

- [6] Wir danken Prof. F. Vögtle, Bonn, für die Anregung zu dieser Untersuchung. - Dünne, plattenförmige Kristalle (aus Aceton), $F_p = 211^\circ\text{C}$; Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 892.9(3)$, $b = 3212.7(10)$, $c = 922.7(3)$ pm, $\beta = 104.02(5)^\circ$, $Z = 4$, $\rho_{\text{calc}} = 1.557$ g cm $^{-3}$, $\mu = 124.8$ cm $^{-1}$; 2629 unabhängige Daten wurden auf einem Stoe-Vierkreisdiffraktometer gesammelt und für Absorptionseffekte korrigiert; Schweratommethode, $R = 7.1\%$. Die Atomkoordinaten sind vom Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Rd., Cambridge CB2 1EW (UK) unter Angabe des vollständigen Literaturzitats erhältlich.
- [7] M. G. Myskiv, T. Glowiak, B. Jezowska-Trzebiatowska, K. B. Yatsymirsky, E. I. Hladyshevsky, L. I. Budarin, A. I. Teliatnyk, 12th Int. Congr. Crystallogr., Warszawa 1978.

Ist die Konformation eines Moleküls im Kristall und in Lösung gleich? NMR-Befunde an Festkörper und Lösung im Vergleich zur Röntgen-Strukturbestimmung^[**]

Von Horst Kessler, Gottfried Zimmermann, Hans Förster, Jürgen Engel, Gerhard Oepen und William S. Sheldrick^[*]

Die genaue Konformation von Verbindungen im kristallinen Zustand ist durch Röntgen-Strukturanalyse relativ einfach zu bestimmen. Liegt diese Konformation auch in Lösung vor oder führen die Wechselwirkungen des Moleküls mit der Umgebung – Gitterkräfte^[1] einerseits und Solvation andererseits – zu Strukturänderungen? Da seit kurzem auch von Festkörpern hochaufgelöste NMR-Spektren erhalten werden können, ist jetzt der Vergleich von Strukturen im Kristall und in Lösung mit einer Methode möglich.

Wir möchten hier zwei Beispiele vorstellen, in denen die stabilste Konformation in Lösung nicht die Struktur ist, die im Kristall existiert (es handelt sich um die *Z,E*-Isomerie an einer partiellen CN-Doppelbindung und an einer CC-Doppelbindung; der zweite Fall ist eine Konfigurationsisomerie, deren Übergang zur Konformationsisomerie jedoch fließend ist^[2]). In dem einen Beispiel liegen zwei Konformationen im Kristall (nachgewiesen durch Röntgen-Strukturanalyse und Festkörper-NMR-Spektroskopie), aber nur eine – gemittelte – Konformation in Lösung vor; diese äquilibriert jedoch zu einer anderen Struktur. Im anderen Beispiel wandelt sich eine Kristallkonformation beim Lösen in mehrere primäre Konformationen um, die sich schließlich zu einer weiteren, stabileren Lösungskonformation umlagern.

Wir konnten früher zeigen, daß Boc-Phe-OH (*tert*-Butoxycarbonylphenylalanin) (1) im Kristall als Rotamer mit *E*-konfigurierter Urethanbindung vorliegt, daß jedoch die Elementarzelle zwei Konformere enthält, deren wesentlicher Unterschied im Torsionswinkel ϕ (NH–C $^{\alpha}$ H) besteht^[3]. Das Festkörper- ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 1) zeigt auch eindeutig eine Verdoppelung aller Signale im Verhältnis 1:1. Löst man die Kristalle bei $\leq -50^\circ\text{C}$ in CD_2Cl_2 und registriert sofort ein NMR-Spektrum, so ist

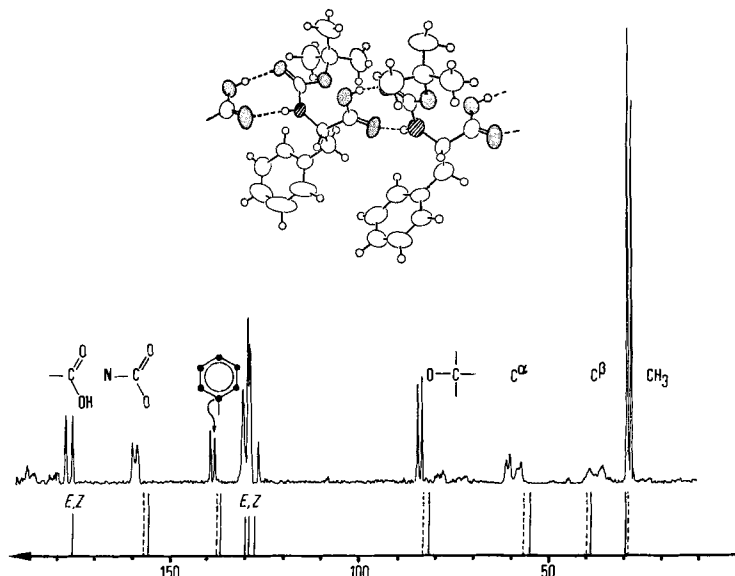
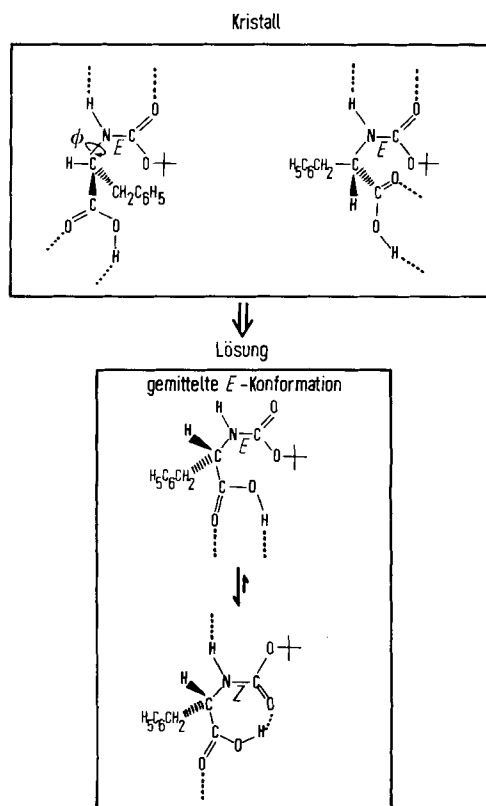


Abb. 1. Kristallstruktur und 75.46 MHz- ^{13}C -CP-MAS-NMR-Spektrum (CP-MAS steht für „Cross Polarization – Magic Angle Spinning“) (δ -Werte) von kristallinem (1) [4]. Im darunter gezeichneten Strichspektrum sind die ^{13}C -Signale einer CDCl_3 -Lösung wiedergegeben: durchgezogene Linien: *E*-Konformer; unterbrochene Linien: *Z*-Konformer.

nur ein einfacher Satz von Signalen des *E*-Konformers erkennbar. Bei -50°C lagert sich das *E*-Konformer innerhalb einiger Stunden fast vollständig in das in Lösung stabilere *Z*-Konformer um (Schema 1). Die Interpretation der ^{13}C -chemischen Verschiebungen der kristallinen Verbindung ist schwierig, jedoch ist eindeutig zu erkennen, daß die Signale von C^{α} und von den quartären C-Atomen der *tert*-Butyl- und der Urethancarbonylgruppe zu tiefem Feld



Schema 1. Konformationen von *tert*-Butoxycarbonylphenylalanin (1) im Kristall und in Lösung.

[*] Prof. Dr. H. Kessler, Dr. G. Zimmermann
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt 50

Dr. H. Förster
Bruker Analytische Meßtechnik GmbH
Silberstreifen, D-7512 Rheinstetten

Dr. J. Engel, Dr. G. Oepen
Chemiewerk Homburg
Daimlerstraße 25, D-6000 Frankfurt 1

Dr. W. S. Sheldrick
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH
Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

verschoben sind, weil die Urethangruppe in zwei intermolekularen Wasserstoffbrücken involviert ist. Die damit verbundene Verminderung der Elektronendichte der Urethangruppe läßt sich auch im *Z*-Konformer in Lösung (Bildung einer intra- und einer intermolekularen Wasserstoffbrücke^[3,5]) beobachten. Daher ähneln die chemischen Verschiebungen des *Z*-Konformers in Lösung eher denen des *E*-Konformers im Kristall als denen des in Lösung nicht assoziierten *E*-Konformers.

Das vinyloge Amid $H_{11}C_6COCH=CHNHCH_3$ (2)^[6] ist nach Röntgen-Strukturanalyse im kristallinen Zustand an der CC-Doppelbindung *E*- und an den partiellen Doppelbindungen CO—C= und =C—N *Z*-konfiguriert. Im Kristallgitter bilden die Moleküle von (2) relativ schwache N...O-Wasserstoffbrücken der Länge 2.90 Å. Das Festkörper-¹³C-NMR-Spektrum (Abb. 2) zeigt nur einen einfachen Signalsatz. Löst man den Festkörper bei tiefen Temperaturen ($\leq -80^\circ C$) in CD_2Cl_2 , so deuten das ¹H- und

diese Annahme spricht aber z. B. das von uns untersuchte *cyclo*-(Pro₂-(Bzl)Gly), dessen Kronenkonformation im Kri-

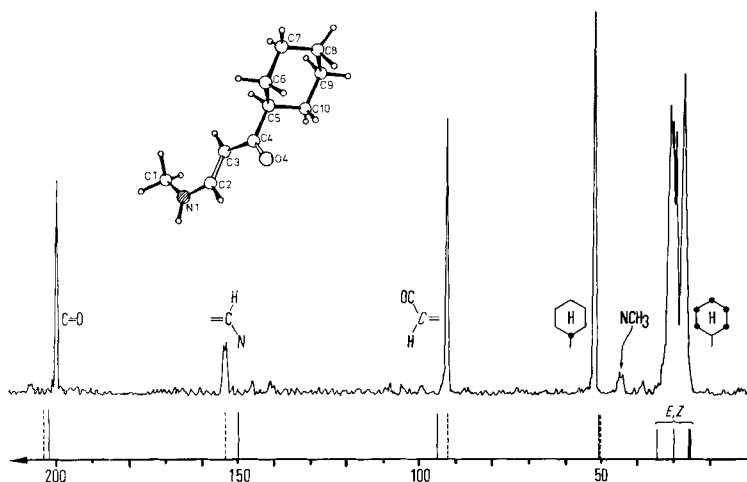
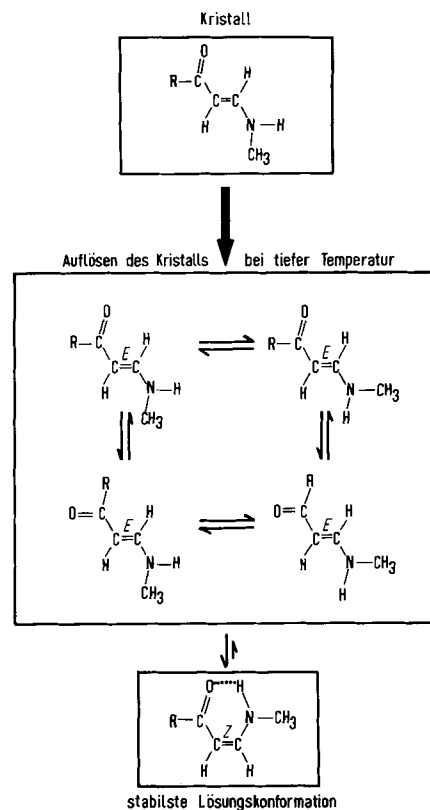


Abb. 2. Kristallstruktur und 75.46 MHz-¹³C-CP-MAS-NMR-Spektrum (δ -Werte) von kristallinem (2) [4]. Im darunter gezeichneten Strichspektrum sind die ¹³C-NMR-Signale einer CD_2Cl_2 -Lösung wiedergegeben: durchgezogene Linien: *E*-Konformer; unterbrochene Linien: *Z*-Konformer.

¹³C-NMR-Spektrum zunächst auf das Vorliegen zweier Konformere (ca. 4:1) hin; nach der Kopplungskonstante der olefinischen Protonen haben beide die *E*-Konfiguration an der Doppelbindung ($^3J_{HH} = 13.3$ Hz). Bei höheren Temperaturen lassen sich aus den Linienformänderungen zwei unterschiedliche dynamische Prozesse erkennen, die wir den gehinderten Rotationen um die partiellen CC- und CN-Doppelbindungen der *E*-Isomere zuordnen (Schema 2).

Oberhalb von ca. $0^\circ C$ beobachtet man schon nach wenigen Minuten eine Umwandlung in das Isomer mit *Z*-konfigurierter CC-Doppelbindung ($^3J_{HH} = 7.3$ Hz), in dem eine intramolekulare Wasserstoffbrücke vorliegt ($\delta_{NH} = 9.7$ in CD_2Cl_2 bei $0^\circ C$; vgl. für das *E*-Isomer: $\delta_{NH} = 4.9$). Wiederum ähneln die chemischen Verschiebungen des *Z*-Isomers in Lösung denjenigen des *E*-Isomers im Kristall. Wie für (1) diskutiert, werden die Veränderungen der chemischen Verschiebungen wesentlich durch Wasserstoffbrücken bestimmt. Nach einigen Tagen bei Raumtemperatur liegt das Gleichgewicht bei 7% *E*- und 93% *Z*-Isomer. Ein vinyloges Amid, in dem die *N*-Methylgruppe in (2) durch eine *N*-Phenylgruppe ersetzt ist, verhält sich zu (2) völlig analog.

(1) und (2) sind also eindeutige Beispiele dafür, daß die Kristallstruktur nicht mit der stabilsten Konformation in Lösung übereinstimmt. Es ließe sich einwenden, dieser Fall trete nur dann auf, wenn intra- und/oder intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen konkurrieren. Gegen



Schema 2. Konformationen von 1-Methylamino-1-nonen-3-on (2) ($R = C_6H_{11}$) im Kristall und in Lösung.

stall^[7] beim Lösen in CD_2Cl_2 zu 90% zur neuen Bootkonformation äquilibriert^[8]. Der NMR-spektroskopische Nachweis dieser Nichtübereinstimmung gelingt nur dann, wenn im Sinne der NMR-Zeitskala die Umwandlung der Kristallkonformation in die andersartige Lösungskonformation langsam verläuft, d. h. wenn hohe Energiebarrieren die Konformere voneinander trennen. Konformationsunterschiede im Kristall und in Lösung werden um so leichter auftreten, je polarer das Molekül und je größer die Tendenz zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen ist, wodurch die Wechselwirkungen mit der Umgebung (Kristalleffekte, Solvation, Assoziation) stärker werden können als die intramolekularen Kräfte.

Aus Molekülstrukturberechnungen („isoliertes“ Molekül) oder Röntgen-Strukturanalysen (Molekül im „starrten“ Kristallgitter) sollte bei polaren Molekülen folglich nur unter Vorbehalt auf Konformationen in Lösung (Molekül in Wechselwirkung mit dem Solvens) geschlossen werden.

Eingegangen am 9. Juli,
in veränderter Fassung am 6. Oktober 1981 [Z 940]

- [1] P. Dauber, A. T. Hagler, Acc. Chem. Res. 13, 105 (1980).
- [2] H. O. Kalinowski, H. Kessler, Top. Stereochem. 7, 295 (1973).
- [3] J. W. Bats, H. Fueß, H. Kessler, R. Schuck, Chem. Ber. 113, 520 (1980).
- [4] Entkopplungsfeldstärke 18 Gauß. Die Rotationsseitenbanden sind unterdrückt; die Auflösung ist mathematisch verbessert. Die unsymmetrische Signalaufspaltung der an Stickstoff gebundenen C-Atome ist auf eine Wechselwirkung mit dem Quadrupolkern ¹⁴N zurückzuführen.
- [5] M. Branik, H. Kessler, Chem. Ber. 108, 2176 (1975).
- [6] Vinyloge Amide wurden in Lösung NMR-spektroskopisch intensiv untersucht. Vgl. z. B. J. Dabrowski, K. Kamienska-Trela, C. Kozerski, Org. Magn. Reson. 6, 499 (1974); H. Möhrle, H. W. Reinhardt, Arch. Pharm. 314, 767 (1981), zit. Lit.
- [7] H. Fueß, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [8] H. Kessler, P. Krämer, G. Krack, Isr. J. Chem. 20, 188 (1980).