

***tert*-Butoxycarbonyl-L- α -phenylalanin. Kristallstruktur und Konformationsumwandlungen in Lösung¹⁾**

Jan Willem Bats^{a)}, Hartmut Fuess^{a)}*, Horst Kessler^{b)}* und Regina Schuck^{b)}

Institut für Kristallographie der Universität Frankfurt^{a)},
Senckenberganlage 30, D-6000 Frankfurt/M. 1, und
Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt^{b)},
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt/M. 50

Eingegangen am 19. April 1979

Die Konformation von Boc-L- α -Phenylalanin in Lösung (CDCl₃ und CD₂Cl₂) wurde mit ¹H-NMR-Spektroskopie und im Kristall durch Röntgenstrukturanalyse untersucht. Die asymmetrische Einheit enthält zwei Moleküle, die nahezu zentrosymmetrisch zueinander angeordnet sind. In beiden nehmen die Urethangruppen die *E*-Konformation ein. Vergleichbare Bindungsabstände und -winkel stimmen für beide Moleküle innerhalb weniger Standardabweichungen überein. Durch je zwei Wasserstoffbrücken zwischen den Molekülen wird eine Blattstruktur parallel zur *a*-Achse ausgebildet. In Lösung ist dagegen nach Aussage der NMR-Spektren die *Z*-Konformation an der Urethanbindung stabiler. Die gemeinsame Auswertung der Äquilibrierung *E* → *Z* bei 209–216 K und der Linienformanalyse ergibt die thermodynamischen und kinetischen Parameter in Tab. 7. Die Struktur und die Barriere der *E,Z*-Isomerisierung werden diskutiert.

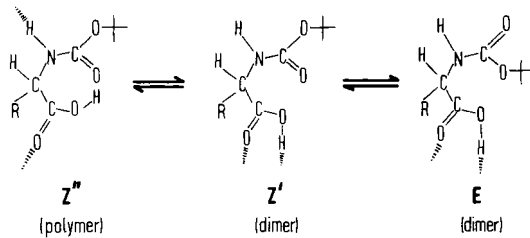
***tert*-Butoxycarbonyl-L- α -phenylalanine.**

Crystal Structure and Conformational Changes in Solution¹⁾

The conformation of Boc-L- α -phenylalanine in solution (CDCl₃ and CD₂Cl₂) was studied by ¹H NMR spectroscopy. The crystal structure was solved by X-ray analysis. The two independent molecules in the asymmetric unit adopt both the *E*-conformation at the urethane bond. They are linked by a pseudo-centre of symmetry. They have very similar interatomic distances and angles. The crystal structure is formed by hydrogen bonds to give sheets in the direction of the *a*-axis. The *Z*-conformation is more stable in solution according to our NMR data. The equilibration *E* → *Z* was studied at 209–216 K. The evaluation of these data together with total line shape data yields the thermodynamic and kinetic parameters in table 7. The structure and the barrier of the *E,Z*-isomerization are discussed.

Die Struktur geschützter Aminosäuren ist wegen des Zusammenhanges mit den Konformationen linearer und cyclischer Peptide von Interesse¹⁾. NMR-Untersuchungen haben gezeigt, daß in Lösung von Boc-Aminosäuren ein Gleichgewicht zwischen einer γ -schleifenähnlichen cyclischen Konformation mit *Z*-Konfiguration an der Urethanbindung und einer gestreckten *E*-Konformation existiert²⁾. Bei Raumtemperatur dominiert die *E*-Form, während die cyclische Struktur bei tiefen Temperaturen stabiler ist. Polare Lösungsmittel begünstigen wiederum die Ausbildung der *E*-Form. Die freie Akti-

vierungsenthalpie ΔG^\ddagger der Konformationsumwandlung konnte durch NMR-Linienformalanalyse zu ca. 67 kJ/mol bestimmt werden.



Zur Ermittlung der Konformation im kristallinen Zustand von *tert*-Butoxycarbonyl-L- α -phenylalanin (Boc-Phe-OH) haben wir eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Außerdem ergibt die direkte kinetische Äquilibrierung $E \rightarrow Z$ in Lösung Anhaltspunkte für die Interpretation der Konformationsumwandlung und den Zusammenhang zwischen der Struktur im Kristall und in Lösung.

Röntgenstrukturanalyse

Tab. 1. Daten zum Kristall und zur Strukturbestimmung von Boc-Phe-OH

| | | |
|--------------------|--|---------------------------------------|
| $C_{14}H_{19}NO_4$ | Molmasse 266.3 | |
| Raumgruppe | $P2_12_12_1$ | |
| Gitterkonstanten | $a = 1146.2$ (6) pm | $V = 3014 \cdot 10^6$ pm ³ |
| | $b = 2445.3$ (2.2) | $Z = 8$ |
| | $c = 1075.2$ (7) | |
| Reflexe | gemessen 3310 | |
| | unabhängig 1642 | |
| | $I > 0$ 1517 | |
| R-Werte | $R(F) = 0.066$ | $R_w(F) = 0.041$ |
| | $S = [\sum w(F_o - F_c)^2 / (NO - NV)]^{1/2} = 1.75$ | |
| Gewichtsschema | $w(I) = [\sigma^2(I)_{\text{Zählst.}} + (0.03 I)^2]^{-1}$ | |
| Formfaktoren | Internationale Tabellen ⁽⁶⁾ für N, O, C, Stewart et al. ⁽⁷⁾ für H | |

Boc-Phe-OH ergab aus Methanol farblose, an der Luft stabile Kristalle. Die Intensitätsmessung erfolgte mit einem automatischen Syntex P2₁-Diffraktometer mit Nb-gefilterter Mo-K α -Strahlung in zwei Oktanten (hkl und $h\bar{k}l$) bis $2\Theta = 40^\circ$. Drei Standardreflexe, die nach jeweils 45 Reflexen gemessen wurden, zeigten keine signifikanten Fluktuationen. Eine von *Blessing*, *Coppens* und *Becker*³⁾ vorgeschlagene Methode diente zur Untergrundkorrektur der Meßdaten durch Profilanalyse. Die Einzelbeobachtungen erhielten ein Gewicht entsprechend $w(I) = [\sigma^2(I)_{\text{Zählst.}} + (0.03 I)^2]^{-1}$. Nach der Mittelung äquivalenter Reflexe ergab sich ein Datensatz von 1642 Intensitäten. Die Lösung der Struktur erhielten wir durch statistische Methoden mit dem Programm MULTAN⁴⁾. Der erste Lösungsvorschlag zeigte zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit, die nahezu symmetrisch zueinander angeordnet sind. Die Lage der Benzolringe weicht am stärksten von vollständiger Zentrosymmetrie ab. Der MULTAN-Lösungsvorschlag zeigte die Atome der Benzolringe nicht. Ihre Lage ergab sich aus anschließenden Fourier-Synthesen.

Die Verfeinerung der Struktur und alle anschließenden Rechnungen erfolgten mit den Programmen des X-ray-Systems⁵⁾.

Die starke Korrelation zwischen den Parametern der beiden durch ein Pseudosymmetriezentrum verbundenen Moleküle führte dazu, die beiden Einheiten alternativ zu verfeinern. Die Lage aller Wasserstoffatome ergab sich aus Differenz-Fourier-Synthesen mit Ausnahme derjenigen an den Phenylringen, die durch die große Temperaturbewegung nicht lokalisierbar waren. Sie wurden berechnet und mit isotropen Temperaturfaktoren in die Verfeinerung einbezogen. Kristalldaten

Tab. 2. Lageparameter und Koeffizienten der anisotropen ($\times 10^3$) thermischen Parameter von Boc-Phe-OH. Die anisotropen Temperaturfaktoren sind definiert als $\exp[-2\pi^2(h^2a^{*2}U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12} + \dots)]$

| Molekül 1 | | | | | | | | | |
|-----------|------------|------------|-------------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| | x | y | z | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{12} | U_{13} | U_{23} |
| C (1) | .2595 (6) | .0006 (3) | -.9427 (7) | 61 (6) | 47 (5) | 95 (6) | -3 (5) | -6 (5) | 6 (4) |
| C (2) | .2516 (8) | -.0500 (4) | .8964 (10) | 132 (8) | 56 (6) | 251 (11) | 24 (6) | -93 (8) | -28 (7) |
| C (3) | .3464 (12) | -.0854 (3) | .8989 (10) | 184 (11) | 69 (6) | 241 (11) | 31 (8) | -115 (10) | -58 (7) |
| C (4) | .4478 (9) | -.0702 (4) | .9464 (8) | 128 (9) | 88 (7) | 92 (6) | 44 (7) | -28 (6) | 3 (6) |
| C (5) | .4591 (6) | -.0209 (4) | .9973 (7) | 64 (6) | 85 (6) | 97 (6) | 5 (5) | -20 (5) | 12 (5) |
| C (6) | .3625 (8) | .0145 (3) | .9949 (7) | 71 (5) | 55 (5) | 99 (6) | 9 (5) | -14 (5) | -9 (4) |
| C (7) | .1573 (6) | .0387 (3) | .9354 (7) | 55 (5) | 68 (5) | 80 (6) | 1 (5) | 8 (5) | 14 (4) |
| C (8) | .1596 (5) | .0743 (2) | .8177 (5) | 33 (4) | 49 (4) | 72 (5) | 9 (3) | 0 (3) | 4 (4) |
| C (9) | .0441 (6) | .1040 (3) | .7957 (6) | 45 (5) | 56 (5) | 61 (5) | -2 (5) | -12 (4) | 5 (4) |
| C (10) | .2796 (6) | .1542 (3) | .8829 (6) | 42 (5) | 61 (5) | 50 (5) | 19 (5) | 9 (4) | 0 (4) |
| C (11) | .1968 (7) | .2037 (3) | 1.0589 (7) | 74 (5) | 71 (6) | 65 (5) | 13 (5) | 13 (5) | 10 (5) |
| C (12) | .0831 (9) | .1961 (6) | 1.1267 (11) | 100 (10) | 138 (10) | 118 (12) | 22 (9) | 51 (8) | -33 (7) |
| C (13) | .1953 (11) | .2591 (4) | .9978 (11) | 189 (13) | 75 (6) | 117 (8) | 43 (7) | 71 (9) | 3 (6) |
| C (14) | .2983 (7) | .1945 (4) | 1.1432 (7) | 95 (6) | 161 (8) | 52 (6) | -7 (7) | 16 (5) | -28 (5) |
| O (1) | -.0475 (4) | .0864 (2) | .8335 (4) | 43 (3) | 85 (3) | 90 (4) | -10 (3) | -1 (3) | 29 (3) |
| O (2) | .0554 (3) | .1468 (2) | .7219 (4) | 45 (3) | 67 (3) | 85 (3) | -2 (3) | -4 (3) | 26 (3) |
| O (3) | .3655 (4) | .1836 (2) | .8732 (4) | 45 (3) | 58 (3) | 90 (3) | -15 (3) | 14 (3) | -15 (2) |
| O (4) | .1922 (4) | .1614 (2) | .9634 (4) | 56 (3) | 59 (3) | 73 (3) | 3 (2) | 12 (3) | -21 (3) |
| N (1) | .2589 (4) | .1103 (2) | .8118 (5) | 30 (3) | 51 (3) | 60 (4) | -6 (3) | 6 (3) | -7 (3) |
| Molekül 2 | | | | | | | | | |
| | x | y | z | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{12} | U_{13} | U_{23} |
| C (15) | .7264 (7) | -.0204 (3) | .6903 (7) | 83 (6) | 45 (4) | 60 (5) | -16 (5) | 8 (5) | -1 (4) |
| C (16) | .8279 (8) | -.0291 (3) | .7571 (6) | 98 (7) | 63 (5) | 74 (5) | -12 (5) | -19 (6) | 4 (4) |
| C (17) | .9047 (7) | -.0692 (4) | .7190 (9) | 98 (7) | 65 (6) | 138 (8) | -11 (5) | -51 (6) | 11 (6) |
| C (18) | .8782 (8) | -.1007 (3) | .6166 (9) | 90 (6) | 47 (5) | 143 (8) | 9 (5) | 21 (6) | 11 (6) |
| C (19) | .7775 (9) | -.0912 (3) | .5523 (6) | 131 (8) | 53 (5) | 80 (6) | 5 (5) | -9 (6) | -5 (4) |
| C (20) | .7021 (6) | -.0513 (3) | .5882 (6) | 91 (5) | 50 (4) | 56 (5) | -6 (4) | -9 (4) | 1 (4) |
| C (21) | .6430 (7) | .0239 (3) | .7289 (7) | 86 (6) | 71 (5) | 66 (5) | -22 (5) | 10 (5) | 2 (4) |
| C (22) | .6420 (5) | .0759 (2) | .6478 (5) | 51 (4) | 60 (4) | 63 (4) | -13 (4) | 13 (4) | 6 (4) |
| C (23) | .5370 (6) | .1092 (3) | .6806 (6) | 54 (5) | 76 (5) | 70 (5) | -4 (5) | 3 (5) | -3 (4) |
| C (24) | .7739 (6) | .1535 (3) | .6010 (6) | 42 (5) | 59 (5) | 64 (5) | 8 (4) | 10 (4) | -1 (4) |
| C (25) | .7015 (6) | .2138 (2) | .4366 (6) | 85 (5) | 60 (5) | 56 (5) | 14 (4) | -15 (5) | 17 (4) |
| C (26) | .5864 (7) | .2106 (3) | .3687 (8) | 102 (7) | 77 (6) | 80 (6) | 12 (6) | -24 (5) | 15 (5) |
| C (27) | .7182 (8) | .2657 (3) | .5104 (8) | 167 (9) | 57 (5) | 92 (7) | 8 (6) | -24 (6) | -2 (5) |
| C (28) | .8045 (8) | .2021 (4) | .3483 (7) | 125 (7) | 103 (6) | 73 (6) | -8 (7) | 26 (6) | 22 (5) |
| O (5) | .4436 (4) | .1014 (2) | .6318 (4) | 45 (3) | 129 (4) | 85 (3) | -1 (3) | -7 (3) | -38 (3) |
| O (6) | .5556 (3) | .1442 (2) | .7720 (4) | 46 (2) | 76 (3) | 77 (3) | 1 (2) | 1 (2) | -35 (3) |
| O (7) | .8632 (4) | .1798 (2) | .6203 (4) | 55 (3) | 73 (3) | 83 (3) | -7 (3) | -15 (3) | 31 (2) |
| O (8) | .6910 (4) | .1655 (2) | .5211 (4) | 49 (3) | 72 (3) | 63 (3) | 8 (2) | -10 (3) | 16 (3) |
| N (2) | .7515 (4) | .1053 (2) | .6616 (4) | 54 (4) | 67 (4) | 65 (4) | 2 (3) | -7 (3) | 19 (3) |

Tab. 3. Lageparameter und isotrope Temperaturkoeffizienten der Wasserstoffatome ($\times 10^3$) von Boc-Phe-OH (Standardabweichung in Klammern; Parameter ohne diese Angabe wurden nicht verfeinert)

| | x | y | z | U | | x | y | z | U |
|-----------|-----------|----------|-----------|-----|-----------|----------|----------|----------|-----|
| H -C (2) | .172 | -.062 | .867 | 127 | H -C (16) | .844 | -.003 | .832 | 82 |
| H -C (3) | .334 | -.125 | .879 | 152 | H -C (17) | .976 | -.077 | .767 | 101 |
| H -C (4) | .523 | -.092 | .941 | 16 | H -C (18) | .940 | -.126 | .580 | 89 |
| H -C (5) | .529 | -.007 | 1.040 | 1 | H -C (19) | .757 | -.116 | .476 | 82 |
| H -C (6) | .371 | .051 | 1.032 | 7 | H -C (20) | .626 | -.045 | .536 | 76 |
| H1-C (7) | .086 (4) | .016 (2) | .937 (5) | 76 | H1-C (21) | .660 (4) | .032 (2) | .816 (4) | 70 |
| H2-C (7) | .143 (5) | .062 (2) | 1.010 (4) | 70 | H2-C (21) | .560 (5) | .009 (2) | .724 (5) | 70 |
| H -C (8) | .165 (4) | .048 (2) | .742 (4) | 63 | H -C (22) | .637 (4) | .063 (2) | .560 (4) | 70 |
| H -O (2) | -.010 (4) | .163 (2) | .699 (4) | 70 | H -O (6) | .495 (4) | .159 (1) | .801 (3) | 70 |
| H -N (1) | .308 (4) | .110 (2) | .754 (4) | 63 | H -N (2) | .806 (4) | .095 (2) | .715 (4) | 63 |
| H1-C (12) | .070 (6) | .220 (3) | 1.217 (6) | 101 | H1-C (26) | .567 (5) | .177 (2) | .328 (5) | 89 |
| H2-C (12) | .083 (5) | .153 (2) | 1.154 (5) | 101 | H2-C (26) | .586 (6) | .239 (2) | .322 (6) | 89 |
| H3-C (12) | .035 (7) | .191 (4) | 1.108 (8) | 101 | H3-C (26) | .514 (5) | .205 (2) | .445 (5) | 89 |
| H1-C (13) | .204 (6) | .287 (3) | 1.053 (6) | 127 | H1-C (27) | .622 (5) | .257 (2) | .553 (6) | 101 |
| H2-C (13) | .277 (7) | .265 (3) | .972 (8) | 127 | H2-C (27) | .695 (5) | .298 (2) | .449 (5) | 101 |
| H3-C (13) | .131 (6) | .266 (3) | .918 (6) | 127 | H3-C (27) | .739 (5) | .267 (2) | .611 (6) | 101 |
| H1-C (14) | .296 (6) | .216 (2) | 1.210 (6) | 114 | H1-C (28) | .773 (5) | .165 (2) | .323 (5) | 101 |
| H2-C (14) | .293 (6) | .152 (2) | 1.189 (6) | 114 | H2-C (28) | .807 (5) | .237 (2) | .299 (5) | 101 |
| H3-C (14) | .383 (4) | .196 (2) | 1.102 (4) | 114 | H3-C (28) | .873 (5) | .207 (2) | .419 (5) | 101 |

und experimentelle Größen sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Ergebnisse der Strukturbestimmung sind in den Tabellen 2–5 wiedergegeben, eine stereographische Darstellung der Moleküle ist in den Abb. 1a und 1b gegeben, die Molekülpackung und die Wasserstoffbrücken in Abb. 2.

NMR-Untersuchung

Boc-Phe-OH liegt in Lösung bei Raumtemperatur überwiegend in der *E*-Konformation vor, jedoch verringert sich der Anteil der *E*-Form mit abnehmender Temperatur stark zugunsten der *Z*-Form. Die Zuordnung der Signale zu den Konformationen erfolgte zunächst durch die Interpretation der NMR-Spektren²⁾. Sie kann jetzt, da die Kristallstruktur bekannt ist, zweifelsfrei durch folgendes Experiment bestätigt werden: Löst man die Kristalle bei 183 K in CD_2Cl_2 , so zeigt das direkt vermessene NMR-Spektrum zunächst nur die Signale der bei dieser Temperatur thermodynamisch ungünstigeren *E*-Konformation. Erst beim Erwärmen auf 220 K tritt die Isomerisierung zur *Z*-Form ein.

Für die kinetische Verfolgung der Gleichgewichtseinstellung wurde wegen experimenteller Schwierigkeiten nicht die Probe benutzt, in der die Kristalle bei tiefer Temperatur gelöst waren. Vielmehr wurde eine Raumtemperaturprobe, in der ebenfalls die *E*-Konformation überwiegt, durch Eintauchen in flüssigen Stickstoff abgeschreckt, dann auf 183 K temperiert und die Proben bei 209–216 K im NMR-Spektrometer äquilibriert. Die Auswertung nach *Mannschreck* et al.⁶⁾ liefert die in Tab. 6 aufgeführten Geschwindigkeitskonstanten. Zusammen mit den aus den Linienformanalysen gewonnenen Daten⁷⁾ lassen sich diese nach Eyring zur Gewinnung der Aktivierungsenthalpie und -entropie auswerten (Tab. 7). Der große Temperaturbereich, über den auf diese Weise kinetische Daten zur Verfügung stehen, garantiert trotz der durch die NMR-Methode bedingten relativ großen Temperaturfehler (1–2 K) eine hinreichende Genauigkeit⁸⁾.

Tab. 4. Abstände (pm) in Boc-Phe-OH. a) Nicht korrigiert. b) Korrigiert für Temperaturbewegung

| | | Molekül 1 | | Molekül 2 | | | |
|--------------|--|-----------|-------|--------------|----------|-------|--|
| | | a | b | a | | b | |
| C(1) -C(2) | | 134(1) | 138 | C(15) -C(16) | 138(1) | 140 | |
| C(1) -C(6) | | 135(1) | 139 | C(15) -C(20) | 136(1) | 138 | |
| C(2) -C(3) | | 139(2) | 140 | C(16) -C(17) | 138(1) | 139 | |
| C(3) -C(4) | | 133(2) | 136 | C(17) -C(18) | 138(1) | 140 | |
| C(4) -C(5) | | 133(1) | 138 | C(18) -C(19) | 137(1) | 138 | |
| C(5) -C(6) | | 141(1) | 141 | C(19) -C(20) | 136(1) | 137 | |
| C(1) -C(7) | | 150(1) | 150 | C(15) -C(21) | 150(1) | 151 | |
| C(7) -C(8) | | 153.5(9) | 154.1 | C(21) -C(22) | 154.1(9) | 154.6 | |
| C(8) -C(9) | | 152.9(9) | 153.5 | C(22) -C(23) | 149.6(9) | 150.3 | |
| C(8) -N(1) | | 144.0(7) | 144.5 | C(22) -N(2) | 145.3(8) | 146.0 | |
| C(9) -O(1) | | 120.5(8) | 120.9 | C(23) -O(5) | 120.9(8) | 121.3 | |
| C(9) -O(2) | | 132.0(7) | 132.4 | C(23) -O(6) | 132.0(8) | 132.5 | |
| C(10) -N(1) | | 134.0(9) | 134.3 | C(24) -N(2) | 137.1(8) | 137.5 | |
| C(10) -O(3) | | 122.4(8) | 122.7 | C(24) -O(7) | 122.7(8) | 123.1 | |
| C(10) -O(4) | | 133.5(8) | 134.0 | C(24) -O(8) | 131.4(8) | 132.0 | |
| C(11) -O(4) | | 145.9(8) | 148 | C(25) -O(8) | 149.5(7) | 151 | |
| C(11) -C(12) | | 151(1) | 153 | C(25) -C(26) | 151(1) | 153 | |
| C(11) -C(13) | | 151(1) | 154 | C(25) -C(27) | 151(1) | 153 | |
| C(11) -C(14) | | 149(1) | 153 | C(25) -C(28) | 154(1) | 157 | |

Tab. 5. Ausgewählte Bindungswinkel in Boc-Phe-OH

| Molekül 1 | | Molekül 2 | |
|------------------------------|----------|------------------------------|----------|
| C(1) -C(7) -C(8) | 112.5(6) | C(15) -C(21) -C(22) | 116.3(6) |
| C(7) -C(8) -C(9) | 112.5(5) | C(21) -C(22) -C(23) | 108.8(5) |
| C(7) -C(8) -N(1) | 113.3(5) | C(21) -C(22) -N(2) | 110.1(5) |
| C(9) -C(8) -N(1) | 112.8(5) | C(23) -C(22) -N(2) | 113.6(5) |
| C(8) -C(9) -O(1) | 122.1(6) | C(22) -C(23) -O(5) | 121.6(6) |
| C(8) -C(9) -O(2) | 112.7(5) | C(22) -C(23) -O(6) | 113.5(6) |
| O(1) -C(9) -O(2) | 124.9(6) | O(5) -C(23) -O(6) | 124.7(6) |
| C(8) -N(1) -C(10) | 127.2(5) | C(22) -N(2) -C(24) | 122.6(5) |
| N(1) -C(10) -O(3) | 124.4(6) | N(2) -C(24) -O(7) | 121.9(6) |
| N(1) -C(10) -O(4) | 110.0(5) | N(2) -C(24) -O(8) | 111.5(6) |
| O(3) -C(10) -O(4) | 125.6(6) | O(7) -C(24) -O(8) | 126.6(6) |
| C(10) -O(4) -C(11) | 121.5(5) | C(24) -O(8) -C(25) | 121.0(5) |
| O(4) -C(11) -C(12) | 102.8(7) | O(8) -C(25) -C(26) | 100.6(5) |
| O(4) -C(11) -C(13) | 109.3(7) | O(8) -C(25) -C(27) | 110.8(5) |
| O(4) -C(11) -C(14) | 110.4(6) | O(8) -C(25) -C(28) | 106.8(5) |
| C(12) -C(11) -C(13) | 108.2(8) | C(26) -C(25) -C(27) | 114.1(6) |
| C(12) -C(11) -C(14) | 111.2(7) | C(26) -C(25) -C(28) | 111.2(6) |
| C(13) -C(11) -C(14) | 114.2(8) | C(27) -C(25) -C(28) | 112.4(6) |
| (C-C-C) _{Phe, gem.} | 120.4 | (C-C-C) _{Phe, gem.} | 119.9 |

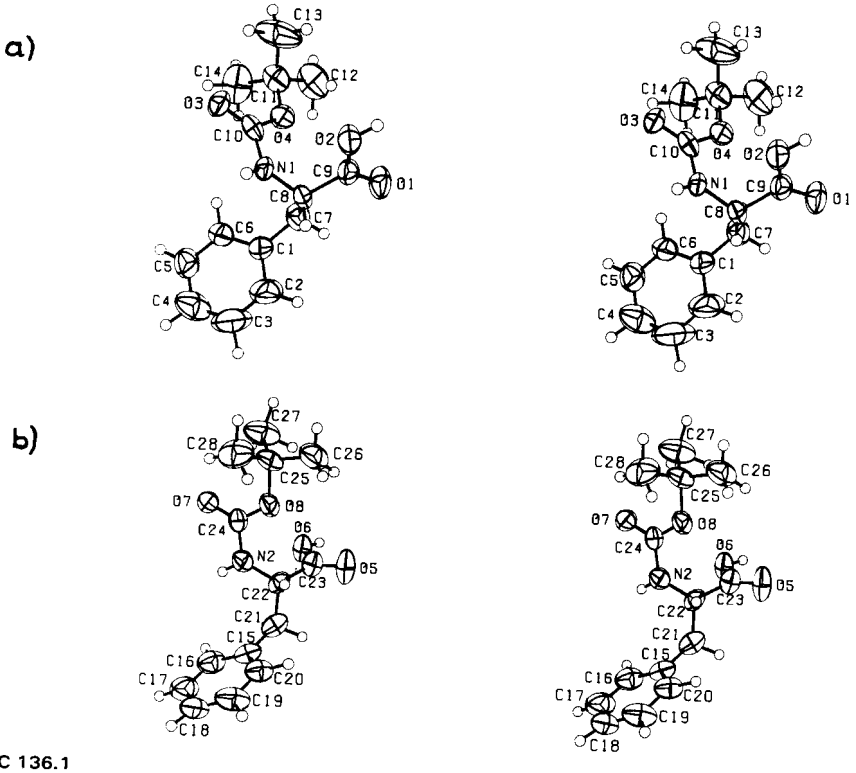
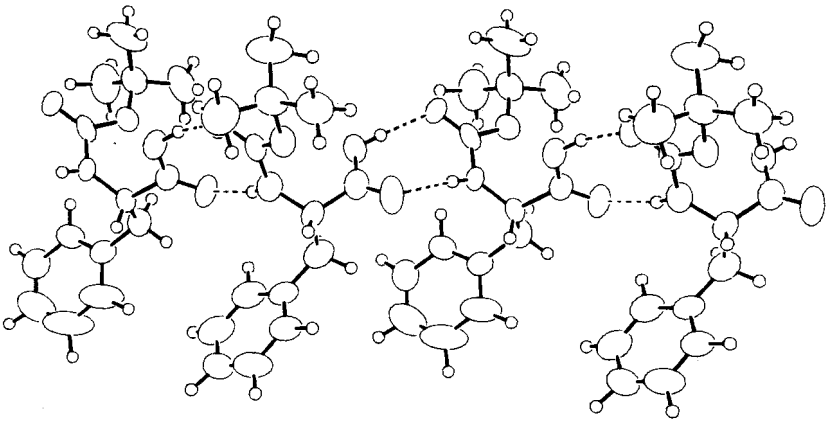


Abb. 1. Stereoskopische Sicht der Molekülgeometrie und Numerierung der Atome in Boc-Phe-OH
a) Molekül A, b) Molekül B



C 136.2

Abb. 2. Sicht der Blattstruktur mit den Wasserstoffbrückenbindungen in Boc-Phe-OH

Tab. 6. Kinetik der *E* → *Z*-Isomerisierung von Boc-Phe-OH

| <i>T</i> [K] | Methode | k_E (s ⁻¹) ^{a)} |
|--------------|-------------------|--|
| 209 | Äquilibrierung | $(1.67 \pm 0.07) \times 10^{-4}$ |
| 211 | Äquilibrierung | $(2.24 \pm 0.11) \times 10^{-4}$ |
| 211 | Äquilibrierung | $(2.68 \pm 0.08) \times 10^{-4}$ |
| 216 | Äquilibrierung | $(4.29 \pm 0.10) \times 10^{-4}$ |
| 274 | Linienformanalyse | 1.29 ± 0.25 |
| 280 | Linienformanalyse | 2.05 ± 0.40 |
| 284 | Linienformanalyse | 3.18 ± 0.36 |
| 287 | Linienformanalyse | 4.63 ± 0.26 |

^{a)} Die Fehlerangaben bei der Äquilibrierung ergeben sich aus der Standardabweichung. Die realen Fehler werden größer sein, wie man allein an der Abweichung der beiden Werte bei 211 K erkennt. Die Fehler der Linienformanalyse wurden durch den visuellen Vergleich gerade nicht mehr stimmender theoretischer Linienformen gewonnen^{b)}.

Tab. 7. Thermodynamische und kinetische Parameter des *E,Z*-Gleichgewichtes in Boc-Phe-OH

| | in CDCl ₃ ²⁾ | | in CD ₂ Cl ₂ ^{a)} | |
|---------------------------|------------------------------------|--------------|--|----------------------------|
| ΔH° | -28.9 | kJ/mol | -23.0 ± 0.4 | kJ/mol |
| ΔS° | -100.4 | J/grad · mol | -89.1 ± 2.1 | J/grad · mol |
| ΔG_{298}° | 1.05 | kJ/mol | 3.56 | kJ/mol |
| ΔH^\ddagger | 59.0 ± 10 | kJ/mol | 63.6 ± 0.4 | kJ/mol ^{b)} |
| ΔS^\ddagger | -29 ± 38 | J/grad · mol | -10.5 ± 2.1 | J/grad · mol ^{b)} |
| ΔG_{298}^\ddagger | 66.9 | kJ/mol | 66.5 | kJ/mol ^{b)} |

^{a)} Diese Arbeit. — ^{b)} Die kinetischen Daten wurden durch gemeinsame Auswertung der Linienformen in CDCl₃ und der Äquilibrierung in CD₂Cl₂ gewonnen.

Diskussion

Barriere der *E,Z*-Isomerisierung

Wir haben bereits früher über die aus den Linienformanalysen gewonnenen Daten der Rotationsbarriere in Boc-Phe-OH berichtet²⁾. Allerdings waren wegen experimenteller Schwierigkeiten die Fehler relativ groß. Durch die gemeinsame Auswertung von Äquilibrierung und Linienformanalyse wird nun die Größe der Aktivierungsentropie interpretierbar.

Die bisherigen Deutungen der NMR-Ergebnisse ergaben, daß die *Z*-Konformation intra- und intermolekulare Wasserstoffbrücken ausbildet (*Z'*-Konformation). Auch Tieftemperatur-IR-Messungen bestätigen diese Interpretation²⁾. Die stark negative Reaktionsentropie ($\Delta S_{E \rightarrow Z}^\circ = -89.3$ J/grad mol) wurde auf die Assoziation der *Z''*-Form zurückgeführt, die jedoch in der primär aus der *E*-Form entstehenden gestreckten *Z'*-Form noch nicht spürbar sein sollte. Übereinstimmend mit dieser Deutung zeigen die hier dargelegten Ergebnisse eine sehr kleine Aktivierungsentropie $\Delta S_{E \rightarrow Z}^\ddagger = -10.4$ J/grad mol beim Übergang von *E* → *Z*. Die gemessene Barriere liegt demnach (wie in Abb. 3 der Lit.²⁾ gezeichnet) zwischen der *E*- und der *Z'*-Form. Erwartungsgemäß ist die Aktivierungsentropie für eine intramolekulare Rotation, die keine Ladungstrennung im Übergangszustand erfordert, klein.

Kristall- und Molekülstruktur

Die beiden Moleküle der asymmetrischen Einheit haben die *E*-Konformation²⁾ für die Urethangruppe. Bedingt durch die Pseudozentrosymmetrie haben einander entsprechende Konformationswinkel ähnliche Beträge, unterscheiden sich aber im Vorzeichen (Tab. 8). Die Phenylringe sind in beiden Molekülen anti-periplanar zur Carboxylgruppe angeordnet. Die Unterschiede vergleichbarer Abstände in beiden Molekülen betragen weniger als 3σ . Die Unterschiede für die Winkel sind größer. Das gilt vor allem für die Winkel in der *tert*-Butoxycarbonylgruppe, die allerdings wegen der hohen thermischen Bewegung wenig signifikant sind. Die erhebliche thermische Bewegung der Phenylringe führt zu einigen kurzen Distanzen im Ring. Eine Korrektur dieser Abstände für Temperaturbewegung ergibt Abstände von 136–141 pm, die für Phenylreste erwartet werden (Tab. 4).

Tab. 8. Konformation von Derivaten des L-Phenylalanins. (Nomenklatur entspricht der IUPAC-IUB¹⁴⁾)

| | χ_1 | χ_2 | ψ_1 | ψ_{2_1} | φ | φ_2 |
|--|----------|----------|---|--------------|-----------|-------------|
| L-Phe · HCl Rönt ⁹⁾ | 62 | 84 | -2 | 178 | | |
| L-Phe · HCl Neu ¹⁰⁾ | 60.7 | 84.2 | -2.9 | 176.1 | | |
| Gly-L-Phe · HCl ¹¹⁾ | 173 | 88 | -161 | 147 | -62 | |
| Ala-L-Phe · HCl ¹¹⁾ | 60 | 87 | 156 | 176 | -137 | |
| Gly-L-Phe-Gly ¹²⁾ | 185 | 102 | -133 | 134 | -126 | |
| Gly-DL-Phe (L-chain) ¹³⁾ | -59.7 | | 168 | 167.3 | -127.6 | |
| Boc-L-Phe-OH (1) | 63 | 92 | 157 | -30 | -59 | 70 |
| Boc-L-Phe-OH (2) | 68 | -105 | -150 | 34 | 57 | 180 |
| ψ_1 : N-C α -C'-O' | | | ψ_2 : N-C α -C'-O'' (oder OH) | | | |
| φ : C'-N-C α -C' | | | χ_1 : C γ -C β -C α -N | | | |
| χ_{2_1} : C δ_1 -C γ -C β -C α | | | φ_2 : C β -C α -N-C' | | | |

Vergleichbare Abstände und Winkel stimmen gut (Differenzen von einigen Standardabweichungen) mit Werten anderer Phenylalanin-Derivate (L-Phe · HCl^{9,10)}; Gly-L-Phe¹¹⁾, Ala-L-Phe¹¹⁾, Gly-DL-Phe¹³⁾) überein. Beide Moleküle von Boc-Phe-OH haben je drei ebene Bereiche: Phenylring, Carboxyl- und Carbonylgruppe. Die Abweichungen einzelner Atome von den besten Ebenen für Phenyl- und Carbonylgruppe sind in Tab. 9 gegeben. Der Zusammenhalt der Moleküle in der Kristallstruktur wird im wesentlichen durch zwei intermolekulare Wasserstoffbrücken (Tab. 10) verursacht. Dadurch entsteht eine Blattstruktur in Richtung der *x*-Achse, in der die beiden Moleküle alternierend auftreten (Abb. 2). Die gestreckten Wasserstoffbrücken, die zwischen zwei Sauerstoffen gebildet werden, sind mit O...O Abständen von 258.7 und 261.9 pm als starke Brücken anzusehen, während die Brücken zwischen N und O als mittelstark einzustufen sind.

Die Konformation der L-Form von Dipeptiden, die Phenylalanin enthalten, wird durch die Torsionswinkel χ_1 , χ_2 , φ und ψ_1 und ψ_{2_1} ¹⁴⁾ definiert. In Tab. 8 sind für beide Moleküle ebenso wie für einige andere Derivate des Phenylalanins diese Winkel angegeben. Vergleicht man mehrere Phenylalanin-Derivate, so fällt für die Torsionswinkel, die die Konformation der Gerüstkette beschreiben, eine erhebliche Streubreite auf¹⁵⁾. Dies wird auf die Verschiedenartigkeit der Wasserstoffbrücken zurückgeführt, die für

diesen Bereich der Moleküle gebildet werden können. Die Seitenkette ist dagegen in einer hydrophoben Umgebung.

Tab. 9. Abweichung der Atome von Ausgleichsebenen (in pm) in Boc-Phe-OH

| a) Peptidgruppe | | | | b) Phenylringe | | | |
|-----------------|------|-----------|------|----------------|------|-----------|------|
| Molekül 1 | | Molekül 2 | | Molekül 1 | | Molekül 2 | |
| N (1) | -0.1 | N (2) | 0.3 | C (1) | -1.5 | C (15) | 0.2 |
| C (10) | 0.5 | C (24) | -0.9 | C (2) | 0.6 | C (16) | 0.4 |
| O (3) | -0.2 | O (7) | 0.3 | C (3) | 1.0 | C (17) | -0.7 |
| O (4) | -0.2 | O (8) | 0.3 | C (4) | -1.6 | C (18) | 0.5 |
| C (8)*) | -0.3 | C (22)*) | -12 | C (5) | 0.6 | C (19) | 0.1 |
| H-N(1)*) | -14 | H-N(2)*) | 2 | C (6) | 0.9 | C (20) | -0.5 |
| C (11)*) | 11 | C (25)*) | 11 | C (7)*) | -6.3 | C (21)*) | -1.6 |

*) Nicht in die Berechnung der Ebene einbezogen.

Tab. 10. Wasserstoffbrücken in Boc-Phe-OH

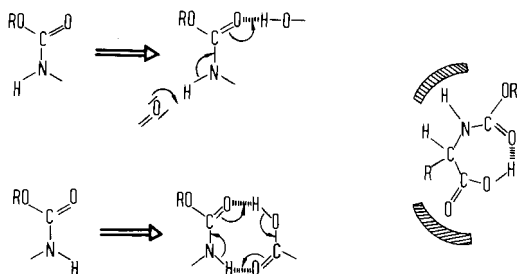
| D = Donor, A = Akzeptor | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------|
| D-H...A | D...A | H...A | D-H...A |
| O (2)-H...O (7)' | 258.7 (6) pm | 173 (4) pm | 162 (4)° |
| N (1)-H...O (5) | 287.7 (6) | 205 (5) | 171 (4) |
| O (6)-H...O (3) | 261.9 (6) | 179 (4) | 174 (4) |
| N (2)-H...O (1)'' | 299.0 (7) | 212 (5) | 169 (4) |
| ' x - 1, y, z | | | |
| '' x + 1, y, z | | | |

Auf der Basis von 48 Aminosäuren und Oligopeptiden, die die aromatischen Reste Phenylalanin und Tyrosin enthalten, haben *Cody*, *Duax* und *Hauptmann*¹⁵⁾ für den Torsionswinkel χ_1 Werte gefunden, die bei 60, 180 und 300° liegen. Diese Werte entsprechen berechneten Minima der Energie. Entsprechend werden die Strukturen den drei Gruppen A, B und C zugeordnet. Die beiden Moleküle von Boc-Phe-OH gehören also mit L-Phe-HCl^{9,10)}, Ala-L-Phe·HCl¹¹⁾ und Gly-DL-Phe¹³⁾ der Gruppe A an. Der Torsionswinkel χ_2 beträgt bei allen Phenylalanin-Derivaten etwa 90°. Er zeigt an, daß der Phenylring senkrecht zur Ebene $C_\alpha C_\beta C_\gamma$ steht. Die beiden Moleküle unterscheiden sich in Ihrer Konformation im wesentlichen durch den Winkel ϕ_2 , der die Drehung um die C_α -N-Bindung angibt und Werte von 70 und 180° annimmt. Durch diese Verschiedenheit wird erreicht, daß die Phenylringe beider Moleküle in der Kristallstruktur weitgehend parallel angeordnet sind.

Vergleich der Konformationen im Kristall und in Lösung

Carboxylgruppen liegen in Lösung dimer vor, während Urethangruppen des Typs RNH-CO₂R in der Regel wesentlich schwächere Wasserstoffbrücken ausbilden. Die

Tendenz zur Assoziation ist also wesentlich verringert. Erst durch die Ausbildung einer starken H-Brücke des Carboxyl-OH-Protons zum Carbonylsauerstoff des Urethans wird die benachbarte NH-Gruppe genügend aktiviert, um ihrerseits Wasserstoffbrücken zu bilden.



In Lösung wird dies durch die Cyclisierung und Assoziation in der Z'' -Konformation erreicht. Damit ist ein erheblicher Entropieverlust verbunden.

Es ist interessant, daß ein ähnlicher Effekt im kristallinen Zustand zu beobachten ist. Die *cis*-Stellung von CO- und NH-Gruppen des Urethans ermöglicht eine Assoziation mit OH und CO der Carboxylgruppe. Aus sterischen Gründen müssen die Carboxyl- und Urethangruppen verschiedenen Molekülen angehören. Daraus ergibt sich auch im Kristall eine quasi polymere Struktur mit zwei Wasserstoffbrücken pro Molekül.

Die im Kristall beobachteten Wasserstoffbrücken verlangen eine strenge geometrische Anordnung der assoziierten Moleküle, die in Lösung nicht gegeben ist. Vielmehr führt der Übergang in die cyclische Z'' -Konformation der Urethanbindung zu assoziationsfähigen Molekülen, in denen die intermolekulare H-Brücken geometrisch weniger fixiert sind.

Der scheinbare Widerspruch, daß in Lösung die *Z*-Konformation thermodynamisch stabiler und im Kristall die *E*-Konformation fixiert ist, löst sich folglich durch Betrachtung der Feinstruktur auf.

Die Röntgenbeugungsmessungen wurden am *Institut für Kernphysik*, die Rechnungen am *Hochschulrechenzentrum der Universität Frankfurt* durchgeführt. Beiden Instituten sei hiermit gedankt. Diese Arbeit wurde ferner vom *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* unterstützt.

Literatur

- ¹ Zur Konformation geschützter Aminosäuren, VI; V. *Mitteil.*: H. Kessler und M. Molter, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5969 (1976).
- ² M. Branik und H. Kessler, *Tetrahedron* **30**, 781 (1974); *Chem. Ber.* **108**, 2176, 2722 (1975).
- ³ R. H. Blessing, P. Coppens und P. Becker, *J. Appl. Crystallogr.* **7**, 488 (1974).
- ⁴ G. Germain, P. Main und M. M. Woolfson, *Acta Crystallogr., Sect. A* **27**, 368 (1971).
- ⁵ J. M. Stewart, G. J. Kruger, H. L. Ammon, C. Dickinson und S. R. Hall, *The X-Ray-system*. Version of June 1972. Tech. Rep. TR-192. Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland 1972.
- ⁶ A. Mannschreck, A. Mattheus und G. Rissmann, *J. Mol. Spectrosc.* **23**, 5 (1967).
- ⁷ M. Branik, Dissertation, Univ. Frankfurt 1975.

- ⁸⁾ Wir meinen, daß die Fehler, die durch die verschiedenen Lösungsmittel (CDCl_3 und CD_2Cl_2) verursacht werden, zu vernachlässigen sind.
- ⁹⁾ G. V. Gurskaya, *Kristallografiya* **9**, 839 (1964) [Chem. Abstr. **62**, 4724 c (1965)]; *Sov. Phys.-Crystallogr.* **9**, 709 (1965).
- ¹⁰⁾ A. R. Al-Karaghoulî und T. F. Koetzle, *Acta Crystallogr., Sect. B* **31**, 2461 (1975).
- ¹¹⁾ M. Cotrait und Y. Barrans, *Acta Crystallogr., Sect. B* **30**, 1018 (1974).
- ¹²⁾ R. E. Marsh, *Acta Crystallogr.* **14**, 1100 (1961).
- ¹³⁾ R. E. Marsh, S. Ramakumar und K. Venkatesan, *Acta Crystallogr., Sect. B* **32**, 66 (1976).
- ¹⁴⁾ IUPAC-IUB, *J. Mol. Biol.* **52**, 1 (1970).
- ¹⁵⁾ V. Cody, W. L. Duax und H. Hauptmann, *Int. J. Peptide Protein Res.* **5**, 297 (1973).
- ¹⁶⁾ *International Tables for X-Ray Crystallography*, Vol. IV. Kynoch Press, Birmingham 1974.
- ¹⁷⁾ R. F. Stewart, E. R. Davidson und W. T. Simpson, *J. Chem. Phys.* **42**, 3175 (1965).

[136/79]