der Methylen-Protonen des Benzyl-Restes in **8b** ($\tau = 5.33$) recht genau den τ -Werten der *trans*-ständigen Methyl- und Methylen-Absorptionen in **5b** bzw. **5a**.

Das am Stickstoff unsubstituierte 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzamid (**8d**) wurde aus **2** und konz. Ammoniak erhalten. Wegen der besonders geringen Löslichkeit dieser Verbindung und der sehr breiten N–H-Absorption konnte die Geschwindigkeit der Rotation um die C–N-Bindung von **8d** bisher nicht bestimmt werden.

Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse

Bei Amidien der 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure kann die normale, durch Mesomerie verursachte Behinderung der freien Drehbarkeit um die C–N-Bindung sterisch so verstärkt werden, daß die Rotationsisomeren **5a/5b** und **6a/6b** als bei Raumtemperatur völlig stabile Verbindungen erhalten werden. Es handelt sich hier um die erste präparative Isolierung der Rotationsisomeren-Paare von Carbonsäureamidien.

Von Barton, Beckwith und Goosen²²⁾ wurde *N*-Jod-stearinsäureamid in zwei verschiedenen Kristallformen isoliert. Da in Lösung offenbar keine Eigenschaftsunterschiede zwischen beiden Formen bestehen und überdies bei ähnlichen *N*-Jod-amiden jeweils nur eine Form erhalten wurde, liegt die Annahme einer Dimorphie nahe. – Kurz nach der Publikation¹⁾ unserer Ergebnisse über die präparative Trennung von **5a** und **5b** berichteten Toldy und Radics²³⁾ über die Isolierung zweier Formen des *O,N*-Diformyl-5 α -solasodanols, die als rotationsisomere Formamide aufgefaßt wurden. Obwohl eine gegenseitige Umwandlung der Isomeren bei höherer Temperatur in diesem Fall wegen der Zersezlichkeit der Verbindungen nicht beobachtet werden konnte, erscheint die gegebene Deutung nicht unwahrscheinlich, da sich bei der genannten Verbindung zu der an sich schon höheren Potentialbarriere der Formamide noch – ähnlich wie bei unseren Verbindungen – eine sterische Rotationsbehinderung addiert*). – Bei Thiocarbonsäureamidien, bei denen die Freie Enthalpie der Aktivierung für die Rotation um die C–N-Bindung um rund 4–5 kcal/Mol höher liegt als bei den entsprechend substituierten Carbonsäureamidien, war über die erfolgreiche präparative Trennung von Rotationsisomeren von Mannschreck²⁴⁾ berichtet worden.

*) *Ann. b. d. Korr.* (11.1.1968): Nach Abschluß unserer Arbeit und Publikation ihrer wichtigsten Ergebnisse¹⁾ wurde über die Trennung weiterer rotationsisomerer Carbonamide berichtet, bei denen in völliger Analogie zu unseren Verbindungen die Rotationsbarriere durch sterische Effekte erhöht ist: J. P. Chupp und J. F. Olin, *J. org. Chemistry* **32**, 2297 (1967); H. Kessler und A. Rieker, *Liebigs Ann. Chem.* **708**, 57 (1967).

²²⁾ D. H. R. Barton, A. L. J. Beckwith und A. Goosen, *J. chem. Soc. [London]* **1965**, 181.

²³⁾ L. Toldy und L. Radics, *Tetrahedron Letters [London]* **1966**, 4753.

²⁴⁾ A. Mannschreck, *Angew. Chem.* **77**, 1032 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 985 (1965); vgl. auch W. Walter, G. Maerten und H. Rose, *Liebigs Ann. Chem.* **691**, 25 (1966).

Die in der vorliegenden Arbeit behandelten Ergebnisse könnten für die Frage interessieren, wie weitgehend die Stabilität der koplanaren Anordnung der Amid-Gruppe in der Sekundär- und Tertiärstruktur von Proteinen durch sterische Effekte beeinflusst werden kann. — Es sei weiter an den hier behandelten Beispielen darauf hingewiesen, wie wenig sinnvoll eine Unterscheidung von „Konfigurationsisomeren“ und „Konformationsisomeren“ ist, die sich nur auf die präparative Isolierbarkeit als Unterscheidungskriterium stützt²⁵⁾. Da es sich bei der Isomerisierung **5a** \rightleftharpoons **5b** oder **6a** \rightleftharpoons **6b** prinzipiell um einen ganz analogen Prozeß handelt wie bei Carbonsäureamiden, bei denen die Isomeren zwar mit physikalischen Methoden nachgewiesen, jedoch nicht isoliert werden können, vermeiden wir hier eine solche Unterscheidung und sprechen stattdessen allgemein von „Rotationsisomeren“.

Herrn Dr. A. Mannschreck danken wir sehr für zahlreiche Anregungen, die für diese Arbeit überaus nützlich waren. Herrn R. Vogt sei für die Mithilfe am präparativen Teil, Herrn Dr. Ch. Wünsche für die Aufnahme der Massenspektren gedankt.

Beschreibung der Versuche

Allgemeines: ¹H-NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60-Spektrometer bei 60 MHz gemessen. Die Hochtemperaturspektren wurden mit Octamethylcyclotetrasiloxan als internem Standard aufgenommen; die angegebenen τ -Werte sind auf Tetramethylsilan umgerechnet. Bei den kinetischen Messungen erhitzte man die Lösungen im NMR-Röhrchen in einem Ultrathermostaten. Zur Messung wurde in Eiswasser abgekühlt und anschließend bei 32°C gemessen. — Die Massenspektren wurden mit dem Atlas CH4-Spektrometer aufgenommen, die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Spektrometer 21, die UV-Spektren mit dem Beckman-DK 1-Gerät.

2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure: 28 g (86 mMol) *2.4.6-Tri-tert.-butyl-brombenzol*⁹⁾ löste man in 300 ccm absol. Äther. Unter N₂ wurden 64 ccm (91 mMol) einer 1.42 *m* Lösung von *n*-Butyllithium in Äther hinzugefügt. Nach 3stdg. Rühren kühlte man, versetzte mit einem Überschuß von festem CO₂ und ließ über Nacht stehen. Übliche Aufarbeitung erbrachte 19 g (76%) der Säure vom Schmp. 290–294°. Aus Benzin (60–70°)/Benzol (2:1) kristallisierte das farblose Reinprodukt mit Schmp. 298–300° (Lit.⁹⁾: 297°).

2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoylchlorid (2): Zu 3.00 g (10.4 mMol) der Säure in 80 ccm absol. Äther fügte man 4 g (34 mMol) frisch über Leinöl dest. SOCl₂ und einige Tropfen Pyridin in Äther. Nach eintägigem Aufbewahren bei Raumtemp. wurde durch eine Fritte filtriert und an der Ölpumpe zur Trockne gebracht: 3.12 g (98%) vom Schmp. 150–155°; aus Benzin (60–70°) Schmp. 151–155°.

C₁₉H₂₉ClO (308.9) Ber. C 73.88 H 9.46 Cl 11.48 Gef. C 74.11 H 9.56 Cl 11.33

Für die folgenden Umsetzungen wurde das Rohprodukt eingesetzt, das nach 3tägigem Stehenlassen von 8.00 g (27.6 mMol) Säure mit 100 g SOCl₂ und anschließendem Abdestillieren des überschüss. SOCl₂ anfiel.

2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure-methylester (3): Aus 3.00 g (10.4 mMol) Säure wie vorstehend dargestelltes **2** wurde in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran unter Rühren mit einer methanolischen Lösung von Natriummethanolat (aus 300 mg = 13 mg-Atom Natrium und

²⁵⁾ Zu diesem terminologischen Problem vgl. z. B. auch J. D. Roberts und M. C. Caserio, Basic Principles of Organic Chemistry, S. 159, W. A. Benjamin, New York 1964; K. Weiniges, W. Kaltenhäuser und F. Nader, Fortschr. chem. Forsch. 6, 383 (1966); dort weitere Literaturangaben.

30 ccm Methanol) versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde i. Vak. eingedampft. Nach Waschen mit Wasser, Filtrieren und Trocknen 3.0 g (96%) **3** vom Schmp. 93–96°; aus Methanol Schmp. 95–97° (Lit.⁹⁾: 96–98°); der Misch-Schmp. mit nach Lit.⁹⁾ dargestelltem **3** ergab keine Depression.

N,N-Dimethyl-2.4.6-tri-tert.-butyl-benzamid (**4**): Aus 3.9 g (13.4 mMol) Säure erhaltenes **2** löste man in 120 ccm absol. Äther. Dann leitete man bis zur Sättigung trockenes Dimethylamin ein, filtrierte vom Dimethylammoniumchlorid-Niederschlag ab und dampfte i. Vak. zur Trockne ein: 4.1 g (96%) vom Schmp. 110–120°. Umkristallisation aus Dimethylsulfoxid und anschließende Sublimation bei 95°/10⁻³ Torr ergab 3.03 g (71%) vom Schmp. 128–129°.

C₂₁H₃₅NO (317.5) Ber. C 79.44 H 11.11 N 4.41 Gef. C 79.58 H 10.94 N 4.50

N-Methyl-*N*-benzyl-2.4.6-tri-tert.-butyl-benzamid (**5a**, **b**): Aus 8.00 g (27.6 mMol) Säure dargestelltes **2** wurde in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 6.62 g (54.7 mMol) Methylbenzylamin, in wenig Tetrahydrofuran gelöst, versetzt. Nach 22stdg. Kochen unter Rückfluß wurde vom Niederschlag (nach Trocknung 4.3 g = 100% Methylbenzylammoniumchlorid) abfiltriert. Das beim Einengen des Filtrats erhaltene Öl kristallisierte im Laufe einiger Tage zu 10.9 g (100%) rohen Isomerenmischung **5a/5b** vom Schmp. 78–105°.

Rotationsisomeres 5b: 7.5 g dieses Rohproduktes wurden mit 60 ccm Methanol versetzt. Nach Abtrennung einer geringen Menge (700 mg) eines unlöslichen Produktes wurde mit Wasser verdünnt. Den Niederschlag filtrierte man ab und kristallisierte mehrmals aus wenig Methanol um: 500 mg (6.7%) des reinen Isomeres **5b** mit Schmp. 152–154°.

C₂₇H₃₉NO (393.6) Ber. C 82.39 H 9.99 N 3.56 Gef. C 82.19 H 10.06 N 3.63

Das abgetrennte, in Methanol unlösliche Produkt bildete nach zweimaligem schnellem Umkristallisieren aus Methanol Kristalle vom Schmp. 177–178°; sie erwiesen sich nach *R_F*-Wert und Misch-Schmp. als 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäureanhydrid (s. unten).

Rotationsisomeres 5a: 0.4 g (1.02 mMol) **5b** erhitzte man 1 Stde. auf 160–170°. Zweimal je 200 mg wurden an zwei Dünnschicht-Platten (40×20 cm, 1.75 mm hoch beschichtet) an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck) mit Chloroform/Essigester (95 : 5) als Laufmittel chromatographiert. Die *R_F*-Werte sind 0.89 (**5a**) und 0.72 (**5b**). Die oberste Zone wurde mit absol. Tetrahydrofuran eluiert. Beim Einengen des Filtrats kristallisierte ein Produkt vom Schmp. 110–114°, das sich nach Sublimation bei 100°/10⁻³ Torr als reines **5a** (Schmp. 116–118°) erwies.

C₂₇H₃₉NO (393.6) Ber. C 82.39 H 9.99 N 3.56 Gef. C 82.39 H 10.03 N 3.61

1-[2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoyl]-benzimidazol (**6**): Zu **2**, aus 5.0 g (17.2 mMol) 2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure dargestellt und in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst, tropfte man bei Raumtemp. eine Lösung von 4.06 g (34.4 mMol) Benzimidazol in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran. Nach 12stdg. Rühren wurde von dem in quantitat. Ausb. entstandenen Benzimidazoliumchlorid abfiltriert und i. Vak. eingeengt: 6.75 g (100%) **6a/6b**-Gemisch vom Schmp. 85–105°.

Rotationsisomere 6a und 6b: 1.4 g des Rohproduktes wurden auf 4 Dünnschicht-Platten (20×40 cm) an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck) mit CHCl₃/CCl₄ (1 : 1) als Laufmittel chromatographiert. Die Zonen um *R_F* = 0.74 und 0.56 wurden mit absol. Tetrahydrofuran eluiert.

Das erste Eluat ergab nach dem Einengen 380 mg (27%) vom Schmp. 137–140°. Aus Benzin (90–100°) erhielt man das reine Isomere **6a** vom Schmp. 140–142°.

C₂₆H₃₄N₂O (390.6) Ber. C 79.96 H 8.78 N 7.17 Gef. C 80.03 H 8.88 N 7.30

Das zweite Eluat ergab entsprechend 580 mg (41 %) rohes **6b** vom Schmp. 112–115°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol besaß das reine Isomere **6b** den Schmp. 122–123°.

$C_{26}H_{34}N_2O$ (390.6) Ber. C 79.96 H 8.78 N 7.17 Gef. C 80.04 H 8.82 N 7.26

1-[2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoyl]-2-deutero-benzimidazol

a) *1.2-Dideutero-benzimidazol*: 2.0 g (16 mMol) *Benzimidazol* wurden 22 Stdn. in 20 ccm (1.08 Mol) D_2O unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten 1.8 g (90 %) *1.2-Dideutero-benzimidazol* vom Schmp. 171–172° aus. Die vollständige Deuterierung in 1- und 2-Stellung wurde durch das 1H -NMR-Spektrum bewiesen.

b) *Rotationsisomere 2'-d-6a und 2'-d-6b*: 1.6 g (13.4 mMol) *1.2-Dideutero-benzimidazol* wurden mit **2**, hergestellt aus 1.93 g (6.7 mMol) *2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure*, in Tetrahydrofuran wie vorstehend umgesetzt. Die entsprechend ausgeführte Isomerentrennung ergab 320 mg (23 %) in 2'-Stellung deuteriertes **6a**; aus Benzin (90–100°) Schmp. 140–142°; Misch-Schmp. mit **6a** ohne Depression. Ferner wurden 500 mg (36 %) des in 2'-Stellung deuterierten **6b** erhalten, aus Methanol Schmp. 120–121°. Misch-Schmp. mit **6b**: keine Depression.

1-[p-tert.-Butyl-benzoyl]-benzimidazol: 10.6 g (90 mMol) *Benzimidazol* in 120 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden zu dem aus 8.0 g (45 mMol) *p-tert.-Butyl-benzoesäure* analog zur Darstellung von **2** erhaltenen *Säurechlorid*, gelöst in 250 ccm Tetrahydrofuran, zuge tropft. Nach 12 Stdn. bei Raumtemp. filtrierte man vom Benzimidazoliumchlorid (quantitat. Ausb.) ab und engte die Lösung i. Vak. ein: 12.4 g (99 %), Schmp. 130–136°. Zweimaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan gab 7.8 g (63 %) reines *Benzimidazolid* mit Schmp. 140–142°.

$C_{18}H_{18}N_2O$ (278.3) Ber. C 77.67 H 6.52 N 10.07 Gef. C 77.85 H 6.48 N 10.18

N-[2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoyl]-imidazol (7)

a) *Mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol*: 1.7 g (5.9 mMol) *2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure* und 4.0 g (25 mMol) *N,N'-Carbonyl-di-imidazol* wurden in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran 25 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Tetrahydrofurans wurde mit Wasser gewaschen, abgesaugt und über P_4O_{10} getrocknet: 1.6 g (80 %), Schmp. 187–190°; der Misch-Schmp. mit dem nach b) gewonnenen Produkt zeigte keine Depression.

b) *Über 2*: Zu der Lösung des aus 1.0 g (3.5 mMol) *2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure* dargestellten *Säurechlorids 2* in 25 ccm Tetrahydrofuran wurden unter Rühren 0.47 g (7 mMol) *Imidazol* in 6 ccm Tetrahydrofuran getropft. Nach 5stdg. Rühren bei Raumtemp. saugte man den gebildeten Niederschlag ab und engte das Filtrat ein. Aus Benzin (100–140°) kristallisierten 0.88 g (75 %) **7** vom Schmp. 193–195°.

$C_{22}H_{32}N_2O$ (340.5) Ber. C 77.60 H 9.47 N 8.23 Gef. C 77.37 H 9.70 N 8.16

N-[2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoyl]-2-deutero-imidazol: 0.80 g (11.5 mMol) *1.2-Dideutero-imidazol* (aus *Imidazol* durch mehrstdg. Kochen mit D_2O) wurden mit **2** analog zu 1.4 g (70 %) *N-[2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoyl]-2-deutero-imidazol* vom Schmp. 192–194° umgesetzt (Misch-Schmp. mit undeuteriertem **7**: keine Depression).

$C_{22}H_{31}DN_2O$ (341.5) Ber. C 77.38 H/D 9.75 N 8.20 Gef. C 77.23 H/D 9.76 N 8.38

N-Methyl-2.4.6-tri-tert.-butyl-benzamid (8a): In eine Lösung von aus 8.0 g (27.6 mMol) *2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure* dargestelltem **2** in 80 ccm Benzin (60–70°) wurde über KOH getrocknetes *Methylamin* bis zur Sättigung eingeleitet. Der Niederschlag (1.8 g Methylammoniumchlorid) wurde abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Einengen der

vereinigten Filtrate ergab 8.4 g (100%) **8a** vom Schmp. 253–255°; nach Umkristallisieren aus wenig Benzol 5.8 g (69%) Reinprodukt vom Schmp. 258–259°.

$C_{20}H_{33}NO$ (303.5) Ber. C 79.15 H 10.96 N 4.62 Gef. C 79.27 H 10.94 N 4.71

N-Methyl-N-deutero-2.4.6-tri-tert.-butyl-benzamid: 2.0 g (6.6 mMol) **8a** wurden in 50 ccm CCl_4 mit 5 ccm (270 mMol) D_2O 5 Tage unter Rückfluß erhitzt. Einengen der Lösung und Trocknen über P_4O_{10} ergab 1.97 g (98%) des deuterierten Produktes mit Schmp. 256–258°; Misch-Schmp. mit undeuteriertem **8a**: keine Depression.

$C_{20}H_{32}DNO$ (304.5) Ber. C 78.89 H/D 11.25 N 4.60 Gef. C 78.93 H/D 11.04 N 4.54

N-Benzyl-2.4.6-tri-tert.-butyl-benzamid (8b): Zu einer Lösung von **2**, dargestellt aus 3.00 g (10.4 mMol) der Säure, in 50 ccm wasserfr. Tetrahydrofuran gab man unter Rühren 2.2 g (20.8 mMol) *Butylamin* in 10 ccm Tetrahydrofuran. Nach 4stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt: 3.7 g (96%) rohes **8b**, von dem 2.9 g bei Umkristallisation aus Benzin (100–140°) 1.8 g (55%) reines **8b** vom Schmp. 197–199° ergaben.

$C_{26}H_{37}NO$ (379.6) Ber. C 82.27 H 9.83 N 3.69 Gef. C 82.20 H 9.70 N 3.93

N-2.4.6-Tetra-tert.-butyl-benzamid (8c): Zu einer Lösung von **2**, bereitet aus 5.0 g (17.3 mMol) der Säure, in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran tropfte man unter Rühren 2.52 g (34.6 mMol) *tert.-Butylamin* in 20 ccm Tetrahydrofuran. Nach 9stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde vom *tert.-Butylammoniumchlorid* (1.9 g) abfiltriert. Das Filtrat ergab 5.42 g (91%) rohes **8c**, nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzin (100–140°) analysenrein mit Schmp. 204 bis 206°.

$C_{23}H_{39}NO$ (345.6) Ber. C 79.94 H 11.38 N 4.05 Gef. C 79.98 H 11.53 N 4.14

2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzamid (8d): Aus 3.00 g (10.4 mMol) Säure dargestelltes **2** wurde in wenig wasserfr. Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren zu einem Überschuß an konz. *Ammoniak* getropft. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet: 0.9 g (30%), Schmp. 318–322°. Mehrfaches Umkristallisieren aus Methanol und Essigester ergab das reine *Amid* vom Schmp. 338–339°.

$C_{19}H_{31}NO$ (289.5) Ber. C 78.84 H 10.80 N 4.84 Gef. C 78.86 H 10.61 N 4.78

Aus dem Filtrat des Reaktionsansatzes konnten durch Ansäuern mit verd. Salzsäure 1.8 g (60%) *2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure* zurückgewonnen werden.

Essigsäure-[2.4.6-tri-tert.-butyl-benzoesäure]-anhydrid: 5.0 g (17.2 mMol) *2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäure* wurden 18 Stdn. mit 50 ccm frisch dest. *Acetanhydrid* unter Rückfluß erhitzt. Die i. Vak. eingengte Lösung ergab 5.4 g (94%) des *gemischten Anhydrids* vom Schmp. 75–77°. Das durch Destillation im Hochvak. (Fraktion 125–140°) erhaltene analysenreine Produkt hatte den niedrigeren Schmp. 73–75°.

$C_{21}H_{32}O_3$ (332.5) Ber. C 75.86 H 9.70 Gef. C 76.11 H 9.71

2.4.6-Tri-tert.-butyl-benzoesäureanhydrid: 2.75 g *Essigsäure-[2.4.6-tri-tert.-butyl-benzoesäure]-anhydrid* wurden in einem Kolben mit Destillationsaufsatz 20 Stdn. auf 160–200° erhitzt. Die beim Versetzen mit etwas Methanol kristallin erstarrte Schmelze wurde zweimal im Hochvak. bei 130° sublimiert: 0.55 g, Schmp. 180–181°.

$C_{38}H_{58}O_3$ (562.8) Ber. C 81.09 H 10.39 Gef. C 81.13 H 10.50

[417/67]