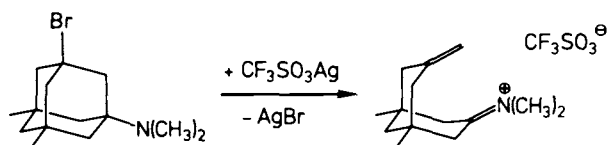


Röntgenstrukturanalyse eines durch eine Grob-Fragmentierung erzeugten Iminium-Ions**

Von Sandro Hollenstein und Thomas Laube*

Bei der Grob-Fragmentierung^[1], die im allgemeinen unter solvolytischen Bedingungen durchgeführt wird, können Carbokationen als Zwischenprodukte auftreten, die je nach Folgereaktion unterschiedliche Solvolyseprodukte liefern. Die gut untersuchten γ -Halogenalkylamine ergeben durch Heterolyse unfragmentierte γ -Aminoalkyl-Kationen oder bei synchroner Fragmentierung Iminium-Ionen und Olefine. Um die elektronische Wechselwirkung der Iminium-C=N mit der Olefin-C=C-Bindung (die als Extremfall einer Hyperkonjugation angesehen werden kann) zu untersuchen, haben wir die Struktur des bei der Solvolyse von 1-Brom-3-dimethylamino-5,7-dimethyladamantan **1**^[2] intermediär auftretenden Iminium-Ions **2** durch Röntgenstrukturanalyse^[3] des entsprechenden Triflates (hergestellt durch Umsetzung von **1** mit Silbertriflat) bestimmt^[4]. Die asymmetrische Einheit besteht aus drei Ionenpaaren (Abb. 1), in



1

2-CF₃SO₃

lyse^[3] des entsprechenden Triflates (hergestellt durch Umsetzung von **1** mit Silbertriflat) bestimmt^[4]. Die asymmetrische Einheit besteht aus drei Ionenpaaren (Abb. 1), in

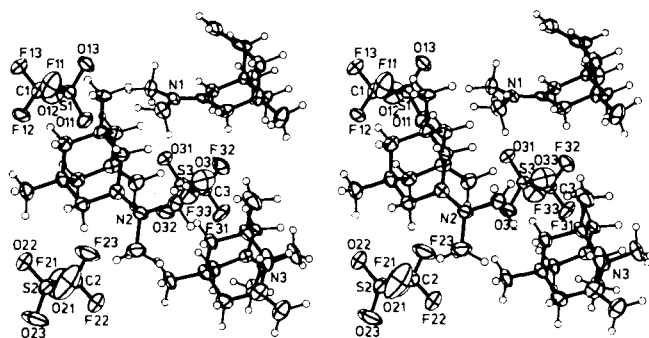


Abb. 1. Stereoezeichnung (ORTEP) der asymmetrischen Einheit von 2-CF₃SO₃ (drei Ionenpaare). Die Ellipsoide wurden auf dem 50%-Niveau gezeichnet, die Wasserstoffatome werden durch Kugeln mit dem Radius 0.1 Å dargestellt (vollständige Numerierung der Atome in den Kationen siehe Abb. 2).

denen keinerlei Hinweis auf eine kovalente Bindung zwischen Kationen und Anionen zu finden ist^[5,6]. Alle Kationen gehören näherungsweise der Punktgruppe C_s an (es treten leichte Torsionen entlang den Cx03=Nx-Bindungen um ca. 3° in den Kationen 1 und 3 auf) und haben ähnliche Konformationen^[7] (siehe Tabelle 1).

Das Ion **2** weist eine gewisse Flexibilität durch gleich orientierte Drehungen des C=C- und des C=N-Systems um die Cx06-Cx08- bzw. Cx04-Cx02-Achse auf (Abb. 2). Der

Tabelle 1. Ausgewählte Strukturdaten des Kations **2** (Abstände in Å, Winkel und Torsionswinkel in °). $P(n, \dots)$ ist die beste Ebene durch die Atome Cx0n, ...; Mx ist der Mittelpunkt zwischen Cx07 und Cx10; pA ist ein Punkt auf dem Teil der Symmetriachse des p-artigen Orbitals an Atom A, der durch den größeren Orbitalappen verläuft; ΔA ist der Abstand des Atoms A von der Ebene durch seine drei Bindungspartner.

	1	Kation Nr. (x)	3
Cx03-Nx	1.301(8)	1.276(9)	1.274(9)
Cx07-Cx10	1.35(1)	1.32(1)	1.32(1)
Cx03-Cx02	1.487(9)	1.508(9)	1.482(9)
Cx03-Cx04	1.50(1)	1.501(9)	1.488(9)
Cx03...Cx10	3.22(1)	3.28(1)	3.27(1)
Cx03...Cx07	2.86(1)	2.894(9)	2.85(1)
$ \Delta Cx03 $	0.05	0.06	0.04
$ \Delta Cx07 $	0.02	0.03	0.03
$ \Delta Nx $	0.02	0.01	0.01
$P(2,3,4), P(1,2,4,5)$	150.2(8)	147.0(7)	141.7(7)
$P(6,7,8), P(1,5,6,8)$	129.0(8)	131.9(7)	134.1(9)
Nx-Cx03...Cx10	94.0(4)	93.3(4)	86.1(4)
Nx-Cx03...Mx	105.7(4)	104.4(4)	97.1(4)
pCx03-Cx03-Nx-pNx	-2.9	+0.8	-177.3

mittlere Abstand Cx03...Cx10 von ca. 3.26 Å ist nur wenig kleiner als die Summe der van-der-Waals-Radien zweier C-

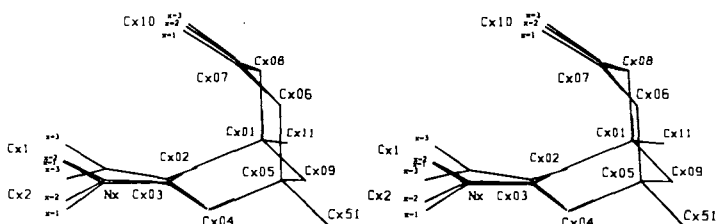
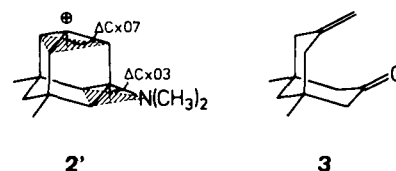


Abb. 2. Stereoezeichnung der Überlagerung der drei kristallographisch unabhängigen Kationen **2** (x kann die Werte 1, 2, 3 annehmen und bezeichnet die Nummer des Kations). Bei der Anpassung nach der Methode der kleinsten Quadrate wurden für Cx01, Cx02, Cx04, Cx05, Cx06, Cx08, Cx09, Cx11 und Cx51 hundertfache Gewichte im Vergleich zu den anderen Atomen verwendet.

Atome (3.40 Å); dies bedeutet, daß die Struktur des Kations im Kristall im wesentlichen durch die Iminium-Ion-Grenzformel **2** richtig beschrieben wird, d. h. der Anteil der Resonanzformel eines Adamantyl-Kations **2'** ist gering^[8,9] (die experimentell bestimmte Struktur von **2** ist der berechneten Struktur^[10] des Ketons **3** ähnlich^[6]). Dennoch weisen die Pyramidalisierungen an Cx03 und Cx07 in allen drei Ionen in die gemäß **2'** erwartete Richtung^[11], und die Tatsache, daß Kraftfeldrechnungen^[10] am Keton **3** für die olefinische



Doppelbindung keine und für die Carbonyldoppelbindung nur eine schwache Pyramidalisierung in die erwartete Richtung ($\Delta C_{C=O} = 0.015$ Å) ergeben, legt eine elektronische Wechselwirkung nahe. Die mit der Konformationsänderung (darstellbar als Änderung der Winkel zwischen den Ebenen, siehe Tabelle 1; x: 3 \rightarrow 2 \rightarrow 1) schwach korrelierte Verlängerung der beiden Doppelbindungen, die Verkürzung des Abstandes Cx03...Cx10 und die Aufweitung des Winkels

[*] Priv.-Doz. Dr. T. Laube, Dipl.-Chem. S. Hollenstein
Laboratorium für Organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum
Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

[**] Aus der Diplomarbeit von S. H. Wir danken Prof. Dr. D. Seebach und Prof. Dr. J. D. Dunitz für finanzielle Unterstützung. T. L. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Dozentenstipendium.

$Nx-Cx03 \cdots Cx10$ deuten auf eine ansteigende Wechselwirkung im Sinne eines nucleophilen Angriffs der $C=C$ - auf die $C=N^+$ -Bindung (der zu $2'$ führen würde) hin^[12].

Eingegangen am 25. August,
ergänzte Fassung am 8. November 1989 [Z 3521]

CAS-Registry-Nummern:
1, 124686-11-9; 2 · CF₃SO₃⁻, 124686-13-1.

- [1] C. A. Grob, *Angew. Chem.* 88 (1976) 621–627; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 569–575; *ibid.* 81 (1969) 543–555 bzw. 8 (1969) 535–546.
- [2] Das Adamantan derivat **1** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem 3,5-Dimethyladamantan-1-ol wie folgt synthetisiert: Bromierung mit HBr/Eisessig (W. Fischer, C. A. Grob, H. Katayama, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 1953–1962), Koch-Haaf-Reaktion und Bromierung mit Br₂/AlBr₃ (F. N. Stepanov, Yu. I. Srebrodolskii, *Zh. Org. Khim.* 2 (1966) 1612–1615; *J. Org. Chem. USSR Engl. Transl.* 2 (1966) 1590–1592) zur 3-Brom-5,7-dimethyladamantan-1-carbonsäure, anschließende Überführung ins Amid, Hofmann-Abbau zu einem Urethan (aus dem des Keton **3** durch Kochen in wäßriger Natronlauge erhältlich ist) analog zu H. Stetter, P. Tacke, *Chem. Ber.* 96 (1963) 694–698 und schließlich Hydrolyse und N-Methylierung (Formalin und katalytische Hydrierung) analog zu C. A. Grob, W. Schwarz, *Helv. Chim. Acta* 47 (1964) 1870–1878.
- [3] Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, MoK_α-Strahlung, Graphit-Monochromator, Meßtemperatur –80 °C, Raumgruppe *Pna*2₁, *a* = 14.98(1), *b* = 14.76(1), *c* = 23.678(9) Å, *V* = 5237(6) Å³, *ρ*_{calc} = 1.352 g cm⁻³, *Z* = 12, 4721 gemessene Reflexe (*θ* < 25°), davon 3640 mit *I* > 3σ_i. Die Struktur wurde mit direkten Methoden (SHELXS86; G. Sheldrick, Universität Göttingen) gelöst, dann wurden die Nichtwasserstoffatome isotrop mit SHELX76 und anisotrop (zuerst ungewichtet, dann mit *w* = 1/*σ*_i²) mit der UCLA-Version (Nov. 1985) von SHELX76 verfeinert. Die meisten H-Atome wurden auf berechneten Lagen mit dem Reitermodell verfeinert, bei 15 H-Atomen wurde *U*_{iso} = 0.08 Å² gesetzt und nicht variiert (insgesamt 708 optimierte Parameter); *R* = 0.052, *R*_w = 0.047. (In der mit den systematischen Auslöschungen ebenfalls vereinbaren Raumgruppe *Pnma* konnte die Struktur nicht gelöst werden.) Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW (UK), unter Angabe des vollständigen Zeitschriftenzitates angefordert werden.
- [4] Durch Reaktion von **1** mit AgSbF₆ wurde auch 2-SbF₆ dargestellt; der untersuchte Kristall wies jedoch Orientierungsfehlordnung der Kationen und Anionen auf. Das analog gewonnene Tosylat von **2** kristallisierte erst nach wochenlangem Stehen, während das Perchlorat von **2** überhaupt keine Kristalle bildete.
- [5] Im Prinzip hätte auch ein Trifluormethansulfonsäureester gebildet werden können. Struktur eines Brombenzolsulfonsäureesters eines tertiären Alkohols: B. L. Barnett, J. D. Yordy, *J. Cryst. Mol. Struct.* 5 (1975) 113–119.
- [6] ¹H- und ¹³C-NMR-Messungen in Lösung belegen, daß **1** eine kovalente Verbindung ist, während die Daten von **2** (im wesentlichen unabhängig vom Gegenion (Triflat, Tosylat, SbF₆⁻) und vom Lösungsmittel (CD₂Cl₂, CD₃NO₂)) denen des Ketons **3** ähneln und daher nur mit einem Iminium-Ion vereinbar sind (siehe auch G. A. Olah, P. Kreienbühl, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 4756–4759).
- [7] Die mittleren Bindungslängen des C=N-Fragmentes in **2** weichen nicht signifikant von denen bekannter, mit vier sp³-C-Atomen substituierter Iminium-Ionen ab (Cambridge Structural Database: F. H. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 146–153).
- [8] Die Formeln **2** und **2'** können als Grenzformeln im Sinne einer Hyperkonjugation angesehen werden (siehe auch T. Laube, *Angew. Chem.* 98 (1986) 368–369; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 349–350).
- [9] Daß die Cx03-Cx02- und Cx03-Cx04-Bindungen (Mittelwert: 1.494(4) Å) etwas kürzer als die C_{sp}-C_{sp}-Bindungen in Ketonen sind (1.511 Å; F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1987) S1–S19), kann auf eine erhöhte hyperkonjugative Wechselwirkung des kationischen Zentrums mit den α-CH₂-Gruppen zurückgeführt werden.
- [10] MM2(85) im Programm MacroModel, Vers. 1.5 (W. C. Still, Columbia University, New York, USA).
- [11] Ähnliche Pyramidalisierungen findet man auch bei den Carbonylgruppen von Ketonen, über deren C=O-Bindung eine C=C-Bindung steht, siehe z. B.: W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, R. A. Pfund, G. M. Ramos Tombo, C. Ganter, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2738–2740; M. A. Gómez-Rodríguez, M. Martínez-Ripoll, S. García-Blanco, *Acta Crystallogr. Sect. C42* (1986) 894–896.
- [12] Alle hier beobachteten Effekte ähneln denen in Strukturen, die im Sinne eines Angriffs von O- oder N-Nucleophilen auf Carbonylgruppen interpretiert worden sind, z. B.: H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *Acta Crystallogr. Sect. B* 30 (1974) 1517–1527; M. Kaftory, J. D. Dunitz, *ibid.* B 32 (1976) 1–4.

Peptide als „Schaltelemente“: Medium-induzierte Konformationsübergänge von gezielt entworfenen Peptiden**

Von Manfred Mutter* und René Hersperger

Der gezielte Entwurf von Peptiden, die vorgegebene Sekundär- und Tertiärstrukturen bilden, ist sowohl für Struktur-Funktions-Studien als auch für das de-novo-Design von Proteinen von außergewöhnlichem Interesse^[1, 2]. Empirische Vorhersageschemata^[3] wie auch experimentelle Studien an Modellpeptiden^[4] haben es ermöglicht, Prinzipien für das Design von Peptiden mit maßgeschneiderten Konformationseigenschaften abzuleiten^[5]. In den letzten Jahren hat als ein solches Prinzip insbesondere die Amphiphilie von Sekundärstrukturen breite Anwendung gefunden, und zwar zu Stabilisierung von Helices oder β-Faltblattstrukturen in Lösung sowie zum Entwurf von selbstassoziierenden Peptiden beim de-novo-Design von Tertiärstrukturen^[2, 6, 7].

Wir haben diese Prinzipien nun zur Konstruktion von Peptiden herangezogen, die lösungsmittelinduzierte Konformationsübergänge zeigen; derartige Peptide könnten als „Schaltelemente“ dienen, denn der vorherbestimmte Wechsel der Konformation sollte auch zu einem Wechsel der konformationsabhängigen physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Peptids führen. Zu diesem Zweck wurden drei Primärsequenzen entworfen (Abb. 1), die alle

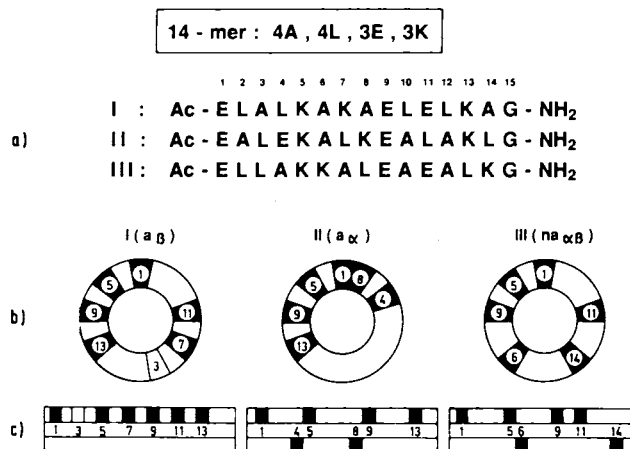


Abb. 1. Entwurf von drei Tetradecapeptiden (mit zusätzlichem C-terminalem Glycin). a) Primärsequenzen der Peptide I–III (A = Alanin, L = Leucin, E = Glutaminsäure, K = Lysin). b) In den Helixrad-[9] und c) in den β-Struktur-Darstellungen sind die hydrophilen Reste (K, E) durch ihre Sequenznummern und durch schwarze Flächen gekennzeichnet.

die gleiche Aminosäurezusammensetzung aufweisen (4A, 4L, 3E, 3K). Alle gewählten Aminosäurereste neigen zur Bildung von Sekundärstrukturen^[3, 4c]; um beim Entwurf amphiphiler Strukturen die größtmögliche Flexibilität zu erreichen, wurden L als hydrophober, E und K als hydrophile und A als „neutraler“ Aminosäurebaustein ausgewählt. Die Kettenlänge von 14 Aminosäureresten (das C-terminale Glycin wurde aus präparativen Gründen eingebaut) entspricht dabei der kritischen Kettenlänge zur Helixbildung in Lösung.

[*] Prof. Dr. M. Mutter, Dr. R. Hersperger
Section de chimie de l'Université Lausanne
Rue de la Barre 2, CH-1005 Lausanne (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.