

Bestimmung der relativen Konfiguration eines Fünfring-Lactons aus dipolaren Restkopplungen**

Christina M. Thiele,* Andreas Marx, Robert Berger,
Jana Fischer, Markus Biel und Athanassios Giannis

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration stereogener Zentren in organischen Molekülen mithilfe der NMR-Spektroskopie müssen in der Regel gleichzeitig Konformation und Konfiguration bestimmt werden. Dies erreicht man üblicherweise durch Verwendung von Abstandsinformationen aus NOE-Daten^[1] und/oder Winkelinformationen aus ³J-Kopplungskonstanten.^[2-4] Auch die kürzlich eingeführten Projektionswinkel aus kreuzkorrelierter Relaxation von Doppel- und Nullquanten können Angaben zu interatomaren Winkeln liefern.^[5-7]

Gründe, weshalb diese konventionellen Herangehensweisen unter bestimmten Bedingungen scheitern können, sind vielfältig: Stereogene Zentren, die zueinander in Beziehung gesetzt werden sollen, können hochsubstituiert oder weit entfernt voneinander sein; konformativ Gleichgewichte können zur Mittelung der beobachteten Parameter führen; ist nur ein Diastereomer zugänglich, so können im Konformationsraum der Konfigurationsisomere Strukturen vorhanden

[*] Dr. C. M. Thiele,^[+] Dipl.-Chem. A. Marx^[+]

Institut für Analytische Chemie
Universität Leipzig (Deutschland)
E-mail: cmt@punk.oc.chemie.tu-darmstadt.de

Dr. R. Berger
Frankfurt Institute for Advanced Studies
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Max-von-Laue-Straße 1, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)
Dipl.-Chem. J. Fischer, Dipl.-Chem. M. Biel, Prof. Dr. A. Giannis
Institut für Organische Chemie
Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)

[†] Derzeitige Adresse:

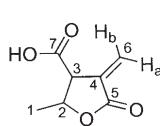
Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität Darmstadt
Petersenstraße 22, 64287 Darmstadt (Deutschland)
Fax: (+49) 6151-16-5531

[**] C.M.T. dankt Prof. Dr. M. Reggelin für seine Unterstützung, Dr. L. Hennig für hilfreiche Diskussionen, Dr. B. Luy und Prof. Dr. H. Kessler für eine Probe PS-Stäbchen und Dr. F. Delaglio für die Überlassung des Programms NMRPIPE und Hilfe bei dessen Anwendung. C.M.T. wird vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (TH1115/1-1) finanziell unterstützt. R.B. dankt der Volkswagen-Stiftung für finanzielle Unterstützung sowie dem Norddeutschen Verbund für Hoch- und Höchstleistungsrechnen (HLRN) und dem Center for Scientific Computing (CSC) Frankfurt für Rechenzeit.



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

sein, die sehr ähnliche Abstände aufweisen oder Winkel, die gleich große Kopplungskonstanten hervorrufen. Letzteres gilt für das fünfgliedrige Lacton **1** (Schema 1), dessen relative



Schema 1. α -Methylen- γ -butyrolacton (**1**) und Nummerierung der Atome.

Konfiguration in dieser Studie unter Verwendung von dipolaren Restkopplungen (RDCs; residual dipolar couplings) bestimmt werden sollte.

RDCs liefern wertvolle geometrische Randbedingungen für die Strukturaufklärung von Biomakromolekülen^[8] und wurden kürzlich auch wieder zur Strukturbestimmung kleiner organischer Moleküle eingeführt.^[9–20] RDCs beinhalten Abstands- und Winkelinformationen, die komplementär zu denen aus NOE- und 3J -Kopplungsdaten sind, und bieten außerdem den Vorteil, parametrisierungsfrei zu sein. Die Messung von RDCs beruht auf der teilweisen Ausrichtung einer Substanz in Bezug auf ein externes Magnetfeld. Es gibt eine Vielzahl so genannter Alignment- oder Orientierungsmedien, die einen geeigneten Grad an Anisotropie bei wasserlöslichen Substanzen induzieren.^[21,22] Die partielle Ausrichtung von organischen Molekülen hingegen erreicht man für gewöhnlich entweder mithilfe von Flüssigkristallen^[23–25] oder durch Verformung eines Gels (SAG; strain-induced alignment in a gel).^[19,26–28] Die meisten Anwendungen von RDCs in der Strukturaufklärung organischer Substanzen befassten sich bislang mit starren Molekülen. Bei der Bestimmung der relativen Konfiguration des nicht-starren Lactons **1** sind hingegen unterschiedliche Konformationen zu berücksichtigen.

α -Methylen- γ -butyrolactone sind wegen ihrer biologischen Aktivität von besonderem Interesse. Die Kenntnis der relativen Konfiguration beider stereogener Zentren in **1** ist unverzichtbar. Aufgrund des gewählten Syntheseweges^[29] kann von der Bildung des *trans*-konfigurierten Produkts ausgegangen werden. Der starke NOE-Kontakt zwischen der Methylgruppe und H3, ebenso wie der schwache NOE zwischen H2 und H3 weisen ebenfalls auf eine *trans*-Konfiguration der beiden stereogenen Zentren hin. Bei genauerer Betrachtung der NOE-Kreuzsignal-Intensitäten, der $^3J_{H_2-H_3}$ -Kopplungskonstante, der Long-Range-Kopplungskonstanten $^3J_{H_3-C_1}$ und $^3J_{H_2-C_7}$ und der möglichen Konformationen der beiden Konfigurationsisomere treten jedoch Unstimmigkeiten auf: Eine $^3J_{H_2-H_3}$ -Kopplungskonstante von 6.2 Hz steht für Diederwinkel von 20–30° oder 130–140° (in Abhängigkeit von der gewählten Parametrisierung,^[2–4,30] wenn man eine mögliche konformativale Mittlung vernachlässigt). Die Long-Range-Kopplungskonstanten $^3J_{H_3-C_1} = 5.1$ Hz und $^3J_{H_2-C_7} = 5.3$ Hz stehen beide für Diederwinkel von 40° oder 130°, wenn man eine Parametrisierung für aliphatische Kohlenwasserstoffe verwendet.^[31] Hierbei ist allerdings zu beachten, dass sehr wenige Parametrisierungen für $^3J_{C-H}$ in Nicht-Biomolekülen^[30] beschrieben sind, sodass eine groÙe Unsicherheit bezüglich des erhaltenen Diederwinkels besteht. Aus diesem Grund betrachten wir $^3J_{C-H}$ als weniger restriktive Einschränkung als $^3J_{H,H}$ oder den NOE. Der NOE zwischen der Methylgruppe (an C2) und H3 kann nach Multiplizitäts- und Pseudoatom-Korrektur (0.4 Å)^[32] in eine Entfernung von 3.1 bis 3.5 Å (± 0.2 Å) umgewandelt werden, wenn man die

Daten aus einem Spektrum mit 400 ms Mischzeit extrahiert (Initial-Rate-Näherung gültig) und mit der gegebenen Distanz der beiden Protonen an der exocyclischen Doppelbindung kalibriert (1.85 Å). Der Abstand zwischen H2 und H3 kann aufgrund der schwachen Signalintensität (schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis, daher großer Fehler) nicht bestimmt werden.

Um einen Eindruck von den unterschiedlichen Konformeren der beiden Diastereomere zu bekommen, wurden Gleichgewichtsstrukturen auf DFT-Niveau berechnet (Tabelle 1). Dazu wurde das Hybrid-Funktional B3LYP^[33]

Tabelle 1: Abstände r (in Å) und Diederwinkel φ (in °) um die C2-C3-Bindung in den Konformeren der beiden Diastereomere von **1**.^[a]

Konformer	<i>cis</i>				<i>trans</i>		
	1a	1b	2a	2b	2c	1a	1b
$r(H_3, Me)$	3.93	3.93	3.60	3.62	3.62	3.00	2.99
$\varphi(H_2, H_3)$	−24.7	−22.1	29.0	27.6	27.0	148.6	150.2
$\varphi(H_3, C_1)$	−151.3	−148.2	−95.0	−96.3	−97.4	23.8	24.9
$\varphi(H_2, C_7)$	92.6	92.7	147.5	150.7	147.6	28.1	29.6

[a] Nach DFT-Rechnungen mit dem Hybrid-Funktional B3LYP und dem Basissatz aug-cc-pVTZ.

(Gaussian03-Implementierung)^[34] mit einem durch diffuse Funktionen erweiterten^[35] Basissatz von Triple-zeta-Qualität^[36] (aug-cc-pVTZ) verwendet. Für die *cis*-Konfiguration wurden fünf energetisch niedrigliegende Konformere erhalten, für die *trans*-Konfiguration hingegen nur zwei. Einige der Strukturen unterscheiden sich hauptsächlich in der Konformation um die C3-C7-Einfachbindung (Orientierung der Säuregruppe), was von geringer Bedeutung für die hier durchgeführte Untersuchung ist. Die erhaltenen Konformere werden deshalb entsprechend ihrer Ringkonformationen gruppiert. Dies führt zu zwei Ringkonformeren (*cis*-1 mit Me pseudo-axial und COOH pseudo-äquatorial und *cis*-2 mit Me pseudo-äquatorial und COOH pseudo-axial) für die *cis*-Konfiguration und einem Ringkonformer (*trans*-1 mit Me und COOH pseudo-äquatorial) für die *trans*-Konfiguration. Diese Geometrien werden später als Input-Strukturen für die Berechnungen in PALES^[37] verwendet. Andere Konformere, deren Energie deutlich höher erwartet wird (z.B. Strukturen mit *trans*-Konformation innerhalb der Carbonsäure), wurden nicht weiterverfolgt. Die Strukturparameter der Konformere zeigen, dass im Konformationsraum der beiden Diastereomere Strukturen existieren, die etwa in gleichem Ausmaß mit den experimentellen Daten ($^3J_{H_2-H_3}$ und NOE) in Übereinstimmung zu bringen sind (Konformer *cis*-2 und *trans*-1). Die Long-Range-Kopplungen passen in keinem der Fälle, was ein Indiz für konformativale Mittlung sein könnte. Es scheint deshalb nicht möglich, die Konfiguration ausschließlich auf diesen Daten basierend zuzuordnen.

Es ist bekannt, dass Verbindungen des vorliegenden Typs in chiralen (enantiomerenreinen) Polyglutamaten als Alignmentmedien orientiert werden können.^[38] Dies wurde in unserem Fall allerdings nicht als sinnvoll erachtet, da **1** als Racemat erhalten wurde.^[29] Aus diesem Grund wurden achirale Alignmentmedien getestet, und zwar Polystyrol-

Stäbchen^[26] und lamellare Phasen.^[39,40] **1** ist sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln löslich, in DMSO^[41] aber nur begrenzt stabil, sodass letztlich Pentaethylenglycolmonododecylether(C₁₂E₅)/n-Hexanol/D₂O als Alignmentmedium gewählt wurde. Dieses wurde wie in der Literatur beschrieben^[39] hergestellt und ergab bei der Messtemperatur von 293 K eine Quadrupolaufspaltung $\Delta_Q(D_2O)$ von 11.6 Hz.

Alle NMR-Messungen wurden an einem mit Cryo-TXI-Probenkopf ausgestatteten Bruker-Avance-NMR-Spektrometer bei einer Protonenresonanzfrequenz von 700 MHz durchgeführt. $^1J_{C-H}$ und $^1D_{C-H}$ wurden wie bereits beschrieben^[12,42] mittels heteronuklearer Einquantenköhärenzen (HSQCs) ohne Entkopplung während der Datenaufnahme gemessen. Die RDCs der Methylgruppe wurden mit der in Lit. [13] angegebenen Gleichung in $^1D_{C-C}$ umgewandelt (siehe auch Hintergrundinformationen). Diese fünf ermittelten RDCs reichen nicht aus, um Informationen über die Struktur zu erhalten, weshalb homo- und heteronukleare RDCs ($^nD_{H-H}$ und $^nD_{C-H}$ ($n > 1$)) gemessen wurden, wobei besonders auf die Bestimmung des Vorzeichens Wert gelegt wurde. Die Vorzeichen von $^1D_{C-H}$ können leicht bestimmt werden, wenn der Grad an molekularer Ausrichtung wie im vorliegenden Fall klein genug ist ($^1J_{C-H}$ ist bekanntlich positiv). Für $^nD_{C-H,H-H}$ ist es hingegen deutlich schwieriger, die Vorzeichen zu extrahieren, da die skalaren Kopplungen deutlich kleiner sind. Die relativen Vorzeichen von Kopplungskonstanten werden üblicherweise aus Spektren erhalten, die auf dem E.COSY-Prinzip beruhen.^[43,44] Wir fanden HETLOC^[45,46] (für $^1J_{C-H}$ und $^1D_{C-H}$) und XLOC^[47] (für $^1J_{H-H}$ und $^1D_{H-H}$) am hilfreichsten, da der Verschiebungsvektor von $^1J_{C-H}$ und $^1D_{C-H}$, deren Vorzeichen eindeutig bekannt ist, und von der gesuchten Kopplungskonstante ($^1J_{C-H}$ und $^1D_{C-H}$ bzw. $^1J_{H-H}$ und $^1D_{H-H}$) aufgespannt wird. So kann sogar das absolute Vorzeichen der Kopplungskonstante bestimmt werden (Abbildung 1). Die $^nD_{C-H,H-H}$ -Werte zu den Protonen der Methylgruppen können wegen der Mittelung von Abständen und Winkeln aufgrund schneller Rotation nicht miteinbezogen werden. Die verbleibenden 14 RDCs mit bekanntem Vorzeichen (vier $^1D_{C-H}$, ein $^1D_{C-C}$, zwei $^3D_{H-H}$ und sieben $^nD_{C-H}$ ($n > 1$), siehe Hintergrundinformationen) werden verwendet, um durch Singulärwertzerlegung (SVD)^[48] mit dem Programm PALES (bestFit-Modul)^[37] diejenigen Alignmenttensoren der berechneten Strukturen zu bestimmen, die die beste Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten RDCs ergeben. Kleinere Wurzeln der mittleren quadratischen Abweichungen (RMSDs) zwischen experimentellen und berechneten RDCs deuten auf bessere Übereinstimmung zwischen berechneter und experimenteller Struktur hin. Die RMSDs werden deshalb hier als Maß für die Korrektheit der Konformation und Konfiguration der vorgeschlagenen Struktur angesehen. Wir betrachten einen Angleich nur als gut, wenn die RMSD kleiner oder in der selben Größenordnung wie der Fehler in der Kopplungskonstantenmessung ist (bis zu 0.5 Hz in diesem Fall). Eine scharfe Grenze für die RMSD eines guten Angleichs kann jedoch nicht angegeben werden, da RMSDs unter anderem auch von der Anzahl der verwendeten Kopplungen abhängen. In den Hintergrundinformationen sind daher auch die Q -Werte angegeben.

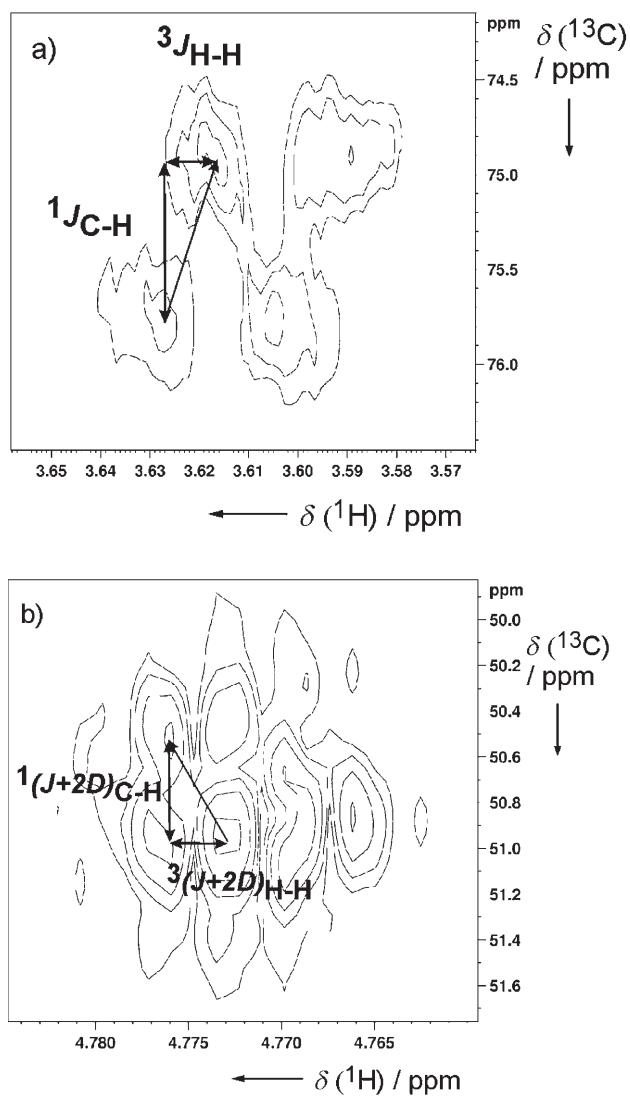


Abbildung 1. Bestimmung von Vorzeichen und Größe von $^3D_{H2-H3}$ aus dem XLOC: a) Kreuzsignal C2-H3 in isotroper Lösung, $^3J_{H2-H3}=6.4$ Hz; b) Kreuzsignal C3-H2 in anisotroper Lösung, $^3(J+2D)_{H2-H3}=-2.7$ Hz (1H -NMR-Resonanzfrequenz: 700 MHz).

Die kleinsten RMSDs werden für die *trans*-konfigurierten Konformere erhalten. Für alle Konformere mit *cis*-Konfiguration sind die RMSDs deutlich größer (siehe Tabelle 2). Dies deutet auf eine *trans*-Konfiguration des Lactons **1** hin. Der Angleich der berechneten an die beobachteten Kopplungen ist zufriedenstellend für *trans*-1a und *trans*-1b und bleibt vernünftig, nachdem weitere neun Long-Range-RDCs, deren

Tabelle 2: RMSDs (in Hz) zwischen berechneten und gemessenen RDCs für die Konformere der beiden Diastereomere von **1**.^[a]

	cis					trans	
	1a	1b	2a	2b	2c	1a	1b
$n=14$	1.65	1.59	4.61	4.54	4.41	0.53	0.57
$n=23$	2.08	2.05	3.62	3.57	3.48	0.65	0.70

[a] Nach DFT-Rechnungen mit dem Hybrid-Funktional B3LYP und dem Basissatz aug-cc-pVTZ (n =Zahl der verwendeten RDCs).

Vorzeichen nicht bekannt sind (RDCs quartärer Kohlenstoffe, bestimmt über CT-J-HMBC,^[49,50] siehe Hintergrundinformationen), miteinbezogen werden. (Dabei ist zu beachten, dass nur RMSDs von Rechnungen mit gleicher Zahl an Freiheitsgraden verglichen werden können.)

Der Angleich lieferte zwar zufriedenstellende Ergebnisse für die beiden *trans*-konfigurierten Konformere, wegen der skalaren C-H-Long-Range-Kopplungen ($^3J_{C,H}$), die eine konformativ Mittelung andeuten (da sie mit keinem der berechneten Konformere in Einklang zu bringen sind, siehe oben), entschlossen wir uns aber dennoch zu untersuchen, ob weitere niederenergetische Ringkonformere von **1** existieren. Hierzu verwendeten wir die Møller-Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung (MP2) mit einem durch diffuse Funktionen^[35] erweiterten Basissatz von Double-zeta-Qualität^[36] (aug-cc-pVDZ). Es wurde ein zweites Ringkonformer für das *trans*-konfigurierte Lacton gefunden (*trans*-2 mit Me und COOH pseudo-axial), wobei *trans*-2a eine weniger als 2 kJ mol⁻¹ höhere Energie aufweist als *trans*-1a. Die entsprechende Struktur auf DFT-Niveau hat ebenso eine nur wenig höhere Energie als *trans*-1a, aber die Hyperfläche der potentiellen Energie auf dem Hybrid-DFT-Niveau B3LYP ist extrem flach, sodass keine Gleichgewichtsstruktur lokalisiert werden konnte.

Wenn man jedoch Lösungsmittelleffekte im Rahmen des polarisierbaren Kontinuummodells (PCM) berücksichtigt und Wasser als Lösungsmittel annimmt, so kann auch auf DFT-Niveau eine dem *trans*-konfigurierten Ringkonformer 2 entsprechende Gleichgewichtsstruktur erhalten werden. Ansonsten werden auf dem hier verwendeten DFT-Niveau keine signifikanten Veränderungen der Konformation des Lactonrings beim Übergang von der Gasphase in die wässrige Lösung beobachtet.

Eine Analyse der konventionellen NMR-Parameter unter Verwendung der Strukturen in Tabelle 3 zeigt auf, dass kein Konformer gleichzeitig allen experimentellen Einschränkungen (NOE und $^3J_{H,H,C,H}$) genügt. Die *cis*-Konformere 2 (a und c) erfüllen $^3J_{H,H}$ und NOE, stehen aber in Konflikt mit beiden $^3J_{C,H}$ -Werten; das *trans*-Konformer 1 (a und b) erfüllt beide $^3J_{C,H}$ -Werte und den NOE, verstößt aber gegen die Randbedingungen von $^3J_{H,H}$. Für die auf MP2-Niveau berechneten Strukturen ist die Situation ähnlich (Tabelle 4).

Tabelle 3: Abstände r (in Å) und Diederwinkel ϑ (in °) in den Konformeren der Diastereomere von **1**.^[a]

Konformer	$r(H_3, Me)$	$\vartheta(H_2, H_3)$	$\vartheta(H_3, C1)$	$\vartheta(H_2, C7)$	RMSD, $n=14$	RMSD, $n=23$
<i>cis</i> -1 a	4.00	-24.3	152.9	92.7	1.83	2.29
<i>cis</i> -1 b	3.99	-23.6	151.7	91.6	1.80	2.31
<i>cis</i> -2 a	3.63	31.3	94.6	150.4	5.00	3.93
<i>cis</i> -2 c	3.63	32.3	93.9	153.6	5.06	3.99
<i>trans</i> -1 a	3.06	154.1	27.2	34.5	0.77	0.96
<i>trans</i> -1 b	3.07	157.8	30.5	36.4	0.94	1.10
<i>trans</i> -2 a	3.00	111.0	16.1	10.4	0.53	0.73
<i>trans</i> -2 b	3.00	109.3	17.5	11.0	0.61	0.80

[a] Nach DFT-Rechnungen mit dem Hybrid-Funktional B3LYP und dem Basissatz 6-31++G(d,p)^[51] im Rahmen des PCM zur Berücksichtigung von Solvenseffekten. RMSD (in Hz) aus Berechnungen von D_{ber} gegen D_{obs} in PALES.

Tabelle 4: Abstände r (in Å) und Diederwinkel ϑ (in °) in den Konformeren der beiden Diastereomere von **1**.^[a]

Konformer	$r(H_3, Me)$	$\vartheta(H_2, H_3)$	$\vartheta(H_3, C1)$	$\vartheta(H_2, C7)$	RMSD, $n=14$	RMSD, $n=23$
<i>cis</i> -1 a	3.95	-29.4	156.9	89.6	1.76	2.17
<i>cis</i> -1 b	3.95	-29.0	156.1	86.9	1.74	2.24
<i>cis</i> -2 a	3.56	34.5	90.4	153.6	4.96	3.92
<i>cis</i> -2 c	3.57	34.2	91.0	156.0	4.91	3.88
<i>cis</i> -ts	3.79	5.40	120.1	125.0	2.27	2.06
<i>trans</i> -1 a	3.02	155.8	30.5	34.0	0.75	0.82
<i>trans</i> -1 b	3.02	157.6	31.4	35.2	0.84	0.91
<i>trans</i> -2 a	2.96	105.2	21.5	18.2	0.64	0.86
<i>trans</i> -2 b	2.96	103.0	23.2	19.2	0.82	1.00
<i>trans</i> -ts	2.93	125.6	0.1	3.3	0.51	0.48

[a] Nach MP2-Rechnungen mit dem aug-cc-pVDZ-Basisatz. RMSDs (in Hz) aus Berechnungen von D_{ber} gegen D_{obs} in PALES.

Wir haben, wie oben beschrieben, die experimentell gemessenen RDCs verwendet, um die Alignmenttensoren für die beiden Sätze zusätzlicher Strukturen zu berechnen, und wiederum RMSDs als Maß für die Qualität des Angleichs und der Struktur herangezogen (Tabelle 3 und 4). Die RMSDs aus den Tabellen 3 und 4 untermauern, dass **1** *trans*-konfiguriert ist, da die entsprechenden Konformere auf B3LYP/6-31++G(d,p)-Niveau (im Rahmen des PCM) und MP2/aug-cc-pVDZ-Niveau erneut die kleinsten RMSDs zeigen.

Als nächsten Schritt haben wir die Übergangsstrukturen für die Umwandlung von **1a** in **2a** für beide Diastereomere auf MP2-Niveau bestimmt (Tabelle 4, *cis*-ts bzw. *trans*-ts). Die für den Umwandlungsprozess berechneten Barrieren sind für das *trans*-Diastereomer sehr niedrig (unter 3 kJ mol⁻¹) mit zwei Gleichgewichtsstrukturen fast gleicher Energie (innerhalb 1.5 kJ mol⁻¹). In erster Näherung sollten die Übergangsstrukturen einer gemittelten Struktur der beiden Konformere entsprechen, sodass für diese die kleinste RMSD erwartet werden kann. Dies wird in der Tat beobachtet, wenn man die Übergangsstruktur *trans*-ts einsetzt. Das Ergebnis spricht für eine konformativ Mittelung aufgrund zweier anähernd gleich stark besetzter Minima, die durch eine niedrige Barriere getrennt sind.

Am Rande sei angemerkt, dass eine strengere numerische Behandlung die Lösung der ein- oder mehrdimensionalen Schrödinger-Gleichung für die Tunneldynamiken und die Bestimmung der bewegungszustandsabhängigen Erwartungswerte der Abstandsvektoren zwischen den Kernen mit nachfolgender thermischer Mittelung der Eigenzustände verlangen würde. Eine andere Methode, Ensembles von Konformeren zu berücksichtigen, beruht auf der Anpassung der RDCs an ein Ensemble von Strukturen, wobei für jede einzelne eine entsprechende Mittelung durchgeführt werden müsste (siehe z.B. Lit. [52] für eine Diskussion numerischer Ansätze).

Für die hier verwendete Näherung, die Mittelung von Beiträgen der Gleichgewichtsstrukturen, wird das in NMRPIPE implementierte tcl-Skript dcEnsemble.tcl verwendet.^[53] Hierbei ergibt sich eine RMSD von 0.47, die etwa genauso groß ist wie die durch alleinige Verwendung der Übergangsstruktur *trans*-ts erzielte RMSD. Dieser Wert ist allerdings von geringer Signifi-

Tabelle 5: Berechnete Kopplungskonstanten (aus Karplus-Beziehungen)^[30,31] der Konformere 1a und 2a und für Ensembles von Konformeren.^[a]

Konformer	$\chi(H_2, H_3)$	$\chi(H_3, C_1)$	$\chi(H_2, C_7)$	$^3J_{H_2-H_3, \text{pred}}$ [Hz] ^[30]	$^3J_{C_1-H_3, \text{pred}}$ [Hz] ^[31]	$^3J_{C_7-H_2, \text{pred}}$ [Hz] ^[31]
cis-1 a	-29.4	156.9	89.6	7.24	8	0–1
cis-2 a	34.5	90.4	153.6	5.66	0–1	8
cis-ts	5.40	120.1	125.0	7.97	3	3
Ensemble (1:1)				6.45	4–5	4–5
Ensemble (4:3)				6.56	5	5
trans-1 a	155.8	30.5	34.0	9.67	6	6
trans-2 a	105.2	21.5	18.2	2.08	7	7
trans-ts	125.6	0.1	3.3	3.88	8	8
Ensemble (1:1)				5.87	6–7	6–7
Ensemble (5:3)				6.82	5	5

[a] Ensembles von Konformeren (1a und 1b entweder gleich gewichtet oder entsprechend ihrer Energiedifferenz) für beide Diastereomere von **1** (MP2-Strukturen wurden verwendet).

kanz, da lediglich in einem einzigen Alignmentmedium gemessene Daten verwendet wurden. Für die Ensemble-Anpassung der RDCs reduziert sich die Zahl der Freiheitsgrade für die Singulärwertzerlegung (SVD) bei zwei Konformeren um den Faktor zwei, sodass hier ohne Weiteres kein aussagekräftiger Vergleich möglich ist. Weitere Untersuchungen von **1** mit mehreren Alignmentmedien sind derzeit im Gange.

Eine analoge Analyse, die alleine auf $^3J_{H-H, C-H}$ - und NOE-Daten basiert, führte hingegen nicht zu schlüssigen Ergebnissen: $^3J_{C-H, H-H}$ und NOE für ein Ensemble von Strukturen (gleich oder entsprechend ihren Energiedifferenzen gewichtet, siehe Tabelle 5) sind für beide Diastereomere mit den experimentellen Daten in Einklang. Die in Tabelle 5 angegebenen Werte für $^3J_{C-H}$ sind wegen einer fehlenden passenden Parametrisierung nur grobe Abschätzungen.

Wie wichtig es ist, mehr als sechs RDCs zusammen mit dem Vorzeichen zu bestimmen, zeigt Tabelle 6. Verwendet man nur die fünf $^1D_{C-H}$ und $^3D_{H_2-H_3}$, ohne dass man das Vorzeichen von $^3D_{H_2-H_3}$ kennt (wie z. B. aus dem 1D- ^1H -NMR-Spektrum erhalten), so ist es nicht möglich, die Konfiguration zuzuordnen. Man könnte sogar zu einer falschen Schlussfolgerung verleitet werden. $^3D_{H_2-H_3}$ ist einer der ausschlaggebenden Parameter für die Bestimmung der relativen Konfiguration in **1**. Ein falsches Vorzeichen für diese Kopplung führt zu einer signifikant kleineren RMSD für cis-ts, verglichen mit den RMSDs der trans-konfigurierten Konformere trans-ts und trans-1 a mit korrektem Vorzeichen (0.01 für cis-ts mit falschem Vorzeichen, 0.13 für trans-1 a mit korrektem Vorzeichen, siehe Tabelle 6.) Es ist deshalb von besonderer Wichtigkeit, eine Messmethode zu wählen, mit der nicht nur die Größe der Kopplungskonstante, sondern auch deren Vorzeichen bestimmt werden kann.

Tabelle 6: RMSDs (in Hz) zwischen gemessenen und berechneten RDCs mit richtigem oder falschem Vorzeichen für $D_{H_2-H_3}$.^[a]

	cis						trans					
	1a	1b	2a	2c	ts		1a	1b	2a	2b	ts	
richtig	0.22	0.25	3.14	3.10	0.41		0.13	0.19	0.31	0.37	0.17	
falsch	0.54	0.51	1.56	1.51	0.01		1.36	1.36	1.30	1.34	1.01	

[a] Nach MP2-Rechnungen mit dem aug-cc-pVDZ-Basisatz für nur sechs RDCs.

Dipolare Restkopplungen liefern somit wichtige, zu NOE-Daten und Kopplungskonstanten komplementäre Informationen. Bei Verbindungen wie dem fünfgliedrigen Lacton **1**, dessen konformativ Flexibilität eine Strukturbestimmung mit konventionellen Methoden verhindert, ist es mithilfe von RDCs möglich, die relative Konfiguration der stereogenen Zentren (in diesem Fall zu *trans*) zu bestimmen. Die Anwendung dieser Methode auf flexiblere Moleküle wird eines unserer zukünftigen Forschungsthemen sein.

Eingegangen am 13. September 2005,
veränderte Fassung am 28. März 2006
Online veröffentlicht am 8. Juni 2006

Stichwörter: Alignmentmedien · Dipolare Restkopplungen · Konfigurationsbestimmung · Lactone · NMR-Spektroskopie

- [1] D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [2] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11–15.
- [3] E. Díez, J. San-Fabián, J. Guilleme, C. Altona, L. A. Donders, *Mol. Phys.* **1989**, *68*, 49–63.
- [4] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. De Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783–2792.
- [5] B. Reif, M. Hennig, C. Griesinger, *Science* **1997**, *276*, 1230–1233.
- [6] S. Ravindranathan, X. Feng, T. Karlsson, G. Widmalm, M. H. Levitt, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1102–1115.
- [7] B. Reif, H. Steinhagen, B. Junker, M. Reggelin, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2006–2007; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1903–1906.
- [8] J. H. Prestegard, C. M. Bougault, A. I. Kishore, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3519–3540, zit. Lit.
- [9] A. Saupe, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 99–115; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 97–112.
- [10] J. W. Emsley, J. C. Lindon, *NMR Spectroscopy Using Liquid Crystal Solvents*, Pergamon, Oxford, **1975**.
- [11] A. Mangoni, V. Esposito, A. Randazzo, *Chem. Commun.* **2003**, 154–155.
- [12] C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705–708.
- [13] L. Verdier, P. Sakhaii, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 353–359.
- [14] C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibé, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4536–4539.
- [15] J. Yan, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1786–1795.
- [16] C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403–7413.
- [17] J. Yan, F. Delaglio, A. Kaerner, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, T. A. Smitka, G. A. Stephenson, E. R. Zartler, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5008–5017.
- [18] T. N. Pham, S. L. Hinchley, D. W. H. Rankin, T. Liptaj, D. Uhrín, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13100–13110.
- [19] J. C. Freudenberg, P. Spitteler, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690–14691.
- [20] R. M. Gschwind, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4744–4746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4666–4668.
- [21] J. H. Prestegard, A. I. Kishore, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 584–590, zit. Lit.
- [22] K. Kobzar, H. Kessler, B. Luy, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3205–3207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3145–3147.

- [23] M. Sarfati, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, *Chem. Commun.* **2000**, 2069–2081, zit. Lit.
- [24] C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, 6, 281–287.
- [25] B. Bendiak, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14862–14863.
- [26] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1112–1116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1092–1094.
- [27] P. Haberz, J. Farjon, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 431–433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 427–429.
- [28] J. C. Freudenberg, S. Knörr, K. Kobzar, D. Heckmann, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 427–430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 423–426.
- [29] M. Biel, A. Kretsovali, E. Karatzali, J. Papamatheakis, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4065–4067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3974–3976, zit. Lit.
- [30] C. Altona in *Encyclopedia of NMR* (Hrsg.: D. M. Grant, R. Morris), Wiley, New York, **1996**, S. 4909–4923.
- [31] R. Aydin, H. Günther, *Magn. Reson. Chem.* **1990**, 28, 448–457.
- [32] C. M. Fletcher, D. N. M. Jones, R. Diamond, D. Neuhaus, *J. Biomol. NMR* **1996**, 8, 292–310.
- [33] P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623–11627.
- [34] Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch et al., siehe Hintergrundinformationen.
- [35] R. A. Kendall, T. H. Dunning, R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6796–6806.
- [36] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007–1023.
- [37] M. Zweckstetter, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3791–3792.
- [38] P. Lesot, Y. Gounelle, D. Merlet, A. Loewenstein, J. Courtieu, *J. Chem. Phys.* **1995**, 99, 14871–14875.
- [39] M. Rückert, G. Otting, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7793–7797.
- [40] V. V. Klochkov, A. V. Klochkov, C. M. Thiele, S. Berger, *J. Magn. Reson.* **2006**, 179, 58–63.
- [41] J. Fischer, M. Biel, C. M. Thiele, A. Giannis, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [42] C. M. Thiele, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2847–2850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2787–2790.
- [43] C. Griesinger, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1987**, 75, 474–492, zit. Lit.
- [44] H. Neubauer, J. Meiler, W. Peti, C. Griesinger, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 243–258.
- [45] M. Kurz, P. Schmieder, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1341–1342; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1329–1331.
- [46] D. Uhrin, G. Batta, V. J. Hubry, P. N. Barlow, K. E. Köver, *J. Magn. Reson.* **1998**, 130, 155–161.
- [47] A. Meissner, O. W. Sørensen, *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, 49–51.
- [48] J. A. Losonczi, M. Andrec, M. W. F. Fischer, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson.* **1999**, 138, 334–342.
- [49] K. Furukata, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6271–6275.
- [50] Vorzeichenbestimmung: J. Yan, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler, *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, 962–967.
- [51] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257–2261; T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. von R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1983**, 4, 294–301; P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, 28, 213–222.
- [52] E. E. Burnell, C. A. de Lange, *NMR of Ordered Liquids*, Kluwer, Dordrecht, **2003**.
- [53] F. Delaglio, S. Grzesiek, G. Vuister, G. Zhu, J. Pfeifer, A. Bax, *J. Biomol. NMR* **1995**, 6, 277–293.