

Stickstoff-Chlor-Bindungen an sechs Nachbarmoleküle gebunden. Dabei ist die C—Cl—N-Anordnung sehr wahrscheinlich streng linear. Als die zitierte Arbeit [11] veröffentlicht wurde, lagen noch keine experimentellen Ergebnisse über ähnliche Charge-transfer-Bindungen vor, und es überrascht daher nicht, daß die Autoren es versäumten, ihre Ergebnisse durch Annahme von Bindungen zwischen Stickstoff und Chlor zu interpretieren.

Wenn sich n-Donoratome wie Sauerstoff oder Stickstoff an Wasserstoffbrücken beteiligen, ergibt sich meist eine ähnliche Anordnung der Atome wie bei den Charge-transfer-Komplexen, in denen das gleiche Donoratom an ein Halogenatom gebunden ist. Es ist nicht überraschend, daß ein Austausch der Chloratome im Cyanurchlorid gegen Hydroxygruppen (Cyanursäure) oder gegen Aminogruppen (Melamin) zu Kristallstrukturen führt, die der des Cyanurchlorids sehr ähnlich sind. Die Stickstoffatome des aromatischen Ringes werden dann durch Wasserstoffbrücken an die Hydroxy- bzw. Aminogruppen in den benachbarten Molekülen gebunden.

Nicht immer führt die Komplexbildung durch Charge-transfer-Wechselwirkung zwischen n-Donoratomen und Halogenatomen von Halogenverbindungen zu wesentlich kürzeren Bindungen als aufgrund der van-der-Waals-Wechselwirkung zu erwarten wäre. Man kann das teilweise darauf zurückführen, daß der Charakter der van-der-Waals-Radien in gewisser Weise „diffus“ ist, aber teilweise auch darauf, daß bei sehr schwachen Charge-transfer-Wechselwirkungen die Bindung eine Art Zwischenstellung einnimmt. Das Auftreten einer Charge-transfer-Wechselwirkung wird durch den Winkel angezeigt, den die Richtung der Bindung zwischen Halogen- und Donoratom mit der Richtung der Bindung zwischen dem Halogenatom und dem mit ihm verbundenen Atom im Acceptor-molekül bildet. Diese Bindungen neigen dazu, miteinander einen Winkel von 180° zu bilden. Der Bei-

trag der Charge-transfer-Wechselwirkung zur Bindung erhöht sich beträchtlich, wenn ein leichtes Halogenatom durch ein schwereres ersetzt wird. Entsprechend ist im 1:1-Pyrazin-Tetrajodäthylen-Komplex der Abstand zwischen Stickstoff und Jod tatsächlich ein wenig *kürzer* als der Abstand zwischen Stickstoff und Brom im entsprechenden Tetrabromäthylen-Komplex.

Selbst in Komplexen, in denen „aktive“ Wasserstoffatome an Stickstoff- und Sauerstoffatome gebunden sind, kann man die Bindungslängen nur schwer exakt vorhersagen. Die gemessenen Werte sind dort oft nur unwesentlich kleiner als die unter der Annahme von van-der-Waals-Wechselwirkungen berechneten Werte. In solchen Fällen müssen sich die Argumente für eine schwache „Wasserstoffbrücke“ zwischen Donor- und Acceptor-molekül auf die Geometrie des Komplexes stützen.

Ein großer Teil der gegenwärtigen Kenntnisse über die Anordnung der Atome in Donor-Acceptor-Komplexen röhrt von Röntgenstrukturuntersuchungen an festen Addukten her, in denen Moleküle mit Sauerstoff- oder Stickstoffatomen usw. als Donor und Moleküle mit Halogen- oder „aktiven“ Wasserstoffatomen als Acceptor fungieren. In einigen Fällen erwiesen sich frühere Vorstellungen, die sich auf spektroskopische Beobachtungen stützten, als inkorrekt. Für die Anordnung (und zu einem gewissen Grad sogar für die Länge) der Bindungen wurden einfache Regeln aufgestellt. Sehr eindrucksvoll und gänzlich unerwartet ist die weitgehend analoge Anordnung der Atome in Komplexen, die von der gleichen Art Donoren mit den beiden so verschiedenen Klassen von Acceptor-molekülen gebildet werden. Vielleicht können die Ergebnisse der direkten Röntgenstrukturanalyse zum theoretischen Verständnis beider Kategorien der Donor-Acceptor-Wechselwirkung beitragen.

Eingegangen am 4. Mai 1970 [A 788]
Übersetzt von Dipl.-Chem. Bernd Riberi, Aachen

Die Prinzipien der Konformationsanalyse (Nobel-Vortrag)^[**]

Von D. H. R. Barton^[*]

„Il y a trois périodes dans l'histoire de toute découverte. Quand elle est annoncée pour la première fois, les gens pensent que ce n'est pas vrai.

Puis, un peu plus tard, quand son exactitude leur paraît si flagrante qu'ils ne peuvent plus la nier, ils estiment que ce n'est pas important.

Après cela, si son importance devient assez manifeste, ils disent: en tout cas, ce n'est pas nouveau.“

William James

[*] Prof. Dr. D. H. R. Barton
Imperial College
London SW 7 (England)

Die große Bedeutung der Konformationsanalyse für die Chemie zeigte sich während der ersten zehn Jahre nach dem zweiten Weltkrieg. Deshalb gibt dieser Vortrag hauptsächlich eine Zusammenfassung eines Kapitels Chemiegeschichte und weniger einen Bericht über neuere Ergebnisse. Um den Wert der Konformationsanalyse einschätzen zu können, ist es sinnvoll, zunächst kurz auf die Entwicklung der Strukturtheorie der Organischen Chemie einzugehen.

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1970. — Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck dieser Übersetzung.

Dank der theoretischen Arbeiten von *Kekulé* und anderen Chemikern wurde es in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts möglich, jeder organischen Verbindung eine Konstitution zuzuordnen. Die Konstitution, die in der Mehrzahl der Fälle eindeutig ist, beschreibt, welche Atome eines Moleküls miteinander verbunden sind. Die Stereochemie spielt bei der Konstitution keine Rolle. Daß aber die Stereochemie der Moleküle ebenfalls von Bedeutung ist, zeigte die Entdeckung von Substanzen, die sich in ihren Eigenschaften deutlich voneinander unterscheiden, obwohl sie die gleiche Konstitution haben. *le Bel* und besonders *van't Hoff* lösten dieses Problem, indem sie – gleichfalls noch im 19. Jahrhundert – den Begriff der Konfiguration einführten.

Die Konfiguration eines Moleküls gegebener Struktur wird durch die räumliche Anordnung der Bindungen der Atome oder der Substituenten dieses Moleküls bestimmt. Für die Konfigurationen fast aller Verbindungen bedeutet dies die Anordnung von Substituenten an „unsymmetrisch substituierten Doppelbindungen“ oder an einem „Asymmetriezentrum“, normalerweise einem vier verschiedene Gruppen tragenden Kohlenstoffatom. Die Stereoisomerie, die auf diese Weise entsteht, bezeichnet man im ersten Fall als „geometrische Isomerie“, im zweiten als „optische Isomerie“. Die Zahl der möglichen Stereoisomeren gegebener Konfiguration beträgt $2^n \times 2^m = 2^{n+m}$, wobei n die Zahl der „unsymmetrisch substituierten Doppelbindungen“ und m die Zahl der „Asymmetriezentren“ ist. Diese Formel *van't Hoff's*, des ersten Gewinners eines Nobelpreises, ist auch heute nach fast hundert Jahren noch von grundlegender Bedeutung. Die organischen Chemiker haben an zahlreichen Verbindungen die Richtigkeit der Struktur- und Konfigurationstheorie demonstriert. Bislang sind ein bis zwei Millionen organische Verbindungen dargestellt worden, und wir können noch so viele Millionen synthetisieren wie benötigt werden.

van't Hoff hatte sehr genaue Vorstellungen über die Ursache des Erfolgs der Formel $2^n + m$. Sie beruht auf dem Konzept der „beschränkten“ Drehbarkeit um Doppelbindungen und der „freien“ Drehbarkeit um Einfachbindungen. Diese letzte Annahme war erforderlich, um zu erklären, weshalb die meisten „optischen Isomeren“ nicht ebenfalls in unendlich vielen isomeren Strukturen auftreten. Mit der „geometrischen Isomerie“ an Doppelbindungen wollen wir uns in diesem Vortrag nicht weiter beschäftigen. Die optische Isomerie beruht auf dem Chiralitätsprinzip, der Tatsache, daß ein Objekt und sein Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden können.

Daß die Drehbarkeit um Einfachbindungen tatsächlich nicht immer frei ist, konnten *Christie* und *Ken-*

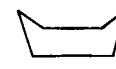
ner^[1], denen die Racematspaltung von 6,6'-Dinitrobi-phenyl-2,2'-dicarbonsäure (1) gelang, im Jahre 1922 zeigen. Ermöglicht wird diese Spaltung durch die voluminösen Substituenten an C-2, C-2', C-6 und C-6', die die Rotation um die zentrale C-C-Einfachbindung verhindern. Zahlreiche analoge Beispiele wurden in der Folgezeit untersucht^[2]. Abgesehen von diesen speziellen Verbindungen scheinen Rotationsbarrieren in organischen Molekülen jedoch für die organischen Chemiker der damaligen Zeit von untergeordneter Bedeutung gewesen zu sein, da es noch keine Techniken zum experimentellen Nachweis des Phänomens gab.

In den dreißiger Jahren stellten die Physikochemiker einen Unterschied zwischen der beobachteten und der berechneten Entropie von Äthan fest. Diese Diskrepanz konnte nur durch eine Energieschwelle, die die freie Rotation der beiden Methylgruppen einschränkt, erklärt werden. Ob jedoch diese Barriere durch Anziehungs- oder Abstoßungskräfte zwischen den Wasserstoffatomen der beiden Methylgruppen entsteht, war Gegenstand zahlreicher Dispute. Liegt aber eine derartige Rotationsbarriere im Äthanmolekül vor, dann sollten ähnliche Barrieren allgemein an aliphatischen und alicyclischen Verbindungen auftreten.

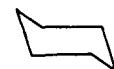
Das Problem ließ sich durch Untersuchungen am einfachen alicyclischen Kohlenwasserstoff Cyclohexan (2) und an einigen seiner Derivate klären. Schon seit vielen Jahren wußte man, daß für das Cyclohexanmolekül zwei von Baeyer-Spannung freie Formen denkbar sind: die Wannen- (3) und die Sesselform (4). Diese Unterscheidung war jedoch für den organischen Chemiker bedeutungslos, da er nicht wissen konnte, welche Form bevorzugt war und außerdem nicht vermutete,



(2)



(3)



(4)

daß die Bevorzugung einer Form chemische Konsequenzen hätte. Erst die grundlegenden Elektronenbeugungsuntersuchungen von *Hassel*^[3,4] zeigten klar, daß die Sesselform (4) immer bevorzugt ist. In dieser Konformation sind die Wasserstoffatome so weit wie möglich voneinander entfernt und entsprechen in ihrer Lage der „gestaffelten“ Form des Äthans und allgemein der aliphatischen Verbindungen. Ähnliche Überlegungen gelten auch für mittlere und große alicyclische Ringe^[5]. Man kann deshalb folgern, daß die Rotationsbarrieren in diesen Substanzen auf Abstoßungs- und nicht auf Anziehungskräften beruhen.

Statt der recht vagen Begriffe Wannen- und Sessel-form verwendet man besser einen Oberbegriff. Tatsächlich war das erforderliche Wort „Konformation“

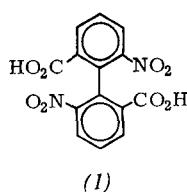
[1] G. H. Christie u. J. Kenner, J. Chem. Soc. 121, 614 (1922).

[2] E. L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds. McGraw-Hill, London 1962, S. 156ff.

[3] O. Hassel u. H. Viervoll, Acta Chem. Scand. 1, 149 (1947), und dort zit. Lit.

[4] O. Hassel u. B. Ottar, Acta Chem. Scand. 1, 929 (1947).

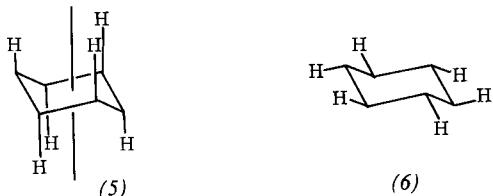
[5] V. Prelog, J. Chem. Soc. 1950, 420.



(1)

schon in der Zuckerchemie von *W. N. Haworth* benutzt worden [6]. Die allgemeinste Definition der Konformation lautet folgendermaßen [7]: „Die Konformationen eines Moleküls (definierter Konstitution und Konfiguration) sind diejenigen räumlichen Anordnungen der Atome des Moleküls, die sich nicht zur Deckung bringen lassen“. Diese Definition schließt Anordnungen mit Ringspannung sowie Bindungsdehnung oder -stauchung ein; sie ersetzt eine ältere Definition [8,9], die diese Phänomene ausschloß. Theoretisch haben also alle Moleküle eine unendlich große Anzahl von Konformationen. Glücklicherweise werden die Schwierigkeiten, die durch eine derartig umfassende Definition entstehen könnten, dadurch verringert, daß normalerweise nur einige der möglichen Konformationen energetisch begünstigt sind. Aus diesem Grund darf man von „Sessel“-, „Wannen“- oder „Twist-Wannen-Form“ (eine auf halbem Wege zwischen zwei Wannenformen liegende Konformation, vgl. [10]) des Cyclohexans reden, Konformationen, die alle frei von Baeyer-Spannung sind. Die Stabilität dieser Konformationen verringert sich in der Reihenfolge Sessel- > Twist-Wannen- > Wannen-Form.

Wie man leicht sieht, gibt es in der Sesselform des Cyclohexans zwei geometrisch verschiedene Arten von C–H-Bindungen [3,11]. Sechs der zwölf C–H-Bindungen sind parallel zur dreizähligen Symmetriechse angeordnet (5) und werden „axiale“ Bindungen genannt [12], und die anderen sechs (6) befinden sich ungefähr in einem Äquator um die Symmetriechse und



werden deshalb „äquatoriale“ C–H-Bindungen genannt. Bei der Einführung eines Substituenten in einen Cyclohexanring kann dieser eine Sesselkonformation einnehmen, in der sich der Substituent entweder in axialer oder in äquatorialer Position befindet. Da es aber zwischen axialen Gruppen auf nicht-bindenden Wechselwirkungen beruhende Abstoßungskräfte gibt, wird die Konformation mit äquatorialem Substituenten im allgemeinen bevorzugt [3,11]. In mehrfach substituierten Cyclohexanen ist die Konformation mit der maximalen Anzahl äquatorialer Substituenten bevor-

[6] *W. N. Haworth*: The Constitution of the Sugars. Arnold & Co., London 1929, S. 90.

[7] *D. H. R. Barton* u. *R. C. Cookson*, Quart. Rev. Chem. Soc. 10, 44 (1956).

[8] *D. H. R. Barton*, Experientia 6, 316 (1950).

[9] *D. H. R. Barton*, J. Chem. Soc. 1953, 1027.

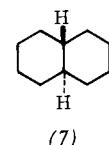
[10] *W. S. Johnson*, *V. J. Bauer*, *J. L. Musgrave*, *M. A. Frisch*, *L. H. Dreger* u. *W. N. Hubbard*, J. Amer. Chem. Soc. 83, 606 (1961).

[11] *C. W. Beckett*, *K. S. Pitzer* u. *R. Spitzer*, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2488 (1947).

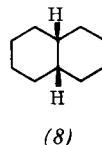
[12] *D. H. R. Barton*, *O. Hassel*, *K. S. Pitzer* u. *V. Prelog*, Nature 172, 1096 (1953); Science 119, 49 (1954).

zugt, vorausgesetzt, daß dipolare Wechselwirkungen nicht überwiegen.

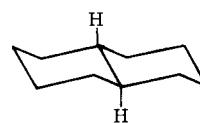
Wenn zwei Cyclohexanringe kondensiert sind, z. B. in den Konfigurationsisomeren *trans*- (7) und *cis*-Dekalin (8), können die Doppelsesselkonformationen (9) bzw. (10) auftreten. *Bastiansen* und *Hassel* [13] konnten zeigen, daß diese beiden Konformationen von den Molekülen tatsächlich bevorzugt werden, wie das unter Berücksichtigung nicht-bindender Wechselwirkungen zu erwarten ist.



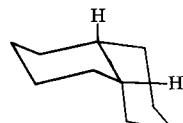
(7)



(8)

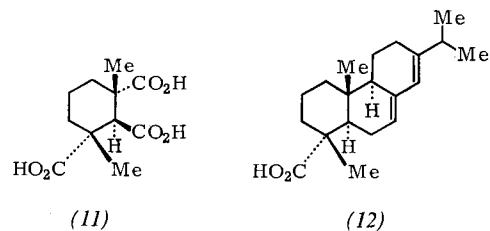


(9)



(10)

Ungefähr gleichzeitig mit diesen Arbeiten erschienen die ersten semi-empirischen, halbquantitativen Berechnungen nicht-bindender Wechselwirkungen in der Literatur [14]. Die Anwendung dieser Methoden auf Äthan, Cyclohexan, *trans*- und *cis*-Dekalin [15] lieferte Ergebnisse, die qualitativ mit den schon erwähnten Resultaten von *Hassel* und Mitarbeitern übereinstimmen. Um diese Berechnungen durchzuführen zu können, die vor der Einführung von Computern außerordentlich mühsam waren, wurden besondere Modelle entwickelt [16], die sich später bei der Ausarbeitung der Prinzipien der Konformationsanalyse als sehr nützlich erwiesen. Diese Modelle gestatteten auch eine auf der Konformationsanalyse beruhende Erklärung der Dissoziationskonstanten der Tricarbonsäure (11), die beim oxidativen Abbau der Abietinsäure (12) [17] entsteht. Dies war eines der ersten Beispiele für die Anwendung der Konformationsanalyse.



(11)

(12)

Die Zeit war jetzt reif für eine wesentlich breitere Anwendung der Konformationsanalyse. Als wir 1950 unsere Arbeit für die Experientia schrieben [8], war die

[13] *O. Bastiansen* u. *O. Hassel*, Nature 157, 765 (1946).

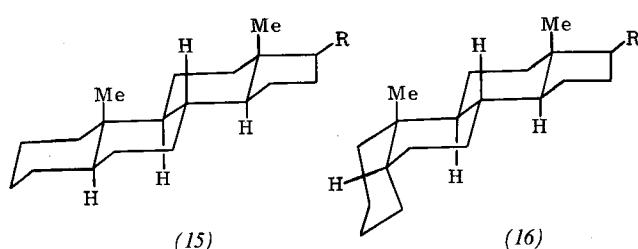
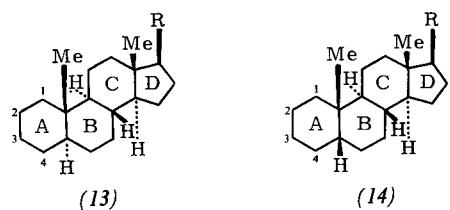
[14] *I. Dostrovsky*, *E. D. Hughes* u. *C. K. Ingold*, J. Chem. Soc. 1946, 173; *F. H. Westheimer* u. *J. E. Mayer*, J. Chem. Phys. 14, 733 (1946); *F. H. Westheimer*, ibid. 15, 252 (1947).

[15] *D. H. R. Barton*, J. Chem. Soc. 1948, 340.

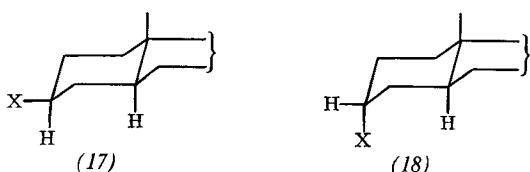
[16] *D. H. R. Barton*, Chem. Ind. (London) 1956, 1136.

[17] *D. H. R. Barton* u. *G. A. Schmeidler*, J. Chem. Soc. 1948, 1197.

Steroidchemie schon ein bedeutendes Gebiet der Chemie^[18], das gerade starke zusätzliche Impulse durch die Entdeckung der Bedeutung des Cortisons bekommen hatte. Es gab eine umfangreiche Literatur über stereochemische Tatsachen, die jedoch noch nicht im Hinblick auf ihre dreidimensionalen Aspekte interpretiert worden waren. Die meisten Steroide enthalten drei sechsgliedrige Ringe, an die *trans*-ständig ein fünfgliedriger Ring kondensiert ist. Die beiden häufigsten Konfigurationen sind in (13) und (14) dargestellt. Vorausgesetzt, daß die drei sechsgliedrigen Ringe in beiden Fällen die bevorzugte und einzigartige Dreisessel-Konformation



einnehmen, können (13) und (14) in dreidimensionaler Schreibweise als (15) bzw. (16) wiedergegeben werden. In der Steroidchemie bezeichnet man die Substituenten, die auf der gleichen Seite des Moleküls wie die beiden Methylgruppen stehen, als β - und diejenigen, die auf der gegenüberliegenden Seite stehen, als α -ständig. An das Steroidgerüst gebundene Substituenten haben also entweder eine α - oder eine β -Konfiguration; die jeweilige Anordnung der Substituenten kann mit den klassischen Methoden der Stereochemie (Ringbildung und -spaltung usf.) bestimmt werden. Von zentraler Bedeutung für die Anwendung der Konformationsanalyse auf Probleme der Steroidchemie ist die Tatsache, daß die besondere Art der Ringverknüpfung im Steroidgerüst die Konformation des gesamten Moleküls eindeutig festlegt; ein Substituent hat also eine definierte Konfiguration (α oder β) und Konformation (äquatorial oder axial). Da an einem gegebenen Kohlenstoffatom des Steroidsystems ein Substituent in äquatorialer Anordnung stabiler als in axialer sein wird, folgt, daß man bei einem Isomerenpaar die stabilere Konfiguration unmittelbar vorhersagen kann. Beispielsweise sollte ein 3β -substituiertes (= äquatoriales) *trans*-A/B-Steroid (17) stabiler sein als die ent-

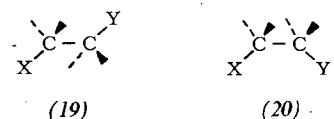


[18] L. F. Fieser u. M. Fieser: Natural Products related to Phenanthrene. Reinhold, New York 1949, 3. Aufl.

sprechende 3α -substituierte (= axiale) Verbindung (18). Diese Vermutung wird durch das Experiment bestätigt. Das gleiche Argument gilt für alle anderen substituierbaren Positionen in den sechsgliedrigen Ringen des Steroidgerüsts; im allgemeinen findet man gute Übereinstimmung mit dem Experiment. Auch bei anderen Molekülen, in denen starre all-Sesselformen vorliegen, z. B. bei Triterpenen, sind diese Prinzipien anwendbar.

Die relative Stabilität der Substituenten wird durch nichtbindende Abstoßungskräfte bestimmt (sterische Wechselwirkung). Aus diesem Grund kann man nicht nur vorhersagen, welches Isomere (α oder β) bei einer chemischen Reaktion entsteht, die aus mechanistischen Gründen das stabilere Produkt ergibt, sondern man kann auch ganz allgemein Reaktionen, deren Verlauf durch sterische Wechselwirkungen bestimmt wird, besser verstehen. Da beispielsweise bei der alkalischen Hydrolyse von Estern der Übergangszustand mehr Raum als der Grundzustand beansprucht, kann man voraussagen, daß das äquatoriale Isomere schneller als das axiale hydrolysiert. Dieses Prinzip gilt allgemein; es hilft deshalb bei Voraussagen über selektive Hydrolysereaktionen.

Jede chemische Reaktion verläuft über einen Übergangszustand; seine Geometrie ist in vielen Fällen genau festgelegt. Die bevorzugte geometrische Anordnung einer E_2 -Eliminierung^[19], bei der zwei an benachbarten Kohlenstoffatomen stehende Substituenten durch den Angriff eines Reagens gleichzeitig eliminiert werden, ist diejenige, in der sich die beiden Kohlenstoffatome und die beiden Substituenten X und Y in einer Ebene befinden. Es sind jedoch zwei Anordnungen möglich: entweder stehen die Substituenten in *anti*- (19) oder in *syn*-Stellung (20) zueinander.

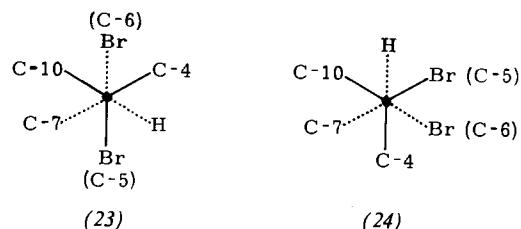
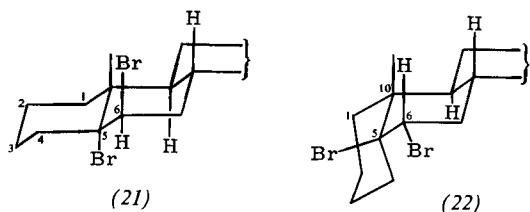


Während die letztere Geometrie bei Steroiden ohne Verzerrung einer Sesselkonformation nicht erreicht werden kann, liegen *trans*-1,2-diaxial substituierte Verbindungen, z. B. (21), nicht jedoch das entsprechende *trans*-1,2-diäquatorial substituierte Isomere (22), unweigerlich in der *anti*-Form (19) vor. Besonders deutlich werden diese geometrischen Zusammenhänge, wenn man entlang der C5-C6-Bindung blickt. Die Projektionen der Verbindungen (21) und (22) sind in (23) bzw. (24) dargestellt. Die bimolekulare E_2 -Eliminierung der beiden Bromatome durch Jodidionen [vgl. (25)^[20]] sollte also beim Dibromid (21) wesentlich schneller als beim Dibromid (22) verlaufen. Glücklicherweise konnten beide Verbindungen dargestellt und ihre Konfigurationen bestimmt werden^[21]. In

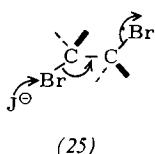
[19] M. L. Dhar, E. D. Hughes, C. K. Ingold, A. M. M. Mandour, G. A. Maw u. L. I. Woolf, J. Chem. Soc. 1948, 2093.

[20] W. G. Young, D. Pressman u. C. Coryell, J. Amer. Chem. Soc. 61, 1640 (1939); S. Winstein, D. Pressman u. W. G. Young, ibid. 61, 1646 (1939).

[21] D. H. R. Barton u. E. Miller, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1066 (1950).



Übereinstimmung mit der Vorhersage ist die Eliminierungsgeschwindigkeit des Dibromids (21) mehrere Zehnerpotenzen größer als die des Dibromids (22) [21].

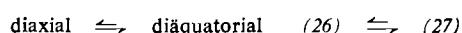


Dies war das erste Beispiel für ein Phänomen, das man später recht häufig bei Dibromiden sowie bei vielen anderen Verbindungen mit eliminierbaren funktionellen Gruppen beobachtet hat [22, 23]. Die geometrischen Anforderungen der Übergangszustände zahlreicher anderer Reaktionen können im allgemeinen an Steroiden oder anderen Molekülen mit fixierter Konformation ermittelt werden.

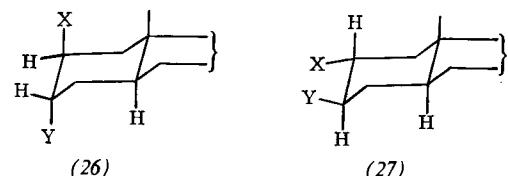
Den Nachbargruppeneffekt, der auch bei Steroiden recht häufig auftritt [24], kann man nur aufgrund konformationsanalytischer Überlegungen erklären (diaziale Beteiligung). Ähnlich verhält es sich mit der Öffnung kleiner Ringe, beispielsweise von Halogeniumionen [24, 25] oder von Epoxiden [9, 26], die hauptsächlich zu diaxialen, nicht jedoch zu di-equatorialen Produkten führt.

Läßt man eine Lösung des diaxialen Dibromids (21) bei Zimmertemperatur stehen, dann stellt sich spontan ein Gleichgewicht mit dem stabileren di-equatorialen Isomeren (22) ein. Diese Reaktion, die Umwandlung

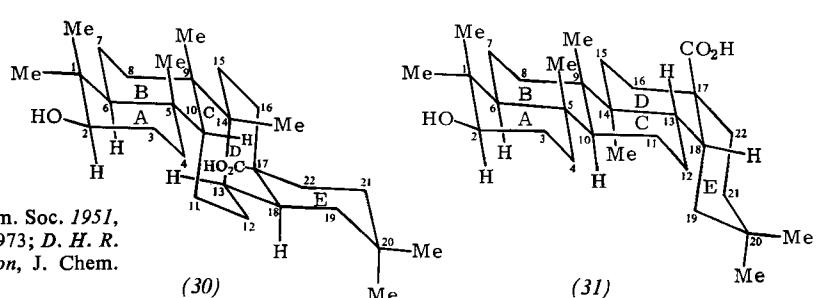
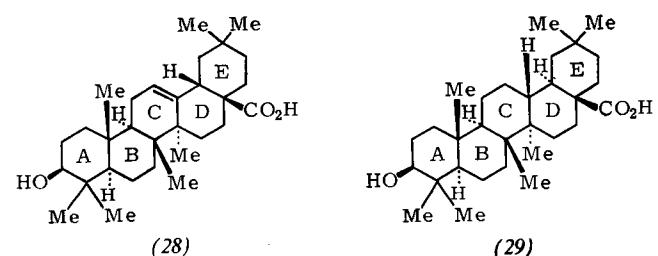
zweier axialer in zwei äquatoriale Kohlenstoff-Brom-Bindungen, wird allgemein bei 1,2-Dibromiden beobachtet [22, 23]. Nach unseren Vorstellungen sollte diese Umlagerung Teil einer allgemeinen Umlagerung



sein. Tatsächlich konnte die Richtigkeit dieser Annahmen durch geeignete Auswahl der Substituenten X und Y bewiesen werden [27–29]. In der Praxis kann man mit dieser Reaktion auf einfache Weise eine Sauerstofffunktion von einem Kohlenstoffatom zu einem benachbarten Kohlenstoffatom verschieben.



Bislang haben wir uns hauptsächlich mit der Korrelation von Asymmetriezentren bekannter Konfiguration mit ihren vorhergesagten Konformationen beschäftigt. Natürlich kann man auch in umgekehrter Reihenfolge vorgehen. Setzt man voraus, daß eine bestimmte Verbindung in einer *all*-Sesselkonformation vorliegt, kann man mit Hilfe obiger Überlegungen auf die Konfiguration der Verbindung schließen. Die Methode wurde erstmals in der Terpenchemie angewendet. Die natürlich vorkommende Oleanolsäure (28) hat acht Asymmetriezentren und kann also im Prinzip in $2^7 = 128$ racemischen Konfigurationen auftreten. In der Natur findet man jedoch nur eine einzige Konfiguration (+) oder (–). Da die Konformationsanalyse bei gesättigten sechsgliedrigen Ringen einfacher ist, untersuchten wir die gesättigte Oleananolsäure (29), die einem Racemat von $2^8 = 256$ möglichen racemischen Konfigurationen entspricht. Die Konforma-



[22] D. H. R. Barton u. W. J. Rosenfelder, J. Chem. Soc. 1951, 1048; D. H. R. Barton, Bull. Soc. Chim. Fr. 1956, 973; D. H. R. Barton, A. DaS. Campos-Neves u. R. C. Cookson, J. Chem. Soc. 1956, 3500.

[23] D. H. R. Barton u. A. J. Head, J. Chem. Soc. 1956, 932.

[24] G. H. Alt u. D. H. R. Barton, J. Chem. Soc. 1954, 4284.

[25] D. H. R. Barton, E. Miller u. H. T. Young, J. Chem. Soc. 1951, 2598.

[26] Siehe D. H. R. Barton u. G. A. Morrison, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 19, 165 (1961).

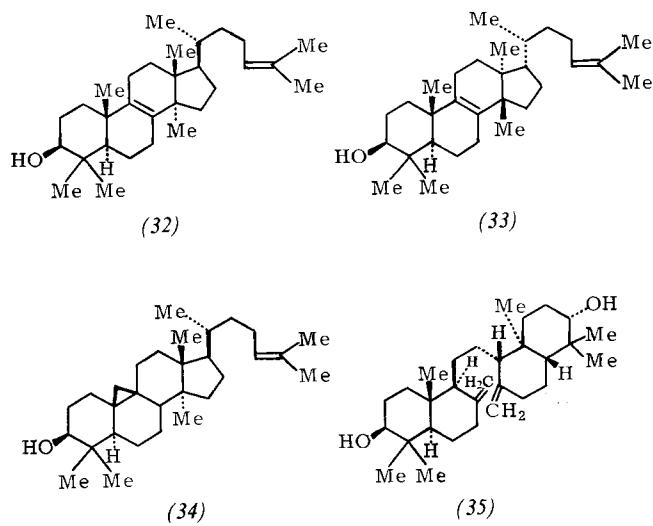
[27] D. H. R. Barton u. J. F. King, J. Chem. Soc. 1958, 4398.

[28] D. H. R. Barton, Svensk Kem. Tidskr. 71, 256 (1959); Suomen Kemistilehti 32, 27 (1959).

[29] J. F. King, R. G. Pews u. R. A. Simmons, Can. J. Chem. 41, 2187 (1963).

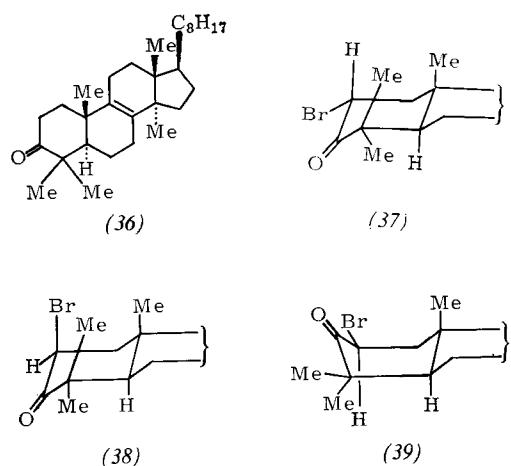
tionsanalyse erwies sich als so außerordentlich nützlich, daß das Problem der Konfigurationszuordnung durch alleinige Anwendung chemischer Methoden auf die Wahl zwischen den Alternativen (30) und (31) reduziert wurde^[30]. Eine später durchgeführte Röntgenstrukturanalyse zeigte dann, daß Formel (31), der die planare Schreibweise (29) entspricht, richtig ist^[31].

Durch Anwendung der Konformationsanalyse gelang die Konfigurationszuordnung bei typischen Triterpenen wie Lanosterin (32) [32], Euphol (33) [33], Cycloartenol (34) [34] und Onocerin (35) [35] gleichzeitig mit der Ermittlung ihrer Konstitution. Heutzutage lässt sich eine Röntgenstrukturanalyse natürlich so einfach



und so schnell durchführen, daß die Bestimmung einer Konfiguration durch Konformationsanalyse nicht mehr die Bedeutung wie früher hat. Diese Methode war jedoch in den frühen fünfziger Jahren wichtig und ist auch heute noch nützlich, wenn die zur Röntgenstrukturanalyse erforderlichen Geräte nicht zur Verfügung stehen. Die Röntgenstrukturanalyse hat den großen Vorteil, daß mit ihr gleichzeitig Konstitution, Konfiguration und die im Kristall vorherrschende Konformation bestimmt werden können. Im allgemeinen entspricht die im Kristall bevorzugte Konformation derjenigen, die man auf Grund einer Konformationsanalyse vorhersagen würde.

Bis 1957 kannte man keine Ausnahme von der Regel der bevorzugten Sesselkonformation von Molekülen, in denen die Konfigurationen der Asymmetriezentren eine Wahl zwischen Wannen- und Sesselform erlauben.



Bei Arbeiten [36] über die Bromierung von Lanostenon (36) wurden zwei Bromketone in 95- bzw. 5-proz. Ausbeute erhalten. Unter der Annahme, daß Ring A in einer Sesselkonformation vorliegt, sollten diese Verbindungen die 2α - (37) bzw. die 2β -Konfiguration (38) haben. Es konnte jedoch IR- und UV-spektroskopisch gezeigt werden, daß in *beiden* Isomeren das Bromatom äquatorial angeordnet ist. Weitere chemische Untersuchungen zeigten, daß die 2β -Bromverbindung die Wannen- (oder genauer die Twist-Wannen-)Konformation (39) besitzt. Diese erste Ausnahme von der normalerweise bevorzugten Konformation beruht auf den starken 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zwischen den Methylgruppen und dem Bromatom [vgl. (38)] sowie auf der Tatsache, daß Ring A ein trigonales Kohlenstoffatom (in der Carbonylgruppe) enthält. In späteren Arbeiten wurde diese konformative Anomalität eingehend untersucht [37] und ihre Realität durch NMR-spektroskopische Untersuchungen bewiesen [38].

Winstein und Holness^[39] und besonders Eliel^[40] geben der Konformationsanalyse eine quantitative Basis. Eliel, eine anerkannte Autorität auf diesem Gebiet, hat die Unterschiede der freien Energien axialer und äquatorialer Substituenten in sechsgliedrigen Ringen eingehend untersucht^[41]: Trotzdem warten noch einige subtile Konformationsprobleme bei Molekülen wie Steroiden und Triterpenen auf eine quantitative Deutung. Setzt man beispielsweise die Geschwindigkeit der Kondensation (unter schwach basischen Bedingungen) von Benzaldehyd mit Lanostenon (26) zum 2-Benzyliden-Derivat (40) gleich 100^[23,42], dann betragen die Reaktionsgeschwindigkeiten der einfache-

[36] D. H. R. Barton, D. A. Lewis u. J. F. McGhie, J. Chem. Soc. 1957, 2907.

[37] J. E. D. Levisalles, Bull. Soc. Chim. Fr. 1960, 551; M. Balasubramanian, Chem. Rev. 62, 591 (1962).

[38] R. J. Abraham u. J. S. E. Holker, J. Chem. Soc. 1963, 806.

[39] S. Winstein u. N. J. Holness, J. Amer. Chem. Soc. 77, 5562 (1955).

[40] Siehe *E. L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds*. McGraw-Hill, London 1962.

[41] *E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal u. G. A. Morrison: Conformational Analysis. Interscience, New York 1965.*

[42] D. H. R. Barton, *Experientia*, Suppl. II 1955, 121; D. H. R. Barton, A. J. Head u. P. J. May, *J. Chem. Soc.* 1957, 935; D. H. R. Barton, *Chem. & Ind.* 1957, 1000.

D. H. R. Barton, F. McCapra, P. J. May u. F. Thudium, ibid. 1960, 1297; D. H. R. Barton: Theoretical Organic Chemistry. The Kekulé Symposium 1958, 127.

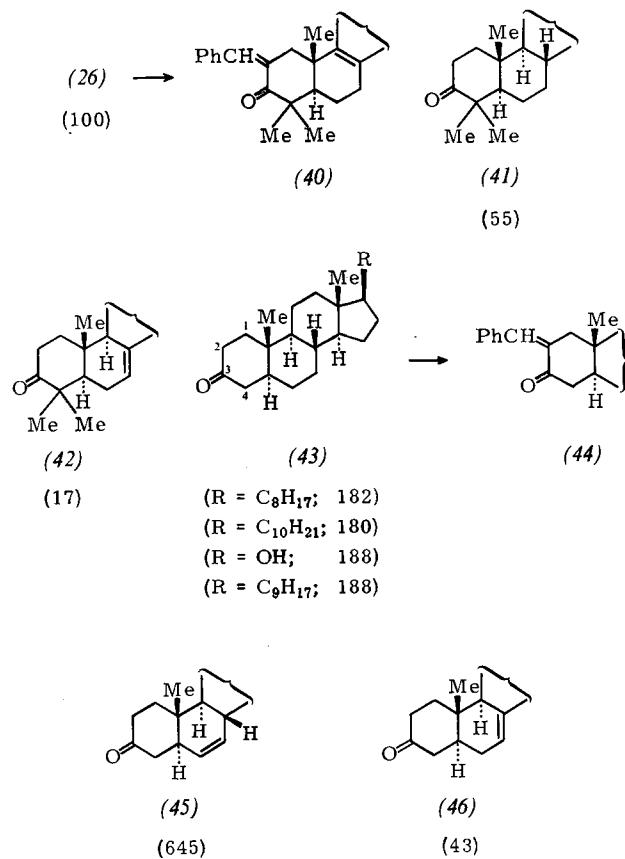
[30] *D. H. R. Barton u. N. J. Holness*, J. Chem. Soc. 1952, 78.
 [31] *A. M. Abel el Rehim u. C. H. Carlisle*, Chem. Ind. (London) 1954, 279.

[32] *W. Voser, M. V. Mijovic, H. Heusser, O. Jeger u. L. Ruzicka*, Helv. Chim. Acta 35, 2414 (1952); *C. S. Barnes, D. H. R. Barton, J. S. Fawcett u. B. R. Thomas*, J. Chem. Soc. 1953, 576.
 [33] *D. H. R. Barton, J. F. McGhie, M. K. Pradhan u. S. A. Knight*, Chem. Ind. (London) 1954, 1325; *J. Chem. Soc.* 1955, 876; *D. Arigoni, R. Viterbo, M. Dunnenberger, O. Jeger u. L. Ruzicka*, Helv. Chim. Acta 37, 2306 (1954).

[34] *D. H. R. Barton, J. E. Page u. E. W. Warnhoff*, J. Chem. Soc. 1954, 2715; *D. S. Irvine, J. A. Henry u. F. S. Spring*, ibid. 1955, 1316.

[35] D. H. R. Barton u. K. H. Overton, J. Chem. Soc. 1955, 2639.

chen, nicht-polaren Derivate Lanostanon (41) und des isomeren Olefins (42) 55 bzw. 17. Analog entsteht aus Cholestanon [(43); R = C₈H₁₇] das 2-Benzyliden-Derivat (44) mit einer relativen Reaktionsgeschwindigkeit von 182. Auch einige andere im fünfgliedrigen Ring substituierte Derivate (43) reagieren mit praktisch gleichen Geschwindigkeiten. Demgegenüber kondensieren die isomeren Olefine (45) und (46) mit Geschwindigkeiten von 645 bzw. 43. Die Änderung der Position einer (relativ) weit vom Reaktionszentrum entfernten Doppelbindung verursacht also eine 15-fache Veränderung der Geschwindigkeitskonstanten.



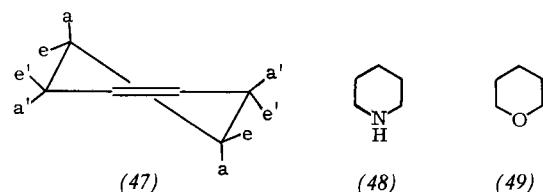
Unserer Meinung nach beruhen diese Ferneffekte auf der „konformativen Transmission“, wobei die durch Substituenten hervorgerufenen Änderungen der Bindungswinkel über weitaus größere Entfernungen im Molekül weitergeleitet werden als bislang angenommen wurde. Qualitative und semi-quantitative Erklärungen dieser Phänomene wurden vor einiger Zeit veröffentlicht [43].

Wie schon erwähnt, kann mit semi-empirischen Methoden die bevorzugte Konformation eines Moleküls berechnet werden. Nachdem heutzutage die zahllosen Rechenoperationen von Computern bewältigt werden, sind beträchtliche Fortschritte möglich geworden. Beispielsweise sind die bevorzugten Konformationen von alicyclischen Systemen mit mehr als sechs Ringgliedern berechnet worden. Diese Berechnungen sind zum

[43] M. Legrand, V. Delaroff u. J. Mathieu, Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 1346; R. Bucourt, ibid. 1962, 1983; 1963, 1262; M. J. T. Robinson u. W. B. Whalley, Tetrahedron 19, 2123 (1963); R. Baker u. J. Hudec, Chem. Commun. 1967, 891.

Verständnis des chemischen Verhaltens dieser Ringsysteme von großem Wert [44]. Zweifellos wird man in absehbarer Zeit auch die feineren Einzelheiten von Konformationen berechnen können (wie etwa die erwähnte konformative Transmission). Und schließlich wird man auch Phänomene wie die optische Aktivität, die optische Rotationsdispersion und den Circulardichroismus in quantitativer Hinsicht verstehen [45].

Obgleich die Prinzipien der Konformationsanalyse am deutlichsten an gesättigten, sechsgliedrigen Cyclohexansystemen demonstriert werden können, sind diese Gesetzmäßigkeiten auch zum Verständnis der Reaktionen ungesättigter und heterocyclischer Verbindungen von Wert. Beispielsweise kann man Cyclohexen die in (47) gezeigte Konformation mit äquatorialen



und axialen Wasserstoffatomen zuschreiben. Hier nehmen die mit einem Strich versehenen Wasserstoffatome quasi-äquatoriale und quasi-axiale Positionen ein [46]. Die Konformation des Cyclohexens ist leichter zu verändern als die des Cyclohexans, selbst wenn das Cyclohexen an andere Ringsysteme kondensiert ist. Trotzdem wird in der Konformationsanalyse das Symbol (47) als adäquate Beschreibung der wirklichen Verhältnisse angesehen.

Durch Einführung von Heteroatomen in einen Cyclohexanring – wie in Piperidin (48) oder Tetrahydropyran (49) – entstehen konformativische Probleme von beträchtlichem Interesse und großer Komplexität. So muß z. B. berücksichtigt werden, ob einsamen Elektronenpaaren ein „Volumen“ zukommt oder nicht. Wenn ja, ergibt sich das zusätzliche Problem, ob es größer oder kleiner als ein an ein Heteroatom gebundenes Wasserstoffatom ist [7]. Bei der Lösung derartiger Probleme hat sich rasch ein neues Gebiet der Konformationsanalyse entwickelt [41, 47].

Ursprünglich basierte die Entscheidung für eine bestimmte Konformation eines Moleküls im wesentlichen auf Erkenntnissen, die man durch Untersuchungen über die Elektronenbeugung einfacher Moleküle erhalten hatte. Heutzutage ist die Röntgenstrukturanalyse eine genaue und schnelle Methode zur Ermittlung der Konformation eines Moleküls im Kristallgitter. Diese Konformation entspricht im allgemeinen auch derjenigen, die das Molekül in Lösung

[44] J. B. Hendrickson, J. Amer. Chem. Soc. 83, 4537 (1961); siehe auch N. L. Allinger, ibid. 81, 5727 (1959); R. Pauncz u. D. Ginsburg, Tetrahedron 9, 40 (1960).

[45] C. Djerassi: Optical Rotatory Dispersion. McGraw-Hill, New York 1960; W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moskowitz, W. Klyne u. C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. 83, 4013 (1961); G. Snatzke: Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry. Heyden, London 1967; J. Hudec, J. Chem. Soc., im Druck.

[46] D. H. R. Barton, R. C. Cookson, W. Klyne u. C. W. Shopee, Chem. Ind. (London) 1954, 21.

[47] F. G. Riddell, Quart. Rev. Chem. Soc. 21, 364 (1967).

bevorzugt. Neben der Röntgenstrukturanalyse hat sich jedoch im vergangenen Jahrzehnt eine andere physikalische Methode, die kernmagnetische Resonanzspektroskopie, als außerordentlich nützlich zur Konformationsbestimmung bei gelösten Stoffen erwiesen. In zahlreichen Fällen konnten äußerst detaillierte Konformationsanalysen durchgeführt werden. Ein einfaches Beispiel, das große Folgen für die Kohlenhydratchemiker hatte, ist die Arbeit von Lemieux und seinen Kollegen [48].

Bei einer Enzymreaktion reagiert ein großes Molekül – das Enzym – mit einem relativ kleinen Partner, dem Substrat. Um die Wirkungsweise eines Enzyms vollständig zu verstehen, muß man die Konformationen des Substrats und des Enzyms sowie die Reaktivität der funktionellen Gruppen kennen. Wir sind

[48] R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein u. W. G. Schneider, J. Amer. Chem. Soc. 80, 6098 (1958).

heutzutage so weit, daß wir für die meisten Substrate die in einer bestimmten Reaktion bevorzugte Konformation beschreiben können. Die Konformationen von Steroid-Substraten wird man schon in sehr naher Zukunft sehr genau bestimmen können, und dieses Wissen muß zu wichtigen Konsequenzen in der Biologie führen.

Daß vor kurzem zwei ausgezeichnete Monographien über die Konformationsanalyse erschienen sind [41, 49], die unser gegenwärtiges Wissen über dieses Gebiet zusammenfassen, ist ein Beweis, daß die Konformationsanalyse inzwischen mündig geworden ist. Im Rückblick ist es interessant, festzustellen, wie eine Hypothese als Samenkorn sich zu einem Baum des Wissens entwickelt hat.

Eingegangen am 25. Februar 1970 [A 789]
Übersetzt von Dr. Henning Hopf, Karlsruhe

[49] M. Hanack: Conformation Theory. Academic Press, New York 1965.

ZUSCHRIFTEN

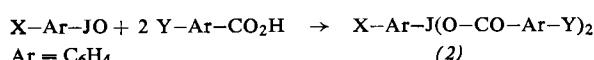
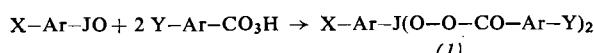
Synthese und Reaktionen substituierter (Dibenzoyldioxyjod)benzole, einer neuen Klasse organischer Oxidantien^[**]

Von Božo Plesničar und Glen A. Russell^[*]

Durch Reaktion von Jodosylbenzolen mit substituierten Perbenzoësäuren in Chloroform/Methanol (8:1) bei 0 °C bilden sich die sehr reaktiven (Dibenzoyldioxyjod)benzole (1) mit dreiwertigem Jod.

Die Verbindungen (1) sind farblose oder gelbe amorphe Substanzen, die bei 80–120 °C detonieren und die schon bei Raumtemperatur im festen Zustand zu Selbstentzündung und zum Detonieren neigen. 1 mol (1) setzt mit Jodidionen 3 mol Jod frei.

In der Tabelle sind die physikalischen Eigenschaften der Verbindungen (1) und der entsprechenden sauerstoffärmeren (Dibenzoyloxyjod)benzole (2) [erhalten aus Jodosylbenzolen und Benzoësäuren in Chloroform/Methanol (5:1)] zusammengestellt.

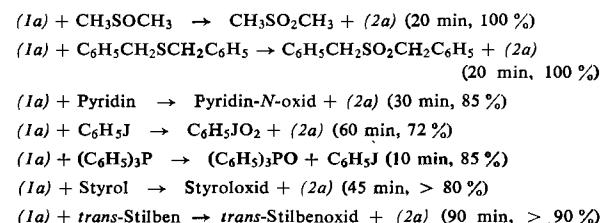


X	Y	Ausb. (%)	Fp (°C)	vCO (cm ⁻¹) [a]	Akt. Sauerstoff (%)	
					ber.	gef. [b]
(1)	H	m-Cl	70	93 (Zers.)	1744st, 1725st	8.77
(2)	H	m-Cl	60	136–137	1650st, 1630s	3.10
(1)	H	p-NO ₂	70	115 (Zers.)	1749st, 1729st	8.44
(2)	H	p-NO ₂	63	211–212 [c]	1651	2.98
(1)	p-Cl	m-Cl	83	78 (Zers.)	1735st, 1720st	8.25
(2)	p-Cl	m-Cl	58	164–165	1655st, 1630s	2.91
(1)	p-Cl	p-NO ₂	70	103 (Zers.)	1747st, 1726st	7.94
(2)	p-Cl	p-NO ₂	49	213–214	1665s, 1642st	2.80
(1)	o-CH ₃	p-NO ₂	79	98 (Zers.)	1740	8.24
						8.3

[a] In Nujol. [b] Jodometrisch bestimmt. [c] Fp = 209 °C [1].

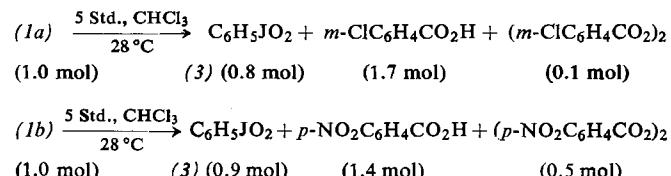
Zu unserer Überraschung ließen sich die (Dibenzoyldioxyjod)benzole (1) isolieren. Sie sind wirkungsvollere Oxidantien als die Peroxysäuren. Darüber hinaus scheinen sie an Substrate wie Sulfide oder Jodbenzole zwei Sauerstoffatome

zu übertragen (Schema 1). (1) geht dabei in (2) über; Ausnahmen sind die Oxidation des Jodidions (s.o.) und des Triphenylphosphins, bei der Jodbenzol entsteht. Dibenzylsulfid und Jodbenzol werden selbst bei großem Substratüberschluß zum Sulfon bzw. zu Jodylbenzol oxidiert. Die Reaktionen wurden NMR-spektroskopisch verfolgt.



Schema 1. Reaktionen von [Bis(m-chlorbenzoyldioxyjod)benzol (1a) bei 28 °C in CH₂Cl₂, 20 % Überschluß an (1a) [unter der Annahme berechnet, daß (1a) zwei aktive Sauerstoffatome enthält].

Die schlechte Löslichkeit der (Dibenzoyldioxyjod)benzole (1) erschwerte die Untersuchung der Zersetzung in homogener Phase. 0.02 M Lösungen von (1a) oder (1b) in Dichlormethan/Chloroform lieferten nach einigen Stunden bei Raumtemperatur Jodylbenzol (3), das Diaroylperoxid und die Arenkarbonsäure. In Chloroform verlief die Zersetzung schneller als in Dichlormethan; das Biphenyl oder Kohlenstoffdioxid wurden nicht entdeckt. Dies legt nahe, daß die (Dibenzoyldioxyjod)benzole (1) sich ausgezeichnet zum Abfangen von Aroyloxy-Radikalen eignen. Die Hydrolyse der Verbindungen (1) durch Feuchtigkeitsspuren kann zwar zu Komplikationen führen^[2], doch halten wir eine homolytische Zersetzung für den wahrscheinlichsten Weg.



Allgemeine Arbeitsvorschrift für (Dibenzoyldioxyjod)benzole (1)

Die substituierte Perbenzoësäure (15 mmol) löst man bei 0–5 °C in 100 ml Chloroform/Methanol (8:1) und setzt unter Röhren Jodosylbenzol (5 mmol) zu. Nach 15 min Röhren