

Während der Simulation in DMSO kam es zum Aufbrechen der beiden γ -Schleifen (siehe Tabelle 1) und zu einer weitgehenden Abflachung des Moleküls (Abb. 1 b und Abb. 2). Die intermolekularen Wasserstoffbrücken, die während der MD-Simulation zwischen Peptid und Lösungsmittel auftraten, sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

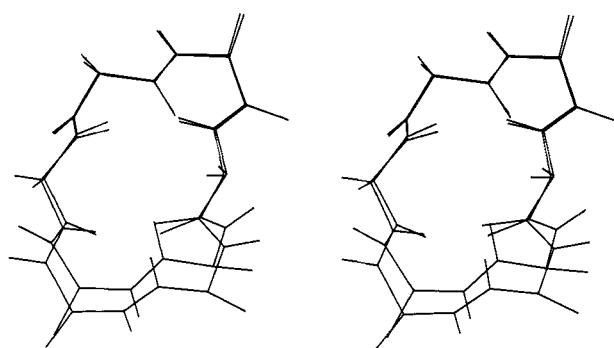


Abb. 2. Stereobild der übereinander projizierten Strukturen des Cyclohexapeptids im Vakuum und in DMSO. Die beiden Strukturen sind so übereinander gezeichnet, daß die Aminosäuren 1 und 2 zur Deckung kommen.

Tabelle 2. Intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen Peptid und DMSO (Solv) während der MD-Simulation in DMSO [a].

H-Brücke zwischen		Distanz [pm]	Winkel [°]	Population [%]
d-Ala ¹ -NH	Solv ⁵⁵ -O	288	152	72
d-Ala ⁴ -NH	Solv ³ -O	282	169	86
Ala ² -NH	Solv ²⁶ -O	281	168	85
Ala ⁵ -NH	Solv ⁴⁵ -O	284	169	86

[a] Die Kriterien für das Vorliegen einer Wasserstoffbrücke sind ein Donor-Acceptor-Abstand <350 pm und ein Winkel N-H-O >120°.

Die MD-Simulation im Lösungsmittel wurde ohne restraints über weitere 50 ps fortgesetzt. Dabei änderte sich die Konformation nicht mehr, so daß sie als stabil angesehen werden kann. Abschließend wurde zur Absicherung die Struktur in DMSO nochmals einer Restrained-MD-Simulation im Vakuum unterzogen, wobei die γ -Schleifen wiederum auftraten.

Sowohl die Struktur im Vakuum als auch die in DMSO stimmen mit den Abständen aus dem ROESY-Spektrum gut überein. Die Temperaturkoeffizienten der Amidprotonen deuten aber nur auf zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken hin (Ala³-NH/Ala⁶-NH: $\Delta\delta/\Delta T = -1.3 \times 10^{-9} \text{ K}^{-1}$, d-Ala¹-NH/d-Ala⁴-NH: $\Delta\delta/\Delta T = -8.7 \times 10^{-9} \text{ K}^{-1}$, Ala²-NH/Ala⁵-NH: $\Delta\delta/\Delta T = -8.0 \times 10^{-9} \text{ K}^{-1}$). Demnach sind die Amidprotonen der beiden D-Aminosäuren, die in der Struktur im Vakuum an einer γ -Schleife beteiligt sind, zum Lösungsmittel hin orientiert, was in der Struktur in DMSO wesentlich besser wiedergegeben wird.

Denselben Effekt stellten wir auch bei zahlreichen anderen cyclischen Hexapeptiden fest. Die Unterschiede zwischen den Strukturen im Vakuum und in DMSO sind dabei um so größer, je kleiner die Seitenketten der Aminosäuren in der Position i sind. Offensichtlich können größere Reste die Ladungen der polaren Gruppen besser abschirmen.

Nach unseren Erfahrungen ist es vorteilhaft, folgendes generelles Vorgehen bei der Bestimmung der bevorzugten Konformation in Lösung zu wählen:

1. Man führt eine Restrained-MD-Simulation im Vakuum als erste Näherung durch. Um einen größeren Konformationsraum abzusuchen, empfiehlt es sich, von mehreren Startstrukturen auszugehen und auch bei höheren Tempera-

turen sowie mit verschiedenen Kraftkonstanten für die restraints zu rechnen. MD-Simulationen im Vakuum ohne Verwendung von restraints liefern nach unseren Erfahrungen Strukturen, die mit den experimentellen Befunden nicht übereinstimmen. Bei Peptiden ist es zusätzlich sinnvoll, Vakuumeffekte durch Reduktion der Ladung für Amidprotonen, die zum Solvens orientiert sind (Information aus den Temperaturgradienten der Amidprotonen), und durch Fixierung der Seitenketten in dominierenden Rotamerenpopulationen (Information aus homo- und heteronucleären Kopplungskonstanten) zu verringern^[19].

2. Mit der so erhaltenen Struktur wird eine Restrained-MD-Simulation im Lösungsmittel durchgeführt. Das Solvens sollte nicht nur durch ein hypothetisches Dielektrikum wiedergegeben werden, sondern explizit in die Dynamik einzbezogen werden.

3. Zusätzlich kann noch eine MD-Simulation im Lösungsmittel ohne restraints angeschlossen werden. Dabei zeigt sich, ob die Struktur stabil ist oder sich von der durch experimentelle restraints vorgegebenen Konformation entfernt.

Bei all diesen Rechnungen muß man sich immer wieder vor Augen führen, daß statische Bilder wie in Abbildung 1 nur einen begrenzten Aussagewert haben, da sie durch Mitteilung über eine sich zeitlich ändernde Konformation (Trajektorie) entstehen. Im hier besprochenen Fall sind die beobachteten Vakuumeffekte über die gesamte Trajektorie signifikant. MD-Simulationen für kleinere und polare Moleküle sollten daher immer im Lösungsmittel durchgeführt werden.

Eingegangen am 5. September 1991 [Z 4899]

- [1] H. Kessler, M. Gehrke, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 507–554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 490–536.
- [2] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1020–1055; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 992–1023.
- [3] G. D. Rose, L. G. Giersch, J. A. Smith, *Adv. Protein Chem.* **1985**, *37*, 1–109, zit. Lit.
- [4] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual*, Biomas B. V., Nijenborgh 16, NL 9747 AG Groningen, S. 1–229.
- [5] S. Itoh, H. Ohtaki, *Z. Naturforsch. A* **1987**, *42*, 858–862.
- [6] W. Feder, H. Creizler, H. D. Rudolf, V. Typke, *Z. Naturforsch. A* **1969**, *24*, 266–272.
- [7] D. F. Mierke, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck; Rechnungen für Moleküle in DMSO sind bereits erschienen: B. G. Rao, U. C. Singh, *ibid.* **1990**, *112*, 3803–3811.
- [8] I. L. Karle, J. L. Flippin-Anderson, R. Kishore, P. Balaram, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1989**, *34*, 37–41.
- [9] H. Kessler, J. W. Bats, C. Griesinger, S. Koll, M. Will, K. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1033–1049.

Mikrokalorimetrie an den Spinübergangssystemen $[\text{Fe}(\text{bts})_2(\text{NCS})_2]$ und $[\text{Fe}(2\text{-pic})_3]\text{Cl}_2 \cdot \text{EtOH}$ im Bereich $15 \text{ K} < T < 300 \text{ K}^{**}$

Von Ralf Jakobi, Harald Romstedt, Hartmut Spiering und Philipp Gütlich*

Professor Joseph Grobe zum 60. Geburtstag gewidmet

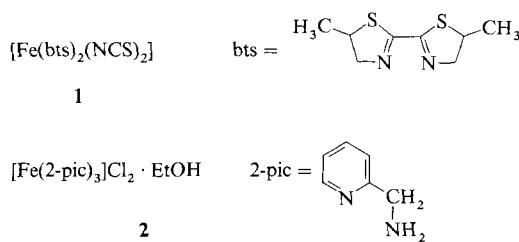
Thermodynamische Untersuchungen an Phasenübergängen jeglicher Art im Festkörper setzen exakte Messungen der Wärmekapazität als Funktion der Temperatur voraus. Bei

[*] Prof. Dr. P. Gütlich, R. Jakobi, H. Romstedt, H. Spiering
Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität
Staudinger Weg 9, D-6500 Mainz

[**] bts = 2,2'-Bis(4,5-dihydro-5-methyl-1,3-thiazol), 2-pic = 2-Picolyamin.

organischen und anorganischen Feststoffen mit schlechter Wärmeleitfähigkeit werfen derartige Untersuchungen erhebliche Probleme auf, insbesondere, wenn nur kleine Substanzmengen zur Verfügung stehen und überdies Phasenübergänge in einem weiten Temperaturbereich von beispielsweise 300–4 K verfolgt werden sollen.

Der thermische Spinübergang in Eisen(II)-Komplexverbindungen, High Spin(HS) \rightleftharpoons Low Spin (LS)^[1], findet im Festkörper häufig unterhalb Raumtemperatur statt, in vielen Fällen sogar unterhalb der Temperatur des flüssigen Stickstoffs^[2]. Messungen der spezifischen Wärme $C_p(T)$ an Spincrossover-Verbindungen wurden erstmals von Sorai und Seki an den Komplexverbindungen $[\text{Fe}(\text{phen})_2(\text{NCS})_2]$ und $[\text{Fe}(\text{phen})_2(\text{NCSe})_2]$ (phen = 1,10-Phenanthrolin) durchgeführt^[3]; typische Substanzmengen im dafür benutzten Nernst-Kalorimeter waren 15–20 g. Beide Proben zeigten eine ausgeprägte Anomalie in der $C_p(T)$ -Kurve bei der Temperatur des Spinübergangs. Die dafür ursächliche Entropieerhöhung wurde mit der gegenüber dem LS-Zustand erhöhten Spinnultiplizität und den veränderten Molekülschwingungen im HS-Zustand erklärt. Die Anomalie in der spezifischen Wärme von $[\text{Fe}([\text{D}_2]\text{2-pic})_3]\text{Cl}_2 \cdot \text{EtOD}$ ($[\text{D}_2]\text{2-pic}$ = 2-Picolyamin mit deuterierter Aminogruppe) konnte nahezu quantitativ dem Spinübergang zugeordnet werden^[4]. Für einige weitere Spincrossover-Systeme liegen kalorimetrische Messungen (nach der DSC-Methode im Bereich 150 bis 300 K) vor^[5], wobei die Autoren jedoch nur qualitative Aspekte der Umwandlungsenthalpie und -entropie diskutieren. Mit unserem neuen Mikrokalorimeter, das wir im folgenden kurz vorstellen^[6], haben wir die Eisenkomplexe **1** und **2** untersucht und konnten damit zur Klärung von wesentlichen Fragen der Thermodynamik des Spinübergangs beitragen.



Die Probenkammer des Kalorimeters (Abb. 1) ist in einen Kryostaten der Firma Cryo-Vac (Troisdorf) eingebaut, mit dem sie auf Temperaturen zwischen 4.2 und 300 K gebracht werden kann. Das Kalorimeter ist so gebaut, daß zu Vergleichszwecken die Probe und eine Referenzsubstanz gleichzeitig gemessen werden können. Beide Substanzen befinden sich auf Saphir-Probenhaltern, die mit aufgedampften elektrischen Heizungen und Thermoelementen zur Temperatur-

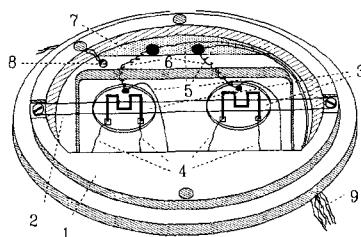


Abb. 1. Die Probenkammer des Kalorimeters (Durchmesser ca. 10 cm). 1 – Vergoldete Grundplatte aus Kupfer, 2 – Baumwollfäden, 3 – Probenhalter aus Saphir mit aufgedampfter Heizung, 4 – Golddrähte für die Heizung, 5 – Thermoclementdrähte, Chromel, 6 – Thermoelementdrähte, Au/0.03%Fe, 7 – Mylarfolie, 8 – Siliziumdiode, 9 – Zuleitungsdrähte.

messung ausgestattet sind. Durch genaue Messung der Thermospannung kann eine Auflösung von 0.001 K erzielt werden.

Baupläne für den Grundaufbau des Mikrokalorimeters wurden von E. Gmelin (Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart) freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Allerdings eignet sich die Stuttgarter Version der Apparatur nur für Wärmekapazitätsmessungen an guten Wärmeleitern, nicht jedoch für Messungen an schlecht wärmeleitenden Stoffen, wie sie beispielsweise im Bereich der metallorganischen und der Koordinationsverbindungen anzutreffen sind. Über den Originalaufbau von E. Gmelin^[7–9] und das in Stuttgart praktizierte Meßverfahren hinaus wurden von uns die Präparations- und die Meßmethode weiterentwickelt und das Auswerteverfahren neu konzipiert.

Der gesamte Meßablauf wird mit einem Atari-ST-Rechner gesteuert (Betriebssystem RTOS, Programmiersprache PEARL). Zur Messung der Wärmekapazität wird die Temperatur des Systems Probe/Halter durch einen kurzen Heizimpuls erhöht und danach die Relaxation beobachtet, bei der die Temperaturdifferenz ΔT zwischen Halter und Probenkammer wieder auf Null abklingt.

Da sich das System während der Messung im Vakuum befindet, wird der Kontakt zwischen Halter und Umgebung durch die elektrischen Zuleitungen und durch Wärmestrahlung hergestellt. Bei schlecht wärmeleitenden Substanzen ergeben sich Probleme dadurch, daß die Probentemperatur deutlich von der gemessenen Haltertemperatur abweicht und die Abklingkurven $\Delta T(t)$ nicht mehr einfache Exponentialfunktionen sind. Wir können dies nun durch ein verändertes Meßverfahren, eine verbesserte Probenpräparation und eine neue Auswertemethode berücksichtigen. Bei unserem Vorgehen werden Einkristalle in Aluminiumfolie eingepackt, die innen mit einer Mischung aus Graphitpulver und Apiezon-N-Fett bestrichen ist. Dadurch wird der Wärmekontakt über die gesamte Kristalloberfläche hergestellt, und zugleich ist die Wärmestrahlung unabhängig von den Strahlungseigenschaften der Probe. Liegen polykristalline Substanzen vor, so werden sie mit Graphitpulver vermischt und in Aluminiumpfännchen, wie sie von DSC-Messungen bekannt sind, eingeschlossen.

Problematisch ist bei schlecht wärmeleitenden Proben, daß die Temperatur im System Probe/Halter nach einem Heizimpuls eine Funktion des Orts und der Zeit ist. So werden die Abklingkurven abhängig von der Wärmeleitfähigkeit λ , d.h. von der speziellen Probe, ihrer Geometrie und über die Temperaturabhängigkeit von λ auch von der Temperatur. Die Fehler für die Meßgröße C_p erreichen für unsere Substanzen bis zu 50 % des wahren Wertes, wenn die thermische Relaxation in der Probe nicht berücksichtigt wird. Das Auswerteverfahren wurde deshalb dahingehend entwickelt, daß die gesamte thermische Relaxation von Probe und Halter modellmäßig nachvollzogen wird. Dazu wird die Probe formal in mehrere Schichten konstanter (oder nur noch von der Zeit abhängiger) Temperatur eingeteilt. Die Lösung des zugehörigen Differentialgleichungssystems ist die Temperaturabklingkurve des Probenhalters als Funktion der spezifischen Wärme C_p und der spezifischen Wärmeleitfähigkeit λ der Probe. Durch eine Anpassung an die gemessenen Abklingkurven nach der Methode kleinster Fehlerquadrate werden nun sowohl C_p als auch λ bestimmt. Empirisch wurde gefunden, daß der Fehler in C_p im Bereich von 2–4 % liegt und damit die Genauigkeit ähnlich gut ist wie bei der DSC-Methode, wobei wir allerdings in den Temperaturbereich bis etwa 10 K vorstoßen können, während der Meßbereich bei kommerziell verfügbaren DSC-Geräten nur bis ca. 110 K reicht. Die gesamte Software für die Steuerung des Meßablaufs und das hier kurz beschriebene Auswerteverfahren

ren wurden in unserem Arbeitskreis entwickelt. Das Kalorimeter wurde mit Kupfer, Silicium und Benzoesäure geeicht.

In ersten Testmessungen an polykristallinem NH_4Cl (22 mg), das eine Ordnungs-Unordnungs-Umwandlung bei $T = 256 \text{ K}$ zeigt, konnten die Literaturangaben^[10] (gemessen an 21 g NH_4Cl nach der Nernst-Methode) sehr gut reproduziert werden.

Daraufhin haben wir uns ersten Messungen an Spincrossover-Verbindungen zugewandt. Der Komplex **1** (grobkristalline Probe, ca. 20 mg) zeigt im Spinübergangsbereich (bei etwa 210 K) eine deutliche Anomalie in der $C_p(T)$ -Kurve (Abb. 2), wie sie auch aus thermodynamischen Gründen zu erwarten ist^[4]; damit ist die Mitteilung von Kulshreshtha et al.^[11] widerlegt, wonach DSC-Messungen an der gleichen Verbindung keinen Peak liefern^[12].

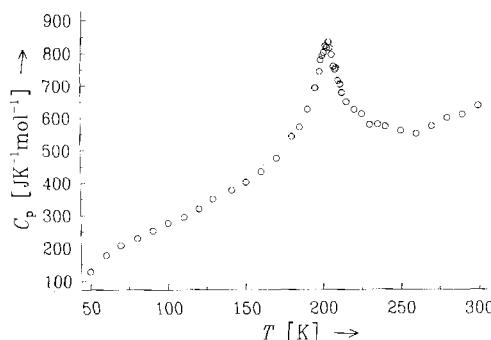


Abb. 2. Molwärme C_p von **1** als Funktion der Temperatur (grobkristalline Probe, ca. 20 mg).

An einem Einkristall (21 mg) des Spincrossover-Systems **2** haben wir $C_p(T)$ -Messungen im Bereich $15 \text{ K} < T < 300 \text{ K}$ vorgenommen. **2** ist von besonderem Interesse, weil der thermische Spinübergang mit einer Stufe zwischen 114 und 121 K verläuft^[13], über deren Ursache bislang nur spekuliert werden konnte. Am Komplex **2** wurden bereits von Sorai und Kaji^[14] Wärmekapazitätsmessungen mit einem Nernst-Kalorimeter durchgeführt, allerdings mit einer nahezu 1000fach größeren Substanzmenge (15 g, polykristallin). In Abbildung 3 werden die beiden Meßergebnisse verglichen. Obwohl die Streuung der Meßpunkte in unserem Experiment, bedingt durch die kleine Substanzmenge, größer ist als bei Sorai und Kaji, ergibt sich insgesamt eine beeindruckend gute Übereinstimmung beider Meßkurven. Wie der vergrößerte Teilbereich zwischen 100 und 150 K zeigt, ist die mit unserem Mikrokalorimeter erzielte Auflösung im Bereich des Doppelpeaks, der aus der Stufe des Spinübergangs resul-

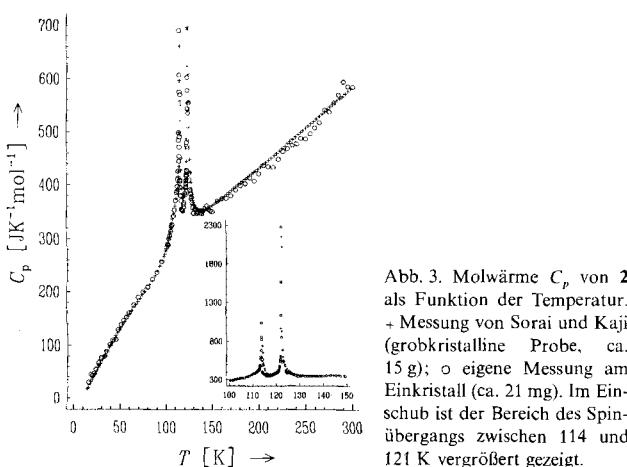


Abb. 3. Molwärme C_p von **2** als Funktion der Temperatur. + Messung von Sorai und Kaji (grobkristalline Probe, ca. 15 g); o eigene Messung am Einkristall (ca. 21 mg). Im Einschub ist der Bereich des Spinübergangs zwischen 114 und 121 K vergrößert gezeigt.

tiert, höher als bei der japanischen Messung mit dem Nernst-Kalorimeter. Dieses überaus befriedigende Ergebnis belegt, daß das hier vorgestellte Mikrokalorimeter für thermodynamische Untersuchungen von Feststoffen einsetzbar ist, selbst wenn diese nur schlecht wärmeleitend sind und (aus Kostengründen) nur in begrenzten Substanzmengen vorliegen oder wenn Einkristallmessungen beabsichtigt sind; Untersuchungen können, wie hier gezeigt, bis in den Temperaturbereich von ca. 10 K vorgenommen werden.

Die Wärmekapazitätsmessungen am System **2** haben eine eingehende Behandlung der Thermodynamik des Spinübergangs ermöglicht^[15]. Besonders hervorzuheben ist dabei der Hinweis, daß die Stufe beim Spinübergang durch Clusterbildung oder durch die Bildung eines Untergitters verursacht sein kann. Dies folgt aus der Feststellung, daß die Mischungsentropie im Temperaturbereich der Stufe deutlich kleiner ist als bei statistischer Verteilung von HS- und LS-Molekülen zu erwarten wäre.

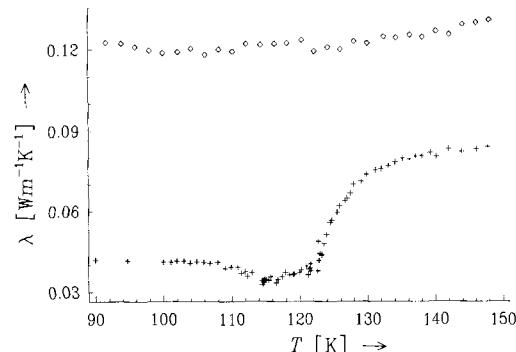


Abb. 4. Spezifische Wärmeleitfähigkeit λ von **2** (+) und $[\text{Zn}(2\text{-pic})_3\text{Cl}_2 \cdot \text{EtOH}}$ (o) (Einkristalle). Da noch keine Vergleichsmessungen vorliegen, sind die absoluten Werte nicht sicher. Die Änderung von λ im Eisenkomplex ist jedoch signifikant.

Aus denselben kalorimetrischen Messungen konnte darüber hinaus erstmals auch die spezifische Wärmeleitfähigkeit $\lambda(T)$ eines Spincrossover-Systems bestimmt werden. In Abbildung 4 ist $\lambda(T)$ sowohl für **2** als auch für den entsprechenden Zinkkomplex gezeigt. Für letzteren ist λ im betrachteten Temperaturbereich im wesentlichen temperaturunabhängig. Der Eisenkomplex **2** dagegen ändert seine Wärmeleitfähigkeit am Spinübergang um den Faktor 2.

Eingegangen am 28. August 1991 [Z 4892]

- [1] Im Rahmen der Ligandenfeldtheorie spricht man in der Näherung von O_h -Symmetrie vom Übergang $^5T_2(O_h) \rightleftharpoons ^1A_1(O_h)$.
- [2] P. Gütlich, *Struct. Bonding (Berlin)* **1981**, 44, 83.
- [3] M. Sorai, S. Seki, *J. Phys. Chem. Solids* **1974**, 35, 555.
- [4] R. Jakobi, H. Spiering, L. Wiehl, E. Gmelin, P. Gütlich, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 1823.
- [5] S. K. Kulshreshtha, R. M. Iyer, *Chem. Phys. Lett.* **1987**, 134, 239.
- [6] Eine ausführliche Beschreibung ist in der Dissertation von R. Jakobi (Universität Mainz, Fachbereich Chemie und Pharmazie, 1990) enthalten und wird in einer späteren Publikation wiederholt werden.
- [7] E. Gmelin, *Thermochim. Acta* **1987**, 110, 183.
- [8] W. Brill, E. Gmelin, *J. Therm. Anal.* **1988**, 33, 365.
- [9] Wir sind Herrn Prof. E. Gmelin und seinen Mitarbeitern für ihre Hilfe beim Aufbau unseres Mikrokalorimeters zu besonderem Dank verpflichtet.
- [10] F. Simon, C. von Simson, M. Ruhemann, *Z. Phys. Chem.* **1927**, 129, 339.
- [11] S. K. Kulshreshtha, R. M. Iyer, E. König, G. Ritter, *Chem. Phys. Lett.* **1984**, 110, 201.
- [12] Eine ausführliche Diskussion der Untersuchungen durch H. Romstedt, R. Jakobi, H. Spiering und P. Gütlich ist als separate Veröffentlichung geplant.
- [13] H. Köppen, E. W. Müller, C. P. Köhler, H. Spiering, E. Meißner, P. Gütlich, *Chem. Phys. Lett.* **1982**, 91, 348.
- [14] K. Kaji, M. Sorai, *Thermochim. Acta* **1985**, 88, 185.
- [15] R. Jakobi, H. Spiering, P. Gütlich, *J. Phys. Chem. Solids*, im Druck.