

Induzierte Chiralität in achiralen Lösungsmitteln – mysteriöse Solvenseffekte, aufgeklärt mit theoretischen Methoden**

Johannes Neugebauer*

Chiralität · Dichtefunktionaltheorie · Solvenseffekte

Chiralität spielt in vielen Bereichen der Chemie eine wichtige Rolle, angefangen bei den stereochemischen Aspekten in der organischen und anorganischen Chemie über die Biochemie der Peptide und Zucker bis hin zu den Eigenschaften chiraler Substanzen, die in der pharmazeutischen Chemie von Belang sind. Die Struktur optisch aktiver Substanzen wird häufig durch chiroptische Spektroskopie untersucht, also z. B. durch elektronischen oder Schwingungs-Circulardichroismus (ECD, VCD), optische Rotation (OR), optische Rotationsdispersion (ORD) sowie Raman-optische Aktivität (ROA).^[1] Mit all diesen Methoden erhält man Spektren, die sich für die beiden Enantiomere eines chiralen Moleküls im Vorzeichen unterscheiden. Keine der Methoden ermöglicht jedoch die Zuordnung eines gemessenen Spektrums zu einer der beiden absoluten Konfigurationen, wenn über diese keine zusätzlichen Informationen vorhanden sind.

Mit theoretischen Methoden kann dagegen eine Beziehung zwischen der räumlichen Struktur und den spektralen Eigenschaften eines optisch aktiven Moleküls hergestellt werden, da sie es ermöglichen, chiroptische Spektren für eine vorgegebene absolute Konfiguration zu berechnen. Führt man für beide Enantiomere eine Rechnung durch, so kann man durch Vergleich der berechneten und der gemessenen Spektren herausfinden, welche absolute Konfiguration das experimentell untersuchte Molekül hat. In vielen Fällen kann so eine eindeutige Zuordnung erfolgen (siehe auch die „ideale Situation“ in Abbildung 1). In neueren Arbeiten konnte belegt werden, dass dies sogar für Moleküle gilt, die sehr flexibel sind und daher viele verschiedene Konformationen einnehmen können, sofern mehrere spektroskopische Techniken (z. B. ECD, VCD und OR) mit theoretischen Methoden kombiniert werden.^[2] Dass auch die ROA-Spektroskopie in diesem Bereich sehr wichtig ist, wurde bei der Untersuchung chiral deuterierter Moleküle unter Beweis gestellt.^[3] Weitere Fortschritte könnten sich durch ROA im

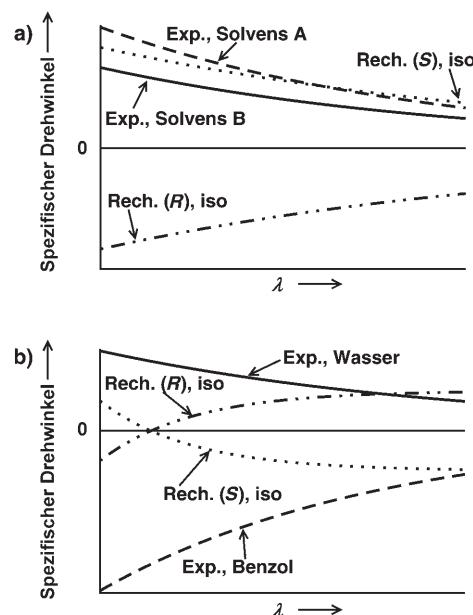


Abbildung 1. Schematische Darstellung berechneter (Rech.) und experimenteller (Exp.) ORD-Spektren für eine chirale Verbindung; a) ideale Situation: Die experimentellen Spektren für verschiedene Solventien ähneln einander, und der Vergleich mit den berechneten Spektren für das isolierte (iso) R- und S-Enantiomer ermöglicht eine eindeutige Zuordnung der absoluten Konfiguration. b) Qualitative Situation für Methyloxiran (nach den Daten aus Lit. [9,11]): Die experimentellen Spektren für verschiedene Solventien unterscheiden sich stark; die für die isolierten Moleküle berechneten Spektren ermöglichen keinerlei Rückschlüsse auf die absolute Konfiguration.

Rahmen von Studien an Biomolekülen ergeben, denn theoretische Arbeiten machen es nun möglich, empirisch aufgestellte Regeln über den Zusammenhang zwischen der Struktur der Moleküle und ihren ROA-Spektren zu überprüfen.^[4]

Eine Reihe von Faktoren schränkt die Anwendbarkeit der theoretischen Methoden allerdings ein; besonders wichtig sind dabei die Effekte des Solvens^[5] auf die chiroptischen Eigenschaften, die sehr vielfältig und ungewöhnlich sein können. So kann sich das Solvens auf die elektronische Struktur eines gelösten Stoffes auswirken, und zudem können verschiedene strukturelle Effekte auftreten, z. B. die Bildung optisch aktiver Komplexe mit dem Solvens, eine unterschiedliche Stabilisierung der verschiedenen Konformere

[*] Dr. J. Neugebauer
Laboratorium für Physikalische Chemie, ETH Zürich,
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-6331594
E-Mail: johannes.neugebauer@phys.chem.ethz.ch

[**] J.N. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI) für die Förderung durch ein Liebig-Stipendium und Prof. M. Reiher für hilfreiche Diskussionen und großzügige Unterstützung.

oder eine Änderung des Aggregationsverhaltens des chiralen Moleküls.^[6]

Während einfache Solvenseffekte häufig schon erklärbar sind, indem man das Solvens als ein dielektrisches Kontinuum auffasst, erfordert die theoretische Analyse komplexer Struktureinflüsse notwendigerweise eine atomistische Beschreibung des Solvens. Hybridmethoden aus Quantenmechanik und klassischer (Molekül-)Mechanik (QM/MM) oder QM/QM-Verfahren, die mit einer Aufteilung der Elektronendichte im Rahmen der Dichtefunktionaltheorie arbeiten, können sehr hilfreich sein, wenn ein Verständnis der Effekte auf die lokalen Eigenschaften des chiralen Moleküls erreicht werden soll, wie kürzlich für die ECD-Spektroskopie demonstriert werden konnte.^[7] Um daneben auch wichtige dynamische Solvenseffekte zu untersuchen, können klassische oder auf der Quantenmechanik basierende Moleküldynamik-Verfahren verwendet werden.^[8]

In einer Arbeit von Mukhopadhyay et al.^[9] wurde nun ein Solvenseffekt auf chiroptische Eigenschaften beschrieben, der grundsätzlich anderer Natur ist. Die Autoren untersuchten das ORD-Spektrum von Methyloxiran, das zuvor mit theoretischen Verfahren nicht hinreichend hatte erklärt werden können. Die optische Rotation von (S)-Methyloxiran ist in Wasser positiv, nimmt aber in Benzol, besonders bei kurzen Wellenlängen, relativ stark negative Werte an. Wie schematisch in Abbildung 1b gezeigt, ist daher in diesem Fall keine Zuordnung der absoluten Konfiguration anhand berechneter ORD-Spektren möglich, sofern diese für isoliertes Methyloxiran durchgeführt wurden.

Zwar wurden für dieses Molekül verschiedene Elektronenstrukturmethoden sowie die Einflüsse von Schwingungskorrekturen und Solvenseffekten in Form eines Kontinuumsmodells auf das ORD-Spektrum getestet,^[10] die Änderung des Spektrums in Abhängigkeit vom Solvens blieb jedoch zunächst rätselhaft. In einer weiteren Vorläuferpublikation^[11] konnte gezeigt werden, dass die Befunde der optischen Rotation von Methyloxiran in Wasser reproduziert werden können, wenn Wassermoleküle bei der Berechnung der ORD-Spektren explizit berücksichtigt werden. Interessanterweise konnte der Solvenseffekt hier auf die Orientierung der Wassermoleküle in der ersten Solvenshülle zurückgeführt werden. Dies ist insofern plausibel, als es durch Wasserstoffbrücken zu gewissen Vorzugsrichtungen für die Orientierung der Wassermoleküle kommen kann. Der Beitrag der Wasserhülle selbst zur optischen Rotation war dabei vernachlässigbar, sodass der Solvenseffekt auf spezifische Wechselwirkungen zwischen Solvens und gelöstem Stoff zurückgeführt werden konnte. Dies entspricht dem normalen Verständnis, wonach das Solvens die Eigenschaften des gelösten Stoffes lediglich moduliert.

Mukhopadhyay et al. konnten nun demonstrieren, dass der Solvenseffekt in Benzol von grundsätzlich anderer Natur ist.^[9] Aus einer Monte-Carlo-Simulation von Methyloxiran in Benzol extrahierten sie Schnappschüsse, für die ORD-Spektren mittels zeitabhängiger Dichtefunktionaltheorie unter expliziter Berücksichtigung des Solvenskäfigs berechnet wurden. Diese Simulation reproduzierte das experimentelle Spektrum qualitativ und unterschied sich damit von den vorherigen Rechnungen mit impliziten Solvensmodellen.

Noch wichtiger ist allerdings, dass mithilfe eines weiteren Computerexperiments auch die Ursache des Solvenseffektes aufgedeckt werden konnte. Berechnet man nämlich die optische Rotation für dieselben Schnappschüsse nochmals, wobei man allerdings das Methyloxiran in jeder Struktur entfernt (Abbildung 2), so erhält man nahezu dasselbe ORD-Spektrum. Das optisch aktive Molekül prägt also dem Solvenskäfig eine chirale Struktur auf, und der Beitrag der chiralen Solvenshülle dominiert das ORD-Spektrum, statt es nur leicht zu verändern.

Auf den ersten Blick mag dieser Effekt der chiralen Verstärkung ähneln, die man in manchen Flüssigkristallen beim

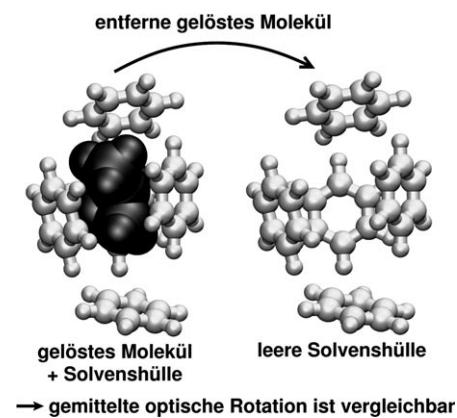


Abbildung 2. Veranschaulichung des Computerexperiments aus Lit. [9] zur Zerlegung der optischen Rotation in Beiträge des gelösten Moleküls und der Solvenshülle. Die über die Schnappschüsse gemittelte optische Rotation hängt nur geringfügig davon ab, ob das Methyloxiran vorhanden ist (links) oder ob es aus den Schnappschüssen entfernt wurde (rechts). Die Abbildungen wurden mit dem Programm VMD^[15] erstellt.

Einbringen optisch aktiver Verbindungen beobachten kann.^[12] Man muss sich allerdings vergegenwärtigen, dass Benzol als Solvens keine mesogene Phase ist, und der Begriff der chiralen Aufprägung hier als dynamischer und lokaler Effekt zu verstehen ist: Im zeitlichen Mittel hat der Solvenskäfig um das chirale Molekül ebenfalls eine chirale Struktur, und seine Reaktion auf das externe elektromagnetische Feld dominiert die insgesamt gemessene optische Rotation. Untermauert wurden die Ergebnisse durch eine zweite Simulation für das andere Enantiomer sowie einen Blindtest für Ethylenoxid in Benzol.

Weitere Untersuchungen dieses überraschenden Phänomens sind sicherlich wünschenswert, auch um besser einschätzen zu können, wie empfindlich die Methode auf Details der Simulation reagiert, insbesondere auf die Auswahl und Anzahl der Moleküle, die im Solvenskäfig berücksichtigt werden. Es ist allerdings damit zu rechnen, dass die chirale Aufprägung eine relativ kurze Reichweite hat – daher liefern äußere Solvenshüllen, die von Mukhopadhyay et al. bei der Berechnung der ORD-Spektren nicht berücksichtigt werden konnten, vermutlich keinen großen direkten Beitrag.

Strukturelle Auswirkungen eines gelösten Moleküls auf das umgebende Solvens sind natürlich in anderen Zusammenhängen bereits analysiert worden. Als eines der Parade-

beispiele soll hier nur die Diskussion um den Eisberg-Effekt erwähnt werden, also die Frage, ob hydrophobe Verbindungen in wässriger Lösung um sich herum eine Wasserstruktur induzieren, die der im Eis ähnlich ist.^[13]

Auch der Beitrag der Solvenshülle um chirale Substanzen zu deren chiroptischen Eigenschaften ist in früheren Arbeiten bereits untersucht worden. So verglichen Fidler et al. die experimentell beobachtete Temperaturabhängigkeit des ECD-Spektrums von Bromcampher mit den Ergebnissen einer Moleküldynamik-Simulation; da das Bromcamphergerüst starr ist, führten sie diese Temperaturabhängigkeit allein auf die Änderung der Struktur des Solvenskäfigs zurück, was Rückschlüsse auf den Solvensanteil am ECD-Spektrum ermöglichte.^[14]

Dass jedoch ein inhärent nichtchirales Solvens über die chiroptischen Eigenschaften eines optisch aktiven Moleküls dominiert, weil eine dynamische, chirale Solvenshülle gebildet wird, ist eine erstaunliche Beobachtung. Weitere Studien werden zeigen müssen, ob ähnliche Effekte auch in anderen Systemen und für andere Eigenschaften bedeutsam sind. Bei Methoden wie VCD und ROA ist es allerdings weniger wahrscheinlich, dass solche direkten Solvensbeiträge eine wichtige Rolle spielen, da die Schwingungen des Solvens in der Regel gut von den Schwingungen des gelösten Stoffes unterschieden werden können.

Viele Wechselwirkungen zwischen Solvens und gelöstem Stoff können direkt über bestimmte Solvenseigenschaften erklärt werden. Die Arbeit in Lit. [9] zeigt jedoch, dass Vorsicht geboten ist, wenn Solvenseffekte in der theoretischen Analyse zu sehr vereinfacht werden. Andererseits verdeutlicht diese Arbeit aber auch, dass theoretische Methoden eine einzigartige Möglichkeit bieten, ungewöhnliche Solvenseffekte auf molekularer Basis zu erklären.

Online veröffentlicht am 20. September 2007

-
- [1] L. D. Barron, *Molecular Light Scattering and Optical Activity*, 2. Aufl., Cambridge University Press, Cambridge, 2004.
 - [2] a) P. J. Stephens, J. J. Pan, F. J. Devlin, K. Krohn, T. Kurtán, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3521–3536; b) T. Mori, Y. Inoue, S. Grimme, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 4222–4234; c) M. D. Kundrat, J. Autschbach, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4115–4123; d) A. Glättli, X. Daura, D. Seebach, W. F. van Gunsteren, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12972–12978.

- [3] J. Haesler, I. Schindelholz, E. Riguet, C. G. Bochet, W. Hug, *Nature* **2007**, *446*, 526–529.
- [4] a) G. Zuber, M.-R. Goldsmith, D. N. Beratan, P. Wipf, *ChemPhysChem* **2005**, *6*, 595–597; b) C. Herrmann, K. Ruud, M. Reiher, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 2189–2196; c) L. D. Barron, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2006**, *16*, 638–643; d) V. Liégeois, O. Quinet, B. Champagne, *Int. J. Quantum Chem.* **2006**, *106*, 3097–3107.
- [5] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [6] a) M. J. Lowe, J. A. Schellman, *J. Mol. Biol.* **1972**, *65*, 91–109; b) H. Goto, E. Yashima, Y. Okamoto, *Chirality* **2000**, *12*, 396–399; c) X. Daura, D. Bakowies, D. Seebach, J. Fleischhauer, W. F. van Gunsteren, *Eur. Biophys. J.* **2003**, *32*, 661–670.
- [7] a) L. Jensen, M. Swart, P. T. van Duijnen, J. Autschbach, *Int. J. Quantum Chem.* **2006**, *106*, 2479–2488; b) J. Neugebauer, E. J. Baerends, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8786–8796.
- [8] a) M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Oxford University Press, Oxford, 1989; b) W. F. van Gunsteren, D. Bakowies, R. Baron, I. Chandrasekhar, M. Christen, X. Daura, P. Gee, D. P. Geerke, A. Glättli, P. H. Hünenberger, M. A. Kastenholz, C. Oostenbrink, M. Schenk, D. Trzesniak, N. F. A. van der Vegt, H. B. Yu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4168–4198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4064–4092; c) B. Kirchner, *Phys. Rep.* **2007**, *440*, 1–111; d) „Ab Initio Molecular Dynamics: Theory and Implementation“: D. Marx, J. Hutter in *Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry, Proceedings, NIC Series, Vol. 1* (Hrsg.: J. Grotendorst), John von Neumann Institute for Computing: Jülich, 2000, S. 329–477.
- [9] P. Mukhopadhyay, G. Zuber, P. Wipf, D. N. Beratan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6570–6572; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6450–6452.
- [10] a) K. Ruud, R. Zanasi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3660–3662; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3594–3596; b) B. C. Mort, J. Autschbach, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 8617–8623; c) J. Kongsted, T. B. Pedersen, M. Strange, A. Osted, A. E. Hansen, K. V. Mikkelsen, F. Pawłowski, P. Jørgensen, C. Hättig, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *401*, 385–392.
- [11] P. Mukhopadhyay, G. Zuber, M.-R. Goldsmith, P. Wipf, D. N. Beratan, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 2483–2484.
- [12] R. Eelkema, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3729–3745.
- [13] a) B. Kirchner, J. Hutter, I. F. W. Kuo, C. J. Mundy, *Int. J. Mod. Phys. B* **2004**, *18*, 1951–1962; b) B. Kirchner, J. Stubbs, D. Marx, *Phys. Rev. Lett.* **2002**, *89*, 215901.
- [14] J. Fidler, P. M. Rodger, A. Rodger, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7266–7273.
- [15] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *J. Mol. Graphics* **1996**, *14*, 33–38.