

Wegen des hohen Dissoziationsgrades und der Empfindlichkeit des Radikals gegen Spuren von Sauerstoff gelingt mit ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und Massenspektroskopie kein eindeutiger Beweis für die Struktur (1c), obwohl die lange, für die Einstellung des Dissoziationsgleichgewichts benötigte Zeit für die Ethan-Struktur spricht^[2].

Das Radikal (2d)^[7a, 9] dimerisiert ebenfalls. Das Dimer ist wesentlich schwerer löslich als das dimere (2c) und dissoziiert langsamer zum Radikal; der Gleichgewichtsdissoziationsgrad beträgt ca. 63 % für eine $1.6 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ Lösung des Dimers in Benzol. Das Massenspektrum (Felddesorptionstechnik) zeigt nur das Signal des Radikals (2d), das IR-Spektrum (KBr) spricht durch Vergleich mit dem zugehörigen Triarylmethanol, Triarylmethylchlorid und -peroxid für die Ethan-Struktur (1d). Wegen der Schwerlöslichkeit des Dimers in allen üblichen Lösungsmitteln brachte die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie auch hier keine Entscheidung zwischen den Strukturen (1d) und (3d). Das Dimer des in der Benzylstellung mit 90 Atom-% ^{13}C angereicherten Radikals (2d) ($a_{13\text{C}} = 2.31 \text{ mT}$) hingegen zeigt in Hexadeuteriobenzol neben den drei Signalen des Lösungsmittels nur ein weiteres Signal bei $\delta = 70.7$ (der Verschiebungswert erscheint für den Benzylkohlenstoff einer Tritylgruppe plausibel^[3a]). Um den Gehalt der Lösung an monomerem Radikal (2d) möglichst niedrig zu halten, wurde das Dimer ohne Erwärmen in Lösung gebracht. Das ^{13}C -NMR-Spektrum ist nur mit der Struktur (1d) vereinbar; für (3d) sind zwei Signale bei $\delta = 62\text{--}65$ und $135\text{--}140$ zu erwarten^[3a].

Das Dimer des Radikals (2d) konnte nach siebenmonatigem isothermem Einengen einer benzolischen Lösung unter Luftausschluß in farblosen, für die Röntgen-Strukturanalyse geeigneten Kristallen vom $F_p = 276^\circ\text{C}$ erhalten werden. Wie die Strukturanalyse^[10] beweist, ist diese Spezies tatsächlich ein Hexaphenylethan-Derivat (1d).

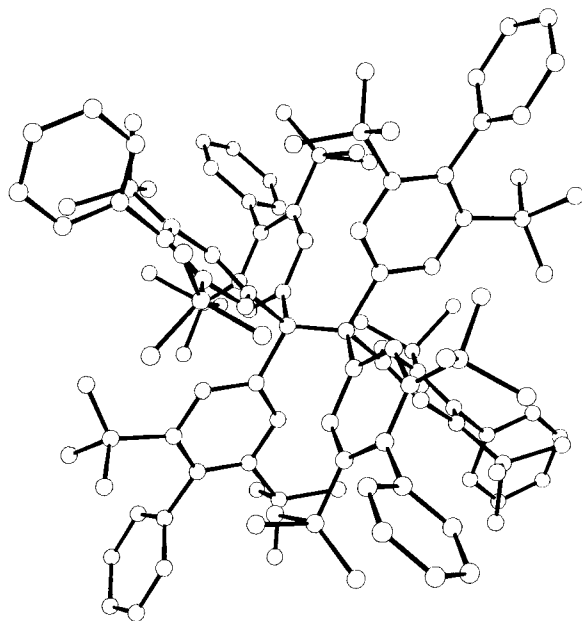


Abb. 1. Molekülstruktur von (1d) im Kristall.

Die heterochiralen Trityl-Propeller sind in (1d) auf Lücke angeordnet (Punktgruppe S_6). Dieser Befund ist im Gegensatz zu den Kraftfeldrechnungen von Mislow et al.^[6], wonach der Grundzustand der D_3 -Konformation mit homochiralen Trityl-Propellern bei (1a) um ca. 10.7 kJ/mol stabiler als der Grundzustand der S_6 -Konformation sein sollte. Die zentrale CC-Bindungslänge [$147(2) \text{ pm}$] und die $\text{C}_{\text{Ethan}}\text{--C}_{\text{Phenyl}}$ -Bin-

dungslängen [im Mittel $165(3) \text{ pm}$] unterscheiden sich ebenfalls deutlich von den für (1a) berechneten Werten (163.6 und 157.6 pm)^[6]. Möglicherweise sind dafür die *tert*-Butylgruppen verantwortlich.

Der hohe Schmelzpunkt und die langsame Dissoziation von (1d) in Lösungsmitteln wie Petrolether oder Benzol bei Raumtemperatur lassen erwarten, daß auch das unsubstituierte Hexaphenylethan (1a) synthetisierbar sein wird.

Eingegangen am 5. Juli 1978 [Z. 44]

- [1] V. D. Sholle, E. G. Rozantsev, Russ. Chem. Rev. 42, 1011 (1973); J. M. McBride, Tetrahedron 30, 2009 (1974).
- [2] H. Lankamp, W. Th. Nauta, C. MacLean, Tetrahedron Lett. 1968, 249.
- [3] a) H. A. Staab, H. Brettschneider, H. Brunner, Chem. Ber. 103, 1101 (1970); H. A. Staab, K. S. Rao, H. Brunner, ibid. 104, 2634 (1971); b) F. Allemann, R. Gerdil, Acta Crystallogr. B34, 2214 (1978).
- [4] E. Müller, A. Moosmayer, A. Rieker, K. Scheffler, Tetrahedron Lett. 1967, 3877.
- [5] G. Wittig, W. Schoch, Justus Liebigs Ann. Chem. 749, 38 (1971).
- [6] W. D. Hounshell, D. A. Dougherty, J. P. Hummel, K. Mislow, J. Am. Chem. Soc. 99, 1916 (1977).
- [7] a) M. Stein, A. Rieker, Tetrahedron Lett. 1975, 2123; b) H. Kessler, A. Moosmayer, A. Rieker, Tetrahedron 25, 287 (1969).
- [8] K. Schreiner, A. Berndt, F. Baer, Mol. Phys. 26, 929 (1973).
- [9] M. Stein, Dissertation, Universität Tübingen 1977.
- [10] Monoklin, $P2_1/c$; $a = 1385$, $b = 1586$, $c = 2670 \text{ pm}$, $\beta = 114.95^\circ$; $Z = 2$. Intensitätsmessung: Nonius-CAD4; die verwendeten Kristalle enthielten 4 Moleküle Solvens-Benzol pro Elementarzelle und verwiterten bei Raumtemperatur, weshalb bei -130°C gemessen wurde. Die Phasenbestimmung gelang nur unter Heranziehung von „negativen Quartetten“ (Dr. E. Hädicke, Ludwigshafen, danken wir für die Programmversion XCSD-SHELX von G. M. Sheldrick, Cambridge). Verfeinerung: $R = 0.13$ für 1480 Reflexe mit $I > 2.7\sigma(I)$, isotrope Temperaturfaktoren, Benzolringle als „rigid group“. Die im Text angegebenen Bindungslängen sind aufgrund der mäßigen Kristallqualität als vorläufig zu betrachten.

β -Cyclodextrin-Dodecahydrat: Häufung von Wassermolekülen in einer hydrophoben Höhlung

Von Klaus Lindner und Wolfram Saenger^[*]

Der Einschluß von Gastmolekülen in den ringförmigen Hohlraum der Cyclodextrine^[1] war Gegenstand thermodynamischer^[2, 3], kinetischer^[2], theoretischer^[4] sowie kristallographischer^[5a] Untersuchungen, insbesondere bei α -CD und β -CD, der Cyclohexa- bzw. -heptaamylose. Als treibende Kraft der Komplexbildung wurden hydrophobe, van-der-Waals- und Dipol-Wechselwirkungen^[1] sowie – beim α -CD-Molekül – Freisetzung von Konformationsspannung und Wasserstoffbrücken-Bindungsenergie^[5b] diskutiert. Hinweise auf die zuletzt genannten Effekte ergab ein Vergleich der Röntgen-Strukturanalysen des „leeren“ α -CD-Hexahydrats und von α -CD-Gast-Komplexen^[5]. Um mechanistische Schlußfolgerungen beim größeren β -CD zu prüfen, haben wir nun auch dessen Hydratform röntgenographisch untersucht.

β -CD kristallisiert aus Wasser in kompakten Prismen der monoklinen Raumgruppe $P2_1$ mit $a = 21.29$, $b = 10.33$, $c = 15.10 \text{ Å}$, $\beta = 112.4^\circ$. Sowohl das Zellvolumen als auch die Kristalldichte (1.453 g/cm^3) deuten darauf hin, daß die asymmetrische Einheit aus β -CD-Dodecahydrat besteht. Die Kristallstruktur wurde unter Einbeziehung eines isomorphen Derivates, $\beta\text{-CD} \cdot 2\text{HI} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ^[6], gelöst. Die Verfeinerung erreichte bisher $R = 8.3\%$ für die 6426 Diffraktometerdaten des HI-Komplexes und $R = 7.1\%$ für die 5036 Daten des Dodecahydrats.

Sowohl im Dodecahydrat als auch im Komplex mit 2 HI und $8 \text{ H}_2\text{O}$ nimmt β -CD eine fast „runde“ Gestalt an, ähnlich wie in den Komplexen mit anderen Gastmolekülen^[7]. Die Glucose-Einheiten, alle in C1-Sesselkonformation, sind so an-

[*] Prof. Dr. W. Saenger, Dipl.-Phys. K. Lindner
Abteilung Chemie, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin
Hermann-Rein-Straße 3, D-3400 Göttingen

geordnet, daß sich zwischen benachbarten Glucosen des aus sieben Einheiten zusammengesetzten CD-Rings jeweils O(2)···O(3)-Wasserstoffbrückenbindungen bilden. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den verschiedenen β -CD-Komplexen liegt in der Orientierung der C(6)—O(6)-Bindungen. Diese sind mit Torsionswinkeln O(5)—C(5)—C(6)—O(6) entsprechend (–) *gauche* im allgemeinen so gerichtet, daß die O(6)-Atome vom Zentrum des β -CD-Rings wegzeigen. Im Dodecahydrat beobachtet man jedoch drei nach „innen“ gedrehte C(6)—O(6)-Bindungen [(+) *gauche*], die an H-Brücken mit eingeschlossenen Wassermolekülen teilnehmen (vgl. Abb. 1).

Beim Übergang von α -CD zu dem um eine Glucose-Einheit größeren β -CD nimmt der innere (van-der-Waals-)Ringdurchmesser von 5.0 Å auf 6.7 Å zu, die O(4)-Atome befinden sich auf Kreisen von 4.3 bzw. 5.1 Å Radius, der Bindungswinkel an den O(4)-Atomen (119.0° in α -CD) ist in β -CD um 2° kleiner. Die Änderung der Ringgröße geht einher mit einer geringen Konformationsänderung der Glucosen selbst: In β -CD weicht C(4) im Mittel 0.70 Å von der durch C(2), C(3), C(5), O(5) gebildeten Ebene ab; in α -CD beträgt der entsprechende Wert nur 0.63 Å^[5a].

Der ringförmige Hohlraum des β -CD wird von 6.5 Wassermolekülen ausgefüllt, die statistisch über 8 Lagen verteilt sind (Abb. 1). Die restlichen 5.5 Wassermoleküle des Dodecahydrats nehmen 8 Lagen zwischen den β -CD-Molekülen ein. Da keine Wasserstoffatome der H₂O-Moleküle lokalisiert werden konnten, müssen die H-Brückenbindungen anhand von Abstandskriterien zugeordnet werden. Eine der O···O-Entfernungen, OW5···OW8, deutet mit nur 2.32 Å darauf hin, daß beide Lagen nicht gleichzeitig besetzt sein können. Alle anderen O···O-Kontakte zwischen Sauerstoffatomen im Hohlraum erfüllen mit 2.6 Å bis 3.0 Å die allgemein gültigen Abstandskriterien. So läßt sich der Abstand OW2···O(4)3 mit 2.98 Å als die erstmalige Beobachtung einer Wasserstoffbrückenbindung zu einem glycosidischen Sauerstoffatom in der Kristallstruktur eines Saccharides interpretieren. Alle anderen Abstände OW···O(4) sind größer als 3.3 Å.

Die Wassermoleküle am O(2), O(3)- oder O(6)-Rand haben Wasserstoffbrückenkontakt zu benachbarten β -CD-Molekülen und bilden auf diese Weise eine hydrophile Oberfläche des β -CD-Wasser-Addukts. Die normale, tetraedrische Anordnung der Wasserstoffbrücken-Donor- und -Acceptorgruppen um die Wassermoleküle zeigt nur OW1, wobei die Winkel O···OW1···O mit 91 bis 141° jedoch erheblich vom Idealwinkel 107° abweichen. Die Anordnungen um OW2 und OW4 sind noch stärker verzerrt, und OW3 hat nur drei Nachbaratome in passendem Abstand. Die restlichen vier Wasserlagen im Hohlraum haben je fünf Nachbarkontakte mit O···OW···O-Winkeln von 50 bis 166°.

Im Gegensatz hierzu enthält das „leere“ α -CD·6H₂O in seinem ringförmigen Hohlraum nur zwei Wassermoleküle^[5b, 8]. Sie befinden sich auf wohldefinierten, voll besetzten Positionen und gehen H-Brückenbindungen miteinander und mit zwei O(6)-Hydroxygruppen ein. Der α -CD-Ring ist durch die Rotation einer Glucose-Einheit in eine nahezu vertikale Stellung relativ zu den anderen fünf Einheiten stark deformiert, und der Ring der O(2)···O(3)-Wasserstoffbrücken ist unterbrochen. In allen anderen Komplexen mit Gastmolekülen ist das α -CD-Molekül „rund“ und der Ring der O(2)···O(3)-Brücken intakt. Diese Konformationsänderung zwischen „leerem“ und „vollem“ α -CD hat zur Hypothese eines „induced fit“-ähnlichen Komplexierungsmechanismus geführt^[5b].

Das größere β -CD-Molekül existiert im β -CD·12H₂O in einer „runden“ Struktur. Außer einer Rotation von C(6)—O(6)-Bindungen wird bei Komplexbildung mit Gastmolekülen keine Konformationsänderung beobachtet. In diesem Fall ist also ein „induced fit“-ähnlicher Mechanismus auszuschließen.

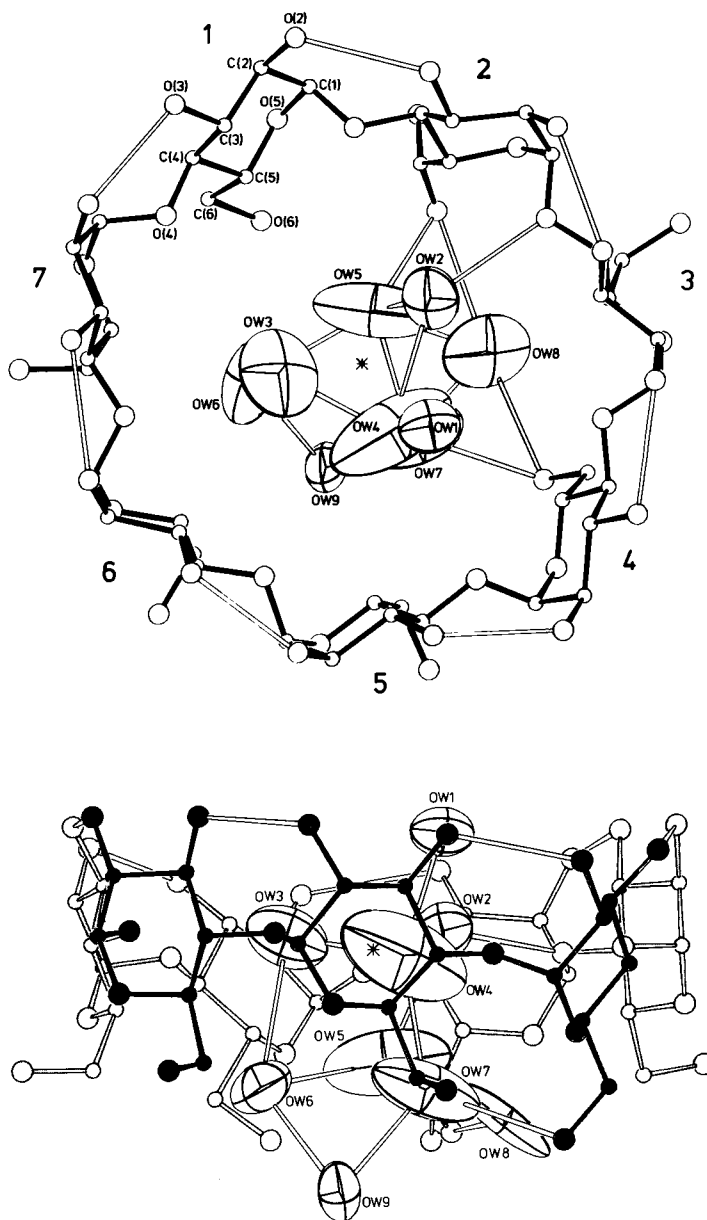


Abb. 1. Oben: Struktur von β -Cyclodextrin-Dodecahydrat, Blickrichtung senkrecht zur CD-Ringebene (von O(2), O(3) her). Thermische Ellipsoide der eingeschlossenen Wassermoleküle entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit, außerhalb des Hohlraums angelagerte Wassermoleküle außer W9 sind nicht gezeichnet. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch doppelte Linien angegeben, der Mittelpunkt des durch die O(4)-Atome gebildeten Siebennets ist durch einen Stern gekennzeichnet. Besetzungsfaktoren für Wassermoleküle sind: 100 % für OW1, OW3; 89 % für OW4; 85 % für OW6; 73 % für OW5; 68 % für OW7, OW8; 61 % für OW2. Die Atombezeichnungen sind für Glucose Nr. 1 angegeben. Im Text bezeichnet z. B. O(3)2 das Atom O(3) von Glucose Nr. 2. Atom O(6)2 ist zweifach ungeordnet. Unten: Das β -CD-Molekül in Seitenansicht, Glucose Nr. 5 vorne. Nähere Atome sind durch dunklere Rasterung gekennzeichnet. OW9 befindet sich außerhalb des Hohlraums.

Als treibende Kraft der Komplexbildung kommen daher beim β -CD im wesentlichen hydrophobe Wechselwirkungen und van-der-Waals-Kräfte zwischen den Gastmolekülen und dem Inneren des Hohlraums in Frage. Auch „aktiviertes Wasser“ mag eine Rolle spielen, da die Koordination der in dem β -CD-Hohlraum eingeschlossenen Wassermoleküle keineswegs „ideal“ ist und Wasserstoffbrücken-Bindungsenergie durch deren Ausstoß in die Umgebung gewonnen wird; hinzu kommen die günstigen Entropieterme beim Eintritt dieser acht Wassermoleküle in das „freie Wasser“.

Eingegangen am 10. Juli 1978 [Z 45]

- [1] M. L. Bender, M. Komiyama: Cyclodextrin Chemistry. Springer, Berlin 1978.
 [2] F. Cramer, W. Saenger, H.-Ch. Spatz, J. Am. Chem. Soc. 89, 14 (1967).
 [3] M. Komiyama, M. L. Bender, J. Am. Chem. Soc. 100, 2259 (1978).
 [4] I. Tabushi, Y. I. Kiyosuke, T. Sugimoto, K. Yamamura, J. Am. Chem. Soc. 100, 916 (1978).
 [5] a) W. Saenger, Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem. 8, 265 (1976);
 b) W. Saenger, M. Noltemeyer, P. C. Manor, B. Hingerty, B. Klar, Bioorg. Chem. 5, 187 (1976).
 [6] J. Szejtli, Zs. Budai, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 94, 383 (1977).
 [7] J. A. Hamilton, M. N. Sabesan, L. K. Steinrauf, A. Geddes, Biochem. Biophys. Res. Commun. 73, 659 (1976); J. M. MacLennan, M. M. Harding, IV. Eur. Cryst. Meeting Oxford 1977, Abstr. PII 28; J. J. Stezowski, K. H. Jogun, E. Eckle, persönliche Mitteilung.
 [8] P. C. Manor, W. Saenger, Nature (London) 237, 392 (1972); J. Am. Chem. Soc. 96, 3630 (1974).

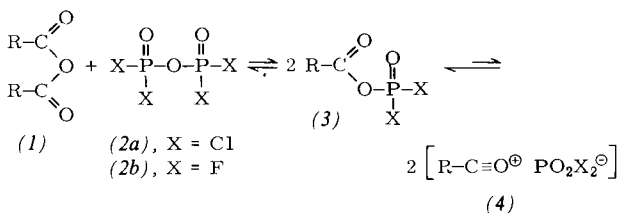
Carbonsäure-dichlorophosphorsäure-anhydride – reaktive Zwischenstufen bei der Säurechlorid-Darstellung mit POCl_3 [**]

Von Franz Effenberger, Gerd König und Herbert Klenk[*]

Bei der Darstellung von Carbonsäurechloriden aus den Salzen der Carbonsäuren mit POCl_3 wird die intermediäre Bildung der gemischten Anhydride (3), $\text{X} = \text{Cl}$, vermutet^[1]. Auch bei dem von Th. Wieland et al. entwickelten „Phosphoroxidchlorid-Verfahren“ zur Acylierung von Aminosäuren werden Acyldichlorophosphate als die eigentlichen Acylierungsmittel postuliert^[2]. Die sofortige Weiterreaktion der gemischten Anhydride mit den im Reaktionsgemisch noch (Carboxylat) oder schon vorhandenen Nucleophilen (Chlorid) dürfte der Grund dafür sein, daß bisher weder eine Isolierung noch ein direkter Nachweis dieser Zwischenstufen (3) gelungen ist.

Durch Umsetzung von Carbonsäureanhydriden mit Dichloro- (2a) oder Difluorophosphorsäureanhydrid (2b) konnten wir jetzt die Verbindungen (3) darstellen und charakterisieren. Sie haben definierte Siedepunkte, und ihre Struktur ist neben korrekten Elementaranalysen durch ^{31}P - und ^{13}C -NMR-Spektren gesichert [z. B. für (3a): ^{31}P -NMR (85proz. H_3PO_4 ext.): $\delta = +1.66$; ^{13}C -NMR (CDCl_3) für Benzoyl-C: $\delta = 158.3$, $^2J_{\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{P}} = -11.5 \text{ Hz}$].

Die gemischten Anhydride aus aliphatischen Carbonsäuren, z. B. (3e) und (3f), konnten nur in Lösung (Dichlormethan) dargestellt werden, da Folgereaktionen wie Ketenbildung oder Kondensationsreaktionen die Isolierung verhindern. Die Spektren beweisen das Vorliegen der Verbindungen (3).



	R	X	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]
(3a)	C_6H_5	Cl	61	$77/10^{-3}$
(3b)	C_6H_5	F	80	$52/10^{-2}$
(3c)	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	Cl	60	$97/10^{-3}$
(3d)	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	F	75	$54/10^{-3}$
(3e)	CH_3	Cl	≈ 60 [a]	—
(3f)	CH_3	F	≈ 90 [a]	—

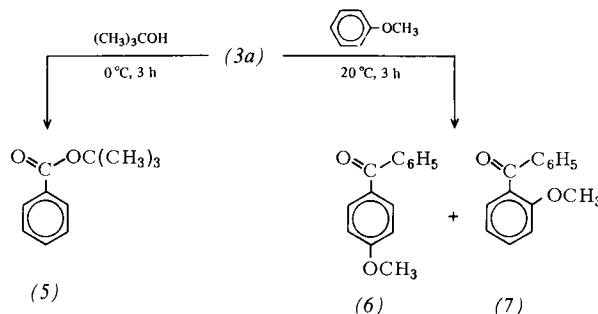
[a] In CH_2Cl_2 -Lösung spektroskopisch bestimmt.

[*] Prof. Dr. F. Effenberger, Dipl.-Chem. G. König, Dr. H. Klenk
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

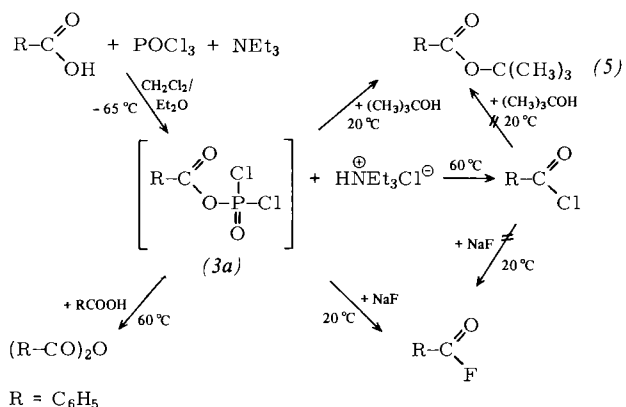
Die aufgrund der starken Austrittstendenz des Dihalogeno-phosphat-Ions^[3] eventuell zu erwartende Dissoziation der Anhydride (3) zu Acylium-Ionen (4) ist ^{31}P - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch nicht nachweisbar; auch das IR-Spektrum zeigt nur die Schwingungsfrequenzbande der $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe bei 1780 cm^{-1} und keine Bande, die der Acylium-Gruppe zugeordnet werden könnte.

Erwartungsgemäß zeichnen sich die Anhydride (3) durch große Reaktivität aus. Im Gegensatz zu den Säurechloriden reagieren sie unter milden Bedingungen u. a. mit tertiären Alkoholen unter Esterbildung [z. B. (5), 68 %] und mit Arenen ohne Zugabe von Friedel-Crafts-Katalysatoren zu Ketonen [z. B. (6) und (7), 73 %, (6) : (7) = 93 : 7].



Den Beweis, daß auch bei der Darstellung von Carbonsäurechloriden aus Carbonsäuren mit POCl_3 die Acyldichlorophosphate (3) intermediär auftreten, konnten wir durch die ^{31}P -NMR-Spektren sowie durch chemische Reaktionen erbringen. Bei der Umsetzung von Benzoesäure, Triethylamin und POCl_3 in Dichlormethan/Ether bei ca. -65°C erhält man nach Abfiltrieren des Niederschlages (Triethylaminhydrochlorid) eine Lösung, deren ^{31}P -NMR-Spektrum das Vorliegen von (3a) zeigt. Das Spektrum änderte sich auch nach Zumischen von reinem (3a) nicht.

Beim Erwärmen dieser Lösung auf 60°C entstehen Benzoylchlorid und Benzoesäureanhydrid, wobei der Anteil an Säurechlorid durch Zugabe von Alkalimetallchloriden zunimmt. In Gegenwart von *tert*-Butanol erhält man bei Raumtemperatur neben diesen beiden Verbindungen Benzoesäure-*tert*-butylester (5) und bei Zugabe von Natriumfluorid in Gegenwart katalytischer Mengen Kronenether Benzoylfluorid; Benzoylchlorid oder Benzoesäureanhydrid reagieren unter diesen Bedingungen nicht mit *tert*-Butanol oder Natriumfluorid. Austrittsgruppe bei diesen Reaktionen ist das Dichlorophosphat-Ion $\text{Cl}_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$.



Die angeführten Reaktionen beweisen einerseits, daß Acyldichlorophosphate (3) als Intermediärprodukte bei der Darstellung von Carbonsäurechloriden entstehen, und andererseits die große Reaktivität der Verbindungen (3) als Acylierungsmittel.