

Horst Kessler*) und Dieter Leibfritz**)

Nachweis innermolekularer Beweglichkeit durch NMR-Spektroskopie, XXIII^{1,2)}

Mechanismus der *syn-anti*-Isomerisierung in Iminen. Diastereotopie und Enantiotopie

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 25. September 1970)

In *o,o'*-diisopropyl-substituierten Anilen des Typs $X_2C=N$ -Aryl (**1**–**4**) wird temperaturabhängige magnetische Nichtäquivalenz der geminalen Methylgruppen im Isopropylrest gefunden. Die Energiebarriere des Verschwindens der magnetischen Nichtäquivalenz (Enantiotopomerisierung) ist derjenigen der *syn-anti*-Topomerisierung vergleichbar. In unsymmetrischen Anilen ($XX'C=N$ -Aryl; $X \neq X'$) ist die Barriere größer als diejenige der *syn-anti*-Isomerisierung. Daraus läßt sich abschätzen, daß auf 10^8 Inversionsvorgänge am doppelt gebundenen Stickstoff in **8** weniger als eine Rotation um die CN-Doppelbindung kommt. Der Mechanismus der planaren Inversion wird ausführlich diskutiert. Eine Nomenklatur zur Unterscheidung von Molekülen, die durch Austausch chemisch gleicher Molekülgruppen entstehen (manchmal „entartete Isomere“ genannt), wird vorgeschlagen und kurz erläutert.

Detection of Intramolecular Mobility by N.M.R. Spectroscopy, XXIII^{1,2)}

Mechanism of the *syn-anti*-Isomerization in Imines. Diastereotopy and Enantiotopy

A temperature-dependent magnetic nonequivalence of the geminal CH_3 groups of *o,o'*-diisopropyl substituted anils ($X_2C=N$ -Aryl) has been found. This phenomenon („enantiotopomerization“) requires the same energy as the *syn-anti*-topomerization. In unsymmetrical anils ($XX'C=N$ -Aryl, $X \neq X'$) the barrier of enantiotopomerization is much higher than the one of the *syn-anti*-isomerization. This leads to the conclusion that during 10^8 inversion processes in **8** less than one rotation occurs. The mechanism of planar inversion is discussed in detail. A nomenclature for description of molecules that are formed by exchange of chemically identical groups (degenerate isomers) is proposed and briefly discussed.

Als logische Konsequenz der sp^2 -Hybridisierung des Imin-Stickstoffs in der CN-Doppelbindung folgt die Existenz von *syn-anti*-Isomeren. Deren gegenseitige Umwandlung könnte nicht nur durch Rotation um die CN-Doppelbindung, sondern auch unter Umhybridisierung des Imin-Stickstoffs durch Inversion erfolgen. Auf diese Möglichkeit wies schon E. Hückel im Jahre 1930 hin³⁾. Erst die modernen spektroskopischen Methoden erlauben systematische Studien des Mechanismus der *syn-anti*-Isomerisierung. Sie führten trotz einiger gegenteiliger Auffassungen⁴⁾ zur Erkenntnis,

*) Neue Anschrift: Institut für Organische Chemie der Universität, 6 Frankfurt/Main.

***) Z. Zt. California Institute of Technology, Pasadena, California, USA.

1) XXII. Mittel.: H. Kessler und H. O. Kalinowski, Angew. Chem. **82**, 666 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. **9**, 641 (1970).

2) Vorläufige Mittel.: H. Kessler und D. Leibfritz, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 1423.

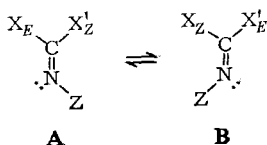
3) E. Hückel, Z. Physik **60**, 455 (1930).

4) N. P. Marullo und E. H. Wagener, J. Amer. chem. Soc. **88**, 5034 (1966); E. H. Wagener, Dissertation Abstracts B **28**, 4954 (1968).

daß die Inversion der thermisch schnellste Vorgang ist, d. h., die unkatalysierte thermische *syn-anti*-Isomerisierung also durch Inversion erfolgt⁵⁾. Die vorliegende Arbeit liefert einen neuen Beweis für den Inversionsmechanismus und erstmalig eine Abschätzung einer möglichen Beteiligung der Rotation bei der Isomerisierung.

Nomenklatur

Mit Hilfe spektroskopischer Methoden ist es möglich, die gegenseitige Umwandlung von chemisch identischen Molekülen zu beobachten und zu messen. Es ist sinnvoll, solche Prozesse so zu klassifizieren, daß eine Unterscheidung der Umwandlungen Bild—Spiegelbild von Umwandlungen anderer Art möglich wird. Beispielsweise führt die *syn-anti*-Isomerisierung die Moleküle **A** und **B** ineinander über.



Ist $X = X'$, so sind **A** und **B** chemisch identisch. Der Prozeß beruht auf einem Austausch diastereotoper⁶⁾ Gruppen ($X = X'$). Wir nennen daher **A** und **B** Topomere⁷⁾ und deren gegenseitige Umwandlung Diastereotopomerisierung. Topomere sind demnach Species, die sich nur in der Stellung von (gedanklich) markierten, aber chemisch identischen Gruppen unterscheiden. Sind letztere dagegen verschieden, so erhält man Isomere; ist also $X \neq X'$, so sind **A** und **B** isomer und der Prozeß $A \rightleftharpoons B$ stellt eine Diastereo(iso)merisierung dar.

Die diastereotopen Positionen können nach der neueren *Z-E*-Nomenklatur⁸⁾ für *cis-trans*-Isomere bzw. *syn-anti*-Isomere als pro-*Z* ($\equiv X_Z$) und pro-*E* ($\equiv X_E$) bezeichnet werden. Der Substituent *X* wandert also bei der *syn-anti*-Topomerisierung von der *E*- in die *Z*-Stellung und umgekehrt. In gleicher Weise werden enantiotope Gruppen in prochiralen Molekülen als pro-*R* ($\equiv X_R$) und pro-*S* ($\equiv X_S$) bezeichnet.

Andererseits führt die pyramidale Inversion des Stickstoffs in **C** und **D** zum Austausch der enantiotopen⁶⁾ Gruppen *X*. Die Kennzeichnung der Positionen des prochiralen Stickstoffs erfolgt nach *Hanson*⁹⁾ bzw. *Arigoni* und *ElieI*¹⁰⁾ als pro-*R* ($\equiv X_R$) und pro-*S* ($\equiv X_S$)¹¹⁾.

⁵⁾ H. Kessler, *Angew. Chem.* **82**, 237 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* **9**, 219 (1970), und dort zitierte Literatur.

⁶⁾ K. Mislow und M. Raban, *Topics in Stereochemistry* **1**, 1 (1967).

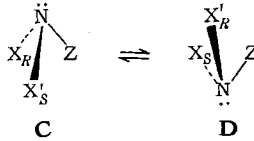
⁷⁾ Diese Nomenklatur wurde in Diskussionen mit G. Binsch und E. L. ElieI, University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana, USA, entwickelt. [G. Binsch, E. L. ElieI und H. Kessler, *Angew. Chem.*, im Druck]. Vgl. auch Anmerkung auf S. 238 in l. c.⁵⁾. Topomerisierung entspricht damit dem von Balaban vorgeschlagenen Ausdruck „Automerisierung“ [A. T. Balaban und D. Farcasiu, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 1958 (1967)]. Wir ziehen „topomer“ jedoch in Anbetracht der Beziehungen zu der Nomenklatur von Stellungen im Molekül (diastereotop, heterotop usw.)⁶⁾ vor.

⁸⁾ J. E. Blackwood, C. L. Gladys, K. L. Loenig, A. E. Petrarca und J. E. Rush, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 509 (1968).

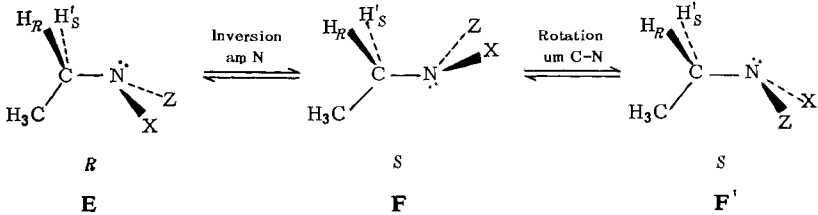
⁹⁾ K. R. Hanson, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 2731 (1966).

¹⁰⁾ D. Arigoni und E. L. ElieI, *Topics in Stereochemistry* **4**, 127 (1969).

¹¹⁾ Dabei ist dem Substituenten *Z* die höchste Priorität im Sinne der Regeln von Cahn, Ingold und Prelog¹²⁾ gegeben.

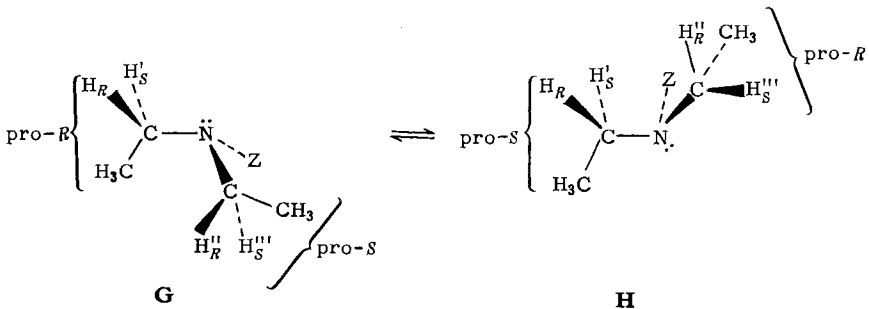


Ist $X = X'$, so stellen **C** und **D** ebenfalls Topomere dar, die durch Enantiotopomerisierung ineinander übergehen. Dabei wechselt X z. B. aus der pro-*R*- in die pro-*S*-Position und umgekehrt. Ist dagegen $X \neq X'$, so sind **C** und **D** Enantio(iso)mere, Umwandlungsprozeß: Enantio(iso)merisierung. Im Gegensatz zur Diastereotopomerisierung können Enantiotopomerisierungen im NMR-Spektrum nicht direkt verfolgt werden, weil die NMR-Spektroskopie als „achirale Methode“ enantiotope Positionen (in achiralen Lösungsmitteln) nicht unterscheiden kann¹³). Erst wenn man prochirale X-Gruppen des Typs C_{ij} (z. B. eine Äthyl- oder Isopropylgruppe) einführt, werden sich in der Regel die diastereotopen Substituenten *i* magnetisch unterscheiden.



Bei der Umkehr der Chiralität des Stickstoffs (Inversion) in **E** bleiben die Prochiralitäten von H_R und H'_S erhalten. Jedoch sind die Protonen H_R in **E** und **F** (ebenso wie H'_S in **E** und **F**) diastereotop. Außerdem sind H_R in **E** und H'_S in **F** (ebenso wie H'_S in **E** und H_R in **F**) enantiotop und weisen die gleiche chemische Verschiebung im NMR-Spektrum auf. NMR-Spektroskopisch beobachtbar ist dagegen der Austausch der diastereotopen Gruppen *i* (H_R in **E** und H_R in **F** usw.) und damit die Enantiomerisierung am Stickstoff.

Ist dagegen in **C** bzw. **D** die Substitution $X = X' = C_{ij}$, so sind die N-Invertomeren **G** und **H** Topomere (vgl. **C** und **D** mit $X = C_{ij}$). Wiederum wird die Prochiralität in der Seitenkette bei der Stickstoff-Inversion nicht verändert. Jedoch



¹²⁾ R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog, *Angew. Chem.* **78**, 413 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 385 (1966).

¹³⁾ In einem optisch aktiven Lösungsmittel werden enantiotope Positionen durch diastereomere Solvations-Komplexe diastereotop und daher im NMR verschieden. Unseres Wissens wurde dieser Effekt bisher noch nicht beobachtet.

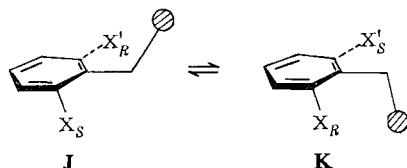
werden H_R in **G** und H_R in **H** diastereotop (entsprechend auch H' , H'' und H''' in den beiden Formelbildern). Daher ist auch der Prozeß $\mathbf{G} \rightleftharpoons \mathbf{H}$ im NMR-Spektrum beobachtbar. Prochirale Gruppen können daher als Indikatorgruppen für Enantiotopomerisierungen und Enantio(iso)merisierungen dienen.

Bei genauerer Betrachtung der Topomeren **G** und **H** erkennt man verschiedene Wechselbeziehungen. Beispielsweise sind H_R und H_S'' in **G** enantiotop. H_R und H_R'' in **G** sind diastereotop. Interessant ist, daß H_R in **G** und H_R' in **H** stereochemisch äquivalent (homotop) sind. Weitere Beziehungen sind für die Protonen H_R und H_S' in **G** in Tab. 1 aufgeführt. Entsprechende Korrelationen lassen sich auch für die anderen Protonen aufstellen.

Tab. 1. Stereochemische Beziehungen der Atome H_R und H_S' in **G** mit Protonen in **G** und **H**

in G	in G	in H	Relation
H_R	H_S', H_R''	H_R', H_S'''	} diastereotop
	—	—	
	H_S''	H_S'	} enantiotop
H_S'	—	H_R''	} homotop
	H_R, H_S''	—	} diastereotop
	—	H_S', H_R''	
	H_R''	—	} enantiotop
	—	H_R	} homotop
—	H_S''		

Völlig analoge Verhältnisse treten auch bei planar chiralen¹²⁾ und planar prochiralen Molekülen auf. Ist beispielsweise ein Substituent an einem Benzolring aus der Ebene des Benzolringes herausgedreht, so werden die *ortho*- und *meta*-Positionen prochiral.



Die Merisierung¹⁴⁾ $\mathbf{J} \rightleftharpoons \mathbf{K}$ führt zum Austausch der Prochiralität. Ist $X = X'$, dann stellen **J** und **K** Enantiotopomere dar, ist $X \neq X'$, so sind **J** und **K** Enantio(iso)mere. Prochirale Gruppen (z. B. CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) in *ortho*-Position zeigen bei langsamer Merisierung $\mathbf{J} \rightleftharpoons \mathbf{K}$ magnetische Nichtäquivalenz der geminalen Substituenten. Wir haben schon früher diese Erscheinung zum Nachweis der gehinderten Rotation um die Aryl—O-Bindung in Diphenyläthern¹⁵⁾, um die Aryl—N-Bindung in Amiden und Iminen¹⁶⁾ und um die Aryl—S-Bindung in aromatischen Thioäthern¹⁵⁾ und Disulfiden^{15, 17)} benutzt.

¹⁴⁾ Unter Merisierung verstehen wir den Oberbegriff für Isomerisierung und Topomerisierung, mit dem eine Aussage über die Natur des Umwandlungsvorganges vermieden wird.

¹⁵⁾ H. Kessler, W. Rundel und A. Rieker, Chem. Commun. **1968**, 475.

¹⁶⁾ H. Kessler, Tetrahedron [London] **24**, 1857 (1968).

¹⁷⁾ H. Kessler und W. Rundel, Chem. Ber. **101**, 3350 (1968).

Der Vorteil der hier in Kürze wiedergegebenen Nomenklatur liegt darin, daß man verfrühte Aussagen über den Mechanismus der Umlagerung (wie beispielsweise bei den Begriffen: Rotamerer oder Invertomerer) vermeidet, aber gleichzeitig die stereochemische Natur des Vorganges beschreibt.

Magnetische Nichtäquivalenz in symmetrischen Iminen

Die Geschwindigkeit der *syn-anti*-Topomerisierung in Anilen, die am Kohlenstoff gleiche Substituenten tragen, läßt sich NMR-spektroskopisch am Austausch der diastereotopen Gruppen nachweisen.

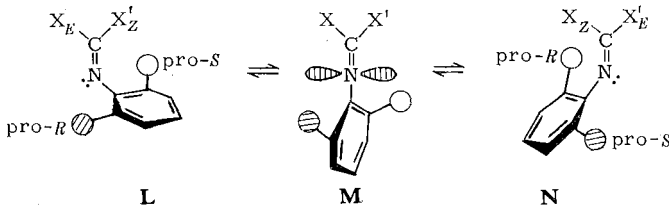
Die nach üblichen Verfahren⁵⁾ bestimmten freien Aktivierungsenthalpien sind für die Verbindungen 1–4 in Tab. 2 aufgeführt. Isopropylgruppen als prochirale Gruppen dienten als Indikator für Enantioisomerisierungen und Enantiotopomerisierungen. Bei tiefer¹⁸⁾ Temperatur beobachtet man in den *o,o'*-diisopropyl-substituierten Anilen tatsächlich magnetische Nichtäquivalenz der geminalen Methylgruppen. Beim Erwärmen tritt auch für diese Verdopplung der Signale Koaleszenz ein, die zur kinetischen Auswertung benutzt werden kann (Tab. 2).

Tab. 2. Kinetische Daten symmetrischer 2.4.6-triisopropyl-substituierter Anile

X	X'	Solvens	Diastereotopomerisierung ^{a)}			Enantiotopomerisierung ^{b)}			Literatur
			$\Delta\nu$ [Hz]	T_c [°C]	ΔG_c^\ddagger [kcal/Mol]	$\Delta\nu$ [Hz]	T_c [°C]	ΔG_c^\ddagger [kcal/Mol]	
		TCB ^{c)}	12	102	19.8	1.7	62	18.8	16,19)
1		TCB ^{c)}	12	102	19.8	1.7	62	18.8	16,19)
2	CH ₃ O OCH ₃	CD ₃ COCD ₃	15	-12	13.4	1.5	-42	13.1 ^{e)}	diese Arbeit
3	CH ₃ S SCH ₃	CD ₃ COCD ₃	2.3	-32	13.2	8	-25	13.0	diese Arbeit
4	(CH ₃) ₂ N N(CH ₃) ₂	CS ₂ /CDCl ₃ ^{d)}	21	-47	11.4	6.5	-52	11.6	2)

a) Koaleszenz der diastereotopen X-Gruppen (t-C₄H₉ in 1, OCH₃ in 2, SCH₃ in 3 und N(CH₃)₂ in 4) ausgewertet.
 b) Ausgewertet wurde das Verschwinden der magnetischen Nichtäquivalenz in den *o,o'*-ständigen Isopropylgruppen.
 c) 1,2,4-Trichlor-benzol.
 d) Gemisch 9:1 Vol.-Teile, das einen besonders niedrigen Schmelzpunkt hat.
 e) *k*-Wert unter Berücksichtigung der Eigenbreite der Linien bestimmt^{19a)}.

Es zeigt sich, daß die ΔG^\ddagger -Werte für die Diastereotopomerisierung und die Enantiotopomerisierung sehr ähnlich sind. Das legt die Vermutung nahe, daß beide stereochemisch verschiedenen Prozesse auf einem einzigen molekularen Vorgang beruhen:



18) „Tief“ bedeutet Temperaturen von mehr als 40° unter den in Tab. 2 angegebenen Koaleszenztemperaturen T_c .
 19) H. Kessler, Angew. Chem. 79, 997 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 977 (1967).
 19a) H. G. Schmid, H. Friebohn, S. Kabuss und R. Mecke, Spectrochim. Acta 22, 623 (1966).

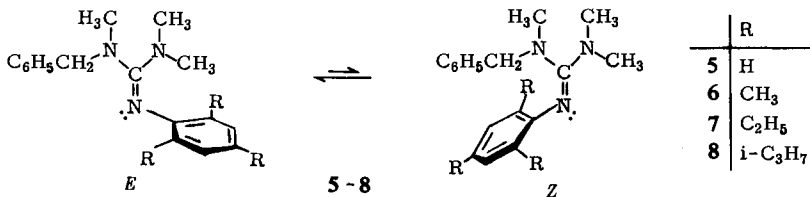
Jeder Austausch $Z \rightleftharpoons E$ ist dann mit einem Austausch $\text{pro-}R \rightleftharpoons \text{pro-}S$ verbunden. Ein solcher Vorgang kann nur die Inversion am doppelt gebundenen Stickstoff sein, wie er im Formelschema L, M, N dargestellt ist. Phenylring und CN-Doppelbindungsebene stehen darin zumindest in zeitlichem Mittel der NMR-Zeitskala senkrecht aufeinander. Wir vermuten, daß die N-Aryl-Rotation im Grundzustand sterisch und im Übergangszustand elektronisch gehindert ist. Die Barriere der N-Aryl-Rotation ist dabei mindestens so groß wie diejenige der *syn-anti*-Topomerisierung.

Der etwas zu kleine ΔG^\ddagger -Wert für die Enantiotopomerisierung in **1** könnte auf die bei diesen Temperaturen schon einsetzende N-Aryl-Rotation zurückzuführen sein. Keinesfalls ist daraus jedoch auf eine Beteiligung der CN-Doppelbindungsrotation zu schließen, denn gerade dieser Prozeß verläuft unter Konfigurationserhalt der Chiralität, bezogen auf die *ortho*-Substituenten (s. u.). Daher sollte man in diesem Fall einen größeren ΔG^\ddagger -Wert der Enantiotopomerisierung als für die Diastereotopomerisierung erwarten.

Die Richtigkeit der hier für die symmetrischen Anile gezogenen Deutung findet eine Bestätigung durch den Vergleich der Ergebnisse in unsymmetrischen²⁰⁾ Guanidinen.

Unsymmetrische²⁰⁾ Imine

Der Ersatz einer Methylgruppe in *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*N''*-aryl-guanidinen durch eine Benzylgruppe hat eine Verminderung der Symmetrie zur Folge.



Man gelangt auf diese Weise von *syn-anti*-Topomeren zu *syn-anti*-Isomeren, die verschiedene Grundzustandsenergien aufweisen und daher am thermischen Gleichgewicht unterschiedlich beteiligt sind.

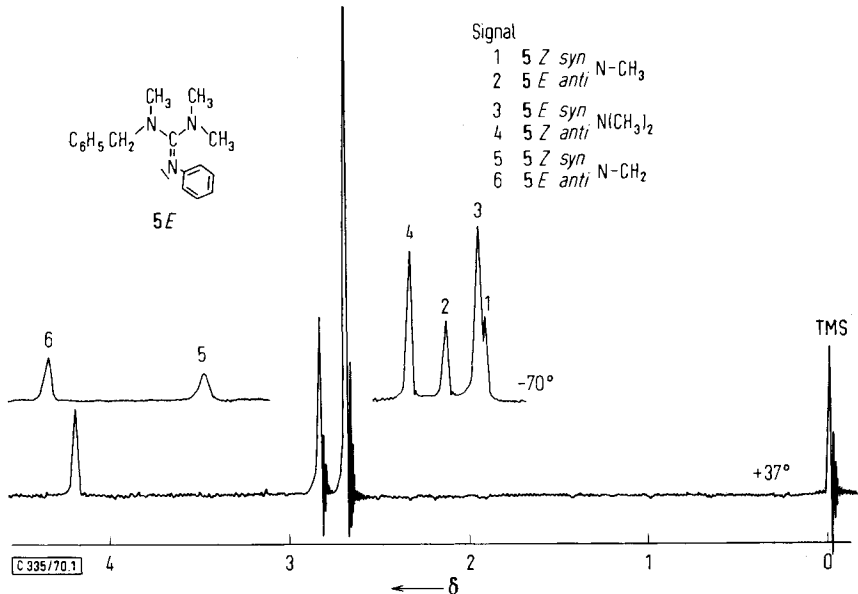
Das *E*-Isomere ist aus sterischen Gründen stabiler. Experimentell läßt sich auch hier die *Z-E*-Isomerisierung in **5–8** durch die Aufspaltung der *N*-Alkylsignale im NMR-Spektrum bei tiefer Temperatur nachweisen (Abbild. 1).

Die aus der Gleichgewichtseinstellung bei tiefer Temperatur ermittelten thermodynamischen ΔG^0 -Werte sind in Tab. 3 aufgeführt.

Man erkennt, daß mit zunehmender Größe der Reste ein Isomeres zunehmend energetisch benachteiligt wird. Wir nehmen an, daß das *E*-Isomere aus sterischen Gründen bevorzugt ist. Auf dieser Grundlage ist eine Zuordnung der Signale im NMR-Spektrum zu den Isomeren möglich, und man erhält Aussagen über die Konformation an den CN-Einfachbindungen (s. u.).

Die *Z-E*-Isomerisierung läßt sich durch die Koaleszenz dreier Banden bestimmen: die Signale der Dimethylaminogruppe sowie der *N*-Methylgruppe und der *N*-Benzylgruppe am *N*-Methyl-*N*-benzyl-Substituenten spalten bei tiefer Temperatur auf. Die

²⁰⁾ „Unsymmetrisch“ bezieht sich nur auf die Substitution am Imino-Kohlenstoff. Natürlich weisen die hier besprochenen Verbindungen gewisse Symmetrieelemente (wie eine Symmetrieebene in der CN-Doppelbindungsebene) auf.

Abbild. 1. NMR-Spektrum von 5 bei +37° und -70°, in CDCl₃

Tab. 3. Chemische Verschiebungen und Gleichgewichtslagen für 5–8

R	chemische Verschiebung (δ -Skala) ^{a)}			Intensitätsverhältnis ^{b)}		
	N(CH ₃) ₂	NCH ₃ (Benzyl)	-N-CH ₂ -C ₆ H ₅	Z : E	ΔG^0	
5	H	2.70	2.85	4.20	50 : 50	0
6	CH ₃	2.57	2.65	4.20	30 : 70	0.44
7	C ₂ H ₅	2.60	2.67	4.22	30 : 70	0.44
8	i-C ₃ H ₇	2.60	2.67	4.22	30 : 70	0.44

a) Bei 37° in CDCl₃.b) Gleichgewichtslage bei -50° in CS₂/CDCl₃ (9 + 1 Vol.-Teile).

Spektren wurden unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Isomerenverhältnisses²¹⁾ ausgewertet und die erhaltenen ΔG^+ -Werte für die Isomerisierung *E* → *Z* in Tab. 4 aufgeführt. Die Rückisomerisierung *Z* → *E* erfordert einen um ΔG^0 geringeren Energiebetrag.

Tab. 4. *syn-anti*-Isomerisierung von 5–8^{a)}

	$\Delta\nu$ [Hz]	N(CH ₃) ₂		N-CH ₃ (Benzyl)			N-CH ₂		
		T_c [°C]	ΔG_c^+ [kcal/Mol]	$\Delta\nu$ [Hz]	T_c [°C]	ΔG_c^+ [kcal/Mol]	$\Delta\nu$ [Hz]	T_c [°C]	ΔG_c^+ [kcal/Mol]
5	23	-30	12.2 ₅	13	-31	12.3	51.5	-19	12.4
6	21	-31	12.8	—	—	- ^{b)}	55.5	-20	12.8
7	22	-40	12.1	—	—	- ^{b)}	55	-33	12.1
8	18.5	-49	11.7	—	—	—	49.5	-41	11.7

a) Die Energieangabe bezieht sich auf den Übergang *E* → *Z*. Solvens CS₂/CDCl₃ (9 + 1 Vol.-Teile).

b) Wegen Überlagerung der Banden nicht bestimmt.

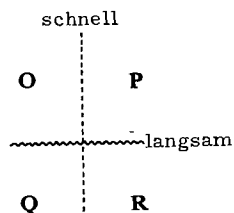
²¹⁾ A. Jaeschke, H. Münsch, H. G. Schmid, H. Friebolin und A. Mannscheck, J. molecular Spectroscopy 31, 14 (1969).

Die so ermittelten Werte stimmen innerhalb des Fehlers (± 0.2 kcal/Mol) sehr gut miteinander überein. Man erkennt eine deutliche Abnahme der ΔG^\ddagger -Werte mit zunehmender Größe von R (Reihe **5** \rightarrow **6** \rightarrow **7** \rightarrow **8**)²²⁾. Das steht in völliger Übereinstimmung mit früher erhaltenen Ergebnissen an symmetrischen Guanidinen²³⁾ und wurde bereits als Stütze für den Inversionsmechanismus herangezogen.

Von besonderem Interesse ist das Auftreten magnetischer Nichtäquivalenz der Isopropylgruppen in **8** bei Raumtemperatur (Abbild. 2).

Sie verschwindet erst beim Erwärmen auf über 162° (in 1,2,4-Trichlor-benzol). Der daraus ermittelte ΔG^\ddagger -Wert (23.5 kcal/Mol, $\Delta\nu = 6.5$ Hz, $T_c = 162^\circ$) ist sehr viel größer als derjenige der *syn-anti*-Isomerisierung (11.7 kcal/Mol). Zur Deutung dieses Effektes muß man die Bewegungsmöglichkeiten (Merisierungen) des Moleküls betrachten.

Die Umwandlung der Moleküle **O** \rightleftharpoons **P** bzw. **Q** \rightleftharpoons **R** erfolgt durch Inversion. Die N-Aryl-Rotation wandelt die Enantiotopomeren **O** \rightleftharpoons **Q** und **P** \rightleftharpoons **R** ineinander um. Die CN-Doppelbindungsrotation führt dagegen zur im Schema diagonalen Umwandlung der *syn-anti*-Isomeren. Die an den Y- und X-Gruppen verfolgbare *syn-anti*-Isomerisierung wandelt **O** in **P** oder **R** bzw. **Q** in **P** oder **R** um. Der Übergang **O** \rightleftharpoons **Q** und **P** \rightleftharpoons **R** muß nach den Meßergebnissen bei Raumtemperatur „langsam“ sein, denn die Prochiralität der *ortho*-Substituenten bleibt auch bei schneller *syn-anti*-Isomerisierung erhalten. Daher kann nicht sowohl die Inversion **O** \rightleftharpoons **P** als auch die C=N-Rotation **O** \rightleftharpoons **R** schnell sein, da dann auf dem Weg **O** \rightleftharpoons **P** \rightleftharpoons **Q** oder **O** \rightleftharpoons **R** \rightleftharpoons **Q** die Umwandlung der Enantiotopomeren **O** \rightleftharpoons **Q** bzw. **P** \rightleftharpoons **R** erfolgen kann. Die Ergebnisse der symmetrischen Imine (s. o.) schließen jedoch auch den prochiralitäts-erhaltenden Weg **O** \rightleftharpoons **R** bzw. **P** \rightleftharpoons **Q** (Rotation) als alleinigen Mechanismus der *syn-anti*-Isomerisierung aus. Wir erhalten daher folgendes Reaktionsschema:



Mit dem Meßwert der Enantiotopomerisierung ergibt sich eine minimale Barriere der CN-Doppelbindungsrotation (diagonaler Prozeß), denn die Umwandlung **O** \rightleftharpoons **Q** hat auch über den Weg **O** \rightleftharpoons **R** (CN-Doppelbindungsrotation) \rightleftharpoons **Q** (Inversion) eine

²²⁾ Der höhere ΔG^\ddagger -Wert für die Mesitylverbindung **6** ist auf den induktiven Einfluß der Methylgruppen zurückzuführen, der den sterischen Einfluß überkompensiert. Näheres siehe l. c.²³⁾

²³⁾ H. Kessler und D. Leibfritz, Tetrahedron [London] **26**, 1805 (1970).

²⁴⁾ Bisherige Messungen durch totale Linienformanalyse in Chinonanilen ergaben kleine Aktivierungsentropien²⁵⁾. Gleiche Ergebnisse erhielt auch Raban durch Linienformanalyse und Äquilibrierung eines *N*-Sulfonyl-imins²⁶⁾. Diese Befunde bestätigen die erwarteten kleinen ΔS^\ddagger -Werte für thermische unimolekulare Reaktionen, die ohne Dissoziation verlaufen²⁷⁾.

²⁵⁾ A. Rieker und H. Kessler, unveröffentlichte Ergebnisse.

²⁶⁾ M. Raban, persönliche Mitteilung.

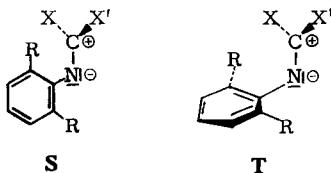
²⁷⁾ A. Rauk, L. C. Allen und K. Mislow, Angew. Chem. **82**, 453 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. **9**, 400 (1970), dort Kapitel 3.23.

Barriere von mindestens 23.5 kcal/Mol. Rechnet man die ΔG^\ddagger -Werte unter der Annahme $\Delta S^\ddagger = 0^{24)}$ in Geschwindigkeitskonstanten k bei Raumtemperatur (298°K) um, so ergibt sich damit:

$$\frac{k_{\text{Inversion}}}{k_{\text{Rotation}}} = \frac{10^{4.2}}{10^{-4.4}} > 10^8$$

Mit anderen Worten: auf 10^8 Inversionsvorgänge kommt für **8** weniger als ein Rotationsvorgang. Dieses Ergebnis schließt eine Beteiligung des Rotationsmechanismus im Sinne von teils/teils aus. Dabei sind die hier beschriebenen Guanidine diejenigen Verbindungen, die eine Rotation am ehesten begünstigen²³⁾. Wir vermuten, daß in anderen Anilen das Verhältnis Inversion/Rotation noch weit ungünstiger für die Rotation wird.

Ein Doppelrotationsmechanismus (gleichzeitige Rotation um die CN-Doppelbindung und um die N-Arylbindung jeweils um 180°) wäre in den stereochemischen Konsequenzen mit der Inversion identisch (Umwandlung **O** \rightleftharpoons **P** bzw. **Q** \rightleftharpoons **R**). Ein solcher Mechanismus hat aber im Übergangszustand **S** im Vergleich zum normalerweise zu erwartenden Übergangszustand **T** der Rotation ebenfalls eine sehr starke



sterische Hinderung durch die *ortho*-ständigen Reste R zur Folge. Die zunehmende Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmender Größe von R ist mit einem solchen Mechanismus daher nicht vereinbar. In den entsprechenden isoelektronischen Imoniumverbindungen, in denen konfigurationsbedingt nur der Rotationsmechanismus in Frage kommt, nimmt dagegen mit zunehmender Größe von R die Isomerisierungsgeschwindigkeit sehr schnell ab²⁸⁾. Dieser Vergleich zeigt sehr deutlich die Nützlichkeit der Einbeziehung des sterischen Effekts bei der Unterscheidung von Inversion und Rotation.

Zuordnung der Banden und Konformationen an den CN-Einfachbindungen in Guanidinen

Die Konjugation des Guanidinsystems erfordert eine möglichst koplanare Anordnung der Dialkylaminogruppen mit der CN-Doppelbindung. Das drückt sich in einem partiellen Doppelbindungscharakter der CN-Einfachbindung aus, wie er im *p*-Nitrophenylguanidin auch beobachtet werden konnte²⁹⁾. Bei weniger stark elektronenziehenden Substituenten bleibt er allerdings unter der NMR-Nachweisgrenze.

Ein partieller Doppelbindungscharakter ist kein Beweis für eine planare Anordnung am Stickstoff der Dimethylaminogruppen, jedoch nimmt die Inversionsbarriere mit zunehmendem Doppelbindungscharakter ab, und die Stickstoffpyramide wird flacher (vgl. dazu die entsprechenden Effekte bei den Amiden^{5,30)}). Prinzipiell hat man ähnliche Verhältnisse

²⁸⁾ H. Kessler und D. Leibfritz, *Tetrahedron Letters* [London] **1969**, 427; *Tetrahedron* [London] **25**, 5127 (1969); *Chem. Ber.* **104**, 2158 (1971), nachstehend.

²⁹⁾ H. Kessler, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 2041.

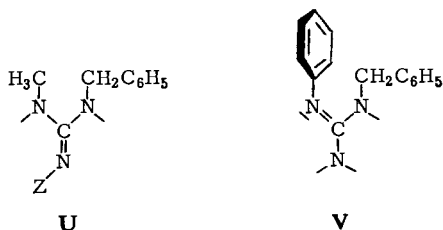
³⁰⁾ M. J. S. Dewar und P. Rona, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 2259 (1969).

anzunehmen, wie sie in den Ketenaminalen³¹⁾ diskutiert wurden. Wird die Koplanarität durch Ringschluß zu den Imidazolidin-aminen gefördert, so verstärkt sich die Konjugation mit der CN-Doppelbindung beträchtlich. Das zeigt sich in den niedrigen Barrieren der planaren Stickstoff-Inversion in den Imidazolidin-aminen sehr deutlich³²⁾. Für die Betrachtung der Konformationen an den CN-Einfachbindungen des Guanidinsystems reicht die vereinfachte Annahme koplanarer Anordnung aus.

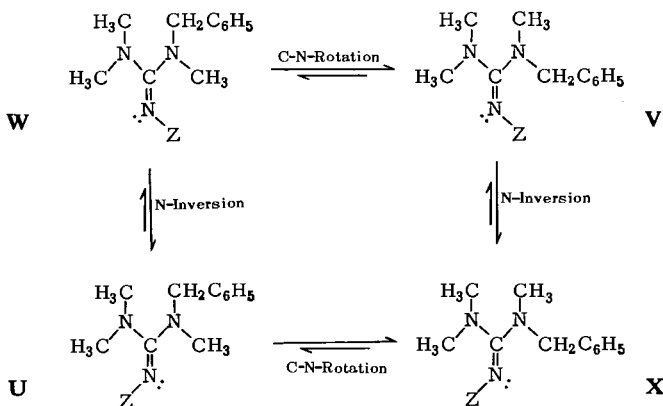
Der Ersatz einer Methylgruppe der Tetramethylguanidine durch eine Benzylgruppe führt zu energetisch ungleichen Rotameren. Man muß davon ausgehen, daß die Benzylgruppe sterisch größer ist als die Methylgruppe. Außerdem ist die sterische Wechselwirkung mit einer Methylgruppe größer als mit einem verdrehten Phenylring ($\text{CH}_3 > \text{C}_6\text{H}_5$).

Man beachte, daß die ΔG^0 -Werte in Cyclohexanderivaten eine größere sterische Wechselwirkung einer Phenylgruppe als einer Methylgruppe anzeigen³³⁾. In unserem Fall ist jedoch eine Verminderung des sterischen Effekts des Aryl-Substituenten durch Verdrehung um die N-Arylbindung möglich, wodurch seine effektive Größe stark absinkt. Ähnliche Effekte haben wir in Acetaniliden beobachtet³⁴⁾.

Die Konformation V ist daher sterisch günstiger als die Konformation U.



Von den Konformationen U, V, W, X können wir demnach folgende Annahmen bezüglich der Stabilität machen: *E* ist günstiger als *Z*; V ist günstiger als W und X ist günstiger als U.



³¹⁾ H. Kessler, Chem. Ber. **103**, 973 (1970).

³²⁾ H. Kessler und D. Leibfritz, Liebigs Ann. Chem. **737**, 53 (1970).

³³⁾ H. Feltkamp und N. C. Franklin, Angew. Chem. **77**, 798 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 774 (1965).

³⁴⁾ H. Kessler und A. Rieger, Liebigs Ann. Chem. **708**, 57 (1967).

Diese Annahmen werden durch das Experiment belegt. Außerdem ergibt sich damit eine Zuordnung der Dimethylaminogruppensignale zur *syn*- oder *anti*-Form.

Weil die Konformationen V und X energetisch bevorzugt sind, ist der Unterschied der chemischen Verschiebung ($\Delta\nu$) zwischen Z- und E-Isomeren in der Benzylgruppe besonders groß. Der Wert von $\Delta\nu$ wird im wesentlichen durch die Anisotropie des Benzolringes Z bestimmt³⁵. $\Delta\nu$ beträgt für die benzyliche CH₂-Gruppe ca. 50 Hz, während für die zur CN-Doppelbindung bevorzugt *s-trans*-ständige N-Methylgruppe nur ein $\Delta\nu$ -Wert von 10–15 Hz beobachtet wird (Tab. 4). Für die Dimethylamino-gruppe (gleiche Anteile *s-cis*- und *s-trans*-Konformation) wird ein mittlerer $\Delta\nu$ -Wert (18–23 Hz) gefunden.

Der Grad der Bevorzugung der E-Isomeren zeigt sich am Intensitätsverhältnis der Banden. Das Verhältnis E/Z beträgt in den im Phenylring substituierten Verbindungen 70 : 30. Dieses Verhältnis kann zur Bandenzuordnung der Isomeren im Tieftemperaturspektrum dienen und zeigt, daß ein *syn*-ständiger Phenylring eine Hochfeld-Verschiebung bewirkt. Zum gleichen Ergebnis führten auch andere Argumente in den 1.1-Bis-dimethylamino-äthylenen³¹ und Guanidiniumsalzen²⁸).

Folgerungen und Diskussion der Ergebnisse

Der Inversionsmechanismus der *syn-anti*-Merisierung¹⁴) in Anilen wurde schon durch frühere Untersuchungen gestützt bzw. postuliert. Es waren dies vor allem das Studium der Hammett-Korrelationen in Anilen^{19, 23, 36–39}), des sterischen Einflusses *ortho*-ständiger Substituenten^{19, 23, 40, 41}) und des Lösungsmiteleinflusses^{28, 42}). In der vorliegenden Arbeit konnte die Beteiligung eines Rotationsmechanismus in Anilen ausgeschlossen werden. Ein Mechanismus, bei dem ein Teil der Moleküle durch Inversion und der andere Teil der Moleküle durch Rotation merisiert, ist für alle Imine sowieso unwahrscheinlich, denn es ist nicht anzunehmen, daß Rotation und Inversion von den Substituenten X (am Kohlenstoff) und Z (am Stickstoff) gleichermaßen beeinflußt werden. Schon eine Energiedifferenz ($\Delta G_{\text{Inv.}}^{\ddagger} - \Delta G_{\text{Rot.}}^{\ddagger}$) zwischen beiden Mechanismen von nur 2.7 kcal/Mol bedeutet, daß bei Raumtemperatur nur 1 % auf dem energetisch ungünstigeren Weg sich umlagert („merisiert“), also praktisch nur noch *ein* Mechanismus gilt. Es kann daher nur relativ enge Grenzbereiche geben, in denen *beide* Wege beschritten werden. Während in allen Anilen der Inversionsmechanismus gilt²³), wird ein Rotationsmechanismus, wenn überhaupt, nur in Iminen mit stark elektronenschiebenden X-Substituenten am Kohlenstoff und gleichzeitig stark elektronenziehenden Z-Substituenten am Stickstoff wie in den N-Acyl-guanidinen anzutreffen sein.

³⁵) Daher sind z. B. die $\Delta\nu$ -Werte in den Tetramethylguanidinen mit aliphatischen Z-Substituenten deutlich kleiner²³).

³⁶) D. Y. Curtin, E. J. Grubbs und C. G. McCarty, J. Amer. chem. Soc. **88**, 2775 (1966).

³⁷) G. Wettermark, J. Weinstein, J. Soura und L. Dogliatti, J. physic. Chem. **69**, 1584 (1965).

³⁸) A. Rieker und H. Kessler, Tetrahedron [London] **23**, 3723 (1967); H. Kessler, Angew. Chem. **79**, 997 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 977 (1967).

³⁹) D. Leibfritz und H. Kessler, Chem. Commun. **1970**, 655.

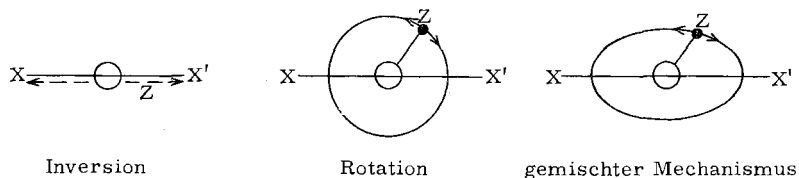
⁴⁰) A. Rieker und H. Kessler, Z. Naturforsch. **21b**, 939 (1966).

⁴¹) D. Wurmb-Gerlich, F. Vögtle, A. Mannschreck und H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. **708**, 36 (1967).

⁴²) H. Kessler, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 204.

Mit zunehmendem Elektronenzug von Z wird allerdings auch eine zunehmende Aufweitung des CNZ-Bindungswinkels von 120° auf 180° eintreten. Ein entsprechender Effekt wird am pyramidalen Stickstoff beobachtet^{27,43)} und ist auf die bessere Konjugation des gefüllten p-Orbitals mit dem Z-Substituenten im ebenen (in Aminen — bei den Iminen im linearen) Zustand zurückzuführen. Gleichzeitig mit der Winkelaufweitung sollte die Inversionsbarriere absinken⁴⁴⁾. Es ist daher fraglich, ob die Rotationsbarriere $\Delta G_{\text{Rot.}}^*$ so weit absinkt, daß $\Delta G_{\text{Rot.}}^* < \Delta G_{\text{Inv.}}^*$ wird; ob also die Rotation überhaupt noch zum Zuge kommt.

Von *Raban* wurde kürzlich für diesen Verbindungstyp ein gemischter Mechanismus vorgeschlagen⁴⁵⁾, bei dem Z weder eine Kreisbahn (Rotation) um die CN-Bindungsachse noch eine Pendelbewegung (Inversion) beschreibt, sondern sich ellipsenförmig bewegt, wie es in den nachfolgenden Newman-Projektionen in der CN-Bindungsachse gezeigt ist.



Für einen solchen Weg gibt es unserer Meinung nach keine experimentelle Stütze. Hier tritt die Frage auf, ob im Energieprofil der Sattel sehr flach ist bzw. ob ein kontinuierlicher energetischer Übergang vom Inversions- zum Rotationsmechanismus existiert.

Die von *Raban*⁴⁵⁾ durchgeführten Rechnungen scheinen die tatsächlichen Verhältnisse noch nicht korrekt wiederzugeben. So vermögen sie den Einfluß von X-Substituenten am Imino-Kohlenstoff (in Iminen des Typs $X_2C=NC_6H_5$) auf die Inversionsbarriere nicht zu erklären. Wir werden darüber später berichten.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für Sachbeihilfen und Herrn *P. F. Bley* für die Hilfe bei den Synthesen. Unser besonderer Dank gilt den Herren Professoren *G. Binsch* und *E. L. Eliel*, University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und hilfreiche Diskussionen.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Messungen wurden an dem Varian Gerät A 60 mit dem V 6040-Temperaturzusatz durchgeführt. Zur Temperaturmessung benutzten wir geeichte interne Methanol-Kapillaren. Damit wird eine gute Konstanz für die verschiedenen Messungen erreicht. Das Methanol-Thermometer gibt in dem verwendeten Bereich die Temperatur gut wieder⁴⁶⁾. Auf eine Linienformanalyse wurde aus bereits früher dargelegten Gründen bewußt verzichtet⁵⁾.

⁴³⁾ *J. B. Lambert*, *Pyramidal Atomic Inversion in Topics in Stereochemistry*, Wiley-Interscience, New York, edit. by *E. L. Eliel* und *N. L. Allinger*, im Druck. Wir danken Herrn Prof. *Lambert* für die Übersendung des Manuskriptes vor der Publikation.

⁴⁴⁾ *C. C. Costain* und *G. B. M. Sutherland*, *J. physic. Chem.* **56**, 321 (1952).

⁴⁵⁾ *M. Raban*, *Chem. Commun.* **1970**, 1415. Wir danken Prof. *Raban* für die Übersendung des Manuskriptes vor der Publikation.

⁴⁶⁾ *A. L. van Geet*, *Analytic. Chem.* **40**, 2227 (1968).

Darstellung der Verbindungen

Eigenschaften und Darstellung der Substanzen **1** und **4** wurden bereits beschrieben^{15, 23}).

Das Kohlendisäureesterimin **2** und das Dithiokohlensäureesterimin **3** wurden aus 2.4.6-Triisopropyl-anilin⁴⁷⁾ über das Isothiocyanat⁴⁸⁾ und das Isocyaniddichlorid nach Kühle⁴⁹⁾ hergestellt:

2.4.6-Triisopropyl-phenylisothiocyanat: 0.1 Mol **2.4.6-Triisopropyl-anilin** wird in 30 ccm Benzol gelöst. Dazu läßt man unter Rühren 0.1 Mol CS_2 und 0.1 Mol *Triäthylamin* tropfen, kühlt auf 0° ab und läßt die Lösung bei 0° über Nacht stehen. Das ausgefallene *Triäthylammoniumdithiocarbamat* wird abgesaugt, mehrmals mit Äther benzolfrei gewaschen und an der Luft getrocknet. Das trockene Carbamat wird in 250 ccm Chloroform gelöst und 0.1 Mol *Triäthylamin* zugetropft. Zu der auf 0° abgekühlten Lösung läßt man in 15 Min. 0.1 Mol *Chlorameisensäure-äthylester* tropfen, rührt noch 15 Min. nach, läßt die Lösung langsam auf Raumtemp. erwärmen und wäscht mit 3 *n* HCl sowie mit Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand destilliert. Sdp._{0,1} 105°; Ausb. 51%.

2.4.6-Triisopropyl-phenylisocyaniddichlorid: In die Lösung von 0.1 Mol des vorstehenden *Isothiocyanats* in 25 ccm CCl_4 leitet man bei 5–15° 0.2 Mol *Chlor* ein (ca. 90 Min.). Auf dem Wasserbad wird das entstandene SCl_2 abdestilliert und das restliche CCl_4 i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird i. Vak. fraktioniert. Sdp._{0,2} 104°; Ausb. 77%.

***N*-[2.4.6-Triisopropyl-phenyl]-kohlendisäure-dimethylester-imin (2):** 0.1 Mol **2.4.6-Triisopropyl-phenylisocyaniddichlorid** in 30 ccm Benzol tropft man unter Eiskühlung zu 25 ccm einer molaren Lösung von *Natriummethylat* in Methanol, läßt anschließend erwärmen und kocht noch 3 Stdn. unter Rückfluß. Das ausgefallene Natriumchlorid wird abgesaugt, die Lösung eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. fraktioniert. Schmp. 63°; Ausb. 36%.

$C_{18}H_{29}NO_2$ (291.4) Ber. C 74.18 H 10.03 N 4.80 Gef. C 73.91 H 10.27 N 4.87

***N*-[2.4.6-Triisopropyl-phenyl]-dithiokohlensäure-dimethylester-imin (3):** 10.7 g *Natrium* werden in 200 ccm *Methanol* gelöst und bei –10° 22.4 g *Methylmercaptan* zugegeben. Zu 15 g dieser Lösung (35 mMol *Natriummercaptid*) und 30 ccm absol. Acetonitril werden bei 25° 4.1 g (16 mMol) **2.4.6-Triisopropyl-phenylisocyaniddichlorid** getropft. Anschließend wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann werden 1.8 g (32 mMol) *Kaliumhydroxid* in 30 ccm absol. *Methanol* zugegeben und weitere 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach zweitägigem Stehenlassen kristallisierten 0.50 g (10%) **3** aus, Schmp. 105°.

$C_{18}H_{29}NS_2$ (323.5) Ber. C 66.84 H 9.04 N 4.33 S 19.79

Gef. C 66.59 H 9.13 N 4.42 S 19.50

Guanidine 5–8: Zur Lösung von 0.1 Mol *N.N.N'*-Trimethyl-*N'*-benzyl-chlorformamidiniumchlorid⁵⁰⁾ in 50 ccm absol. Acetonitril tropft man langsam 0.11 Mol des entsprechenden *Anilins* in 10 ccm absol. Acetonitril. Anschließend wird mit 0.15 Mol trockenem *Triäthylamin* in 30 ccm absol. Acetonitril 6 Stdn. (bei *o.o'*-disubstituierten Anilinen 16 Stdn.) unter Rühren und Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird dann i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung mit 4 *n* NaOH unter Zusatz von Eis und äußerer Kühlung

47) A. Newton, J. Amer. chem. Soc. **65**, 2434 (1943).

48) J. E. Hodkins und W. P. Reeves, J. org. Chemistry **29**, 3098 (1964).

49) E. Kühle, B. Anders und G. Zumach, Angew. Chem. **79**, 663 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 649 (1967).

50) H. Kessler und H. O. Kalinowski, Liebigs Ann. Chem. **743**, 1 (1971). Bessere Ausbeuten (bis zu 95%) erhält man, wenn man die Phosgenlösung zum Harnstoff tropft.

alkalisch gemacht, die wäßr. Phase mit Chloroform extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand i. Hochvak. fraktioniert. Eigenschaften und Ausbeuten siehe Tab. 5.

Tab. 5. Eigenschaften der *N.N.N'*-Trimethyl-*N'*-benzyl-*N''*-aryl-guanidine 5–8

	% Ausb.	Sdp./Torr	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	
5	72	133°/15	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ (267.4)	Ber.	76.37	7.92	15.72
				Gef.	76.55	8.05	16.01
6	45	140°/15	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ (309.4)	Ber.	77.62	8.80	13.58
				Gef.	77.58	9.08	13.42
7	38	140°/0.05	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ (323.5)	Ber.	77.97	9.04	12.99
				Gef.	78.17	9.02	13.19
8	41	142°/0.05	C ₂₀ H ₃₉ N ₃ (393.6)	Ber.	79.34	9.99	10.68
				Gef.	79.19	10.16	10.47

[335/70]