

---

# Entwicklung einer Auswertungssoftware zur Anwendung Residualer Dipolarer Kopplungen in der organischen Strukturaufklärung

---

Vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Darmstadt  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
genehmigte Dissertation, vorgelegt von Dipl.-Ing. Volker Schmidts aus Tartlau  
Juli 2013 – Darmstadt – D 17

---



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DARMSTADT

Fachbereich Chemie  
Prof. Dr. Christina M. Thiele  
Clemens-Schöpf-Institut für  
Organische Chemie und Biochemie

1. Gutachten: Prof. Dr. Christina M. Thiele
2. Gutachten: Prof. Dr. Michael Reggelin
3. Gutachten: Prof. Dr. Steffen Glaser (TU München)

Tag der Einreichung: 24. Mai 2013  
Tag der Prüfung: 15. Juli 2013

Darmstadt – D 17

---

# Entwicklung einer Auswertungssoftware zur Anwendung Residualer Dipolarer Kopplungen in der organischen Strukturaufklärung

Genehmigte Dissertation von Dipl.-Ing. Volker Schmidts aus Tartlau

1. Gutachten: Prof. Dr. Christina M. Thiele
2. Gutachten: Prof. Dr. Michael Reggelin
3. Gutachten: Prof. Dr. Steffen Glaser (TU München)

Tag der Einreichung: 24. Mai 2013

Tag der Prüfung: 15. Juli 2013

Darmstadt – D 17

Bitte zitieren Sie dieses Dokument als:

URN: urn:nbn:de:tuda-tuprints-35683

URL: <http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/3568>

Dieses Dokument wird bereitgestellt von tuprints,

E-Publishing-Service der TU Darmstadt

<http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de>

[tuprints@ulb.tu-darmstadt.de](mailto:tuprints@ulb.tu-darmstadt.de)



Die Veröffentlichung steht unter folgender Creative Commons Lizenz:

Namensnennung – Keine kommerzielle Nutzung – Keine Bearbeitung 2.0 Deutschland

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/de/>

---

*Meinen Eltern*

---



---

# Danksagung

Ich bin vielen Personen zu großem Dank verpflichtet, ohne deren Unterstützung diese Dissertation nicht zustande gekommen wäre.

Mein erster Dank gilt PROF. DR. CHRISTINA M. THIELE. Ihrer Anleitung ist es zu verdanken, dass über die Jahre der Promotion nicht nur meine Neugier immer wieder geweckt wurde, sondern darüber hinaus meine Ergebnisse in Publikationen und Konferenzbeiträgen schon vor meinem Abschluss der großen wissenschaftlichen Gemeinschaft bekannt gemacht wurden. Danke für das entgegenbrachte Vertrauen und die besondere Anerkennung, die ich immer wieder von ihr erfahren habe. Ihre unbändige Effizienz, sowie ihre Bemühungen, Neues in der Welt der NMR-Spektroskopie zu finden und Anwendungen zu sehen, wo andere nur Formeln und Messdaten sehen, waren mir eine stete Inspiration.

Einen besonderen Dank möchte ich der STUDIENSTIFTUNG DES DEUTSCHEN VOLKES aussprechen. Von April 2010 bis Dezember 2012 wurde ich mit einem Promotionsstipendium unterstützt. Diese Auszeichnung hat mich zugleich bestätigt und weiter angespornt.

PROF. DR. ROBERT BERGER möchte ich für seine Unterstützung bei der Implementierung der RDC-Auswertungssoftware danken. Die ursprünglich von ihm entwickelte Software hotFCHT diente als Basis der eigenen Arbeiten. Schon in der Diplomarbeit habe ich viel von seinem kritischen Geist und seiner Sorgfalt gelernt.

Mein weiterer Dank gilt meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen für die vielen lehrreichen Diskussionen, ihre Unterstützung und dass sie mir erlaubt haben, mich in ihre Projekte „einzumischen“. Die vielen neuen Aufgaben waren stets eine willkommene Ablenkung. Meinen Dank an BENJAMIN BÖTTCHER, für die Einführung in die besonderen, apparativen Details der NMR-Spektroskopie und die vielen Vorschläge zur Verbesserung der RDC-Auswertungssoftware. ANDREAS MARX, TOBIAS MONTAG und NILS-CHRISTOPHER MEYER möchte ich für die Hilfe bei allerhand präparativen Aspekten sowie der Bereitstellung exzellenter Polymere als Orientierungsmedien danken. Meinen unmittelbaren Büronachbarn CHRISTIANE WOLFF und ANDREAS KOLMER möchte ich ebenso wie allen anderen Mitgliedern des Arbeitskreises – MICHAELA STANDHARDT, WITALI BLUM, MIRA KÖBERLE, YULIA MOSKALENKO, VIKTOR BAGUTSKI, STEFANIE HANSMANN und MICHAELA FRÖHLICH – für die großartige gemeinsame Zeit danken. Alles wird gut!!!

Neben den Kollegen bin ich insbesondere den Vertiefungspraktikanten LUKAS KALTSCHNEE, MAIC FREDERSDORF und SEBASTIAN MARQUARDT dankbar, die ich über die Jahre betreuen durfte. Ich konnte sehr von ihrem beeindruckenden Engagement profitieren – hoffentlich konnte ich etwas von meiner Begeisterung über die Projekte an sie weitergeben.

Sehr dankbar bin ich auch PROF. DR. MICHAEL REGGELIN für sein Interesse an den eigenen Arbeiten. Die vielen Diskussionen und Vorschläge seinerseits haben mich stets ermuntert, die Fragestellungen aus neuen Perspektiven zu betrachten. Danke auch an den gesamten Arbeitskreis Reggelin für die vielen gemeinsamen Stunden.

PD DR. STEFAN IMMEL möchte ich danken für die vielen lehrreichen Gespräche. Seinem reichen Erfahrungsschatz in der Computer-gestützten Chemie ist es zu verdanken, dass die RDC-Software weiter

---

optimiert werden konnte. Danke für das stets offene Ohr und die Unterstützung bei vielen technischen Fragen.

Gleiches gilt auch für die vielen anderen Gesprächs- und Kooperationspartner, die mir erlaubt haben, ihnen meine Arbeiten vorzustellen und mir mit positiver Kritik weitergeholfen haben. Stellvertretend seien hier die Mitglieder der DFG Forschergruppe FOR934 und ihre Arbeitskreise, sowie die Teilnehmer der Konferenzen NMR IN LIQUID CRYSTALLINE MEDIA, Tropea, 2009, und SMASH, Chamonix, 2011, genannt.

Neben diesen wissenschaftlichen Aspekten danke ich vielen Freunden für die gemeinsam verbrachte Zeit. Auch wenn es manchmal anders erscheint – es gibt ein Leben neben der Universität. Stellvertretend für viele andere sei GERD BRUHN, BERIT WALTER und DENNIS OHNHÄUSER dafür gedankt, dass sie mich aus dem Promotionsalltag herausgerissen haben.

Ohne die immerwährende Unterstützung und den Zuspruch meiner Eltern KRISTA und FRANZ und meiner Schwester KARIN hätte ich mein Studium und erst recht meine Promotion nicht überstanden. Meinen tiefsten Dank für alles!



---

Es ist eine Illusion, wenn man glaubt,  
man hätte die Physik verstanden, wenn  
man die mathematischen Umformungen  
Zeile für Zeile bewältigt hat.

---

*(Werner Känzig, ETH Zürich)*



---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Stand der Forschung</b>	<b>5</b>
2.1. Beobachtung anisotroper NMR-Observablen durch Induktion einer Vorzugsorientierung . . . . .	5
2.1.1. Starke Orientierung in flüssigkristallinen Phasen . . . . .	6
2.1.2. Schwache Orientierung in (lyotrop) flüssigkristallinen Phasen . . . . .	7
2.1.3. Schwache Orientierung in Gelen . . . . .	9
2.2. Residuale dipolare Kopplungen in starren, kleinen organischen Molekülen . . . . .	10
2.3. Beschreibung konformationeller Flexibilität durch RDCs . . . . .	16
<b>3. Motivation und Zielsetzung</b>	<b>19</b>
<b>4. Das RDC-Modul der hotFCHT-Software zur Auswertung residueller dipolarer Kopplungen von schwach orientierten, kleinen organischen Molekülen</b>	<b>23</b>
4.1. Übersicht . . . . .	23
4.2. Implementierung . . . . .	25
4.2.1. Aufbau einer hotFCHT-Eingabedatei . . . . .	26
4.2.2. Anpassung starrer Konformere (SCST) . . . . .	30
4.2.3. Anpassung mehrerer Konformere (MCST und MCMT) . . . . .	33
4.3. Beschreibung konformationeller Flexibilität in der RDC-Analyse eines photoschaltbaren Organokatalysators . . . . .	36
<b>5. Kumulativer Teil der Dissertation</b>	<b>45</b>
5.1. Bestimmung der Absolutkonfiguration des Naturstoffs Dibromopalau'amin . . . . .	45
5.2. Bestimmung der Relativkonfiguration des Naturstoffs 4,6-Diacetylhygrophoron A <sup>12</sup> . . . . .	51
5.3. Behandlung von konformationeller Flexibilität bei der RDC-basierten Strukturaufklärung . . . . .	59
5.4. Bestimmung der Konformation eines reaktiven Intermediats der Pd-katalysierten allylischen Substitution . . . . .	67
5.5. Quantifizierung der Enantiodifferenzierung von (+)- und (-)-Isopinocampheol in flüssigkristallinen Phasen von PBLG und PBDG . . . . .	75
5.6. Quantifizierung der Enantiodifferenzierung von Isopinocampheol und Strychnin in neuartigen helikal chiralen Polyacetylenen . . . . .	85
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>93</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>97</b>

---

<b>A. Anhang</b>	<b>107</b>
A.1. Programmcode und Binärversionen . . . . .	107
A.2. Strukturmodell des photoschaltbaren Organokatalysators im ECKART-System . . . . .	107
A.3. Supporting Information . . . . .	113

---

## Abbildungsverzeichnis

---

2.1. Schematische Darstellung der Induktion einer Vorzugsorientierung in einem Orientierungsmedium. . . . .	6
2.2. Enantio- und diastereomorphe Wechselwirkungen chiraler Analyten und Orientierungsmedien. . . . .	8
2.3. Koordinatensysteme bei der Definition des Orientierungstensors. . . . .	12
2.4. Schematischer Vergleich von experimentellen und mit Hilfe des Orientierungstensors zurückgerechneten RDCs. . . . .	14
4.1. Superposition der Konformere E- <b>3</b> , i- <b>3</b> , f <sub>eq</sub> - <b>3</b> und E'- <b>3</b> . . . . .	41
4.2. Abhängigkeit des Qualitätsfaktors <i>q</i> von den Konformerpopulationen der vier Drei-Konformer-Ensembles von <b>3</b> . . . . .	42
5.1. Absolutkonfiguration von natürlich vorkommendem (–)-Dibromopalau'amin <b>1</b> . . . . .	45
5.2. Vergleich von literaturbekannten Antibiotika Pentenomycin I <b>8</b> und Epipentenomycin I <b>9</b> mit dem untersuchten Naturstoff 4,6-Diacetylhygrophoron A <sup>12</sup> <b>2</b> . . . . .	51
5.3. Bei einer Pd-katalysierten allylischen Substitution intermediär gebildeter $\eta^3$ -Allyl-Pd-Komplex <b>5</b> . . . . .	67

---

## Tabellenverzeichnis

---

4.1. Nummerierung und experimentell bestimmte RDCs des Organokatalysators <b>3</b> . Die experimentellen Daten wurden aus Tabelle SI1 von Referenz [145] entnommen. Die C–H-Kopplungen in Methyl- bzw. <sup>t</sup> Bu-Gruppen wurden nach VERDIER ET AL. <sup>[30]</sup> in die entsprechenden C–C- bzw. C–N-Kopplungen umgerechnet. . . . .	38
4.2. Orientierungstensenoren und ihre Standardabweichungen aus SCST-Anpassungen der RDC-Daten an die Konformere des Organokatalysators <b>3</b> . . . . .	39
4.3. RDC-Anpassungen nach der SCST-Methode der verschiedenen Konformere des Organokatalysators <b>3</b> . . . . .	40
4.4. RDC-Anpassungen nach der MCST-Methode für verschiedene Ensembles der Konformere des Organokatalysators <b>3</b> . . . . .	44

---

## Schemaverzeichnis

---

4.1. Übersicht des RDC-Moduls der hotFCHT-Software bei der SCST-Anpassung. . . . .	25
4.2. Ausschnitt aus der Eingabedatei einer RDC-Rechnung von Strychnin zur Definition der Geometrie des Strukturmodells. . . . .	26
4.3. Ausschnitt aus der Eingabedatei einer RDC-Rechnung des Lactons <b>4</b> zur Definition experimenteller RDCs inklusive unbekannter Vorzeichen. . . . .	27

4.4. Ausschnitt aus der Eingabedatei einer RDC-Rechnung des Lactons 4 zur Definition experimenteller RDCs mit bekannten Vorzeichen. . . . .	28
4.5. Übersicht des RDC-Moduls der hotFCHT-Software bei der Multi-Konformer-Anpassung. . .	34
4.6. Rekursiver Algorithmus zur Abtastung des Populationsraums. . . . .	35
4.7. Schematische Übersicht der Konformere des photoschaltbaren Organokatalysators. . . . .	36

---

## Abkürzungsverzeichnis

---

$a, b$ . . . . .	Laufindex über die Basisvektoren des gewählten Koordinatensystems
APME . . . . .	Computerprogramm, engl. <i>additive potential / maximum entropy</i>
CCR . . . . .	engl. <i>cross correlated relaxation (of double- and zero-quantum coherences)</i>
CLIP . . . . .	engl. <i>clean in-phase</i>
CSA . . . . .	engl. <i>chemical shift anisotropy</i>
D . . . . .	Dipolare Kopplung oder RDC. $\mathbf{D}$ : Tensor der dipolaren Kopplung, $D_{jk}$ : experimentelle Kopplung (RDC) zwischen Kernspins $j$ und $k$ , $\mathbf{D}$ : Vektor aller experimenteller RDCs
DDD . . . . .	engl. <i>distance driven dynamics</i>
DFT . . . . .	Dichtefunktionaltheorie
DG . . . . .	engl. <i>distance geometry</i>
DIDC . . . . .	engl. <i>direct interpretation of dipolar couplings</i>
DMSO . . . . .	Dimethylsulfoxid
ECD . . . . .	elektronischer Zirkulardichroismus
engl. . . . .	englisch
EXSY . . . . .	engl. <i>exchange spectroscopy</i>
GDO, $\vartheta$ . . . . .	engl. <i>generalized degree of order</i>
hotFCHT . . . . .	Computerprogramm, engl. <i>hot</i> , <i>FC</i> : Franck-Condon, <i>HT</i> : Herzberg-Teller
IPC . . . . .	Isopinocampheol
J . . . . .	Skalare Kopplung. $\mathbf{J}$ : Tensor der skalaren Kopplung, ${}^nJ$ : isotrope Komponente, Kopplung über $n$ Bindungen
$j, k$ . . . . .	Index für Kernspins bzw. Kernspinpaare
LC . . . . .	engl. <i>liquid crystal</i>
$m, M$ . . . . .	$m$ : Index eines bestimmten Konformers. $M$ : Gesamtzahl aller Konformere
MCMT . . . . .	engl. <i>multi-conformer-multi-tensor</i>
MCST . . . . .	engl. <i>multi-conformer-single-tensor</i>

---

NMR	.....	engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>
NOE	.....	engl. <i>nuclear OVERHAUSER enhancement</i>
ORD	.....	optische Rotationsdispersion
p	.....	Population. $p^{(m)}$ : Population des Konformers $m \leq M$ .
PALES	.....	Computerprogramm, engl. <i>prediction of molecular alignment from structure</i>
PCS	.....	engl. <i>pseudo contact shifts</i>
PFGSE	.....	engl. <i>pulsed field gradient spin echo</i>
PRE	.....	engl. <i>paramagnetic relaxation enhancement</i>
Q, q	.....	Qualitätsfaktoren
r	.....	$r_{jk}$ : Vektor entlang der Kopplung zweier Kernspins $j$ und $k$ . $r_{jk}$ : Betrag des Vektors, Abstand zweier Kernspins $j$ und $k$
RDC	.....	engl. <i>residual dipolar coupling</i>
S	.....	Orientierungstensor. $\mathbf{S}$ : Tensor, $\mathbf{S}$ : Vektor unabhängiger Tensorelemente $S_{ab}$
SAG	.....	engl. <i>strain induced alignment in a gel</i>
SCST	.....	engl. <i>single-conformer-single-tensor</i>
SVD	.....	Singulärwertzerlegung, engl. <i>singular value decomposition</i>
T	.....	Totale Kopplung. Linienaufspaltung in anisotropen Medien
x, y, z	.....	Basisvektoren des jeweiligen Koordinatensystems. Als Index: Projektion der jeweiligen Größe auf den Basisvektor

---

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Christina M. Thiele in der Zeit vom 01. Februar 2009 bis zum 15. Juli 2013 am Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt angefertigt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht, oder zur Veröffentlichung eingereicht:

- A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, „How different are diastereomorphous orientations of enantiomers in the liquid crystalline phases of PBLG and PBDG: a case study“, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 734–740, DOI 10.1002/mrc.2454.
- C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, „On the Treatment of Conformational Flexibility when using Residual Dipolar Couplings for Structure Determination“, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6708–6712, DOI 10.1002/anie.200902398.
- B. Böttcher, V. Schmidts, J. A. Raskatov, C. M. Thiele, „Determination of the Conformation of the Key-intermediate of the enantioselective Pd-catalyzed allylic substitution from Residual Dipolar Couplings“, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 205–209, DOI 10.1002/anie.200903649.
- U. M. Reinscheid, M. Köck, C. Cychon, V. Schmidts, C. M. Thiele, C. Griesinger, „The Absolute Configuration of Dibromopalau’amine“, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6900–6903, DOI 10.1002/ejoc.201001392.
- N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, „Polyacetylenes as enantiodifferentiating alignment media.“, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 8334–8338, DOI 10.1002/anie.201201891.
- V. Schmidts, M. Fredersdorf, T. Lübken, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, C. M. Thiele, „RDC-based Determination of the Relative Configuration of the Fungicidal Cyclopentenone 4,6-Diacetylhygrophorone A12“, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 839–844, DOI 10.1021/np300728b.

---

# 1 Einleitung

Die Strukturaufklärung ist integraler Bestandteil der organischen Chemie. Für ein fundamentales Verständnis (bio)chemischer Prozesse ist die Kenntnis des Aufbaus molekularer Strukturen und der relativen räumlichen Anordnung interagierender Moleküle unerlässlich. Basierend auf diesen Informationen kann eine Modellbildung zur Erklärung von Reaktivität und Selektivität einer chemischen Reaktion, zur Identifikation von pharmazeutisch relevanten Substanzen und nicht zuletzt zum physikalischen Verständnis molekularer Prozesse erfolgen.

Weder die Molekülstruktur selbst, noch die Interaktion mit anderen Molekülen kann dabei als zeitlich konstant angesehen werden. Zur Erklärung der Wirkweise biologisch aktiver Moleküle werden meist statt des klassischen, starren „Schlüssel-Schloss“-Prinzips<sup>[1,2]</sup> dynamische Modelle wie die „*induced fit*“-Theorie<sup>[3,4]</sup> oder die „*conformational selection*“-Theorie<sup>[5]</sup> angewendet. Den neueren Theorien ist gemein, dass die räumliche Anordnung der Atome, die Konformation, zeitlich veränderlich sein kann. Flexible Moleküle können in mehreren Konformationen vorliegen oder durch Wechselwirkung mit einem Substrat ihre präferierte Konformation ändern. Erst durch die umfassende Beschreibung dieses Konformationsraums kann die Funktionsweise komplexer molekularer Prozesse erklärt werden.

Bei der Untersuchung stereochemisch selektiver Umsetzungen oder der Charakterisierung chiraler Moleküle unbekannter Relativkonfiguration stellt konformationelle Flexibilität eine besondere zusätzliche Hürde dar. Aufgrund der begrenzten Raum- bzw. Zeitauflösung sind mit spektroskopischen Methoden üblicherweise über das Ensemble der vorliegenden Konformationen gemittelte Observablen beobachtbar. Rückschlüsse auf die Struktur der beitragenden Konformere erfordern meist komplexe Modellierung und sind häufig nicht eindeutig.

Als etablierte Methode zur Strukturaufklärung kann die Röntgeneinkristallstrukturanalyse herangezogen werden. Jedoch gibt dies nur ein Bild der räumlichen Atomanordnung im Festkörper wieder. In manchen Fällen deutet eine Fehlordnung der Röntgenkristallstrukturen auf konformationelle Flexibilität hin – ein Nachweis ist dies jedoch nicht, vor allem kann daraus nicht auf die Konformation bzw. das Konformerensemble in Lösung geschlossen werden. Über anisotrope Auslenkungsparameter kann nach BIJVOET ET AL.<sup>[6,7]</sup> aus einer Röntgenkristallstrukturanalyse sogar die Absolutkonfiguration chiraler Moleküle bestimmt werden.

Zur Beschreibung der Struktur und Dynamik kleiner organischer Moleküle in Lösung ist die hochauflösende Kern-Magnetische-Resonanz-Spektroskopie (engl. *nuclear magnetic resonance*, NMR)<sup>[8,9]</sup> in besonderer Weise geeignet. Mit Hilfe moderner mehrdimensionaler Korrelationsexperimente<sup>[10,11]</sup> kann in den meisten Fällen aus den spektralen Observablen direkt die Konstitution organischer Moleküle bestimmt werden.

Durch Variation der Experimentbedingungen sind auch Parameter zugänglich, aus denen Winkel bzw. Abstände der wechselwirkenden Kernspins abgeleitet werden. Unter Zuhilfenahme chemischer Strukturmodelle werden daraus Rückschlüsse auf die Relativkonfiguration und Konformation, die räumliche Anordnung der Kerne, gezogen. Die sog. „skalare“ Kopplungskonstante  ${}^nJ$  ist mit dem Diederwinkel der

---

wechselwirkenden Kerne über empirisch zu bestimmende Parameter verknüpft. Allgemein ist dies als die KARPLUS-Beziehung bekannt.<sup>[12,13]</sup> Bei einem bekannten Kalibrationsabstand sind über die Kern-OVERHAUSER-Verstärkung (engl. *nuclear OVERHAUSER enhancement*, NOE) internukleare Distanzen bestimmbar.<sup>[14–16]</sup> Aus der kreuzkorrelierten Relaxation von Doppel- und Nullquantenkohärenzen (engl. *cross correlated relaxation*, CCR) können Projektionswinkel zwischen Kernspinpaaren ermittelt werden.<sup>[17]</sup> Die Messung von  $^nJ$ -Kopplungen und NOEs gehören inzwischen zu den Routinemethoden bei der Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle. Die experimentelle Beobachtung von CCR ist in diesem Forschungsfeld aufgrund der geringen natürlichen Häufigkeit der Heterokerne  $^{13}\text{C}$  oder  $^{15}\text{N}$  nicht möglich, bzw. erfordert die Markierung mit entsprechenden Nukliden,<sup>[18]</sup> was präparativ sehr aufwändig und insbesondere bei der Analyse von Naturstoffen kaum zu bewerkstelligen ist.

Die NMR-spektroskopische Bestimmung von Strukturinformationen anhand der genannten Parameter erfolgt üblicherweise in isotroper Lösung. Wird hingegen das Analytmolekül in eine anisotrope Umgebung gebracht, werden weitere NMR-Observablen, wie beispielsweise die direkte Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den magnetischen Momenten interagierender Kernspins experimentell zugänglich.<sup>[19]</sup> Ist die – bspw. durch ein Orientierungsmedium (vgl. Abschnitt 2.1) induzierte – Anisotropie der Umgebung des untersuchten Moleküls ausreichend gering, werden sog. „Residuale Dipolare Kopplungen“ (RDCs)<sup>[20,21]</sup> beobachtet. Die (residuale) dipolare Kopplung eines Kernspinpaars  $D_{jk}$  ist direkt verknüpft mit dem Kernabstand sowie mit der Orientierung des Kopplungsvektors relativ zum äußeren Magnetfeld. Durch eine Auswertung der dipolaren Kopplungen sind somit direkt Winkel- und Distanzinformationen zugänglich (vgl. Abschnitt 2.2), was RDCs besonders interessant für die Strukturaufklärung macht.

Seit der ersten Beobachtung dipolarer Kopplungen in flüssigkristallinen Phasen von SAUPE<sup>[22,23]</sup> in den 1960er Jahren wurden RDCs mit verschiedenen Zielsetzungen in der Strukturaufklärung eingesetzt. Für diese ersten RDC-Untersuchungen wurde sog. „starke Orientierung“ (engl. *strong alignment*) induziert, mit dem Ziel möglichst viele intramolekulare Distanzen und Winkel zu bestimmen, um ein physikalisch möglichst exaktes Bild der Molekülstruktur sowie der für Konformationsumwandlungen notwendigen Energie zu erhalten.<sup>[24,25]</sup> Die von den Gruppen um PRESTEGARD,<sup>[20]</sup> TJANDRA und BAX<sup>[21]</sup> in der Mitte der 1990er Jahre etablierte „schwache Orientierung“ von Bio(makro)molekülen dient ebenfalls der Bestimmung der Konformation, bspw. also der Untersuchung der Sekundär- und Tertiärstruktur von Proteinen oder der Beschreibung der relativen Orientierung strukturierter Proteindomänen.<sup>[26–28]</sup>

Die RDC-basierte Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle – das Spannungsfeld dieser Dissertation – hat hingegen eine andere Zielsetzung. Bei der Strukturaufklärung von Naturstoffen oder Reaktionsintermediaten sind im Allgemeinen nicht nur die Konformation, sondern vor allem auch die Relativkonfiguration stereogener Zentren unbekannt. Die Orientierungsabhängigkeit von RDCs kodiert unmittelbar für die Atomanordnung im dreidimensionalen Raum, enthält also prinzipiell alle benötigten Informationen. Die zusätzliche Problemstellung unbekannter Relativkonfiguration, Mittelungsprozesse auf unterschiedlichen Zeitskalen und möglicher komplexer Interaktion mit dem orientierungsinduzierenden Medium erfordert jedoch im Vergleich zu den anderen beschriebenen Forschungsfeldern eine Reevaluation und etwaige Anpassung der dort etablierten physikalischen Modelle und Auswertemethoden. Erste Studien der Gruppen um COURTIEU<sup>[29]</sup> und GRIESINGER<sup>[30]</sup> sowie von THIELE<sup>[31]</sup> widmeten sich Fragestellung der Relativkonfigurationsbestimmung starrer Moleküle bzw. Zuordnung diastereotoper Protonen. In der Folge wurden Systeme höherer Komplexität untersucht – sowohl im Hinblick auf die Anzahl unbekannter

---

stereogener Zentren, wie auch vereinzelte Studien zur herausfordernden Beschreibung konformationell flexibler Moleküle. In den referenzierten Übersichtsartikeln [32–37] ist die Breite der mittels RDCs aufgeklärten Strukturen kleiner organischer Moleküle dargelegt. Zu Beginn der eigenen Arbeiten waren lediglich drei Untersuchungen konformationell flexibler, schwach orientierter, kleiner organischer Moleküle unbekannter Relativkonfiguration literaturbekannt.<sup>[38–40]</sup> Die Auswertung des Informationsgehalts experimenteller RDCs in kleinen organischen Molekülen ist somit Gegenstand aktueller Forschung.

Durch die Verfügbarkeit neuer, mit organischen Lösungsmitteln kompatiblen Orientierungsmedien wird die Bandbreite der mittels RDCs möglichen Strukturuntersuchungen stetig erweitert. Von besonderem Interesse sind hier chirale, nicht-racemische Orientierungsmedien, da ihre Wechselwirkungen mit den Enantiomeren eines untersuchten chiralen Analytmoleküls diastereomorph sind (vgl. Abbildung 2.2 und Abschnitt 2.1.2). So können anhand von RDCs nicht nur Enantiomere differenziert werden, sondern – eine entsprechende Modellierung vorausgesetzt – künftig vielleicht sogar die Absolutkonfiguration chiraler Moleküle mittels NMR-Spektroskopie bestimmt werden.

Die vorliegende Dissertation setzt sich mit der computergestützten Auswertung von RDCs schwach orientierter, kleiner organischer Moleküle auseinander. Anhand verschiedener Beispiele werden die Vorzüge von RDCs gegenüber klassischen NMR-spektroskopischen Parametern gezeigt. Hierzu dient die Strukturaufklärung von Naturstoffen und Syntheseprodukten, deren Relativkonfiguration und Konformation nicht zweifelsfrei mit Hilfe klassischer Parameter ermittelt werden kann. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Beschreibung konformationell flexibler Moleküle gelegt. Daneben werden auch methodische Studien zur Charakterisierung enantiodifferenzierender Orientierungsmedien diskutiert. Vermittelndes Bindeglied dieser Untersuchungen ist eine im Verlauf der letzten Jahre entwickelte Software, deren Funktionalität diese und künftige RDC-basierte Strukturaufklärungen ermöglicht.



---

## 2 Stand der Forschung

---

### 2.1 Beobachtung anisotroper NMR-Observablen durch Induktion einer Vorzugsorientierung

---

Als anisotrope NMR-Observablen werden spektroskopische Größen bezeichnet, die direkt vom Abstand bzw. der (relativen) Orientierung der magnetischen Momente interagierender Kernspins zueinander oder zu einer externen Referenz – bspw. der  $z$ -Komponente des äußeren Magnetfelds  $B_0$  – abhängen. In der NMR-Spektroskopie werden diese Kernspin-Interaktionen meist quantenmechanisch anhand von Tensoren zweiten Rangs beschrieben: die chemische Verschiebung  $\delta$ , die indirekte (skalare) Kopplung  $J$ , die direkte (dipolare) Kopplung  $D$  sowie die Quadrupolkopplung  $Q$  von Kernspins mit Kernspinquantenzahlen  $I > 1/2$  mit dem elektrischen Feldgradienten des äußeren Magnetfelds.<sup>[19]</sup>

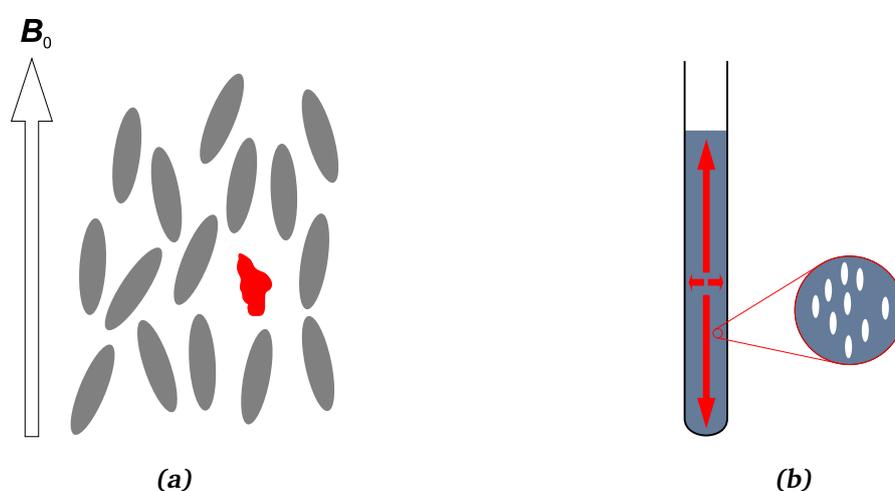
Die Tensoren sind im Allgemeinen anisotrop, hängen also von der relativen Orientierung zum  $B_0$ -Feldvektor ab und werden zusätzlich durch die Bewegung der Kernspins moduliert. Für die Observablen in NMR-Experimenten entscheidend ist das Integral dieser Wechselwirkungen über sämtliche vorliegenden Orientierungen, gewichtet durch die Häufigkeit ihres Auftretens. Im statischen Fall, bspw. in einem Festkörper, sind diese Wechselwirkungen entsprechend stark ausgeprägt. In isotroper Lösung ist die Reorientierung der Moleküle ausreichend schnell, so dass alle Orientierungen mit gleicher Häufigkeit vorliegen. Das Integral über die Orientierungen relativ zum statischen äußeren Feld  $B_0$  wird dann Null, und lediglich die isotropen Komponenten der Tensoren können beobachtet werden. Da per Definition (siehe Abschnitt 2.2 am Beispiel der dipolaren Kopplung, Gleichung (2.3)) die Tensoren der dipolaren Kopplung  $D$  und der Quadrupolkopplung  $Q$  spurlos sind, haben diese Interaktionen keine isotropen Komponenten und verschwinden in NMR-Spektren in isotropen Medien. Ebenso sind die Anisotropie der chemischen Verschiebung (CSA) sowie der skalaren Kopplung ( $J^{\text{aniso}}$ ) in isotroper Umgebung nicht beobachtbar. Als Relaxationspfad bleiben die anisotropen Parameter aber weiterhin vorhanden und können z.B. zur Messung von Kern-OVERHAUSER-Verstärkungen (engl. *NOEs*)<sup>[14]</sup> oder der kreuzkorrelierten Relaxation (engl. *CCR*)<sup>[17]</sup> genutzt werden.

Um den hohen Informationsgehalt der anisotropen NMR-Observablen auch in der hochaufgelösten Flüssigkeits-NMR-Spektroskopie nutzbar zu machen, wurde bereits früh nach Möglichkeiten gesucht, die freie Reorientierung der untersuchten Moleküle einzuschränken. Durch Induktion einer Vorzugsorientierung wird das Integral der Orientierungen relativ zum Magnetfeldvektor  $B_0$  ungleich Null und die oben genannten anisotropen NMR-Parameter werden beobachtbar.

Bei Molekülen mit einem permanenten magnetischen Dipolmoment oder einer besonders hohen Anisotropie der magnetischen Suszeptibilität sind die energetischen Unterschiede verschiedener Orientierungen relativ zu einem externen magnetischen oder elektrischen Feld bereits in isotroper Lösung ausreichend hoch, so dass eine Vorzugsorientierung erfolgt.<sup>[41,42]</sup> Diese Methode wird insbesondere in der Strukturanalytik von Biomakromolekülen eingesetzt, indem das Makromolekül mit einer Bindungsstelle (engl. *tag*) für paramagnetische Metallionen „markiert“ wird,<sup>[43,44]</sup> oder eine bereits vorhandene Bindungsstelle

(z.B. Metallproteine) genutzt wird.<sup>[20,45,46]</sup> Die im Magnetfeld induzierten RDCs und Anisotropien der chemischen Verschiebung (engl. *pseudo contact shifts*, PCS), sowie das veränderte Relaxationsverhalten (engl. *paramagnetic relaxation enhancement*, PRE) werden dann auf ihre Strukturinformationen hin ausgewertet. Für die Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle hat sich diese Methode bisher nicht als zielführend herausgestellt.

Meist wird hingegen das untersuchte Analytmolekül in einem sog. Orientierungsmedium (auch engl. *Alignmentmedium*) gelöst, das seinerseits eine definierte Orientierung einnimmt und diese auf das Analytmolekül überträgt. Als Orientierungsmedium eignen sich z.B. flüssigkristalline Phasen (engl. *liquid crystals*, LCs) oder gestreckte Gele (engl. *strain induced alignment in a gel*,<sup>[47]</sup> SAG). Wie in Abbildung 2.1 skizziert, wird in beiden Fällen entlang einer definierten Achse eine Vorzugsorientierung induziert und die Isotropie der Orientierung des Analyten aufgehoben. In den folgenden Abschnitten soll kurz auf die Anwendungsgebiete und Vor- und Nachteile der jeweiligen Orientierungsmedien eingegangen werden.



**Abbildung 2.1.:** Schematische Darstellung der Induktion einer Vorzugsorientierung durch ein Orientierungsmedium. a) flüssigkristalline Phasen: die zigarrenförmig grau dargestellten Mesogene zeigen eine Orientierungsfernordnung entlang ihres Direktors, hier parallel zum externen Magnetfeld  $B_0$  orientiert, und übertragen diese Vorzugsorientierung auf das gelöste Analytmolekül (rot, Darstellung nach BÖTTCHER ET AL.<sup>[48]</sup>). b) Gele: durch anisotropes Quellen und Scherkräfte mit der Wand des dargestellten NMR-Röhrchens, angedeutet durch die unterschiedlichen Pfeile, bilden sich anisotrope Hohlräume (farblos, Darstellung nach LUY ET AL.<sup>[49]</sup>) in denen die freie Rotation eines gelösten Analytmoleküls eingeschränkt ist.

### 2.1.1 Starke Orientierung in flüssigkristallinen Phasen

Schon seit Ende des 19. Jahrhunderts sind thermotrope Flüssigkristalle auf der Basis niedermolekularer Mesogene bekannt.<sup>[50,51]</sup> Beim Schmelzen der Mesogene tritt zunächst eine trübe Flüssigkeit auf, beim weiteren Erwärmen wird die Flüssigkeit optisch klar. Die thermodynamisch stabile, trübe Flüssigkeitsphase zeigt anisotrope Eigenschaften, wie die Doppelbrechung, als Folge der Vorzugsorientierung der Mesogene, dem sogenannten „Direktor“. Die Einteilung flüssigkristalliner Phasen erfolgt nach der geometrischen Form der Mesogene sowie deren Positions- und Orientierungsordnung.<sup>[52]</sup>

In den grundlegenden Arbeiten der 1960er Jahre von SAUPE<sup>[22,23]</sup> wurden kleine Moleküle wie Benzol in den nematischen Phasen von *p*-Azoxyanisol oder *p*-Butoxybenzoesäure gelöst und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren aufgenommen. Diese flüssigkristallinen Phasen induzierten eine vergleichsweise hohe Orientierungsord-

---

nung, ohne jedoch die freie Translation des gelösten Analyten einzuschränken, so dass eine Vielzahl ausgeprägter intramolekularer dipolarer Kopplungen beobachtet werden konnte. Selbst für ein einfaches Molekül wie Benzol – in isotroper Lösung wird eine einzelne Resonanzlinie beobachtet – werden unter den Bedingungen dieser starken Orientierung eine Vielzahl von Linien (es gäbe bis zu 76 symmetrieerlaubte Übergänge<sup>[23]</sup>) mit dipolaren Kopplungen im kHz-Bereich beobachtet.

Die Auswertung der spektralen Informationen dieser komplexen Kopplungsmuster wird zusätzlich noch durch Signalüberlagerung oder intramolekulare Flexibilität – und daraus resultierendem Symmetriebruch und weiterer Erhöhung der Anzahl der Kopplungen – erschwert.<sup>[53]</sup> Mit Hilfe von Potentialmodellen<sup>[24,25,53]</sup> und genetischen Algorithmen<sup>[54]</sup> können jedoch unter Berücksichtigung von intramolekularen Vibrationen und Konformationsumwandlungen die Spektren solcher stark orientierten Analyten simuliert werden. Aus dem Vergleich mit den experimentellen Spektren können dann die intramolekularen Winkel und Distanzen der zugrundeliegenden Strukturmodelle optimiert und mit hoher Genauigkeit bestimmt werden. Durch die hohen Anforderungen an die Computersimulationen wurden mit diesen Methoden bisher – chemisch gesehen – vergleichsweise einfache Moleküle wie substituierte Aromaten oder kurzkettige Alkane untersucht.<sup>[55]</sup>

---

### 2.1.2 Schwache Orientierung in (lyotrop) flüssigkristallinen Phasen

---

Neben thermotropen Flüssigkristallen können entsprechend strukturierte Morphologien auch durch Lösen von Mesogenen in einem Kosolvenz erreicht werden. Ab einer sog. „kritischen“ Konzentration findet bei Raumtemperatur ein Phasenübergang von der isotropen Lösung zu einem flüssigkristallinen Zustand statt. Aufgrund der Konzentrationsabhängigkeit werden diese Phasen als „lyotrope“ Flüssigkristalle bezeichnet.

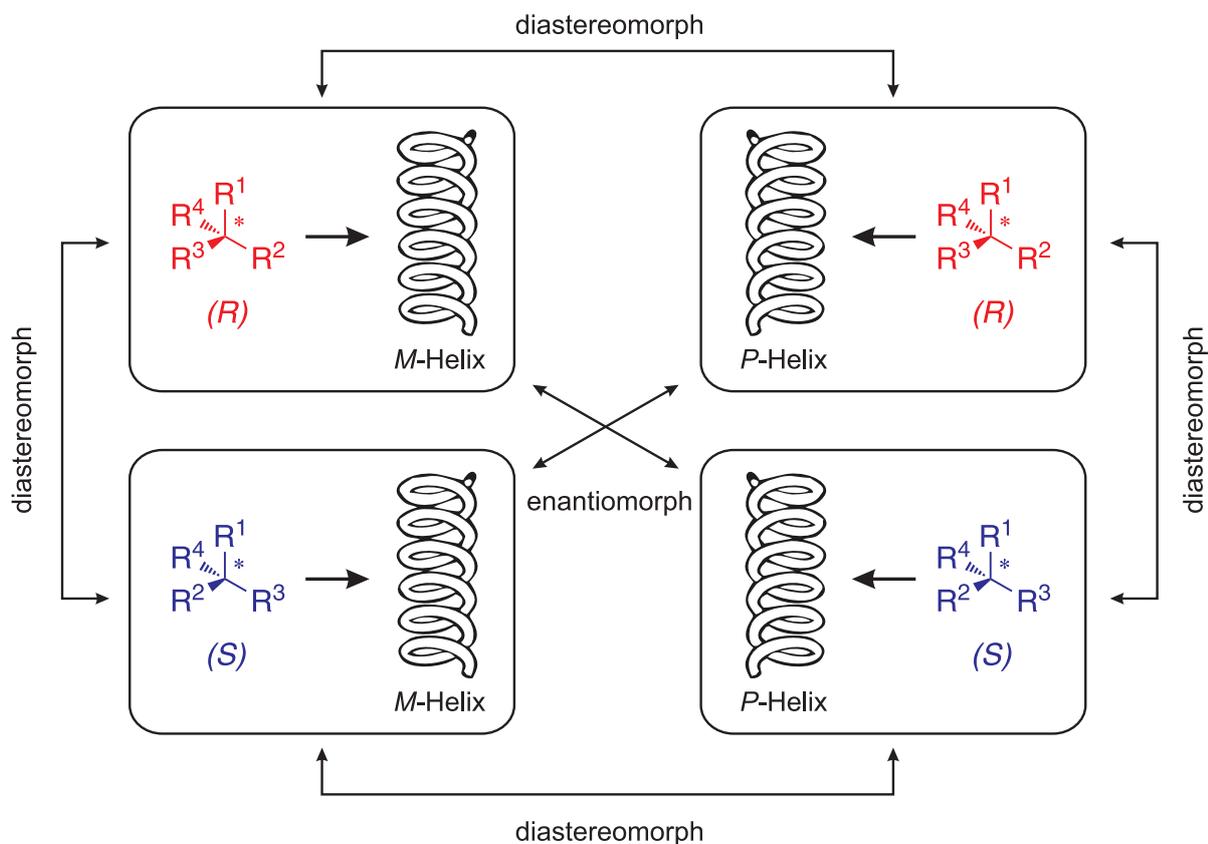
Beispiele in wässrigen Lösungen sind Bizellen<sup>[21]</sup> oder ähnliche Modellsysteme für Lipiddoppelschichten oder Membranen (bspw. die OTTING-Phase<sup>[56]</sup>), stäbchenförmige Viren (Pf1-Phagen<sup>[57]</sup> oder das Tabakmosaikvirus<sup>[58]</sup>) wie auch diskotische Purpurchmembranen.<sup>[59]</sup> Derartige Medien werden seit Mitte der 1990er Jahre in der Strukturanalytik von Biomakromolekülen eingesetzt und haben entscheidend zur Etablierung von RDCs als wichtigem Parameter der NMR-spektroskopischen Strukturanalytik beigetragen. Der Ordnungsgrad  $S$ <sup>[60]</sup> dieser Orientierungsmedien kann in gewissen Grenzen anhand der Konzentration und Temperatur gesteuert werden und ist mit  $S \approx 10^{-4}$  deutlich niedriger als bei der oben diskutierten „starken“ Orientierung durch thermotrope Flüssigkristalle (dort ist  $S \approx 10^{-1}$ ). Die anisotropen NMR-Observablen werden durch den Ordnungsgrad des Mediums skaliert (vgl. Gleichung (2.6)) und sind als zusätzlicher Beitrag zur Linienaufspaltung in gekoppelten NMR-Spektren leicht experimentell bestimmbar.

Neben den oben genannten niedermolekularen Mesogenen kommen vermehrt polymerbasierte Mesogene zum Einsatz. Durch Wahl geeigneter Monomere können sowohl die Form des Polymers wie auch dessen Aggregationsverhalten in gewissen Grenzen gesteuert werden.<sup>[52]</sup> Durch ein starres Polymerrückgrat bspw. werden stäbchenförmige Polymermorphologien erhalten, deren Löslichkeit z.B. durch die Wahl entsprechender Seitenkettenfunktionalitäten beeinflusst wird. Ein klassisches Beispiel solcher polymerbasierter Mesogene sind Homopolypeptide, wie Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG),<sup>[61,62]</sup> oder dessen Verwandte Poly- $\gamma$ -ethyl-L-glutamat (PELG)<sup>[63]</sup> und Poly- $\epsilon$ -benzyloxycarbonyl-L-lysin (PCBLL).<sup>[64]</sup> Insbesondere in den Gruppen um SAMULSKI<sup>[65]</sup> und COURTIEU<sup>[66]</sup> wurden die Eigenschaften dieser Polymere als Orientierungsmedium in der NMR-Spektroskopie untersucht.

Die Homopolypeptide bilden in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln lyotrop flüssigkristalline Phasen.<sup>[35]</sup> Das vor allem für die Untersuchung von Naturstoffen häufig verwendete Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) hingegen stört die stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen und führt zur Desaggregation der Mesogene. Für besonders langkettiges PBLG konnte jedoch von MARX ET AL. gezeigt werden, dass bis zu einem Anteil von 30 % DMSO in  $\text{CDCl}_3$  eine stabile lyotrop flüssigkristalline Phase erhalten werden kann.<sup>[67]</sup>

Des Weiteren zeichnen sich die Homopolypeptide durch die helikale Chiralität des Polymerrückgrats aus. Die genannten Homopolypeptide bilden üblicherweise rechtsgängige  $\alpha$ -Helices, während die analogen enantiomeren Polymere auf Basis der D-Aminosäuren (z.B. Poly- $\gamma$ -benzyl-D-glutamat, PBDG) linkshändige Helices ausbilden. Wird ein chirales Analytmolekül in der Umgebung solcher chiraler, nicht-racemischer Orientierungsmedien gelöst, sind die Wechselwirkungen des Analyten mit den enantiomeren Formen des Mesogens diastereomorph (vgl. Abbildung 2.2). Für die jeweiligen diastereomorphen Kombinationen werden unterschiedliche Orientierungen induziert – meist wird dies als „Enantiodifferenzierung“ bezeichnet – und entsprechend unterschiedliche anisotrope NMR-Observablen erhalten.

Umgekehrt können auch enantiomere Analyten unterschieden werden und so bspw. der Enantiomerenüberschuss einer stereoselektiven organischen Reaktion bestimmt werden.<sup>[68,69]</sup> Basierend auf diesen Untersuchungen wurden empirische Modelle entwickelt, wie durch Simulation dieser stereospezifischen Wechselwirkungen die Absolute Konfiguration des Analyten bestimmt werden könnte.<sup>[70]</sup> Bisher ist je-



**Abbildung 2.2.:** Enantio- und diastereomorphe Wechselwirkungen chiraler Analyten und helikal-chiraler Orientierungsmedien. Der Unterschied der Orientierungseigenschaften wird experimentell durch RDC-Messungen und daraus abgeleiteten Tensorparametern charakterisiert. Angegebene Stereodeskriptoren beziehen sich auf den Fall der CIP-Prioritäten  $R^1 > R^2 > R^3 > R^4$ .

---

doch die hierfür notwendige Simulation der physikalischen Interaktion von Orientierungsmedium und Analyt noch nicht in einer ausreichenden Detailtiefe möglich, so dass es bisher kein Beispiel für die Bestimmung der Absolutkonfiguration organischer Moleküle allein aus RDCs gibt.<sup>[71]</sup> Ist die Struktur des gelösten Analytmoleküls bekannt, können aus den anisotropen NMR-Observablen die Unterschiede in der Vorzugsorientierung der zwei Enantiomere experimentell bestimmt werden und zum Studium des Orientierungsmediums herangezogen werden.<sup>[72]</sup>

Neuere, im Verlauf der Promotion publizierte Arbeiten nutzen neben den Homopolypeptiden (siehe Abschnitt 5.5)<sup>[73,74]</sup> auch andere zu Flüssigkristallen aggregierenden Polymere. So wurde erst kürzlich die Anwendung von Polyguanidinen,<sup>[75]</sup> Polyisocyaniden,<sup>[76]</sup> und Polyacetylenen (siehe Abschnitt 5.6)<sup>[77,78]</sup> als Orientierungsmedien für kleine organische Moleküle demonstriert.

Auch kurzketzige  $\beta$ -Peptide können nematische Phasen in wässrigen Lösungen ausbilden.<sup>[79,80]</sup> Wesentlich seltener kommen anorganische Strukturen, wie kolloidale Lösungen von  $V_2O_5$ ,<sup>[81,82]</sup> zum Einsatz.

---

### 2.1.3 Schwache Orientierung in Gelen

---

Von der Gruppe um SAMULSKI wurde bereits Anfang der 1980er Jahre ein anisotropes Verhalten von in organischen Lösungsmitteln gequollenem Gummi beobachtet und der Begriff *strain induced alignment in a gel* (SAG) geprägt.<sup>[47]</sup> Viele derartige quervernetzte Polymernetzwerke quellen in organischen Lösungsmitteln und erzeugen dabei Hohlräume, in die Analytmoleküle eindiffundieren können. Wird dem Quellvorgang bspw. durch Begrenzung des umgebenden Gefäßes (vgl. Abbildung 2.1b) eine Anisotropie aufgeprägt, so weisen auch die entstehenden Hohlräume eine anisotrope Geometrie auf und gelöste Analytmoleküle zeigen anisotrope NMR-Observablen. Der induzierte Ordnungsgrad kann durch Variation der Geometrie der ungequollenen quervernetzten Polymere, deren chemischer Zusammensetzung sowie vor allem dem Grad der Quervernetzung gesteuert werden.<sup>[49]</sup> Eine neue Entwicklung ist der sog. „Streckapparat“ nach KUCHEL ET AL.,<sup>[83]</sup> bei dem der Ordnungsgrad durch reversibles Strecken des gequollenen Gels in einem Polymerschlauch einstellbar ist.<sup>[84,85]</sup>

Erste Anwendungen in der Strukturanalytik von Biomakromolekülen wurden an wässrigen Polyacrylamidgelen von TYCKO ET AL. gezeigt.<sup>[86]</sup> Für die Untersuchung kleiner organischer Moleküle wurden in der Folge eine Reihe von SAG-Medien entwickelt. Die wichtigsten Vertreter sind quervernetzte Polystyrole (PS),<sup>[49]</sup> Polydimethylsiloxane (PDMS),<sup>[87]</sup> Polyacrylnitrile (PAN)<sup>[88]</sup> und Polymethylmethacrylate (PMMA).<sup>[89]</sup>

Die Polymergele quellen in vielen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, insbesondere kann auch DMSO verwendet werden.<sup>[35]</sup> Im Vergleich zu den oben genannten Flüssigkristallen sind die Polymernetzwerke chemisch deutlich stabiler, bspw. konnte in einem PS-Gel sogar eine hochreaktive metallorganische Verbindung wie *n*-Butyllithium orientiert werden.<sup>[90]</sup>

Die genannten Gele sind sämtlich achiral – sie ermöglichen die Messung anisotroper NMR-Observablen, zeigen jedoch keine Enantiodifferenzierung. Chirale Gele können durch Quervernetzung helikal chiraler Polymere erhalten werden. Prominente Beispiele sind quervernetzte Gelatine,<sup>[91,92]</sup> sowie mit Diaminen quervernetztes PBLG.<sup>[93]</sup> Alternativ kann auch die Anbindung stark mit dem Analyten wechselwirkender chiraler Seitenketten an ein Polymerrückgrat zielführend sein, wie am Beispiel der Enantiodifferenzierung von Aminen gezeigt.<sup>[94]</sup>

## 2.2 Residuale dipolare Kopplungen in starren, kleinen organischen Molekülen

In dem vorangegangenen Abschnitt wurde allgemein von der Beobachtung anisotroper NMR-Observablen gesprochen. Durch die Verfügbarkeit geeigneter Orientierungsmedien und dem daraus resultierenden leichten experimentellen Zugang sind für die Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle vor allem residuale dipolare Kopplungen interessant. Die physikalischen Grundlagen und Auswertemethoden von RDCs werden im Folgenden kurz diskutiert.

Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den magnetischen Momenten zweier Kernspins sind zentrale Elemente der NMR-Spektroskopie. Im Gegensatz zu der über Bindungselektronen vermittelten indirekten, „skalaren“ Kopplung **J**, beschreibt die dipolare Kopplung **D** die direkte Spininteraktion über den Raum. Im Festkörper ist die dipolare Kopplung für Nuklide mit Kernspinquantenzahlen  $I = 1/2$ , auf die im Folgenden ausschließlich Bezug genommen wird, gar die dominante Wechselwirkung.<sup>[19,95]</sup>

Analog zur klassischen Wechselwirkungsenergie zweier magnetischer Dipole wird in der NMR-Spektroskopie der Hamilton-Operator  $\hat{\mathcal{H}}^{\text{DD}}$  zur Beschreibung der Wechselwirkungsenergie zweier räumlich fixierter Kernspins  $\hat{\mathbf{I}}_j$  und  $\hat{\mathbf{I}}_k$  definiert. Neben den magnetogyrischen Verhältnissen  $\gamma_j$  und  $\gamma_k$ , sowie den Naturkonstanten  $\mu_0$  und  $\hbar$  (häufig zusammengefasst als  $\kappa_{jk} = -\gamma_j\gamma_k\mu_0\hbar/8\pi^2$ ), bestimmt vor allem der Kernverbindungsvektor  $\mathbf{r}_{jk}$  und dessen konstanter Betrag, der Abstand  $r_{jk} = \|\mathbf{r}_{jk}\|$ , die Wechselwirkung.<sup>[95]</sup>

$$\hat{\mathcal{H}}_{jk}^{\text{DD}} = -\frac{\gamma_j\gamma_k\mu_0\hbar}{8\pi^2} \left( \frac{\hat{\mathbf{I}}_j \cdot \hat{\mathbf{I}}_k}{r_{jk}^3} - 3 \frac{(\hat{\mathbf{I}}_j \cdot \mathbf{r}_{jk})(\hat{\mathbf{I}}_k \cdot \mathbf{r}_{jk})}{r_{jk}^5} \right) \quad (2.1)$$

Gleichung (2.1) kann alternativ auch unter Zuhilfenahme des sog. dipolaren Kopplungstensors **D** formuliert werden (Gleichung (2.2)). Der Tensor **D** ist ein spurloser Tensor zweiten Rangs und hat die Eigenwerte  $-b/2, -b/2, +b$ , wobei  $b_{jk}$  die sog. dipolare Kopplungskonstante ist.<sup>[19]</sup>

$$\hat{\mathcal{H}}_{jk}^{\text{DD}} = -2 \hat{\mathbf{I}}_j \cdot \mathbf{D} \cdot \hat{\mathbf{I}}_k \quad (2.2)$$

$$b_{jk} = -\frac{\gamma_j\gamma_k\mu_0\hbar}{8\pi^2} \frac{1}{r_{jk}^3} = \kappa_{jk} \frac{1}{r_{jk}^3} \quad (2.3)$$

Bei hohen Magnetfeldstärken dominiert die Kern-Zeeman-Wechselwirkung über die anderen Spininteraktionen, so dass die Tensorelemente der Operatoren, die nicht mit dem Zeeman-Operator kommutieren, vernachlässigt werden können. Im Rahmen dieser sog. Säkularapproximation wird meist die Richtung des äußeren Magnetfelds  $\mathbf{B}_0$  entlang der  $z$ -Achse angegeben, die Dipol-Dipol-Interaktion ist nun also abhängig vom Winkel  $\Theta_{jk}$  des internuklearen Vektors  $\mathbf{r}_{jk}$  zu dieser ausgezeichneten Richtung.<sup>[19]</sup>

$$\hat{\mathcal{H}}_{jk}^{\text{DD}}(\Theta_{jk}) = D_{jk} \left( 3I_{jz}I_{kz} - \hat{\mathbf{I}}_j \cdot \hat{\mathbf{I}}_k \right) \quad (\text{homonuklear}) \quad (2.4a)$$

$$\hat{\mathcal{H}}_{jk}^{\text{DD}}(\Theta_{jk}) = D_{jk} \left( 2I_{jz}I_{kz} \right) \quad (\text{heteronuklear}) \quad (2.4b)$$

$$\text{mit} \quad D_{jk}(\Theta_{jk}) = \kappa_{jk} \frac{1}{r_{jk}^3} \left( \frac{3 \cos^2 \Theta_{jk} - 1}{2} \right) \quad (2.5)$$

Experimentell beobachtet wird das zeitliche Mittel dieser säkularen dipolaren Kopplung  $D_{jk}$ , also das Integral über die vorliegenden Orientierungen. In isotroper Umgebung, z.B. bei freier Rotation und Translation in einer Flüssigkeit, ist dieses Integral über die Orientierungen gleich Null, die dipolare Kopplung mittelt sich also zu  $D = 0$ . Im anderen Grenzfall, dem Festkörper, liegt keine molekulare Bewegung vor, hier beeinflusst die Orientierungsverteilung der internuklearen Vektoren direkt die Linienform und den Abstand der Linien – das sog. PAKK-Pattern von Pulverproben ist ein Beispiel hierfür.<sup>[95]</sup> Im statischen Fall eines zum  $B_0$ -Feld parallel orientierten  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Kernspinpaars wäre das Integral über die Orientierungen gleich Eins, die dipolare Kopplung also etwa  $D = 23.3 \text{ kHz}$ .

Wird durch ein sog. Orientierungs- oder engl. *Alignment*medium eine anisotrope Umgebung geschaffen, ist das zeitliche Mittel, angedeutet durch die Klammern um den orientierungsabhängigen Kosinusterm in Gleichung (2.6), ebenfalls ungleich Null. Zwar ist weiterhin freie Translation des gelösten Analyten möglich, aber nicht jede Orientierung relativ zum Magnetfeld ist gleich wahrscheinlich. Bereits in den 1960er Jahren konnten SAUPE ET AL.<sup>[22,23,96]</sup> in NMR-Studien von flüssigkristallinen Phasen den anisotropen Charakter dieser Medien nutzen, um dipolare Kopplungen in Flüssigkeits-NMR-Spektren zu beobachten.

$$D_{jk}(\Theta_{jk}) = \kappa_{jk} \frac{1}{r_{jk}^3} \left\langle \frac{3 \cos^2 \Theta_{jk} - 1}{2} \right\rangle = -\frac{\gamma_j \gamma_k \mu_0 \hbar}{8\pi^2} \frac{1}{r_{jk}^3} \left\langle \frac{3 \cos^2 \Theta_{jk} - 1}{2} \right\rangle \quad (2.6)$$

Ist der Ordnungsgrad  $S$  der induzierten Orientierung ausreichend klein ( $S \approx 10^{-4}$ ), werden die Spektren nicht mehr durch die dipolaren Kopplungen dominiert. „Residuale Dipolare Kopplungen“ (RDCs) werden dann als zusätzliche Beträge zur Linienaufspaltung in gekoppelten NMR-Spektren experimentell bestimmbar. Wird für ein Spinpaar  $jk$  unter isotropen Bedingungen eine skalare Kopplungskonstante  $J_{jk}$  und in einem anisotropen Medium experimentell die sog. „totale“ Kopplung  $T_{jk}$  gemessen, so kann der RDC-Beitrag aus der Differenz dieser Kopplungen berechnet werden.<sup>[33]</sup> Für Kopplungen leichter Nuklide (wie  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , etc.) kann der anisotrope Beitrag  $J^{\text{aniso}}$  zur skalaren Kopplung vernachlässigt werden,<sup>[19,25]</sup> so dass unmittelbar Gleichung (2.7) gilt.

$$D_{jk} = \frac{T_{jk} - J_{jk}}{2} \quad (2.7)$$

Für die Strukturaufklärung interessant sind nun nicht einzelne, absolute dipolare Kopplungen, sondern die aus mehreren experimentellen RDCs abgeleiteten relativen Strukturinformationen wie internukleare Abstände und Winkel. Unmittelbar anhand der experimentellen Werte kann z.B. die Kollinearität zweier Spinpaare untersucht werden. Den Gruppen um RANDAZZO,<sup>[97]</sup> SHAPIRO<sup>[98]</sup> und COURTIEU<sup>[29]</sup> war es auf diese Art möglich, in sechsgliedrigen Ringen axiale und equatoriale Stellungen von  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Kernspinpaaren zuzuordnen. Erstere haben die gleiche relative Orientierung zum externen Magnetfeld und zeigen somit gleiche RDCs, während die equatorialen C-H-Kopplungen unterschiedliche Orientierungen und damit unterschiedliche RDCs zeigen.

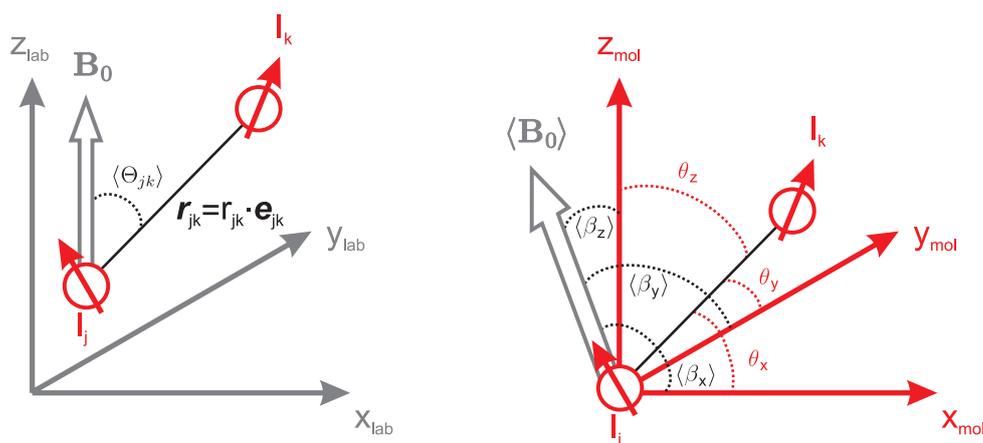
Neben dieser qualitativen Methode hat sich vor allem die durch SAUPE in den 1960er Jahren formulierte Methode der Beschreibung der Orientierungsmittlung mit Hilfe des sog. Orientierungstensors (auch Saupe-Tensor, Ordnungsmatrix, oder engl. *order tensor*)  $\mathbf{S}$  etabliert.<sup>[96]</sup> Hierbei wird ein spurloser, symmetrischer Tensor zweiten Rangs definiert, der die zeitlich gemittelte Vorzugsorientierung eines

molekülfesten Koordinatensystems zu einer Referenzachse des Laborsystems definiert. Zur Vereinfachung der Gleichungen wird hier die  $z$ -Achse (die Richtung des externen magnetischen Felds  $\mathbf{B}_0$ , s.o.) verwendet. Von KRAMER ET AL. wurde eine mathematische Herleitung des Orientierungstensors basierend auf dem sog. Wahrscheinlichkeitstensor  $\mathbf{P}$  formuliert.<sup>[99]</sup> Zunächst wird das laborfeste Koordinatensystem in ein molekülfestes Koordinatensystem transformiert (siehe Abbildung 2.3). Dadurch ist nun nicht mehr die Reorientierung des Moleküls zeitabhängig, sondern die Richtung des  $\mathbf{B}_0$ -Feldvektors. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung, den Feldvektor entlang einer Achse des molekülfesten Koordinatensystems zu finden, kann dann näherungsweise durch einen Tensor zweiten Rangs ( $\mathbf{P}$ ) beschrieben werden.<sup>[100]</sup> Üblicherweise wird in der NMR-Spektroskopie nicht der Wahrscheinlichkeitstensor  $\mathbf{P}$ , sondern dessen spurloser Anteil verwendet, der sog. Alignmenttensor  $\mathbf{A} = \mathbf{P} - 1/3\mathbf{1}$ . Ein skaliertes Analogon des Alignmenttensors ist der ursprünglich von SAUPE auf analoge Weise abgeleitete Orientierungstensor  $\mathbf{S} = 3/2\mathbf{A}$ , der in der Folge ausschließlich verwendet wird. Für eine ausführliche Beschreibung der mathematischen Herleitung sei hier auf die Originalliteratur von SAUPE<sup>[96]</sup> und SNYDER,<sup>[100]</sup> sowie den exzellenten Übersichtsartikel von KRAMER ET AL.<sup>[99]</sup> verwiesen.

Für das jeweilige  $ab$  Element des Orientierungstensors wird Gleichung (2.8) erhalten, wobei  $\cos\beta$  der Richtungskosinus der jeweiligen Richtungskomponente des  $\mathbf{B}_0$ -Feldvektors zur molekülfesten Achse ( $a, b \in \{x, y, z\}$ ) und  $\delta_{ab}$  das Kronecker Symbol ist.

$$S_{ab} = \frac{3 \langle \cos \beta_a \cos \beta_b \rangle - \delta_{ab}}{2} \quad (2.8)$$

Im molekülfesten Koordinatensystem ergibt sich damit für die Definition der dipolaren Kopplung Gleichung (2.9) bzw. in der Summennotation Gleichung (2.10). Der Richtungskosinus der jeweiligen Komponente des Kopplungsvektors  $\mathbf{r}_{jk}$  zu den Achsen des molekülfesten Koordinatensystems ist darin mit  $\cos\theta$  gekennzeichnet, die unbekannte zeitliche Orientierungsmittelung durch die Elemente des Orientierungstensors  $S_{ab}$ .<sup>[99]</sup>



**Abbildung 2.3.:** Transformation des laborfesten zu einem molekülfesten Koordinatensystem zur Definition des Orientierungstensors. Im laborfesten Koordinatensystem ist der Magnetfeldvektor  $\mathbf{B}_0$  konstant entlang der  $z_{\text{lab}}$ -Achse und der internukleare Vektor zwischen den Kernspins  $\hat{\mathbf{I}}_j$  und  $\hat{\mathbf{I}}_k$  zeitlich variabel. Im molekülfesten Koordinatensystem hingegen ist der  $\mathbf{B}_0$ -Vektor zeitabhängig und die Molekülgeometrie konstant. Eckige Klammern deuten jeweils zeitliche Mittelung an.

$$D_{jk} = \kappa_{jk} \frac{1}{r_{jk}^5} \mathbf{r}_{jk}^T \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{r}_{jk} \quad (2.9)$$

$$D_{jk} = \kappa_{jk} \frac{1}{r_{jk}^3} \sum_{a,b} \cos \theta_a \cos \theta_b S_{ab} = -\frac{\gamma_j \gamma_k \mu_0 \hbar}{8\pi^2} \frac{1}{r_{jk}^3} \sum_{a,b} \cos \theta_a \cos \theta_b S_{ab} \quad (2.10)$$

Für Biomakromoleküle können anhand der spektroskopischen Daten die Eigenwerte des Orientierungstensors abgeschätzt und als Parameter in moleküldynamischen Simulationen eingesetzt werden.<sup>[101]</sup> Die experimentellen RDCs dienen in diesem Fall als Orientierungs-„Restrains“ zur Verfeinerung eines vordefinierten Strukturmodells, aufgebaut aus wohldefinierten Bausteinen bekannter Absolutkonfiguration – L- $\alpha$ -Aminosäuren, D-Zuckern oder Nukleotiden.<sup>[102,103]</sup> Die für Biomoleküle etablierten Kraftfeldmethoden setzen die biologisch relevante Konfiguration voraus und sind nicht für die Breite der Strukturmodelle der organischen Chemie anwendbar. Aufgrund der meist verwendeten „schwachen Orientierung“ sind die NMR-Spektren der Moleküle zwar leicht auswertbar. Bedingt durch die Systemgröße sind aber, im Vergleich zu der RDC-Analyse in Biomolekülen, nur eine sehr geringe Anzahl an Parametern zur Bestimmung der Orientierungseigenschaften experimentell zugänglich. Eine derartige Abschätzung der Eigenwerte des Orientierungstensors verbietet sich somit für organische Moleküle.

Die Tensorelemente können auch mit Hilfe der für die „starke Orientierung“ (vgl. Abschnitt 2.1.1) entwickelten Potentialmodelle<sup>[104–108]</sup> abgeschätzt werden. Für komplexe Naturstoffe oder Reaktionsintermediate unbekannter Relativkonfiguration ist diese Modellierung sehr aufwändig und die mit bisherigen Modellen abgeschätzten Tensoren und daraus vorhergesagten RDCs noch fernab der experimentell beobachteten RDCs.

Somit sind im Allgemeinen die Tensorelemente schwach orientierter, kleiner organischer Moleküle *a priori* unbekannt. Die Auswertung experimenteller RDCs nach Gleichung (2.10) erfordert demnach ein Strukturmodell, aus dem leicht durch geometrische Beziehungen die Richtungskosinusse berechnet werden können und lediglich die Tensorelemente  $S_{ab}$  als unbekannte, zu berechnende Größen verbleiben. Im Folgenden wird lediglich das allgemeine Vorgehen bei der Analyse von  $C_1$ -symmetrischen Verbindungen in uniaxialen Orientierungsmedien beschrieben. Im Falle höherer Molekülsymmetrie oder bei komplexerer Ordnungssymmetrie des umgebenden Mediums müssen zusätzliche Randbedingungen beachtet werden, bspw. die Festlegung des molekülfesten Koordinatensystems oder die reduzierte Anzahl unabhängiger Tensorelemente.<sup>[109]</sup>

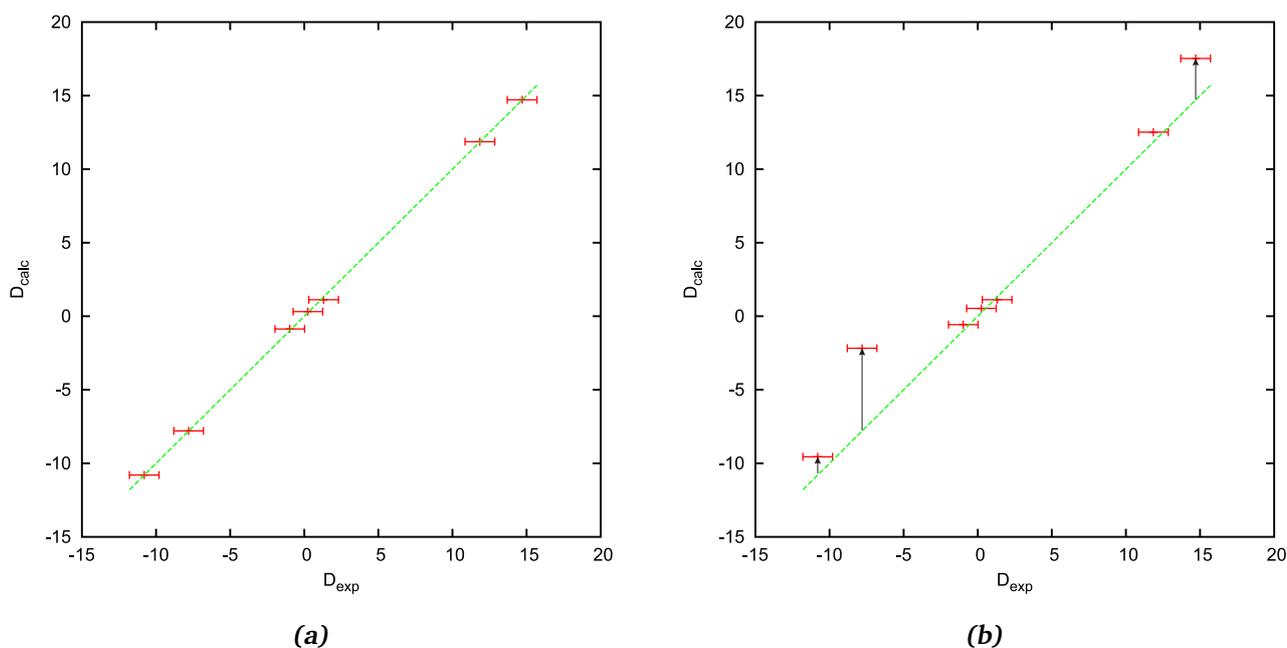
Zur allgemeinen Beschreibung eines Strukturmodells ist es hilfreich das Konzept der stereogenen Domänen einzuführen.<sup>[48,110]</sup> Ein Fragment eines Moleküls, aufgebaut aus internuklearen Vektoren, deren relative Anordnung sich im Verlauf des NMR-Experiments nicht ändert, wird dabei als starre Einheit oder „Domäne“ definiert. Besitzt eine Domäne mindestens ein stereogenes Element, wird von einer „stereogenen Domäne“ gesprochen. Da der Orientierungstensor die Orientierungsmittelung eines als starr angenommenen internuklearen Vektors beschreibt, gilt der Tensor für alle internuklearen Vektoren einer Domäne gleichermaßen. Im einfachsten Fall sind alle internuklearen Vektoren eines Moleküls Teil der gleichen Domäne; das gesamte Molekül ist also starr und auch im Molekül entfernt gelegene Spinpaare (oder stereogene Elemente) können zueinander in Bezug gesetzt werden.

Sind aus zwei NMR-Messungen in isotroper und anisotroper Umgebung nach Gleichung (2.7) ein Satz experimenteller RDCs  $D^{\text{exp}}$  innerhalb einer stereogenen Domäne bestimmt, können die Elemente  $S_{ab}$

des Orientierungstensors als unbekannte Größen über Gleichung (2.10) berechnet werden. Diese Art der Anpassung wird im Folgenden als SCST-Anpassung (engl. *single-conformer-single-tensor*) bezeichnet, da hierbei ein einzelner Tensor an die RDCs einer stereogenen Domäne angepasst wird. Aufgrund der Tensorsymmetrie und der Einschränkung der Tensorspur gibt es lediglich fünf unabhängige Elemente  $S_{ab}$  der allgemeinen  $3 \times 3$ -Matrix  $\mathbf{S}$ . Es werden demnach mindestens fünf experimentelle RDCs zur Bestimmung der Tensorelemente benötigt. Stehen mehr als fünf experimentelle RDCs zur Verfügung, können Strukturinformationen gewonnen werden. Dafür müssen überbestimmte lineare Gleichungssysteme mit mathematischen Methoden näherungsweise gelöst werden (siehe Abschnitt 4.2.2).

Mit den so bestimmten Tensorelementen  $S_{ab}$  und den Richtungskosinussen des Strukturmodells werden nach Gleichung (2.10) ein Satz RDCs,  $\mathbf{D}^{\text{calc}}$ , erhalten und mit den korrespondierenden experimentellen Werten  $\mathbf{D}^{\text{exp}}$  verglichen. Für ein korrektes Modell zeigt diese mathematische Anpassung eine hohe Korrelation der experimentellen und zurückgerechneten RDC-Daten. Ist das Strukturmodell jedoch falsch, sei es durch falsche Zuordnung der Atome oder aufgrund einer falschen Konstitution, Relativkonfiguration oder Konformation, ist die Korrelation der RDC-Daten schlechter (siehe Abbildung 2.4). Die statistische Auswertung dieser Korrelation und Bewertung signifikanter oder zufälliger Abweichungen ist der kritische Punkt in vielen RDC-basierten Untersuchungen.<sup>[48]</sup>

Diese als „Ordnungsmatrixanalyse“<sup>[111]</sup> bekannte Methode ist in den letzten Jahren zu einem Standard in der Strukturaufklärung starrer, kleiner organischer Moleküle herangewachsen. Meist wird diese Methode zur Bestimmung der Relativkonfiguration von Syntheseprodukten oder Naturstoffen eingesetzt,<sup>[33–36,112–114]</sup> in einem Fall wurde sogar die Konstitution eines Syntheseprodukts über RDCs ermittelt.<sup>[115]</sup>



**Abbildung 2.4.:** Schematischer Vergleich von experimentellen und mit Hilfe des Orientierungstensors zurückgerechneten RDCs. (a) Ein korrektes Strukturmodell führt zu guter Korrelation von experimentellen und zurückgerechneten RDCs. (b) Ein falsches Strukturmodell zeigt eine schlechte Korrelation und starke Abweichungen mehrerer RDCs von ihren erwarteten Werten (schwarze Pfeile).

---

Flexible Moleküle sind hingegen aus mehreren solcher (stereogenen) Domänen in zeitlich sich verändernder relativer Orientierung aufgebaut. Im Extremfall besteht eine stereogene Domäne aus nur einem einzelnen stereogenen Zentrum. Da jede Domäne über einen eigenen Orientierungstensor beschrieben wird, können Spinpaare bzw. stereogene Elemente aus verschiedenen Domänen nicht ohne weiteres zueinander in Bezug gesetzt werden. Soll dennoch die Relativkonfiguration stereogener Elemente in flexiblen Verbindungen mittels RDCs bestimmt werden, muss das Saupe-Modell erweitert werden (siehe Abschnitte 2.3 und 5.3).

Des Weiteren dient der Orientierungstensor nicht nur dazu RDCs eines gegebenen Strukturmodells zurückzurechnen. Aus ihm abgeleitete Parameter, wie die Tensornorm oder die Orientierung der Tensorhauptachsen im molekülfesten Koordinatensystem werden genutzt, um stereogene Domänen miteinander in Bezug zu setzen.<sup>[116]</sup> Die Tensorhauptachsen können auch zur Charakterisierung des eingesetzten Orientierungsmediums herangezogen werden. Für chirale, nicht-racemische Medien, in denen enantiomere Analyten diastereomorphe Wechselwirkungen mit dem Orientierungsmedium eingehen, wird die Enantiodifferenzierung anhand der unterschiedlichen Tensororientierung beschrieben (siehe Abschnitte 5.5 und 5.6).

---

## 2.3 Beschreibung konformationeller Flexibilität durch RDCs

---

Die in Abschnitt 2.2 diskutierten Methoden zur Beschreibung der dipolaren Kopplung nach Gleichung (2.10) setzen voraus, dass sich die Molekülgeometrie zeitlich nicht verändert, der Kopplungsvektor  $r_{jk}$  also als konstant angesehen werden kann. In realen Systemen werden jedoch durch intramolekulare Bewegungen wie Bindungsvibrationen, -deformationen und nicht zuletzt konformationelle Flexibilität gemittelte RDCs beobachtet, die nicht durch das einfache Saupe-Modell beschrieben werden können.

Bereits Anfang der 1970er Jahre wurde der Einfluss kleinamplitudiger Vibrationsbewegungen auf RDCs von LUCAS untersucht.<sup>[117–119]</sup> Da ihr Beitrag zur experimentellen dipolaren Kopplung meist kleiner als 5 % abgeschätzt wird, spielen Vibrationskorrekturen bei der hier diskutierten Anwendung von RDCs zur Relativkonfigurationsbestimmung oder zur Charakterisierung von Orientierungsmedien keine Rolle. Bei Systemen mit höherem Ordnungsgrad (starke Orientierung) oder im Fall höherer molekularer Symmetrie hingegen müssen harmonische<sup>[120]</sup> und anharmonische Korrekturen<sup>[121]</sup> berücksichtigt werden.<sup>[25]</sup>

Änderungen der Konformation im Verlauf des NMR-Experiments haben hingegen einen wesentlich größeren Effekt und müssen explizit berücksichtigt werden. Im Folgenden sollen die Ansätze zur Beschreibung von RDCs in konformationell flexiblen, kleinen organischen Verbindungen umrissen werden. Manche der vorgestellten Modelle sind bereits in der Analyse von Biomakromolekülen oder unter den Bedingungen der „starken“ Orientierung etabliert, jedoch ist ihre Anwendbarkeit und die Grenzen der Gültigkeit der jeweiligen Annahmen oder Vereinfachungen noch ungeklärt und im Fokus aktueller Forschung.

Im einfachsten Fall kann für flexible Moleküle anhand einer RDC-Analyse eine Vorzugskonformation gefunden werden. Trotz prinzipiell rotierbaren Bindungen oder flexiblen Ringsystemen werden experimentell RDCs beobachtet, die vollständig mit einem rigiden Modell korrelieren und analog durch die oben diskutierte SCST-Anpassung beschrieben werden können. Ausgewählte Beispiele, in denen die Relativkonfiguration und präferierte Konformation nach dieser Methode untersucht wurden, sind die Naturstoffe Sucro-Neolambertellin<sup>[40]</sup> oder Jaborosalactol<sup>[122]</sup> sowie ein Tripeptid auf der Basis der nicht-natürlichen Aminosäure *cis*- $\beta$ -Aminocyclopropansäure.<sup>[123]</sup>

Eine erste grobe Näherung zur Beschreibung konformationeller Flexibilität ist die Annahme einer einzelnen hypothetischen Konformation, erzeugt durch gewichtete Mittelung der populierten Konformere. Diese hypothetische Konformergeometrie wird dann als Strukturmodell in einer SCST-Anpassung verwendet.<sup>[38]</sup> Im Allgemeinen wird diese Methode nicht eingesetzt, da das verwendete hypothetische Strukturmodell keine physikalische Grundlage hat und die Verwendung einer einzelnen Atomanordnung konformationelle Rigidität suggeriert. In ähnlicher Weise werden jedoch schnell rotierende Atomgruppen – Methylgruppen<sup>[30]</sup> oder aromatische Ringe<sup>[124]</sup> – in RDC-Rechnungen einbezogen, indem mit einfachen geometrischen Methoden der resultierende Vektor der internuklearen Vektoren der koppelnden Kerne berechnet wird. Dieser resultierende Vektor und die zugehörige „gemittelte“ Kopplung können dann als zusätzliche Datensätze in der RDC-Anpassung verwendet werden.

Eine umfassendere Beschreibung konformationeller Flexibilität ermöglichen erst Modelle, bei denen ein Ensemble mehrerer Konformere als Strukturmodell der internen Bewegung dient. Die Mittelung über alle Prozesse interner und externer Bewegung (eingeschränkte Reorientierung im Orientierungsmedium) wird dann an die experimentellen RDCs angepasst. Bereits in den 1980er Jahren wurden von EMSLEY und LUCKHURST,<sup>[125]</sup> sowie BURNELL und DE LANGE<sup>[54,126,127]</sup> entsprechende Methoden entwickelt, die

intramolekulare Bewegungen mittels kinetischen Modellen bzw. statischer Mechanik eines Ensembles von Konformeren beschreiben. Kurze Zeit später wurde von BURNELL und DE LANGE die formale Äquivalenz beider Ansätze gezeigt.<sup>[127]</sup>

Im allgemeinen Fall wird dabei jedes Konformer  $m \leq M$  als (stereogene) Domäne angesehen und mit einem eigenen Orientierungstensor  $\mathbf{S}^{(m)}$  versehen, weshalb die Methode im Folgenden als Multi-Konformer-Multi-Tensor-Anpassung (engl. *multi-conformer-multi-tensor*, MCMT) bezeichnet wird. Die Anpassung der RDC-Daten erfolgt durch Gewichtung mit einer Konformerpopulation  $p^{(m)}$  und Summation über sämtliche Konformere nach Gleichung (2.11).

$$D_{jk}^{\text{MCMT}} = \sum_m p^{(m)} \kappa_{jk} \frac{1}{r_{jk}^3(m)} \sum_{a,b} \cos \theta_a^{(m)} \cos \theta_b^{(m)} S_{ab}^{(m)} \quad (2.11)$$

Zur Auswertung mit der Methode der Ordnungsmatrixanalyse werden wesentlich mehr experimentelle RDCs benötigt. Für ein hypothetisches Drei-Konformer-System enthält Gleichung (2.11) bereits 17 Unbekannte: fünf unbekannte Tensorelemente pro Konformer, sowie zwei Konformerpopulationen – die dritte Population ergibt sich aus der Randbedingung  $\sum_m p^{(m)} = 1$ . Für kleine Moleküle ist dies eine beachtliche experimentelle Hürde, da die Anzahl der RDCs über eine Bindung ( ${}^1D_{\text{C-H}}$  oder  ${}^1D_{\text{N-H}}$ ) meist sehr beschränkt ist. Die Bestimmung von langreichweitigen RDCs ( ${}^nD_{\text{C-H}}$ ,  ${}^nD_{\text{N-H}}$  und  ${}^nD_{\text{H-H}}$ ) und  ${}^1D_{\text{C-C}}$  könnte zur Erweiterung des Datenbestands beitragen, ist jedoch experimentell wesentlich aufwändiger.

Bisher wurde die MCMT-Methode nur bei dem in Abschnitt 5.3 beschriebenen  $\gamma$ -Butyrolacton<sup>[128]</sup> und dem Naturstoff Fibrosterolsulfat A<sup>[129]</sup> zur Bestimmung der Relativkonfiguration eingesetzt. Zur Bestimmung der Konformerpopulationen eignet sich die MCMT-Methode nicht ohne weiteres. In Gleichung (2.11) wird das Produkt der Konformerpopulationen  $p^{(m)}$  und korrespondierenden Tensorelemente  $S_{ab}^{(m)}$  ermittelt, sie sind nicht unabhängig voneinander bestimmbar. Erst durch Einführung zusätzlicher Randbedingungen kann diese Abhängigkeit aufgelöst werden (siehe Abschnitt 5.3).

Die Möglichkeiten zur Vereinfachung der Ensembleanpassung sind Gegenstand aktueller Forschung (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Eine naheliegende Vereinfachung ist die Annahme eines gemeinsamen Orientierungstensors für alle Konformere.<sup>[126,130]</sup> Bei dieser engl. *multi-conformer-single-tensor* (MCST) genannten Methode reduziert sich die Zahl der unbekannt Tensorelemente auf fünf, analog zu der RDC-Anpassung von starren Molekülen, es werden also im Vergleich zur Multi-Tensor-Anpassung deutlich weniger experimentelle RDCs benötigt. Zur Anpassung der RDC-Daten wird in Gleichung (2.12) ähnlich wie bei der MCMT-Methode eine Gewichtung durch Konformerpopulationen  $p^{(m)}$  eingeführt, der Orientierungstensor ist jedoch für alle Konformere gleich ( $S_{ab}$  statt  $S_{ab}^{(m)}$ ).

$$D_{jk}^{\text{MCST}} = \sum_m p^{(m)} \kappa_{jk} \frac{1}{r_{jk}^3(m)} \sum_{a,b} \cos \theta_a^{(m)} \cos \theta_b^{(m)} S_{ab} \quad (2.12)$$

In der mathematischen Beschreibung dieses Grenzfalls müssen die Konformere zunächst in ein gemeinsames Koordinatensystem transformiert werden.<sup>[130]</sup> Das gewählte Koordinatensystem muss gewisse Randbedingungen erfüllen, da ansonsten zusätzliche Kopplungsterme der internen und externen Be-

---

wegung auftreten und die korrekte Bestimmung des Orientierungstensors verhindern.<sup>[54,130]</sup> Dieses Problem ist konzeptionell ähnlich dem der Separation von Rotations- und Vibrationsbeiträgen in der Schwingungsspektroskopie und wurde bereits in den 1930er Jahren von ECKART<sup>[131]</sup> und SAYVETZ<sup>[132]</sup> behandelt. Werden die Konformere in ein gemeinsames Koordinatensystem transformiert, das die ECKART-Bedingungen erfüllt, sollten aus einer RDC-Auswertung nach Gleichung (2.12) Konformerpopulationen und der gemeinsame Tensor getrennt voneinander bestimmbar sein.

Dem oben erwähnten kinetischen Modell folgend, wäre die MCST-Näherung zu Gleichung (2.12) erlaubt, wenn die intramolekulare Konformationsumwandlung schnell im Vergleich zur externen Reorientierung ist.<sup>[127]</sup> Im Potentialmodell entspräche dies einem Zustand, in dem alle Konformere das gleiche externe Reorientierungspotential haben, bzw. dieses unabhängig von der Molekülgeometrie ist.<sup>[125]</sup>

Die Voraussetzungen zur Anwendung der MCST-Näherung für schwach orientierte, kleine organische Moleküle sowie deren Grenzen sind bisher kaum untersucht. Es ist bspw. unklar, wie groß der Unterschied in den Raten der Konformationsumwandlung und Reorientierung sein muss, damit die MCST-Näherung nicht mehr angewendet werden kann. Wie bereits angedeutet, sind die bisherigen Methoden zur Berechnung des Reorientierungspotentials zu ungenau und unspezifisch, um eine Validierung der Methode anhand von Simulationen durchzuführen. Dennoch wurde diese Näherung inzwischen zur kombinierten Bestimmung der Relativkonfiguration und Konformation mehrerer flexibler Verbindungen eingesetzt: den Naturstoffen Sagittamid A<sup>[39]</sup> und Salsolidinhydrochlorid<sup>[133]</sup> sowie den bereits erwähnten Untersuchungen eines  $\gamma$ -Butyrolactons<sup>[128]</sup> und des Fibrosterolsulfat A.<sup>[129]</sup> Für eine weitere Diskussion sei hier auf die Abschnitte 4.3 und 5.3 verwiesen, in denen die Anwendung der Ensembleanpassungsmethoden an zwei Beispielmolekülen demonstriert wird.

---

## 3 Motivation und Zielsetzung

Die Dissertation soll Methodenentwicklungen zur Auswertung von Residualen Dipolaren Kopplungen und Anwendungen in der Strukturaufklärung schwach orientierter, kleiner organischer Moleküle zeigen. Diese anisotropen NMR-spektroskopischen Observablen sollen in Bezug auf ihren Informationsgehalt zur Bestimmung der Relativkonfiguration und Konformation von Naturstoffen, Syntheseprodukten und Intermediaten ausgewertet werden. Besonders herausfordernd ist die RDC-Auswertung von Molekülen, die aufgrund konformationeller Flexibilität lediglich gemittelte experimentelle Observablen zeigen. Die Entwicklung von Methoden zu ihrer Beschreibung (inkl. Erstellung von Auswertungssoftware) ist eines der Ziele dieser Arbeit. Daneben sollen die RDCs von Analytmolekülen bekannter Konfiguration und Konformation genutzt werden, um mehr über deren (stereospezifische) Interaktion mit dem Orientierungsmedium zu lernen.

### Entwicklung von Auswertungssoftware

Die Extraktion von Strukturinformationen aus RDCs erfordert eine computergestützte Auswertung der experimentellen Daten und Korrelation mit Strukturmodellen. Zur Analyse von RDCs in kleinen organischen Molekülen steht lediglich eine geringe Anzahl an Softwarepaketen zur Verfügung. Zu Beginn dieser Dissertation waren vor allem die Softwarepakete PALES,<sup>[134,135]</sup> NMRPipe,<sup>[136]</sup> REDCAT<sup>[137,138]</sup> und relax<sup>[139–141]</sup> verbreitet. Alle wurden ursprünglich zur Analyse von Biomolekülen konzipiert, konnten aber mit Abstrichen auch zur Ordnungsmatrixanalyse kleiner Moleküle eingesetzt werden. Die APME-Software<sup>[107,142]</sup> wurde ursprünglich zur Simulation „starker Orientierung“ entwickelt, kann aber ebenso wie das kommerziell erhältliche MSpin-Modul der MestreNova-Software<sup>[143]</sup> genutzt werden.

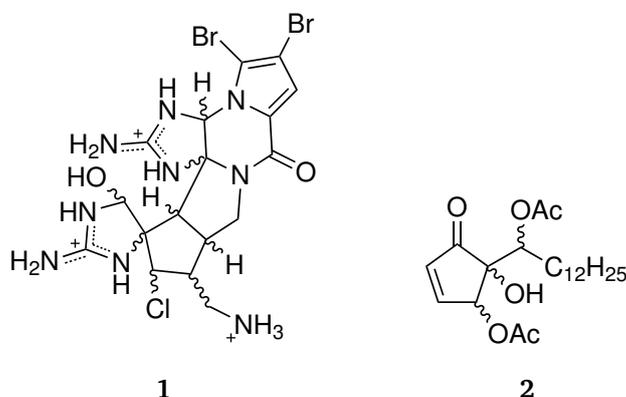
Die Programme haben jeweils unterschiedliche Schwerpunkte und damit verbundene Stärken und Schwächen. Insbesondere die Beschreibung konformationeller Flexibilität ist in den genannten Softwarepaketen nur eingeschränkt möglich. NMRPipe, APME und relax erfordern fortgeschrittene Programmierkenntnisse und MSpin hat erst Ende des Jahres 2012 entsprechende Funktionalitäten erhalten.

Aus diesem Grund soll das bereits in der eigenen Diplomarbeit<sup>[144]</sup> entwickelte Modul zur computergestützten Auswertung von RDCs im hotFCHT-Softwarepaket im Verlauf der Dissertation konsequent weiterentwickelt und auf Probleme der RDC-basierten organischen Strukturaufklärung angewendet werden. Sofern die im Folgenden beschriebenen Problemstellungen dies erfordern, sollen neue Auswertemethoden und -module entwickelt und in die Software integriert werden.

### Untersuchungen von Naturstoffen unbekannter Relativkonfiguration

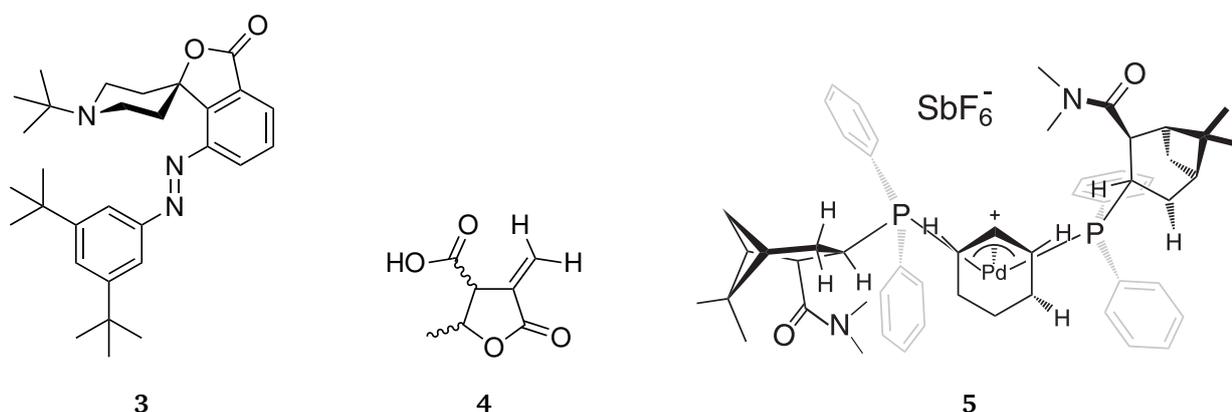
Die Naturstoffe Dibromopalau'amin **1** und 4,6-Diacetylhygrophoron A<sup>12</sup> **2** sind zwei Beispiele bei denen die Bestimmung der Relativkonfiguration nicht mit Hilfe von <sup>n</sup>J-Kopplungskonstanten und aus NOE-Experimenten abgeleiteten Distanzen möglich ist. Durch Einbringen der substanzlimitierten Naturstoffe in jeweils geeignete Orientierungsmedien, Messung von RDCs und Anpassung der experimentellen Daten an

mehrere Strukturmodelle soll die Relativkonfiguration sämtlicher stereogenen Zentren bestimmt werden. Das hexazyklische Gerüst von **1** kann als starr angesehen werden, so dass es mit dem RDC-Modul der hotFCHT-Software möglich sein sollte, zwischen den Diastereomeren zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu ist die Bindung zur exozyklischen Kette in **2** im Prinzip frei drehbar – hier sollen die Modelle zur Beschreibung konformationeller Flexibilität angewendet und auf ihre Eignung überprüft werden.



### Konformationsanalyse flexibler Moleküle mittels RDCs

Anhand dreier Studien zur Konformationsanalyse mittels RDCs soll die Anwendbarkeit und die Grenzen der Ensembleanpassungsmodelle (MCMT, MCST) sowie die Methode der „lokalen“ Tensoren diskutiert werden. Der photoschaltbare Organokatalysator **3** und das  $\gamma$ -Butyrolacton **4** waren bereits Gegenstand früherer Untersuchungen.<sup>[38,145]</sup> Ohne die Multi-Konformer-Anpassung in hotFCHT musste jedoch zur Konformationsanalyse auf komplementäre spektroskopische Methoden oder sehr krude Approximationen der Ensemblemittelung ausgewichen werden. Im Falle des Lactons **4** war ursprünglich auch die Relativkonfiguration der stereogenen Zentren unbekannt. Die Bestimmung der Relativkonfiguration soll mit der Konformationsanalyse kombiniert durchgeführt und auf Konsistenz überprüft werden. Der Pd-Komplex **5** ist ein zentrales Intermediat einer Pd-katalysierten allylischen Substitutionsreaktion.<sup>[146,147]</sup> Zwar existieren Kristallstrukturen des Komplexes, die Konformation in Lösung jedoch konnte vor Beginn dieser Arbeit nicht eindeutig bestimmt werden. Hier bietet sich die Methode der „lokalen“ Tensoren an, um die relative Orientierung der Liganden mittels RDCs zu untersuchen. Die Auswertung von RDCs dieser Moleküle mit der hotFCHT-Software erfordert eine Erweiterung der Anzahl der zu berücksichtigenden

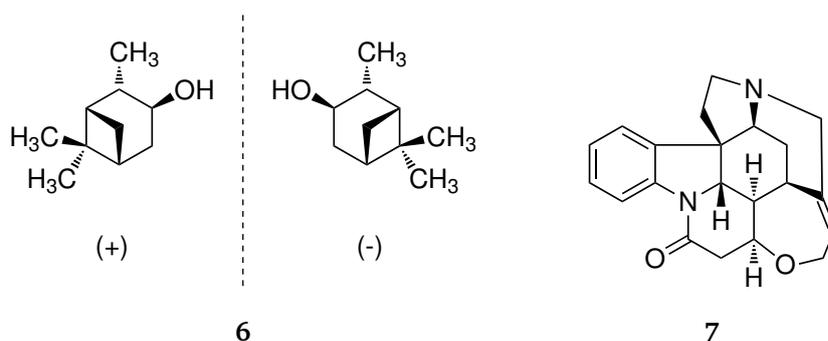


Konformere (zu Beginn der Arbeiten wurden lediglich zwei Zustände unterstützt). Mit steigender Anzahl der Konformere eingehend soll auch die Abtastung des Populationsraums sowie die Ausgabe der Orientierungseigenschaften in Abhängigkeit der Konformerpopulationen optimiert werden.

### Charakterisierung der Orientierungseigenschaften chiraler Orientierungsmedien

Zur Untersuchung der enantiodifferenzierenden Eigenschaften chiraler Orientierungsmedien (vgl. Abbildung 2.2) werden Moleküle bekannter Konfiguration – die Enantiomere des Isopinocampheols **6** sowie Strychnin **7** – als „Sonden“ eingesetzt. Als chirale Orientierungsmedien dienen flüssigkristalline Phasen von homopolypeptischem Poly- $\gamma$ -benzyl-L/D-glutamat sowie neuartige seitenkettenstabilisierte Polyacetylene auf L/D-Valin-Basis.

Die Unterschiede in den Hauptachsen der Orientierungstensenoren der diastereomorphen Kombinationen sollen zur Charakterisierung der Enantiodifferenzierung qualitativ und quantitativ ausgewertet werden. Hierzu sollen die Methoden zur grafischen Ausgabe der Tensorhauptachsen in hotFCHT erweitert werden, bzw. neue Software zur Quantifizierung der relativen Orientierung der Hauptachsen mehrerer Orientierungstensenoren entwickelt werden.





---

# 4 Das RDC-Modul der hotFCHT-Software zur Auswertung residualer dipolarer Kopplungen von schwach orientierten, kleinen organischen Molekülen

---

## 4.1 Übersicht

---

Zur computergestützten Auswertung residualer dipolarer Kopplungen wurde die hotFCHT-Software um Module zur Behandlung dieser Strukturparameter erweitert.<sup>[144]</sup> Die hotFCHT-Software wurde ursprünglich von BERGER ET AL. zur Berechnung der vibronischen Feinstruktur in UV/Vis-Spektren entwickelt.<sup>[148,149]</sup> Der Name der Software spiegelt einen Teil der Funktionalität wieder, da bei den Rechnungen sog. heiße Banden (*hot*) im Rahmen der FRANCK-CONDON- (*FC*) und HERZBERG-TELLER-Näherungen (*HT*) berücksichtigt werden. Eine Besonderheit stellt die Software zudem dar, da sie bereits eine Methode zur ECKART-Transformation,<sup>[131]</sup> nach einer Implementierung von PICKETT und STRAUSS<sup>[150]</sup> enthält. Im Sinne der Anwendung auf die RDC-Thematik verfügte die Software zu Beginn der Arbeiten neben der ECKART-Transformation über Methoden zur Eingabe von Koordinaten für zwei Strukturvorschläge, Atommassen, grundlegende Matrixrechenoperationen sowie zur Ausgabe der berechneten Größen.

Im Rahmen der eigenen Diplomarbeit<sup>[144]</sup> wurden zunächst zusätzliche Module programmiert, die für eine gegebene Liste von Koordinaten, Atommassen, magnetogyrischen Verhältnissen sowie experimentellen residualen dipolaren Kopplungen eine Berechnung des Orientierungstensors nach der SCST-Methode (siehe Abschnitt 2.2) durchführt. Diverse Qualitätsfaktoren der Anpassung sowie Parameter zur Beschreibung der Tensornorm und -orientierung<sup>[135]</sup> bildeten die Ausgabe der ersten Version des Programms. Zur Fehlerabschätzung wurde die numerische Monte-Carlo-Methode nach LOSONCZI ET AL.<sup>[111]</sup> (siehe Seite 32) sowie die analytische Berechnung über eine Sensitivitätsanalyse nach ATHERTON<sup>[151]</sup> (siehe Gleichung (4.10)) eingesetzt. Darauf aufbauend wurde eine erste Version der MCMT- und MCST-Methoden zur Anpassung von RDCs an ein Zweizustandssystem nach Abschnitt 2.3 implementiert. Die Konformerpopulationen wurden als prozentuale Gewichtungsfaktoren definiert und systematisch in Ein-Prozent-Schritten variiert. Zusätzliche Hilfsskripte ermöglichten die grafische oder tabellarische Aufbereitung der Ergebnisse.

In der Folge wurde die Software für die in dieser Dissertation diskutierten Ergebnisse grundlegend überarbeitet und erweitert. Eine Übersicht über die Implementierung und den Programmablauf ist in Abschnitt 4.2 gegeben, hier sollen nur kurz die neuen Möglichkeiten umrissen werden. Zunächst wurde die ursprüngliche Beschränkung auf zwei Konformergeometrien (in der Originalversion war der elektronische Grundzustand sowie ein angeregter Zustand definiert) aufgehoben und die Ein- und

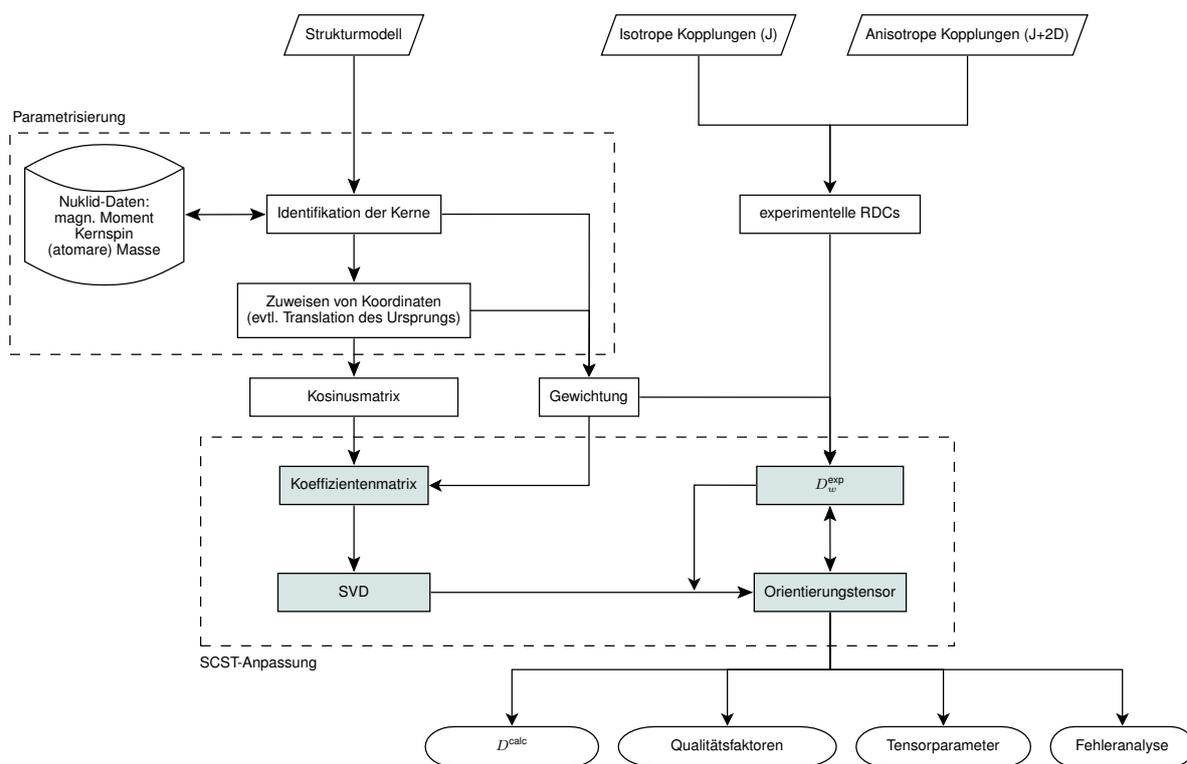
---

Ausgabemethoden zur Unterstützung einer beliebigen Anzahl an Konformeren erweitert. Die Methoden zur Eingabe von Koordinaten und experimentellen RDCs wurden vereinfacht, um die routinemäßige Nutzung und Integration in andere gebräuchliche Software der organischen Chemie (z.B. *MolArch+*, PD DR. STEFAN IMMEL, Technische Universität Darmstadt) zu ermöglichen. Neben der Vorgabe der Konformergeometrie erfolgt die Definition der koppelnden Kerne durch klassische chemische Bezeichner, die automatisch interpretiert werden. Die physikalischen Eigenschaften der so identifizierten Nuklide werden aus einer nach dem *IUPAC Green Book*<sup>[152]</sup> erstellten Datenbank gelesen. Für jede Kopplung wurde die Möglichkeit eingeführt, manuelle Gewichtungsfaktoren festzulegen. Auch eine automatische Gewichtung gemäß ihrer magnetogyrischen Verhältnisse und des Kopplungsabstands<sup>[135]</sup> ist möglich. Ein Gewicht von Null erlaubt dabei die Vorhersage einer Kopplung basierend auf dem aus den anderen Kopplungen bestimmten Orientierungstensor. Die Erweiterung auf eine beliebige Anzahl an Konformergeometrien erforderte auch umfassende Änderungen in den Multi-Konformer-Anpassungen nach der MCMT- und MCST-Methode. Für die Abtastung des Populationsraums wurde ein rekursiver Algorithmus implementiert, der zum einen leicht Änderungen der Schrittweite zulässt und zum anderen gegenüber der alten Methode deutliche Geschwindigkeitsvorteile bringt. Die für die MCST-Methode notwendige ECKART-Transformation wurde ebenfalls zur Unterstützung mehrerer Konformere überarbeitet.

## 4.2 Implementierung

Die Auswertung von RDC-Daten durch die hotFCHT-Software basiert auf der Ordnungsmatrixanalyse nach LOSONCZI ET AL.<sup>[111]</sup> Als Eingabe dient ein Strukturmodell aus einer oder mehreren Konformergeometrien sowie ein Satz experimenteller RDCs. Zusätzlich enthält die Eingabedatei diverse optionale Schalter mit denen der Nutzer den Ablauf, sowie die Ausgaben des Programms steuern kann. Eine schematische Übersicht über das Vorgehen des RDC-Moduls der hotFCHT-Software ist in Schema 4.1 gezeigt, die einzelnen Operationen werden im Folgenden beschrieben.

Die grundlegenden mathematischen Operationen sind dabei zum Teil gleich dem bereits in der eigenen Diplomarbeit<sup>[144]</sup> entwickelten RDC-Auswertungsprotokoll. Der aktuelle Stand der Implementierung soll an dieser Stelle festgehalten werden, und bildet die Grundlage der in Abschnitt 4.3 und Kapitel 5 diskutierten Ergebnisse. Neue Funktionen wie die automatische Gewichtung der RDCs, der vereinfachte Aufbau der Eingabedatei und die rekursive Abtastung des Populationsraums werden detailliert beschrieben. Die grundlegenden Matrixinversionsschritte zur Bestimmung des Orientierungstensors, davon abgeleiteter Parameter und die Methoden zur Fehlerabschätzung werden wiederholt, um eine vollständige Referenz der Implementierung zu geben.



**Schema 4.1:** Übersicht des RDC-Moduls der hotFCHT-Software zur RDC-Auswertung nach der SCST-Methode. Aus dem Strukturmodell und den experimentellen RDCs wird mittels SVD der entsprechende Orientierungstensor berechnet. Im Falle unbekannter Vorzeichen eines oder mehrerer RDCs wird die SCST-Anpassung wiederholt, bis die Vorzeichenkombination mit den besten Qualitätsfaktoren gefunden ist.

---

## 4.2.1 Aufbau einer hotFCHT-Eingabedatei

---

Eine Eingabedatei für das RDC-Modul der hotFCHT-Software ist aus drei „Blöcken“ aufgebaut: dem Strukturmodell, den experimentellen RDCs sowie einzelne Optionen steuernde, allgemeine Schalter. Die Blöcke sind ihrerseits aus jeweils einem oder mehreren Schlüsselworten (engl. *keywords*) sowie mit ihnen assoziierten Werten aufgebaut. Die Reihenfolge der Blöcke und Schlüssel innerhalb der Eingabedatei ist irrelevant, bei Syntax- oder Konsistenzfehlern (bspw. wenn ein RDC für ein Spinpaar definiert ist, zu dem keine Atomkoordinaten gegeben sind) werden entsprechende Fehlermeldungen ausgegeben.

### Definition des Strukturmodells

Zur Berechnung von RDCs ist ein Strukturmodell notwendig, das die Identität und Position der kopplenden Kernspins definiert. hotFCHT erwartete zum Zeitpunkt der eigenen Diplomarbeit eine getrennte Eingabe von kartesischen Koordinaten, magnetogyrischen Momenten, Nuklidarten, Nuklidmassen und Atombezeichnern. Die aktuelle Implementierung baut auf dem vielerorts verwendeten xyz-Dateiformat auf und erweitert dies um verlängerte Atombezeichner. Als Beispiel für die Definition eines Strukturmodells ist ein Ausschnitt der Eingabedatei für Strychnin 7 in Schema 4.2 gezeigt.

```
xyzcoordinates[strychnin] =  
47  
Coordinates from ORCA-job strychnine_opt  
...  
C23      4.068291      0.479954      12.520888  
C12      6.459585      0.567896      12.167882  
C11      7.578358     -0.405886      11.726258  
C10      8.672056      0.177185      10.841299  
H16      6.157676      4.711484       8.680058  
H15a     5.237946      5.017482      10.948368  
H15b     6.888579      4.439252      11.026902  
...
```

**Schema 4.2:** Ausschnitt aus der Eingabedatei einer RDC-Rechnung von Strychnin zur Definition der Geometrie des Strukturmodells.

Das Schlüsselwort `xyzcoordinates` leitet darin die Definition des Strukturmodells ein. Ein optionaler Bezeichner (im obigen Beispiel `strychnin`) ist in eckigen Klammern dahinter gesetzt und definiert eine spezifische Struktur. Die Geometrie der Struktur wird nach dem Zuweisungsoperator „`=`“ durch die folgenden Zeilen beschrieben. Für die in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Ensembleanpassungen werden mehrere solcher (dann) Konformergeometrien mit Hilfe des Schlüsselworts `xyzcoordinates` und variierenden Konformerbezeichnern und Geometrien definiert.

Die Konformergeometrie ist analog zu dem xyz-Dateiformat nach folgendem Schema aufgebaut: zunächst eine Zeile, die die Anzahl der Atome enthält (für Strychnin 7 sind dies 47), anschließend eine allgemeine Textzeile (bspw. ein Verweis auf die Erzeugung der Koordinaten), gefolgt von der Geometriedefinition. Die Konformergeometrie wird durch einen deskriptiven Atombezeichner (C23, H15b, usw.) sowie einen Satz kartesischer Koordinaten (üblicherweise in Å) beschrieben. Die Atombezeichner werden im Sinne einer RDC-Rechnung analysiert und mit einer Nukliddatenbank basierend auf IUPAC-

Definitionen<sup>[152]</sup> abgeglichen. Beginnt der Bezeichner mit einem Buchstaben, werden sukzessive weitere Buchstaben eingelesen, bis ein chemisches Element eindeutig definiert ist. Die folgenden Zahlen oder Buchstaben werden als allgemeiner Index interpretiert. Hierbei wird zwischen Groß- und Kleinschreibung unterschieden: Ca18 würde als Element Calcium mit dem Index „18“ erkannt, CA18 hingegen als Element Kohlenstoff mit dem Index „A18“. Beginnt der Bezeichner mit einer Zahl, wird diese als Massenzahl eines Nuklids interpretiert: 6Li a3 würde somit ausgewertet als Nuklid  ${}^6\text{Li}$ , mit dem Index „a3“. Wird ein spezifisches Nuklid angefordert, werden alle Eigenschaften dieses Nuklids entsprechend der Datenbank gesetzt. Wird hingegen kein Nuklid explizit angegeben, werden Standardwerte – im Sinne gebräuchlicher Nuklide der NMR-Spektroskopie – aus der Nukliddatenbank eingelesen. Für Kohlenstoff bspw. würde eine isotopengemittelte atomare Masse von 12.011 u gesetzt werden, sowie die magnetischen Eigenschaften des relevanten Nuklids  ${}^{13}\text{C}$ : ein Kernspin von  $I = 1/2$  und ein magnetisches Moment von  $\mu = 0.7024118(14)\mu_{\text{N}}$ .

Sind die Atombezeichner erfolgreich interpretiert, werden die kartesischen Koordinaten eingelesen, den Kernen zugewiesen und sofern erforderlich der Ursprung des Koordinatensystems in den Masse-schwerpunkt translatiert. Falls eine Ensembleanpassung nach der MCST-Methode erfolgen soll, werden die Koordinaten anschließend in ein Achsensystem rotiert, das den ECKART-Bedingungen<sup>[131]</sup> genügt (vgl. Abschnitt 2.3).<sup>[144]</sup>

Zur leichten Umwandlung von und in andere Dateiformate – vor allem die von der PALES-Software genutzten PDB-ähnlichen Formate – wurde ein Hilfsprogramm namens `pales2hotcht` basierend auf der OpenBabel-Bibliothek<sup>[153]</sup> entwickelt.

### Definition der experimentellen RDCs

Zur Eingabe der experimentellen Kopplungen werden zwei unterschiedliche Wege zur Verfügung gestellt. Die allgemeine Definition wird durch das Schlüsselwort `ExperimentalRDCs` eingeleitet und erfordert eine Liste von RDCs, aufgebaut nach Schema 4.3. Eine Kopplung wird jeweils in einer Zeile definiert, die Abfolge der Parameter ist wie folgt: zunächst die zwei koppelnden Kerne in beliebiger Reihenfolge, gefolgt von den experimentellen Kopplungen in anisotroper ( ${}^nT_{jk}^{\text{exp}}$ ) und isotroper Umgebung ( ${}^nJ_{jk}^{\text{exp}}$ ), einer Vorzeicheninformation, dem experimentellen Fehler  $\sigma_{jk}^{\text{exp}}$ , sowie dem manuellen Gewichtungsfaktor  $w_{jk}^0$ . Die Bezeichner der koppelnden Kerne werden wie oben beschrieben interpretiert und mit den im Strukturmodell definierten Kernen abgeglichen. Die experimentellen RDCs  ${}^nD_{jk}^{\text{exp}}$  werden nach Gleichung (2.7) berechnet. Der `sign` Parameter moduliert die angegebenen Werte für  $T$  und  $J$ : für `sign=0` werden die Kopplungswerte und ihre Vorzeichen wie vom Nutzer vorgegebenen definiert. Bei `sign=1` wird das Vorzeichen der anisotropen Kopplung als unbekannt angesehen und wie in der auf Seite 32

# Nucleus1	Nucleus2	T	J	sign	exp. Error	manual weight
ExperimentalRDCs =						
C2	H2	118.9	156.3	0	0.5	1.0
H6b	C6	185.8	163.6	0	0.5	1.0
C5	H6a	10.4	6.5	3	0.5	1.0
...						

**Schema 4.3:** Ausschnitt aus der Eingabedatei einer RDC-Rechnung des Lactons **4** zur Definition experimenteller RDCs inklusive unbekannter Vorzeichen.

beschrieben Funktion „Unbekannte Vorzeichen“ permutiert. Für  $\text{sign}=2$  wird hingegen das Vorzeichen der isotropen Kopplung permutiert und letztlich für  $\text{sign}=3$  alle vier möglichen Vorzeichenkombinationen von  $T$  und  $J$  durchlaufen. Der manuelle Gewichtungsfaktor  $w_{jk}^0$  geht in die Berechnung der Gewichtungsmatrix nach Gleichung (4.3) ein. Wird dieser Wert für eine Kopplung gleich Null (0.0) gesetzt, wird die Kopplung nicht bei der Tensorberechnung berücksichtigt, wohl aber bei der Berechnung der  $D_{jk}^{\text{calc}}$ -Werte (vgl. Abschnitt 4.2.2). So kann der Orientierungstensor auf der Basis einer Teilmenge von Kopplungen berechnet werden und andere RDCs mit Hilfe dieses Tensors berechnet werden. Diese Art der Kreuzvalidierung wurde zum Beispiel bei der Analyse des Hygrophorons 2 in Abschnitt 5.2 eingesetzt.

Daneben gibt es die vereinfachte Form `ExperimentalRDCsD`. Dabei werden ähnlich zu anderer, gebräuchlicher RDC-Auswertungssoftware lediglich die Werte für  $D_{jk}^{\text{exp}}$  angegeben (siehe Schema 4.4). Die Vorzeichen der experimentellen RDCs werden als bekannt angenommen und entsprechend der Eingabedatei definiert. Auch hier werden, wie oben beschrieben, neben der Kopplung auch Werte für den experimentellen Fehler und ein manuelles Gewicht erwartet.

# Nucleus1	Nucleus2	D	exp. Error	manual weight
<code>ExperimentalRDCsD =</code>				
C2	H2	-18.7	0.5	1.0
H6b	C6	11.1	0.5	1.0
C5	H6a	1.5	0.5	1.0
...				

**Schema 4.4:** Ausschnitt aus der Eingabedatei einer RDC-Rechnung des Lactons 4 zur Definition experimenteller RDCs mit bekannten Vorzeichen.

### Zuweisen von Schaltern für diverse Optionen

Im dritten Block der Eingabedatei des RDC-Moduls der `hotFCHT`-Software werden eine Reihe von Schlüsselworten definiert, anhand derer Details der Rechnungen und die Ausgabe gesteuert, sowie einzelne Zusatzmodule an- und abgeschaltet werden können. Im Folgenden sind nur solche Schlüsselworte aufgeführt, die für die RDC-Rechnungen relevant sind. Die Werte, die diesen Schlüsselworten zugeordnet werden können, sind dabei direkt nach dem Schlüsselwort gegeben. Sofern mehrere Werte möglich sind, werden diese mit senkrechten Trennstrichen getrennt. Die Klammern dienen nur der Gruppierung, sie sind nicht Teil der Syntax. Die Standardeinstellung ist, sofern nicht anders beschrieben, ein Wert von Null, die diskutierten Optionen müssen manuell gesetzt werden.

Das für RDC-Rechnungen wichtigste Schlüsselwort ist `CalculateOnlyRDCs = <0|1>`. Diese Option ist standardmäßig abgeschaltet (= 0), so dass die ursprüngliche Funktionalität von `hotFCHT` von dem RDC-Modul unangetastet bleibt. Erst durch Aktivieren der Option (= 1) wird sämtliche, in diesem Kapitel beschriebene Funktionalität eingeschaltet.

Die Optionen `RDCNoErrorWeightInSVD = <0|1>` und `RDCScaleWeightsWithDmax = <0|1>` ermöglichen die Feineinstellung der automatischen Gewichtung nach Gleichung (4.3) (siehe Abschnitt 4.2.2). Von STEVENSSON wurde vorgeschlagen, die RDCs mit ihren experimentellen Fehlern zu gewichten: Kopplungen die mit einer größerer Ungenauigkeit bestimmt wurden, erhalten ein kleineres Gewicht, als solche die besonders exakt bestimmt werden konnten.<sup>[154]</sup> Diese zusätzliche Gewichtung wird standardmäßig durchgeführt. Wird sie nicht gewünscht, kann sie durch Setzen des Werts 1 deaktiviert werden. Um unterschiedliche magnetogyrische Verhältnisse und internukleare Distanzen verschiedener Kopplungen

---

zu berücksichtigen, wurde vorgeschlagen, die Kopplungen anhand ihrer maximalen Kopplungen ( $b_{jk}$ ) zu gewichten.<sup>[135]</sup> Wird die zweitgenannte Option aktiviert, sucht das RDC-Modul der hotFCHT-Software die Kopplung mit dem größten Betrag für  $b_{jk}$  und berechnet den Skalierungsfaktor der jeweiligen Kopplung zu diesem Referenzwert, wie in Gleichung (4.3) beschrieben.

Durch das Schlüsselwort `RDCSuperimposeConformers = <0|1|2|3>` wird die Ensembleanpassung nach den in Abschnitt 2.3 beschriebenen Methoden gesteuert. Sind mehrere Konformere in der Eingabedatei definiert, kann mit Hilfe des Optionswerts die Art der Anpassung eingestellt werden: 1 führt sowohl eine Anpassung nach der MCMT-Methode wie auch nach der MCST-Methode durch. Der Wert 2 selektiert lediglich die MSCT-Anpassung, während mit 3 ausschließlich eine Anpassung nach der MCMT-Methode durchgeführt wird. Sobald mehr als ein Konformer in der Eingabedatei definiert wird, erfolgt automatisch eine Transformation der Koordinaten in ein ECKART-konformes Achsensystem. Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben ist dies für die Näherung der MCST-Methode erforderlich, durch Setzen der Option `SkipEckartTransformation = 1` kann dies jedoch abgeschaltet werden.

Die Abtastung des Populationsraums bei den Ensembleanpassungen erfolgt durch einen rekursiven Algorithmus (siehe Schema 4.6 in Abschnitt 4.2.3). Die Schrittweite der Abtastung kann durch das Schlüsselwort `RDCPopulationStepSize = <float>` definiert werden. Erlaubte Werte liegen zwischen 0.0001 und 100.0, als Standardwert ist 1.0 gesetzt. Der angegebene Wert dient als Divisor zur Berechnung der maximalen Schrittzahl, indem die Zahl 100 durch diesen Wert dividiert wird. In der Standardeinstellung ( $100.0/1.0 = 100$ ) werden maximal 100 Schritte erhalten. Im Sinne einer Konformerpopulation entspricht dies einer Schrittweite von 1 %. Wird ein Wert eingetragen, der bei der Division einen Rest hinterlässt, wird abgerundet. In diesen Fällen entfällt der letzte Schritt – die Randbereiche des Populationsraums blieben unangetastet.

Intern werden zur Fehlerrechnung jeweils eine Monte-Carlo-Simulation sowie eine eingeschränkte Sensitivitätsanalyse durchgeführt (vgl. Seite 32 sowie die eigene Diplomarbeit<sup>[144]</sup>). Die Ausgabedatei enthält standardmäßig nur die statistisch ermittelten Mittelwerte und Standardabweichungen der Monte-Carlo-Simulation. In jedem Schritt werden jedoch der volle Satz an Tensoreigenschaften berechnet. Das Schlüsselwort `RDCMonteCarloOutput = <0|1>` steuert die Ausgabe der Eigenvektoren des Orientierungstensors der einzelnen Simulationsschritte. Die Verteilung dieser normierten Eigenvektoren auf einer Einheitskugel kann leicht visualisiert werden und dient als grafischer Indikator für die Genauigkeit der Tensorbestimmung sowie der Unterscheidbarkeit der Orientierung mehrerer Tensoren. Diese Visualisierung der Tensororientierungen und ihrer Streuungen kann z.B. beim Vergleich enantiodifferenzierender Orientierungsmedien (Abschnitt 5.5) oder dem Vergleich der „lokalen“ Tensoren der stereogenen Domänen im Pd-Komplex **5** (Abschnitt 5.4) eingesetzt werden. Die Option `RDCSensitivityAnalysis = <0|1>` wurde in der eigenen Diplomarbeit<sup>[144]</sup> genutzt, um eine erweiterte Sensitivitätsanalyse zu aktivieren, in der der Einfluss von Störungen der Modellparameter (Kopplungen und Tensorelemente) auf das Saupgleichungssystem (Gleichung (4.1)) untersucht wurde.

Weitere Optionen, die die Ausgabe des RDC-Moduls steuern, sind `RDCLongNumberFormat = <0|1>` und `RDCRotateCoordinates = <0|1>`. Erstere aktiviert die Ausgabe der berechneten Gleitkommazahlen mit einer höheren Zahl signifikanter Stellen (in C-Notation `%15.10f` statt `%10.3f`). Letztere gibt die vier äquivalenten Orientierungen des Analytmoleküls im Hauptachsensystem des Orientierungstensors im modifizierten xyz-Dateiformat aus.

Wenn RDCs gleicher Analyten in gleichen Orientierungsmedien bei unterschiedlichen Konzentrationen oder Temperaturen bestimmt werden, tritt evtl. eine Skalierung der Orientierungseigenschaften ein. Um diese Konzentrationseffekte zu berücksichtigen wurde von der Gruppe um COURTIEU vorgeschlagen,<sup>[155]</sup> die RDCs mit dem Verhältnis der Quadrupolkopplungen der deuterierten Lösungsmittel der jeweiligen Orientierungsmedien zu skalieren. Durch das Schlüsselwort `RDCQuadrupolarSplittingFactor = <float>` kann ein vom Standardwert 1.0 abweichender Wert angegeben werden. Die RDCs werden lediglich mit einem konstanten Faktor skaliert, es erfolgt keine zusätzliche Gewichtung. Dies führt unmittelbar zu einer Skalierung der Tensormagnitude und anderen, von den Eigenwerten des Tensors abgeleiteten Parametern, die Tensororientierung bleibt jedoch unbeeinflusst.

#### 4.2.2 Anpassung starrer Konformere (SCST)

Im einfachsten Fall der Anpassung eines starren Moleküls wird zur Auswertung der RDC-Daten nach der SCST-Methode zunächst mit den experimentellen RDCs und den Richtungskosinussen des Strukturmodells ein lineares Gleichungssystem aufgestellt und in Matrixschreibweise umformuliert. Dies vereinfacht die Programmierung deutlich und ermöglicht die Nutzung potenter Algorithmen zur Matrixmultiplikation und -inversion.<sup>[156]</sup> Die experimentellen RDCs sind im Kopplungsvektor  $\mathbf{D}^{\text{exp}}$  zusammengefasst, die Zeilenzahl entspricht der Zahl  $N$  der Kopplungen. Aufgrund der Tensoreigenschaften werden lediglich die fünf unabhängigen Elemente  $S_{zz}$ ,  $S_{xx} - S_{yy}$ ,  $S_{xy}$ ,  $S_{xz}$ ,  $S_{yz}$  betrachtet und die Koeffizienten der Kosinusmatrix  $\mathbf{C}$  entsprechend aufsummiert, so dass aus Gleichung (2.10) demnach Gleichung (4.1) folgt. Die Richtungskosinuse werden darin als  $c_{jk,a} = \cos(\mathbf{r}_{jk}, \mathbf{e}_a) = \frac{\mathbf{r}_{jk} \cdot \mathbf{e}_a}{\|\mathbf{r}_{jk}\| \|\mathbf{e}_a\|}$  abgekürzt, wobei  $\mathbf{e}_a$  die  $\{x, y, z\}$ -Achse des molekülfesten Koordinatensystems ist.

In manchen Fällen wird alternativ nicht der vollständige internukleare Vektor  $\mathbf{r}_{jk}$  zur Definition der Kosinusmatrix herangezogen, sondern ein normierter Einheitsvektor entlang der Richtung des Kopplungsvektors.<sup>[157]</sup> Der Abstand wird dann zum konstanten Vorfaktor und die normierten Tensorelemente sind  $S_{zz}$ ,  $\frac{1}{\sqrt{3}}(S_{xx} - S_{yy})$ ,  $\frac{2}{\sqrt{3}}S_{xy}$ ,  $\frac{2}{\sqrt{3}}S_{xz}$ , und  $\frac{2}{\sqrt{3}}S_{yz}$ . Für die in dieser Arbeit diskutierten Anwendungen ist diese Normierung nicht notwendig, im Falle höherer Symmetrie oder bei der Anpassung der Daten mehrerer Orientierungsmedien an ein Strukturmodell ist sie jedoch von Vorteil.

$$\begin{pmatrix} D_{jk} \\ D_{lm} \\ \dots \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\kappa_{jk}}{r_{jk}^3} & 0 & \dots \\ 0 & \frac{\kappa_{lm}}{r_{lm}^3} & \dots \\ \dots & \dots & \dots \end{pmatrix} \mathbf{C} \begin{pmatrix} S_{zz} \\ S_{xx} - S_{yy} \\ S_{xy} \\ S_{xz} \\ S_{yz} \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

mit 
$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} \frac{3c_{jk,z}^2 - 1}{2} & \frac{c_{jk,x}^2 - c_{jk,y}^2}{2} & 2c_{jk,x}c_{jk,y} & 2c_{jk,x}c_{jk,z} & 2c_{jk,y}c_{jk,z} \\ \frac{3c_{lm,z}^2 - 1}{2} & \frac{c_{lm,x}^2 - c_{lm,y}^2}{2} & 2c_{lm,x}c_{lm,y} & 2c_{lm,x}c_{lm,z} & 2c_{lm,y}c_{lm,z} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix}$$

Üblicherweise wird Gleichung (2.10) nicht direkt eingesetzt, meist erfolgt eine Gewichtung der Kosinusmatrix nach Gleichung (4.2). Zur Berücksichtigung unterschiedlicher magnetogyrischer Verhältnisse und Distanzen wird die Kopplung mit der größten Kopplungskonstante  $b_{jk}$  bestimmt und die anderen Kopplungen entsprechend skaliert. Um unterschiedliche Fehler  $\sigma_{jk}^{\text{exp}}$  bei der Bestimmung experimenteller RDCs zu berücksichtigen, geht die Ungenauigkeit reziprok in die Gewichtung ein. Zusätzlich kann der Benutzer einen optionalen Skalierungsfaktor  $w_{jk}^0$  angeben. Der Index  $i$  läuft über alle Kernspinpaare  $jk$ .

$$\begin{pmatrix} w_{jk} & 0 & \dots \\ 0 & w_{lm} & \dots \\ & & \dots \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{jk} \\ D_{lm} \\ \dots \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} w_{jk} & 0 & \dots \\ 0 & w_{lm} & \dots \\ & & \dots \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\kappa_{jk}}{r_{jk}^3} & 0 & \dots \\ 0 & \frac{\kappa_{lm}}{r_{lm}^3} & \dots \\ & & \dots \end{pmatrix} \mathbf{C} \begin{pmatrix} S_{zz} \\ S_{xx} - S_{yy} \\ S_{xy} \\ S_{xz} \\ S_{yz} \end{pmatrix} \quad (4.2)$$

$$\text{mit } w_{jk} = \left| w_{jk}^0 \frac{1}{\sigma_{jk}^{\text{exp}}} \frac{\max(b_i)}{b_{jk}} \right| \quad (4.3)$$

Zur Berechnung der Tensorelemente wird zunächst das Matrixprodukt der Gewichtungsmatrix  $\mathbf{w} = \text{diag}(w_i)$ , der Matrix  $\mathbf{b} = \text{diag}(\kappa_i/r_i^3)$  und der Kosinusmatrix  $\mathbf{C}$  gebildet. Die resultierende Koeffizientenmatrix ist im Allgemeinen nicht-quadratisch und wird numerisch durch Singulärwertzerlegung (SVD)<sup>[111,156]</sup> näherungsweise invertiert. Die Anzahl der von Null verschiedenen Singulärwerte beschreiben den Rang der invertierten Matrix, das Verhältnis des größten zum kleinsten Singulärwert wird Konditionszahl genannt. Entspricht der Rang der invertierten Matrix der Anzahl der zu bestimmenden Tensorelemente, so kann eine eindeutige Lösung des Inversionsproblems gefunden werden. In diesem Fall gibt die Konditionszahl Auskunft über die Empfindlichkeit der Inversion gegenüber Störungen der Elemente der zu invertierenden Matrix. Werte nahe Eins deuten eine hohe Genauigkeit der gefundenen Lösung an, deutlich höhere Werte entsprechen einer höheren Unsicherheit der Matrixinversion.<sup>[156]</sup> Die so bestimmte Pseudo-Inverse der Koeffizientenmatrix wird mit dem Vektor der gewichteten experimentellen RDCs  $\mathbf{D}_w^{\text{exp}}$  multipliziert, um die gewünschten Tensorelemente  $\mathbf{S}$  zu erhalten.

Zur Beschreibung der Orientierungseigenschaften werden aus den Tensorelementen abgeleitete Parameter berechnet. Aus den fünf Tensorelementen wird zunächst die volle  $3 \times 3$ -Matrix des Orientierungstensors  $\mathbf{S}$  aufgestellt und durch Hauptachsentransformation (angezeigt durch ein hochgestelltes  $d$ ) in Eigenwerte und Eigenvektoren zerlegt. Im Hauptachsensystem können die Stärke der dipolaren Wechselwirkung sowie die relative Orientierung des Tensors getrennt beschrieben werden.<sup>[99]</sup> Aus den Eigenwerten werden zur Beschreibung der Stärke der Orientierung die axiale Komponente  $D_a$  und die rhombische Komponente  $D_r$  des Tensors berechnet. Als komplementäres Maß zur Stärke der Orientierung wird auch der allgemeine Ordnungsgrad  $\vartheta$  (engl. *generalized degree of order*, GDO) ausgegeben. Die Eigenvektoren  $\{\mathbf{u}_x, \mathbf{u}_y, \mathbf{u}_z\}$  dienen zur Beschreibung der relativen Orientierung des Tensors. Sie bilden eine Rotationsmatrix, die nach der  $z, y', z''$ -Konvention in ein Triplettsog. Euler-Winkel  $\{\alpha, \beta, \gamma\}$  umgerechnet wird.<sup>[19]</sup>

$$D_a = \frac{1}{2} S_{zz}^d \quad D_r = \frac{1}{3} (S_{xx}^d - S_{yy}^d) \quad (4.4)$$

$$\vartheta = \sqrt{\frac{3}{2} \sum_a (S_{aa}^d)^2} \quad (4.5)$$

$$\alpha = \arctan\left(\frac{u_{yz}}{u_{xz}}\right) \quad \beta = \arccos(u_{zz}) \quad \gamma = \arctan\left(\frac{u_{zy}}{-u_{zx}}\right) \quad (4.6)$$

Durch Multiplikation der berechneten Tensorelemente mit der Koeffizientenmatrix nach Gleichung (4.2) wird ein Satz berechneter RDCs  $D_w^{\text{calc}}$  erhalten. Unter Berücksichtigung der Gewichtung werden aus der Differenz der experimentellen und zurückgerechneten RDCs der Qualitätsfaktor  $Q$ ,<sup>[158]</sup> oder dessen mit experimentellen Fehlern  $\sigma_i^{\text{exp}}$  gewichtete Variante  $q$ <sup>[128]</sup> berechnet, und zur Bewertung des Strukturmodells herangezogen.

$$Q = \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_i (D_i^{\text{calc}} - D_i^{\text{exp}})^2}}{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_i (D_i^{\text{exp}})^2}} \quad (4.7)$$

$$q = \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_i \left(\frac{D_i^{\text{calc}} - D_i^{\text{exp}}}{\sigma_i^{\text{exp}}}\right)^2}}{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_i \left(\frac{D_i^{\text{exp}}}{\sigma_i^{\text{exp}}}\right)^2}} \quad (4.8)$$

### Unbekannte Vorzeichen von RDCs

Sind bei der Definition der experimentellen RDCs nach Gleichung (2.7) das Vorzeichen der Gesamtkopplung  ${}^nT$  oder der isotropen Kopplung  ${}^nJ$  unbekannt, werden die jeweiligen Möglichkeiten  ${}^nD = \frac{1}{2}(\pm|{}^nT| \pm |{}^nJ|)$  automatisch berechnet. Für die folgenden Berechnungen wird die Vorzeichenkombination mit dem besten Qualitätsfaktor  $q$  gewählt. Dieses Vorgehen zur Verfeinerung der experimentellen Daten muss mit Bedacht angewendet werden, da die beste Kombination im Sinne der geringsten quadratischen Abweichung des Datensatzes nicht unbedingt zu physikalisch sinnvollen Werten führt. Sofern bereits eine ausreichende Zahl an experimentellen RDCs zur Verfügung steht, kann diese Methode allerdings genutzt werden, um mehr experimentelle Daten miteinzubeziehen, und damit eine bessere Anpassung des Strukturmodells zu erreichen – ähnlich der Kreuzvalidierungsmethode von KUMMERLÖWE ET AL.<sup>[159]</sup> Vor allem für langreichweitige RDCs ist dies hilfreich, da deren Vorzeichen nicht in allen Fällen experimentell bestimmbar sind.

### Fehlerabschätzung

Zur Fehlerabschätzung wird zunächst wie von LOSONCZI ET AL. vorgeschlagen<sup>[111]</sup> eine numerische Monte-Carlo-Simulation durchgeführt. Für jede Kopplung wird eine Gauss-Verteilung mit den in der Eingabedatei definierten Werten für die experimentellen RDCs und deren geschätzten Standardabweichungen erzeugt. In jedem Schritt der Simulation wird aus dieser Verteilung ein zufälliger Wert gezogen und ein neuer Kopplungsvektor  $D_w^{\text{exp}}$  aufgebaut. Für diesen Kopplungsvektor wird der entsprechende Orientierungstensor bestimmt und dessen Tensorparameter und Orientierungseigenschaften berechnet. Nach mindestens

1000 Schritten wird eine statistische Auswertung der Orientierungseigenschaften durchgeführt und die Standardabweichung der Streuung der Tensororientierungen ermittelt. Liegt diese Streuung unter einer vom Nutzer definierten Toleranz hat die Simulation Konvergenz erreicht und kann abgeschlossen werden, ansonsten wird die Simulation fortgeführt und regelmäßig evaluiert, bis zum Erreichen der Konvergenz.

Als analytischer Ansatz zur Fehlerabschätzung wird auch die von ATHERTON ET AL.<sup>[151]</sup> auf Basis einer Sensitivitätsanalyse vorgeschlagene Methode angewendet. Zur Berechnung der Tensorparameter wird die Pseudo-Inverse der Koeffizientenmatrix mit dem Vektor gewichteter RDCs multipliziert und dadurch eine lineare Abhängigkeit der Tensorelemente  $S_{ab}$  von den RDCs  $D_i$  erzeugt. Für solche linearen Modelle kann die Varianz einer Observable  $Y$  in Abhängigkeit der Parameter  $X_i$  als Taylor-Reihe (Gleichung (4.9)) formuliert werden.<sup>[151]</sup> Im Allgemeinen sind für RDCs Kovarianzen  $\text{cov}(X_i, X_j)$  und dritte Momente  $\mu_3(X_i)$  nicht experimentell zugänglich und meist sehr klein, so dass zur Berechnung der Varianz der Tensorelemente,  $\sigma^2(S_{ab})$ , nach dem ersten Glied abgeschnitten wird (Gleichung (4.10)). Die Gradientenmatrix mit Termen des Typs  $\left(\frac{\partial S_{ab}}{\partial D_i}\right)$  kann durch einfache Sensitivitätsanalyse ermittelt werden,<sup>[151,160]</sup> und entspricht der durch SVD berechneten Pseudo-Inversen der Koeffizientenmatrix.

$$\begin{aligned} \sigma^2(Y) = & \sum_i \left(\frac{\partial Y}{\partial X_i}\right)^2 \sigma^2(X_i) \\ & + 2 \sum_{i < j} \sum_j \left(\frac{\partial Y}{\partial X_i}\right) \left(\frac{\partial Y}{\partial X_j}\right) \text{cov}(X_i, X_j) \\ & + \sum_i \left(\frac{\partial Y}{\partial X_i}\right) \left(\frac{\partial^2 Y}{\partial X_i^2}\right) \mu_3(X_i) + \dots \end{aligned} \quad (4.9)$$

$$\sigma^2(S_{ab}) \approx \sum_i \left(\frac{\partial S_{ab}}{\partial D_i}\right)^2 \sigma^2(D_i) \quad (4.10)$$

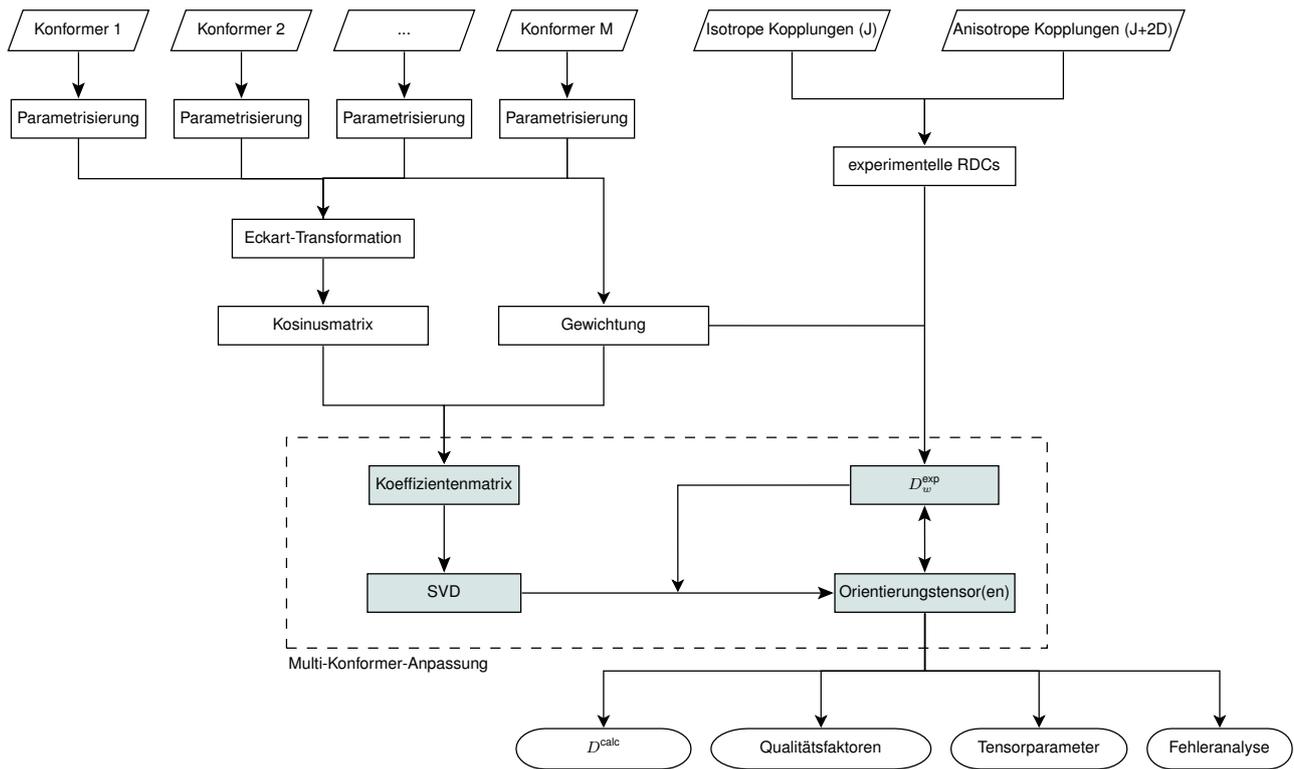
---

### 4.2.3 Anpassung mehrerer Konformere (MCST und MCMT)

---

Die bis hier beschriebenen Abschnitte definieren den Programmablauf bei der Anpassung einer einzelnen Konformergeometrie an einen Satz experimenteller RDCs. Sind mehrere Konformergeometrien in der Eingabedatei gegeben, kann die hotFCHT-Software eine Multi-Konformer-Anpassung nach der MCST- oder MCMT-Methode durchführen – eine schematische Übersicht ist in Schema 4.5 gegeben. Die Koordinaten der einzelnen Konformere werden hierzu unter Beachtung der ECKART-Bedingungen in ein gemeinsames Koordinatensystem transformiert. In Analogie zu Gleichung (4.2) wird jedem Konformer eine eigene Gewichtungsmatrix  $\mathbf{w}^{(m)}$ , eigene Matrix  $\mathbf{b}^{(m)}$  sowie Kosinusmatrix  $\mathbf{C}^{(m)}$  zugeordnet und mit einer entsprechenden Konformerpopulation  $p^{(m)}$  multipliziert.

Zunächst wird eine Multi-Konformer-Einzel-Tensor-Anpassung (MCST) durchgeführt. Das Ensemble wird hierbei durch einen gemeinsamen Tensor  $\mathbf{S}$  beschrieben, die zu invertierende Koeffizientenmatrix



**Schema 4.5:** Übersicht des RDC-Moduls der hotFCHT-Software zur RDC-Auswertung in flexiblen Molekülen nach der MCST- oder MCMT-Methode. Die Koordinaten der verschiedenen Konformergeometrien werden durch die ECKART-Transformation in ein gemeinsames Koordinatensystem überführt. Die grau unterlegten Operationen benutzen Matrizen unterschiedlicher Dimension, je nachdem, ob ein gemeinsamer Tensor (MCST-Methode) oder jeweils ein Tensor pro Konformer (MCMT-Methode) angepasst werden. Die umrandeten Operationen werden durch einen rekursiven Algorithmus wiederholt, bis der gesamte Populationsraum abgetastet ist.

ergibt sich aus der Summe einzelnen Koeffizientenmatrizen der jeweiligen Konformere (siehe Gleichung (4.11)).

$$D_w^{\text{exp}} = \left( p^{(1)} \cdot w^{(1)} \cdot b^{(1)} \cdot C^{(1)} + \dots + p^{(M)} \cdot w^{(M)} \cdot b^{(M)} \cdot C^{(M)} \right) S \quad (4.11)$$

Für die Multi-Konformer-Multi-Tensor-Anpassung (MCMT) wird jedes Konformer durch einen eigenen Tensor mit fünf unabhängigen Elementen  $S^{(m)}$  beschrieben. Zur mathematischen Formulierung werden die Dimensionen der Matrizen entsprechend angepasst. Der Zeilenzahl des  $S$ -Vektors entspricht nun der Anzahl der Konformere multipliziert mit der Dimension unabhängiger Tensorelemente, die Spaltenzahl der Kosinusmatrix ist ebenfalls um diesen Faktor erweitert, es folgt Gleichung (4.12).

$$D_w^{\text{exp}} = \left( \left( p^{(1)} \cdot w^{(1)} \cdot b^{(1)} \cdot C^{(1)} \right) \quad \dots \quad \left( p^{(M)} \cdot w^{(M)} \cdot b^{(M)} \cdot C^{(M)} \right) \right) \begin{pmatrix} S^{(1)} \\ S^{(2)} \\ \dots \\ S^{(M)} \end{pmatrix} \quad (4.12)$$

Zur Konformationsanalyse werden die Populationen in Gleichung (4.11) bzw. Gleichung (4.12) systematisch variiert. Hierzu dient ein rekursiver Algorithmus, der abwechselnd die Konformerpopulationen

inkrementiert und dekrementiert, bis sämtliche Permutationen aller Konformerpopulationen ohne Doppelberechnungen durchlaufen wurden. Der schematische Ablauf ist in Schema 4.6 dargestellt und erzeugt beispielsweise für ein Drei-Zustandssystem mit einer Schrittweite von 25 % die 15 Möglichkeiten in der Reihenfolge {100, 0, 0}, {75, 25, 0}, {75, 0, 25}, {50, 50, 0}, {50, 25, 25}, ..., {0, 0, 100}. Für jeden Schritt wird eine neue Koeffizientenmatrix aufgestellt, mittels SVD invertiert und der/die Orientierungstensor/en bestimmt. Qualitätsfaktoren und Tensorparameter werden berechnet und zur Beschreibung des Ensembles ausgewertet.

```
int population (int *p, const int M, int m, const int N, int n) {
    int ntotal = 0;
    if ( n == N ) {
        multi_conformer_fit (p,M,N);
        ntotal++;
    }
    else {
        p[m]++;
        ntotal += population (p, M, m, N, n + 1);
        p[m]--;
        if ( m < ( M - 1 ) ) {
            ntotal += population (p, M, m + 1, N, n);
        }
    }
    return ntotal;
}
```

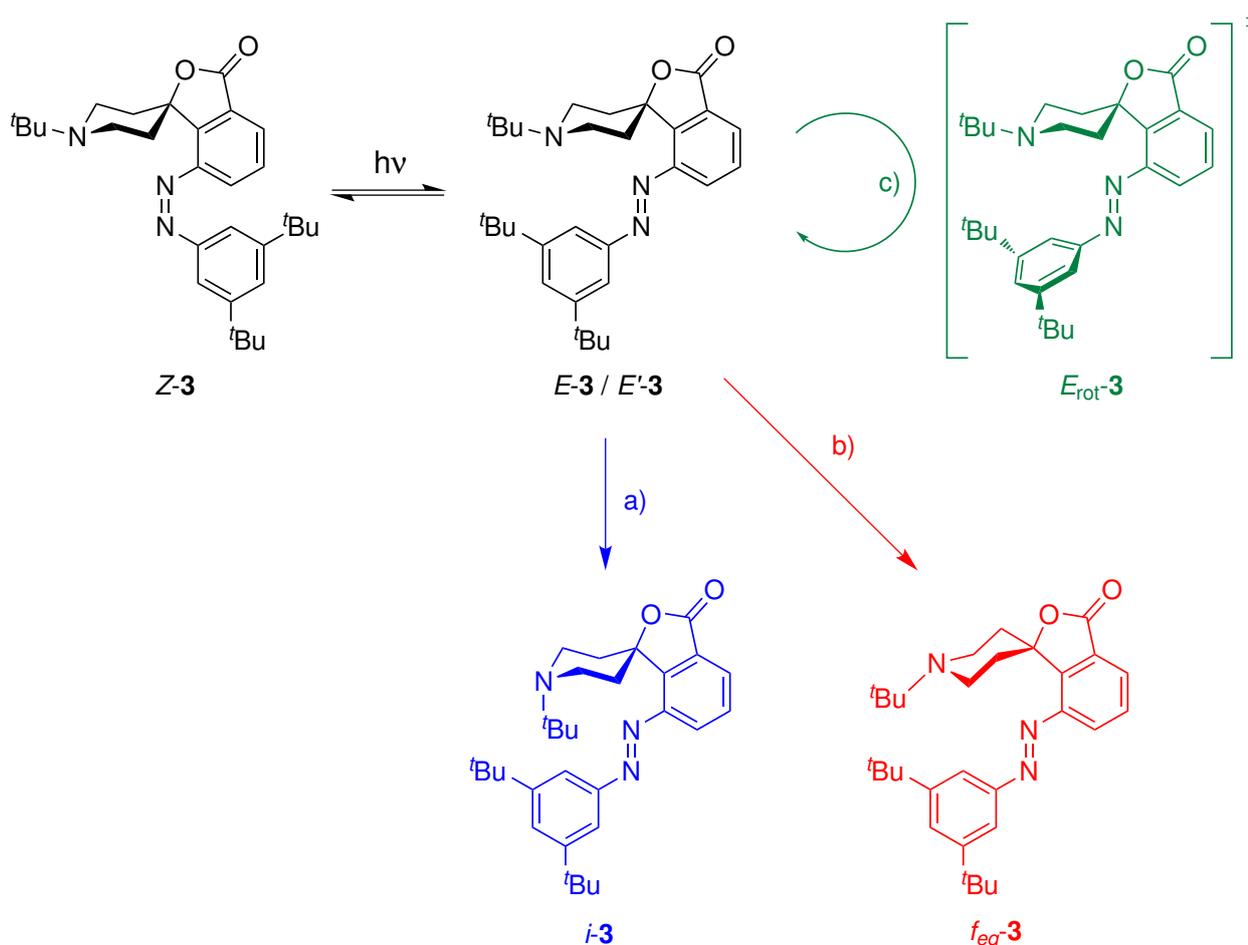
**Schema 4.6:** Rekursiver Algorithmus zur Abtastung des Populationsraums in der Programmiersprache C, entwickelt in Zusammenarbeit mit PD DR. STEFAN IMMEL, Technische Universität Darmstadt.<sup>[161]</sup> Der Vektor  $p[0..(M-1)]$  beschreibt darin die relativen Anteile der jeweiligen Konformere,  $M$  ist die Gesamtzahl der Konformere, indiziert über die Laufvariable  $m$ . Die Zahl der bereits getätigten Schritte,  $n$ , sowie die Zahl der möglichen Schritte,  $N$ , basieren auf der vom Nutzer vorgegebenen Schrittweite und der Randbedingung  $\sum_m p^{(m)}/N \stackrel{!}{=} 1$ . Die Funktion ruft sich rekursiv selbst auf, führt die Multi-Konformer-Anpassung mit entsprechend skalierten Konformerpopulationen aus und liefert als Rückgabewert die Zahl der erzeugten Populationen. Der Aufruf erfolgt erstmalig mit  $population(p[0..(M-1)]=0, M, m=0, N, n=0)$ .

Die beschriebene Abtastung des Populationsraums ist vergleichsweise aufwändig. Häufig ist jedoch nicht der gesamte Populationsraum interessant, sondern nur das Ensemble mit der besten Übereinstimmung experimenteller und zurückgerechneter RDCs gesucht. In einer Entwicklungsversion der hotFCHT-Software wurde an verschiedenen Methoden zur gradientengestützten Optimierung (numerisch nach der BFGS-Methode<sup>[156]</sup> sowie analytisch nach dem Newton-Raphson-Verfahren<sup>[162,163]</sup>) gearbeitet. Dabei sollen in einem iterativen Verfahren die Konformerpopulationen in Richtung des optimalen Qualitätsfaktors variiert werden. Die entsprechende Implementierung konnte nicht vollständig im Rahmen der Arbeit abgeschlossen werden. Bisher scheinen unterschiedliche Gewichtungen und Normierungen der Koeffizientenmatrizen die reproduzierbare Konvergenz der Algorithmen zu verhindern.<sup>[163]</sup>

### 4.3 Beschreibung konformationeller Flexibilität in der RDC-Analyse eines photoschaltbaren Organokatalysators

Als Anwendungsbeispiel zur Konformerpopulationsanalyse mit der hotFCHT-Software soll hier das Verhalten des photoschaltbaren Organokatalysators **3** von HECHT ET AL.<sup>[145,164]</sup> diskutiert werden. Das postulierte Modell zur Beschreibung der katalytischen Aktivität von **3** beruht auf einem einfachen Schaltprozess sowie auf sterischer Abschirmung. In der thermisch stabilen (*E*)-Konfiguration der Azogruppe (*E*-**3**) wird das freie Elektronenpaar des Piperidinstickstoffs durch einen sterisch anspruchsvollen substituierten Phenylrest gegenüber Elektrophilen abgeschirmt. Durch Bestrahlung mit UV-Licht wird die Konfiguration der Azogruppe zur (*Z*)-Konfiguration invertiert (*Z*-**3**). In *Z*-**3** befindet sich der Phenylrest nicht mehr abschirmend unterhalb des Piperidinrings, das freie Elektronenpaar des Piperidinstickstoffs kann also als (Brønstedt-)Base dienen und organische Umsetzungen katalysieren.

Entgegen der Erwartung wurde aber auch für *E*-**3** eine Restaktivität bei der Katalyse der HENRY-Reaktion beobachtet.<sup>[145,165]</sup> In der vorhergehenden Arbeit von STOLL ET AL.<sup>[145]</sup> wurde diese Beobachtung



**Schema 4.7:** Schematische Übersicht der Konformere des photoschaltbaren Organokatalysators *E*-**3**.<sup>[145]</sup> a) Inversion der Konfiguration am Stickstoffatom des Piperidinrings (*N*-Inversion) zum Konformer *i*-**3**. b) Ringinversion des sechsgliedrigen Piperidinrings gefolgt von *N*-Inversion zum Konformer  $f_{eq}$ -**3**. c) Rotation des Phenylrests über den Übergangszustand  $E_{rot}$ -**3** zum chemisch äquivalenten *E'*-**3**. Details zu den Berechnungen der Konformergeometrien finden sich in Referenz [145].

auf konformationelle Flexibilität des Organokatalysators zurückgeführt. Relevant für die katalytische Aktivität sind diejenigen Konformationen, bei denen das freie Elektronenpaar des Stickstoffs gegenüber der Umgebung exponiert wird. Neben der Konfigurationsinversion der Azogruppe sind mehrere Wege hierfür denkbar und mittels quantenchemischen Rechnungen beschrieben worden (siehe Schema 4.7). Einerseits könnte durch Umlagerung der <sup>t</sup>Bu-Gruppe die Konfiguration des Piperidinstickstoffs invertiert werden (*N*-Inversion, blauer Pfad a in Schema 4.7 zum Konformer i-**3**). Alternativ könnte über mehrere Boot- und Wannenzwischenstufen und anschließender *N*-Inversion der sechsgliedrige Ring sich zum Konformer *f*<sub>eq</sub>-**3** umlagern (roter Pfad b in Schema 4.7). Auch eine Rotation des Phenylrests um die C–N-Bindung über den Übergangszustand *E*<sub>rot</sub>-**3** zum chemisch äquivalenten *E'*-**3** wäre denkbar (grüner Pfad c in Schema 4.7), bei der der Raum unterhalb des Piperidinstickstoffs für Elektrophile zugänglich wird.

Die Arbeit von STOLL ET AL.<sup>[145]</sup> nutzte eine Kombination verschiedener NMR-spektroskopischer und quantenchemischer Methoden zur Untersuchung der Konformationsdynamik des Organokatalysators **3**. Ein Vergleich der Qualitätsfaktoren der RDC-Anpassung zwischen *E*-**3** und *i*-**3** zeigte deutlich bessere Werte für *E*-**3**. Insbesondere die Übereinstimmung der (skalierten) zurückgerechneten <sup>1</sup>*D*<sub>C–N</sub> Kopplung unter Zuhilfenahme eines ohne diese Kopplung berechneten Orientierungstensors mit deren experimentellen Wert, unterstützte die Schlussfolgerung, dass das durch *N*-Inversion erzeugte Konformer nicht signifikant populiert ist. In temperaturabhängigen EXSY-Spektren<sup>[166]</sup> wurde kein Austausch der diastereotopen Protonen der Methylengruppen des Piperidinrings beobachtet. Zusammen mit einer RDC-Analyse konnte auch für das Ringinversionskonformer *f*<sub>eq</sub>-**3** keine signifikante Population gegenüber *E*-**3** gefunden werden. Einziges Indiz für den in Schema 4.7 grün beschriebenen Weg c war die Beobachtung eines einzelnen experimentellen RDCs für die zwei *ortho*-Positionen des Phenylrests (C14–H14 und C14'–H14' in Tabelle 4.1).

Als Strukturmodell wurden Konformergeometrien mit quantenchemischen Methoden von STOLL ET AL.<sup>[145]</sup> berechnet. Bei der quantenchemischen Optimierung der Strukturmodelle von **3** wurde in der vorhergehenden Studie nicht explizit die molekulare Punktgruppe *C*<sub>s</sub> berücksichtigt, die resultierenden Konformergeometrien weisen daher die molekulare Punktgruppe *C*<sub>1</sub> auf. Auf eine nachträgliche Reoptimierung der Konformergeometrien unter Berücksichtigung der Punktgruppe wurde verzichtet, da die RDCs von **3** experimentell in einem chiralen uniaxialen Flüssigkristall (Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bestimmt wurden. In diesen Medien ist die „effektive“ molekulare Punktgruppe reduziert,<sup>[109]</sup> *C*<sub>s</sub>-symmetrische Moleküle verhalten sich gleich zu *C*<sub>1</sub>-symmetrischen Molekülen. Somit wären prinzipiell enantiotopie Positionen, Gruppen oder Seiten in chiralen Medien unterscheidbar. Wären die RDCs in einem nicht-chiralen Medium bestimmt worden, müssten bei der Berechnung des Orientierungstensors die Symmetrierandbedingungen berücksichtigt werden: es gäbe lediglich drei unabhängige Tensorelemente und die *zz*-Hauptachse müsste orthogonal zur Symmetrieebene liegen. Aufgrund der reduzierten „effektiven“ Punktgruppe von **3** im chiralen Orientierungsmedium wurde **3** im Folgenden, wie auch in der Untersuchung von STOLL ET AL., wie ein *C*<sub>1</sub>-symmetrisches Molekül behandelt. Experimentell konnten jedoch auch in chiraler anisotroper Umgebung für die enantiotopen Positionen keine unterschiedlichen RDCs bestimmt werden. Um diese beobachtete Äquivalenz in die Rechnungen miteinzubeziehen, wurden den RDCs der enantiotopen Positionen jeweils gleiche Werte zugewiesen (siehe Tabelle 4.1).

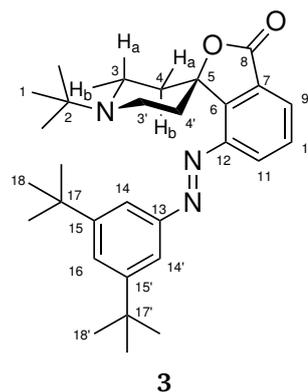
Zur Reproduktion der Ergebnisse von STOLL ET AL.<sup>[145]</sup> wurden zunächst SCST-Anpassungen der experimentellen RDCs an die einzelnen, von STOLL ET AL. erzeugten Konformergeometrien durchgeführt. Wie von

**Tabelle 4.1.:** Nummerierung und experimentell bestimmte RDCs des Organokatalysators **3**. Die experimentellen Daten wurden aus Tabelle SI1 von Referenz [145] entnommen. Die C–H-Kopplungen in Methyl- bzw. <sup>t</sup>Bu-Gruppen wurden nach VERDIER ET AL.<sup>[30]</sup> in die entsprechenden C–C- bzw. C–N-Kopplungen umgerechnet.

Kopplung	$D_i^{\text{exp}}$ (Hz)	$\sigma_i^{\text{exp}}$ (Hz)
C2 N2	-0.036 <sup>a</sup>	±0.10
C3 H3a	-16.00	±1.00
C3 H3b	10.80	±1.00
C4 H4a	9.60	±1.00
C4 H4b	-16.20	±1.00
C3' H3'a	-16.00	±1.00
C3' H3'b	10.80	±1.00
C4' H4'a	9.60	±1.00
C4' H4'b	-16.20	±1.00
C9 H9	-11.00	±1.00
C10 H10	0.60	±1.00
C11 H11	-17.80	±1.00
H9 H10	-4.60	±1.00
H10 H11	-5.50	±1.00
H16 H14	-0.60	±1.00
H16 H14'	-0.60	±1.00
C14 H14	-6.10	±1.00
C14' H14'	-6.10	±1.00
C16 H16	-11.80	±1.00
C15 C17	-0.52 <sup>b</sup>	±1.00
C15' C17'	-0.52 <sup>b</sup>	±1.00

<sup>a</sup> umgerechnet aus der C1–H1-Kopplung.

<sup>b</sup> umgerechnet aus der C18–H18-Kopplung.



ZWECKSTETTER empfohlen,<sup>[135]</sup> wurden die RDCs vor der Inversion der Koeffizientenmatrix gemäß ihrer magnetogyrischen Verhältnisse und internuklearen Distanzen gewichtet. Die berechneten Orientierungstensenoren und ihre Standardabweichungen sind in Tabelle 4.2 aufgeführt, die damit zurückgerechneten RDCs in Tabelle 4.3. Die SCST-Anpassungen zeigen lediglich moderate Qualitätsfaktoren zwischen 0.266 für E-**3** und E'-**3** bis zu 0.873 für  $f_{\text{eq}}\text{-3}$ , keine einzelne Struktur ist also in der Lage die experimentellen RDCs vollständig zu reproduzieren. Wird die Gewichtung nicht vorgenommen, dominieren die  ${}^1D_{\text{C-H}}$  Kopplungen die deutlich kleinere, aus der Rotation der <sup>t</sup>Bu-Gruppe umgerechnete  ${}^1D_{\text{C-N}}$  Kopplung die Tensorbestimmung, so dass die N-Inversion nicht mehr anhand der RDCs beschrieben werden kann. Die Standardabweichungen des Orientierungstensors nach der Monte-Carlo-Methode werden nach Fehlerfortpflanzung zur Berechnung der Standardabweichungen der zurückgerechneten RDCs verwendet. Auffällig sind Abweichungen vor allem bei den RDCs des Phenylrests, hier liegen die  $D_i^{\text{calc}}$ -Werte deutlich außerhalb des experimentellen Fehlers und sind ihrerseits stark fehlerbehaftet. Die starren Modelle, bei denen der Phenylrest orthogonal unterhalb des Piperidinrings steht, würden unterschiedliche RDCs für die Kopplungen zu den *ortho*-Positionen 14 und 14' erzeugen, experimentell beobachtet werden jedoch gleiche RDCs.

**Tabelle 4.2.:** Orientierungstensenoren und ihre Standardabweichungen aus SCST-Anpassungen der RDC-Daten an die einzelnen Konformere des Organokatalysators **3**. Die Elemente  $S_{ab}$  des Orientierungstensors werden gemäß der SVD-Methode nach LOSONCZI ET AL.<sup>[111]</sup> berechnet, ihre Fehler durch eine Monte-Carlo-Simulation (MC)<sup>[111]</sup> und Sensitivitätsanalyse (SA)<sup>[151]</sup> abgeschätzt. Die zurückgerechneten RDCs und Qualitätsfaktoren der jeweiligen Anpassung sind in Tabelle 4.3 aufgeführt.

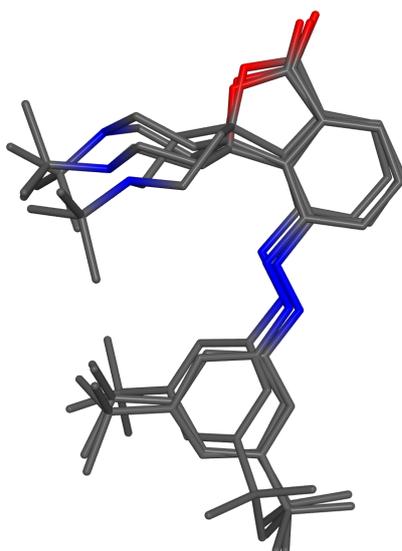
Konformer		$S_{zz}$	$S_{xx-yy}$	$S_{xy}$ ( $10^{-4}$ )	$S_{xz}$	$S_{yz}$
E-3	SVD	7.00	6.21	3.07	-0.95	3.48
	MC	$\pm 0.89$	$\pm 2.06$	$\pm 4.08$	$\pm 1.23$	$\pm 4.62$
	SA	$\pm 0.90$	$\pm 2.60$	$\pm 3.91$	$\pm 1.18$	$\pm 4.46$
i-3	SVD	5.51	4.85	-2.32	2.88	-4.76
	MC	$\pm 1.07$	$\pm 2.24$	$\pm 2.37$	$\pm 0.85$	$\pm 4.41$
	SA	$\pm 1.04$	$\pm 2.72$	$\pm 2.35$	$\pm 0.90$	$\pm 4.36$
f <sub>eq</sub> -3	SVD	2.10	-6.05	-4.07	-3.07	-0.42
	MC	$\pm 1.28$	$\pm 1.92$	$\pm 1.30$	$\pm 1.06$	$\pm 2.26$
	SA	$\pm 1.20$	$\pm 0.84$	$\pm 1.28$	$\pm 1.03$	$\pm 2.31$
E'-3	SVD	7.00	6.21	3.07	-0.95	3.48
	MC	$\pm 0.91$	$\pm 2.08$	$\pm 4.06$	$\pm 1.17$	$\pm 4.60$
	SA	$\pm 0.90$	$\pm 2.60$	$\pm 3.91$	$\pm 1.18$	$\pm 4.46$

In Tabelle 4.2 ist erkennbar, dass insbesondere die Nebendiagonalelemente eine große Streuung zeigen, die Strukturvorschläge sind also nicht in der Lage den Orientierungstensor ausreichend genau zu bestimmen. Dies wird auch in der Fehlerabschätzung des Orientierungstensors durch eine Monte-Carlo-Simulation oder durch Sensitivitätsanalyse deutlich. Die ermittelten Werte unterscheiden sich erst in den Nachkommastellen, wodurch die Äquivalenz der zwei Methoden zur Fehlerabschätzung gezeigt ist. Die Sensitivitätsanalyse ist jedoch um ein vielfaches schneller als das numerische Vorgehen bei der statistischen Auswertung der Monte-Carlo-Simulation, und kann damit z.B. auch in den aufwändigen Multi-Konformer-Anpassungen zur Anwendung kommen. Da die Konformere E-3 und E'-3 sich lediglich in der Vertauschung der Atomzuordnungen im Phenylrest unterscheiden, ihre experimentellen RDCs aber gleich sind (vgl. Tabelle 4.1), zeigen beide die gleichen Orientierungstensenoren und Anpassungsfaktoren.

Die neuen Methoden zur Ensembleanpassung im RDC-Modul der hotFCHT-Software sollten eine umfassendere Beschreibung konformationeller Flexibilität des Organokatalysators **3** ermöglichen. Die Anwendung der allgemeinen MCMT-Methode ist nicht möglich, da die hierfür notwendige Anzahl an RDCs nicht experimentell bestimmt werden konnten. Die von STOLL ET AL. berechneten Konformer- und Umwandlungsenergien sind mit mindestens  $6.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  vergleichsweise hoch, so dass die Näherung der MCST-Methode nicht plausibel über das kinetische Modell (siehe Abschnitt 2.3) begründet werden kann. Wird hingegen die dreidimensionale Struktur der jeweiligen Konformere betrachtet – in Abbildung 4.1 ist die grafischen Superposition der Konformere nach Anwendung der ECKART-Transformation dargestellt, zeigt sich die Ähnlichkeit der äußeren Form der Konformere. Dies legt die Vermutung nahe, dass die jeweilige Wechselwirkung der Konformere mit dem Orientierungsmedium ebenfalls sehr ähnlich ist.<sup>[167]</sup> In dem in Abschnitt 2.3 diskutierten Potentialmodell entspricht dies dem Grenzfall, dass das externe Reorientierungspotential der Konformere nahezu gleich wäre, das Ensemble also durch einen gemeinsamen Orientierungstensor beschrieben werden kann.

**Tabella 4.3.:** RDC-Anpassungen nach der SCST-Methode für verschiedene Konformere des Organokatalysators **3**. Die angegebenen dipolaren Kopplungskonstanten  $b_i$  und RDC-Gewichte  $w_i$  beziehen sich auf E-3, die Parameter der anderen Konformere unterscheiden sich nur geringfügig. Als Referenzwert der automatischen Gewichtung wird die Kopplung mit dem größten Wert für  $b_i$  gewählt (C16–H16).

	$b_i$ (Hz)	$w_i$	$D_i^{\text{exp}}$ (Hz)	E-3	i-3	$D_i^{\text{calc}}$ (Hz)	$f_{\text{eq-3}}$	E'-3
C2	N2	914.72	25.98	-0.04 ±0.10	-0.03 ±0.08	-0.01 ±0.02	-0.04 ±0.06	-0.03 ±0.08
C3	H3a	-22394.20	1.06	-16.00 ±1.00	-14.93 ±1.89	-11.88 ±0.27	-3.31 ±3.50	-14.93 ±1.92
C3	H3b	-23197.30	1.02	10.80 ±1.00	8.47 ±3.81	10.29 ±2.01	6.81 ±6.67	8.47 ±3.77
C4	H4a	-22937.59	1.04	9.60 ±1.00	7.52 ±3.53	9.42 ±1.56	7.61 ±5.52	7.52 ±3.50
C4	H4b	-23101.78	1.03	-16.20 ±1.00	-16.86 ±4.19	-11.79 ±1.59	1.98 ±0.95	-16.86 ±4.22
C3'	H3'a	-22386.14	1.06	-16.00 ±1.00	-15.98 ±3.38	-10.37 ±1.91	0.01 ±2.68	-15.98 ±3.41
C3'	H3'b	-23310.59	1.02	10.80 ±1.00	7.82 ±2.65	10.08 ±0.85	7.68 ±6.50	7.82 ±2.64
C4'	H4'a	-22963.96	1.03	9.60 ±1.00	6.50 ±2.58	10.96 ±0.45	8.61 ±7.21	6.50 ±2.54
C4'	H4'b	-23036.24	1.03	-16.20 ±1.00	-14.55 ±1.16	-13.68 ±0.47	-3.08 ±3.37	-14.55 ±1.19
C9	H9	-23599.81	1.01	-11.00 ±1.00	-13.77 ±0.75	-1.90 ±0.23	-5.35 ±0.92	-13.77 ±0.58
C10	H10	-23518.98	1.01	0.60 ±1.00	0.72 ±2.25	-2.56 ±0.62	15.42 ±3.34	0.72 ±2.22
C11	H11	-23674.32	1.00	-17.80 ±1.00	-11.61 ±4.79	-17.67 ±1.89	1.74 ±5.75	-11.61 ±4.72
H9	H10	-7532.25	3.16	-4.60 ±1.00	-3.64 ±1.54	-5.61 ±0.54	0.69 ±1.77	-3.64 ±1.52
H10	H11	-7842.52	3.03	-5.50 ±1.00	-4.44 ±0.28	-0.36 ±0.08	-1.58 ±0.32	-4.44 ±0.22
H16	H14	-1514.85	15.69	-0.60 ±1.00	-1.05 ±0.12	-0.75 ±0.29	-0.40 ±0.06	-0.35 ±0.05
H16	H14'	-1515.03	15.69	-0.60 ±1.00	-0.35 ±0.06	0.15 ±0.03	-0.47 ±0.05	-1.05 ±0.12
C14	H14	-23693.59	1.00	-6.10 ±1.00	-10.79 ±4.24	-11.05 ±7.34	-4.62 ±3.77	0.56 ±1.23
C14'	H14'	-23752.02	1.00	-6.10 ±1.00	0.56 ±1.23	3.62 ±1.94	-5.09 ±3.18	-10.79 ±4.16
C16	H16	-23766.66	1.00	-11.80 ±1.00	-14.14 ±0.70	-5.22 ±0.68	-7.90 ±0.52	-14.14 ±0.53
C15	C17	-2070.63	11.48	-0.52 ±1.00	0.08 ±0.14	0.28 ±0.21	-0.54 ±0.30	-0.94 ±0.37
C15'	C17'	-2079.14	11.43	-0.52 ±1.00	-0.94 ±0.37	-0.97 ±0.64	-0.37 ±0.30	0.08 ±0.14
				$q$	0.266	0.409	0.873	0.266

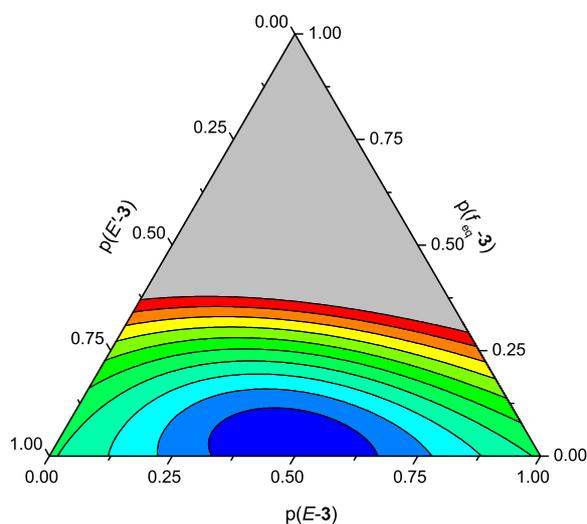
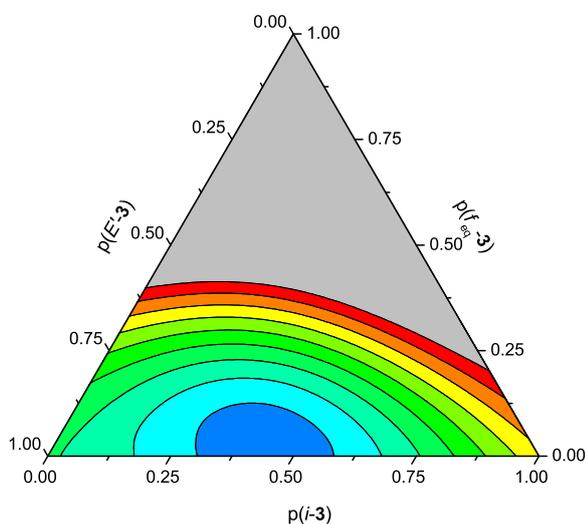
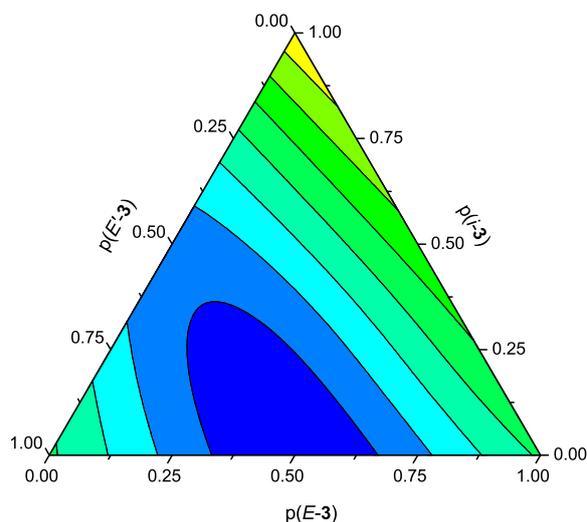
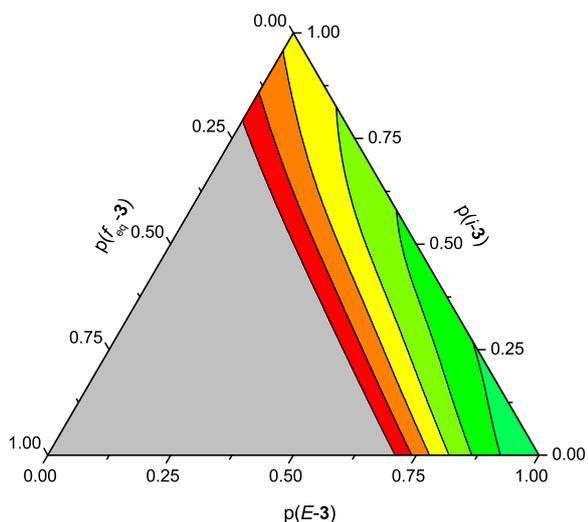
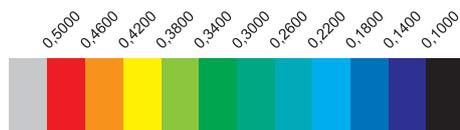


**Abbildung 4.1.:** Superposition der Konformere E-3, i-3,  $f_{eq}$ -3 und E'-3 nach Rotation und Translation unter Beachtung der ECKART-Bedingungen.<sup>[131]</sup>

Wird ein Ensemble verschiedener Konformere im Rahmen einer MCST-Anpassung der experimentellen RDCs als Strukturmodell verwendet, kann die Abhängigkeit des Qualitätsfaktors  $q$ <sup>[128]</sup> von den Konformerpopulationen untersucht werden. Zur einfacheren grafischen Darstellung wurden zunächst die vier möglichen Drei-Konformer-Ensembles an die RDC-Daten angepasst. Die Auftragungen des  $q$ -Faktors gegen die Konformerpopulationen in Abbildung 4.2 zeigen definierte Minima, aus denen grafisch das Ensemble mit der besten Übereinstimmung von experimentellen und zurückgerechneten RDCs bestimmt werden kann.

Wird zunächst das Ensemble aus E-3, i-3 und  $f_{eq}$ -3 (Abbildung 4.2a) betrachtet, ist das Minimum der  $q$ -Hyperfläche bei 100 % der Gleichgewichtsstruktur E-3 ( $q = 0.266$ ). Sobald eines der anderen Konformere dem Ensemble dazugemischt wird, verschlechtert sich der Qualitätsfaktor schnell. Da für diese Art der Auswertung üblicherweise mit Fehlern in der Größenordnung von  $\pm 10\%$  im Qualitätsfaktor gerechnet wird,<sup>[128]</sup> würde dieses Modell gegen konformationelle Flexibilität sprechen und damit gegen die Pfade a) und b) in Schema 4.7.

Wird zur Beschreibung des Wegs c) in Schema 4.7, der Rotation des abschirmenden Phenylrests, ein Ensemble aus E-3, i-3 und E'-3 (Abbildung 4.2b) betrachtet, ist das bestpassende Ensemble mit  $q = 0.109$  nun bei jeweils 50 % für E-3 und E'-3. Die RDC-Anpassung ist für dieses Ensemble um den Faktor drei bis zehn besser als die SCST-Anpassung der Einzelkonformere. Dieses Minimum wird auch für das alternative Ensemble E-3,  $f_{eq}$ -3 und E'-3 (Abbildung 4.2d) gefunden:  $q = 0.107$  bei 47 % E-3, 3 %  $f_{eq}$ -3 und 50 % E'-3. Diese exzellente Übereinstimmung von experimentellen und zurückgerechneten RDCs ist vor allem in den RDCs der enantiotopen Positionen des Piperidinrings sowie den RDCs der *ortho*-Positionen des Phenylrest zu sehen. Waren bei den Einzelkonformeranpassungen diese RDCs noch deutlich vom experimentellen Wert entfernt, so zeigen die Ensembles mit beiden Konformeren E-3 und E'-3 eine sehr gute Übereinstimmung mit ihren experimentellen Pendanten. Auffällig ist der für beide Abbildungen unsymmetrische Verlauf der  $q$ -Hyperfläche. Für ein Molekül der  $C_3$ -Punktgruppe würde ein zur Mittelachse des ternären Diagramms symmetrischer Verlauf erwartet. Da im Rahmen der RDC-Analyse die Konformere als  $C_1$ -symmetrische Objekte behandelt werden (siehe oben), und das im ECKART-System überlagerte



**Abbildung 4.2.:** Abhängigkeit des Qualitätsfaktors  $q$ <sup>[128]</sup> von den Konformerpopulationen für die vier denkbaren Drei-Konformer-Ensembles. Die  $q$ -Werte sind zwischen 0.1 und 0.5 in 10 % Schritten farblich gekennzeichnet, wobei Ensembles mit Qualitätsfaktoren schlechter als 0.5 grau dargestellt sind. Nach der MCST-Methode durchgeführte RDC-Anpassungen für: a) E-3, i-3 und  $f_{eq}$ -3, b) E-3, i-3 und E'-3, c) i-3,  $f_{eq}$ -3 und E'-3 sowie d) E-3,  $f_{eq}$ -3 und E'-3. Ensembles in denen die Rotation des Phenylrests beachtet wird (signifikante Population sowohl von E-3 wie auch E'-3) zeigen die besten Qualitätsfaktoren der RDC-Anpassung ( $q \approx 0.100$ ).

---

Konformerensemble ebenfalls  $C_1$ -Symmetrie aufweist, resultiert zwangsläufig ein unsymmetrischer Verlauf der Populationsabhängigkeit des Qualitätsfaktors – am Minimum der Hyperfläche ändert dies nichts.

Die Betrachtung von Drei-Konformer-Ensembles ist lediglich der grafischen Darstellbarkeit geschuldet. Werden alle vier Konformere E-**3**, i-**3**, f<sub>eq</sub>-**3** und E'-**3** in einer gemeinsamen MCST-Anpassung verwendet, ist das Minimum bei 47 % E-**3**, 0 % i-**3**, 3 % f<sub>eq</sub>-**3** und 50 % E'-**3** zu finden. Eine signifikante Population der Ring- oder *N*-Inversionskonformere kann anhand der RDC-Daten ausgeschlossen werden. Eine Übersicht der RDC-Anpassung nach der MCST-Methode für die vier Drei-Konformer-Ensembles wie auch das Vier-Konformer-Ensemble ist in Tabelle 4.4 gegeben.

Um die Signifikanz der Tensorbestimmung mittels SVD zu beschreiben, sind in Tabelle 4.4 auch die Konditionszahlen der Matrixinversion für die jeweiligen Konformerensembles gegeben. Diese sind, wie für konformationell flexible Moleküle zu erwarten, etwas höher als bei starren Verbindungen – SCST-Anpassungen von Isopinocampheol **6** zeigen Konditionszahlen kleiner 5.0 – jedoch deutlich unterhalb der numerischen Grenze, ab der die Matrixinversion zu stark fehlerbehaftet wäre, um den Orientierungstensor eindeutig zu bestimmen.<sup>[156]</sup>

Durch Auswertung der Abhängigkeit des Qualitätsfaktors von den Konformerpopulationen der Ensemble-Anpassungen der RDC-Daten konnten unmittelbar Rückschlüsse auf die Konformationsdynamik des Organokatalysators **3** gezogen werden. Im Gegensatz zu früheren Studien muss hierfür nicht auf komplementäre Methoden zurückgegriffen werden, die Konformerpopulationen in Lösung sind direkt aus den experimentellen RDC-Daten ableitbar. Im Fall des Organokatalysators **3** können durch eine einzige hotFCHT-Rechnung die möglichen Strukturvorschläge zur Exponierung des freien Elektronenpaares des Piperidinstickstoffs verglichen werden und das von STOLL ET AL. aufgestellte Modell zur Erklärung der katalytischen Restaktivität von **3** bestätigt werden: der abschirmende Phenylrest unterhalb des Piperidins zeigt eine Rotation um die C–N-Bindung – *N*-Inversion und Flexibilität im sechsgliedrigen Ring sind hierfür nicht verantwortlich.

**Tabelle 4.4.:** RDC-Anpassungen nach der MCST-Methode für verschiedene Ensembles der Konformere des Organokatalysators **3**. Gegeben sind die zurückgerechneten RDCs, Qualitätsfaktoren und Konditionszahlen der Matrixinversion der jeweils bespassenden Konformerpopulationen (niedrigster  $q$ -Faktor) der Drei-Konformer-Ensembles **A-D** (vgl. Abbildung 4.2) sowie des Vier-Konformer-Ensembles **E**. Ensemble **A**: 100% E-**3**, 0% i-**3** und 0% f<sub>eq</sub>-**3**. Ensemble **B**: 50% E-**3**, 0% i-**3** und 50% E'-**3**. Ensemble **C**: 43% i-**3**, 3% f<sub>eq</sub>-**3** und 54% E'-**3**. Ensemble **D**: 47% E-**3**, 3% f<sub>eq</sub>-**3** und 50% E'-**3**. Ensemble **E**: 47% E-**3**, 0% i-**3**, 3% f<sub>eq</sub>-**3** und 50% E'-**3**.

		$D_i^{\text{exp}}$ (Hz)					$D_i^{\text{calc}}$ (Hz)						
		<b>A</b>		<b>B</b>		<b>C</b>		<b>D</b>		<b>E</b>			
C2	N2	-0.04	±0.10	-0.03	±0.04	-0.04	±0.04	-0.03	±0.20	-0.04	±0.04	-0.04	±0.04
C3	H3a	-16.00	±1.00	-14.93	±1.79	-16.84	±1.60	-16.09	±6.82	-16.65	±1.23	-16.65	±1.23
C3	H3b	10.80	±1.00	8.47	±3.33	9.70	±3.18	9.01	±5.07	9.36	±2.90	9.36	±2.90
C4	H4a	9.60	±1.00	7.52	±3.03	8.52	±2.87	8.54	±2.68	8.19	±2.54	8.19	±2.54
C4	H4b	-16.20	±1.00	-16.86	±4.11	-17.83	±3.90	-18.78	±3.29	-17.61	±3.99	-17.61	±3.99
C3'	H3'a	-16.00	±1.00	-15.98	±3.30	-17.21	±3.09	-17.94	±3.65	-16.90	±3.07	-16.90	±3.07
C3'	H3'b	10.80	±1.00	7.82	±2.13	9.30	±1.97	8.37	±4.21	8.93	±1.53	8.93	±1.53
C4'	H4'a	9.60	±1.00	6.50	±2.10	8.27	±1.96	6.56	±6.64	7.92	±1.61	7.92	±1.61
C4'	H4'b	-16.20	±1.00	-14.55	±1.05	-16.97	±0.85	-16.10	±7.82	-16.76	±0.48	-16.76	±0.48
C9	H9	-11.00	±1.00	-13.77	±1.04	-12.08	±0.90	-9.91	±5.29	-12.25	±0.96	-12.25	±0.96
C10	H10	0.60	±1.00	0.72	±1.29	0.81	±1.32	4.12	±3.74	0.88	±1.49	0.88	±1.49
C11	H11	-17.80	±1.00	-11.61	±4.50	-14.88	±4.15	-17.08	±4.99	-15.62	±4.25	-15.62	±4.25
H9	H10	-4.60	±1.00	-3.64	±1.45	-4.69	±1.33	-5.32	±1.61	-4.92	±1.36	-4.92	±1.36
H10	H11	-5.50	±1.00	-4.44	±0.38	-3.84	±0.33	-3.03	±1.72	-3.88	±0.35	-3.88	±0.35
H16	H14	-0.60	±1.00	-1.05	±0.12	-0.67	±0.01	-0.59	±0.20	-0.68	±0.01	-0.68	±0.01
H16	H14'	-0.60	±1.00	-0.35	±0.10	-0.67	±0.01	-0.69	±0.34	-0.68	±0.00	-0.68	±0.00
C14	H14	-6.10	±1.00	-10.79	±3.93	-6.64	±1.97	-5.21	±1.06	-6.50	±1.50	-6.50	±1.50
C14'	H14'	-6.10	±1.00	0.56	±0.27	-6.64	±1.97	-6.79	±3.42	-6.65	±1.68	-6.65	±1.68
C16	H16	-11.80	±1.00	-14.14	±0.98	-12.55	±0.85	-12.17	±5.31	-12.81	±0.86	-12.81	±0.86
C15	C17	-0.52	±1.00	0.08	±0.06	-0.58	±0.19	-0.61	±0.27	-0.58	±0.16	-0.58	±0.16
C15'	C17'	-0.52	±1.00	-0.94	±0.35	-0.58	±0.19	-0.47	±0.10	-0.57	±0.15	-0.57	±0.15
	$q$		0.266		0.109		0.155		0.107		0.107		0.107
	Konditionszahl		37.408		36.989		20.480		30.602		30.602		30.602

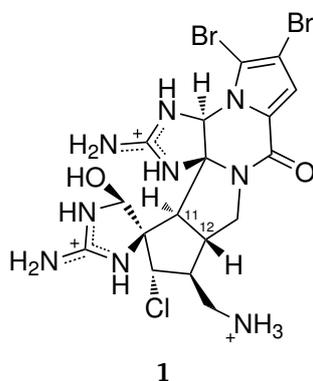
# 5 Kumulativer Teil der Dissertation

## 5.1 Bestimmung der Absolutkonfiguration des Naturstoffs Dibromopalau'amin

Der Inhalt dieses Abschnitts ist bereits veröffentlicht:

U. M. Reinscheid, M. Köck, C. Cychon, V. Schmidts, C. M. Thiele, C. Griesinger, „The Absolute Configuration of Dibromopalau'amine“, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 6900–6903, DOI 10.1002/ejoc.201001392.

Der Abschnitt beschreibt die Bestimmung der Absolutkonfiguration des marinen Naturstoffs Dibromopalau'amin **1**. Nach der Entdeckung und erstmaligen Charakterisierung 1993 durch KINNEL ET AL.<sup>[169]</sup> wurde die ursprüngliche, durch <sup>3</sup>J-Kopplungskonstanten und NOE bestimmte Relativkonfiguration wiederholt revidiert.<sup>[170,171]</sup> Vor allem die postulierte *trans*-Stellung von H11 und H12 (Nummerierung siehe Abbildung 5.1) an der Verknüpfung der annelierten Fünfringe in der revidierten Fassung wurde angezweifelt.



**Abbildung 5.1.:** Aus der Kombination von chiroptischen Methoden (ECD/ORD) und NMR-Spektroskopie (RDCs) ermittelte Absolutkonfiguration von natürlich vorkommendem (–)-(6*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*,17*S*,18*S*,20*S*)-Dibromopalau'amin **1**.

Der von CYCHON und KÖCK isolierte Naturstoff wurde mit klassischen NMR-spektroskopischen Methoden untersucht. Aufgrund der biosynthetischen Verwandtschaft zum Naturstoff Tetrabromostyloguanidin wurde die ursprünglich postulierte Relativkonfiguration von Palau'amin von GRUBE ET AL. angezweifelt.<sup>[171]</sup> In den eigenen NMR-Untersuchungen konnten anhand eines CLIP-HSQC-Spektrums<sup>[172]</sup> sämtliche <sup>1</sup>J<sub>C-H</sub> Kopplungskonstanten bestimmt werden. Zur Messung von RDCs wurde **1** über mehrere Wochen in ein anisotrop vorgequollenes Polyacrylnitrilgel eindiffundiert. Aus dem CLIP-HSQC-Spektrum dieser orientierten Probe konnten die anisotropen <sup>1</sup>T<sub>C-H</sub> Kopplungen extrahiert und aus der Differenz zu den isotropen Werten insgesamt sechs experimentelle RDCs bestimmt werden.

Von REINSCHIED wurden mittels DFT voroptimierte Strukturvorschläge für **1** sowie das alternative Diastereomer 12-*epi*-**1** erzeugt. Diese wurden mit dem selbst geschriebenen RDC-Modul der hotFCHT-

---

Software an die experimentellen RDCs nach der SCST-Methode angepasst. Der Strukturvorschlag mit *trans*-Stellung erzielte hierbei einen Qualitätsfaktor<sup>[158]</sup>  $Q = 0.246$  während für 12-*epi*-1 (*cis*-Stellung) lediglich  $Q = 0.558$  gefunden wurde. Dieses Ergebnis bestätigte die zuletzt von GRUBE ET AL.<sup>[171]</sup> postulierte Relativkonfiguration.

Durch den eigenen Beitrag – die Bestimmung der Relativkonfiguration mittels RDCs – konnte die Zahl der zu berücksichtigenden Strukturvorschläge für einen Vergleich von experimentellen und berechneten chiroptischen Parametern entscheidend eingeschränkt werden. Von REINSCHIED und GRIESINGER wurden komplementär zu den NMR-spektroskopischen Untersuchungen ECD- und ORD-Spektren gemessen und mit quantenchemischen Rechnungen abgeglichen. Die Rechnungen bestätigten das experimentelle ECD-Spektrum sowie das gemessene Vorzeichen der optischen Rotation, so dass hieraus auch die Absolutkonfiguration von natürlich vorkommendem (–)-Dibromopalau’amin (6*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*,17*S*,18*S*,20*S*) abgeleitet werden konnte.

Die *trans*-Verknüpfung sowie das komplexe hexazyklische Gerüst stellen auch für die organische Synthese eine besondere Herausforderung dar. So gelang erst kürzlich der Gruppe um BARAN<sup>[173,174]</sup> die Totalsynthese von zunächst racemischem und im Anschluss enantiomerenreinem Palau’amin. Die Vergleichsspektren wurden reproduziert und die aus der Kombination von RDCs und chiroptischen Methoden ermittelte Konfiguration bestätigt.

Abdruckerlaubnis erteilt:

U. M. Reinscheid, M. Köck, C. Cychon, V. Schmidts, C. M. Thiele, C. Griesinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 6900–6903, DOI 10.1002/ejoc.201001392. Copyright ©2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

## SHORT COMMUNICATION

DOI: 10.1002/ejoc.201001392

### The Absolute Configuration of Dibromopalau'amine

Uwe M. Reinscheid,<sup>\*[a]</sup> Matthias Köck,<sup>[b]</sup> Christine Cychon,<sup>[b]</sup> Volker Schmidts,<sup>[c]</sup>  
Christina M. Thiele,<sup>[c]</sup> and Christian Griesinger<sup>\*[a]</sup>

**Keywords:** Configuration determination / Chirality / Residual dipolar coupling / Electronic circular dichroism / Chiroptical methods / Dibromopalau'amine

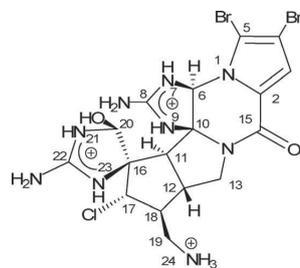
We determined the ensemble of conformations and the relative configuration of dibromopalau'amine by using NMR parameters such as  $^3J$  couplings, ROEs and residual dipolar couplings. Based on the ensemble electronic circular dichroism (ECD) and optical rotatory dispersion (ORD) spectra

were calculated using DFT and compared to experiment. By this method the absolute configuration of natural (–)-dibromopalau'amine was determined as 6*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*,17*S*,18*S*,20*S*.

#### Introduction

The molecular formula of palau'amine, the most prominent member of a whole family of marine natural products (the pyrrole-imidazole alkaloids) comprising the axinellamines and massadine, was first published in 1993.<sup>[1]</sup> The compound soon started to be a challenge for synthetic chemists because of its structural complexity and the corresponding analytical problems. Since the molecule could not be crystallized so far, NMR spectroscopy is left as the analytical method of choice for determination of the configuration. The relative configuration proposed in 1993<sup>[1]</sup> was soon questioned and revised in 1998 at C20 using NMR spectroscopy.<sup>[2]</sup> Almost 10 years later, a further revision was done in 2007: The configuration at C20 had to be set back to the 1993 state, C12 and C17 had to be inverted. The inversion of C12 was derived from the relative configuration of C11 and C12 at the junction between the two five-membered rings of the tetracyclic core structure. While this junction was assigned to be *cis*,<sup>[1,2]</sup> the  $^3J_{\text{H}_{11},\text{H}_{12}}$  coupling of 14.5 Hz was incompatible with a *cis* configuration and suggested *trans*<sup>[3]</sup> (Scheme 1). The relative configuration

was recently corroborated by the synthesis of racemic palau'amine.<sup>[4]</sup> The synthetic product with a *trans* configuration at C11/C12 exhibited identical NMR spectra compared to the isolated natural product. However, to date the absolute configuration of none of the members of the palau'amine family has been established. Palau'amine is not the only molecule with unknown absolute, but known relative configuration.<sup>[5]</sup>



Scheme 1. Molecular formula of natural (–)-(6*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*,17*S*,18*S*,20*S*)-dibromopalau'amine **1**.

Here, we determine the ensemble of conformations of dibromopalau'amine (**1**) as accurately as possible by NMR parameters such as  $^3J$  couplings, ROEs and residual dipolar couplings (RDCs).<sup>[5,6]</sup> With this ensemble the relative configuration<sup>[3a]</sup> with its 8 stereogenic centers is validated. Then, we calculate from the experimentally determined conformational ensemble electronic circular dichroism (ECD) and optical rotatory dispersion (ORD) spectra and compare them to the experimental ones. Since ORD and ECD depend on the absolute configuration, we can determine the absolute configuration of dibromopalau'amine (Scheme 1).

[a] Max-Planck Institute of Biophysical Chemistry, Department of NMR-based Structural Biology, Am Fassberg 11, 37077 Göttingen, Germany  
Fax: +49-551-201-2202  
E-mail: urei@nmr.mpibpc.mpg.de  
cigr@nmr.mpibpc.mpg.de

[b] Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung in der Helmholtz-Gemeinschaft, Am Handelshafen 12, 27570 Bremerhaven, Germany  
Fax: +49-471-4831-1425  
E-mail: mkoeck@awi.de

[c] Technische Universität Darmstadt, Clemens-Schöpfung-Institut für Organische Chemie und Biochemie, Petersenstr. 22, 64287 Darmstadt, Germany  
Fax: +49-6151-165531  
E-mail: cthiele@thielelab.de

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201001392>.

## Results and Discussion

Experimental and calculated chiroptical properties only agree if the underlying structural model is accurate with respect to all levels of the structure: constitution, configuration and conformation.<sup>[7]</sup> For the constitution, the protonation level of the two guanidines and the amino group was determined by careful integration of the NH signals in the 1D proton spectrum (see Supporting Information). Four protons for each guanidine in the imidazole rings and 3 protons for the amino group N-24 were found. Thus dibromopalau'amine in DMSO is a triple cation (Scheme 1) without any sign of tautomerism. This is not surprising, since the molecule was purified by HPLC in the presence of TFA in the last step according to the literature.<sup>[3a]</sup>

With respect to relative configuration, residual dipolar couplings were induced by orienting ca. 6 mg of dibromopalau'amine in PAN gel,<sup>[8]</sup> (Supporting Information for details). Six RDCs could be reliably extracted from internuclear vectors that are rigid in the molecule. Figure 1 shows the fits of the RDCs to the H11–H12 *trans* configuration ( $Q = 0.246$ , Figure 1, a)<sup>[3]</sup> and the previously proposed H11–H12 *cis* configuration ( $Q = 0.558$ , Figure 1, b).<sup>[2]</sup> This once more confirms the assignment of the relative configuration as shown in Scheme 1. Since dipolar couplings are not only sensitive to configuration but also to conformation, this excellent fit also indicates that the conformation of the hexacyclic ring system is well reproduced by the conformation that we used to back calculate the RDCs. In the next paragraph, we describe, how the conformational ensemble of dibromopalau'amine was obtained.

Despite the hexacyclic nature of dibromopalau'amine conformational heterogeneity can occur due to the rotation about the C18–C19 and the C20–O20 bond. The conformation about the C18–C19 bond could be determined, and the

prochiral protons at C19 could be assigned.  $^3J_{\text{HH}}$  couplings of the diastereotopic protons at C19 to the proton at C18 ( $J_{\text{H19proR,H18}}$  around 12,  $J_{\text{H19proS,H18}}$  around 2 Hz),  $^3J_{\text{HC}}$  couplings ( $J_{\text{H19proR,C12}}$  absent,  $J_{\text{H19proS,C12}}$  present) as well as ROEs between the three protons ( $\text{ROE}_{\text{H19proR,H18}}$  absent,  $\text{ROE}_{\text{H19proS,H18}}$  present: integral compatible with *gauche* conformation) allowed the assignment of the C19 protons and the determination of the dihedral angle (N–C19–C18–C17) to be *trans*. Minor conformations – if present at all – have a cumulative population of less than 20%. With this dihedral angle fixed, only the C20–O20 bond was left undetermined. DFT optimizations on the B3LYP/6-31G(d) level of theory resulted in two energy minima with OH dihedrals (H–O–C20–C16) of  $-80.5^\circ$  (conformer 1) and  $+157^\circ$  (conformer 2), respectively. This fits to the experimental value of  $^3J_{\text{OH,H20}} = 5 \text{ Hz}$ <sup>[3a]</sup> indicating equally populated conformers assuming 0 Hz for conformer 1 and 10 Hz for conformer 2.<sup>[9]</sup>

With the two conformers, we applied ECD spectroscopy to determine the absolute configuration of natural (–)-dibromopalau'amine. This chiroptical method has been successfully applied to a number of organic molecules in combination with time-dependent density functional theory (TD-DFT).<sup>[10]</sup> The experimental and calculated ECD spectra are shown in Figure 2. The experimental spectrum (red curve) shows a negative band with a maximum at 288 nm, a zero crossing at 272 nm and a positive band at 263 nm. ECD values at wavelengths smaller than 260 nm have to be discarded because of the strong absorption of DMSO and will not be taken for comparison with the calculated values. Calculations for **1** were carried out using a solvent model (PCM) at the B3LYP/6-311G(d,p) level of theory.

The two characteristic bands around 290 nm and 260 nm, and the zero crossing at 272 nm are well reproduced with respect to wavelength and intensity. It is inter-

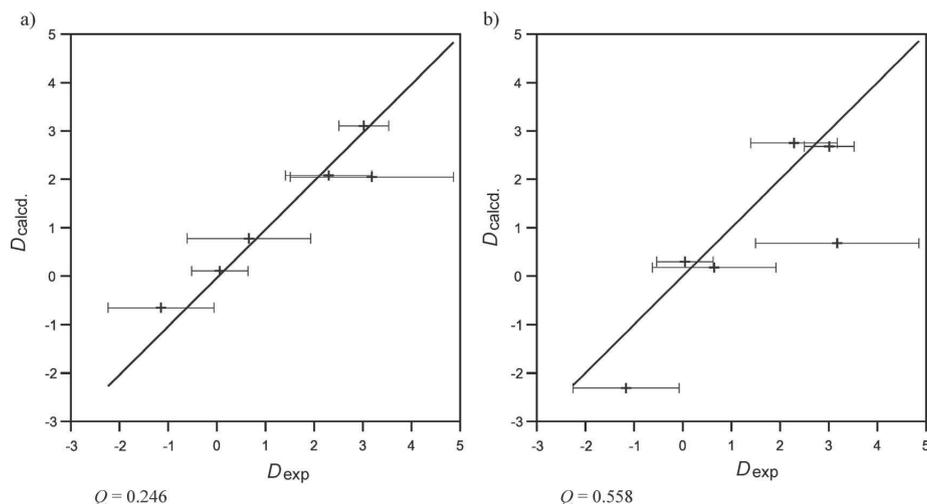


Figure 1. Fit of RDCs to **1**,<sup>[3a]</sup> b) to *12-epi-1*.

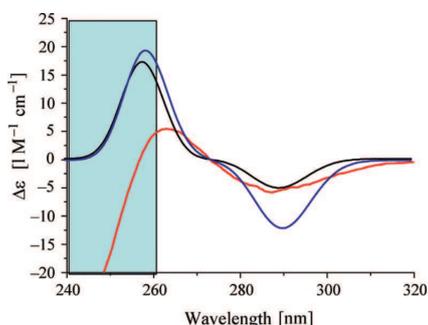


Figure 2. Experimental and calculated ECD spectra (Lorentz-shape) with a bandwidth of 0.11 eV according to the estimated width of the experimental spectrum; calculations were done using DMSO as solvent (PCM) at the B3LYP-SCRF/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) level of theory; in red: experimental; in black: conformer 1; in blue: conformer 2. The blue shaded area indicates the part of the spectrum where a strong UV absorption of DMSO prevents reliable measurement of the ECD.

esting to note that the agreement between theoretical and experimental spectrum could only be achieved when the correct conformations together with a solvent model were used. The in vacuo calculated UV spectra showed no agreement to the experimental spectrum (see Supporting Information). Such a finding is not new. In a study of a biflavonoid<sup>[11]</sup> it was shown that the incorporation of a solvent model improves the match with the experiment.

To verify the ECD assignment, experimental ORD data in DMSO and methanol at 589, 578 and 546 nm were compared with calculated ones (Table 1). ORD at 436 nm and 365 nm could not be obtained accurately because the absorption was too high.

Table 1. ORD of dibromopalau'amine.

$\lambda$	$[\alpha]^{[a]}$	$[\alpha]$ NMR-derived <sup>[b]</sup>
589 nm	-87.4	-182.8
	(-67.3)	(-183.3)
578 nm	-91.5	-191.6
	(-70.7)	(-189.7)
546 nm	-105.0	-220.2
	(-82.2)	(-219.9)
436 nm	-110	-282.5
		(-285.8)
365 nm	-115	-358.1
		(-355.4)

[a] Experimental optical rotation of 6.25 mg of dibromopalau'amine in 1 mL of methanol, in parentheses of 5.5 mg of dibromopalau'amine in 1 mL of DMSO. [b] Optical rotation calculated from the NMR-derived ensemble with methanol as continuum solvent, in parentheses with DMSO as continuum solvent; calculations were done using methanol or DMSO as solvent (PCM) at the B3LYP-SCRF/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d) level of theory.

The calculated and experimental ORD values have the same sign for all five wavelengths and thus show a monosignate behaviour for **1**. We can make this statement despite the fact that in the low wavelength range, 436 and 365 nm, the experimental data can only be taken qualitatively. For monosignate spectra the reliability of the ORD derived con-

figuration is considered high especially when the ORD is measured at several wavelengths<sup>[12]</sup> and exceeds a certain threshold<sup>[13,14]</sup> as discussed below. This is in contrast to ORD curves that change sign (bisignate). With bisignate ORD curves the absolute configuration could not have been derived reliably from a comparison between calculated and experimental  $[\alpha]$  values at a single wavelength even if coupled cluster (CC) calculations had been used.<sup>[14]</sup> Thus we have a reliable answer here, because fortunately dibromopalau'amine's ORD is monosignate.

As mentioned, despite considerable deviations of the absolute value, monosignate ORD curves can be interpreted reliably,<sup>[14]</sup> if the measured value exceeds 80 [degrees·(dm·g/cm<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>]. This is indeed the case for **1** (Table 1). As an example of such a large difference between experimental and calculated ORD values (4*S*,5*S*)-*cis*-cytoxazone has been described by Giorgio et al.<sup>[15]</sup> Its absolute configuration was known but it showed an experimental  $[\alpha]_D$  of +67 as average in three solvents, roughly half of the value for the calculated Boltzmann-weighted average of +139. This difference increased when going to 546 nm with an  $[\alpha]_{\text{exp}}$  average of +75.3 and an  $[\alpha]_{\text{calcd.}}$  average of +165. Similar to the case of dibromopalau'amine, the sign was sufficient for the correct assignment of the configuration in this example despite the large difference in the absolute value of the ORD at multiple wavelengths. To judge the reliability of ab initio calculations of chiroptical properties of molecules of the complexity of **1** (54 atoms) a case study of Giorgio et al.<sup>[16]</sup> is relevant. These authors revealed that the same basis set that we used [6-31G(d)] is able to compute chiroptical data of a complex (52 atoms) and flexible (6 conformers) molecule [(–)-chimonanthine] reliably.

## Conclusions

In summary, we base our assignment of naturally occurring (–)-dibromopalau'amine to be 6*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*,17*S*,18*S*,20*S* on the following points:

1. A state of the art level of theory (DFT/B3LYP for chiroptical data) and state of the art geometry optimization [B3LYP/6-31G(d)] for complex molecules such as dibromopalau'amine were applied. The latter was cross validated with NMR spectroscopic data (<sup>3</sup>*J* couplings, NOEs and RDCs).
2. The absolute, experimental  $[\alpha]$  values are relatively high {above 80 [degrees·(dm·g/cm<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>]}, were measured at five wavelengths and were monosignate enabling reliable determination of the absolute configuration.
3.  $[\alpha]$  calculations with and without inclusion of a solvent model were used, together with test calculations with the larger basis set 6-311G(2d,p) (see Supporting Information).
4. The two diagnostic bands around 290 nm and 260 nm in the experimental ECD spectrum are well reproduced by the calculated spectra of the two conformers.

In summary, we have presented a combined experimental and theoretical approach starting with the determination of NMR-derived conformational ensembles which enables the

reliable calculation of chiroptical spectra. By comparison with experimental spectra the determination of the absolute configuration of even more complex molecules that cannot be crystallized becomes possible. We are also glad to report that this configuration agrees with biosynthetic arguments relating **1** with the “pre-axinellamines”.<sup>[17]</sup>

**Supporting Information** (see also the footnote on the first page of this article): Computational details, NMR spectroscopy (proton spectrum, RDC data, <sup>19</sup>F spectrum) and chiroptical data (ORD and ECD/UV).

### Acknowledgments

This work was supported by the Max-Planck-Gesellschaft (MPG) (to C. G.) and the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (FOR 934, to C. G., C. M. T., and M. K.; TH1115/3-1, Emmy Noether programme, to C. M. T.). C. M. T. and V. S. thank Merck KGa, Darmstadt, Germany, and the Zentrum für biomolekulare magnetische Resonanz (Goethe University, Frankfurt) for measurement time on their 700 MHz NMR spectrometers. Dr. Burkhard Luy and Dr. Grit Kummerlöwe kindly provided a pre-swollen PAN gel stick. C. M. T. and V. S. thank Michael Reggelin, Technische Universität Darmstadt, for discussions and support. M. K. thanks Prof. Dr. P. Baran (The Scripps Research Institute, San Diego, USA) for helpful discussions.

- [1] R. B. Kinnel, H. P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376–3377.
- [2] R. B. Kinnel, H. P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281–3286.
- [3] a) A. Grube, M. Köck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2320–2324; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2372–2376; b) M. S. Buchanan, A. R. Carroll, R. J. Quinn, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4573–4574; c) H. Kobayashi, K. Kitamura, K. Nagai, Y. Nakao, N. Fusetani, R. W. M. van Soest, S. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2127–2129.
- [4] I. B. Seiple, S. Su, I. S. Young, C. A. Lewis, J. Yamaguchi, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095–1098.
- [5] G. Bifulco, P. Dambruoso, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3744–3779.
- [6] a) C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705–708; b) C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455–4460; c) A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032–2034; d) C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5673–5685; e) V. M. Sánchez-Pedregal, R. Santamaría-Fernández, A. Navarro-Vázquez, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1471–1474.
- [7] a) P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, B. Mennucci, J. Tomasi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2443–2448; b) P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, O. Bortolini, P. Besse, *Chirality* **2003**, *15*, S57–S64.
- [8] G. Kummerlöwe, J. Auernheimer, A. Lendlein, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6080–6081.
- [9] J. T. Fischer, S. G. Wehner, U. M. Reinscheid, *THEOCHEM* **2006**, *767*, 81–85.
- [10] a) T. Tanaka, M. Oelgemöller, K. Fukui, F. Aoki, T. Mori, T. Ohno, Y. Inoue, *Chirality* **2007**, *19*, 415–427; b) F. Furche, R. Ahlrichs, C. Wachsmann, E. Weber, A. Sobanski, F. Vögtle, S. Grimme, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1717–1724; c) L. Di Bari, S. Guillarme, S. Hermitage, D. A. Jay, G. Pescitelli, A. Whiting, *Chirality* **2005**, *17*, 323–331.
- [11] Y. Ding, X.-C. Li, D. Ferreira, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9010–9017.
- [12] D. M. McCann, P. J. Stephens, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6074–6098.
- [13] P. J. Stephens, D. M. McCann, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, *Chirality* **2005**, *17*, S52–S64.
- [14] T. D. Crawford, P. J. Stephens, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 1339–1345.
- [15] E. Giorgio, M. Roje, K. Tanaka, Z. Hamersak, V. Sunjic, J. Nakanishi, C. Rosini, N. Berova, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6557–6563.
- [16] E. Giorgio, K. Tanaka, L. Verotta, K. Nakanishi, N. Berova, C. Rosini, *Chirality* **2007**, *19*, 434–445.
- [17] M. Köck, A. Grube, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6586–6594; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6706–6714.

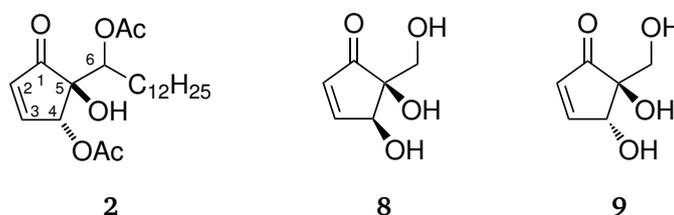
Received: October 11, 2010  
Published Online: November 12, 2010

## 5.2 Bestimmung der Relativkonfiguration des Naturstoffs 4,6-Diacetylhygrophoron A<sup>12</sup>

Der Inhalt dieses Abschnitts ist bereits veröffentlicht:

V. Schmidts, M. Fredersdorf, T. Lübken, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, C. M. Thiele, „RDC-based Determination of the Relative Configuration of the Fungicidal Cyclopentenone 4,6-Diacetylhygrophorone A12“, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 839–844, DOI 10.1021/np300728b.

Der Abschnitt beschreibt die Bestimmung der Relativkonfiguration des Naturstoffs 4,6-Diacetylhygrophoron A<sup>12</sup> **2**. Die Naturstoffklasse der Hygrophorone wurde von LÜBKEN ET AL.<sup>[176–178]</sup> entdeckt. Die Cyclopentenonderivate zeigen vielversprechende antifungische Aktivität und sind somit für die Entwicklung neuer Wirkstoffe interessant. Die ursprüngliche Charakterisierung mittels NMR und massenspektrometrischen Methoden erlaubte eine Klassifizierung der Substitutions- und Oxidationsmuster der Ringatome und der exozyklischen Alkylkette. Die Zuordnung der Relativkonfiguration der stereogenen Zentren in **2** wurde zunächst durch NOE-Spektren und durch den Vergleich von  $^3J_{\text{H3-H4}}$  und  $^4J_{\text{H2-H4}}$  Kopplungskonstanten (Nummerierung und Struktur siehe Abbildung 5.2) mit literaturbekannten Werten der konstitutionell ähnlichen Antibiotika Pentenomycin I **8**<sup>[179]</sup> und Epipentenomycin I **9** vorgenommen.<sup>[180,181]</sup> Basierend auf der Ähnlichkeit dieser skalaren Kopplungskonstanten von **2** und **9** wurde eine *trans*-Relativkonfiguration der stereogenen Zentren C4 und C5 angenommen. Über die Relativkonfiguration von C6 konnte keinerlei Aussage getroffen werden. Da dieses exozyklische Stereozentrum über eine – prinzipiell – frei drehbare Bindung an ein quartäres Kohlenstoffatom des Rings gebunden ist, besteht kein sog. skalarer Kopplungspfad zur Zuordnung der Relativkonfiguration über das KARPLUS-Modell.<sup>[182]</sup>



**Abbildung 5.2.:** Vergleich von literaturbekannten Antibiotika Pentenomycin I **8** und Epipentenomycin I **9** mit dem untersuchten Naturstoff 4,6-Diacetylhygrophoron A<sup>12</sup> **2**.

Der Naturstoff wurde von LÜBKEN aus der Gruppe um WESSJOHANN aus Pilzen isoliert. Mittels Kraftfeld- (SYBYL, Tripos 7.0, durchgeführt von FREDERSDORF) und DFT-Rechnungen (B3LYP/6-311+G(d,p), Gaussian 03<sup>[183]</sup>) wurden Strukturvorschläge für die vier möglichen Diastereomere (unter der Annahme unbekannter Konfiguration an Position 4, 5 und 6) für **2** generiert. In Zusammenarbeit mit FREDERSDORF wurde **2** in eine flüssigkristalline Phase aus hochmolekularem Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eingebracht und NMR-Spektren in isotroper und anisotroper Umgebung ausgewertet. Neben dem CLIP-HSQC-Spektrum<sup>[172]</sup> zur Messung der  $^1J_{\text{C-H}}$  bzw.  $^1T_{\text{C-H}}$  Kopplungen wurde auch ein HETLOC-Spektrum<sup>[184,185]</sup> zur Messung langreichweitiger  $^nJ_{\text{C-H}}$  bzw.  $^nT_{\text{C-H}}$  Kopplungen aufgenommen. Aus diesen Messungen wurden insgesamt acht RDCs erhalten und mit der hotFCHT-Software an die Strukturvorschläge angepasst. Durch die automatische Gewichtung der RDCs in der hotFCHT-Software konnten die unterschiedlichen Kopplungsdistanzen der  $^1D_{\text{C-H}}$  und  $^nD_{\text{C-H}}$ -Kopplungen sinnvoll berücksichtigt werden.

---

Lediglich ein einzelnes Diastereomer zeigte eine exzellente Korrelation der experimentellen und zurückgerechneten RDCs. Eine freie Drehbarkeit der Bindung zum exozyklischen Stereozentrum konnte nicht beobachtet werden. Vielmehr deutet der besonders gute Qualitätsfaktor der Anpassung auf eine Vorzugskonformation hin, möglicherweise erklärbar über attraktive Wechselwirkungen zwischen der OH-Gruppe an C5 und der Carbonylgruppe des Acetylrests an C6. Die Relativkonfiguration des Naturstoffs 4,6-Diacetylhygrophoron A<sup>12</sup> ist demnach (4*R*\*,5*S*\*,6*R*\*).

Abdruckerlaubnis erteilt:

V. Schmidts, M. Fredersdorf, T. Lübken, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, C. M. Thiele, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 839–844, DOI 10.1021/np300728b. Copyright ©2013 American Chemical Society.

## RDC-Based Determination of the Relative Configuration of the Fungicidal Cyclopentenone 4,6-Diacetylhygrophorone A<sup>12</sup>

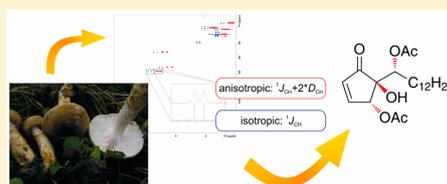
Volker Schmidts,<sup>†</sup> Maic Fredersdorf,<sup>†</sup> Tilo Lübken,<sup>‡</sup> Andrea Porzel,<sup>‡</sup> Norbert Arnold,<sup>‡</sup> Ludger Wessjohann,<sup>\*,‡</sup> and Christina M. Thiele<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Clemens Schöpf Institute for Organic Chemistry and Biochemistry, Technische Universität Darmstadt, Petersenstraße 22, D-64287 Darmstadt, Germany

<sup>‡</sup>Department of Bioorganic Chemistry, Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Weinberg 3, D-06120 Halle/Saale, Germany

### Supporting Information

**ABSTRACT:** The hygrophorones, a class of cyclopentenones isolated from fruiting bodies of the genus *Hygrophorus* (basidiomycetes), show promising antifungal activity. While the constitution of 4,6-diacetylhygrophorone A<sup>12</sup> (3) and the relative configuration of the stereogenic centers in the cyclopentenone ring were elucidated using standard NMR and MS techniques, the relative configuration of the exocyclic stereogenic center could not be assigned. By introducing a sample of 3 into an alignment medium and measuring anisotropic NMR parameters, namely, residual dipolar couplings, we were able to unambiguously determine the relative configuration of all three stereogenic centers in 4,6-diacetylhygrophorone A<sup>12</sup> simultaneously by fitting several structure proposals to the experimental data.



### INTRODUCTION

The fruiting bodies of basidiomycetes fungi represent a rich source of new natural products, some of them with bioactive properties. In 2004 it was recognized in field observations that fruiting bodies of the genus *Hygrophorus* are rarely attacked by parasitic fungi,<sup>1,2</sup> and it was assumed that these mushrooms contain some biologically active compounds. Such compounds from natural sources could be very interesting in the pharmaceutical discovery process because they can be used as new lead structures in drug development.

In the studies mentioned above, a series of 20 new 5-(hydroxyalkyl)-2-cyclopentenone derivatives, grouped into families called hygrophorones A–G, were separated and isolated from different *Hygrophorus* species. The structures were elucidated by classical NMR and MS methods, and the results are shown in Figure 1.

Chemically, hygrophorones are 2-cyclopentenones with hydroxy or acetoxy substituents at C4 and/or C5, and an odd-numbered 1'-oxidized alkyl chain is attached to C5 (the numbering scheme is shown in Figure 2). For the assignment of the relative configuration of the stereogenic centers within the ring, previous studies looked at long-range  $^3J_{H3-H4}$  and  $^4J_{H2-H4}$  coupling constants and compared them to the corresponding coupling constants of the known antibiotic compounds pentenomycin I<sup>3</sup> and epipentenomycin I.<sup>4,5</sup> Epipentenomycin I (1) shows a rather small  $^3J_{H3-H4}$  coupling constant of 2.1 Hz in comparison to pentenomycin I (2), with 2.7 Hz. For the  $^4J_{H2-H4}$  coupling constant the situation is vice versa, a small coupling constant of 1.2 Hz in 2 and a bigger one of 1.6 Hz in 1. Due to the similarity of the coupling constants of 4,6-diacetylhygrophorone A<sup>12</sup> (3) ( $^3J_{H3-H4} = 2.1$  Hz and

$^4J_{H2-H4} = 1.8$  Hz) and epipentenomycin (1), it is believed that hygrophorones A may be 4,5-*trans* configured, while hygrophorones B are supposed to be 4,5-*cis* configured.

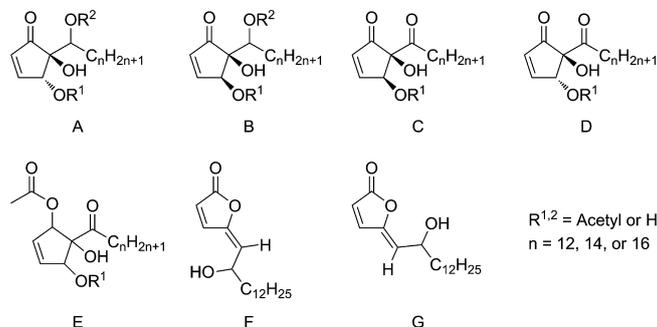
This result was supported by nuclear Overhauser effect (NOE) contacts from the hydroxy group at C5 to the proton at C4 in the 4,5-*trans*-configured hygrophorones A, whereas no NOE contact could be observed in 4,5-*cis*-configured hygrophorones B.

However, due to the quaternary carbon C5, there is no scalar coupling pathway relating the exocyclic stereogenic center on C6 to the stereogenic centers in the cyclopentenone ring. Also no characteristic NOE contacts could be observed for H6. The relative configuration of C6 is therefore still unknown and difficult to establish using classical NMR parameters.

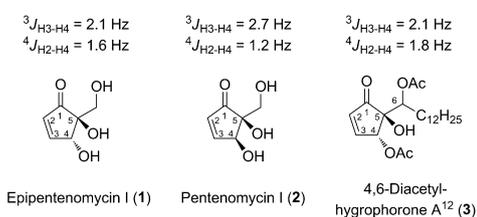
In this work we employed residual dipolar couplings (RDCs) as an anisotropic NMR parameter to determine the relative configuration of all three stereogenic centers of 4,6-diacetylhygrophorone A<sup>12</sup> (3) simultaneously. A comparison with literature data as described above is not necessary, because, in contrast to the traditional NMR methods, dipolar couplings provide nonparametrized structural information of a nonlocal character. This is achieved by fitting the experimental RDCs to a global property, the alignment tensor. With the alignment tensor, distances and angles can be back-calculated and compared to structural proposals, thereby enabling the determination of the relative spatial arrangement of nuclei in a molecule, which are in turn interpreted in terms of the constitution, configuration, and preferred conformation (or

Received: October 19, 2012

Published: May 9, 2013



**Figure 1.** Hygrophorones A–G isolated from *Hygrophorus* species: *H. persoonii* (A, F, G), *H. olivaceoalbus* (B), *H. pustulatus* (C), and *H. latitabundus* (D, E).<sup>1,2</sup> Constitutions were elucidated with classical NMR and MS methods. Assignment of relative configuration was based on analysis of scalar coupling constants in the cyclopentenone ring and comparison to the corresponding coupling constants of known compounds from the literature.



**Figure 2.** Comparison of the  $^3J_{\text{H}3-\text{H}4}$  and  $^4J_{\text{H}2-\text{H}4}$  coupling constants of known epipentenomycin (1),<sup>4,5</sup> pentenomycin (2),<sup>3</sup> and the unknown 4,6-diacetylhygrophorone A<sup>12</sup> (3) studied in this work. The  $^3J_{\text{H}3-\text{H}4}$  and  $^4J_{\text{H}2-\text{H}4}$  coupling constants of 1 are in the same range as the assumed *trans*-configured hygrophorone 3, whereas the coupling constants of pentenomycin (2) differ significantly.<sup>1</sup>

ensemble of conformations) of the molecule.<sup>6–8</sup> There are many examples in recent literature using RDCs in the structure determination of small organic molecules.<sup>9–27</sup>

We therefore oriented a sample of 4,6-diacetylhygrophorone A<sup>12</sup> (3) in a suitable alignment medium and used RDCs to simultaneously determine the relative configuration of all stereogenic centers and also gain insight into the conformational preferences of 3.

## RESULTS AND DISCUSSION

The configurational and conformational space of 3 was explored by means of molecular mechanics simulations and DFT calculations (see Experimental Section). With three stereogenic centers eight stereoisomers are conceivable. However, as the determination of the absolute configuration is not yet possible from RDCs,<sup>28</sup> we only calculated structural proposals of the four possible diastereoisomers 4*R*,5*R*,6*R*,4*R*,5*R*,6*S*, 4*R*,5*S*,6*R*, and 4*S*,5*R*,6*R*. While the absolute configuration of 3 could also be the respective enantiomeric form, this work focuses only on determining the correct relative configuration. As only a single set of signals is observed in the chiral, nonracemic alignment medium, the natural product is present in only a single enantiomeric form.

We considered conformational flexibility of the 2-cyclopentenone ring by starting the geometry optimization from several envelope-like conformations. All calculations converged to the same ring geometry, irrespective of the starting point.

We thus assume the cyclopentenone ring to be rigid and well suited for RDC analysis.

The more challenging problem of the rotation of the side chain along the C5–C6 bond can be treated by calculating low-energy geometries for the (+)- and (–)-synclinal and antiperiplanar states of the OH–C5–C6–H6 torsion and using these conformer geometries as a cross-validation in the RDC fitting.

For the calculation of the alignment tensor of a non-symmetric molecule at least five linearly independent RDCs have to be acquired. In most studies only  $^1D_{\text{CH}}$  (or  $^1D_{\text{NH}}$  for biomacromolecules) from coupled HSQC-type experiments are used.<sup>29</sup> However in the hygrophorone 3, only four relevant  $^1D_{\text{CH}}$  couplings are available, as shown in Figure 3. We therefore extended the NMR experiments to also include long-range  $^nD_{\text{CH}}$  couplings using the HETLOC experiment.<sup>30,31</sup> Due to the difficulties in the reliable experimental measurement of these RDCs, there are only a very limited number of studies employing long-range RDCs in the determination of the relative configuration of small molecules.<sup>12,13,32</sup> Because RDCs are proportional to the inverse of the cubed distance ( $r^{-3}$ ) between coupling nuclei, long-range RDCs are usually an order of magnitude smaller than their one-bond counterparts. When using both short- and long-range RDCs in one fit—or RDCs of different nuclear spin pairs—it is suggested that RDCs are normalized to their magnetogyric ratios and distances before the numerical fitting procedure.<sup>33</sup>

A total of four  $^1D_{\text{CH}}$  and four long-range  $^{2/3}D_{\text{CH}}$  including their relative signs could be extracted from isotropic spectra as well as their counterparts in a PBLG/CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lyotropic liquid crystalline alignment medium. The RDCs vary from –15 Hz (C3–H3) to 44.4 Hz (C6–H6). Table 1 shows the magnitude and sign of each measured RDC with the appropriate experimental error. The specified maximum error is 1 Hz (C6–H6), which, compared to the respective dipolar coupling of 44.4 Hz (C6–H6), is rather small.

The large C6–H6 coupling of 44.4 Hz is especially interesting for the structural investigation, because it represents the exocyclic stereogenic center of a hitherto unknown relative configuration. A small change in the conformation of the oxidized alkyl chain on C5 with respect to the ring should have a significant impact on the theoretical C6–H6 RDC value. Flexibility should also result in the averaging of this coupling, and thus a smaller coupling should be observed. The large value

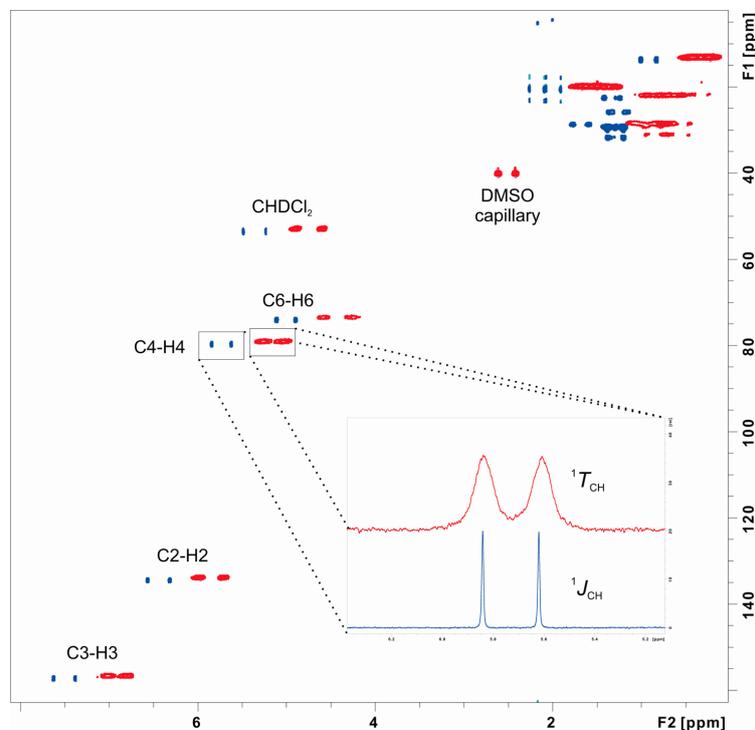


Figure 3. Superposition of  $\omega_2$ -coupled ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ )-CLIP-HSQC<sup>29</sup> spectra in isotropic (blue) and anisotropic media (red) of 4,6-diacetylhydroporone A<sup>12</sup> (3). The inset shows the  $\omega_2$ -traces of the C4–H4 coupling.

Table 1. Dipolar Couplings and Their Experimental Errors of 4,6-Diacetylhydroporone A<sup>12</sup> (3), As Determined from CLIP-HSQC<sup>29</sup> and HETLOC<sup>30,31</sup> Experiments<sup>a</sup>

coupling	$T$ (in Hz)	$J$ (in Hz)	$D$ (in Hz)	
C2–H2	187.5	175.8	5.9	$\pm 0.5$
C3–H3	143.1	173.1	–15.0	$\pm 0.2$
C4–H4	164.5	154.7	4.9	$\pm 0.5$
C6–H6	238.0	149.2	44.4	$\pm 1.0$
C4–H3	3.5	2.5	0.5	$\pm 0.5$
C4–H2	10.8	10.6	0.1	$\pm 0.5$
C3–H2	1.3	3.1	–0.9	$\pm 0.3$
C3–H4	2.3	–5.8	4.1	$\pm 0.2$

<sup>a</sup>RDCs are calculated from  $T = J + 2D$ .

can be seen as a first indication of limited conformational flexibility along the C5–C6 bond (see below).

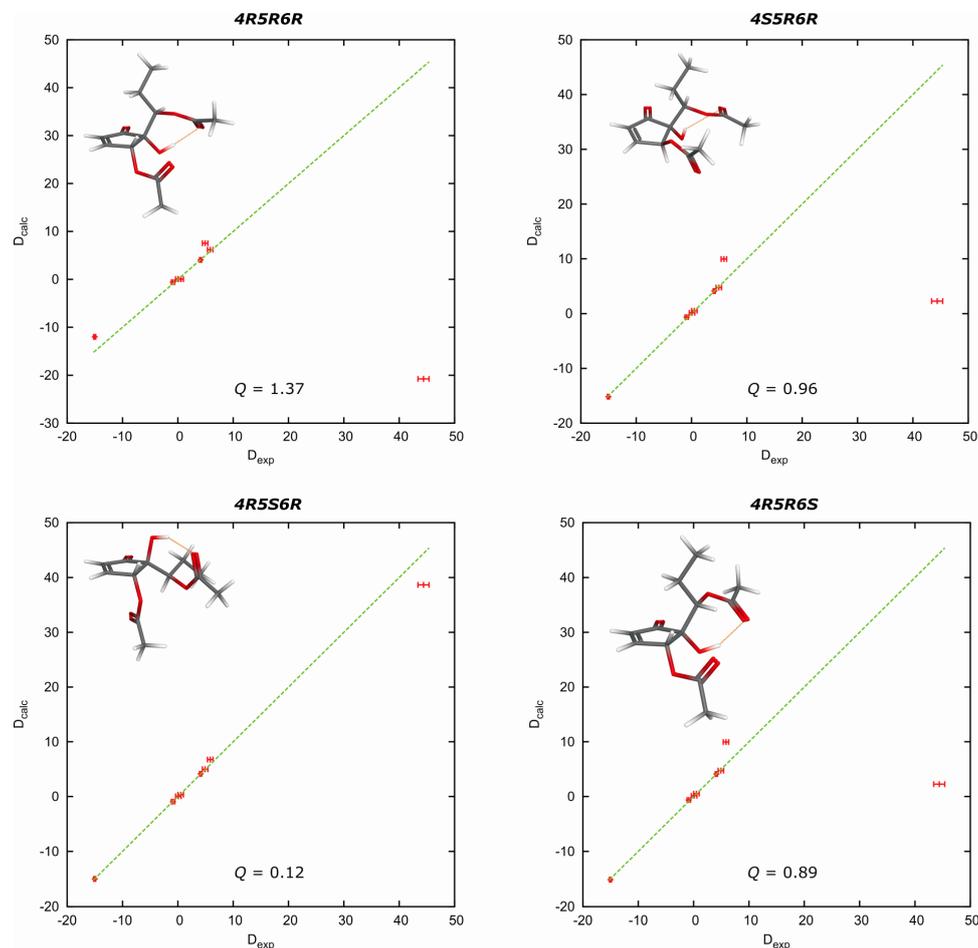
Using a modified version of the hotFCHT software,<sup>34</sup> we fitted the experimental RDCs to the structure proposals from the MM/DFT calculations for the low-energy conformers of the four mentioned diastereoisomers.

Figure 4 shows the four best-fitting geometries and their respective correlation of the experimental and back-calculated RDCs. In each case a rigid geometry is assumed, and all eight RDCs are included in the fitting process. The 4*R*,5*S*,6*R* relative configuration fits the experimental data best, as evidenced by the lowest quality factor (normalized root-mean-square deviation)  $Q = 0.12$ . Only for the 4*R*,5*S*,6*R* configuration are

couplings reproduced reasonably well, while for the other diastereoisomers, multiple couplings show large deviations from their experimental values. As the correlation is much worse for the other diastereoisomers (by a factor of 8 to 11), we can safely assign the relative configuration of all three stereogenic centers by this method: for 4,6-diacetylhydroporone A<sup>12</sup> (3) it is 4*R*,5*S*,6*R*. This corroborates the previous <sup>3/4</sup> $J$ - and NOE-based findings of a *trans* arrangement of the substituents at the 4 and 5 positions. Now however, the exocyclic stereogenic center can also be correlated to the other two.

In the case of the hydroporone 3, the one-bond RDCs are much better reproduced when using nonweighted RDCs ( $Q = 0.03$  for 4*R*,5*S*,6*R*; see Supporting Information), as is expected when reducing the relative weight of the couplings with smaller magnitude in the numerical fitting. However the discrimination of relative configurations, i.e., the differences in  $Q$  values, is much more pronounced when using properly weighted RDCs.

To cross-check if rotation along the C5–C6 bond is prevalent and thus possibly impedes the rigid model, we tried fitting the seven RDCs of the cyclopentenone ring and using the resulting alignment tensor to predict the RDC for the C6–H6 coupling. Using such a back-prediction method, García et al. were able to determine the relative configuration of jaborosalactol 24.<sup>18</sup> The tensor obtained in this way differs from the tensor using all eight RDCs only in magnitude but not in its orientation, indicating that no additional flexibility is observed. In the lowest energy geometry the OH–C5–C6–H6 torsion is in an antiperiplanar arrangement and the back-



**Figure 4.** RDC fits of all four diastereoisomers of 4,6-diacetylhydroporphone  $A^{12}$  (**3**) correlating experimental and back-calculated RDCs. The configuration 4*R*,5*S*,6*R* shows a significantly better fit with a quality factor of  $Q = 0.12$  than the other relative configurations. In the structures depicted the orange dots between the hydroxy group and the carboxyl moiety at C6 indicate a proposed interaction limiting the conformational flexibility along the C5–C6 bond.

predicted C6–H6 RDC has a value of  $37.7 (\pm 2.5)$  Hz, while the RDC is back-predicted to be  $-0.7 (\pm 5.0)$  Hz and  $-19.9 (\pm 5.0)$  Hz for the (+)- and (–)-synclinal arrangement, respectively. The antiperiplanar geometry shows an excellent agreement with the experimental value of  $44.4 (\pm 1.0)$  Hz. We attribute the prevalence of the antiperiplanar geometry to an attractive interaction similar to H-bonds between the OH proton and the carbonyl group at C6. This interaction limits the conformational flexibility along the C5–C6 bond, thereby allowing the compound to be treated as a fully rigid geometry in the RDC fit.

This assessment of the conformational preferences is certainly strongly dependent on the solvent. However in this fortunate case conformational flexibility does not impede the goal of determining the relative configuration.

In conclusion, we were able to determine the relative configuration of all three stereogenic centers in the natural

product 4,6-diacetylhydroporphone  $A^{12}$  (**3**) using one-bond ( $^1D_{CH}$ ) and long-range ( $^{2/3}D_{CH}$ ) residual dipolar couplings, where previous studies based on  $J$  couplings and NOEs could give only part of the required information. The previously proposed relative configuration of the ring carbon atom (*trans* with respect to OH and OAc) is corroborated, and the relative configuration of the exocyclic stereogenic center can now be correlated to the others. As only limited flexibility is present along the bond connecting the side chain and the cyclopentenone ring, the conformational preferences of **3** could also be studied. Using the numbering scheme of Figure 2 the relative configuration is determined as 4*R*,5*S*,6*R*.

## EXPERIMENTAL SECTION

**Materials.** The natural product, 4,6-diacetylhydroporphone  $A^{12}$  (**3**), was isolated and purified according to the literature.<sup>1</sup> For the liquid crystalline phase we used our in-house synthesized high molecular

weight poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate (PBLG) in combination with  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  as organic solvent.<sup>35,36</sup>

**NMR Sample Preparation.** For isotropic measurements a sample of 5 mg of the hygrophorone **3** in  $\sim 600 \mu\text{L}$  of  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  was prepared. Anisotropic measurements were carried out on a sample where the liquid crystalline phase was prepared directly in a 5 mm NMR tube. For that purpose 101 mg of PBLG ( $M_n = 1.67 \times 10^6 \text{ g mol}^{-1}$ , PDI = +1.42), 997 mg ( $\sim 750 \mu\text{L}$ ) of  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , and 5 mg of **3** were weighed directly into the NMR tube, which contained a capillary with  $\text{DMSO-}d_6$  to provide the lock signal and a target for shimming of the magnet. The sample was centrifuged to achieve homogeneity until the quadrupolar splitting of the solvent  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  deduced from the  $^2\text{H}$  NMR spectra was constant ( $147 \pm 2 \text{ Hz}$ ).

**NMR Measurements.** All measurements were recorded at 300 K without sample spinning on a Bruker Avance II 700US spectrometer equipped with a CP TXI 700S4 probe.

As shown by Samulski et al.,<sup>37,38</sup> the quadrupolar splitting of the deuterated solvent can be used as qualitative indicator for the alignment in the liquid crystalline (LC) phase. To ensure constant alignment conditions during NMR measurements, the stability of the LC phase was confirmed by  $^2\text{H}$  NMR spectra before and after each anisotropic measurement. The quadrupolar splitting of the solvent signal was almost constant at 147 Hz ( $\pm 2 \text{ Hz}$ ).

The total couplings ( $T$ ) and scalar coupling constants ( $J$ ) were recorded by clean in-phase (CLIP)-HSQC experiments<sup>29</sup> using an INEPT delay of 145 Hz. In the  $\omega_2$  dimension a total of 16 384 data points were sampled over a spectral width of 10 ppm to give an FID resolution of 0.43 Hz. In the  $\omega_1$  dimension 128 data points with a spectral width of 165 ppm were recorded, giving a spectral resolution of 227.88 Hz. The isotropic sample was measured with four scans, while the anisotropic sample required 256 scans per increment. The spectra were processed using  $\pi/2$  shifted sine squared window functions with zero filling by a factor of 8 in the  $\omega_2$  dimension.

The sign and the magnitude of long-range couplings  $^nT$  and  $^nJ$  were recorded by using the heteronuclear long-range coupling (HETLOC) experiment.<sup>30,31</sup> In the  $\omega_2$  dimension a total of 8192 data points were recorded, leading to an FID resolution of 0.85 Hz, and in the  $\omega_1$  dimension a total of 256 data points were recorded, leading to a resolution of 27.35 Hz. The isotropic sample was measured with 32 scans per increment and the anisotropic sample with 256 scans per increment. The spectra were processed using  $\pi/2$  shifted sine squared window functions with zero filling by a factor of 4 in the  $\omega_2$  dimension.

Couplings were measured by extracting the relevant rows of the 2D spectra, superimposing them, and shifting one of the subspectra onto the other, such that the multiplet components show maximum overlap. By repeating this procedure manually a standard deviation is estimated and used as an experimental error for  $T$  and  $J$ . RDCs and their estimated uncertainties are then calculated from  $T = J + 2D$ .

**Structure Generation and Molecular Order Tensor Calculation.** Structure models for the RDC fitting procedure were generated using conventional force-field (SYBYL, Tripos 7.0) and DFT geometry optimization methods (Gaussian 03, B3LYP/6-311+G<sup>3\*</sup>).<sup>39</sup> The side chain was truncated after the second carbon atom, to accelerate the calculations. After these first few atoms the chain should have no influence on the conformational dynamics of the five-membered ring or the relative orientation of the chain with respect to the cyclic core.

The RDC calculations were performed using a self-written module of the software hotFCHT.<sup>34</sup> The program uses singular value decomposition (SVD) to determine the alignment tensor using a given structure proposal and the experimental RDCs, following a methodology established by Losonczy et al.<sup>40</sup> Before SVD the couplings are weighted according to their magnetogyric ratios and distances (see Supporting Information).

We used the quality factor  $Q$ , as defined by Cornilescu et al.,<sup>41</sup> to evaluate the agreement between the observed and back-calculated RDCs, where a small  $Q$  factor indicates a good numerical fit.

## ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

NMR spectra in isotropic and anisotropic media, Cartesian coordinates of geometry-optimized structure proposals, and RDC fits. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*C. M. Thiele) Tel: +49 6151 16 5112. Fax: +49 6151 16 72081. E-mail: [cthiele@thielelab.de](mailto:cthiele@thielelab.de). (L. Wessjohann) Tel: +49 345 5582 1301. Fax: +49 345 5582 1309. E-mail: [ludger.wessjohann@ipb-halle.de](mailto:ludger.wessjohann@ipb-halle.de).

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully thank the analytical sciences department of Sanofi-Aventis Deutschland, Frankfurt, Germany, for measurement time on their 700 MHz NMR spectrometer. V.S., M.F., and C.M.T. acknowledge the German Research Foundation (Emmy Noether fellowship TH1115/3-1 and Research Unit FOR934 to C.M.T.), the European Research Council (ERC starting grant to C.M.T.), and the "Studienstiftung des Deutschen Volkes" (Scholarship to V.S.) for financial support.

## REFERENCES

- (1) Lübken, T.; Schmidt, J.; Porzel, A.; Arnold, N.; Wessjohann, L. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1061–1071.
- (2) Lübken, T.; Arnold, N.; Wessjohann, L.; Böttcher, C.; Schmidt, J. *J. Mass Spectrom.* **2006**, *41*, 361–371.
- (3) Umino, K.; Furumai, T.; Matsuzawa, N.; Awataguchi, Y.; Ito, Y.; Okuda, T. *J. Antibiot.* **1973**, *26*, 506–512.
- (4) Umino, K.; Takeda, N.; Ito, Y.; Okuda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1233–1238.
- (5) Baute, M. A.; Deffieux, G.; Baute, R.; Badoc, A.; Vercauteren, J.; Leger, J. M.; Neveu, A. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1419–1423.
- (6) Böttcher, B.; Thiele, C. M. Determining the Stereochemistry of Molecules from Residual Dipolar Couplings (RDCs). In *Encyclopedia of Magnetic Resonance*; John Wiley & Sons, Ltd., 2012.
- (7) Kramer, F.; Deshmukh, M. V.; Kessler, H.; Glaser, S. J. *Conc. Magn. Reson. A* **2004**, *21A*, 10–21.
- (8) Gil, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7222–7224.
- (9) Thiele, C. M.; Berger, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705–708.
- (10) Aroulanda, C.; Boucard, V.; Guibe, F.; Courtieu, J.; Merlet, D. *Chem.—Eur. J.* **2003**, *9*, 4536–4539.
- (11) Yan, J. L.; Kline, A. D.; Mo, H. P.; Shapiro, M. J.; Zartler, E. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1786–1795.
- (12) Verdier, L.; Sakhaii, P.; Zweckstetter, M.; Griesinger, C. *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 353–359.
- (13) Thiele, C. M.; Marx, A.; Berger, R.; Fischer, J.; Biel, M.; Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455–4460.
- (14) Schuetz, A.; Junker, J.; Leonov, A.; Lange, O. F.; Molinski, T. F.; Griesinger, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114–15115.
- (15) Schuetz, A.; Murakami, T.; Takada, N.; Junker, J.; Hashimoto, M.; Griesinger, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032–2034.
- (16) Farès, C.; Hassfeld, J.; Menche, D.; Carlomagno, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3722–3726.
- (17) Gil, R. R.; Gayathri, C.; Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 840–848.
- (18) García, M. E.; Pagola, S.; Navarro-Vázquez, A.; Phillips, D. D.; Gayathri, C.; Krakauer, H.; Stephens, P. W.; Nicotra, V. E.; Gil, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5670–5674.
- (19) Kummerlöwe, G.; Luy, B. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **2009**, *68*, 193–230.

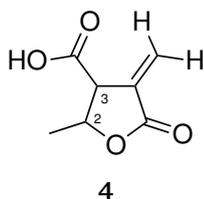
- (20) Kummerlöwe, G.; Luy, B. *TrAC Trend. Anal. Chem.* **2009**, *28*, 483–493.
- (21) Thiele, C. M.; Schmidts, V.; Böttcher, B.; Louzao, I.; Berger, R.; Maliniak, A.; Stevansson, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6708–6712.
- (22) Böttcher, B.; Schmidts, V.; Raskatov, J. A.; Thiele, C. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 205–209.
- (23) Reinscheid, U. M.; Köck, M.; Cychon, C.; Schmidts, V.; Thiele, C. M.; Griesinger, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6900–6903.
- (24) Sun, H.; d’Auvergne, E. J.; Reinscheid, U. M.; Dias, L. C.; Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Griesinger, C. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 1811–1817.
- (25) Kummerlöwe, G.; Crone, B.; Kretschmer, M.; Kirsch, S. F.; Luy, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2643–2645.
- (26) Schmidt, M.; Sun, H.; Rogne, P.; Scriba, G. K. E.; Griesinger, C.; Kuhn, L. T.; Reinscheid, U. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3080–3083.
- (27) Ge, H. M.; Sun, H.; Jiang, N.; Qin, Y. H.; Dou, H.; Yan, T.; Hou, Y. Y.; Griesinger, C.; Tan, R. X. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *18*, 5213–5221.
- (28) Berger, R.; Courtieu, J.; Gil, R. R.; Griesinger, C.; Köck, M.; Lesot, P.; Luy, B.; Merlet, D.; Navarro-Vázquez, A.; Reggelin, M.; Reinscheid, U. M.; Thiele, C. M.; Zweckstetter, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8388–8391.
- (29) Enthart, A.; Freudenberger, J. C.; Furrer, J.; Kessler, H.; Luy, B. *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314–322.
- (30) Kurz, M.; Schmieder, P.; Kessler, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 1329–1331.
- (31) Uhrin, D.; Batta, G.; Hruby, V. J.; Barlow, P. N.; Kövér, K. E. *J. Magn. Reson.* **1998**, *130*, 155–161.
- (32) Trigo-Mourino, P.; Navarro-Vázquez, A.; Ying, J. F.; Gil, R. R.; Bax, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7576–7580.
- (33) Zweckstetter, M. *Nat. Protoc.* **2008**, *3*, 679–690.
- (34) Berger, R.; Fischer, C.; Klessinger, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7157–7167.
- (35) Marx, A.; Thiele, C. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 254–260.
- (36) Marx, A.; Böttcher, B.; Thiele, C. M. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 1656–1663.
- (37) Czarniecka, K.; Samulski, E. T. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1981**, *63*, 205–214.
- (38) Poliks, M. D.; Park, Y. W.; Samulski, E. T. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1987**, *153*, 321–346.
- (39) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, Revision 6.0; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, 2003.
- (40) Losonczi, J. A.; Andrec, M.; Fischer, M. W. F.; Prestegard, J. H. *J. Magn. Reson.* **1999**, *138*, 334–342.
- (41) Cornilescu, G.; Marquardt, J. L.; Ottiger, M.; Bax, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6836–6837.

## 5.3 Behandlung von konformationeller Flexibilität bei der RDC-basierten Strukturaufklärung

Der Inhalt dieses Abschnitts ist bereits veröffentlicht:

C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, „On the Treatment of Conformational Flexibility when using Residual Dipolar Couplings for Structure Determination“, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6708–6712, DOI 10.1002/anie.200902398.

Anhand des  $\alpha$ -Methylen- $\gamma$ -butyrolactons **4** wurden verschiedene Möglichkeiten der RDC-basierten gleichzeitigen Bestimmung der Relativkonfiguration und Konformation untersucht. Das Lacton **4** wurde von BÖTTCHER und LOUZAO racemisch, aber diastereomerenrein aus der Synthese erhalten, die Relativkonfiguration der zwei stereogenen Zentren im Ring war jedoch unbekannt. Zur Messung von RDCs des racemischen Analyten wurde von THIELE als achirales Orientierungsmedium eine sog. OTTING-Phase (Pentaethylglykolmonodecylether (C<sub>12</sub>E<sub>5</sub>)/n-Hexanol/D<sub>2</sub>O)<sup>[56]</sup> eingesetzt.



In einer vorhergehenden Untersuchung<sup>[38]</sup> konnten von BERGER durch quantenchemische Rechnungen für die *trans*- wie auch für die *cis*-Konfiguration der stereogenen Zentren C2 und C3 jeweils zwei bevorzugte Ringkonformationen gefunden werden. Keine dieser Konformergeometrien konnte jedoch als einzelner Strukturvorschlag an die experimentellen RDCs angepasst werden (SCST, siehe Abschnitt 2.2). Durch Boltzmann-gewichtung der Konformergeometrien wurde rechnerisch für beide Konfigurationen

jeweils ein gemittelter Strukturvorschlag erstellt und nach der SCST-Methode an die experimentellen RDCs angepasst. Da der Qualitätsfaktor der Anpassung der *trans*-Geometrie deutlich besser war als der des *cis*-Vorschlags konnte die Relativkonfiguration auf diesem Weg bestimmt werden.

Mit den erweiterten Funktionalitäten der APME<sup>[107,142]</sup> und hotFCHT-Softwarepakete wurden in dieser Folgeuntersuchung die Ensembleanpassungen nach der MCMT- und MCST-Methode (siehe Abschnitt 2.3) zur RDC-Analyse von **4** angewendet. Für die APME-Software wurde von STEVENSSON und MALINIAK eine Methode der numerischen Anpassung der Tensorelemente unter Minimierung des Qualitätsfaktors  $q$  entwickelt. Parallel dazu wurde unter Anleitung von THIELE in der eigenen Diplomarbeit<sup>[144]</sup> eine erste Version der SVD-basierten Bestimmung der Tensorelemente entwickelt und das Lacton **4** als Testsystem der Ensembleanpassung eingesetzt.

Die Ensembleanpassungen dienen einerseits als Kreuzvalidierung der Bestimmung der *trans*-Relativkonfiguration, zum anderen als Methode zur Bestimmung der Konformerpopulationen unmittelbar aus den experimentellen RDCs. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen kommt nun nicht eine, gemittelte Struktur zum Einsatz, sondern das Ensemble sämtlicher Konformere wird als Strukturmodell an die experimentellen RDCs angepasst. Der Argumentation von DE LANGE und BURNELL folgend,<sup>[53,126,127]</sup> wurde zunächst unter Annahme einer schnelleren Umwandlung der Konformere ineinander gegenüber der Reorientierung des Moleküls ein gemeinsamer Orientierungstensor für die zwei Konformere angenommen. Die physikalisch korrekte Superposition der Konformere in dieser MCST-Anpassung wurde durch Anwendung der ECKART-Transformation<sup>[131]</sup> in ihrer Implementierung in hotFCHT gewährleistet. Durch systematische Variation der Ensemblegewichtung wurde der gesamte Populationsraum abgetastet und die Abhängigkeit des Qualitätsfaktors der RDC-Anpassung,  $q$ , von der Population der jeweiligen Konformere bestimmt.

---

Auf diese Weise konnte das Ensemble mit der besten Übereinstimmung zu den experimentellen Daten gefunden werden.

Auch die MCMT-Anpassung, die keinerlei Annahmen über die relativen Umwandlungsgeschwindigkeiten erfordert, wurde durchgeführt. Hierbei sind jedoch die Konformerpopulationen und ihre jeweiligen Orientierungstensoren mathematisch gekoppelte Größen, können also nicht unabhängig voneinander bestimmt werden. Als zusätzlicher Parameter wurde daher der GDO (engl. *generalized degree of order*, ein Maß für die Norm des Orientierungstensors)<sup>[99]</sup> herangezogen. Beide Konformere sollten ungefähr die gleiche Stärke der Wechselwirkung mit dem Orientierungsmedium zeigen. Wiederum wurde systematisch die Ensemblegewichtung variiert, in jedem Schritt für jedes Konformer ein individueller Orientierungstensor bestimmt und dessen GDO berechnet. Bei einer Auftragung der GDO-Werte gegen die Konformerpopulation wurde so das Ensemble bestimmt, bei dem die GDO-Werte der Konformere gleich waren.

Die Ensembles der MCST-Anpassung sowie der MCMT-Anpassung zeigten jeweils über den gesamten Populationsraum signifikant bessere Qualitätsfaktoren für die *trans*-Relativkonfiguration im Vergleich zur *cis*-Anordnung, so dass die Zuordnung der Relativkonfiguration bestätigt wurde. Zugleich konnte mit Hilfe der neuen Methoden aber auch die Konformerpopulationen bestimmt werden. Die Populationen der Ensembles mit der besten Übereinstimmung der zurückgerechneten und experimentellen RDCs stimmten für beide Methoden mit den aus quantenchemischen Rechnungen erhaltenen überein. Die anhand dieser Konformerpopulationen quantenchemisch berechneten skalaren Kopplungen stimmen ebenfalls mit den experimentellen Kopplungen überein. Beide Befunde belegen, dass das Konformerengleichgewicht nicht signifikant durch das Orientierungsmedium verändert wird.

Abdruckerlaubnis erteilt:

C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6708–6712, DOI 10.1002/anie.200902398. Copyright ©2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

## On the Treatment of Conformational Flexibility when Using Residual Dipolar Couplings for Structure Determination\*\*

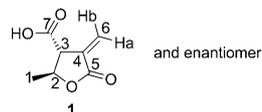
Christina M. Thiele,\* Volker Schmidts, Benjamin Böttcher, Iria Louzao, Robert Berger, Arnold Maliniak, and Baltzar Stevansson

The determination of the three-dimensional structure of organic and biomolecular compounds by NMR spectroscopy usually involves the measurement of  $^3J$  coupling constants,<sup>[1]</sup> NOEs,<sup>[2]</sup> and cross-correlated relaxation<sup>[3]</sup> to obtain information about dihedral angles, distances, and projection angles, respectively. If interconversion of conformers takes place and is fast on the NMR time scale, NMR spectroscopic parameters for flexible parts of the molecule are motionally averaged. This effect is one of the main complications in the structure determination of nonrigid molecules and often prohibits the determination of the relative configuration of organic compounds.

It has been shown that residual dipolar couplings (RDCs) can yield information complementary to that obtained from  $^3J$  coupling constants and NOE parameters also for organic compounds<sup>[4–10]</sup> and enable the assignment of relative configurations even in the presence of a limited degree of motion.<sup>[11–15]</sup> The problem of the joint treatment of an unknown configuration and conformational averaging when residual dipolar couplings are used in structure determination

has scarcely been tackled. Herein two approaches are discussed, and it is shown that even conformer populations can be obtained from experimentally determined RDCs.

The example chosen for illustration is a five-membered ring compound investigated recently by some of us. The  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone had been synthesized as single diastereoisomer,<sup>[16]</sup> the relative configuration of which (*trans*, denoted **1**, or *cis*, denoted **2**) was unknown and could not be determined by using conventional NMR spectroscopic parameters.<sup>[11]</sup> By using RDCs, however, it was possible to assign the relative configuration as *trans* (Scheme 1).<sup>[11]</sup>



**Scheme 1.** Structure of the  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone **1** with atom numbering.

The number of ring conformers of **1** is restricted to two, denoted A and B in the following. These conformers are envelope conformations, one with C2 below (A) and one with C2 above (B) the almost planar arrangement of the remaining ring atoms (see also Figure S11 in the Supporting Information).<sup>[17]</sup> In the previous study,<sup>[11]</sup> we used the transition structure between A and B as a crude approximation of the average ring conformation of **1**. Additionally, we fitted the structures of the two rigid conformers to the RDC data by using one order tensor<sup>[18,19]</sup> each. By using this method we were able to assign the relative configuration as *trans*.<sup>[20]</sup> However, we did not attempt to extract information concerning the populations of the two conformers ( $p_A$  and  $p_B$ ), which was therefore one subject of the current investigation.

The direct (residual) dipolar coupling  $D_{IS}$  between spins  $I$  and  $S$ , with magnetogyric ratios  $\gamma_I$  and  $\gamma_S$ , is given by Equation (1):<sup>[9,21]</sup>

$$D_{IS} = \left\langle b_{IS} \left( \frac{3 \cos^2 \Theta_{IS} - 1}{2} \right) \right\rangle \quad (1)$$

$b_{IS} = -\frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar}{8\pi^2 r_{IS}^3}$  is the dipole–dipole coupling constant (in Hz),  $\Theta_{IS}$  is the angle between the interspin vector and the external magnetic field, and  $r_{IS}$  is the interspin distance (which corresponds to the bond length for directly bound nuclei). The angular brackets indicate that the RDCs are averaged over both molecular tumbling and internal motion.

[\*] Dr. C. M. Thiele, Dipl.-Ing. V. Schmidts, Dipl.-Chem. B. Böttcher, Dr. I. Louzao<sup>[1]</sup>  
Clemens Schöpf Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Technische Universität Darmstadt  
Petersenstrasse 22, 64287 Darmstadt (Germany)  
Fax: (+49) 6151-16-5531  
[http://deepthought.oc.chemie.tu-darmstadt.de/cmt\\_htdocs/index.html](http://deepthought.oc.chemie.tu-darmstadt.de/cmt_htdocs/index.html)  
E-mail: cmt@punk.oc.chemie.tu-darmstadt.de

Dr. R. Berger  
Frankfurt Institute for Advanced Studies  
Johann Wolfgang Goethe Universität  
Ruth-Moufang-Strasse 1, 60438 Frankfurt (Germany)  
Prof. A. Maliniak, Dr. B. Stevansson  
Division of Physical Chemistry Arrhenius Laboratory  
Stockholm University, 10691 Stockholm (Sweden)

[\*] On leave from: Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Química, Universidad de Santiago de Compostela  
15782 Santiago de Compostela (Spain)

[\*\*] C.M.T. thanks Prof. M. Reggelin for his support, Dr. F. Delaglio for discussions in the initial stages of the project, and the Deutsche Forschungsgemeinschaft (TH1115/2-1 and Emmy Noether Programme, TH1115/3-1) for funding. R.B. acknowledges financial support by the Volkswagen Foundation as well as computer time provided by the Center for Scientific Computing (CSC) Frankfurt. I.L. thanks MEC for a FPU travel grant. This research was supported by grants (to A.M.) from the Swedish Research Council and the Carl Trygger Foundation. C.M.T. and A.M. thank Prof. Veracini for his encouragement.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200902398>.

For flexible compounds, both  $r_{IS}$  and  $\Theta_{IS}$  become conformation-dependent.<sup>[22]</sup> It is therefore necessary to examine whether the internal motion can be approximately separated from the reorientation of the molecule and how the separation of these processes can be incorporated into the analysis of RDCs. As discussed by Burnell and de Lange,<sup>[23,24]</sup> the mode of separation of reorientation and conformational interconversion depends on the timescales of the two processes. If conformational interconversion is fast relative to molecular reorientation, it is sufficient to use one common order tensor for all conformers. If reorientation and conformational interconversion occur on similar time scales, or conformational interconversion is slow relative to reorientation, one order tensor for each conformer is required.

The previously reported<sup>[11]</sup> 22 experimental RDCs were analyzed in two ways: 1) We extracted the population by superimposing the two conformers (in a physically sound way) and by determining one common order tensor; 2) we determined independent tensors for each conformer and searched for a criterion for the extraction of the conformer population. This second approach is less approximate.

The inherent assumptions are that the conformational equilibrium can be described by an ensemble of rigid conformers; thus, internal motion and reorientation are completely independent and can therefore be separated.<sup>[23,25,26]</sup> It is also assumed that the conformational equilibrium is not (significantly) shifted by the orienting medium.<sup>[27]</sup> Our observations, which seem to justify this assumption, are discussed below, first for the common-order-tensor approximation and then for the multiple-tensor approach.

The use of a common order tensor requires the physically meaningful assignment of a molecule-fixed-axis system to the various conformer structures to enable approximate separation of the internal motion and reorientation.<sup>[28]</sup> One approach is to view the structures of the conformers as vibrationally displaced from one rigid reference arrangement to which the molecular frame is attached in such a way that its origin resides at the center of mass and its axes are oriented in a predefined manner (e.g. coinciding with the principal axes of inertia). Subsequently, the molecule-fixed coordinate system is assigned to the distorted structures so as to diminish the coupling between reorientation (rotation, tumbling) and internal motion (vibration). This task is frequently encountered in theoretical rovibrational spectroscopy of rigid molecules, whereby the coupling between vibrational and rotational motion in the kinetic energy is minimized when the Eckart conditions are satisfied.<sup>[29–31]</sup> Burnell and de Lange suggested that the Eckart conditions may also be employed for the analysis of (residual) dipolar couplings<sup>[23]</sup> when conformational equilibria are approximately accounted for. This possibility has, however, apparently not been considered in more recent applications of RDCs of weakly aligned molecules.

We show herein that satisfied Eckart conditions for the superposition of conformers of **1** enable assignment of the relative configuration and even extraction of the conformer population. We used the program hotFCHT<sup>[32,33]</sup> to perform the Eckart transformation. The resulting Cartesian coordi-

nates for the two conformers of each diastereomer, *trans*-configured **1** and *cis*-configured **2**, in the Eckart system are given in the Supporting Information.

If a common order tensor  $S$  for all conformers is assumed, Equation (1) can be expressed as follows [Eq. (2)]:<sup>[34]</sup>

$$D_{IS} = \sum_{i \in \{A,B\}} \sum_{\alpha, \beta \in \{x,y,z\}} p_i b_{IS}^{(i)} \cos \theta_{\alpha}^{(i)} \cos \theta_{\beta}^{(i)} S_{\alpha\beta} \quad (2)$$

in which  $\theta_{\alpha}^{(i)}$  is the angle between the interspin vector in the  $i$ th conformer and the molecule-fixed  $\alpha$  axis ( $\alpha, \beta \in \{x, y, z\}$ ),  $p_i$  is the population of the  $i$ th conformer (with  $\sum_i p_i = 1$ ), and  $S_{\alpha\beta}$  are the (in this approach only) five linearly independent order parameters required<sup>[35]</sup> to describe the partial alignment of the molecular frame. In the study of the present compound, only the two conformers A and B were considered (i.e.  $i \in \{A, B\}$ ). This approach can, however, be readily extended to more than two conformers.

The strategy used in the analysis was to fit the experimental coupling constants collected in Table S11 of the Supporting Information to Equation (2)<sup>[36]</sup> with directional cosines taken from the previously reported energy-minimized structures computed ab initio. The order parameters were fitted, whereas the population  $p_A$  was varied systematically in small steps. In this approximation, both the order tensor and the population can be determined, and the order parameters in Equation (2) are different for every value of  $p_A$ . Numerical fitting was performed by using a computer code written in-house that minimizes the factor  $q$ , which is given by Equation (3).<sup>[37]</sup>

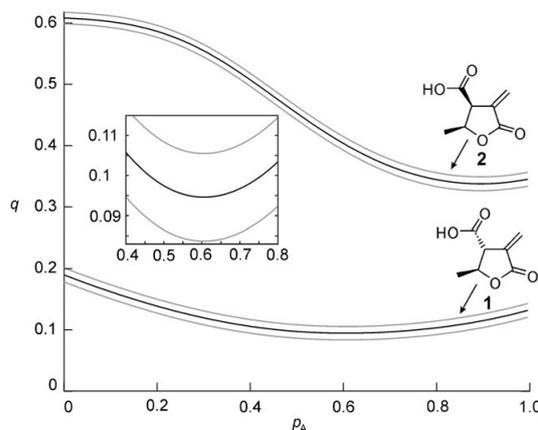
$$q = \sqrt{\frac{\sum_{I>S}^N [(D_{IS}^{\text{calc}} - D_{IS}^{\text{exp}}) / \sigma_{IS}^{\text{exp}}]^2}{\sum_{I>S}^N [D_{IS}^{\text{exp}} / \sigma_{IS}^{\text{exp}}]^2}} \quad (3)$$

in which  $D_{IS}^{\text{calc}}$  and  $D_{IS}^{\text{exp}}$  are the calculated and experimental RDCs, respectively,  $\sigma_{IS}^{\text{exp}}$  is the experimental standard deviation, and  $N$  is the number of measured RDCs. The sum runs over the various nonidentical combinations of  $I$  and  $S$ . As can be seen from Equation (3), a small  $q$  factor indicates a good numerical fit.

The same population can also be obtained by solving the system of equations with singular value decomposition (SVD),<sup>[38]</sup> as implemented in a development version<sup>[39]</sup> of hotFCHT. Nonlinear strategies would be required, however, to fit both  $\{S_{\alpha\beta}\}$  and  $p_i$  simultaneously.<sup>[15]</sup>

The population dependence of  $q$  is displayed in Figure 1. Clearly, there is no population for *cis*-configured **2** for which  $q$  is lower than for **1**. This result implies that the relative configuration can safely be assigned as *trans*. Furthermore, despite the fact that the population dependence of  $q$  is rather weak, a shallow minimum is observed for  $q$  at  $p_A = 0.6(2)$  for compound **1**, with  $q = 0.095$ .<sup>[40]</sup> Thus, an ensemble constructed from conformer A and conformer B in a 60:40 ratio fits the experimental data better than any conformer alone.

Considering the serious approximations introduced when a single order tensor is used for both conformers, it is surprising to find that the population is in excellent agreement



**Figure 1.** Population dependence of  $q$  for **1** (lower, bold line and inset) and **2**, as determined by using one common order tensor and 22 RDCs. The region around the minimum ( $p_A = 0.6(2)$  at  $q = 0.095$ ) for **1** is shown in the inset. The value in brackets and the gray lines indicate one standard deviation, as determined from 1000 Monte Carlo steps.<sup>[38,52]</sup> A cross-validation procedure is shown in Figure S14 in the Supporting Information.<sup>[40]</sup>

with the values extracted from  $J$  coupling constants in isotropic solution ( $p_A = 0.6(2)$ ; see the Supporting Information) and with the population calculated from the energy difference between the conformers as computed at the MP2 level of theory ( $p_A$  ca.0.6).<sup>[11]</sup>

A more general way to treat conformational equilibria is to use one separate order tensor for each conformer.<sup>[11,23,24]</sup> In this approach, five (linearly independent) order parameters for each conformer need to be determined<sup>[35]</sup> by using Equation (4):

$$D_{IS} = \sum_{i \in \{A,B\}} \sum_{\alpha, \beta \in \{x,y,z\}} p_i b_{IS}^{(i)} \cos \theta_{\alpha}^{(i)} \cos \theta_{\beta}^{(i)} S_{\alpha\beta}^{(i)} \quad (4)$$

in which  $S_{\alpha\beta}^{(i)}$  are the order parameters of the  $i$ th conformer (A and B in this case).<sup>[41]</sup>

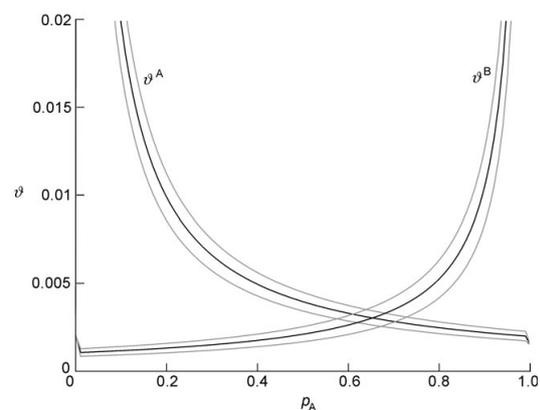
Again we assumed that a lower  $q$  factor indicates a better fit.<sup>[42]</sup> In this approach, however, the population parameter is not linearly independent of the (10) order parameters. Therefore, the value of  $q$  remains constant when the population is scanned, and constraints must be introduced to determine the populations of conformers. The population and the magnitude of the order tensor are not linearly independent fit parameters in this approach. This magnitude is usually defined as the generalized degree of order,  $\vartheta$  [Eq. (5)]:<sup>[19,43,44]</sup>

$$\vartheta^{(i)} = \sqrt{\frac{2}{3} \sum_{\alpha, \beta \in \{x,y,z\}} (S_{\alpha\beta}^{(i)})^2} \quad (5)$$

in which  $i \in \{A,B\}$  enumerates the two conformers. For the following step, we thus introduced the assumption that the

orienting media align the two conformers A and B with equal strength. This approach seems to be justified, as the interactions between the solute and the medium used in this study (pentaethylene glycol monododecylether (C<sub>12</sub>E<sub>5</sub>)/*n*-hexanol/D<sub>2</sub>O) are weak.

We require that the  $\vartheta$  value of the two conformers is equal:  $\vartheta^A = \vartheta^B$ . The population scan of the two generalized degrees of order is shown in Figure 2. The intersection of the curves yields the population of the conformational equilibrium. Since  $q_{cis} > q_{trans}$  ( $q_{cis} = 0.098(10)$  and  $q_{trans} = 0.049(10)$ ), the relative configuration can safely be assigned as *trans*. Therefore, only the *trans*-configured diastereoisomer **1** was considered.



**Figure 2.** Population dependence of the generalized degrees of order for **1**, as calculated by using 22 RDCs and one order tensor for each conformer,  $\vartheta^A$  and  $\vartheta^B$ . The gray lines indicate one standard deviation, as determined from 1000 Monte Carlo steps.<sup>[38,52]</sup> A cross-validation procedure is shown in Figure S15 in the Supporting Information.<sup>[40]</sup>

The curves intersect at  $p_A = 0.65(7)$ , which indicates that a 65:35 ratio of conformer A to conformer B is in agreement with the RDC data observed.<sup>[40]</sup> In this approach, the error in the extracted population is much smaller (one standard deviation is 0.07) than that for the single-tensor fit (one standard deviation is 0.20). Again, the value extracted from RDCs by using the multiple-conformer multiple-tensor fit is well within experimental estimates of the population determined from calculated  $J$  coupling constants, from quantum-chemical calculations, and by the multiple-conformer single-tensor fit described above. The orientations of the tensors obtained from the multitensor fit, however, do not coincide.

The drawback of the multiple-conformer multiple-tensor approach is that five order parameters<sup>[35]</sup> need to be determined for each conformer. Increased molecular flexibility (an increased number of conformers) leads to a situation in which the number of parameters that must be extracted from the analysis can clearly exceed the experimental data set, so that systems become undetermined. This factor restricts the use of this approach to moderately flexible molecules. When molecules with increased flexibility are investigated, analytical models that allow for continuous bond

rotation might be required. Three approaches that have frequently been used for the interpretation of (R)DCs are the additive potential (AP) model,<sup>[45]</sup> the maximum entropy (ME) approach,<sup>[46]</sup> and a combination of these two strategies. The last method was developed for low-order liquid crystals and is denoted APME.<sup>[47–51]</sup>

In summary, we have presented two approaches, namely, I) the use of a single effective order tensor and II) a less approximate approach in which each conformer is accounted for by an individual order tensor, for the analysis of the relative configuration and conformational equilibrium of a moderately flexible molecule, the  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone **1**. This compound exhibits two major ring conformations, and the RDCs (and other NMR spectroscopic parameters) are averaged by motion that is fast on the NMR time scale.

Both approaches enabled the simultaneous determination of configuration (*trans* in this case) and conformer population. The populations extracted for the  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone investigated in this study by both methods fit the populations obtained from (calculated) *J* coupling constants and quantum-chemical calculations very well. This good agreement also indicates that the conformational equilibrium is not shifted (at least not significantly) by the orienting medium. Another way to investigate whether or not the orienting medium influences the conformational equilibrium would be to compare data extracted from different orienting media.<sup>[26]</sup> A study of this type is currently in progress.

When the analysis is performed with a single order tensor, one has to bear in mind that the approximation made, namely, that all conformers can be described by one common order tensor, is relatively crude. We employed the Eckart conditions<sup>[23,29,31]</sup> to superimpose the individual conformers. For the molecule in this study, it seems to be reasonable to make this approximation of one common order tensor, as both the relative configuration and the conformer population could be extracted, and qualitatively the same information was obtained as in the individual-order-tensor fit.

As to the general applicability of the approaches discussed herein, the simultaneous assignment of relative configuration and conformer population is not guaranteed to be possible for other compounds, and even wrong assignments are not a priori ruled out. Methods such as sensitivity analysis or additional physically justified constraints in the multitensor approach may provide useful information and are thus under investigation.<sup>[39]</sup>

Received: May 5, 2009

Published online: August 4, 2009

**Keywords:** Eckart conditions · motional averaging · NMR spectroscopy · residual dipolar coupling · structure elucidation

- [1] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11–15.  
 [2] D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.  
 [3] B. Reif, M. Hennig, C. Griesinger, *Science* **1997**, *276*, 1230–1233.

- [4] For some recent reviews of the use of RDCs in biomolecular NMR spectroscopy, see: M. Blackledge, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2005**, *46*, 23–61; J. R. Tolman, K. Ruan, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1720–1736.  
 [5] C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705–708.  
 [6] C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibé, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 456–4539.  
 [7] L. Verdier, P. Sakhaii, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 353–359.  
 [8] C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson.* **2007**, *30A*, 65–80, and references therein.  
 [9] C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5673–5685, and references therein.  
 [10] C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403–7413.  
 [11] C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4566–4571; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455–4460.  
 [12] A. Schuetz, J. Junker, O. F. Lange, T. F. Molinski, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114–15115.  
 [13] A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2062–2064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032–2034.  
 [14] C. Farès, J. Hassfeld, D. Menche, T. Carlomagno, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3782–3786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3722–3726.  
 [15] V. M. Sánchez-Pedregal, R. Santamaría-Fernández, A. Navarro-Vázquez, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1471–1474.  
 [16] M. Biel, A. Kretsovali, E. Karatzali, J. Papamatheakis, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4065–4067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3974–3976.  
 [17] This nomenclature of course depends on the absolute configuration. Herein we refer to the structures as depicted in Scheme 1.  
 [18] The order tensor relates the laboratory frame of reference to a molecular-fixed-axis frame. The tensor accounts for averaging and is comprised of the elements  $S_{\alpha\beta}$ .  
 [19] A very instructive collection of orienting properties can be found in: F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson.* **2004**, *21A*, 10–21.  
 [20] In the meantime, we were also able to synthesize the other diastereoisomer as a racemate (in its *p*-methoxybenzyl-protected form). With both diastereoisomers in hand, the relative configuration can even be assigned on the basis of qualitative NOESY.  
 [21] Equation (1) has been modified from that given in: M. H. Levitt, *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*, Wiley, New York, **2001**, pp. 425–431. The distance  $r_{IS}$  was moved into the “averaging bracket” so that it was also possible to account for intramolecular flexibility.  
 [22] In principle,  $r_{IS}$  is also averaged by small-amplitude vibrational motion, which would require additional vibrational corrections. This motion is usually neglected when dealing with RDCs; see, however, Refs. [23,24] and references therein.  
 [23] E. E. Burnell, C. A. de Lange, *J. Magn. Reson.* **1980**, *39*, 461–480.  
 [24] E. E. Burnell, C. A. de Lange, *NMR of Ordered Liquids*, Kluwer, Dordrecht, **2003**.  
 [25] It has been noted that this approach might not be justified in all cases: A. D. Buckingham, E. E. Burnell, C. A. de Lange, *Mol. Phys.* **1969**, *16*, 299–302.  
 [26] S. Meier, M. Blackledge, S. Grzesiek, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 052204.  
 [27] So far there appears to be only one reported example of the shifting of the conformational equilibrium by the orienting medium: P. Berthault, D. Jeannerat, F. Camerel, F. A. Salgado, Y. Boulard, J.-C. P. Gabriel, H. Desvaux, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1771–1785.

- [28] A population scan (as in Figure 1) performed for arbitrarily oriented conformers by using one common order tensor (see the Supporting Information) illustrates the necessity of a physically sound transformation of coordinates.
- [29] C. Eckart, *Phys. Rev.* **1935**, *47*, 552–558.
- [30] A. Sayvetz, *J. Chem. Phys.* **1939**, *7*, 383–389.
- [31] P. R. Bunker, *Molecular Symmetry and Spectroscopy*, Academic Press, New York, **1979**.
- [32] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7157–7167.
- [33] H.-C. Jankowiak, J. L. Stuber, R. Berger, *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 234101.
- [34] Equation (2) has the same meaning as that presented in Ref. [12]. The population used in that study, however, was extracted from *J* coupling constants and was not varied.
- [35] Owing to symmetry, the number of independent order parameters can also be smaller than five.
- [36] To ensure that we had well-defined order parameters, we checked that the rank of each directional cosine matrix was five (number of order parameters) and that its condition number was sufficiently small. These criteria were fulfilled for both diastereoisomers (**1** and **2**).
- [37] For a *q* factor that does not contain experimental errors, see: G. Cornilescu, J. L. Marquardt, M. Ottiger, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6836–6837.
- [38] J. A. Losonczy, M. Andrec, M. W. F. Fischer, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson.* **1999**, *138*, 334–342.
- [39] V. Schmidts, R. Berger, C. M. Thiele, manuscript in preparation.
- [40] A cross-validation procedure was performed by removing in turn each of the 22 RDCs and performing the analysis with the remaining 21 RDCs. The results are shown in Figures S14 (common-order-tensor approximation) and S15 (multitensor approximation) in the Supporting Information.
- [41] In practice, the parameters are determined by constructing one large *S* vector containing all linearly independent order parameters in one column.
- [42] We again verified that enough independent RDCs were available by checking that the rank of the (combined) directional cosine matrix was five times the number of conformers (ten for the two conformers used in this study) and that its condition number was sufficiently small. These criteria were fulfilled for both diastereoisomers (**1** and **2**).
- [43] J. H. Prestegard, H. M. Al Hashimi, J. R. Tolman, *Q. Rev. Biophys.* **2000**, *33*, 371–424.
- [44] J. R. Tolman, H. M. Al Hashimi, L. E. Kay, J. H. Prestegard, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1416–1424.
- [45] J. W. Emsley, G. R. Luckhurst, C. P. Stockley, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1982**, *381*, 117–138.
- [46] D. Catalano, L. Di Bari, C. A. Veracini, G. N. Shilstone, C. Zannoni, *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 3928–3935.
- [47] B. Stevansson, C. Landersjö, G. Widmalm, A. Maliniak, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5946–5947.
- [48] B. Stevansson, D. Sandström, A. Maliniak, *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 2738–2746.
- [49] J. Thaning, B. Stevansson, A. Maliniak, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 044507.
- [50] C. Landersjö, B. Stevansson, R. Eklund, J. Östervall, P. Söderman, G. Widmalm, A. Maliniak, *J. Biomol. NMR* **2006**, *35*, 89–101.
- [51] J. Thaning, B. Stevansson, J. Östervall, K. J. Naidoo, G. Widmalm, A. Maliniak, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 8434–8436.
- [52] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, B. P. Flannery, *Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing*, 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, **2007**.

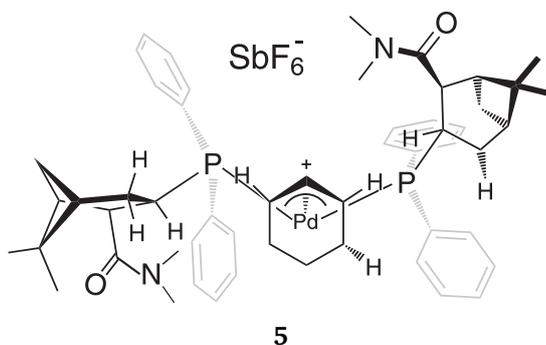


## 5.4 Bestimmung der Konformation eines reaktiven Intermediats der Pd-katalysierten allylischen Substitution

Der Inhalt dieses Abschnitts ist bereits veröffentlicht:

B. Böttcher, V. Schmidts, J. A. Raskatov, C. M. Thiele, „Determination of the Conformation of the Key-intermediate of the enantioselective Pd-catalyzed allylic substitution from Residual Dipolar Couplings“, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 205–209, DOI 10.1002/anie.200903649.

In der Gruppe von HELMCHEN wurden Katalysatorsysteme zur Pd-katalysierten allylischen Substitution entwickelt.<sup>[146,147,187]</sup> Bei Verwendung spezieller chiraler Liganden zeigt diese Reaktion eine besonders hohe Enantioselektivität. Von Studien der Konformation und Dynamik des intermediär gebildeten  $\eta^3$ -Allyl-Pd-Komplexes wurde erhofft, Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus und den Ursprung der Enantioselektivität ziehen zu können.<sup>[188]</sup>



**Abbildung 5.3.:** Bei einer Pd-katalysierten allylischen Substitutionsreaktion intermediär gebildeter  $\eta^3$ -Allyl-Pd-Komplex 5. Die Phosphinliganden sowie das Cyclohexenylsubstrat werden als isolierte Domänen zur Berechnung lokaler Orientierungstensoren<sup>[116]</sup> betrachtet.

Ausgehend von der Kristallstruktur wurden von RASKATOV mittels Kraftfeldmethoden Strukturvorschläge für energetisch niedrig liegende Konformere erzeugt. Die Koordinaten ausgewählter Komplexkonformationen wurden anschließend mit DFT verfeinert. Die Selektion möglicher Komplexkonformationen erfolgte dabei basierend auf Distanzen aus eindimensionalen PFGSE-NOE-Experimenten.<sup>[189]</sup> Komplexkonformationen, bei denen die Atomabstände deutlich über denen aus den experimentell abgeleiteten Kern-Overhauser-Verstärkungen liegen, wurden ausgeschlossen. Um zwischen den daraufhin verbleibenden drei diastereomorphen Komplexkonformationen unterscheiden zu können wurden RDCs eingesetzt. Die Präparation des reaktiven Pd-Komplexes sowie die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden von BÖTTCHER durchgeführt.

Hierzu wurden <sup>31</sup>P-entkoppelte CLIP-HSQC-Spektren<sup>[172]</sup> des enantiomerenreinen  $\eta^3$ -Allyl-Pd-Komplexes unter isotropen Bedingungen sowie in einem anisotropen PBLG/CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Flüssigkristall aufgenommen und die experimentellen RDCs mit der hotFCHT-Software an die Strukturvorschläge angepasst. Aus dem Vergleich der experimentellen und zurückgerechneten RDCs konnte eindeutig die bevorzugte Komplexkonformation bestimmt werden. Zur Untersuchung möglicher intramolekularer Flexibilität wurde darüber hinaus die Methode des Vergleichs lokaler Orientierungstensoren angewendet.<sup>[116]</sup> Hierbei wer-

---

den unabhängige Orientierungstensenoren für starre Molekülfragmente (sog. Domänen) berechnet und ihre Orientierung zueinander in Bezug gesetzt.

Diese neue Art der Datenanalyse wurde in das RDC-Modul der hotFCHT-Software implementiert. Die Domänen werden als getrennte Strukturmodelle in SCST-Anpassungen eingesetzt. Die relative Orientierung der Orientierungstensenoren wird anhand ihrer Eigenvektoren visualisiert. Durch eine Monte-Carlo-Simulation konnten aus den experimentellen Fehlern der RDCs Informationen über die Streuung der Tensorhauptachsen erhalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die zwei Phosphinliganden sowie das koordinierte Cyclohexenylsubstrat wurden als separierte Domänen definiert und in einer hotFCHT-Rechnung an die experimentellen RDCs angepasst. Die Tensororientierungen der drei lokalen Orientierungstensenoren zeigten im Rahmen des experimentellen Fehlers gute Übereinstimmung, was die relative Orientierung der Domänen bestätigt. Darüber hinaus zeigten sich für die einzelnen Domänen deutliche Unterschiede im Qualitätsfaktor der RDC-Anpassung. Die Phosphinliganddomänen zeigten eine exzellente Übereinstimmung der experimentellen und zurückgerechneten RDCs, sie verhalten sich demnach erwartungsgemäß wie starre Molekülfragmente. Die Substratdomäne hingegen zeigte eine deutlich schlechtere Korrelation, was auf konformationelle Umwandlung innerhalb des Cyclohexenylfragments hindeutet. Dies wurde bereits bei der Röntgenstrukturanalyse vermutet<sup>[147]</sup> und konnte durch theoretische Untersuchungen wie auch experimentell durch eine Ensembleanpassung unter Annahme eines gemeinsamen Orientierungstensors (MCST, siehe Abschnitt 2.3) bestätigt werden.

Das NMR-spektroskopisch abgeleitete Strukturmodell des reaktiven Intermediats **5** in Lösung kann nun als Startpunkt für weiterführende Untersuchungen genutzt werden.

Abdruckerlaubnis erteilt:

B. Böttcher, V. Schmidts, J. A. Raskatov, C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 205–209, DOI [10.1002/anie.200903649](https://doi.org/10.1002/anie.200903649). Copyright ©2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

# Determination of the Conformation of the Key Intermediate in an Enantioselective Palladium-Catalyzed Allylic Substitution from Residual Dipolar Couplings\*\*

Benjamin Böttcher, Volker Schmidts, Jevgenij A. Raskatov, and Christina M. Thiele\*

Transition-metal-catalyzed enantioselective C–C bond-forming reactions such as allylic substitution are of great importance in academic research and industrial processes.<sup>[1]</sup> In investigating the origin of the stereoselection of such a reaction knowledge about the spatial relationships between the ligand(s), the transition metal, and the substrate is a crucial step.<sup>[2]</sup> If an intermediate can be isolated, the spatial structure of the intermediate can in principle be obtained either by X-ray crystallography or NMR spectroscopy. However, it should be pointed out here that the equilibrium conformation of the intermediate does not necessarily lead to conclusive insights on reactivity and selectivity, since that depends on whether an early or late transition state is involved in the formation of the product.<sup>[3,4]</sup>

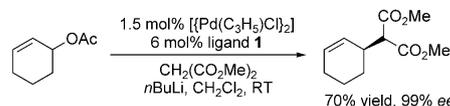
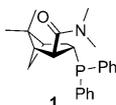
Extensive studies have been devoted to probing the origin of stereoselection in allylic substitutions with bidentate ligands, of which only few can be mentioned here.<sup>[5–14]</sup> For systems with monodentate ligands,<sup>[15–21]</sup> as is the case in the present study (see **1**), several X-ray structures of catalyst–substrate complexes exist, but to our knowledge no detailed NMR spectroscopic study in solution has yet been performed. The conformation of an intermediate complex in solution might not necessarily resemble that determined crystallographically. Furthermore, the solution conformation and in particular the dynamics of the intermediate species might be important for insight into the stereoselective step.

Unfortunately, determining the predominant conformation in solution is not always straightforward, especially if

organometallic species are considered. Conventional NMR parameters such as <sup>3</sup>J couplings and NOEs might fail either because of missing links between spins (for both <sup>3</sup>J couplings and NOEs), missing parametrizations (for <sup>3</sup>J couplings especially for organometallic species), or conformational flexibility. This was also the case for the complex described herein.

In contrast to the short-range information content of <sup>3</sup>J couplings and NOEs, residual dipolar couplings (RDCs) provide long-range structural information and can also be used to relate non-interacting spins in biomolecular<sup>[22–30]</sup> and recently also in organic compounds.<sup>[31–46]</sup>

The complex investigated here by means of RDCs was reported by Helmchen et al. to be a self-organizing palladium catalyst system bearing two monodentate ligands **1** and showing high activity and enantioselectivity in allylic alkylation reactions (Scheme 1).<sup>[47–50]</sup> As the ligands are monodentate, considerable flexibility in the corresponding substrate–catalyst complex can be expected. It is thus very important to obtain information about the conformational behavior of the catalyst–substrate complex **2** in solution.



**Scheme 1.** Enantioselective allylic alkylation as described by Helmchen et al.<sup>[47,48]</sup>

To determine the conformation in solution we first searched for possible diastereomorphous complex conformations computationally.<sup>[51]</sup> We then determined intramolecular distances from NOE measurements. Unfortunately, only six nontrivial NOE contacts could be quantified using transient one-dimensional NOE spectroscopy (Figure 1).<sup>[52,53]</sup>

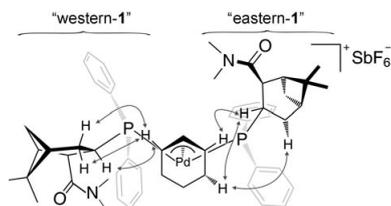
If one compares the NOE-derived distances with those obtained from computed complex conformations one cannot identify a single conformer that fits best (see Table SI3 in the Supporting Information). Thus, only a preselection of diastereomorphous complex conformations was possible on the basis of NOE data, leaving three possible conformations **A**, **B**, and **C**, which are in agreement with the NOE restraints (Figure 2). The task now was to distinguish whether the intermediate **2** displays a preference for one particular diastereomorphous complex conformation (**A**, **B**, or **C**) in solution. Alternatively, conformational flexibility could in

[\*] B. Böttcher, V. Schmidts, Dr. C. M. Thiele  
Clemens Schöpf Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Technische Universität Darmstadt  
Petersenstrasse 22, 64287 Darmstadt (Germany)  
Fax: (+49) 6151-165-531  
E-mail: cmt@puk.oc.chemie.tu-darmstadt.de  
Homepage: [http://deephthought.oc.chemie.tu-darmstadt.de/cmt\\_htdocs/index.html](http://deephthought.oc.chemie.tu-darmstadt.de/cmt_htdocs/index.html)

Dr. J. A. Raskatov  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Organisch-Chemisches Institut  
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Germany)

[\*\*] We thank Prof. G. Helmchen and Prof. M. Regglin for their support and encouragement. B.B., V.S., and C.M.T. thank the German Research Foundation for funding (TH1115/2-1 and 3-1).

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200903649>.



**Figure 1.** Catalyst–substrate complex **2** investigated and available non-trivial NOE contacts (indicated by arrows). Phenyl groups are shown in gray for clarity.

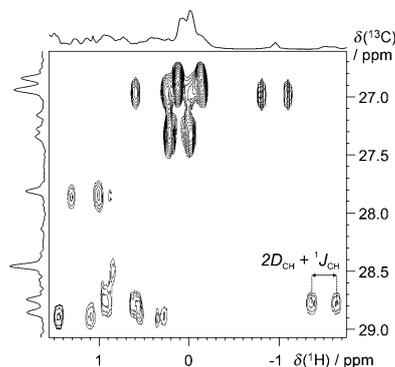
principle also lead to the interconversion between the conformers. To resolve these ambiguities, we decided to use RDCs, since they provide global information about the spatial relationship of moieties.

To obtain RDC data we needed the air- and moisture-sensitive intermediate **2** to be oriented in an anisotropic environment. At this stage two experimental features were crucial: All manipulations were performed under inert gas to prevent decomposition, and the degree of order induced had to be controlled precisely to obtain RDCs of appropriate magnitude. Both requirements were fulfilled using high-molecular-weight poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate) (PBLG) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , which we recently showed to be superior to the commercially available low-molecular-weight PBLG.<sup>[54]</sup> The sample was prepared as follows: The complex was synthesized<sup>[47–50]</sup> directly in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , which had been dried using  $\text{CaH}_2$ . This solution was added to high-molecular-weight PBLG, which had been lyophilized twice from anhydrous benzene. After preparation of the liquid-crystalline phase its stability and homogeneity and the identity of the complex was verified by  $^2\text{H}$  NMR spectroscopy (Figure SI1) and  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spectroscopy (Figure SI2), respectively. Full experimental details are given in the Supporting Information.

RDCs were extracted from CLIP-HSQC spectra<sup>[55]</sup> with additional decoupling of phosphorus in both dimensions (Figure 3). RDCs were calculated using Equation (1), where

$$D = (T - J) / 2 \quad (1)$$

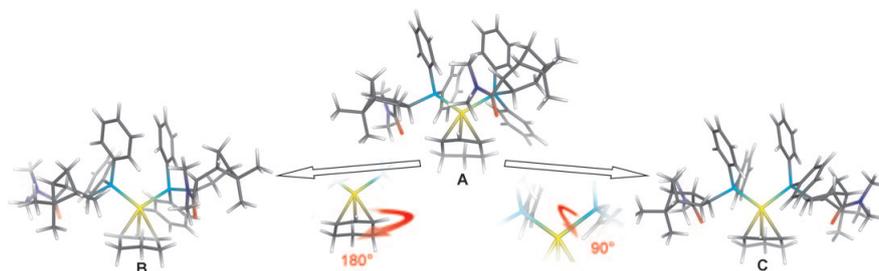
$T$  is the total coupling constant extracted from spectra of the anisotropic solution and  $J$  is the corresponding scalar coupling



**Figure 3.** Section of the CLIP-HSQC [ $^{31}\text{P}$ ] NMR spectrum of **2** in a liquid-crystalline phase consisting of 9.5 wt% PBLG/ $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  recorded at 300 K.

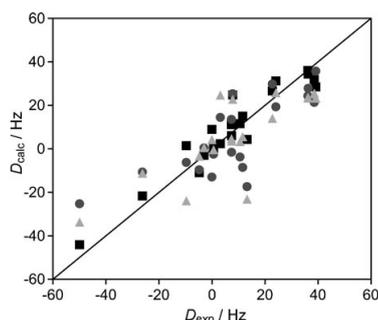
constant obtained under isotropic conditions. Assignment of the resonances was unproblematic even in the anisotropic environment, with the exception of the diastereotopic protons 58 and 59 (atom numbering is given in the Supporting Information). These are the protons at the 4-position of the cyclohexenyl ring. Given that their corresponding dipolar couplings are essentially identical, a distinct assignment is not necessary.

To investigate whether the alignment medium influences the conformational equilibrium, we compared the chemical shifts in the isotropic and anisotropic phases (see Tables SI 1 and SI 2 in the Supporting Information). Apart from a constant shift of the resonances ( $\Delta\delta = 0.6$  ppm in  $^{13}\text{C}$  and  $\Delta\delta = 1$  ppm in  $^1\text{H}$ ), these are essentially identical. Furthermore we compared long-range coupling constants determined in the isotropic phase with the corresponding coupling constants obtained in the anisotropic phase under magic angle sample spinning (MAS) conditions (Tables SI 5 and SI 6 in the Supporting Information). In this experiment the isotropic couplings are obtained in the anisotropic medium. The values obtained were essentially identical. Thus we have no indication for a conformational change induced by the liquid-crystalline phase. This is also in agreement with our recent investigation on the conformational equilibrium of an  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone.<sup>[46]</sup>



**Figure 2.** Diastereomorphous complex conformations of **2** that do not violate NOE restraints. Conformers **B** and **C** are obtained from **A** by either a  $180^\circ$  turn of the cyclohexenyl substrate (**B**) or a roughly  $90^\circ$  rotation of “eastern-1” (**C**) around the Pd–P bond with respect to conformer **A**. Atom coordinates of the equilibrium structures are given in the Supporting Information.

To distinguish between the different diastereomorphous complex conformations **A**, **B**, and **C**, the dipolar coupling data was subjected to fitting procedures using a module of hotFCHT that we had developed.<sup>[56,57]</sup> The graphical result is depicted in Figure 4. The fit for the proposed structure **A** is significantly better than that for both **B** and **C**, leading us to reject the latter ones. But with a root mean square deviation of 6.77 Hz, the fit obtained for conformer **A** is still not satisfactory. This could either indicate flexibility within the whole complex or within certain moieties.



**Figure 4.** Comparison of the measured RDCs ( $D_{\text{exp}}$ ) with the back-calculated values ( $D_{\text{calc}}$ ). Squares: **A**, circles: **B**, triangles: **C**. The complete dataset resulting from fitting procedures and experimental RDCs can be found in the Supporting Information (Table SI 7).

To gain further insight into the reasons for the rather poor fit and to find out whether **A** can serve as a good representation of the conformation of **2** in solution, we subdivided **2** into three entities in our analysis. The three moieties (“eastern-1”, “western-1”, and the cyclohexenyl fragment) on Pd were considered as discrete units, and the fitting procedure was repeated for each individual unit. As only a very limited number of RDCs is accessible for each unit (six and seven, respectively), it is especially important to ensure that the RDCs used are linearly independent. This can be done by inspecting the rank (= 5 for nonplanar fragments) and condition number of the directional cosine matrix of the alignment tensor.<sup>[28,62]</sup> The lower the condition number, the better defined the matrix, with 1 being the best possible condition number. As can be seen from Table 1, the condition numbers of the individual matrices are very low (2.5–3.7). Thus the individual order tensors can be determined reliably.

As expected, the dipolar couplings of the rigid myrthene-derived parts of ligand **1** showed excellent agreement with the back-calculated values (Table 1). The allylic domain, however, leads to a rather bad fit. This can be attributed to conformational flexibility, which was already indicated by the equal dipolar couplings of protons 58 and 59 (see above). This finding is also confirmed by the disorder of the aliphatic part of the cyclohexenyl ring in the X-ray crystal structure.<sup>[48]</sup>

Using this approach, values representing the quality of the fits are not sensitive to spatial relations of the moieties. Thus we must determine whether the flexibility of the allylic fragment is the only reason for the rather bad fit or whether

**Table 1:** Statistical analysis of measured RDCs relative to back-calculated RDCs for each moiety (treated as discrete unit).<sup>[a]</sup>

	“western-1”	“eastern-1”	Allylic ligand
$n^{[b]}$	7	6	7
RMSD <sup>[c]</sup> [Hz]	0.36	0.08	5.59
$Q^{[d]}$	0.01	0.01	0.23
$\vartheta^{[e]}$ [ $\times 10^{-3}$ ]	2.52	2.28	2.39
condition number	3.71	2.69	2.52

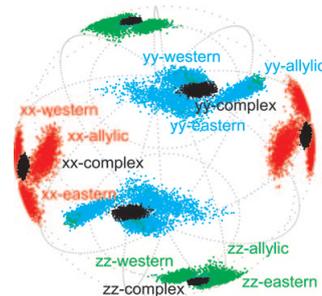
[a] For full details see the Supporting Information (Tables SI 8–SI 10). [b] Number of RDCs used. [c] Root mean square deviation. [d] Quality factor as defined by Cornilescu et al.<sup>[59]</sup> [e] Generalized degree of order:

$$\vartheta = \sqrt{\frac{2}{3} (S_{xx}^{\mu} + S_{yy}^{\mu} + S_{zz}^{\mu})}.^{[58]}$$

the relative orientation of the ligands in solution is not correctly represented by structure **A**. The generalized degree of order  $\vartheta$  for each unit (Table 1) and for the whole complex (fitting of all data to **A** leads to  $\vartheta = 2.23 \times 10^{-3}$ ) are within the same range, which indicates that there is no difference in the (timescale of the) overall motion of the fragments with respect to each other. Thus we were encouraged to compare the orientations of the individual domains for structure **A**. If the spatial relation of the fragments in the corresponding structural proposal is correct, the orientation of each alignment tensor—which we refer to as the local order tensor—must be similar to the others. The applicability of this local order tensor technique for the determination of relative configurations in small molecules was demonstrated recently.<sup>[45]</sup>

The local order tensor orientations are depicted by plotting intersections of their eigenvectors with a sphere of radius unity (Figure 5). In addition Monte Carlo simulations were used to gain information about the possible distribution of each principal vector assuming an experimental error of 3 Hz. As is evident in Figure 5, the eigenvectors of the local order tensor of each unit are almost collinear, confirming that **2** shows the same spatial orientation of the fragments in solution as that proposed in structure **A**.<sup>[60]</sup>

Knowing that the orientation of the fragments in **2** is correctly represented by **A**, we then investigated the flexibility of the cyclohexenyl ring. There are several ways to deal



**Figure 5.** Intersections of the eigenvectors of the local order tensors for **A** with a unit sphere. Note that every component is reflected at the origin of the sphere as a result of insensitivity of the order tensor to axis inversion.

with flexibility in organic compounds when using (residual) dipolar couplings.<sup>[46,57,61]</sup> The method we chose here is to superimpose conformer **A** with the allylic ligand in chairlike (**A**<sup>chair</sup> = **A**) and boatlike (**A**<sup>boat</sup>) conformations by using Eckart conditions and then performing a population scan in a multiconformer single tensor fit. The best fit corresponds to roughly 57% of **A**<sup>chair</sup> and 43% of **A**<sup>boat</sup> (see Figure SI5 and Table SI11 in the Supporting Information). This is consistent with the negligible energy differences between the two conformers, as determined by DFT calculations (Table SI12 in the Supporting Information).<sup>[51]</sup>

In summary, we have investigated by means of residual dipolar couplings the key intermediate of an enantioselective Pd-catalyzed allylic substitution, the conformation of which could not be determined by conventional NMR methods. Orientation of the sensitive intermediate was possible in high-molecular-weight PBLG. In addition to standard fitting routines, we also used local order tensors to determine the orientation of the fragments with respect to each other. In this way we determined that the solution conformation resembles structure **A**. We were also able to confirm that the cyclohexenyl ligand is flexible with almost equally populated chair- and boatlike conformations.

The determination of the conformation of the intermediate is the first step towards understanding the reactivity and enantioselectivity in this Pd-catalyzed allylic substitution. The structural information obtained in this study will now be used for thorough theoretical investigations towards the reasons for enantioselection.<sup>[50]</sup>

Received: July 3, 2009

Revised: August 20, 2009

Published online: November 26, 2009

**Keywords:** allylic substitution · conformational analysis · enantioselective catalysis · NMR spectroscopy · residual dipolar couplings

- [1] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [2] A. S. C. Chan, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 838–840.
- [3] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334–338.
- [4] J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83–134.
- [5] B. M. Trost, B. Breit, M. G. Organ, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5817–5820.
- [6] J. Sprinz, M. Kiefer, G. Helmchen, M. Reggelin, G. Huttner, O. Walter, L. Zsolnai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523–1526.
- [7] J. M. Brown, D. I. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493–4506.
- [8] B. M. Trost, B. Breit, S. Peukert, J. Zambrano, J. W. Ziller, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2577–2579; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2386–2388.
- [9] P. G. Andersson, A. Harden, D. Tanner, P.-O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 12–16.
- [10] H. C. L. Abbenhuis, U. Burckhardt, V. Gramlich, C. Koellner, P. S. Pregosin, R. Salzmann, A. Togni, *Organometallics* **1995**, *14*, 759–766.
- [11] P. V. Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265–284.
- [12] H. Steinhagen, M. Reggelin, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2199–2202; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2108–2110.
- [13] G. Helmchen, S. Kudis, P. Sennhenn, H. Steinhagen, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 513–518.
- [14] C. P. Butts, E. Filali, G. C. Lloyd-Jones, P.-O. Norrby, D. A. Sale, Y. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9945–9957.
- [15] Y. Hamada, N. Seto, H. Ohmori, K. Hatano, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7565–7568.
- [16] S. Breeden, M. Wills, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9735–9738.
- [17] T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354–362.
- [18] D. Smyth, H. Tye, C. Eldred, N. W. Alcock, M. Wills, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2840–2849.
- [19] P. Dotta, P. G. A. Kumar, P. S. Pregosin, A. Albinati, S. Rizzato, *Organometallics* **2004**, *23*, 2295–2304.
- [20] I. S. Mikhel, G. Bernardinelli, A. Alexakis, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1826–1836.
- [21] M.-N. Birkholz, N. V. Dubrovina, I. A. Shuklov, J. Holz, R. Paciello, C. Waloch, B. Breit, A. Börner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2055–2060.
- [22] N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, *278*, 1111–1114.
- [23] J. H. Prestegard, A. I. Kishore, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 584–590.
- [24] A. Bax, A. Grishaev, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 563–570.
- [25] J. H. Prestegard, C. M. Bougault, A. I. Kishore, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3519–3540.
- [26] M. Blackledge, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2005**, *46*, 23–61.
- [27] J. R. Tolman, K. Ruan, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1720–1736.
- [28] A. Annala, P. Permi, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2004**, *23*, 22–37.
- [29] G. Bouvignies, P. R. L. Markwick, M. Blackledge, *ChemPhys-Chem* **2007**, *8*, 1901–1909.
- [30] M. Getz, X. Sun, A. Casiano-Negroni, Q. Zhang, H. M. Al-Hashimi, *Biopolymers* **2007**, *86*, 384–402.
- [31] C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2007**, *30*, 65–80.
- [32] C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5673–5685.
- [33] G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2009**, *28*, 483–493.
- [34] C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705–708.
- [35] C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403–7413.
- [36] L. Verdier, P. Sakhaii, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 353–359.
- [37] C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibé, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4536–4539.
- [38] J. C. Freudenberger, P. Spiteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690–14691.
- [39] 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.
- [40] A. Schuetz, J. Junker, A. Leonov, O. F. Lange, T. F. Molinski, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114–15115.
- [41] A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2062–2064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032–2034.
- [42] C. Farès, J. Hassfeld, D. Menche, T. Carlomagno, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3782–3786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3722–3726.
- [43] R. S. Stoll, M. V. Peters, A. Kuhn, S. Heiles, R. Goddard, M. Bühl, C. M. Thiele, S. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 357–367.
- [44] C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4566–4571; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455–4460.
- [45] C. M. Thiele, A. Maliniak, B. Stevansson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12878–12879.

- [46] C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6836–6840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6708–6712.
- [47] H. Steinhagen, PhD Thesis, Universität Heidelberg **1998**.
- [48] B. Laursen, PhD Thesis, Universität Heidelberg **2005**.
- [49] G. Knühl, P. Sennhenn, G. Helmchen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1845–1846.
- [50] G. Helmchen et al., unpublished results.
- [51] Structural optimizations were performed employing the B3LYP functional and the combined basis set BS2, which consists of SDD for Pd and the 6-31G(d) basis sets for remaining atoms. See the Supporting Information for further details, relative energies, and references.
- [52] H. Hu, K. Krishnamurthy, *J. Magn. Reson.* **2006**, *182*, 173–177.
- [53] Distances can be found in Table SI1. NOESY did not provide any other information.
- [54] A. Marx, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254–260.
- [55] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314–322.
- [56] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 7157–7167.
- [57] V. Schmidts, R. Berger, C. M. Thiele, unpublished results.
- [58] For a very instructive collection of order tensor properties, see: F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2004**, *21*, 10–21.
- [59] G. Cornilescu, J. L. Marquardt, M. Ottiger, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6836–6837.
- [60] The corresponding plots for conformers **B** and **C** can be found in the Supporting Information (Figures SI3 and SI4).
- [61] E. E. Burnell, C. A. de Lange, *J. Magn. Reson.* **1980**, *39*, 461–480.
- [62] J. A. Losonczi, M. Andrec, M. W. F. Fischer, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson.* **1999**, *138*, 334–342.



---

## 5.5 Quantifizierung der Enantiodifferenzierung von (+)- und (-)-Isopinocampheol in flüssigkristallinen Phasen von PBLG und PBDG

---

Der Inhalt dieses Abschnitts ist bereits veröffentlicht:

A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, „How different are diastereomorphous orientations of enantiomers in the liquid crystalline phases of PBLG and PBDG: a case study“, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 734–740, DOI 10.1002/mrc.2454.

Eine herausragende Eigenschaft homopolypeptidischer Orientierungsmedien wie Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG),<sup>[62,66]</sup> ist ihre helikale Chiralität. Die chirale Information der Konfiguration der monomeren Aminosäure wird auf die Händigkeit der Helix übertragen. Das daraus abgeleitete flüssigkristalline Orientierungsmedium ist chiral und zeigt eine diastereomorphe Wechselwirkung mit den beiden enantiomeren Formen eines chiralen Analytmoleküls, was sich bspw. in unterschiedlichen Vorzugsorientierungen äußert (vgl. Abbildung 2.2).

Zur systematischen Untersuchung der Enantiodifferenzierung der enantiomeren Orientierungsmedien PBLG (aus L-Glutaminsäure) und PBDG (aus D-Glutaminsäure), wurden von MARX die jeweiligen Homopolypeptide einzeln sowie in nicht-racemischen Mischungen mit den Enantiomeren des Analytmoleküls Isopinocampheol (IPC) **6** untersucht. IPC ist einer der wenigen starren Naturstoffe, die in beiden enantiomeren Formen kommerziell erhältlich sind, gute Löslichkeit im Konsolvenz  $\text{CDCl}_3$  zeigen und für den aus CLIP-HSQC-Spektren<sup>[172]</sup> schnell RDCs experimentell bestimmt werden können.

Qualitativ kann die enantiodifferenzierende Eigenschaft der Polymere bereits durch unterschiedliche experimentelle RDCs von (+)-IPC in PBLG und PBDG gezeigt werden. Die Kombinationen (+)-IPC in PBLG und (-)-IPC in PBDG sind hingegen enantiomorph, zeigen also (unter sonst gleichen Bedingungen) die gleichen RDCs und können mittels NMR-Spektroskopie nicht unterschieden werden. Ebenso zeigt eine racemische Mischung aus PBLG und PBDG gleiche RDCs für (+)-IPC wie für (-)-IPC. Eine Bevorzugung der Orientierung ausschließlich eines der Enantiomere konnte nicht beobachtet werden.

Zur Quantifizierung der Enantiodifferenzierung dient der Vergleich der durch das RDC-Modul der hotFCHT-Software berechneten Orientierungen der jeweiligen Orientierungstensenoren. Wird die Orientierung des Tensors durch ein Tripel von Euler-Winkeln ( $z, y', z''$ -Konvention) beschrieben, so ist deutlich eine lineare Abhängigkeit des  $\beta$ -Werts von dem Molbruch an PBLG zu sehen. Zwischen reinem PBLG und reinem PBDG verändert sich der  $\beta$ -Wert von  $77^\circ$  zu  $82^\circ$ . Um zu überprüfen, inwiefern der geringe Unterschied im  $\beta$ -Winkel außerhalb der experimentellen Fehlergrenzen liegt, wurden analog zu LOSONCZI ET AL.<sup>[111]</sup> Monte-Carlo-Simulationen durchgeführt, bei denen in jedem Schritt randomisiert gaussverteilte Beträge zu den experimentellen Kopplungen addiert, die jeweiligen Tensoren sowie ihre Orientierung berechnet und anschließend statistisch ausgewertet wurden. Die visuelle Repräsentation der Verteilung dieser Eigenvektoren auf einer Einheitskugel als Funktion des Molbruchs an PBLG zeigt die geringe Streuung der Tensororientierungen und bestätigt somit die Signifikanz der Quantifizierung der Enantiodifferenzierung.

---

Abdruckerlaubnis erteilt:

A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 734–740, DOI 10.1002/mrc.2454.  
Copyright ©2009 John Wiley & Sons, Ltd.

# How different are diastereomorphous orientations of enantiomers in the liquid crystalline phases of PBLG and PBDG: a case study

Andreas Marx, Volker Schmidts and Christina M. Thiele\*



The orientational properties of the two enantiomers of an example compound, namely isopinocampheol [(+)- and (-)-IPC] in the two enantiomers of a liquid crystalline phase, namely Poly- $\gamma$ -benzyl-L/D-glutamate (PBLG/PBDG) with the organic cosolvent  $\text{CDCl}_3$ , were investigated. The interactions can be either enantiomorphous, leading to equal orientations and residual dipolar couplings (RDCs), or diastereomorphous, leading to different orientations and RDCs. The difference between the two diastereomorphous orientations was determined to be rather small ( $5^\circ$  in the Euler angle  $\beta$ ). Furthermore, we investigated whether one of the two diastereomorphous interactions is favored. Copyright © 2009 John Wiley & Sons, Ltd.

Supporting information may be found in the online version of this article.

**Keywords:** alignment medium; liquid crystal; residual dipolar coupling; configuration determination; NMR spectroscopy

## Introduction

NMR spectroscopy has become an indispensable tool in structure elucidation of organic compounds. The determination of their connectivity (constitution) and their spatial arrangement (configuration/conformation) is typically accomplished by a vast set of one- and multidimensional correlation experiments.<sup>[1]</sup> Despite the large portfolio of correlation experiments, the determination of the spatial structure is by far not trivial and requires accessible angular and distance information. The angular information can be provided by  $^3J$ -coupling data using the Karplus relation<sup>[2]</sup> and by cross-correlated relaxation of coupled spins,<sup>[3–5]</sup> whereas the distance information is usually provided by the nuclear overhauser effect (NOE).<sup>[6]</sup>

In the last decade residual dipolar couplings (RDCs) have gained much interest. This can be attributed to the fact that RDCs can provide both angular and distance information and contain long-range information. RDCs have proven to be valuable and complementary NMR parameters that can lift structural ambiguities, occurring when conventional NMR restraints fail.

Since RDCs are orientation-dependent interactions, an anisotropic environment must be present in order to be able to observe them. The anisotropic environment is achieved by use of so-called *orienting media*, which are typically either liquid crystalline (LC) phases<sup>[7–9]</sup> or stretched gels.<sup>[10–15]</sup> The degree of orientation of these orienting media should be small because otherwise the spectra quickly become too complex to be interpreted by the nonspecialist, impeding routine use. Water-based orienting media inducing a low degree of orientation are well known.<sup>[16–22]</sup> Organic-solvent-based orienting media with a low and tuneable degree of orientation are rather rare; nevertheless, there are numerous applications reported<sup>[23,24]</sup> dealing with differentiation of diastereotopic sites,<sup>[7,25–28]</sup> determination of

relative configuration,<sup>[11,29–32]</sup> and, more currently, also taking into account increasingly flexible structures.<sup>[33–36]</sup>

In this paper we will consider the organic-solvent-based LC phases of poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate (PBLG) and its enantiomer poly- $\gamma$ -benzyl-D-glutamate (PBDG), which are the most prominent members of  $\alpha$ -helically homopolypeptides. The major advantage of these LC phases compared to the so far available organic-solvent-based gels is their homochirality that allows differentiating between enantiomers. This forms the basis for the impressive work on enantiodiscrimination done by Courtieu and Lesot *et al.*<sup>[8,26,27,37–42]</sup> who established an analytical method based on the measurement of another anisotropic NMR parameter, namely, the *quadrupolar coupling* ( $\Delta\nu_Q$ ), for the determination of the enantiomeric excess for a broad range of organic compounds. The same group also showed that the differentiation between enantiomers is based on different average orientations of the both enantiomers.<sup>[8,37,39]</sup>

Additionally, the homochirality of the LC phases could, in principle, also allow the determination of the absolute configuration of a compound without the necessity of derivatization. To achieve this goal, the interaction of the molecule of interest and the LC phase has to be known precisely. A first, very promising result in the field of absolute configuration determination, which is based on comparison of a chiral compound of unknown configuration with chemically similar compounds of known configuration, has recently been reported by Lesot *et al.*<sup>[43]</sup>

\* Correspondence to: Christina M. Thiele, Technische Universität Darmstadt, Clemens Schöpf Institut für Organische Chemie und Biochemie, Petersenstr. 22, 64287 Darmstadt, Germany. E-mail: cmt@puk.oc.chemie.tu-darmstadt.de

Technische Universität Darmstadt, Clemens Schöpf Institut für Organische Chemie und Biochemie, Petersenstr. 22, 64287 Darmstadt, Germany

## Diastereomorphous orientations of enantiomers

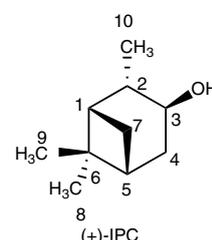
We have recently shown that the degree of orientation of (+)-isopinocampheol [(+)-IPC] in PBLG LC phases can be controlled by the volume fraction of the polymer, which in turn depends on the molecular weight of the polymer, while the orientation of (+)-IPC and hence the degree of enantiodiscrimination remains equal.<sup>[44]</sup> In order to get a better understanding about the processes involved in enantiodiscrimination and to make progress toward a method for the determination of absolute configuration, we have started a systematic investigation of the orientational properties of both enantiomers of IPC in the LC phases of PBLG, PBDG, and mixtures of PBLG and PBDG.

By combining both enantiomers of the solute with both enantiomers of the LC phase, two different interactions can be obtained with the stereochemical relations depicted in Fig. 1. The enantiomorphous interactions should lead to identical orientations and therefore also to identical dipolar couplings. For the diastereomorphous combinations, a difference in the orientation as well as dipolar couplings can be expected.<sup>[8,37,39]</sup> In this investigation we want to quantify the difference between the diastereomorphous orientations of the two enantiomers in terms of order parameters and Euler angles.

In view of the determination of the absolute configuration, we were also interested in finding out whether we can detect a favored (diastereomorphous) interaction of one enantiomer toward either PBLG or PBDG (Fig. 1b). This was initiated by the very recent results of Lesot *et al.*<sup>[42]</sup> who reported that when mixing PBLG and poly-*ε*-carbobenzyloxy-L-lysine (PCBL), solutes exhibited different affinities toward the fibers of the two different LC phases. We were thus interested whether such a difference in affinities would also be detectable for the diastereomorphous interactions of the two enantiomers of the solute with the two enantiomers of the liquid crystal (PBLG and PBDG).

## Results and Discussion

For the study of the orientational properties we used isopinocampheol (IPC) as the solute, since it is a rigid compound that provides



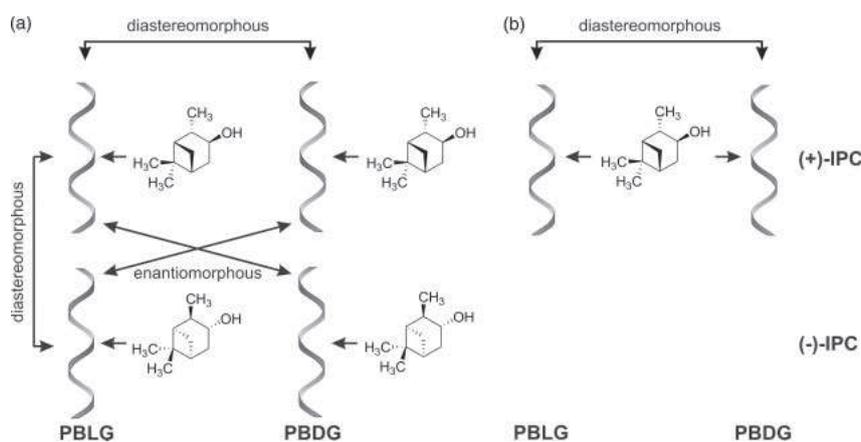
**Scheme 1.** (+)-Isopinocampheol and corresponding numbering of atoms.

a sufficiently large number of RDCs to be able to determine the order tensor reliably. All experiments were carried out slightly above the critical concentration to ensure a stable LC phase. To confirm the stability of the LC phase, a <sup>2</sup>H-spectrum was recorded right before and after every experiment. In Scheme 1 the numbering of IPC used throughout this work is given.

First, the course of the RDCs as a function of the molar fraction of PBLG will be discussed. From this, the stereochemical relations and the relative affinity of the solute toward PBLG and PBDG will be derived. The orientational properties and the direct observation of the changeover from one diastereomorphous orientations to the other will be presented thereafter. For this purpose we used the program hotFCHT<sup>[45]</sup> which is currently being extended in our group for the analysis of RDCs.<sup>[46]</sup>

## RDCs of IPC as a function of molar fraction of PBLG

In order to get highly reliable RDCs, and hence in the next step reliable orientational properties, we put big efforts to determine the RDCs to the highest achievable accuracy. We have shown<sup>[44]</sup> that the resolution of the NMR-spectra can be substantially improved by using very high molecular weight (MW) PBLG. The spectral quality and hence the resolution can even be significantly further improved by application of the CLIP/CLAP-HSQC<sup>[47]</sup> experiment (for details see Experimental Section), allowing us to determine the <sup>1</sup>D<sub>CH</sub> to an accuracy of approximately 0.2 Hz. Two

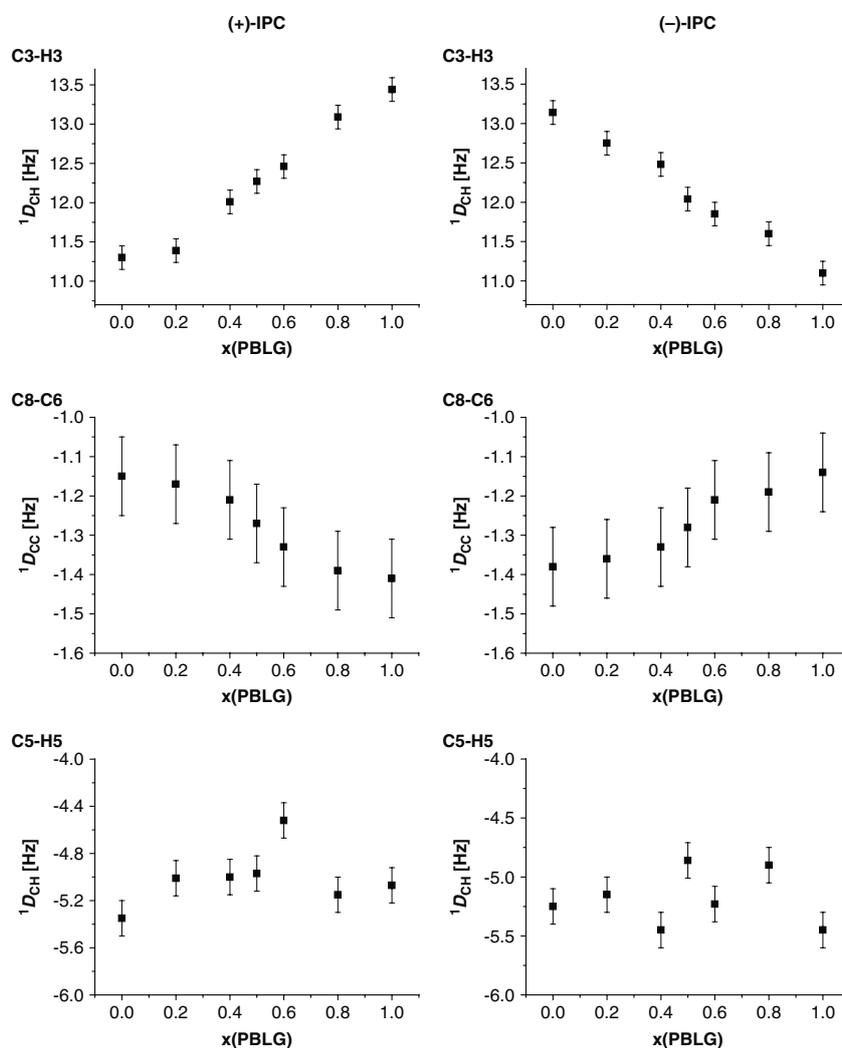


**Figure 1.** Possible stereochemical relations that can be constructed by combination of both enantiomers of IPC with PBLG and PBDG. (a) Complexes of either (+)-IPC or (–)-IPC in the pure homochiral LC phases of PBLG or PBDG. The combinations within one row or one column are diastereomorphous, e.g. (+)-IPC/PBLG and (–)-IPC/PBLG, whereas the combinations on the diagonal are enantiomorphous, e.g. (+)-IPC/PBLG and (–)-IPC/PBDG. (b) (+)-IPC in a mixed LC phase of PBLG and PBDG. Here two diastereomorphous interactions are possible.

notes should also be pointed out. First, for the mixed LC phases consisting of PBLG and PBDG, both polymers should have very similar MW. The PBLG used in this study has a number-averaged mass of  $M_n$  320 kDa with a molecular weight-distribution (MWD) of 2.20, whereas the PBDG has a number-averaged mass of  $M_n$  322 kDa with a MWD of 2.27. These polymers are as identical as possible. Furthermore, we have shown<sup>[44]</sup> that the degree of orientation is independent of the MW above  $M_n$  200 kDa, which is also the case for these polymers. Both polymers were synthesized in our laboratory according to the published procedure.<sup>[44]</sup> Second, it has been shown that even for samples with very similar composition (but not identical concentration), nonlinear effects can be present when considering anisotropic data determined in mixtures of PBLG and PBDG compared to the neat LC phases.<sup>[48]</sup> To rule out

these concentration effects, all RDCs were normalized to the value of the quadrupolar splitting of the solvent  $\text{CDCl}_3$ .

For sake of simplicity and clear presentation, we will exemplarily show the course of the RDCs graphically for selected couplings; the complete dataset of RDCs and their graphical illustration can be found in the Supporting Information. Figure 2 shows selected normalized RDCs for (+)-IPC (left column) and (-)-IPC (right column) as a function of the molar fraction of PBLG (for numbering see Scheme 1). When first considering (+)-IPC, one can see that for most RDCs the value is different for the neat LC phases of PBLG and PBDG (borders of the graphs), which is what one would expect since these interactions are diastereomorphous. This demonstrates that enantiodifferentiation is taking place. The change in the values of the RDCs in between the LC phases is



**Figure 2.** The course of selected normalized  $^1D_{\text{CH}}$  of (+)-IPC (left column) and (-)-IPC (right column) as a function of the molar fraction of PBLG (the whole dataset can be found in the Supporting Information). All couplings were determined by the CLIP/CLAP-HSQC experiment and normalized to the value of the quadrupolar splitting.

continuous and smooth and also is a direct observation of the passage from one diastereomorphous state to the other. There are also some couplings, e.g. C5-H5 in Fig. 2, where the values of the RDCs in the LC phases of PBLG and PBDG are essentially equal.

We have also determined the RDCs of (–)-IPC as a function of the molar fraction of PBLG. From a stereochemical point of view this is rather interesting since it allows us to construct enantiomorphous combinations, e.g. (+)-IPC/PBLG and (–)-IPC/PBDG, which should be indistinguishable from one another. As can be seen from the right column of Fig. 2, this is truly the case and the RDCs of (–)-IPC are mirror images of (+)-IPC. The only exception is the course of the RDCs of C2-H2 (see Supporting Info). Here the RDCs are mirror images but the magnitudes of the RDCs show a deviation of up to 1 Hz for (+)-IPC and (–)-IPC. This deviation is within the experimental error.

Beside the fact that the diastereomorphous complexes are distinguishable and give rise to different RDCs, it is also of interest to know if one of the diastereomorphous complexes is clearly favored over the other. This could be deduced from the mixed LC phases, since the solute is distributed among PBLG and PBDG. If one diastereomorphous interaction is clearly favored, the resulting value of the RDCs should be shifted toward the value of the corresponding neat LC phase. Hence the passage from one neat LC phase to the other should proceed in a nonlinear effect fashion, as was shown for two chemically different orienting media by Lesot *et al.*<sup>[42]</sup> All RDCs (see Fig. 2 and Supporting Information), which differ in value for the neat PBLG and PBDG LC phases show either a linear or a slightly s-shaped dependence on the molar fraction of PBLG. What we would have expected in the case of a favored orientation, however, would have been a deviation from the straight line to one direction only and not an s-shape. Thus, we do not have an indication for one of the diastereomorphous interaction being significantly favored. Consequently, the solute seems to be equally distributed between PBLG and PBDG (at least within experimental errors).

A second way to verify this finding is to compare the values of the RDCs of both enantiomers of IPC in the achiral LC phase of PBG with the values of the RDCs of a racemic mixture of IPC in PBG. Since in the latter case no net chiral information is present, the values of the RDCs correspond exactly to an equal distribution between both polymers. In Table 1, the determined normalized values of the RDCs are listed for the three cases given above. As can be seen, the values of the RDCs for both enantiomers of IPC do indeed coincide with the values of the RDCs of the racemic mixture of IPC (again with C2-H2 being the exception). Again, we cannot detect a significantly favored diastereomorphous interaction.

#### Orientalational properties of IPC as a function of molar fraction of PBLG

In the next step, the determined RDCs were used for the calculation of the orientational properties. Therefore, the program hotFCHT, originally developed by Berger *et al.*,<sup>[45]</sup> was extended in our group to meet the requirements for a comprehensive analysis of RDCs in terms of orientational properties and determination of uncertainties of the eigenvalues and Euler angles.<sup>[46]</sup> The Cartesian coordinates of the input geometry for hotFCHT were provided by computing the equilibrium structure of one enantiomer on the density functional theory (DFT) level by using the hybrid functional B3LYP<sup>[49]</sup> as implemented in the program Gaussian 03<sup>[50]</sup> and employing the 6-311+G(d) basis set. The other enantiomer was obtained by inverting all z-coordinates leading to an identical

**Table 1.** Overview of the determined RDCs of both enantiomers of IPC and a racemic mixture of IPC in the achiral LC phase of PBG. The uncertainties of the RDCs are approximately 0.2 and 0.5 Hz for C2-H2

Entry	x(PBLG) <sup>b</sup>	Coupling	Normalized <sup>1</sup> D <sub>CH</sub> <sup>a</sup> and <sup>1</sup> D <sub>CC</sub> in (Hz) for the following solutes		
			(+)-IPC	(–)-IPC	rac-IPC
1	0.5	C1-H1	13.6	13.6	13.6
2	0.5	C2-H2	–6.7	–5.9	–6.7
3	0.5	C3-H3	12.3	12.0	12.0
4	0.5	C4-H4 <sup>s</sup>	12.7	12.6	12.6
5	0.5	C4-H4 <sup>a</sup>	–4.2	–4.3	–4.2
6	0.5	C5-H5	–5.0	–4.9	–4.9
7	0.5	C7-H7 <sup>s</sup>	2.9	2.8	2.9
8	0.5	C7-H7 <sup>a</sup>	–16.5	–17.0	–16.9
9	0.5	C8-C6	–1.3	–1.3	–1.3
10	0.5	C9-C6	0.9	1.0	0.9
11	0.5	C10-C2	0.03	0.07	0.06

<sup>a</sup> RDCs which were normalized to the value of the quadrupolar splitting of the solvent signal.

<sup>b</sup> Molar fraction of PBLG.

<sup>c</sup> s stands for *syn* to the dimethylmethylene bridge in IPC (see Scheme 1).

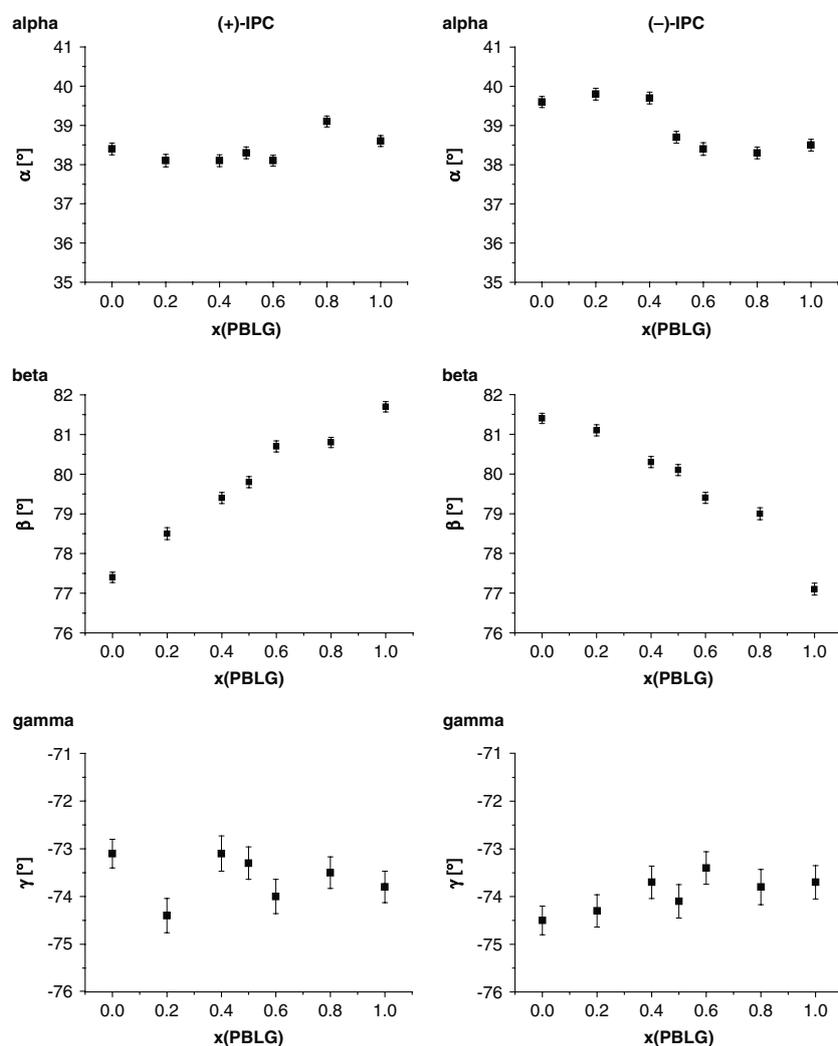
<sup>d</sup> a stands for *anti* to the dimethylmethylene bridge in IPC.

initial axis frame. The axis frame obtained by the DFT calculation was used as the initial molecular axis frame when determining the orienting tensor. Euler angles are reported as  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  rotations with respect to the molecular axis frame.

Figure 3 shows the course of the Euler angles as a function of the molar fraction of PBLG (the complete dataset that describes the orientation can be found in the Supporting Information). Interestingly, only one angle, namely the  $\beta$  angle, shows a clear dependence on the molar fraction of PBLG. The  $\alpha$  and  $\gamma$  angles remain rather constant, changing only by about 1° and showing no significant trend.

The continuous change in the  $\beta$  angle from 77° to 82° demonstrates that here really two diastereomorphous orientations are observed. We note in passing that a slight change in some RDCs, which might occur when RDCs cannot be determined as reliably as in this case, can result in an abrupt change in the orientation obtained from the fitting process. This corresponds to a second minimum of the singular value decomposition (SVD) process and is not indicative of very different orientations of the two enantiomers. Consequently, one has to determine not only the orientations of a solute in PBLG and PBDG but additionally two or more orientations of the mixed LC phases in order to rule out the possibility of comparing different local minima, when using order parameters to judge on enantiodiscrimination.

Another interesting finding is that the degree of enantiodiscrimination in terms of different orientations is rather small. The  $\beta$  angle does change only by 5° from the neat LC phases of PBLG to PBDG. In order to establish whether this is a significant change compared to the uncertainty of the value of the angle, we have implemented an error calculation routine (based on a Monte-Carlo simulation<sup>[51]</sup>) in hotFCHT allowing us to calculate the uncertainties of the eigenvalues and the Euler angles (all values are given in the Supporting Info). As can be seen from Fig. 3, the uncertainties are about one order of magnitude lower than the changes in the orientation (except for the  $\gamma$  angle). Consequently, the change of the  $\beta$  angle is significant and represents a direct observation of the crossover between two diastereomorphous



**Figure 3.** Evolution of the Euler angles as a function of the molar fraction of PBLG. The Euler angles and their corresponding uncertainties were calculated by the program hotFCHT.<sup>[45,46]</sup> For calculation of the uncertainties, a Monte-Carlo simulation based method<sup>[51]</sup> was used. Only one of the four possible orientations was chosen here for the sake of clarity.

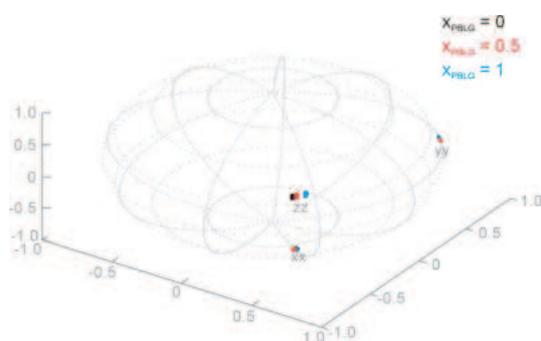
orientations. Although the changes in orientations are very small, they can nevertheless be determined reliably.

Beside the Euler angles, which are usually used to represent the solutes' orientation in the LC phase, we have also looked at the course of the eigenvectors of the Saupe matrix. In Fig. 4 the eigenvectors of the Saupe matrix for (–)-IPC are graphically illustrated for three different molar fractions of PBLG. As can be seen, the behavior of the eigenvectors are consistent with the behavior of the Euler angles. Firstly, the eigenvectors are well defined since their distribution on the surface of a unit sphere, which corresponds to the uncertainty of the vector, is rather small. Secondly, only the values of the eigenvector of the  $S_{zz}$ -component do change significantly, while the eigenvectors for  $S_{yy}$  and  $S_{xx}$  stay practically constant for all molar fractions. In

the  $z',z''$ -convention of the Euler angles, this would result in a change of the *beta* angle only. Thirdly, the eigenvectors of the  $S_{zz}$ -component differ only slightly for the different diastereomorphous interactions, indicating that the change in the orientations is small.

## Conclusion

We have investigated the course of the RDCs of both enantiomers of IPC as a function of the molar fraction of PBLG. The stereochemical relations that can be constructed from the set (+)-IPC, (–)-IPC, PBLG, and PBDG showed consistent behavior. The diastereomorphous combinations gave rise to different RDCs while the enantiomorphous combinations, e.g. (+)-IPC/PBLG and (–)-IPC/PBDG, were indistinguishable.



**Figure 4.** Graphical illustration of the eigenvectors of the Saupe matrix for (–)-IPC for three molar fractions of PBLG. The intersections of the eigenvector with a sphere of radius unity are depicted. The uncertainties of the eigenvectors were determined by the Monte-Carlo-based method. For the sake of clarity, one of the four possible orientations is depicted here.

The RDCs observed can be divided into two groups, one group where the values of the RDCs differ for the neat LC phases of PBLG and PBDG and another group where the values of the RDCs remain rather constant. For the first group, the RDCs showed either linear dependence on the molar fraction of PBLG or a slightly s-shaped dependence. We do not see a 'nonlinear effect' behavior, however, which we would have expected in the case of one diastereomorphous interaction being clearly favored. Thus we cannot detect a preference of one diastereomorphous interaction, e.g. (+)-IPC/PBLG or (+)/PBLG. This result was further confirmed by comparison of the RDCs of (+)-IPC and (–)-IPC in the achiral LC phase of PBG (50% PBLG and 50% PBDG) with the RDCs of a racemic mixture of IPC in PBG.

In order to get a quantitative measure for the differentiation of the enantiomers in terms of different orientations, the orientational properties of (+)-IPC and (–)-IPC were calculated by using the program hotFCHT. Interestingly, the difference between the two diastereomorphous orientations of, e.g. (+)-IPC/PBLG and (+)-IPC/PBDG is very small. There is only one Euler angle ( $z, y', z''$  convention), namely the *beta* angle that shows a clear linear dependence on the molar fraction of PBLG, while the other two Euler angles remain constant. Since the effect is rather small, the uncertainties of the Euler angles were determined, showing that the changes in the *beta* angles are significant and hence are a direct observation of the transition between the two diastereomorphous orientations.

## Experimental

### Preparation of NMR samples

The LC phases were prepared directly in the NMR tube (5 mm o.d.). A total amount of 50 mg polymer (for exact composition see Supporting Information) and 30 mg of IPC were weighted directly into the NMR tube, which contained a DMSO- $d_6$  capillary to provide the lock signal. After adding the solvent CDCl<sub>3</sub>, the polymer was allowed to dissolve overnight and the sample centrifuged back and forth until the <sup>2</sup>H-signals were sharp and the line widths constant.

### NMR experiments

All spectra of IPC in isotropic and oriented samples were recorded on a 500 MHz spectrometer (Bruker DRX-500) with a triple resonance inverse probe equipped with a z-gradient. All measurements were carried out without sample spinning at 303 K unless otherwise stated. The total coupling constants (<sup>1</sup>T) and scalar coupling constants (<sup>1</sup>J) were measured by  $\omega_2$  coupled CLIP- and CLAP-HSQC<sup>[47]</sup> experiments with the following phase cycle:  $\phi_1 = x, -x$ ,  $\phi_2 = 4(x), 4(-x)$ ,  $\phi_3 = x, x, -x, -x$ ,  $\phi_{rec} = x, -x, -x, x$ . An INEPT delay corresponding to 145 Hz was used. A total of 8 k data points were sampled in the direct dimension over a spectral width of 8 ppm to give an FID resolution of 0.48 Hz. In the indirect dimension 256 data points were sufficient to prevent signal overlap. The spectra were processed using an exponential window function with 1 Hz line broadening and zero filling by a factor of 2 to give a digital resolution of 0.24 Hz in the direct dimension. In the indirect dimension, a  $\pi/2$  shifted sine squared window function and zero filling by a factor of 4 was applied.

### Calculation of orientational properties

The orientational properties were calculated by using the program hotFCHT.<sup>[45,46]</sup> Therefore, the scalar coupling (<sup>1</sup>J) and the total coupling (<sup>1</sup>T) constants as well as the coordinates of IPC were provided as an input. The dipolar couplings used for the determination of the orientational properties were calculated by using  $T = J + 2D$ . The normalized RDCs were calculated from the measured RDCs according to  $D_{norm} = (D_{meas}/\Delta\nu_Q) \times 216$ . For the methyl groups, the measured <sup>1</sup>D<sub>CH</sub> was converted to the corresponding <sup>1</sup>D<sub>CC</sub> according to the literature,<sup>[52]</sup> only the latter was used for the determination of the order tensor. All uncertainties were calculated using a Monte-Carlo simulation<sup>[51]</sup> with sufficient steps to achieve convergence of the Saupe values and Euler angles. For our systems, these simulations required about 1500 steps until the change in the standard deviation was less than 1%. Contrary to Losonczy *et al.*<sup>[53]</sup> we do not exclude steps from the averaging, for which the back-calculated RDCs do not fall within the experimental errors.

### Supporting information

Supporting information may be found in the online version of this article.

### Acknowledgements

We want to thank Dr Robert Berger and his group for the support and help in extending the program hotFCHT for the analysis of RDCs. Michael Reggelin is acknowledged for his support. A.M. and C.M.T. acknowledge the Fonds der Chemischen Industrie (Kekulé fellowship) and the DFG (TH1115/1–1) for financial support.

### References

- [1] a) T. D. W. Claridge, *High-Resolution NMR-Techniques in Organic Chemistry*, 2nd Ed., Elsevier, Amsterdam, **2009**; b) G. Bifulco, P. Dambrosio, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3744.
- [2] (a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11; (b) C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. De Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
- [3] B. Reif, M. Hennig, C. Griesinger, *Science* **1997**, *276*, 1230.
- [4] S. Ravindranathan, X. Feng, T. Karlsson, G. Widmalm, M. H. Levitt, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1102.

- [5] B. Reif, H. Steinhagen, B. Junker, M. Reggelin, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1903.
- [6] (a) F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5250; (b) D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis* (2nd edn), Wiley-VCH: New York, **2000**.
- [7] C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403.
- [8] A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Pechine, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652.
- [9] C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, *6*, 281.
- [10] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2004**, *43*, 1092.
- [11] J. C. Freudenberger, P. Spitteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690.
- [12] B. Luy, K. Kobzar, S. Knor, J. Furrer, D. Heckmann, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6459.
- [13] J. C. Freudenberger, S. Knör, K. Kobzar, D. Heckmann, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2005**, *44*, 423.
- [14] P. Haberz, J. Farjon, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2005**, *44*, 427.
- [15] G. Kummerlöwe, J. Auernheimer, A. Lendlein, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6080.
- [16] N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, *278*, 1111.
- [17] M. R. Hansen, L. Mueller, A. Pardi, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **1998**, *5*, 1065.
- [18] J. H. Prestegard, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **1998**, *5*, 517.
- [19] H.-J. Sass, G. Musco, S. J. Stahl, P. T. Wingfield, S. Grzesiek, *J. Biomol. NMR* **2000**, *18*, 303.
- [20] R. Tycko, F. J. Blanco, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9340.
- [21] M. Ruckert, G. Otting, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7793.
- [22] K. Fleming, D. Gray, S. Prasannan, S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5224.
- [23] C. M. Thiele, *Conc. Magn. Reson. Part A* **2007**, *30A*, 65.
- [24] C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *24*, 5673.
- [25] C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705.
- [26] D. Merlet, A. Loewenstein, W. Smadja, J. Courtieu, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 963.
- [27] C. Aroulanda, D. Merlet, J. Courtieu, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12059.
- [28] D. Merlet, J. W. Emsley, J. Jokisaari, J. Kaski, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 4918.
- [29] 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.
- [30] A. Mangoni, V. Esposito, A. Randazzo, *Chem. Commun.* **2003**, *1*, 154.
- [31] R. R. Gil, C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 840.
- [32] C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibé, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4536.
- [33] C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455.
- [34] A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032.
- [35] C. Farès, J. Hassfeld, D. Menche, T. Carlomagno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3722.
- [36] A. Schuetz, J. Junker, A. Leonov, O. F. Lange, T. F. Molinski, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114.
- [37] P. Lesot, Y. Gounelle, D. Merlet, A. Loewenstein, J. Courtieu, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 14871.
- [38] I. Canet, J. Courtieu, A. Loewenstein, A. Meddour, J. M. Pechine, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6520.
- [39] P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, J. Emsley, T. T. Rantala, J. Jokisaari, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 5719.
- [40] M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Chem. Commun.* **2000**, *13*, 1113.
- [41] P. Lesot, M. Sarfati, J. Courtieu, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1724.
- [42] P. Lesot, O. Lafon, C. Aroulanda, R. Y. Dong, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4082.
- [43] L. Ziani, P. Lesot, A. Meddour, J. Courtieu, *Chem. Commun.* **2007**, 4737.
- [44] A. Marx, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254.
- [45] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7157.
- [46] V. Schmidts, R. Berger, C. M. Thiele (manuscript in preparation).
- [47] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314.
- [48] C. Canlet, D. Merlet, P. Lesot, A. Meddour, A. Loewenstein, J. Courtieu, *Tetrahedron: Asym.* **2000**, *11*, 1911.
- [49] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
- [50] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, *Gaussian 03, revision C.02*, Gaussian: Wallingford, CT, **2004**.
- [51] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, B. P. Flannery, *Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing* (3rd edn), Cambridge University Press: **2007**.
- [52] L. Verdier, P. Sakhaii, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 353.
- [53] J. A. Losonczi, M. Andrec, M. W. F. Fischer, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson.* **1999**, *138*, 334.



## 5.6 Quantifizierung der Enantiodifferenzierung von Isopinocampheol und Strychnin in neuartigen helikal chiralen Polyacetylenen

Der Inhalt dieses Abschnitts ist bereits veröffentlicht:

N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, „Polyacetylenes as enantiodifferentiating alignment media.“, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 8334–8338, DOI 10.1002/anie.201201891.

Neben der Klasse der Homopolypeptide bilden, neben anderen, auch seitenkettenstabilisierte Polyacetylene lyotrop flüssigkristalline Phasen in gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.<sup>[190]</sup> Von MEYER und KRUPP wurden Polymere basierend auf einem Polyacetylenrückgrat und Seitenketten aus einem aromatischen Linker, einer Helix-stabilisierenden Aminosäure sowie einem löslichkeitsvermittelnden Alkylrest synthetisiert und auf ihre Eigenschaften als Mesogen untersucht.<sup>[77,191]</sup> Die Chiralität der Aminosäure bestimmt auch im Fall der Polyacetylene die Händigkeit der Helix – hier befindet sich das stereogene Zentrum jedoch nicht im Polymerrückgrat, sondern in der Seitenkette. Das flüssigkristalline Orientierungsmedium sollte demnach Enantiodifferenzierung zeigen. Dies wurde in verschiedenen enantio- und diastereomorphen Kombinationen von (+)- und (-)-IPC **6** sowie Strychnin **7** mit Polymeren auf Basis von L- bzw. D-Valin untersucht.

Über das bereits in Abschnitt 5.5 diskutierte Vorgehen hinaus wurde nach einer geeigneten Methode gesucht, die von der hotFCHT-Software berechneten Orientierungen der Orientierungstensen quantitativ zu vergleichen. Von SASS ET AL.<sup>[59]</sup> wurde hierfür das sog. generalisierte Skalarprodukt (GSP) bzw. der generalisierte Winkel  $\cos \beta$  (GCB) vorgeschlagen. In Analogie zum Kosinus zwischen zwei dreidimensionalen Vektoren wird nach Gleichung (5.1) der Kosinus zwischen zwei Orientierungstensen  $\mathbf{S}^{(1)}$  und  $\mathbf{S}^{(2)}$  berechnet und dient als Maß der Unterschiedlichkeit der Orientierungen dieser Tensen. Da die Orientierungstensen jeweils fünf unabhängige Tensorelemente aufweisen, wird häufig auch vom „5D“-Winkel gesprochen.<sup>[135]</sup>

$$\cos \beta = \frac{\langle \mathbf{S}^{(1)} | \mathbf{S}^{(2)} \rangle}{|\mathbf{S}^{(1)}| |\mathbf{S}^{(2)}|} \quad (5.1)$$
$$\langle \mathbf{S}^{(1)} | \mathbf{S}^{(2)} \rangle = \sum S_{ij}^{(1)} S_{ij}^{(2)} \quad |\mathbf{S}| = \sqrt{\langle \mathbf{S} | \mathbf{S} \rangle} = \sqrt{\sum S_{ij} S_{ij}}$$

Ein Wert  $\cos \beta = 1.0$  entspricht demnach der Kollinearität der Tensen, wobei der Wert  $\cos \beta = 0.0$  die größtmögliche Verschiedenheit der Tensororientierungen anzeigt. Bezogen auf Enantiodifferenzierung bedeutet Kollinearität daher keinerlei Unterschied der Vorzugsorientierung eines chiralen Analyten in zwei enantiomeren Medien, wohingegen  $\cos \beta = 0.0$  für besonders ausgeprägte Enantiodifferenzierung steht. Zu diesem Zweck wurde eine von hotFCHT unabhängige Software, genannt *comparetensors*, in C++ programmiert. Die Software liest automatisiert die Ausgabedateien mehrerer hotFCHT-Rechnungen ein und berechnet paarweise Ähnlichkeitsmaße der Tensororientierungen.

Anhand dieser Winkel konnten sowohl die exzellente Reproduzierbarkeit der Tensororientierungen bei verschiedenen Polymerpräparationen wie auch die erwartete Übereinstimmung der Tensororientierungen der enantiomorphen Kombinationen gezeigt werden. Die Enantiodifferenzierung der diastereomorphen

---

Kombinationen liegt für IPC mit Werten von  $\cos \beta = 0.42$  bis  $0.03$  deutlich über der des PBLG ( $\cos \beta = 0.99$ )<sup>[74]</sup> – z.T. nahe der maximal möglichen Differenzierung. Die Enantiodifferenzierung für Strychnin ist zwar viel schwächer ausgeprägt ( $\cos \beta = 0.97$ ), zeigt aber die breite Anwendbarkeit dieses neuartigen chiralen Orientierungsmediums in der Strukturaufklärung.

Abdruckerlaubnis erteilt:

N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 8334–8338, DOI 10.1002/anie.201201891. Copyright ©2012 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

## Polyacetylenes as Enantiodifferentiating Alignment Media\*\*

Nils-Christopher Meyer, Alexis Krupp, Volker Schmidts, Christina M. Thiele, and Michael Reggelin\*

The availability of residual dipolar couplings (RDCs) measured in weakly aligned media has had a major impact on the structural characterization of dissolved (chiral) molecules by NMR spectroscopy.<sup>[1]</sup> This has been and still is especially true for biomacromolecules<sup>[2]</sup> but more recently, the field has seen a rapidly increasing interest in the application of RDCs to solve structural problems for small molecules, too.<sup>[1c,3]</sup> This, at first sight surprising fact, is by no means a back-extension, because the molecules under investigation pose problems being absent in the above-mentioned biopolymers. In contradiction to the latter many small molecules contain stereogenic units of unknown relative and absolute configuration. Given the fact that configurational analysis is always a problem of conformational analysis at the same time, the simultaneous treatment of both structural aspects is a necessity to solve the stereochemical problem exhaustively.<sup>[4]</sup>

With the advent of RDCs as a new NMR parameter containing distance and angle information the scope of NMR-based stereochemical analysis has been broadened considerably. This is mainly because of the fact that RDCs deliver conformationally relevant information without the need for parametrization as is the case for the evaluation of scalar couplings.<sup>[5]</sup> Moreover, RDCs are global parameters not relying on short-range interactions like cross-relaxation (nuclear Overhauser effect, NOE)<sup>[6]</sup> or cross-correlated relaxation.<sup>[7]</sup>

A precondition for the measurement of RDCs, as anisotropic NMR parameters, is to partially orient the analyte with respect to the magnetic field (weak alignment: RDC amounts approximately  $10^{-3}$  of the maximum dipolar coupling). This can be done either by stretched polymer gels (SAG = strain-induced alignment in a gel) or by dissolving the compound in a lyotropic liquid-crystalline (LLC) phase.<sup>[3a,b,1]</sup> In the last years considerable progress has been made in the field of these orienting or alignment media especially for

typical organic molecules being insoluble in water. On the other hand if the determination of the absolute configuration of a chiral, nonracemic water-insoluble compound is the goal of the investigation, it is necessary to orient the analyte in an enantiodifferentiating manner. This in turn is possible only if the alignment medium is itself chiral and of uniform configuration. The number of media fulfilling these criteria is still extraordinary small.<sup>[1e]</sup> As far as chiral LLC phases are concerned, only the homopolypeptide-based LLC phases derived from poly- $\gamma$ -benzyl-L-DL-glutamate (PBLG/PBDG), poly- $\gamma$ -ethyl-L-glutamate (PELG/PEDG), and poly- $\epsilon$ -carboxybenzoyl-L-DL-lysine (PCBL/PCBDL)<sup>[8]</sup> as well as a recently introduced polyguanidine<sup>[9]</sup> are known to meet the described needs. Moreover, Luy and co-workers have shown that gelatin cross-linked by accelerated electrons (e<sup>-</sup>-gelatin) allows for the distinction of enantiomers in DMSO and DMSO/D<sub>2</sub>O mixtures at temperatures up to 60 °C.<sup>[10]</sup>

Despite our encouraging results with the polyguanidines,<sup>[9]</sup> we decided to look for alternative helically chiral polymers capable of forming LLC phases. This decision was driven by a number of drawbacks associated with the polyguanidines. First of all the linewidths of the NMR signals from the analyte are rather large which hampers a precise determination of RDCs. Furthermore, the induced alignment is too strong which may lead to strong coupling artifacts. Finally, the purification of the noncrystalline carbodiimide monomers suffers from decomposition during chromatography.

Within the family of helically chiral polymers<sup>[11,12]</sup> the amino-acid-stabilized polyisocyanides<sup>[13]</sup> and polyacetylenes<sup>[14]</sup> look most promising. Both polymer types are known to form LLC phases<sup>[13c,d,14f,g,h]</sup> in a number of organic solvents and they are characterized by large persistence lengths<sup>[13d,14h]</sup> (depending on the solvent) which should reduce the critical concentration for the phase transition.<sup>[15]</sup> Moreover, the synthesis of the corresponding monomers is straightforward and their transition-metal-induced polymerization works efficiently with a high tolerance for functional groups.<sup>[14e,16]</sup> In this contribution we would like to describe the suitability of the valine-derived polyacetylene **p1** and its enantiomer **p2** as alignment media.

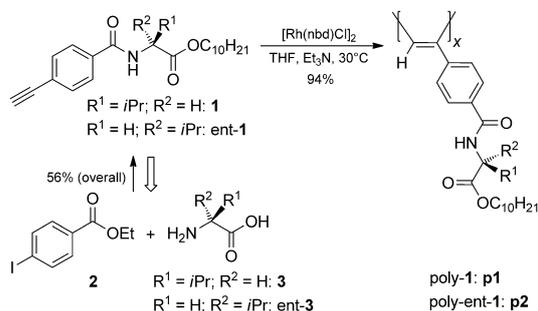
The synthesis of monomer **1** was achieved in three steps starting from 4-iodobenzoic acid ethyl ester **2** and valine **3** (Scheme 1; for a detailed description see the Supporting Information).<sup>[17]</sup>

According to the work of Okoshi and Yashima<sup>[14f,18]</sup> the polymerization of **1** was initiated by [Rh(nbd)Cl]<sub>2</sub> delivering polymer **p1** as a yellow solid (nbd = norbornadiene). This polymerization reaction was repeated three times whereby a total of four different polymer samples (**p1a**, **p1b**, **p1c**, and

[\*] Dipl.-Chem. N.-C. Meyer, Dipl.-Ing. A. Krupp, Dipl.-Ing. V. Schmidts, Prof. Dr. C. M. Thiele, Prof. Dr. M. Reggelin  
Technische Universität Darmstadt  
Clemens Schöpf Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Petersenstrasse 22, 64287 Darmstadt (Germany)  
E-mail: re@punk.oc.chemie.tu.darmstadt.de  
Homepage: deepthought.oc.chemie.tu-darmstadt.de

[\*\*] The authors would like to thank the German Research Council (DFG) for the funding of the Research Unit FOR 934 (grant numbers RE 1007/7-1 and TH 1115/3-1).

Supporting information for this article, including experimental details for the monomer, polymer, the phase preparations, and the sample compositions as well as the definitions of the tensor comparison sets and the tensor calculations, is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201201891>.

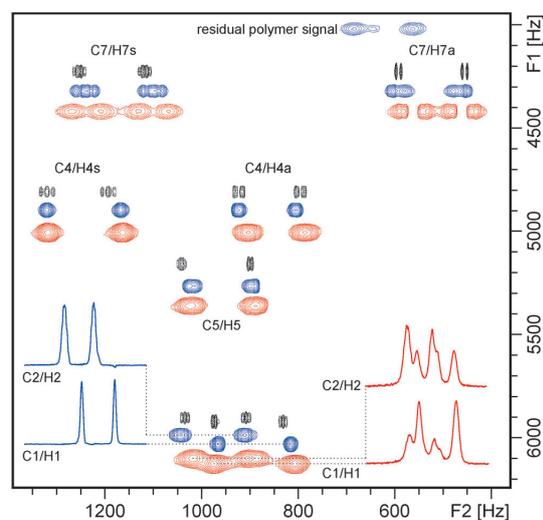


**Scheme 1.** Synthesis and polymerization of monomer **1**.

**p1d**) were obtained (see Table S11 in the Supporting Information). The polymerization of **ent-1** delivered polymer **p2** (two preparations: **p2a**, **p2b**) which is not exactly the enantiomer of **p1** (different molecular weight, different polydispersity) but can be treated as such to a good approximation. Since it is known from the literature that the polymerization of monosubstituted acetylenes by rhodium complexes yield *cis*–*trans*oidal backbone conformations,<sup>[19]</sup> we expect this to be the case for **p1** and **p2**, too. Moreover, the polymers exhibit a strong induced circular dichroism related to the  $\pi$ – $\pi^*$  transitions of the conjugated backbone indicating their preferred one-handed helical structure (see Figures S11 to S16 in the Supporting Information). As expected, the circular dichroism (CD) spectra of the different **p1** preparations closely resemble those spectra of the L-alanine-derived polymer investigated by Yashima et al.<sup>[14f,h,j]</sup> and the L-valine-derived octyl ester studied by Tang et al.<sup>[20]</sup> From AFM studies of the former<sup>[21]</sup> it was deduced that this polymer forms right-handed helices in chloroform solutions which, together with the CD data, entails that this is also true for **p1a–d**. Interestingly, because of a slight modification of the preparation procedure, **p1a** and **p1d** differ from the other two **p1** polymer samples with respect to molecular weight and polydispersity (see Table S11 in the Supporting Information). Since **p1a** displayed the highest molecular weight, we started our investigations with this polymer.<sup>[8]</sup>

As expected from the work of Yashima<sup>[14f]</sup> **p1a** forms a LLC phase starting at about 18% (w/w) in chloroform. The phase transition was monitored by observing the quadrupolar splitting of the deuterium signal of the deuterated solvent accompanied by the disappearance of the isotropic signal. All **p1** and **p2** preparations showed this behavior. Moreover, they are chiral and of uniform configuration. The latter property should allow for their application to differentiate enantiomers of chiral analytes and, as a final goal, the determination of their absolute configuration. To evaluate the enantiodifferentiating properties of **p1** we performed a series of experiments with both enantiomers of isopinocampheol ((+)- and (–)-IPC). This choice is based on the fact that this alcohol is available in both enantiomeric forms and on the existence of two other studies probing the enantiodifferentiating properties of chiral LLC phases with this compound.<sup>[9,22]</sup>

To learn as much as possible about the orienting properties of the new polymers we prepared 13 anisotropic samples of IPC in the polymer preparations **p1a–p1c** and **p2a** (**p1d** and **p2b** have been used to demonstrate the differentiation of enantiomers with strychnine, Figure 2b).<sup>[29]</sup> Moreover, for comparison we recalculated the alignment tensors for the IPC enantiomers in PBLG using data from the literature.<sup>[22]</sup> For all samples RDCs ( $^1D_{\text{CH}}$ ) were extracted from CLIP-HSQC<sup>[23]</sup> spectra (see Table 1 for four representative data sets; for experimental details and all other data sets see the Supporting Information). As illustrated in Figure 1 the peaks are pleasantly narrow, even in comparison to PBLG of high molecular weight.<sup>[8]</sup>



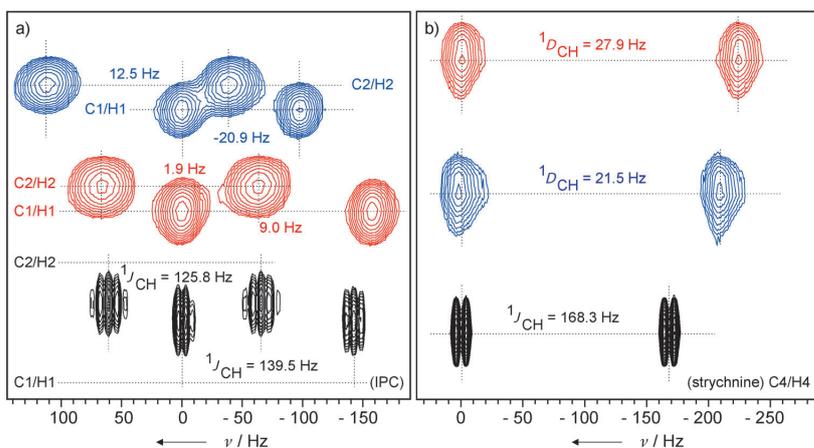
**Figure 1.** Parts of 500 MHz  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -CLIP-HSQC spectra of (+)-IPC in isotropic phase ( $\text{CDCl}_3$ , black contours), in 20% (w/w) **p1a** (anisotropic, blue contours) and in 8.1% (w/w) PBLG (anisotropic, red contours). The inserted traces from the 2D spectra (C1/H1 and C2/H2) illustrate the favorable line widths achieved with **p1a** (F1 = carbon frequency and F2 = hydrogen frequency).

Furthermore, the RDCs cover a favorable range of about  $-10$  to  $+15$  Hz which allows for their precise measurement without notable irritations by strong coupling artifacts. To our delight the couplings from the two enantiomers of IPC are different, which means that their respective orientations in the chiral polyacetylenes are different, too (see Table 1, Figure 2a, and the Supporting Information). To quantify these differences, we calculated the alignment tensors for both enantiomers in **p1a–c** and **p2a** (13 tensors) using a SVD-based<sup>[24]</sup> (SVD = singular value decomposition) modified version of the program hotFCHT.<sup>[31,25]</sup> Together with the two tensors from the PBLG samples a total of 15 tensors (8 tensors from samples containing (+)-IPC and 7 tensors from samples containing (–)-IPC) were obtained. 49 out of the 105 possible tensor comparisons were grouped into 11 tensor comparison sets (Figure 3 and Tables S13 and S14 in the Supporting Information).

**Table 1:** Chemical shifts ( $\delta_c$  and  $\delta_H$ ) and coupling constants ( $J$  and  $D$ ) of (+)- and (-)-IPC in isotropic and anisotropic phases at 300 K.

C	$\delta_c$ [ppm]	H	$\delta_H$ [ppm]	$J_{CH}$ [Hz]	Anisotropic samples <sup>[a]</sup>			
					(+)-IPC	(+)-IPC	(-)-IPC	(-)-IPC
					$^1D_{CH}$ ( $^1D_{CC}$ ) [Hz] <sup>[c,f]</sup> <b>p1a-7</b>	$^1D_{CH}$ ( $^1D_{CC}$ ) [Hz] <sup>[b,f]</sup> <b>p1b-19</b>	$^1D_{CH}$ ( $^1D_{CC}$ ) [Hz] <sup>[d,f]</sup> <b>p1b-7*</b>	$^1D_{CH}$ ( $^1D_{CC}$ ) [Hz] <sup>[e,f]</sup> <b>p1a-5</b>
1	47.83	1	1.79	139.5	4.4	9.0	-20.8	-9.0
2	47.69	2	1.93	125.8	3.4	1.9	12.5	5.4
3	71.59	3	4.06	139.6	8.5	6.4	9.9	13.9
4	39.03	4 <sub>s</sub>	2.51	126.0	14.7	13.1	-3.3	3.7
4	39.03	4 <sub>a</sub>	1.71	126.0	-4.2	-4.1	4.5	1.7
5	41.77	5	1.93	143.7	-7.7	-16.5	-9.3	-5.1
6	38.16	-	-	-	-	-	-	-
7	34.37	7 <sub>s</sub>	2.37	135.4	1.7	7.8	8.6	5.0
7	34.37	7 <sub>a</sub>	1.04	136.0	-5.9	-3.6	13.8	-1.3
8	27.68	8	1.21	123.0	2.2 (-0.6)	0.2 (-0.1)	-2.1 (0.6)	1.7 (-0.5)
9	23.70	9	0.91	124.6	-3.0 (0.81)	-3.0 (0.8)	-3.8 (1.1)	-4.3 (1.2)
10	20.74	10	1.13	124.4	1.5 (-0.41)	3.7 (-1.0)	1.7 (-0.5)	-0.7 (0.2)

[a] For the sample composition see Table S12 in the Supporting Information. [b]  $\Delta\nu Q = 76.7$  Hz. [c]  $\Delta\nu Q = 30.1$  Hz. [d]  $\Delta\nu Q = 67.8$  Hz. [e]  $\Delta\nu Q = 29.2$  Hz. [f] The values in brackets are  $^1D_{CC}$  couplings calculated from the measured  $^1D_{CH}$  couplings according to Ref. [28].

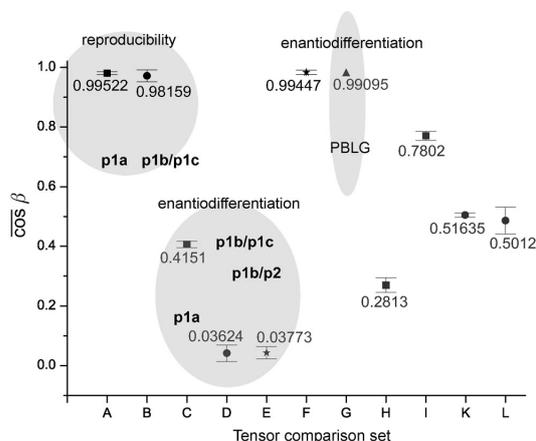


**Figure 2.** Parts of 500 MHz  $^1H$ ,  $^{13}C$ -CLIP-HSQC spectra. a) (+)-IPC in isotropic phase ( $CDCl_3$ , black contours), (-)-IPC in **p1b-7\*** (anisotropic, blue contours) and (+)-IPC in **p1b-19** (anisotropic, red contours). b) Strychnine: isotropic (black), anisotropic in **p2b-6** (blue), and anisotropic in **p1d-4** (red). For the exact compositions of the samples see Table S12 in the Supporting Information ( $J$  = isotropic coupling constant and  $D$  = residual dipolar coupling).

The comparison of four tensor pairs, calculated from IPC samples in **p1a**, pairwise containing either the (+)- or the (-)-enantiomer (homochiral<sup>[26]</sup> comparison set A, Figure 3) leads to generalized cosine  $\beta$  values<sup>[27]</sup> (GCB = normalized scalar product between two alignment tensors; see section 3 in the Supporting Information) close to one, as expected. The same is true for the homochiral combinations in **p1b** and **p1c**

(set B). These experiments not only confirm the reproducibility of the alignment using different phase preparations but also using different polymer preparations. Next, we compared the alignment tensors for the heterochiral<sup>[26]</sup> combinations in **p1a** (Figure 3, set C). Within this set all possible combinations of two phases containing (-)-IPC with three phases containing (+)-IPC are investigated. The average of the resulting six GCBs was found to be 0.415 which demonstrates a much higher enantiodifferentiating capability of **p1a** as compared to PBLG (Figure 3, set G) with a GCB of 0.991. To our delight with the slightly modified polymers **p1b** and **p1c** this favorable property is even more pronounced (Figure 3, set D). To ensure the reproducibility of this finding we compared the alignment tensors of three samples each containing either (-)-IPC or (+)-IPC in **p1b** and one sample of (+)-IPC in **p1c**.

The averaged GCB of the resulting 12 heterochiral combinations was found to be as low as  $0.0362 \pm 0.0277$



**Figure 3.** Averaged generalized cosine  $\beta$  values for the different tensor comparison sets. A) Four homochiral combinations in **p1a**. B) Nine homochiral combinations in **p1b/p1c**. C) Six heterochiral combinations in **p1a**. D) Twelve heterochiral combinations in **p1b/p1c**. E) Three homochiral combinations in “enantiomorphous” polymer preparations. F) Four heterochiral combinations in “enantiomorphous” polymer preparations. G) One heterochiral combination in PBLG. H–L) Various homochiral combinations with PBLG to show the different orientation induced by PBLG as compared to the polyacetylenes **p1a**–**c**. For more details see the Supporting Information.

which means that the alignment tensors of the enantiomers of IPC are almost orthogonal in these media. In the tensor comparison sets C and D the diastereomorphous relation between the analyte and the medium originates from the interaction of both enantiomers of the former with a polymer of a given absolute configuration. Alternatively, this diastereomorphous situation can be generated by the interaction of one enantiomer of IPC with both enantiomers of the polymer (set E). As expected, the GCBs calculated from pairs of tensors derived from RDCs of (–)-IPC in **p1b** and (–)-IPC in **p2a** (opposite helical sense as compared to **p1b**) are close to zero and to the values calculated for set D.

On the other hand, if we use left-handed helical **p2a** containing (–)-IPC and compare the resulting tensors with those calculated from (+)-IPC in right-handed helical **p1b** we found them to be nearly identical (GCBs close to one, set F) as they should be (enantiomorphous combinations). Finally, we compared the alignment properties of PBLG and **p1a/p1b**. Interestingly, the PBLG/(–)-IPC and **p1a**/(–)-IPC comparisons (set H) deliver quite different GCBs as compared to the corresponding ones with (+)-IPC as the analyte (set I). This means that for (–)-IPC the orientations in both media are much more different than for (+)-IPC. On the contrary when using **p1b** in the comparisons with PBLG (set K for (–)-IPC, set L for (+)-IPC) the differences in the alignment are independent from the absolute configuration of the analyte (both averaged GCBs have similar values around 0.5). Obviously, this remarkable observation must be somehow related to the different enantiodifferentiating capabilities of **p1a** and **p1b**. This interesting relation may be the clue

to optimization strategies aiming either at maximum different alignment properties of two media or at the maximum enantiodifferentiating capability of a given medium.

In conclusion, we have shown that L- and D-valine-derived polyacetylenes **p1** and **p2** are excellent alignment media for the measurement of residual dipolar couplings in  $\text{CDCl}_3$ . They combine narrow line widths from the analyte and optimum alignment strength for the measurement of  $^1D_{\text{CH}}$  couplings with pronounced enantiodifferentiating capabilities.

Received: March 9, 2012

Revised: June 22, 2012

Published online: July 24, 2012

**Keywords:** chirality · liquid crystals · NMR spectroscopy · polymers · residual dipolar couplings

- [1] a) P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, J. W. Emsley, *Liq. Cryst.* **1996**, *21*, 427–435; b) P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, J. W. Emsley, T. T. Rantala, J. Jokisaari, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 5719–5724; c) J. W. Emsley, J. C. Lindon, *NMR Spectroscopy using Liquid Crystal Solvents*, Pergamon, Oxford, **1975**; d) E. E. Burnell, C. A. de Lange, *NMR of Ordered Liquids*, Kluwer, Dordrecht, **2003**; e) B. Luy, *J. Indian Inst. Sci.* **2010**, *90*, 119–132.
- [2] a) N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, *278*, 1111–1114; b) G. Bouvignies, P. R. L. Markwick, M. Blackledge, *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1901–1909; c) K. Chen, J. Ma, M. Maciejewski, N. Tjandra, *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, Wiley, **2007**; d) J. H. Prestegard, C. M. Bougault, A. I. Kishore, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3519–3540.
- [3] a) G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2009**, *28*, 483–493; b) G. Kummerlöwe, B. Luy, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **2009**, *68*, 193–230; c) H. Sun, E. J. d’Auvergne, U. M. Reinscheid, L. Carlos Dias, C. K. Z. Andrade, R. O. Rocha, C. Griesinger, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1811–1817; d) J. Härtner, U. M. Reinscheid, *J. Mol. Struct.* **2008**, *872*, 145–149; e) C. M. Thiele, A. Maliniak, B. Stevansson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12878–12879; f) C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6836–6840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6708–6712; g) M. U. Kiran, A. Sudhakar, J. Klages, G. Kummerlöwe, B. Luy, B. Jagadeesh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15590; h) B. Böttcher, V. Schmidts, J. A. Raskatov, C. M. Thiele, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 210–214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 205–209; i) D. Intelmann, G. Kummerlöwe, G. Haseleu, N. Desmer, K. Schulze, R. Froehlich, O. Frank, B. Luy, T. Hofmann, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13047–13058; j) A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2062–2064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032–2034; k) A. Schuetz, J. Junker, A. Leonov, O. F. Lange, T. F. Molinski, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114–15115; l) C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5673–5685.
- [4] a) H. Matter, M. Knauf, W. Schwab, E. F. Paulus, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11512–11513; b) M. Reggelin, M. Köck, K. Condefrieboes, D. Mierke, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 822–824; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 753–755; c) D. F. Mierke, M. Reggelin, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6365–6367; d) M. Reggelin, H. Hoffmann, M. Köck, D. F. Mierke, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3272–3277.
- [5] a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11–15; b) C. A. G. Haasnoot, F. Deleeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783–2792.

- [6] D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [7] a) B. Reif, M. Hennig, C. Griesinger, *Science* **1997**, 276, 1230–1233; b) 725. B. Reif, H. Steinhagen, B. Junker, M. Reggelin, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2006–2009; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1903–1906; c) J. Junker, B. Reif, H. Steinhagen, B. Junker, I. C. Felli, M. Reggelin, C. Griesinger, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3281–3286.
- [8] a) K. Czarniecka, E. T. Samulski, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1981**, 63, 205–214; b) M. D. Poliks, Y. W. Park, E. T. Samulski, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1987**, 153, 321–345; c) C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibe, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4536–4539; d) C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, 6, 281–287; e) J. P. Bayle, J. Courtieu, E. Gabetty, A. Loewenstein, J. M. Pechine, *New J. Chem.* **1992**, 16, 837–838; f) I. Canet, J. Courtieu, A. Loewenstein, A. Meddour, J. M. Pechine, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6520–6526; g) I. Canet, A. Meddour, J. Courtieu, J. L. Canet, J. Salaun, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2155–2156; h) P. Lesot, Y. Gounelle, D. Merlet, A. Loewenstein, J. Courtieu, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 14871–14875; i) V. Madiot, D. Gree, R. Gree, P. Lesot, J. Courtieu, *Chem. Commun.* **2000**, 169–170; j) A. Meddour, P. Berdague, A. Hedli, J. Courtieu, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4502–4508; k) C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7403–7413; l) A. Marx, C. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 254–260.
- [9] L. Arnold, A. Marx, C. Thiele, M. Reggelin, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10342–10346.
- [10] G. Kummerlöwe, M. U. Kiran, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12192–12195.
- [11] J. G. Kennemur, B. M. Novak, *Polymer* **2011**, 52, 1693–1710.
- [12] a) E. Yashima, *Polym. J.* **2010**, 42, 3–16; b) E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, K. Nagai, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 6102–6211; c) J. Z. Liu, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 5799–5867; d) K. Maeda, E. Yashima, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 265, 47–88; e) J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 745–754; f) J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, N. A. J. M. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4039–4070.
- [13] a) J. Cornelissen, M. Fischer, N. Sommerdijk, R. J. M. Nolte, *Science* **1998**, 280, 1427–1430; b) P. Samorí, C. Ecker, I. Gossel, P. A. J. de Witte, J. J. L. M. Cornelissen, G. A. Metselaar, M. B. J. Otten, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, J. P. Rabe, *Macromolecules* **2002**, 35, 5290–5294; c) G. A. Metselaar, S. J. Wezenberg, J. Cornelissen, R. M. Nolte, A. E. Rowan, *J. Polym. Sci. Part A* **2007**, 45, 981–988; d) K. Okoshi, K. Nagai, T. Kajitani, S. I. Sakurai, E. Yashima, *Macromolecules* **2008**, 41, 7752–7754.
- [14] a) K. K. L. Cheuk, J. W. Y. Lam, J. Chen, L. M. Lai, B. Z. Tang, *Macromolecules* **2003**, 36, 5947–5959; b) B. S. Li, K. K. L. Cheuk, L. Ling, J. Chen, X. Xiao, C. Bai, B. Z. Tang, *Macromolecules* **2003**, 36, 77–85; c) B. S. Li, S. Z. Kang, K. K. L. Cheuk, L. Wan, L. Ling, C. Bai, B. Z. Tang, *Langmuir* **2004**, 20, 7598–7603; d) L. M. Lai, J. W. Y. Lam, K. K. L. Cheuk, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, B. Z. Tang, *J. Polym. Sci. Part A* **2005**, 43, 3701–3706; e) K. K. L. Cheuk, J. W. Y. Lam, B. S. Li, Y. Xie, B. Z. Tang, *Macromolecules* **2007**, 40, 2633–2642; f) K. Okoshi, K. Sakajiri, J. Kumaki, E. Yashima, *Macromolecules* **2005**, 38, 4061–4064; g) K. Nagai, K. Sakajiri, K. Maeda, K. Okoshi, T. Sato, E. Yashima, *Macromolecules* **2006**, 39, 5371–5380; h) K. Okoshi, S. Sakurai, S. Ohsawa, J. Kuniaki, E. Yashima, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8353–8356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8173–8176; i) S. I. Sakurai, S. Ohsawa, K. Nagai, K. Okoshi, J. Kumaki, E. Yashima, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7749–7752; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7605–7608.
- [15] S. M. Aharoni, *J. Macromol. Sci. Phys.* **1982**, B21, 105–129.
- [16] K. Maeda, H. Mochizuki, K. Osato, E. Yashima, *Macromolecules* **2011**, 44, 3217–3226.
- [17] For the preparation of a closely related compound see Ref. [14f].
- [18] K. Maeda, K. Morino, Y. Okamoto, T. Sato, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4329–4342.
- [19] a) Y. Kishimoto, P. Eckerle, T. Miyatake, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12131–12132; b) Y. Kishimoto, M. Itou, T. Miyatake, T. Ikariya, R. Noyori, *Macromolecules* **1995**, 28, 6662–6666; c) Y. Kishimoto, P. Eckerle, T. Miyatake, M. Kainosho, A. Ono, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12035–12044.
- [20] L. M. Lai, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *J. Polym. Sci. Part A* **2006**, 44, 2117–2129.
- [21] a) S. I. Sakurai, K. Okoshi, J. Kumaki, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5650–5651; b) S.-i. Sakurai, K. Okoshi, J. Kumaki, E. Yashima, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1267–1270; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1245–1248.
- [22] A. Marx, V. Schmidts, C. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 734–740.
- [23] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, 192, 314–322.
- [24] J. A. Losonczi, M. Andrec, M. W. F. Fischer, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson.* **1999**, 138, 334–342.
- [25] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 7157–7167.
- [26] A homochiral (heterochiral) pair of samples contains the analyte in the same (opposite) absolute configuration, respectively. For a discussion of these terms see: G. Helmchen, *Enantiomer* **1997**, 2, 315–318.
- [27] F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2004**, 21A, 10–21.
- [28] L. Verdier, P. Sakhaii, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, 163, 353–359.
- [29] Because of the fact that strychnine is available only in one enantiomeric form, we measured its different orientation in two polymer preparations of opposite absolute configuration. Although the observed enantiodifferentiation was much lower than with IPC (GCB=0.969), the effect was clearly significant; see the Supporting Information.



---

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Aufgrund der Verfügbarkeit neuer, mit organischen Lösungsmitteln kompatiblen Orientierungsmedien zur Induktion einer schwachen Vorzugsorientierung kleiner organischer Moleküle sind RDCs im Verlauf der letzten Jahre zu einem immer wichtiger werdenden Strukturparameter herangewachsen. In der Analyse markierter Proteine oder RNA-Fragmente werden RDCs standardmäßig ausgewertet und zur Verfeinerung der Strukturmodelle eingesetzt. Der Einsatz von RDCs in kleinen organischen Molekülen zur Bestimmung der Relativkonfiguration steht jedoch noch am Anfang der Entwicklung. In günstigen Fällen ist es darüber hinaus auch möglich Aussagen über die Konformation bzw. das Konformerensemble zu erhalten.

Die gezielte Entwicklung geeigneter Auswertungssoftware eröffnete den Zugang zu einer Reihe von methodischen Studien und Anwendungen. Das eigens entwickelte neue RDC-Modul der hotFCHT-Software ist auf die Fragestellungen der Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle ausgerichtet. Die Strukturmodelle sind dabei nicht auf vordefinierte Bausteine biologischer Systeme beschränkt, sondern können nach Belieben eingegeben und an die RDC-Daten angepasst werden. Die Ordnungsmatrixanalyse ermöglicht dabei sowohl die Beschreibung starrer Systeme wie auch die Analyse populationsgewichteter Konformerensembles. Durch konsequente Fehlerbetrachtung und Berechnung von Qualitätsfaktoren und Konditionszahlen kann die Qualität der experimentellen RDC-Daten wie auch des Strukturmodells bewertet werden.

Die Funktionalitäten zur Einzelkonformeranpassung wurden in der RDC-basierten Untersuchung der Relativkonfiguration anhand der beiden Naturstoffe Dibromopalau'amin **1** und 4,6-Diacetylhygrophoron A<sup>12</sup> **2** demonstriert. Ihre Relativkonfiguration konnte nicht durch klassische NMR-spektroskopische Parameter wie <sup>3</sup>J-Kopplungen oder NOE-Distanzen bestimmt werden. Die nur in geringen Mengen vorhandenen Naturstoffe wurden in compatible Orientierungsmedien eingebracht und RDCs experimentell gemessen. Durch Anpassung der RDCs an quantenchemisch voroptimierte Strukturmodelle konnte die Relativkonfiguration aller stereogenen Zentren zweifelsfrei ermittelt werden. Ist die Relativkonfiguration bekannt, kann mittels quantenchemischer Berechnung chiroptischer Parameter (ECD, ORD) und Vergleich dieser Parameter mit experimentellen Werten sogar die Absolutkonfiguration bestimmt werden, wie von REINSCHIED und GRIESINGER am Beispiel des Dibromopalau'amins **1** gezeigt.

Palau'amin **1** kann als starres Molekül angesehen werden, für das Hygrophoron **2** wurde anhand der RDCs ebenfalls eine präferierte Konformation festgestellt – obwohl eine frei drehbare Bindung erwartet wurde. Die Methoden zur RDC-basierten Konformationsanalyse wurden an dem photoschaltbaren Organokatalysator **3**, dem  $\gamma$ -Butyrolacton **4** sowie dem reaktiven Pd-Komplex **5** untersucht. Durch Anpassung von Ensembles mehrerer Konformere an die RDC-Daten konnten Konformerpopulationen bestimmt werden. Diese Ensembles beschreiben den Gleichgewichtszustand der räumlichen Struktur besser als die klassischen starren Modelle und geben z.B. beim Organokatalysator **3** ein detaillierteres Bild über die Funktion bzw. Wirkweise des Moleküls. Im Fall des Lactons **4** ist die Konformationsumwandlung so schnell auf der Zeitskala des NMR-Experiments, dass die unterschiedlichen Methoden der Multi-Konformer-Anpassung (MCMT bzw. MCST) zum gleichen Ergebnis kommen. Beim Organokatalysator **3**

ist die dreidimensionale Form der populierte Konformationen so ähnlich, dass ihre Interaktion mit dem Medium als sehr ähnlich angesehen werden kann und die Näherung der MCST-Methode anwendbar ist. Bei der Konformationsanalyse des Pd-Komplexes **5** ist vor allem die relative Orientierung der Liganden zueinander von Interesse. Hier wurde die Methode der „lokalen“ Tensoren angewendet, um zu einem umfassenden Bild der räumlichen Anordnung der Domänen zu gelangen.

Die Synthese und Charakterisierung neuer Orientierungsmedien, bzw. Verbesserung der Eigenschaften bekannter Medien ist Thema aktueller Forschung. Insbesondere auf (homo)chirale Orientierungsmedien, die diastereomorphe Wechselwirkungen mit enantiomeren Analytmolekülen eingehen, wurde in zwei quantitativen Untersuchungen eingegangen. Für die flüssigkristallinen Phasen von Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat bzw. dem Enantiomer Poly- $\gamma$ -benzyl-D-glutamat wurde eine graphische Methode zur Visualisierung und Abschätzung der Enantiodifferenzierung der Enantiomere von (+)- und (-)-Isopinocampheol **6** anhand der Eigenvektoren der jeweiligen Orientierungstensoren entwickelt. Für die deutlich stärker enantiodifferenzierenden flüssigkristallinen Phasen von seitenkettenstabilisierten Polyacetylenen auf L- bzw. D-Valin-Basis wurde zur Quantifizierung der Enantiodifferenzierung das normierte innere Produkt der Tensoren verwendet.

Die computergestützte Auswertung von RDCs schwach orientierter, kleiner organischer Moleküle steht ebenso wie die Methode selbst noch vor ungelösten Aufgaben. Viele etablierte Konzepte aus dem Bereich der „starken Orientierung“ sowie der Analyse von Biomolekülen können entsprechend adaptiert werden, in manchen Fällen jedoch müssen neue Wege beschritten werden. Der Informationsgehalt von RDCs ist alleine durch die Ordnungsmatrixanalyse und Betrachtung der Tensorparameter noch nicht ausgeschöpft. Insbesondere zur Beschreibung konformationell flexibler Moleküle müssen weitere, intensivere Untersuchungen folgen.

Für die allgemeine Anpassung nach der MCMT-Methode fehlen in vielen Fällen eine ausreichende Anzahl experimenteller RDCs. Hier können neue NMR-spektroskopische Messmethoden und Pulssequenzen zur experimentellen Bestimmung von RDCs einen Beitrag leisten. Vor allem neue Methoden zur vorzeichensensitiven Bestimmung langreichweitiger RDCs, vor allem  ${}^nD_{C-H}$  und  ${}^nD_{H-H}$ , könnten zu einer umfassenderen Datenbasis führen. Viele aktuelle Entwicklungen, wie z.B. das SelEXSIDE-Experiment von BUTTS ET AL.<sup>[192]</sup> oder die diversen IPAP-HSQMBC-Varianten von PARELLA ET AL.,<sup>[193–195]</sup> sind unter isotropen Bedingungen sehr flexible und performante Möglichkeiten der Kopplungsbestimmung. In anisotropen Medien jedoch sind diese Methoden nur bedingt geeignet, da die Pulssequenzen nicht robust genug gegenüber den stark verkürzten Relaxationszeitkonstanten orientierter Analytmoleküle sind. Das kürzlich vorgestellte SJS-HSQC-Experiment von GIL und BAX<sup>[196]</sup> wurde hingegen explizit für den Zweck der Kopplungsextraktion in anisotropen Medien optimiert.

Falls keine ausreichende Zahl experimenteller RDCs bestimmt werden kann, muss die Anwendbarkeit der MCST-Näherung diskutiert werden. Die Voraussetzungen und Grenzen der Näherung sind nach wie vor ungeklärt. In den bisherigen Untersuchungen wurden kinetische Modelle wie auch Modelle basierend auf der dreidimensionalen Form und Interaktion mit dem Orientierungsmedium diskutiert. Wie aber bereits BURNELL und DE LANGE anmerkten, bestätigen zurückgerechnete RDC-Werte, die nahe den experimentellen Werten sind, nicht das zugrundeliegende Modell.<sup>[127]</sup> Zielführend wäre möglicherweise eine systematische Studie chemisch ähnlicher Strukturen mit steigender Flexibilität. Die in Abschnitte 4.3, 5.3 und 5.4 beschriebenen Moleküle zeigten eine moderate Flexibilität und konnten durch eine geringe

---

Zahl von Konformeren beschrieben werden. Interessant wären wesentlich flexiblere Moleküle in denen stereogene Domänen über eine oder mehrere frei drehbare Bindungen verknüpft sind, so dass sie nicht mit Hilfe der bisherigen Mittelungsmethoden beschrieben werden können.

Mit wachsender Anzahl der experimentellen Daten oder der Strukturmodelle steigen auch die Anforderungen an die RDC-Rechnungen. Weitere Optimierungen der Software sind notwendig, damit die Ensembleanpassungsmethoden in akzeptabler Rechenzeit abgeschlossen werden können und auch ihnen leicht interpretierbare Daten erzeugt werden können. So ist meist nicht die Abhängigkeit des Qualitätsfaktors von den Konformerpopulationen über den gesamten Populationsraum interessant. Gesucht ist lediglich das Minimum, also das Ensemble mit der besten Übereinstimmung von experimentellen und zurückgerechneten RDCs. Hier besteht weiterer Entwicklungsbedarf, die erwähnte gradientengestützte Optimierung der Konformerpopulationen<sup>[163]</sup> sind ein Weg hierzu.

Ultimatives Ziel einer RDC-basierten Strukturaufklärung wäre die Generierung eines Strukturmodells alleine aus RDCs. Hierzu könnten bspw. RDCs als Parameter in Distanzgeometrie-Rechnungen (DG/DDD)<sup>[197-200]</sup> eingearbeitet werden. Gegenüber neueren Moleküldynamiksimulationen haben DG-Rechnungen den Vorteil, dass sie keine Parametrisierung eines Kraftfelds erfordern, sondern die experimentellen Daten unmittelbar als „Restraint“ dienen.

Daneben bietet sich auch die als engl. *direct interpretation of dipolar couplings* (DIDC) von TOLMAN ET AL. vorgeschlagene Methode zur RDC-Analyse von Proteinen an.<sup>[157,201]</sup> Hierbei werden RDC-Daten des untersuchten Moleküls in mehreren, voneinander unabhängigen Orientierungsmedien experimentell bestimmt. Sind ausreichend RDC-Daten vorhanden, kann aus der Analyse der Kopplungen auf die relative Orientierung der Kernspinpaare geschlossen und daraus letztlich ein Strukturmodell erzeugt werden. Bisher ist diese Methode ausschließlich zur Analyse von Proteinen angewendet worden, da es bis dato keine ausreichende Zahl unabhängiger Orientierungsmedien für kleine organische Moleküle gab bzw. aufgrund der Systemgröße keine ausreichende Anzahl experimenteller RDC gemessen werden konnte.

Insofern ist die Entwicklung neuer, idealerweise chiraler Orientierungsmedien von besonderem Interesse. Der Ordnungsgrad und die induzierte Vorzugsorientierung sollten möglichst leicht und in weiten Bereichen durch die Parameter Konzentration und Temperatur bzw. durch Zugabe von Additiven einstellbar sein. Die RDC-Daten dieser neuen Medien könnten zu den bereits etablierten Medien komplementäre neue Datenstätze zur Analyse nach der DIDC-Methode liefern.



---

# Literaturverzeichnis

- [1] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985–2993, DOI [10.1002/cber.18940270364](https://doi.org/10.1002/cber.18940270364) (siehe Seite 1).
- [2] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *33*, 2364–2374, DOI [10.1002/anie.199423641](https://doi.org/10.1002/anie.199423641) (siehe Seite 1).
- [3] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, *44*, 98–104 (siehe Seite 1).
- [4] D. E. Koshland, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *33*, 2375–2378, DOI [10.1002/anie.199423751](https://doi.org/10.1002/anie.199423751) (siehe Seite 1).
- [5] O. F. Lange, N.-A. Lakomek, C. Farès, G. F. Schröder, K. F. A. Walter, S. Becker, J. Meiler, H. Grubmüller, C. Griesinger, B. L. de Groot, *Science* **2008**, *320*, 1471–1475, DOI [10.1126/science.1157092](https://doi.org/10.1126/science.1157092) (siehe Seite 1).
- [6] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, *168*, 271–272, DOI [10.1038/168271a0](https://doi.org/10.1038/168271a0) (siehe Seite 1).
- [7] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Chirality* **2008**, *20*, 681–690, DOI [10.1002/chir.20473](https://doi.org/10.1002/chir.20473) (siehe Seite 1).
- [8] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard, *Phys. Rev.* **1946**, *69*, 127, DOI [10.1103/PhysRev.69.127](https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.127) (siehe Seite 1).
- [9] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound, *Phys. Rev.* **1946**, *69*, 37–38, DOI [10.1103/PhysRev.69.37](https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.37) (siehe Seite 1).
- [10] W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2229–2246, DOI [10.1063/1.432450](https://doi.org/10.1063/1.432450) (siehe Seite 1).
- [11] H. Kessler, M. Gehrke, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 490–536, DOI [10.1002/anie.198804901](https://doi.org/10.1002/anie.198804901) (siehe Seite 1).
- [12] M. Karplus, *J. Phys. Chem.* **1960**, *64*, 1793–1798, DOI [10.1021/j100841a001](https://doi.org/10.1021/j100841a001) (siehe Seite 2).
- [13] G. Bifulco, P. Dambruoso, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3744–3779, DOI [10.1021/cr030733c](https://doi.org/10.1021/cr030733c) (siehe Seite 2).
- [14] A. W. Overhauser, *Phys. Rev.* **1953**, *92*, 411–415, DOI [10.1103/PhysRev.92.411](https://doi.org/10.1103/PhysRev.92.411) (siehe Seiten 2, 5).
- [15] I. Solomon, *Phys. Rev.* **1955**, *99*, 559–565, DOI [10.1103/PhysRev.99.559](https://doi.org/10.1103/PhysRev.99.559) (siehe Seite 2).
- [16] D. Neuhaus, M. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000** (siehe Seite 2).
- [17] B. Reif, M. Hennig, C. Griesinger, *Science* **1997**, *276*, 1230–1233, DOI [10.1126/science.276.5316.1230](https://doi.org/10.1126/science.276.5316.1230) (siehe Seiten 2, 5).
- [18] B. Reif, H. Steinhagen, B. Junker, M. Reggelin, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1903–1906, DOI [10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980803\)37:13/14<1903::AID-ANIE1903>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980803)37:13/14<1903::AID-ANIE1903>3.0.CO;2-Y) (siehe Seite 2).
- [19] M. H. Levitt, *Spin Dynamics*, Wiley, 2. Auflage, **2008** (siehe Seiten 2, 5, 10, 11, 31).
- [20] J. R. Tolman, J. M. Flanagan, M. A. Kennedy, J. H. Prestegard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 9279–9283 (siehe Seiten 2, 6).

- [21] N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, *278*, 1111–1114, DOI 10.1126/science.278.5340.1111 (siehe Seiten 2, 7).
- [22] A. Saupe, G. Englert, *Phys. Rev. Lett.* **1963**, *11*, 462–464, DOI 10.1103/PhysRevLett.11.462 (siehe Seiten 2, 6, 11).
- [23] A. Saupe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 97–112, DOI 10.1002/anie.196800971 (siehe Seiten 2, 6, 7, 11).
- [24] J. W. Emsley in *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, (Herausgeber: R. K. Harris), John Wiley & Sons, Ltd., **2007**, DOI 10.1002/9780470034590.emrstm0269 (siehe Seiten 2, 7).
- [25] P. Diehl in *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, (Herausgeber: R. K. Harris), John Wiley & Sons, Ltd., **2007**, DOI 10.1002/9780470034590.emrstm0541 (siehe Seiten 2, 7, 11, 16).
- [26] J. H. Prestegard, C. M. Bougault, A. I. Kishore, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3519–3540, DOI 10.1021/cr030419i (siehe Seite 2).
- [27] A. Bax, A. Grishaev, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 563–570, DOI 10.1016/j.sbi.2005.08.006 (siehe Seite 2).
- [28] M. Blackledge, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spec.* **2005**, *46*, 23–61, DOI 10.1016/j.pnmrs.2004.11.002 (siehe Seite 2).
- [29] C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibé, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4536–4539, DOI 10.1002/chem.200204701 (siehe Seiten 2, 11).
- [30] L. Verdier, P. Sakhaii, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 353–359, DOI 10.1016/S1090-7807(03)00063-6 (siehe Seiten 2, 16, 38).
- [31] C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705–708, DOI 10.1021/o10275163 (siehe Seite 2).
- [32] R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4666–4668, DOI 10.1002/anie.200500634 (siehe Seite 3).
- [33] C. M. Thiele, *Conc. Magn. Reson. A* **2007**, *30A*, 65–80, DOI 10.1002/cmr.a.20075 (siehe Seiten 3, 11, 14).
- [34] C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5673–5685, DOI 10.1002/ejoc.200800686 (siehe Seiten 3, 14).
- [35] G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2009**, *28*, 483–493, DOI 10.1016/j.trac.2008.11.016 (siehe Seiten 3, 8, 9, 14).
- [36] G. Kummerlöwe, B. Luy, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **2009**, *68*, (Herausgeber: G. A. Webb), 193–232, DOI 10.1016/S0066-4103(09)06804-5 (siehe Seiten 3, 14).
- [37] R. R. Gil, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 7222–7224, DOI 10.1002/anie.201101561 (siehe Seite 3).
- [38] C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4566–4571, DOI 10.1002/ange.200503247 (siehe Seiten 3, 16, 20, 59).
- [39] A. Schuetz, J. Junker, A. Leonov, O. F. Lange, T. F. Molinski, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114–15115, DOI 10.1021/ja0758761 (siehe Seiten 3, 18).
- [40] A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 2032–2034, DOI 10.1002/anie.200705037 (siehe Seiten 3, 16).
- [41] A. A. Bothner-By, P. J. Dommelle, C. Gayathri, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5602–5603, DOI 10.1021/ja00408a069 (siehe Seite 5).
- [42] C. Gayathri, A. Bothner-By, P. Van Zijl, C. Maclean, *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *87*, 192–196, DOI 10.1016/0009-2614(82)83585-9 (siehe Seite 5).

- [43] J. Wöhnert, K. J. Franz, M. Nitz, B. Imperiali, H. Schwalbe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13338–13339, DOI 10.1021/ja036022d (siehe Seite 5).
- [44] K. N. Allen, B. Imperiali, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 247–254, DOI 10.1016/j.cbpa.2010.01.004 (siehe Seite 5).
- [45] L. Banci, I. Bertini, J. G. Huber, C. Luchinat, A. Rosato, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12903–12909, DOI 10.1021/ja981791w (siehe Seite 6).
- [46] I. Bertini, C. Lucinat, G. Parigi, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spec.* **2002**, *40*, 249–273, DOI 10.1016/S0079-6565(02)00002-X (siehe Seite 6).
- [47] B. Deloche, E. T. Samulski, *Macromolecules* **1981**, *14*, 575–581, DOI 10.1021/ma50004a024 (siehe Seiten 6, 9).
- [48] B. Böttcher, C. M. Thiele in *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, (Herausgeber: R. K. Harris), John Wiley & Sons, Ltd., **2012**, DOI 10.1002/9780470034590.emrstm1194 (siehe Seiten 6, 13, 14).
- [49] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2004**, *43*, 1092–1094, DOI 10.1002/anie.200352860 (siehe Seiten 6, 9).
- [50] F. Reinitzer, *Monatsh. Chem.* **1888** (siehe Seite 6).
- [51] O. Lehmann, *Z. Phys. Chem.* **1889** (siehe Seite 6).
- [52] H. Stegenmeyer, *Lytrope Flüssigkristalle: Grundlagen, Entwicklungen, Anwendungen*, Steinkopff Verlag, Darmstadt, **1999** (siehe Seiten 6, 7).
- [53] *NMR of Ordered Liquids*, (Herausgeber: E. E. Burnell, C. A. de Lange), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, **2003** (siehe Seiten 7, 59).
- [54] C. A. de Lange, W. L. Meerts, A. C. J. Weber, E. E. Burnell, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 5878–5887, DOI 10.1021/jp1004264 (siehe Seiten 7, 16, 18).
- [55] A. C. Weber, C. A. de Lange, W. L. Meerts, E. E. Burnell, *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *496*, 257–262, DOI 10.1016/j.cplett.2010.07.014 (siehe Seite 7).
- [56] M. Rückert, G. Otting, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7793–7797, DOI 10.1021/ja001068h (siehe Seiten 7, 59).
- [57] M. Zweckstetter, A. Bax, *J. Biomol. NMR* **2001**, *20*, 365–377, DOI 10.1023/A:1011263920003 (siehe Seite 7).
- [58] S. Fraden, G. Maret, D. Caspar, R. Meyer, *Phys. Rev. Lett.* **1989**, *63*, 2068–2071, DOI 10.1103/PhysRevLett.63.2068 (siehe Seite 7).
- [59] J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, M. Rogowski, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Lowen, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2047–2055, DOI 10.1021/ja983887w (siehe Seiten 7, 85).
- [60] W. Zwetkoff, *Acta Physicochim. URSS* **1942**, *16*, 132 (siehe Seite 7).
- [61] E. T. Samulski, A. V. Tobolsky, *Macromolecules* **1968**, *1*, 555–557, DOI 10.1021/ma60006a021 (siehe Seite 7).
- [62] A. Marx, Dissertation, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, **2009** (siehe Seiten 7, 75).
- [63] C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403–7413, DOI 10.1021/jo049867w (siehe Seite 7).
- [64] C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, *6*, 281–287 (siehe Seite 7).
- [65] K. Czarniecka, E. T. Samulski, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1981**, *63*, 205–214, DOI 10.1080/00268948108071996 (siehe Seite 7).
- [66] A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Péchiné, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652–9656, DOI 10.1021/ja00100a033 (siehe Seiten 7, 75).

- [67] A. Marx, B. Böttcher, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1656–1663, DOI 10.1002/chem.200902287 (siehe Seite 8).
- [68] E. Lafontaine, J. P. Bayle, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8294–8296, DOI 10.1021/ja00203a049 (siehe Seite 8).
- [69] B. Luy, *J. Ind. Inst. Sci.* **2010**, *90*, 119–132 (siehe Seite 8).
- [70] L. Ziani, P. Lesot, A. Meddour, J. Courtieu, *Chem. Commun.* **2007**, 4737–4739, DOI 10.1039/b711493a (siehe Seite 8).
- [71] R. Berger, J. Courtieu, R. R. Gil, C. Griesinger, M. Köck, P. Lesot, B. Luy, D. Merlet, A. Navarro-Vázquez, M. Reggelin, U. M. Reinscheid, C. M. Thiele, M. Zweckstetter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 8388–8391, DOI 10.1002/anie.201107626 (siehe Seite 9).
- [72] P. Lesot, Y. Gounelle, D. Merlet, A. Loewenstein, J. Courtieu, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 14871–14875, DOI 10.1021/j100040a042 (siehe Seite 9).
- [73] A. Marx, C. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254–260, DOI 10.1002/chem.200801147 (siehe Seite 9).
- [74] A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 734–740, DOI 10.1002/mrc.2454 (siehe Seiten 9, 75, 76, 86, 113).
- [75] L. Arnold, A. Marx, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10342–10346, DOI 10.1002/chem.201000940 (siehe Seite 9).
- [76] M. Dama, S. Berger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 241–243, DOI 10.1021/o1202547y (siehe Seite 9).
- [77] N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 8334–8338, DOI 10.1002/anie.201201891 (siehe Seiten 9, 85, 86, 113).
- [78] A. Krupp, M. Reggelin, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S45–S52, DOI 10.1002/mrc.3894 (siehe Seite 9).
- [79] W. C. Pomerantz, N. L. Abbott, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8730–8731, DOI 10.1021/ja062412z (siehe Seite 9).
- [80] C. M. Thiele, W. C. Pomerantz, N. L. Abbott, S. H. Gellman, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 502–504, DOI 10.1039/c0cc02123g (siehe Seite 9).
- [81] P. Berthault, D. Jeannerat, F. Camerel, F. Alvarez Salgado, Y. Boulard, J.-C. P. Gabriel, H. Desvaux, *Carbohydrate Res.* **2003**, *338*, 1771–1785, DOI 10.1016/S0008-6215(03)00243-X (siehe Seite 9).
- [82] M. Hinzer, Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, **2012** (siehe Seite 9).
- [83] P. W. Kuchel, B. E. Chapman, N. Müller, W. A. Bubb, D. J. Philp, A. M. Torres, *J. Magn. Reson.* **2006**, *180*, 256–265, DOI 10.1016/j.jmr.2006.03.002 (siehe Seite 9).
- [84] G. Kummerlöwe, F. Halbach, B. Laufer, B. Luy, *Open Spectrosc. J.* **2008**, *2*, 29–33, DOI 10.2174/1874383800802010029 (siehe Seite 9).
- [85] G. Kummerlöwe, E. F. McCord, S. F. Cheatham, S. Niss, R. W. Schnell, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7087–7089, DOI 10.1002/chem.201000108 (siehe Seite 9).
- [86] R. Tycko, F. J. Blanco, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9340–9341, DOI 10.1021/ja002133q (siehe Seite 9).
- [87] J. C. Freudenberger, P. Spiteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690–14691, DOI 10.1021/ja046155e (siehe Seite 9).
- [88] G. Kummerlöwe, J. Auernheimer, A. Lendlein, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6080–6081, DOI 10.1021/ja071248s (siehe Seite 9).
- [89] C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3622–3626, DOI 10.1002/chem.200903378 (siehe Seite 9).

- [90] A.-C. Pöppler, H. Keil, D. Stalke, M. John, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 7843–7846, DOI 10.1002/anie.201202116 (siehe Seite 9).
- [91] K. Kobzar, H. Kessler, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 3145–3147, DOI 10.1002/anie.200462736 (siehe Seite 9).
- [92] G. Kummerlöwe, M. U. Kiran, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12192–12195, DOI 10.1002/chem.200902193 (siehe Seite 9).
- [93] T. Montag, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2271–2274, DOI 10.1002/chem.201202554 (siehe Seite 9).
- [94] M. Schmidt, H. Sun, A. Leonov, C. Griesinger, U. M. Reinscheid, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S38–S44, DOI 10.1002/mrc.3886 (siehe Seite 9).
- [95] *Solid-State NMR Spectroscopy – Principles and Applications*, (Herausgeber: M. J. Duer), Blackwell Science, Oxford, **2005** (siehe Seiten 10, 11).
- [96] A. Saupe, *Z. Naturforsch.* **1964**, *19a*, 161–171 (siehe Seiten 11, 12).
- [97] A. Mangoni, V. Esposito, A. Randazzo, *Chem. Commun.* **2003**, 154–155, DOI 10.1039/b210454g (siehe Seite 11).
- [98] J. Yan, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1786–1795, DOI 10.1021/jo020670i (siehe Seite 11).
- [99] F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Conc. Magn. Reson. A* **2004**, *21A*, 10–21, DOI 10.1002/cmr.a.20003 (siehe Seiten 12, 31, 60).
- [100] L. C. Snyder, *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 4041–4050, DOI 10.1063/1.1696638 (siehe Seite 12).
- [101] G. M. Clore, A. M. Gronenborn, A. Bax, *J. Magn. Reson.* **1998**, *133*, 216–221, DOI 10.1006/jmre.1998.1419 (siehe Seite 13).
- [102] G. M. Clore, A. M. Gronenborn, N. Tjandra, *J. Magn. Reson.* **1998**, *131*, 159–162, DOI 10.1006/jmre.1997.1345 (siehe Seite 13).
- [103] C. D. Schwieters, J. J. Kuszewski, N. Tjandra, G. Marius Clore, *J. Magn. Reson.* **2003**, *160*, 65–73, DOI 10.1016/S1090-7807(02)00014-9 (siehe Seite 13).
- [104] J. W. Emsley, G. R. Luckhurst, C. P. Stockley, *Proc. R. Soc. Lond. Ser. A* **1982**, *381*, 117–138, DOI 10.1098/rspa.1982.0061 (siehe Seite 13).
- [105] D. Catalano, L. D. Bari, C. A. Veracini, G. N. Shilstone, C. Zannoni, *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 3928–3935, DOI 10.1063/1.460669 (siehe Seite 13).
- [106] R. Berardi, F. Spinuzzi, C. Zannoni, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1992**, *88*, 1863–1873, DOI 10.1039/FT9928801863 (siehe Seite 13).
- [107] B. Stevansson, C. Landersjö, G. Widmalm, A. Maliniak, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5946–5947, DOI 10.1021/ja025751a (siehe Seiten 13, 19, 59).
- [108] E. E. Burnell, L. C. ter Beek, Z. Sun, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 164901, DOI 10.1063/1.2900559 (siehe Seite 13).
- [109] D. Merlet, J. W. Emsley, P. Lesot, J. Courtieu, *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 6890–6896, DOI 10.1063/1.479982 (siehe Seiten 13, 37).
- [110] Das Konzept der „stereogenen Domänen“ wurde von Michael Reggelin, Technische Universität Darmstadt, eingeführt. (siehe Seite 13).
- [111] J. A. Losonczi, M. Andrec, M. W. F. Fischer, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson.* **1999**, *138*, 334–342, DOI 10.1006/jmre.1999.1754 (siehe Seiten 14, 23, 25, 31, 32, 39, 75).

- [112] H. Sun, E. J. d'Auvergne, U. M. Reinscheid, L. Carlos Dias, C. Kleber Z. Andrade, R. Oliveira Rocha, C. Griesinger, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1811–1817, DOI 10.1002/chem.201002520 (siehe Seite 14).
- [113] H. M. Ge, H. Sun, N. Jiang, Y. H. Qin, H. Dou, T. Yan, Y. Y. Hou, C. Griesinger, R. X. Tan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5213–5221, DOI 10.1002/chem.201104078 (siehe Seite 14).
- [114] M. Schmidt, H. Sun, P. Rogne, G. K. E. Scriba, C. Griesinger, L. T. Kuhn, U. M. Reinscheid, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3080–3083, DOI 10.1021/ja209050k (siehe Seite 14).
- [115] G. Kummerlöwe, B. Crone, M. Kretschmer, S. F. Kirsch, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 2643–2645, DOI 10.1002/anie.201007305 (siehe Seite 14).
- [116] C. M. Thiele, A. Maliniak, B. Stevansson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12878–12879, DOI 10.1021/ja904536b (siehe Seiten 15, 67).
- [117] N. J. D. Lucas, *Mol. Phys.* **1971**, *22*, 147–154, DOI 10.1080/00268977100102411 (siehe Seite 16).
- [118] N. J. D. Lucas, *Mol. Phys.* **1971**, *22*, 233–239, DOI 10.1080/00268977100102511 (siehe Seite 16).
- [119] N. J. D. Lucas, *Mol. Phys.* **1972**, *23*, 825–826, DOI 10.1080/00268977200100811 (siehe Seite 16).
- [120] S. Sýkora, J. Volt, H. Bösiger, P. Diehl, *J. Magn. Reson.* **1979**, *36*, 53–60, DOI 10.1016/0022-2364(79)90214-2 (siehe Seite 16).
- [121] J. Lounila, R. Wasser, P. Diehl, *Mol. Phys.* **1987**, *62*, 19–31, DOI 10.1080/00268978700102031 (siehe Seite 16).
- [122] 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. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 5670–5674, DOI 10.1002/anie.200900760 (siehe Seite 16).
- [123] M. B. Schmid, M. Fleischmann, V. D'Elia, O. Reiser, W. Gronwald, R. M. Gschwind, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 440–444, DOI 10.1002/cbic.200800736 (siehe Seite 16).
- [124] V. M. Sánchez-Pedregal, R. Santamaría-Fernández, A. Navarro-Vázquez, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1471–1474, DOI 10.1021/o18029565 (siehe Seite 16).
- [125] J. W. Emsley, G. R. Luckhurst, *Mol. Phys.* **1980**, *41*, 19–29, DOI 10.1080/00268978000102541 (siehe Seiten 16, 18).
- [126] E. E. Burnell, C. A. de Lange, *J. Magn. Reson.* **1980**, *39*, 461–480, DOI 10.1016/0022-2364(80)90033-5 (siehe Seiten 16, 17, 59).
- [127] E. E. Burnell, C. A. de Lange, O. G. Mouritsen, *J. Magn. Reson.* **1982**, *50*, 188–196, DOI 10.1016/0022-2364(82)90048-8 (siehe Seiten 16–18, 59, 94).
- [128] C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6708–6712, DOI 10.1002/anie.200902398 (siehe Seiten 17, 18, 32, 41, 42, 59, 60, 113).
- [129] H. Sun, U. M. Reinscheid, E. L. Whitson, E. J. d'Auvergne, C. M. Ireland, A. Navarro-Vázquez, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14629–14636, DOI 10.1021/ja205295q (siehe Seiten 17, 18).
- [130] E. Burnell, C. de Lange, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *76*, 268–272, DOI 10.1016/0009-2614(80)87018-7 (siehe Seiten 17, 18).
- [131] C. Eckart, *Phys. Rev.* **1935**, *47*, 552–558, DOI 10.1103/PhysRev.47.552 (siehe Seiten 18, 23, 27, 41, 59).
- [132] A. Sayvetz, *J. Chem. Phys.* **1939**, *7*, 383–389, DOI 10.1063/1.1750455 (siehe Seite 18).
- [133] P. Trigo-Mouriño, R. Santamaría-Fernández, V. M. Sánchez-Pedregal, A. Navarro-Vázquez, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3101–3104, DOI 10.1021/jo902502h (siehe Seite 18).

- [134] M. Zweckstetter, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3791–3792, DOI 10.1021/ja0000908 (siehe Seite 19).
- [135] M. Zweckstetter, *Nat. Protocols* **2008**, *3*, 679–690, DOI 10.1038/nprot.2008.36 (siehe Seiten 19, 23, 24, 29, 38, 85).
- [136] F. Delaglio, S. Grzesiek, G. W. Vuister, G. Zhu, J. Pfeifer, A. Bax, *J. Biomol. NMR* **1995**, *6*, 277–293, DOI 10.1007/BF00197809 (siehe Seite 19).
- [137] H. Valafar, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson.* **2004**, *167*, 228–241, DOI 10.1016/j.jmr.2003.12.012 (siehe Seite 19).
- [138] M. Bryson, F. Tian, J. H. Prestegard, H. Valafar, *J. Magn. Reson.* **2008**, *191*, 322–334, DOI 10.1016/j.jmr.2008.01.007 (siehe Seite 19).
- [139] E. J. d’Auvergne, P. R. Gooley, *J. Biomol. NMR* **2008**, *40*, 107–119, DOI 10.1007/s10858-007-9214-2 (siehe Seite 19).
- [140] E. J. d’Auvergne, P. R. Gooley, *J. Biomol. NMR* **2008**, *40*, 121–133, DOI 10.1007/s10858-007-9213-3 (siehe Seite 19).
- [141] M. Erdélyi, E. d’Auvergne, A. Navarro-Vázquez, A. Leonov, C. Griesinger, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9368–9376, DOI 10.1002/chem.201100854 (siehe Seite 19).
- [142] B. Stevansson, D. Sandstrom, A. Maliniak, *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 2738–2746, DOI 10.1063/1.1586914 (siehe Seiten 19, 59).
- [143] A. Navarro-Vázquez, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, (Herausgeber: R. R. Gil), S73–S79, DOI 10.1002/mrc.3905 (siehe Seite 19).
- [144] V. Schmidts, Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, **2008** (siehe Seiten 19, 23, 25, 27, 29, 59).
- [145] R. S. Stoll, M. V. Peters, A. Kuhn, S. Heiles, R. Goddard, M. Bühl, C. M. Thiele, S. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 357–367, DOI 10.1021/ja807694s (siehe Seiten 20, 36–38).
- [146] H. Steinhagen, Dissertation, Universität Heidelberg, Heidelberg, **1998** (siehe Seiten 20, 67).
- [147] B. Laursen (néé Ulriksen), Dissertation, Universität Heidelberg, Heidelberg, **2005** (siehe Seiten 20, 67, 68).
- [148] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7157–7167, DOI 10.1021/jp981597w (siehe Seite 23).
- [149] H. C. Jankowiak, J. L. Stuber, R. Berger, *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 234101–23, DOI 10.1063/1.2805398 (siehe Seite 23).
- [150] H. M. Pickett, H. L. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7281–7290, DOI 10.1021/ja00728a009 (siehe Seite 23).
- [151] R. W. Atherton, R. B. Schainker, E. R. Ducot, *AIChE Journal* **1975**, *21*, 441–448, DOI 10.1002/aic.690210304 (siehe Seiten 23, 33, 39).
- [152] E. Cohen, T. Cvitaš, J. Frey, B. Holmström, K. Kuchitsu, R. Marquardt, I. Mills, F. Pavese, M. Quack, J. Stohner, H. Strauss, M. Takami, A. Thor, *Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry*, IUPAC Green Book, IUPAC & RSC Publishing, Cambridge, 3. Auflage, **2008** (siehe Seiten 24, 27).
- [153] N. M. O’Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, G. R. Hutchison, *J. Cheminf.* **2011**, *3*, 33, DOI 10.1186/1758-2946-3-33 (siehe Seite 27).
- [154] B. Stevansson, Universität Stockholm, persönliche Mitteilung. (siehe Seite 28).
- [155] A. Meddour, D. Atkinson, A. Loewenstein, J. Courtieu, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1142–1147, DOI 10.1002/(SICI)1521-3765(19980710)4:7<1142::AID-CHEM1142>3.0.CO;2-Q (siehe Seite 30).

- [156] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, B. P. Flannery, *Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing*, Cambridge University Press, 3. Auflage, **2007** (siehe Seiten 30, 31, 35, 43).
- [157] J. R. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12020–12030, DOI 10.1021/ja0261123 (siehe Seiten 30, 95).
- [158] G. Cornilescu, J. L. Marquardt, M. Ottiger, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6836–6837, DOI 10.1021/ja9812610 (siehe Seiten 32, 46).
- [159] G. Kummerlöwe, S. Schmitt, B. Luy, *Open Spectrosc. J.* **2010**, *4*, 16–27, DOI 10.2174/1874383801004010016 (siehe Seite 32).
- [160] A. Saltelli, M. Ratto, S. Tarantola, F. Campolongo, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2811–2828, DOI 10.1021/cr040659d (siehe Seite 33).
- [161] S. Immel, Technische Universität Darmstadt, unpublizierte Ergebnisse (siehe Seite 35).
- [162] A. Quarteroni, R. Sacco, F. Saleri, *Numerische Mathematik 1*, Springer, Berlin, 1. Auflage, **2002** (siehe Seite 35).
- [163] S. Marquardt, „Gradientengestützte Konformerpopulationsanalyse mit Hilfe von RDC-Daten“, Technische Universität Darmstadt, unpublizierte Ergebnisse, **2011** (siehe Seiten 35, 95).
- [164] M. V. Peters, R. S. Stoll, A. Kühn, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 5968–5972, DOI 10.1002/anie.200802050 (siehe Seite 36).
- [165] F. A. Luzzio, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945, DOI 10.1016/S0040-4020(00)00965-0 (siehe Seite 36).
- [166] C. L. Perrin, T. J. Dwyer, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 935–967, DOI 10.1021/cr00104a002 (siehe Seite 37).
- [167] Persönliche Diskussion mit J. W. Emsley, G. Luckhurst, E. E. Burnell und C. A. de Lange auf der LXNMR Konferenz in Tropea, Italien, 2009. (siehe Seite 39).
- [168] U. M. Reinscheid, M. Köck, C. Cychon, V. Schmidts, C. M. Thiele, C. Griesinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6900–6903, DOI 10.1002/ejoc.201001392 (siehe Seiten 45, 46, 113).
- [169] R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376–3377, DOI 10.1021/ja00061a065 (siehe Seite 45).
- [170] R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281–3286, DOI 10.1021/jo971987z (siehe Seite 45).
- [171] A. Grube, M. Köck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 2320–2324, DOI 10.1002/anie.200604076 (siehe Seiten 45, 46).
- [172] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314–322, DOI 10.1016/j.jmr.2008.03.009 (siehe Seiten 45, 51, 67, 75).
- [173] I. B. Seiple, S. Su, I. S. Young, C. A. Lewis, J. Yamaguchi, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 1095–1098, DOI 10.1002/anie.200907112 (siehe Seite 46).
- [174] I. B. Seiple, S. Su, I. S. Young, A. Nakamura, J. Yamaguchi, L. Jørgensen, R. A. Rodriguez, D. P. O'Malley, T. Gaich, M. Köck, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14710–14726, DOI 10.1021/ja2047232 (siehe Seite 46).
- [175] V. Schmidts, M. Fredersdorf, T. Lübken, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, C. M. Thiele, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 839–844, DOI 10.1021/np300728b (siehe Seiten 51, 52, 113).
- [176] T. Lübken, J. Schmidt, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1061–1071, DOI 10.1016/j.phytochem.2004.01.023 (siehe Seite 51).
- [177] T. Lübken, N. Arnold, L. Wessjohann, C. Böttcher, J. Schmidt, *J. Mass. Spectrom.* **2006**, *41*, 361–371, DOI 10.1002/jms.996 (siehe Seite 51).

- [178] T. Lübken, Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), **2006** (siehe Seite 51).
- [179] K. Umino, T. Furumai, N. Matsuzawa, Y. Awataguchi, Y. Ito, T. Okuda, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1973**, *26*, 506–512, DOI [10.7164/antibiotics.26.506](https://doi.org/10.7164/antibiotics.26.506) (siehe Seite 51).
- [180] K. Umino, N. Takeda, Y. Ito, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1233–1238, DOI [10.1248/cpb.22.1233](https://doi.org/10.1248/cpb.22.1233) (siehe Seite 51).
- [181] M. A. Baute, G. Deffieux, R. Baute, A. Badoc, J. Vercauteren, J. M. Leger, A. Neveu, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1419–1423, DOI [10.1016/0031-9422\(91\)84177-T](https://doi.org/10.1016/0031-9422(91)84177-T) (siehe Seite 51).
- [182] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11–15, DOI [10.1063/1.1729860](https://doi.org/10.1063/1.1729860) (siehe Seite 51).
- [183] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian 03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2004** (siehe Seite 51).
- [184] M. Kurz, P. Schmieder, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1329–1331, DOI [10.1002/anie.199113291](https://doi.org/10.1002/anie.199113291) (siehe Seite 51).
- [185] D. Uhrín, G. Batta, V. J. Hruby, P. N. Barlow, K. E. Kövér, *J. Magn. Reson.* **1998**, *130*, 155–161, DOI [10.1006/jmre.1997.1308](https://doi.org/10.1006/jmre.1997.1308) (siehe Seite 51).
- [186] B. Böttcher, V. Schmidts, J. A. Raskatov, C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 205–209, DOI [10.1002/anie.200903649](https://doi.org/10.1002/anie.200903649) (siehe Seiten 67, 68, 113).
- [187] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422, DOI [10.1021/cr9409804](https://doi.org/10.1021/cr9409804) (siehe Seite 67).
- [188] B. Böttcher, Dissertation, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, **2011** (siehe Seite 67).
- [189] K. Stott, J. Stonehouse, J. Keeler, T. Hwang, A. Shaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4199–4200, DOI [10.1021/ja00119a048](https://doi.org/10.1021/ja00119a048) (siehe Seite 67).
- [190] K. Okoshi, K. Sakajiri, J. Kumaki, E. Yashima, *Macromolecules* **2005**, *38*, 4061–4064, DOI [10.1021/ma0503312](https://doi.org/10.1021/ma0503312) (siehe Seite 85).
- [191] N.-C. Meyer, Dissertation, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, **2012** (siehe Seite 85).
- [192] C. P. Butts, B. Heise, G. Tatolo, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3256–3259, DOI [10.1021/o1301078q](https://doi.org/10.1021/o1301078q) (siehe Seite 94).
- [193] J. Saurí, P. Nolis, L. Castañar, A. Virgili, T. Parella, *J. Magn. Reson.* **2012**, *224*, 101–106, DOI [10.1016/j.jmr.2012.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jmr.2012.09.007) (siehe Seite 94).
- [194] J. Saurí, T. Parella, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 717–721, DOI [10.1002/mrc.3867](https://doi.org/10.1002/mrc.3867) (siehe Seite 94).
- [195] J. Saurí, J. F. Espinosa, T. Parella, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 3919–3922, DOI [10.1002/anie.201108959](https://doi.org/10.1002/anie.201108959) (siehe Seite 94).
- [196] P. Trigo-Mouriño, A. Navarro-Vázquez, J. Ying, R. R. Gil, A. Bax, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 7576–7580, DOI [10.1002/anie.201101739](https://doi.org/10.1002/anie.201101739) (siehe Seite 94).

- 
- [197] G. M. Crippen, *J. Comp. Phys.* **1977**, *24*, 96–107, DOI 10.1016/0021-9991(77)90112-7 (siehe Seite 95).
- [198] T. F. Havel, I. D. Kuntz, G. M. Crippen, *Bull. Math. Biol.* **1983**, *45*, 665–720, DOI 10.1007/BF02460044 (siehe Seite 95).
- [199] R. Kaptein, E. R. P. Zuiderweg, R. M. Scheek, R. Boelens, W. F. van Gunsteren, *J. Mol. Biol.* **1985**, *182*, 179–182, DOI 10.1016/0022-2836(85)90036-1 (siehe Seite 95).
- [200] M. Reggelin, M. Köck, K. Conde-Frieboes, D. Mierke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 753–755, DOI 10.1002/anie.199407531 (siehe Seite 95).
- [201] K. Ruan, K. B. Briggman, J. R. Tolman, *J. Biomol. NMR* **2008**, *41*, 61–76, DOI 10.1007/s10858-008-9240-8 (siehe Seite 95).

---

# A Anhang

---

## A.1 Programmcode und Binärversionen

---

Der Quellcode der Programme `pales2hotfcht` und `comparetensors` sind auf der beigelegten DVD zu finden. Zudem sind auf der beigelegten DVD vorkompilierte, ausführbare Binärversionen von `pales2hotfcht`, `comparetensors` sowie der `hotFCHT`-Software für Linux (ELF 32-bit LSB, statisch gelinkt, ab Kernel 2.6.26) und Windows (PE32, Konsolenversion, ab Windows XP) zu finden.

---

## A.2 Strukturmodell des photoschaltbaren Organokatalysators im ECKART-System

---

Die vollständigen Ein- und Ausgabedateien der `hotFCHT`-Rechnungen, auf denen die Ergebnisse von Abschnitt 4.3 aufbauen, sind auf der beigelegten DVD zu finden. Im Folgenden sind die Koordinaten der Konformere nach der Transformation in ein Koordinatensystem, das ECKART-Bedingungen erfüllt, angegeben.

### Koordinaten von E-3

76

equil (origin shifted to center of mass, reference structure of the Eckart frame)

C3	2.0101246191	-1.1227713780	2.9748474330
N2	2.6211246191	0.0842286220	2.3998474330
C3_	1.9481246191	1.2662286220	2.9548474330
C4_	0.4651246191	1.2822286220	2.5618474330
C5	-0.2638753809	0.0092286220	3.0168474330
C4	0.5331246191	-1.2287713780	2.5778474330
C2	4.1161246191	0.1182286220	2.4468474330
C6	-1.7278753809	-0.0327713780	2.6328474330
N13	-2.1458753809	-0.0587713780	-0.8691525670
C13	-1.3288753809	-0.0467713780	-2.0261525670
C8	-1.5858753809	-0.0117713780	4.9618474330
O1	-0.3038753809	0.0182286220	4.4828474330
C14_	-2.0318753809	-0.0427713780	-3.2401525670
C15_	-1.3518753809	-0.0287713780	-4.4581525670
C16	0.0541246191	-0.0187713780	-4.4141525670
C15	0.7851246191	-0.0237713780	-3.2161525670
C14	0.0701246191	-0.0387713780	-2.0151525670
C17_	-2.0768753809	-0.0227713780	-5.8171525670
C7	-2.4938753809	-0.0447713780	3.7928474330
C9	-3.8848753809	-0.0807713780	3.7728474330
C10	-4.5148753809	-0.1067713780	2.5248474330
C11	-3.7638753809	-0.0957713780	1.3488474330
C12	-2.3568753809	-0.0577713780	1.3788474330
O2	-1.8498753809	-0.0107713780	6.1398474330
N12	-1.5268753809	-0.0447713780	0.2298474330
C17	2.3271246191	-0.0167713780	-3.1811525670
C18a	2.8251246191	-1.2987713780	-2.4741525670
C18b	2.8151246191	1.2232286220	-2.3941525670
C18c	2.9511246191	0.0322286220	-4.5891525670
C18_a	-3.6088753809	-0.0347713780	-5.6571525670

C18_b	-1.6678753809	-1.2767713780	-6.6261525670
C18_c	-1.6848753809	1.2482286220	-6.6071525670
H3a	2.0871246191	-1.1467713780	4.0768474330
H3b	2.5231246191	-2.0087713780	2.5948474330
H3_a	2.0281246191	1.3172286220	4.0558474330
H3_b	2.4071246191	2.1702286220	2.5538474330
H4_a	-0.0288753809	2.1572286220	2.9988474330
H4_b	0.3751246191	1.3462286220	1.4728474330
H4b	0.4481246191	-1.3127713780	1.4908474330
H4a	0.0881246191	-2.1237713780	3.0278474330
H14_	-3.1138753809	-0.0507713780	-3.1841525670
H16	0.5941246191	-0.0077713780	-5.3531525670
H14	0.5781246191	-0.0437713780	-1.0571525670
H9	-4.4468753809	-0.0897713780	4.7018474330
H10	-5.5998753809	-0.1357713780	2.4648474330
H11	-4.2508753809	-0.1147713780	0.3798474330
HA	2.4981246191	-2.1967713780	-3.0111525670
HB	2.4511246191	-1.3667713780	-1.4471525670
HC	3.9211246191	-1.3087713780	-2.4321525670
HD	3.9121246191	1.2472286220	-2.3671525670
HE	2.4581246191	1.2142286220	-1.3591525670
HF	2.4671246191	2.1502286220	-2.8631525670
HG	4.0431246191	0.0412286220	-4.5061525670
HI	2.6551246191	0.9342286220	-5.1371525670
HJ	2.6751246191	-0.8417713780	-5.1901525670
HK	-3.9698753809	0.8462286220	-5.1151525670
HL	-3.9568753809	-0.9287713780	-5.1281525670
HM	-4.0818753809	-0.0307713780	-6.6461525670
HN	-2.1758753809	-1.2837713780	-7.5981525670
HO	-1.9418753809	-2.1947713780	-6.0931525670
HP	-0.5898753809	-1.3087713780	-6.8151525670
HQ	-2.1938753809	1.2642286220	-7.5781525670
HR	-0.6068753809	1.2972286220	-6.7961525670
HS	-1.9688753809	2.1532286220	-6.0591525670
C1a	4.6861246191	0.0812286220	3.8848474330
HT	4.3291246191	0.9282286220	4.4818474330
HU	4.4091246191	-0.8407713780	4.4078474330
HV	5.7811246191	0.1302286220	3.8628474330
C1c	4.6161246191	1.3952286220	1.7398474330
HW	4.4381246191	2.3022286220	2.3258474330
HX	5.6981246191	1.3292286220	1.5788474330
HY	4.1311246191	1.5102286220	0.7638474330
C1b	4.6671246191	-1.0837713780	1.6488474330
HZ	5.7501246191	-0.9797713780	1.5228474330
HAA	4.4971246191	-2.0417713780	2.1498474330
HH	4.2058674927	-1.1263770214	0.6564276248

### Koordinaten von i-3

76

ninv (origin shifted to center of mass, and transformed to Eckart frame)

C3	1.9230364280	-1.3864436777	3.4804185667
N2	2.7652312947	-0.2071977543	3.3007654256
C3_	2.0494882216	1.0138245833	3.6637456128
C4_	0.6668746971	1.1835832438	2.9893415115
C5	-0.2116664610	-0.0561943653	3.2271927186
C4	0.5445389770	-1.3191430387	2.7851717546
C2	3.8148628110	-0.1248872406	2.2563904237
C6	-1.6295918377	0.0677409632	2.6953517931
N13	-1.8821625411	0.0222548013	-0.8218882119
C13	-1.1213041880	0.0319288762	-2.0125539294

C8	-1.7261480484	-0.0764874211	5.0297531215
O1	-0.4092435961	-0.1607656354	4.6798081321
C14_	-1.8929491644	-0.1745066505	-3.1681789157
C15_	-1.3061843803	-0.1805688717	-4.4315119645
C16	0.0816630270	0.0358884219	-4.4970814206
C15	0.8827941129	0.2487623692	-3.3648709612
C14	0.2595811666	0.2400290810	-2.1097417639
C17_	-2.1085085505	-0.4095038971	-5.7256955505
C7	-2.5040379531	0.0684817161	3.7813210887
C9	-3.8837201859	0.1813325199	3.6527643927
C10	-4.4029457667	0.2974435982	2.3620997253
C11	-3.5516582936	0.2855781830	1.2587515740
C12	-2.1531939760	0.1624879353	1.3954436934
O2	-2.1107709289	-0.1237180711	6.1731722590
N12	-1.2693168985	0.1457936681	0.2741678909
C17	2.4044995253	0.4724868887	-3.4728861651
C18a	3.1348101527	-0.7195978582	-2.8101601144
C18b	2.7895858290	1.7869424865	-2.7546961728
C18c	2.8878405356	0.5743873973	-4.9328495193
C18_a	-3.6099923299	-0.6150975064	-5.4501673964
C18_b	-1.5732514303	-1.6702756909	-6.4452981446
C18_c	-1.9527237032	0.8175084648	-6.6552210352
H3a	1.7401461299	-1.5075847274	4.5572653911
H3b	2.4507035228	-2.2829844200	3.1558700453
H3_a	1.8925309377	1.0165514211	4.7511692013
H3_b	2.6652246342	1.8869155526	3.4354025693
H4_a	0.1612064404	2.0666023189	3.3993763202
H4_b	0.7647458392	1.3258996251	1.9084578558
H4b	0.6482476149	-1.2911944535	1.6946365280
H4a	-0.0481491033	-2.2054241894	3.0437503930
H14_	-2.9562117810	-0.3253937681	-3.0266485087
H16	0.5508637418	0.0412124046	-5.4735113993
H14	0.8223160746	0.4014891134	-1.1973531872
H9	-4.5161210565	0.1807597726	4.5352922530
H10	-5.4739441238	0.3977924156	2.2101008807
H11	-3.9516974892	0.3705235098	0.2553412126
HA	2.8937352566	-1.6580606839	-3.3227215817
HB	2.8567040721	-0.8317904779	-1.7582543116
HC	4.2214745872	-0.5765717772	-2.8576632199
HD	3.8724052485	1.9491130786	-2.8169703564
HE	2.5175071024	1.7734763894	-1.6952240940
HF	2.2910079812	2.6459893257	-3.2182587195
HG	3.9679852061	0.7576632617	-4.9480518104
HI	2.4050620799	1.4007821420	-5.4670922961
HJ	2.7067807735	-0.3500714698	-5.4928054244
HK	-4.0593409326	0.2585140760	-4.9644340454
HL	-3.7925269673	-1.4907618901	-4.8171333400
HM	-4.1392100017	-0.7757009791	-6.3960606684
HN	-2.1299279734	-1.8438428664	-7.3742142838
HO	-1.6822585184	-2.5586139086	-5.8127779391
HP	-0.5139765992	-1.5733945358	-6.7057916655
HQ	-2.5195089184	0.6668504693	-7.5819841106
HR	-0.9074021255	0.9929322510	-6.9305903996
HS	-2.3282478525	1.7263104723	-6.1713462978
C1a	3.3267162541	0.5268348414	0.9404690844
HT	2.9874463647	1.5561572705	1.1009697559
HU	2.4957188951	-0.0426284296	0.5098908743
HV	4.1344045331	0.5615663872	0.1996869372
C1c	4.9918253744	0.7050584501	2.8216424187
HW	4.6949742604	1.7291543251	3.0701332056

HX	5.8044881055	0.7713609503	2.0886059425
HY	5.3778195340	0.2364192751	3.7324265003
C1b	4.3652255974	-1.5243964506	1.9256436605
HZ	5.2395867096	-1.4222650128	1.2745225429
HAA	3.6372600387	-2.1472235349	1.3946684439
HH	4.6821891759	-2.0520881954	2.8317147083

### Koordinaten von $f_{eq-3}$

76

ringinv (origin shifted to center of mass, and transformed to Eckart frame)

C3	1.7900269420	-0.4185371572	2.0652357111
N2	2.1482430563	1.0034178413	2.1262549763
C3_	0.9174754546	1.7960609522	2.0420065057
C4_	0.0705438884	1.5724152568	3.2972112604
C5	-0.2847385909	0.0896661261	3.5490082560
C4	0.9436542402	-0.8063680214	3.2892318368
C2	3.2635910061	1.4652852012	1.2468060115
C6	-1.6218658768	-0.3495605186	2.9407908678
N13	-1.7585988315	-0.1341887212	-0.5671929861
C13	-0.9477119486	-0.2212462862	-1.7239761004
C8	-1.8357182682	-0.3349671077	5.2751443831
O1	-0.5447054409	-0.0082603820	4.9931771156
C14_	-1.3876030401	0.5295451816	-2.8206439581
C15_	-0.6847585047	0.5049105386	-4.0281607429
C16	0.4424903163	-0.3279498383	-4.0999662004
C15	0.8872331920	-1.1237517239	-3.0289654027
C14	0.1776982672	-1.0521739919	-1.8284058067
C17_	-1.1125997351	1.3289668877	-5.2572888430
C7	-2.5267366037	-0.5389941376	3.9859313941
C9	-3.8616468629	-0.8865242279	3.8058960131
C10	-4.3194295377	-1.0427265337	2.4986114103
C11	-3.4414670961	-0.8636429521	1.4310930935
C12	-2.0884907151	-0.5184722654	1.6234490856
O2	-2.2670579922	-0.4310819737	6.3992930705
N12	-1.1982282544	-0.4495605040	0.5184418631
C17	2.1062912623	-2.0479990813	-3.2201409572
C18a	2.4412090735	-2.8419265707	-1.9435586163
C18b	3.3438021316	-1.2019893127	-3.6028861366
C18c	1.8092978696	-3.0618403052	-4.3509063101
C18_a	-2.3717285968	2.1727246423	-4.9821604123
C18_b	-1.4198870046	0.3758322551	-6.4365727488
C18_c	0.0328898997	2.2887853274	-5.6578612539
H3a	2.6942379716	-1.0280479397	2.1045761957
H3b	1.2510568446	-0.6743178327	1.1402546772
H3_a	1.1625729814	2.8591215528	1.9906490609
H3_b	0.3299494498	1.5574681668	1.1386463154
H4_a	0.6520565550	1.8998157141	4.1646504516
H4_b	-0.8447097867	2.1747898245	3.2612936717
H4b	0.6348493736	-1.8556450595	3.2179417571
H4a	1.5733652618	-0.7071599359	4.1792654555
H14_	-2.2807158196	1.1283683603	-2.6880386057
H16	0.9887150350	-0.3745656098	-5.0371364907
H14	0.4509227919	-1.6493950497	-0.9682240458
H9	-4.5030450260	-1.0341100972	4.6693143852
H10	-5.3516270867	-1.3204872069	2.3053923751
H11	-3.7781487481	-1.0078629583	0.4104382218
HA	1.6137616144	-3.4928810395	-1.6395666846
HB	2.6836286929	-2.1825265348	-1.1025453648
HC	3.3132560874	-3.4800377808	-2.1248022325
HD	4.2156887776	-1.8508245291	-3.7499354613

HE	3.5864059845	-0.4799557007	-2.8151625633
HF	3.1863979395	-0.6428247604	-4.5312057016
HG	2.6676057418	-3.7283722967	-4.4982155532
HI	1.6075650222	-2.5637168291	-5.3050487051
HJ	0.9377749975	-3.6790970266	-4.1050718293
HK	-2.2140222158	2.8892714930	-4.1681045753
HL	-3.2339511398	1.5470047140	-4.7251985774
HM	-2.6353763137	2.7447619303	-5.8786316191
HN	-1.7224083048	0.9501381906	-7.3205190780
HO	-2.2346398940	-0.3118425519	-6.1830117358
HP	-0.5483598816	-0.2263673785	-6.7145021115
HQ	-0.2541845613	2.8774644206	-6.5375065141
HR	0.9524584984	1.7483658562	-5.9062692984
HS	0.2644174059	2.9852968471	-4.8439481914
C1a	4.4525086326	0.4901266438	1.3579692147
HT	4.6838358474	0.2765446001	2.4074794784
HU	4.2713554307	-0.4577658340	0.8407557005
HV	5.3389497620	0.9413246590	0.9000394547
C1c	3.7542182442	2.8335138039	1.7688254497
HW	4.0378620677	2.7560404625	2.8234978057
HX	4.6276353406	3.1639879536	1.1955371384
HY	2.9968305416	3.6180849169	1.6764967299
C1b	2.8547009510	1.5938273308	-0.2387269482
HZ	3.7159852486	1.8855767566	-0.8518837063
HAA	2.4682873963	0.6467826152	-0.6313524261
HH	2.0786011510	2.3536697311	-0.3809682473

## Koordinaten von E'-3

76

aromrot (origin shifted to center of mass, and transformed to Eckart frame)

C3	2.0101246191	-1.1227713780	2.9748474330
N2	2.6211246191	0.0842286220	2.3998474330
C3_	1.9481246191	1.2662286220	2.9548474330
C4_	0.4651246191	1.2822286220	2.5618474330
C5	-0.2638753809	0.0092286220	3.0168474330
C4	0.5331246191	-1.2287713780	2.5778474330
C2	4.1161246191	0.1182286220	2.4468474330
C6	-1.7278753809	-0.0327713780	2.6328474330
N13	-2.1458753809	-0.0587713780	-0.8691525670
C13	-1.3288753809	-0.0467713780	-2.0261525670
C8	-1.5858753809	-0.0117713780	4.9618474330
O1	-0.3038753809	0.0182286220	4.4828474330
C14_	0.0701246191	-0.0387713780	-2.0151525670
C15_	0.7851246191	-0.0237713780	-3.2161525670
C16	0.0541246191	-0.0187713780	-4.4141525670
C15	-1.3518753809	-0.0287713780	-4.4581525670
C14	-2.0318753809	-0.0427713780	-3.2401525670
C17_	2.3271246191	-0.0167713780	-3.1811525670
C7	-2.4938753809	-0.0447713780	3.7928474330
C9	-3.8848753809	-0.0807713780	3.7728474330
C10	-4.5148753809	-0.1067713780	2.5248474330
C11	-3.7638753809	-0.0957713780	1.3488474330
C12	-2.3568753809	-0.0577713780	1.3788474330
O2	-1.8498753809	-0.0107713780	6.1398474330
N12	-1.5268753809	-0.0447713780	0.2298474330
C17	-2.0768753809	-0.0227713780	-5.8171525670
C18a	-1.6848753809	1.2482286220	-6.6071525670
C18b	-1.6678753809	-1.2767713780	-6.6261525670
C18c	-3.6088753809	-0.0347713780	-5.6571525670
C18_a	2.9511246191	0.0322286220	-4.5891525670

C18_b	2.8151246191	1.2232286220	-2.3941525670
C18_c	2.8251246191	-1.2987713780	-2.4741525670
H3a	2.0871246191	-1.1467713780	4.0768474330
H3b	2.5231246191	-2.0087713780	2.5948474330
H3_a	2.0281246191	1.3172286220	4.0558474330
H3_b	2.4071246191	2.1702286220	2.5538474330
H4_a	-0.0288753809	2.1572286220	2.9988474330
H4_b	0.3751246191	1.3462286220	1.4728474330
H4b	0.4481246191	-1.3127713780	1.4908474330
H4a	0.0881246191	-2.1237713780	3.0278474330
H14_	0.5781246191	-0.0437713780	-1.0571525670
H16	0.5941246191	-0.0077713780	-5.3531525670
H14	-3.1138753809	-0.0507713780	-3.1841525670
H9	-4.4468753809	-0.0897713780	4.7018474330
H10	-5.5998753809	-0.1357713780	2.4648474330
H11	-4.2508753809	-0.1147713780	0.3798474330
HA	2.4981246191	-2.1967713780	-3.0111525670
HB	2.4511246191	-1.3667713780	-1.4471525670
HC	3.9211246191	-1.3087713780	-2.4321525670
HD	3.9121246191	1.2472286220	-2.3671525670
HE	2.4581246191	1.2142286220	-1.3591525670
HF	2.4671246191	2.1502286220	-2.8631525670
HG	4.0431246191	0.0412286220	-4.5061525670
HI	2.6551246191	0.9342286220	-5.1371525670
HJ	2.6751246191	-0.8417713780	-5.1901525670
HK	-3.9698753809	0.8462286220	-5.1151525670
HL	-3.9568753809	-0.9287713780	-5.1281525670
HM	-4.0818753809	-0.0307713780	-6.6461525670
HN	-2.1758753809	-1.2837713780	-7.5981525670
HO	-1.9418753809	-2.1947713780	-6.0931525670
HP	-0.5898753809	-1.3087713780	-6.8151525670
HQ	-2.1938753809	1.2642286220	-7.5781525670
HR	-0.6068753809	1.2972286220	-6.7961525670
HS	-1.9688753809	2.1532286220	-6.0591525670
C1a	4.6861246191	0.0812286220	3.8848474330
HT	4.3291246191	0.9282286220	4.4818474330
HU	4.4091246191	-0.8407713780	4.4078474330
HV	5.7811246191	0.1302286220	3.8628474330
C1c	4.6161246191	1.3952286220	1.7398474330
HW	4.4381246191	2.3022286220	2.3258474330
HX	5.6981246191	1.3292286220	1.5788474330
HY	4.1311246191	1.5102286220	0.7638474330
C1b	4.6671246191	-1.0837713780	1.6488474330
HZ	5.7501246191	-0.9797713780	1.5228474330
HAA	4.4971246191	-2.0417713780	2.1498474330
HH	4.2058674927	-1.1263770214	0.6564276248

---

### A.3 Supporting Information

---

Ausführliche experimentelle Details, Spektren und sonstige Messdaten der in Kapitel 5 vorgestellten Ergebnisse sind auf der beigelegten DVD und auf den jeweiligen Verlagsseiten im Internet frei verfügbar.

- U. M. Reinscheid, M. Köck, C. Cychon, V. Schmidts, C. M. Thiele, C. Griesinger, „The Absolute Configuration of Dibromopalau’amine“, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 6900–6903, DOI 10.1002/ejoc.201001392.

URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/ejoc.201001392/asset/supinfo/ejoc\\_201001392\\_sm\\_miscellaneous\\_information.pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/ejoc.201001392/asset/supinfo/ejoc_201001392_sm_miscellaneous_information.pdf).

- V. Schmidts, M. Fredersdorf, T. Lübken, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, C. M. Thiele, „RDC-based Determination of the Relative Configuration of the Fungicidal Cyclopentenone 4,6-Diacetylhygrophorone A12“, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 839–844, DOI 10.1021/np300728b.

URL: [http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/np300728b/suppl\\_file/np300728b\\_si\\_001.pdf](http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/np300728b/suppl_file/np300728b_si_001.pdf).

- C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, „On the Treatment of Conformational Flexibility when using Residual Dipolar Couplings for Structure Determination“, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, 48, 6708–6712, DOI 10.1002/anie.200902398.

URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/anie.200902398/asset/supinfo/anie\\_200902398\\_sm\\_miscellaneous\\_information.pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/anie.200902398/asset/supinfo/anie_200902398_sm_miscellaneous_information.pdf).

- B. Böttcher, V. Schmidts, J. A. Raskatov, C. M. Thiele, „Determination of the Conformation of the Key-intermediate of the enantioselective Pd-catalyzed allylic substitution from Residual Dipolar Couplings“, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, 49, 205–209, DOI 10.1002/anie.200903649.

URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/anie.200903649/asset/supinfo/anie\\_200903649\\_sm\\_miscellaneous\\_information.pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/anie.200903649/asset/supinfo/anie_200903649_sm_miscellaneous_information.pdf).

- A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, „How different are diastereomorphous orientations of enantiomers in the liquid crystalline phases of PBLG and PBDG: a case study“, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 734–740, DOI 10.1002/mrc.2454.

URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/mrc.2454/asset/supinfo/mrc\\_2454\\_sm\\_supportinginformations.pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/mrc.2454/asset/supinfo/mrc_2454_sm_supportinginformations.pdf).

- N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, „Polyacetylenes as enantiodifferentiating alignment media.“, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, 51, 8334–8338, DOI 10.1002/anie.201201891.

URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/anie.201201891/asset/supinfo/anie\\_201201891\\_sm\\_miscellaneous\\_information.pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/anie.201201891/asset/supinfo/anie_201201891_sm_miscellaneous_information.pdf).



---

Volker Schmidts  
Rossdörferstr. 35  
64287 Darmstadt

24. Mai 2013

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

---

(Dipl.-Ing. Volker Schmidts)



---

Volker Schmidts  
Rossdörferstr. 35  
64287 Darmstadt

24. Mai 2013

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

---

(Dipl.-Ing. Volker Schmidts)