

Konstitutions-, Konfigurations- und Konformationsanalyse niedermolekularer organischer Verbindungen auf der Grundlage von dipolaren Restkopplungen

Roberto R. Gil*

Dipolare Restkopplungen · Konfigurationsbestimmung · Konformationsanalyse · NMR-Spektroskopie · Strukturaufklärung

Professor Aksel Bothner-By
zum 90. Geburtstag gewidmet

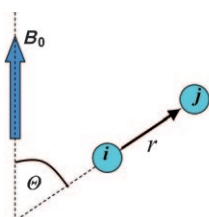
Die NMR-Spektroskopie ist mit Sicherheit eines der wichtigsten Hilfsmittel, die Chemikern für die Strukturanalyse molekularer Verbindungen zur Verfügung stehen. NMR-Experimente auf der Grundlage des Kern-Overhauser-Effekts (nuclear Overhauser enhancement, NOE)^[1] und die Auswertung von ³J-Kopplungskonstanten^[2] sind verbreitet zur Konfigurations- und Konformationsanalyse niedermolekularer organischer Substanzen genutzt worden. Diese beiden NMR-Parameter können zwar Strukturinformationen im lokalen Kontext liefern, nicht aber Informationen über die relative Konfiguration weit voneinander entfernter Molekülfragmente.

Anders als NOEs und ³J-Kopplungskonstanten bietet die als dipolare Kopplung (D_{ij} ; Abbildung 1) bezeichnete direkte Spin-Spin-Wechselwirkung sehr aussagekräftige Strukturinformationen in einem nichtlokalen Kontext.^[3] Der Wert von D_{ij} zwischen zwei Kernen i und j (die direkt miteinander verbunden sein können, aber nicht müssen) hängt nicht nur von ihrem Abstand r ab, sondern auch von dem Winkel, den ihr Verbindungsvektor r_{ij} mit der Richtung des Magnetfelds

(B_0) als der globalen Bezugsachse aufspannt. Aus der Gleichung in Abbildung 1 lässt sich daher ableiten, dass jede bestimmte Kombination dipolar gekoppelter Spinpaare einen unverkennbaren Satz dipolarer Kopplungen erzeugen kann, der es wiederum gestattet, die relative räumliche Anordnung von Atomen in einem Molekül zu ermitteln. Diese räumliche Anordnung spiegelt die Konstitution, Konfiguration und die bevorzugte Konformation des Moleküls wider.

Bei dieser Erklärung des Konzepts sollte man meinen, der Einsatz dipolarer Kopplungen zur Analyse niedermolekularer Verbindungen sei ein einfaches Unterfangen. Nun sind aber die Werte dipolarer Kopplungen im Kilohertz-Bereich anzusiedeln. In Pulverproben führt das Vorliegen aller denkbaren räumlichen Orientierungen der Moleküle zu NMR-Spektren mit extrem breiten Linien, und es ist unmöglich, Werte für einzelne dipolare Kopplungen abzuleiten. In Lösung werden dipolare Kopplungen als Resultat isotroper Molekülbewegungen herausgemittelt, und daher sind sie in unter diesen (isotropen) Bedingungen aufgenommenen NMR-Spektren nicht enthalten. Werden Moleküle aber gezwungen, sich in Lösung auch nur zu einem gewissen Maß auszurichten, so kann ein Bruchteil der gesamten dipolaren Kopplung, eine dipolare Restkopplung (RDC), NMR-spektroskopisch gemessen werden. RDCs bieten dieselbe Strukturinformation wie die gesamte dipolare Kopplung, nur sind sie proportional schwächer. Praktisch lassen sich RDCs recht leicht messen, wenn das Ausmaß der Ausrichtung gering ist (0.01–0.1 % des Maximalwerts der dipolaren Kopplung). Bei zu starker Ausrichtung aufgenommene RDCs sind sehr schwierig zu analysieren. Theoretisch liefert jedes Paar von magnetisch aktiven Kernen, die sich nahe genug zueinander befinden, eine RDC; in der Strukturanalyse niedermolekularer Verbindungen werden aber vor allem C-H-RDCs über eine Bindung ($^1D_{CH}$) und H-H-RDCs über zwei Bindungen ($^2D_{HH}$) verwendet, weil sie vergleichsweise leicht zugänglich sind.

Die erste molekulare Verbindung, die solchermaßen ausgerichtet wurde, war Benzol im Jahr 1963;^[4] in diesem Fall war die Ausrichtung in organischen Flüssigkristallen allerdings so stark, dass die RDCs schwierig zu analysieren waren. Ab 1997 wurden RDCs dann im großen Stil für die Analyse von Biomakromolekülen eingesetzt.^[3b,d,5] Die erste Anwen-



$$D_{ij} = -\frac{\mu_0 \gamma_i \gamma_j \hbar}{(2\pi r)^3} \left\langle \frac{3 \cos^2 \Theta - 1}{2} \right\rangle$$

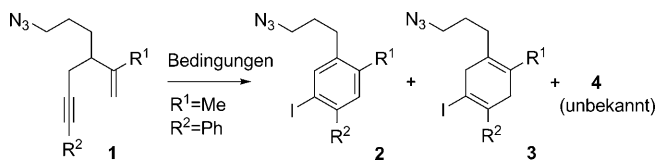
für ij : H–H, H–N, H–C, C–N, C–C usw.
(miteinander verbunden oder nicht)

Abbildung 1. Abhängigkeit der dipolaren Kopplung D_{ij} für ein Paar magnetisch aktiver Kerne i und j von deren Abstand r und dem Winkel Θ zwischen ihrem Verbindungsvektor r_{ij} und der Richtung des Magnetfelds B_0 . In der Gleichung steht μ_0 für die Vakuum-Permeabilität, γ ist die gyromagnetische Konstante und \hbar die Plancksche Konstante; die Klammern um den Winkelterm zeigen die Mittelung in Lösung an.^[3c]

[*] Prof. R. R. Gil
Department of Chemistry, Carnegie Mellon University
4400 Fifth Ave, Pittsburgh, PA 15213 (USA)
Fax: (+1) 412-268-1061
E-Mail: rgil@andrew.cmu.edu
Homepage: <http://www.chem.cmu.edu/faculty/profiles/gil.html>

dung von RDCs in der Konfigurationsanalyse niedermolekularer organischer Verbindungen wurde fast zeitgleich von Mangoni et al.^[6] und Yan et al.^[7] im Jahr 2003 vorgeschlagen, ihre Methoden waren aber auf die Verwendung mit Wasser kompatibler Ausrichtungsmedien beschränkt. Bald darauf begann die Entwicklung mit organischen Lösungsmitteln verträglicher Ausrichtungsmedien mit der Einführung lyotroper flüssigkristalliner Phasen, die aus Homopolypeptiden in CDCl₃ gebildet wurden.^[8] 2004 nutzten Luy et al. dann gestrecktes Polystyrol, das in CDCl₃ gequollen war, als neuartiges Ausrichtungsmedium für den Einsatz mit organischen Lösungsmitteln.^[9] Seitdem sind neben vielfältigen Kombinationen von Polymergelen und organischen Lösungsmitteln^[3e-h] (vorrangig von der Gruppe um Luy) auch Methoden für das reversible Strecken^[10] und Komprimieren^[11] gequollener Polymergele entwickelt worden. Verschiedene Forschergruppen haben von dieser Vielfalt an Ausrichtungsmedien für organische Lösungsmittel bei der Konfigurations- und Konformationsanalyse niedermolekularer Ziele mithilfe von RDCs profitiert,^[12] wobei anzumerken ist, dass die Strukturanalyse einiger dieser Verbindungen auf der Grundlage von NOEs und ³J-Kopplungskonstanten keine eindeutige Lösung ergab.^[12b,g,j] Die Methode hat sich besonders bei (vergleichsweise) starren Molekülen bewährt. Trotz einiger Erfolge^[12c,d] bedarf es aber vor einer Anwendung in der Konformations- und Konfigurationsanalyse flexibler Moleküle noch weiterer Verbesserungen.

Kürzlich hatten Luy, Kirsch und Mitarbeiter die originelle Idee, RDCs auch zur Bestimmung der Konstitution einer niedermolekularen organischen Verbindung anzuwenden, deren Struktur durch eine Kombination herkömmlicher Spektroskopiemethoden nicht aufgeklärt werden konnte.^[13] Die elektrophile Cyclisierung der azidsubstituierten 1,5-Enine **1** führte bekanntermaßen selektiv entweder zu den Arenen **2** oder zu den Cyclohexadienen **3**. Unter bestimmten Bedingungen entstand allerdings eine kleine Menge eines unbekannten Produkts **4** (Schema 1). Versuche zur Bestimmung



Schema 1. Die elektrophile Cyclisierung der 1,5-Enine **1** kann zur Bildung des unbekannten Produkts **4** führen.^[13]

mung der Konstitution von **4** mit einer Kombination von Techniken wie MS, IR-Spektroskopie und gängiger 2D-NMR-Spektroskopie (COSY, HSQC, HMBC) versagten, ebenso wie die Aufnahme von ¹³C-¹³C-Korrelationen in einem 1,1-ADEQUATE-Experiment. Auf diese Weise konnte nur auf das Vorliegen von 11 Fragmenten geschlossen werden. Insgesamt 63 Kreuzpeaks im ¹H, ¹³C-HMBC-Spektrum und 7 Kreuzpeaks im ¹H, ¹⁵N-HMBC-Spektrum setzten jedes Fragment mit fast jedem anderen Fragment in Zusammenhang, was auf eine sehr kompakte Struktur hindeutete. Solche mehrdeutigen Korrelationsmuster erschweren für gewöhnlich

die Analyse kleiner kompakter Strukturen durch 2D-NMR-Spektroskopie.

Die Autoren betrachteten ihre 11 Fragmente als Teile eines Puzzlespiels und erzeugten eine Satz möglicher Strukturen, die mit der Summenformel aus einem hochaufgelösten Massenspektrum in Einklang und für den Synthetiker plausibel waren. Weitere, aus chemischer Sicht unwahrscheinliche Strukturmodelle wurden ergänzt, was einen Satz von 14 energieminierten Strukturen lieferte. Im Ganzen wurden 12 C-H-RDCs über eine Bindung (¹D_{CH}) und 5 geminale H-H-RDCs (²D_{HH}) gesammelt. Bemerkenswerterweise war nur eines der Strukturmodelle mit diesem experimentell ermittelten Satz an RDCs gut vereinbar, und die Experimente ermöglichten die eindeutige Bestimmung der Konstitution von **4**, eines unerwarteten kompakten tricyclischen Produkts, dessen korrekte relative Konfiguration gleich noch mit aufgeklärt werden konnte (Abbildung 2). Diese Resultate sind nicht nur aus strukturanalytischer Sicht interessant, sondern auch in Bezug auf den Verlauf der elektrophilen Cyclisierungen von 1,5-Eninen.

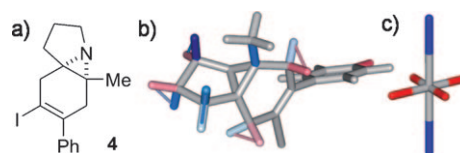


Abbildung 2. a) Strukturformel von Verbindung **4**, bestimmt mithilfe von RDCs. b) 3D-Darstellung der Struktur von **4** mit RDCs (rot: negativ; blau: positiv). c) Achse des berechneten Ausrichtungstensors.^[13]

Mit ihrem Ansatz ist Luy und Mitarbeitern ein Durchbruch bei der Anwendung von RDCs in der Strukturaufklärung niedermolekularer organischer Verbindungen gelungen. Jetzt ist es nur noch eine Frage der Zeit, bis RDCs routinemäßig zur Bestimmung der Konstitution, Konfiguration und Konformation solcher Substanzen im Labor eingesetzt werden.

Eingegangen am 3. März 2011

Online veröffentlicht am 29. Juni 2011

- [1] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5250.
- [2] a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11; b) C. A. G. Haasnoot, F. Deleeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
- [3] Ausgewählte Beiträge und Übersichten zu RDCs: a) A. Bax, G. Kontaxis, N. Tjandra, *Methods Enzymol.* **2001**, *339*, 127; b) J. H. Prestegard, C. M. Bougault, A. I. Kishore, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3519; c) F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2004**, *21A*, 10; d) M. Blackledge, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2005**, *46*, 23; e) C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2007**, *30A*, 65; f) C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5673; g) G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2009**, *28*, 483; h) „Residual Dipolar Couplings for the Configurational and Conformational Analysis of Organic Molecules“: G. Kummerlöwe, B. Luy, A. W. Graham, *Annual Reports on NMR Spectroscopy, Band 68*, Elsevier Academic Press Inc., San Diego, **2009**, S. 193.

- [4] A. Saupe, G. Englert, *Phys. Rev. Lett.* **1963**, *11*, 462.
- [5] a) N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, *278*, 1111; b) J. R. Tolman, H. M. Al-Hashimi, L. E. Kay, J. H. Prestegard, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1416; c) W. Peti, J. Meiler, R. Bruschweiler, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5822; d) A. Bax, A. Grishaev, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 563.
- [6] A. Mangoni, V. Esposito, A. Randazzo, *Chem. Commun.* **2003**, 154.
- [7] J. L. Yan, A. D. Kline, H. P. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1786.
- [8] a) C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibe, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4536; b) C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705; c) L. Verdier, P. Sakhaei, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 353.
- [9] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1092.
- [10] G. Kummerlöwe, E. F. McCord, S. F. Cheatham, S. Niss, R. W. Schnell, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7087.
- [11] C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3622.
- [12] Ausgewählte Beispiele für die Konfigurations- und/oder Konformationsanalyse niedermolekularer Verbindungen auf der Grundlage von RDCs: a) C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403; b) M. E. García, S. Pagola, A. Navarro-Vázquez, D. D. Phillips, C. Gayathri, H. Krakauer, P. W. Stephens, V. E. Nicotra, R. R. Gil, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5670; c) A. Schuetz, J. Junker, A. Leonov, O. F. Lange, T. F. Molinski, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114; d) A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2062; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032; e) C. Gayathri, M. C. de la Fuente, B. Luy, R. R. Gil, A. Navarro-Vázquez, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5879; f) J. Klages, C. Neubauer, M. Coles, H. Kessler, B. Luy, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1672; g) R. R. Gil, C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 840; h) C. J. Arnusch, J. H. Ippel, H. Kooijman, A. L. Spek, R. M. J. Liskamp, J. Kemmink, R. J. Pieters, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4501; i) C. Farès, J. Hassfeld, D. Menche, T. Carlomagno, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3722; j) C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4566; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455.
- [13] G. Kummerlöwe, B. Crone, M. Kretschmer, S. F. Kirsch, B. Luy, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2693; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2643.