

Allene-Olefin and Allene-Allene Cycloadditions Methylenecyclobutane and 1,2-Dimethylenecyclobutane Degenerate Rearrangements

Prof. J. E. Baldwin and Mr. R. H. Fleming

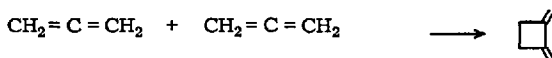
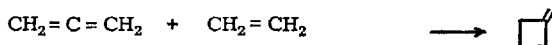
Department of Chemistry, University of Oregon, Eugene, OR 97403, USA

Contents

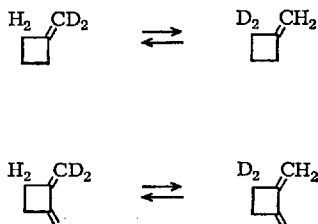
I. Introduction	281
II. Allene-Olefin Cycloadditions	282
III. Methylenecyclobutane Rearrangements	286
IV. Allene-Allene Cycloadditions	288
V. 1,2-Dimethylenecyclobutane Rearrangements	294
VI. Molecular Orbital Calculations	297
VII. Concertedness	300
VIII. Discussion and Conclusions	304
IX. References	307

I. Introduction

Allene-olefin and allene-allene thermal cycloadditions provide useful synthetic routes to methylenecyclobutanes and 1,1-dimethylenecyclobutanes. The historical development, many practical exploitations, and mechanistic assessments of these reactions were summarized by Roberts and Sharts in 1962 ⁹⁸) and covered in part in subsequent reviews related to allene chemistry ^{23,54,79,81,93,125,141}).



Within the past few years *degenerate valence isomerizations* of methylenecyclobutane and 1,2-dimethylenecyclobutane have been detected.



New kinetic and stereochemical information on these two cycloadditions and two degenerate molecular rearrangements has become available, and a comprehensive theory relating some general postulates on conservation of orbital symmetry during concerted chemical processes to their stereochemical features has been advanced and impressively developed ^{113,142}.

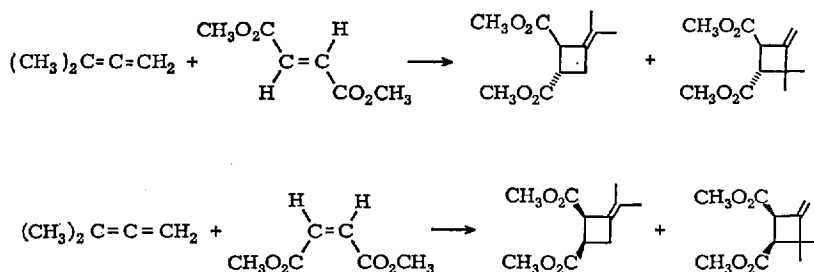
These new developments place allene-olefin and allene-allene thermal cycloadditions in a new context framed by the questions: Are there *reactive intermediates* separating reactants and products in the cycloadditions, or in the degenerate rearrangements? Might there be a common reactive intermediate for the allene-olefin addition and the methylenecyclobutane rearrangement, and another for the allene-allene addition and the 1,2-dimethylenecyclobutane rearrangement? How may the experimentally observed stereochemical features of these four processes be reconciled with orbital symmetry theory?

In focusing on these questions, we neglect several closely related topics that would merit inclusion in a review article of broader scope: resolutions and determinations of absolute configuration for allenes ^{27,29,34,69,118,133,134}; oligomers of allene ^{68,88,90,91,123,138-140}; other cycloadditions involving allenes ^{1,12,14,17,21,22,46,60,84,96,97,117,131}; stereoselectivity in oxymercuration and closely related additions to allenes ^{2,3,70,115,116,135-137}; thermal cycloreactions of allenes and allene dimers ^{55,74,120,127,129}; and other formally analogous cycloaddition, degenerate rearrangement couples such as allene plus carbene and the degenerate methylenecyclopropane rearrangement ^{32,42,48,50,92}.

II. Allene-Olefin Cycloadditions

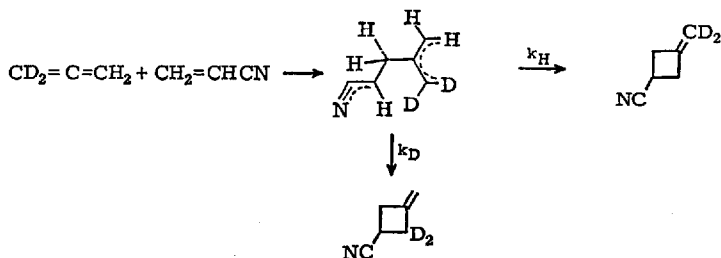
Kiefer and Okamura ⁷³ demonstrated stereoselectivity with respect to the olefinic component in an allene-olefin cycloaddition. 1,1-Dimethylallene with dimethyl fumarate at 160–180 °C gave two cycloadducts, both retaining the *trans* disposition of ester functions with better than 99% stereoselectivity; dimethyl maleate gave the isomeric *cis* adducts with

high, but not precisely determinable selectivity. The *trans* olefin reacted faster by a factor of 9.3 at 170 °C than the maleate.



Kiefer and Khaleque determined that the rate of cycloaddition of 1,1-dimethylallene with acrylonitrile varied by less than a factor of two in solvents ranging in polarity between cyclohexane and dimethyl sulfoxide 73).

Dolbier and Dai 43) found through intramolecular competition experiments with 1,1-dideuterioallene and acrylonitrile at 206–225 °C that the carbon bearing deuterium atoms was found predominantly at the exocyclic position. The observed product ratio, interpreted in terms of a partitioning of an intermediate, gave $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 1.13–1.21.

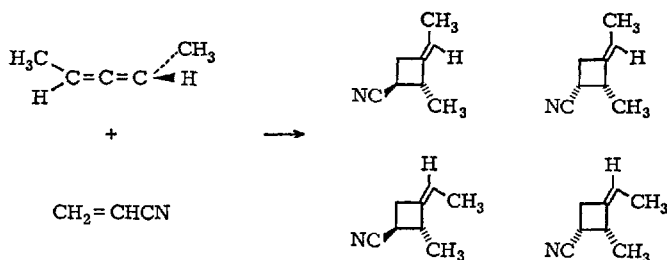


We have found through intramolecular competition experiments, reacting mixtures of allene and tetradeuterioallene with acrylonitrile at 200 °C to low conversion, a slight kinetic preference for the unlabeled allene: $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.06$ 7). No conscionable manipulation of statistical factors or postulation of probable errors can make this ratio equivalent to the 1.13–1.21 observed by Dolbier and Dai, and therefore the overall reaction

must proceed by way of an intermediate. Kinetic isotope effects starting from allene and reaching a rate determining transition state are experimentally distinct from the isotope effects starting from an intermediate and reaching product determining transition states.

Various mixtures of acrylonitrile and α -deuterioacrylonitrile with allene in benzene at 200 °C gave 3-cyanomethylenecyclobutane with deuterium content appropriate for $k_H/k_D = 1.00 \pm 0.02$ ⁷).

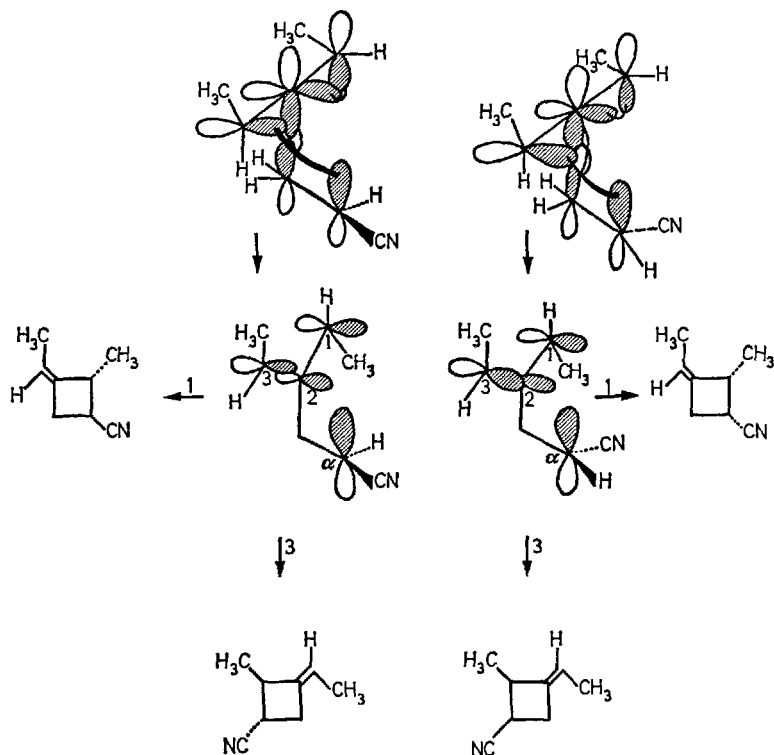
The stereoselectivity of the cycloaddition with respect to the allene component was learned through study of the reaction of *R*-(-)-1,3-dimethylallene ^{69,133,136} and acrylonitrile ⁸). The reaction gave *four cycloadducts* in approximately equal proportions, all having a predominance of the *R* configuration at C(2) of the ethylenecyclobutanes.



This stereochemical result was interpreted through a model postulating least hindered approach of olefin toward allene and rotation of the methylene group to form the allylic moiety of the intermediate only in the sense specified by orbital symmetry requirements. The *p* orbital of the allene molecule originally paired with the *p* orbital on C(2) participating in the initial bonding contact with the olefin rotates towards the substituted carbon of the olefin in accord with orbital symmetry control if the reaction were a $\pi^2s + \pi^2s + \pi^2s$ process ¹⁴²). The rotation is so controlled, but the reaction doesn't continue to follow the $\pi^2s + \pi^2s + \pi^2s$ scenario; an intermediate is formed able to bond C(α) with either C(1) or C(3) in a disrotatory fashion.

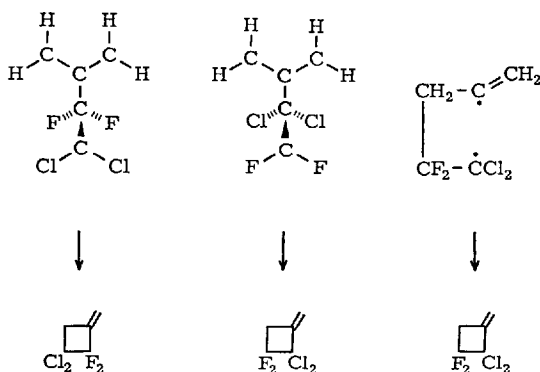
The four ethylenecyclobutanes derived through this formalism are precisely the four observed.

The minimum interpretation of the experimental results ⁸) rules out nondissymmetric intermediates or intermediates free to achieve nondissymmetric status on a time-averaged basis. The model proposed is not established, of course, but it may have utility for planning further work. It accommodates all available stereochemical and kinetic isotopic data, it



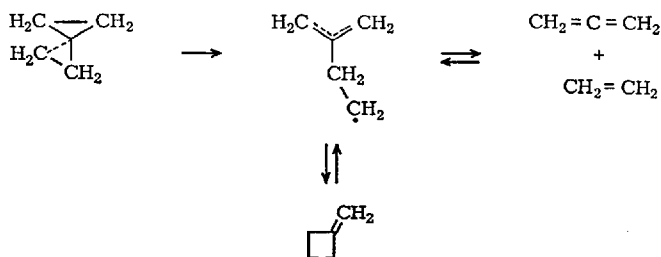
would predict optically inactive adducts from optically active 1,3-dideuterioallene and acrylonitrile ⁴¹⁾, because steric hindrance would probably not discriminate between alternative modes of approach, and a higher degree of stereoselectivity from active 1,3-di-*tert*-butylallene ²⁷⁾ than from 1,3-dimethylallene in such cycloadditions.

The product ratios observed for additions between allene and chlorotri-fluoroethylene or 1,1-dichloro-2,2-difluoroethylene ¹²⁶⁾, 85:15 in favor of the 3-chloro isomer and 95:5 for the 3,3-dichloro adduct, can't be interpreted unambiguously. If both adducts in a set stem from a common type of intermediate, then the product ratios indicate how different that intermediate is from the sorts of diradicals implicated in cycloadditions between, say, 1,1-dichloro-2,2-difluoroethylene and the 2,4-hexadienes ¹⁶⁾. But the two adducts may arise through completely independent, dissimilar reaction mechanisms.

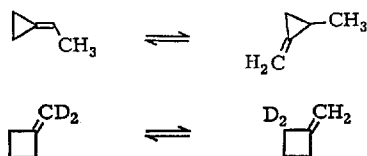


III. Methylenecyclobutane Rearrangements

Kinetic investigations of the spiropentane isomerization to methylenecyclobutane and decomposition to allene and ethylene by Burkhardt and Swinehart ³⁰) and of thermal decomposition of methylenecyclobutane by Chesick ³¹) led to the recognition that a common intermediate might be involved. Other workers provided additional kinetic data ^{28,47}).

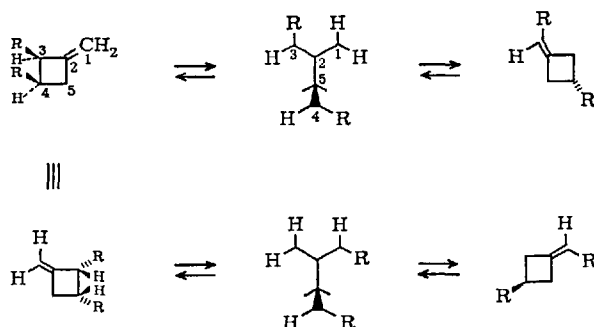


Chesick ³¹) proposed the intermediate might make possible a degenerate type of rearrangement by which methylenecyclobutane would be converted into itself. This type of rearrangement was soon detected in the ethylenecyclopropane interconversion with 2-methylmethylenecyclopropane



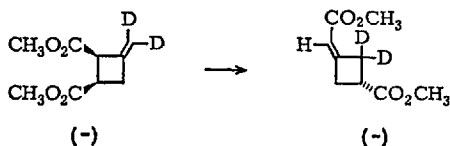
32), and in methylenecyclobutane itself using deuterium labeling by Doering and Gilbert 41).

With the hypothesis that allene-olefin cycloadditions and methylenecyclobutane rearrangements have a common intermediate comes the prediction that common stereochemical modes for the various rotations involved will prevail. The cycloaddition model outlined above involves disrotatory ring closure with the same sense of rotation about C(4)C(5) and C(5)C(2). For the methylenecyclobutane rearrangement, the same stereochemistry is anticipated for the reverse reaction.

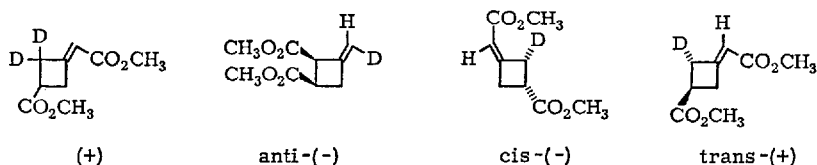


The two rearrangement products from the given substituted methylenecyclobutane are seen to be related as mirror images, which makes interpretation of the rearrangement of such an optically active system subject to much uncertainty: a mixture of antipodes in the product might imply either a lack of stereochemical specificity or a competitive operation of both fully stereoselective rearrangement pathways.

Doering and coworkers 39) have avoided this difficulty using an *optically active and deuterium labeled diester* to obtain stereochemical results fully consonant with our model. The levorotatory isomer was converted to a mixture of products from which the levorotatory antipode was obtained by resolution and found by nmr spectroscopy to have the deuterium atoms at the position shown.



We expect that when the (+) isomer of the product is examined, it will have the stereochemistry shown, and that rearrangement of the stereochemically specifically *anti* monodeuterated diester would give *cis*-(-) and *trans*-(+) products.



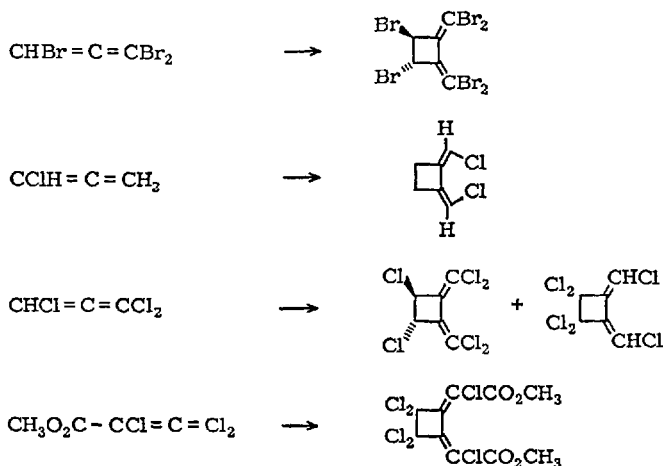
IV. Allene-Allene Cycloadditions

Allene dimerizes to give both 1,2-dimethylenecyclobutane and 1,3-dimethylenecyclobutane, as determined by the early researches of Lebedev and confirmed in the past decade by Weinstein and Fenselau ¹³⁹) and by Slobodin and Khitrov ^{121,122}). The 1,3-dimethylenecyclobutane type product has not been reported in dimerizations involving substituted allenes, and nothing is known concerning its stereochemistry. In the following discussion, reactions giving 1,2-dimethylenecyclobutanes are considered; the interesting questions concerning what factors govern competition between the two sorts of (2 + 2) cycloadditions are reserved for discussion elsewhere.

Many dimerizations have been reported for allenes bearing four identical substituents: allene itself and tetramethyl ¹²⁷), tetrafluoro ^{13,114}), tetrachloro ^{49,80,94,99-101,103,108,128}) and tetrabromo ^{103,106}) analogs all give 1,2-dimethylenecyclobutanes completely devoid of information regarding reaction stereochemistry. Tetrachloroallene dimerizes with activation parameters $\Delta H = 11$ kcal/mole, $\Delta S = -45$ eu/mole ⁹⁹).

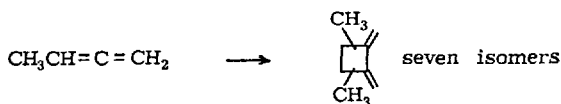
Monosubstituted or 1,1-disubstituted allenes are the simplest cases where at least some stereochemical information on dimerizations may be gained.

Tribromoallene gives 1,2-bis(dibromomethylene)-3,4-*trans*-dibromocyclobutane ^{102,106}); chloroallene gives the *syn,syn* isomer of 1,2-bis(chloromethylene)cyclobutane ⁶⁵); trichloroallene gives 1,2-bis(dichloromethylene)-3,4-*trans*-dichlorocyclobutane as well as an isomer or isomers of the 1,2-bis(chloromethylene) compound ¹⁰⁴). Carboethoxytrichloroallene dimerizes to give 1,2-bis(carboethoxychloromethylene)-tetrachlorocyclobutane of undetermined stereochemistry ^{75,105}).



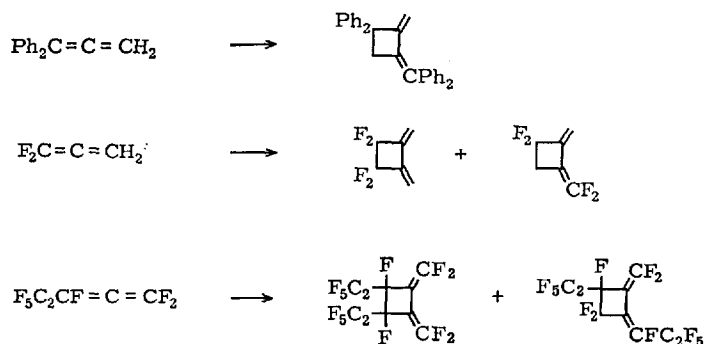
Dehmloew ³⁸⁾ has found that *trimethylallene* leads to a very complex mixture of dimers and triphenylallene gives both *cis* (16%) and *trans* (84%) 1,2-bis(diphenylmethylene)-3,4-diphenylcyclobutane. Triphenylallene and chlorotriphenylallene give completely different sorts of dimeric products under acid catalyzed conditions ^{64,67,77,78)}.

Dimerization of methylallene gives seven non-geminal dimethyl-1,2-dimethylenecyclobutanes at 170 °C ⁵³⁾.



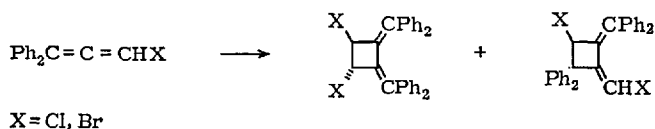
The rate sequence for dimerization of substituted trichloroallenes is $\text{CN} > \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 > \text{Cl} > \text{C}_6\text{H}_5 = \text{Br} > \text{H}$ ⁹⁹⁾; products have not been reported.

1,1-Diphenylallene affords a dimer characterized as 1-diphenylmethylene-2-methylene-3,3-diphenylcyclobutane ¹⁸⁾. 1,1-Difluoro-3,3-bis(trifluoromethyl)allene gives at 90 °C a mixture of at least seven compounds thought to be dimers and trimers ¹¹⁾. 1,1-Difluoroallene dimerizes to both the 3,3,4,4-tetrafluoro and 1-difluoromethylene-2-methylene-3,3-difluorocyclobutane ²⁶⁾. Perfluoro-1,2-pentadiene reacts at 20 °C to produce three dimers, including 22% of a 1,2-bis(difluoromethylene)cyclobutane and 63% of a 1-fluoroperfluoroethylmethylene-2-difluoromethylene cycloadduct ¹⁰⁾. 1,1-Dichloro-3,3-dimethylallene gives a mixture of dimers ²⁵⁾.

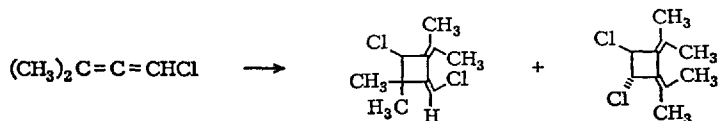


Allenes with substitution pattern A_2XY , though more complicated than the systems reviewed above, still avoid the multiplicity of options available to optically active propadienes.

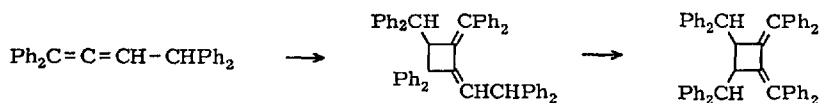
1,1-Diphenyl-3-chloroallene gives a 1,2-bis(diphenylmethylene)-3,4-dichlorocyclobutane ^{45,77,78,86} originally assigned the *cis* stereochemistry through dipole measurements and predictions ⁷⁸, but recently correctly identified as the *trans* isomer by Dehmlow ³⁸. A 1-chloromethylene-2-diphenylmethylene dimer is also formed ⁴⁵. 1,1-Diphenyl-3-bromoallene dimerizes to produce 1,2-bis(diphenylmethylene)-3,4-*trans*-dibromocyclobutane ³⁸ and a 1-bromomethylene-2-diphenylmethylene adduct ⁸². 1,1-Diphenyl-3-iodoallene ⁷⁶ has apparently not been dimerized.



1,1-Dimethyl-3-chloroallene gives a liquid 1-chloromethylene-2-isopropylidene and a solid 1,2-bis(isopropylidene) dimer, a mixture of *cis* and *trans* isomers according to Bertrand ^{24,25} and assigned the *trans* configuration by Jacobs, McClenon, and Muscio ⁶⁵. The major dimer from 1,1-dimethyl-3-bromoallene is 1,2-bis(isopropylidene)-3,4-*trans*-dibromocyclobutane ⁶⁶.

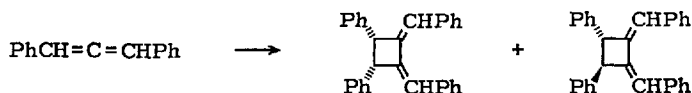


1,1-Diphenyl-3-diphenylmethylallene gives a 1-diphenylmethylene-3,3-diphenyl dimer under kinetic control and a 1,2-bis(diphenylmethylene) dimer as the thermodynamically favored product ¹¹⁹⁾

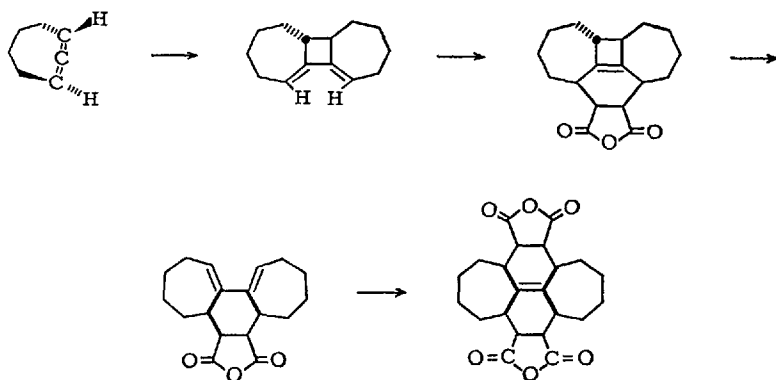


A dimer from 1,1-dichloro-3-cyano-3-methoxyallene has been reported ¹⁰⁷⁾.

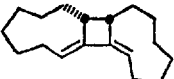
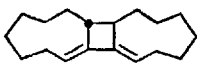
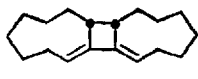
Symmetrically disubstituted allenes, which may be optically active, have been dimerized. Racemic or optically active 1,3-diphenylallene gives both a *cis* ^{37,124)} and a racemic *trans* ³⁸⁾ isomer of 1,2-bis(phenylmethylene)-3,4-diphenylcyclobutane. Racemic 1,3-dimethylallene affords a complex mixture of dimeric products ^{38,51)}, and partially resolved 1,3-dimethylallene gives a similar spectrum of dimers ⁵¹⁾.



1,2-Cycloheptadiene and 1,2-cyclooctadiene give *anti, anti* adducts ⁹⁾ to which we may tentatively assign *trans* stereochemistry; both react with maleic anhydride to form 2:1 adducts, a result most plausibly interpreted in terms of a thermally allowed valence isomerization of the initially formed 1:1 adduct.



1,2-Cyclononadiene has been shown, in a most elegant set of experiments by Moore, Bach, and Ozretich ⁸³⁾, to dimerize with a high degree of stereoselectivity. Racemic 1,2-cyclononadiene at 125 °C gives three isomeric dimers, two of which were detected earlier by Skattebøl and Solomon ¹²⁰⁾.

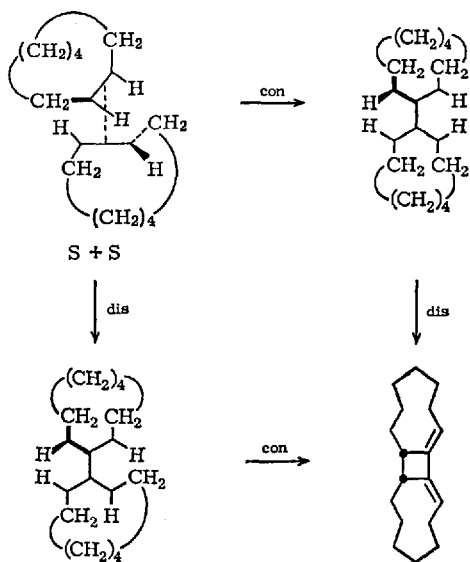
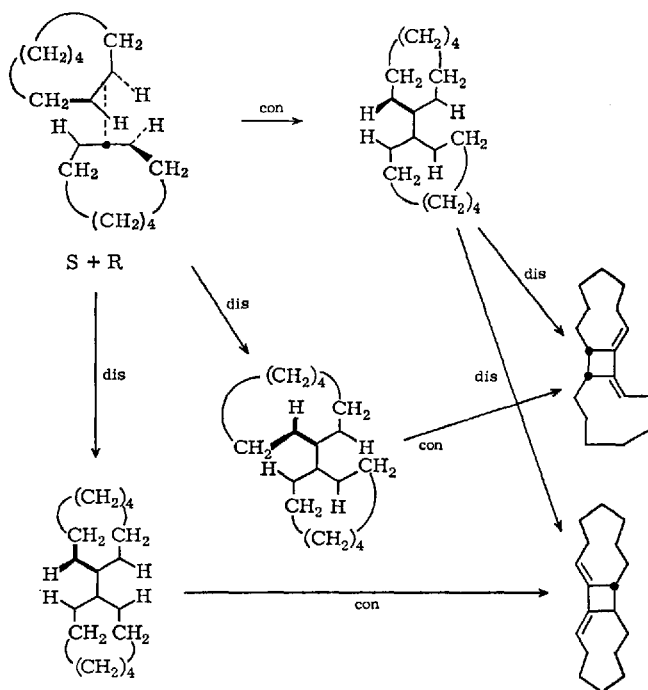
		
from dl 6.3%	62.5%	31.5%
from d (>90%) 0.4	11.9	88.1

Dimerization of optically active 1,2-cyclononadiene gives the same three products in different proportions. At least for the most part and perhaps exclusively two allenes of the same chirality give the third, *meso* dimer, while two antipodes give rise to the first two, *dl* products.

These results are compatible with stereochemical predictions derived through orbital symmetry theory, assuming a one-step $\pi^2s + \pi^2a$ addition. But secondary deuterium kinetic isotope effects on the allene plus allene thermal (2+2) cycloaddition seem to require a two-step mechanism with formation of an intermediate ⁴⁴⁾, and as Moore and coworkers fully realized ⁸³⁾ stereoselective formation and reactions of 2,2'-biallylene intermediates will equally well account for the product ratios. In their rationale, two allenes approach and distort through simultaneous conrotatory twistings to give the perpendicular 2,2'-biallylene intermediate, which closes to form products in a disrotatory fashion. The experimentally observed stereochemical selectivity is equally compatible with a reversed order of rotatory motions: disrotatory joining of two allenic reactants followed by conrotatory closure to create the 1,2-dimethylenecyclobutane products ⁸³⁾.

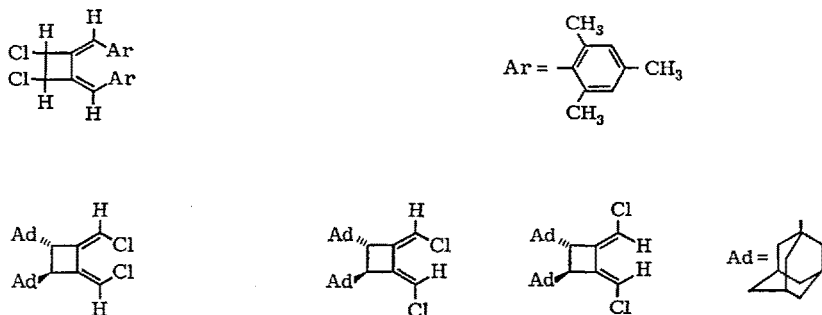
These results with 1,2-cyclononadiene make possible reassessment of some other stereochemical results. In reactions of racemic allenes or partially resolved allenes ^{38,51)}, when will the rates of *R*+*S* reactions be significantly different from *R*+*R* or *S*+*S* dimerizations, and how will these rate differences influence the observed product distributions? Even for optically inactive allenes, a serious uncertainty remains: when many products are obtained, does this result from intermediates which lose their stereochemical bearings, or may it not be a consequence of many completely stereoselective paths being kinetically competitive? Methylallene, for instance, has ten discrete modes of approach; as two of these

Allene Cycloadducts and Their Thermal Rearrangements



molecules approach, the methyl groups before the first rotatory process begins may be located in ten distinct ways. Some of these have options for the rotation step, and some of the 2,2'-biallylene intermediates may close to form the 1,2-dimethylenecyclobutane products in several ways.

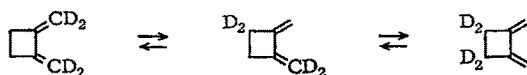
1-Chloro-3-ethyl-3-methylallene and 1-chloro-3-isopropyl-3-methylallene have given at least two dimers apiece ²⁵). 1-Chloro-3-mesityllallene gives four dimers ⁸⁵); one is a 1,2-bis(mesitylmethylene)-3,4-dichlorocyclobutane having mesityl groups *syn* to one another. With 1-chloro-3-(1-adamantyl)allene, all three 1,2-bis(chloromethylene)-3,4-*trans*-di(1-adamantyl)cyclobutanes are formed: 28% *syn, syn*, 15% *syn, anti*, and 13% *anti, anti* ⁶³). Three other dimers have been isolated and partially clarified structurally.



1,3-Diphenylallene and 1,1,3-triphenylallene give mixed dimers with tetrachloroallene ³⁶).

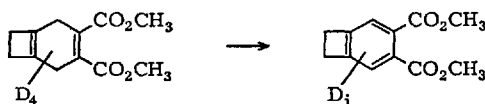
V. 1,2-Dimethylenecyclobutane Rearrangements

Gajewski and Shih ⁵²) synthesized 1,2-bis(dideuteriomethylene)cyclobutane and found it rearranged at 275 °C to a mixture of tetradeuterio-1,2-dimethylenecyclobutanes containing 26–31% of the total protium on exocyclic methylene groups.

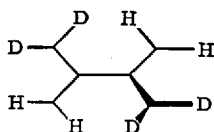


The reaction was shown to be intramolecular and estimated to have an activation energy of 43.5 kcal. Allenylcyclobutane, a conceivable inter-

mediate for the deuterium scrambling, did not rearrange to 1,2-dimethylenecyclobutane to any significant extent under the reaction conditions. The isomerized tetradeuterio material and dimethyl acetylenedicarboxylate gave a Diels-Alder adduct, which was dehydrogenated to afford the corresponding benzocyclobutene, 58% d_2 , 28% d_3 , and 14% d_4 .

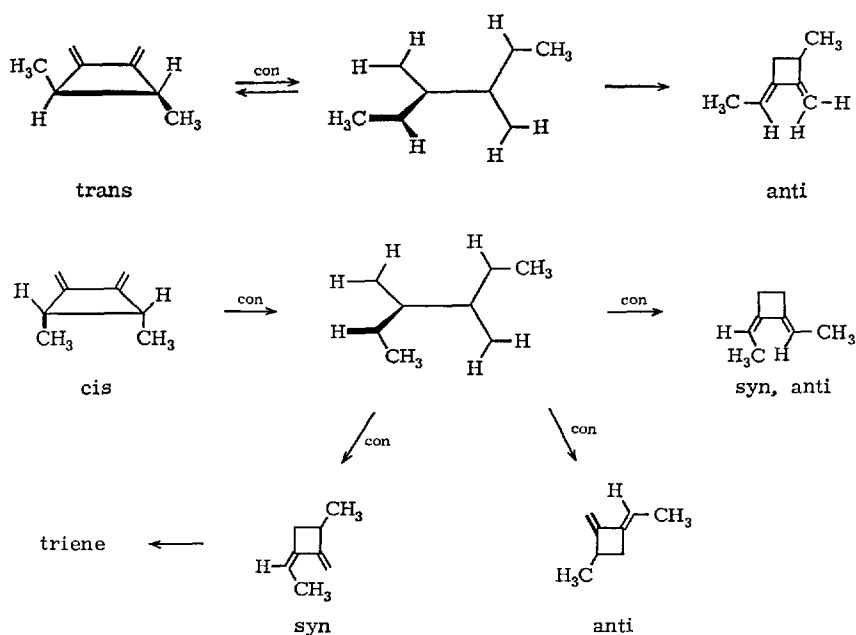


This result suggests that 1-dideuteriomethylene-2-methylene-3,3-dideuteriocyclobutane was favored kinetically by a factor of 2 over 1,2-dimethylene-3,3,4,4-tetradeuteriocyclobutane, that is, exactly as one would predict from a perpendicular 2,2'-biallylene intermediate partitioning according to the relevant statistical factors.

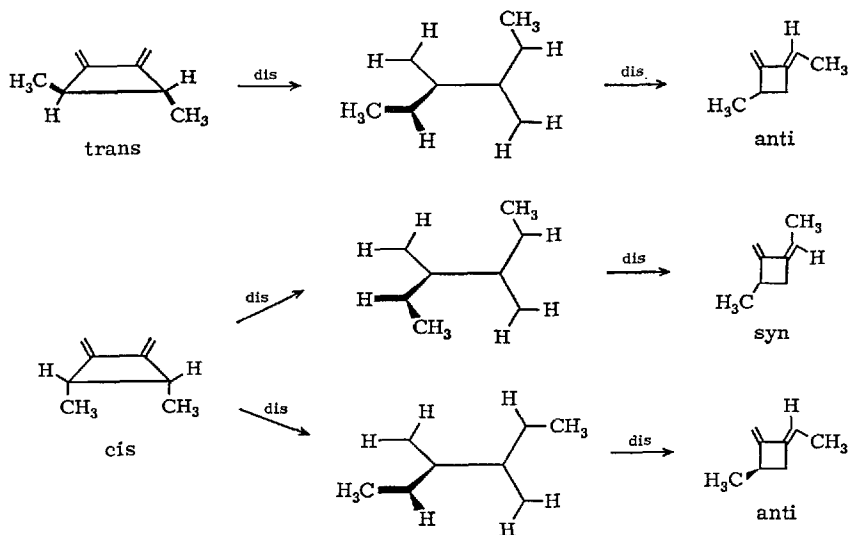


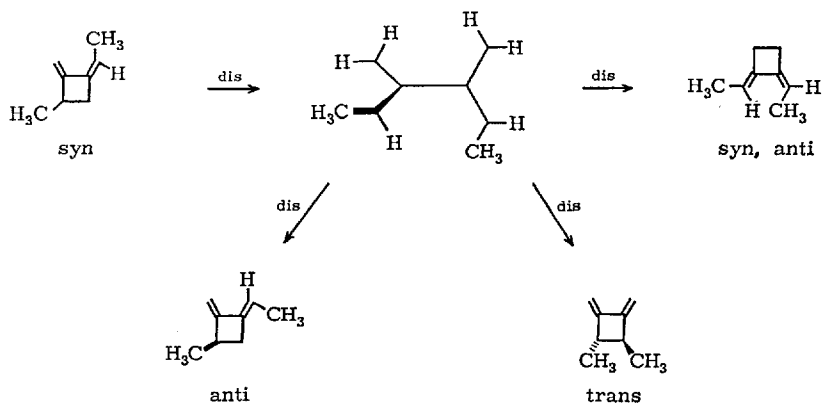
Doering and Dolbier ⁴⁰) similarly observed the degenerate rearrangement and determined the reaction kinetics at 3–5 mm from 261.5 to 299.0 °C; the Arrhenius plot gave $E_a = 46.8 \pm 0.9$ kcal/mole and $\log A = 14.45$. This result is quite surprising when juxtaposed with Arrhenius parameters for the degenerate methylenecyclobutane rearrangement ⁴¹), $E_a = 49.5 \pm 1$ kcal/mole and $\log A = 14.77$. Although formally the 1,2-dimethylenecyclobutane rearrangement might profit from two allylic resonance energy decrements while methylenecyclobutane may from only one, they have very comparable kinetic characteristics.

The stereochemistry of the rearrangement has been the subject of a recent communication by Gajewski and Shih ⁵³). They determined that 1,2-dimethylene-3,4-*trans*-dimethylcyclobutane rearranged thermally almost exclusively (>94%) to the *anti* isomer of 1-ethylidene-2-methylene-3-methylcyclobutane. Starting with the 3,4-*cis*-dimethyl analog, the major products were the *syn* and *anti* isomers of 1-ethylidene-2-methylene-3-methylcyclobutane, the *syn*, *anti* isomer of 1,2-bis(ethylidene)cyclobutane, and a triene derived from *syn*-1-ethylidene-2-methylene-3-methylcyclobutane. These stereochemical results were seen as evidence indicating conrotatory rather than disrotatory opening of the cyclobutane ring ⁵³):



To maintain that disrotation is the stereochemical mode for ring opening, one would have to postulate that the *syn, anti* isomer is not a primary product in the thermal rearrangement of the *cis*-3,4-dimethyl system, but instead comes from a subsequent isomerization of the *syn* isomer.





This alternative position, seemingly bolstered by the fact that the *trans* isomer is a significant thermal product when the *cis* compound is rearranged, requiring intervention of at least one other dimethyl-1,2-dimethylenecyclobutane isomer and a secondary reaction from it if the exclusive operation of either mode of ring opening be assumed, may not, however, account quantitatively for the product ratios. The disrotatory model would require different partitioning ratios from the one-methyl-in, one-methyl-out biallylene intermediate from the *trans* compound, and another from the *syn*. This contradiction and impossibility, not only the parsimonious assumption that secondary reactions may be neglected, forces the conclusion: in 1,2-dimethylenecyclobutane rearrangements, cyclobutane rings are opened and made again in a conrotatory fashion.

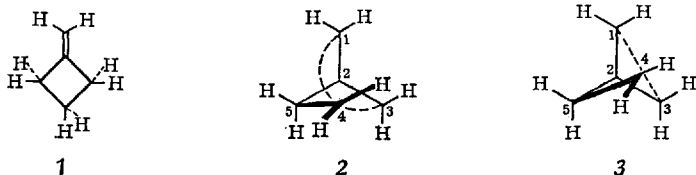
In analogy with the spiropentane to methylenecyclobutane rearrangement, one may expect that kinetic studies on 1-methylenespiropentane will be of interest. Thermal reactions of substituted methylenespiropentane have just been reported ³³.

VI. Molecular Orbital Calculations

Theoretical analysis of the methylenecyclobutane and 1,2-dimethylenecyclobutane rearrangements using the extended Hückel (EH) molecular orbital method gave estimates of energy as a function of structure. We employed a modified version of the program originally written by R. Hoffmann ⁶¹), adapted to the IBM 360/50 at the University of Oregon with the helpful assistance of C. E. Klopfenstein and H. Merl. The H_{ij} terms were evaluated using the formula $H_{ij} = 0.875 S_{ij}(H_{ii} + H_{jj})$; calculations were not iterated to secure constant charge densities except

as noted. Other parameters were identical to those previously employed^{5,71}.

The energy of methylenecyclobutane (1) calculated for an idealized square planar C_{2v} geometry having $C(1)-C(2) = 1.34$ Å, other C—C bonds 1.56 Å, C—H = 1.09 Å, $\angle HC(1)H = 120^\circ$ and other $\angle HCH = 116^\circ$ was taken as a reference; other energies quoted for C_5H_8 systems below are relative to methylenecyclobutane.



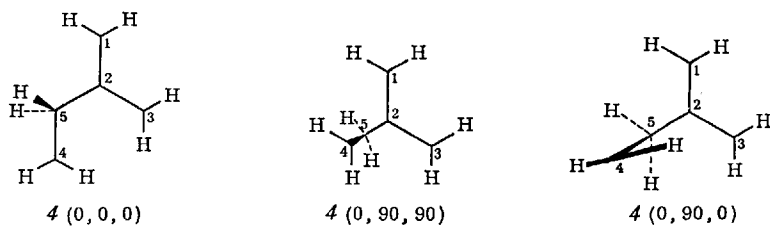
A one step mechanism for the methylenecyclobutane rearrangement would presumably go by a 1,3-sigmatropic migration of C(4) from C(3) to C(1) with inversion of configuration at the migrating carbon^{20,109}. To assess the likelihood of this process, calculations were done on models for the hypothetical transition state configuration of atoms. With $C(1)-C(2) = C(2)-C(3) = 1.45$ Å, $C(3)-C(4) = C(1)-C(4) = 1.67$ Å, $C(2)-C(5) = C(5)-C(4) = 1.56$ Å, $\angle C(1)C(2)C(3) = \angle C(1)C(2)C(5) = \angle C(3)C(2)C(5) = 90^\circ$ and $\angle HCH = 116^\circ$, the structure 2 of C_s symmetry was found to be 238 kcal/mole higher in energy than methylenecyclobutane.

An alternative geometry 3, with C—C = 1.56 Å, $\angle HCH = 120^\circ$, and $\angle C(2)C(5)C(4) = 75^\circ$; the atoms except C(4) and attached hydrogens having C_{3v} symmetry; and C(4) displaced 0.1 Å from the C_3 axis away from C(5), had a calculated energy of 217 kcal/mole higher than the reference.

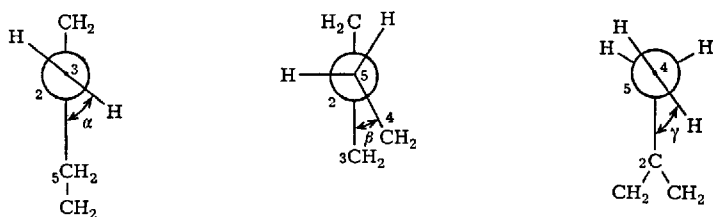
Using iterative calculations to reach constant charge densities, structures 1, 2, and 3 were found to have relative energies of 0, +361 and +376 kcal/mole respectively. Orbital symmetry requirements for concerted processes are met in the activated complex, but the energetic disabilities associated with the contorted geometry are prohibitive. The structures 2 and 3 are inaccessible higher in energy than methylenecyclobutane, and one may conclude that the concerted migration-with-inversion mechanism is unlikely.

Favored configurations for the 2-(dimethylene)allylene system 4 were sought through calculations in which the dihedral angles α for $HC(3)C(2)C(5)$, β for $C(4)C(5)C(2)C(3)$, and γ for $HC(4)C(5)C(2)$ were systematically varied. The geometrical parameters employed were

Allene Cycloadducts and Their Thermal Rearrangements



Dihedral angles in 4:



$C(1)-C(2)=C(2)-C(3)=1.54 \text{ \AA}$, $C(5)-C(2)=1.55 \text{ \AA}$, $C(4)-C(5)=1.50 \text{ \AA}$, regular trigonal 120° bond angles except $\angle C(2)C(5)C(4)=105^\circ$ and $\angle HC(5)H=114^\circ$. The calculated total energies relative to methylenecyclobutane are listed in Table 1.

Table 1. *Calculated energies for conformation isomers of 2-(dimethylene)allylene 4*

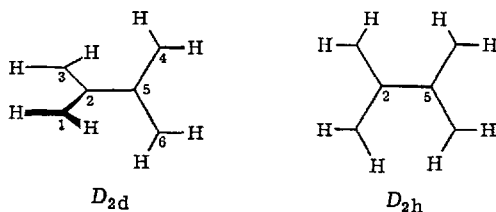
Dihedral Angles ($^\circ$) in 4			Energy*) (kcal/mole)
α	β	γ	
0	0	0	33.1
0	0	45	20.0
0	0	90	11.6
0	45	0	13.3
0	45	45	12.6
0	45	90	7.5
0	90	0	7.6
0	90	45	6.7
0	90	90	6.2
90	0	0	44.7
90	0	90	29.2

*) Relative to methylenecyclobutane.

According to these results, the planar geometry for species 4 (α, β, γ) = (0, 0, 0) is of comparatively high energy, and of the two geometries in which the C(2)C(5)C(4) plane is perpendicular to the C(1)C(2)C(3) plane ($\beta = 90$), there is an apparent preference for the hydrogens on C(4) to be perpendicular to the C(2)C(5)C(4) plane ($\gamma = 90$) rather than in that plane ($\gamma = 0$). Further, changes in any of the three angular variables from the values (0, 90, 90) are destabilizing, suggesting that this (0, 90, 90)-form corresponds to a local energy minimum, relative to other models in this highly restricted set.

The approximations inherent in the EH method make the small energy preference calculated for 4 (0, 90, 90) over 4 (0, 90, 0) seem inadequate grounds for firm conclusions. We simply note that the preference for 4 (0, 90, 90) as a stereochemical model for the intermediate in allene-olefin cycloadditions deduced from experimental data is consonant with the EH result. The very small dependence in energy upon the angle γ for 4 (0, 90, γ) may be cause for suspecting that at least in some substituted cases, rotation through $\gamma = 180^\circ$ in the intermediate 4 (0, 90, γ) may be kinetically competitive with ring closure.

For the 2,2'-biallylene intermediate, with C(2)C(5) = 1.55 Å, other CC bonds 1.45 Å, and idealized trigonal geometry, we find the planar D_{2h} form 13.8 kcal/mole higher in energy than the perpendicular D_{2d} intermediate. Hoffmann has calculated an energy difference of 4 kcal/mole⁵³⁾ (note 7), in favor of the perpendicular form, and indicated that SCF π -electron calculations give nearly identical energies for the two species.



VII. Concertedness

An analysis and interpretation of experimental results for the four reactions here considered in terms of the Woodward-Hoffmann theory for *concerted reactions* must be predicated on a clear and commonly held understanding of what that term may mean. Despite the centrality of this term and the concept it covers in recent theoretical treatments of cycloaddition and more general cycloreaction mechanisms, it seems to us to

have been and still to be a source of some confusion. The confusion may be traced to three distinct conceptions of concertedness, often used loosely as meaning more or less the same thing. We will attempt to disentangle these conceptions and see how they relate to the problems at issue.

Concertedness in a chemical process is seen by some in terms of an energy surface in configuration space. An *energetically concerted* process has no local potential minimum, sufficiently deep to allow reactants to reside there for at least a few vibrational periods, separating the energy minima characteristic of reactants and products. It has a reaction profile with no potential energy wells between reactant and product deeper than the minimum $\frac{1}{2} h\nu_0$ vibrational energy value of the reacting system at that point in configuration space. Thus an energy profile characterizes a total process as concerted or not, and a precise definition of how large an irregularity in that profile must be before it may become the potential well of a reactive intermediate is available. The curves in Figure 1 illustrate the point.

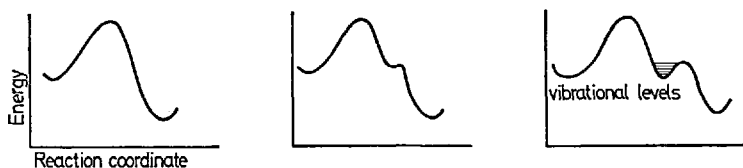


Fig. 1. Energy versus reaction coordinate profiles for two concerted and a nonconcerted process

One conceivable extrapolation of this definition of concertedness is that every elementary chemical reaction is concerted. Every chemical process may be at least conceptually broken up into a sequence of one, two, or more elementary steps or concerted subprocesses. Therefore a reaction may be termed one-step, two-step, or multi-step, and the term "concerted" becomes a redundancy simply equivalent to "one-step". The frequent use of "concerted" and "one-step" as interchangeable adjectives is one consequence of this extrapolation.

A second view of concertedness has been succinctly put by Bartlett¹⁵: in *concerted cycloadditions*, bonding is established simultaneously at more than one site. Individually discrete aspects of an overall concerted process are coupled together synchronously or simultaneously so that at no point along the reaction path must the system pay the high energetic price demanded for less well organized, piecemeal approaches toward the

product. The diagrammatic hallmark of this description would be plots of bond indices versus reaction coordinates, comparing the progress of two or more subevents or aspects of an overall reaction (Fig. 2).

In *bondingly concerted reactions*, two or more new bonds form synchronously, at exactly the same time and rate, or simultaneously, at the same time.

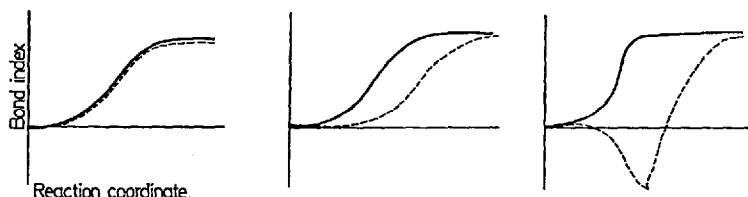


Fig. 2. Plots of bond indices for two new bonds formed in a cycloaddition for synchronous and simultaneous concerted reactions, and for a nonconcerted process

As Fig. 2 shows at the right, nonconcerted reactions force one new bonding interaction to take place at the expense of another new antibonding one. The second bond may increase in strength only after the first bond is made.

A *third standard for concertedness* may be based on molecular orbital theory⁶². A finite band of doubly occupied molecular orbitals defines the electronic structure of an even-electron neutral ground state hydrocarbon. A set of unoccupied antibonding molecular orbitals reside at much higher energy. Some reactions, designated as concerted or symmetry allowed by Woodward and Hoffmann, may continuously transform the occupied, bonding molecular orbitals or reactant to those of product, preserving the bonding character of these orbitals throughout the transformation. Other nonconcerted reactions can't manage such a transformation: the molecular orbital situation at a mid-point of the reaction has two nonbonding orbitals which must accommodate two electrons previously associated with a bonding orbital in starting material. The reaction has a correspondingly high activation energy, and the mid-point structure is a singlet or triplet diradical intermediate. The distinguishing feature of an *orbitally concerted reaction* thus may be seen in a molecular orbital energy-level diagram (Fig. 3); throughout the reaction bonding orbitals remain bonding. In a nonconcerted process, two nonbonding orbitals and the corresponding type of high energy intermediate characterize the mid-reaction situation.

The triple-vision-of-concertedness problem may be corrected by noting that there is no inconsistency between a reaction being concerted according to bond order or molecular orbital criteria while being nonconcerted energetically. Even if two or more new bonds are formed simultaneously, and if bonding molecular orbitals are available for all electrons throughout a reaction, there still may be a local minimum in potential energy at some point along the reaction coordinate.

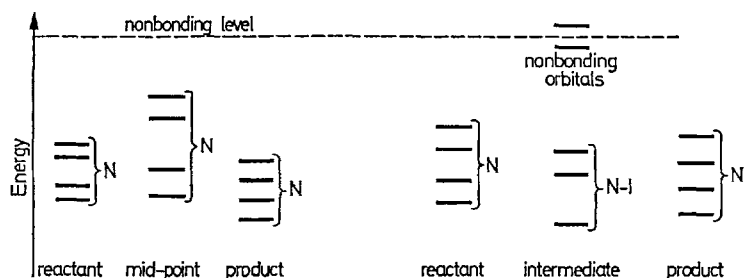


Fig. 3. Schematic molecular orbital level diagrams for concerted and nonconcerted process involving N bonding orbitals in the reactant and product

Salem^{110,111)} as well as Bartlett and Schneller¹⁵⁾ have approached this point, and written of "retarded one-step" and "thoroughly concerted two-barrier" reactions. We find it meaningful to describe such processes as bondingly and orbitally concerted, yet energetically nonconcerted reactions, or more tersely as concerted, two-step reactions. Thus every energetically concerted reaction must be concerted in the other senses, but not vice versa.

All electrons in the molecular intermediates involved in concerted two-step reactions may reside in bonding orbitals. They are unstable relative to our normal frames of reference, yet stable relative to small displacements in internuclear coordinates. They are quite unlike the intermediates characteristic of nonconcerted processes having two electrons in two nonbonded orbitals. They represent a class of intermediates but little studied in intramolecular reactions, and having unknown intermolecular dynamic possibilities and spectroscopic properties. These intermediates would have high energy because structurally they depart from geometric norms common to low energy, easily isolable organic molecules. In them non-integral bond indices may be frequently encountered.

VIII. Discussion and Conclusions

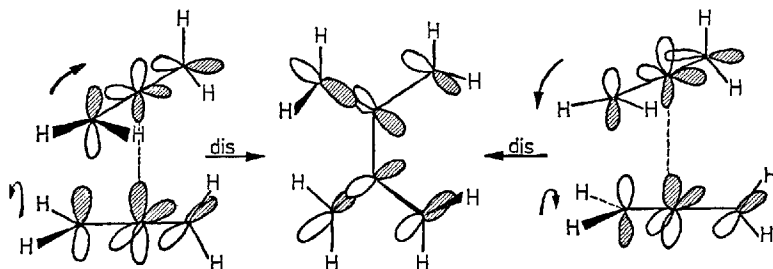
Kinetic isotope effects indicate that both allene-olefin and allene-allene cycloadditions occur in at least two steps, and stereochemical results suggest they may be highly stereoselective. These facts and analysis of the categories included under the rubric of concertedness leads to rationalization of these (2+2) cycloadditions as orbitally concerted but energetically nonconcerted, or equivalently, as concerted two-step processes.

For the allene-olefin system, orbital symmetry controls the stereochemistry leading to the 2-(dimethylene)allylene intermediate as though the reaction were to be an energetically concerted $\pi^2s + \pi^2s + \pi^2s$ process, but the system apparently finds a local potential energy minimum and is thereafter able to bond at either end of the allyl unit. Independent evidence for the methylenecyclobutane rearrangement ³⁹⁾ supports the stereochemical model developed ⁸⁾.

For the 1,2-dimethylenecyclobutane rearrangement, Gajewski and Shih ⁵³⁾ have demonstrated preferred conrotatory ring opening and closing. For the allene-allene cycloaddition, then, the sequence would be disrotatory motion as two allenes approach to form the perpendicular biallylene intermediate, followed by conrotatory closure of that species.

How may the disrotatory combination of two allenes be explained?

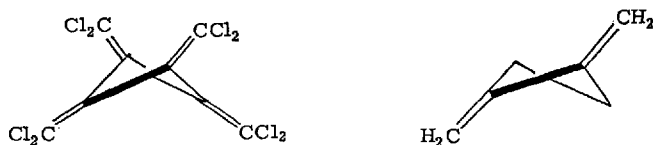
If all orbitals were to be involved in a concerted process, the allene thermal dimerization would be classified as a $\pi^2s + \pi^2s + \pi^2s + \pi^2_a$ cycloaddition. This geometrical designation of orbitals implies a disrotatory interaction as the allenes combine.



On a strict symmetry basis, conversion of 1,2-dimethylenecyclobutane to the planar biallylene with preservation of a plane of symmetry is thermally allowed with a disrotatory opening ⁸⁵⁾. Direct conversion to the perpendicular D_{2d} species maintained a C_2 axis gives a thermally

allowed conrotatory process. Thus knowing the the preferred stereochemistry allows construction of the relevant correlation diagram.

A recent X-ray single crystal structure determination for the dimer of tetrachloro-1,2,3-butatriene, perchloro[4]radialene ⁵⁷⁾, shows it to have a highly puckered D_{2d} molecular symmetry rather than the planar D_{4h} alternative ¹³⁰⁾. The dihedral angle for the four-membered ring is $153.5 \pm 0.6^\circ$.



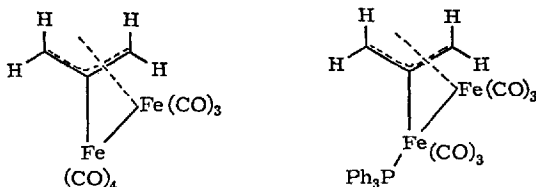
On the basis of this result ¹³⁰⁾, experience accumulated while attempting to calculate dipole moments for 1,2-dimethylene -3,4-dihalocyclobutanes assuming a planar carbon skeleton ³⁸⁾, and the relative ease with which bulky substituents on exocyclic carbons in 1,2-dimethylenecyclobutanes are accommodated in *syn*, *syn* configurations ^{63,65,85)}, we expect representative 1,2-dimethylenecyclobutanes to have the nonplanar C_2 symmetry, rather than planar C_{2v} molecular geometry. This molecular geometry is, of course, completely accordant with the motion of nuclei required for rearrangement to the perpendicular 2,2'-biallylene in a conrotatory fashion. Exaggeration of the nonplanarity, together perhaps with a rocking motion of the methylene groups on C(2) and C(3) to increase the staggering of vicinal hydrogens ¹⁴³⁾, leads into the conrotatory ring-opening event.

Methylenecyclobutane, having a small barrier to ring inversion in a double minimum potential function for ring puckering and relatively easy access to highly puckered geometries as shown by the microwave spectroscopic studies of Scharpen and Laurie ¹¹²⁾, may also be converted to the 2-(dimethylene)allylene intermediate through an analogous disrotatory molecular distortion.

Allene and ketene, though isoelectronic, have quite different photoelectron spectra and electronic structures ⁴⁾; that they undergo (2+2) cycloadditions with olefins by quite distinct mechanisms ^{6,8)} is not altogether surprising.

Recent structural and spectroscopic investigations of organometallic complexes bonding two carbons of an allenic ligand to one rhodium ^{59,72,87,95)} or platinum atom ^{58,87,98,132)} may have some pertinence to possible bridged intermediates proposed for various electrophilic additions to allenes, and the σ -iron- π -iron complexes derived from allene and diiron

enneacarbonyl by Ben-Shoshan and Pettit ¹⁹⁾ and the subject of an X-ray crystallographic investigation by Davis ³⁵⁾ seem to be geometrically analogous to the postulated 2-(dimethylene)allylene structure for the intermediate in allene-olefin cycloadditions.



In the crystalline triphenylphosphine derivative ³⁵⁾ both iron atoms are on the same side of the plane defined by the allenic carbons. The stereoscopic drawing of the complex reproduced in the communication is particularly revealing of geometrical character ³⁵⁾. Unfortunately, no evidence could be obtained regarding the angle between an HCH plane and the CCC plane; they certainly need not be identical ⁵⁶⁾. One hopes that similar complexes of tetramethylallene will soon be synthesized and structurally clarified.

The molecular orbital calculations for the 2-(dimethylene)allylene system discussed above did not give a minimum energy through varying many geometrical parameters; thus the optimum geometry for **4** (0, 90, 90) is still very much an open question.

The complete omission of specific material on allene cycloadditions in the Woodward and Hoffmann review article ¹⁴²⁾ emphasizes the ticklish theoretical situation; there may be no violations to the principle of maximum bonding ¹⁴²⁾, but sure applications of the theory in its present early stage of development are more easily made for some types of reaction than for others.

Rather than posing the question "What controls stereochemistry in a 'nonconcerted' reaction where a 'nonbonded' state intervenes?" we favor framing the problem according to a different perspective: In a stereochemically well defined set of interlinked events suggestive of some orbitally concerted chemical process, but where zeroth order molecular orbital theory and some doubtful assumptions concerning geometrical parameters lead to a prediction that the reaction ought to be orbitally nonconcerted, what lines of evidence can be brought to bear in searches for intermediates indicative of an energetically nonconcerted process, and what reformulations of molecular orbital analysis will produce an understanding of how comparatively unstable ground state molecules minimize total energy when the usual solutions to the bonding problem are

inaccessible for geometrical reasons? What structural circumstances in systems allowed by simple theory to react in an orbitally concerted fashion dictate whether they will occur in an energetically concerted or energetically nonconcerted fashion?

The "nonbonded" states anticipated by simple theory may in some cases be avoided by a system able to reach a "bonded" state of high energy, relative to a normal frame of reference defined by the heats of formation of indefinitely stable molecules. Such high energy states would be "bonded" if they had all electrons in bonding molecular orbitals, the highest being well removed from the nonbonding energy level. It will doubtless be argued whether intermediates of the class under consideration, such as 2-(dimethylene)allylene and 2,2'-biallylene, may live long enough to participate in intramolecular reactions, such as trapping events, or to be observed spectroscopically — at least until such experiments are successfully accomplished.

We may anticipate sustained experimental and theoretical activity on allene cycloadditions and on the degenerate rearrangements of derived cycloadducts both for intrinsic reasons and for the importance these areas may play in providing a testing ground for new conceptual hypotheses. Many stereochemical features of known allene-allene dimerizations remain unsettled, and new systems will increasingly be designed, synthesized, and investigated in response to and as a needed corrective of current understandings and speculations.

Acknowledgment. For the financial support of our current research on cyclo-reactions of hydrocarbons we thank Cities Service Oil Company, the duPont Company, the Petroleum Research Fund, and the Research Corporation.

IX. References

- 1) Andrews, S. D., Day, A. C.: *Chem. Commun.* 902 (1967).
- 2) Bach, R. D.: *Tetrahedron Letters* 5841 (1968).
- 3) — J. *Am. Chem. Soc.* 91, 1771 (1969).
- 4) Baker, O., Turner, D. W.: *Chem. Commun.* 480 (1969).
- 5) Baldwin, J. E., Foglesong, W. D.: *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4311 (1968).
- 6) — Kapecki, J. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 91, 3106 (1969).
- 7) — — Roy, U. V.: unpublished.
- 8) — Roy, U. V.: *Chem. Commun.* 1225 (1969).
- 9) Ball, W. J., Landor, S. R.: *J. Chem. Soc.* 2298 (1962).
- 10) Banks, R. E., Braithwaite, A., Haszeldine, R. N., Taylor, R. E.: *J. Chem. Soc. C* 2593 (1968).
- 11) — — — J. *Chem. Soc. C* 996 (1969).
- 12) — Deem, W. R., Haszeldine, R. N., Taylor, D. R.: *J. Chem. Soc. C* 2051 (1966).
- 13) — Haszeldine, R. N., Taylor, D. R.: *J. Chem. Soc.* 978 (1965).
- 14) — — — J. *Chem. Soc.* 5602 (1965).

- 15) Bartlett, P. D., Schneller, K. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6077 (1968).
- 16) — *Science* **159**, 833 (1968).
- 17) Battioni, P., Aspect, A., Vo Quang, L.: *Compt. Rend., Ser. C* **268**, 1263 (1969).
— Battioni, P., Vo Quang, Y.: *Compt. Rend.* **266**, 1310 (1968).
- 18) Beltrame, P., Pitea, D., Marzo, A., Simonetta, M.: *J. Chem. Soc. B* **71** (1967).
- 19) Ben-Shoshan, R., Pettit, R.: *Chem. Commun.* **247** (1968).
- 20) Berson, J. A., Nelson, C. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5503 (1967).
- 21) Bertrand, M., Grimaldi, J., Waegell, B.: *Chem. Commun.* **1141** (1968).
- 22) — Le Gras, J.: *Bull. Soc. Chim. France*, 4336 (1967).
- 23) — — *Bull. Soc. Chim. France* **3044** (1968).
- 24) — Maurin, R.: *Compt. Rend., Ser. C* **265**, 609 (1967).
- 25) — Reggio, H., Leandri, G.: *Compt. Rend.* **259**, 827 (1964).
- 26) Blomquist, A. T., Nicholas, P. P.: *J. Org. Chem.* **32**, 866 (1967).
- 27) Borden, W. T., Corey, E. J.: *Tetrahedron Letters* **313** (1969).
- 28) Brandaur, R. L., Short, B., Kellner, S. M. E.: *J. Phys. Chem.* **65**, 2269 (1961).
- 29) Brewster, J. H.: *Topics Stereochem.* **2**, 1 (1967).
- 30) Burkhardt, P. J.: Dissertation, University of Oregon, Eugene, Oregon (1962).
- 31) Chesick, J. P.: *J. Phys. Chem.* **65**, 2170 (1961).
- 32) — *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2720 (1963).
- 33) Crandall, J. K., Paulson, D. R., Bunnell, C. A.: *Tetrahedron Letters* **4217** (1969).
- 34) Crombie, L., Jenkins, P. A.: *Chem. Commun.* **870** (1967).
- 35) Davis, R. E.: *Chem. Commun.* **248** (1968).
- 36) Dehmlow, E. V.: *Chem. Ber.* **100**, 2779 (1967).
- 37) — *Chem. Ber.* **100**, 3260 (1967).
- 38) — *Tetrahedron Letters* **4283** (1969).
- 39) Doering, W. von E.: Lecture, Twenty-First National Organic Chemistry Symposium of the American Chemical Society, Salt Lake City, June 18, 1969.
- 40) — Dolbier, W. R., Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4534 (1967).
- 41) — Gilbert, J. C.: *Tetrahedron, Suppl.* **7**, 397 (1966).
- 42) — — Leermakers, P. A.: *Tetrahedron* **24**, 6863 (1968).
- 43) Dolbier, W. R., Jr., Dai, S. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5028 (1968).
- 44) — — *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1774 (1970).
- 45) Doupeux, H., Martinet, P.: *Compt. Rend., Ser. C* **262**, 588 (1966).
- 46) Fedorova, A. V., Petrov, A. A.: *Zh. Obshch. Khim.* **32**, 3537 (1962).
- 47) Flowers, M. C., Frey, H. M.: *J. Chem. Soc.* **5550** (1961).
- 48) Frey, H. M.: *Trans. Faraday Soc.* **57**, 951 (1961).
- 49) Fujimo, A., Nagata, Y., Sakan, T.: *Bull. Chem. Soc. Japan* **38**, 295 (1965).
- 50) Gajewski, J. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 7178 (1968).
- 51) — Black, W. A.: *Tetrahedron Letters* **899** (1970).
- 52) — Shih, C. N.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4532 (1967).
- 53) — — *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5900 (1969); and unpublished.
- 54) Griesbaum, K.: *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **5**, 933 (1966).
- 55) Harris, J. F., Jr.: *Tetrahedron Letters* **1359** (1965).
- 56) Heimbach, P., Traunmüller, P.: *Ann. Chem.* **727**, 208 (1969).
- 57) Heinrich, B., Roeding, A.: *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **7**, 375 (1968).
- 58) Hewitt, T. G., Anzenhofer, K., DeBoer, J. J.: *J. Organometal. Chem. (Amsterdam)* **18**, 19 (1969).
- 59) — — — *Chem. Commun.* **312** (1969).
- 60) Hoff, S., Brandsma, L., Arens, J. F.: *Rec. Trav. Chim.* **87**, 1179 (1968).
- 61) Hoffmann, R.: *J. Chem. Phys.* **39**, 1397 (1963).
- 62) — Woodward, R. B.: *Accounts Chem. Res.* **1**, 17 (1968).

- 63) Jacobs, T. L.: Lecture, University of Oregon, November 14, 1969.
- 64) — Dankner, D., Singer, S.: *Tetrahedron* **20**, 2177 (1964).
- 65) — McClenon, J. R., Muscio, O. J., Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6038 (1969).
- 66) — Petty, W. L.: *J. Org. Chem.* **28**, 1361 (1963).
- 67) Jones, D. W.: *J. Chem. Soc. C* 1026 (1966).
- 68) Jones, F. N., Lindsey, R. V., Jr.: *J. Org. Chem.* **33**, 3838 (1968).
- 69) Jones, W. M., Walbrick, J. M.: *Tetrahedron Letters* 5229 (1968).
- 70) Joshi, G. C., Devaprabhakara, D.: *J. Organometal. Chem. (Amsterdam)* **15**, 497 (1968).
- 71) Kapecki, J. A., Baldwin, J. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1120 (1969).
- 72) Kashiwagi, T., Yasuoka, N., Kasai, N., Kukudo, M.: *Chem. Commun.* 317 (1969).
- 73) Kiefer, E. F., Okamura, M. Y.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4187 (1968).
- 74) — Tanna, C. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4478 (1969).
- 75) Köbrich, G., Wagner, E.: *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **7**, 470 (1968).
- 76) Kollmar, H., Fischer, H.: *Tetrahedron Letters* 4291 (1968).
- 77) Landor, P. D., Landor, S. R.: *Proc. Chem. Soc. (London)*, 77 (1962).
- 78) — — *J. Chem. Soc.* 2707 (1963).
- 79) Lukina, M. Yu.: *Usp. Khim.* **32**, 1425 (1963).
- 80) Maass, G.: *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **2**, 394 (1963).
- 81) Marrov, M. V., Kucherov, V. F.: *Usp. Khim.* **36**, 553 (1967).
- 82) Martinet, P., Doupeux, H.: *Compt. Rend.* **261**, 2498 (1965).
- 83) Moore, W. R., Bach, R. D., Ozretich, T. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5918 (1969).
- 84) Moriconi, E. J., Kelly, J. F.: *J. Org. Chem.* **33**, 3036 (1968).
- 85) Muscio, O. J., Jr., Jacobs, T. L.: *Tetrahedron Letters* 2867 (1969).
- 86) Nagase, T.: *Bull. Chem. Soc. Japan* **34**, 139 (1961).
- 87) Osborn, J. A.: *Chem. Commun.* 1231 (1968).
- 88) Otsuka, S., Nakamura, A., Minamida, H.: *Chem. Commun.* 191 (1969).
- 89) — — Tani, K.: *J. Organometal. Chem. (Amsterdam)* **14**, P30 (1968).
- 90) — Tani, K., Nakamura, A.: *J. Chem. Soc. A* 1404 (1969).
- 91) — Nakamura, A., Tani, K., Ueda, S.: *Tetrahedron Letters* 297 (1969).
- 92) Peer, H. G., Schors, A.: *Rec. Trav. Chim.* **86**, 161 (1967).
- 93) Petrov, A. A., Fedorova, A. V.: *Usp. Khim.* **33**, 3 (1964).
- 94) Pilgrim, K., Korte, K.: *Tetrahedron Letters* 883 (1962).
- 95) Racanelli, P., Pantini, G., Immirzi, A., Allegra, G., Porri, L.: *Chem. Commun.* 361 (1969).
- 96) Ried, W., Käppeler, W.: *Ann. Chem.* **687**, 183 (1965).
- 97) — Mengler, H.: *Ann. Chem.* **678**, 95 (1964).
- 98) Roberts, J. D., Sharts, C. M.: *Org. Reactions* **12**, 1 (1962).
- 99) Roedig, A.: *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **8**, 150 (1969).
- 100) — Bischoff, F.: *Naturwissenschaften* **49**, 448 (1962).
- 101) — — Heinrich, B., Märkl, G.: *Ann. Chem.* **670**, 8 (1963).
- 102) — Detzer, N.: *Ann. Chem.* **710**, 1 (1967).
- 103) — — *Ann. Chem.* **710**, 7 (1967).
- 104) — — *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **7**, 471 (1968).
- 105) — — *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **7**, 472 (1968).
- 106) — — Friedrich, J. H.: *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **3**, 382 (1964).
- 107) — Hagedorn, F.: *Ann. Chem.* **683**, 30 (1965).
- 108) — Märkl, G., Heinrich, B.: *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **2**, 47 (1963).
- 109) Roth, W. R., Friedrich, A.: *Tetrahedron Letters* 2607 (1969).
- 110) Salem, L.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 543, 553 (1968).
- 111) — *Chem. Brit.* **5**, 449 (1969).

- 112) Scharpen, L. H., Laurie, V. W.: *J. Chem. Phys.* **49**, 3041 (1968).
- 113) Seebach, D.: *Fortschr. Chem. Forsch.* **11**, 177 (1969).
- 114) Servis, K. L., Roberts, J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1339 (1965).
- 115) Sethi, D. S., Joshi, G. C.: *Can. J. Chem.* **46**, 2632 (1968).
- 116) Sharma, R. K., Shoulders, B. A., Gardner, P. D.: *J. Org. Chem.* **32**, 241 (1967).
- 117) Shechter, H., Bleiholder, R. F.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2131 (1968).
- 118) Shingu, K., Hagishita, S., Nakagawa, M.: *Tetrahedron Letters* 4371 (1967).
- 119) Sisenwine, S. F., Day, A. R.: *J. Org. Chem.* **32**, 1770 (1967).
- 120) Skattebøl, L., Solomon, S.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4506 (1965).
- 121) Slobodin, Ya. M., Khitrov, A. P.: *Zh. Obshch. Khim.* **33**, 153 (1963).
- 122) — — *Zh. Obshch. Khim.* **33**, 2822 (1963).
- 123) — — *Zh. Organ. Khim.* **1**, 1531 (1965).
- 124) Staab, H. A., Kurmeier, H. A.: *Chem. Ber.* **101**, 2697 (1968).
- 125) Taylor, D. R.: *Chem. Rev.* **67**, 317 (1967).
- 126) — Warburton, M. R.: *Tetrahedron Letters* 3277 (1967).
- 127) — Wright, D. B.: *Chem. Commun.* 434 (1968).
- 128) Tobey, S. W., West, R.: *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2478 (1966).
- 129) Untch, K. G., Martin, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4501 (1965).
- 130) van Remoortere, F. P., Boer, F. P.: *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **8**, 597 (1969).
- 131) Veniard, L., Benaim, J., Pourcelot, G.: *Compt. Rend., Ser. C* **266**, 1092 (1968).
- 132) Vrieze, K., Volger, H. C., Gronert, M., Praat, A. P.: *J. Organometal. Chem. (Amsterdam)* **16**, P19 (1969).
- 133) Walbrick, J. M., Wilson, J. W., Jr., Jones, W. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2895 (1968).
- 134) Waters, W. L., Caserio, M. C.: *Tetrahedron Letters* 5233 (1968).
- 135) — Kiefer, E. F.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6261 (1967).
- 136) — Linn, W. S., Caserio, M. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6741 (1968).
- 137) Wedegaertner, D. K., Millam, M. J.: *J. Org. Chem.* **33**, 3943 (1968).
- 138) Weinstein, B., Fenselau, A. H.: *Tetrahedron Letters* 1463 (1963).
- 139) — — *J. Chem. Soc. C* 368 (1967).
- 140) — — *J. Org. Chem.* **32**, 2278, 2988 (1967).
- 141) Wilson, A., Goldhamer, D.: *J. Chem. Educ.* **40**, 504, 599 (1963).
- 142) Woodward, R. B., Hoffmann, R.: *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **8**, 781 (1969).
- 143) Wright, J. S., Salem, L.: *Chem. Commun.* 1370 (1969).

Received January 7, 1970

Nitrogen Inversion

Experiment and Theory

Prof. Dr. J. M. Lehn

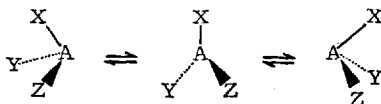
Institut de Chimie, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

Contents

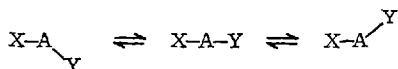
1. Introduction. Nature of the Problem.....	312
2. The Nitrogen Inversion Process	313
2.1. Types of Inversion Processes	313
2.2. Mechanisms and Rates of Inversion.....	314
2.3. Determination of Barriers to Nitrogen Inversion	318
A. Inversion Barriers from Rates of Tunneling	318
B. Inversion Barriers from Total Inversion Rates	318
a) NMR Determination of Rate Constants.....	319
b) Kinetic Methods	319
c) Relaxation Methods.....	319
d) Calculation of Inversion Barriers	320
e) Limitations	322
3. Structural Effects on Nitrogen Inversion Barriers.....	324
3.1. Steric Effects	324
A. Non-Bonded Interactions.....	325
B. Ring Strain.....	325
3.2. Electronic Effects	343
A. (<i>p-p</i>) π Conjugation	343
B. (<i>d-p</i>) π Conjugation	344
C. Effect of Heteroatoms	345
D. Tentative Generalization	347
3.3. Distinction of Nitrogen Inversion from Other Rate Processes	349
3.4. Structural Effects on Planar Nitrogen Inversion	350
A. Planar Nitrogen Inversion Versus Rotation about the C $\equiv$ N bond.....	350
B. Steric Effects	351
C. Electronic Effects	351
4. Medium Effects on Nitrogen Inversion	356
5. Theoretical Studies and Calculation of Nitrogen Inversion Barriers	357
5.1. General Considerations	357
5.2. Spectroscopic Models	359
5.3. Semi-Empirical Quantum Mechanical Studies	360
5.4. Non-Empirical (ab initio) Quantum Mechanical Studies	362
A. Computational Method and Results	362
B. Energetic Description of Nitrogen Inversion Barriers	364
C. Epiphenomenological Description of Nitrogen Inversion Barriers	369
6. Conclusion	371
7. References	372

1. Introduction

Tricoordinated atomic sites $AXYZ$ (where X, Y, Z represent the atoms directly linked to A) in polyatomic molecules may have two types of local geometry: the A site may be pyramidal or planar. In AX_3 systems the corresponding local symmetry is respectively C_{3v} and D_{3h} . Bicoordinated sites AXY may be either bent or linear, corresponding to C_{2v} and $D_{\infty h}$ symmetries in the AX_2 case. If the stable form of $AXYZ$ is pyramidal, there are two enantiomeric pyramidal forms (configurations) which may interconvert by passing through a planar transition state:



Similarly, two bent planar AXY forms may be interconverted through a linear transition state:



If the $AXYZ$ and AXY sites are more stable respectively for a planar and linear structure, the molecular state is unique; this case will only be considered here as a special case where molecular structure imposes this geometry upon systems which "normally" are pyramidal or bent^{a)}.

These interconversions occur by either *pyramidal* or *planar inversion* at the atomic site A , going over an energy barrier at the transition state. Two questions may then be asked:

1. *How* are the inversion processes, and especially the energy barriers hindering the processes, affected by the structure of the molecule containing the inverting site?

2. *Why* are there barriers to inversion (i.e. what makes the energy of the transition state higher) and why do specific molecular structural factors lead to the observed effects?

The answer to the first question is of an empirical nature and will be sought in terms of the nature of the inversion process, the structural factors affecting it and the rationalization of the results through more or less empirical or semi-empirical concepts and schemes.

^{a)} The influence of the nature of A on the preferred geometry of $AXYZ$ and AXY compounds will not be considered here (see "Walsh's rules" ¹⁾) Stable pyramidal forms may be expected for $A = C^-, N, O^+, Si^-, P, S^+, \dots$

The answer to the second question is theoretical, as a knowledge of the detailed microphysical interactions between electrons and nuclei is a prerequisite to giving a unified *physical picture* of the inversion process and of the factors affecting it.

We shall limit ourselves to the case where the A site is a nitrogen atom, i.e. to *nitrogen inversion*. It is, however, clear that a number of conclusions may hold as well for $A = P, C^-, O^+$ etc. . . We shall consider in turn the nature of the nitrogen inversion process, the structural effects on barriers to inversion and the theoretical studies of the process.

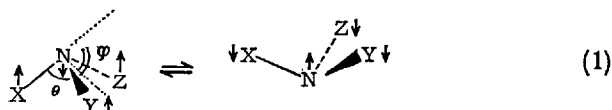
We shall not discuss exhaustively all the numerous results published in recent years on the subject but merely consider those which are especially relevant to or have strong bearing on the present issues.

2. The Nitrogen Inversion Process

2.1. Types of Inversion Processes

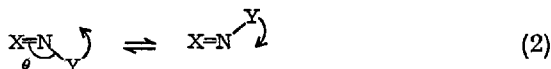
As pointed out above, two types of processes may be considered:

a) *Pyramidal nitrogen inversion* of NXYZ compounds through a planar transition state, along the normal mode of bending vibration ν_0 (parallel to the axis of the pyramid when $X=Y=Z$):



More or less pyramidal nitrogen sites are found in amines and their derivatives (amides, haloamines, hydroxylamines . . .).

b) *Planar nitrogen inversion* of bent NXY compounds by in-plane wagging through a linear transition state:



Such processes may be operative in imines and their derivatives (oximes...) azo compounds, diimides etc.

In a number of cases, these two types of interconversion may be brought about as well by rotation about bonds, e.g. rotation about the (X,Y,Z)-N single bonds or the $X=N$ double bond. This situation holds, for instance, in acyclic amines (methylamine, hydroxylamine . . .) and in imines. Furthermore, nitrogen inversion may in some cases occur in the same molecule together with ring inversion, for instance, in piperidine. It will thus sometimes be necessary to distinguish between *internal*

rotation or *ring inversion* and *nitrogen inversion*. The ways of separating these processes will be discussed below. However, separation may not always be possible (either because the two processes are hindered by barriers of similar height or because there is only a single transition state) and the nature of the process may remain doubtful.

We shall centre the discussion on pyramidal nitrogen inversion, which has been studied more extensively, and treat planar nitrogen inversion separately.

2.2. Mechanisms and Rates of Inversion

The potential energy curve for the nitrogen inversion process in NX_3 is a symmetrical double minimum curve with an energy barrier V_{max} (Fig. 1).

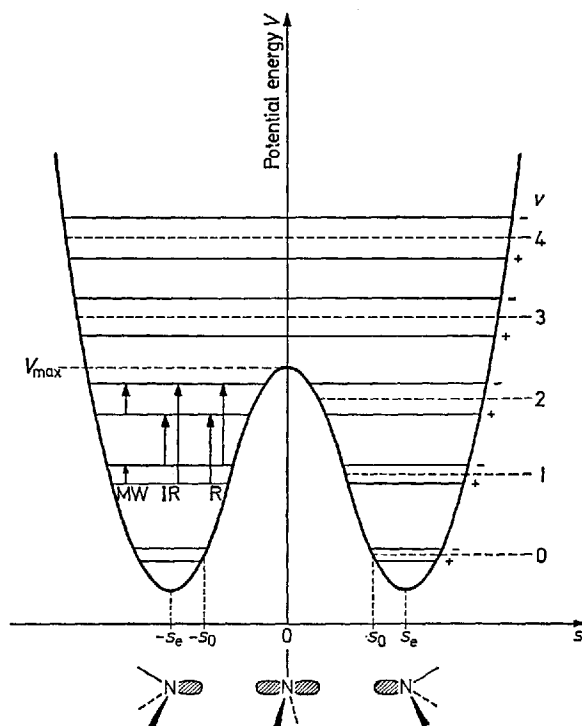


Fig. 1. Potential energy curve (as a function of the distance s from the N atom to the X_3 plane) and vibrational energy levels for the parallel vibrational mode ν_0 of a pyramidal NX_3 molecule. The splittings into symmetric (+) and antisymmetric (−) levels are not drawn to scale. MW, IR and R represent types of transitions measured respectively by MicroWave, InfraRed and Raman spectroscopy. s_e is the equilibrium height of the NX_3 pyramid

Inversion may occur either classically by passing *over* the barrier or by quantum-mechanical tunneling *through* the barrier.

The rates for going over and through the barrier do not depend in the same way on its height and shape. Thus, as barrier heights are determined from inversion rates (see below), it is necessary to know which mechanism is operative or predominant in a particular case.

The *classical inversion mechanism* is a thermally activated process ²⁾, activation energies being determined from the variation of inversion rates with temperature. The corresponding rates for passage over the barrier may be calculated from the absolute reaction rate theory ²⁾. The rate constant is given by the Eyring rate equation:

$$k = \kappa \frac{k_B T}{h} \frac{F_{\ddagger}}{F_i} e^{-E_0/RT} \quad (3)$$

where κ is the transmission coefficient, k_B and h are respectively the Boltzmann and Planck constants, E_0 is the zero-point activation energy (see below and Fig. 2), $F_{\ddagger}$ and F_i are the partition functions of the *transition state* (TS) and initial state (*ground state* GS)^{a)} respectively.

When tunneling is occurring together with barrier crossing, the observed total rates are faster than the classical ones and thus the apparent activation energies are lower than the real barrier hindering inversion.

Inversion by Tunneling ³⁻¹⁰⁾

Quantum mechanically there is a finite probability that inversion may occur even when the vibrational energy of the molecule is lower than the potential barrier $V_{\max}$. The vibrational wave functions for the parallel vibration [Eq. (1)] in the left (ψ_L) and right (ψ_R) potential minima penetrate the barrier and overlap to some extent. A given vibrational state is then described by a linear combination of ψ_L and ψ_R into a symmetrical ψ^+ and an antisymmetrical ψ^- function:

$$\begin{aligned} \psi^+ &= \frac{1}{\sqrt{2}} (\psi_L + \psi_R) \\ \psi^- &= \frac{1}{\sqrt{2}} (\psi_L - \psi_R) \end{aligned} \quad (4)$$

Each vibrational level will be split into a symmetrical and an antisymmetrical level. The splitting will be the more pronounced the larger

^{a)} The term Ground State (GS) will be used for the more stable pyramidal or bent configuration in the electronic ground state of the system.

the interaction of the wave functions on both sides of the barrier; thus excited vibrational states show larger splittings than the ground state, the barrier being thinner, and its top lower above the energy of the level (see Fig. 1).

The frequency of tunneling ν_t through the barrier is related to the overlap of ψ_L and ψ_R and is proportional to the inversion splitting (energy difference) $\Delta E_i = E_i^- - E_i^+$ between the ψ^+ and ψ^- components of a given vibrational state:

$$\nu_t = 2 \Delta E / h \quad (5)$$

It may be shown that the rate of inversion by tunneling through a potential barrier decreases exponentially with the reduced mass μ of the system, the thickness s_i and the height $V_{\max}$ (i.e. the area) of the barrier 3-10):

$$\nu_t = \frac{2\nu_0}{\pi} A_i \quad A_i = \exp \left\{ -\frac{4\pi}{h} \int_0^{s_i} [2\mu (V(s) - \varepsilon_i)]^{1/2} ds \right\} \quad (6)$$

with ν_0 : vibration frequency on each side of the barrier, ε_i , s_i : vibrational energy ($= (v + 1/2)h\nu_0$; v : vibrational quantum number) and height of the pyramid in the vibrational state i .

Assuming a Boltzmann distribution, the tunneling frequency (rate constant k_t of the unimolecular process) is:

$$\nu_t = k_t = \frac{2\nu_0}{\pi} \sum_i A_i \exp(-\varepsilon_i/kT) / \sum_i \exp(-\varepsilon_i/kT) \quad (7)$$

Table 1 lists some inversion splittings measured by *microwave spectroscopy*. The NH_3 molecule undergoes inversion by tunneling at a frequency of $4.10^{10} \text{ sec}^{-1}$ and $2.10^{12} \text{ sec}^{-1}$ in its ground and first excited vibrational states respectively. As the inversion barrier is about 6 kcal/mole (Table 1) the thermal rate at 300 °K would be only ca. 2.10^8 sec^{-1} . It is also seen that increasing the reduced mass by a factor of 2 as in ND_3 decreases the inversion rate by a factor of 11. Molecules with small and thin barriers (slightly pyramidal molecules) like $\text{H}_2\text{N}-\text{CN}$, $\text{H}_2\text{N}-\text{CHO}$ undergo very fast tunneling (Table 1).

The same is true for most primary and secondary amines (except those having high barriers like aziridine, oxaziridine . . .).

The tunneling frequency is expected to be much smaller when the inversion barrier becomes high and thick and when the reduced mass of the systems increases. In such cases (for instance, tertiary amines, aziridines . . .) the rate of tunneling is expected to add little to the rate

Table 1. *Inversion splittings ΔE (in MHz) and inversion barriers $V_{\max}$ (in kcal/mole) in ammonia and derivatives*

Compound No.	ΔE (method ^a); references ^b)		Inversion Barrier $V_{\max}$ (method ^a); references)
	Vibrational Ground State ($v=0$)	First excited vibrational State ($v=1$)	
1 NH ₃	23,786 (MW; ³)	1,095,000	5.77 (MW; ¹³)
2 NH ₂ D	12,182 (MW; ³)	592,000	—
3 NHD ₂	5,111 (MW; ³)	295,000	—
4 ND ₃	1600 (MW; ³)	117,000	—
5 CH ₃ NH ₂	28,605 (IR; ³⁰)	948,000	4.8 (IR; ³⁰)
6 CD ₃ NH ₂	24,000 (IR; ³⁰)	540,000	—
7 CH ₃ ND ₂	2310 (IR; ³⁰)	390,000	—
8 CD ₃ ND ₂	2220 (IR; ³⁰)	—	—
9 (CH ₃) ₂ NH	2646 (MW; ³¹)	—	4.4 $\pm$ 1.1 (MW; ³¹)
10 H ₂ N—C ₆ H ₅	<3,000,000 (MW; ³²)	—	$\sim$ 2 (estimated from non-planarity ³²)
11 H ₂ N—CN	5,340,000 (IR; ³³) 1,500,000 (MW; ³⁴)	— —	1.9 (IR; liquid state; ³³) 2.03 (MW; ³⁴)
12 D ₂ N—CN	2,610,000 (IR; ³³)	—	—
13 H ₂ N—CHO	—	—	1.1 (MW; ³⁵)
14 H ₂ N—NO ₂	—	—	2.7 (MW; ³²)
15 NHF ₂	<0.15 (MW; ³⁶)	—	—
16 Aziridine	<0.025 (MW; ^{12b}) <0.015 (MW; ^{12a})	— —	>12 (MW; ^{12b}) >11.6 (MW; ^{12a})

^a) MW: Microwave spectroscopy; IR: Infrared spectroscopy.

^b) Tunneling rates are given by $\nu_t = 2 \Delta E$.

for going over the barrier (thermal inversion rate) ^{11,12}) and its effect is essentially to lead to a somewhat lower apparent thermal barrier by rounding off the top of the real barrier.

Furthermore it may be seen from Eq. (3) and (7) that the classical rates k are more strongly temperature dependent than the tunneling rates k_t . Thus the ratio k_t/k decreases rapidly as the temperature increases and the tunneling corrections generally become small at room temperature and above.

In cases where the double minimum inversion potential is unsymmetrical it has been shown that the tunnel frequencies are strongly decreased even for slight dissymmetries of the potential curve ⁸⁻¹⁰).

Inversion of planar nitrogen sites also occurs in a double minimum potential and thus the above discussion applies as well. However, barriers

to inversion are generally high (>20 kcal/mole; see below) and the effect of tunneling should be negligible (except for certain carbodiimides; see below).

2.3. Determination of Barriers to Nitrogen Inversion

Two types of methods for determining the height of barriers to nitrogen inversion may be distinguished:

A. the methods measuring *tunneling rates* by observing their spectroscopic effects:

B. the methods measuring *total inversion rates*, which are the classical rates when tunneling is negligible.

A. Inversion Barriers from Rates of Tunneling

As discussed above, the *vibrational energy levels* in a double minimum potential curve are split into *symmetric* and *antisymmetric states*. Spectroscopic transitions between these levels may occur.

Fig. 1 indicates which transitions may be observed in microwave, infrared and Raman spectroscopy. The line frequencies and doublet separations are related to the tunneling frequency.

In order to calculate the height $V_{\max}$ of the potential barrier from the measured tunneling frequencies [see Eq. (6), (7); ref. ³⁻¹⁴] it is necessary to know the *geometry of the molecule* (especially the height of the nitrogen pyramid), which may also be obtained from analysis of the microwave spectra. Fitting then a barrier shape function ¹³ to the observed spectral data leads to the value of $V_{\max}$. Thus an approximate shape of the potential curve is obtained.

It is clear that the tunneling rates have to be high enough for spectroscopic transitions or doublings to be experimentally observable. Thus these methods are limited to relatively low inversion barriers (below ca. 6 kcal/mole); for instance, the inversion barrier in aziridine cannot be determined in this way and only an upper limit (30 kHz) to the tunneling rate is obtained giving a lower limit for the barrier ¹².

B. Inversion Barriers from Total Inversion Rates

Nitrogen inversion rates have been measured by essentially three types of methods:

a) Spectroscopic methods: essentially Nuclear Magnetic Resonance (NMR);

b) Kinetic methods using epimerization or racemization processes;

c) Relaxation methods: some dielectric relaxation data have been interpreted in terms of nitrogen inversion processes.

a) NMR Determination of Rate Constants ¹⁴⁻¹⁶⁾

The NMR method (Dynamic NMR: DNMR) ¹⁶⁾ of determining rate constants covers a range of rates corresponding to barrier heights from 5–6 kcal/mole to 20–25 kcal/mole. This range lies in between the domains where microwave spectroscopy (below) or classical kinetic methods (above) may be used.

When nitrogen inversion is occurring, temperature-dependent NMR spectra may be observed and the inversion rates may be extracted by analysing the spectral changes. Recent reviews cover the use of NMR for studying rate processes and we refer to them for more details about the methods, their limitations and the sources of errors ¹⁴⁻¹⁶⁾. With the presently available complete lineshape analysis techniques together with spectrum simplification procedures (by double irradiation, deuteration . . .) accurate determination of rate constants is possible over the temperature range where the spectral changes are appreciable (especially above and below the coalescence temperature).

Errors become more important in both limiting ranges of slow or fast (on the NMR time scale) rates. *Spin-echo* ¹⁴⁻¹⁶⁾ or *multiple resonance* ^{17a)} methods may be used to extend the range and thus to increase the accuracy of the results.

b) Kinetic Methods

When the inversion barriers are above ca. 23 kcal/mole, the isolation of *epimers* (invertomers) or *optically active substances* becomes feasible. The first-order rates for the unimolecular epimerization or racemization processes may then be measured at several temperatures by following the interconversion processes spectroscopically (NMR, UV, IR) or polarimetrically. The treatment of the data is straightforward ¹⁸⁾.

c) Relaxation Methods

Dielectric relaxation measurements on some amines (aniline, N,N-dimethylaniline, benzidine . . .) display two relaxation times: a longer one (of the order of $20\text{--}30 \cdot 10^{-12}$ sec) attributed to overall molecular reorientation, and a shorter one (of the order of $1 \cdot 10^{-12}$ sec) which may be interpreted as arising from an intramolecular process and has been attributed to nitrogen inversion ¹⁹⁻²²⁾, although this attribution is not unequivocal (rotation about the N–C bond may also contribute to the observed relaxation).

d) Calculation of Inversion Barriers

The *free energy of activation*, $\Delta G^\ddagger$, at temperature T may be calculated from the inversion rate at temperature T using the Eyring rate equation ²⁾:

$$k = \kappa \frac{k_B T}{h} \exp(-\Delta G^\ddagger/RT) \quad (8)$$

where the transmission coefficient κ is generally taken as unity.

With $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$ ($\Delta H^\ddagger$: enthalpy and $\Delta S^\ddagger$: entropy of activation), $\kappa = 1$ and using the numerical values of the constants and decimal logarithms, (8) becomes:

$$\Delta G^\ddagger = 4.57 T [10.32 - \log(k/T)] \quad (9)$$

$$\log(k/T) = 10.32 - \frac{\Delta H^\ddagger}{4.57 T} + \frac{\Delta S^\ddagger}{4.57}$$

If k has been determined at different temperatures one may then plot $\log(k/T)$ versus $1/T$, giving a straight line with slope $-\Delta H^\ddagger/4.57$ and with intercept $(10.32 + \Delta S^\ddagger/4.57)$. Thus the enthalpy and entropy of activation are obtained. One can also use the Arrhenius equation and plot $\log k$ versus $1/T$:

$$\log k = -E_a/4.57 T + \log A \quad (10)$$

The slope of the straight line obtained gives the activation energy E_a and its intercept gives the frequency factor A .

It is now of importance to know the relations between the Eyring and the Arrhenius activation parameters and the potential barrier $V_{\max}$. One has ²⁾:

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad (11)$$

and

$$\Delta S^\ddagger = R \left[\ln \left(\frac{h A}{k_B T} \right) - 1 \right] \quad (12)$$

$$= 4.57 \log(A/T) - 49.20 \quad (13)$$

One may show that the relation between the zero-point activation energy E_0 (3) and the activation enthalpy $\Delta H^\ddagger$ is ²⁾:

$$\Delta H^\ddagger = E_0 + RT^2 \frac{d \ln(F^\ddagger/F_t)}{dT} \quad (14)$$

and

$$E_0 = V_{\max} + N \sum \frac{1}{2} h\nu^\ddagger - N \sum \frac{1}{2} h\nu_t \quad (15)$$

where $\nu^\ddagger$ and ν_i are the frequencies of the vibrations of the transition and initial states respectively and N is the Avogadro number (see also Fig. 2).

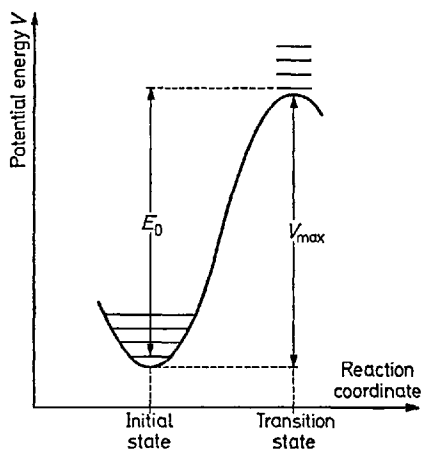


Fig. 2. Relation between the zero-point activation energy E_0 and the classical potential barrier $V_{\max}$

As the variation of the logarithm of the partition function ratio with temperature is probably very small^{b)}, one may write:

$$\Delta H^\ddagger = E_0 \quad (16)$$

Now, it seems reasonable that, although $N \sum \frac{1}{2} h\nu$ changes from initial state to transition state, its variation is probably small compared to the barrier height. Then:

$$\Delta H^\ddagger \sim V_{\max} \quad (17)$$

and $\Delta H^\ddagger$ may be considered as a good approximation to the potential barrier to inversion $V_{\max}$. As E_a and A are not temperature-independent parameters, it seems preferable to assume temperature-independent

^{b)} For a unimolecular reaction like nitrogen inversion the translational, rotational and vibrational partition functions per degree of freedom may be assumed not to differ greatly in the initial and transition states. Then $F^\ddagger/F_i$ may be reduced to $1/f_v$ where f_v is the partition function for one vibrational degree of freedom. $\ln(1/f_v)$ is of the order of -1 to 0 and should not change much with temperature (2.18).

$\Delta H^\ddagger$ and $\Delta S^\ddagger$ values. In the following sections only $\Delta G^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$ and $\Delta S^\ddagger$ values will be used and results from the literature will be converted into these parameters.

e) Limitations

There are several sources of errors which limit the accuracy of barrier determination (in addition to the approximation discussed above). Kinetic measurements deal with high barriers to inversion so that tunneling effects are certainly negligible and reliable $\Delta H^\ddagger$ values may be obtained from careful studies.

Most recent results about the activation energies for nitrogen inversion have been obtained by NMR studies. Due to the errors in rate measurement (see above and ref. 14-16,23), the $\Delta H^\ddagger$ and $\Delta S^\ddagger$ values obtained from Eyring plots bear large errors and are quite unreliable.

At the present time no really high-quality, NMR-determined, $\Delta H^\ddagger$ and $\Delta S^\ddagger$ values for nitrogen inversion are available in the literature^{e)}. $\Delta S^\ddagger$ values from -20 to +30 eu have been reported! In addition many studies just give $\Delta G^\ddagger$ values and often only $\Delta G_c^\ddagger$ for the coalescence temperature (where however accuracy is highest). As in the following sections we try (and need to try!) to introduce somewhat more coherence between results given in the literature, we shall proceed as follows:

1. inversion barriers will be reported as $\Delta H^\ddagger$ values^{d)};
2. in all cases, these $\Delta H^\ddagger$ values will be calculated from the results in the literature (preferably $\Delta G_c^\ddagger$ values which are probably less inaccurate than other data ²³⁾) using a $\Delta S^\ddagger$ value of +5 eu (even when larger $\Delta S^\ddagger$ values are reported). Large $\Delta S^\ddagger$ values are not expected for intramolecular processes and arise probably from systematic errors^{e)}. Small positive $\Delta S^\ddagger$ values have been obtained in recent kinetic studies of inversion barriers (see below)^{f)}. We think that in the present state of affairs, the procedure we adopt is more reliable (or less unreliable!) than taking and comparing the reported results as they are.

^{e)} This is clearly an important gap. By high quality we mean of a quality comparable to the Anet and Bourn ^{17a)} study of ring inversion in cyclohexane.

^{d)} One could also report the barriers as $\Delta G^\ddagger$ values at the *same* temperature (using again $\Delta S^\ddagger = +5$ eu); both procedures are presumably equivalent with respect to accuracy but $\Delta H^\ddagger$ values are more directly related to barrier heights (see above).

^{e)} Of course one cannot just dismiss large $\Delta S^\ddagger$ values which might be present in special cases. However, with the wealth of merely *qualitative* data, we feel that the procedure we adopt is probably the less unreliable one! Recent accurate determinations of barriers to internal rotation by NMR spectroscopy yield small or nearly zero activation entropies ^{17b)}.

^{f)} The $\Delta H^\ddagger$ values obtained for $\Delta S^\ddagger = 0$ and $\Delta S^\ddagger = +5$ eu would differ by "only" ca. 10%.

As a further source of errors, tunneling may not be negligible for inversion barriers in the low range (*ca.* 5–6 kcal/mole) of the NMR method. Tunneling increases the total rate over the classical rate, and this effect increases as the temperature decreases. Thus an Eyring (or Arrhenius) plot should curve at low temperature ²⁴⁾ (Fig. 3). As a consequence, "straight" lines drawn through the experimental points will have a smaller slope and a lower intercept, thus leading to smaller apparent $\Delta H^\ddagger$ (or E_a) and lower apparent $\Delta S^\ddagger$ (or $\log A$) values. The contribution of tunneling is expected to be relatively unimportant in most compounds because of the heavy reduced masses and of the relatively high barriers (> 8 kcal/mole) involved. In addition, the error introduced by the tunneling curvature of Eyring plots just adds to the errors due to the method, which are at a maximum at the low (and high) temperature edge of the plot. This factor again favours the use of $\Delta G^\ddagger$ values and of a fixed $\Delta S^\ddagger$ value until more accurate experimental data become available²⁵⁾.

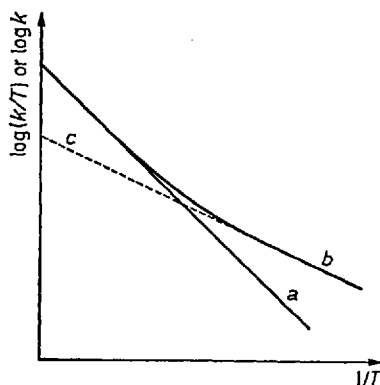


Fig. 3. Temperature dependence of reaction rates (Eyring or Arrhenius plots): *a* classical rates; *b* total rates taking into account the effect of tunneling; *c* type of extrapolated curve obtained from rate measurements over a limited temperature range

The inversion barriers determined by dielectric relaxation are subject to all the above sources of errors, and tunneling certainly becomes of importance as the barriers measured are very low (of the order of a few

²⁵⁾ In fact the $\Delta S^\ddagger$ values also incorporate the possible variations of the transmission coefficient κ , for which a fixed value of 1 is used. Thus in addition to the very large errors involved in determining $\Delta S^\ddagger$, the physical meaning of Eyring's entropy of activation is not clear ²⁵⁾.

kcal/mole). In addition, the smallness of the barriers introduces another inaccuracy factor in the determination of Arrhenius activation energies. When the energy barrier becomes comparable to RT , the apparent activation energy E_a obtained from Arrhenius plots cannot be taken as a measure of the energy barrier; at the limit no conclusions can be drawn about the value or the existence of a barrier ^{26,27}).

In conclusion, the following sections will make use nearly exclusively of inversion barriers determined by microwave spectroscopy and activation enthalpies obtained from DNMR and classical kinetic studies.

As medium effects may be important (see below), attention will be paid to selecting the literature results (when available) which minimize such effects, in order to deal with as comparable values as possible^{b)}.

3. Structural Effects on Nitrogen Inversion Barriers

Barriers to nitrogen inversion are strongly dependent on molecular structure and, as such, they may be considered as probes for understanding structural effects in molecules.

In the present section, structural factors will be described in terms of empirically or semi-empirically defined concepts using the language of molecular mechanics (*steric effects*) or of simple electronic structure theory (*electronic effects*). The separation of these various effects is often not possible and they may overlap in the same molecule ⁹³). Thus, an analysis in terms of structural factors may seem artificial and in the present section these factors will mainly be used for correlating experimental data, with the hope that such correlations may present a high enough degree of confidence to be usable in estimating before-hand inversion rates or barriers. Tables 1—6 (see pp. 317, 326—341, 352—355) list selected experimental results obtained for nitrogen inversion in a variety of molecules^{a)}.

3.1. Steric Effects

Essentially two types of steric effects ⁹³) will be considered:

- A) nonbonded interactions;
- B) ring strain due to the inclusion of the nitrogen site in a cyclic system.

^{b)} Rates of nitrogen inversion determined by the method of Saunders and Yamada ²⁸) are for water solutions, and thus incorporate an appreciable medium effect (see also Section 4).

^{a)} For earlier reviews on nitrogen inversion see: ²⁹), general review; ³⁷), nitrogen inversion in aziridines.

In looking for such effects, only compounds where the nitrogen substituents are expected to have similar electronic properties will be considered. During the inversion process the XNY angle θ [Eq. (1)] increases towards 120° ; thus, structural factors facilitating or hindering this angle opening will affect the barrier to inversion in an opposite fashion.

A. Non-Bonded Interactions

Van der Waals potential functions for non-bonded interactions display an attractive and a repulsive region ⁹³). Attractive interactions are small, too small to lead to a detectable effect on nitrogen inversion barriers in the present state of data accuracy. The repulsive portion of the curve is however very steep. Thus the *presence of bulky substituents* leads to appreciable nonbonded repulsions which are stronger in the pyramidal than in the planar state, where repulsions are partially relieved by the opening of the angle θ . As a consequence the pyramidal state is destabilized with respect to the planar TS and the inversion barrier is expected to decrease.

Thus in aziridines (17) and (22) replacing a N-CH₃ by a N-C(CH₃)₃ group leads to a ca. 2.5 kcal/mole barrier decrease. The same structural change produces an even larger effect in the oxaziridines (80) and (81) where the barrier decrease is larger than 6 kcal/mole.

The introduction of a gem-dimethyl group α to the inverting nitrogen site leads to a ca. 1.0–1.5 kcal/mole barrier decrease in aziridine derivatives (see 19, 35; 21, 34; 57, 63); a β gem-dimethyl group lowers the barrier by 0.5–1.0 kcal/mole in pyrrolidine derivatives (see 93, 95; 94, 99).

Various other examples may be found in the Tables. In particular, when the two invertomers are of different energy, the smallest inversion barrier corresponds to the epimer having the bulkiest groups *cis* to one another (see 74, 75, 78, 79, 83, 84) and in such cases often only one invertomer may be observed in the NMR spectrum as, for instance, in N-ethyl-*cis*-2,3-dimethylaziridine ⁴⁰). The 3 kcal/mole barrier lowering found in the N-chloroaziridine (75) as compared to (74) arises from the more important steric repulsions present in (75).

B. Ring Strain

Internal strain in cyclic systems ^{93,95}) incorporates angle strain (Baeyer strain), torsional strain (Pitzer strain) and transannular strain. In the case of nitrogen inversion, large effects are expected to arise from *angle strain* ^{b)}, the nature of the cyclic system imposing a value of the angle θ

^{b)} It should be noted that as an alternative to the molecular mechanics picture of angle strain, a hybridization picture may also be given (see ⁹⁶) and below).

Table 2. Activation parameters for pyramidal nitrogen inversion from NMR data: Aziridines and substituted aziridines^{a,b}

Com- pound No	Struc- tural Type	Substituent X on Nitrogen	Solvent ^{b)}	Ref.	Literature data ^{c)}		$\Delta G_c^{\ddagger e}$ kcal/mole	$\Delta H^{\ddagger e}$ ($\Delta S^{\ddagger} = +5$ eu) kcal/mole
					T_c (°C)	k_c (sec ⁻¹)		
17	A	-CH ₃	neat	39)	—	—	$E_a = 19 \log A = 11$ $(\Delta H^{\ddagger} = 18.2;$ $\Delta S^{\ddagger} = -10.7)$	$\Delta G_{100} = 22.3(?)$ 24.2(?)
18	A	-C ₂ H ₅	TCE	46)	115°	98	19.4	21.3
			neat	40)	108°	60	19.4	21.3
19	A	-CH ₂ C ₆ H ₅	D ₂ O	40)	>145°	<60	>21.3	>23.4
			neat	40)	105°	60	19.2	21.1
20	A	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	neat	40)	96°	69	18.6	20.4
21	A	-C ₆ H ₁₁	neat	40)	95°	51	18.8	20.6
22	A	-C(CH ₃) ₃	neat	37.41)	52°	24	17.0	18.6
23	A	-Adamantyl	CCl ₄	37.41)	41°	10	17.0	18.6
24	A	-CH ₂ OMe	CCl ₄	42)	30°	16.5	16.0	17.5

25	A	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CCl_4	42)			28	—	17.6	19.3
26	A	$-\text{CH}_2\text{OH}$	CCl_4	42)	65°		21.5	—	18.8	20.6
27	A	$-\text{C}_6\text{H}_5$	CS_2	43)	83°		50	—	11.7	12.9
28	A	$-\text{COOCH}_3$	VC	43)	— 40°		~10	—	7.1	7.8
29	A	$-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	VC	43)	— 138°		~10	—	9.9	10.8
30	A	$-\text{COCH}_3$	VC	43)	— 86°		—	—	< 6	—
31	A	$-\text{COC}_6\text{H}_5$	—	43)	< — 160°		—	—	< 6	—
32	B	$-\text{CH}_3$	CDCl_3 neat	44)	< — 155°		7	—	18.5	20.2
33	B	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CDCl_3	45)	CH_3 : 67.5° CH_3 : 61°		19	—	17.6	19.3
34	B	$-\text{C}_6\text{H}_{11}$	CDCl_3	46)	CH_3 : 54° CH_2 : 75°		12	—	17.6	19.2
35	B	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	CDCl_3	46)	CH_3 : 51° CH_2 : 73°		75	—	17.5	19.2
36	B	$-\text{C}_6\text{H}_4-p\text{OCH}_3$	CF_2Cl_2	47)	CH_3 : 51° CH_2 : 73°		10.5	—	17.5	19.1
			CDCl_3	46)	CH_2 : 79°		72	—	17.4	19.1
			CF_2Cl_2	47)	CH_3 : — 26°		73	—	17.7	19.5
			CDCl_3	46)	CH_3 : — 25° CH_2 : — 27°		50	$\Delta H^\# = 15.2 \pm 1$; $\Delta S^\# = 11.4 \pm 6$	12.5	13.7
			CF_2Cl_2	47)	CH_3 : — 49°		59	—	12.4	13.6
			CF_2Cl_2	47)	CH_3 : — 53°		46	—	12.4	13.6
			CHFCl_2	47)	CH_3 : — 107°		56	$\Delta H^\# = 13.6 \pm 1$; $\Delta S^\# = 10.4 \pm 6$	11.2	12.3
			CF_2Cl_2	47)	CH_3 : — 59°		56	—	11.0	12.1
			CHFCl_2	46)	< — 140°		—	—	10.0	11.0
			CF_2Cl_2	47)			49	—	8.2	9.0
			CHFCl_2	47)			55	—	10.7	11.8
			CHFCl_2	46)			—	—	< 7	—

50	B	$-\text{CF}_2-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$	CCl_4	50)	CH_3 : -39°	—	$E_a = 5.8$; $\log A = 7.8$ $(\Delta H^\ddagger = 5.3$; $\Delta S^\ddagger = -24.6)$	11.3	12.5
51	E	$-\text{CH}_3$	NB	51)	40°	2200	$E_a = 7.0$; $\log A = 6.1$ $(\Delta H^\ddagger = 6.4$; $\Delta S^\ddagger = -32.7)$	13.5 (from k_c) (?) 16.6 (from E_a) (?)	15.1 (?) 18.2 (?)
52	E	$-\text{C}_6\text{H}_5$	CCl_4	51)	$< -40^\circ$	—	—	—	—
53	—	$-\text{CF}_3$	neat	52)	25°	—	$E_a = 5.5$; $\log A = 8.7$ $(\Delta H^\ddagger = 5.0$; $\Delta S^\ddagger = -20.4)$	10.1	11.3

a) See also ref. 37 for a list of inversion rates in aziridines.

b) VC: vinylchloride; NB: nitrobenzene; HCB: hexachlorobutadiene; DCB: dichlorobenzene; Ac: acetone; Py: pyridine; CP: cyclopropane; TCE: tetrachloroethylene

c) k_c : inversion rate (in sec^{-1}) at coalescence temperature T_c (degrees Celsius); A (sec^{-1}), E_a (kcal/mole) preexponential factor and Arrhenius activation energy; $\Delta H^\ddagger$ (kcal/mole), $\Delta S^\ddagger$ (e. u.): Eyring enthalpy and entropy of activation given in the literature or calculated from E_a and A . The nature of the signals for which the data are reported is given as CH_3 : $k_c = \dots$, $T_c \dots$. k_c is calculated from $k_c = \pi \Delta\nu / \sqrt{2}$ (coalescence of two singlets) or $k_c = \pi (\Delta\nu^2 + 6 J^2)^{1/2} / \sqrt{2}$ (coalescence of an AB pattern), where $\Delta\nu$ is the chemical shift difference in Hz and J the coupling constant when exchange is slow; in some cases the temperature dependence of $\Delta\nu$ has been taken into account. The accuracy of k_c and T_c is not the same in all cases, but it is reasonable to expect that in most cases ΔG_c should be accurate to better than ± 0.5 kcal/mole (generally ± 0.3 kcal/mole). Questionable (because of lack of literature data, inaccurate or out of date measurements ...) values are noted: (?).

It should be noted that the absence of line splittings at low temperature may also be due to too small chemical shift differences and does not necessarily imply fast exchange.

Table 3. Activation parameters for pyramidal nitrogen inversion from NMR data: Aziridines and derivatives containing heteroatoms linked to the nitrogen atom^{a)}

	74		75		76		77 X = CH ₂ C ₆ H ₅ 78 X = H
	79		80 R = C ₆ H ₅ ; X = CH ₃ 81 R = C ₆ H ₅ ; X = C(CH ₃) ₃ 82 R = H; X = C(CH ₃) ₃		83 X = — CH ₃ 84 X = --- CH ₃		

Com- pound No	Struc- tural Type	Substituent X on Nitrogen	Solvent ^{a)}	Ref.	Literature data ^{a)}		$\Delta G_c^{\#a}$ kcal/mole	$\Delta H^{\#a}$ ($\Delta S^{\#} = +5$ eu) kcal/mole
					T_c (°C)	k_c (sec ⁻¹)		
54	A	-NH ₂	<i>p</i> -Xylene	53)	>150°	—	>22	—
55	A	-SO ₂ CH ₃	CDCl ₃	43)	-25°	25	12.8	14.0
56	A	-SOC ₆ H ₅	CDCl ₃	54)	0°	79	13.5	14.9
57	A	-SC ₆ H ₅	CDCl ₃	54)	-11°	71	13.0	14.3
58	A	-P(O)(C ₆ H ₅) ₂	CH ₂ Cl ₂	54)	-108°	48	8.2	9.0
59	B	-NH ₂	<i>p</i> -Xylene	53)	>150°	—	>22	—
60	B	-Cl	HCB	55,56)	>180°	—	>23.5	—
61	B	-Br	HCB	55,56)	>140°	—	>21.5	—
62	B	-SCH ₃	CDCl ₃	57)	CH ₃ : -21° CH ₃ : -3°	—	13.2 13.4	14.5 14.9
63	B	-SC ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	57)	CH ₃ : -58° CH ₃ : -23°	—	11.9 12.4	13.0 13.7
64	B	-SC(CH ₃) ₃	CDCl ₃	57)	CH ₃ : -25°	—	12.2	13.4
65	B	-SCCl ₃	CH ₂ Cl ₂ /CFCl ₃	57)	CH ₃ : -87°	—	9.1	10.0
66	B	-As(CH ₃) ₂	CH ₂ Cl ₂	46)	CH ₃ : -73° CH ₃ : -76°	24 22	10.3 10.1	11.3 11.1
67	B	-N=N-C ₆ H ₄ - <i>p</i> NO ₂	—	58)	CH ₃ : -62°	47	10.6	11.6

Table 3 (continued)

Com- pound No	Struc- tural Type	Substituent X on Nitrogen	Solvent ^{a)}	Ref.	Literature data ^{a)}		$\Delta G_c^\ddagger$ kcal/mole	$\Delta H^\ddagger$ ($\Delta S^\ddagger = +5$ eu) kcal/mole
					T_c (°C)	k_c (sec ⁻¹)		
68	B	-Si(CH ₃) ₃	CHF ₂ Cl	46)	< -160°	—	≤ 5.5 (?)	—
69	B	-Si(OCH ₃) ₃	CHF ₂ Cl	46)	< -160°	—	≤ 5.5 (?)	—
70	B	-P(OCH ₃) ₂	CHFCl ₂	46)	< -130°	—	≤ 6.7 (?)	—
71	C	-OCH ₃	<i>p</i> -Xylene	53)	> 130°	—	> 22	—
72	E	-Br	NB	51)	125°	1220	$E_a = 22.7$; $\log A = 13$ ($\Delta H^\ddagger = 21.9$; $\Delta S^\ddagger = -1.7$)	17.9 (from k_c) (?) 19.9 (?) 22.6 (from E_a) (?) 24.6 (?)
73	E	-F	NB	51)	> 190°	1890	> 20.5	—
74 ^{b)}	—	-Cl	CCl ₄	59, 60)	—	—	$k(80^\circ) = 2.08 \times 10^{-4}$ $k(110^\circ) = 2.5 \times 10^{-3}$	28.5 29.0
75 ^{b)}	—	-Cl	benzene	61)	—	—	$k(29.5^\circ) = 4.3 \times 10^{-5}$	25.2
76	—	—	DCB	49)	~150°	140	~21	~23
77 ^{b)}	—	—	C ₂ Cl ₄	63)	—	—	$k(70^\circ) = 1.33 \times 10^{-5}$	29.0
78 ^{b)}	—	—	C ₂ Cl ₄	63)	—	—	27.1 (70°)	28.8
79 ^{b)}	—	—	C ₂ Cl ₄	63)	—	—	26.3 (70°)	28.0

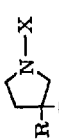
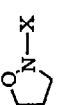
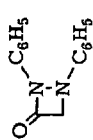
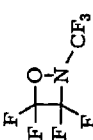
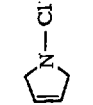
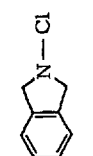
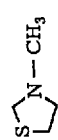
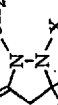
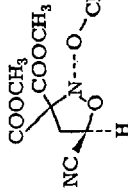
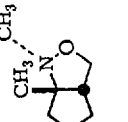
80 ^{c)}	—	—	C ₂ Cl ₄	64	—	—	—	$k(100.5^\circ) = 1.1 \times 10^6$ $\Delta H^\# = 34.1$; $\Delta S^\# = +5$ eu	—	34.1
81 ^{c)}	—	—	C ₂ Cl ₄	64)	—	—	—	$k(100.5^\circ) =$ 7850×10^6 ; $\Delta H^\# = 27.7$; $\Delta S^\# = +6$	—	27.7
82 ^{c)}	—	—	neat	46)	—	—	—	$\Delta G^\#(120^\circ) \sim 33$	—	~ 35
83 ^{b)}	—	—	C ₂ Cl ₄	65)	—	—	—	$\Delta G^\#(115^\circ) = 32.5$; $\Delta G^\#(120^\circ) = 32.4$	—	34.5
84 ^{b)}	—	—	C ₂ Cl ₄	65)	—	—	—	$\Delta G^\#(115^\circ) = 31.4$; $\Delta G^\#(120^\circ) = 31.4$	—	33.5

a) See footnotes b) and c) to Table 2.

b) Data from epimerization kinetics.

c) Data from racemization kinetics.

Table 4. Activation parameters for pyramidal nitrogen inversion from NMR data: Four and five membered cyclic amines and derivatives^{a)}

			
<i>F</i>	<i>G</i> R = H <i>H</i> R = CH ₃	<i>I</i>	
			
<i>91</i>	<i>92</i>	<i>100</i>	<i>101</i>
			
<i>102</i>	<i>103</i>	<i>104</i> R = H; X = CH ₂ C ₆ H ₅ <i>105</i> R = H; X = CH ₃	<i>106</i>
			<i>111</i>
<i>110</i>			

Com- pound No	Struc- tural Type	Substituent X on Nitrogen	Solvent ^{a)}	Ref.	Literature data ^{a)}		$\Delta G_c^\ddagger$ kcal/mole	$\Delta H^\ddagger$ ($\Delta S^\ddagger = +5$ eu) kcal/mole
					T_c (°C)	k_c (sec ⁻¹)		
85	F	-CH ₃	CFCl ₃	55)	CH ₃ : -105°	35	8.2	9.0
					CH ₃ : -108°	32	8.3	9.1
86	F	-NH ₂	CH ₂ Cl ₂	46)	CH ₂ : -65°	41	10.2	11.2
					CH ₃ : -74°	22	10.3	11.3
87	F	-ND ₂	CFCl ₃	46)	CH ₂ : -70°	44	9.9	10.9
					CH ₃ : -82°	23	9.8	10.8
88	F	-NO ₂	CFCl ₃	46)	< -100°	—	< 8	—
89	F	-Cl	CH ₂ Cl ₂	55)	CH ₃ : -43°	18	11.6	12.7
					CH ₃ : -47°	13	11.9	13.0
			CFCl ₃	55)	CH ₂ : -46°	19	11.4	12.5
					CH ₃ : -56°	11	11.5	12.6
90	F	-Br	CH ₂ Cl ₂	55)	CH ₃ : -56°	11	11.5	12.6
91	—	-N<C ₆ H ₅	acetone	66)	-1°	—	13.3	14.7
92			CFCl ₃	67)	-30°	2.10 ³	10.3	11.5
93	G	-CH ₃	CH ₂ Cl ₂	68, 62)	-107°	—	7.9	8.7
94	G	-Cl	CF ₂ Cl ₂	69)	-64°	58	10.4	11.4

Table 4 (continued)

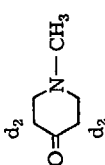
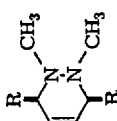
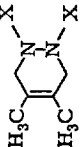
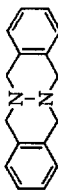
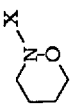
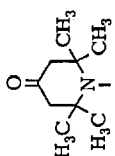
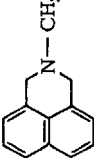
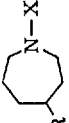
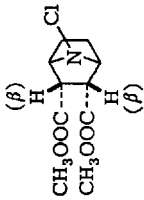
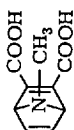
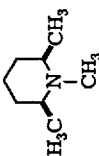
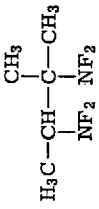
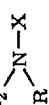
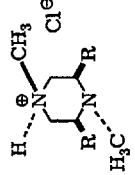
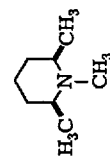
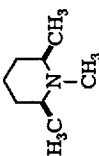
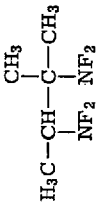
Com- pound No	Struc- tural Type	Substituent X on Nitrogen	Solvent ^{a)}	Ref.	Literature data ^{a)}		$\Delta G_c^{\ddagger a)}$ kcal/mole	$\Delta H^{\ddagger a)}$ ($\Delta S^{\ddagger} = +5$ eu) kcal/mole
					T_c (°C)	k_c (sec ⁻¹)		
95	H	-CD ₃	CH ₂ Cl ₂	68)	-117°	—	7.4	8.2
96	H	-ND ₂	CH ₂ Cl ₂	68)	-98°	—	8.5	9.4
97	H	-OH	CDCl ₃ D ₂ O	68) 68)	-11° +30°	— —	13.0 15.0	14.3 16.5
98	H	-Br	CFCI ₃	68)	-98	—	8.5	9.4
99	H	-Cl	CH ₂ Cl ₂ CFCI ₃	68) 68)	-79° -87°	— —	9.5 9.0	10.4 9.9
100	—	-Cl	CFCI ₃	68)	-98°	—	8.5	9.4
101	—	-Cl	CFCI ₃	68)	-92°	—	8.8	9.7
102	—	-CH ₃	CH ₂ Cl ₂	68)	-100°	—	8.6	9.5
103	—	-N<	CH ₂ Cl ₂	70)	-45°	—	11.1	12.2
104	—	-N<	Acetone-d ₆	73)	-29°	—	11.7	12.8
105	—	-N<	Acetone-d ₆	73)	-49°	—	10.7	11.8
106	—	-N<	CDCl ₃	79)	CH ₂ : -29°	—	12.1	13.3

107	I	-CH ₃	CDCl ₃ D ₂ O	71) 71)	42° 62°	— —	— —	15.6 16.9	17.2 18.6
108	I	-CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Cl ₂	74)	+5°	15	—	14.8	16.2
109	I	-CH ₂ OCH ₃	CH ₂ Cl ₂	74)	-74°	34	—	10.3	11.3
110 ^{b)}	—	(-O) ₂	CDBr ₃	72)	—	—	$E_a = 29.2$; $\log A = 14.2$ ($\Delta H^\ddagger = 2.85$; $\Delta S^\ddagger = +3.9$)	27.0(+100°)	28.7
111	—	-O-	CS ₂ CDCl ₃ CH ₃ OH/H ₂ O	75) 75) 75)	-32° -21° -18°	4.3 4.5 2.5	— — —	13.3 14.0 14.4	14.5 15.3 15.7

a) See footnotes b) and c) of Table 2.

b) Data from kinetics of racemization.

Table 5. Activation parameters for nitrogen inversion from NMR data: Cyclic (>five membered), bicyclic and acyclic amines and derivatives^{a)}

						
112	113	114 R = H 115 R = C ₆ H ₅	116 X = CH ₃ 117 X = CH ₂ C ₆ H ₅	118 X = CH ₃ 119 C ₆ H ₅	120	121
						
122 X = CH ₃ 123 X = CH(CH ₃) ₂ 124 X = CH ₂ OCH ₃	125	126	127 R = H; X = CD ₃ 128 R = H; X = Cl 129 R = C(CH ₃) ₃ ; X = Cl	130	131	132
						
133 X = CD ₃ 134 X = Cl	135 X = CD ₃ 136 X = Cl	137	138 A	139 X = CH ₃ 140 X = Cl	147	148
						
138 B	139 X = CH ₃ 140 X = Cl	141 R = CH ₂ C ₆ H ₅ ; X = NH ₂ 142 R = CH ₃ ; X = N(CH ₃) ₂ 143 R = CH ₂ C ₆ H ₅ ; X = Cl 144 R = CH ₃ ; X = OCH ₃ 145 R = CH ₂ C ₆ H ₅ ; X = CH ₃	146 A R = H 146 B R = CH ₃	147	148	149

Com- pound No	Struc- tural Type	Substituent X on Nitrogen	Solvent ^{a)}	Ref.	Literature data ^{b)}		$\Delta G_c^{\ddagger a)}$ kcal/mole	$\Delta H^{\ddagger a)}$ ($\Delta S^{\ddagger} = +5$ eu) kcal/mole
					T_c (°C)	k_c (sec ⁻¹)		
112	—	—H	Ac.	80)	—50°, —60°	780	9.7	10.8
113	—	—CH ₃	CHFCl ₃	162)	—94°	126	8.6	9.5
114	—	—N<	CF ₂ Cl ₂	76)	—20°	—	12.0	13.2
115	—	—N<	CF ₂ Cl ₂	76)	—1°	—	13.3	14.7
116	—	—N<	CF ₂ Cl ₂	76)	—14.5°	—	12.3	13.6
117	—	—N<	Py—d ₅ /Ac—d ₆	78)	—27°	—	12.0	13.2
118	—	—N<	Py—d ₅ /Ac—d ₆	78)	—27°	—	12.0	13.2
119	—	—N<	Py—d ₅ /Ac—d ₆	78)	—23°	—	12.2	13.4
120	—	—N<	Py—d ₅ /Ac—d ₆	78)	—	—	12.4	—
121	—	—N<	CP	81)	CH ₃ : —24°	—	11.8	13.0
122	—	—O—	Hexane	71a)	3°	—	13.7	15.1
	—	—	D ₂ O/CH ₃ OD (4/1)	71a)	33°	—	15.0	16.5
123	—	—O—	CH ₂ Cl ₂	74)	—46°	8	12.5	13.6
124	—	—O—	CH ₂ Cl ₂	74)	—51°	25	11.5	12.6

Table 5 (continued)

Com- pound No	Struc- tural Type	Substituent X on Nitrogen	Solvent ^{a)}	Ref.	Literature data ^{a)}		$\Delta G^\ddagger_a$ kcal/mole	$\Delta H^\ddagger_a$ ($\Delta S^\ddagger = +5$ eu) kcal/mole
					T_c (°C)	k_c (sec ⁻¹)		
125	—	—	CHFCI ₂	46)	CH ₂ : -106° CH ₃ : -115°	92	8.1	9.0
	—	—				17	8.2	9.0
126	—	—	CDCl ₃ D ₂ O/CD ₃ OD (1/3)	82) 82)	-72° -50°	— —	9.7 10.9	10.7 12.0
127	—	-CD ₃ -CH ₃	CHF ₂ Cl CHF ₂ Cl	162) 62)	-140° -125°	36 44	6.4 7.3	6.9 8.0
128	—	-Cl	CHFCI ₂	162)	-100°	40	8.4	9.3
129	—	-Cl	CHFCI ₂	46)	-90°	39	8.9	9.8
130	—	-N<	Pentane	83)84)	8°	—	14.1	15.5
							$\Delta H^\ddagger = 16.2$ $\Delta S^\ddagger = +7.6$	
			CDCl ₃	83)	15.5°	—	14.5	15.9
							$\Delta H^\ddagger = 16.9$ $\Delta S^\ddagger = +8.3$	
131	—	-N<	D ₂ O	83)	47°	—	16.1	17.7
132	—	-N<	Pentane	83.84)	-26°	—	12.8	14.0
133	—	-CD ₃	Pentane	83)	-37.5°	—	11.8	13.0
134	—	-Cl	CHFCI ₂	162)	-98°	56	8.4	9.3
135	—	-CD ₃	CHFCI ₂	162)	-54°	47	10.6	11.7
			CHFCI ₃	162)	-92°	42	8.8	9.7

136	—	—Cl	CH ₂ Cl ₂	162)	—65°	46	—	10.1	11.1
137	—	—Cl	HCb	46)	H(β): 140 $\pm$ 10°; 70 $\pm$ 10	—	—	21 $\pm$ 1	23 $\pm$ 1
138A	—	—CH ₃	DMSO-d ₆	157)	~96°	~22	—	19.5	21.3
138B	—	—Cl	CCl ₄	87)	—	—	k(23°) = 2.5 $\times$ 10 ⁻⁵	23.5(23°)	25.0
139	—	—CH ₃	CH ₂ Cl ₂	46)	CH ₂ : -80 $\pm$ 10°; 70 $\pm$ 25	—	—	9.5 $\pm$ 1	10.5 $\pm$ 1
140	—	—Cl	CDCl ₃	46)	CH ₂ : 0 $\pm$ 10°; 70 $\pm$ 25	—	—	14 $\pm$ 1	15.5 $\pm$ 1
141	—	—NH ₂	CFCl ₃ /CH ₂ Cl ₂	85)	—95°	—	—	8.5	9.4
142	—	—N(CH ₃) ₂	CF ₂ Cl ₂	92)	CH ₂ : -130°	135	—	6.8	7.4
143	—	—Cl	CH ₂ Cl ₂	46)	-75°	40	—	9.6	10.6
144	—	—OCH ₃	Hexane	86)	-16°	35	E _a = 12.9; log A = 12.9 ($\Delta H^\ddagger$ = 12.3; $\Delta S^\ddagger$ = -1.7)	13.0	14.3
145	—	—CH ₃	VC	166)	-137°	86	—	6.5	7.2
146A ^{b)}	—	—CH ₃	H ⁺ /H ₂ O ^{b)}	28)	—	—	k(25°) = 2 $\times$ 10 ⁵	8.4(25°)	9.9
146B ^{b)}	—	—CH ₃	H ⁺ /H ₂ O	88)	—	—	k(44°) = 2 $\times$ 10 ⁵	7.7(44°)	9.3
147 ^{b)}	—	—CH ₃	H ⁺ /H ₂ O	89)	—	—	k(33°) = 1.5 $\times$ 10 ⁴	9.3(33°)	10.8
148	—	—	H ⁺ /H ₂ O	90)	—	—	k(33°) = 500	11.0(33°)	12.5
			NB	94)	> 147°	> 3600	—	> 18.0	> 20.1

a) See footnotes b) and c) to Table 2.

b) Results obtained using the method of Saunders and Yamada 28).

upon the nitrogen site. It is seen from the data in Tables 1–5 that including the nitrogen site in a three-membered ring ($\theta \sim 60^\circ$) strongly hinders the opening of θ , destabilizes the TS with respect to the pyramidal form and leads to a very marked increase in inversion barrier (of the order of 15 kcal/mole) as compared for instance to the corresponding five-membered cyclic systems ($\theta \sim 105\text{--}110^\circ$) (see: 32 and 95; 77 and 103; 80 and 107; 74 and 99; see also: aziridine, 16, and dimethylamine 9). The ring strain effect is more pronounced for the diazirine (77), oxaziridine (80) and N-chloroaziridine (74) systems (ca. 17 kcal/mole barrier increase), where the barrier to inversion is higher, than for aziridines (18; 32) (ca. 11 kcal/mole increase). The strain effect of a four-membered ring is much smaller ($\theta \sim 90\text{--}95^\circ$) (see 85; 91; 89), and amounts to ca. 1 or 2 kcal/mole with respect to the corresponding five-membered ring systems.

The inversion barrier increases again in the six-membered ring systems (112, 113, 114) and then decreases in the seven-membered rings (127, 128). In these cases, although angle strain also plays a role (slight C–N–C angle opening is expected in seven-membered cyclic systems^{95,97}) torsional strain is expected to contribute to the barrier height.

In the series of N–CH₃ cyclic tertiary amines the relative order of barrier heights as a function of ring size is:

$n=3$ (17; 32) $> n=6$ (113) $\sim n=4$ (85) $> n=5$ (93, 95) $> n=7$ (127) $\sim$ acyclic (145).

Barriers of ca. 6–7 kcal/mole may be expected for larger ring systems.

In the case of *bicyclic systems* (133–140) there are not yet enough data available for a detailed discussion to be given. The barriers obtained for the bicyclo [2.2.2]octane (133, 134) and the bicyclo[3.3.1]nonane (139, 140) compounds are in the range expected for the corresponding monocyclic systems. In the case of the bicyclo[3.2.2]nonane derivatives 135 and 136 the inversion barriers are larger than in the seven-membered ring compounds 127 and 128.

The most remarkable effect is found for 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane compounds (137, 138A, 138B). The barriers measured in these systems are comparable to those found in the corresponding aziridines and are thus much higher than expected on the basis of angle strain ($\theta \sim 95^\circ$ in 137, 138)⁹. The origin of this "bicyclic effect" is not yet clear, but an important contribution may arise from destabilization of the TS by repulsions between the nitrogen lone pair and the bonding electrons in both two carbon bridges of the bicyclic system.

⁹ The C(1)–C(7)–C(4) angle is equal to 96° in norbornane⁹⁸.

3.2. Electronic Effects

In the present section we shall try to rationalize the variations in inversion barrier in terms of a certain number of electronic effects characterizing the modes of electronic structure changes brought about especially by atoms or groups directly linked to the inverting nitrogen site. In many cases, different effects may be operative in the same compound and their relative contributions are difficult to separate. A discussion of the relation between such effects and more detailed theoretical treatments will be given below (Section 5).

A. ($p-p$) π Conjugation

Conjugation of the nitrogen lone pair with an adjacent π -system is greater in the planar TS, where the lone pair is in a pure p orbital, than in the pyramidal state, where the lone pair orbital is s, p hybridized. The presence of such conjugative interactions is expected to lead to two types of changes: a geometrical change: the nitrogen site becomes less pyramidal; and an energetic change: the nitrogen inversion barrier decreases. For instance, in the case of formamide 13, the conjugation of the nitrogen lone pair with the carbonyl group flattens the nitrogen pyramid ($\varphi \sim 17^\circ$; ³⁵) and decreases the inversion barrier (1.1 kcal/mole) with respect to ammonia ($\varphi = 61^\circ$; 5.8 kcal/mole). The same holds for cyanamide 11, nitramine 14, and aniline 10 where the nitrogen inversion barrier decreases as the nitrogen site becomes more planar (11, $\varphi \sim 38^\circ$; 14, $\varphi \sim 51^\circ$; 10, $\varphi \sim 39^\circ$ ³²⁻³⁴). Microwave data are in agreement with a planar nitrogen site in pyrrole ⁹⁹.

Although the various groups capable of ($p-p$) π conjugation are of different size and thus lead to different steric effects, the influence of conjugation in lowering the inversion barrier is beyond doubt, the amount of decrease depending both on the conjugative ability and on the size of the group.

The tables show examples for the following conjugative substituents: $-\text{C}_6\text{H}_5$ (10, 27, 36-41, 52), $-\text{COR}$ (13, 28-31, 42), $-\text{CN}$ (11), $-\text{NO}_2$ (14, 88).

An interesting case is that of $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{O}-\text{NH}_2$ where one nitrogen site is found to be very nearly planar ($\text{H}_2\text{N}-\text{CO}$) whereas the other one is strongly pyramidal ($\text{O}-\text{NH}_2$) ¹⁰⁰.

In the case of aziridines, the angle strain of the cyclic system opposes the tendency of conjugative groups to render the nitrogen site less pyramidal. The pyramidal angle φ is found to be of ca. $50^\circ-60^\circ$ in N-benzoylaziridine derivatives ¹⁰¹. The weakening of carbonyl-nitrogen lone-pair conjugation in N-CO-R aziridines ^{43,102} leads both to lower barriers to rotation about the N-CO bond (< 6 kcal/mole; ⁴³) and to

higher nitrogen inversion barriers (30, 31 < 6 kcal/mole; 28, 7.8 kcal/mole) than in acyclic amides (rotation barriers of ca. 20 kcal/mole ^{17b}); inversion barriers presumably of the order of 1 or 2 kcal/mole, see 13).

The N-COOCH₃ (28) and N-CON(CH₃)₂ (29) aziridines display appreciably higher barriers to inversion than the N-acyl aziridines (30, 31). The conjugative ability of the -OCH₃ and -N(CH₃)₂ groups decreases the conjugation between the aziridine nitrogen and the carbonyl group, thus increasing the barrier to nitrogen inversion; the effect is larger for -N(CH₃)₂ which is a better conjugative group than -OCH₃.

In the homogeneous series of aziridines 36-41 where the nitrogen site bears an -C₆H₄-Y group, one observes a decrease in inversion barrier which parallels the ability of the substituent Y to withdraw electron density from the aromatic ring. The barrier decreases in the order:



B. (*d-p*) π Conjugation^{d)}

When elements with low-lying *d* orbitals are directly attached to the nitrogen site, it is possible to imagine conjugation of the lone pair with an empty *d* orbital ((*d-p*) π overlap). As for (*p-p*) π conjugation, the effect is expected to be more pronounced in the planar TS than in the pyramidal configuration, leading to a decrease in inversion barrier. Furthermore, (*d-p*) π conjugation should be more pronounced for second-row elements (Si, P, S, Cl) than for third or higher row elements (As, Se, Br . . .) as the overlap of the 2*p* lone pair with a 3*d* orbital is larger than with a 4*d* orbital.

Aziridines bearing Si (68, 69), P (58, 70), S (55-57, 62-65), As (66) on nitrogen display low inversion barriers, especially in the case of Si and P^e).

It has also been found that the nitrogen site is planar in silylamines, e.g. (SiH₃)₂NH, [Si(CH₃)₃]₂NH, (SiH₃)₂NCH₃ ¹⁰⁵); see also ⁷⁷) ^f).

Thus the nitrogen inversion barriers are found to be small and the nitrogen sites are planar in those compounds (especially N-Si) where (*d-p*) π conjugation might be important. There is, however, no indication about the existence and the effect of such conjugation, and a separation from other factors, which may also account for the low barriers (especially inductive electron release by the silicon atom), is not possible at this stage (see the theoretical study of H₂N-SiH₃; section 5.4B).

^d) The role of *d* orbitals is also discussed in Section 5.

^e) For an IR study of conjugation effects in N-P aziridines see ¹⁰³). Nitrogen inversion seems also to be fast in N-Sn aziridines ¹⁰⁴).

^f) Trigermylamine (GeH₃)₃N is non-planar ¹⁰⁶).

C. Effect of Heteroatoms

Substituent electronegativity. Electron repulsion effects

The effects of substituent electronegativity, electrostatic and electron repulsion interactions are very difficult to separate as electronegative substituents also bear lone pairs which lead to repulsive interactions.

Within the hybridization scheme, electronegative substituents on nitrogen are expected to increase the *s* character of the lone pair orbital ⁹⁶. As the lone pair is in a *p* orbital in the transition state, such substituents should increase the barrier to nitrogen inversion.

The electronegativity value of a given substituent is not an accurate parameter; however, one may characterize a substituent by the electronegativity of the central atom or of the whole group as estimated in the literature ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Fig. 4 represents a plot of barrier heights versus electronegativity for a series of compounds. It should be unnecessary to stress the *crudeness* of such a plot, but some special features seem to emerge.

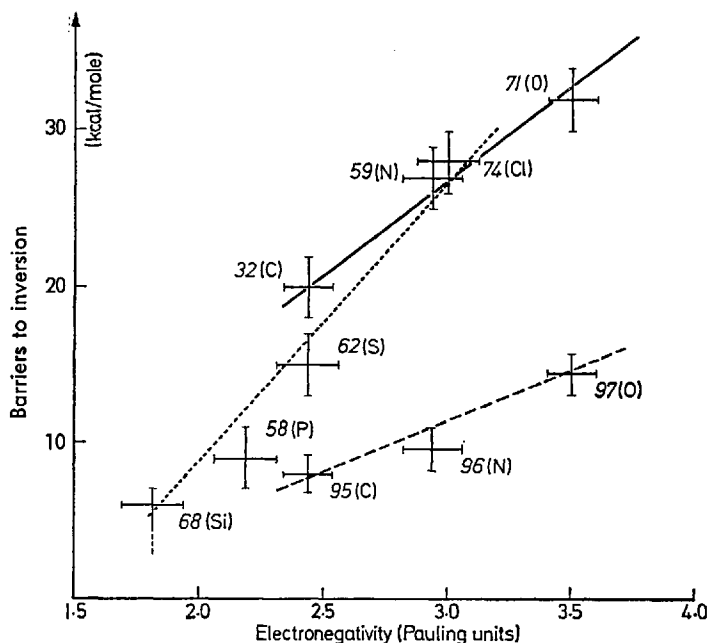


Fig. 4. Plot of barriers to nitrogen inversion versus the Pauling electronegativity index of various substituents linked to nitrogen. The compound taken as reference is indicated by its number (see Tables 2-5) and the changing substituent is given in parentheses. One could also have used the sum of the electronegativities of all three substituents on nitrogen

There is a marked barrier increase along the series N-CH_3 , N-NH_2 , N-OR in a series of aziridines⁶⁾ (32, 59, 71) and in pyrrolidines (95, 96, 97) as substituent electronegativity increases.

Such effects have been observed in a great variety of monocyclic, bicyclic and acyclic N-chloro amines, hydrazine and hydroxylamine derivatives (see Tables 2–5). When two electronegative substituents are attached to the same nitrogen site a very large barrier increase is expected; this is the case for the $\text{N-methoxy-1,2-oxazolidine}$ 110 and for the N-difluoroamine 148 where the presence of two oxygen or two fluorine atoms leads to barriers of ca. 29 kcal/mole and ≥ 20 kcal/mole respectively. A barrier of ca 60 kcal/mole has been estimated for NF_3 140). Such very high barriers are also found in N, O, Cl bearing aziridines where both electronegativity and strain effects are operative (Table 3). In the case of second-row substituents (Cl : 74; SCH_3 : 62; $-\text{P(O)(C}_6\text{H}_5)_2$: 58; $-\text{Si(CH}_3)_3$: 68) (Fig. 4), the barrier appears to be somewhat lower than for first-row substituents of similar electronegativity especially at low electronegativities and except for chlorine. Such a "second-row effect" might arise from ($d-p$) π overlap, but could also be an artefact due to the crudeness of the plot.

In addition to polarity effects due to electronegativity differences, *polarisability* should also be considered. The larger polarisability of second row substituents and of bonds with second row atoms may contribute to the occurrence of a specific "second row effect".

Substituents bearing electronic lone pairs may also increase the inversion barrier through *electron repulsion interactions* with the nitrogen lone pair, which are higher in the TS than in the GS. On the other hand, electrostatic *dipole-dipole interactions* are expected to decrease in the TS where the contribution of the nitrogen lone pair to the local dipole moment vanishes.

It is also necessary to consider the electrostatic nuclear-electron attraction or nuclear-nuclear repulsion effects brought about by the various substituents and which may differ greatly from one substituent to another.

Finally, steric effects also contribute. Thus it seems wiser at this stage to consider empirical substituent effects as an unseparable whole. Relationships like the barrier-electronegativity "correlation" shown in Fig. 4 are at best crude empirical leads without physical explanatory power, but which may nevertheless be of some practical use.

⁶⁾ The inversion barriers for compounds 59 (ca. 26–27 kcal/mole) and 71 (ca. 30–32 kcal/mole) have been estimated from the values obtained for diaziridines and oxaziridines (Table 3) and from a study of substituent effects in pyrrolidines⁶⁸⁾. From Fig. 4 barriers of ca. 40 and 18–20 kcal/mole may be estimated for N-fluoro aziridines and N-fluoro pyrrolidines respectively.

When one considers such total substituent effects for different types of structure, it is found that there are *structural effects on substituent effects*, i.e. the change in barrier brought about by a given substituent with respect to the parent tertiary amine depends on the molecular structure. Thus, the barrier-raising effect of N, O, Cl heteroatoms is ca. 6 kcal/mole higher in aziridines (32, 77, 83, 74) than in the corresponding pyrrolidines (95, 103, 107, 99) ⁶⁸⁾ and slightly higher (ca. 1 kcal/mole) in azetidines (85, 86, 89) than in pyrrolidines. It is seen that the effect of replacing a N-CH₃ by a N-Cl group varies markedly from one type of structure to another (see for instance 32, 74; 85, 89; 95, 99; 127, 128; 133, 134; 135, 136).

There is presently not much evidence for the influence of heteroatoms not directly linked to the inverting nitrogen except for fluoroalkyl amines. The presence of α fluorine atoms, as in N-C-F groups, leads to a decrease in inversion barrier (see 47-50, 53).

Stabilization of the TS by bond-no bond resonance (C-F hyperconjugation) has been suggested for explaining this effect. However, a study of carbanion stabilization by fluoroalkyl groups favours an inductive field effect over fluorine hyperconjugation ¹¹⁰⁾. Various dipole-dipole interactions may also contribute to the barrier decrease. Thus the barrier-lowering effect of fluoro alkyl groups might arise at least in part from a destabilization of the GS. Similar barrier-lowering effects seem to be present in compounds containing N-C-O groups (24; 109). Nitrogen sites coordinated to transition metals have been found to invert slowly, the corresponding barriers being of the order of 10-15 kcal/mole ⁹¹⁾.

D. Tentative Generalization

Using the results discussed above one may try to draw a schematic picture of the effect of substituents on nitrogen inversion barriers in terms of the electronic redistributions they are producing. This picture and the discussed electronic factors should be considered as *ad hoc* reasoning based on the "effects" described above, rather than as a real physical explanation.

One may distinguish π effects and σ effects concerning respectively the nitrogen lone pair and the three N-X σ bonds. π effects have a more pronounced influence on the TS than on the GS, the reverse holding for σ effects.

π effects:

— delocalization of the nitrogen lone pair by conjugation diminishes the lone pair electron density and leads to a barrier *decrease*, through stabilization of the TS;

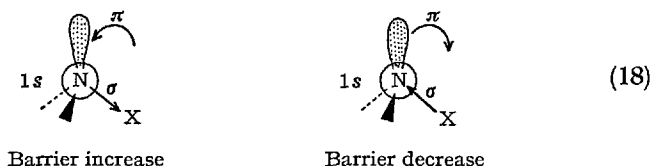
— accumulation or localization of electron density in the nitrogen lone pair by electron repulsion destabilizes the TS more than the GS and leads to a barrier *increase*. (This type of effect has also been described as “conjugative destabilization”⁷²). For a discussion of electron pair repulsion see also ref. 111).

σ effects:

— electron attraction away from nitrogen along a σ bond *increases* the inversion barrier^{b)};

— electron donation towards the nitrogen site along a σ bond *decreases* the inversion barrier¹⁾.

These effects may be summarized as follows:



These effects could also be formulated within the hybridization scheme:

Nitrogen inversion represents a $sp^n \rightarrow p$ promotion of the nitrogen lone-pair electrons. Effects which increase s character in the GS (electro-negative substituents, also angle strain⁹⁶) increase the inversion barrier (and conversely); effects which increase the p character in the GS

^{b)} This effect may be ascribed to a relative stabilization of the GS with respect to the TS. As the GS is more compact than the TS, electronic repulsions between the three σ bonds are larger, so that an electron-attractive substituent, which decreases the electron density in the bonds and in the vicinity of the nitrogen atom, produces a larger decrease in these bond-bond repulsions in the GS than in the TS. One might then even try to “rationalize” the larger barrier increase produced by a given electro-attractive substituent in aziridines as compared to pyrrolidines, for instance: aziridines being more compact molecules because of the smaller endocyclic angle, one might expect that introducing an electro-attractive substituent both stabilizes the GS more and stabilizes the TS less than in pyrrolidines. Interactions between the bonding electrons and the $1s$ electrons on nitrogen are also expected to favour the GS with respect to the TS where the nitrogen site becomes more electronegative (sp^2) and attracts more electron density along the σ bonds, thus leading to increased $1s$ (on N)-bond repulsions (see also discussions in section 5.4.B).

¹⁾ In this case accumulation of electron density in the σ bonds leads to greater electronic repulsions (bond-bond, $1s(N)$ -bond) in the pyramidal state, which is therefore destabilized with respect to the TS. This is an alternative way (to be preferred to $(d-p)\pi$ bonding; see section 5.4.B) of accounting for the low barriers found for nitrogen sites bearing electron releasing second-row substituents (for instance, N-silylamines).

(conjugation; angle opening) decrease the inversion barrier (and conversely).

3.3. Distinction of Nitrogen Inversion from Other Rate Processes

As pointed out in Section 2, there are cases where both nitrogen inversion and another process, ring inversion or internal rotation, may occur together in the same molecule. It then becomes difficult to decide which process is being observed. If the two processes correspond to two distinct transition states they may, in principle, be observed separately (for instance, two different types of coalescence in NMR spectra). The two processes may also occur together by an intermediate mechanism, through a *single* transition state in the potential surface; then the question of distinguishing them loses its meaning.

In order to resolve the ambiguity one may make use of well-chosen structural effects which modify in a known fashion the barrier of one of the possible processes. Thus, if one has to distinguish between nitrogen inversion in R_2NX and internal rotation about the R_2N-X bond, one may for instance use the following procedures:

1. introducing the nitrogen site into a strained system (e.g. a three-membered ring),
2. conjugating the nitrogen with one or two carbonyl (or other) groups (as in amide or succinimide derivatives).
3. increasing the bulk of the substituents on nitrogen.

If the process which is being observed (generally by NMR spectroscopy) is nitrogen inversion, procedure 1 should increase markedly the inversion barrier, 2 and 3 should decrease it (the barrier should even disappear in succinimide derivatives). These procedures have been used for instance for distinguishing between nitrogen inversion and hindered rotation about the N-O, N-S and N-P bonds in hydroxylamines ¹¹²), sulfenamides ^{57,113}) and amino phosphines ¹¹⁴).

In the case of the acyclic hydrazine *141*, *142* and hydroxylamine *144* derivatives, both nitrogen inversion and hindered rotation is present. The results have been interpreted in terms of nitrogen inversion ^{85,86,92}) in agreement with the magnitude of the substituent effects in the series *141*, *143*–*145* which are similar to those obtained for the corresponding pyrrolidine derivatives (*95*–*97*, *99*). However, steric effects would favour hindered rotation about the N-O bond as the observed (NMR) process in acyclic hydroxylamines ¹¹²).

Ring inversion may occur together with nitrogen inversion. The barriers to inversion of the four-membered ring in azetidines and of the five-membered ring in pyrrolidines are very low (1.3 kcal/mole and less than 0.5 kcal/mole respectively ¹¹⁵) so that ring inversion is much faster than nitrogen inversion, which is thus the process observed by NMR.

In the case of piperidine derivatives, the identification of the process is difficult, as inversion of the six-membered ring and nitrogen inversion are expected to have similar barriers ⁶⁹). The ambiguity can be removed by introducing an sp^2 carbon in the ring (carbonyl or $C=CH_2$ group) as in 4-piperidones (113; 125) ⁴⁶). The barrier to ring inversion is then expected to be much lower (cyclohexanone: < 5.2 kcal/mole; methylene cyclohexane: 7.7 kcal/mole ¹¹⁶) and the process observed in compounds 113 and 125 is nitrogen inversion. The same is true for cyclohexene type compounds and, for instance, both nitrogen inversion (barrier of 12.3 kcal/mole) and ring inversion (barrier of 8.2 kcal/mole) have been observed for compound 116 ⁷⁶).

Because of pseudorotation, inversion of the seven-membered ring is very fast (barrier of the order of 2 kcal/mole ^{97,117}) so that the rate process observed in compounds 127–129 must be nitrogen inversion. In eight-membered cyclic amines the nitrogen inversion barrier is expected to be of the same order as the ring inversion barrier (7.7 kcal/mole ¹¹⁸); however, in this case introducing a carbonyl group does not lead to a marked decrease in ring inversion barrier ¹¹⁹). The ring inversion-nitrogen inversion ambiguity in the tetrahydro-1,2-oxazines 122–124 is not entirely resolved although the results presently available favour nitrogen inversion as the observed process.

3.4. Structural Effects on Planar Nitrogen Inversion

Table 6 gives a list of selected data on planar nitrogen inversion, the process depicted in Eq. (2) (Section 1 above), by which two bent sp^2 type nitrogen sites interconvert through a linear transition state.

A. Planar Nitrogen Inversion Versus Rotation about the $C=N$ bond

Before discussing structural effects on barrier heights, it is necessary to distinguish between the two processes: planar nitrogen inversion and rotation about the $C=N$ bond, which may both lead to interconversion of the isomers. Rotation about a non-activated $C=N$ double bond is expected to be hindered by an energy barrier similar to the ethylene barrier, i.e. of the order of 50–60 kcal/mole ^{121,132}). Thus, alkyl- and presumably also aryl-substituted imines, which show interconversion barriers below 30 kcal/mole (Table 6), undergo nitrogen inversion¹⁾.

The situation is less clear when heteroatoms are present which may perturb appreciably the $C=N$ bond and eventually bring the barrier to rotation below the barrier to inversion.

¹⁾ This is also supported by calculations on $CH_2=NH$ (see Section 5).

The main procedure used for deciding whether rotation or inversion is occurring, consists in studying structural effects on the barrier height and comparing them with similar effects on pyramidal nitrogen inversion. It rests on the reasonable hypothesis that both pyramidal and planar inversion processes should show a similar dependence on structural factors. Medium effects have also been considered ¹²⁵⁾. Detailed studies of substituent effects in alkyl- or aryl-substituted ¹²⁰⁻¹²²⁾ as well as in heteroatom-bearing ^{121,123-126)} imines display strong analogies with results obtained for pyramidal nitrogen inversion. It thus seems reasonable to admit that the observed process is probably planar nitrogen inversion, although in specific cases important perturbations by substituent effects may render rotation about the C=N bond easier than nitrogen inversion or may lead to a single TS in the rotation-inversion potential energy surface. In carbodiimides (see 187 for instance), both barriers are calculated to be of similar energies ¹⁶⁵⁾.

B. Steric Effects

Steric effects are greater in the bent GS than in the linear TS and should lead to a decrease in inversion barrier as for pyramidal inversion.

A barrier decrease is indeed observed in a series of *o,o'*-substituted sterically crowded acetone-anils ¹²⁰⁾ as the size of the substituents increases. Similarly, increasing substituent size decreases the isomerization barrier in *o,o'*-disubstituted *N*-aryl-guanidines; in contrast, a barrier increase is observed in the corresponding salts where only rotation about the C=N⁺ bond is possible ¹²⁴⁾. However, such steric effects do not seem to be conclusive. They are complicated by the fact that *o,o'*-disubstituted *N*-aryl compounds act also on the conjugation between the nitrogen site and the aryl group.

C. Electronic Effects

In *N*-aryl compounds YZC=NAr (for instance, types *J*, *K*, *L*, Table 6) bearing two substituents Y, Z on the imino carbon, the plane of the aryl group is probably rotated with respect to the C=N-C plane so as to relieve steric interactions^{k)}. Such a conformation permits (*p-p*) π conjugation of the nitrogen lone pair with the aromatic π system.

Indeed, replacing N-C(*sp*³) (149, 151, 166) by N-C(aryl) (150, 152, 167) leads to a decrease in energy barrier by at least 5 kcal/mole. Extensive studies of substituent effects in *p*-substituted *N*-phenyl systems of type *J* (154, 155; ref. ¹²¹⁾), *K* (157-161; ref. ¹²²⁾) and *L* (169-174; ref. ^{124, 126)}) show that the effects are analogous in the three series, indicating

^{k)} The aniline ring in C₆H₅-N=CHC₆H₅ is twisted out of the C-N-C-C plane by 40-55° (X-Ray analysis) ¹³³⁾.

Table 6. Activation parameters for planar nitrogen inversion from NMR and isomerization data^{a)}

Compound No.	Structural Type	Substituent	Solvent ^{a),b)}	Ref.	Literature data ^{a)}			$\Delta G_c^{\ddagger a)}$ kcal/mole	$\Delta H^{\ddagger a)}$ ($\Delta S^{\ddagger} = +5$ eu) kcal/mole
					T_c (°C)	k_c (sec ⁻¹)	Other data		
149	J	X = -CH(R)Ar Y = Z = CH ₃	Q	120)	> 180°	—	—	> 23	> 25
150	J	X = -C ₆ H ₅ Y = Z = CH ₃	DPE	120)	126°	56	—	20.3	22.3
151	J	X = -CH ₃ Y = -C ₆ H ₄ A'-p Z = -C ₆ H ₄ A'-p	CH	121)	—	—	k(60°) = 10 ⁻⁴	—	E _a = 25–27

$\begin{array}{c} \text{Y} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{N} \diagup \\ \text{Z} \end{array} \begin{array}{c} \text{X} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \end{array}$	J	$\begin{array}{c} \text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pR} \end{array}$	K	$\begin{array}{c} \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \\ \text{C}=\text{N} \diagup \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{X} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \end{array}$	L X = C ₆ H ₄ -pR M	$\begin{array}{c} \text{X} \\ \diagdown \\ \text{N}=\text{N} \diagup \\ \text{X} \end{array}$	182 X = F 183 X = C ₆ H ₅
$\begin{array}{c} \text{F} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{N} \diagup \\ \text{F} \end{array} \begin{array}{c} \text{CF}(\text{CF}_3)_2 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \end{array}$	180	(CH ₃) ₂ CH-N=C=N-CH(CH ₃) ₂	181				

152	<i>J</i>	X = -C ₆ H ₄ A- <i>p</i> Y = -C ₆ H ₄ B- <i>p</i> Z = -C ₆ H ₄ B'- <i>p</i>	CH CCl ₄	121)	—	—	A=N(CH ₃) ₂ : E _a = 19.7 ΔS‡ = -2	—	E _a = 17-20
153	<i>J</i>	X = Br Y = -C ₆ H ₄ Cl- <i>p</i> Z = -C ₆ H ₅	CH	121)	—	—	k(60°) < 10 ⁻⁶	> 28(60°)	—
154	<i>J</i>	X = Cl Y = -C ₆ H ₄ Cl- <i>p</i> Z = -C ₆ H ₅	CH	121)	—	—	k(60°) < 10 ⁻⁸	> 31(60°)	—
155	<i>J</i>	X = OCH ₃ Y = -C ₆ H ₄ Cl- <i>p</i> Z = -C ₆ H ₅	decane	121)	—	—	k(60°) < 10 ⁻¹³	> 39(60°)	—
156	<i>J</i>	X = -CN Y = Z = -CH ₃	Ac	128)	85°	19	—	18.9	20.7
157	<i>K</i>	R = -N(CH ₃) ₂	TCB	122)	144°	10	—	22.8	24.9
158	<i>K</i>	R = -OCH ₃	TCB	122)	152°	15	—	22.9	25.0
159	<i>K</i>	R = -H	TCB	122)	140°	20	—	22.0	24.1
160	<i>K</i>	R = -COCH ₃	TCB	122)	90°	21	—	19.2	21.0
161	<i>K</i>	R = -NO ₂	TCB	122)	68°	21	—	18.0	19.7
162	<i>J</i>	X = -CH ₂ C ₆ H ₅ Y = Z = -OCH ₃	Ac	127)	74°	5.5	—	19.3	21.0
163	<i>J</i>	X = -C ₆ H ₅ Y = Z = -OCH ₃	Ac	123,127)	0°	20	—	14.3	15.7

Table 6 (continued)

Com- pound No	Struc- tural Type	Substituent	Solvent ^{a,b)}	Ref.	Literature data ^{a)}		$\Delta G^\ddagger$ ^{a)} kcal/mole	$\Delta H^\ddagger$ ^{a)} ($\Delta S^\ddagger = +5$ eu) kcal/mole
					T_c (°C)	k_c (sec ⁻¹)		
164	J	X = -Cl Y = Z = -OCH ₃	DPE	123,127)	>160°	>13.3	>23	>25
165	J	X = -CN Y = Z = -OCH ₃	Ac	128)	-16°	5	14.1	15.5
166	J	X = -CH ₃ Y = Z = -SCH ₃	DPE	128)	73°	13.3	18.6	20.3
167	J	X = -C ₆ H ₅ Y = Z = -SCH ₃	Ac	129)	-22°	5.5	13.7	15.0
168	J	X = -CN Y = Z = -SCH ₃	Ac	123,128)	-1°	29	14.0	15.4
169	L	R = -N(CH ₃) ₂	CH ₃ OH	124)	-2°	53	13.7	15.1
170	L	R = -OCH ₃	CH ₃ OH	124)	0°	53	13.8	15.2
171	L	R = -CH ₃	CH ₃ OH	124)	-12°	53	13.1	14.4
172	L	R = H	CH ₃ OH CDCl ₃	124) 124,126)	-17° -35°	55 —	12.9 12.1	14.2 13.3
173	L	R = -COCH ₃	CH ₃ OH	124)	-68°	51	10.2	11.2
174	L	R = -NO ₂	CH ₃ OH	124)	-85°	40	9.5	10.4
175	M	X = -N(CH ₃) ₂	TCB	126)	116°	—	21.1	23.0

176	M	X = -OCH ₃	TCB DCB	125) 129)	105° 152°	— —	19.9 22.1	21.8 24.2
177	M	X = -CH ₃	CDCl ₃	125, 129)	73°	—	18.8	20.5
178	M	X = -CH(CH ₃) ₂	CDCl ₃	125)	53°	—	17.5	19.1
179	J	X = -CN Y = Z = -NDCH ₃	Ac	128)	-43°	11	12.3	13.5
180	—	—	CFCl ₃	130, 135)	—	—	14.7(63°)	16.4
181	—	—	VC, CHFC1 ₂ ; 1/1	131)	-140°	13	6.7	7.4
182	—	—	Gas phase	132)	—	—	—	—
183	—	—	—	142)	—	—	—	—

a) See footnotes b) and c) to Table 2.

b) Q: quinoline; DPE: diphenylether; CH: cyclohexane; DCB: 1,2-dichlorobenzene; TCB: 1,2,4-trichlorobenzene.

that the isomerization process should be the same. In addition these effects are very similar to those observed for a series of *p*-substituted N-phenyl aziridines (36–41; Table 2; ref. 47)); for instance, replacing $\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pOCH}_3$ by $\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{pNO}_2$ leads to a ca. 4.5 kcal/mole barrier decrease in series *K* (158, 161) and *L* (170, 174) as well as in the aziridines 36 and 40 (Table 2)¹⁾.

It has also been shown that the isomerization rates of *para*-substituted C-aryl-N-aryl imines show a more pronounced dependence on the *para* substituent in the N-aryl ring than on the *para* C-aryl substituent; this again favours nitrogen inversion as the operative process ^{121,134}.

Electronegative heteroatomic substituents on nitrogen lead to a very marked increase in isomerization barrier, as has been found in N-halo imines (153, 154, 164) and in oximes (155). A N-fluoroalkyl group (180) decreases the inversion barrier.

Thus both steric and electronic effects on planar nitrogen inversion parallel the behavior observed for pyramidal nitrogen inversion. The picture given above (section 3.2.D) for this last process should presumably also apply to the present case. (See also below the analogies between the theoretical picture of pyramidal and planar nitrogen inversion.)

4. Medium Effects on Nitrogen Inversion

The nature of the medium may also affect the height of a nitrogen inversion barrier. One may grossly distinguish two types of effects:

1. as the GS is more polar than the TS, increasing solvent polarity should stabilize the GS and increase the inversion barrier;
2. in solvents capable of hydrogen bonding, the formation of a hydrogen bond to the nitrogen lone pair should also stabilize the GS and increase the inversion barrier.

Both effects 1 and 2 may be more or less obscured by the presence of heteroatoms on nitrogen or other polar groups which may also present solvent-dependent interactions. For instance when different rotamers are present, changing solvent may also affect the rotamer populations (or the equilibrium geometry of a single rotamer) and thus modify the inversion barrier. Such effects may occur, for instance, in hydroxylamine ⁸⁶⁾ and hydrazine ⁷⁶⁾ derivatives.

Changing from a non-polar (or slightly polar) to a hydroxylic solvent leads to a barrier increase of about 2 kcal/mole (18, 46, 97, 107, 111,

¹⁾ One might argue that, if the aryl group and the $\text{YZC}=\text{N}$ group were coplanar in $\text{YZC}=\text{N}-\text{Ar}$ (so as to permit conjugation between the $\text{C}=\text{N}$ π bond and the aryl system), one could expect similar substituent effects on the $\text{C}=\text{N}$ rotation barrier (especially for compounds of type *L*).

122, 130). Water itself seems to produce a somewhat larger effect than methanol. As a consequence the inversion barriers determined in water solution by the method of Saunders and Yamada ^{28,88-90} (145-147 B) probably incorporate such a solvent effect. It has been found that the rate of nitrogen inversion in the bicyclic hydrazine 130 in water solution is strongly pH-dependent and increases when the pH of the solution is lowered ⁷⁶).

Deuteriochloroform solutions seem to yield slightly higher (ca. 0.5 kcal/mole) barriers than solutions in hydrocarbon solvents (see for instance 111, 139; ⁸³).

A similar increase is observed from CFCl_3 to CHFC_2 solutions (99; ⁶⁸). Such solvent effects have been found in planar nitrogen inversion processes as well ^{124,125}).

They have been used in some cases for providing additional evidence in distinguishing nitrogen inversion from other rate processes (internal rotation, ring inversion), the idea being that these other processes are probably less sensitive to a change from non-hydroxylic to hydroxylic solvent (for instance, hexane to water) than nitrogen inversion itself (see for instance 71a,82,124,125,136); but see also ⁷⁶).

5. Theoretical Studies and Calculation of Nitrogen Inversion Barriers

5.1. General Considerations

One may distinguish two ways of approaching the problem of calculating nitrogen inversion barriers:

1. if one is interested mainly in barrier height, an empirical model capable of leading quickly to barrier estimates with a high enough degree of confidence may be sufficient;

2. if one is interested in the physical foundation of inversion barriers as well as in their quantitative value, it is necessary to resort to quantum chemical methods (MO calculations) which may be either of

- a) semi-empirical

- b) non-empirical (or *ab initio*) nature.

In case 1 the goal is to reproduce experimental phenomena, to calculate barriers from experimental data, mainly of spectroscopic and geometric origin.

In case 2 the problem is much more complex. One not only has to be concerned about the reliability of the computed barriers but one is also interested in the interpretation of the barrier heights within a given theoretical framework.

The question is then: *why* are there barriers to inversion, i.e. what is the *physical origin* of the inversion barriers and of their dependence on structural factors? A complete answer to the question is that the total energy E_{tot} resulting from all interactions among electrons and nuclei is higher in the TS than in the GS; although this is certainly the overall barrier *origin* (!) it is however a mere tautological statement without interpretative^{a)} value.

The problem being of *energetic* nature, the primary, fundamental picture of the barrier origin rests on an analysis of the total energy into a complete^{b)} set of energy components using a certain partitioning scheme^{c)}. For instance E_{tot} may be separated into

$$\begin{aligned} &V_{\text{ne}} \text{ (nuclear-electron attraction potential) } + \\ &V_{\text{nn}} \text{ (nuclear-nuclear repulsions) } + \\ &V_{\text{ee}} \text{ (bielectronic repulsions) } + \\ &T \text{ (kinetic energy)} \end{aligned}$$

or into interactions between localized orbitals or bond functions.

All changes, other than energetic ones, accompanying the inversion process or affecting it (electronic redistributions, rehybridization, changes in MO features . . .) may be considered as *epiphenomena* characterizing the inversion process and reflecting the changes in total energy. The emergence and the nature of such epiphenomenological descriptions rest on the internal structure of the theoretical language used^{d)}.

In conclusion one may distinguish three levels of methodological description

1. empirical,
2. semi-empirical,
3. non-empirical (*ab initio*),

^{a)} By "interpretative" we mean the ability of translating a gross experimental or computational *fact* (unexplanatory in itself because it is the gross result of a measurement or of the computation of a multitude of elementary interactions) into a causal relation between physical concepts and molecular structural features, the aim being to arrive at a coherent, generalized scheme applicable to present data as well as possessing predictive power.

^{b)} By "complete" we mean that the sum of the components is equal to the total energy.

^{c)} The analysis of the total energy into components corresponding to the various interactions involved carries, of course, no implication about the "nature" of energy itself ¹³⁷).

^{d)} In this respect the "Walsh rules" ¹⁾ may be considered as epiphenomenological rules capable of predicting molecular shapes without recourse to total energy but using characteristics (MO energies) which correlate with it.

and two levels of conceptual description:

- a) energetic,
- b) epiphenomenological

of inversion barriers (and of energy barriers in general).

A complete a) and b) description is only possible in the non-empirical level 3; thus the specificity of *ab initio* MO calculations lies in the possibility of drawing a complete physical picture of the inversion process.

The inversion barrier is obtained as the difference in total energy between the TS and the GS and corresponds to $V_{\max}$ of Fig. 1 for an isolated molecule. Once the theoretical model is chosen, there is a further, geometrical, problem: in principle the molecular geometry should be optimized (i.e. one should search for the geometry of lowest energy) in the GS and especially in the TS. Generally the experimental geometry is taken for the GS and bond lengths and bond angles (other than angles directly affected by the inversion process) are conserved in the TS. This may be a gross oversimplification, especially for the TS, whose geometry should be optimized particularly in the case of high-quality *ab initio* calculations (see also below).

5.2. Spectroscopic Models

These models make use of spectroscopic data for the inversion vibration for calculating barrier heights.

We have already seen in Section 2 how barriers to inversion are obtained from the energy level splittings due to quantum mechanical tunneling. In this case the shape and the height of the potential curve are obtained by fitting the calculated splittings to the observed ones using Eq. (5) and (6).

A second type of model, derives the potential barrier from vibrational force constants and molecular geometrical parameters alone, assuming a certain barrier shape. Such a procedure is much less accurate (especially for high barriers) than the previous one, but it may be used for estimating barrier heights in systems for which no level splittings have been observed. It may thus be of appreciable practical usefulness.

Kincaid and Henriques ¹¹⁾ calculated $V_{\max}$ for a number of AX_3 molecules using a parabolic potential function suggested by Wall and Glickler ¹³⁸⁾:

$$V = [k(|s| - |s_0|)^2]/2 \quad (19)$$

where k is the force constant for vibration ν_0 [Eq. (1)], s is the height of the nitrogen pyramid, and s_0 is the pyramid height at equilibrium.

More recently, Costain and Sutherland ¹³⁹⁾ using a valence force model proposed the following potential for inversion vibrations in AX_3 systems:

$$V = (3/2) [k_l(\Delta l)^2 + k_\delta(\Delta \alpha)^2] \quad (20)$$

where k_l and k_δ are respectively the A-X bond-stretching and the X-A-X bond-bending force constants, Δl and $\Delta \alpha$ are respectively the changes in A-X bond length and X-A-X bond angle from the equilibrium values. k_l and k_δ are obtained from the symmetrical stretching ν_1 and bending ν_0 vibration frequencies respectively. Using this model Weston ⁶⁾ estimated $V_{\max}$ for 12 pyramidal molecules. Koepl *et al.* ¹⁴⁰⁾ recently used the same model for estimating $V_{\max}$ in a large number of pyramidal molecules, including cyclic systems, and extended it to the case of barriers to planar nitrogen (and carbanion) inversion.

The inversion barriers calculated in this way show that the *Costain-Sutherland model* is far superior to the earlier Kincaid-Henriques one. The agreement with experiment is satisfactory within certain limits; the results seem to be more reliable for AX_3 systems than for less symmetrical pyramidal or planar XAY systems (for an extensive study and a list of calculated barriers see ¹⁴⁰⁾). Thus this spectroscopic model may provide a satisfactory estimate of barrier height in a given compound, but says nothing about the physical process itself.

5.3. Semi-Empirical Quantum Mechanical Studies

With the exception of a recent study of barriers to pyramidal inversion using the semi-empirical SCF-MO treatment MINDO ¹⁴¹⁾, there are only few data on barrier calculations by semi-empirical methods.

An extended Hückel study (EHT) of *cyanamide* ¹⁴³⁾ gave a barrier of 4.5 kcal/mole and an angle φ of 22° (experimental values: 2.0 kcal/mole; 38° ^{33,34)}). Hückel MO-type calculations on the $-O-\overset{|}{N}-O$ system

taking into account the overlap integrals lead to ascribing the high barrier observed in compound *110* to increased conjugative destabilization in the transition state ⁷²⁾. A very high barrier has been computed for NF_3 , in agreement with expectations (Table 7; ¹⁵¹⁾).

With the exception of the MINDO results, no general conclusions can be drawn about the usefulness of the different theoretical methods in calculating nitrogen inversion barriers.

The main problem is to define the applicability and limitations of a given method.

Barriers to internal rotation have been calculated using various semi-empirical treatments; erratic results have been found in a number of

Table 7. *Calculated and experimental barriers to nitrogen inversion (in kcal/mole): Semi-empirical calculations*

Compound	Method ^{a)}	Ref.	Calculated Barrier	Experimental ^{b)} Barrier (Compound)
1 NH ₃	MINDO	141)	3.7	5.8 (1)
	INDO	151)	8.8	
	CNDO/2	152)	13.5	
5 CH ₃ NH ₂	MINDO	141)	5.8	4.8 (5)
CH ₃ CH ₂ NH ₂	MINDO	141)	5.7	—
9 (CH ₃) ₂ NH	MINDO	141)	6.7	4.4 ± 1.1 (9)
(CH ₃) ₃ N	MINDO	141)	6.5	—
13 H ₂ N—CHO	MINDO	141)	1.5	1.1 (13)
H ₂ N—NH ₂	MINDO	141)	10.3	9.4 (141); 7.4 (142)
16 Aziridine	MINDO	141)	13.8	>12 (16); 18–21 (18, 32, 43, 44)
45	MINDO	141)	10.5	11.2 (45)
54 ring N	MINDO	141)	22.3	>22 (54)
54 —NH ₂	MINDO	141)	9.7	—
11 H ₂ N—CN	EHT	143)	4.5	2.0 (11)
NF ₃	INDO	151)	62.6	—
H ₂ C=N—H	EHT	148)	4.6	—
H ₂ C=N—CH ₃	EHT	148)	13.8	25–27 (151)
H ₂ C=N—NH ₂	EHT	148)	16.0	—
H ₂ C=N—OH	EHT	148)	23.0	>39 (155)
H ₂ C=N—Br	EHT	148)	11.0	>28 (153)
H ₂ C=N—Cl	EHT	148)	10.6	>31 (154)
H ₂ C=N—F	EHT	148)	32.5	—
HN=NH	MO	149)	33	~23 (183); 142) ^{c)}
	EHT	150)	11.6	
	INDO	151)	46.2	
FN=NF	INDO	151)	67.7	32 (182)
	CNDO/2	153)	75.4	
HN=C=NH	INDO	151)	8.0	6.7 (181)
HN=C=C=NH	INDO	151)	23.9	—
HN=C=C=C=NH	INDO	151)	6.9	—
FN=C=NF	INDO	151)	22.4	—

^{a)} MINDO: Modified INDO. INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap. CNDO/2: Complete Neglect of Differential Overlap, version 2. EHT: Extended Hückel Theory. MO: Molecular Orbital model (Wheland).

^{b)} Results taken from Tables 1–6.

^{c)} The inversion barrier is expected to be much lower (at least 5 kcal/mole) in C₆H₅—N=N—C₆H₅ (183) than in RN=NR where R=H or alkyl (see also Table 6).

cases especially when heteroatoms are present ^{145,146}. Similar and probably even greater difficulties may be expected in studies of inversion barriers.

The MINDO calculations ¹⁴¹ (Table 7) reproduce satisfactorily the experimental barriers with respect to barrier heights as well as to observed trends. The barrier increase observed in hydrazines and N-chloroamines with respect to the corresponding amines has been attributed to lone pair-lone pair repulsions.

A study of the π -electronic structure of *trisilylamine* $\text{N}(\text{SiH}_3)_3$ by the Pariser-Parr-Pople SCF method indicates the presence of Si-N ($d-p$) π bonding ¹⁴⁷.

Barriers to planar nitrogen inversion have also been computed by semi-empirical methods (Table 7). EHT calculations on the $\text{H}_2\text{C}=\text{NX}$ system yield barriers showing the expected increase as X becomes more electroattracting ($-I$ inductive effect) ¹⁴⁸ (expect for $\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$); the N-X overlap populations are found to decrease as the electronegativity of X and the barrier increase. The highest barriers are expected for electronegative non-conjugative substituents on nitrogen ¹⁴⁸.

INDO calculations on the $\text{HN}=\text{C}(\text{=})_n\text{NH}$ series ($n = 0, 1, 2, 3$) show a barrier alternation as n increases (high barriers for $n = 0, 2$; low barriers for $n = 1, 3$) (Table 7; ¹⁵¹).

High barriers have been computed for *N-fluorodiimide* and *N-fluorocarbodiimide* (Table 7) in agreement with the effect expected for N-F compounds ^{151,153}.

At the present stage it seems that the MINDO and INDO methods may produce satisfactory barriers to nitrogen inversion in a number of cases; EHT type calculations appear to be less reliable. As may be judged from the present results, the semi-empirical picture of the inversion process emerging from these studies agrees satisfactorily with the description given in Section 3.2.D. It should be noted that this picture is principally an epiphenomenological one, describing the inversion process in terms of specific electronic effects ($sp^2 \rightarrow p$ promotion, inductive effect, lone pair-lone pair repulsions, electronic population changes . . .).

5.4. Non-Empirical (ab initio) Quantum Mechanical Studies

A. Computational Method and Results

Up to now all non-empirical computations of barriers to nitrogen inversion (except for ammonia) have been performed within the Hartree-Fock SCF-LCAO-MO theoretical method. Only a brief summary of the problems involved in calculating energy barriers in general and inversion barriers in particular will be given here. A more detailed discussion of the theoretical (correlation and relativistic effects) and computational (basis

sets, polarization functions, geometry optimization, etc. . .) problems involved may be found elsewhere ¹⁵⁵e). The integral Hellmann-Feynmann theorem has been applied to a study of inversion barriers in *aziridine*, *oxaziridine* and *methylene imine* ¹⁵⁷.

We shall admit here that, as discussed previously ¹⁵⁵, correlation and relativistic effects are approximately constant in various conformations or configurations of the same molecule and that barriers to inversion may be described within the monoelectronic monoconfigurational Hartree-Fock scheme. Calculations on NH_3 ¹⁵⁸ and PH_3 ¹⁵⁹ using large basis sets (especially for NH_3) lead to optimized geometries and to an inversion barrier for NH_3 in very good agreement with the experimental values (the experimental inversion barrier of PH_3 is unknown). It thus seems that inversion barriers may be obtained quantitatively within the Hartree-Fock MO approximation. The presently available computational results lead to the following conclusions ¹⁵⁵:

a) *High quality ab initio calculations* are needed if reliability and accuracy is expected; i.e. large sets of atomic basis functions should be used and polarization functions should be included (see also below).

b) *Geometry optimization* should in principle be performed both in the GS and (especially) in the TS. Although it may not be of prime importance in the case of relatively large barriers and in the GS when high quality calculations are performed (which should naturally lead to the experimental geometry), it nevertheless affects markedly the various components (see below) of the total energy (for instance in NH_3 ¹⁵⁸ and in PH_3 ¹⁵⁹).

c) A high-quality calculation on a *model system* should be preferred to an average or mediocre calculation on actual (but larger) molecules, as it may lead to a deeper insight into the physical characteristics of the inversion process.

d) *Practically* a compromise has to be found between the size of the system, the quality of the calculation (size and composition of the basis set, geometry optimization) and the available computer time.

It is of importance to note that, using this method, inversion barriers may be computed for molecules which are too reactive or too unstable (for instance, $\text{H}_2\text{N}-\text{SiH}_3$, $\text{H}_2\text{N}-\text{F}$, *oxaziridine*, $\text{CH}_2=\text{N}-\text{H}$ etc. . .) or have barriers too high for experimental determinations to be performed. In addition it is possible to study the geometry (which cannot be obtained

e) An SCF-LCAO-MO calculation with configuration interaction of the inversion barrier in *ammonia* has been published recently. It points to the possible importance of correlation energy in determining barrier heights; however, this result is probably an artefact of the calculation (for instance, *d* functions on nitrogen, which are of prime importance, have not been included in the basis set) ¹⁵⁶.

experimentally) and the electronic structure of the TS (for instance, the N-H and P-H bond lengths in NH_3 and PH_3 respectively are shorter in the TS than in the GS) (see also ¹⁵⁵).

Results

Table 8 lists the barriers to nitrogen inversion obtained from non-empirical calculation; in the case of NH_3 only the result of the highest quality calculation is given (see ¹⁵⁵ for a complete list).

We shall consider successively the energetical results and the epiphenomenological changes; in each case the relation between the *ab initio* results and the structural effects described in Section 3 will be discussed.

Effect of polarization functions. The flexibility of the basis set of atomic functions may be increased by including *d* type functions on the heavy atoms (especially on the inverting nitrogen) and *p* type functions on the hydrogen atoms. Such functions allow a polarization of the electron distribution and should not be considered as participating to bonding in the usual chemical sense (¹⁵⁵ and references therein).

Incorporation of *d*-functions on the inverting N site is especially important. Such functions contribute more to the pyramidal GS than to the TS and thus stabilize the GS with respect to the TS. In the absence of *d*-functions on N, the inversion barrier in NH_3 is found to be much too small and $\text{H}_2\text{N}-\text{CN}$ and $\text{H}_2\text{N}-\text{SiH}_3$ are found to be more stable in the planar form; inclusion of *d*-functions (and *p* on H) leads to the correct NH_3 barrier ¹⁵⁸ and to pyramidal nitrogen sites in $\text{H}_2\text{N}-\text{CN}$ and $\text{H}_2\text{N}-\text{SiH}_3$ (Table 8; ¹⁴⁴). Of course, the relative error introduced by the absence of *d*-functions is smaller the higher the barrier. This may explain in part why the barriers calculated for aziridine and oxaziridine without including *d*-functions are in satisfactory agreement with experimental values. In PH_3 , the phosphorus inversion barrier changes from 30.9 to 37.2 kcal/mole on inclusion of two sets of *d*-functions ¹⁵⁹.

B. Energetic Description of Nitrogen Inversion Barriers

The total energy of a molecular state is made up of attractive and repulsive terms, the stable form of a molecule being determined by a delicate balance between them. The inversion process may be described by considering the variations of the V_{ne} , V_{nn} , V_{ee} and T components of the total energy. V_{ne} is expected to favor and V_{nn} , V_{ee} and T are expected to disfavor compact forms where the average distances among the sets of electrons and nuclei are smaller. The more compact form is expected to be the pyramidal state, unless important geometrical changes (for instance, bond length changes) occur in the TS.

Table 8. Calculated and experimental Barriers (in kcal/mole) to nitrogen inversion: Non-empirical (*ab initio*) calculations

Compound	Computational Characteristics Basis set ^{a)}	Ref.	Calculated Barrier	Experimental Barrier (compound) ^{b)}
1 NH ₃	GTF (13.8.2/8.2) + g. opt. STO (4.2/2) with CI	158) 156)	5.08 ^{d)} 5.2	5.8 (1)
9 (CH ₃) ₂ NH	GTF NH (9.5.1/4 + P ₂ on H) CH (9.5/4) + g. opt. ^{e)}	144)	8.6 ^{e)}	4.4 ± 1.1 (9)
11 H ₂ N-CN	GTF NH (9.5.1/4.1) CN (9.5)	144)	1.85 ^{e)}	2.03 (11)
13 H ₂ N-CHO H ₂ N-F H ₂ N-SiH ₃	GTF (11.7.1/6.1) + g. opt. GTF NH (9.5.1/4.1); F (9.5) GTF NH (10.6.1/5.1) SiH (12.9.2/5)	160) 144) 144)	0.1 20.3 0.7	1.1 (13) — —
16 Aziridine  N-H	GTF (9.5/4)	161)	18.3 ^{f)}	18-21 (18, 32, 43, 44)
2-Azirine  N-H	GTF (5.2/2)	183 ^{b)}	15.5	>12 (16)
Oxaziridine  N-H	GTF (5.2/2)	183 ^{a)}	35.14	—
CH ₂ =N-H	GTF (9.5/4)	161)	32.4	31-34 (80, 82-84)
H-N=C=N-H	GTF (10.6/5)	164.165)	26.2	25-27 (151)
H-N=N-H (<i>trans</i>)	GTF (9.5/4)	165)	8.4	6.7 (181)
	GTF (9.5/4)	165)	50.1	—
	GTF (4.2/2)	178	72.5	—

a) GTF: basis set of Gaussian Type Functions. STO: basis set of Slater Type Orbitals. CI: Configuration Interaction. Basis set composition is given in parentheses with the following convention: (number of *s* functions, number of *p* functions, number of *d* functions on heavy atom/number of *s* functions, number of *p* functions on hydrogen atom): (*s*, *p*, *d*/*s*, *p*). g. opt. = geometry optimization of bond lengths and angles other than the angle φ at the inversion site. The pyramidity angle φ or the bending angle θ (planar N sites) have been optimized in all cases.

b) Results taken from Tables 1-6.

c) TS geometry not yet optimized.

d) $\theta(<\text{HNH})$ (calc) = 107.2°; $\theta(\text{exp})$ = 106.7° (ref. in 158).

e) $\varphi(\text{calc})$ = 45°; $\varphi(\text{exp})$ = 38° 33.84.

f) $\varphi(\text{calc})$ = 64°; $\varphi(\text{exp})$ = 68° 12.

Total energy E_{tot} may also be partitioned into an attractive E_A and a repulsive E_R component ^{167)f}.

$$E_{\text{tot}} = E_A + E_R \quad \text{with} \quad E_A = V_{\text{ne}}; E_R = V_{\text{nn}} + V_{\text{ee}} + T \quad (21)$$

Inversion barriers may then be qualitatively described as *attractive dominant A* or *repulsive dominant R* depending on which term E_A or E_R shows the larger positive variation (ΔA and ΔR respectively) on going from the GS to the TS ^{155,167}) and destabilizes the TS^g.

Localization of the delocalized SCF-MO's leads to a description of molecular structure in terms of localized bonds and lone pairs. The total energy is then a sum of bond and lone-pair energies E_t which are made up of an "internal" (bond or lone-pair) energy component E_t^B , and a bond-bond, bond-lone pair, lone pair-lone pair, interaction component $\sum_{t \neq j} E_{ij}^{\text{BB}}$ ^{168)h}:

$$E_{\text{tot}} = \sum_t E_t \quad E_t = E_t^B + \sum_{t \neq j} E_{ij}^{\text{BB}} \quad (22)$$

Such a description has the advantage of permitting the eventual discussion of barrier origins in terms of changes in specific local interactions.

Results:

The inversion barrier of *ammonia* is repulsive dominant; V_{ee} and V_{nn} increase more in the TS than the attractions V_{ne} , the largest variation being that of V_{ee} . Thus NH_3 is pyramidal in part because the lone-pair repels the N-H bonding electrons.

The inversion barrier in *aziridine* is attractive dominant ^{144,161}); the same result has been obtained in a model system derived from NH_3 by fixing one H-N-H angle at 80° during inversion ¹⁷⁰). The angle strain effect (discussed in Section 3.1) may be ascribed to the fact that the high compactness of the pyramidal form, due to the presence of a small

^f) For a discussion of total energy partitioning see ref. ¹⁶⁷) and also ref. ¹⁵⁵).

^g) It would be desirable that the *A*, *R* description of inversion barriers be not dependent on the basis set used and on geometry optimization. Although this seems to be the case for a number of rotation barriers ¹⁶⁷) and for the inversion barrier in NH_3 ^{155,158}), recent results on the barriers to rotation in H_2O_2 and H_2S_2 ¹⁶⁹) and on the inversion barrier in PH_3 show that changes in barrier origin may occur. In particular, optimization of the P-H bond length in the planar TS of PH_3 does not much affect the barrier height but changes the barrier origin from *A* (same P-H length as in the GS) to *R* (optimized P-H length) ¹⁵⁹).

^h) For the theoretical definition of these terms see ref. ¹⁶⁸).

C—N—C or H—N—H angle, leads to a strong attractive stabilization of the GS through the V_{ne} component. Further information about the energetic nature of the angle strain effect will probably come from the analysis of the energy barrier in dimethylamine ¹⁴⁴.

The inversion barrier in *oxaziridine* is found to be attractive dominant ¹⁶¹, as is the barrier in aziridine. The presence of the oxygen atom linked to the nitrogen site amplifies the variations of the energy terms during the inversion process. An analysis of the energy components indicates that there are more attractions V_{ne} in the pyramidal state and more bielectronic repulsions V_{ee} in the planar configuration of oxaziridine as compared to aziridine. Replacing a CH_2 group by an oxygen atom in aziridine leads both to an attractive stabilization of the GS and an electronic repulsive destabilization on the TS, thus increasing the inversion barrier.

However, these results do not allow a distinction to be made between the electronegativity (inductive electron withdrawal) effect and the effects due to the electronic lone-pairs on the oxygen atom.

Angle strain and electronegativity effects have been simulated in calculations on the model system H_2N-H' by artificially altering the HNH angle and increasing or decreasing the nuclear charge of H' ¹⁷⁰. These calculations show that:

- a) increased charge on H' (increased substituent electronegativity) increases the inversion barrier and has a larger effect when the HNH angle decreases;
- b) when the HNH angle is unstrained, the inversion barrier is repulsive dominant (as in NH_3) regardless of the nuclear charge on H' ; when angle strain is introduced (HNH angle fixed at 80°), the barrier becomes increasingly attractive dominant as the nuclear charge on H' increases.

These results agree with those obtained on real systems (aziridine, oxaziridine, ¹⁶¹) and show that purely electronegative effects lead to a barrier increase, in agreement with experimental trends (Fig. 4). In addition point a) also agrees with the observed structural enhancement of substituent effects in aziridines as compared to pyrrolidines (section 3.2.C; ⁶⁸). However, the relative importance of substituent electronegativity and lone-pair effects cannot be estimated from these results. The study of the high inversion barrier computed for H_2N-F (in agreement with the effect expected for the very electronegative fluorine substituent; Table 8) should shed further light on the origin of substituent effects on inversion barriers in a real system ¹⁴⁴.

Low barriers to inversion have been computed for *cyanamide* H_2N-CN , and *silylamine*, H_2N-SiH_3 (Table 8; ¹⁴⁴) in agreement with the experimental results and with expectations. The analysis of these results

will allow the origin of the energetical effect of conjugative and second-row substituents to be studied. It is found that the introduction of d orbitals on silicon does not much affect the inversion barrier in silylamine ^{144b}). This result does not agree with the idea (see section 3.2.B) that nitrogen sites linked to heteroatoms bearing low-lying d orbitals should show low inversion barriers because of $(d-p)\pi$ bonding. A calculation of the inversion barrier in 2-azirine ¹⁶³) yielded a very high barrier (35 kcal/mole; Table 8) which may be attributed in part to antiaromatic destabilization of the 4π electron TS.

Methylene imine $\text{CH}_2=\text{NH}$ is a good model for studying barriers to planar nitrogen inversion. As inversion proceeds, T and V_{nn} decrease, V_{ee} is not much affected and V_{ne} increases (i.e. attractions decrease) markedly ¹⁶⁴). The barrier in $\text{CH}_2=\text{NH}$ is thus attractive dominant ^{164, 144}), as in aziridine. In addition it is larger (26 kcal/mole) than in aziridine (18 kcal/mole). These results, together with those obtained for aziridine ¹⁶¹) and $\text{H}_2\text{N}-\text{H}$ ¹⁷⁰), point to the fact that the $\text{CH}_2=\text{NH}$ system may formally be considered as the *limit of maximum angle strain of a pyramidal system* (angle constrained to 0°), and as such the inversion barrier in $\text{CH}_2=\text{NH}$ should indeed be of the same type (attractive dominant) as, and higher than, the aziridine barrier¹⁾. In addition one would then also expect substituent electronegativity effects in $\text{CH}_2=\text{N}-\text{X}$ systems to be comparatively larger than in substituted aziridines. Although accurate experimental data are not available, the results listed in Table 6 (149, 153–155) do not disagree with this expectation.

$(p-p)\pi$ conjugation of the $\text{N}(1)$ nitrogen lone pair with the $\text{C}=\text{N}(2)\pi$ bond in *carbodiimide* $\text{HN}(1)=\text{C}=\text{N}(2)\text{H}$ lowers the inversion barrier with respect to methylene imine. An attractive dominant barrier of 8.4 kcal/mole has been computed for this compound ^{144, 165}). The barrier lowering with respect to methylene imine appears to arise mainly from a smaller change in the V_{ne} attractions, the variations of V_{nn} , V_{ee} and T being more similar in the two compounds.

The inversion barrier of a single nitrogen in diimide is also attractive dominant regardless of the *cis* or *trans* nature of the GS, but the changes in the individual energy components differ in both cases ^{144, 165}).

The analysis of the inversion barriers in aziridine, oxaziridine and methylene imine in terms of localized bond (lone-pair) energies and interactions [see Eq. (22)] agrees with the above description. In addition it provides further insight into the energetic origin of the barrier. The main results of this study are as follows ¹⁶⁸):

-
- ¹⁾ A barrier height of 0.8 kcal/mole is obtained in the absence of silicon d orbitals.
 - ²⁾ Such a picture is reminiscent of the Walsh model of aziridine where the nitrogen atom is sp^2 hybridized as in methylene imine ^{171, 172}).

a) The energy of the $1s$ orbital at the inverting nitrogen site increases in the TS. $E_{1s}(N)$ destabilizes the TS mainly through bielectronic repulsions between $1s(N)$ and the bonds connected to the nitrogen^{k)}. Furthermore $E_{1s}(N)$ varies more in oxaziridine than in aziridine. Thus electro-negative substituents increase the inversion barrier in part through changes in $1s(N)$ -bond repulsions.

b) The energies of the nitrogen lone-pair n (E_n) and of the N-H bond ($E(N-H)$) decrease during inversion; thus they favour the TS with respect to the GS, contrary to what is expected on the basis of the simple picture based on $sp^x \rightarrow p$ promotion. The repulsion between n and all other bonds (in particular the N-H bond) are larger in the TS, but they compensate only in part the TS stabilization due to the E_n^B term.

c) The energy variations of the N-C and N-O bonds favour the GS. $E(N-O)$ changes much more than $E(N-C)$; this may explain the higher inversion barrier found in oxaziridine as compared to aziridine.

d) The interactions of the oxygen lone pairs (and of the C-H bonds) with the nitrogen lone pair increase from the GS to the TS.

e) The energetic changes occurring during the inversion process are not localized at the nitrogen site itself; *all* bond or lone pair energies are changed and all pairwise interactions are significant. The energetic origin of the inversion barrier is *delocalized* over the whole molecule.

It is thus not possible to attribute barrier heights and structural effects on barrier heights to an isolated or a small set of substituent factors as one would like to do (see the empirical "rules")^{l)}. A single local change in molecular structure not only introduces the effects of the new substituent, but also suppresses those of the former one and leads indirectly to variations of the energy terms in the remaining, supposedly "unaffected", part of the molecule.

C. Epiphenomenological Description of Nitrogen Inversion Barriers

In addition to the energetic changes described above, which are at the origin of the inversion barrier, a number of other changes, especially electronic rearrangements, occur as inversion proceeds.

Rearrangements of the electronic structure during inversion may be studied by computing the Mulliken atomic and overlap populations¹⁷⁴⁾. Atomic populations describe the electronic distribution and the charges

^{k)} The change in $E_{1s}(N)$ is comparable to the barrier height; thus only calculations including $1s$ electrons lead to a correct physical description of the inversion barriers.

^{l)} Most effects used in empirical structure-energy correlations (Section 3.2.D) are found in the localized MO analysis, which however shows that they only reflect the overall trends resulting from much more complex changes.

at atomic sites; overlap populations measure bond strengths and attractions or repulsions between atoms.

One should not give too much quantitative meaning to such population analyses (which depend, for instance, on the atomic basis set used), but the trends in population rearrangements occurring during inversion may serve to characterize the process and compare the electronic structure of the molecular GS and TS. The following trends in electronic structure rearrangements have been found:

a) The nitrogen lone-pair MO changes from an sp hybridized orbital to a pure $2p$ orbital in the TS ^{161,164,144}.

b) A $N(2s) \rightarrow N(2p)$ electron transfer occurs on going from the GS to the TS; the transfer is mainly from a diffuse $2s$ orbital to a less diffuse $2p$ orbital; a large transfer corresponds generally to a large inversion barrier although there is no direct correlation between the magnitude of the transfer and the barrier height from one molecule to another^{m)} ^{161, 164,165,144}.

c) The bond overlap populations and the total overlap population is larger in the TS than in the GS, except for the N—O bond of oxaziridine which stays the same in the TS (in agreement with the larger increase in $E(N-O)$ found in the localized MO analysis; see above and ¹⁶⁸) ^{158,161, 144}.

d) During inversion in cyanamide, electron population is transferred from the nitrogen lone pair into the cyanonitrogen p orbital, which is parallel to the lone pair orbital ¹⁴⁴. In carbodiimide, $NH=C=NH$, one finds a similar transfer from the lone pair of the inverting nitrogen into the p orbital of the second nitrogen, which is part of the $C=N \pi$ bond and therefore lies in the same plane as the lone pair at the inverting site ^{165, 144}. Such transfers are reminiscent of the usual lone pair- π bond conjugation picture leading to low inversion barriers as found experimentally (see Section 3.2.A) and computed (Table 8).

e) In silylamine, H_2N-SiH_3 , there is a small electron transfer from the nitrogen lone pair into one of the silicon d orbitals; thus weak $(d-p)\pi$ bonding seems to be present ¹⁴⁴ although the silicon d orbitals appear not to affect much the barrier height itself (see above 5.4.B), the $(d-p)\pi$ contribution being similar in the GS and in the TS.

f) The atomic population on the inverting nitrogen has been found to increase in the TS ^{161,164}. However, at least in some cases, this may be an artefact due to the absence of polarization functions and to the non-optimization of TS geometry; for instance, in NH_3 the N—H bond has been found to be more polar in the GS than in the TS ¹⁵⁸.

^{m)} Such a correlation seems to exist for O^+ , N, C^- inversion in the isoelectronic series $CH_2=XH$ ($X = O^+$, N, C^-) ¹⁶⁴.

g) Walsh diagrams ¹⁾ may be constructed using the computed MO energies. They are affected by the inclusion of polarization functions. The sum of the valence electrons MO energies, $\sum \epsilon(\text{val})$, increases from the TS to the GS as does the total energy, in agreement with Walsh's rules ¹⁾. However the relative $\sum \epsilon(\text{val})$ changes are not proportional to the barrier heights and the sequence in $\sum \epsilon(\text{val})$ changes is conserved only for ammonia, aziridine and oxaziridine, but not for methylene imine ^{144,158,161, 164).}

6. Conclusion

The present experimental studies of nitrogen inversion provide an extended but often inhomogeneous set of results, which may be rationalized using an *ad hoc* empirical and epiphenomenological picture based on a set of more or less well defined structural effects^{a)}. The dependence of inversion barriers on structural effects is reasonably well known and a gross estimation of the barrier height is possible in most cases, for instance for predicting the optical stability of asymmetric nitrogen sites.

The non-empirical studies of the nitrogen inversion process provide a general picture of the energetic origin of the inversion barrier. This picture, however, depends on the energy partitioning scheme used. The attractions E_A versus repulsions E_R scheme may provide an overall picture and a dichotomic A, R classification of the barriers; it does generally not allow a detailed description in terms of molecular structural features.

The E_{tot} analysis in terms of localized MO energies may provide such a description and demonstrates the complexity of the local energetic changes occurring during inversion.

It is clear that from the moment the available theoretical methods permit the correct total energy barrier to be calculated, the barrier origin *is understood* in terms of elementary interactions within the framework of quantum mechanics^{b)}. However, although structure-energy correlations add nothing to the basic physical understanding of the process, such correlations are strongly needed in practice as they provide a framework for rationalizing experimental or computational results using a small (but complete) set of terms.

^{a)} There is clearly a need for more accurate determinations of activation enthalpies (and entropies) in homogeneous series of compounds.

^{b)} For this statement to be entirely correct in the particular case of inversion barriers, it will of course be necessary to go beyond the Hartree-Fock scheme.

Further non-empirical studies are necessary in order to establish such correlations and to devise the energy partitioning scheme(s) which may allow a general description of inversion barriers, possessing also predictive power^{c)}.

I wish to thank Dr. B. Munsch and Dr. J. Wagner for the numerous theoretical and experimental results they made available prior to publication.

7. References

- 1) Walsh, A.D.: Discussions Faraday Soc. 2, 18 (1947); J. Chem.Soc. 2260—2330 (1953).
- 2) Glasstone, S., Laidler, K. J., Eyring, H.: The theory of Rate Processes. New York: McGraw Hill Book Co. 1941.
- 3) Townes, C. H., Schawlow, A. L.: Microwave Spectroscopy, Ch. 12. New York: McGraw Hill Book Co. 1955.
- 4) Herzberg, G.: Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules. Princeton, N. J.: Van Nostrand Co. 1945.
- 5) Dennison, D. M., Uhlenbeck, G. E.: Phys. Rev. 41, 313 (1932).
- 6) Weston, R. E.: J. Am. Chem. Soc. 76, 2645 (1954).
- 7) Berry, R. S.: J. Chem. Phys. 32, 933 (1960).
- 8) Brickmann, J., Zimmermann, H.: Ber. Bunsenges. Physik. Chem. 70, 157, 521 (1966).
- 9) — — Z. Naturforsch. 23a, 11 (1968).
- 10) — — J. Chem. Phys. 50, 1608 (1969).
- 11) Kincaid, J. F., Henriques, F. C., Jr.: J. Am. Chem. Soc. 62, 1474 (1940).
- 12) a) Kemp, M. K., Flygare, W. H.: J. Am. Chem. Soc. 90, 6267 (1968);
b) Tolles, W. M., Gwinn, W. D.: J. Chem. Phys. 42, 2253 (1965).
- 13) Swalen, J. D., Ibers, J. A.: J. Chem. Phys. 36, 1914 (1962).
- 14) Reeves, L. W.: Advances in Physical Organic Chemistry; V. Gold, Ed. New York: Academic Press 1965.
- 15) Johnson, C. S.: Advances in Magnetic Resonance; J. S. Waugh, Ed. New York: Academic Press 1965.
- 16) Binsch, G.: Topics in Stereochemistry; E. L. Eliel and N. L. Allinger, Eds. New York: Interscience Publ. 1968.

^{c)} We have tried to place the particular problem of nitrogen inversion within the framework of inversion barriers and energy barriers in general. The present discussion may also apply to other inversion processes (carbanion, oxonium, phosphorus . . . (for specific examples see ^{164,159}), each however retaining a certain specificity. In particular, one may expect very similar structural effects on inversion barriers along an isoelectronic series of inversion sites: carbanion, nitrogen, oxonium, the barriers decreasing in the order $C^- > N > O^+$. This is probably true for both pyramidal and planar inversion processes (see ref. ¹⁶⁴). After completion of the manuscript a recent discussion of the experimental and theoretical aspects of pyramidal inversion ¹⁷⁵ was brought to the attention of the author.

- 17) a) Anet, F. A. L., Bourn, A. J. R.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 760 (1967) and references therein;
 b) Mannschreck, A., Mattheus, A., Rissmann, G.: *J. Mol. Spectry* **23**, 15 (1967). — Jaeschke, A., Muensch, H., Schmid, H. G., Friebolin, H., Mannschreck, A.: *ibid.* **37**, 14 (1969). — Rabinovitz, M., Pines, A.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1585 (1969). — Dahlquist, K. I., Forsen, S.: *J. Phys. Chem.* **4124** (1969).
- 18) Frost, A. A., Pearson, R. G.: *Kinetics and Mechanism*. New York: John Wiley and Sons 1961.
- 19) Davies, M.: *Z. Naturforsch.* **17b**, 854 (1962).
- 20) Grubb, E. L., Smyth, C. P.: *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4879 (1961). — Smyth, C. P.: *Molecular Relaxation Processes*, Chem. Soc. Spec. Publ. no. 20, Chem. Soc. and Academic Press, p. 1 (1966).
- 21) Garg, S. K., Smyth, C. P.: *J. Chem. Phys.* **46**, 373 (1967).
- 22) Williams, G.: *Trans. Faraday Soc.* **64**, 1219 (1968).
- 23) Allerhand, A., Gutowsky, H. S., Jonas, J., Meinzer, R. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3185 (1966).
- 24) Bell, R. P.: *The Proton in Chemistry*. Ithaca, N. Y.: Cornell University Press 1959.
- 25) Brot, C.: *Chem. Phys. Letters* **3**, 319 (1969).
- 26) Labhart, H.: *Chem. Phys. Letters* **1**, 263 (1967).
- 27) Menzinger, M., Wolfgang, R. L.: *Angew. Chem.* **12**, 446 (1969).
- 28) Saunders, M., Yamada, F.: *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1882 (1963).
- 29) Engstrom, J. P.: *Massachusetts Institute of Technology Seminars in organic chemistry*, p. 255. Cambridge, Mass. (first semester 1965–1966).
- 30) Tsuboi, M., Hirakawa, A. Y., Tamagake, K.: *J. Mol. Spectry.* **22**, 272 (1967).
- 31) Wollrab, J. E., Laurie, V. W.: *J. Chem. Phys.* **48**, 5058 (1968).
- 32) Lister, D. G., Tyler, J. K.: *Chem. Commun.* **152** (1966).
- 33) Fletcher, W. H., Brown, F. B.: *J. Chem. Phys.* **39**, 2478 (1963).
- 34) Tyler, J. K.: private communication.
- 35) Costain, C. C., Dowling, J. M.: *J. Chem. Phys.* **32**, 158 (1960).
- 36) Lide, D. R., Jr.: *J. Chem. Phys.* **38**, 456 (1963).
- 37) Brois, S. J.: *Transactions N. Y. Acad. of Sciences Ser. II*, **31**, 931 (1969).
- 38) Loewenstein, A., Neumer, J. F., Roberts, J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3599 (1960).
- 39) Gutowsky, H. S.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **70**, 786 (1958). — Heeschen, J. P.: *Ph. D. Thesis U. of Illinois* (1959).
- 40) Bottini, A. T., Roberts, J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5203 (1958).
- 41) Brois, S. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4242 (1967).
- 42) Bystrov, V. F., Kostyanovsky, R. G., Panshin, O. A., Stepanyants, A. U., Yuzhakova, O. A.: *Opt. Spectr. USSR (English Transl.)* **19**, 122 (1965); **19**, 217 (1965) (original Russian edition).
- 43) Anet, F. A. L., Osyany, J. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 352 (1957).
- 44) Boggs, G. R., Gerig, J. T.: *J. Org. Chem.* **34**, 1484 (1969).
- 45) Jautelat, M., Roberts, J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 642 (1969).
- 46) Lehn, J. M., Wagner, J.: unpublished results.
- 47) Andose, J. D., Lehn, J. M., Mislow, K., Wagner, J.: *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
- 48) Bardos, T. J., Szantay, C., Navada, C. K.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5796 (1965).
- 49) Atkinson, R. S.: *Chem. Commun.* **676** (1968).
- 50) Kostyanovsky, R. G., Samoilova, Z. E., Tchervin, I. I.: *Tetrahedron Letters* **3025** (1968).
- 51) — Tchervin, I. I., Fomichov, A. A., Samoilova, Z. E., Makarov, C. N., Zeifman, Yu. V., Dyatkin, B. L.: *Tetrahedron Letters* **4021** (1969).

- 52) Logothetis, A. L.: *J. Org. Chem.* **29**, 3049 (1964).
- 53) Brois, S. J.: *Tetrahedron Letters* 5997 (1968); *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1079 (1970).
- 54) Anet, F. A. L., Trepka, R. D., Cram, S. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 357 (1967).
- 55) Lehn, J. M., Wagner, J.: *Chem. Commun.* 148 (1968).
- 56) Kostyanovsky, R. G., Tchervin, I. I., Panshin, O. A.: *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1423 (1968).
- 57) Lehn, J. M., Wagner, J.: *Chem. Commun.* 1298 (1968).
- 58) Paulsen, H., Greve, W.: *Chem. Ber.* **103**, 486 (1970).
- 59) Kostyanovsky, R. G., Samoilova, Z. E., Tchervin: I. I.: *Tetrahedron Letters* 719 (1969).
- 60) — Chervin, I. I., Afanas'ev, A. A., Fomichev, A. A., Samoilova, Z. E.: *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 726 (1969).
- 61) Felix, D., Eschenmoser, A.: *Angew. Chem.* **80**, 197 (1968).
- 62) Lambert, J. B., Oliver, W. L., Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7776 (1969).
- 63) Mannschreck, A., Seitz, W.: *Angew. Chem.* **81**, 224 (1969).
- 64) Montanari, F., Moretti, I., Torre, G.: *Chem. Commun.* 1086 (1969).
- 65) Mannschreck, A., Linss, J., Seitz, W.: *Annalen* **727**, 224 (1969).
- 66) Fahr, E., Fischer, W., Jung, A., Sauer, L.: *Tetrahedron Letters* 161 (1967).
- 67) Lee, J., Orrell, K. G.: *Trans. Faraday Soc.* **61**, 2342 (1965).
- 68) Lehn, J. M., Wagner, J.: *Tetrahedron*, in press (1970).
- 69) Lambert, J. B., Oliver, W. L.: *Tetrahedron Letters* 6187 (1968).
- 70) Dietrich, B., Lehn, J. M., Linscheid, P.: unpublished results.
- 71) a) Riddell, F. G., Lehn, J. M., Wagner, J.: *Chem. Commun.* 1403 (1969);
b) Lehn, J. M., Wagner, J.: unpublished results.
- 72) Müller, K., Eschenmoser, A.: *Helv. Chim. Acta* **52**, 1823 (1969).
- 73) Elguero, J., Marzin, C., Tizané, D.: *Org. Magn. Res.* **1**, 249 (1969).
- 74) Griffith, D. L., Olson, B. L.: *Chem. Commun.* 1682 (1968).
- 75) Raban, M., Jones, F. B., Carlson, E. H., Banucci, E., LeBel, N. A.: *J. Org. Chem.* **35**, 1496 (1970).
- 76) Anderson, J. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6374 (1969). — Anderson, J. E., Lehn, J. M.: *Bull. Soc. Chim. France* 2402 (1966) and unpublished results.
- 77) Ebsworth, E. A. V.: *Chem. Commun.* 530 (1966).
- 78) Junge, B., Staab, H. A.: *Tetrahedron Letters* 709 (1967).
- 79) Kintzinger, J. P., Lehn, J. M., Wagner, J.: *Chem. Commun.* 206 (1967).
- 80) Yousif, G. A., Roberts, J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6428 (1968).
- 81) Anderson, J. E., Roberts, J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4186 (1968).
- 82) — Oehlschlager, A. C.: *Chem. Commun.* 284 (1968).
- 83) — Lehn, J. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 81 (1967).
- 84) Alfred, E. L., Anderson, C. L., Miller, R. L., Johnson, A. L.: *Tetrahedron Letters* 525 (1967).
- 85) Dewar, M. J. S., Jennings, B.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3655 (1969).
- 86) Griffith, D. L., Roberts, J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4089 (1965).
- 87) Rautenstrauch, V.: *Chem. Commun.* 1122 (1969).
- 88) Sudmeier, J. L., Occupati, G.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 154 (1968).
- 89) Delpuech, J. J., Martinet, Y.: *Chem. Commun.* 478 (1968).
- 90) — Deschamps, M. N.: *Chem. Commun.* 1188 (1967). — Delpuech, J. J., Martinet, Y., Petit, B.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2158 (1969).
- 91) Buckingham, D. A., Marzilli, L. G., Sargeson, A. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3429 (1967); **91**, 5227 (1969). — Erickson, L. E., Fritz, H. L., May, R. J., Wright, D. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2513 (1969).
- 92) Anderson, J. E., Griffith, D. L., Roberts, J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6371 (1969).

- 93) Steric Effects in Organic Chemistry, M. S. Newman, Ed. New York: John Wiley and Sons 1956.
- 94) Brauman, S. K., Hill, M. E.: *J. Chem. Soc. B*, 1091 (1969).
- 95) Eliel, E. L.: *Stereochemistry of Carbon Compounds*, New York: McGraw Hill Book Co. 1962.
- 96) Bent, H. A.: *Chem. Rev.* **61**, 275 (1961).
- 97) Hendrickson, J. B.: *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4537 (1961).
- 98) Chiang, J. F., Wilcox, C. F., Jr., Bauer, S. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3142 (1968).
- 99) Nygaard, L., Nielsen, J. T., Kirchheiner, J., Mattesen, G., Rastrup-Andersen, J., Sorensen, G. O.: *J. Mol. Struct.* **3**, 491 (1969).
- 100) Larsen, I. K.: *Acta Chem. Scand.* **22**, 843 (1968).
- 101) Shibaeva, R. P., Atovmyan, L. O., Kostyanosky, R. G.: *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **175**, 586 (1967). — Zacharias, H. M., Trefonas, L. M.: *J. Heterocyclic Chem.* **5**, 343 (1968).
- 102) Papoyan, T. Z., Chervin, I. I., Kostyanovsky, R. G.: *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1530 (1968).
- 103) Shagidullin, R. R., Grechkin, N. P.: *Zh. Obshchei Khim.* **38**, 150 (1968).
- 104) Kostyanovsky, R. G., Prokofiev, A. K.: *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* 473 (1967).
- 105) Robiette, A. G., Sheldrick, G. M., Sheldrick, W. S., Beagley, B., Cruickshank, D. W. J., Monaghan, J. J., Aylett, B. J., Ellis, I. A.: *Chem. Commun.* 909 (1968). — Glidervell, C., Rankin, D. W. H., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: *J. Mol. Structure* **4**, 215 (1969).
- 106) Rankin, D. W. H.: *Chem. Commun.* 194 (1969).
- 107) Hinze, J.: *Fortschr. Chem. Forsch.* **9**, 449 (1968) (review article).
- 108) Gordy, W., Orville Thomas, W. J.: *J. Chem. Phys.* **24**, 439 (1956). — Clifford, A. F.: *J. Phys. Chem.* **63**, 1227 (1959).
- 109) Klopman, G.: *J. Chem. Phys.* **43**, S 124 (1965).
- 110) Streitwieser, A., Jr., Holtz, D.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 692 (1967). — Streitwieser, A., Jr., Marchand, A. P., Pudjaatmaka, A. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 693 (1967).
- 111) Gillespie, R. J.: *J. Chem. Educ.* **40**, 295 (1963).
- 112) Raban, M., Kenney, G. W. J., Jr.: *Tetrahedron Letters* 1295 (1969).
- 113) — — Jones, F. B., Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* **91** 6677 (1969).
- 114) Imbery, D., Friebohn, H.: *Z. Naturforsch.* **23d**, 759 (1968). — Cowley, A. H., Dewar, M. J. S., Jackson, W. R.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4185 (1968).
- 115) Carreira, L. A., Lord, R. C.: *J. Chem. Phys.* **51**, 2735 (1969).
- 116) Gerig, J. T.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1065 (1968). — Jensen, F. D., Beck, B. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1066 (1968).
- 117) Glazer, E. S., Knorr, R.: unpublished work reported in: Roberts, J. D.: *Chem. Brit.* 529 (1966).
- 118) Anet, F. A. L., Hartman, J. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1204 (1963).
- 119) St. Jacques, M., Brown, M. A., Anet, F. A. L.: *Tetrahedron Letters* 5947 (1966).
- 120) Wurmb-Gerlich, D., Vögtle, F., Mannschreck, A., Staab, H. A.: *Ann. Chem.* **708**, 36 (1967).
- 121) Curtin, D. Y., Hauser, J. W.: *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3474 (1961).
- 122) Rieker, A., Kessler, H.: *Tetrahedron* **23**, 3723 (1967).
- 123) Vögtle, F., Mannschreck, A., Staab, H. A.: *Annalen* **708**, 51 (1967).
- 124) Kessler, H., Leibfritz, D.: *Tetrahedron* **25**, 5127 (1969).
- 125) — — private communication.
- 126) — *Tetrahedron Letters* 2041 (1968).

- 127) Marullo, N. P., Wagener, E. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5034 (1966); *Tetrahedron Letters* 2555 (1969).
- 128) McCarthy, C. G., Wieland, D. M.: *Tetrahedron Letters* 1787 (1969).
- 129) Bauer, V. J., Fulmor, W., Morton, G. O., Safir, S. R.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6847 (1968).
- 130) Ogden, P. H., Tiers, G. V. D.: *Chem. Commun.* **527** (1967).
- 131) Anet, F. A. L., Jochims, J. C., Bradley, C. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2557 (1970).
- 132) Binenboym, J., Burcat, A., Lifshitz, A., Shamir, J.: *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5039 (1966).
- 133) Bürgi, H. B., Dunitz, J. D.: *Chem. Commun.* **472** (1969).
- 134) Wettermark, G., Weinstein, J., Souza, J., Dogliatti, L.: *J. Phys. Chem.* **69**, 1584 (1965).
- 135) Andreades, S.: *J. Org. Chem.* **27**, 4163 (1962).
- 136) Lehn, J. M., Price, B. J., Riddell, F. G., Sutherland, I. O.: *J. Chem. Soc. B*, 387 (1967).
- 137) Theobald, D. W.: *The concept of Energy*, London: E. and F. N. Spon Ltd. 1966.
- 138) Wall, F. T., Glockler, G.: *J. Chem. Phys.* **5**, 314 (1937).
- 139) Costain, C. C., Sutherland, G. B. B. M.: *J. Phys. Chem.* **56**, 321 (1952).
- 140) Koepl, G. W., Sagatys, D. S., Krishnamurthy, G. S., Miller, S. I.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3396 (1967) and revision of some results by the same authors.
- 141) Dewar, M. J. S., Shanshal, M.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3654 (1969).
- 142) Hartley, G. S.: *J. Chem. Soc.* 633 (1938). — Halpern, Brady, Winkler: *Can. J. Res. B* **28**, 140 (1950).
- 143) Henneike, H. F., Drago, R. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5112 (1968).
- 144) Lehn, J. M., Munsch, B.: unpublished results and work in progress.
- 145) Herndon, W. C., Feuer, J.: *Tetrahedron Letters* 2625 (1968).
- 146) De La Vega, J. R., Fang, Y., Hayes, E. F.: *Intern. J. Quant. Chem.* **3S**, 113 (1969).
- 147) Perkins, R. G.: *Chem. Commun.* 268 (1967).
- 148) Kerek, F., Simon, Z., Ostrogovich, G.: *J. Chem. Soc.* in press (1970).
- 149) Wheland, G. W., Chen, P. S. K.: *J. Chem. Phys.* **24**, 67 (1956).
- 150) Alster, J., Burnelle, L. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1261 (1967).
- 151) Gordon, M. S., Fischer, H.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2471 (1968).
- 152) Lewis, T. P.: *Tetrahedron* **25**, 4117 (1969).
- 153) Herndon, W. C., Feuer, J., Hall, L. H.: *Theoret. Chim. Acta* **11**, 178 (1968).
- 154) Kitzing, R., Fuchs, R., Joyeux, M., Prinzbach, H.: *Helv. Chim. Acta* **51**, 888 (1968).
- 155) Lehn, J. M.: *Theoretical Conformational Analysis. Ab initio SCF—LCAO—MO studies of conformations and conformational energy barriers. Scope and limitations. Proceedings of the International Symposium on Conformational Analysis, Brussels, 8—12 September 1969; Academic Press, to be published.*
- 156) Pipano, A., Gilman, R. R., Bender, C. F., Shavitt, I.: *Chem. Phys. Letters* **4**, 583 (1970).
- 157) Vinh-Leveille, J.: Thèse de Doctorat de 3^e Cycle, Université de Paris (1970).
- 158) Rauk, A., Allen, L. C., Clementi, E.: *J. Chem. Phys.* **52**, 4133 (1970).
- 159) Lehn, J. M., Munsch, B.: *Chem. Commun.* 1327 (1969) and unpublished results.
- 160) Bak, B.: private communication.
- 161) Lehn, J. M., Munsch, B., Millié, Ph., Veillard, A.: *Theoret. Chim. Acta* **13**, 313 (1969).
- 162) Lehn, J. M., Wagner, J.: *Chem. Commun.* 414 (1970).

- 163) a) Clark, D. T.: International Symposium, Quantum Aspects of Heteroatomic Compounds in Chemistry and Biochemistry, Jerusalem (1969); to be published by the Israel Academy of Sciences and Humanities. See also Chem. Commun. 637 (1969);
b) Clark, D. T.: Chem. Commun. 850 (1969).
- 164) Lehn, J. M., Munsch, B., Milli , Ph.: Theoret. Chim. Acta, **16**, 351 (1970).
- 165) — — Theoret. Chim. Acta **12**, 91 (1968).
- 166) Dewar, M. J. S., Jennings, B.: Tetrahedron Letters 339 (1970).
- 167) Allen, L. C.: Chem. Phys. Letters **2**, 597 (1968).
- 168) Lévy, B., Milli , Ph., Lehn, J. M., Munsch, B.: Theoret. Chim. Acta, in press (1970).
- 169) Veillard, A.: Theoret. Chim. Acta, in press (1970); Veillard, A., Demuynck, J.: Chem. Phys. Letters **4**, 476 (1970).
- 170) Rauk, A., Allen, L. C., Mislow, K.: in preparation.
- 171) Walsh, A. D.: Trans. Faraday Soc. **45**, 179 (1949).
- 172) Kochanski, E., Lehn, J. M.: Theoret. Chim. Acta **14**, 281 (1969).
- 173) Schaad, L. J., Kinser, H. B.: J. Phys. Chem. **73**, 1901 (1969).
- 174) Mulliken, R. S.: J. Chem. Phys. **23**, 1833, 1841, 2338, 2343 (1955).
- 175) Rank, A., Allen, L. C., Mislow, K.: Angew. Chem., in press.
- 176) Gribble, G. W., Easton, N. R., Jr., Eaton, E. T.: Tetrahedron Letters 1075 (1970).
- 177) Dahm, J., Feh r, F.: Z. Naturforsch., **B**, in preparation. — Dahm, J.: Diplomarbeit, Chemistry Department, University of Köln (1970).
- 178) Kessler, H., Leibfritz, D.: Tetrahedron Letters 1423 (1970).
- 179) Lehn, J. M., Munsch, B.: Chem. Commun., to be published.
- 180) Kessler, H.: Angew. Chem. **82**, 237 (1970).
- 181) Lambert, J. B.: Topics in Stereochemistry, Interscience Publ., to be published.

Received March 24, 1970

Note added into proof

The inversion barriers in fluoramine, in cyanamide and in silylamine are found to be *attractive* dominant ¹⁴⁴, in contrast to the repulsive barriers one might expect on the basis of the calculations on the H₂N—H' model system where only "electronegativity" effects are considered (see page 367).

Recent references:

Nitrogen inversion in compounds of type *138 B* (N—CH₃ derivative; $\Delta G_c^\ddagger \sim 14$ kcal/mole) ¹⁷⁶.

Nitrogen inversion and hindered rotation processes in Aziridyl-S_n-Aziridyl (*n*=1,2,3,4) compounds ¹⁷⁷.

Nitrogen inversion in imines ¹⁷⁸.

ab initio computations on H₂N—SiH₂ ¹⁷⁹.

Reviews on inversion processes ^{180,181}.

Konformative Beweglichkeit von Siebenring-Systemen

Doz. Dr. W. Tochtermann

Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

Inhalt

Einleitung	379
1. Untersuchung intramolekularer Vorgänge mit der NMR-Spektroskopie	380
2. Carbocyclische Verbindungen.....	383
2.1. Cycloheptan-, Cyclohepten- und Monobenzo-cyclohepten-Derivate...	383
2.2. Dibenzocycloheptadiene und Dihydropleiadene	393
2.3. Cycloheptatriene.....	400
2.4. Benzologe Cycloheptatriene, Tropone und Tropylium-Ionen.....	406
2.4.1. Mono- und Dibenzo-cycloheptatriene	406
2.4.2. Di- und Tribenzocycloheptatriene	412
2.4.3. Konformativ bedingte Reaktivitätsunterschiede bei Tribenzocycloheptatrienen	416
3. Heterocyclische Verbindungen	420
3.1. Stickstoff-Heterocyclen	420
3.1.1. Gesättigte Ringsysteme	420
3.1.2. Azepine, Diazepine, ihre Dihydro- und Monobenzo-Derivate.....	420
3.1.3. 5 H-Dibenzo[c.e]azepine und 11 H-Dibenzo[b.e]azepine	424
3.2. Sauerstoff-Heterocyclen	425
3.2.1. Gesättigte Ringsysteme.....	425
3.2.2. Dioxo-cycloheptene und ihre Monobenzo-Derivate	425
3.2.3. 5,7-Dihydro-dibenzo[c.e]oxepine	426
3.2.4. Oxepine und ihre Di- und Tri-benzo-Derivate	426
3.3. Schwefel-Heterocyclen.....	427
3.3.1. Gesättigte Ringsysteme.....	427
3.3.2. Di- und Tri-thiacycloheptene und ihre Monobenzo-Derivate	429
3.3.3. 5,7-Dihydro-dibenzo[c.e]thiepine und 10,11-Dihydro-dibenzo[b.f]thiepine	432
3.3.4. Thiepine, Thiepin-S,S-dioxide, ihre Di- und Tri-benzo-Derivate sowie verwandte Heterocyclen	434
4. Schluß	436
Literatur	437

Conformational Mobility of Seven-Membered Ring Systems

Abstract

This article provides a general review of the conformational mobility of seven-membered ring systems. Most of the results discussed were obtained between 1964 and 1969.

After a short qualitative introduction to the principles of "dynamic nuclear magnetic resonance spectroscopy", the proposed interconversion processes for cycloheptanes and cycloheptenes are explained in detail. According to calculations, the most favourable conformation for cycloheptanes seems to be the twist chair; cycloheptenes prefer the chair form. Possible conformational processes for chair and boat forms are discussed and illustrated.

Next, other unsaturated carbocyclic systems are discussed, such as dibenzo-cycloheptadienes (atropisomeric biphenyls), dihydropleiadenes, cycloheptatrienes and their benzo-derivatives. Most of these compounds exist in a half-boat or boat conformation. Tropones are considered in the light of recently published work.

Structural data so far obtained from X-ray analyses, electron diffractions, microwave spectra, NMR-coupling constants etc. are also mentioned.

In these series, the energy barriers for the ring inversion of the seven-membered ring may sometimes become very high ($E > 20-30$ kcal/Mol), so that relatively stable conformational isomers or enantiomers can be obtained. In such cases the corresponding energy parameters can be determined from classical equilibration studies or from racemisation kinetics. Moreover, conformational rigid molecules (which have been found in the series of bridged biphenyls, dihydropleiadenes and substituted tribenzocycloheptatrienes) are useful for studies of the relationship between conformation and chemical reactivity. Remarkable differences in the relative reactivity of diastereotopic hydrogens and of conformational isomers have been found some seven-membered ring systems.

Chapter 3 summarizes the results for nitrogen, oxygen and sulfur heterocycles. In some examples the heteroatom was varied, to enable its influence on conformations and their mobility to be discussed.

An especially interesting situation is found in the field of heterocycles containing more than one sulfur atom. Here two different relatively stable conformations (f.i. chair and twist-boat form) have often been detected in the NMR-spectra; they are interconverted by two processes (version and pseudorotation) which differ significantly in the height of their energy barrier. In a few cases the mobile heterocycles crystallize in only one of these conformations.

Finally, there is a brief mention of the hypothesis that the conformation of the seven-membered ring in certain compounds may influence their biological activity.

Einleitung

Die rasche Entwicklung der Konformationsanalyse ^{1,2,2a)} in den letzten Jahrzehnten dürfte vornehmlich zwei Ursachen haben: Einmal konnte D. H. R. Barton 1950 ³⁾ die Beziehungen zwischen Konformation und chemischer Reaktivität — am Beispiel axialer und äquatorialer Substituenten in Cyclohexan-Derivaten — aufzeigen und damit das Interesse der an Reaktionen interessierten Chemiker auf Konformationsprobleme lenken.

Zum anderen wurden durch die Anwendung physikalischer Untersuchungsmethoden zunehmend Aussagen über die Konformation zahlreicher Verbindungen sowie über Geschwindigkeit und Aktivierungsparameter von konformativen Vorgängen, z. B.

Rotationen um Bindungen,

Umklappvorgänge bei Ring-Systemen,

Inversions- und Pseudorotationsphänomene an zahlreichen Atomen

zugänglich. Hierbei sind die *Röntgenstrukturanalyse* (für den kristallisierten Zustand) die *Elektronenbeugung* (für die Gasphase), die *UV-, IR- und Mikrowellen-Spektroskopie*, die optische *Rotationsdispersion* und der *Zirkulardichroismus*, die Anwendung von *Ultraschallmethoden*, die Untersuchung der optischen Aktivität und vor allem die dynamische *Kernresonanzspektroskopie* zu nennen ⁴⁾. Der zuletzt genannten Methode kommt besondere Bedeutung zu, da die Temperaturabhängigkeit geeigneter Signale in den Kernresonanz-Spektren häufig Einblick in die intramolekulare Beweglichkeit von Molekülen gibt.

Es wird versucht, die erhaltenen Ergebnisse an carbo- und heterocyclischen Siebenringssystemen zusammenzufassen. Dabei werden vor allem Fragen der Konformation und der inneren Beweglichkeit besprochen; außerdem wird auf konformativ bedingte Reaktivitätsunterschiede sowie auf das Problem „Konformation und pharmakologische Wirkung“ kurz eingegangen.

1. Untersuchung intramolekularer Vorgänge mit der NMR-Spektroskopie ⁵⁻⁸⁾

Die theoretischen Grundlagen ^{9,11,12)}, die methodischen und experimentellen Verfahren ¹⁴⁾ sowie die Aussagemöglichkeiten ^{10,13,14)} der Kernresonanzspektren organischer Verbindungen sind bekannt. Auch über NMR-spektroskopische Untersuchungen von Umklappvorgängen bei Ringsystemen („Ringinversionen“) liegen Zusammenfassungen vor ^{13,14)}. Da der weitaus größte Teil der hier zu besprechenden Resultate mit dieser Methode erhalten wurde, sei sie an Hand eines einfachen Beispiels qualitativ erläutert.

Die Kernresonanzspektroskopie ist zum Studium schneller und reversibler Vorgänge unter Gleichgewichtsbedingungen vorzüglich geeignet, da das NMR-Spektrum oft durch die Lebensdauer einer Konformation entscheidend geprägt wird ⁵⁻¹⁴⁾. Das zu betrachtende System befindet sich dabei im Zustand des thermodynamischen Gleichgewichts zwischen verschiedenen oder identischen Spezies — etwa *A* und *A'* —; makroskopische Veränderungen können also nicht beobachtet werden.

Dieser Fall liegt etwa im 9.9-Dimethoxy-1.4-diaza-9 H-tribenzo-[a.c.e]-cyclohepten (7) vor, dessen ^1H -NMR-Spektrum in Hexachlorbutadien/1.1.2.2-Tetrachloräthan (1:1) bei 33 °C zwei getrennte scharfe Singulets für die axialen (a) und äquatorialen (e)^{a)} Methoxygruppen bei $\tau_a = 7,38$ und $\tau_e = 6,50$ zeigt ^{15). Aus dieser Nichtäquivalenz folgt}

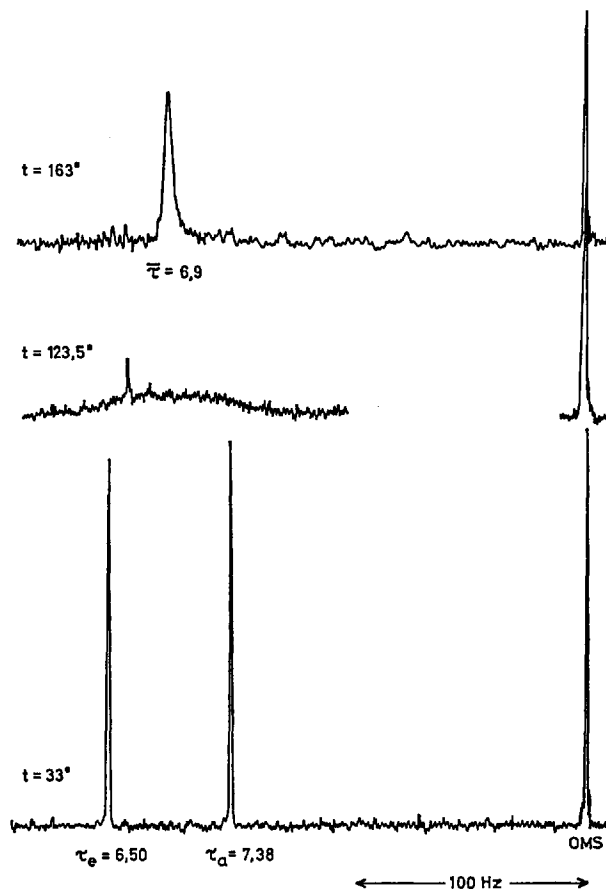
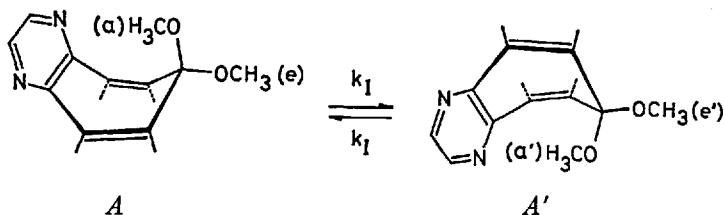
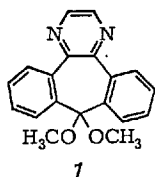


Abb. 1. Signale der Methoxylprotonen von 9.9-Dimethoxy-1.4-diaza-9 H-tribenzo-[a.c.e]-cyclohepten (7) in $\text{C}_4\text{Cl}_8/\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$ (1:1) bei verschiedenen Temperaturen (OMS = Octamethylcyclotetrasiloxan)

^{a)} Obwohl die Terminologie „axial“ und „äquatorial“ streng nur für das Cyclohexan-System definiert wurde, soll sie hier aus Gründen der Einfachheit auch für Siebenringe verwendet werden. Die den axialen bzw. äquatorialen Lagen im Cyclohexan vergleichbaren Positionen bei Siebenring-Systemen werden in der Literatur häufig auch als pseudo- oder quasi-axial bzw. pseudo- oder quasi-äquatorial bezeichnet.

einmal, daß **7** in einer nicht-ebenen Boot- oder Wannen-Konformation vorliegt ¹⁶⁾. Bei Erhöhung der Temperatur verbreitern sich nun diese Signale, um bei $T_c = 123,5^\circ\text{C}$ zu einer einzigen, noch breiten Absorption zusammenzufießen. T_c wird allgemein als Koaleszenz- oder *Aufspaltungstemperatur* bezeichnet. Bei noch höheren Temperaturen wird diese Resonanz nun immer schärfer (d.h. die Halbwertsbreite der Resonanzlinien wird immer kleiner), bis sie schließlich bei etwa 160°C in ein einziges scharfes Signal für alle sechs Methoxylprotonen übergeht.

Demnach muß also in **7** ein Austauschprozeß zwischen axialen und äquatorialen Substituenten vor sich gehen, der bewirkt, daß bei höherer Temperatur nur eine mittlere Absorption bei $\bar{\tau} = 6,9$ erhalten wird. Am Modell ist leicht erkennbar, daß die ursprüngliche a-OCH₃-Gruppe ($\rightarrow$ e'-OCH₃-Gruppe) sich nach Umklappen des zentralen Siebenrings in **7** ($A \xrightleftharpoons[k_I]{k_I} A'$) nachher in der chemischen Umgebung der e-OCH₃-Gruppe befindet und umgekehrt, d.h. diese beiden Reste vertauschen beim Ringinversionsvorgang ihre Positionen relativ zum Ring.



Nun hängt es von der Geschwindigkeitskonstanten k_I der Ringinversion ab, ob für die beiden diastereotopen ^{16a)} axialen und äquatorialen OCH₃-Gruppen eine Aufspaltung in zwei Linien mit entsprechenden chemischen Verschiebungen τ_a und τ_e oder nur eine einzige Resonanz bei $\bar{\tau}$ zwischen τ_a und τ_e erhalten wird.

Wie am Beispiel von **7** illustriert wurde, können nun durch Variation der Temperatur oft die Extremfälle — kleines k_I , große Lebensdauer t bzw. großes k_I , kleine Lebensdauer t — verwirklicht und die jeweilige Gestalt der Signale untersucht werden. Da somit die Signalförmigkeit von der Geschwindigkeit des Austauschprozesses (bei **7** k_I) abhängt, können hieraus durch Verwendung exakter Gleichungen oder von Näherungen

Geschwindigkeitskonstanten in einem breiten Temperaturbereich erhalten werden. Hieraus ergeben sich dann unter Verwendung der Eyring- und Arrhenius-Beziehungen die Aktivierungsparameter für den betrachteten Prozeß ($\Delta G_T^\ddagger$, $\Delta H_T^\ddagger$, E_A , $\Delta S_T^\ddagger$, $\log k_0$)^{17,18)}. So gilt für den Fall der Verbindung 1 bei der erwähnten Aufspaltungstemperatur T_c unter gewissen, bei 1 erfüllten Voraussetzungen die einfache Beziehung

$$k_1(T_c) = \frac{\pi \cdot \Delta\nu}{\sqrt{2}} = \frac{\pi \cdot 53}{\sqrt{2}} = 120 \text{ sec}^{-1} \text{ (bei } T_c = 123,5^\circ\text{C)}.$$

($\Delta\nu$ = Differenz der Chemischen Verschiebungen für die (a)- und (e)-OCH₃-Gruppen (in Hz) bei langsamem Umlappen), so daß die Freie Enthalpie der Aktivierung ($\Delta G^\ddagger = R \cdot T_c \ln k_B \cdot T_c / h \cdot k_1 = 19,7 \text{ kcal/Mol}$)¹⁸⁾ bei T_c für diesen Prozeß besonders leicht erhältlich ist (k_B = Boltzmann-Konstante, h = Plancksches Wirkungsquantum). Bei Gleichgewichten mit ungleicher Besetzung von A und A' sind natürlich über die relativen Intensitäten der Signale auch die entsprechenden Gleichgewichtsparameter (ΔG_T , ΔH ; ΔS_T) aus dem Spektrum zugänglich.

Insgesamt lassen sich so intramolekulare Vorgänge untersuchen, deren Energieschwellen etwa zwischen 5–6 kcal/Mol als unterer und 20–25 kcal/Mol als oberer Grenze liegen. Da zahlreiche intramolekulare Bewegungen in diesen Bereich fallen, hat sich diese Methode¹⁹⁾ als außerordentlich fruchtbar erwiesen.

Leider sind auch Fehlermöglichkeiten des Verfahrens der Linienverbreiterung bekannt^{14,20)}, so daß vor der unkritischen Anwendung von Näherungsbeziehungen gewarnt werden muß¹⁴⁾. Die Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten durch „complete line shape analysis“ wird daher als unerläßlich angesehen^{14,158)}.

Ein von Schmid, Friebohn, Kabuß und Mecke ausgearbeitetes Parameter-Verfahren²¹⁾, das es erlaubt, über leicht meßbare Größen die Geschwindigkeitskonstanten aus Diagrammen zu entnehmen, ist nach ausführlichen kinetischen Untersuchungen²²⁾ dem complete line shape analysis-Verfahren ungefähr gleichwertig. Diese Diagramme wurden gleichfalls unter Verwendung eines Computers aus den exakten Gleichungen²³⁾ gewonnen. Mannschreck^{22,24)} konnte an Benzamiden und Nitrosaminen (Rotationsvorgänge um die C–N- bzw. N–N-Bindung) zeigen, daß die aus Linienverbreiterungen mit dem Parameter-Verfahren erhaltenen kinetischen Daten mit denjenigen übereinstimmen, die aus klassischen Äquilibrierungen gewonnen werden^{24a)}. Damit war die dynamische Kernresonanz-Spektroskopie^{156,157)} auf eine sichere experimentelle Grundlage gestellt.

2. Carbocyclische Verbindungen

2.1. Cycloheptan-, Cyclohepten- und Monobenzo-cyclohepten-Derivate^{13,14)}

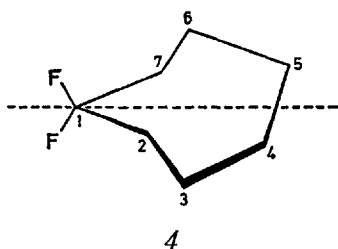
Berechnungen von Hendrickson^{25,26)} ergaben für Cycloheptan zwei bevorzugte Konformationen, die Twist-Sesselform 2 (TS) und die etwas

ungünstigere Twist-Wannen- oder Twist-Boot-Form 3 (TW) mit C_2 -Symmetrie. Im Gegensatz zur Sesselform des Cyclohexans sind hier jedoch beide Formen flexibel; der Übergang von Substituenten zwischen axialen und äquatorialen Positionen in 2 kann durch Pseudorotation ²⁷⁾ ohne merkliche Winkeldeformationen sehr schnell erfolgen.



Dieser Prozeß benötigt im allgem. sehr wenig Energie und kann daher mit der Methode der Linienverbreiterung oft nicht mehr erfaßt werden. (Bei Schwefel-Heterocyclen wurden jedoch stark erhöhte Pseudorotationsbarrieren gefunden; s.S. 430.)

¹⁹F-NMR-Untersuchungen von Roberts ²⁸⁾ am 1,1-Difluorcycloheptan 4 ergaben, daß bis herab zu -180°C keine Nichtäquivalenz der beiden Fluoratome beobachtet werden konnte. Dies kann einmal dahingehend gedeutet werden, daß selbst dann noch alle intramolekularen Umklappvorgänge sehr schnell verlaufen; andererseits ist es auch möglich, daß die Fluoratome sich in der 1-Position der Twist-Sessel-Form 4 ($\triangleq$ 2) befinden. Dann sind aus Symmetriegründen die Fluorsubstituenten äquivalent und es kann keine unterschiedliche chemische Verschiebung beobachtet werden.



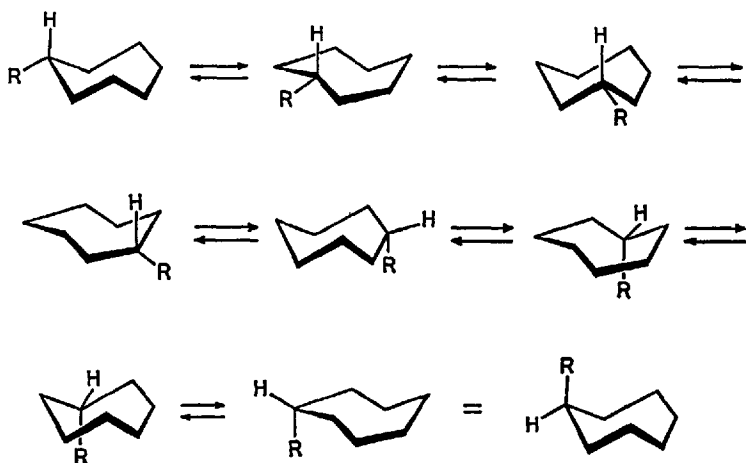
Für alle anderen Stellungen — außer am C^1 — ergeben sich jedoch verschiedene (äquatoriale bzw. axiale) Lagen für Substituenten. Beim Cycloheptan gibt es zwei Möglichkeiten, wie nicht-äquivalente Substi-

tuenten ihre Positionen vertauschen können: Neben einem Umklappvorgang, der dem beim Cyclohexan ^{1,2,3)} ähnelt und bei dem eine Twist-Sessel- (oder Sessel-) Form in eine Twist-Boot- (oder Boot-) Form und dann wieder in eine neue Sessel-Form übergehen würde („Version“), ist eben auch ein Pseudorotationsvorgang mit einer

(Twist-Sessel)-(Sessel)-(Twist-Sessel)-Form-Umwandlung

zu diskutieren ²⁵⁾. Der Austausch äquatorialer und axialer Reste würde immer dann erfolgen, wenn ein substituiertes Kohlenstoffatom die mit 1- bezeichnete Position der Twist-Sessel-Form durchläuft.

Nach Roberts ²⁸⁾ können die zum Umklappen eines monosubstituierten Cycloheptans notwendigen Pseudorotationsschritte, bei denen R sozusagen um den Ring herumwandert, für die Sesselformen folgendermaßen dargestellt werden:



Die Pseudorotation des *Cycloheptans* erfordert nach Hendrickson ²⁵⁾ nur eine Aktivierungsenergie von etwa 2 kcal/Mol.

Grundsätzlich kann aber die Umwandlung zweier Sessel- (oder Twist-Sessel-) Konformationen ineinander zwei Vorgänge umfassen ^{29, 141)}:

1. einen Pseudorotationsvorgang
2. einen Versionsvorgang, womit ($S \rightleftharpoons W$)-Prozesse gekennzeichnet werden sollen, die unter vorübergehenden Valenzwinkeldeformationen erfolgen.

Bei Schwefel-Heterocyclen ist es gelungen, zwischen den verschiedenen Möglichkeiten zu unterscheiden. ^{29,141)} (s. S. 430).

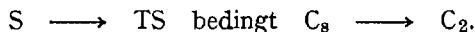
Zusammenfassend ergeben sich folgende Möglichkeiten für die gegenseitige Überführung der symmetrierausgezeichneten Konformationen des gesättigten Siebenringes ¹⁴¹⁾

Sessel (S)- und Wannen (W)-Form mit C_8 (C_{1v})-Symmetrie sowie Twistessel (TS)- und Twistwannen (TW)-Form mit C_2 -Symmetrie

1. die Pseudorotationen der *Sesselreihe*, d. h. die Schritte

$S \rightleftharpoons TS \rightleftharpoons S \rightleftharpoons TS$ usw.

Bei jedem Pseudorotationsvorgang wandert das Symmetrieelement um eine halbe Bindungslänge, wobei sich die Symmetrie der Molekel ändert



Nach insgesamt 14 gleichsinnig erfolgenden Pseudorotationsschritten ist das Symmetrieelement 7 Ringatome gewandert und befindet sich wieder in der ursprünglichen Lage; das Molekül besitzt dann die gleiche Symmetrie wie am Anfang aber alle ehemals axialen Liganden stehen äquatorial und umgekehrt, d. h. es hat *Ringinversion* stattgefunden. Auf S. 385 sind die sieben zu durchlaufenden Sesselformen für den Fall des Umklappens einer S-Konformation wiedergegeben; zwischen je zweien liegt eine (nicht eingezeichnete) TS-Konformation. Nach weiteren 14 Pseudorotationsschritten wäre dann die Ausgangskonformation wieder erreicht.

Ein ähnlicher Pseudorotationscyclus kann für die *Wannenreihe* ($W \rightleftharpoons TW$ usw.) aufgestellt werden.

2. die Versionsvorgänge mit Übergängen zwischen den beiden Reihen ($S \rightleftharpoons W$, $S \rightleftharpoons TW$, $TS \rightleftharpoons W$, $TS \rightleftharpoons TW$).

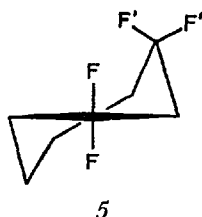
Die Ringinversion kann demnach auf zwei verschiedenen Wegen ablaufen (s. S. 384/385), einmal durch Pseudorotation innerhalb einer Reihe oder aber durch eine Folge von Versions- und Pseudorotationsschritten, z. B.



Während beim Cycloheptan das Umklappen des Siebenringes ausschließlich durch Pseudorotation erfolgen sollte ²⁵⁾, sind für substituierte und heterocyclische Derivate oft beide Möglichkeiten zu berücksichtigen, da dort einzelne Pseudorotationsschritte stark erschwert sein können.

Versuche am 1.1.3.3-Tetrafluorcycloheptan ⁵ ²⁸⁾ zur Unterscheidung der Umklappmechanismen waren ergebnislos. Bei dieser Verbindung sollte zumindest ein Paar von geminalen Fluorsubstituenten nicht-

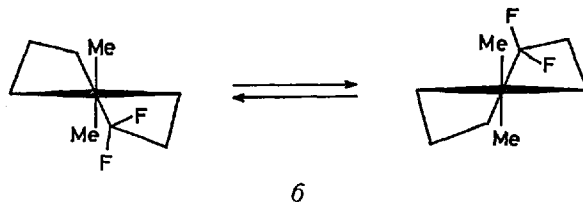
äquivalent sein, wenn die Pseudorotation und/oder die Ringinversion eingefroren wäre; beide Prozesse verlaufen daher in **5** sehr rasch.



Dagegen zeigte *1,1-Difluor-4,4-dimethyl-cycloheptan* **6** ²⁸⁾ im ^{19}F -NMR-Spektrum bei tiefen Temperaturen ($< -152^\circ\text{C}$) zwei verschiedene Fluorresonanzen. Hier besetzen vermutlich die größeren geminalen Methylgruppen die 1-Position*), was zwangsläufig zu nicht identischen Fluorsubstituenten führt, wenn die intramolekularen Bewegungen langsam werden.

Die Auswertung der Linienverbreiterungen von **6** ergibt eine Aktivierungsenergie von etwa 6 kcal/Mol; da wegen der geminalen Methylgruppen für die Pseudorotation eine höhere Energieschwelle (9,6 kcal/Mol ³⁰⁾) zu erwarten ist, wird angenommen, daß es sich bei dem einfrierbaren Prozeß eher um eine Ringinversion, an der Versionsschritte beteiligt sind, handelt ²⁸⁾.

Dem Pseudorotationsprozeß wird hier deshalb eine höhere Energieschwelle zugeschrieben, da Konformationen mit nach innen stehender Methylgruppe, die beim „Herumwandern dieser Substituenten um den Ring“ durchlaufen werden müssen, sterisch ungünstig sind ^{28,30)}.



Ein interessanter Fall stellt *4,5-trans-Dibrom-1,1-difluor-cycloheptan* **7** ³¹⁾ dar, das im Protonen-entkoppelten ^{19}F -NMR-Spektrum oberhalb von -113°C ein einziges Fluorsignal zeigt, welches unterhalb von -118°C in zwei Singulets im Intensitätsverhältnis 74:26 aufspaltet. Diese beiden Resonanzen können am besten wieder den Twist-Sessel-Konformationen **7a** und **7b** zugeschrieben werden, in denen die Fluor- atome die Positionen am C¹ besetzen, somit innerhalb jeder Konforma-

*) Bei unsymmetrischer Substitution liegt keine Symmetrieachse mehr vor.

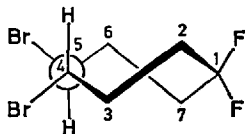
tion *a* oder *b* aus Symmetriegründen identisch sind und daher auch keine F–F-Kopplung zeigen. Die stark positive Aktivierungsentropie von $\Delta S^\ddagger = +15 \pm 3$ e. u. dieses Vorgangs ($\Delta H^\ddagger = 9,8 \pm 0,3$ kcal/Mol) ist besser mit der Annahme einer Umwandlungsfolge

flexible Twist-Sesselform *7a* $\rightleftharpoons$ (flexible Boot- bzw. Twist-Bootform) $\rightleftharpoons$ flexible Twist-Sesselform *7b*

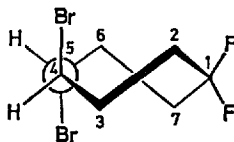
zu vereinbaren als mit einem Pseudorotationsvorgang, bei dem ähnlich wie bei *6* sterisch ungünstige Konformationen durchlaufen werden müßten.

In der Cycloheptan-Reihe liegen außerdem Konformationsanalysen mehrerer Derivate ^{31a)} sowie eingehende Untersuchungen von B. Eistert ^{31b)} über den Zusammenhang zwischen Enolisierungstendenz und Beweglichkeit des Cycloheptandions-(1.3) vor.

Für den ungesättigten Siebenring im Cyclohepten *8* ($R^1 = R^2 = H$) ergeben Modellbetrachtungen ²⁹⁾ eine starre Sesselform *8a* und eine flexible Bootform (Wannenform), wobei deren energieärmste Konformation nach Hendrickson ²⁵⁾ nicht das normale Boot *8b*, sondern das Twist-Boot *8c* darstellt.



7a (74%)

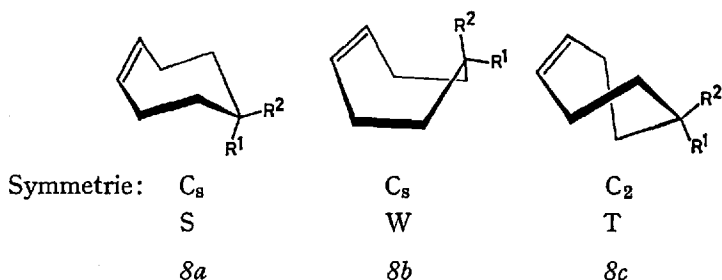


7b (26%)

Nach Friebohn, Mecke, Kabuß und Lüttringhaus ³²⁾ können folgende Kriterien zur NMR-Konformationsanalyse derartiger ungesättigter Ringsysteme herangezogen werden:

Die Inversion einer Sesselform in eine zweite energiegleiche ist nur über eine Wanne unter Valenzwinkeldeformation möglich, beinhaltet demnach einen Versionsvorgang. Die beiden enantiomeren „Twist-Formen“ (C_2 -Symmetrie) lassen sich dagegen durch Pseudorotation über die normale Wanne hinweg ineinander überführen. Für den ersten Vorgang ist die relativ höhere, für den zweiten die relativ niedrigere Energiebarriere zu erwarten ^{b)}. In der Sessel-Form *8a* unterscheiden sich Substi-

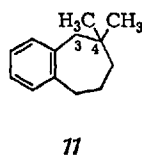
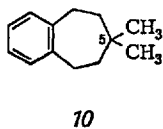
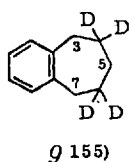
^{b)} Allerdings zeigen die auf S. 392 besprochenen Modellrechnungen, daß sich die Versions- und Pseudorotationsbarrieren bei Cycloheptenen erheblich weniger unterscheiden als bei Cyclohexanen ³⁵⁾. Der Schluß, daß z. B. ein Übergang aufgrund der Höhe einer gefundenen Energiebarriere ein Versionsvorgang sein muß, ist daher nicht gerechtfertigt. Für eine eindeutige Zuordnung sind zusätzliche Informationen notwendig (vgl. S. 430–432).



tuenten am C⁵ durch eine äquatoriale bzw. axiale Lage, während in der Twist-Bootform 8c durch C⁵ wiederum die zweizählige Symmetrieachse verläuft. Beim Einfrieren der Umklappvorgänge sollten also R¹ und R² in 8a unterschiedliche, in 8c identische Signale aufweisen. Ist etwa R¹ = R² = H, so würde es sich in 8a um diastereotope, in 8c dagegen um äquivalente Protonen handeln ^{4b,16a}).

Da 5,5-Difluor-cyclohepten ³¹⁾ (8, R¹ = R² = F) bei tiefen Temperaturen im protonenentkoppelten ¹⁹F-NMR-Spektrum für die beiden Fluorsubstituenten ein AB-System zeigt, das bei höheren Temperaturen (T_c = -92 °C) zusammenfließt, darf der Schluß gezogen werden, daß diese Verbindung in der Sesselkonformation 8a vorliegt. Die Auswertung der Spektren zwischen -147 °C und -44 °C führt zu den Aktivierungsparametern $\Delta H^\ddagger = 7,4 \pm 0,1$ kcal/Mol und $\Delta S^\ddagger = 0,2 \pm 1$ e. u. für die Ringinversion, durch die R¹ und R² ausgetauscht werden.

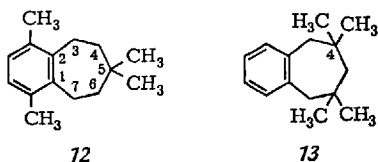
Ebenso ergeben die ¹H-NMR-Spektren der Benzocyclohepten-Derivate 9, 10 und 11 bei tiefen Temperaturen AB-Systeme für die Methylenprotonen bzw. nicht-äquivalente Methylgruppen in den bezifferten Stellungen. Diese Signale zeigen zwischen -57 °C (bei 9) und -45 °C (bei 10 und 11) Koaleszenz, woraus sich die Freien Enthalpien der Aktivierung zu $\Delta G_{T_c}^\ddagger = 11-12$ kcal/Mol für die Ringinversion der Sesselform (entsprechend 8a) bestimmen lassen ³³⁾. Bei 9 wurde E_A zu $13,0 \pm 1,5$ kcal/Mol ermittelt. Im Tieftemperatur-Spektrum von 9 ist der A- und B-Teil des Quartetts der Methylenprotonen am C⁵ von gleicher Intensität. Da außerdem keine zusätzlichen Signale beobachtet werden, dürfte im Benzocyclohepten mindestens zu 95% ein einziges Konformer vorliegen.



Diese Untersuchungen wurden auf mehr als zwanzig weitere Benzocyclohepten-Derivate ausgedehnt ^{34,35}. Die Resultate lauten:

Bei 9, 10, 12 und 13 erscheinen in den Tieftemperatur-Spektren („eingefrorene“ Konformationen!) die Protonenresonanz-Signale der diastereotopen Liganden am C³ des Ringes bei denselben chemischen Frequenzen wie die der entsprechenden Liganden am C⁷; das gleiche gilt für Substituenten am C⁴ und C⁶. Diese Moleküle müssen also ein Symmetrieelement besitzen, das die genannten Ringpositionen äquivalent oder zumindest enantiotop macht ^{16a}). Dabei kann es sich um eine zweizählige Achse oder eine Symmetrieebene handeln. Dieser Befund zeigt, daß auch bei Benzocycloheptenen nur die oben genannten Konformationen 8a–8c (S, W oder T) für den ungesättigten Siebenring zu berücksichtigen sind. Wegen der aufgefundenen Nichtäquivalenz der geminalen Substituenten am C⁵ (diastereotope Substituenten!) kann auch die Twist-Boot-Form T mit C₂-Symmetrie ausgeschlossen werden.

Die Protonen der C³/C⁷- und C⁴/C⁶-Methylengruppen ergeben jeweils bei tiefen Temperaturen nur ein AB-Quartett, geminale Methylgruppen unter diesen Bedingungen jeweils nur ein Dublett. Bei diesen Verbindungen ist also ein einziges Konformer energetisch ganz besonders begünstigt ($c \geq 95\%$).



Eine Unterscheidung zugunsten der Sessel- und gegen die Wannenform kann aufgrund folgender Argumente getroffen werden: In der Wannenform würde ein axialer Substituent am C⁵ aufgrund seiner Lage oberhalb der Ebene des 1,2-ständigen Benzolringes gegenüber dem äquatorialen eine beträchtliche chemische Verschiebung (ca. 1–2 ppm) nach höherer Feldstärke erfahren. Die gemessenen, weitaus geringeren Differenzen ($\Delta\delta \approx 0,2$ ppm) sind nach Modellrechnungen nur mit der Sesselform vereinbar. Die gleiche Schlußfolgerung ergab sich aus der Analyse der vicinalen Kopplungskonstanten zwischen Protonen an C³ (bzw. C⁷) einerseits und C⁴ (bzw. C⁶) andererseits ^{34,35}.

Modellrechnungen führen gleichfalls zur Sesselform als energieärmster Konformation für 9, 10 und 13; bei 9 und 13 ist die Wanne (W), bei 10 dagegen die Twist-Konformation (T) rechnerisch als zweitgünstigste

Konformation ermittelt worden⁴⁾. Nach den ^1H -NMR-spektroskopischen Ergebnissen beträgt für 9 und 10 die Differenz der Freien Konformationsenthalpien ΔG zwischen Sessel- und der zweitstabilsten Konformation mehr als 1,8 kcal/Mol. Nach Modellbetrachtungen³⁵⁾ können nun die konformativen Umwandlungen der Cyclohepten-Sessel auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in Abb. 2 zusammengefaßt sind:

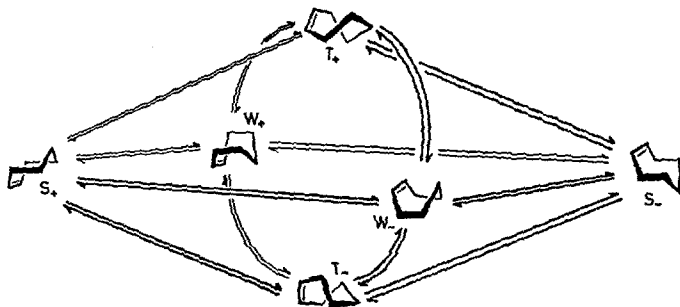
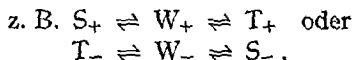


Abb. 2. Schema der konformativen Umwandlungsmöglichkeiten bei Cycloheptenen. Hierbei symbolisieren die von S_+ und S_- radial ausgehenden Pfeile Versionsumwandlungen, die gekrümmten, zu einem Kreis geschlossenen Pfeile dagegen die Pseudorotationsschritte³⁵⁾

Da die direkte Umwandlung der beiden Sesselformen S_+ und S_- über einen planaren Übergangszustand ausgeschlossen werden kann, ist die Sessel-Inversion (wie beim Cyclohexan) nur auf dem Wege über die Wannen- oder Twist-Form möglich. Dabei sind folgende Wege denkbar:

1. eine Folge zweier Versionsvorgänge, z. B. $S_+ \rightleftharpoons T_- \rightleftharpoons S_-$;
2. eine Aufeinanderfolge von Versions- und Pseudorotationsschritten,

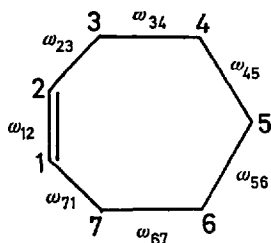


Durch die Energieschwellen der einzelnen Teilschritte wird nun der Ablauf der Ringinversion ($S_+ \rightleftharpoons S_-$) bestimmt.

Modellrechnungen für Benzocyclohepten führten zu dem Ergebnis, daß der energetisch am wenigsten kostspielige Weg ($E_{\text{ber}} = 14,6$ kcal/Mol) von dem Sessel zur Wanne und zwar von S_+ nach W_+ bzw. S_- nach

⁴⁾ Sowohl bei der Wannen- als auch bei der Twist-Form soll es sich um Konformationen handeln, die durch Potentialminima im Energieprofil ausgezeichnet sind (4a), S. 156).

W₋ führt, wobei die Übergangskonformationen (Energimaxima) dadurch gekennzeichnet sind, daß die zwei benachbarten Dieder-Winkel ω_{45} und ω_{56} an den Bindungen C⁴—C⁵ und C⁵—C⁶ annähernd null sind ³⁵⁾.

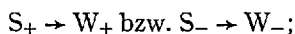


14

Andere Umwandlungen, wie S → T und S₊ → W₋, bei denen die Dieder-Winkel ω_{34} oder ω_{67} bzw. ω_{23} und ω_{71} als „Umwandlungs-kordinaten“ verwendet wurden, erfordern einen weitaus höheren Energieaufwand ($E \approx 20\text{--}25$ kcal/Mol).

Die *Aktivierungsenergie* der Pseudorotation (W → T) beim Cyclohepten-Ring wurde rechnerisch zu 11,1 kcal/Mol ermittelt, ein Wert, der erheblich über demjenigen des Cyclohexans liegt. Untersuchungen an ungesättigten siebengliedrigen Heterocyclen (s.S. 430) zeigen in der Tat, daß die Aktivierungsenergie dieses Vorganges bei Siebenringen höher als bei Sechsringen ist.

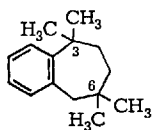
Der geschwindigkeitsbestimmende Teilschritt der Sessel-Sessel-Inversion ist demnach die Umwandlung



die für 9 experimentell zu $13 \pm 1,5$ kcal/Mol bestimmte Aktivierungsenergie ³³⁾ der Ringinversion stimmt gut mit dem theoretisch berechneten Wert von 14,6 kcal/Mol überein.

Neben der ausführlichen kinetischen Untersuchung der Ringinversion des Tetradeuterio-cycloheptens 9 wurden noch die Freien Enthalpien der Aktivierung $\Delta G_{T_c}^\ddagger$ für die Sessel-Inversion bei insgesamt zwanzig Benzocycloheptenen bestimmt. Dabei ergaben sich — in Abhängigkeit von der Zahl und Stellung der Substituenten — Werte zwischen 9,9 und 13,7 kcal/Mol ³⁵⁾.

Ein interessanter Fall liegt in dem von Grunwald und Price ³⁶⁾ studierten 3.3.6.6-Tetramethyl-1.2-benzocyclohepten-1 (15) vor.



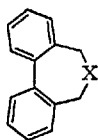
15

Dort beobachtet man bei -81°C im ^1H -NMR-Spektrum für die zum Benzolring β -ständigen Methylgruppen (Stellung 6) vier verschiedene Resonanzen, von denen jeweils zwei von gleicher Intensität sind. Dieser Befund lehrt, daß hier zwei verschieden stabile Konformere mit jeweils zwei diastereotopen Methylgruppen vorliegen. Dabei handelt es sich wohl um die Sessel- und Wannenform, die im Verhältnis 2:1 ($\Delta H = 0,3$ kcal/Mol) auftreten. Bemerkenswerterweise ergeben die Modellrechnungen der Freiburger Gruppe ³⁴⁾ für 15 eine ähnliche Stabilität von Sessel- und Wannenform ($\Delta E \approx 0$), womit der geringe, experimentell ermittelte Unterschied von $\Delta H = 0,3$ kcal/Mol ³⁶⁾ in guter Übereinstimmung steht. Demnach sind die Wannen- oder Twist-Formen bei Cycloheptenen relativ günstiger als bei Cyclohexanen.

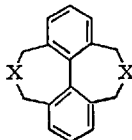
Bei Erhöhung der Temperatur verändern sich die Spektren von 15 in einer Weise, die sich nur mit dem Auftreten zweier verschiedener dynamischer Prozesse deuten läßt. Der mit einer niedrigeren Energiebarriere ($\Delta H_1^\ddagger = 9,3$ kcal/Mol) ablaufende Vorgang wird von diesen Autoren einer Sessel-Wannen (Boot)-Umwandlung, der energetisch ungünstigere ($\Delta H_2^\ddagger = 12,6$ kcal/Mol) einer Sessel-Sessel-Umwandlung ($S_+ \rightarrow S_-$; Ringinversion) zugeschrieben ³⁶⁾. Nach Auffassung von Kabuß, Schmid, Friebolin und Faißt ³⁵⁾ ist diese Zuordnung jedoch nicht eindeutig, da es sich bei einem dieser Prozesse auch um eine Pseudorotationsumwandlung ($W_+ \rightleftharpoons T \rightleftharpoons W_-$) handeln könnte.

2.2. Dibenzocycloheptadiene (6,7-Dihydro-5 H-dibenzo[a,c]-cycloheptene, 10,11-Dihydro-5 H-dibenzo[a,d]cycloheptene) und Dihydropleiadene

Ein Dibenzo-cycloheptadien-System (Dibenzo[a,c]cyclohepten-System) liegt bei den einfach und doppelt verbrückten Biphenylen der allgemeinen Struktur 16 und 17 ($X = \text{CR}_2$) vor. Diese Verbindungsklasse beanspruchte im Zusammenhang mit der Atropisomerie der Biphenyle ^{4a,4b},



16

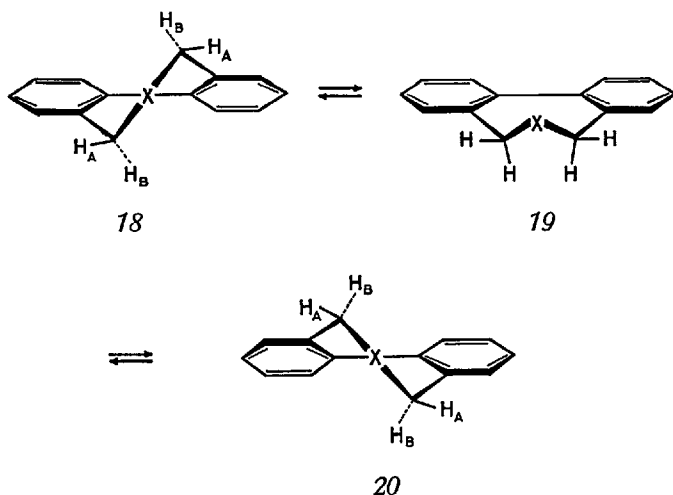


17

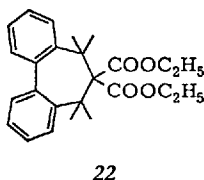
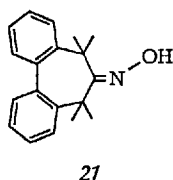
^{37,38}) besonderes Interesse und wurde vor allem von Mislow u. Mitarb. eingehend studiert.

Da jedoch in dieser Reihe auch zahlreiche Heterocyklen (X = Heteroatom) untersucht wurden, folgt die zusammenfassende Diskussion aller Resultate erst im Abschnitt 3.3.3.

Nach Modellbetrachtungen ^{38,39}) nimmt der Siebenring in diesen Verbindungen eine verdrehte (Boot)-Konformation **18** ein und kann über einen Übergangszustand **19**, der sich durch eine koplanare Anordnung des Biphenyl-Systems auszeichnet (Torsionswinkel um die Biphenyl-1.1'-Bindung $\phi = 0$), in das Enantiomere **20** übergehen.



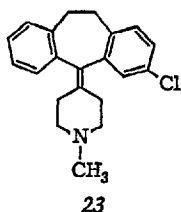
Verläuft dieser Vorgang genügend langsam, so können im ¹H-NMR-Spektrum die Protonen H_A und H_B der Methylengruppe als AB-System erscheinen, welches bei Temperaturerhöhung Koaleszenz zeigt ^{38,39}). Dieser Fall liegt z.B. bei den von Sutherland and Ramsay ³⁹) untersuchten Verbindungen **21** und **22** vor, für deren Umlappvorgang (**18** → **20**) Freie Enthalpien der Aktivierung von $\Delta G_{10}^\ddagger \cdot \text{C} = 13,7$ bzw. $\Delta G_9^\ddagger \cdot \text{C} = 14,0$ kcal/Mol ermittelt wurden. Die Umwandlung der enantiomeren Konfor-



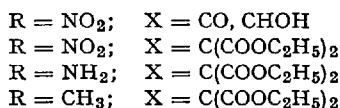
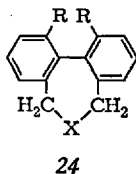
mationen erfolgt demnach bei 22 so rasch, daß die berichtete Synthese ⁴⁰⁾ des optisch aktiven Diesters 22 wohl einer Überprüfung bedarf ³⁹⁾.

Aus den Beziehungen zwischen Aktivierungsparametern und Geschwindigkeitskonstanten läßt sich ableiten ^{18,14)}, daß die Energiebarrieren für konformative Umwandlungen von Enantiomeren mindestens etwa 20 kcal/Mol betragen müssen, damit ein polarimetrischer Nachweis optisch aktiver Konformationsisomere bei Raumtemperatur möglich wird.

Dieser Wert ($E_A = 20,8$ kcal/Mol) wird z. B. gerade bei dem chiralen Dibenzocycloheptadien (Dibenzo[a,d]cyclohepten) 23 erreicht, dessen Hydrogen-L-malat bei 20 °C mit einer Halbwertszeit von 12 min mutarotiert ⁴²⁾. Die Erhöhung der Energieschwelle und die somit mögliche Trennung diastereomerer Salze ist hier auf eine zusätzliche Behinderung der intramolekularen Bewegungen durch die Substituenten an der semi-cyclischen Doppelbindung zurückzuführen (vgl. Abschnitt 2.4.1).

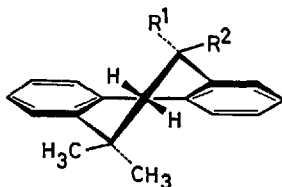


Während der einfach verbrückte siebengliedrige Kohlenwasserstoff 16 ($X = CH_2$) noch sehr beweglich ist ($E_A(\text{ber}) \approx 13$ kcal/Mol) ³⁸⁾, können zahlreiche carbo- und auch heterocyclische (vgl. S. 420 ff.) Vertreter der allgemeinen Struktur 24 mit größeren Resten in den o,o'-Positionen des Biphenyl-Systems bei Raumtemperatur optisch aktiv erhalten werden und zeigen große konformative Stabilität ^{38,43,130)}.



Das gleiche gilt für analoge Binaphthyle (25).

Aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Trimethylbenzo-cycloheptadiens (26) folgt, daß dieser Kohlenwasserstoff ausschließlich in der Konformation *A* vorliegt, da die alternative Anordnung *B* der Methylgruppen sehr ungünstig ist ³⁹⁾.



26

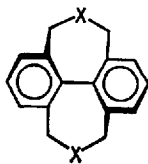
A: $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$

B: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{H}$

Von den doppelt verbrückten Biphenylen mit carbocyclischem Siebenring wurden die Diketone 17 ($\text{X} = \text{CO}$; CH_2 α zu CO) und sein Octadeutero-Derivat 27 (17, $\text{X} = \text{CO}$; CD_2 statt CH_2) untersucht; diese Verbindungen gehören zu den ersten chiralen Molekülen der Punktgruppe D_2 ^{4b)}, die optisch aktiv erhalten werden konnten ³⁸⁾ (weitere Beispiele s. S. 426, 433).

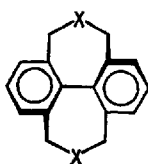
Am Beispiel von 17 und 27 wurde auch erstmals ein *sekundärer kinetischer H/D-Isotopieeffekt* für eine reine konformative Umwandlung gefunden: Genaue polarimetrische Messungen bei 95° zeigen nämlich, daß (–)–17 1.06 mal schneller racemisiert als (–)–27 ³⁸⁾.

Sowohl durch die Stereochemie der kinetischen Racematspaltung ³⁷⁾ (partielle asymmetrische Reduktion von $(\pm)$ –17 mit Aluminium-(+)-2-octanolat) als auch durch die ORD-Kurve (negatives Vorzeichen des Carbonyl $n \rightarrow \pi^*$ -Cotton-Effektes um $305 \text{ m}\mu$) ⁴³⁾ kann (–)–17 die Chiralität einer (S)-Konfiguration 29 zugeordnet werden. ³⁸⁾



(R)

28



(S)

29

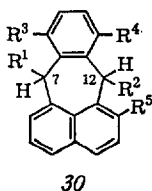
Die ORD-⁴³⁾ und CD-⁴⁴⁾-Kurven zahlreicher optisch aktiver Biaryle (z.B. auch des Typs 24, 25 und 17), deren absolute Konfiguration³⁷⁾ zum Teil schon bekannt war, sind eingehend untersucht worden. Die daraus abgeleiteten Zusammenhänge zwischen dem Vorzeichen des Cotton-Effektes und der absoluten Konfiguration erlauben die Aufstellung von Regeln zur Bestimmung der letzteren aus den entsprechenden Kurven^{38,43,44)}.

Die heterocyclischen Analoga zu 17 und 24 werden in Abschnitt 3 besprochen.

Die Stereochemie von 7.12-Dihydro-pleiadenen (30) ist vor allem von Lansbury u. Mitarb. untersucht worden; eine neuere Zusammenfassung der Ergebnisse liegt vor⁴⁵⁾.

Dieses nicht-ebene System, in dem der zentrale Siebenring eine Art Boot-Konformation („half-boat-conformation“)⁴⁵⁾ einnimmt, ist deshalb reizvoll, weil je nach Relation und Stellung der Substituenten verschiedene stereochemische Beziehungen zwischen den durch konformative Umwandlungen ineinander übergehenden Spezies bestehen können^{45,46)}:

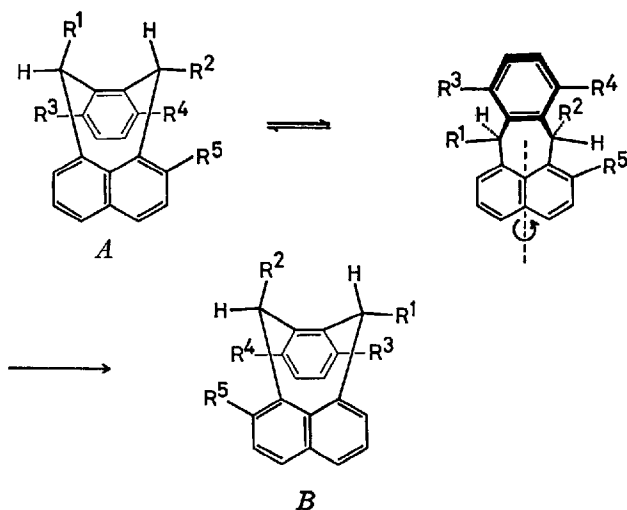
1. Ist $R^1 = R^2$, so gehen — auch im Fall $R^1 = R^2 \neq H$ — bei trans-Stellung von R^1 und R^2 die Konformeren beim Umlappen des Siebenringes $A \rightleftharpoons B$ in sich selbst über, d.h. hier ist $A \equiv B$ (Beispiele 30a—30e).



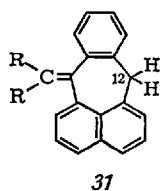
2. In den Fällen 30f—30g — sinngemäß bei den Methylen-dihydropleiadenen 31a und 31b — bedeutet der Vorgang $A \rightleftharpoons B$ die Umwandlung von Enantiomeren ineinander.

3. Ist dagegen $R^1 \neq R^2$, so sind A und B Diastereomere (Beispiele 33).

Verbindungen der ersten Gruppe, für die $R^1 = R^2 \neq H$ gilt, könnten nicht durch Ringinversion racemisieren, wenn sie einmal in optisch aktiver Form vorlägen. Im Gegensatz dazu würden 30f und 30g sowie 31a und 31b ihre optische Aktivität nur dann beibehalten, wenn die Energiebarriere zwischen A und B höher als 20 kcal/Mol wäre. Optisch aktive Derivate der letzten Gruppe ($R^1 \neq R^2$) könnten dagegen als isolierbare Diastereomere vorliegen und je nach der Höhe der Schwelle zwischen A und B Mutarotation eingehen.



- 30a*: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{H}$
30b: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$; $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_3$; $\text{R}^5=\text{H}$
30c: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OH}$; $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{H}$
30d: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OAc}$; $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{H}$
30e: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OCH}_3$; $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{H}$
30f: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{H}$; $\text{R}^3=\text{CH}_3$
30g: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$; $\text{R}^5=\text{OCH}_3$



31a: $\text{R}=\text{H}$

31b: $\text{R}=\text{CH}_3$

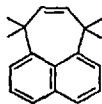
Die ^1H -NMR-Spektren von *30a*, *30b*, *30f* und *31a* ergeben für die Methylengruppen bei tiefen Temperaturen AB-Systeme, die zwischen $T_c = +8^\circ$ (bei *30a*) und $+45^\circ\text{C}$ (bei *31a*) Koaleszenz zeigen und bei weiterem Erwärmen in ein einziges Signal übergehen; die daraus zugänglichen Freien Enthalpien der Aktivierung für die Konformations-Inversion ($\Delta G_{T_c}^\ddagger$) liegen zwischen 13,6 und 15,6 kcal/Mol. Ganz analog konnte bei *30d* und *30e* die Temperaturabhängigkeit der Methylprotonen der

Acetoxy- und Methoxygruppen zur Ermittlung der Umklappschwellen herangezogen werden ($\Delta G_{+7}^\ddagger = 14,3$ kcal/Mol bei *30d*; $\Delta G_{+23}^\ddagger = 15,2$ kcal/Mol bei *30e*)^{45,46,47}). Demnach ist diese Verbindungsklasse noch viel zu beweglich, um etwa bei Raumtemperatur die Isolierung von Konformations-Enantiomeren oder Isomeren in geeigneten Fällen (Gruppe 2 oder 3) zu erlauben. Eine Ausnahme in dieser Reihe machte das Isopropyliden-Derivat *31b*, so daß dort entsprechende Spaltungen aussichtsreich sind. Unter Verwendung des in der 12-Position axial monodeutierten Kohlenwasserstoffs *31b* konnte durch Äquilibrierung $\Delta G^\ddagger$ zu 31 kcal/Mol bei 130 °C bestimmt werden⁴⁵). In Einklang damit führt die partielle Dehydratisierung von 7-Isopropyl-7-hydroxy-7.12-dihydropleiaden mit (+)-Camphersulfonsäure zu linksdrehendem *31b*⁴⁶).

Die *Erhöhung der Energiebarrieren* von $\Delta G^\ddagger = 13,6$ kcal/Mol bei *30a* nach 14,5 bei *30f* und 15,6 kcal/Mol bei *30b* spricht nach Ansicht von Lansbury u. Mitarb.⁴⁶) dafür, daß sich C⁷ und C¹² in *A* beim Umklappen gleichzeitig nach unten bewegen und ein planarer Übergangszustand durchlaufen wird. Bei einem chiralen Übergangszustand für *30f* sollte der entsprechende $\Delta G^\ddagger$ -Wert näher bei demjenigen von *30a* liegen; es würde dann nämlich derjenige Weg bevorzugt werden, der eine möglichst geringe Kompression von C⁷ und der C⁸-CH₃-Gruppe zur Folge hat⁴⁶).

Die Vergleiche von Freien Enthalpien der Aktivierung, die sich streng genommen auf verschiedene Temperaturen beziehen, sind hier sicher erlaubt, da die Bestimmung sämtlicher Aktivierungsparameter mit Hilfe des „Complete line-shape-analysis-Verfahrens“⁴⁸) bei einigen Dihydropleiadenen zu von Null nur wenig verschiedenen Aktivierungsentropien $\Delta S^\ddagger$ führte⁴⁵): $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \cdot \Delta S^\ddagger$ ist demnach hier nur wenig temperaturabhängig.

Qualitative spektroskopische Versuche zeigen, daß das Olefin *32* sehr viel beweglicher als das Benzo-Homologe *30a* sein muß⁴⁶).

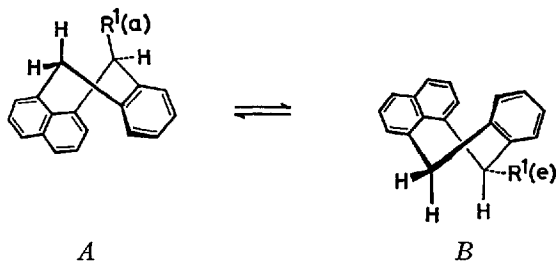


32

Aus dem Befund, daß die Dihydropleiadene bei Raumtemperatur doch noch sehr beweglich sind, folgt — ähnlich wie bei einfachen Cyclohexan-Derivaten^{1,2,4a,4b}) — die Frage, welche Position Substituenten in 7-Stellung des zentralen Siebenringes bevorzugen. Untersuchungen

der Konformerengleichgewichte bei zahlreichen 7-substituierten 7.12-Dihydropleiadenen **33** ^{45,49,50} ergaben hier ganz andere Gleichgewichtslagen als bei Cyclohexanen. So liegen z.B. 7-Phenyl-, 7-Methoxy- und 7-Acetoxy-dihydropleiaden hauptsächlich in der Konformation *A* vor, d.h. diese Reste bevorzugen eine axiale Lage. Dagegen liegt das Gleichgewicht für das 7-Methyl-Derivat überwiegend bei *B*, während eine Isopropyl-Gruppe wiederum die axiale Lage in *A* bevorzugt. Für eine eindeutige Zuordnung der Protonenresonanzsignale zu den verschiedenen Konformeren *A* und *B* wurden Modell-Betrachtungen und -Substanzen, stereospezifische Reaktionen sowie Fernkopplungen und der *Overhauser-Effekt* (NOE) zwischen axialen Protonen in 7- und 12-Stellung herangezogen ^{45,51}.

Zur Erklärung der im Vergleich zum Cyclohexan-System anderen Gleichgewichtslagen wird davon ausgegangen, daß dort im wesentlichen dasjenige Atom (O in OH, OCH₃ etc., C in CH₃, C₂H₅ etc.), welches direkt an den gesättigten Sechsring gebunden ist, die Unterschiede der Freien Enthalpien (ΔG) der Konformeren bestimmt ^{1,2,4}. Bei den Dihydropleiadenen scheinen dagegen die weiteren Atome eines Substituenten von größerer Bedeutung zu sein. Für eine Isopropyl-Gruppe würde z.B. in *B* eine große sterische Hinderung zwischen den β -Methylgruppen und den benachbarten aromatischen Wasserstoffen auftreten, so daß sich hier die Lage des Gleichgewichts völlig zu *A* ($\geq 95\%$) verschiebt ^{45,49,50}.



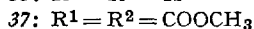
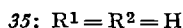
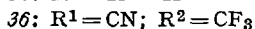
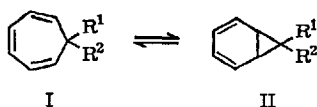
33

2.3. Cycloheptatriene

Das die Chemiker seit langer Zeit interessierende Cycloheptatrien/Norcaradien-Problem ^{52,53} konnte ebenfalls erst in neuerer Zeit mit Hilfe physikalischer Methoden geklärt werden. IR-, Raman- ⁵⁴ und ¹H-NMR-spektroskopische ⁵⁵ Untersuchungen am Cycloheptatrien (**34**) selbst und an einigen Derivaten ^{53,56} sprachen für das Vorliegen eines Siebenringes (**34**) und ergaben dort keine Hinweise für eine valenzautomere

Norcaradien-Struktur (35). Inzwischen sind jedoch eine ganze Reihe von carbo- und auch heterocyclischen Verbindungen ^{52,57)} (vgl. auch Abschnitt 3; S. 423, 427) bekannt geworden, denen eine bicyclische Struktur zukommt, wobei in einigen Fällen ein Gleichgewicht zwischen beiden Formen nachgewiesen werden konnte ^{52,57)}.

Beispiele sind in der carbocyclischen Reihe etwa das 7-Cyano-7-trifluor-methylcycloheptatrien 36 ⁵⁸⁾ und 7,7-Dicarbomethoxy-cycloheptatrien 37 ^{58a,59)}.



Bei 37 konnten durch eine ausführliche ¹H-NMR-spektroskopische Analyse sämtliche thermodynamischen und kinetischen Parameter des Valenztautomerie-Gleichgewichtes abgeleitet werden ⁵⁹⁾:

Lösungsmittel: CF₂Cl₂/Aceton/CHCl₃ (5:3:2)

$$\Delta H (= H_I - H_{II}) = 0,161 \pm 0,005 \text{ kcal/Mol}$$

$$\Delta S (= S_I - S_{II}) = 2,85 \pm 0,03 \text{ e. u.}$$

$$E_A (II \rightarrow I) = 7,0 \text{ kcal/Mol, } \log k_0 = 11,9 \text{ sec}^{-1}$$

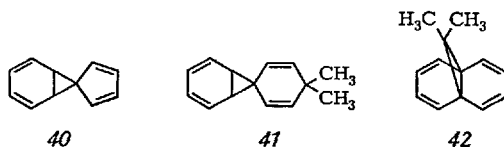
$$\Delta G_{25^\circ C}^\ddagger (II \rightarrow I) = 8,2; \Delta G_{25^\circ C}^\ddagger (I \rightarrow II) = 8,9 \text{ kcal/Mol}$$

Dabei stellt das Norcaradien 37II die enthalpieärmere Komponente des Gleichgewichtes dar, d. h. die Enthalpie des Norcaradiens liegt unter der des Triens. Auf den Entropiefaktor, der sich wegen der Starrheit des Bicyclus immer zugunsten der Trien-Form auswirkt, ist es jedoch zurückzuführen, daß bei Raumtemperatur die Differenz der Freien Enthalpien das Trien begünstigt $\Delta G_{25^\circ C} = -0,688 \text{ kcal/Mol}$.

In der bicyclischen Form liegen dagegen 7,7-Dicyano-norcaradien (38) ⁶⁰⁾, 2,5,7-Triphenyl-norcaradien (39) ⁶¹⁾ sowie die Vertreter 40 ⁶²⁾, 41 ⁶³⁾ und 42 ⁶⁴⁾ vor^{d),e)}.

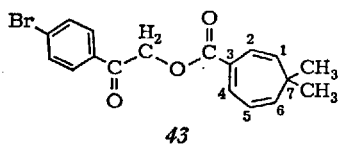
d) Weitere, vor allem frühere Beispiele aus der carbocyclischen Reihe finden sich in der Übersicht von G. Maier ⁵²⁾.

e) Zur Diskussion der das Gleichgewicht zwischen mono- und bicyclischer Form bestimmenden Faktoren siehe ^{58,59,60)}.



Für diejenigen Derivate, die als ungesättigter Siebenring *34* vorliegen, ergab sich das zusätzliche Problem der räumlichen Anordnung der sieben den Monocyclus bildenden Atome, wobei für das Cycloheptatrien selbst zunächst eine ebene und eine nicht-ebene Konformation diskutiert wurden ^{53,54}.

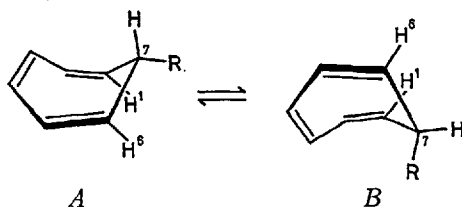
Eine am p-Bromphenacyl-ester der 7,7-Dimethyl-cycloheptatrien-3-carbonsäure *43* durchgeführte Röntgenstrukturanalyse ⁶⁵) bewies für den kristallisierten Zustand eindeutig das Vorliegen einer nicht-ebenen Bootkonformation: Die Atome C⁷, C³ und C⁴ befinden sich oberhalb der aus C¹, C²; C⁵ und C⁶ gebildeten Ebene. Die Röntgenstrukturanalyse zeigt auch eine kleine Verdrillung der C¹—C²- und C⁵—C⁶-, jedoch nicht der C³—C⁴-Doppelbindung. Der große C¹—C⁶-Abstand (2,42 Å) schließt hier zwar eine Norcaradien-Struktur eindeutig aus, jedoch wird eine Überlappung der π -Elektronen an C¹ und C⁶ unterhalb des Bootes diskutiert; diese Orbitale sind derart gegeneinander geneigt, daß sie sich auf dieser Seite des Bootes nahe kommen können.



Für ein anderes Cycloheptatrien-Derivat — das 2-tert.-Butyl-3,7,7-dimethylcycloheptatrien (*44*) bewiesen Conrow u. Mitarb. ⁶⁶) erstmals die Wannenform in Lösung, da sie bei tiefen Temperaturen (unterhalb -86°C) eine Nichtäquivalenz der geminalen Methylgruppen in 7-Stellung fanden. Bei Erhöhung der Aufnahmetemperatur erscheint jedoch durch Beschleunigung der Ringinversion ein Singulett doppelter Intensität für beide Methylgruppen. Für $\Delta G^{\ddagger}_{87^{\circ}\text{C}}$ des Umklappvorganges ergibt sich ein Wert von etwa 9,2 kcal/Mol ⁶⁷).

Damit war gezeigt, daß Cycloheptatriene bei Raumtemperatur offenbar eine schnelle Ringinversion eingehen.

Auch Cycloheptatrien (*34*) selbst zeigt — wie Anet ⁶⁷) sowie Jensen und Smith ⁶⁸) unabhängig voneinander fanden — unterhalb -140°C im ^1H -NMR-Spektrum zwei verschiedene Absorptionen für die Methylenprotonen, die beim Erwärmen zusammenfließen. Damit ist auch für *34* in Lösung die nicht-ebene Bootkonformation eindeutig gesichert und die planare Form ausgeschlossen. Die Auswertung der Linienbreiten zeigt, daß die Energieschwelle für die Ringbewegung $34A \rightleftharpoons 34B$ hier nur etwa 6 kcal/Mol beträgt ($\Delta G^{\ddagger}_{143^{\circ}\text{C}} = 6,1$ kcal/Mol ⁶⁷); $E_a = 6,4 \pm 0,5$ kcal/Mol; $\Delta S^{\ddagger} \approx 0$ e. u. ⁶⁷); $\Delta G^{\ddagger}_{153^{\circ}\text{C}} = 5,7 \pm 0,1$ kcal/Mol ⁶⁸)).



34: R = H; *45*: R = D

Für das Vorliegen eines Bootes sprachen auch die transannularen (intramolekular verlaufenden) 1.5-Wasserstoff-Verschiebungen bei Cycloheptatrienen ⁶⁹).

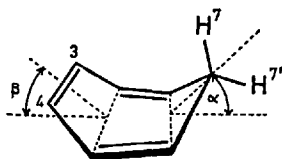
Interessanterweise überwiegt beim 7-Deuterocycloheptatrien *45* im Gleichgewicht das Konformere *A* mit axialem Wasserstoff und äquatorialem Deuterium ($K = [45A]:[45B] = 1,41$ bei -168°C ; $\Delta H = -0,142 \pm 0,03$ kcal/Mol; $\Delta S = -0,7 \pm 0,3$ e. u.), d. h. das kleinere Deuterium nimmt bevorzugt den ungünstigeren Platz (ekliptische Konformation) zwischen den $\text{C}_1\text{—H}_1$ - und $\text{C}_6\text{—H}_6$ -Bindungen ein. Aus den Spektren von *34* ergaben sich keine Anhaltspunkte für das Vorliegen des valenztautomeren Norcaradiens *35* ^{67,68}).

Eine bootförmige Struktur wurde für das Cycloheptatrien auch mit Hilfe der Elektronenbeugung (Gasphase) ⁷⁰) und durch die Analyse des Mikrowellenspektrums ⁷¹) ermittelt.

Auch bei den disubstituierten Cycloheptatrienen *36I*, *37I* sowie beim 7.7-Dimethoxycycloheptatrien (*46*) erfolgt das Umklappen des Siebenringes offenbar noch außerordentlich rasch, da die den geminalen Substituenten dieser Triene zuzuschreibenden Signale im ^1H -NMR-Spektrum bzw. bei *36I* im ^{19}F -NMR-Spektrum unterhalb -100°C noch magnetische Äquivalenz zeigen ^{58,59,72}). Bei *36* beginnt sich unterhalb -112°C das der Trien-Form *36I* zugeordnete Fluorresonanzsignal langsam zu verbreitern, während unter gleichen Bedingungen die vom Norcaradien *36II* herrührende Absorption ihre Halbwertsbreite nicht ändert ⁵⁸).

Wie aus detaillierten Konformationsanalysen hervorgeht, kann die für Cycloheptatriene im Kristall, in Lösung und im Gaszustand nachgewiesene Bootstruktur jedoch hinsichtlich der Form des Bootes in Abhängigkeit von den Substituenten am Siebenring starken Veränderungen unterworfen sein.

So liefern die Elektronenbeugung ⁷⁰⁾ und das Mikrowellen-Spektrum ⁷¹⁾ unterschiedliche Strukturwinkel α und β für den Grundkörper *34*.



Cycloheptatrien (<i>34</i>): $\beta = 40.5 \pm 2^\circ$ $\alpha = 36.5 \pm 2^\circ$ (Elektronenbeugung) ⁷⁰⁾			
$\beta = 29.5 \pm 4^\circ$ $\alpha = 50 \pm 5^\circ$ (Mikrowellen-Spekt.) ⁷¹⁾			
<i>43</i> :	$\beta = 24.4^\circ$	$\alpha = 47.9^\circ$	(Röntgenstrukturanalyse) ⁶⁵⁾
<i>49</i> :	$\beta = 0 \pm 2^\circ$	$\alpha = 47 \pm 2^\circ$	(Röntgenstrukturanalyse) ⁸¹⁾

Der Ersatz der beiden Methylenwasserstoffe in *34* durch geminale Methylgruppen in *43* führt zu einer Deformation des Bootes (Verkleinerung von β); diese Abflachung des Olefin-Teiles des Bootes dürfte auf eine sterische Wechselwirkung zwischen den π -Orbitalen der Bindung C³–C⁴ und der axial stehenden Methylgruppe am C⁷ zurückzuführen sein. Für eine ¹H-NMR-spektroskopische Konformationsanalyse derartiger cyclischer Triene in Lösung können vicinale Kopplungskonstanten der Protonen am Siebenring, z.B. J_{23} und J_{17} , verwendet werden, da deren Größe aufgrund der von Karplus aufgefundenen Beziehungen ⁷³⁾ von den Dieder-Winkeln zwischen den betreffenden Bindungen abhängt (J_{23} z.B. vom Dieder-Winkel zwischen den Bindungen C²–H² und C³–H³) ^{74,75)}. So steigt J_{23} von etwa 5,3–5,6 Hz in *34* um mehr als 1 Hz auf 6,8–6,9 Hz in der 7,7-Dimethyl-cycloheptatrien-3-carbonsäure (*43*, H statt (p)-Br-C₆H₄-CO-CH₂-) ⁷⁶⁾, im 3,7,7-Trimethylcycloheptatrien ⁷⁷⁾ oder im 7,7-Bis-trifluormethyl-cycloheptatrien *47* ⁷⁵⁾ an, was sich nur mit der Annahme eines flacheren Bootes (Abnahme des entsprechenden Diederwinkels und damit β) interpretieren läßt ^{74,75)}.

Der Strukturwinkel β dürfte in diesen geminal disubstituierten Olefinen wie bei *43* kaum größer als 25° sein. Die Kenntnis von J_{23} erlaubt somit eine Abschätzung des Grades der Einebnung des Doppelbindungssystems. Dieses durch die Disubstitution in 7-Stellung bewirkte

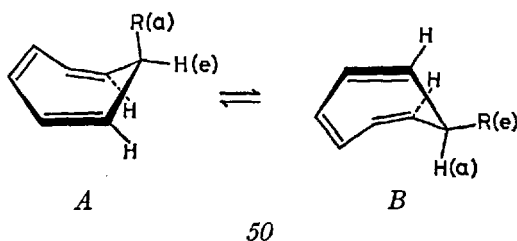
Abflachen des Bootes erniedrigt offenbar die Inversionsbarriere bei 47 gegenüber 34 (6 kcal/Mol) wesentlich. Bei -185°C konnte nämlich noch keine Nichtäquivalenz der Trifluormethylgruppen im ^{19}F -NMR-Spektrum beobachtet werden, d. h. unter diesen Bedingungen gelingt es noch nicht, die Bootform bei 47 einzufrieren ⁷⁵⁾.

Diese transannulare Abstoßung der sperrigen Trifluormethyl-Gruppen und der $\text{C}^3\text{-C}^4$ -Doppelbindung macht sich auch im UV-Spektrum von 47 ⁷⁸⁾ bemerkbar, dessen Maximum (276–277 $\text{m}\mu$) gegenüber anderen Cycloheptatrienen (255–269 $\text{m}\mu$) ⁷⁹⁾ längerwellig liegt. Besonders ausgeprägt ist diese Rotverschiebung im 7.7-Bispentafluor-äthyl-cycloheptatrien 48 ($\lambda_{\text{max}} = 292\text{--}293\text{ m}\mu$), in dem ein nahezu planarer Siebenring vorliegen dürfte ⁷⁸⁾.

Die Werte der vicinalen und geminalen Kopplungskonstanten J_{67} , $J_{67'}$, bzw. $J_{77'}$ von 34 lassen außerdem den Schluß zu, daß der Winkel α für den Grundkörper (in Lösung) größer als 47° ⁷⁴⁾ ist und entsprechen somit den Ergebnissen der Mikrowellen-Spektroskopie ^{71,74)}.

Zum Vergleich wurde dabei auch der kristallisierte *Cycloheptatrien-molybdän-tricarbonyl-Komplex* (49) ⁸⁰⁾ ^1H -NMR-spektroskopisch analysiert. Für 49 hatte die Röntgenstrukturanalyse des Kristalls eine interessante, vom Cycloheptatrien abweichende Struktur erbracht: Die Kohlenstoffatome des Trien-Teiles liegen in einer Ebene ($\beta = 0 \pm 2^{\circ}$), über der sich auf der dem Molybdän abgewandten Seite die Methylen-Gruppe ($\alpha = 47 \pm 2^{\circ}$) befindet ⁸¹⁾.

Ausführliche NMR-spektroskopische Konformationsanalysen an mono-substituierten 7-Alkyl- und 7-Aryl-cycloheptatrienen des Typs 50 stammen von Kessler und Eu. Müller ⁸²⁾ sowie von Günther u. Mitarb. ⁸³⁾. Aus den gefundenen chemischen Verschiebungen für H^7 sowie den Kopplungskonstanten J_{17} (zwischen H^1 und H^7) läßt sich eine starke Bevorzugung der Konformation *B* mit äquatorialem Substituenten R und axialem Wasserstoff ableiten. Für 50e wurde ein Energieunterschied von 1,1 kcal/Mol zwischen *B* und *A* errechnet ⁸³⁾.



50a: $\text{R} = \text{CH}_3$

50b: $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$

50c: $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$

50d: $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$

50e: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$

50f: $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$; CH_3 statt H am C—1

Bei derartigen Verbindungen erscheint wie beim Cycloheptatrien selbst ^{67,68)}, bei fixierten ⁸⁴⁾ oder zahlreichen Benzo-Derivaten ⁸⁸⁻⁹⁰⁾ und Heterocyclen ⁸⁶⁾ das axiale Methin-Proton bei höherer Feldstärke als das äquatoriale. Der Grund hierfür dürfte darin liegen, daß nach Modellbetrachtungen H^7 in *B* oberhalb der Ebene der C^3-C^4 -Doppelbindung in einem Bereich liegt, in dem Wasserstoffatome zusätzlich abgeschirmt werden. Dieser Befund darf jedoch selbst innerhalb der Reihe der Cycloheptatriene nicht ohne weiteres verallgemeinert oder gar auf andere Substanzklassen übertragen werden, da sich die Verhältnisse durch Strukturabwandlungen leicht umkehren können (s. dazu Abschnitt 2.4.2, S. 415). Bei den 7.12-Dihydro-pleiadenen absorbieren äquatoriale Methin-Protonen an C^7 oder C^{12} im allgemeinen bei höherem Feld als axiale ^{45,49)}.

In der Konformation *B* führt die ekliptische Anordnung der Substituenten *R* und der C^1-H^1 bzw. C^6-H^6 -Bindungen vermutlich zu einer Deformation des Bootes in der Weise, daß der Strukturwinkel α im Vergleich zum Grundkörper *3d* größer wird; in *A* sollte dagegen aufgrund der schon auf S. 404 besprochenen Wechselwirkungen zwischen *R* und der C^3-C^4 -Doppelbindung α umgekehrt eher kleiner werden.

Die rechnerisch ermittelten Grenzwerte für die Kopplungskonstanten J_{17} in den verschiedenen Konformationen *A* und *B* führen zu dem Ergebnis, daß α in *A* kleiner, in *B* dagegen größer als 47° ist ⁸³⁾.

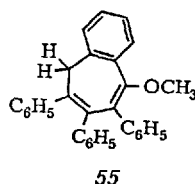
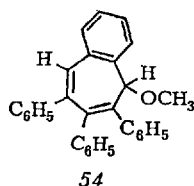
Ein interessanter Fall stellt das von Heyd und Cupas ^{88a)} studierte 1-Methyl-7-tert.-butyl-cycloheptatrien (*50f*) dar, bei dem im Unterschied zu *50d* dasjenige Konformere mit axialer tert.-Butylgruppe (*A*) stabiler ist (Lösungsmittel CS_2). Hierfür sind wahrscheinlich sterische Behinderungen mit der Methylgruppe am C-Atom—1 in *B* verantwortlich. *50f* zeigt eine für die Ringbewegung eines Monocyclus erstaunlich hohe Energieschwelle von $E_a = 18,9$ kcal/Mol ($\log k_0 = 15,4$ sec⁻¹). Bei $-104^\circ C$ spaltet die *B* zuzuordnende tert.-Butylgruppe in drei Singulettis gleicher Intensität auf (nicht-äquivalente Methylgruppen).

2.4. Benzologe Cycloheptatriene, Tropone und Tropylium-Ionen

2.4.1. Mono- und Dibenzo-cycloheptatriene (5H- und 7H-Benzo-cycloheptene, 5H-Dibenzo[a,d]cycloheptene) ⁹⁵⁾

Die Anellierung von Benzolkernen an das Cycloheptatrien-Gerüst führt zu einer Erhöhung der Energiebarriere für die Inversion der Boot-Konformation, ein Phänomen, das auch für andere ungesättigte carbo- und hetero-cyclische Ringsysteme zutrifft ^{32,85,86)}. Vermutlich ist die Versteifung darauf zurückzuführen, daß die schwerer deformierbaren o-disubstituierten Benzolringe den Valenzwinkeldeformationen, die im Übergangszustand auftreten, einen höheren Widerstand entgegensetzen als cis-substituierte Äthylene. Dieser Effekt ist zwar beim 1,4-Diphenyl- und 1.2.3.4-Tetraphenyl-7H-benzocyclohepten *51* und *52* sowie beim 1.2.3.4-Tetraphenyl-5.8-dimethyl-7H-benzocyclohepten *53* noch nicht sehr aus-

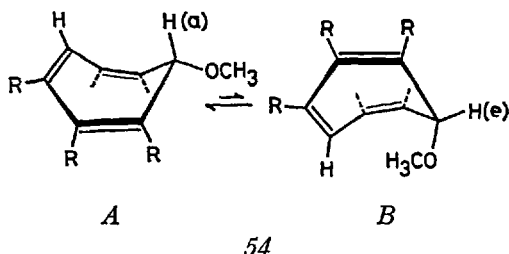
geprägt ($\Delta G^\ddagger_{-100^\circ\text{C}}$ um 8 kcal/Mol ⁸⁷); bei den zusätzlich mit Phenyl- und Methoxygruppen substituierten Verbindungen **54** und **55** macht er sich jedoch kräftig bemerkbar ⁸⁸).



$$\Delta G^\ddagger_{85^\circ\text{C}} = 17,0 \text{ kcal/Mol (A} \rightarrow \text{B)}$$

$$\Delta G^\ddagger_{85^\circ\text{C}} = 17,0 \text{ kcal/Mol}$$

$$\Delta G^\ddagger_{85^\circ\text{C}} = 16,8 \text{ kcal/Mol (B} \rightarrow \text{A)}$$



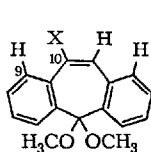
Im Tieftemperatur-Spektrum von **54** sind die Konformeren **54A** und **54B** nebeneinander sichtbar; die Differenz der Freien Enthalpie wurde zu $\Delta G = -0,25 \text{ kcal/Mol}$ (-10°C , CDCl_3) zugunsten von **A** mit äquatorialer Methoxylgruppe bestimmt ⁸⁸).

Der Befund, daß die sehr ähnlichen Verbindungen **54** und **55** praktisch identische Energiebarrieren aufweisen, zeigt auch, daß der bei höheren Temperaturen die Äquivalenz der Methoxyle in **54** bewirkende Prozeß tatsächlich die Ringbewegung ist; ein für **54** ebenfalls zu diskutierender — unter den vorgegebenen Bedingungen (CDCl_3 , C_4Cl_6 als Solvens) allerdings recht unwahrscheinlicher — Vorgang, nämlich die Ionisation zum entsprechenden Tropylium- und Methanolat-Ion dürfte somit eindeutig ausgeschlossen sein. Ein solcher Prozeß, welcher bei **54** ebenfalls einen Austausch der Methoxylgruppen zur Folge haben könnte, ist bei **55** nicht möglich.

54A besitzt die bei relativ höherer Feldstärke auftretende Resonanz für das axiale Methinproton und die bei niedrigerer Feldstärke erscheinende äquatoriale Methoxygruppe; für **54B** liegen die Verhältnisse umgekehrt. Für konformative Zuordnungen scheint dabei die relative Lage von Methoxy- oder auch Acetoxy-Absorptionen den größeren diagnostischen Wert zu besitzen; bei den bisher untersuchten, ungesättigten und vor allem benzologen Siebenringen treten die axialen Methylprotonen dieser Substituenten bei relativ hoher Feldstärke auf ^{45,49–51,88,89,90,92}, da sie in dieser Konformation (z. B. in **54B**) aufgrund ihrer Lage in einem

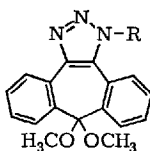
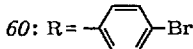
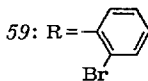
entsprechenden Bereich oberhalb der Ebenen von C=C-Doppelbindungen oder Benzolringen zusätzlich abgeschirmt werden. Dagegen sind eine Reihe von Beispielen bekannt, bei denen in Abweichung vom „Normalfall“ 68,82,83,86,88–90,93), axiale Methinprotonen bei niedrigerer Feldstärke als äquatoriale auftreten (vgl. auch S. 415) 45,49,91,92).

Energiebarrieren zwischen 15–18 kcal/Mol wurden auch für die Ringinversion der Dimethylacetale 56–60 ermittelt, deren ^1H -NMR-Spektren für die eingefrorene Bootkonformation besonders große chemische Verschiebungen (mehr als 50 Hz/60 MHz) der nicht-äquivalenten Methoxylprotonen zeigen ⁸⁹⁾.



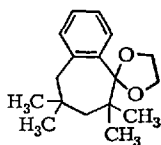
56: X=H

57: X=Br

58: R=CH₃

Die Erschwerung des Umklappvorganges bei 56 im Vergleich zum Cycloheptatrien (34) ist sowohl auf den Einfluß der geminalen Methoxylgruppen als auch auf die ankondensierten Benzolkkerne zurückzuführen. Aufgrund einer soeben erschienenen Arbeit von Nogradi, Ollis und Sutherland ^{89a)}, in der die Umklappschwelle des Dibenzocycloheptatriens (5H-Dibenzo [a,d] cycloheptens ⁹⁵⁾; 56, H statt OCH₃ am C-Atom –5) zu $\Delta G^\ddagger_{85^\circ\text{C}} = 9,2$ kcal/Mol bestimmt wurde, ist es möglich, die einzelnen Beiträge abzuschätzen: Danach steigen die Freien Enthalpien der Aktivierung von 6 kcal/Mol beim Cycloheptatrien (34) ^{67,68)} durch Anellierung zweier Benzolringe auf 9,2 kcal/Mol bei der Dibenzoverbindung ^{89a)} und schließlich auf 15 kcal/Mol beim Dimethylacetal 56 ⁸⁹⁾.

Auch bei anderen Systemen führt der Einbau von Methoxylgruppen zu einer merklichen Versteifung von nicht-ebenen Konformationen: So fanden Lansbury u. Mitarb. ^{45,47)} beim Übergang vom 7.12-Dihydropleiaden (30a) zur trans-7.12-Dimethoxy-Verbindung 30e einen Anstieg des $\Delta G^\ddagger$ -Wertes von 13,6 nach 15,2 kcal/Mol. Kabuß et al. ³⁵⁾ beobachteten bei dem Dioxolan 61 eine um mehr als 3 kcal/Mol höhere Energieschwelle für die Ringbewegung als beim entsprechenden Kohlenwasserstoff, dem 4.4.6.6-Tetramethyl-benzocyclohepten-1.



61

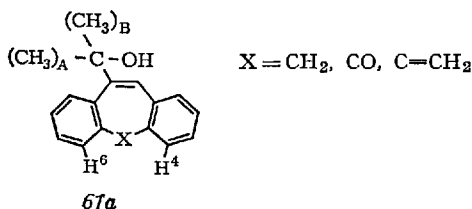
Wenn auch das Ansteigen der Aktivierungsenergie beim Übergang von **34** zu **56** zu einem großen Teil auf eine (durch die Substituenten und die annellierte Benzolringe bedingte) Erhöhung des Übergangszustandes (ÜZ) zurückzuführen sein dürfte, so ist doch noch ungeklärt, inwieweit auch eine Änderung des Energiegehaltes des Grundzustandes (GZ) durch zunehmende Substitution die gemessenen Umklappschwellen

$$\Delta G^\ddagger = G_{\text{ÜZ}}^\ddagger - G_{\text{GZ}}$$

beeinflusst.

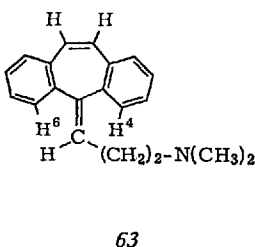
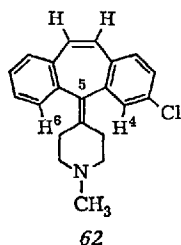
Bei **56** und **57** sind noch sterische Wechselwirkungen zwischen den Substituenten X in 10-Stellung des Siebenringes ⁹⁵⁾ und dem Wasserstoff am C-Atom-9 zu berücksichtigen; der geringe Unterschied von nur etwa 1 kcal/Mol zwischen diesen beiden Verbindungen (X = H in **56** und X = Br in **57**) zeigt jedoch, daß dieser Effekt hier nicht sehr ins Gewicht fällt ⁹⁹⁾. Bei 10-Dimethyl-hydroxymethyl-Derivaten ^{89a)} macht er sich jedoch sehr kräftig bemerkbar.

Die Bootkonformation der *Dibenzocycloheptatriene* kann nun durch die Einführung einer semicyclischen Methylengruppe am C-Atom-5 weiter stabilisiert werden; hierdurch wird ein planarer Übergangszustand durch die zusätzliche Behinderung der Substituenten an der Doppelbindung mit den Wasserstoffen H⁴ und H⁶ recht ungünstig. Dies geht schon daraus hervor, daß von einigen, ¹H-NMR-spektroskopisch untersuchten 10-Dimethyl-hydroxymethyl-dibenzo-cycloheptatrienen **61a** das Exomethylen-Derivat (X = C=CH₂) mit $\Delta G_{109}^\ddagger \text{ } ^\circ\text{C} = 21,2 \text{ kcal/Mol}$ die höchste Umklappbarriere zeigt ^{89a)}.

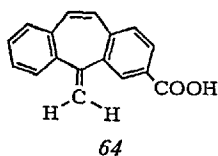


61a

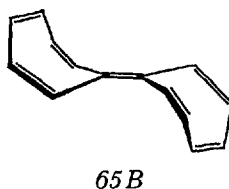
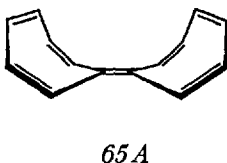
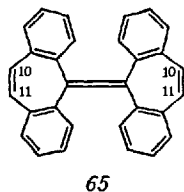
Nach Ebnöther, Jucker und Stoll ^{42,94)} können die Konformations-Enantiomeren derartiger chiraler Methylen-dibenzocycloheptatriene (5-Methylen-5 H-dibenzo[a,d]-cycloheptene) ⁹⁵⁾ wie **62** und **63** bei Raumtemperatur getrennt werden.



Die stark unterschiedlichen, polarimetrisch bestimmten Energieschwellen für **62** ($E_A = 28$ kcal/Mol, $\log k_0 = 11,2$ sec $^{-1}$) und **63** ($E_A = 21,9$ kcal/Mol, $\log k_0 = 12,3$ sec $^{-1}$) unterstreichen die Bedeutung der Seitenketten an der semicyclischen Doppelbindung. So läßt sich schon **64** bei Raumtemperatur nicht mehr spalten ⁴²⁾.



Andererseits sind die beiden von Schönberg, Sodtke und Praefcke ⁹⁶⁾ dargestellten syn- und anti-Isomeren des Tetrabenzo-heptafulvalens **65A** (Fp = 255 °C) und **65B** (Fp = 332 °C) ⁹⁷⁾ sehr beständig. Das bei der Synthese entstehende **65A** lagert sich erst oberhalb 200 °C in das thermodynamisch stabilere **B** um. **65B** war auch unabhängig von Bergmann ⁹⁷⁾ erhalten worden. Die Überführung von **65A** in **65B** kann dabei



grundsätzlich auf zwei verschiedenen Wegen, nämlich Umklappen eines bootförmigen Siebenringes oder Drehung einer Molekülhälfte um die zentrale tetrasubstituierte C=C-Doppelbindung erfolgen (vgl. auch ⁹⁸⁾).

Während somit für diese benzologen Heptafulvalene eindeutig eine nicht-ebene Bootkonformation nachgewiesen werden konnte, ergab die Röntgenstrukturanalyse des im Siebenring unsubstituierten 8.8-Dicyanoheptafulvens **66** einen planaren Bau mit allerdings alternierenden Bindungslängen ⁹⁹⁾. 1.2-Benzoheptafulven dagegen liegt wahrscheinlich in einer schnell umklappenden Bootform vor ^{99a)}.

Ähnliche Verhältnisse bestehen bei den *Troponen* ¹⁰⁰⁾: während Tropon selbst (**67a**) ¹⁰¹⁾ und 2-Chlortropon (**67b**) ¹⁰²⁾ eben sind, wurde durch Röntgenstrukturanalyse des Dibenzo[b.f]tropons (5 H-Dibenzo[a.d]cycloheptenon-5) ⁹⁵⁾ **68** und des Perchlortropons (**68a**) ^{103a)} eine Bootform für den Kristall nachgewiesen ¹⁰³⁾. Offenbar überwiegt beim Tropon und seinen einfachen Derivaten (z.B. Tropolone etc.) ^{100,104)} der Gewinn an π -Stabilisierungsenergie die zu etwa 7 kcal/Mol geschätzte Ringspannung des ebenen Siebenringes ¹⁰⁵⁾, so daß dort die planare Konformation am energieärmsten ist ¹⁰⁴⁾.



67a: R = H

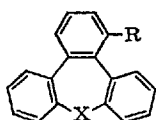
67b: R = Cl ($\alpha = \beta = 0$) ¹⁰²⁾

Allerdings kommen Bertelli u. Mitarb. ¹⁰⁴⁾ neuerdings zu dem Schluß, daß der „aromatische Charakter“ von Troponen und Tropolonen stark überschätzt worden sei und diese Verbindungen besser als Polyolefine beschrieben werden können. Diese Feststellung wurde aufgrund des Vergleiches von Dipolmomenten, kombiniert mit MO-Rechnungen sowie der Analyse der ¹H-NMR-Spektren getroffen. So ergibt sich aus den Kopplungskonstanten des Tropons, daß hier — in Einklang mit der Röntgenstrukturanalyse des 2-Chlortropons **67b** ¹⁰²⁾ — kein reguläres Heptagon, sondern ein ebener Siebenring mit alternierenden Bindungslängen vorliegt.

Entsprechendes soll auch für Tropolon-Derivate gelten ¹⁰⁴⁾. (S. jedoch ¹⁶⁴⁾). Der Fall eines völlig regulären Siebenringes dürfte somit am idealsten im Tropylium-Ion ¹⁰⁰⁾ verwirklicht sein.

2.4.2. Di- und Tribenzocycloheptatriene (5 H-Dibenzo[a.c]cycloheptene und 9 H-Tribenzo[a.c.e]cycloheptene) ⁹⁵⁾

Während die Einführung eines Triazol-Ringes bei 58–60 in die 10- und 11-Stellung des Dibenzocycloheptatrien-(5 H-Dibenzo[a.d]cyclohepten)-Systems einen nur mäßig erschwerenden Einfluß auf das Umlappen hat, steigt die Energieschwelle für die Ringbewegung im Tribenzocycloheptatrienon-dimethylacetal *69a* auf mehr als 23 kcal/Mol an ⁸⁹⁾ und wurde somit gegenüber dem nur um einen ankondensierten Benzo-Ring ärmeren *56* um mehr als 8 kcal/Mol erhöht. *69a* zeigt im ¹H-NMR-Spektrum stets zwei verschiedene, auch bei 180° noch nicht merklich verbreiterte Singulett-Resonanzen für die Methoxylgruppen. In Einklang mit den Vorstellungen von Stiles ¹⁰⁶⁾ und Heilbronner ¹⁰⁷⁾ darf diese bemerkenswerte Versteifung von *69a* auf die gegenseitige räumliche Behinderung von vier Wasserstoffen in ortho-Stellung zum Siebenring zurückgeführt werden. Der eingeebnete Übergangszustand wird dadurch im Verhältnis zum Grundzustand stärker angehoben als bei *56*.



<i>69a</i> : R = H; X = C(OCH ₃) ₂	$\Delta G_{180^\circ \text{C}}^\ddagger > 23 \text{ kcal/Mol}$
<i>69b</i> : R = H; X = CH ₂	$\Delta G_{202^\circ \text{C}}^\ddagger = 24,0 \text{ kcal/Mol}$
<i>69c</i> : R = CH ₂ CH ₃ ; X = CH ₂	$\Delta G_{200^\circ \text{C}}^\ddagger > 27,7 \text{ kcal/Mol}$
<i>69d</i> : R = CH ₂ CH ₃ ; X = CO	$\Delta G_{125^\circ \text{C}}^\ddagger = 20,0 \text{ kcal/Mol}$

Auch die neuerdings spektroskopisch studierten Tribenzocycloheptatriene *69b*–*69c* zeigen ähnlich hohe Energieschwellen ^{89a)}.

Obwohl in dieser Reihe das 1-Äthyl-tribenzotropon (*69d*) mit $\Delta G_{125^\circ \text{C}}^\ddagger = 20,0 \text{ kcal/Mol}$ am beweglichsten ist, scheint dem planaren Übergangszustand der Ring-inversion keine besonders große Stabilisierung durch einen zusätzlichen Gewinn an Mesomerieenergie bei der Einebnung zuzukommen. Unter gewissen Annahmen wurde nämlich für *69d* bei Berücksichtigung aller sterischen Wechselwirkungen (*nonbonded interaction energies*) eine Inversionsbarriere von ca. 30 kcal/Mol berechnet. Danach läge der Gewinn an zusätzlicher Mesomerieenergie in einem planaren Tribenzotropon nur in der Größenordnung von 10 kcal/Mol ^{89a)}.

Die von Sutherland und Ramsay ³⁹⁾ untersuchten 1.2.3.4-Dibenzocycloheptatriene (5 H-Dibenzo[a.c]cycloheptene) ⁹⁵⁾, bei denen eine ähnliche Wechselwirkung von nur zwei orthoständigen Wasserstoffen vor-

liegt, zeigen $\Delta G^\ddagger$ -Werte, die mit 18–19 kcal/Mol zwischen denen von 56 und 69 liegen.

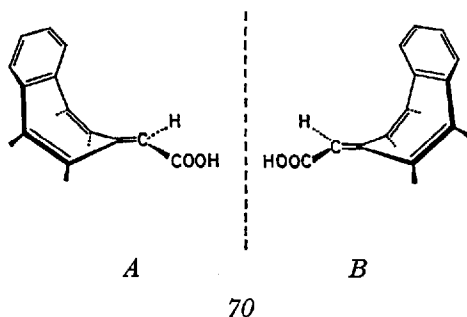
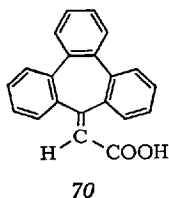
Die obige Deutung wird außerdem auch dadurch gestützt, daß das Pyrazin-Derivat 1 eine erheblich niedrigere Umklappschwelle ($\Delta G_{120^\circ\text{C}}^\ddagger = 19,8 \pm 0,3$ kcal/Mol, $E_A = 21,4 \pm 1,3$ kcal/Mol; $\log k_0 = 13,9 \pm 0,7$ sec $^{-1}$) als 69a zeigt. Demnach erfolgt hier das für die Ringinversion notwendige Vorbeigleiten der Stickstoffatome mit freiem Elektronenpaar an den C–H-Gruppen der benachbarten Benzolringe merklich leichter als der entsprechende Vorgang mit vier C–H-Gruppen in 69a⁸⁹⁾.

Die diskutierten, NMR-spektroskopisch erhaltenen Ergebnisse über die bemerkenswerte Versteifung der Bootkonformation bei Tribenzocycloheptatrienen führten 1964 zu den folgenden *Voraussagen*⁸⁹⁾:

Chirale Derivate des Tribenzocycloheptatriens sollten bei Raumtemperatur in stabile Konformationsenantiomere spaltbar sein;

für Abkömmlinge, die am tetraedrischen Kohlenstoffatom in der 9-Stellung zwei verschiedene Substituenten tragen, sollten isolierbare Konformationsisomere zu erwarten sein.

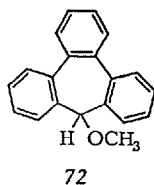
Die erste Vorhersage konnte bei der 9 H-Tribenzo[a.c.e]cycloheptyliden-9-essigsäure 70¹⁰⁸⁾ verwirklicht werden (Racematspaltung über diastereomere Brucin-Salze), deren recht beständige Enantiomere A und B erst zwischen 100 °C und 140 °C meßbar langsam racemisieren.



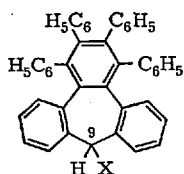
Aufgrund der gefundenen Aktivierungsparameter ($\Delta G_{110}^\ddagger \text{ } ^\circ\text{C} = 32$ kcal/Mol; $E_A = 30 (\pm 2)$ kcal/Mol; $\Delta S_{110}^\ddagger \text{ } ^\circ\text{C} = -7 (\pm 5)$ e.u.; $\log k_0 = 11,7 \text{ sec}^{-1}$) ist es wahrscheinlich, daß die Racemisierung durch das Umlappen des Siebenringes erfolgt. Allerdings kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, daß ein anderer Vorgang — nämlich die Rotation um die semicyclische Doppelbindung — an der Racemisierung beteiligt ist ¹⁰⁸.

Die Energiebarriere liegt bei dem Tribenzo-Derivat um $\Delta \Delta G_{110}^\ddagger = (\Delta G_{110}^\ddagger \text{ } ^\circ\text{C} (70) - \Delta G_{110}^\ddagger \text{ } ^\circ\text{C} (63)) = 32 - 23 = 9$ kcal/Mol höher als bei der Dibenzo-Verbindung 63. Geht man von der Annahme aus, daß sich die durch die Carboxyl- und Dimethylaminoäthyl-Gruppe in 70 bzw. 63 bewirkten sterischen Hinderungen nicht stark unterscheiden ¹⁰⁹, so ist diese Differenz in erster Linie wieder auf die durch den dritten Benzolring in 70 bewirkte Versteifung zurückzuführen.

Auch stabile konformationsisomere Tribenzocycloheptatriene sind dargestellt worden. So liefert 9-Hydroxy-9 H-tribenzo[a.c.e]cyclohepten (71) mit vermutlich äquatorialer Hydroxylgruppe (A) ^{90,110} bei der Verätherung mit Methanol/Schwefelsäure einen Methyläther 72, in dem laut ¹H-NMR-Spektrum nur das Konformere mit äquatorialer Methoxylgruppe vorliegt. Nach dem Erhitzen in Hexachlorbutadien findet man im Spektrum zu etwa 10% auch das zweite Konformere mit axialem Methoxyl (B) ^{90,111}.



In der konformativ besonders beständigen Tetraphenyltribenzocycloheptatrien-(1.2.3.4-Tetraphenyl-9 H-tribenzo[a.c.e]cyclohepten-) ⁹⁵-Reihe ^{90,91} ist es neuerdings gelungen, in mehreren Fällen (73, 77 und 78) die Konformationsisomeren A und B rein zu erhalten; bei 74, 75 und 76 wurden die äquatorialen Vertreter rein dargestellt ¹¹².



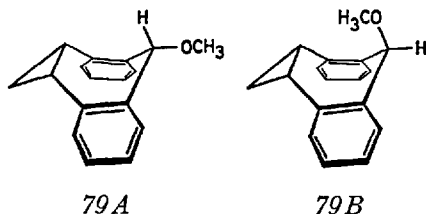


73A: X = OH	73B: X = OH
74A: X = OSCI	
O	
75A: X = Cl	75B: X = Cl
76A: X = OTs	
77A: X = OCH ₃	77B: X = OCH ₃
78A: X = OAc	78B: X = OAc
84: X = H	85B: X = Br

(vgl. auch Abschnitt 2.4.3)

Die Isomeren des Typs *A* und *B* sind in siedendem Benzol noch stabil, können jedoch in Xylol oder Diäthylenglykoldimethyläther bei 140° äquilibriert werden; bei 73, 77 und 78 sind die Konformeren *A* mit äquatorialem Substituenten bevorzugt ⁹⁰. 73*B* zeigt im ¹H-NMR-Spektrum in DMSO-D₆ (langsamer Hydroxylprotonen-Austausch) das verglichen mit 73*A* bei höherer Feldstärke erscheinende Hydroxylproton; im IR-Spektrum von 73*B* treten dagegen die OH-Valenzschwingungen aufgrund von intramolekularen OH- π -Elektronen-Wechselwirkungen bei niedrigeren Wellenzahlen auf. Beide Effekte dürften darauf zurückzuführen sein, daß in 73*B* die axiale Hydroxylgruppe oberhalb der Benzolringe des Tribenzocycloheptatrien-Systems zu liegen kommt.

Aus dem gleichen Grund erscheinen bei 77*B* und 78*B* die Methylsignale der axialen Methoxy- und Acetoxy-Gruppen bei deutlich höherer Feldstärke als bei 77*A* und 78*A*. Dagegen treten bei allen bisher untersuchten Konformeren *A* im Gegensatz zu 72 und in Abweichung vom „Normalfall“ (siehe Seite 408) die axialen Methinprotonen am C-Atom-9 im ¹H-NMR-Spektrum bei tieferer Feldstärke auf als die äquatorialen in *B*. Ähnliche relative chemische Verschiebungen wie bei 77*A* und 77*B* finden sich auch in den von Childs und Winstein ⁹²) untersuchten epimeren Dibenzohomocycloheptatrienylmethyläthern 79*A* und 79*B*.



Diese Befunde zeigen einmal mehr, daß offenbar der gegenüberliegende Benzolring in **72** bzw. die gegenüberliegende Doppelbindung in **54** die Lage der Resonanz axialer Methinprotonen wesentlich bestimmt: so erscheinen H_a in **72** und in **54** bei höherem Feld als H_e ; bei **79**, in dem sich an dieser Stelle ein Cyclopropyl-Ring befindet, kehren sich die Verhältnisse (wie auch bei den Dihydropleiadenen) um. Da das gleiche für das Tetraphenyltribenzocycloheptatrien-System gilt ($H_a < H_e$ bei **73** und **77**), muß man in Einklang mit ähnlichen Befunden von Cristol und Nachtigall¹¹²⁾ annehmen, daß der phenyl-substituierte Benzolring in diesen Verbindungen eine geringere Abschirmung als der unsubstituierte in **72** besitzt. Daher erscheint auch die axiale Methoxylresonanz in **77B** ($\tau_{OCH_3} = 6,52$) bei niedrigerer Feldstärke als bei **72B** ($\tau_{OCH_3} = 7,22$). Somit kann auch hier gesagt werden, daß bei der Zuordnung von Methinresonanzen zu bestimmten Konformeren Vorsicht geboten ist; tunlichst werden hierfür andere Informationen^{45,51,92)} herangezogen.

2.4.3. Konformativ bedingte Reaktivitätsunterschiede bei Tribenzocycloheptatrienen (9 H-Tribenzo[a.c.e]cycloheptenen)

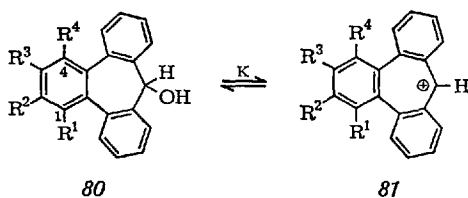
Aus der relativ hohen Energieschwelle für die Ringinversion und damit auch für die Einebnung folgt die Frage, inwieweit sich diese Versteifung, d. h. Stabilisierung der Bootkonformation, auf die chemische Reaktivität dieser Verbindungen auswirkt^{90,91)}. Die mögliche Isolierung von Konformationsisomeren⁹¹⁾ in der Tetraphenyl-Reihe gestattet es außerdem, nach konformativ bedingten Reaktivitätsunterschieden zwischen *A* und *B* zu suchen.

Aus diesem Grund wurde die Bildung substituierter Tribenzo-tropylium-Ionen eingehend untersucht. Heilbronner u. Mitarb.^{107,113)} hatten bereits 1960 die beim Tribenzo-tropylium-Ion **81a** auftretende Abweichung von der — für andere benzologe Tropylium-Ionen gut erfüllten — Korrelation zwischen dem gemessenen pK_{R^+} -Wert und der Atomlokalisierungsenergie auf eine sterische Einschränkung der Koplanarität in **81a** zurückgeführt. Später konnte am Beispiel des 2-Carboxy-tribenzotropylium-Ions **81b** ($\lambda_{max} = 412, 525 \text{ m}\mu$ in H_2SO_4) gezeigt werden, daß die Bildung derartiger Kationen aus den entsprechenden Pseudobasen bei Raumtemperatur in konz. Schwefelsäure langsam erfolgt ($t_{1/2} \approx 25 \text{ min}$)^{90,111)}.

Zu dem schwierigen, noch nicht endgültig gelösten Problem der Konformation von *Tribenzotropylium-Ionen* liegen folgende Ergebnisse vor: Die optisch-aktive Carbonsäure **80b** (äquatoriale Hydroxylgruppe)¹¹⁰⁾ liefert mit Methanol/Schwefelsäure bei Raumtemperatur einen Methoxytribenzocycloheptatrien-carbonsäuremethylester **82** (**80b**; OCH_3 statt OH ; $R^2 = COOCH_3$; Konformeren-Verhältnis $A:B = > 90: < 10$), der

noch optisch aktiv ist. Die Bildung von **82** verläuft unter teilweiser Retention, begleitet von beträchtlicher Racemisierung ¹¹¹⁾.

Demnach kann **82** nicht vollständig über ein symmetrisch solvatisiertes, koplanares — und damit zwangsläufig achirales 2-Carboxy-tribenzotropylium-Ion **87b** gebildet werden. Die Resultate lassen sich dagegen besser mit der Annahme eines nicht völlig eingeebneten, bootförmigen und damit noch chiralen Kations **87b** erklären. Allerdings muß die Frage, ob für die Bildung des optisch aktiven Esters **82** nicht nur asymmetrische Solvationseffekte des Carbonium-Ions **87b** verantwortlich sind, noch geklärt werden ^{111,114)}.



- a: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$
 b: $R^1 = H$; $R^2 = COOH$; $R^3 = R^4 = H$
 c: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = H$
 d: $R^1 = R^4 = CH_3$; $R^2 = R^3 = H$

Führt man in die für die intramolekulare Beweglichkeit des bootförmigen Tribenzocycloheptatrien-Systems entscheidenden 1- und 4-Positionen größere Substituenten (z.B. Methyl- oder Phenyl-Gruppen) ein, so gelangt man zu den Carbinolen **73**, **80c** und **80d**. Durch Hydridreduktion der entsprechenden Ketone entstehen praktisch ausschließlich die Konformeren *A* mit äquatorialer Hydroxylgruppe ^{90,91,92,110)}.

Diese Pseudobasen erweisen sich bei Reaktionen, die zu dem Carbonium-Ion führen sollten, als außerordentlich reaktionsträge: So zeigen **73A** sowie **80c** und **80d** (in der Konformation *A*) — im Gegensatz zu **80a** und **80b** — mit konz. Schwefelsäure keine Halochromie und lassen sich auch mit Methanol/Schwefelsäure nicht mehr veräthern ^{90,91)}. Somit wird durch die (sich vier Kohlenstoffatome vom Reaktionszentrum entfernt befindenden) Methyl- oder Phenylgruppen die Reaktivität dieser „Cycloheptatrienole“ im Vergleich zu **80a** und **80b** stark beeinflusst, da sich die Substituenten in den für die konformative Beweglichkeit des Siebenringes entscheidenden Positionen befinden.

Bemerkenswerterweise bleibt auch die Umsetzung von **73A** mit Thionylchlorid auf der Stufe des Chlorsulfits **74A** stehen ⁹¹⁾; **74A** ist thermisch recht stabil und zersetzt sich in Lösung erst oberhalb von

100 °C zu einem Gemisch der konformationsisomeren Chloride *75A* und *75B*⁹⁾.

Im Gegensatz zu der gegenüber Solvolysen inerten äquatorialen Chlorverbindung *75A* geht das axiale Chlorid *75B* mit Nucleophilen leicht Substitutionsreaktionen ein, die unter ganz bevorzugter Erhaltung der Konformation ablaufen (*75B* → *73B*, *75B* → *77B*, *75B* → *78B*). Im Unterschied zu *73A* geht das axiale Carbinol *73B* mit Methanol/Schwefelsäure ebenfalls unter Konformationserhaltung in *77B* über. Insgesamt erweisen sich somit Verbindungen des Typs *73A*–*75A* (äquatoriales X) bei Umsetzungen, die über das entsprechende „*Tetraphenyltribenzotropylium-Ion*“⁸⁾ verlaufen sollten, als recht reaktionsträge, während die Derivate des Typs *B* ohne Schwierigkeiten unter Retention reagieren. Offensichtlich sind bei dem starren Tetraphenyl-tribenzocycloheptatrien-System die Voraussetzungen für die Stabilisierung eines Carbonium-Ions (oder zumindest des zu ihm führenden Übergangszustandes) durch die π -Elektronen benachbarter Benzolringe bei Ionisation einer axialen C–X-Bindung in *B* wesentlich günstiger als bei Ionisation einer äquatorialen in *A*. Wie Modellbetrachtungen zeigen (siehe Abb. 3), kann ein in die ursprünglich axiale Bindungsrichtung weisendes Orbital – bei Annahme einer gewissen Abflachung des Siebenringes, d.h. vor allem Verkleinerung des Strukturwinkels α – mit den π -Elektronen der in Frage kommenden Benzolringe in Wechselwirkung treten.

Umgekehrt sind die Voraussetzungen für eine Orbitalüberlappung bei Ionisation einer äquatorialen C–X-Bindung sehr viel ungünstiger, da diese Bindungsrichtung und die Richtung der p_z -Achse der π -Elektronen der Benzolringe eher senkrecht als parallel zueinander stehen.

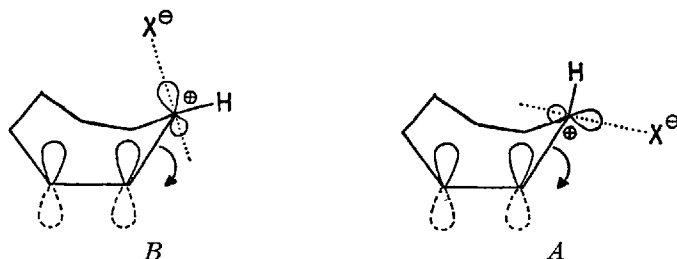


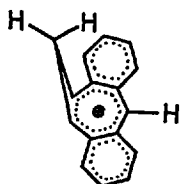
Abb. 3. Schematische Darstellung der C–X-Ionisation in den Konformeren *B* und *A*.

Hierbei stellt sich auch noch die interessante Frage, ob nicht nach Ionisation der axialen C–X-Bindung das leere Orbital am C-Atom-9 des

⁹⁾ Unter den Thermolysebedingungen von *74A* ist eine thermische Äquilibration der Konformeren *A* und *B* von *74* und *75* möglich.

„Tetraphenyl-tribenzotropylium-Ions“ eine gewisse s-Beimischung behält ¹¹⁵). Dazu müßte allerdings geklärt werden, ob der für die Abweichung von der trigonal-ebenen Geometrie (sp^2 -Hybridisierung der drei restlichen Bindungen) erforderliche Energieaufwand ¹¹⁶) durch Gewinn an π -Stabilisierungsenergie kompensiert oder überkompensiert werden kann.

Andere stereochemische Verhältnisse liegen bei dem flexibleren *Cyclopropa-dibenzocycloheptadien-* (10.11-Methylen-10.11-dihydro-5 H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten)⁹⁵)-System **79** vor: Dort kann sich das durch Delokalisation und Homokonjugation stabilisierte Dibenzohomotropylium-Ion **83**, dessen ¹H-NMR-Spektrum in H₂SO₄ aufgenommen werden konnte, aus den beiden epimeren Acetaten **79A** und **79B** (OAc statt OCH₃) bilden ⁹²). Dabei hydrolysiert das äquatoriale Acetat **79A** (OAc statt OCH₃) 10²mal schneller als das axiale **79B** (OAc statt OCH₃), wobei sich aus beiden Verbindungen bevorzugt das äquatoriale Carbinol und weniger das axiale bildet ⁹²).



83

Auch bei anderen Reaktionstypen wurde eine bevorzugte Ablösung axialer Substituenten in konformativ fixierten Systemen gefunden: So liefert die Peroxid-katalysierte Bromierung des Tetraphenyl-tribenzocycloheptatriens **84** mit N-Brom-succinimid in CCl₄ zu mehr als 80% das axiale Bromid **85B** (X = Br) ¹¹⁷). Lansbury u. Mitarb. ⁴⁵) fanden, daß im 7-Isopropyliden-7.12-dihydropleiaden **31b** ganz bevorzugt das axiale Proton am C-Atom-12 einem H/D-Austausch mit Kalium-tert.-butanolat in DMSO-D₆ unterliegt.

Somit sind die beiden diastereotopen Wasserstoffe an der Methylen-Gruppe der Kohlenwasserstoffe **31b** und **84** aufgrund unterschiedlicher konformativ bedingter π -Stabilisierungsmöglichkeiten für Zwischenstufen (oder zumindest der zu ihnen führenden Übergangszustände) mit dreibändigem Kohlenstoff in ihrem reaktiven Verhalten sehr verschieden: Dabei ähneln die axialen Wasserstoffe mehr dem Methin-Wasserstoff des Triphenylmethans, die äquatorialen dagegen zeigen eine Reaktivität, die eher mit derjenigen des Brückenkopf-Wasserstoffatoms im Triptycen vergleichbar ist ¹¹⁸).

3. Heterocyclische Verbindungen

Zahlreiche heterocyclische Analoga der im Abschnitt 2 besprochenen Carbocyclen wurden untersucht. Zwar ergaben sich dabei meist ähnliche konformative Verhältnisse wie bei den nur Kohlenstoff enthaltenden Ringsystemen, jedoch bedingt die Einführung von Heteroatomen aufgrund unterschiedlicher sterischer Parameter (C-X-Bindungsabstände, C-X-C-Bindungswinkel, Torsionsschwellen und -winkel bei C-X-Bindungen etc.) oft eine deutliche Veränderung der Konformation sowie der Energiebarriere für die Ringbewegung im Vergleich zum entsprechenden Carbocyclus.

3.1. Stickstoff-Heterocyclen

3.1.1. Gesättigte Ringsysteme

Beim N-Methyl-homopiperidin (N-Methyl-hexahydro-azepin) **86** ist zu erwarten, daß die Pseudorotation und damit die Ringinversion ebenso wie beim Cycloheptan eine sehr kleine Aktivierungsenergie besitzt.

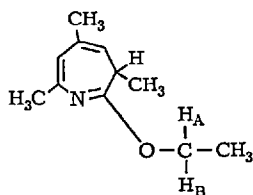
Die im ^1H -NMR-Spektrum von **86** gefundene Temperaturabhängigkeit der zum Stickstoff α -ständigen Methylenprotonen ist auf die Inversion des Stickstoffs zurückzuführen, die bei sehr tiefen Temperaturen ($T_c = -100^\circ\text{C}$) „eingefroren“ werden kann. Für diesen Prozeß ergibt sich eine Freie Enthalpie der Aktivierung $\Delta G^\ddagger$ von etwa 7 kcal/Mol ¹¹⁹⁾. Über die Ringinversionsschwelle wurden keine Angaben gemacht.

3.1.2. Azepine, Diazepine, ihre Dihydro- und Monobenzo-Derivate

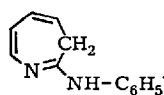
Die Konformationen und Ringbewegungen der Azepin-Abkömmlinge **87** ¹²⁰⁾, **88–89** ¹²¹⁾, **90** ¹²²⁾, **91–93** ¹²¹⁾, **94–95** ¹²³⁾ und **96–97** ¹²⁴⁾ wurden ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht.

Dabei wurde die Temperaturabhängigkeit der Signale der diastereotopen Methylenprotonen im Ring oder im Fall von **92**, **94c–94e** der ebenfalls diastereotopen Methylen-H oder Methylgruppen von Äthoxyl-, Äthyl-, Isopropyl- oder Benzyl-Substituenten am Ring (in den Formeln mit A und B bezeichnet) ausgewertet. Diese Möglichkeit der Beobachtung Ringsubstituenten ist vor allem bei **92** von Bedeutung, da dort der zentrale ungesättigte Siebenring über kein sp^3 -hybridisiertes Ringkohlenstoffatom mit geeigneten Resten verfügt, deren chemische Umgebung sich bei der Ringbewegung verändert. Nun zeigt aber **92** bei -20°C ein ABX₃-Spektrum für die Äthoxylgruppe. Hier wirkt also offensichtlich der Siebenring als Chiralitätszentrum, durch das die beiden Methylenprotonen magnetisch nicht-äquivalent werden. Bei Temperaturerhöhung

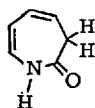
verschwindet die Asymmetrie im Zeitmittel durch einen schnellen Vorgang, sehr wahrscheinlich durch die Ringinversion des Siebenringes ¹²¹⁾.



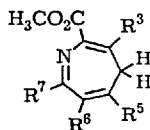
87



88

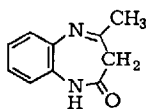


89

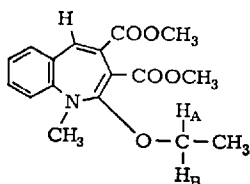


90

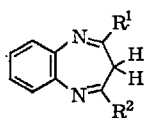
- a: $R^3=R^5=H$; $R^6=R^7=COOCH_3$
b: $R^3=CH_3$; $R^5=H$; $R^6=R^7=C_6H_5$
c: $R^3=H$; $R^5=R^6=R^7=CH_3$



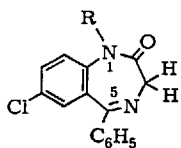
91



92

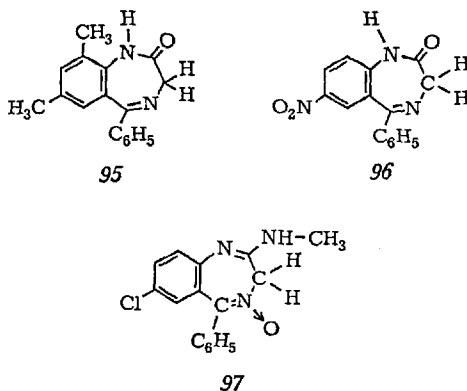


93



94

- a: $R^1=R^2=C_6H_5$
b: $R^1=CH_3$; $R^2=C_6H_5$
c: $R^1=R^2=CH_3$
d: $R^1=R^2=CH=CH-C_6H_5$
a: $R=H$
b: $R=CH_3$
c: $R=CH_AH_BCH_3$
d: $R=CH(CH_3)_A(CH_3)_B$
e: $R=CH_AH_B-C_6H_5$



Die freien Enthalpien der Aktivierung $\Delta G^\ddagger$ für 88 ($T_c = -55^\circ\text{C}$) und 89 ($T_c \sim -90^\circ\text{C}$) liegen bei 10,2 bzw. ca. 8,5 kcal/Mol ¹²¹, während sie bei den Monobenzo-Derivaten auf ca. 12–19 kcal/Mol ansteigen ^{121, 123, 124}. Die in mehreren Fällen bestimmten Aktivierungsentropien $\Delta S^\ddagger$ waren negativ (bis zu (-10) – (-15) e.u. ^{123, 124}). Diese Daten wurden durchweg der Umklappbewegung des nichtebenen Siebenringes zugeschrieben; eine für 92 ebenfalls diskutierte Stickstoffinversion konnte aufgrund der relativ hohen Energieschwelle ($\Delta G_{35}^\ddagger = 15,3$ kcal/Mol) mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden. Verbindungen mit drei Doppelbindungen im Siebenring (87, 88, 90, 92, 93 und 97) dürften dabei wie Cycloheptatriene 34 (s.S. 404) in einer Bootkonformation vorliegen, während für 89, 91, 94–96 wegen der möglichen Amid-Mesomerie eine Mittelstellung zwischen den Cycloheptadienen mit ihrer verdrehten (oder Pseudo-) ¹²³ Bootkonformation (vgl. 18 und 20) und den Cycloheptatrienen anzunehmen ist. Im Einklang mit den ^1H -NMR-spektroskopischen Resultaten bei monocyclischen Azepinen ergibt auch die Röntgenstrukturanalyse des N-(p-Brombenzolsulfonyl)-1 H-azepins (98) das Vorliegen einer Bootkonformation ($\alpha = 23^\circ$, $\beta = 25^\circ$) mit lokalisierten Doppelbindungen im Siebenring ¹²⁵.

Der bemerkenswerte Befund, daß 2-Anilino-3 H-azepin (Dibenzamil) 88 eine um 4 kcal/Mol höhere Umklappschwelle als Cycloheptatrien aufweist, ist noch nicht endgültig geklärt. Von einem Azacycloheptatrien könnte man nämlich eine größere Beweglichkeit als von der Stammverbindung erwarten ¹²¹. Möglicherweise ist der versteifende Effekt auf die vorhandene Anilino-Gruppe (starke Senkung des Grundzustandes durch Amidin-Mesomerie?) zurückzuführen ¹²¹.

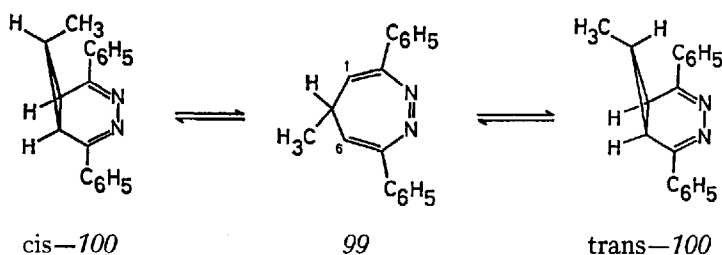
Von Linscheid und Lehn ¹²³ wurden die verschiedenen Beiträge zur Höhe der Energiebarrieren bei den Dihydro-benzazepinonen 94 folgendermaßen abgeschätzt:

9 kcal/Mol für das „Grundgerüst“ 97 121),

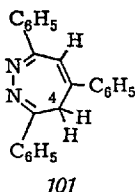
3 kcal/Mol durch sterische Wechselwirkungen des Benzo-Ringes mit der zusätzlichen Phenylgruppe am C-Atom 5,

4–6 kcal/Mol durch analoge Behinderungen der Reste R am N-Atom 1.

Während in den Spektren der bislang besprochenen Verbindungen 87–98 keine Anzeichen für *Valenztautomere mit dreigliedrigem Ring* gefunden wurden, liegen nach eingehenden Untersuchungen von Maier u. Mitarb. ^{52,126,127)}, Sauer u. Mitarb. ^{158,159,160)} sowie Battiste und Barton ¹²⁸⁾ zahlreiche Derivate des 3,4-Diazacycloheptatriens (5 H-1,2-Diazepins), z.B. 99, ganz bevorzugt in der bicyclischen 3,4-Diazanorcaradien-Form 100 vor. Die Begünstigung von 100 ist dabei auf die beiden Stickstoffatome zurückzuführen, die im Bicyclus an zwei C=N-Bindungen beteiligt sind, während in 99 die energiereiche N=N-Gruppe vorliegt. Die Konzentration an monocyclischem Trien liegt dabei oft unter der Nachweisgrenze ¹²⁷⁾. Ein indirekter Nachweis für 99 gelang jedoch Maier und Heep ^{52,127)} durch ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des valenztautomeren Gleichgewichts zwischen *cis*- und *trans*-100 [E_a (*cis*-100 → *trans*-100 und *trans*-100 → *cis*-100) ~ 22,5 kcal/Mol; $\Delta S^\ddagger$ ~ -4 e. u.], das sehr wahrscheinlich über das Trien 99 verläuft ¹²⁷⁾.



3.5.7-Triphenyl-4H-1,2-diazepin 101 liegt ausschließlich in der monocyclischen Form mit zwei C=N-Bindungen vor, da hier das entsprechende



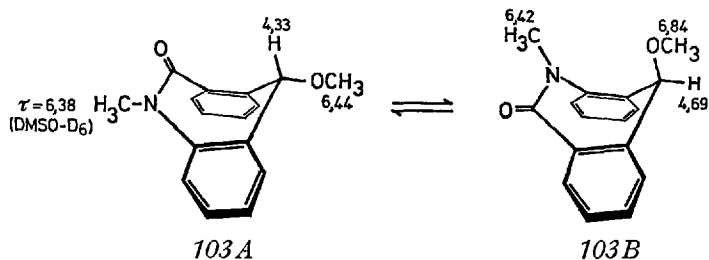
Norcaradien 102 eine Azogruppe besäße ¹²⁹). Die aus der Temperaturabhängigkeit der Methylensignale in mehreren Lösungsmitteln bestimmte Freie Enthalpie der Aktivierung für das Durchschwingen des Siebenringes liegt bei etwa 17,5 kcal/Mol (90 °C) ¹²⁹).

3.1.3. 5 H-Dibenzo[c.e]azepine und 11 H-Dibenzo[b.e]azepine

6.7-Dihydro-5 H-dibenzo[c.e]azepine (24, X=N-R) und die entsprechenden quartären Ammonium-Salze (24, X= $\overset{\oplus}{\text{N}}\text{R}^1\text{R}^2$) liegen ebenso wie die entsprechenden Dibenzo-cycloheptene in chiralen, verdrillten Bootkonformationen 18 bzw. 20 vor. Diesen Konformationsenantiomeren kommt beim Vorliegen großer ortho-Substituenten (24, R $\neq$ H, z.B. F, NO₂, OCH₃) eine beträchtliche Stabilität zu, so daß nach einer Racematspaltung die konformative Umwandlung 18 $\rightleftharpoons$ 20 (via 19) in zahlreichen Fällen polarimetrisch verfolgt werden kann ¹³⁰⁾.

Die Aktivierungsenergien liegen oft zwischen 25 und 40 kcal/Mol. Das nicht durch zusätzliche ortho-Substitutionen ($R=H$) versteifte N-Benzyl-6,7-dihydro-5 H-dibenzo[c,e]azepin (24, $R=H$, $X=N-CH_2-C_6H_5$) ist allerdings ähnlich beweglich ($\Delta G^\ddagger_{63^\circ C} = 10,1$ kcal/Mol)¹³¹⁾ wie der analoge Kohlenwasserstoff (24, $R=H$, $X=CH_2$).

Neuerdings wurde auch für einige 5,6-Dihydro-11 H-dibenzo [b,e] azepin-6-one gezeigt, daß dort im ^1H -NMR-Spektrum bei 37 °C die diastereomeren Bootkonformeren, z.B. 103A und 103B nebeneinander auftreten, d.h. ihre Umwandlung verläuft bei dieser Temperatur, gemessen an der NMR-Zeitskala, relativ langsam ¹³²⁾.

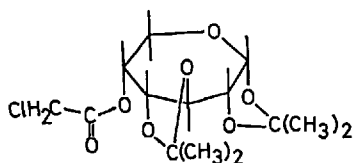


Die relativen chemischen Verschiebungen der Methin- und Methoxylprotonen (in DMSO- D_6 oder $CDCl_3$) entsprechen denjenigen der Systeme 33, 77 und 79. Während bei 103 das Konformere *A* überwiegt ($K = [103A]:[103B] = 77:23$ in $CDCl_3$ bei 37°), kehren sich die Verhältnisse bei der analogen Chlorverbindung (103, Cl statt OCH_3) um ($K = 19:81$ unter gleichen Bedingungen) ¹³²⁾.

3.2. Sauerstoff-Heterocyclen

3.2.1. Gesättigte Ringsysteme

Die Konformationsanalyse gesättigter siebengliederiger Sauerstoff-Heterocyclen stößt ebenso wie beim Cycloheptan und dem Perhydro-Azepin-System wegen der großen Beweglichkeit auf Schwierigkeiten. Eine 1970 veröffentlichte Röntgenstrukturanalyse der 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-5-O-chloracetyl- α -D-glucoseptanose (104) zeigte, daß der siebengliedrige Ring im Kristall in einer Konformation vorliegt, die zwischen der Sessel- und der Twist-Sessel-Form liegt ¹³³). Das ^1H -NMR-Spektrum in Lösung spricht für eine Sesselkonformation.



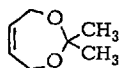
104

3.2.2. Dioxa-cycloheptene (2 H.4 H.7 H-1.3-Dioxepine) und ihre Mono-benzo-Derivate

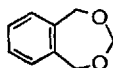
Die ^1H -NMR-Spektren der Dioxa-cycloheptene 105 und 106 sowie des Benzo-Derivates 107 zeigen selbst bei tiefen Temperaturen (-120°C bis -139°C) keine Aufspaltung (bei 107 lediglich eine Verbreiterung) der Signale von Methylenprotonen und sind demnach recht beweglich. Als einziger O-Heterocyclus dieser Reihe weist das 2,2-Dimethyl-5,6-benzo-2 H.4 H.7 H-1.3-dioxepin (108) im Tieftemperatur-Spektrum ein AB-Quartett für die Protonen an den C-Atomen-4 und 7 auf, aus dessen Temperaturabhängigkeit ein $\Delta G^\ddagger_{76^\circ\text{C}}$ -Wert von 9,7 kcal/Mol ermittelt wurde ¹³⁴). Da in 108 selbst bei -127°C die Methylgruppen am C-Atom-2 nicht aufspalten, sondern nur leicht verbreitert erscheinen und somit zumindest eine sehr ähnliche Umgebung haben, wurde für diesen Heterocyclus das Vorliegen einer Twist-Konformation mit C_2 -Symmetrie für möglich gehalten ¹³⁴). Die Bevorzugung dieser Form bei 108 könnte nach Modellbetrachtungen darauf zurückgeführt werden, daß hier in der Sesselkonformation starke Abstoßungskräfte zwischen einer axialen



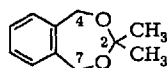
105



106



107



108

Methylgruppe und den axialen Wasserstoffen der C-Atome 4 und 7 zu erwarten wären ¹³⁴). Die Umklappschwelle für 108 liegt dabei um ca. 2 kcal/Mol niedriger als beim 5.5-Dimethylbenzocyclohepten (10) ^{33,35}).

3.2.3. 5.7-Dihydro-dibenzo[c.e]oxepine

Auch 5.7-Dihydro-dibenzo[c.e]oxepin-Derivate (16, 17 oder 24, X=O) sind beweglicher als die entsprechenden Carbocyclen oder Azepin- und Thiepin-Abkömmlinge (s.S. 433). So beträgt die ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelte Aktivierungsenergie für die Ringbewegung des 5.7-Dihydro-dibenzo[c.e]oxepins (24, R=H, X=O) nur 9,2 kcal/Mol ¹³⁵); der Ersatz aller vier Methylenwasserstoffe durch Methylgruppen erhöht die Umklappschwelle auf $E_a = 13,2$ kcal/Mol ³⁹), während die Einführung einer Nitrogruppe in der freien ortho-Stellung zur Diphenyl-Bindung (24, R¹=H, R²=NO₂, X=O) einen kräftigeren Anstieg auf 16,5 kcal/Mol bedingt ¹³⁶).

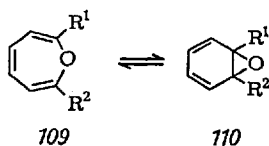
Auch in der Reihe der doppelt verbrückten Biphenyle 17 kommt von den bisher untersuchten Systemen dem Dioxepin (17, X=O) die weitaus größte Beweglichkeit zu: Die von Mislow u. Mitarb. ³⁸) optisch aktiv erhaltene Verbindung racemisiert zwischen 10 °C und 23 °C meßbar schnell ($E_a = 20,4$ kcal/Mol, $\log k_0 = 12,1 \text{ sec}^{-1}$ in o-Xylol). Die gleiche Substanz wurde später von Oki und Iwamura ¹³⁷) mit Hilfe der Linienverbreiterung im ¹H-NMR-Spektrum untersucht. Die zu $19,9 \pm 0,5$ ($\log k_0 = 12,0 \pm 0,3 \text{ sec}^{-1}$) bzw. $21,1 \pm 0,6$ kcal/Mol ($\log k_0 = 12,2 \pm 0,4 \text{ sec}^{-1}$) in Hexachlorbutadien bzw. Dimethylsulfoxid -D₆ gefundenen Aktivierungsenergien stehen in guter Übereinstimmung mit der polarimetrisch bestimmten ¹³⁷).

Konformativ beständig werden jedoch auch die Dihydro-oxepine 24 durch Einführung zweier Substituenten in der ortho-Stellung zur Biphenyl-Bindung. Die optisch aktiv vorliegenden Dimethoxy- und Dichlor-Derivate 24 (R=OCH₃ bzw. Cl, X=O) racemisieren erst beim Erhitzen in Lösung ($E_a = 29,9$ kcal/Mol, $\log k_0 = 13,4 \text{ sec}^{-1}$ bzw. $E_a = 34,8$ kcal/Mol, $\log k_0 = 13,3 \text{ sec}^{-1}$) ¹³⁸).

3.2.4. Oxepine und ihre Di- und Tri-benzo-Derivate

Das Vorliegen einer nicht-ebenen, schnell umklappenden Bootkonformation für Oxepine sowie einige einfache Derivate wurde von Vogel und Günther ⁵⁷) im Rahmen ihrer ¹H-NMR- und UV-spektroskopischen Untersuchungen zur Oxepin-Benzoloxid-Valenztautomerie sehr wahrscheinlich gemacht.

So zeigt 109c praktisch die gleichen Kopplungskonstanten wie Cycloheptatrien 34 und sein 1.6-Dimethyl-Derivat. Die größere Beweglichkeit der monocyclischen Isomeren 109a und 109b gegenüber den starren



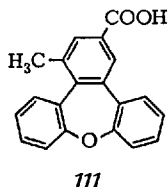
a: $R^1 = R^2 = H$

b: $R^1 = H, R^2 = CH_3$

c: $R^1 = R^2 = CH_3$

Bicyclen gibt sich durch einen höheren Entropieinhalt der ersteren zu erkennen ¹³⁸⁾. Die Bestimmung der Energieparameter für die Ringinversion von 109 steht noch aus.

Dagegen konnten Umklappschwellen für benzologe Oxepine bestimmt werden. 1-Methyl-tribenzo-oxepin-3-carbonsäure 111 liefert mit Brucin ein mutarotierendes Salz, aus dem sich auch die bei Raumtemperatur außerordentlich rasch racemisierende rechtsdrehende Säure ($t_{1/2} = 195 \text{ sec}^{-1}$ bei $20,5^\circ\text{C}$; $\Delta G_{20,5^\circ\text{C}}^\ddagger = 20,8 \text{ kcal/Mol}$) gewinnen ließ ¹³⁹⁾.



Die im Vergleich zu ähnlichen Tribenzo-Systemen verhältnismäßig niedrige Freie Enthalpie der Aktivierung demonstriert wieder die Beweglichkeit von Oxepinen.

Auch das kürzlich von Nogradi, Ollis und Sutherland ^{89a)} untersuchte Dibenzo-oxepin 112 (61a; $X = O$), dessen diastereotope Methylgruppen der Dimethylhydroxy-methyl-Funktion ein temperaturabhängiges ^1H -NMR-Spektrum zeigen, weist mit $10,3 \text{ kcal/Mol}$ ($T_c = -69^\circ\text{C}$) einen niedrigeren $\Delta G^\ddagger$ -Wert auf als analoge Ringsysteme ($X = \text{CR}_2, \text{S}, \text{N-R}$).

3.3. Schwefel-Heterocyclen

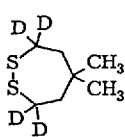
3.3.1. Gesättigte Ringsysteme

Untersuchungen zur konformativen Beweglichkeit von gesättigten Thiepan-Derivaten verdanken wir vor allem der Freiburger ^{140,141)} sowie neuerdings auch einer anderen Gruppe ¹⁴²⁾. Dabei war für Siebenringe durch den Einbau von Disulfid- und vor allem Trisulfid-

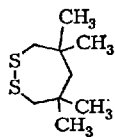
Gruppen wegen ihrer hohen Torsionsbarriere und der Bevorzugung eines Torsionswinkels von etwa 90° ¹⁴³⁾ eine Erhöhung der sehr niedrigen Pseudorotationsbarriere des Cycloheptans ²⁵⁻²⁷⁾ (ca. 2–3 kcal/Mol) zu erwarten.

Tatsächlich läßt sich auch beim 1.2.3-Trithiepan 113 ¹⁴⁰⁾ unterhalb -130°C ($\Delta G^\ddagger = 6\text{--}7$ kcal/Mol) eine intramolekulare Bewegung (Ring-inversion?) verlangsamen. Beim 3.3.7.7-Tetradeutero-5.5-dimethyl-1.2-dithiepan (114) ¹⁴¹⁾ sind in den Tieftemperatur-Spektren (zwei AB-Systeme für die Methylenprotonen) zwei Konformere *A* und *B* im Besetzungsverhältnis 69:31 (in CS_2) zu erkennen und beim kontinuierlichen Abkühlen können auch zwei verschiedene Umwandlungsprozesse ($\Delta G^\ddagger_{73^\circ\text{C}} = 10,8$ kcal/Mol; $\Delta G^\ddagger_{110^\circ\text{C}} = 8,0$ kcal/Mol) nacheinander eingefroren werden. Aufgrund der zahlreichen Umwandlungsmöglichkeiten des gesättigten Siebenringes ^{25,141)} (s. S. 383–386) ist selbst aus diesen Daten eine zuverlässige Konformationsangabe für *A* und *B* sowie eine Zuordnung der beobachteten Prozesse nicht ohne weiteres möglich ¹⁴¹⁾. Da es sich jedoch bei einem dieser verlangsamteten Vorgänge sicher um einen Pseudorotationsschritt handeln wird, ist damit gezeigt, daß die Einführung von S-S-Bindungen zu einer merklichen Erhöhung der Pseudorotations-Barriere des gesättigten Siebenringes führt ^{25,141)}.

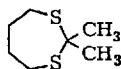
Während für das Disulfid 115 ebenfalls ein $\Delta G^\ddagger_{89^\circ\text{C}}$ -Wert von 9 kcal/Mol ermittelt wurde, sind die Ringsysteme 116 und 117, die keine S-S-Bindungen enthalten, noch wesentlich beweglicher ($\Delta G^\ddagger < 8$ kcal/Mol) ¹⁴¹⁾.



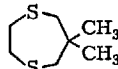
114



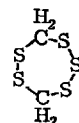
115



116

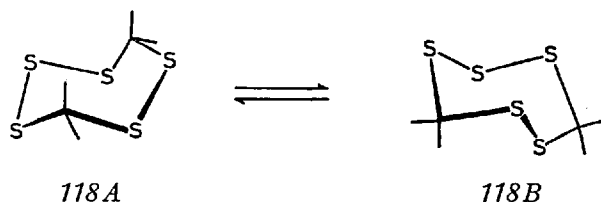


117



118

Andererseits beobachtet man beim 1.2.3.5.6-Pentathiepan (Lenthionin) 118 eine merkliche Versteifung des Ringgerüsts ¹⁴²⁾: Das ^1H -NMR-Spektrum von 118 zeigt bei 30°C nur ein einziges Singulett für die Methylenprotonen, das bei $T_c = -60^\circ\text{C}$ aufspaltet und bei -90°C in zwei scharfe Singulett-Signale übergeht. Zur Deutung wird angenommen ¹⁴²⁾, daß es sich bei dem einfrierbaren Vorgang um die Ringinversion ($E_a = 12,9 \pm 0,4$ kcal/Mol) zwischen den Konformationen 118*A* und 118*B*, die nicht äquivalente Paare von Methylengruppen besitzen, handelt. Die Annahme einer derartigen Sesselform wird hier durch die Röntgenstrukturanalyse des kristallinen 118 gestützt ¹⁴⁴⁾.



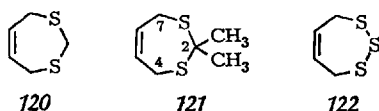
Das Nichtauffinden einer geminalen Kopplung zwischen den Methylenprotonen wird von den Autoren auf einen zweiten schnellen Pseudorotationsvorgang, der einen Austausch geminaler Wasserstoffe bewirkt, zurückgeführt ¹⁴²⁾. Eine solche Erklärung ist grundsätzlich möglich, da auch bei langsamem Ablauf einzelner Pseudorotationsschritte des gesättigten Siebenringes andere Teilschritte des Pseudorotationscyclus noch sehr schnell verlaufen können.

Das offenbar beweglichere Tetrathiepan 119 zeigt zwischen Raumtemperatur und -90°C ein unverändertes Spektrum: Zwei scharfe Resonanzlinien im Verhältnis 2:1 wurden den strukturell verschiedenen Gruppen von Methylenprotonen in der Sesselkonformation 119A zugeschrieben ¹⁴²⁾.



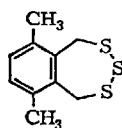
3.3.2. Di- und Tri-thiacycloheptene (2 H.4 H.7 H-1.3-Dithiepine, 3 H.6 H.7 H-1.2-Dithiepine, 5 H.6 H.7 H-1.4-Dithiepine und 4 H.7 H-1.2.3-Trithiepine) und ihre Monobenzo-Derivate

Die energieärmste Konformation der Dithiepine 120 und 121 ist sehr wahrscheinlich ebenfalls die Sesselform. Dies folgt aus dem Auftreten eines Dubletts für die geminalen Methylgruppen und eines AB-Quartetts für die Methylenprotonen. Auch hier sind die Freien Enthalpien der Aktivierung verglichen mit verwandten Monocyclen relativ hoch ($\Delta G_{-100}^{\pm} \text{ }^{\circ}\text{C} = 8,5$ bzw. $\Delta G_{-105}^{\pm} \text{ }^{\circ}\text{C} = 8,2$ kcal/Mol) ¹³⁴⁾.

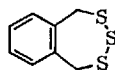


Bemerkenswerterweise erscheinen im Tieftemperatur-Spektrum von 121 zusätzliche Signale für die Substituenten an den C-Atomen 2 und 4 bzw. 7, d.h. hier liegt im Gleichgewicht ein weiteres Konformer, vermutlich in der flexiblen Wannenform (Pseudorotationsmöglichkeit zwischen normaler Wanne und Twistwanne 8b und 8c) vor. Die Sesselform ist dabei um $\Delta G_{-120^\circ} = 0,2$ kcal/Mol günstiger ¹³⁴). Wie zu erwarten, läßt sich auch bei dem Trisulfid 122 ein Umwandlungsvorgang einfrieren ($\Delta G_{90^\circ}^\ddagger = 8,9$ kcal/Mol) ¹⁴⁰).

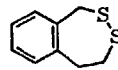
Ähnlich wie bei den Benzocycloheptenen ³³⁻³⁵) (s. S. 390) liegen auch umfangreiche Studien zur Beweglichkeit von Benzodithia- und -trithia-cycloheptenen aus der „Freiburger Gruppe“ ^{29,32,134,141}) vor. Diese Untersuchungen sind deshalb von besonderem Interesse, da einmal in den Tieftemperatur-Spektren dieser Verbindungsklasse oft zwei Konformere nebeneinander sichtbar sind und außerdem in mehreren Fällen die Energieschwelle verschiedener Umwandlungsprozesse (Version (V) und Pseudorotation (P)) an ein und demselben Molekül bestimmt werden können. Dies gelang zuerst am Beispiel der Verbindungen 123–125 ²⁹):



123



124



125

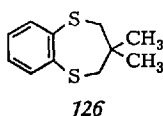
Besetzungsverhältnis (CS ₂) S: (T bzw. W)	45:55	85:15	70:30
Temperatur	25 °C	25 °C	–35 °C
$\Delta G_c^\ddagger$ (V) kcal/Mol	19,8	17,4	13,5
Temperatur T_c	114 °C	83 °C	0 °C
E_a kcal/Mol	20	—	—
$\Delta G_c^\ddagger$ (P) kcal/Mol	11,5	~10	10,4
Temperatur T_c	–45 °C	~–80 °C	–60 °C
E_a	14	—	—

Lösungsmittel: C₄Cl₆ oberhalb von + 25 °C; CS₂ unterhalb von 25 °C.

So zeigt 123 oberhalb 165 °C jeweils scharfe Singulettsignale für die Phenyl-, Methylen- und Methylprotonen. Bei Raumtemperatur findet man dagegen im Bereich der Phenyl- und Methylprotonen jeweils zwei Signale im Intensitätsverhältnis 45:55, im Bereich der Methylenprotonen ein AB-Quartett und ein zusätzliches scharfes Signal, die ebenfalls im Verhältnis 45:55 stehen. Unterhalb –45 °C wird schließlich auch die

zuletzt genannte Resonanz zu einem AB-Quartett aufgespalten. Diese Befunde können folgendermaßen gedeutet werden: Bei hohen Temperaturen [$T > 114^\circ\text{C}$] wandeln sich alle möglichen Konformeren sehr rasch ineinander um. Bei Raumtemperatur ist dagegen schon die Version (wahrscheinlich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Sesselinversion) verlangsamt und man erhält die Signale zweier verschiedener Konformerer. Das AB-Quartett und die noch nicht aufgesplattene Resonanz im Bereich der Methylenprotonen können der „starren“ Sesselform und der „flexiblen“ Wannen- oder Twist-Form zugeordnet werden. Bei 123 überwiegt im Gleichgewicht sogar das flexible Konformere ($\Delta G = 0,12$ kcal/Mol bei Raumtemperatur). Unterhalb -45°C läßt sich dann auch die Pseudorotation der flexiblen Form einfrieren, so daß auch deren Methylenprotonen ein AB-Quartett im NMR-Spektrum liefern. Bei 124 und 125 ergaben sich ähnliche Verhältnisse; dort ist allerdings die Sesselform am energieärmsten.

Im Disulfid 126¹⁴¹⁾ liegen ebenfalls zwei Konformere mit nahezu gleichem Besetzungsverhältnis vor. Ähnlich wie bei den Benzocycloheptenen (s. S. 390) konnte dabei aufgrund der relativ kleinen chemischen Verschiebungsdifferenz der geminalen Methylgruppen ($\Delta\nu = 0,31$ ppm) dem starren Konformer die Sesselform zugeordnet werden. Für die ausgeschlossene Wannenform wäre auch hier ein sehr viel größerer Unterschied zu erwarten gewesen.

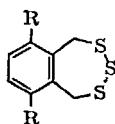


Besetzungsverhältnis:

S:T (in CS_2)	49:51
$\Delta G^\ddagger$ (V) kcal/Mol	12,5
Temperatur	-28°C
$\Delta G^\ddagger$ (P) kcal/Mol	8,4
Temperatur	-90°C

Der Befund, daß das Signal der Methylgruppen des erst bei tieferen Temperaturen einfrierbaren „flexiblen“ Konformer bis -112°C nicht aufspaltet (lediglich ein AB-System für die Methylenprotonen unterhalb von -90°C) ist ein überzeugender Hinweis dafür, daß hier das flexible Konformere die Twistkonformation (T) mit C_2 -Symmetrie (8c) besitzt. Demnach ergibt sich aus dem Aufspaltungsbild der Methylenprotonenresonanzen, daß der langsamere der beiden Prozesse sowohl die Umwandlung der Sessel- und der Twist-Form ineinander als auch die Ring-

inversion des Sessels bewirkt, während der schnellere Vorgang der Inversion der Twist-Form zuzuschreiben ist. Aufgrund des auf S. 391 angegebenen Umwandlungsschemas lassen sich alle Ergebnisse so deuten, daß ein Versionsvorgang (z.B. $S \rightleftharpoons T$) der geschwindigkeitsbestimmende Teilschritt der Sesselinversion ist, während das Umklappen der Twist-Form durch Pseudorotation erfolgt. Die Energiebarrieren der beiden Prozesse unterscheiden sich hier um $\Delta G^\ddagger(V) - \Delta G^\ddagger(P) \approx 4$ kcal/Mol.



127

- a: R = H
 b: R = OCH₃
 c: R = CH₃
 d: R = C₆H₅

Für das starre Konformere in der Reihe der Benzo-trithiepine 127 wurde ebenfalls die Sesselform, für das flexible dagegen — vor allem wegen des bevorzugten Torsionswinkels von 90° der S-S-Bindungen — die Wannenform angenommen ¹⁴¹). Bei 127b–127d erfordert der langsame Prozeß einen beträchtlichen Energieaufwand, zwischen 19,5 und 21,2 kcal/Mol, während der schnellere nur ca. 10–11 kcal/Mol benötigt. Interessanterweise kristallisierten die Trisulfide 127c und 127d in der mutmaßlichen, flexiblen Wannenform; 127b dagegen in der Sesselform (Reinheitsgrad > 95%). Damit besteht die Möglichkeit, durch Röntgenstrukturanalyse die Konformation im Kristall zu bestimmen. Außerdem wurde die Einstellung der entsprechenden Konformerengleichgewichte durch Auflösung der Kristalle bei ca. –40 °C und Verfolgung der Zeitabhängigkeit der NMR-Spektren gemessen ¹⁴¹).

3.3.3. 5,7-Dihydro-dibenzo[c,e]thiepine und 10,11-Dihydro-dibenzo-[b,f]thiepine

Von den bislang untersuchten verbrückten Biphenylen 16, 17 oder 24 mit siebengliedrigem Ring kommt den Thiepinen und ihren S,S-Dioxid-Derivaten (X = S oder SO₂) die größte konformative Stabilität zu ^{38, 130}). So steigt die NMR-spektroskopisch bestimmte Energieschwelle für den Umklappvorgang 18 → 20 beim Übergang vom Oxepin (16, X = O; $E_a = 9,2$ kcal/Mol; E (ber.) = 9 kcal/Mol) zum Thiepin (16, X = S) auf

$E_a = 16,1$ kcal/Mol (E (ber.) = 17 kcal/Mol) an ^{38,39,135}, Das analoge Thiepin-S.S-dioxid (16, X = SO₂) zeigt mit $G_{87,5}^\ddagger = 18,2$ kcal/Mol sogar eine noch höhere Umklappbarriere ³⁹).

Das gleiche Phänomen beobachtet man auch in der Reihe der doppelt verbrückten Systeme 17, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht ³⁸).

Aktivierungsparameter für den Umklappvorgang doppelt verbrückter Biphenyle 17

17	X=O	X ¹ =O, X ² =S	X=CO	X=S
E_a (kcal/Mol) *)	20,4	30,6	31,2	35,0
$\log k_0$ (sec ⁻¹)	12,1	13,5	14,5	12,2
E (ber.) (kcal/Mol)	22		33	37

*) Polarimetrisch in o-Xylol als Lösungsmittel bestimmt.

Dabei ergibt sich, daß die konformative Stabilität dieser Biphenyle mit steigendem Torsionswinkel ϕ im Grundzustand zunimmt (ϕ ist der Winkel, den die Ebenen der beiden Benzolringe miteinander einschließen und stellt somit ein Maß für die Verdrillung des Biphenyl-Skeletts um die 1.1'-Bindung dar). Dieser Zusammenhang ist auch leicht verständlich: Nimmt man an, daß im Übergangszustand 19 der Ringbewegung der Torsionswinkel $\phi = 0$ wird, so folgt, daß die Veränderung dieses Winkels beim Übergang vom Grund- zum Übergangszustand (18 $\rightarrow$ 19) um so größer sein muß, je größer ϕ bereits im Grundzustand 18 bzw. 20 ist.

Nachstehend sind die berechneten Torsionswinkel ϕ für einige einfach verbrückte Biphenyle 16 angegeben ³⁸).

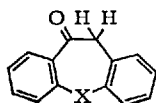
16	X = O	X = N-CH ₃	X = CH ₂	X = CO	X = S
ϕ	44,1°	45,8°	50,6°	52,4°	56,6°

Diese Veränderungen von ϕ schlagen sich auch in den NMR- und UV-Spektren nieder ^{38,130}), wobei eine stärkere Verdrillung im allgemeinen zu einer erhöhten Abschirmung der Methylenprotonen (bei 24 mit R = CH₃ auch der Methylprotonen) im NMR und zu einer hypsochromen Verschiebung der Konjugationsbande im UV führt ^{38,130}).

Diese Spektren zeigen außerdem, daß der Torsionswinkel ϕ bei gleichem Ringglied X in der Reihenfolge 17 < 16 < 24 (R = CH₃) zunimmt ^{38,130}). Bemerkenswert ist die gute Übereinstimmung der von Mislow ³⁸) berechneten Aktivierungsenergien für die Ringinversion mit den NMR-spektroskopisch oder polarimetrisch bestimmten Werten ³⁸).

Die absolute Konfiguration mehrerer optisch aktiv vorliegender Dihydro-oxepine und -thiepine konnte mit Hilfe von ORD- und CD-Kurven bestimmt werden ^{38,130}.

NMR-spektroskopische Untersuchungen an 10.11-Dihydro-dibenzo-[b.f]thiepinen 128, bei denen die Benzolringe nicht direkt miteinander verbunden sind, ergaben eine sehr viel höhere Beweglichkeit dieser Verbindungsklasse. ($\Delta G_{80}^{\ddagger} \text{ } ^\circ\text{C} = 9,3 \text{ kcal/Mol}$ für $\text{X} = \text{S}$ und $\Delta G_{44}^{\ddagger} \text{ } ^\circ\text{C} = 10,7 \text{ kcal/Mol}$ für $\text{X} = \text{SO}_2$) ¹⁴⁵.

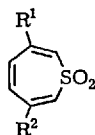


128

$\text{X} = \text{S}, \text{SO}_2$

3.3.4. Thiepine, Thiepin-S.S-dioxide, ihre Di- und Tri-benzo-Derivate sowie verwandte Heterocyclen

Die Röntgenstrukturanalyse des von Mock ¹⁴⁶) erstmals dargestellten Thiepin-S.S-dioxids (129a) ergab eine Bootkonformation (vgl. 34) mit Strukturwinkeln von $\alpha = 44,6^\circ$ und $\beta = 22,8^\circ$ ¹⁴⁷). Die UV- und ¹H-NMR-Spektren von 129 sprechen dafür, daß dieser Heterocyclen auch in Lösung als flaches Boot vorliegt ^{146,148}). Kürzlich wurde die Energieschwelle des Boot-Inversion des 3-Isopropyl-6-methyl-thiepin-S.S-dioxids (129b) mit Hilfe der Temperaturabhängigkeit der Signale für die diastereotopen Methylgruppen $(\text{CH}_3)_\text{A}$ und $(\text{CH}_3)_\text{B}$ zu $\Delta G_{150}^{\ddagger} \text{ } ^\circ\text{C} = 6,4 \text{ kcal/Mol}$ bestimmt ¹⁴⁹). Dieser Wert ist demjenigen des Cycloheptatriens (34) sehr ähnlich, obwohl die längeren C-S-Bindungen und der kleinere C-S-C-Bindungswinkel ($1,72 \text{ \AA}$ und $103,3^\circ$ in 129a) zu einer Erschwerung der Ringinversion gegenüber 34 hätten führen können. Zur Erklärung werden Konjugationseffekte diskutiert ¹⁴⁹).

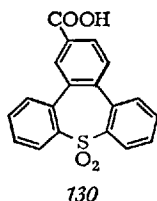


129

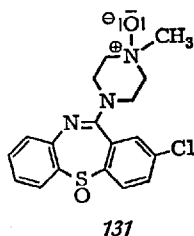
a: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}$

b: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_\text{A}(\text{CH}_3)_\text{B}$

Genau wie bei Cycloheptatrienen so bewirkt auch die Annullierung von drei Benzolringen an das Thiepin-S,S-dioxid-Gerüst eine drastische Erhöhung der Energiebarriere für die Ringbewegung; daraus ergibt sich die Möglichkeit der Spaltung chiraler Derivate in bei Raumtemperatur beständige Enantiomere. Dies gelang 1967 bei der Tribenzo-thiepin-S,S-dioxid-2-carbonsäure (**130**)¹⁵⁰, die erst beim Erhitzen in Lösung zwischen 80 °C und 110 °C langsam racemisiert ($\Delta G_{80}^{\ddagger} = 29,5$ kcal/Mol; $\Delta S_{80}^{\ddagger} = +5$ (± 5) e.u.; $E_a = 32 \pm 1,5$ kcal/Mol in Diäthylenglykoldimethyläther).



Auch die Gleichgewichtseinstellung zwischen diastereomeren Dibenzo[b.f]1,4-thiazepin-S-oxiden der Struktur **131A** und **131B** (mit äquatorialem und axialem Sauerstoff an der SO-Gruppe) durch Umklappen des Siebenringes erfolgt oberhalb von Raumtemperatur meßbar langsam (E_a (**131A** $\rightarrow$ **131B**) = 21 kcal/Mol, $\log k_0 = 10,13$ sec⁻¹; E_a (**131B** $\rightarrow$ **131A**) = 20,3 kcal/Mol, $\log k_0 = 10,16$ sec⁻¹)¹⁵¹.



Kürzlich wurde die Geschwindigkeit der Ringinversion eines Dibenzo-thiepin-Derivates **112** (**61a**; X = S) ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt. Die zu 17,7 kcal/Mol bei 51 °C bestimmte Freie Enthalpie der Aktivierung liegt — ebenso wie bei den Dihydrothiepinen **16** und **17** — höher als beim analogen Dibenzo-o-xepin **112** (**61a**; X = O)^{89a}.

Abschließend sei noch einschränkend^{156,157} darauf hingewiesen, daß die in dieser Übersicht besprochenen und häufig miteinander verglichenen Aktivierungsparameter für Ringbewegungen oft in unterschiedlichen Lösungsmitteln erhalten wurden.

Bis jetzt scheinen allerdings keine dramatischen Beeinflussungen dieser Daten bekannt zu sein, solange die in der Protonenresonanz-Spektroskopie und Polarimetrie gebräuchlichen Solvenzien verwendet wurden. Selbst bei Stickstoff-Heterocyclen, für die in einigen Fällen das Lösungsmittel variiert wurde (88¹²¹⁾, 94¹²³⁾, 101¹²⁹⁾) ergaben sich nur kleine oder überhaupt keine Unterschiede in den gemessenen Werten^{121,123,129)}.

Größere Effekte sind wohl in erster Linie bei Lösungen von Heterocyclen in sehr polaren Medien zu erwarten, wenn außer der Ringbewegung auch noch andere Vorgänge (Protonierungen etc.) zu berücksichtigen sind (z.B. 101 in Trifluoressigsäure¹²⁹⁾).

4. Schluß

Die Übersicht sollte zeigen, daß es heute in vielen Fällen möglich ist, zumindest qualitative oder halbquantitative Aussagen über bevorzugte Konformationen bei siebengliedrigen Ringsystemen zu machen. Zwar liegen nur in vergleichsweise wenigen Fällen Röntgenstruktur- oder Elektronenbeugungs-Analysen vor, so daß die möglichst exakte Topographie vieler Konformationen nicht bekannt ist. In ungünstigen Fällen, die sich etwa für eine detaillierte (an Hand von chemischen Verschiebungen und vor allem von Kopplungsparametern) NMR-Analyse nicht eignen, ist man letztlich doch auf Modellbetrachtungen und qualitative Schlüsse aus den (NMR-, UV- etc.) Spektren angewiesen. Hier bleibt für die Zukunft sicher noch viel zu tun.

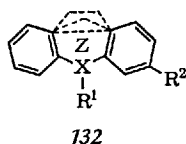
Andererseits können durch eine sinnvolle Kombination physikalischer Methoden (in erster Linie NMR-Spektroskopie und Polarimetrie) die Gleichgewichtslagen zwischen Konformeren und die Aktivierungsparameter für Ringbewegungen in vielen Fällen ermittelt werden.

Das Wissen um die Konformation von Molekülen und um die Energiegrößen für konformative Prozesse ist auch bei den siebengliedrigen Ringen nicht nur von bloßem Erkenntniswert, sondern bildet darüber hinaus die Grundlage zur Deutung anderer Eigenschaften dieser Verbindungen, wie an zwei Beispielen aufgezeigt sei.

Da ist einmal die Möglichkeit zur Erklärung konformativ bedingter Reaktivitätsunterschiede zu nennen^{45,90,91,92,117,152)} (s.S. 416ff.).

Außerdem besitzen zahlreiche Verbindungen mit siebengliedrigem Ring in der Medizin eine ständig zunehmende Bedeutung als *Arzneimittel*¹⁵³⁾. Hier ist nun interessanterweise die Hypothese aufgestellt worden, daß einer der wichtigen Faktoren, die etwa die mehr neuroleptische oder thymoleptische Wirkungsweise eines Psychopharmakons bestimmen, die Konformation des zentralen Siebenringes ist^{153,154)}. Ähnliches soll auch

für analoge Substanzen mit Sechsring-Struktur gelten. Danach nimmt die thymoleptische Potenz mit zunehmendem Verdrillungsgrad der zentralen Ringe Z bei den tricyclischen Psychopharmaka der allgemeinen Struktur 132 zu ^{153,154}).



Somit ist zu hoffen, daß die hier geschilderten Ergebnisse eines Tages auch über den Rahmen der „Dynamischen Stereochemie“ hinaus von Interesse sein werden.

Danksagung. — Die hier zitierten eigenen Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie nachhaltig gefördert, denen auch an dieser Stelle gedankt sei. Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Mannschreck möchte ich für seine Zusammenarbeit sowie für wertvolle Diskussionen danken. Ihm sowie den Herren Doz. Dr. S. Kabuß und Dr. S. Schütz gilt auch mein Dank für eine kritische Durchsicht des Manuskriptes. Für die Anfertigung von Formelzeichnungen danke ich Herrn Dipl.-Chem. G. Schmidt.

Literatur

- 1) Eliel, E. L., Allinger, N. L., Angyal, S. J., Morrison, G. A.: *Conformational Analysis*. New York: Interscience Publishers 1965.
- 2) Hanack, M.: *Conformation Theory*. New York: Academic Press 1965.
- 2a) Zur Definition dieses Begriffes s. auch Nach. Chem. Techn. 17, 443 (1969).
- 3) Barton, D. H. R.: *Experientia* 6, 316 (1950).
- 4) Siehe Lehrbücher der Stereochemie, z. B.
 - a) Eliel, E. L.: *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie GmbH 1966.
 - b) Mislow, K.: *Einführung in die Stereochemie*. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie GmbH 1967.
- 5) Pople, J. A., Schneider, W. G., Bernstein, H. J.: *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance*. New York: McGraw Hill Book Company 1959.
- 6) Roberts, J. D.: *Nuclear Magnetic Resonance, Applications to Organic Chemistry*. New York: McGraw Hill Book Company 1959.
- 7) Emsley, J. W., Feeney, J., Sutcliffe, L. H.: *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Vol. 1. Oxford: Pergamon Press 1965.
- 8) Bovey, F. A.: *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, S. 183. New York: Academic Press 1969.
- 9) Loewenstein, A., Connor, T. M.: *Ber. Bunsenges. Physik. Chem.* 67, 280 (1963).
- 10) Delpuech, J. J.: *Bull. Soc. Chim. France* 1964, 2697.

- 11) Reeves, L. W.: In: *Advances in Physical Organic Chemistry*, Band 3, S. 187; Gold, V., Hrsg. New York: Academic Press 1965.
- 12) Johnson, C. S.: In: *Advances in Magnetic Resonance*, Vol. 1, S. 33; Waugh, J. S., Hrsg. New York: Academic Press 1965.
- 13) Anderson, J. E.: *Quart. Rev. (London)* 19, 426 (1965).
- 14) Binsch, G.: *Topics in Stereochemistry*, Band 3, S. 97; Allinger, N. L., Eliel, E. L., Hrsg. New York: Interscience Publishers 1968.
- 15) Tochtermann, W., Schnabel, G., Mannschreck, A.: *Liebigs Ann. Chem.* 705, 169 (1967).
- 16) Bei Cycloheptatrien-Derivaten ist a priori nur eine koplanare Anordnung aller Atome im Siebenring oder die nichtebene Boot- bzw. Wannenform zu diskutieren. Eine Sesselform, die trans-konfigurierte Doppelbindungen erfordern würde, ist hier aus Spannungsgründen nicht möglich.
- 16a) Zur Definition s. 4b), und zwar S. 68, sowie Mislow, K., Raban, M.: *Topics in Stereochemistry*, Band 1, S. 1; Allinger, N. L., Eliel, E. L., Hrsg. New York: Interscience Publishers 1967.
- 17) Literaturzusammenstellung bei 14).
- 18) Frost, A. A., Pearson, R. G.: *Kinetics and Mechanisms*, S. 24, 99. New York: J. Wiley and Sons, Inc. 1961.
- 19) Zur Anwendung der Doppelresonanz- und Spin-Echo-Methoden auf derartige Probleme s. Forsén, S., Hoffman, R. A.: *J. Chem. Phys.* 39, 2892 (1963). — Anet, F. A. L., Bourn, A. J. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 89, 760 (1967). — Allerhand, A., Gutowsky, H. S.: *J. Am. Chem. Soc.* 87, 4092 (1965). — Abramson, K. H., Ingfield, P. T., Krakower, E., Reeves, L. W.: *Can. J. Chem.* 44, 1685 (1966).
- 20) Allerhand, A., Gutowsky, H. S., Jonas, J., Meinzer, R. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 88, 3185 (1966), dort weitere Lit.
- 21) Schmid, H. G., Friebolin, H., Kabuß, S., Mecke, R.: *Spectrochim. Acta* 22, 623, (1966).
- 22) Jaeschke, A., Muensch, H., Schmid, H. G., Friebolin, H., Mannschreck, A.: *J. Mol. Spectry.* 31, 14 (1969).
- 23) Gutowsky, H. S., Holm, C. H.: *J. Chem. Phys.* 25, 1228 (1956).
- 24) Mannschreck, A., Mattheus, A., Rissmann, G.: *J. Mol. Spectry.* 23, 15 (1967).
- 24a) Weitere Beispiele: Ollis, W. D., Sutherland, I. O.: *Chem. Commun.* 1966, 402. — Downing, A. P., Ollis, W. D., Sutherland, I. O.: *J. Chem. Soc. B* 1970, 24. — Gutowsky, H. S., Jonas, J., Siddall, T. H., III: *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4300 (1967); sowie 137).
- 25) Hendrickson, J. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 83, 4537 (1961); 84, 3355 (1962).
- 26a) Siehe dazu auch Pauncz, R., Ginsburg, D.: *Tetrahedron* 9, 40 (1960).
- b) Allinger, N. L., Szkrybalo, W.: *J. Org. Chem.* 27, 722 (1962).
- c) Bixon, M., Lifson, S.: *Tetrahedron* 23, 769 (1967).
- 27) Zur Definition des Begriffes Pseudorotation siehe Kilpatrick, J. E., Pitzer, K. S., Spitzer, R.: *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2483 (1947) sowie Lit. 1), S. 201–208, 4a) S. 304; 13). Dieser Begriff wird auch noch für einen anderen Vorgang, nämlich die intramolekularen Bewegungen von trigonalen bipyramidalen Strukturen bei fünfbindigen Atomen verwendet; s. dazu Mutterties, E. L., Schunn, R. A.: *Quart. Rev. (London)* 20, 245 (1966). — Westheimer, F. H.: *Accounts Chem. Res.* 1, 70 (1968).
- 28) Roberts, J. D.: *Chem. Brit.* 1966, 529.
- 29) Kabuß, S., Lüttringhaus, A., Friebolin, H., Schmid, H. G., Mecke, R.: *Tetrahedron Letters* 1966, 719.
- 30) Lambert, J. B., Roberts, J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* 87, 3884 (1965).

- 31) Knorr, R., Ganter, C., Roberts, J. D.: *Angew. Chem.* **79**, 577 (1967); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **6**, 556 (1967).
- 31a) S. dazu Lit. ¹⁾, S. 206–210. — Mann, G., Mühlstädt, M., Müller, R., Kern, E., Hadeball, W.: *Tetrahedron* **24**, 6941 (1968). — Baumann, H., Möhrle, H.: *Tetrahedron* **25**, 135 (1969); dort weitere Literatur.
- 31b) Eistert, B., Haupter, F., Schank, K.: *Liebigs Ann. Chem.* **665**, 55 (1963). — Schank, K., Eistert, B.: *Chem. Ber.* **99**, 1414 (1966).
- 32) Friebolin, H., Mecke, R., Kabuß, S., Lüttringhaus, A.: *Tetrahedron Letters* **1964**, 1929.
- 33) Kabuß, S., Friebolin, H., Schmid, H.: *Tetrahedron Letters* **1965**, 469.
- 34) — Schmid, H. G., Friebolin, H., Faißt, W.: *Org. Magnetic Resonance* **1**, 451 (1969) (XIII. Mitteil.).
- 35) — — — *Org. Magnetic Resonance* **2**, 19 (1970). (XIV. Mitteil.).
- 36) Grunwald, E., Price, E.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3139 (1965).
- 37) Mislow, K.: *Angew. Chem.* **70**, 683 (1958).
- 38) — Hyden, S., Schaefer, H.: *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1449 (1962). — Mislow, K., Glass, M. A. W., Hopps, H. B., Simon, E., Wahl, G. H., Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1710 (1964) und dort zitierte Literatur.
- 39) Sutherland, I. O., Ramsay, M. V. J.: *Tetrahedron* **21**, 3401 (1965).
- 40) Iffland, D. C., Siegel, H.: *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1947 (1958).
- 41) Eyring, H.: *J. Chem. Phys.* **3**, 107 (1935).
- 42) Ebnöther, A., Jucker, E., Stoll, A.: *Helv. Chim. Acta* **48**, 1237 (1965).
- 43) Zusammenstellung und Literatur bei Mislow, K., Glass, M. A. W., O'Brien, R. E., Rutkin, P., Steinberg, D. H., Weiss, J., Djerassi, C.: *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1455 (1962).
- 44) Bunnenberg, E., Djerassi, C., Mislow, K., Moscovitz, A.: *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2823 (1962). — Mislow, K., Bunnenberg, E., Records, R., Wellman, K., Djerassi, C.: *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1342 (1963).
- 45) Lansbury, P. T.: *Accounts Chem. Res.* **2**, 210 (1969); dort weitere Literatur.
- 46) — Bieron, J. F., Klein, M.: *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1477 (1966).
- 47) — — *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2524 (1964).
- 48) Biffin, M. E. C., Crombie, L., Connor, T. M., Elvidge, J. A.: *J. Chem. Soc. B* **1967**, 841.
- 49) Lansbury, P. T., Bieron, J. F., Lacher, A. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1482 (1966).
- 50) — Lacher, A. J., Saeva, F. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4361 (1967).
- 51) Colson, J. G., Lansbury, P. T., Saeva, F. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4987 (1967).
- 52) Übersicht zum Cycloheptatrien-Norcaradien-Problem: Maier, G.: *Angew. Chem.* **79**, 446 (1967); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **6**, 402 (1967).
- 53) Siehe Doering, W. v. E., Knox, L. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 3203 (1954). — Doering, W. v. E., Laber, G., Vonderwahl, R., Chamberlain, N. F., Williams, R. B.: *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5448 (1956).
- 54a) Abel, E. W., Bennett, W. A., Wilkinson, G.: *Proc. Chem. Soc. (London)* **1958**, 152.
- 54b) Evans, M. V., Lord, R. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1876 (1960).
- 54c) La Lau, C., De Ruyter, H.: *Spectrochim. Acta* **19**, 1559 (1963).
- 55) Corey, E. J., Burke, H. J., Remers, W. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 4941 (1955).
- 56) Conrow, K.: *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2958 (1961).
- 57) Übersicht zur Benzoloxid-Oxepin-Valenztautomerie: Vogel, E., Günther, H.: *Angew. Chem.* **79**, 429 (1967); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **6**, 385 (1967).
- 58) Ciganek, E.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1149 (1965).
- 58a) Berson, J. A., Hartter, D. R., Klinger, H., Grubb, P. W.: *J. Org. Chem.* **33**, 1669 (1968).

- 59) Görlitz, M., Günther, H.: *Tetrahedron* **25**, 4467 (1969). — Günther, H.: Privatmitteilung.
- 60) Ciganek, E.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 652 (1965).
- 61) Mukai, T., Kubota, H., Toda, T.: *Tetrahedron Letters* **1967**, 3581.
- 62) Schönleber, D.: *Angew. Chem.* **81**, 83 (1969); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **8**, 76 (1969).
- 63) Jones, M., Jr.: *Angew. Chem.* **81**, 83 (1969); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **8**, 76 (1969).
- 64) Vogel, E.: Vortrag auf dem IUPAC-Symposium über Valenzisomerisierungen, Karlsruhe 9.—13. 9. 1968; zitiert nach ⁵⁹⁾.
- 65) Davis, R. E., Tulinsky, A.: *Tetrahedron Letters* **1962**, 839; *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4583 (1966).
- 66) Conrow, K., Howden, M. E. H., Davis, D.: *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1929 (1963).
- 67) Anet, F. A. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 458 (1964).
- 68) Jensen, F. R., Smith, L. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 956 (1964).
- 69) ter Borg, A. P., Kloosterziel, H., van Meurs, M.: *Proc. Chem. Soc. (London)* **1962**, 359; *Rec. Trav. Chim.* **82**, 717, 741 (1963).
- 70) Traetteberg, M.: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4265 (1964).
- 71) Butcher, S. S.: *J. Chem. Phys.* **42**, 1833 (1965).
- 72) Hoffmann, R. W., Schneider, J.: *Tetrahedron Letters* **1967**, 4347; die ¹H-NMR-Messungen wurden von Dr. H. Günther, Köln durchgeführt.
- 73) Karplus, M.: *J. Chem. Phys.* **30**, 11 (1959); S. dazu auch die Monographien über NMR-Spektroskopie, z. B. Lit. ⁵⁾.
- 74) Günther, H.: *Z. Naturforsch.* **20b**, 948 (1965). — Günther, H., Wenzl, R.: *Z. Naturforsch.* **22b**, 389 (1967).
- 75) Lambert, J. B., Durham, L. J., Lepoutere, P., Roberts, J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3896 (1965).
- 76) Wei Ch'uan Lin, *J. Chin. chem. Soc.* **11** (1), 36 (1964); *C. A.* **61**, 9070c (1964).
- 77) Günther, H., Görlitz, M.: unveröffentlicht, zitiert in ⁸³⁾.
- 78) Gale, D. M., Middleton, W. J., Krespan, C. G.: *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3617 (1966).
- 79) Zusammenstellung bei ⁶⁶⁾.
- 80) Abel, E. W., Bennett, M. A., Pratt, L., Wilkinson, G.: *J. Chem. Soc.* **1958**, 4559.
- 81) Dunitz, J. P., Pauling, P.: *Helv. Chim. Acta* **43**, 2188 (1960).
- 82) Kessler, H., Müller, Eu.: *Z. Naturforsch.* **22b**, 283 (1967).
- 83) Günther, H., Görlitz, M., Hinrichs, H. H.: *Tetrahedron* **24**, 5665 (1968).
- 83a) Heyd, W. E., Cupas, C. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1559 (1969).
- 84) Knox, L. H., Velarde, E., Cross, A. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3727 (1965).
- 85) Mislów, K., Perlmutter, H. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3591 (1962).
- 86) Mannschreck, A., Rissmann, G., Vögtle, F., Wild, D.: *Chem. Ber.* **100**, 335 (1967).
- 87) Dürr, H.: Privatmitteilung — Dürr, H.: *Z. Naturforsch.* **24b**, 1490 (1969).
- 88) Tochtermann, W., Schnabel, G., Mannschreck, A.: *Z. Naturforsch.* **21b**, 897 (1966); *Liebigs Ann. Chem.* **717**, 88 (1968).
- 89) — Walter, U., Mannschreck, A.: *Tetrahedron Letters* **1964**, 2981 — Tochtermann, W., Schnabel, G., Mannschreck, A.: *Liebigs Ann. Chem.* **705**, 169 (1967).
- 89a) Nogradi, M., Ollis, W. D., Sutherland, I. O.: *Chem. Commun.* **1970**, 158.
- 90) Tochtermann, W., Stecher, K. H.: *Tetrahedron Letters* **1967**, 3847.
- 91) — Horstmann, H. O.: *Tetrahedron Letters* **1969**, 1163.
- 92) Childs, R. F., Winstein, S.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6348 (1967).
- 93) Paquette, L. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4096 (1964).
- 94) Ebnöther, A., Jucker, E., Stoll, A.: *Chimia* **18**, 404 (1964).

- 95) Nomenklatur und Bezifferung nach Patterson, A. M., Capell, L. T., Walker, D. F.: *The Ring Index*, 2nd Edit., Am. Chem. Soc. 1960.
- 96) Schönberg, A., Sodtke, U., Praefcke, K.: *Tetrahedron Letters* 1968, 3253; *Chem. Ber.* 102, 1453 (1969).
- 97) Bergmann, E. D., Rabinovitz, M., Agranat, I.: *Chem. Commun.* 1968, 334 — Bergmann, E. D.: *Bull. Soc. Chim. France* 1968, 1070.
- 98) Schönberg, A., Sodtke, U., Praefcke, K.: *Tetrahedron Letters* 1968, 3669.
- 99) Shimanouchi, H., Ashida, T., Sasada, Y., Kakudo, M., Murata, I., Kitahara, Y.: *Bull. Soc. Chem. Japan* 39, 2322 (1966).
- 99a) Bertelli, D. J., Gerig, J. T., Herbelin, J. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 90, 107 (1968).
- 100) S. dazu Staab, H. A.: *Einführung in die theoretische organische Chemie*, 3. Aufl., S. 123 ff. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie GmbH. 1962.
- 101) Kimura, K., Suzuki, S., Kimura, M., Kubo, M.: *J. Chem. Phys.* 27, 320 (1957); *Bull. Chem. Soc. Japan* 31, 1051 (1958).
- 102) Forbes, E. J., Gregory, M. J., Hamor, T. A., Watkin, D. J.: *Chem. Commun.* 1966, 114.
- 103) Shimanouchi, H., Hata, T., Sasada, Y.: *Tetrahedron Letters* 1968, 3573.
- 103a) Scherer, K. V., Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* 90, 7352 (1968) — West, R., Kusuda, K.: *J. Am. Chem. Soc.* 90, 7354 (1968).
- 104) Bertelli, D. J., Andrews, Th. G., Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5280 (1969) — Bertelli, D. J., Andrews, Th. G., Jr., Crews, P. O.: *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5286 (1969); dort umfassende Literaturübersicht zum Problem der Nicht-benzoiden aromatischen Verbindungen.
- 105) Streitwieser, A., Jr.: *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*, S. 244. New York: J. Wiley and Sons, Inc. 1961.
- 106) Stiles M., Libbey, A. J.: *J. Org. Chem.* 22, 1243 (1957).
- 107) Naville, G., Strauss, H., Heilbronner, E.: *Helv. Chim. Acta* 43, 1221 (1960).
- 108) Tochtermann, W., Küppers, H.: *Angew. Chem.* 77, 173 (1965); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 4, 156 (1965) — Tochtermann, W., Küppers, H., Franke, C.: *Chem. Ber.* 101, 3808 (1968).
- 109) Siehe dazu 4a), und zwar S. 187.
- 110) Tochtermann, W., Franke, C., Schäfer, D.: *Chem. Ber.* 101, 3122 (1968).
- 111) — Schmidt, G. H.: unveröffentlicht. — Schmidt G. H.: Diplomarbeit, Univ. Heidelberg 1969.
- 112) Cristol, S. J., Nachtigall, G. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 90, 7133 (1968).
- 113) Heilbronner, E., Bock, H.: *Das HMO-Modell und seine Anwendung, Grundlagen und Handhabung*, S. 357. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie GmbH 1968.
- 114) Siehe dazu 4a), und zwar S. 448/449.
- 115) Eine ähnliche Annahme macht Schöllkopf, U.: [*Angew. Chem.* 80, 603 (1968); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 7, 588 (1968)] zur Deutung der Stereochemie der Acetolyse von exo-7-Norcaryl-tosylat.
- 116) Williams, J. E., Jr., Sustmann, R., Allen, L. C., Schleyer, P. von R.: *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1037 (1969).
- 117) Tochtermann, W., Horstmann, H. O.: *Chem. Ber. im Druck*. Dissertation Horstmann, H. O., Univ. Heidelberg 1970.
- 118) Streitwieser, A., Jr., Caldwell, R. A., Granger, M. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3578 (1964); — Streitwieser, A., Jr., Ziegler, G. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5081 (1969).
- 119) Lambert, J. B., Oliver, W. L.: *J. Am. Chem. Soc.* 91, 7774 (1969).
- 120) Paquette, L. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 86, 4096 (1964).

- 121) Mannschreck, A., Rissmann, G., Vögtle, F., Wild, D.: *Chem. Ber.* **100**, 335 (1967).
- 122) Dittmar, W., Sauer, J., Steigel, A.: *Tetrahedron Letters* **1969**, 5171.
- 123) Linscheid, P., Lehn, J.-M.: *Bull. Soc. Chim. France* **1967**, 992.
- 124) Nuhn, P., Bley, W.: *Pharmazie* **22**, 532 (1967); — Bley, W., Nuhn, P., Bendorff, G.: *Arch. Pharmaz.* **301**, 444 (1968).
- 125) Paul, I. C., Johnson, S. M., Paquette, L. A.: Barrett, J. H., Haluska, R. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5023 (1968).
- 126) Maier, G., Sayrac, T.: *Chem. Ber.* **101**, 1354 (1968).
- 127) — Heep, U.: *Chem. Ber.* **101**, 1371 (1968).
- 128) Battiste, M. A., Barton, T. J.: *Tetrahedron Letters* **1967**, 1227.
- 129) Burchardt, O., Pedersen, C. L., Svanholm, U., Duffield, A. M., Balaban, A. T.: *Acta Chem. Scand.* **23**, 3125 (1969).
- 130) Zusammenfassung mit tabellarischer Übersicht. Hall, D. M.: In: *Progress in Stereochemistry*; Aylett, B. J., Harris, M. M., Hrsg. London: Butterworths 1969; Bd. 4, S. 1.
- 131) Sutherland, I. O.: unveröffentlicht; zitiert nach ¹³⁰⁾.
- 132) Ackermann, K., Chapuis, J., Horning, D. E., Lacasse, G., Muchowski, J. M.: *Can. J. Chem.* **47**, 4327 (1969).
- 133) Jackobs, J., Sandaralingam, M.: *Chem. Commun.* **1970**, 157; — Stevens, J. D.: *Chem. Commun.* **1969**, 1140.
- 134) Friebolin, H., Mecke, R., Kabuß, S., Lüttringhaus, A.: *Tetrahedron Letters* **1964**, 1929.
- 135) Kurland, R. J., Rubin, M. B., Wise, W. B.: *J. Chem. Phys.* **40**, 2426 (1964).
- 136) Oki, M., Hayakawa, N.: *Bull. Chem. Soc. Japan* **37**, 1865 (1964).
- 137) — Iwamura, H.: *Tetrahedron* **24**, 2377 (1968).
- 138) Günther, H.: *Tetrahedron Letters* **1965**, 4085; — Günther, H., Schubart, R., Vogel, E.: *Z. Naturforsch.* **22b**, 25 (1967).
- 139) Tochtermann W., Franke, C.: *Angew. Chem.* **81**, 32 (1969); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **8**, 68 (1969).
- 140) Kabuß, S., Lüttringhaus, A., Friebolin, H., Mecke, R.: *Z. Naturforsch.* **21b**, 320 (1966).
- 141) Bredow, K. von: *Dissertation Univ. Freiburg/Brsg.* 1968. Bredow K. von, Friebolin H., Kabuß, S.: *Org. Magnetic Resonance* **2**, 43 (1970).
- 142) Moriarty, R. M., Ishibe, N., Kayser, M., Ramey, K. C., Gisler, H. J., Jr.: *Tetrahedron Letters* **1969**, 4883.
- 143) Claeson, G., Androes, G., Calvin, M.: *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4357 (1961); — Scott, D. W., Finke, H. L., Gross, M. E., Guthrie, G. B., Huffman, H. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2424 (1950); — Scott, D. W., Finke, H. L., McCullough, J. P., Gross, M. E., Pennington, R. E., Waddington, G. I.: *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2478 (1952); — Fehér, F., Schulze-Rettmer, R.: *Z. Anorg. Allgem. Chem.* **295**, 262 (1958); — Pauling, L.: *The Nature of the Chemical Bond*, 2nd Edit., S. 139. Ithaca, N. Y.: Cornell University Press 1960.
- 144) Nishikawa M., Kamiya, K., Kobayashi, S., Morita, K., Tomie, Y.: *Chem. Pharm. Bull.* **15** (6), 756 (1967); *C. A.* **67**, 94826g (1967).
- 145) Dürr, H.: *Z. Naturforsch.* **22b**, 786 (1967); — Dürr, H., Tochtermann, W.: unveröffentlicht.
- 146) Mock, W. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1281 (1967).
- 147) Ammon, H. L., Watts, P. H., Jr., Stewart, J. M., Mock, W. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4501 (1968).
- 148) Williamson, M. P., Mock, W. L., Castellano, S.: *J. Magnetic Res.*, im Druck, zitiert nach l. c. ¹⁴⁹⁾.

- 149) Anet, F. A. L., Bradley, C. H., Brown, M. A., Mock, W. L., McCausland, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7782 (1969).
- 150) Tochtermann, W., Franke, C.: *Angew. Chem.* **79**, 319 (1967); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **6**, 370 (1967); — Tochtermann, W., Franke, C., Schäfer, D.: *Chem. Ber.* **101**, 3122 (1968).
- 151) Michaelis, W., Gauch, R.: *Helv. Chim. Acta* **52**, 2486 (1969).
- 152) Fraser, R. R., Schubert, F. J.: *Chem. Commun.* **1969**, 397, 1474.
- 153) Schmitt, W.: *Vademecum psychopharmacologicum*. Karlsruhe: G. Braun, 1968.
- 154) Bente, D., Hippus, H., Pödlinger, W., Stach, K.: *Arzneimittelforsch.* **14**, 486 (1964).
- 155) Bezifferung nach Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin, I.E.-W. Bd. 7, S. 212; II. E.-W. Bd. 5, S. 394.
- 156) Kessler, H.: *Angew. Chem.* **82**, 237 (1970); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **9**, 219 (1970).
- 157) Rauk, A., Allen, L. C., Mislow, K.: *Angew. Chem.* **82**, 453 (1970); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **9**, 400 (1970).
- 158) Kleier, D. A., Binsch, G., Steigel, A., Sauer, J.: *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3787 (1970).
- 159) Sauer, J., Heinrichs, G.: *Tetrahedron Letters* **1966**, 4979.
- 160) Heinrichs, G., Krapf, H., Schröder, B., Steigel, A., Troll, T., Sauer, J.: *Tetrahedron Letters* **1970**, 1617.
- 161) Combs, C. M., Lobeck, W. G., Jr., Wu, Y.-H.: *J. org. Chemistry* **35**, 275 (1970).
- 162) Hoffmann, R. W., Eicken, K. R., Luthardt, H.-J., Dittrich, B.: *Chem. Ber.* **103**, 1547 (1970).
- 163) Hoffmann, R.: *Tetrahedron Letters* **1970**, 2907.
- 164) Shimanouchi, H., Sasada, Y.: *Tetrahedron Letters* **1970**, 2421.
- 165) Prinzbach, H., Vogel, P.: *Helv. chim. Acta* **52**, 396 (1969).
- 166) Rahman, R., Safe, S., Taylor, A.: *Quart. Rev. (London)* **24**, 208 (1970).
- 167) Russell, G. A., Keske, R. G.: *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4458, 4470 (1970); dort weitere Lit.

Eingegangen am 3. März 1970

Ergänzungen

(6. August 1970)

Eingehende Diskussionen der Möglichkeiten und Grenzen der Auswertung von temperaturabhängigen NMR-Spektren finden sich auch in den Rotations- und Inversionsprozesse behandelnden Übersichten von Kessler¹⁵⁶⁾ sowie von Mislow *et al.*¹⁵⁷⁾. Über eine Möglichkeit zur Umgehung von Fehlern bei der dynamischen NMR-Spektroskopie berichteten Binsch, Sauer *et al.*¹⁵⁸⁾. Von Sauer¹⁵⁹⁾ und Battiste¹²⁸⁾ wurden 1966/67 unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich des Vorliegens von Diazanorcaradien- oder Diazacycloheptatrien-Strukturen bei Stickstoff-Heterocyclen vertreten. Neuerdings konnten Sauer und Mitarb.¹⁶⁰⁾ ihre ursprüngliche Zuordnung¹⁵⁹⁾, daß in den Primärprodukten aus s-Tetrazinen und Cyclopropenen Diazanorcaradiene vom Typ 100 vorliegen, mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse beweisen.

W. Tochtermann

Weitere Literatur

NMR-spektroskopische Untersuchung eines 5-Methylen-5H-dibenzo [a,d] cycloheptens ¹⁶¹⁾.

Konformationsanalyse des 1,7-Dimethoxy-cycloheptatriens ¹⁶²⁾ MO-Theorie des Cycloheptatrien-Norcaradien-Gleichgewichts ¹⁶³⁾

Röntgenstrukturanalyse des Tropolons ¹⁶⁴⁾

Synthese eines stabilen Benzoloxids ¹⁶⁵⁾

Übersicht zur Stereochemie von Polysulfiden ¹⁶⁶⁾

Konformationsanalyse von Semidionen mit siebengliedrigem Ring ¹⁶⁷⁾

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photo-mechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Bei Vervielfältigungen für gewerbliche Zwecke ist gemäß § 54 UrhG eine Vergütung an den Verlag zu zahlen, deren Höhe mit dem Verlag zu vereinbaren ist. © by Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1970. Library of Congress Catalog Card Number 51-5497. Printed in Germany. Satz, Druck und Bindarbeiten: Hans Meister KG, Kassel

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk be-rechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften

Titel-Nr. 7724