

ÜBER DIE STRUKTUR VON SUBSTITUIERTEN ISOTHIURONIUMSALZEN

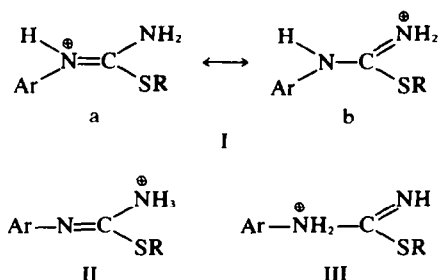
G. TÓTH,* L. TOLDY, I. TÓTH und B. REZESSY
Institut für Arzneimittelforschung, Budapest, Ungarn

(Received in Germany 19 July 1973; Received in the UK for publication 30 November 1973)

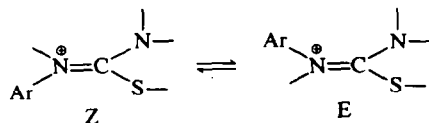
Zusammenfassung—Bei substituierten Isothiuroniumsalzen der Struktur I kommt i. allg. der Grenzstruktur "a" das grössere Gewicht zu. Dadurch ist das Auftreten von zwei geometrischen Isomeren möglich, deren Umwandlung ineinander mit Hilfe NMR-Messungen quantitativ untersucht wurde. In solchen Lösungsmitteln, mit denen ein Protonenaustausch möglich ist, verläuft die E/Z-Isomerisierung nach dem Schema Deprotonierung \rightleftharpoons Inversion \rightleftharpoons Protonierung, in jenen, wo dies nicht möglich ist, erfolgt eine Rotation um die C=N-Bindung.

Abstract—The canonical structure "a" of isothiuronium salts of formula I in general prevails. Therefore two geometrical isomers exist whose isomerization was studied quantitatively with the help of NMR measurements. In such solvents with which proton exchange is possible the E/Z-isomerization takes place according to the scheme deprotonation \rightleftharpoons inversion \rightleftharpoons protonation, in those where this is not possible, by rotation around the C=N-bond.

Wir haben früher darüber berichtet, dass die aus N-Aryl-S-alkyl-isothioharnstoffen gebildeten Salze, die Isothiuronium-Verbindungen, je nach Stellung des Protons die tautomeren Strukturen I–III besitzen können.¹ Ia–Ib stellen dabei zwei mesomere Grenzstrukturen dar.



Aufgrund der NMR-Spektren wurde festgestellt, dass die Salze die Struktur I besitzen, und die Ladungsverteilung des mesomeren Systems eher Ia als Ib entspricht. Infolgedessen haben wir das Auftreten von Z \rightleftharpoons E-Isomeren gefunden.¹



Wir haben nun unsere Untersuchungen auch auf die verschiedenen substituierten Derivate ausgedehnt, wobei der Einfluss der Substitution auf die Mesomerie und Isomerisierungseigenschaften untersucht worden ist.

Die freie Aktivierungsenthalpie ΔG_c^\ddagger der Isomerisierung (bei der Koaleszenztemperatur) und das c_Z/c_E Verhältnis im Gleichgewicht (bei 36°C) sind für die untersuchten Verbindungen in Tabelle 1 angegeben.

Um die vorgeschlagene Struktur vom Typ I zu beweisen, wurden auch die Alkyl- und Aralkyl-Analogen untersucht. Entsprechend der Protonierung am ¹N zeigt das Signal der benachbarten α CH-Gruppe eine Aufspaltung zum Dublett ($J_{\text{H}-\text{NH}} = 5.5$ Hz) in den NMR-Spektren von 1 und 2.[†] Dass diese Aufspaltung durch Kopplung entsteht, wird dadurch bewiesen, dass sie bei Zugabe von D₂O verschwindet.

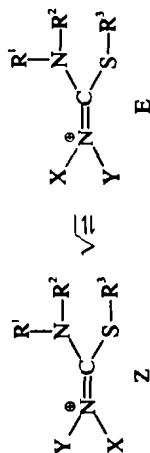
Unsere Messungen wurden einerseits wegen der Löslichkeitseigenschaften der Verbindungen, andererseits zur Ermittlung möglicher Kopplungen in Trifluoressigsäure (wasserfrei) durchgeführt. Die Geschwindigkeit einer Protonenaustauschreaktion ist in diesem Fall ziemlich klein.²

Obwohl die Stellung des salzbildenden Protons fixiert ist, verteilt sich die positive Ladung über das gesamte Isothiuronium-Gerüst. Dementsprechend haben wir in den IR-Spektren, ähnlich wie bei Guanidiniumsalzen,³ sehr hohe $\nu(=\text{NH}^\oplus)$ Frequenzen (um 3000 cm^{-1}) gefunden,¹ ferner haben die Werte der chemischen Verschiebungen solcher Gruppen, die unmittelbar mit dem Gerüst verknüpft sind, gegenüber denen bei den entsprechenden Basen wesentlich und etwa in gleichem Masse um 0.3 ppm zugenommen.

*Humboldt-Stipendiat 1973/74, Lehrstuhl für Strukturchemie, Ruhr-Universität Bochum.

†Die Möglichkeit eines am Schwefelatom protonierten Isomeren kann einerseits aufgrund der geringeren Basizität des Schwefels, andererseits deshalb ausgeschlossen werden, weil die SCH₃-Bande keine aus einer Kopplung stammende Aufspaltung aufweist.

Tabelle 1



No.	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	$c_2 \sqrt{c_2}$ [%]	Signal ^a	$\Delta \nu^b$ [Hz]	$\sqrt{T_c}$ [°C]	$\Delta G^{\ddagger\dagger}$ [kcal/Mol]	Lösungs- mittel
1	CH ₃	H	H	H	CH ₃	42/58	NCH ₃	7.0	60	17.7 ± 0.1	e
2	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃	45/55	NCH ₂	8.9	48	16.9 ± 0.1	e
3	<i>p</i> -Chlor-phenyl	H	H	H	CH ₃	40/60	SCH ₃	8.1	-5	14.1 ± 0.2 (14.3)	e
4	Phenyl	H	H	H	CH ₃	32/68	SCH ₃	9.0	1	14.3 ± 0.3 (14.5)	e
5	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	H	H	H	CH ₃	32/68	SCH ₃	11.5	8	14.6 ± 0.3	e
6	2,6-Dimethyl-phenyl	H	H	H	CH ₃	40/60	SCH ₃	13.0	110	20.0 ± 0.2	e
7		H	H	CH ₃	CH ₃	43/57	SCH ₃	22.5	72	18.1 ± 0.2	g
8		H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	40/60	SCH ₃	23.0	74	17.6 ± 0.1	e
9		H	H	C ₆ H ₅ (CH ₃)CH	CH ₃	45/55	SCH ₃	14.5	66	17.6 ± 0.1	e
10		H	H	(CH ₃) ₃ C	CH ₃	45/55	SCH ₃	25.0	58	16.8 ± 0.1	e
11*		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	50/50	(CH ₃) ₂ C	17.0	54	16.8 ± 0.1	e
12		H	H	H	C ₆ H ₅	35/65	N(CH ₃) ₂ o-CH ₃ (X)	11.0 13.5	-3 82.5	14.0 ± 0.1 18.5 ± 0.3	e
13		H	H	H	C ₂ H ₅	40/60	(CH ₃)CH ₂ S CH ₃ (CH ₂ S)	11.0 14.5	65 118	17.7 ± 0.3 20.4 ± 0.2	g
14		H	H	H	C ₂ H ₅ (CH ₃)CH	40/60	CH ₃ (C ₂ H ₅)(CH)	8.5 8.0	105 98	20.5 ± 0.2 19.8 ± 0.2	e
15		CH ₃	H	H	CH ₃	45/55	NCH ₃	8.0	156	22.9 ± 0.1	f
16		C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	53/47	SCH ₃	13.5	169	22.7 ± 0.1	f
17		CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	43/47	NCH ₃	4.0	163	23.9 ± 0.1	f
18		CH ₃	H	H	C ₂ H ₅ (CH ₃)CH	42/58	NCH ₃	3.0	156	23.9 ± 0.2	f
19		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	40/60	NCH ₃ (Y)	4.0	145	22.9 ± 0.2	f
20		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	48/52	SCH ₃	18.0	135	21.1 ± 0.1	f
21		CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	66/34	N(CH ₃) ₂ o-CH ₃ (X) SCH ₃	37.5 3.0 17.0	146 92 120	21.1 ± 0.1 20.0 ± 0.3 19.0 ± 0.3	f
							NCH ₃ o-CH ₃ (X) SCH ₃	6.3 1.5 23.0	102 85 123	20.1 ± 0.3 20.5 ± 0.3 20.3 ± 0.3	f h h

22		CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ (CH ₃)CH	NCH ₃ SCH ₃	3·0 20·0	92 117	20·0±0·3 20·0±0·3	h i
23	2,6-Dimethyl-4-brom-phenyl	H	H	H	CH ₃	NCH ₃ N(CH ₃) ₂ SCH ₃	5·5 7·5 32·0 13·0	98 137 160 111	20·0±0·3 21·9±0·1 21·9±0·1 20·0±0·1	c f f e
24	2,6-Dimethyl-3-nitro-4-brom-phenyl	H	H	H	CH ₃	SCH ₃	11·0	100	19·6±0·1 (19·5)	e
25	2,6-Diäthyl-phenyl	H	H	H	CH ₃	SCH ₃	14·0	121	20·6±0·1	f
26		CH ₃	H	H	CH ₃	SCH ₃	24·5	200	24·3±0·1	h
27		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NCH ₃ SCH ₃	4·8 18·5	152 173	23·1±0·2 23·1±0·2	f f
28*	2,6-Dichlor-phenyl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	38·0 11·0	187 33	23·2±0·2 16·0±0·1	f e

* Zur Berechnung der freien Aktivierungsenthalpie beobachtetes Signal.

^a Linienabstand ohne Austausch.

^c Koaleszenztemperatur.

^d Freie Aktivierungsenthalpie der Isomerisierung bei T_c bestimmt nach Gutowsky und Holm⁷; die Werte im Klammern wurden mit Hilfe einer vollständigen Linienform-Analyse nach Binsch⁸ ermittelt. Lösungsmittel: e = CF₃COOH, f = CF₃COOH + C₆D₆NO₂ (1:1), g = CD₃OD, h = C₆D₆NO₂, i = CDBr₄.

* Der mesomere Zustand ist hier in Richtung Ia verschoben.

Im System Ia \leftrightarrow Ib wird die Symmetrie der Ladungsverteilung durch die Substituenten beeinflusst, jedoch kommt auch bei Vorhandensein von verschiedenen Substituenten der mesomeren Grenzstruktur Ia grösseres Gewicht z.V. Auch das allgemeine Auftreten einer $Z \rightleftharpoons E$ -Isomerie beweist dies.

Im Laufe der Strukturbestimmung der N-Arylazomethine wurde mehrfach bewiesen, dass der mit dem sp^2 -hybridisierten Stickstoff verknüpfte Phenylring mit der Ebene der C=N-Bindung nicht koplanar ist.^{4,5} Anhand dieser Tatsache konnten die einzelnen NMR-Banden den Z- bzw. E-Isomeren zugeordnet werden.⁶ Im Z-Isomeren befindet sich die SCH_3 -Gruppe nahe am Phenylkern, und zwar etwa über dessen Ebene. Das SCH_3 -Signal des Z-Isomeren wird daher durch die diamagnetische Abschirmung des Phenylkerns um 0.3 ppm in Richtung zur höheren Feldstärken hin verschoben. Im E-Isomeren beeinflusst diese Wirkung die Substituenten des 1N . So können z.B. im Spektrum von 1N -(2,6-Dimethyl)-phenyl- 3N -methyl-S-methylisothiuroniumjodid die SCH_3 - und NCH_3 -Signale für das Z-Isomer bei 2.50 s bzw. 3.42 d, für das E-Isomer bei 2.92 s bzw. 3.06 d identifiziert werden. Die NCH_3 -Signale sind wegen der Kopplung mit dem NH-Proton zu einem Dublett aufgespalten ($J = 5$ Hz), was ein weiterer Beweis für die vorgeschlagene Struktur ist.

In Verbindung 1 und 2 ist das Signal der SCH_3 -Gruppe wegen der Abwesenheit der anisotropen Wirkung des Phenylkerns ein einziges Singulett. Bei diesen Derivaten weist aber die Aufspaltung des Signals der mit dem 1N verbundenen Methyl- bzw. Methylengruppe auf das $Z \rightleftharpoons E$ -Isomerenungleichgewicht hin. Diese Aufspaltung ($\Delta\nu = 7.0$ bzw. 8.9 Hz; Tabelle 1) ist durch die unterschiedliche abschirmende Wirkung und Anisotropie des Stickstoffs und des Schwefels hervorgerufen. Gleichzeitig ist, wie schon erwähnt, die Kopplung mit dem am 1N gebundenen Proton zu beobachten.

Da ein substituiertes Schwefelatom grösseren Raumanpruch als eine primäre oder sekundäre Aminogruppe hat, ist es aus sterischen Gründen zu erwarten, dass das E-Isomer bevorzugt ist, d.h. $c_Z/c_E < 1$. Wenn Substituenten steigender Raumerfüllung mit 1N verknüpft werden (4/6/26), wird auch das E-Isomer allmählich energetisch ungünstig, und so nimmt die Energiedifferenz zwischen den Isomeren ab, d.h. das Verhältnis c_Z/c_E nimmt zu und nähert sich dem Wert 1. Ändert man

hingegen den Substituenten am Schwefelatom (6/13/14), so beeinflusst dies das c_Z/c_E -Gleichgewicht nicht, da die Möglichkeit besteht, durch Rotation um die S—C-Bindung eine solche Konformation auszubilden, in der die unterschiedliche Raumerfüllung der Gruppe R^3 für die relativen Energieverhältnisse wirkungslos bleibt.

Aus ähnlichen Gründen ist beim Wechsel nur eines einzigen Substituenten am 1N (6/7/8/9/10, $R^1 = H$) eine verhältnismässig geringe Änderung des Z/E Gleichgewichtsverhältnisses zu beobachten.

Bei den vollsubstituierten 1N -(2,6-Dimethyl)-phenyl-Abkömmlingen $R^1 = R^2 = CH_3$ (20 bzw. 22), ist das Verhältnis $c_Z/c_E \approx 1$, und wächst für $R^1 = R^2 = C_2H_5$ (21) auf 2. Dies entspricht der Tatsache, dass eine Dimethyl-amino- und eine SR-Gruppe etwa den gleichen Raumanpruch haben, eine Diäthylaminogruppe aber schon grösser ist. Es kann jedoch festgestellt werden, dass das Verhältnis c_Z/c_E sich in allen von uns untersuchten Verbindungen nur in einem relativ engen Bereich ändert und im allgemeinen nahe 1 ist. Die Isomere $Z \rightleftharpoons E$ müssen also ähnliche Energien ($\Delta G^\circ \leq 0.4$ kcal/Mol) haben.

Die freie Aktivierungsenthalpie ΔG_c^\ddagger der Isomerisierung $Z \rightleftharpoons E$ wurde aufgrund der Temperaturabhängigkeit der Protonenresonanzspektren ermittelt.^{7,8} Bei Temperaturerhöhung verschwinden die den Z- und E-Isomeren entsprechenden Signale, und die Koaleszenz weist auf die erhöhte Isomerisierungsgeschwindigkeit hin. Beim Abkühlen wird das ursprüngliche Spektrum wieder erhalten.*

Für die $Z \rightleftharpoons E$ Isomerisierung können zwei verschiedene Mechanismen diskutiert werden:⁹ 1. Rotation um die C=N-Bindung. 2. Deprotonierung \rightleftharpoons Inversion \rightleftharpoons Protonierung.

Zur Aufklärung des Problems wurden Messungen in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass die Isomerisierungsgeschwindigkeit in solchen Lösungsmitteln zunimmt, deren Moleküle Protonen aufnehmen können und in denen der Protonenaustausch leicht erfolgt. Aufgrund dessen verläuft somit die Isomerisierung in Lösungsmitteln, in denen ein Protonenaustausch stattfinden kann, hauptsächlich über die Base unter Inversion.¹⁰⁻¹²

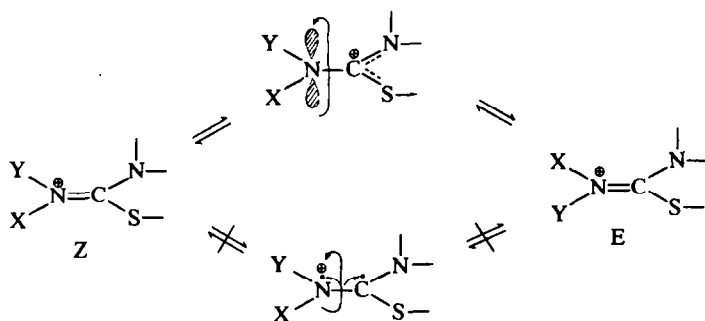
In Trifluoressigsäure kann die Koaleszenz der Z ($=NH^\oplus$) und E ($=NH^\oplus$) Signale beobachtet werden; der daraus berechnete ΔG_c^\ddagger -Wert ist mit dem aus den SCH_3 -Signalen gleich.[†] Das Signal der verschmolzenen $=NH^\oplus$ -Banden ist unterhalb des Siedepunkts der Lösung leicht zu identifizieren, da es mit dem Trifluoressigsäure-Signal nicht zusammenfällt. Das bedeutet, dass kein wesentlicher Protonenaustausch eintritt und die Isomerisierung in Trifluoressigsäure durch Rotation erfolgt. Ähnlich ist die Lage auch in anderen Lösungsmitteln (z.B. $C_6D_5NO_2$, $CDBr_3$), in denen kein Protonenaustausch stattfinden kann, und für

*Beim wiederholten Erwärmen der abgekühlten Probe wurde in einigen Fällen eine geringe Abnahme von ΔG_c^\ddagger —wegen einer geringfügigen Zersetzung der Verbindung—beobachtet.

†Das weist darauf hin, dass die Koaleszenz in beiden Fällen mit der gleichen molekularen Bewegung verbunden ist.

die gleiche ΔG^\ddagger -Werte gefunden wurden. Deshalb wurden die Rotationsbarrieren der Verbindungen, für die in Trifluoressigsäure bis zu dessen Siedepunkt keine Koaleszenz erfolgte, in einem Gemisch von $\text{CF}_3\text{COOH} + \text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ (1:1) ermittelt.

Die Rotation um die $\text{C}=\text{N}$ -Bindung kann durch homolytische oder heterolytische Spaltung der Bindung ablaufen. Die Symmetrie der Doppelbindung spielt hier eine wesentliche Rolle; während im Falle von Äthylen-Derivaten des Types $(\text{ab})\text{C}=\text{C}(\text{ab})$ ein Radikalmechanismus zu erwarten ist, muss dagegen angenommen werden, dass im Falle einer Bindung, die aus zwei entgegengesetzt polarisierten und ihrer Elektronegativität voneinander abweichenden Atomen besteht, eine Spaltung heterolytisch vor sich geht.^{9,13,14} Bei den von uns untersuchten Verbindungen ist dieser letzte Fall gegeben, was auch durch die elektronischen Substituenteneffekte unterstützt worden ist. In diesem sogenannten "Amino-Carbonium-Kation"¹⁵ Übergangszustand kann die positive Ladung durch Konjugation mit ^3N - und S -Atomen stabilisiert werden.



Substituenten des Phenylringes mit elektronenziehender Wirkung vermindern die Rotationsbarriere, da die die Wahrscheinlichkeit eines Amino-Carbonium-Kations gegenüber der eines Immonium-Kations¹⁵ erhöhen. Elektronendrückende Substituenten wirken durch die Erhöhung der $\text{N}=\text{C}$ -Bindungsordnung umgekehrt (3/4/5, bzw. 6/24). Aus den einzelnen ΔG_c^\ddagger -Werten ist aber zu ersehen, dass dieser Effekt ziemlich gering ist. Dies stimmt damit überein, dass das bereits eine positive Ladung tragende System nur geringfügig weiter polarisiert wird. Wegen der nicht koplanaren Anordnung des Phenylringes und der $\text{C}=\text{N}$ -Ebene kommt nur der induktive Effekt zur Geltung.

Die sterischen Substituenteneffekte üben aber eine starke Wirkung auf die Rotationsbarriere aus. *Ortho*-Substituenten von grossem Raumanpruch in den Aryl-Gruppen verursachen eine bedeutende Erhöhung der Rotationsbarriere (4/6/24, 20/27).

Beim ^1N -Methyl-Derivat 1 ist G_c^\ddagger trotz der kleineren sterischen Hinderung grösser als bei dem ^1N -Benzyl-Derivat 2, weil die elektronendrückende Wirkung des letzteren geringer ist.

Eine Alkylsubstitution am ^3N führt—trotz der erhöhten sterischen Hinderung—zur Verminderung der Rotationsbarriere (6/7, 8, 9, 10). Dies hängt mit den mesomeren Eigenschaften des Isothiuronium-Gerüsts zusammen. Die ^3N -Alkylsubstitution verursacht eine Elektronenverschiebung der Art, dass der Doppelbindungs-Charakter der Bindung $\text{C}-^3\text{N}$ zunimmt und gleichzeitig der für die Bindung $\text{C}-^3\text{N}$, welcher für das Auftreten der *Z*- und *E*-Isomeren verantwortlich ist, abnimmt.

Im Falle einer 3,3-Dimethylsubstitution am ^3N wird aber überwiegend die Rotation der Dimethylamino-Gruppe behindert. Diese Elektro-

nverschiebung wird durch einen elektronenziehenden Substituenten am Phenylkern besonders beeinflusst (11/28). Daher ist in diesen Derivaten die Grenzstruktur Ib von grösserem Gewicht.

Bei zunehmender Substitution des S -Atoms mit sterisch anspruchsvollen Gruppen (6/13/14) verändert sich ΔG_c^\ddagger praktisch nicht, aus ähnlichen Gründen wie es schon früher bei der Besprechung des Gleichgewichtverhältnisses c_z/c_e erwähnt wurde. Eine Phenylsubstitution am Schwefelatom verursacht hingegen eine starke Verminderung von ΔG_c^\ddagger (6/12). Dies ist aber leicht zu erklären durch die Berücksichtigung der Konjugation mit dieser Phenylgruppe, die zur Abnahme der Energie im Übergangszustand führt. Jedenfalls sind die ΔG_c^\ddagger -Werte bei diesen Derivaten grösser, als die, die von Kessler² für die $\text{C}=\text{S}$ -Bindung in ähnlichen Verbindungen mitgeteilt worden sind.

Bei den durch Alkylierung der ^1N -Aryl-S-methylisothiuronium-jodide dargestellten quarternären Salzen ist die eintretende Alkylgruppe mit ^1N verknüpft,* was unter anderem durch Vergleich mit dem bekannten ^3N -Methyl-Isomeren be-

*Bei der Acylierung der Isothioharnstoffe wurde beobachtet, dass die Nukleophilitäten der ^1N und ^3N sehr ähnlich zueinander sind. Obwohl im allgemeinen ^1N nukleophiler ist, kann die Acylgruppe mit dem ^3N reagieren, falls die sterischen Verhältnisse in der Umgebung des ersteren ungünstig sind.¹⁶ Die Protonierung erfolgt dagegen immer am ^1N .

wiesen wurde. Die vorliegenden Salze konnten auch durch S-Alkylierung der ¹N-Aryl-¹N-alkylthioharnstoffe dargestellt werden. In diesen quartären Verbindungen ist eine bedeutende Zunahme der Rotationsbarriere beobachtet worden. Die Isomerisierung kann hier nur durch Rotation um die C=N-Bindung erfolgen, weil das freie Elektronenpaar am ¹N blockiert ist. Die Gegenwart dieses zweiten Substituenten am ¹N erhöht sowohl die Elektronendichte wie die sterische Hinderung in der Umgebung der C=N-Bindung. In den Spektren solcher Verbindungen tritt die Aufspaltung des ¹N- α CH-Signals mit ähnlicher Grösse auf, wie bei 1 und 2 gefunden worden war.

Die bei Alkylierung entstandenen quartären Jodide bestehen im Falle von R¹ = R² = H (15, 16, 17, 18) interessanterweise einheitlich nur aus dem Z-Isomeren. Beim langen Stehenlassen oder Erhitzen in Trifluoressigsäure tritt aber eine Isomerisierung auf, und es bildet sich ein Isomerengleichgewicht aus. Dies bedeutet, dass diese Reaktion stereoselektiv und kinetisch kontrolliert verläuft. Der aussergewöhnliche Verlauf der Alkylierungsreaktion wird verständlich, wenn Folgendes berücksichtigt wird:

In unseren früheren Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Z \rightleftharpoons E Isomerisierung von ¹N-Aryl-isothioharnstoffen, d.h. der zugrundeliegenden Basen, durch Inversion des sp²-hybridisierten Stickstoffatoms schnell verläuft.¹² Wie schon erwähnt, hat eine S-Alkylgruppe grössere Raumerfüllung als eine NH₂-Gruppe, so ist es nicht überraschend, dass die eintretende Alkylgruppe von der Seite der Aminogruppe angreift, woraus das Z-Isomer resultiert.

Der vorgeschlagene Mechanismus ist auch dadurch bewiesen, dass bei Vorhandensein einer Dimethyl- oder Diäthylgruppe (20, 21, 22, 27) eine solche Stereoselektivität nicht festgestellt werden konnte.

Ist die freie Aktivierungsenthalpie grösser als 23 kcal/Mol, besteht die Möglichkeit, die Isomeren präparativ zu trennen.⁹ Weil im gegebenen Fall die Isomerie bei Salzen auftritt, ist dies ein spezielles Problem, das noch weitere Untersuchungen erfordert. Darüber und über die Darstellung der Verbindungen wird in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die NMR-Messungen wurden mit einem Varian-A-60D bzw. Jeol-C-60HL Gerät durchgeführt. Die chemischen

Verschiebungen sind in Trifluoressigsäure auf Natrium-3-(trimethylsilyl)propansulfonat, in anderen Lösungen auf TMS bezogen, die Werte beziehen sich auf die δ -Skala. Zur Temperaturbestimmung wurde das NMR-Spektrometer mit Methanol-, Äthylenglykol- und Propylenglykolproben kalibriert. Der Fehler bei der Temperaturbestimmung ist kleiner als $\pm 1^\circ\text{C}$. Die ΔG_c^\ddagger -Werte wurden mit Hilfe der Gutowsky-Holm-Gleichung⁷ errechnet, die streng nur für ein Isomeren-Verhältnis (1:1) gültig ist. Die grösste Abweichung von diesem Verhältnis wurde für Verbindung 4 gefunden, für welche sich ein maximaler Fehler von ± 0.3 kcal/Mol errechnen lässt. Um dies experimentell zu sichern, wurde für drei Fälle (Verbindungen 3, 4 und 24) ΔG_c^\ddagger mit Hilfe einer vollständigen Linienformanalyse nach Binsch⁹ ermittelt. Die so gefundenen Werte 14.3; 14.5 und 19.5 weichen tatsächlich nicht mehr als höchstens ± 0.2 kcal/Mol von den nach Lit.⁷ errechneten ab.

Danksagung—G. T. dankt der A. v. Humboldt-Stiftung auch an dieser Stelle sehr für die Gewährung eines Stipendiums.

LITERATUR

- ¹G. Tóth, I. Tóth und L. Toldy, *Tetrahedron Letters* 5299 (1969)
- ²H. Kessler und D. Leibfritz, *Ibid.* 427 (1969)
- ³K. Nakanishi, *Infrared Absorption Spectroscopy*, S. 39. Holden-Day, San Francisco (1962)
- ⁴V. M. S. Gil und M. E. L. Saraiva, *Tetrahedron* 27, 1309 (1971), und dort zitierte Literatur
- ⁵S. Patai, *The Chemistry of the C=N Double Bond*, Interscience, New York (1970); C. G. McCarty, *Syn-anti Isomerizations and Rearrangements* S. 363
- ⁶D. Y. Curtin, E. J. Grubb und C. G. McCarty, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 2775 (1966)
- ⁷H. S. Gutowsky und C. H. Holm, *J. Chem. Physics* 25, 1228 (1956)
- ⁸E. L. Eliel und N. L. Allinger, *Topics in Stereochemistry*, Volume 3, Interscience, New York (1968); G. Binsch, *The Study of Intramolecular Rate Processes by Dynamic Nuclear Magnetic Resonance*, S. 178
- ⁹H. Kessler, *Angew. Chem.* 82, 237 (1970)
- ¹⁰D. Wurmb-Gerlich, F. Vögtle, A. Mannschreck und H. A. Staab, *Liebigs Ann.* 708, 36 (1967)
- ¹¹F. Vögtle, A. Mannschreck und H. A. Staab, *Ibid.* 708, 51 (1967)
- ¹²G. Tóth und L. Toldy, *Acta Chim. Hung.* (1973) (im Druck)
- ¹³Y. Shvo und H. Shanan-Atidi, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 6683 (1968)
- ¹⁴M. Bárcay-Beke, G. Dörnyei, G. Tóth und Cs. Szántay, *Tetrahedron* 29, 4153 (1973)
- ¹⁵G. A. Olah und P. Freienbühl, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4756 (1967)
- ¹⁶L. Toldy, S. Sólyom, I. Koczka, G. Tóth und I. Tóth, *Acta Chim. Hung.* 69, 22 (1971)