

## NEUE ANWENDUNGEN DER SPEKTRALPOLARIMETRIE

V. M. POTAPOV

Lehrstuhl für organische Chemie der Moskauer Staatsuniversität

(Received in Germany 30 April 1966; accepted for publication 17 March 1967)

**Abstract**—Optically inactive compounds may be studied by means of ORD if these compounds give derivatives with optical active reagents. The ORD-curves of amides have been studied and in many cases a significant solvent effect was found. This effect was connected with the mesomeric state of the amide group which must be taken into account when using ORD-curves of peptides for calculating  $b_0$  in the Moffit equation

Optically active isomeric forms of aminocrotonate and of aminovinyl ketones have been synthesized and interconversions of these isomeric forms have been studied spectropolarimetrically.

Die Wellenlängeabhängigkeit der Drehung der Polarisations-Ebene-Rotationsdispersion (RD) ist seit den Arbeiten von Biot<sup>1</sup> bekannt und war viele Jahrzehnte ein Studienfeld der Physiker. Dabei wurde eine geringe Anzahl von Stoffen mit der grössten Genauigkeit und Gründlichkeit untersucht. Diese Etappe war für die Erorschung der Grundlagen der RD von Bedeutung, brachte jedoch nur wenig Erfolg bei der Lösung der für den Chemiker interessanten Probleme.

Der erste Forscher, der die RD in den Dienst der Chemie zu stellen strebte, war Tschugaew.<sup>2</sup> Seine Arbeiten griffen vielfach der späteren Entwicklung dieses Gebietes vor. In den 30-40-er Jahren trugen die Arbeiten von Kuhn und Freudenberg<sup>3</sup> in hohem Masse zur Kenntniss der Gesetzmässigkeiten der RD organischer Verbindungen bei. Doch die Zeit für das Entstehen einer neuen Methode war damals noch nicht gekommen, die Untersuchung der RD in einem breiten Spektralbereich gestaltete sich zu schwierig.

Die Untersuchung der RD—die Spektralpolarimetrie, als eine neue physikalisch-chemische Methode zum Studium organischer Verbindungen entstand erst etwa in der Mitte der fünfziger Jahre unseres Jahrhunderts, als der amerikanische Forscher Djerassi seine Arbeiten begann. Der Anwendungsbereich der für die Spektralpolarimetrie durch die zahlreichen Arbeiten von Djerassi und anderer Forscher<sup>4</sup> erschlossen wurde, ist die Verwendung dieser Methode zum Studium der optisch aktiven Naturstoffe. Die heutige und zukünftige Wichtigkeit dieser Forschungsrichtung ist nicht zu leugnen, dabei darf man aber nicht vergessen, dass nur ein kleiner

<sup>1</sup> J. B. Biot, *Mem. Acad. Sci.* **2**, 41 (1817).

<sup>2</sup> L. A. Tschugaew, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **40**, 3461 (1907); **42**, 2244 (1909); **44**, 2023 (1911); *Z. Phys. Chem.* **76**, 469 (1911); *J. Prakt. Chem.* **86**, 545 (1912); *Bull. Soc. Chim. Fr.* **11** (4), 718 (1912); **13** (4), 793 (1913); L. A. Tschugaew and G. N. Glinin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **45**, 2759 (1912); L. A. Tschugaew and A. G. Ogorodnikow, *Z. Phys. Chem.* **74**, 503 (1910); **79**, 471 (1912); **85**, 481 (1913); L. A. Tschugaew and W. J. Pastanogow, *Z. Phys. Chem.* **85**, 553 (1913); L. A. Tschugaew and A. K. Kirpitschew, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **13**, (4) 796 (1913); L. A. Tschugaew and S. A. Matissen, *J. Russ. Phys. Chem. Ges.* **45**, 1683 (1913); L. A. Tschugaew, A. A. Glebko and G. W. Pigulewski, *J. Russ. Phys. Chem. Ges.* **47**, 714 (1915).

<sup>3</sup> W. Kuhn, *Z. physik. Chem.* **4B**, 14 (1929); *Trans. Farad. Soc.* **26**, 293 (1930); *Naturwiss.* **19**, 854 (1931); *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 190 (1930); K. Freudenberg, *Ibid.* **66**, 177 (1933).

<sup>4</sup> C. Djerassi, *Optical rotatory dispersion*. McGraw-Hill, N.Y. (1960); P. Crabbé, *Optically Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*. Holden-Day, San Francisco (1965).

Bruchteil der organischen Verbindungen in optisch aktiver Form vorliegt und somit direkt einer spektralpolarimetrischen Untersuchung zugänglich ist.

Wir haben es versucht, den Anwendungsbereich der spektralpolarimetrischen Methode zu erweitern, ausgehend von folgendem Grundgedanken: aus den meisten organischen Verbindungen kann man mehr oder weniger leicht durch Reaktionen mit optisch aktiven Stoffen optisch aktive Derivate herstellen, die dann spektralpolarimetrisch untersucht werden können. Die wichtigsten Ergebnisse sind im folgendem zusammengefasst.

#### Unsere spektralpolarimetrische Apparatur

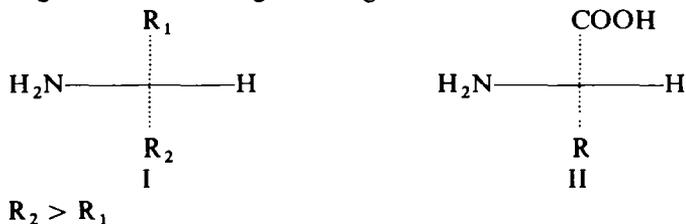
Im Jahre 1960 bauten wir das erste photoelektrische Spektralpolarimeter in unserem Lande.<sup>5</sup> Dieses Gerät giebt die Möglichkeit, die RD im Bereich 700–280 nm mit einer Ablesegenauigkeit von etwa 0,003° zu messen. Das Hauptmerkmal des Gerätes ist seine Einfachkeit, die es gestattet, die Einrichtung in jedem Laboratorium selbständig aufzubauen.

Zur Zeit wird in der Sowjetunion fabrikmässig ein halbautomatisches Spektralpolarimeter hergestellt,<sup>6</sup> welches bei der selben Genauigkeit den Messbereich bis zu 230 nm erweitert. In beiden Geräten wird die RD-Kurve nach Punkten aufgenommen. Das zweite Gerät besitzt einen sich automatisch einstellenden Analysator und einen Schreiber für die Aufzeichnung der Mutarotation.

#### Die Rotationsdispersion der Amine und ihrer Derivate

Unsere spektralpolarimetrischen Untersuchungen begannen mit der Messung der Rotationsdispersion von optisch aktivem 1-Phenyläthylamin, seiner Analoga und Derivate, die uns nach den früheren Arbeiten nahelagen.<sup>7</sup> Die Amine wurden aus den entsprechenden Ketonen durch reduktive Aminierung nach Leuckart hergestellt, mittels Weinsäure, Äpfelsäure oder Menthylschwefelsäure<sup>8</sup> in ihre optischen Antipoden gespalten.

Die bei der spektralpolarimetrischen Untersuchung von Schiff-Basen erhaltenen Ergebnisse gestatteten, die folgende Regel aufzustellen:<sup>9</sup> die aus den Aminen der



Diese Regel kann zur Konfigurationsermittlung angewandt werden. Zum Beispiel **haben** Benzalderivate des (–)-1-Phenyl-3-Aminobutans und des (+)-1, 2-Diphenyläthylamins negative RD-Kurven und besitzen somit die Konfiguration I. Für das

<sup>5</sup> V. M. Potapov and A. P. Terentjew, *J. Allg. Chem.* **31**, 1003 (1961).

<sup>6</sup> R. J. Keimach and V. I. Kudrjavzev, *Priborostroenie* Nr. 5, 3 (1964).

<sup>7</sup> A. P. Terentjew and V. M. Potapov, *J. Allg. Chem.* **27**, 1092 (1957); **28**, 1161, 3321 (1958); **30**, 666 (1960); V. M. Potapov, A. P. Terentjew and V. M. Demyanovich, *Ibid.* **29**, 953 (1959).

<sup>8</sup> A. P. Terentjew and V. M. Potapov, *J. Allg. Chem.* **26**, 1225 (1956); V. M. Potapov, A. P. Terentjew and R. I. Sarybaewa, *Ibid.* **29**, 3139 (1959).

<sup>9</sup> V. M. Potapov, A. P. Terentjew and S. P. Spiwak, *J. Allg. Chem.* **31**, 2415 (1961); V. M. Potapov, V. M. Demyanovich and A. P. Terentjew, *Ibid.* **35**, 1538 (1965).

Konfiguration I und aus den L- $\alpha$ -Aminosäuren (II) erhaltenen N-Benzal und N-p-Dimethylaminobenzalderivate weisen negative RD-Kurven auf.

1,2-Diphenyläthylamin stimmt diese Konfigurationszuteilung<sup>10</sup> mit der auf anderem Wege ermittelten überein.<sup>11</sup> Ein früherer Versuch von G. Lyle,<sup>12</sup> auf Grund der RD die Konfiguration von 1,2-Diphenyläthylamin abzuleiten, führte zu einem Fehlschluss.

In den Jahren 1964–65 erschienen einige Publikationen amerikanischer Autoren,<sup>13</sup> die eine eingehende spektralpolarimetrische Untersuchung der Schiff-Basen unternahmen und unseren Schluss über den Zusammenhang der Drehung der Schiff-Basen und ihrer Konfiguration bestätigten.

#### Die Rotationsdispersion der Amide

Bei dem Studium der RD des optisch aktiven 1-Phenyläthylamins und seiner Derivate machten wir die unerwartete Beobachtung, dass die RD-Kurven des Benzoyl-1-Phenyläthylamins stark lösungsmittelabhängig sind<sup>14</sup> (Bild 1). Dieser "Lösungsmittelleffekt" bei den Amiden ist der Aufmerksamkeit wert, da an zahlreichen Beispielen nur schwacher Lösungsmittelinfluss auf die RD-Kurven festgestellt wurde.

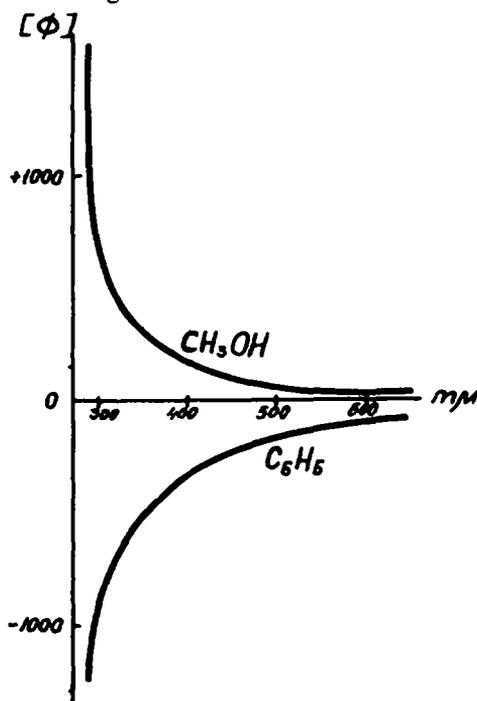


BILD 1. RD-Kurven des Benzoyl (-) 1-phenyläthylamins in Benzol und Methanol.

<sup>10</sup> V. M. Potapov, V. M. Demyanovich and A. P. Terentjew, *J. Allg. Chem.* **35**, 1538 (1965).

<sup>11</sup> M. Nakazaki, *Chem. & Ind.* 1577 (1962).

<sup>12</sup> G. G. Lyle, *J. Org. Chem.* **25**, 1779 (1960).

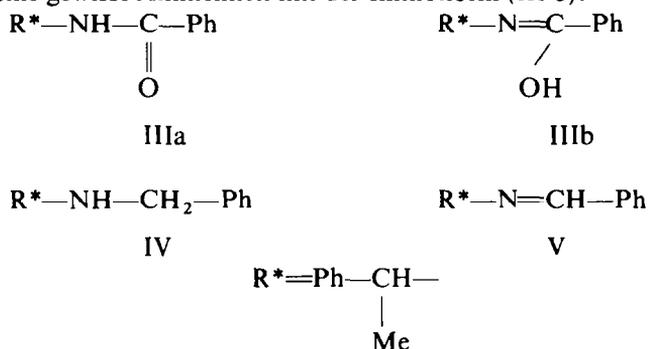
<sup>13</sup> M. E. Warren Jr. and H. E. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1757 (1965); H. E. Smith, S. L. Cook and M. E. Warren Jr., *J. Org. Chem.* **29**, 2265 (1964); H. E. Smith, M. E. Warren and A. W. Ingersoll, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1513 (1962).

<sup>14</sup> V. M. Potapov and A. P. Terentjew, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **132**, 626 (1960); *J. Allg. Chem.* **31**, 1720 (1961).

Nur ausnahmsweise beobachtete man einen starken Lösungsmiteleinfluss und suchte jedesmahl nach besonderen Erklärungen dieses Einflusses.<sup>15</sup>

Als erste Arbeitshypothese entstand bei uns der Gedanke, dass die Lösungsmittel hier vielleicht das Gleichgewicht der Amid-Iminol-Tautomerie verschieben. Zur Prüfung dieser Annahme untersuchten wir einige Modellverbindungen und erhielten dabei die der Arbeitshypothese entsprechenden Ergebnisse: der Lösungsmiteleinfluss fehlt bei den Benzoylderivaten des monoalkylierten 1-Phenyläthylamins, wo eine Tautomerie unmöglich ist, da der Wasserstoff am Stickstoffatom fehlt. Auch auf die RD von Benzyl- und Benzalderivaten des 1-Phenyläthylamins ist der Lösungsmiteleinfluss gering.

Die "nächste Umgebung" des Asymmetriezentrums im Benzyl-1-Phenyläthylamin (IV) ist der der echten Amidform (III a) ähnlich; bei dem Benzal-1-Phenyläthylamin (V) besteht eine gewisse Ähnlichkeit mit der Iminolform (III b):



Das Bild 2 zeigt, dass auch die entsprechenden RD-Kurven ähnlich verlaufen. Zusätzlich stellten wir auch noch fest, dass das Benzoyl-1-Phenyläthylamin in zwei kristallinischen Formen existiert. Die eine, aus Benzol oder Hexan erhalten, schmilzt bei 128°. Die zweite, aus wässrigem Methanol, schmilzt bei 123°. Unmittelbar nach dem Schmelzen erstarrt diese Form und schmilzt erneut bei 128°. Somit hatten wir zwei Substanzen, zwei Typen der RD-Kurven mit den zugehörigen Modellverbindungen und könnten denken, dass wir hier wirklich die Amid-Iminol-Tautomerie gefasst haben.

Um den Lösungsmiteleffekt weiter zu studieren, untersuchten wir andere optisch aktive Amide.<sup>16</sup> Es stellte sich heraus, dass die Amide nach ihren spektralpolarimetrischen Eigenschaften in zwei Gruppen geteilt werden können. Die *erste Gruppe* bilden Amide mit lösungsmittelabhängigen RD-Kurven, also dem 1-Phenyläthylamin ähnliche Amide. Es sind die Benzoylderivate des 1(*p*-Tolyl) äthylamins, des 1(*p*-Äthylphenyl) äthylamins, des 1(*p*-Chlorphenyl) äthylamins, des 1(*p*-Xylyl) äthylamins, sowie die Amide des 1-Phenyläthylamins mit *p*-substituierten Benzoesäuren. Die *zweite Gruppe* bilden Amide mit RD-Kurven, die keinen Lösungsmiteleinfluss

<sup>15</sup> J. Allinger, N. L. Allinger, L. E. Geller and C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **26**, 3521 (1961); C. Coulombeau and A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2673 (1963); L. Velluz, M. Legrand and M. Grossjean, *Optical Circular Dichroism* S. 161. Verlag Chemie, Weinheim (1965).

<sup>16</sup> V. M. Potapov, V. M. Demyanovich and A. P. Terentjew, *J. Allg. Chem.* **31**, 3046 (1961); **33**, 2572 (1963); **35**, 1340 (1965); V. M. Potapov, V. M. Demyanovich, L. I. Lazutina and A. P. Terentjew, *Ibid.* **32**, 1187 (1962); V. M. Potapov, A. P. Terentjew, M. N. Preobraschenskaja and N. N. Suworow, *Ibid.* **33**, 2701 (1963).

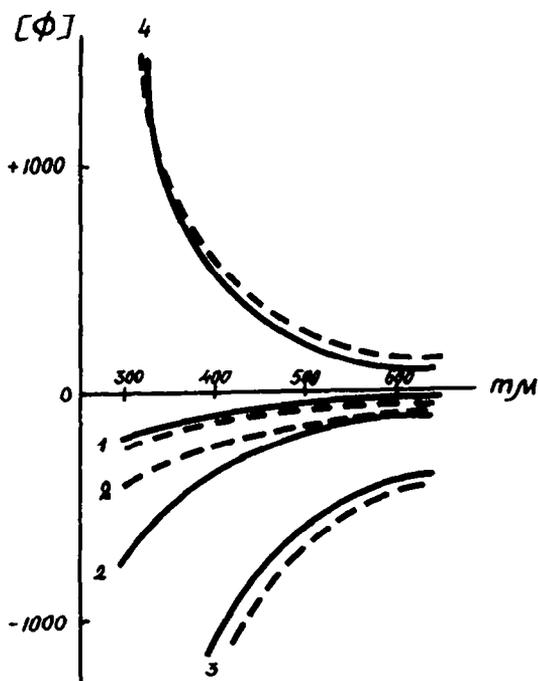


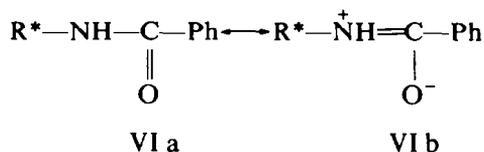
BILD 2. Rotationsdispersion (— in Methanol, - - - in Benzol) der Derivate des (-)-1-Phenyläthylamins: 1—(-)-1-Phenyläthylamin; 2—N-Benzyl(-)-1-phenyläthylamin; 3—Benzoylderivat des (-)-N-Benzylphenyläthylamins; 4—Benzal(-)-1-phenyläthylamin

aufweisen. Es sind das Acetyl-1-Phenyläthylamin, das Benzoyl-1-Benzyläthylamin, das Benzoyl-2-Aminobutan, das Benzoyl-1-Furyläthylamin. Es sei bemerkt, dass die Abwesenheit des Lösungsmittelleffekts hier nicht im Widerspruch zu der "Tautomeriehypothese" steht, da in diesen Fällen die RD-Kurven der Modellverbindungen—der Benzal—und der Benzoylderivate—ähnlich verlaufen und die mögliche Tautomerie an den RD-Kurven einfach nicht zu merken ist.

Die erläuterte Arbeitshypothese hat aber doch einen schwachen Punkt: aus ihr folgt, dass in *unpolaren* Lösungsmitteln die echte Amidform überwiegen muss; dabei ist es bekannt, dass diese Form *stark polar* ist und somit gerade in *polaren* Lösungsmitteln begünstigt ist. Eine weitere Überlegung zwang uns zu einer Modifizierung der anfänglichen Arbeitshypothese.

An Stelle der klassischen Vorstellung von der Amid-Iminol-Tautomerie ist heute allgemein die Auffassung über den mesomeren Zustand der Amide getreten. Man spricht heute von der *Mesomerie* (Resonanz) der Amide, wobei als Grenzformeln (Resonanzstrukturen) die echte Amidform VI a und die bipolare Form VI b auftreten. Der wahre Zustand eines Amids liegt zwischen den beiden Grenzformeln und es ist durchaus verständlich, dass verschiedene äussere Einflüsse, darunter auch die Wirkung eines Lösungsmittels, den mesomeren Zustand des Amidmoleküls beeinflussen können. Es scheint uns nun, dass in den RD-Kurven sich die *Verschiebung der Mesomerie* zugunsten der einen oder der anderen Grenzformel abspiegelt: in *polaren*

Lösungsmitteln verschiebt sich die Mesomerie zugunsten der *bipolaren* Grenzformel VI b:



Es ist vielleicht notwendig klar hervorzuheben, dass hier natürlich *nicht* die Rede von einem Gleichgewicht zweier Formen ist, sondern nur von der Annäherung des wahren Zustandes des Amidmoleküls zu der einen oder zu der anderen Grenzformel. Eine solche Annäherung vollzieht sich durch Elektronenverschiebung, und nicht durch Wasserstoffwanderung, wie bei der Tautomerie.

Mit dieser Erklärung übereinstimmend, verschiebt sich die RD-Kurve in positiver Richtung, je polarer das angewandte Lösungsmittel ist (Bild 3). Besonders überzeugend ist der Umschwung der RD-Kurve bei der Sättigung der Benzollösung vom Benzoyl-Phenyläthylamin mit trockenem HCl-Gas: es ist bekannt,<sup>17</sup> dass Amide am Sauerstoff protoniert werden und somit eine Struktur entsteht, die der polaren Grenzformel VI b ähnlich ist.

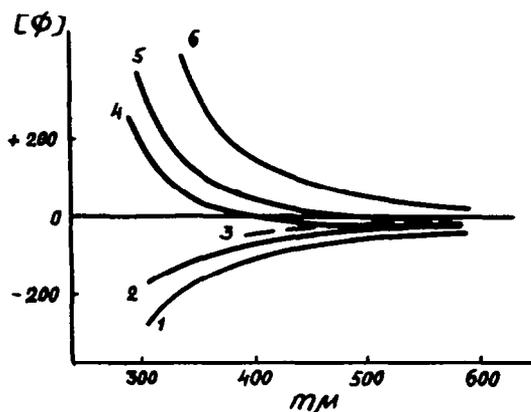


BILD. 3. RD-Kurven des Benzoyl (-)-1-phenyläthylamins in wässrigem Dioxan: 1—Dioxan 100%; 2—Dioxan 90%; 3—Dioxan 80%; 4—Dioxan 70%; 5—Dioxan 60%; 6—Dioxan 50%.

Nun ist noch zu erklären, warum Amide, die kein Wasserstoffatom am Stickstoff enthalten keinen Lösungsmittelleffekt aufweisen—zur Mesomerieverschiebung (—im Gegensatz zur echten Tautomerie) ist der NH-Wasserstoff ja unnötig. Es scheint uns, dass hier wahrscheinlich sterische Mesomeriestörungen ins Spiel kommen, wie es auch andere Autoren in ähnlichen Fällen annehmen.<sup>18</sup>

Ausser den erwähnten einfachen Amidien untersuchten wir auch die Acylderivate der  $\alpha$ -Aminosäuren. Es wurde dabei festgestellt, dass die meisten Benzoyl- und auch einige Acetyl-derivate der  $\alpha$ -Aminosäuren den Lösungsmittelleffekt aufweisen.

<sup>17</sup> E. Spinner, *Spectrochim. Acta* 95 (1959); *J. phys. Chem.* 64, 275 (1960); J. T. Edward, H. S. Channa, K. Ajatas, R. Stewart, *Canad. J. Chem.* 38, 1580 (1960).

<sup>18</sup> J. T. Edward and S. C. Meacock, *Chem & Ind.* 536 (1955).

Es ist bekannt, dass die RD der Polypeptide wichtige Anhaltspunkte zum Studium ihrer Konformation bildet. Dabei wird aus den RD-Daten nach Moffit<sup>19</sup> die "Helixkonstante"  $b_0$  errechnet. Nun zeigt es sich aber, dass bei gewissen Acylaminosäuren nicht nur die RD-Kurven in verschiedenen Lösungsmitteln sich stark unterscheiden, sondern auch die Helixkonstanten  $b_0$  verschieden sind<sup>20</sup> (Tabelle 1).

TABELLE 1. DIE HELIXKONSTANTEN FÜR EINIGE ACYLAMINOSÄUREESTER

Acetyl-L-Glutaminsäuredimethylester	In Benzol	30
	In Methanol	30
Benzoyl-L-Leucinmethylester	In Benzol	120
	In Methanol	130
	In Essigsäure	110
Benzoyl-L-Phenylalaniäthylester	In Benzol	240
	In Dioxan	70
	In Aceton	30
	In Methanol	-50
Benzoyl-L-Hystidinmethylester	In Dioxan	230
	In Methanol	20
	In Essigsäure	-100
L-Alanyl-L-Hystidin	In 80% Dioxan	230
	In Wasser	120
	In Essigsäure	260

Die Anwendung der Moffit-Gleichung auf monomere Acylaminosäureester hat natürlich nur einen formalen Charakter. Der Sinn dieser Anwendung ist nur eine Abschätzung, ob die Helixkonstante bei den Polypeptiden sozusagen "unsichtbar" durch den Einfluss des Lösungsmittels auf den mesomeren Zustand des monomeren Amidgliedes verfälscht werden kann. Mit anderen Worten—die erhaltenen Resultate erfordern ein weiteres gründliches Studium, um zu entscheiden, ob man wirklich berechtigt ist, die bei den Polypeptiden auftretenden Lösungsmitteländerungen der RD-Kurven und der Helixkonstante  $b_0$  *ausschliesslich* durch die Helixbildung zu erklären, oder ob das Bild durch den Lösungsmittelinfluss auf das monomere Glied verfälscht wird.

Nach dem Erscheinen unserer ersten Publikationen über die RD der Amide, zur Zeit, als bei uns die RD-Untersuchungen der Acylaminosäuren im Gange waren, erschien zum selben Thema eine kurze Mitteilung von Tanford.<sup>21</sup> Er stellte bei den von ihm untersuchten Acylaminosäurederivaten *keinen* Lösungsmittelinfluss auf die Moffit-Konstante  $b_0$  fest.

Unsere Publikationen über die RD der Amide veranlassten Skulsky und Mitarbeiter<sup>22</sup> zur Prüfung unserer Angaben und zur weiteren Untersuchung der Amide mittels der Kernresonanzmethode. Skulsky bestätigte unsere experimentellen Befunde.

<sup>19</sup> W. Moffit, *J. Chem. Phys.* **25**, 467 (1956); W. Moffit and J. T. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **42**, 596 (1956).

<sup>20</sup> V. M. Potapov and A. P. Terentiew, Dang Nhu Tai, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **158**, 1136 (1964).

<sup>21</sup> C. Tanford, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1747 (1962).

<sup>22</sup> L. Skulsky, G. C. Palmer and McAlvin, *Tetrahedron Letters* No. 26, 1773 (1963); *Roczn. Chem.* **38**, 789 (1964).

bezweifelte aber die Tautomeriehypothese (—die auch wir inzwischen fallengelassen haben!). Eine andere eindeutige Erklärung geben Skulsky und Mitarbeiter aber nicht!

Es bleibt abzuwarten welche Erklärung des Lösungsmittelleffekts sich als richtig erweist. Eines ist jedenfalls gewiss: die Spektralphotometrie ist imstande, feine Effekte festzustellen, die bei anderen Methoden bisher unbeobachtet blieben.

#### Spektralphotometrische Untersuchungen der Tautomerie

Da durch die anfängliche Arbeitshypothese bei der Untersuchung der Amide unsere Gedanken auf die Tautomerie gelenkt waren,—versuchten wir auch echt—tautomere Verbindungen in optisch aktiver Form zu erhalten und sie spektralphotometrisch zu untersuchen.

Unser erstes Objekt war das Kondensationsprodukt des Acetessigesters mit optisch aktivem 1-Phenyläthylamin.<sup>23</sup> Theoretisch kann diese Verbindung eine Enamin- oder eine Ketimidstruktur besitzen, wobei in beiden Fällen noch geometrisch isomere Formen auftreten können.

Wenn man (–) 1-Phenyläthylamin und Acetessigester bei Zimmertemperatur zur Reaktion bringt, so entsteht ein flüssiges Reaktionsprodukt (im folgenden als die  $\alpha$ -Form bezeichnet). Wenn die Reaktion bei  $-10^\circ$  bis  $-15^\circ$  verläuft, so erhält man ausser der Flüssigkeit noch eine kristallinische Substanz (im folgenden als  $\beta$ -Form genannt). Die  $\beta$ -Form schmilzt etwa bei  $75^\circ$ , ist aber nur unter Null stabil: bei der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur verwandelt sich die  $\beta$ -Form in die flüssige  $\alpha$ -Form. Die RD-Kurven der  $\alpha$ -Form und der  $\beta$ -Form unterscheiden sich sehr stark. Nun sollte man feststellen, was der Grund für diesen Unterschied ist, wie also die beiden Formen gebaut sind.

Über den Einfluss der *syn-anti*-Isomerie auf die optisch Drehung gibt es nur einige wenige Angaben. Aus den Arbeiten von Ossorio<sup>24</sup> und unseren eigenen gelegentlichen Beobachtungen über die Mutarotation der Schiff-Basen kann man jedenfalls schliessen, dass die *syn-anti*-Isomere optisch aktiver Stoffe ähnliche Drehungen besitzen. Darum kann man behaupten, dass *nicht* eine *syn-anti*-Isomerisation der Grund für die äusserst grosse Drehungsänderung ist, die bei dem Übergang der  $\beta$ -Form in die  $\alpha$ -Form beobachtet wird: die Molekulardrehung  $[\phi]_{578}$  ändert sich dabei von etwa  $-350^\circ$  auf  $+1600^\circ$ ; die anfangs negative RD-Kurve wird positiv.

Zur weiteren Aufklärung untersuchten wir Verbindungen die zur *syn-anti*-Isomerisation und zur Ketimid-Enamin-Tautomerie fähig, zur *cis-trans*-Isomerisation aber unfähig sind. Es sind die Kondensationsprodukte cyklischer  $\beta$ -Ketosäuren mit (–) 1-Phenyläthylamin:

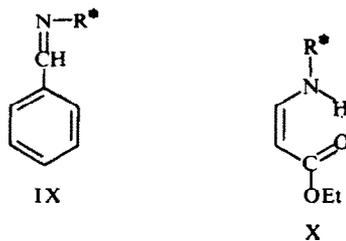


Trotz aller Bemühungen gelang es nur *eine* Form dieser Verbindungen zu fassen: es sind Flüssigkeiten, die *keine* Mutarotation aufweisen. Die Verbindungen VII und VIII sind stark rechtsdrehend und haben positive RD-Kurven, der RD-Kurve

<sup>23</sup> V. M. Potapov, F. A. Trofimow and A. P. Terentjew. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **134**, 609 (1960); *J. Allg. Chem.* **31**, 3344 (1961).

<sup>24</sup> R. P. Ossorio and V. Sanchez del Olmo. *Anales Real.* **56B**, 921 (1960); *Chem. Abstr.* **55**, 12324 (1961) und frühere Publikationen.

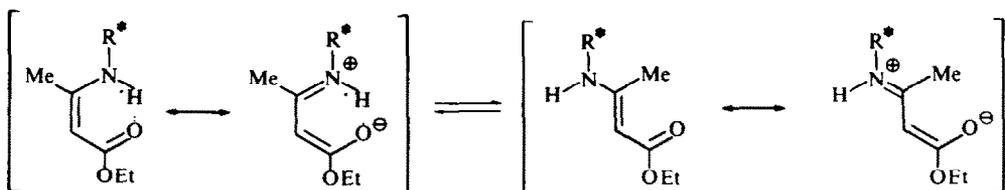
der flüssigen  $\alpha$ -Form ähnlich. Aus vielen von uns untersuchten Derivaten des 1-Phenyläthylamins haben nur die Schiff-Basen mit aromatischen Aldehyden ähnliche stark positive RD-Kurven. In den Schiff-Basen sind die  $p$ -Elektronen des dem Asymmetriezentrum benachbarten Stickstoffatoms mit dem  $\pi$ -Elektronensystem des Benzolrings konjugiert (IX). Nimmt man an, dass VII, VIII und die  $\alpha$ -Form die *cis*-Enaminstruktur (X) besitzen, so kann man die bei ihnen beobachtete stark positive RD-Kurve als das Resultat einer gewissen Analogie zu den Schiff-Basen IX betrachten: das Stickstoffatom ist in X mit seinen  $p$ -Elektronen direkt am pseudoaromatischem Chelatring beteiligt—diese Beteiligung ist der Konjugation in den Schiff-Basen gleichwertig.



Nebenbei sei bemerkt, dass interessante Angaben über den pseudoaromatischen Charakter ähnlicher Chelatringe in einer kürzlich erschienenen Arbeit enthalten sind.<sup>25</sup>

Somit glauben wir, dass die flüssige  $\alpha$ -Form die *cis*-Enaminstruktur mit einem pseudoaromatischen Chelatring besitzt (X). Die feste  $\beta$ -Form kann also ein Ketimid oder ein *trans*-Enamin sein. Spektralanalytische Daten sind in diesem Falle zur Unterscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten nicht anwendbar: beide Modellverbindungen—Schiff-Basen mit *aliphatischen* Aldehyden und N-alkylierte (–) 1-Phenyläthylamine besitzen ähnliche negative RD-Kurven. Da aber die oben erwähnten cyclischen Kondensationsprodukte (VII, VIII), die zu einer *cis-trans*-Isomerisation unfähig sind, auch keine Mutarotation aufweisen—ist es wahrscheinlich, dass die feste  $\beta$ -Form ein *trans*-Enamin und kein Ketimid ist. Diese Auffassung steht mit den Angaben von Schad<sup>26</sup> im Einklang, der die beiden Formen des Benzylaminocrotonsäureesters untersuchte.

Das Studium der Mutarotation der festen  $\beta$ -Form in verschiedenen Lösungsmitteln ergab, dass die Umwandlung in die flüssige  $\alpha$ -Form schnell in unpolaren, langsamer in polaren Lösungsmitteln verläuft (Bild 4). Die  $\alpha$ -Form ist also in unpolaren Lösungsmitteln besonders begünstigt: das steht mit ihrem Chelatcharakter im Einklang. Die auffallend leichte gegenseitige Umwandlung der *cis-trans*-Formen kann durch den Beitrag der mesomeren bipolaren Grenzform erklärt werden:



<sup>25</sup> L. C. Dorman, *Tetrahedron Letters* No. 4, 459 (1966).

<sup>26</sup> H. P. Schad, *Helv. Chem. Acta* **38**, 1117 (1955)

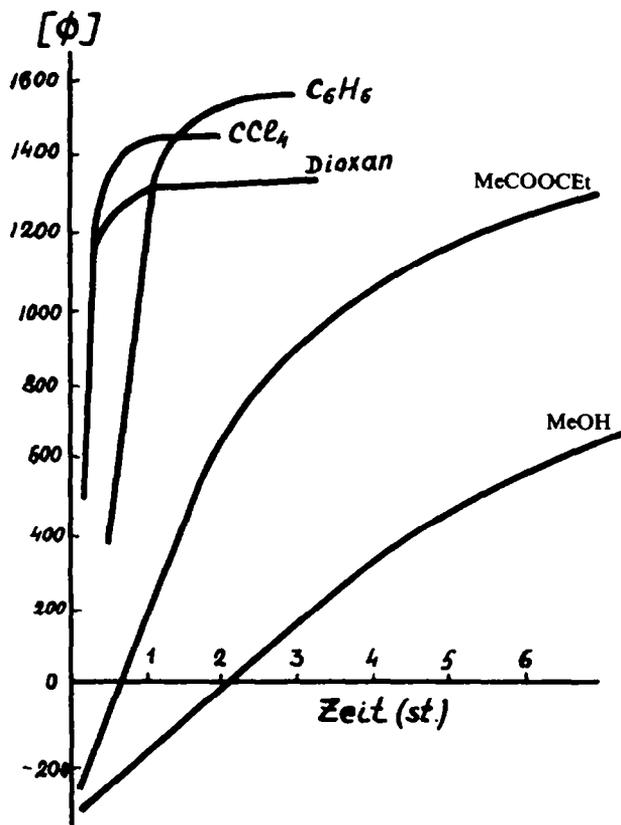
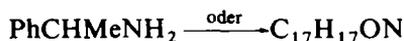


BILD 4. Mutarotation des  $\beta(1\text{-Phenyläthylamino})\text{crotonsäureesters}$  in verschiedenen Lösungsmitteln.

Die Umwandlung verläuft so leicht, dass man geneigt ist, von einem neuen Falle der Tautomerie zu sprechen, die vielleicht eines besonderen Namens—*cis-trans*-Tautomerie, verdient.

Eine andere Gruppe von Verbindungen, die von uns studiert wurden, sind die optisch aktiven Aminovinylketone, deren tautomere Natur erstmalig in einer Arbeit von Nesmejanow und Dabrowsky festgestellt wurde.<sup>27</sup> Einen direkten Beweis der Labilität der Struktur dieser Verbindungen erhielten wir durch die Synthese ein und derselben Verbindung auf zwei verschiedenen Wegen: durch Kondensation von (–) 1-Phenyläthylamin das eine Mal mit Phenyl- $\beta$ -Chlorvinylketon, das andere Mal—mit Benzoylacetaldehyd:



<sup>27</sup> A. N. Nesmejanow, N. K. Kotschetkow and J. W. Dabrowsky, *Iswest Akad. Nauk SSSR. Otdel. Chim. Nauk* 179 (1955).

Das Kondensationsprodukt von (-) 1-Phenyläthylamin mit *p*-Methylbenzoyl-acetaldehyd erhielten wir in zwei festen isomeren Formen. Das ist die  $\alpha$ -Form, die bei der Kristallisation aus Kohlenwasserstoffen (Heptan, Hexan) entsteht, einen Schmelzpunkt von  $51^\circ$  und eine Anfangsdrehung  $[\phi]_{436} +4280^\circ$  (im Propylalkohol) besitzt. Die zweite,  $\beta$ -Form, entsteht bei der Kristallisation aus wässrigem Methanol. Diese Form hat einen Schmelzpunkt von  $105^\circ$  und eine Anfangsdrehung  $(\phi)_{436} -1700^\circ$ . Die RD-Kurven beider Formen haben einen entgegengesetzten Verlauf (Bild 5). Nach der Lösung in Propylalkohol mutarotieren beide Formen in entgegengesetzter Richtung und streben zur Gleichgewichtsdrehung  $[\phi]_{436} +1800$ .

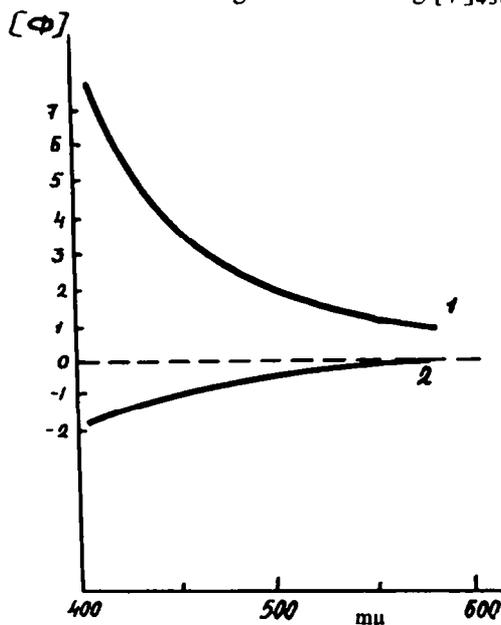


BILD. 5. Die RD-Kurven des *p*-Tolyl (1-phenyläthylaminovinyl) ketons: 1—die  $\alpha$ -Form; 2—die  $\beta$ -Form.

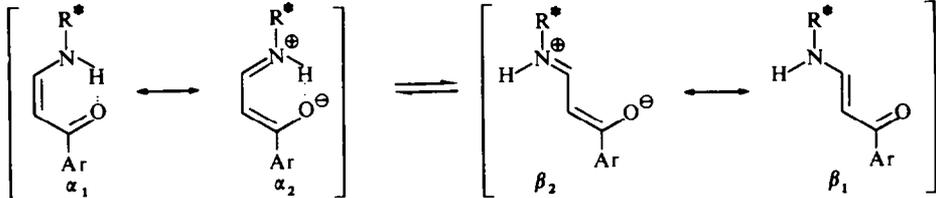
Um festzustellen, welche Konstitutionsmerkmale die Mutarotation bedingen, untersuchten wir eine Anzahl von Modellverbindungen. Eine dieser Verbindungen war das Kondensationsprodukt von *n*-Methylbenzoylacetaldehyd mit (-) *N*-Äthyl-1-Phenyläthylamin,  $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{COCH}=\text{CH}-\text{N}(\text{Et})-\text{CHMePh}$ . Er stellte sich heraus, dass diese Verbindung *nicht* mutarotiert. Das ist auch bei den Modellverbindungen  $\text{PhCH}=\text{CHCH}=\text{N}-\text{CHMePh}$  und  $\text{PhCOCH}_2\text{CH}-\text{NHCHMePh}$  der Fall. Man sieht also, dass zur Mutarotation eine Atomanordnung  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$  notwendig ist.

Die Aminovinylketone können eine ganze Anzahl von strukturell und geometrisch verschiedenen Formen bilden. Aus spektralpolarimetrischen Untersuchungen, aus den IR-Spektren und dem Vergleich mit den Literaturangaben (—letztere sind hauptsächlich in den Arbeiten von J. Dabrowsky<sup>28</sup> enthalten), gelangten wir zu folgenden Schlüssen über die Struktur und die gegenseitige Umwandlung der beiden Formen der Aminovinylketone.

<sup>28</sup> J. Dabrowsky, *Spectrochim. Acta* **19**, 475 (1963).

Die  $\alpha$ -Form (—diese Form ist in unpolaren Lösungsmitteln begünstigt) ist eine mesomere *cis*-Chelatform mit den Grenzformeln  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$ .

Unter dem Einfluss von polaren Lösungsmitteln verschiebt sich die Mesomerie zugunsten der polaren Grenzformel  $\alpha_2$ . Dabei verliert die C=C—Bindung weitgehend ihren Doppelbindungscharakter und die Drehung um diese Bindung wird erleichtert. Diese Drehung führt zu der Konformation  $\beta_2$ , die noch mehr polar ist, als die anderen Formen. Die  $\beta_2$ -Formel ist eine der Grenzformeln der zweiten,  $\beta$ -Form:



Die  $\beta$ -Form kann sich nicht durch Chelatbildung stabilisieren. Anstatt dessen tritt eine intermolekulare Assoziation ein.

Diese Auffassung (—sie unterscheidet sich von unseren anfänglichen Vorstellungen<sup>29</sup>) ist mit allen bekannten experimentellen Befunden im Einklang, nämlich:

1. Die Aktivierungsenergie der  $\alpha$ - $\beta$ -Umwandlung (etwa 10 Kkal/Mol) ist die Energie, die zur *cis-trans*-Umwandlung notwendig ist. Diese Energie ist viel niedriger, als die gewöhnliche Aktivierungsenergie einer *cis-trans*-Umwandlung: der Grund ist die Mesomerie der Aminovinylketone.

2. Während des Übergangs der *trans* ( $\beta$ )-Form in die *cis* ( $\alpha$ ) Chelatform sinkt die intermolekulare Assoziation und das Dipolmoment, wie es Dabrowsky für ähnliche Verbindungen feststellte.

3. Die unpolare Chelatform ( $\alpha$ -Form) löst sich leichter in unpolaren Lösungsmitteln, die polare  $\beta$ -Form löst sich in solchen Lösungsmitteln schwerer.

4. Die starke positive Drehung der  $\alpha$ -Form ist auch in diesem Falle das Resultat der Beteiligung des N-Atoms im pseudoaromatischen Chelatring, ähnlich wie wir es für die entsprechenden Derivate des Acetessigesters annehmen.

Die Mutarotation der Aminovinylketone kann man nicht nur im Propylalkohol, sondern auch in anderen Lösungsmitteln beobachten. Die Tabelle 2 enthält einen Teil der erhaltenen Resultate.

Man sieht, dass die  $\alpha$ -Form in unpolaren aprotischen Lösungsmitteln begünstigt ist (—Heptan, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Dioxan). Das war auch zu erwarten, da in solchen Lösungsmitteln die intramolekulare chelatbildende Wasserstoffbindung besonders begünstigt ist. In polaren, aber aprotischen Lösungsmitteln (Nitromethan, Acetonitril, Dichloräthan, Aceton, Äthylacetat, Äthylbenzoat) ist die  $\alpha$ -Form auch stark begünstigt. Schliesslich ist auch in Pyridin und Eisessig das Gleichgewicht zugunsten der  $\alpha$ -Form verschoben, wobei die Lage des Gleichgewichts in beiden Lösungsmitteln etwa die gleiche ist. Das zwingt zu dem etwas unerwarteten Schluss, dass die sauren oder basischen Eigenschaften des Lösungsmittels keinen besonderen Einfluss auf die Einstellung des  $\alpha$ - $\beta$ -Gleichgewichts haben. Dadurch unterscheiden sich die Aminovinylketone wesentlich von dem Aminocrotonsäureester, bei dem die Drehungen in Eisessig und in Pyridin sich stark unterscheiden.

<sup>29</sup> V. M. Potapov, F. A. Trofimow and A. P. Terentjew, *J. Allg. Chem.* 33, 853 (1963).

TABELLE 2. DIE DREHUNGEN  $[\phi]_{436}$  UND DIE LAGE DES GLEICHGEWICHTS FÜR DAS *p*-TOLYL(1-PHENYLÄTHYLAMINOVINYL) KETON IN VERSCHIEDENEN LÖSUNGSMITTELN

Lösungsmittel	Molekulardrehung $[\phi]_{436}$		Prozent der $\alpha$ -Form
	Anfang	Gleichgewicht	
Methanol: Wasser 1:1	—	-384	24
Dioxan: Wasser 1:1	—	198	35
Äthylenglykol	-1800	543	40
Dimethylsulfoxyd	—	620	42
Methanol	-1400	1100	50
Dimethylformamid	-1900	1590	58
Acetophenon	-1850	1720	61
Propylalkohol	-1710	1840	62
Essigsäure	—	2800	78
Pyridin	-1780	2920	81
Aceton	-1570	3030	83
Acetonitril	-1600	3540	92
Dioxan	-1100	3900	96
Nitromethan	—	3940	99
Heptan	—	4020	100

Wir sind uns klar, dass vielleicht nicht alle unseren heutigen Erklärungen auf dem Gebiete der tautomeren und isomeren Umwandlungen die weiteren Prüfungen bestehen werden. Es ist aber jedenfalls daran nicht zu zweifeln, dass die spektralpholarimetrische Methode auf diesem Gebiet neue experimentelle Daten liefert und in Verbindung mit anderen Methoden der Forschung der labilen Strukturen gute Dienste leisten kann. Die grössten Möglichkeiten der Spektralpholarimetrie liegen dabei in der Erforschung der Kinetik der isomeren und tautomeren Umwandlungen.

Die spektralpholarimetrische Methode eröffnet auch interessante analytische Möglichkeiten,<sup>30</sup> die wir hier nicht näher besprechen werden.

Die vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten der spektralpholarimetrischen Methode, von denen hier gewiss nicht alle zur Sprache kamen, lassen vermüthen, dass in Zukunft diese Methode den Chemikern grosse Dienste leisten wird.

<sup>30</sup> V. M. Potapov, A. P. Terentjew and V. G. Avakjan, *J. Analyt. Chem.* **18**, 116 (1963); V. M. Potapov, G. P. Moisewa and A. P. Terentjew, *Ibid.* **18**, 275 (1963); V. M. Potapov, L. I. Lazutina and A. P. Terentjew, *Ibid.* **18**, 1003 (1963); V. M. Potapov, V. M. Demyanovich and A. P. Terentjew, *Ibid.* **19**, 254 (1964); V. M. Potapov, A. P. Terentjew and G. P. Moisewa, *Ibid.* **20**, 730 (1965).