

Ungewöhnlich hohe Rotationsbarrieren am tetraedrischen Kohlenstoffatom

Von Michinori Ōki

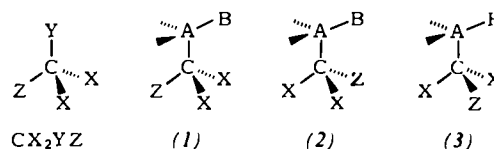
Durch Rotation um CC-Einfachbindungen in geeignet substituierten Verbindungen kommen Rotationsisomere (auch Rotamere genannt) zustande, die sich getrennt isolieren lassen, wenn die Rotationsbarriere hoch genug ist. In diesem Aufsatz werden Triptycen- und Fluoren-Derivate besprochen, deren Rotationsbarrieren um 30 kcal/mol liegen.

1. Einleitung

Die gehinderte Rotation um Einfachbindungen ist ein altes Problem, dem heute wieder neues Interesse entgegengebracht wird. Die klassischen Arbeiten von *van't Hoff* und *Le Bel* gaben besonders in einem Punkt Anlaß zur Kritik: Die von der „Tetraeder-Theorie“ geforderten Rotationsisomere waren nicht zu isolieren. Um der Kritik entgegenzutreten, wurde eine freie Drehbarkeit um Einfachbindungen angenommen^[1]. Erst 1936 entstand schließlich das Konzept der gehinderten Rotation für Moleküle vom Typ des Äthans^[2].

Aus der Theorie der Rotationspotentiale ergeben sich drei Energieminima; es sollten sich daher drei Rotamere (in der gestaffelten Anordnung) unter der Voraussetzung isolieren lassen, daß die Rotationsbehinderung eine zu rasche Isomerisierung unterbindet. Das einfachste Beispiel für die Verwirklichung dieses Konzepts ist ein Molekül vom Typ CX_2YZ . Obwohl hier kein Asymmetriezentrum vorliegt, sollte sich eine solche Verbindung in Enantiomere trennen lassen – vorausgesetzt natürlich, daß die Isomerisierungsschwelle hoch genug ist, und entweder Y oder Z, über ein tetraedrisches Atom an den zentralen Kohlenstoff gebunden, keine dreizählige

ge Symmetrie besitzen. Dies trifft für die Tetraeder-Anordnungen (1)–(3) zu, in denen $-Y$ durch $\geq A-B$ ersetzt ist.



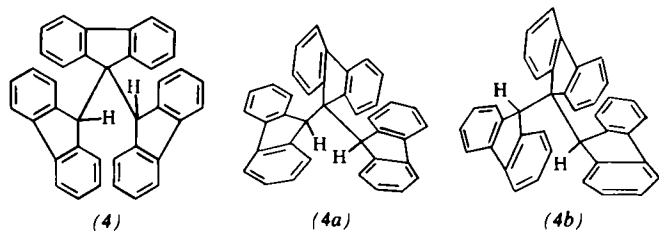
(1) hat C_{2v} -Symmetrie und ist nicht chiral, (2) und (3) hingegen haben keine Spiegelebene und sind chiral. Erfüllt ein Molekül vom Typ CX_2YZ diese Symmetriebedingungen, so sollte es in einer *meso*- sowie (+)- und (–)-Form existieren.

Ist Y oder Z an das zentrale Kohlenstoffatom über ein trigonales Atom gebunden und hat keine Symmetrieebene außer der durch die drei Bindungen gegebene, so erhält man stereochemisch zwei Möglichkeiten: Wenn die ekliptische (verdeckte) Form die stabilere ist, so sind zwei *meso*-Formen sowie zwei Enantiomerenpaare denkbar. Wird eine ekliptische Anordnung vermieden, so sind wenigstens drei Enantiomerenpaare möglich.

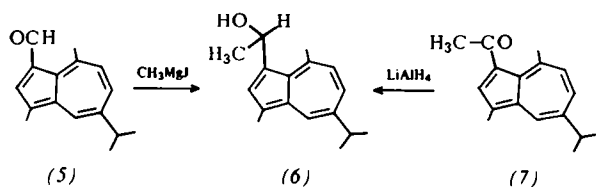
Es gibt einige verstreute Arbeiten, in denen die Existenz stabiler Rotamere gefordert wurde. Bereits 1955 schrieb *Suzuki* das Auftreten zweier Formen des 9,9-Bis(9-fluorenyl)fluorens (4) der gehinderten Rotation zu^[3] und ordnete ihnen später aufgrund spektroskopischer Befunde die *s-cis,s-cis*- (4a) und *s-cis,s-trans*-Struktur (4b) zu^[4]. Von dieser Verbindung gibt es jedoch insgesamt sechs mögliche Rotationsisomere: Eine

[*] Prof. Dr. M. Ōki
Department of Chemistry, Faculty of Science
The University of Tokyo
Tokyo 113 (Japan)

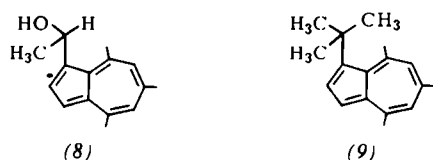
trans,trans- (*ap,ap*)^[*], zwei *cis,trans*- (+ *sc,ap* und - *sc,ap*) sowie drei *cis,cis*-Formen (+ *sc*, + *sc* und zwei + *sc*, - *sc*)^[*].



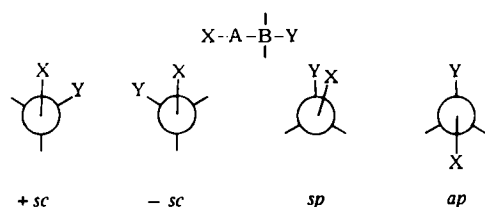
Ukita et al. gelang die Isolierung zweier Isomere der Verbindung (6)^[5]. Das eine wurde durch Reaktion von *s*-Guajazulen-1-carbaldehyd (5) mit Methylmagnesiumjodid, das andere durch Reduktion von 1-Acetyl-*s*-guajazulen (7) mit Lithiumtetrahydridoaluminat dargestellt. Die durch Reduktion erhaltene Form veränderte sich leicht beim Erwärmen, während die andere sich als stabil erwies. Nach Meinung der Autoren waren diese Ergebnisse am besten mit dem Vorliegen von Rotameren zu interpretieren. Durch den Angriff der Grignard-Verbindung bzw. des Hydrid-Ions von der jeweils am wenigsten gehinderten Seite sollten verschiedene Isomere gebildet werden.



Eine spätere Untersuchung an Verbindungen mit ähnlichen sterischen Verhältnissen zeigte jedoch, daß diese Rotationsisomere bestenfalls im kristallinen Zustand vorhanden sind. Eine ¹H-NMR-Untersuchung von (8) ergab, daß die Signalaufspaltung erst bei -70°C beginnt; obwohl verschiedene (polymorphe) Formen isoliert worden waren, erwiesen sich die Raumtemperatur-Spektren als gleich^[6]. Selbst beim Azulen (9) wurde bei -25°C lediglich eine Linienverbreiterung gefunden.

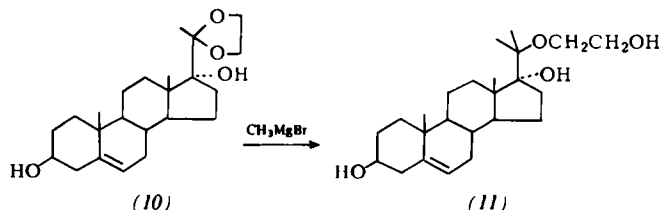


[*] Die hier verwendeten Bezeichnungen *sc* (synclinal), *sp* (synperiplanar) und *ap* (antiperiplanar) für Konformationen geben Ausmaß und Richtung der Torsion um eine *sp*³-*sp*²- oder *sp*³-*sp*³-Bindung an (vgl. IUPAC 1968 Tentative Rules, Section E, Fundamental Stereochemistry; J. Org. Chem. 35, 2849 (1970)). *sc* entspricht einem Torsionswinkel von ca. 60°, + und - bedeuten, daß das vornstehende Atom X im Uhrzeigersinn bzw. entgegen dem Uhrzeigersinn gedreht werden muß, um das Atom Y in der Newman-Projektion zu verdecken. *sp* und *ap* entsprechen Torsionswinkeln von ca. 0 bzw. ca. 180°.

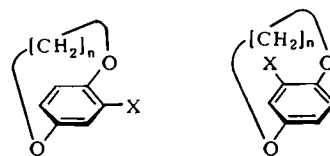


Zur Auswahl der Bezugsatome X und Y muß ggf. die Sequenzregel herangezogen werden (siehe R. S. Cahn, C. Ingold u. V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 5, 385, 511 (1966)).

Kohen et al. behandelten das Steroidketal (10) mit Methylmagnesiumbromid und erhielten zwei Formen von (11), die sich in ihren Schmelzpunkten, ¹H-NMR-Spektren und dem optischen Drehvermögen unterschieden. Die Autoren schrieben ihre Beobachtungen der Rotationsisomerie zu^[7], versäumten aber, die Isomere zu äquilibrieren. Es hätte mehr überzeugt, wenn eine Isomerisierung durchgeführt oder gar das dritte Isomer isoliert worden wäre.



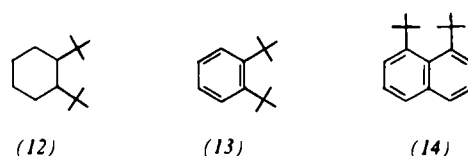
Die klassische Arbeit über die Trennung von [n]Paracyclophanen in die Enantiomere^[8] ist ein schönes Beispiel für die Isolierung von Rotameren. Bei den Cyclophanen sind jedoch die Rotationen um mehrere *sp*³-*sp*²-Bindungen eingeschränkt. Die Cyclophane unterscheiden sich daher von den hier interessierenden Molekülen und sollen nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden. Die Formeln zeigen atropisomere [n]Paracyclophane.



Bei den klassischen Untersuchungen wurden Verbindungen mit polymorphem Charakter entweder zufällig gefunden oder nach Molekülmodell-Betrachtungen ausgewählt. Die noch recht junge dynamische NMR-Spektroskopie (DNMR) ermöglichte es, Rotationsbarrieren systematisch zu untersuchen und auch mit Hilfe von bekannten Daten^[9] vorherzusagen. Der vorliegende Aufsatz gibt eine Übersicht über dieses Gebiet der Chemie und beschreibt die jüngste Entwicklung der Kombination von dynamischer Kernresonanz und klassischen Methoden zur Charakterisierung von Rotationsisomeren. Darüber hinaus werden einige wichtige Aspekte der Stereochemie beschrieben, die sich bei der Suche nach stabilen Rotameren ergaben.

2. Allgemeine Betrachtungen

Hohe Rotationsbarrieren scheinen nicht nur einen energiereichen Übergangszustand für die Rotation zu erfordern, sondern auch einen energetisch niedrigen Grundzustand. Ein energiereicher Übergangszustand ist häufig bereits mit einem hohen Energieniveau des Grundzustandes verbunden, wodurch notwendigerweise die Rotationsbarriere gesenkt wird. Dies scheint auch für die trotz der räumlichen Überfüllung im



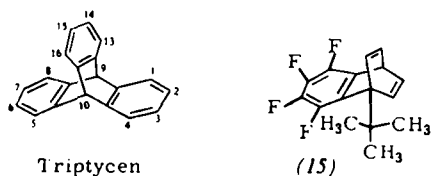
Übergangszustand recht niedrigen Rotationsbarrieren in den Derivaten des *cis*-1,2-Di-*tert*-butylcyclohexans (12)^[10], 1,2-

Di-*tert*-butylbenzols (13)^[11] und 1,8-Di-*tert*-butylnaphthalins (14)^[12] zu gelten. Mit dem gleichen Argument kann die leichte Isomerisierung der Rotamere in den Azulen-Derivaten (6), (8) und (9) gedeutet werden.

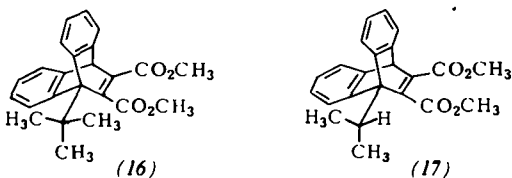
3. Gehinderte Rotation um sp^3-sp^3 -Bindungen

3.1. Isolierung von Rotationsisomeren

Eine Möglichkeit, hohe Rotationsbarrieren zu realisieren, ist bei den Triptycenen gegeben, die synthetisch gut zugänglich sind. Im 1H -NMR-Spektrum des an Triptycen erinnernden Moleküls (15) fand man für die *tert*-Butylprotonen zwei getrennte Signale der relativen Intensität 2:1^[13], die bei 120°C zu koaleszieren beginnen.

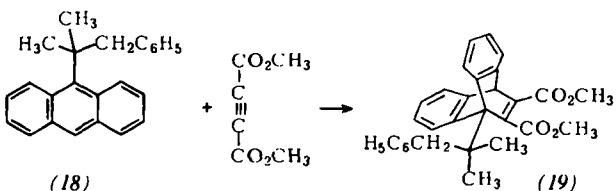


Die Rotationsbarriere ist nicht angegeben; mit der Differenz der chemischen Verschiebungen ($\Delta\nu$) und der Koaleszenztemperatur (T_c) läßt sich die Freie Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger zu ca. 20 kcal/mol abschätzen. Bei der in der Folge synthetisierten Verbindung (16) fand man im 1H -NMR-Spektrum für die *tert*-Butylprotonen wie erwartet zwei isolierte Signale; es war jedoch bei 132°C weder Koaleszenz noch Linienverbreiterung zu erkennen – die Rotationsbarriere dürfte höher als 25 kcal/mol sein^[14]. Legt man für den Frequenzfaktor A der Arrhenius-Gleichung einen für innere Rotationen üblichen Wert von $10^{13} s^{-1}$ zugrunde, so ergibt sich, daß stabile Rotamere (mit einer mittleren Lebensdauer von 1 h) nur dann isoliert werden können, wenn die Aktivierungsenergie für die Rotation wenigstens ca. 23 kcal/mol beträgt. Die sterische Rotationsbehinderung im Triptycen-Analogon (16) ist also groß genug, um die Trennung und Isolierung stabiler Rotamere zu gestatten.



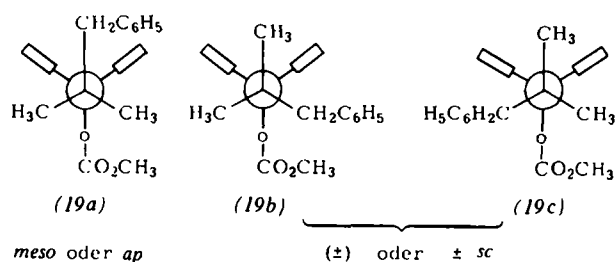
Da die *tert*-Butylgruppe eine dreizählige Symmetrieachse besitzt, was zu nicht unterscheidbaren Rotameren führt, wurde sie durch den Isopropylrest ersetzt. Es gelang jedoch nicht, (17) in stabile Rotamere zu trennen – in diesem System beträgt die Aktivierungsenergie für die Rotation nur 15 kcal/mol^[14].

Aus diesen Befunden war zu entnehmen, daß stabile Rotamere dann zu erhalten sein mußten, wenn der Substituent am Brückenkopf des ätheno-überbrückten Anthracengerüsts so

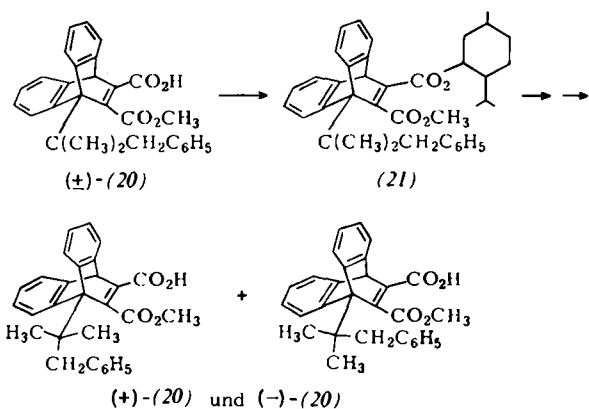


raumerfüllend wie eine *tert*-Butylgruppe ist, jedoch keine dreizählige Symmetrie aufweist. Daher wurde (19) mit einer Benzyl- anstelle einer Methylgruppe synthetisiert^[15], und zwar durch glatte Diels-Alder-Reaktion aus (18).

Das 1H -NMR-Spektrum des so erhaltenen Esters zeigte für die Protonen der geminalen Methylgruppen lediglich ein Signal. Erhitzt man (19) aber in Chlorbenzol, so bildet sich in zunehmendem Maße ein zweites Isomer, das an den beiden Methylsignalen und den Signalen der nun nicht mehr äquivalenten benzyllischen Methylenprotonen zu erkennen ist. Damit ist bewiesen, daß die durch Diels-Alder-Reaktion gewonnene Verbindung (19) *meso*-konfiguriert war [vgl. (19a)]: Beide Methylgruppen befinden sich in gleicher chemischer Umgebung. Das beim Erhitzen aus (19a) erhaltene Isomer muß wegen der Nichtäquivalenz der Methylgruppen die (\pm)-Form [(19b) und (19c)] sein. Die Nichtäquivalenz der (diastereotopen) geminalen Benzylprotonen ist durch die unmittelbare Nachbarschaft zum Chiralitätszentrum zu erklären.

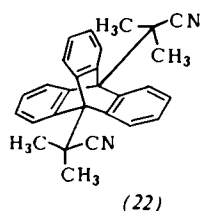


Die Rotamere von (19) wurden nach Hydrolyse zur Monocarbonsäure isoliert; die Enantiomertrennung gelang durch fraktionierende Kristallisation des (–)-Menthylesters (21). Die Monocarbonsäure dürfte die Struktur (20) haben, da die weitere Hydrolyse – wohl aus sterischen Gründen – erschwert ist. Alle drei Formen von (20) sind bei Raumtemperatur stabil und haben folgende charakteristische Eigenschaften: *meso*-(20): $F_p = 223-225^\circ C$; (+)-(-)(20): $F_p = 188-190^\circ C$, $[\alpha]_D^{32} = +24.8^\circ$ ($CHCl_3$); (–)-(-)(20): $F_p = 188-190^\circ C$, $[\alpha]_D^{32} = -24.6^\circ$ ($CHCl_3$)^[16].

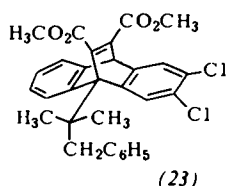


Nach der Trennung der Rotationsisomere von (19) erschienen einige weitere Arbeiten mit ähnlichen Ergebnissen. Iwamura isolierte C_2 - und C_{2v} -Isomere von (22)^[17], Yamamoto und Ōki gelang die Trennung der drei Rotamere von (23) auf chromatographischem Wege^[18]. Diese Verbindungen sind Diastereomere, obwohl sie nur ein asymmetrisches C-Atom enthalten.

In diesem Zusammenhang sei besonders auf die stereoselektive Bildung von (23) hingewiesen, ein Phänomen, das bereits

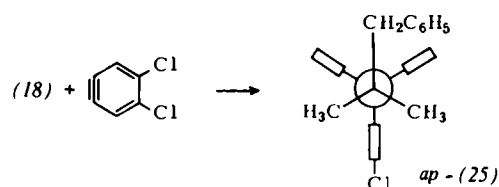
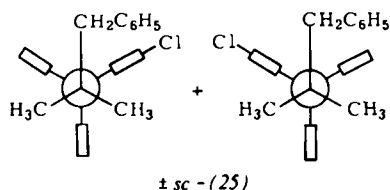
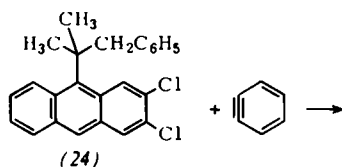
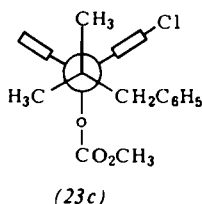
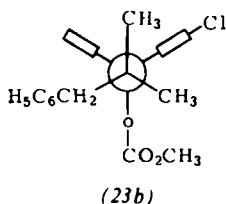
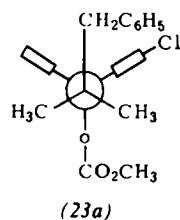


nur C_{2v} -Form abgebildet



nur *ap*-Form abgebildet

bei der Darstellung von (19) beobachtet worden war. Auch die Diels-Alder-Reaktion von (24) mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester ergab ausschließlich das *ap*-Isomer (23a); die anderen Rotamere (23b) und (23c) wurden erst nach der Gleichgewichtseinstellung gewonnen.



Die Halbwertszeiten betragen für diese Verbindungen bei Raumtemperatur mehr als 1000 Jahre; unter diesen Bedingungen sind sie also sehr stabil.

Tabelle 1. Einige der höchsten Barrieren für innere Rotationen.

Verb.	E_a [kcal/mol]	$\log A$	Lit.
(19)	33.2	13.3	[16]
(22)	37.7	13	[17]
(25)	33.6	11.7	[19]

Das Triptycengerüst scheint ideal für die Realisierung hoher Rotationsbarrieren: Im Grundzustand ruhen die Methylreste der *tert*-Butylgruppe bequem zwischen den drei Benzolringen, der Übergangszustand aber wird durch seine hohen sterischen Ansprüche äußerst energiereich.

Die Aktivierungsbarriere sollte sich dann senken lassen, wenn die Benzenobrücke – wie in (19) – durch eine Ätheno-Brücke ersetzt wird. Das Diels-Alder-Addukt (26) aus 1-*tert*-Butylnaphthalin und Tetrachlordidehydrobenzol zeigt aber bis 200°C keine Linienverbreiterung^[20], was auf eine Aktivierungsenergie von mehr als 25 kcal/mol schließen läßt. Auch wenn man berücksichtigt, daß die Tetrachlorbenzenogruppe die Barriere anheben sollte (vgl. Abschnitt 3.4), ist dieses Ergebnis ein Hinweis dafür, daß auch das Ätheno-anthracengerüst eine hohe Rotationsbarriere erzwingt.

Der Ersatz der Benzeno- durch eine Epoxybrücke hingegen verringert die Aktivierungsschwelle. Die ^1H -NMR-Signale der Methylprotonen von (27) erscheinen bei Raumtemperatur als scharfe Singulets, die sich bei tieferen Temperaturen verbreitern und schließlich in drei Signale gleicher Intensität aufspalten. Eine vollständige Linienformanalyse mit Hilfe der modifizierten Bloch-Gleichung ergab befriedigende kinetische Parameter, die in Tabelle 2 zusammengestellt sind^[21]. Offen-

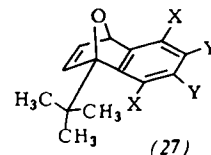
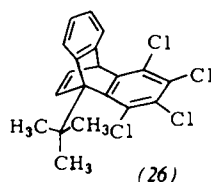


Tabelle 2. Kinetische Parameter der Rotation der *tert*-Butylgruppe in (27) (bei $T = 25^\circ\text{C}$).

Substituent		ΔG^\ddagger [kcal/mol]	ΔH^\ddagger [kcal/mol]	ΔS^\ddagger [cal $\text{K}^{-1} \text{mol}^{-1}$]	E_a [kcal/mol]
X	Y				
H	H	9.9 ± 1.0	7.1 ± 0.6	-9.4 ± 2.3	7.7 ± 0.6
CH_3O	H	11.4 ± 1.0	10.2 ± 0.5	-4.1 ± 1.0	10.8 ± 0.5
F	F	11.1 ± 1.0	7.6 ± 1.0	-11.8 ± 1.0	8.2 ± 1.0
Cl	Cl	12.0 ± 0.9	10.1 ± 0.6	-6.5 ± 1.0	10.7 ± 0.6
Br	Br	11.1 ± 0.8	12.4 ± 0.4	4.5 ± 1.6	13.0 ± 0.4

Mit dieser Technik gelang es nun, $\pm sc$ - und *ap*-Verbindungen des 2,3-Dichlor-9-(α,α -dimethylphenäthyl)triptycens (25) getrennt zu synthetisieren^[19]. Die Reaktion von (18) mit 4,5-Dichlordidehydrobenzol führt zur *ap*-Form [*ap*-(25)], während (24) mit Didehydrobenzol ausschließlich zu $\pm sc$ -(25) reagiert.

3.2. Einfluß des Brückensystems auf die Rotationsbarriere

Einige der höchsten Aktivierungsschwellen für Rotationen um CC-Einfachbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

sichtlich werden die Barrieren durch die Substituenten X und Y des Benzolringes beeinflusst, wenn auch nur in begrenztem Umfang. Die Höhe der Rotationsbarriere scheint somit in erster Linie von der Art der Brücke abzuhängen.

3.3. Einfluß der Brückenkopsubstituenten

Die deutliche Senkung der Aktivierungsbarriere beim Übergang von der *tert*-Butyl- zur Isopropylgruppe ist bemerkenswert. Es erschien daher besonders interessant, das Zusammenspiel beider Einflüsse – der Brückenkopsubstituenten und

der Brücke – zu betrachten; Substituenten in der Brücke vermögen ja die Barriere um einige kcal/mol zu verändern.

Die Isopropylgruppe, die zweitgrößte in der $(\text{CH}_3)_n\text{C}_{(3-n)}$ -Reihe, kann dann die Barriere erhöhen, wenn der Einfluß der Substituenten des Brückensystems dominiert. Man untersuchte daher die Rotationsbarrieren von (28). Die vollständige Linienform-Analyse ergab eine befriedigende Übereinstimmung mit der modifizierten Bloch-Gleichung; die Ergebnisse sind in Tabelle 3 wiedergegeben^[22].

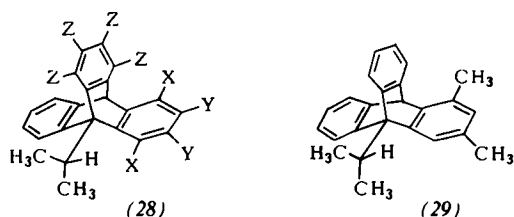
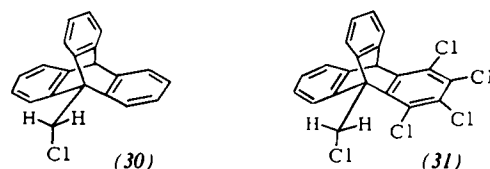


Tabelle 3. Kinetische Parameter der Rotation der Isopropylgruppe in (28) (bei $T = 25^\circ\text{C}$).

Substituent						
X	Y	Z	ΔG^\ddagger [kcal/mol]	ΔH^\ddagger [kcal/mol]	ΔS^\ddagger [cal K^{-1} mol $^{-1}$]	E_a [kcal/mol]
CH_3	H	H	21.8 ± 1.1	17.2 ± 1.4	1.5 ± 1.7	22.0 ± 0.7
CH_3O	H	H	23.6 ± 1.9	21.4 ± 0.7	3.9 ± 2.7	25.4 ± 1.1
Cl	Cl	H	25.5 ± 2.3	30.1 ± 1.4	15.5 ± 2.3	30.7 ± 1.4
Br	Br	H	> 26			
Cl	Cl	Cl	> 26			

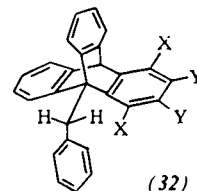
Am niedrigsten liegt die Barriere in (29), das in der *peri*-Stellung^[*] keinen Substituenten trägt ($E_a = 19.9$ kcal/mol); sie ist aber immer noch höher als in (17) ($E_a = 15$ kcal/mol). Dies zeigt erneut, daß die Rotationsbehinderung in Triptycenen relativ größer als in ätheno-überbrückten Anthracenen ist. Überraschend hoch ist die Aktivierungsbarriere dann, wenn eine oder zwei Benzenobrücken (z. B. mit Halogen) substituiert sind. Es sollte daher möglich sein, stabile Rotamere der Tetrabrom- und Octachlorverbindungen zu isolieren; solche Versuche sind jedoch noch nicht beschrieben worden.

In der Alkylreihe schließt sich an die Isopropylgruppe der Äthylrest an. Über gehinderte Rotationen von Äthylgruppen scheint noch nicht berichtet worden zu sein. Ein Grund dafür mögen Schwierigkeiten bei der Analyse der ^1H -NMR-Spektren sein. Dagegen wurden Untersuchungen mit substituierten Methylgruppen durchgeführt. Die erste dieser Arbeiten stammt von *Sergeyev et al.*^[23]. Die Autoren beobachteten bei Temperaturerniedrigung eine Aufspaltung des Signals der *peri*-Protonen von 9-Chlormethyltriptycenen (30). Die Aktivierungsschwelle, die später mit Hilfe von ^{13}C -NMR-Daten bestimmt wurde, beträgt 13 kcal/mol^[24].



Suzuki und Ōki untersuchten eine ähnliche Verbindung mit einem Chlorsubstituenten in *peri*-Stellung. Unglücklicherweise ist in (31) die Population der Rotamere so stark nach einer Seite verschoben, daß die Aktivierungsparameter nicht bestimmt werden konnten^[25]. Für die 9-Benzyltriptycene (32) wird in einer groben Abschätzung ein Bereich von 10–18 kcal/mol angegeben^[26].

Von der Methylgruppe, dem kleinsten Alkylrest, ist die geringste Rotationsbehinderung zu erwarten. Es wurde mehrfach versucht, die Rotation von Methylgruppen einzufrieren;



man erreichte dabei jedoch stets nur Linienverbreiterungen^[27, 28], die durchaus auch andere Ursachen als langsame Rotationen haben können. Ein unzweifelhaftes Beispiel dafür, daß es gelingt, Rotationen von Methylgruppen einzufrieren, sind die Epoxynaphthalene (27). Ihre ^1H -NMR-Spektren zeigen nicht nur Linienverbreiterung, sondern geben bei tieferen Temperaturen eine unsymmetrische Signalstruktur zu erkennen^[21, 29].

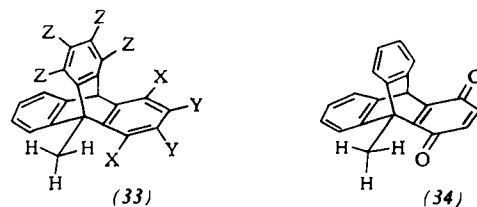


Tabelle 4. Kinetische Parameter der Rotation der Methylgruppe in (33) (bei $T = 25^\circ\text{C}$).

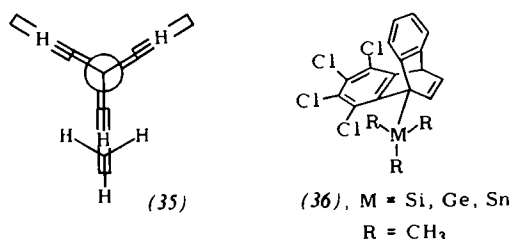
Substituent						
X	Y	Z	ΔG^\ddagger [kcal/mol]	ΔH^\ddagger [kcal/mol]	ΔS^\ddagger [cal K^{-1} mol $^{-1}$]	E_a [kcal/mol]
CH_3	H	H	< 8			
CH_3O	H	H	< 8			
Cl	Cl	H	10.3 ± 1.0	8.6 ± 0.4	-5.9 ± 2.1	9.2 ± 0.4
Br	Br	H	10.2 ± 1.0	9.6 ± 0.4	-2.1 ± 2.0	10.2 ± 0.4
Cl	Cl	Cl	10.6 ± 1.0	13.5 ± 0.6	9.8 ± 3.0	14.1 ± 0.6
Br	Br	Cl	11.4 ± 0.6	12.4 ± 0.3	3.4 ± 1.3	13.0 ± 0.3
CH_3	H	Cl	11.2 ± 0.7	12.1 ± 0.3	3.0 ± 1.4	12.7 ± 0.3

[*] Unter „*peri*-Stellung“ beim Triptycenen sollen hier folgende Positionen verstanden werden: 1,8; 1,13; 4,5; 4,16; 5,16 und/oder 8,13.

Schon bald nach dieser Entdeckung wurde klar, daß substituierte 9-Methyltriptycene (33) für solche Untersuchungen

besser geeignet sein würden^[30]. Diese Verbindungen zeigen bei jeder Temperatur für die Methylprotonen zwei getrennte Signale der relativen Intensität 2:1, wenn eine *peri*-Position mit Halogen substituiert ist. Befindet sich in beiden *peri*-Stellungen Halogen, so beobachtet man bei hinreichend niedriger Temperatur getrennte AB₂-Muster. Die in diesem System ermittelten Rotationsbarrieren sind in Tabelle 4 wiedergegeben. Ein weiteres Beispiel fand *Anderson*: Bei tiefer Temperatur spaltet das Signal der Methylprotonen von (34) auf^[31].

Die Rotationsbarrieren für die Methylgruppen in 1,4-Dimethyl- und 1,4-Dimethoxy-9-methyltritypycen sind zu niedrig, um genau bestimmt werden zu können. Es steht aber fest, daß die Barriere für die 1,4-Dimethoxyverbindung vergleichsweise höher liegt. Dies ist im Grunde ungewöhnlich, da der van-der-Waals-Radius einer Methylgruppe in üblichen Verbindungssystemen größer als der einer Methoxygruppe ist und man gewöhnlich davon ausgeht, daß eine Beziehung zwischen der sterischen Abstoßung und dem Energieinhalt des Übergangszustands besteht. Dieses Phänomen beobachtet man aber nicht nur bei Methyl-, sondern auch bei Isopropyltritypycenen (vgl. Tabelle 3). Eine der möglichen Erklärungen für dieses unerwartete Verhalten mag die zahnradartige Einbettung der Methylgruppen in das Triptycengerüst sein [vgl. (35)]. Man könnte annehmen, daß nicht die Verzahnung, sondern eine Anhebung des Grundzustandes der Grund für die niedrige Aktivierungsbarriere ist. Die für die Bromverbindungen erhaltenen recht hohen Werte sind jedoch ein Beweis gegen diese Hypothese: Das Bromatom mit seinem der Methylgruppe vergleichbaren Raumbedarf sollte eine Aktivierungsbarriere ähnlicher Größenordnung bewirken.



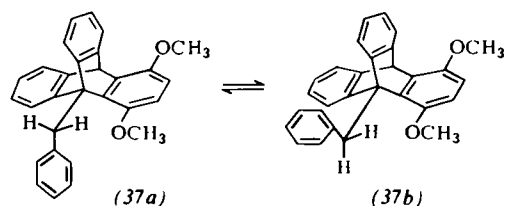
Ersetzt man in (26) das zentrale Kohlenstoffatom der *tert*-Butylgruppe durch andere Elemente der IV. Gruppe, so findet man eine deutliche Abnahme der Aktivierungsschwelle^[20]. Molekülmodell-Betrachtungen lassen erkennen, daß ein größerer Bindungsabstand eine zunehmende sterische Wechselwirkung mit den *peri*-Substituenten zur Folge haben sollte. Die tatsächlich gefundene Senkung der Barriere ist der leichter eintretenden Deformation des Bindungswinkels beim Übergang von Kohlenstoff zu den schwereren Elementen zuzuschreiben.

3.4. Zur Population von Rotameren in räumlich überfüllten Systemen

Ein weiteres interessantes Problem ist die Population von Rotameren substituierter Triptycene. 9-Isopropyltritypycene mit Substituenten in *peri*-Stellung existieren ausschließlich als (\pm)-Formen: Selbst bei Temperaturerhöhung wurde kein *meso*-Isomer nachgewiesen. Andererseits findet man für 10-Isopropyl-1,3-dimethyltritypycen (29), das in *peri*-Stellung unsubstituiert ist, (\pm)- und *meso*-Komponenten im statistischen Verhältnis von 2:1. Die Population der Rotamere wird also durch die sterischen Wechselwirkungen (Abstoßung) der rotierenden

Gruppe mit den *peri*-Substituenten bestimmt^[22]. Mit diesem Befund in Einklang steht die Tatsache, daß von 1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlor-9-isopropyltritypycen nur das *meso*-Isomer bekannt ist – in dieser Konformation dürfte die sterische Abstoßung ein Minimum haben.

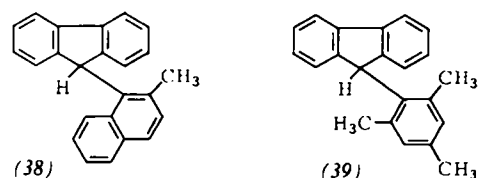
Völlig anders ist die Situation bei 9-Benzyltritypycenen^[25], und besonders bemerkenswert ist das 9-Benzyl-1,4-dimethoxytritypycen: Bei –40°C stellt sich ein Isomerengemisch von (\pm)-(37a) [und dessen Spiegelbild] und *meso*-(37b) im Verhältnis 2,8:1 ein. Das Isomenverhältnis ist in diesem Falle größer als das statistische, obwohl sterische Effekte die (\pm)-Form ungünstig erscheinen lassen. Durch Einführen von elektronenziehenden Substituenten in *p*-Stellung der Benzylgruppe wird die (\pm)-Form stärker stabilisiert, elektronenschiebende Substituenten bewirken das Gegenteil. 9-Chlormethyl-1,4-dimethoxytritypycen existiert praktisch ausschließlich in der *meso*-Konfiguration.



Diese unerwartete Gleichgewichtseinstellung wurde mit einer anziehenden Charge-transfer-Wechselwirkung zwischen den substituierten Benzolringen und dem Benzolring der Benzylgruppe erklärt. Die Anziehung zwischen diesen Gruppen scheint dann eine größtmögliche Annäherung zu ermöglichen, wenn ein relativ tiefliegendes Elektronenakceptor-Orbital zur Verfügung steht. Ist diese Voraussetzung nicht gegeben, so stoßen sich die Gruppen ab.

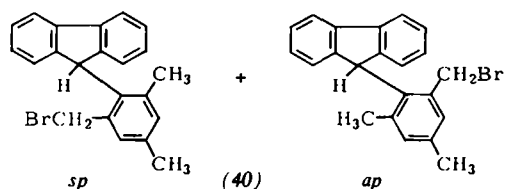
4. Gehinderte Rotation um sp³–sp²-Bindungen

Beinahe gleichzeitig erschienen von drei Arbeitsgruppen Mitteilungen, daß in 9-Stellung substituierte Fluorene hohe Rotationsbarrieren um die zum Substituenten führende Einfachbindung haben können^[32–34]. *Siddall* und *Stewart*^[34] gelang durch fraktionierende Kristallisation die Anreicherung eines Rotamers von 9-(2-Methyl-1-naphthyl)fluoren (38) auf über 90 % und eines weiteren auf 58 % Reinheit. Die Aktivierungsbarriere der Rotation beträgt in diesem Beispiel 29,2 kcal/mol (bei 116°C). Sowohl diese Autoren als auch *Rieker* und *Kessler*^[33] wiesen darauf hin, daß 9-Mesitylfluoren (39) eine Rotationsbarriere von mehr als 26 kcal/mol haben sollte, da bei 200°C noch keine Koaleszenz der Signale der Methylprotonen in 2- und 6-Stellung beobachtet wird.



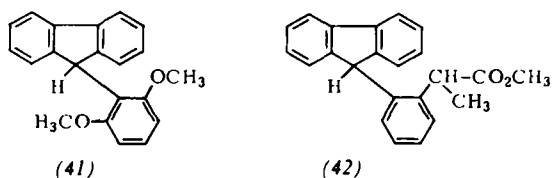
Nakamura und *Ōki* machten sich diese Erfahrung zunutze: Sie konnten die reinen Rotamere dieses Verbindungstyps isolieren, nachdem sie (39) mit *N*-Bromsuccinimid bromiert hatten^[35]. Die Aktivierungsenergien der Rotationen *sp*→*ap* und *ap*→*sp* in (40) sind nahezu gleich groß, der Frequenzfaktor

beträgt ca. 10^{11} s^{-1} . Das *sp*-Isomer schmilzt bei 115–115.5°C, das *ap*-Isomer bei 125–126°C.

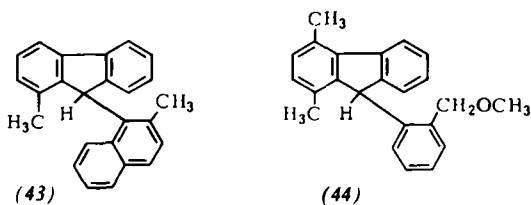


Schließlich gelang auch die Isolierung der *sp*- und *ap*-Isomere des 9-(2-Methoxy-1-naphthyl)fluorens mit den Schmelzpunkten 125.0–126.0 bzw. 121.0–122.0°C^[36]. Die Arrhenius-schen Aktivierungsenergien für die Rotationen *sp*→*ap* (25 kcal/mol) und *ap*→*sp* (24 kcal/mol) liegen vergleichsweise niedrig.

Raumerfüllende Substituenten in den 2- und 6-Positionen des 9-ständigen Arylrestes scheinen notwendig zu sein, um genügend hohe Rotationsbarrieren zu erreichen, welche schließlich eine Trennung in die Rotamere ermöglichen. In 9-(2,6-Dimethoxyphenyl)fluoren (41) beträgt die Freie Aktivierungsenergie für die Rotation nur 20.6 kcal/mol. Das Fluoren-Derivat (42) hat gleichfalls eine niedrige Rotationsbarriere, die Koaleszenztemperatur liegt zwischen 60 und 100°C (bei 60 MHz)^[37].

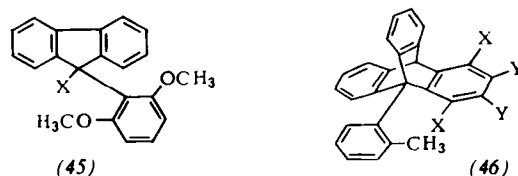


Eine Methylgruppe an C-1 des Fluorengerüsts scheint die Rotationsbarriere beträchtlich zu erhöhen. So wurden von (43) zwei Isomere ($T_p = 189$ – 191°C und 152 – 153.5°C) isoliert. Die Freie Aktivierungsenergie für die Rotation des Naphthylrestes wurde (bei 166°C) zu 33.3 kcal/mol abgeschätzt^[38]. Eine Methylgruppe allein reicht jedoch nicht aus, um Rotamere von Fluoren isolierbar zu machen, deren 9-ständige Arylreste *o*-substituiert sind. Die Freie Aktivierungsenergie für die Rotationsisomerisierung von (44) beträgt beispielsweise nur 19.4 kcal/mol ($T_c = 104^\circ\text{C}$)^[39].

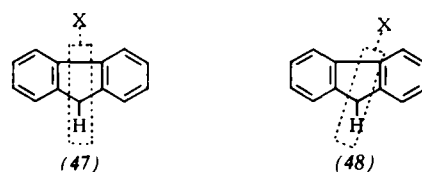


Das Anheben der Energie des Grundzustandes hat einen tiefgreifenden Einfluß auf die Rotationsbarrieren von Fluoren. Der Ersatz des H-Atoms in 9-Stellung durch Hydroxyl oder Chlor erniedrigt diese Werte erheblich^[32, 33]. Man findet eine schrittweise Senkung des E_a -Wertes von 19.4 kcal/mol ($X = \text{H}$) auf 14.4 ($X = \text{OH}$) und 9.2 kcal/mol ($X = \text{Cl}$). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Triptycenen. 9-Aryltriptycene haben im Gegensatz zu den bemerkenswert hohen Werten der entsprechenden Alkylverbindungen Aktivierungsbarrieren von nur 13–14 kcal/mol^[40].

Dieser deutliche Effekt muß seine Ursache in der Erhöhung der Energie des Grundzustandes durch die unmittelbare Nachbarschaft der 9-Arylreste zu einer der Benzenobrücken haben.



Der Austauschmechanismus, der in den ^1H -NMR-Spektren entweder über die Veränderung der Linienform (oder die Zu- oder Abnahme von Signalintensitäten nach der Isolierung der Rotamere) beobachtet wird, muß nicht unbedingt auf einfachen inneren Rotationsvorgängen beruhen, besonders dann nicht, wenn die Rotationsschwellen recht hoch sind. Ford et al. führten eine Reihe von Untersuchungen zum Mechanismus der Isomerisierung von (44) durch und konnten zeigen, daß es sich tatsächlich um eine innere Rotation handelt^[38].



nur *ap*-Formen abgebildet

Zum Schluß sei noch auf das Problem der Konformationen der Fluorene vom Typ (38)–(45) hingewiesen. Liegen sie in der ekliptischen Form (47) vor^[*], so sind die obigen Arbeiten Beispiele für die Isolierung aller möglichen *meso*-Rotamere. Im Falle der nicht-ekliptischen Anordnung (48) können möglicherweise noch weitere Rotamere isoliert werden. Dies ergibt sich daraus, daß im Tieftemperaturspektrum von (40) das Signal der Brommethylprotonen in ein AB-System aufspaltet^[41]. Dies kann nicht anders interpretiert werden, als daß im Molekül ein Chiralitätszentrum vorhanden ist. Die Enantiomere der 9-Arylfluorene wandeln sich also bei Raumtemperatur rasch ineinander um, während die Isomerisierung zwischen *ap*- und *sp*-Formen nur langsam vor sich geht.

Eingegangen am 2. Juni 1975 [A 96]

Übersetzt von Dr. E. Goldschmidt und Prof. Dr. F. Vögtle, Würzburg

[*] Die andere ekliptische Anordnung zu formulieren wäre nicht sinnvoll, da eine solche Konformation recht ungünstig ist; auch weisen die ^1H -NMR-Spektren von (40) in verschiedenen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur darauf hin, daß die Methylenprotonen nicht diastereotop sind.

- [1] M. M. Delépine, Bull. Soc. Chim. Fr. [4], 37, 197 (1925).
- [2] J. D. Kemp u. K. S. Pitzer, J. Chem. Phys. 4, 749 (1936); L. G. Smith, ibid. 17, 139 (1949).
- [3] K. Suzuki, Technol. Rep. Tohoku Univ. 19, 63 (1955).
- [4] K. Suzuki u. M. Minabe, Tetrahedron Lett. 1974, 1541; M. Minabe u. K. Suzuki, J. Org. Chem. 40, 1298 (1975).
- [5] M. Miyazaki, M. Hashi u. T. Ukita, Chem. Pharm. Bull. 8, 140 (1960).
- [6] M. Ōki u. N. Nakamura, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1880 (1971).
- [7] F. Kohen, R. A. Mallory u. I. Sheer, Chem. Commun. 1969, 580.
- [8] A. Lüttringhaus u. G. Eyring, Liebigs Ann. Chem. 604, 111 (1957).
- [9] G. Binsch, Top. Stereochem. 3, 97 (1968); I. O. Sutherland, Annu. Rep. NMR Spectrosc. 4, 71 (1971); H. Kessler, Angew. Chem. 82, 237 (1970); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9, 219 (1970).
- [10] H. Kessler, V. Husowski u. M. Hanack, Tetrahedron Lett. 1968, 4665.
- [11] W. A. Gibbons u. V. M. S. Gil, Mol. Phys. 9, 163 (1965).
- [12] R. W. Frank u. E. G. Leser, J. Am. Chem. Soc. 91, 1577 (1969).
- [13] J. P. N. Brewer, H. Heaney u. B. A. Marples, Chem. Commun. 1967, 27; J. P. N. Brewer, I. F. Eckhard, H. Heaney u. B. A. Marples, J. Chem. Soc. C 1968, 664.
- [14] M. Ōki u. M. Suda, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1876 (1971).
- [15] M. Ōki u. G. Yamamoto, Chem. Lett. 1972, 45.
- [16] G. Yamamoto, M. Nakamura u. M. Ōki, Bull. Chem. Soc. Japan 48, 2592 (1975).

- [17] H. Iwamura, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 232.
 [18] G. Yamamoto u. M. Ōki, Chem. Lett. 1974, 67.
 [19] G. Yamamoto u. M. Ōki, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 713.
 [20] F. Suzuki, M. Ōki u. H. Nakanishi, Bull. Chem. Soc. Japan 46, 2858 (1973).
 [21] M. Nakamura, M. Ōki u. H. Nakanishi, Tetrahedron 30, 543 (1974).
 [22] F. Suzuki, M. Ōki u. H. Nakanishi, Bull. Chem. Soc. Japan 47, 3114 (1974).
 [23] N. M. Sergeev, K. F. Abdulla u. V. R. Skvarchenko, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 368.
 [24] Y. K. Grishin, N. M. Sergeev, O. A. Subbotin u. Y. A. Ustynyuk, Mol. Phys. 25, 297 (1973).
 [25] F. Suzuki u. M. Ōki, Tetrahedron Lett. 1974, 2845; Bull. Chem. Soc. Japan 48, 596 (1975).
 [26] F. Suzuki, Ph. D. Thesis, The University of Tokyo, 1975.
 [27] K. D. Bartle, P. M. G. Davin, D. W. Jones u. R. L'Amie, Tetrahedron 26, 911 (1970).
 [28] V. Dave u. E. W. Warnhoff, Can. J. Chem. 50, 2470 (1972).
 [29] H. Nakanishi, O. Yamamoto, M. Nakamura u. M. Ōki, Tetrahedron Lett. 1973, 727.
 [30] M. Nakamura, M. Ōki u. H. Nakanishi, J. Am. Chem. Soc. 95, 7169 (1973); M. Nakamura, M. Ōki, H. Nakanishi u. O. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Japan 47, 2415 (1974).
 [31] J. E. Anderson u. D. I. Rawson, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 830.
 [32] E. A. Chandross u. C. F. Sheley, Jr., J. Am. Chem. Soc. 90, 4345 (1968).
 [33] A. Rieker u. H. Kessler, Tetrahedron Lett. 1969, 1227.
 [34] T. H. Siddall, III u. W. E. Stewart, J. Org. Chem. 34, 233 (1969).
 [35] M. Nakamura u. M. Ōki, Tetrahedron Lett. 1974, 505.
 [36] M. Nakamura u. M. Ōki, Chem. Lett., 1975, 671.
 [37] H. Iwamura u. K. Yoshimura, J. Am. Chem. Soc. 96, 2652 (1974).
 [38] W. T. Ford, T. B. Thompson, K. A. J. Snoble u. J. M. Timko, J. Am. Chem. Soc. 97, 95 (1975).
 [39] H. Iwamura, Chem. Lett. 1974, 1205.
 [40] M. Nakamura u. M. Ōki, Bull. Chem. Soc. Japan 48, 2106 (1975).
 [41] M. Nakamura u. M. Ōki, unveröffentlichte Arbeiten.

Sequenzanalyse von Polypeptiden und Proteinen mit der kombinierten Gaschromatographie-Massenspektrometrie^[**]

Von Heinz Nau^[*]

Bei einer neuen Methode zur Bestimmung der Aminosäure-Sequenz wird das Polypeptid zunächst durch Partialhydrolyse in ein komplexes Gemisch von Oligopeptiden zerlegt, das durch Derivatisierung flüchtiger gemacht und schließlich mit der kombinierten Gaschromatographie-Massenspektrometrie analysiert wird. Aus den dabei identifizierten Oligopeptiden ermittelt ein Computer die Sequenz des Polypeptids. Bisher gelang auf diese Weise die Sequenzanalyse von Polypeptiden mit bis zu etwa 40 Aminosäuren. Die Vor- und Nachteile dieser neuen Methode gegenüber dem Edman-Abbau-Verfahren mit seinem stufenweisen Vorgehen werden abgewogen. Da beide Methoden von prinzipiell unterschiedlichen Voraussetzungen ausgehen, können sie sich ergänzen.

1. Einleitung

Proteine haben, je nach Herkunft und Funktion, unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften. Chemisch weitgehend inerten Formen von unlöslichen Proteinen, wie Keratin oder Elastin, stehen sehr empfindliche Strukturen vieler Hormone (z. B. Glucagon, Insulin) und Enzyme (z. B. Ribonuclease A, Chymotrypsin) gegenüber, die eine Vielzahl von Reaktionen katalysieren und den Stoffwechsel der Lebewesen regulieren. Außerdem variiert das Molekulargewicht innerhalb dieser Klasse von Naturstoffen (z. B. Insulin: 51 Amino-

säuren^{[1][***]}; eine Polypeptidkette eines Immunoglobins: 576 Aminosäuren^[2]), was ebenfalls dazu beiträgt, daß in bezug auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften kaum ein Protein dem anderen gleicht, obwohl der chemische Bau im Prinzip bei allen Proteinen übereinstimmt. Schließlich legt die variationsreiche Chemie der zwanzig Aminosäuren, aus denen die Proteine bestehen, einer Routine-Analysenmethode Schwierigkeiten in den Weg. Die Kenntnis der Struktur ist aber Voraussetzung für die Aufklärung der Wirkungsweise dieser Moleküle.

Die erfolgreiche Entschlüsselung der Primärstruktur größerer Proteine (Sequenzanalyse) ist auch heute noch – 25 Jahre nach der Einführung des Edman-Abbaus^[3] – ein schwieriges Unternehmen, obwohl automatische „Protein-Sequenzatoren“^[4] den Bedarf an Zeit und Substanz verringert haben. Zur vollständigen Analyse eines Proteins unbekannter Struktur mit z. B. 200 Aminosäuren werden gewöhnlich mehrere Jahre benötigt. Das Ergebnis, die „Sequenz“, kann zunächst nur dadurch überprüft werden, daß die Analyse wiederholt wird. Liegt ein systemeigener Fehler vor, wird die Sequenz notwendigerweise wieder falsch. Der klassische „Strukturbe-weis“ durch Totalsynthese erweist sich in diesem Zusammenhang als illusorisch: die Synthesen von Polypeptiden und Proteinen sind noch unzulänglicher als ihre Analytik.

[*] Dr. H. Nau
 Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung
 3301 Stöckheim bei Braunschweig, Mascheroder Weg 1

[**] An Abkürzungen für Aminosäuren wurden verwendet: Gly: Glycin; Ala: Alanin; Val: Valin; Leu: Leucin; Ile: Isoleucin; Pro: Prolin; Phe: Phenylalanin; Tyr: Tyrosin; His: Histidin; Trp: Tryptophan; Ser: Serin; Thr: Threonin; Asp: Asparaginsäure; Asn: Asparagin; Asx: entweder Asp oder Asn; Glu: Glutaminsäure; Gln: Glutamin; <Glu: 5-Oxo-2-pyrrolidin-carbonsäure; Glx: entweder Glu, Gln oder <Glu; Lys: Lysin; Arg: Arginin; Cys: Cystein; Met: Methionin.
 Sonstige Abkürzungen: GC-MS: Gaschromatographie-Massenspektrometrie; N-TFA: N-Trifluoracetyl; N-PFP: N-Pentafluorpropionyl; N-HFB: N-Heptafluorbutyryl; —OTMS: Trimethylsilyläther; S₁, S₂...: Sequenz-Ionen in den N-TFA-, N-PFP- und N-HFB-Peptid-methylestern; A₁, A₂... und Z₁, Z₂...: Sequenz-Ionen in den Polyaminoalkoholen; M: Molekulation; I: Retentionsindex; CPI: ein Carboxypeptidase-Inhibitor aus Kartoffeln; DAP I: Dipeptidylaminopeptidase I; ng: Nanogramm (10⁻⁹g); pg: Pikogramm (10⁻¹²g); OV-17: polymeres Methyl(50%)-phenyl(50%)-siliconöl; Dextsil: Polycarbon-methylsilicon.

[***] Um Raum zu sparen, werden oft nur zusammenfassende Artikel zitiert.