

N-Methylinversionsbarrieren in sechsgliedrigen Ringen^[**]

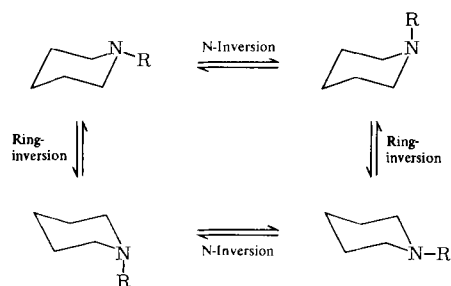
Von Alan R. Katritzky, Ranjan C. Patel und Frank G. Riddell^[*]

Konformationsumwandlungen in *N*-Methyl-azacyclohexanen haben eine Besonderheit: Sie können sowohl unter Ringinversion als auch unter Stickstoffinversion verlaufen. Durch beide Vorgänge wird eine äquatoriale *N*-Methylgruppe in eine axiale umgewandelt und umgekehrt. Es ist zweckmäßig, die Energiebarrieren für die *N*-Methylinversion in zwei „Halbbarrieren“ für die Schritte axiale Form → Übergangszustand und äquatoriale Form → Übergangszustand zu zerlegen und beide Werte getrennt anzugeben. – In diesem Beitrag werden die *N*-Methylinversionsbarrieren zahlreicher methylierter Oligoazacyclohexane, auch mit Sauerstoff- oder Schwefelatomen im Ring, diskutiert.

1. Einleitung

Seit den fünfziger Jahren hat die Konformationsanalyse das Studium gesättigter Ringsysteme revolutioniert. Diese Methode wurde zuerst vor allem bei Carbocyclen angewendet, später jedoch auch auf gesättigte und partiell ungesättigte Heterocyclen übertragen.

Der Austausch eines Kohlenstoffatoms in Cyclohexan durch ein Stickstoff- oder ein Sauerstoffatom führt nicht zu grundsätzlichen Änderungen der Molekülgeometrie. Ein dreiwertiges Stickstoffatom zeigt jedoch das Phänomen der *N*-Inversion. Beispielsweise kann der *N*-Substituent in einem Piperidinderivat entweder äquatorial oder axial angeordnet sein. Für die gegenseitige Umwandlung dieser Konformationen gibt es zwei Möglichkeiten: die Ring- und die *N*-Inversion.



Bei unsubstituiertem Piperidin wurde die *Lage* des Gleichgewichts früher kontrovers diskutiert; heute ist man allgemein der Ansicht, daß das *N*-äquatoriale Konformer etwas überwiegt^[1]. Bei *N*-Alkylpiperidinen herrscht zwar seit langem Übereinstimmung, daß die *N*-äquatoriale Form bevorzugt ist, doch blieb die *Größe* der *N*-Inversionsbarrieren in diesen und anderen *N*-Alkylazacyclohexanen ein faszinierendes und strittiges Problem.

Die Autoren haben Fragen im Zusammenhang mit den *N*-Inversionsbarrieren in sechsgliedrigen Ringen wie *N*-Methylpiperidin (*1*) zunächst unterschiedlich beurteilt^[2].

[*] Prof. Dr. A. R. Katritzky^[+], Dr. R. C. Patel
School of Chemical Sciences, University of East Anglia
Norwich, NR4 7TJ (England)

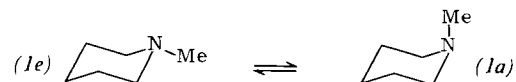
Dr. F. G. Riddell
Department of Chemistry, The University
Stirling, FK9 4LA (Schottland)

[+] Korrespondenzautor.
Neue Adresse: Department of Chemistry,
University of Florida,
Gainesville, Florida 32611 (USA)

[**] Konformationsanalyse von gesättigten Heterocyclen, 98. Mitteilung. – 97. Mitteilung: A. R. Katritzky, R. C. Patel, F. G. Riddell, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 674.

Seit den ersten Mitteilungen ist dieses Gebiet von den beiden Gruppen und von anderer Seite intensiv bearbeitet worden; die Kontroverse scheint weitgehend beigelegt zu sein. In diesem Beitrag fassen wir unsere übereinstimmenden Ansichten zusammen.

Zu Beginn sei betont, daß die *N*-Inversionsbarriere im einfachsten sechsgliedrigen Derivat *N*-Methylpiperidin (*1*) nicht mit den üblichen NMR-Techniken bestimmt werden kann. Dies rührt daher, daß die Differenz der Freien Energie zwischen den Konformationen (*1e*) und (*1a*) ca. 2.7 kcal/mol beträgt^[3], so daß es selbst mit den modernsten Geräten nicht möglich ist, Signale des in geringerer Menge vorkommenden Konformers (*1a*) unterhalb der erwarteten Koaleszenztemperatur aufzuzeichnen^[4].



Die einzige Technik, die für die Messung der Barriere in *N*-Methylpiperidin geeignet erscheint, ist die Ultraschallrelaxation; sie ist mit Erfolg z. B. für Studien der Rotation in Etherderivaten angewendet worden^[4]. Wyn-Jones et al.^[5] erhielten 1975 auf diesem Weg für die *ax*→*ts*-Barriere^[**] in *N*-Methylpiperidin 6.0 kcal/mol. Für ΔG^0 wurden mit dieser Technik allerdings nur 0.9 kcal/mol gefunden – ein Wert, der viel kleiner als der derzeit als korrekt angesehene Wert ist^[3]. Für ΔH^0 -Messungen werden spektroskopische Methoden allgemein für verlässlicher als die Ultraschallrelaxation gehalten, während so bestimmte ΔG^+ -Werte etwa ebenso groß wie zuverlässige, mit anderen Methoden gemessene Werte sind^[4]. Dies legt $\Delta G^+ = 6.0$ kcal/mol für die *ax*→*ts*-Barriere in *N*-Methylpiperidin (*1*) nahe.

2. NMR-Bestimmung individueller Halbbarrieren

Bei der Interpretation von NMR-spektroskopisch gewonnenen Koaleszenzdaten tritt ein grundsätzliches Problem auf: Die so bestimmte Reaktionsgeschwindigkeits-

[*] Geht man von $\Delta G^0 = 2.7$ kcal/mol und einer optimistisch geschätzten oberen Grenze von -150°C für die Temperatur aus, bei der die *N*-Inversion eingefroren ist, so ergibt sich für die Gleichgewichtskonstante *K* ca. 65 000 (d. h. ca. 2^{16}). Wenn demnach eine Information über das (bevorzugte) (*1e*) einen 16bit-Speicher vollständig füllte, umfaßte die entsprechende Information über (*1a*) nur 1 bit. Überdies ist das Rauschen zu berücksichtigen, das sicherlich weit größer als 1 bit ist. Das Problem ist daher mit keinem 16bit-FT-Computer zu lösen und liegt vermutlich auch außerhalb des dynamischen Bereichs der FT-Routine in allen derzeitigen FT-Computern mit größeren Speichern.

[**] Abkürzungen: *ax*=axial, *eq*=äquatorial, *ts*=Anordnung im Übergangszustand; Anordnung der *N*-Methylgruppe: *a*=axial, *e*=äquatorial.

konstante besteht aus den Geschwindigkeitskonstanten der Hin- und der Rückreaktion. Dabei sind drei Fälle zu unterscheiden:

1. Wenn der beobachtete Prozeß das Einfrieren eines einseitig verschobenen Gleichgewichts mit K z. B. ≥ 10 ist, dann ist die gemessene Geschwindigkeitskonstante effektiv die größere von beiden und auf die Umwandlung des weniger stabilen Konformers in den Übergangszustand zu beziehen. Dies gilt immer dann, wenn die Linienverbreiterung bei der dynamischen ^{13}C -NMR-Spektroskopie ausgewertet wird (Anet-Gleichungen).

2. Wenn im Gleichgewicht höhere Anteile beider Konformere vorliegen, können die individuellen Aktivierungsenergien aus dem gemessenen Mittelwert von ΔG^\ddagger und aus dem ΔG^0 -Wert des Systems nach den Gleichungen von Bovey et al.^[6] ermittelt werden.

3. Wenn das Gleichgewicht zwischen zwei identischen (oder spiegelbildlichen) Konformeren existiert, ist die gemessene Geschwindigkeitskonstante der Richtung Grundzustand \rightarrow Übergangszustand zuzuordnen. Dies gilt unabhängig vom Auftreten kleiner Anteile anderer Konformere entlang der Reaktionskoordinate.

Selbstverständlich muß immer angegeben werden, von welcher „Halbbarriere“ die Rede ist; ein großer Teil der Konfusion in der Literatur ist auf das Fehlen dieser Angaben zurückzuführen.

3. Ältere Interpretation von N-Inversionsbarrieren

Es hat sich inzwischen gezeigt, daß die Ansichten unserer beiden Gruppen^[2] in vieler Hinsicht in Einklang zu bringen sind, wenn man voraussetzt, daß sich die Arbeiten aus Norwich^[2a] mit der Umwandlung der axialen Form in den Übergangszustand ($ax \rightarrow ts$) und die Arbeiten aus Stirling^[2b] mit der Umwandlung der äquatorialen Form in den Übergangszustand befassen ($eq \rightarrow ts$). Damit wird zugleich hervorgehoben, daß sich jede N-Inversionsbarriere formal aus zwei Halbbarrieren ($ax \rightarrow ts$ und $eq \rightarrow ts$) zusammensetzt. Die Differenz der beiden Halbbarrieren repräsentiert die Differenz der Konformationsenergie des Systems mit axialem und äquatorialem N-Substituenten^[*].

In ihrer ersten vorläufigen Mitteilung ging die Gruppe aus Norwich^[2a] von dem beim siebengliedrigen N-Methylhomopiperidin (2)^[7] für die N-Inversion gemessenen Wert $\Delta G^\ddagger = 6.8$ kcal/mol aus (Tabelle 1), um empirische Inkremente für die quantitative Interpretation von Änderungen der N-Inversionsbarrieren beim Einbau von Heteroatomen in sechsgliedrige Ringe zu gewinnen. Dabei sollten die Änderungen der N-Inversionsbarrieren auf Änderungen von sterischen und elektronischen Faktoren zurückgeführt werden^[2a]. Es wurde geschlossen, daß β -Heteroatome die Inversionsbarriere signifikant erhöhen (positiver Heteroatom-Effekt) und daß α -Heteroatome die Barriere sogar noch stärker heraufsetzen. Die beobachtete Barriere für 2-Methyl-1-oxa-2-azacyclohexan (3), ursprünglich auf N-Inversion zurückgeführt^[8], wurde nunmehr der Ringinversion zugeschrieben, da sich mit den erhaltenen empiri-

schen Inkrementen eine viel niedrigere N-Inversionsbarriere als die beobachtete ergab.

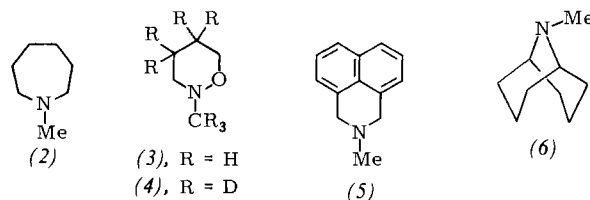
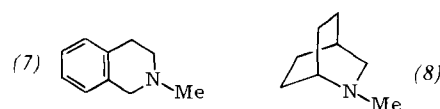


Tabelle 1. Für Inkrementanalysen verwendete Modellverbindungen.

Verb.	(2)	(5)	(6)	(7)	(8)
ΔG_c^\ddagger [kcal/mol]	6.8	9.7	8.1	8.4	6.5
Lit.	[7]	[11]	[14]	[13]	[15]

Diese Arbeit wurde von Riddell^[2b] und Labaziewicz kritisiert. Nach ihrer Ansicht ist N-Methylhomopiperidin (2) kein geeignetes Modell für die N-Inversion in N-Methylpiperidin (1), weil im siebengliedrigen (2) die besonderen Beschränkungen fehlen, denen die N-Inversion im sechsgliedrigen Ring unterworfen ist^[*]. Außerdem wurde geltend gemacht, daß die Barriere in 2-Methyl-1-oxa-2-azacyclohexan (3) auf N-Inversion beruht; dies konnte später bestätigt werden^[9,10]. Es steht jetzt fest, daß die Barriere von ca. 13.7 kcal/mol (14.4 kcal/mol^[10]) für die Richtung $eq \rightarrow ts$ gilt; die $ax \rightarrow ts$ -Barriere beträgt dagegen ≤ 10.0 kcal/mol. Damit läßt sich die inkorrekte Zuordnung durch die Gruppe aus Norwich erklären. Die Gruppe aus Stirling^[2b] schlug eine alternative empirische Analyse vor, die für N-Methylpiperidin (1) eine N-Inversionsbarriere von 9.63 kcal/mol ergab. Es wurde geschlossen, daß β -Heteroatome die Barriere deutlich senken; als Stütze dieser Analyse wurden die N-Inversionsbarrieren^[11,12] für die Verbindungen (5) und (6) angesehen, für die damals der gleiche Größenbereich angenommen wurde.

Diese Angaben für (5) und (6), die Riddell et al. zitierten, können jedoch nicht länger als zufriedenstellend betrachtet werden. Die N-Inversionsbarriere des Naphthalinderivats (5) von 9.7 kcal/mol spiegelt nach Anderson und Oehlschlager^[11] eine Verzerrung des gesättigten sechsgliedrigen Ringes wider. In (5) ist die N-Inversionsgeschwindigkeit wegen der hohen Ringspannung meßbar. Wir schließen, daß (5) ein Modell für die $eq \rightarrow ts$ -N-Inversion mit Ringspannung ist, bei dem der Übergangszustand vermutlich stärker gespannt ist als der Grundzustand; demnach sollte die Barriere für den $eq \rightarrow ts$ -Übergang im ungespannten N-Methylpiperidin (1) signifikant kleiner als 9.7 kcal/mol sein. Eine Untersuchung^[13] des Tetrahydroisochinolins (7) ergab 8.4 kcal/mol für die N-Inversion. In dieser Verbindung ist die Spannung, die durch die Aufweitung des Winkels C—N—C im Übergangszustand entsteht, kleiner als in (5); Verbindung (7) dürfte eine bessere Abschätzung der $eq \rightarrow ts$ -Barriere in (1) als (5) ermöglichen.



[*] In dieser Analyse werden die beiden beobachtbaren Größen ΔG^0 und ΔG^\ddagger durch drei Parameter ausgedrückt. Die Situation wäre besser zu überblicken, wenn die Autoren in Zukunft definierten, für welche Richtung die mitgeteilten Barrieren gelten. Vorzugsweise sollten beide Halbbarrieren angegeben werden.

[*] N-Methylhomopiperidin (2) dürfte überwiegend in der Konformation mit pseudoäquatorialer N-Methylgruppe vorliegen.

Die Barriere für das Bicyclo[3.3.1]nonanderivat (6) haben Nelsen et al.^[14] zu 8.11 ± 0.04 kcal/mol bestimmt, während sich aus Lehms (bei $-80 \pm 10^\circ\text{C}$ ermittelten) Protonendaten für (6)^[12] $\Delta G_c^\ddagger = 9.5 \pm 1.0$ kcal/mol ergab, ein Wert, den Riddell als Stütze für seine Befunde zitierte^[2b]. Die Diskrepanz zu Nelsens ¹³C-NMR-Resultaten beruht wahrscheinlich auf den Schwierigkeiten, genaue Daten aus Spektren mit vielen Kopplungen zu entnehmen. Darüber hinaus sind wir jetzt der Meinung, daß (6) kein gutes Modell ist, da die Methylgruppe im einen Ring axial, im anderen äquatorial angeordnet ist. Die Barriere im Bicyclo[2.2.2]octanderivat (8) bestimmten Nelsen et al.^[15] zu 6.5 kcal/mol. Nelsen schloß, daß (6) eine höhere Barriere als (8) hat, weil es schwieriger ist, den C—N—C-Winkel im starren bicyclischen System (6) auf 120° aufzuweiten, wie es für die N-Inversion erforderlich ist.

Unter Berücksichtigung der besten Daten anderer Arbeitsgruppen und der Resultate aus unseren Laboratorien schlagen wir für die Barrieren der N-Inversion in *N*-Methylpiperidin (1) $\Delta G^\ddagger(ax \rightarrow ts) = 6.0$ kcal/mol und $\Delta G^\ddagger(eq \rightarrow ts) = 8.7$ kcal/mol vor. Dabei wurde in Rechnung gestellt, daß die äquatoriale Form um $\Delta G^0 \approx 2.7$ kcal/mol begünstigt ist^[3].

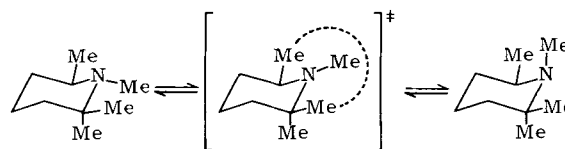
Ein allgemeiner, aber wesentlicher Punkt, der vor der Diskussion der untersuchten Systeme besprochen werden muß, ist die Anwendbarkeit von ΔG^\ddagger -Werten aus Koaleszenzmessungen bei vergleichenden Analysen. Die hier besprochenen Barrieren betragen zwischen ca. 6 und ca. 15 kcal/mol und wurden innerhalb eines entsprechend großen Temperaturbereichs ermittelt. Wenn ein N-Inversionsprozeß eine Aktivierungsentropie hat, die sich von Null unterscheidet, dann müßte ΔG^\ddagger mit der Temperatur variieren, so daß die bei verschiedenen Temperaturen erhaltenen Daten nicht verglichen werden könnten. Alle in neuerer Zeit sorgfältig bestimmten^[10, 16–18] ΔS^\ddagger -Werte für N-Inversionsprozesse liegen jedoch im Bereich 0 ± 2.5 cal mol⁻¹ K⁻¹, so daß die ΔG^\ddagger -Werte als recht gutes und zuverlässiges Maß für Aktivierungsenergien angesehen werden können. Schließlich war es auch nicht klar, daß Inkrement-Schemata des von uns vorgeschlagenen Typs überhaupt für die Analyse von Substituenteneffekten außer im qualitativen Sinn geeignet sind. Riddell et al.^[19] haben gezeigt, wie stark diese Schemata von irgendeinem Wert abhängen können und daß die Additivität von Substituenteneffekten in manchen Fällen nicht gegeben hat.

In Tabelle 2 sind die derzeit bekannten Daten über die N-Inversionsbarrieren in *N*-methylierten sechsgliedrigen, stickstoffhaltigen Ringen zusammengestellt. Wenn möglich, sind sowohl $ax \rightarrow ts$ - als auch $eq \rightarrow ts$ -Halbbarrieren angegeben. Der experimentelle Fehler bei der Bestimmung von ΔG^\ddagger durch Koaleszenzmessungen beträgt ± 0.2 kcal/mol.

4. Gespannte Piperidine

Während die äquatoriale Konformation von 1,2,2,6-Tetramethylpiperidin (9) nur um $\Delta G_c^0 = 1.9$ kcal/mol begünstigt ist (vgl. $\Delta G^0 \approx 2.7$ kcal/mol für *N*-Methylpiperidin), sind die beiden Halbbarrieren beträchtlich größer als in *N*-Methylpiperidin. Die drei ekliptischen Methylgruppen destabilisieren den Übergangszustand von (9) offenbar viel stärker, als es die destabilisierenden Torsions- und van-

der-Waals-Wechselwirkungen der drei benachbarten Methylgruppen in der äquatorialen Konformation vermögen (Schema 1).



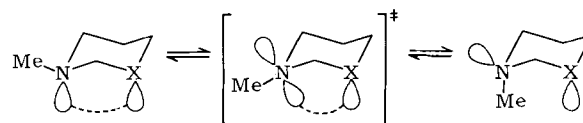
Schema 1.

Für die Piperidine mit anellierten Benzolringen [2-Methyl-tetrahydroisochinolin (7) und das Naphthalinderivat (5)] sind nur die $eq \rightarrow ts$ -Barrieren bekannt. In (7) ist die Barriere etwas kleiner, in (5) aber beträchtlich größer als in *N*-Methylpiperidin, weil die Ringspannung die erforderliche Aufweitung des C—N—C-Winkels auf 120° erschwert.

Im überbrückten Azabicyclononan (6) ist die *N*-Methylgruppe axial bezüglich des einen und äquatorial bezüglich des anderen Ringes angeordnet. Die gemessene Barriere sollte daher mit der Halbbarriere $ax \rightarrow ts$ für *N*-Methylpiperidin verglichen werden; in (6) ist die Barriere durch die Spannung im Übergangszustand beträchtlich erhöht. Tropan hat im Übergangszustand noch größere Spannung, und die $ax \rightarrow ts$ -Barriere ist um 3.2 kcal/mol heraufgesetzt: Hier tritt jedoch auch im äquatorialen Grundzustand etwas Spannung auf, und so ist die $eq \rightarrow ts$ -Barriere nur um 1.4 kcal/mol erhöht. Die Barriere im *N*-Methylazabicyclooctan (8) ähnelt der für die $ax \rightarrow ts$ -Umwandlung in *N*-Methylpiperidin. Verbindung (8) ist wegen ihrer bootförmigen Ringe zwar nicht im strengen Sinne mit den anderen vergleichbar, doch gleichen sich die unterschiedlichen Spannungen im Grund- und im Übergangszustand offenbar aus.

5. 1,4-Di- und 1,3,5-Triheteracyclohexane

Verglichen mit *N*-Methylpiperidin wird der Grundzustand der axialen Konformation von 1,3-Hetera-azacyclohexanen durch drei Effekte stabilisiert: 1. Durch das Fehlen eines β -syn-axialen Protons, 2. durch den allgemeinen anomeren Effekt und 3. (bei S,N-Heterocyclen) durch weitere Erleichterung der syn -axialen van-der-Waals-Wechselwirkung aufgrund des größeren transanularen S—N-Abstandes. Die äquatoriale Konformation wird durch den anomeren Effekt destabilisiert und, bei S,N-Heterocyclen, auch durch Torsionseffekte^[20]. Die Energie des Übergangszustandes wird vermutlich durch Wechselwirkung zwischen einsamen Elektronenpaaren [N(p) und X(sp³)] erhöht (siehe Schema 2).



Schema 2.

Insgesamt sollten diese Wechselwirkungen die $ax \rightarrow ts$ -Barriere vergrößern (positiver β -Heteroatomeffekt), aber die $eq \rightarrow ts$ -Barriere verringern (negativer β -Heteroatomeffekt), verglichen mit den entsprechenden Werten für *N*-

Methylpiperidin. Dieser Schluß stützt sich auf Ideen aus den ursprünglichen Analysen^[2] und wird durch die gefundenen Barrieren in den drei Stammverbindungen (11), (12) und (13) weitgehend bestätigt: $ax \rightarrow ts = 7.0-7.8$; $eq \rightarrow ts = 7.9-7.1$ kcal/mol (Tabelle 2; für 1-Methylpiperidin gilt: $ax \rightarrow ts = 6.0$, $eq \rightarrow ts = 8.7$ kcal/mol). Einen ähnlichen Trend beobachtet man beim Vergleich von methylierten 1-Oxa-2-aza-4-heteracyclohexanen mit 2-Methyl-1-oxa-2-azacyclohexan (3).

Für methylierte 1,3,5-Triheteracyclohexane muß der Weg der gegenseitigen Umwandlung definiert werden. Es sind zwei Zwischenstufen möglich: 1. das Konformer mit zwei äquatorialen (*ee*) und 2. das Konformer mit zwei axialen Methylgruppen (*aa*). Welche Zwischenstufe beteiligt ist, hat allerdings auf die Interpretation der gemessenen Barriere keinen Einfluß, da die Barriere $aee \rightarrow ts$ [bei (14)] oder $ae \rightarrow ts$ [bei (15)] gemessen wird. Es gibt jedoch auch zwei mögliche Übergangszustände (Abb. 1): t_x sollte wegen der stärkeren elektronischen Wechselwirkungen energiereicher als t_y sein. Demnach ist der Weg über die Zwischenstufe *aa* wahrscheinlicher. Die gemessenen Barrieren gelten also für die Umwandlung $eq \rightarrow ts$. Auch hier ist zu beobachten, daß ein Heteroatom die $eq \rightarrow ts$ -Barriere senkt (Tabelle 2). Die $ax \rightarrow ts$ -Barrieren sind experimentell nicht zugänglich, müssen aber *niedriger* als diejenigen für den $eq \rightarrow ts$ -Übergang sein (siehe Abb. 1). In diesen Fällen hat der axiale Grundzustand jedoch zwei *syn*-axiale Methylgruppen und ist demnach selbst recht energiereich.

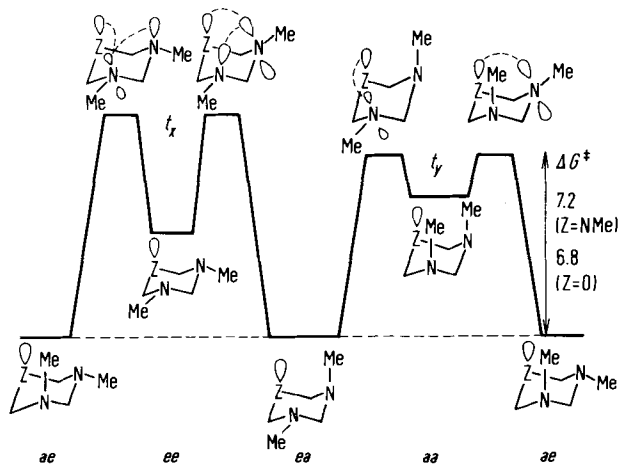
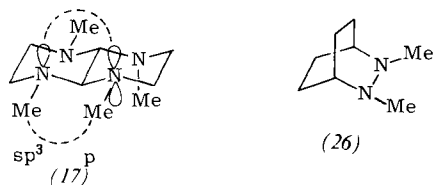


Abb. 1. Konformationsgleichgewichte von 1,3,5-Trimethyl-1,3,5-triazacyclohexan (14), Z=NMe, und 3,5-Dimethyl-1-oxa-3,5-diazacyclohexan (15), Z=O. Zahlenangaben in kcal/mol.

Die hohe N-Inversionsbarriere für *trans*-1,4,5,8-Tetraazadecalin (17), ein „1,3-Diazacyclohexan“^[*], spiegelt zusätzliche Spannung im Grundzustand wider. Sie beruht 1.



[*] (17) ist zwar im strengen Sinn kein 1,3-Diheteracyclohexan, doch sind die Wechselwirkungen in (17) ähnlich wie in einem solchen, so daß es hier besprochen werden soll. Siehe dazu B. Fuchs, S. Weinman, U. Shmueli, A. R. Kairitzky, R. C. Patel, noch unveröffentlicht.

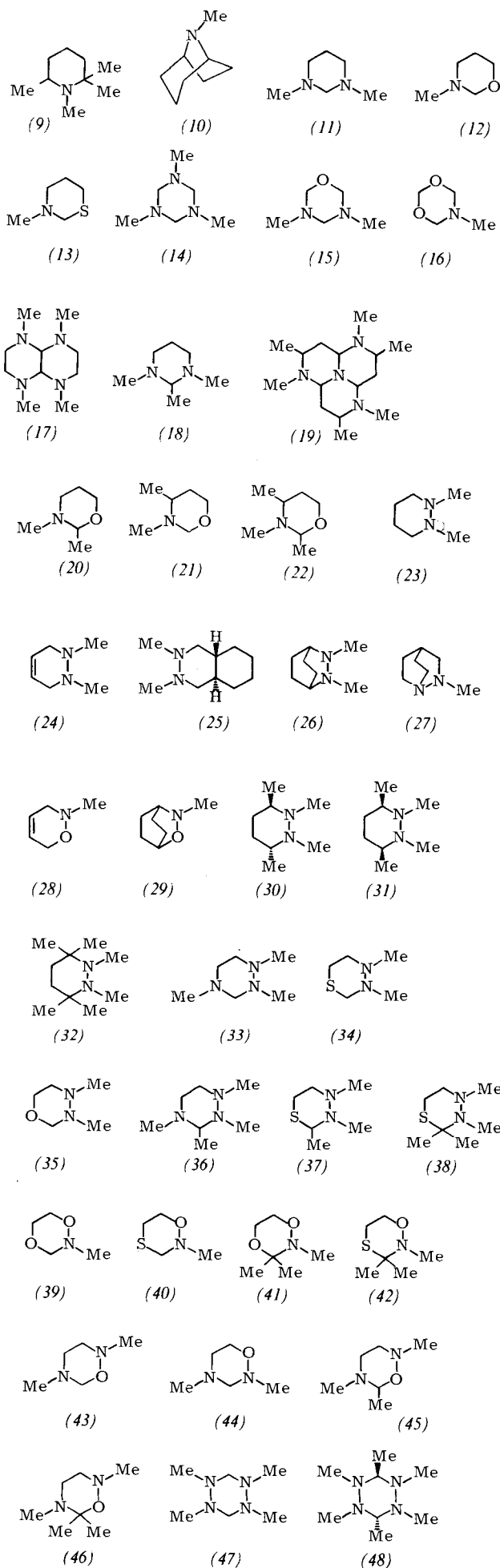


Tabelle 2. Halbbarrieren für die *N*-Mehtylinversion in sechsgliedrigen Heterocyclen. Alle Energieangaben in kcal/mol.

Verb.	Ring	Subst.	T_c [°C]	ΔG_c^*	DNMR-Daten Prozeß	ΔG_c^* [a]	Lit.	Halbbarrieren <i>ax-is</i>	<i>eq-is</i>	Bem.
(1)	Piperidin	1-Me	—	—	—	2.7 (e)	[3c]	6.0	8.7	
(2)	Homopiperidin	1-Me	— 125	6.4	$e \rightleftharpoons e'$	U	[7]	U	6.8	
Gespannte Piperidine										
(5)	Dihydro-2-azaphenalen	2-Me	— 72	9.7	$e \rightleftharpoons e'$	U	[11]	U	9.7	
(6)	9-Azabicyclo[3.3.1]nonan	9-Me	— 90	8.1	$a \rightleftharpoons a'$	0.0	[14]	8.1	8.1	
(7)	Tetrahydroisochinolin	2-Me	— 99	8.4	$e \rightleftharpoons e'$	U	[13]	U	8.4	
(8)	2-Azabicyclo[2.2.2]octan	2-Me	— 127	6.5	$a \rightleftharpoons a'$	0.0	[15]	6.5	6.5	
(9)	Piperidin	1,2,2,6-Me ₄	— 60	9.1	$a \rightarrow e$	1.9 (e)	[3a]	9.1	11.0	
(10)	Nortropan	<i>N</i> -Me	— 40	9.2	$a \rightarrow e$	0.9 (e)	[26]	9.2	10.1	
1,3-Di- und 1,3,5-Triheteracyclohexane										
(11)	1,3-Diazacyclohexan	1,3-Me ₂	— 120	7.0	$ea \rightarrow ee$	0.9 (ee)	[27]	7.0	7.9	
(12)	1-Oxa-3-azacyclohexan	3-Me	— 115	7.5	$e \rightarrow a$	0.1 (a)	[28]	7.6	7.5	
(13)	1-Thia-3-azacyclohexan	3-Me	— 115	7.1	$e \rightarrow a$	0.7 (a)	[29]	7.8	7.1	
(14)	1,3,5-Triazacyclohexan	1,3,5-Me ₃	— 120	7.2	$ae \rightleftharpoons aae \rightleftharpoons aee'$	—	[30]	< 7.2	7.2	
(15)	1-Oxa-3,5-diazacyclohexan	3,5-Me ₂	— 130	6.8	$ae \rightleftharpoons aa \rightleftharpoons ea$	—	[30]	< 6.8	6.8	
(16)	1,3-Dioxa-5-azacyclohexan	5-Me	—	—	—	> 2.0 (a)	[30]	—	—	[b]
(17)	<i>trans</i> -1,4,5,8-Tetraazadecalin	1,4,5,8-Me ₄	— 71	9.1	$aeae \rightleftharpoons eaea$	0.0	[31]	9.1	9.1	
1,3-Diheteracyclohexane mit äquatorialen C-Methylgruppen in α-Stellung zu N-Methylgruppen										
(18)	1,3-Diazacyclohexan	1,2,3-Me ₃	ca. — 105	8.0	$eee \rightarrow aee$	0.9 (aee)	[27]	8.0	7.1	
(19)	Perhydro-1,4,7,9b-tetraazaphenalen	1,2,4,5,7,8-Me ₆	— 103	8.0	$aaa \rightarrow aaa$	0.4 (aaa)	[27]	8.3	7.9	
(21)	1-Oxa-3-azacyclohexan	2,3-Me ₂	— 110	7.6	$ea \rightarrow ee$	0.05 (ee)	[28]	7.6	7.65	
(22)	1-Oxa-3-azacyclohexan	3,4-Me ₂	— 105	7.6	$ee \rightarrow aa$	0.1 (ae)	[28]	7.7	7.6	[c]
	1-Oxa-3-azacyclohexan	2,3,4-Me ₃	— 95	8.0	$eee \rightarrow eae$	0.8 (eae)	[28]	8.8	8.0	[c]
1,2-Diheteracyclohexane										
(23)	1,2-Diazacyclohexan	1,2-Me ₂	$\begin{cases} -30 \\ -88 \end{cases}$	$\begin{cases} 11.6 \\ 7.6 \end{cases}$	$ea \rightarrow ee$ $ae \rightleftharpoons aa \rightleftharpoons ea$	$\begin{cases} 0.4 (ee) \\ 0.0 \end{cases}$	$\begin{cases} [32] \\ [24] \end{cases}$	$\begin{cases} \geq 11.6 \\ < 6.0 \end{cases}$	$\begin{cases} \geq 12.0 \\ 7.6 \end{cases}$	$\begin{cases} [d] \\ [d] \end{cases}$
(24)	1,2-Diaza-4-cyclohexen	1,2-Me ₂	$\begin{cases} -20 \\ -87 \end{cases}$	$\begin{cases} 12.0 \\ 8.1 \end{cases}$	$ea \rightarrow ee$ $aa \rightleftharpoons ea$	$\begin{cases} U \\ 0.0 \end{cases}$	$\begin{cases} [23, 32] \\ [24] \end{cases}$	$\begin{cases} \geq 12.0 \\ < 6.0 \end{cases}$	$\begin{cases} \geq 12.0 \\ 8.1 \end{cases}$	$\begin{cases} [d] \\ [d] \end{cases}$
(25)	<i>trans</i> -2,3-Diazadecalin	2,3-Me ₂	+ 2	12.7	$ea \rightarrow ee$	0.3 (ee)	[24]	12.6	12.9	
(26)	2,3-Diazabicyclo[2.2.2]octan	2,3-Me ₂	— 7	12.2	$ae \rightleftharpoons ea$	0.0	[15]	12.2	12.2	
(27)	1,2-Diazabicyclo[2.2.2]octan	2-Me	— 113	7.9	$a \rightleftharpoons a'$	0.0	[15]	7.9	7.9	
(3)	1-Oxa-2-azacyclohexan	2-Me	ca. + 5	13.7	$e \rightleftharpoons e'$	$\begin{cases} \geq 3.7 (e) \\ \geq 3.7 (e) \end{cases}$	$\begin{cases} [8] \\ [26, 10] \end{cases}$	$\begin{cases} < 10.0 \\ < 10.7 \end{cases}$	$\begin{cases} 13.7 \\ 14.4 \end{cases}$	
(4)	4,4,5,5-Tetradeuterio-1-oxa-2-azacyclohexan	2-CD ₃	+ 5	14.4	$e \rightleftharpoons e'$	$\geq 3.7 (e)$	[10]	< 10.7	14.4	[e]
(28)	1-Oxa-2-aza-4-cyclohexen	2-Me	+ 2	13.5	$e \rightleftharpoons e'$	≥ 3.7	[2b]	< 9.7	13.5	
(29)	2-Oxa-3-azabicyclo[2.2.2]octan	3-Me	+ 22	14.9	$a \rightleftharpoons a'$	0.0	[10]	14.9	U	
1,2-Diheteracyclohexane mit α-C-Methylgruppe(n)										
(30)	1,2-Diazacyclohexan	<i>trans</i> -1,2,3,6-Me ₄	— 100	7.9	$ae \rightleftharpoons aa \rightleftharpoons ea$	0.0	[24]	< 6.0	7.9	[f]
(31)	1,2-Diazacyclohexan	<i>cis</i> -1,2,3,6-Me ₄	— 20	11.8	$ae \rightleftharpoons ae'$	U	[24]	U	> 11.8	[d, g]
(32)	1,2-Diazacyclohexan	1,2,3,3,6,6-Me ₆	— 23	11.6	$ae \rightleftharpoons ae'$	U	[23]	U	> 11.6	[d]
1,2,4-Triheteracyclohexane mit zwei benachbarten N-Methylgruppen										
(33)	1,2,4-Triazacyclohexan	1,2,4-Me ₃	$\begin{cases} -31 \\ -95 \end{cases}$	$\begin{cases} 12.0 \\ 7.5 \end{cases}$	$ae \rightleftharpoons ae'$ $ae \rightleftharpoons aa \rightleftharpoons ea$	$\begin{cases} U \\ 1.0 (ae) \end{cases}$	$\begin{cases} [25, 33] \\ [25, 33] \end{cases}$	$\begin{cases} U \\ < 6.0 \end{cases}$	$\begin{cases} \geq 12.0 \\ 7.5 \end{cases}$	$\begin{cases} [h, i] \\ [j, i] \end{cases}$
(34)	1-Thia-3,4-diazacyclohexan	3,4-Me ₂	$\begin{cases} -5 \\ -115 \end{cases}$	$\begin{cases} 12.4 \\ 6.8 \end{cases}$	$ae \rightleftharpoons ae'$ $ae \rightleftharpoons aa \rightleftharpoons ea$	$\begin{cases} U \\ 1.1 (ae) \end{cases}$	$\begin{cases} [20, 25, 33] \\ [20, 25, 33] \end{cases}$	$\begin{cases} U \\ < 6.0 \end{cases}$	$\begin{cases} \geq 12.7 \\ 6.8 \end{cases}$	$\begin{cases} [d] \\ [k, i] \end{cases}$
(35)	1-Oxa-3,4-diazacyclohexan	3,4-Me ₂	$\begin{cases} -17 \\ -110 \end{cases}$	$\begin{cases} 12.6 \\ 6.9 \end{cases}$	$ea \rightleftharpoons ea'$ $ae \rightleftharpoons aa \rightleftharpoons ea$	$\begin{cases} U \\ 0.9 (ae) \end{cases}$	[34]	$\begin{cases} U \\ < 6.0 \end{cases}$	$\begin{cases} \geq 12.6 \\ 6.9 \end{cases}$	$\begin{cases} [k, i] \\ [l, i] \end{cases}$
(36)	1,2,4-Triazacyclohexan	1,2,3,4-Me ₄	— 92	7.8	$ae \rightleftharpoons aa \rightleftharpoons ea$	ca. 1.0	[25, 33]	$\begin{cases} < 6.0 \\ < 6.0 \end{cases}$	$\begin{cases} 7.8 \\ 7.6 \end{cases}$	$\begin{cases} [h] \\ [j] \end{cases}$
(37)	1-Thia-3,4-diazacyclohexan	2,3,4-Me ₃	—	—	—	> 2 (ae)	[20, 25, 33]	< 6.0	7.6	[m]
(38)	1-Thia-3,4-diazacyclohexan	2,2,3,4-Me ₄	—	—	—	2 (ae)	[20, 25, 33]	< 6.0	7.6	[m]
(39)	1,4-Dioxa-2-azacyclohexan	2-Me	— 39	11.4	$e \rightleftharpoons e'$	0.9 (e)	[19, 35]	10.5	11.4	
(40)	1-Oxa-4-thia-2-azacyclohexan	2-Me	—	11.5	$e \rightleftharpoons e'$	0.95 (e)	[36]	10.6	11.5	
(41)	1,4-Dioxa-2-azacyclohexan	2,3,3-Me ₃	— 45	11.7	$e \rightleftharpoons e'$	0.6 (e)	[19, 35]	11.1	11.7	
(42)	1-Oxa-4-thia-2-azacyclohexan	2,3,3-Me ₃	— 13	11.9	$e \rightleftharpoons e'$	> 0.3 (e)	[36]	11.6	11.9	
(43)	1-Oxa-2,5-diazacyclohexan	2,5-Me ₂	$\begin{cases} +22 \\ -106 \end{cases}$	$\begin{cases} 14.6 \\ 7.7 \end{cases}$	$N-2 e \rightleftharpoons e'$ $N-5 e \rightarrow a$	$\begin{cases} U \\ 0.3 (N-5 a) \end{cases}$	[37]	$\begin{cases} < 10.9 \\ 7.9 \end{cases}$	$\begin{cases} 14.6 \\ 7.6 \end{cases}$	$\begin{cases} [n, o] \\ [p] \end{cases}$
(44)	1-Oxa-2,4-diazacyclohexan	2,4-Me ₂	$\begin{cases} -20 \\ -112 \end{cases}$	$\begin{cases} 11.1 \\ 7.0 \end{cases}$	$N-2 a \rightarrow e$ $N-4 a \rightarrow e$	$\begin{cases} 1.6 (N-2 e) \\ 0.8 (N-4 e) \end{cases}$	[38]	$\begin{cases} 11.1 \\ 7.0 \end{cases}$	$\begin{cases} 12.7 \\ 7.8 \end{cases}$	
(45)	1-Oxa-2,5-diazacyclohexan	2,5,6-Me ₃	$\begin{cases} +10 \\ -93 \end{cases}$	$\begin{cases} 13.3 \\ 8.2 \end{cases}$	$N-2 e \rightleftharpoons e'$ $N-5 a \rightarrow e$	$\begin{cases} 2.0 \\ ca. 0.1 (N-5 e) \end{cases}$	[37]	U	> 13.3	
(46)	1-Oxa-2,5-diazacyclohexan	2,5,6,6-Me ₄	$\begin{cases} -5 \\ -103 \end{cases}$	$\begin{cases} 13.9 \\ 7.7 \end{cases}$	$N-2 e \rightleftharpoons e'$ $N-5 a \rightarrow e$	$\begin{cases} U \\ 0.5 (N-5 e) \end{cases}$	[37]	$\begin{cases} < 10.2 \\ 7.7 \end{cases}$	$\begin{cases} 13.9 \\ 8.2 \end{cases}$	[n]
1,2,4,5-Tetraheteracyclohexane										
(47)	1,2,4,5-Tetraazacyclohexan	1,2,4,5-Me ₄	— 19	11.8	$aaee \rightleftharpoons eaaa$	0.0	[39]	> 10	> 11.8	[d]
(48)	1,2,4,5-Tetraazacyclohexan	<i>trans</i> -1,2,3,4,5,6-Me ₆	— 97	7.7	$aeae \rightleftharpoons eaea$	0.0	[40]	< 6.0	7.7	

[a] U = unbekannt; eingeklammert: bevorzugtes Konformer. [b] Weit überwiegend *N*-Methyl *ax*. [c] *N*-Methyl *ax*. [d] Keine eindeutige Zuordnung des Prozesses möglich. [e] $\Delta H^* = 15.1 \pm 0.4$ kcal/mol; $\Delta S^* = 2.3 \pm 1.5$ cal mol⁻¹ K⁻¹. [f] 3,6-Me₂ diäquatorial. [g] 3,6-Me₂ axial-äquatorial. [h] *N*-2-Inversion; *N*-4-Methyl *eq*. [i] Siehe Abb. 2. [j] *N*-1-Inversion. [k] *N*-3-Inversion. [l] *N*-4-Inversion. [m] Weit überwiegend *N*-3 *ax*-*N*-4 *eq*. [n] ΔG° unbekannt, wahrscheinlich ≥ 3.7 kcal/mol zugunsten *N*-2 *eq*; vgl. (3). [o] Für den Prozeß mit hoher Energie gelten $\Delta H^* = 14.4 \pm 0.1$ kcal/mol und $\Delta S^* = -1.2 \pm 0.4$ cal mol⁻¹ K⁻¹. [p] Siehe Abb. 3.

auf der ekliptischen Anordnung von Methylgruppen, 2. auf Wechselwirkungen zwischen einsamen p-sp³-Elektronenpaaren (Wechselwirkung durch enges Aneinandervorbeigleiten, „passing interactions“) und 3. auf der Starrheit der *trans*-Ringverknüpfung. Noch höhere Barrieren werden in 2,3-Diazabicyclo[2.2.2]octanderivaten (26)^[15] gefunden ($\Delta G^\ddagger = 12.2$ kcal/mol); die jeweils zwei N-Atome verbindende Methineinheit in (17) verringert anscheinend die erwähnten Wechselwirkungen.

6. 1,3-Diheteracyclohexane mit äquatorialen C-Methylgruppen in α -Stellung zu N-Methylgruppen

Die Daten in Tabelle 2 führen zu folgenden Schlußfolgerungen: 1. Wenn nicht mehr als zwei benachbarte Methylgruppen vorhanden sind, haben die C-Methylgruppen nur wenig Einfluß auf Gleichgewicht und Kinetik [vgl. (20) und (21) mit (12)]. 2. Drei benachbarte Methylgruppen erhöhen die *ax*→*ts*-Barrieren um 1.0 bis 1.3 kcal/mol [vgl. (18) und (19) mit (11) sowie (22) mit (12)]. 3. Drei benachbarte Methylgruppen können die *eq*→*ts*-Barrieren beträchtlich beeinflussen, doch variiert der Effekt (−0.8 und +0.5 kcal/mol in den beiden bekannten Fällen).

Die zweite und die dritte Folgerung können wie folgt rationalisiert werden: Durch Einbau einer äquatorialen C-Methylgruppe in α -Stellung zu N-Methylgruppen – so daß drei benachbarte Methylgruppen vorliegen – wird die Energie des Grundzustandes für eine äquatoriale N-Methylgruppe erhöht, ebenso die Energie für den Übergangszustand (Wechselwirkung durch enges Aneinandervorbeigleiten von zwei Methylgruppen). Der Effekt auf den Grundzustand mit axialer N-Methylgruppe ist am kleinsten. Ein Vergleich der Daten (Tabelle 2) für 1,3-Dimethyl- (11) und 1,2,3-Trimethyl-1,3-diazacyclohexan (18) zeigt, daß *ts* um 1.0 und *eq* um 1.8 kcal/mol gegenüber dem axialen Grundzustand erhöht werden. Ein ähnlicher Vergleich von 3-Methyl- (12) und 2,3,4-Trimethyl-1-oxa-3-azacyclohexan (22) ergibt Erhöhungen von *ts* und *eq* um 1.2 bzw. 1.8 kcal/mol gegenüber dem axialen Grundzustand. Schließlich findet man beim Vergleich des tricyclischen Derivats (19) mit (18) 0.3 und 1.3 kcal/mol.

7. 1,2-Diazacyclohexane

Die Konformationsanalyse einschließlich der N-Inversionsbarrieren dieser Verbindungen ist von Nelsen hervorragend zusammengefaßt worden^[21]; hier soll nur ein kurzer Abriss gegeben werden. Die Gruppe aus Norwich wies schon früh darauf hin^[2a, 22], daß es in diesen Verbindungen zwei verschiedene N-Inversionsbarrieren gibt; dies ist inzwischen mehrfach bestätigt worden^[21]. Man unterscheidet 1. niedrige („non-passing“) Barrieren für die N-Methylinversion, wenn die benachbarte N-Methylgruppe axial angeordnet ist, und 2. hohe („passing“) Barrieren, wenn die benachbarte N-Methylgruppe äquatorial angeordnet ist. Zunächst wurde die hohe Barriere auf sterische Methyl-Methyl-Wechselwirkungen zurückgeführt^[22]. Später machte man sich klar^[2a], daß der Effekt hauptsächlich auf der Wechselwirkung zwischen einsamen Elektronenpaaren beruht (detaillierte Diskussion siehe ^[21, 23]).

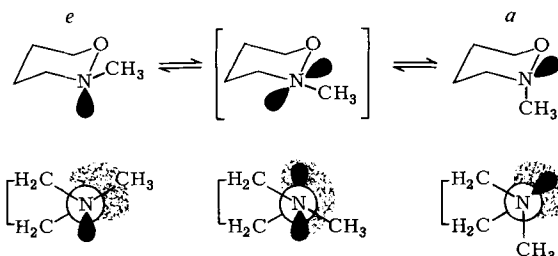
Die Arbeiten von Nelsen et al.^[24] über das bicyclische Derivat (25), bei dem keine Ringinversion möglich ist, führten zu einer genauen Bestimmung der hohen („passing“) Barrieren *ax*→*ts* und *eq*→*ts* zu 12.6 bzw. 12.9 kcal/mol, d. h. sie sind um 6.6 bzw. 4.2 kcal/mol höher als in N-Methylpiperidin. Für die Stammverbindung (23) sind nur untere Grenzen für diese Barrieren anzugeben, da die Ringinversion nicht getrennt berücksichtigt werden kann, doch stimmen diese Werte gut mit den anderen Werten überein. Bei der ungesättigten Verbindung (24) läßt sich eine hohe Barriere von 12.0 kcal/mol nicht eindeutig zuordnen, da die hohe Barriere für die N-Inversion (*ax*→*ts*) ≥ 12.0 kcal/mol beträgt.

Die niedrigen *eq*→*ts*-Barrieren für die Stammverbindungen (23) und (24) wurden zu 7.6 bzw. 8.1 kcal/mol bestimmt, d. h. sie sind signifikant niedriger als die *eq*→*ts*-Barriere für N-Methylpiperidin; bei Verbindung (30) mit einer einzigen benachbarten C-Methylgruppe liegt die Barriere ebenfalls in diesem Bereich.

Für die niedrigen *ax*→*ts*-Barrieren in (23), (24) und (30) können nur obere Grenzen abgeschätzt werden, da bei tiefer Temperatur keine Signale für die *aa*-Konformere gefunden wurden. Diese Barrieren liegen vielleicht ähnlich wie in N-Methylpiperidin. Nur hohe N-Inversionsbarrieren wurden bei (31) und (32) gefunden. Die niedrige N-Inversionsbarriere in (32) sollte ≤ 7.6 kcal/mol betragen^[23], da der *ae*-Grundzustand durch die axialen C-Methylgruppen destabilisiert wird.

8. 1-Oxa-2-azacyclohexane

Wir sind jetzt der Ansicht, daß der gefundene Wert $\Delta G^\ddagger = 14.4$ kcal/mol für die N-Methylverbindung (3)^[2b, 10] auf die N-Inversion zurückzuführen ist und der Barriere *eq*→*ts* zugeordnet werden sollte (drittes NMR-Kriterium, siehe Abschnitt 2), daß $\Delta G^\ddagger \geq 3.7$ kcal/mol beträgt^[19] und sich demnach die *ax*→*ts*-Halbbarriere zu ≤ 10.7 kcal/mol ergibt. Verglichen mit N-Methylpiperidin sind die *ax*→*ts*- und *eq*→*ts*-Halbbarrieren um ≤ 4.7 bzw. 5.7 kcal/mol erhöht. Selbstverständlich wird der Übergangszustand für die Inversion in (3) durch Wechselwirkung zwischen einsamen Elektronenpaaren erhöht, qualitativ ähnlich wie für die energiereiche N-Inversion in 1,2-Dimethyl-1,2-diazacyclohexan (23) (siehe Abschnitt 7) (Schema 3).



Schema 3.

Die Halbbarrieren für die energiearme N-Methylinversion in (23) unterscheiden sich nicht sehr stark von denen in N-Methylpiperidin (1). Daraus geht hervor, daß ein äquatoriales einsames Elektronenpaar in α -Stellung wenig Einfluß auf die Energie des Übergangszustandes hat. Demnach ist die Energiedifferenz der Halbbarrieren in 1,2-Dimethyl-1,2-diazacyclohexan (23) und 3-Methyl-1-

oxa-3-azacyclohexan (3) vermutlich auf Änderungen der Energie des Grundzustandes zurückzuführen. Der quantitative Vergleich zeigt, daß der äquatoriale Grundzustand in (3) gegenüber dem von (23) um 1.5 kcal/mol stabilisiert, der axiale Grundzustand jedoch um ≥ 1.9 kcal/mol destabilisiert ist. Der erste Effekt ist wahrscheinlich sterischer Art; er könnte auf dem Fehlen der Methyl-Methyl-Wechselwirkungen beruhen. Der zweite Effekt läßt sich auf die Zunahme ungünstiger Wechselwirkungen zwischen einsamen Elektronenpaaren zurückführen. Die Barrieren im ungesättigten Analogon (28) sind denen in (3) recht ähnlich. Diese Effekte zeigen sich auch bei den Bicyclooctanen (8) und (27) sowie (26) und (29): Wechselwirkungen zwischen einsamen Elektronenpaaren und Torsionseffekte erhöhen die Barriere der *N*-Methylinversion in (27) um 1.4 kcal/mol verglichen mit der Barriere in (8). Eine noch größere Zunahme (2.7 kcal/mol) wird beim Übergang von (29) zu (26) gefunden.

9. 1,2,4-Triheteracyclohexane mit zwei benachbarten *N*-Methylgruppen

Die 1,2,4-Triheteracyclohexane (33), (34) und (35) haben hohe („passing“) Barrieren von > 13 kcal/mol, die sich aber nicht eindeutig von den Barrieren der („passing“) Ringinversion unterscheiden lassen, deren Energien ähnlich sind. Die niedrigen *N*-Inversionsbarrieren in diesen Verbindungen sind eindeutig bestimmt worden und werden im folgenden diskutiert.

Abbildung 2 zeigt die hier interessierenden Konformationsgleichgewichte von 1,2,4-Trimethyl-1,2,4-triazacyclohexan (33)^[*]. Die gemessene Barriere von 7.5 kcal/mol bezieht sich auf ΔG^\ddagger für die Umwandlung des Konformers *ea* in *ae*, wobei *ae* um $\Delta G^0 = 1.0$ kcal/mol stabiler ist (ausführliche Diskussion siehe [25]). Die Konformere *ae* und *ea*

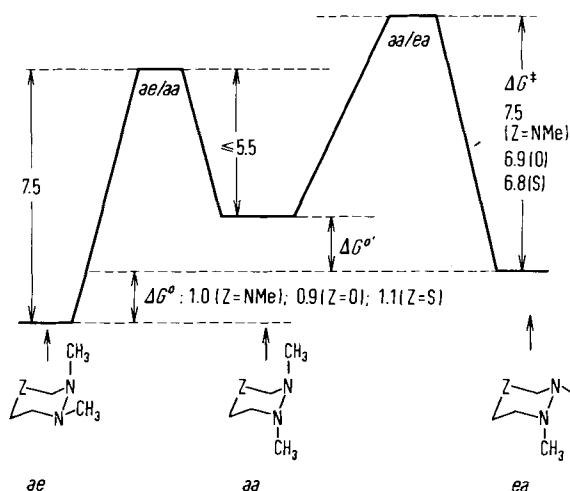


Abb. 2. Konformationsgleichgewichte von 1,2,4-Trimethyl-1,2,4-triazacyclohexan (33), Z = NMe (*eq*), 3,4-Dimethyl-1-oxa-3,4-diazacyclohexan (35), Z = O und 3,4-Dimethyl-1-thia-3,4-diazacyclohexan (34), Z = S. Zahlenangaben in kcal/mol.

wandeln sich über das noch weniger stabile Konformer *aa* ineinander um; ΔG^\ddagger könnte sich demnach auf *ea* \rightarrow *aa/ea* oder auf *ea* \rightarrow *ae/aa* beziehen, je nachdem, ob *aa/ea* oder

[*] Konformere mit axialer *N*-4-Methylgruppe werden hier nicht betrachtet: Da die niedrigsten Energien dieser (1*e2e4a*)- und (1*e2a4a*)-Konformere immer noch über denen von *ae* und *ea* liegen, sind diese Konformere nicht an der gegenseitigen Umwandlung von *ae* und *ea* beteiligt.

ae/aa die höhere Energie hat. Wir können jedoch die Energiedifferenz (*ae/aa* – *ae*) mit der Barriere von 7.6 kcal/mol gleichsetzen, die für die *N*-Inversion von 1,2-Dimethyl-1,2-diazacyclohexan (23) gemessen wurde^[21], weil der γ -Effekt bekanntlich nur klein ist (s. u.). Demnach ist der beobachtete ΔG^\ddagger -Wert der *ea* \rightarrow *aa/ea*-Umwandlung zuzuordnen, und als Differenz ergibt sich der β -Effekt als eine Erhöhung der *ax* \rightarrow *ts*-Barriere *aa* \rightarrow *aa/ea* um 1.1 kcal/mol. Die Barriere *aa* \rightarrow *ae/aa* ist vermutlich ebenso groß wie in 1,2-Dimethyl-1,2-diazacyclohexan, für die nur die obere Grenze ≤ 6.0 kcal/mol bekannt ist. Wir können nun ΔG^0 für das untergeordnete Konformer *aa* zu ≥ 0.9 kcal/mol berechnen. Ähnliche Schlußfolgerungen ergeben sich für 3,4-Dimethyl-1-oxa- (35) und 3,4-Dimethyl-1-thia- (34). Abbildung 2 enthält für beide Verbindungen die gemessenen ΔG^\ddagger - und ΔG^0 -Werte. Die β -Effekte der Heteroatome O und S erhöhen die *ax* \rightarrow *ts*-Barriere *aa* \rightarrow *aa/ea* um 1.0 bzw. 0.5 kcal/mol. ΔG^0 für die untergeordneten Konformere *aa* ließ sich zu 1.1 bzw. 0.7 kcal/mol abschätzen. Bei (33), (34) und (35) wurden die für die *N*-2- und/oder *N*-3-Inversion erwarteten β -Effekte beobachtet.

10. 1,2,4-Triheteracyclohexane ohne benachbarte *N*-Methylgruppen

Zunächst sollen Verbindungen mit nur einem *N*-Atom betrachtet werden. Beim Vergleich der Barrieren in 2-Methyl-1,4-dioxa-2-azacyclohexan (39) und 2-Methyl-1-oxa-4-thia-2-azacyclohexan (40) mit denen in (12) bzw. (13) ergibt sich, daß ein α -Sauerstoffatom die *ax* \rightarrow *ts*- und *eq* \rightarrow *ts*-Barriere um 2.8–2.9 bzw. 3.9–4.4 kcal/mol erhöht. Ähnlich große Effekte (≤ 4.7 und 5.7 kcal/mol) hat ein α -Sauerstoffatom auf die Barriere in *N*-Methylpiperidin [vgl. (1) und (3)]: Hier gibt es anscheinend keine Additivität. Ein weiterer Vergleich kann mit 2-Methyl-1-oxa-2-azacyclohexan (3) angestellt werden, um den Einfluß eines β -Heteroatoms zu ermitteln: Man findet, daß es die *eq* \rightarrow *ts*-Barriere um 3.0 bzw. 2.9 kcal/mol für Sauerstoff bzw. Schwefel verringert [vgl. (3) mit (39) und (40)]; entsprechende Effekte auf die *ax* \rightarrow *ts*-Barriere sind viel kleiner und vermutlich auch entgegengerichtet, können aber nicht genau berechnet werden.

Der Einfluß von geminalen *C*-Methylgruppen auf die *N*-Inversion in (39) und (40) zeigt sich beim Vergleich mit den Verbindungen (41) und (42): Die *ax* \rightarrow *ts*- und *eq* \rightarrow *ts*-Barrieren werden um 0.6–1.0 bzw. 0.3–0.4 kcal/mol erhöht.

Das Studium der *N*-2-Inversion in 2,5-Dimethyl-1-oxa-2,5-diazacyclohexan (43) ergibt, daß das γ -Stickstoffatom keinen nennenswerten Einfluß ausübt: Die *eq* \rightarrow *ts*-Barriere stimmt etwa mit der in (3) überein. In den *C*-Methylderivaten (45) und (46) werden ähnlich hohe Barrieren wie für die *N*-2-Inversion gefunden (13.1–13.9 kcal/mol); dies weist auf den geringen Einfluß von α -*C*-Methylgruppen hin.

Wie der Vergleich der *N*-2-Inversion in 2,4-Dimethyl-1-oxa-2,4-diazacyclohexan (44) und 1,3-Dimethyl-1,3-diazacyclohexan (11) zeigt, erhöht das α -Sauerstoffatom die *ax* \rightarrow *ts*- und *eq* \rightarrow *ts*-Barrieren um 4.1 bzw. 4.8 kcal/mol. Aus dem Vergleich mit 2-Methyl-1-oxa-2-azacyclohexan (3) ergibt sich, daß das β -Stickstoffatom in (44) die *ax* \rightarrow *ts*-Barriere um ≥ 0.4 kcal/mol erhöht und die *eq* \rightarrow *ts*-Barriere um 1.7 kcal/mol erniedrigt (siehe Abb. 3).

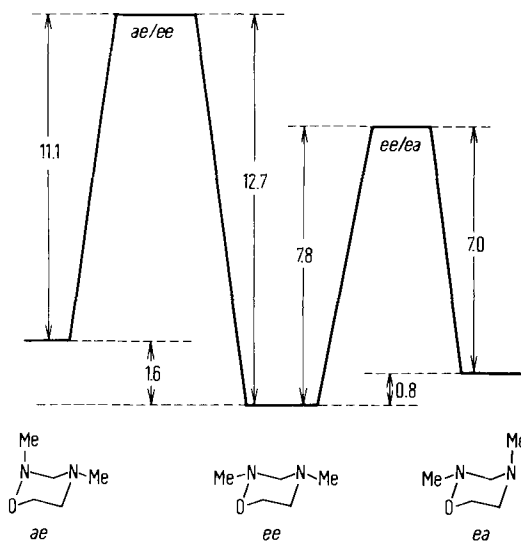
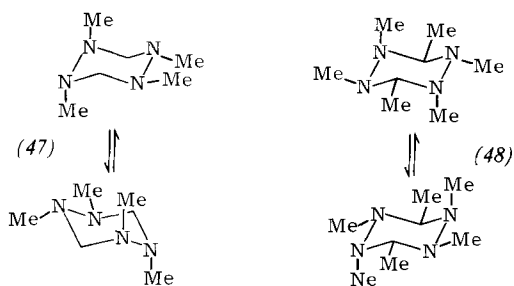


Abb. 3 Konformationsgleichgewichte von 2,4-Dimethyl-1-oxa-2,4-diazacyclohexan (44). Zahlenangaben in kcal/mol.

Die N-5-Inversionsbarriere für 2,5-Dimethyl-1-oxa-2,5-diazacyclohexan (43) und die N-4-Inversionsbarriere für dessen 2,4-Analogon (44) sind innerhalb von 0.3 kcal/mol gleich groß wie die entsprechenden Barrieren in (12) bzw. (11). Dies zeigt, daß der Einfluß von γ -Sauerstoff- und γ -Stickstoffatomen vernachlässigt werden kann. Eine 6-Methylgruppe wie in (45) oder zwei 6-Methylgruppen wie in (46) verändern die $ax \rightarrow ts$ -Barriere von (43) nahezu nicht, erhöhen aber die $eq \rightarrow ts$ -Barriere um 0.7 kcal/mol. Im entsprechenden Paar (12)/(20) werden dagegen beide Halbbarrieren durch die zusätzliche Methylgruppe praktisch nicht verändert.

11. Tetraheteracyclohexane

Die gegenseitige Umwandlung von spiegelbildlichen Formen des symmetrischen Tetramethyltetraazacyclohexans (47) (Schema 4, links) erfordert entweder eine energiereiche („passing“) Ringinversion und eine energiearme („non-passing“) N-Inversion oder eine energiereiche N-Inversion $eq \rightarrow ts$ in (47) ≥ 11.8 kcal/mol benötigt werden. Die Barriere ist erwartungsgemäß ähnlich wie im 1,2,4-Triaza-Analogon (33) (12.0 kcal/mol).



Schema 4.

Im Hexamethylderivat (48) (Schema 4, rechts) beträgt die energiearme $eq \rightarrow ts$ -Barriere 7.7 kcal/mol. Damit ähnelt sie der entsprechenden Barriere im *trans*-1,2,3,6-Tetramethyl-1,2-diazacyclohexan (30) (7.9 kcal/mol).

12. Zusammenfassung

Wegen der sich stark unterscheidenden Anteile der Konformere müssen N-Inversionsbarrieren in sechsgliedrigen Ringen unter Verwendung von Halbbarrieren $ax \rightarrow ts$ und $eq \rightarrow ts$ diskutiert werden. Für N-Methylpiperidin schließen wir, daß ΔG^\ddagger ($ax \rightarrow ts$) 6.0 kcal/mol und ΔG^\ddagger ($eq \rightarrow ts$) 8.7 kcal/mol beträgt.

Der Einfluß von γ -Heteroatomen auf beide Halbbarrieren ist zu vernachlässigen (≤ 0.2 kcal/mol). β -Heteroatome vergrößern $ax \rightarrow ts$ (positiver β -Heteroatomeffekt), verringern aber $eq \rightarrow ts$ (negativer β -Heteroatomeffekt). Diese β -Heteroatomeffekte sind recht regelmäßig: Eine äquatoriale β -N-Methylgruppe erhöht die $ax \rightarrow ts$ -Barriere um 1.0 kcal/mol, β -Sauerstoff- und β -Schwefelatome erhöhen sie sogar um 1.6 bzw. 1.8 kcal/mol. Ähnlich setzen β -Heteroatome die $eq \rightarrow ts$ -Barriere um 0.8, 1.2 bzw. 1.6 kcal/mol herab. Der Einfluß von α -Heteroatomen ist schwerer überschaubar: Axiale α -N-Methylgruppen verringern die $eq \rightarrow ts$ -Barriere signifikant (ca. 1.1 kcal/mol), beeinflussen aber die $ax \rightarrow ts$ -Barriere wahrscheinlich nur wenig. Im Gegensatz dazu erhöhen äquatoriale α -N-Methylgruppen und α -Sauerstoffatome sowohl die $ax \rightarrow ts$ - als auch die $eq \rightarrow ts$ -Barriere um 2.9–6.6 kcal/mol. Dabei wirkt eine äquatoriale α -N-Methylgruppe am stärksten auf die $ax \rightarrow ts$ - und ein α -Sauerstoffatom am stärksten auf die $eq \rightarrow ts$ -Barriere.

α -C-Methylgruppen haben nur einen kleinen Einfluß auf die Barrieren, es sei denn, drei Methylgruppen befinden sich an benachbarten Ringatomen, oder es sind geminale Methylgruppen vorhanden. Im ersten Fall wird die $ax \rightarrow ts$ -Barriere beträchtlich erhöht, während der Effekt auf die $eq \rightarrow ts$ -Barriere weniger regelmäßig ist. Im zweiten Fall ist es umgekehrt. Diese Effekte lassen sich durch sterische und elektronische Wechselwirkungen erklären.

13. Allgemeine Bedeutung der Ergebnisse

Das Konzept der Halbbarrieren, mit denen Konformationsänderungen beschrieben werden können, scheint in der Vergangenheit nicht häufig gebraucht worden zu sein, ist aber allgemein anwendbar. Bei jedem einseitig verschobenen Gleichgewicht hängt die Energie des Übergangszustandes relativ zu der des Grundzustandes davon ab, welcher von den zwei (oder mehr) Grundzuständen als Bezugssystem gewählt wird. Dies gilt z. B. für die Konformationsgleichgewichte von carbocyclischen Verbindungen, für Inversionsbarrieren in acyclischen chiralen Verbindungen mit einem pyramidalen Zentrum und für viele Rotationsbarrieren.

Daß die Anwendung dieses Konzeptes sinnvoll ist, wird durch den Befund unterstrichen, daß man mit verschiedenen Methoden die Barrieren ausgehend von verschiedenen Grundzuständen mißt. Verwirrungen und Mißverständnisse könnten vermieden werden, wenn man generell bei Gleichgewichtsreaktionen Halbbarrieren wie in diesem Beitrag angäbe.

Eingegangen am 2. Januar 1980,
ergänzt am 11. Februar 1981 [A 374]

- [1] I. D. Blackburne, A. R. Katritzky, Y. Takeuchi, Acc. Chem. Res. 8, 300 (1975).
- [2] a) I. J. Ferguson, A. R. Katritzky, D. M. Read, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 255; b) F. G. Riddell, ibid. 1975, 766.
- [3] a) F. A. L. Anet, I. Yavari, I. J. Ferguson, A. R. Katritzky, M. Moreno-Mañas, M. J. T. Robinson, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 399; b)

- D. C. Appleton, J. McKenna, J. M. McKenna, L. B. Sims, A. R. Walley, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 292 (1976); c) P. J. Crowley, M. J. T. Robinson, M. G. Ward, *Tetrahedron* 33, 915 (1977).
- [4] E. Wyn-Jones, R. A. Pethrick, *Top. Stereochem.* 5, 269 (1970).
- [5] V. M. Gittins, P. J. Heywood, E. Wyn-Jones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1975, 1642.
- [6] F. A. Bovey, E. W. Anderson, F. P. Hood, R. L. Kornegay, *J. Chem. Phys.* 40, 3099 (1964).
- [7] J. B. Lambert, W. L. Oliver, Jr., B. S. Packard, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 933 (1971).
- [8] F. G. Riddell, J. M. Lehn, J. Wagner, *Chem. Commun.* 1968, 1403.
- [9] F. G. Riddell, J. E. Anderson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 588.
- [10] F. G. Riddell, E. S. Turner, A. Boyd, *Tetrahedron* 35, 259 (1979).
- [11] J. E. Anderson, A. C. Oehlschlager, *Chem. Commun.* 1968, 284.
- [12] J. M. Lehn, *Fortschr. Chem. Forsch.* 15, 311 (1970).
- [13] M. Davis, H. M. Hügel, R. Lakhan, B. Ternai, *Aust. J. Chem.* 29, 1445 (1976).
- [14] S. F. Nelsen, G. R. Weisman, E. L. Clennan, V. E. Peacock, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6893 (1976).
- [15] S. F. Nelsen, G. R. Weisman, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 1842 (1976).
- [16] F. G. Riddell, A. J. Kidd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 1816.
- [17] D. Hofner, I. Tamir, G. Binsch, *Org. Magn. Reson.* 11, 172 (1978).
- [18] D. Hofner, S. A. Lesko, G. Binsch, *Org. Magn. Reson.* 11, 179 (1978).
- [19] F. G. Riddell, M. H. Berry, E. S. Turner, *Tetrahedron* 34, 1415 (1978).
- [20] A. R. Katritzky, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1980, 279.
- [21] S. F. Nelsen, *Acc. Chem. Res.* 11, 14 (1978).
- [22] R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, R. Scattergood, *Chem. Commun.* 1971, 644.
- [23] G. R. Weisman, S. F. Nelsen, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7007 (1976).
- [24] S. F. Nelsen, G. R. Weisman, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3281 (1976).
- [25] A. R. Katritzky, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 984.
- [26] H.-J. Schneider, L. Sturm, *Angew. Chem.* 88, 574 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 545 (1976).
- [27] A. R. Katritzky, V. J. Baker, I. J. Ferguson, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 143.
- [28] A. R. Katritzky, V. J. Baker, F. M. S. Brito-Palma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1980, 1734.
- [29] A. R. Katritzky, V. J. Baker, F. M. S. Brito-Palma, I. J. Ferguson, L. Angiolini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1980, 1746.
- [30] V. J. Baker, I. J. Ferguson, A. R. Katritzky, R. Patel, S. Rahimi-Rastgoo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1978, 377.
- [31] I. J. Ferguson, A. R. Katritzky, R. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1976, 1564.
- [32] J. E. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 6374 (1969).
- [33] A. R. Katritzky, R. C. Patel, D. M. Read, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3803.
- [34] I. J. Ferguson, A. R. Katritzky, D. M. Read, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1976, 1861; A. R. Katritzky, R. C. Patel, F. M. S. Brito-Palma, F. G. Riddell, E. S. Turner, *Isr. J. Chem.* 29, 150 (1980).
- [35] R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, A. R. Martin, S. Saba, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1974, 1561.
- [36] A. R. Katritzky, R. C. Patel, F. G. Riddell, E. S. Turner, noch unveröffentlicht.
- [37] A. R. Katritzky, R. C. Patel, *Heterocycles* 9, 263 (1978); F. G. Riddell, E. S. Turner, *ibid.* 9, 267 (1978); A. R. Katritzky, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 993; F. G. Riddell, E. S. Turner, *J. Chem. Res. (S)* 1978, 476.
- [38] F. G. Riddell, E. S. Turner, *Heterocycles* 9, 267 (1978); F. G. Riddell, E. S. Turner, A. R. Katritzky, R. C. Patel, F. M. S. Brito-Palma, *Tetrahedron* 35, 1391 (1979).
- [39] V. J. Baker, A. R. Katritzky, J.-P. Majoral, A. R. Martin, J. M. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 5748 (1976).
- [40] A. R. Katritzky, I. J. Ferguson, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 981.

ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einreichung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vorrangige Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

Synthese von (±)-13-Desoxo-11-desoxy-daunorubicin^[**]

Von Karsten Krohn^[*]

Professor Albert Mondon zum 70. Geburtstag gewidmet

Bei der Suche nach neuen Anthracyclin-Antibiotica isolierten Arcamone et al.^[1] 13-Desoxo-11-desoxy-daunorubicin (1) und 11-Desoxy-daunorubicin (2), das im Tierversuch besonders günstige Antitumor-Wirkung aufwies.

Die Synthese der Anthracyclinone mit nur einer Hydroxygruppe am Ring B, die sich vom Chromophor des 1,8-Dihydroxy-9,10-anthrachinons ableiten, bereitet nach bekannten Methoden Schwierigkeiten^[2]. Mit einer neuen Variante der Cyclisierung zweifach alkylierter Anthrachinone^[3] konnte

[*] Prof. Dr. K. Krohn

Institut für Organische Chemie und Biochemie,
Abt. Biochemie, der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13
Neue Adresse:

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig

[**] 17. Mitteilung über synthetische Anthracyclinone. – 16. Mitteilung: [4].