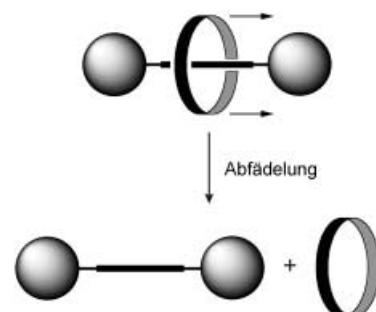


Sekundäre Isotopeneffekte bei der Rotaxan-abfädelung: hochpräzise Messung des sterischen Anspruchs**

Thorsten Felder und Christoph A. Schalley*

Kleine strukturelle Änderungen können einen unerwartet großen Effekt auf die Abfädelungsreaktion^[1] von Rotaxanen^[2] haben (Schema 1). Ein besonders eindrucksvolles Beispiel^[3] ist der Ersatz einer Isophthalsäureamid-Einheit in **6a**



Schema 1. Abfädelungsreaktion von Rotaxanen: Die mechanische Bindung wird gelöst, und die Komponenten werden ohne den Bruch kovalenter Bindungen freigesetzt.

(Schema 2) durch ein 2,6-Pyridindicarbonsäureamid, d. h. der einfache Austausch einer CH-Gruppe gegen ein isoelektronisches Stickstoffatom in **6b**. Ohne weitere Änderungen in der Rotaxanstruktur erhöht sich durch Bildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken die Barriere für das Überschlüpfen des Reifs über eine der Stoppergruppen von ca. 80 auf 135 kJ mol⁻¹. Dies spiegelt sich in einer 10⁴-fachen Verlängerung der Halbwertszeit wider.

Eine der kleinsten sterischen Änderungen an einem Molekül ist der Austausch von Wasserstoffatomen durch Deuteriumatome.^[4] Nach Elektronenbeugungsuntersuchungen und Rechnungen ist die C-D-Bindung im zeitlichen Mittel um ca. 0.005 Å^[5] kürzer als die C-H-Bindung. Darüber hinaus hat sie nicht nur eine niedrigere Schwingungsfrequenz,

[*] Dr. C. A. Schalley, Dipl.-Chem. T. Felder
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)
Fax: (+49) 228-73-5662
E-mail: c.schalley@uni-bonn.de

[**] Wir danken Prof. Fritz Vögtle und Dipl.-Chem. Sonja Müller für die fortdauernde Unterstützung und anregenden Diskussionen und Claus Schmidt und Hannelore Spitz für ihre Hilfe bei der Ausführung einer großen Zahl von ¹H-NMR-Experimenten. Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die finanzielle Unterstützung.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

sondern auch eine niedrigere Schwingungsamplitude.^[6] Dies drückt sich in einem kleineren Van-der-Waals-Radius aus. Weitere experimentelle Beweise stammen aus Isomerisierungen von Biarylen^[7] und [2.2]Metacyclophanen^[8] und aus Reaktionen von 2,6-methylierten Pyridinen mit Lewis-Säuren und Elektrophilen.^[9] Der geringere sterische Anspruch der C-D-Bindung zeigt sich auch in einer dichtenen Kristallpackung von deuterierten Molekülen^[10] und in der ¹³C-chemischen Verschiebung von Gruppen, die sich in der Nähe eines deuterierten Substituenten befinden.^[11] Hier beschreiben wir die Ergebnisse von Abfädelungsexperimenten mit den nicht-markierten Rotaxanen **9a** und **10a** und ihren in den Stoppergruppen deuterierten Isotopologen **9b** und **10b** (Schema 2).

Der deuterierte Di-[D₉]tert-butylphenol-Stopper **5b** wurde nach der in Schema 2 gezeigten literaturbekannten Syntheseroute^[12] hergestellt. Einer dreifachen Friedel-Crafts-Alkylierung von Benzol **1** schließt sich die Substitution einer der tert-Butylgruppen in **2b** durch eine Acetylgruppe durch Friedel-Crafts-Acylierung an, wobei das aromatische System

desaktiviert und eine Weiterreaktion verhindert wird. Durch Baeyer-Villiger-Oxidation des Intermediats **3b** mit *m*-Chlorperbenzoësäure (MCPBA) und anschließende Hydrolyse des Esters **4b** wird der Stopper **5b** erhalten. Die Rotaxane **9a,b** und **10a,b** sind aus den entsprechenden Stopfern **5a,b**, den Achsenmittelstücken **7** oder **8** und dem Reif **6** mithilfe eines Anionentemplats in einer Ausbeute von 25–30% zugänglich.^[13] Der Isotopengehalt wurde sowohl aus den ¹H-NMR-Spektren als auch durch das Isotopenmuster in den MALDI-Massenspektren auf einen Wert größer 95% bestimmt (siehe Hintergrundinformationen).

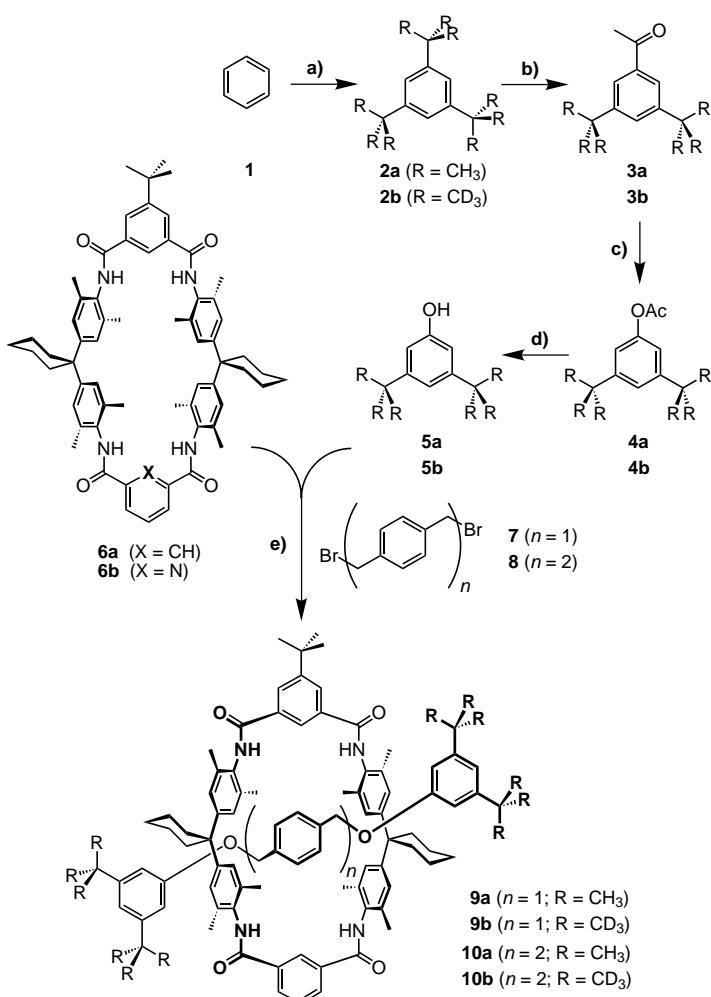
Die Abfädelungsreaktion verläuft unimolekular und folgt einem Zeitgesetz erster Ordnung. Mit ¹H-NMR-Spektroskopie ist durch die beträchtlichen Differenzen in der chemischen Verschiebung ($\Delta\delta$) zwischen den Signalen des Rotaxans und der freien Achse eine einfache Verfolgung des kinetischen Verlaufs möglich (Abbildung 1). Verursacht durch die Anisotropie der aromatischen Ringe im Reif, werden die größten Werte von $\Delta\delta$ für die Protonen des Achsenmittelstücks (H^b: $\Delta\delta = 1.7$ ppm) detektiert. Kleinere

verschiebungen werden für die weiter vom Zentrum entfernten Protonen beobachtet (H^c: $\Delta\delta = 0.75$ ppm, H^a: $\Delta\delta = 0.35$ ppm). Dieses Verhalten ist für Rotaxane dieses Typs charakteristisch.^[3] Alle Rotaxane wurden simultan unter den gleichen Bedingungen vermessen, sodass ein direkter Vergleich möglich ist und systematische Fehler auf ein Minimum begrenzt werden. Abbildung 2 zeigt die Auftragung von $\ln(c/c_0)$ gegen die Reaktionszeit *t* der Abfädelungsreaktion von **9a,b** und **10a,b** bei 373 K. Das Rotaxan **10a,b** mit der längeren Achse fädet schneller ab als das kürzere Gegenstück **9a,b** – eine Beobachtung, die bereits früher genau analysiert wurde.^[3] Von besonderem Interesse für die vorliegende Studie ist der Befund, dass die Abfädelung der deuterierten Rotaxane **9b** und **10b** um etwa 10% schneller ist als die von **9a** und **10a**. Die bei unterschiedlichen Temperaturen ermittelten Geschwindigkeitskonstanten und Isotopeneffekte sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Im Mittel wurden für die Rotaxane **9a/b** und **10a/b** inverse sekundäre KIEs (kinetische Isotopeneffekte) von 0.91 gemessen. Dieses Ergebnis kann auf den geringeren sterischen Anspruch der deuterierten Stopper zurückgeführt werden.

Eine Untersuchung der Temperaturabhängigkeit des Isotopeneffekts sollte eine Trennung der enthalpischen und entropischen Beiträge zum Isotopeneffekt zulassen.^[14] Gleichung (1) beschreibt den KIE als Funktion der Differenzen der Freien Aktivierungsenthalpie ($\Delta\Delta G^\ddagger$), der Aktivierungsenthalpie ($\Delta\Delta H^\ddagger$) und der Aktivierungsentropie ($\Delta\Delta S^\ddagger$) (siehe Hintergrundinformationen).

$$\ln \text{KIE} = \ln \frac{k_H}{k_D} = -\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT} = -\frac{\Delta\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta\Delta S^\ddagger}{R} \quad (1)$$

Die Ergebnisse in Tabelle 1 deuten an, dass die ermittelten Isotopeneffekte innerhalb des experimentellen Fehlers nicht von der Temperatur abhängig



Schema 2. Synthese der deuterierten Rotaxane und der unmarkierten Analoga:
a) $t\text{BuCl}$ oder $[\text{D}_9]t\text{BuCl}$, AlCl_3 , $-40^\circ\text{C} \rightarrow -10^\circ\text{C}$, 3 h, 90%; b) CH_3COCl , AlCl_3 , 15%; c) MCPBA, 2 h, 85%; d) KOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (2:1), Rückfluss, 4 h, 67%;
e) K_2CO_3 , Dibenzo[18]krone-6, CH_2Cl_2 , 25–30%.

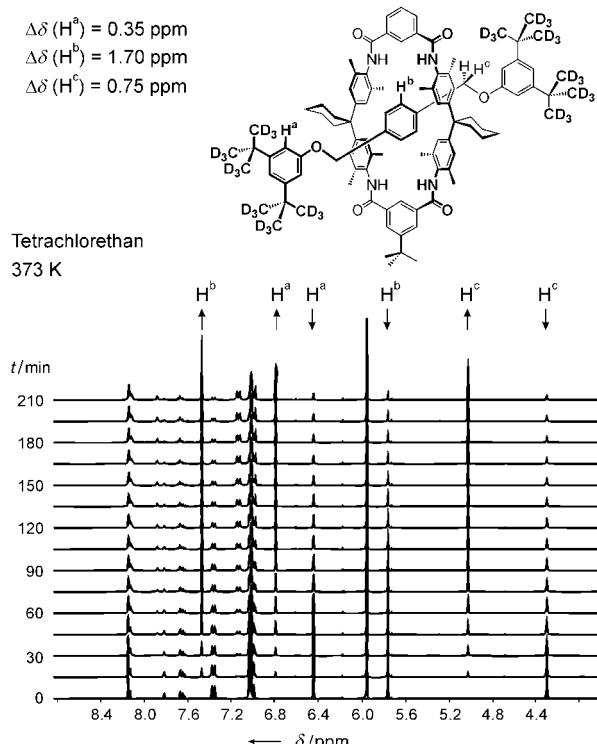


Abbildung 1. ^1H -NMR-Spektren einer 4 mM Lösung von **9b** in $[\text{D}_2]\text{Tetrachlorethan}$ bei 373 K, aufgenommen in konstanten Zeitintervallen von 15 min. Drei unterschiedliche Protonensignale wurden dem Rotaxan (fallende Signalintensität, Abwärtspfeile) und der freien Achse (steigende Intensität, Aufwärtspfeile) zugeordnet.

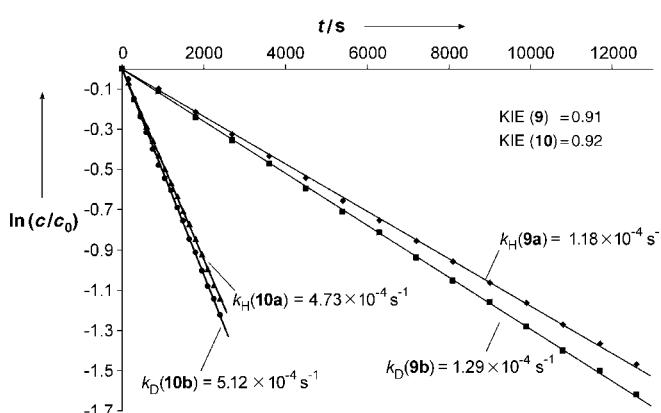


Abbildung 2. Auftragung von $\ln(c/c_0)$ gegen die Reaktionszeit t zur Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k (in s^{-1}) für die Rotaxane **9a,b** und **10a,b** bei 373 K in $[\text{D}_2]\text{Tetrachlorethan}$. Die Geschwindigkeitskonstanten und der KIE ($=k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$) werden in der Abbildung angegeben. In allen linearen Regressionen wurde ein ausgeweiteter Korrelationskoeffizient erhalten ($R^2 > 0.997$).

sind (auch wenn ein geringfügiger Trend zu höheren KIE-Werten bei höheren Temperaturen bei **10a,b** auftritt). Somit sollte $\Delta\Delta H^\ddagger$ einen kleinen Wert nahe null haben. Eine präzisere Bestimmung der Werte von $\Delta\Delta H^\ddagger$ und $\Delta\Delta S^\ddagger$ würde einen größeren Temperaturbereich erfordern, der aber nicht zugänglich ist. Folglich unterlassen wir eine entsprechende

Tabelle 1: Geschwindigkeitskonstante k , kinetischer Isotopeneffekt KIE und Freie Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger der Rotaxane **9a,b** und **10a,b**.^[a]

T [K]	Rotaxan	$k [\text{s}^{-1}]$	KIE	$\Delta\Delta G^\ddagger [\text{J mol}^{-1}]$
333	9a	$2.09 \pm 0.03 \times 10^{-6}$	0.92	221
	9b	$2.26 \pm 0.02 \times 10^{-6}$		
353	9a	$2.06 \pm 0.03 \times 10^{-5}$	0.91	277
	9b	$2.26 \pm 0.03 \times 10^{-5}$		
373	9a	$1.18 \pm 0.02 \times 10^{-4}$	0.91	292
	9b	$1.29 \pm 0.02 \times 10^{-4}$		
383	9a	$6.74 \pm 0.06 \times 10^{-4}$	0.91	300
	9b	$7.44 \pm 0.06 \times 10^{-4}$		
313	10a	$2.44 \pm 0.02 \times 10^{-6}$	0.89	303
	10b	$2.73 \pm 0.04 \times 10^{-6}$		
333	10a	$1.95 \pm 0.02 \times 10^{-5}$	0.90	292
	10b	$2.17 \pm 0.02 \times 10^{-5}$		
353	10a	$1.27 \pm 0.03 \times 10^{-4}$	0.93	213
	10b	$1.36 \pm 0.03 \times 10^{-4}$		
373	10a	$4.73 \pm 0.04 \times 10^{-4}$	0.92	259
	10b	$5.12 \pm 0.04 \times 10^{-4}$		

[a] Siehe auch weitere Angaben in den Hintergrundinformationen.

Auswertung unserer Daten und beschränken uns auf die folgende semiquantitative Diskussion: Für den Fall $\Delta\Delta H^\ddagger \approx 0 \text{ J mol}^{-1}$ ist der Isotopeneffekt im Wesentlichen entropischer Natur mit einem Wert für $\Delta\Delta S^\ddagger$ von ca. $-0.8 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ für **9a,b** und ca. $-0.6 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ für **10a,b**. Aufgrund der größeren Schwingungsamplitude der C-H-Bindung werden die Schwingungen des nichtdeuterierten Stopfers im Übergangszustand der Abfädelungsreaktion stärker behindert als die des deuterierten Stopfers, der von der kleineren Schwingungsamplitude der C-D-Bindung profitiert. Die geringere Einschränkung der deuterierten Rotaxane drückt sich in einer etwas höheren und günstigeren Aktivierungsentropie bei der Abfädelungsreaktion aus. Von wesentlich geringerer Bedeutung ist dieser Effekt im lokalen Minimum der Rotaxane auf der Potentialenergiehyperfläche, da sich der Reif hier weit entfernt von den Stopfern befindet.

Die Abfädelungsreaktion der Rotaxane erweist sich als sehr empfindlich gegen kleine Änderungen in der molekularen Architektur und dem sterischen Anspruch ihrer Komponenten – trotz der Molekülgröße, der Komplexität ihrer Struktur und der hohen Flexibilität der mechanischen Bindung. Die vorliegende supramolekulare Studie liefert eine neuartige und hochpräzise Annäherung an das klassische Problem, sterischen Anspruch zu bestimmen und zu vergleichen. Die Tatsache, dass die beiden „Reaktionspartner“, die Achse und der Reif, vor der Reaktion völlig unabhängig voneinander und nur mechanisch miteinander verknüpft sind, schließt hyperkonjugative und induktive Beiträge aus, die in früheren Arbeiten^[15] intensiv diskutiert wurden und nicht immer leicht von sterischen Isotopeneffekten unterschieden werden konnten.

Eingegangen am 7. Januar 2003 [Z50903]

Stichwörter: Isotopeneffekte · Reaktionskinetik · Reaktionsmechanismen · Rotaxane · Supramolekulare Chemie

- [1] a) P. R. Ashton, I. Baxter, M. C. T. Fyfe, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2297–2307; b) F. M. Raymo, K. N. Houk, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9318–9322; c) Übersicht: „Slippage and Constrictive Binding“: M. C. T. Fyfe, F. M. Raymo, J. F. Stoddart in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] a) G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York, **1971**; b) *Molecular Catenanes, Rotaxanes, and Knots* (Hrsg.: J. P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [3] a) A. Affeld, G. M. Hübner, C. Seel, C. A. Schalley, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2877; siehe auch: b) G. Hübner, G. Nachtsheim, Q.-Y. Li, C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1315–1318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1269–1272; c) H. W. Gibson, S. Liu, P. Lecavalier, C. Wu, Y. X. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 852–874; d) C. Heim, A. Affeld, M. Nieger, F. Vögtle, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 746–759.
- [4] Ein Überblick über Isotopeneffekte bei nichtkovalenten Wechselwirkungen: D. Wade, *Chem.-Biol. Interact.* **1999**, *117*, 191–217.
- [5] a) K. Kuchitsu, L. S. Bartell, *J. Chem. Phys.* **1962**, *36*, 2470–2481; b) P. Pulay, W. Meyer, J. E. Boggs, *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 5077–5085.
- [6] D. J. Lacks, *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 5085–5090.
- [7] a) L. Melander, R. E. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 295–296; b) K. Mislow, R. Graewe, A. J. Gordon, G. H. Wahl, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1733–1741; c) C. Heitner, K. T. Leffek, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 2567–2570; d) R. E. Carter, L. Melander, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1973**, *10*, 1–27.
- [8] S. A. Sherrod, R. L. da Costa, R. A. Barnes, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1565–1577.
- [9] a) H. C. Brown, G. J. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2514–2519; b) H. C. Brown, M. E. Azzaro, J. G. Koelling, G. J. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2520–2525; siehe auch: c) W. Gałęzowski, I. Grześkowiak, A. Jarczewski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1607–1611.
- [10] N. E. Heimer, D. L. Mattern, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2217–2220.
- [11] a) F. A. L. Anet, A. H. Dekmezian, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5449–5451; b) J. Abildgaard, S. Bolvig, P. E. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9063–9069; b) K. Ibrom, G. Kohn (né Wentzel), K.-U. Boeckmann, R. Kraft, P. Holba-Schultz, L. Ernst, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4111–4113.
- [12] A. W. Burgstahler, P.-L. Chien, M. O. Abdel-Rahman, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5281–5290.
- [13] a) G. M. Hübner, J. Gläser, C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 395–398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 383–386; b) C. A. Schalley, G. Silva, C. F. Nising, P. Linnartz, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1578–1596; c) P. Ghosh, O. Mermagen, C. A. Schalley, *Chem. Commun.* **2002**, 2628–2629.
- [14] a) L. Melander, R. E. Carter, *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 1138–1149; b) R. E. Carter, L. Dahlgren, *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 504–514; c) R. E. Carter, L. Dahlgren, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 633–643.
- [15] a) V. J. Shiner, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2653–2654; b) V. J. Shiner, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2655–2656; c) K. Mislow, R. E. O'Brien, H. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5512–5513; d) G. J. Karabatsos, G. C. Sonnichsen, C. G. Papaioannou, S. E. Scheppelle, R. L. Shone, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 463–465; e) A. J. Kresge, R. J. Preto, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5510–5511.