

***Strukturchemische Untersuchungen zu
chiraler Erkennung am Beispiel eines
immobilisierbaren chiralen Selektors***

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT

DER HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Vorgelegt von

Lasse Langner aus Clausthal-Zellerfeld

August 2008

Aus dem Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie II: Material- und
Strukturforschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Gedruckt mit Genehmigung der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Walter Frank

Korreferent: Prof. Dr. Manfred Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2009

Diese Arbeit wurde in der Zeit von September 2005 bis August 2008 am Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie II: Material- und Strukturforschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Arbeitskreis von Prof. Dr. Walter Frank durchgeführt.

Für meine Familie

The intellect has little to do on the road to discovery. There comes a leap in consciousness, call it intuition or what you will, and the solution comes to you and you don't know how or why.

Albert Einstein (1879-1955), deutscher Physiker, Nobelpreis 1921

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Walter Frank für die Aufnahme in den Arbeitskreis danken, sowie für das interessante Thema und für die großen Freiheiten bei dessen Bearbeitung. Ich empfinde ihn als sehr wohlwollenden Förderer mit großem menschlichem Verantwortungsbewusstsein für seine Mitarbeiter. Bei Prof. Dr. M. Braun möchte ich mich für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanken. Meiner Arbeitskollegin Dr. Sara Bajorat danke ich sehr für unser freundschaftlich-harmonisches Mikroklima in unserem Büro, was ich sehr vermissen werde. Andreas Kühne danke ich für ebenso für unser freundschaftliches Verhältnis und zahlreiche humoristische Einlagen. Herrn Dr. Benjamin Walther sei gedankt für ständige Hilfsbereitschaft im fachlichen und freundschaftlichen Bereich, auch über die Zeit an der Universität hinaus. Besonderer Dank für weitere Mitglieder meines Arbeitskreises für die fachlichen Ratschläge und Hilfestellungen gilt Peter Roloff und Dr. Maik Finze. Elonore Hammes, Sarah Wallus und Thomas Hahn danke ich sehr für die praktischen Hilfestellungen im Bereich der Röntgenanalytik. Daniel Clauen danke ich für die Hilfe beim Erstellen der Programme. Dr. Aleksandra Atatrah, Dr. Peter Barthen, Dr. Christoph Breitenstein, Dr. Maik Finze, Alexander Jablonka, Dr. Karsten Koppe, Dr. Thorsten Meier, Nne Meyer, Christian Müller, Christos Nikolaou, Dr. Guido Johannes Reiß, André Schäfer, Jan Sprenger, Nina van Gellecom, Vivian Verheyen, danke ich für die gute Zusammenarbeit. Den Mitarbeitern der Analysenabteilungen (NMR, Masse, Elementaranalyse) danke ich für die Aufnahme der Spektren und Durchführung der Analysen.

Abkürzungsverzeichnis

AA	Substrataminosäure
abs.	absolutes Lösemittel
Äq	Äquivalent
CLEC	chirale Ligandenaustauschchromatographie
d	Dublett
dd	Dublett von Dubletts
δ	chemische Verschiebung in ppm
Et	Ethyl
h	Stunde/en
HV	Hochvakuum
Knf.	Konformer
L	Ligand
m	Multipllett
Me	Methyl
MTMS	Methyltriethoxysilan
ODTES	Octadecyltriethoxysilan
Ph	Phenyl
R	Beliebiger chemischer Rest
rac	Racemat, racemisch
RF	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
Sel	Selektor
s	Singulett
t	Tripllett
tert	tertiär
TEOS	Tetraethylorthosilicat

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	12
1.1 Chiralität.....	12
1.1.1 Die unterschiedlichen Typen der Chiralität.....	13
1.1.2 Die Eigenschaften von chiralen Verbindungen.....	16
1.1.3 Chiralität in biologischen Systemen.....	17
1.1.4 Molekulare und chirale Erkennung	17
1.1.5 Molekulare Wechselwirkungen.....	20
1.1.6 Chirale Selektoren und Beispiele für ihre Anwendungen.....	23
1.2 Chromatographie.....	24
1.2.1 Theoretisches Trennstufen-Modell	25
1.2.2 Der Kapazitätsfaktor und die Selektivität	27
1.2.3 Enantioselektive Chromatographie.....	31
1.2.4 Enantioselektive Ligandenaustauschchromatographie (CLEC)	32
1.3 Theoretische Grundlagen quantenchemischer Berechnungen.....	34
1.3.1 Die Schrödingergleichung	34
1.3.2 Die Born-Oppenheimer-Näherung.....	36
1.3.3 Das Hartree-Fock-Verfahren	37
1.3.4 Dichtefunktionaltheorie und die Hybrid-Dichtefunktional-Methode B3LYP	40
1.3.5 Verwendete Basissätze 43	
1.3.6 Berechnung der Selektivität mit quantenchemischen Methoden.....	45
1.3.7 Theoretische Berücksichtigung von Lösemiteleinflüssen.....	46
1.3.8 Aktueller Stand bei Simulation chiraler Selektionsprozesse	47
1.4 Herstellung und Eigenschaften von Silica-Nanopartikeln	49
1.4.1 Nanopartikel mit funktionalisierter Oberfläche.....	52
1.4.2 Organisch modifizierte SiO ₂ -Nanopartikel „Ormosile“	52
2 Problemstellung und Zielsetzung	55
3 Hauptteil.....	57
3.1 Die Synthese und Kristallstrukturbestimmung des Selektors.....	57
3.2 Synthese und Kristallstrukturbestimmung eines Cu(II)-Bis(selektor)komplexes	62
3.3 Durchführung und Methodik computerchemischer Untersuchungen.....	67
3.3.1 Selektor-Selektand-Interaktionsanalyse und Validierung an bekannten Kristallstrukturen	67
3.3.2 Erzeugung von Startgeometrien und Methodik der Minimumkonformerensuche	71

3.3.3 Reduktion der Freiheitsgrade	74
3.3.4 Entwickelte Programme zur Erzeugung von Startgeometrien und Datenextraktion.	75
3.3.5 Die untersuchten Selektanden	78
3.3.6 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-Alaninats mit dem chiralen C ₁₂ -Selektor	80
3.3.7 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-Phenylalaninats mit dem chiralen C ₁₂ -Selektor	83
3.3.8 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-2-Fluorphenylalaninats mit dem chiralen C ₁₂ -Selektor	96
3.3.9 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-4-Nitrophenylalaninats mit dem chiralen C ₁₂ -Selektor	102
3.3.10 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-Tyrosinats mit dem chiralen C ₁₂ -Selektor	109
3.3.11 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-4-Aminophenylalaninats mit dem chiralen C ₁₂ -Selektor	120
3.4 Ergebnisse der computerchemischen Untersuchungen im Überblick	127
4 Ergebnisse physikochemischer Untersuchungen	131
4.1 Pulverdiffraktometrische Untersuchung von Mischkomplexen aus dem chiralen C ₁₂ -Selektor und ausgewählten Analyten	131
4.2 Hildebrand-Benesi-Plots	134
4.3 Immobilisierung des C ₁₂ -Selektors auf nanoskaligem Material	140
4.3.1 Oberflächenimmobilisation auf MTMS-Nanopartikeln.....	141
4.3.2 Oberflächenimmobilisierung auf ODTES-Nanopartikeln.....	147
4.3.3 Kovalente Oberflächenmodifikation	150
5 Experimenteller Teil.....	154
5.1 Allgemeines	154
5.2 Analytik	154
5.3 Bestimmung der Retentionsfaktoren der untersuchten Selektanden	155
5.3.1 Herstellung von hydrophobiertem Kieselgel.....	155
5.3.2 Herstellung der chiralen Säule	155
5.3.3 Messung der Retentionfaktoren	156
5.4 Synthese des C ₁₂ -Selektors	156
5.4.1 Synthese von (R)-1-Chloro-2-Hydroxydodecan	156

Inhalt

5.4.2	Synthese von (R)-1,2-Epoxydodecan	157
5.4.3	Synthese von (2S,4R,2'R)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin	158
5.4.4	Synthese von [Bis(2S,4R,2'R)-4-hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)- prolato]kupfer(II)	159
5.4.5	Synthese von Mischkomplexen aus (2S,4R,2'R)-4-Hydroxy-1-(2'- hydroxydodecyl)-prolin und einer □-Aminosäure	159
5.5	Synthese von Silicananopartikeln.....	159
5.5.2	Allgemeiner Ansatz zur Herstellung von Silicananopartikeln	160
5.5.3	Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan.....	161
5.5.3.1	Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (5mg BTC)	161
5.5.3.2	Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (10mg BTC)	162
5.5.3.3	Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (20mg BTC)	162
5.5.3.4	Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (40mg BTC)	162
5.5.3.5	Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (80mg BTC)	163
5.5.3.6	Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (160mg BTC)	163
5.5.4	Synthese von octadecylierten Nanopartikeln	164
5.5.5	Synthese von octadecylierten Nanopartikeln mit Dimethylchlorooctadecylsilan	165
5.5.6	Synthese von octenylierten Nanopartikeln	165
5.5.7	Synthese von epoxidierten Nanopartikeln.....	166
5.5.8	Synthese von chiral modifizierten Nanopartikeln.....	167
5.5.9	Umsetzung der chiral modifizierten Nanopartikel mit Kupfer(II)	168
6	Zusammenfassung	169
7	Literaturverzeichnis	175
8	Anhang	182

1. Einleitung

1.1 Chiralität

Der Begriff Chiralität^[1, 2] bezeichnet in der Chemie allgemein die Eigenschaft eines Moleküls, sein Spiegelbild durch Drehung im Raum nicht mit dem Original zur Deckung bringen zu können. Ein Paar menschliche Hände zeigt genau diese Eigenschaft, woher die Bezeichnung Chiralität ihren Namen hat. Er leitet sich vom griechischen Wort *cier* ($\chi\iota\epsilon\rho$ gr. Hand) ab. Erste Beiträge in der Literatur^[3, 4], die sich mit diesem Phänomen der Räumlichkeit der Materie, befassen lassen sich auf das 18te Jahrhundert datieren.

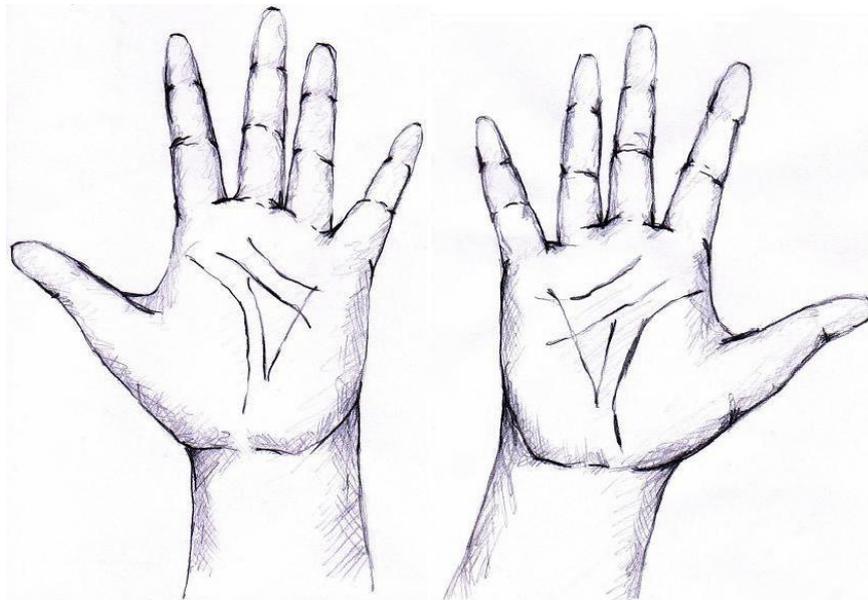


Abbildung 1: Ein Paar menschliche Hände, sie verhalten sich wie Bild und Spiegelbild zueinander.

Zwei isomere und zugleich chirale Moleküle, welche sich spiegelbildlich zueinander verhalten, werden als Enantiomere bezeichnet. Der Überbegriff für das gesamte thematische Gebiet, mit der Chiralität als Teilbereich, ist die sogenannte Stereochemie. Formales Kriterium der Chiralität ist das Fehlen einer Drehspiegelachse S_n (bzw. einer Drehinversion)

S_1 = Spiegelebene

S_2 = Inversionszentrum

$\bar{1}$ = Inversionszentrum

$\bar{2}$ = Spiegelebene

1.1.1 Die unterschiedlichen Typen der Chiralität

-Zentrale Chiralität

In der Praxis mehrere verschiedene Arten von Chiralität gegeneinander abgrenzt. Der am häufigsten auftretende Fall ist die zentrale Chiralität oder auch Punktchiralität. Voraussetzung für das Auftreten dieser Art von Stereogenität ist ein Atom, welches mindestens vier unterscheidbare Substituenten trägt und somit als Asymmetriezentrum fungiert. Typisches Beispiel ist ein Kohlenstoffatom mit vier verschiedenen Bindungspartnern. Ein Molekül, welches ein solches asymmetrisch substituiertes Atom enthält, zeichnet sich durch das Fehlen einer internen Spiegelebene aus, eine Eigenschaft, die Chiralität allgemein mitbringt.

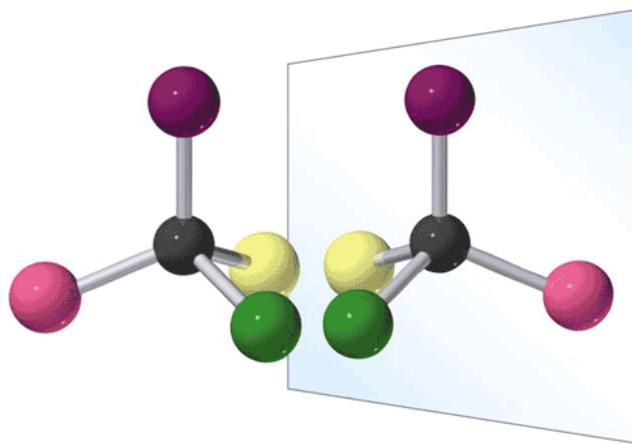


Abbildung 2: Ein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom und sein Spiegelbild.

-Axiale Chiralität

Der nächste Vertreter ist die axiale Chiralität, welche beispielsweise bei Spiroverbindungen^[5] auftritt oder auch bei Substanzen, welche kumulierte Mehrfachbindungen enthalten, wie etwa dem Allen 1,3-Dichlorpropadien. Auch in diesem Fall verhalten sich die beiden Antipoden wie Bild und Spiegelbild, jedoch sind zwei unterscheidbare Substituenten hinreichend, um Enantiomere zu erzeugen. Diese müssen hierbei paarweise an eine Achse gebunden sein, wobei identische Substituenten nicht in einer Ebene liegen dürfen. Im verwendeten Beispiel stehen die durch die Wasserstoff- und Chloratome aufgespannten Ebenen rechtwinklig aufeinander. Die Doppelbindungen zwischen den sp^2 -hybridisierten

Kohlenstoffatomen verhindern dabei die freie Drehbarkeit dieser Ebenen gegeneinander.

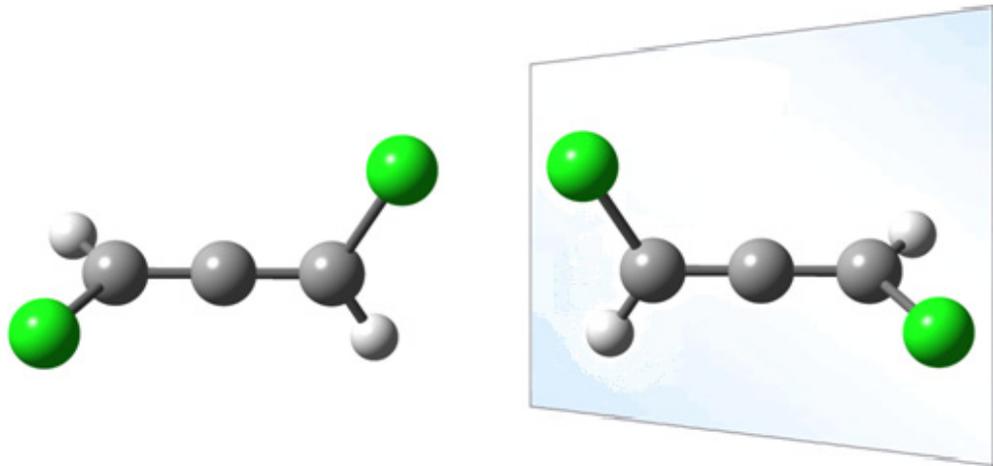


Abbildung 3: Die optischen Antipoden des Allens 1,3-Dichlorpropadien.

-Helicale Chiralität

Kein eigenständiger, sondern ein besonderer Fall der axialen Chiralität ist die Helicität. Einfache Helices sind schraubenförmige chirale Objekte, die links- oder rechtsgängig sein können. Die Helix wickelt sich dabei gedanklich wie das Gewinde einer Schraube um die Chiralitätsachse. Der Drehsinn der Helix bleibt identisch, egal aus welcher Blickrichtung man diese Achse betrachtet. Eine bekannte Beispielerbindung ist das Hexahelicen^[6], dessen helikale Struktur durch sich endständig überlappende Arengruppen und die daraus resultierende sterische Hinderung erzwungen wird. Die Benennung der absoluten Konfiguration helikalchiraler Verbindungen erfolgt durch die P/M-Nomenklatur, wohingegen allgemein zur Benennung der absoluten Konfiguration einer nicht helicalchiralen Substanz das CIP-System von Cahn, Ingold und Prelog verwendet wird^[7, 8].

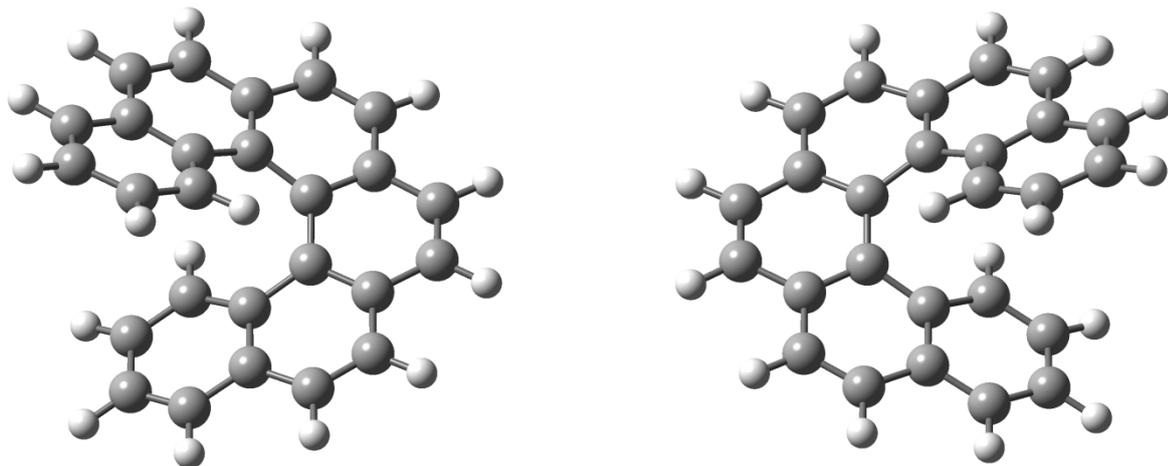


Abbildung 4: Hexahelicen, links die P-Konfiguration (P wie plus entspr. einer Rechtsdrehung), rechts die M-Konfiguration (M entspr. Linksdrehung).

-Planare Chiralität

Enantiomere können sich weiterhin durch das Vorliegen einer sogenannten Chiralitätsebene ergeben, womit man zu einer planaren Form der Chiralität gelangt. Bei Verbindungen dieses Typs ist nur ein für die Asymmetrie ausschlaggebender Substituent vorhanden. Er muss lediglich in verschiedenen Positionen in eine Chiralitätsebene eingebunden sein, um Asymmetrie zu erzeugen. Hierbei muss es eine Ober- und eine Unterseite dieser Ebene geben durch einen entsprechenden strukturellen Unterschied. Populärstes Beispiel hierfür sind die *ansa*-Verbindungen^[9] (*lat. ansa* "Henkel"). Die Verbindung 13-Brom-1,10-dioxa[8]paracyclophan beispielweise besitzt eine solche Chiralitätsebene. Sie verläuft durch den Aromaten mit den beiden Oxagruppen, während sich die verknüpfende aliphatische Kette, der „Henkel“, außerhalb dieser Ebene befindet und damit eine Ober-, und Unterseite der Chiralitätsebene unterscheidbar macht.

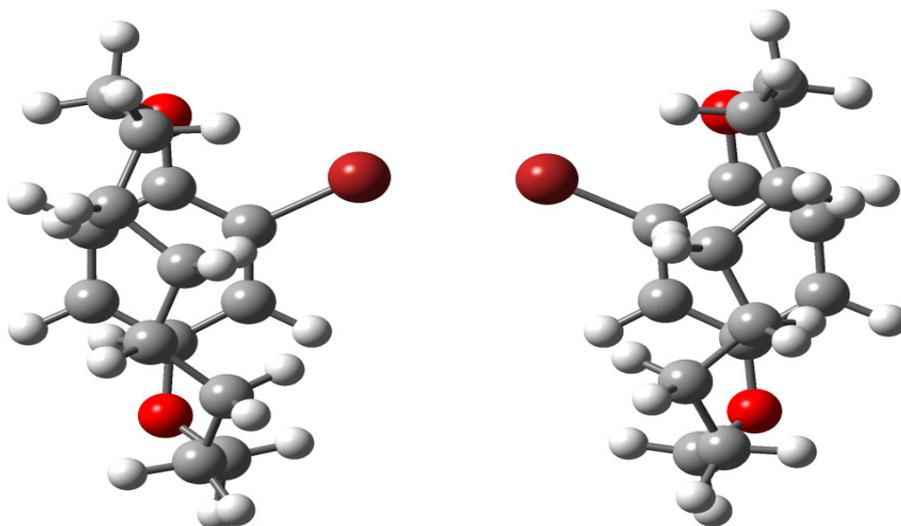


Abbildung 5: Links (pR)-13-Brom-1,10-dioxa[8]paracyclophan, rechts (pS)-13-Brom-1,10-dioxa[8]paracyclophan, jeweils in Aufsicht auf den Henkel bzw. auf die Arenebene.

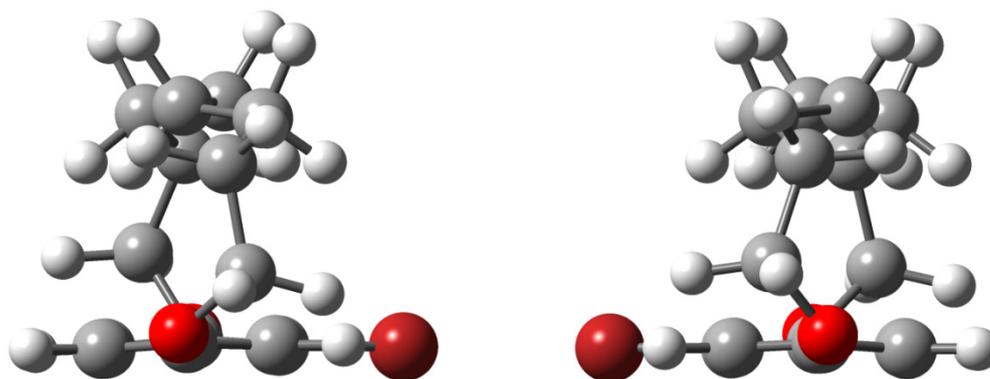


Abbildung 6: Hier sind die optischen Antipoden so gedreht, dass die Aromatenebene parallel zur Blickrichtung liegt.

1.1.2 Die Eigenschaften von chiralen Verbindungen

Chirale Verbindungen weisen in achiraler Umgebung, etwa einem gewöhnlichen Lösemittel wie beispielsweise Wasser, völlig identische chemische Eigenschaften auf. Physikalisch lassen sich Lösungen, die optische Antipoden enthalten, nur durch die Drehrichtung der Ebene von linear polarisiertem Licht unterscheiden. Man bezeichnet diese Eigenschaft daher als optische Aktivität. Dieses Phänomen wird zu analytischen Zwecken bei der von Biot^[10, 11] eingeführten Polarimetrie ausgenutzt. Ein Gemisch gleicher Mengen zweier Enantiomere wird allgemein als

Racemat bezeichnet. Durch Bestrahlung eines racemischen Gemischs mit circular polarisiertem Licht einer Wellenlänge wird das eine der Enantiomere intensiver als das andere angeregt. Man kann auf diese Weise „asymmetrische“ Photochemie^[12-14] betreiben und bezeichnet das Phänomen als Cotton-Effekt^[15]. Es gibt offensichtlich also auch in achiraler chemischer Umgebung physikochemische Unterscheidungsmöglichkeiten zwischen zwei Enantiomeren, jedoch nur wenn sich die asymmetrische Verbindung in einem Feld befindet, welches eine homogene Ausbreitungsrichtung hat und sich so das Fehlen einer immanenten Spiegelebene im Molekül bemerkbar machen kann.

1.1.3 Chiralität in biologischen Systemen

Eine Vielzahl von biogenen Bausteinen sind chiral. Beispielsweise Zucker oder Aminosäuren als Grundbausteine der Organismen sämtlicher Klassen, sowie eine breite Palette weiterer Substanzen verschiedener Kategorien. Die ganze belebte Welt ist erfüllt mit Chiralität, daher unterscheiden sich die biologischen, insbesondere die pharmakologischen Eigenschaften von zwei enantiomeren Verbindungen oft sehr drastisch. Dafür gibt es einige im negativen Sinne überaus populäre Beispiele, wie etwa den Wirkstoff Thalidomid, dessen (*R*)-konfigurierte Form ein potentes Hypnotikum darstellt, wohingegen das (*S*)-konfigurierte Stereoisomer stark teratogen wirkt. Auch die Chemosensorik des Menschen ermöglicht es im Sinne einer ganz alltäglichen Erfahrung zwei enantiomere Verbindungen zu unterscheiden. So riecht ein Enantiomer des Carvons nach Kümmel, das andere nach grüner Minze.

1.1.4 Molekulare und chirale Erkennung

Durch die verschiedenen Möglichkeiten im Sinne bindender Wechselwirkungen miteinander zu interagieren, wird die Bildung verschiedener Assoziate zweier oder mehrerer Stoffe oder Abschnitte eines Systems größerer Ausdehnung ermöglicht. Es kommt hierbei auf eine passende Lage der miteinander zur Wechselwirkung befähigten Gruppen an. Nur wenn diese Voraussetzung erfüllt ist, kommt es zu einem molekularen Erkennungsprozess. Man spricht in diesem Zusammenhang oft

von einer Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung. Enthält der Rezeptor chirale Information und ist er in der Lage, Enantiomere zu diskriminieren, tritt die sogenannte „chirale Erkennung“ auf. Es handelt sich somit dabei um einen besonderen Fall der molekularen Erkennung. Es gibt in der Literatur einige anerkannte Beiträge zu den Vorgängen, die diesem Prozess zugrunde liegen und daraus abgeleitete Modelle. Easson und Stedman^[16] postulierten ein Drei-Punkte-Wechselwirkungsmodell bei dem davon ausgegangen wird, dass drei der vier Substituenten eines „chiralen Kohlenstoffatoms“ eine spezifische Wechselwirkung mit einem Rezeptor eingehen müssen, um chirale Erkennung zu ermöglichen.

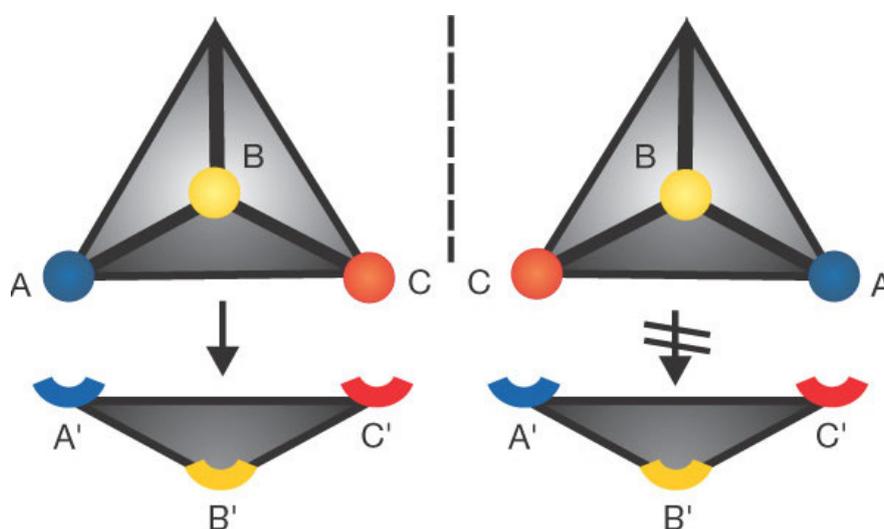


Abbildung 7: Drei-Punkte-Wechselwirkungsmodell^[17] zur chiralen Erkennung, links eine starke Wechselwirkung, rechts eine schwache.

Dieses Modell zur Erklärung der Enantioselektivität ist mittlerweile allgemein anerkannt und wurde erstmals von Dalgliesh^[18] auf chromatographische Prozesse übertragen. Die Enantioselektivität eines chiralen Selektors ist allgemein dann am größten, wenn die drei bindenden Interaktionen von jeweils einem Substituenten ausgehen, welcher direkt an das Chiralitätszentrum geknüpft ist. Doch auch zwei direkte Wechselwirkungen und eine dritte mit räumlicher Distanz zum Chiralitätszentrum können zu einer enantiotopen Diskriminierung führen. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die dritte Wechselwirkung eine sehr rigide Topologie ausweist, wie etwa π -Donor- π -Akzeptor-Wechselwirkungen. Diese Art der chiralen Erkennung, bei welcher die dritte Wechselwirkung nicht von einem Chiralitätszentrum

ausgeht, wird von mehreren Autoren^[19, 20] als Pseudo-Zwei-Punkte-Modell bezeichnet. In einer Studie von Booth und Wainer^[21] wird der Prozess der chiralen Erkennung erstmalig als dynamischer Vorgang betrachtet und untersucht. Sie postulieren einen dreistufigen Prozess, der zur enantioselektiven Trennung führt. Er besteht nach ihrer Auffassung aus folgenden Schritten:

- 1) Eine enantiounspezifische oftmals ionische Interaktion stellt einen initialen Kontakt zwischen den Selektanden und dem Selektor her.
- 2) Eine konformative Anpassung der enantiomeren Analyten an den chiralen Diskriminator findet statt (induced fit), dieser Vorgang erfolgt bereits stereospezifisch.
- 3) Stabilisierung der Assoziatstruktur durch weitere Interaktionen, nachdem eine Konformation angenommen wurde, die dies ermöglicht.

Wie kann man diesen Effekt der chiralen Diskriminierung verstehen?

Bringt man ein Paar optischer Antipoden in die direkte Umgebung eines Trägers chiraler Information, welcher mit den Enantiomeren interagieren kann, verhalten sich die beiden enantiotopen Spezies nicht mehr identisch. Das Prinzip der stereochemischen Unterscheidung zweier Antipoden beruht hierbei auf der Tatsache, daß der Selektor seine direkte Umgebung in zwei Halbräume aufteilt, welche nicht durch eine Spiegelung ineinander überführbar sind. Ein Enantiomer für sich betrachtet besitzt also keine interne Spiegelsymmetrie. Es tritt daher ein Unterschied in der Anordnung der Atome im Raum auf, in Abhängigkeit davon, welches zweier Enantiomere in den chiralen Raum einer weiteren asymmetrischen Substanz eindringt. Bezeichnet man nun die immer gleiche chirale Information eines asymmetrischen Stoffs mit A und die der beiden sich annähernden Enantiomeren mit X und Y so können sich folglich die Kombinationen AX und AY bilden. Es handelt sich bei diesen beiden Kombinationsmöglichkeiten dann um sogenannte Diastereomere (gr. $\delta\iota\alpha$ dia = auseinander). Dies sind Isomere, die sich nicht wie Bild und Spiegelbild verhalten, d.h. es sind zwei chemisch und physikalisch unterscheidbare Stoffe. Sie besitzen mindestens zwei oder mehr

asymmetrische Zentren. Da jedes dieser stereogenen Zentren in der einen oder der anderen von zwei möglichen Konfigurationen auftreten kann, gibt es 2^n Stereoisomere für n „Chiralitätszentren“. Aufgrund der Tatsache, dass jedes Stereoisomer ein Enantiomer besitzt, treten 2^n Stereoisomere in Form von 2^{n-1} Paaren von Enantiomeren auf, wobei jedes Enantiomerenpaar diastereomer zu jedem anderen Paar ist. Als Träger der chiralen Information kann auch ein Lösemittel, im Sinne eines chiralen Auxiliars fungieren. Eine Substanz, die koordinativ mit Enantiomeren zu interagieren im Stande ist und dabei diastereotop Spezies generiert, kann allgemein als chiraler Selektor bezeichnet werden. Für diesen Vorgang findet der Begriff „chirale Diskriminierung“ bzw. „chirale Erkennung“ häufigen Gebrauch. Ob und in welchem Maß ein chiraler Erkennungsprozess auch zu einer Trennung enantiomorpher Spezies führt, hängt letztlich von einem Unterschied in der thermodynamischen Stabilität der diastereomeren Interaktionsprodukte ab. Dieser energetische Unterschied beruht auf einer Vielzahl von möglichen unterscheidbaren Wechselwirkungen, von denen die meisten im folgenden Kapitel vorgestellt werden.

1.1.5 Molekulare Wechselwirkungen

Man versteht also allgemein unter dem Begriff „molekulare Erkennung“ die Fähigkeit eines Stoffs, eine andere Substanz durch verschiedene Wechselwirkungen gegenüber der weiteren Umgebung zu unterscheiden und mit ihr zu assoziieren. Derartige Vorgänge können unter Beteiligung kleinster Einzelmoleküle bis hin zu makromolekularen Verbänden großer Ausdehnung stattfinden. Die Natur der Wechselwirkung zwischen Stoffen im Zuge einer molekularen Erkennung erstreckt sich über die gesamte Breite der Möglichkeiten. Es kommen stabile kovalente oder ionische Bindungen vor, aber auch sehr schwache labile Interaktionen, wie etwa durch van-der-Waals-Kräfte.

Charge-Transfer-Interaktionen, welche zwischen elektronenreichen und elektronenarme π -Systemen und entsprechenden Akzeptoren ausgebildet werden, können ebenfalls eine Rolle spielen. Die beteiligten Stoffe müssen hierbei Orbitale aufweisen, die so angeordnet sind, dass es zu einer Überlappung kommen kann. Ferner muss die Energiedifferenz des HOMO's (Highest occupied Molecular Orbital)

des Donators zum LUMO (Lowest unoccupied Molecular Orbital) des Akzeptors geringer sein als der Energieunterschied zu seinem eigenen LUMO. Treten derartige Wechselwirkungen auf, so ist man bei ihrer theoretischen Untersuchung auf quantenchemische Berechnungen angewiesen. Kraftfeldmethoden sind für derartige Interaktionen nicht parametrisiert. Derartigen Wechselwirkungen kommt aber im Zusammenhang mit molekularen Erkennungsprozessen besondere Bedeutung zu. Im Gegensatz zu Anziehungskräften, welche beispielsweise durch Ladungen verursacht werden, wie etwa Salzbrücken, weisen Charge-Transfer-Interaktionen, an welchen π -Systeme beteiligt sind, ausgeprägte Richtungsabhängigkeit auf. Dadurch erhöht sich der Anspruch des Systems eine ganz bestimmte Konformation anzunehmen, um diese Wechselwirkung entstehen zu lassen. Oftmals führen mehrere schwache aber stark directionalitätsabhängige Wechselwirkungen zu einem sehr hohen Maß an spezifischer und molekularer Erkennungsfähigkeit und damit auch zu einer guten Stereoselektivität.

Eine der bedeutsamsten zwischenmolekularen Wechselwirkungen, welche zu extrem spezifischen molekularen Erkennungsvorgängen beiträgt, ist die Wasserstoffbrückenbindung. Sie ermöglicht reversible schwache Bindungen und unterscheidet sich von einfacheren elektrostatischen Interaktionen auch durch das Vorhandensein einer Vorzugsrichtung. Dies führt zu einer hohen topologischen Spezifität von Wasserstoffbrücken. Sie bilden sich, wenn ein Donoratom (D) welches ein ausreichend acides Wasserstoffatom trägt und ein Akzeptoratom (A) mit wenigstens einem freiem Elektronenpaar auf einen Abstand angenähert werden, bei welchem die Summe der van-der-Waals-Radien von A und D unterschritten wird. Wasserstoffbrückenbindungen liegen in ihrer Bindungsstärke zwischen der von van-der-Waals-Wechselwirkungen und den ionischen sowie kovalenten Bindungskräften.^[22, 23] Ihre Bindungsenergien variieren von unter 10 bis über 100 kJ/mol. Systeme, die stabiler sind als 100 kJ/mol werden als sehr stark, H-Brücken von 50-100kJ/mol als stark und unterhalb der 50 kJ/mol-Schwelle als schwach bezeichnet.^[24] Es ist möglich, dass zwei- bis dreifach gegabelte Wasserstoffbrückenbindungen auftreten, falls ein Überschuss an Akzeptoren herrscht. Es kommen auch D-H- π -Wechselwirkungen vor, welche als H-Brücken

angesehen werden können. Sie rangieren mit ca. 3 kJ/mol jedoch am unteren Ende der Energieskala. Einzelne H-Brücken sind in der Regel zu schwach, um molekulare Verbände zusammenzuhalten. Die gleichzeitige Ausbildung mehrerer Wasserstoffbrücken^[25] kann aber zur Ausbildung sehr stabiler Gebilde führen. Hierbei kommt es beim Vorhandensein mehrerer komplementärer Bindungszentren nicht nur zu einer einfachen Addition der Einzelwechselwirkungen, sondern zu einer Potenzierung der Auswirkungen auf die Assoziationskonstante derartiger Verbindungen. Solche auf den ersten Blick sehr schwachen Interaktionen sind teilweise hochspezifisch was die exakte Topologie der Donor- und Akzeptorzentren für die Ausbildung von Komplexen^[26-28] angeht. Das wohl populärste Beispiel aus der Natur ist die DNA-Doppelhelix. Hierbei sorgen za Gruppen angeordnete H-Brücken zwischen den Nucleotiden zum höchstspezifischen Zusammenhalt eines Moleküls mehrerer Millimeter Größe. Man spricht hierbei von der sogenannten Basenpaarung. An derartigen Systemen wurden im speziellen auch chirale Erkennungsprozesse von Bonomo et al.^[26] nachgewiesen und untersucht.

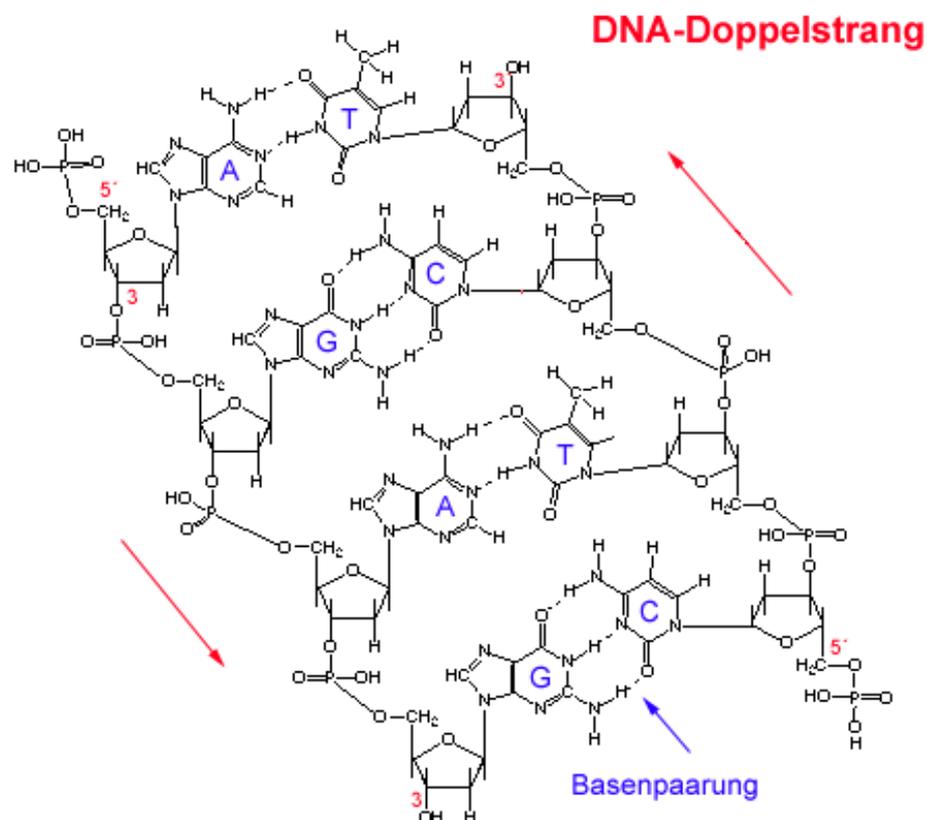


Abbildung 8: Die beiden komplementären Helices der DNA assoziieren über eine Vielzahl H-Brücken zu einem Doppelstrang, der molekulare Erkennungsprozess ist extrem spezifisch.

Derartige Erkennungs- und Assoziationsprozesse in Bezug auf die DNA^[27] oder andere Biomoleküle genau zu verstehen, ist von größtem Interesse. Denn auf Basis solcher Erkenntnisse besteht die Möglichkeit, gezielt Stoffe darzustellen, die an spezifische Bindungsstellen andocken und somit beispielsweise pharmakologische Effekte erzielbar machen. Ebenso hilfreich kann das Verständnis der zugrundeliegenden Prinzipien auf die zielgerichtete Synthese katalytisch aktiver Verbindungen sein. Ein gezieltes Design eines Wirkstoffs, Katalysators oder chiralen Selektors für einen bestimmten Anwendungszweck wäre so schon vorab planbar, umgekehrt kann ein bekannter chemischer Prozess, der womöglich enzymatisch katalysiert wird, aufgeklärt werden und somit zu synthesechemischen Zwecken nachgeahmt werden. Jeder Stoff, der in der Lage ist, Enantiomere zu diskriminieren, kann also ungeachtet weiterer Eigenschaften oder Funktionen als chiraler Selektor angesehen werden.

1.1.6 Chirale Selektoren und Beispiele für ihre Anwendungen

Nachdem ein stereochemisch aktives Substratmolekül an einen chiralen Selektor angebunden hat, ist der Ablauf weiterer chemischer Reaktionen oder auch physikalischer Vorgänge denkbar. Findet in der Folge einer solchen chiralen Erkennung eine chemische Umsetzung statt, die ohne den Selektor nicht erfolgt, spricht man allgemein von asymmetrischer Katalyse. Dabei wird ein Substratmolekül kurzzeitig an den chiralen Katalysator gebunden, um dann stereoselektiv zu den Produkten weiter abzureagieren. Aktuell ist die Katalysatorforschung, besonders die der stereochemisch selektiven Reaktionsbeschleuniger, weltweit ein lebendiger und stark anwendungsorientierter Forschungszweig. Mittlerweile haben sich eine Vielzahl von derartig katalysierten Reaktionen fest im Repertoire des synthetisch arbeitenden Chemikers etabliert, wie etwa die Sharpless-Methode^[31] oder die Methode von Jacobsen^[32]. In der belebten Natur findet man für derartige Vorgänge ebenfalls eine Vielzahl von Beispielen, insbesondere im Bereich der enzymatischen Katalyse. Enzyme sind natürliche Polypeptide mit katalytischen Eigenschaften, welche eine große Menge stereogener Informationen tragen. Ihre Bausteine -die Aminosäuren- enthalten jeweils mindestens ein Punktchiralitätszentrum. Die Enzyme sind Paradebeispiele

für chirale Selektoren bzw. enantioselektive Katalysatoren, da sie in der Lage sind, eine chemische Reaktion unter äußerst rigider Steuerung der Stereochemie enorm zu beschleunigen. Häufig beruht ihre Wirkungsweise auf dem Vorhandensein eines katalytisch aktiven Zentrums, das ein Übergangsmetallkation enthält. Dieses Zentrum liegt in einer „chiralen Tasche“, in welche nur eines von zwei enantiomeren Substratmolekülen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip hineinpasst. In dieser Hinsicht ein ähnlicher Vorgang, wie das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte System. Geringfügige Veränderungen am stereochemisch wirksamen Bereich eines Enzyms können überaus großen Einfluss auf die katalytische Aktivität eines Enzyms haben, sowohl was die Umsatzrate als auch die Enantioselektivität betrifft.^[30] Es besteht unter anderem deswegen ein ansteigendes Interesse daran, stereochemische Selektionsprozesse genauer zu verstehen und gezielt steuern zu können. Besonders bei der Entwicklung und Synthese von Wirkstoffen wie Arzneistoffen oder Pflanzenschutzmitteln ist eine stereochemisch einheitliche Darstellungsweise oder Trennmethode unbedingt erforderlich, konnten Eason und Stedman^[16] doch schon vor langer Zeit zeigen, dass allgemein große Unterschiede in der Wirkungsweise von verschiedenen konfigurierten Naturstoffen auftreten.

Auch in diversen Feldern der Grundlagenforschung, unter anderem bei der Untersuchung biologischer Systeme, werden Methoden benötigt, die es erlauben, enantioselektive Synthesen durchzuführen oder entsprechende Analytik zu betreiben. Ein weiteres bedeutsames Anwendungsfeld für chirale Selektoren ist die Chromatographie.^[34] Hierbei erfüllen die Selektoren die Aufgabe der Vermittlung von chiraler Information auf die stationäre Phase eines chromatographischen Systems, welches derartig modifiziert in der Lage ist, Enantiomere zeiteffektiv und unter milden Bedingungen voneinander zu trennen, etwa aus racemischen Gemischen.

1.2 Chromatographie

Unter einem chromatographischen Prozess^[31] wird allgemein eine Trennung von Stoffen durch unterschiedliche Verteilung in einer stationären und einer mobilen Phase durch verschieden starke Wechselwirkungen verstanden. Es lassen sich

aufgrund des zugrundeliegenden Trennprinzips und der Anordnung der beteiligten Phasen eine ganze Reihe von chromatographischen Methoden voneinander abgrenzen. Die Methoden sind so vielfältig wie die zugehörige Nomenklatur, daher wird an dieser Stelle auf eine systematische Vorstellung aller Methoden verzichtet, jedoch detailliert auf die zugrundeliegenden chemisch-physikalischen Prinzipien im Hinblick auf enantioselektive Chromatographie eingegangen.

1.2.1 Theoretisches Trennstufen-Modell

Der eigentliche Trennungsvorgang innerhalb eines idealen chromatographischen Systems kann als sich wiederholende Abfolge von Gleichgewichtseinstellungen zwischen der Beladung der stationären und der mobilen Phase entlang der Fliessrichtung verstanden werden. Es kommt dabei alternierend zu einer Adsorption und anschließend zu einer erneuten Desorption des Eluenten an bzw. von der stationären Phase durch die zuvor aufgelisteten möglichen Wechselwirkungen zwischen den Komponenten des Systems. Die räumliche Ausdehnung entlang der Fliessrichtung, die eine vollständige Einstellung dieses Verteilungsgleichgewichts zwischen den beiden Phasen ermöglicht, wird als theoretische Trennstufenhöhe bezeichnet. Im Falle einer realen Chromatographie spielen Diffusionseffekte und die mitunter nicht instantane Gleichgewichtseinstellung eine Rolle. Dazu zählen die Molekulardiffusion longitudinal zur Fliessrichtung sowie die Eddy-Diffusion, welche darauf zurückzuführen ist, dass sich die Teilchen innerhalb der Trennstrecke mit unterschiedlicher Geschwindigkeit bewegen. Diese Zusammenhänge setzt die sogenannte van-Deemter-Gleichung^[32] zueinander in Beziehung.

$$H = A + \frac{B}{u} + C * u \quad (1)$$

Es bedeuten:

H	theoretische Bodenhöhe
u	lineare Strömungsgeschwindigkeit
A	Streudiffusion/Wirbeldiffusion (Eddy-Diffusion).
B	Longitudinal-Diffusion
C	Massenübergangsterm

Einleitung

Aufgrund der in der van-Deemter-Gleichung (1) quantifizierten Phänomene bleiben einige Teilchen länger an die feste Phase gebunden als sie es aufgrund der Lage des thermodynamischen Gleichgewichts sollten, andere werden in der mobilen Phase gehalten und weitergeführt, obwohl sie absorbiert werden sollten. Dies führt zu einer Verteilung der Substanz entlang der Fließrichtung. Misst man ein Signal für die fragliche Substanz entlang dieser Strecke, erhält man die resultierende Intensität in Form einer Gauss-Kurve die diese Verteilung longitudinal entlang der Trennstrecke abbildet, die allgemeine Form für diese Verteilung lautet:

$$y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \quad (2)$$

Es bedeuten: σ = Standardabweichung; y = Bandenhöhe; x = Bandenbreite

Für den chromatographischen Trennprozess für ein Substanzgemisch aus Komponente 1 und Komponente 2 ergibt sich für ein Signal, welches die Konzentration der jeweiligen Spezies entlang der Fließrichtung wiedergibt, gegen die Zeit aufgetragen ein sogenanntes Elugramm in folgender Form:

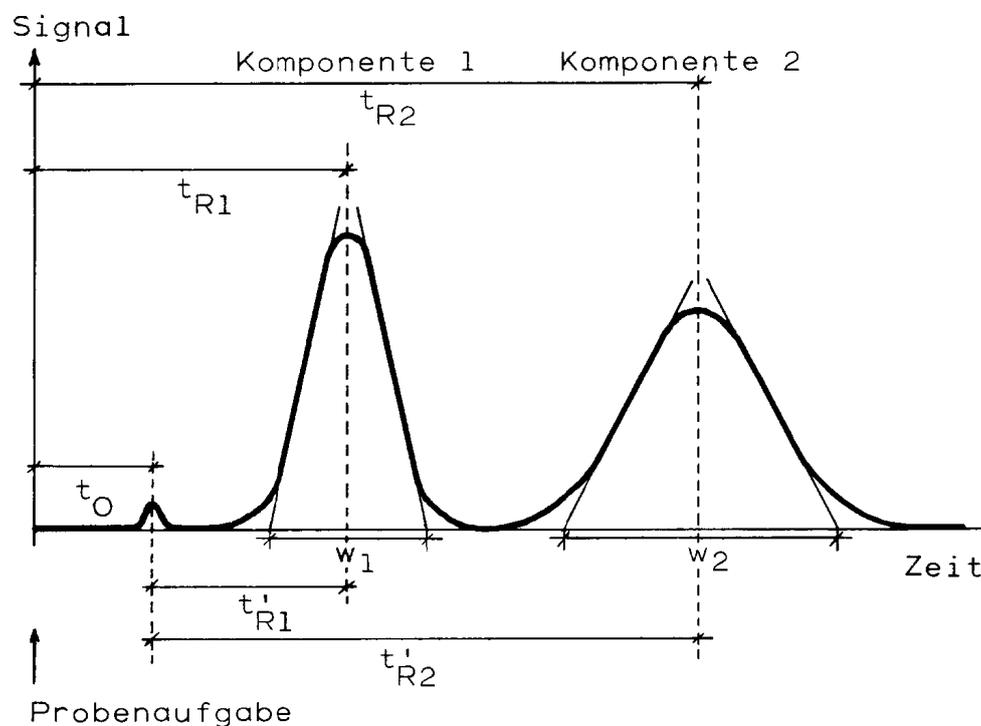


Abbildung 9: Ein Elugramm für ein Stoffgemisch aus den zwei Komponenten.

Diese Verzögerung des Stofftransports gegenüber der Lösemittel- bzw. Transportmittelfront in einem chromatographischen System wird allgemein als Retentionsfaktor oder Kapazitätsfaktor k bezeichnet. Dieser Faktor stellt ein Charakteristikum für eine bekannte Substanz dar und kann somit auch zu analytischen Zwecken herangezogen werden. Für die Stoffe in Abbildung 9 gilt $k_2 < k_1$.

1.2.2 Der Kapazitätsfaktor und die Selektivität

Üblicherweise wird die Kapazität des Systems für eine Spezies als Retentionsfaktor (R_f -Wert) angegeben. Er ergibt sich aus dem Verhältnis der unterschiedlichen Laufstrecken der eluierten Substanzen und des Laufmittels:

$$R_f = \frac{\text{Entfernung der Substanz vom Start}}{\text{Entfernung der Laufmittel front vom Start}} \quad (3)$$

In diesem Fall findet die Bezeichnung *inneres Chromatogramm* Gebrauch, da die Trennstrecke exakt der Laufmittelstrecke entspricht. Die Länge der Trennstrecke ist also auf die räumliche Ausdehnung der stationären Phase begrenzt. Es ist auch möglich die Retentionseigenschaften eines Stoffs an einer Referenzsubstanz zu messen, üblicherweise ist dann vom R_{st} -Wert zu sprechen. Erhältlich ist diese stoffspezifische Kenngröße, indem man dem R_f -Wert einer Referenzsubstanz willkürlich den Wert 1 zuordnet und dann das Verhältnis zur Laufstrecke einer anderen Substanz angibt:

$$R_{st} = \frac{\text{Entfernung der Substanz vom Start}}{\text{Entfernung einer Referenz vom Start}} \quad (4)$$

Als *äußeres Chromatogramm* hingegen bezeichnet man Trennungsvorgänge, die einen kontinuierlichen Elutionsmittelstrom aufweisen und somit zu einem fraktionsweisen Passieren der Analyten auf der Trennstrecke führen. Die räumliche Ausdehnung der stationären Phase spielt in diesem Fall keine Rolle mehr, es wird daher, je nach Verfahren, eine Retentionszeit t_R oder ein Retentionsvolumen V_R angegeben.

$$t_R = t_m + t_s \quad (5)$$

Hierbei ist t_m die Durchflusszeit und t_s die Nettoretentionszeit, das Verhältnis dieser beiden Zeiten wird als Massenverteilungsverhältnis V_L/V_m oder Kapazitätsfaktor k bezeichnet. Da ein konstanter Volumenstrom nur von der Zeit t abhängt, ist diese Betrachtung direkt auf Retentionsvolumina übertragbar.

$$k = \frac{t_s}{t_m} = \frac{t_R - t_m}{t_m} = \frac{V_R - V_m}{V_m} \quad (6)$$

Der Kapazitätsfaktor k hängt von zahlreichen unterscheidbaren intermolekularen Wechselwirkungen ab. Die verschiedenen Beiträge werden unter anderem mit Hilfe des weit verbreiteten „*solvation parameter model*“^[33] beschrieben und quantifiziert. Die zugehörige Gleichung enthält Terme für die liquiden Anteile des chromatographischen Systems (Großbuchstaben) und solche, die die Effekte aller Komponenten der Festphase des Systems berücksichtigen (Kleinbuchstaben), sie lautet:

$$\log k = c + eE + sS + aA + bB + vV \quad (7)$$

Hierbei bedeuten:

- eE Elektronische Wechselwirkungen,
- sS Dipol-Dipol Wechselwirkungen
- aA und bB Wasserstoffbrückenbindungen
- vV Wechselwirkungen von Kavitäten (z.b. Host-Guest-Komplexe)

Der Einfluss stereochemischer Aspekte auf den Kapazitätsfaktor, der in dieser Arbeit untersucht wird, kann Anteile all dieser Teilbeiträge in variierender Zusammensetzung enthalten. Betrachtet man ein enantiotopes System, drückt man die höhere Affinität eines Enantiomers zur stationären Phase dem anderen gegenüber als sogenannte Selektivität α aus, welche dem Quotienten der beiden Kapazitätsfaktoren für zwei enantiomere Spezies i und j entspricht.

$$\alpha = \frac{k_i}{k_j} \quad (k_i > k_j) \quad (8)$$

Im Falle einer chiralen Ionenaustauschchromatographie, aber auch jeder anderen enantioselektiven Chromatographiemethode unterscheiden sich die Kapazitätsfaktoren zweier Enantiomere k_i und k_j . Dieser Effekt wird hervorgerufen durch die Bildung ternärer kurzlebiger Komplexe, welche durch die jeweilige Kombination der stereochemischen Absolutkonfigurationen diastereomer zueinander sind. Diastereomere Verbindungen sind grundsätzlich energetisch verschieden, daher steht die Selektivität α in direkter Beziehung zur Differenz der freien Gibb'schen Enthalpie $\Delta\Delta G$ der Bildung dieser diastereomeren Mischkomplexe.

$$\frac{k_1}{k_2} = \alpha = e^{-\frac{\Delta\Delta G}{R \cdot T}} \quad (9)$$

Wie aus der Gleichung 9 hervorgeht, hängt das Verhältnis der Kapazitätsfaktoren auch von der Temperatur ab. Mit ansteigender Temperatur sinkt hierbei die Selektivität. Dies erklärt sich aus dem Einfluss der Temperatur auf die freie Gibb'sche Enthalpie, wie ihn die Gibbs-Helmholtz-Gleichung zeigt.

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad (10)$$

In der folgenden Abbildung 10 sind einige Isothermen dargestellt, die diesen Zusammenhang verdeutlichen sollen.

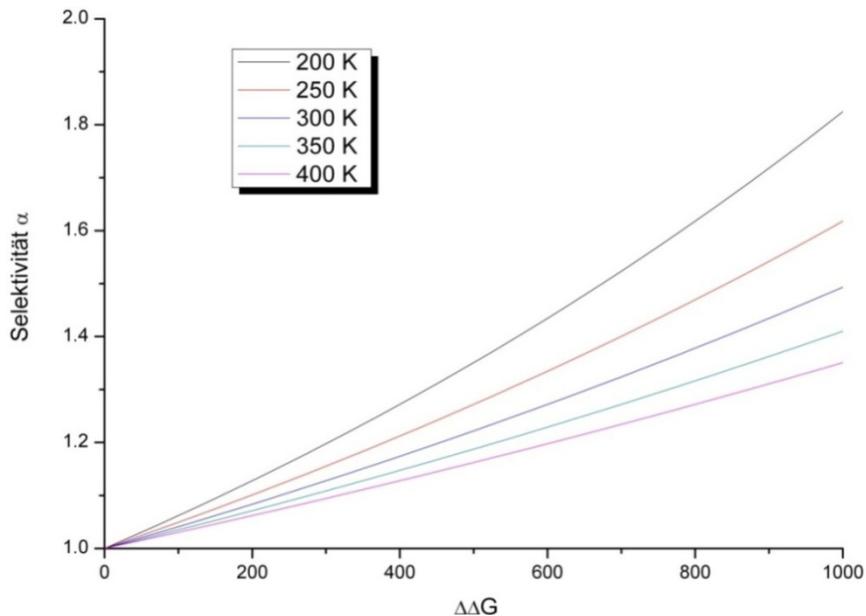


Abbildung 10: Die Selektivität als Funktion der $\Delta\Delta G$ Bildungsenthalpiedifferenz bei verschiedenen Temperaturen (in K)

Setzt man $\Delta H - T \cdot \Delta S$ für ΔG in Gleichung x ein und formt die Beziehung zur Linearisierung in geeigneter Weise um, erhält man eine Geradengleichung:

$$\ln \alpha = -\frac{\Delta(\Delta H)}{RT} + \frac{\Delta(\Delta S)}{R} \quad (11)$$

Die graphische Darstellung des linearen Zusammenhangs wird als van't Hoff Plot bezeichnet, die Steigung der Geraden liefert hierbei die Enthalpie der Reaktion, der Ordinatenabschnitt enthält die Entropie.

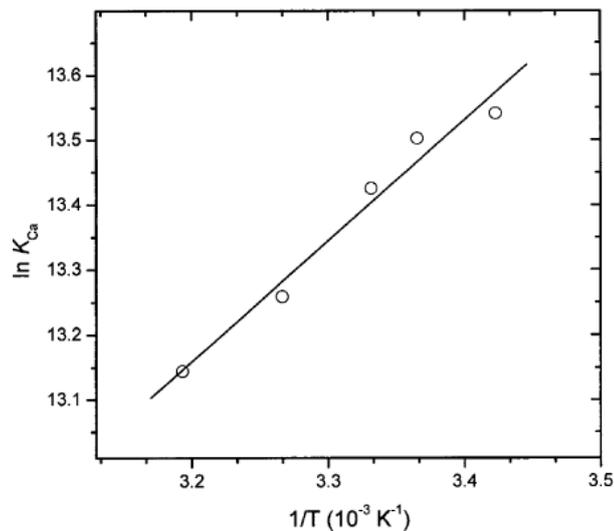


Abbildung 11: Ein Van't Hoff Plot.

Aufgrund dieses Zusammenhangs kann es im Experiment in Abhängigkeit von der Temperatur^[34] sowohl zu einer Koaleszenz der Kapazitätsfaktoren zweier Enantiomere kommen, als auch zu einer Umkehr der Elutionsreihenfolge. Man spricht in diesem Zusammenhang von der Enthalpie-Entropie-Kompensation, welche in Abhängigkeit von der Temperatur das Vorzeichen der freien Gibbs'schen Enthalpie umkehren kann. Demzufolge existiert auch eine isoenantioselektive Temperatur $T_{isoenant}$ bei der durch genaue Kompensation der beiden Terme der Gibbs-Helmholtz-Gleichung eine thermodynamisch bedingte Selektivitätskoaleszenz auftritt. Schuring^[37] konnte dies an einem Beispiel der enantioselektiven Komplextierungsgaschromatographie experimentell zeigen. Der Entropiebeitrag zur Enantiomerendiskriminierung ist daher ein wichtiger Parameter und legt die Forderung nach seiner Berücksichtigung bei molekularen Modellierungen des chiralen Erkennungsvorgangs nahe.

1.2.3 Enantioselektive Chromatographie

Derzeit unterscheidet man fünf verschiedene Kategorien von chiralen Selektoren beim Einsatz in der Chromatographie. Das Kriterium für die Klassifizierung ist hierbei die Art der Wechselwirkung von Analyt und Selektor.^[36] Die Substanzklassen, zu welchen diese Stoffe gehören, sind aufgrund ihrer Vielfalt in der Regel ungeeignet als Unterscheidungskriterium.

- **Kategorie I:** Diese Gruppe wird auch als Pirkle-Typ^[37] bezeichnet und schließt attraktive Interaktionen wie Salzbrücken, Wasserstoffbrückenbindungen und π - π -Wechselwirkungen ein.
- **Kategorie II:** Hierbei liegt dem Selektionsprozess ein teilweiser Einschlußmechanismus des Analyten zugrunde, wie er bei Selektoren auf Cellulosebasis auftritt. Die auftretenden Wechselwirkungen sind hierbei eher schwach, es kommt auf die passende Formgebung der asymmetrischen Kavität an.
- **Kategorie III:** Bei dieser Klasse von selektiv wirksamen Phasen kommt es zur Ausbildung vollständiger Einschlusskomplexe, beispielsweise beim

Einsatz von Cyclodextrinen. Für die typischen Interaktionen gilt ähnliches wie für die Selektoren der Kategorie II.

- **Kategorie IV**: Zu dieser Kategorie werden jene Selektoren zusammengefasst, die mit Hilfe von Metallkationen, in der Regel d-Blockmetalle, ihre Substratmoleküle koordinieren. Der in der vorliegenden Arbeit behandelte chirale Selektor gehört diesem Typ an. Selektoren dieses Typs enthalten geladene Partialstrukturen, den größten Beitrag zur Gesamtwechselwirkung bringen somit hier die Wechselwirkungen der Analyten zum Metallkation im Sinne einer Ligandenbindung.
- **Kategorie V**: Hierunter werden stereochemisch selektiv wirkende Phasen gezählt, deren Aufbau auf Proteinen basiert. Als wirksame Wechselwirkungen kommen hier alle Möglichkeiten in Betracht, daher ist diese Gruppe nicht aufgrund der Selektionstriebkraft sondern auf Basis der Substanzklasse aufgestellt.

1.2.4 Enantioselektive Ligandenaustauschchromatographie (CLEC)

Die stationäre Phase eines chromatographischen Systems, welches im Sinne eines Ligandenaustauschs Substanzgemische auftrennt und damit zur Kategorie IV zählt, stellt im engeren Sinne einen Festelektrolyt mit geladenen Gruppen dar. Eine hochmolekulare Matrix bildet dabei ein Rückgrat zur Belegung mit stereochemisch aktiven Selektormolekülen. Diese besondere Anwendung ist Gegenstand der Untersuchungen der vorliegenden Arbeit und wird als enantioselektive Ligandenaustauschchromatographie^[48] (CLEC) bezeichnet. Mit Hilfe dieser chromatographischen Methode ist es möglich, Enantiomere voneinander zu trennen. Der Trennungsmechanismus beruht hierbei auf den unterschiedlichen relativen Stabilitäten^[39] sich kurzfristig bildender diastereomerer Komplexe. In frühen Arbeiten auf diesem Sektor vor allem von Davankov et al.^[40-42] wurden verschiedene Harze als stationäre Phase für chromatographische Trennungen racemischer Gemische verwendet. Hierbei werden bi- und trifunktionelle Aminosäuren kovalent an die Seitenketten von Polystyrolharzen gebunden. Über Cu^{II}-Ionen können solche Seitenketten geeignete Selektanden komplexieren. Dabei

fungiert die vollständige stationäre Phase als Träger der chiralen Information. Hara und Dobashi^[43] verwendeten als Trägermaterial auch anorganische Materialien, wie beispielsweise Silicagele. Vorteilhafterweise werden kostengünstige dem chiral-pool entnommene und damit stereochemisch einheitliche Naturstoffe an synthetische organische Matrices gebunden. Außer Aminosäurederivaten, verwendeten beispielsweise Pirkle und House^[44] zu diesem Zweck kompliziert gebaute tertiäre Alkohole. Auch hochkomplexe Kronenether fanden in der Arbeitsgruppe von Cram^[45] Verwendung. In späteren Arbeiten gingen beispielsweise Li et al.^[46] dazu über, die stationäre Phase vollständig aus polymeren chiralen Naturstoffeinheiten aufzubauen. Unter anderem werden Cyclodextrine aufgrund ihrer stereochemischen Eigenschaften schon seit längerem zur Herstellung von Hochleistungstrennphasen für Enantiomeren- und Diastereomergemische eingesetzt.^[47] Eine weitere Möglichkeit, eine stereochemisch aktive stationäre Phase zu erhalten, besteht darin, eine enantioselektiv wirksame Verbindung an einer eigentlich achiralen Oberfläche eines Trägermaterials zu immobilisieren und so eine enantioselektive stationäre Phase zu generieren.^[48, 49] Auf Basis sehr kostengünstiger und leicht herzustellender anorganischer Materialien lassen sich effektive Träger chiraler Selektoren herstellen. Beispielsweise kann eine hydrophobierte Kieselgeloberfläche verwendet werden, wenn der Selektor über eine entsprechende Ankergruppe verfügt. Man umgeht hierbei vorteilhafterweise die Notwendigkeit der Synthese einer organischen Matrix, welche nicht ohne Weiteres als amorph-poröses Material für eine Chromatographiesäule erzeugt werden kann. Genau diesem Prinzip folgt die von Günther^[50] entwickelte dünn-schichtchromatographische Enantiomertrennung nach dem Prinzip des Ligandenaustauschs. Hierbei wird ein enantioselektiv wirkender Stoff mit Hilfe einer aliphatischen Seitenkette über van der Waalskräfte an einer Kieselgeloberfläche fixiert. Derartige DC-Platten sind kommerziell unter den Handelsnamen Chiralplate®^[51] und CHIR® erhältlich. Vergleichbare Anwendungen finden sich auch im Bereich der HPLC, der Trennmachanismus unterscheidet sich dabei jedoch nicht prinzipiell.

1.3 Theoretische Grundlagen quantenchemischer Berechnungen

Eine umfassende Diskussion der angewandten quantenchemischen Verfahren ist an dieser Stelle nicht möglich. Jedoch soll die grundsätzliche Vorgehensweise der Berechnungen und im Speziellen die applizierten computerchemischen Verfahren erläutert werden.

1.3.1 Die Schrödingergleichung

Die Schrödingergleichung stellt für die Quantenchemie eine fundamentale Beziehung dar und wurde zuerst 1926 von Erwin Schrödinger^[52] aufgestellt. Es handelt sich um eine Eigenwertgleichung, mit deren Hilfe sich einfache Moleküle exakt und komplexere molekulare Systeme näherungsweise beschreiben lassen. Jedes beliebige chemische System kann hierbei durch eine Wellenfunktion $\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N, t)$ ausgedrückt werden, welche die Lösung der zeitabhängigen Schrödingergleichung darstellt. Die Variablen x_i sind die Koordinaten des Massenschwerpunkts eines Teilchens i und t ist die Zeit. In ihrer allgemeinen und zeitabhängigen Form lautet die Gleichung:

$$\hat{H}\Psi = i\hbar \frac{\partial \Psi(x, t)}{\partial t} \quad (22)$$

\hat{H} wird als Hamiltonoperator bezeichnet. Er enthält sowohl die potenziellen wie auch die kinetischen Energieanteile aller zum System gehörenden Teilchen. Die kinetischen Anteile hängen von Masse und Geschwindigkeit und damit vom Impuls der Partikel ab. Als potenzieller Anteil wirken hier die Coulombkräfte zwischen Atomkernen und Elektronen untereinander und miteinander.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (23)$$

Unter der Voraussetzung, dass das Potential zeitunabhängig ist, lässt sich die Schrödingergleichung in einen zeitabhängigen und einen zeitunabhängigen Teil separieren. Man erhält somit die zeitunabhängige Schrödingergleichung, die zur Bearbeitung quantenchemischer Fragestellungen eingesetzt werden kann.

$$\hat{H}(r_i, R_i)\Psi(r_i, R_i) = E(r_i, R_i)\Psi(r_i, R_i) \quad (24)$$

Die Variable r_i ist hierbei der Positionsvektor eines Elektrons i im Raum, R_i ist ein Kernpositionsvektor des i -ten Atoms. Der Hamiltonoperator \hat{H} setzt sich damit aus insgesamt fünf Termen zusammen. Diese enthalten die kinetische Energie der Elektronen und der Atomkerne, die Coulombanziehung zwischen Elektronen und Kernen sowie jeweils die Coulombabstoßung zwischen den Atomkernen und den Elektronen.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (25)$$

Um den Ausdruck der beiden ersten kinetischen Terme zu vereinfachen wird der Laplace-Operator Δ bzw. ∇^2 verwendet um Translationen der Teilchen in alle drei Raumrichtungen zu berücksichtigen. Er bedeutet in drei Dimensionen für kartesische Koordinaten:

$$\nabla^2 = \Delta f(x, y, z) = \frac{\partial^2 f(x, y, z)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f(x, y, z)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 f(x, y, z)}{\partial z^2} \quad (26)$$

Der dritte Term in Gleichung (25) summiert über die Coulombanziehung zwischen den Kernen M mit der Kernladung Z_i und den Elektronen N_i , r_{iA} ist dabei ihr Abstandsbetrag. Term vier der Auflösung des Hamiltonoperators berücksichtigt die Repulsion der gleichnamigen Ladung der Elektronen $N_{i,j}$ im Abstand r_{ij} und der letzte Term schließlich die elektrostatische Abstoßung der zweier Kerne A und B im Abstand R_{AB} . Durch die eigentliche Lösung der Schrödingergleichung erhält man nun alle möglichen Energieeigenwerte E_i , die das betrachtete System im Stande anzunehmen ist und die Eigenfunktion Ψ des Hamiltonoperators. Aufgrund der Quantelung physikalischer Größen in Systemen atomaren Maßstabs, ergibt sich eine diskrete Anzahl möglicher Lösungen. Diese erhaltbaren Lösungen der Schrödigergleichung für ein Molekül mit allen seinen erreichbaren Quantenzuständen sind die in einem physikalischen Experiment als Mittelwert messbaren Größen. Diese Summe möglicher Resultate der Schrödingergleichung wird daher als Observable bezeichnet. Explizit eine einzige exakte Lösung lässt

sich jedoch nur für sehr einfache Systeme finden wie beispielsweise für das einfachste denkbare Molekül, das Wasserstoffmolekülion H_2^+ . Es ist daher notwendig, Näherungsverfahren anzuwenden, um trotz großer Komplexität des quantenchemisch behandelten Systems zu brauchbaren Ergebnissen zu gelangen.

1.3.2 Die Born-Oppenheimer-Näherung

In der quantenchemischen Praxis werden zu Vereinfachung der notwendigen Rechnungen einige sinnvolle Näherungen angenommen. Betrachtet man zur Veranschaulichung der sogenannten Born-Oppenheimer-Näherung das einfache Wasserstoffmolekülion, dann fällt bei näherer Betrachtung auf, dass sich die Massen der beteiligten Elementarteilchen stark voneinander unterscheiden. Die Masse der Protonen liegt um drei Größenordnungen höher als die des Elektrons, damit sind die Kerne auch wesentlich träger und damit auch deutlich langsamer in der Geschwindigkeit ihrer Bewegungen. Die Born-Oppenheimer-Näherung^[61] geht nun soweit in dieser Annahme, dass man sich die Elektronen im elektrostatischen Feld räumlich fixierter Kerne vorstellt, wobei die Reaktionen der Elektronen auf eine Änderung der Kerngeometrie hingegen instantan erfolgen. Diese Voraussetzung führt zu einer erheblichen Vereinfachung des Problems im Hinblick auf mögliche Lösungen der Schrödingergleichung^[52], denn es ist nun nicht mehr notwendig, die kinetische Energie der Kerne im Hamiltonoperator zu berücksichtigen. Somit lässt sich der zweite Term aus Gleichung (25) gänzlich vernachlässigen, in der direkten Folge dieser Operation wird die Coulombrepulsion zwischen den Kernen, welche der letzte Term der Gleichung ausdrückt eine Konstante. Die Gleichung (25) wird daher vereinfacht zu (27), dem elektronischen Hamiltonoperator:

$$\hat{H}_{el} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (27)$$

Die Kernkoordinaten werden nun als konstant betrachtet und die Schrödingergleichung wird nur für die Elektronen im statischen Feld der Kerne im Rahmen einer bestimmten Kernanordnung gelöst. Für ein zweiatomiges Molekül A-B erhält man eine zweidimensionale Funktion mit der Energie als Funktionswert der Variablen R_{AB} . Lösungen für polyatomare Moleküle resultieren in einer n -

dimensionalen Energiepotentialhyperfläche in Abhängigkeit der möglichen Freiheitsgrade. Das globale Energieminimum dieser Hyperfläche stellt die stabilste Konformation eines Moleküls dar, andere lokale Minima stellen ebenfalls stabile Konformationen dar, die durch Energiebarrieren voneinander getrennt sind. Auch Sattelpunkte können auf der Potentialfläche vorkommen, sie entsprechen Übergangszuständen. Die Vereinfachungen zu \hat{H}_{el} führen somit insgesamt zur elektronischen Schrödingergleichung (28):

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el} = E_{el} \Psi_{el} \quad (28)$$

Löst man nun das Eigenwertproblem der so gewonnenen Gleichung (28), erhält man einen Satz von Eigenfunktionen Ψ_n mit den zugehörigen Eigenwerten E_n . Der niedrigste Eigenwert E_0 korrespondiert mit der elektronischen Grundzustandsenergie des Moleküls und mit seiner zugehörigen Grundzustandswellenfunktion Ψ_0 . Diese Lösung des Eigenwertproblems der elektronischen Schrödingergleichung für große molekulare Verbände ist enorm schwierig und erfordert in der Praxis der Quantenchemie weitere Approximationen.

1.3.3 Das Hartree-Fock-Verfahren

Die am häufigsten verwendeten *ab initio*-Methoden in der modernen Quantenchemie basieren auf der Hartree-Fock-Methode.^[54] Hierbei wird zur Lösung des Eigenwertproblems der elektronischen Schrödingergleichung zunächst angenommen, dass sich sämtliche Elektronen wechselwirkungsfrei voneinander bewegen. Es wird jedoch unter Vernachlässigung der Elektronenkorrelation eine Interaktion einer negativen Punktladung mit einer Wolke aus der gemittelten Ladung der restlichen Elektronen beschreiben. Unter Berücksichtigung des Pauli-Prinzips müssen die zu diesen Elektronen gehörenden Wellenfunktionen antisymmetrisch hinsichtlich der Vertauschung der ununterscheidbaren Elektronen sein und können dann in Form einer sogenannten Slater-Determinanten^[55, 56] dargestellt werden:

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \dots & \chi_N(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \dots & \chi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(N) & \chi_2(N) & \dots & \chi_N(N) \end{vmatrix} \quad (29)$$

Es bedeuten χ_i die Spinorbitale welche sich aus den Molekülorbitalen ψ_i und dem jeweiligen Spin s des in ihnen enthaltenen Elektrons ergeben, die Gesamtwellenfunktion wird also als Linearkombination von Spinorbitalen dargestellt.

$$\Psi_i = \chi_i \cdot s \quad (30)$$

Die Salter-Determinante stellt die Gesamtwellenfunktion ψ somit dem Pauli-Prinzip Rechnung tragend als Ensemble von Eielektronenwellenfunktionen χ_i und damit allen möglichen Orbitalen dar. Durch computerchemisch gestützte Anwendung des Variationsprinzips auf die Zusammenstellung der Spinorbitale erhält man einen Satz von Molekülorbitalen mit minimaler Energie auf für größere Systeme. Hierbei wird den gesamten Spinorbitalen ein Satz von Koeffizienten vorgeschaltet. Dieser Satz wird solange variiert, bis sich die ergebende Gesamtenergie nicht mehr verkleinert. Diese Vorgehensweise wird allgemein als SCF- bzw. „self-consistent-field“ Approximation bezeichnet, diese Prozedur führt grundsätzlich zu Pseudo-Eigenwertgleichungen der Form:

$$\hat{f}(i) \cdot \chi(x_i) = \varepsilon \cdot \chi(x_i) \quad (31)$$

Dies ist die sogenannte Hartree-Fock-Gleichung, welche als Pseudo-Eigenwertgleichung bezeichnet wird, weil ihre Lösung vom dem in ihr enthaltenen Fock-Operator $\hat{f}(i)$ selbst abhängt. Der Fock-Operator $\hat{f}(i)$ enthält die kinetische Energie des i -ten Elektrons und mit $\hat{g}(i)$ das mittlere Potential, das die Wechselwirkung des i -ten Elektrons mit den übrigen Elektronen beschreibt. Er ist gegeben durch:

$$\hat{f}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + \hat{g}(i) \quad (32)$$

Die Hartree-Fock-Gleichung ist also vom Typus her eine nichtlineare Gleichung deren Lösung nur iterativ durch die SCF-Prozedur zugänglich ist. Zu diesem Zweck wird zunächst eine Linarkombination aus den vorhandenen endlichen Atomorbitalen angesetzt. Man spricht vom LCAO-Ansatz („linear combination of atomic orbitals“), welcher folgende allgemeine Form hat:

$$\Psi_i = \sum_j c_{ij} \phi_j \quad (33)$$

Ψ_i sind die Molekülorbitale ohne die Spinkomponenten, c_{ij} die Koeffizienten der Molekülorbitale und ϕ_j die Atomorbitale. Die Eigenwertgleichung (31) kann nun unter Einführung der Fock-Matrix F , der quadratischen Molekülorbitalkoeffizientenmatrix C und der Überlappungsmatrix S in die Roothaan-Hall Gleichung^[57-59] (34) umgeschrieben werden.

$$FC = \varepsilon SC \quad (34)$$

Hierbei entspricht ε der Diagonalmatrix der Orbitalenergien, für den geschlossenschaligen Fall (restricted HF). Betrifft die quantenchemische Betrachtung ein offenschaliges (unrestricted HF) System, wie häufig der Fall in der vorliegenden Arbeit, muss man in der Slaterdeterminanten separate Ortsorbitale für den α - und β -Spin verwenden und kommt so zu den Pople-Nesbet Gleichungen^[60] anstelle der Roothaan-Hall Gleichung:

$$F^\alpha C^\alpha = \varepsilon^\alpha SC^\alpha \quad (35.a)$$

$$F^\beta C^\beta = \varepsilon^\beta SC^\beta \quad (35.b)$$

Diese Gleichungen bilden den Grundstein für die SCF-Prozedur, zu deren Beginn Startwerte für die Molekülorbitalkoeffizienten angenommen werden („initial guess“), diese können mit Hilfe semiempirischer^[61-63] oder Kraftfeldmethoden gewonnen werden. Es ist dann möglich eine mittlere Feldstärke, die auf ein einzelnes Elektron

einwirkt zu berechnen. Die Molekülorbitalkoeffizienten werden solange variiert, bis das System konvergiert. Auf diese Weise strebt die Gesamtenergie des Moleküls bei vorgegebener Geometrie einem Minimum entgegen. Die Lösung der Roothaan-Hall Gleichung bzw. der Pople-Nesbet Gleichungen führt so zu einem neuen Satz von Molekülorbitalkoeffizienten, welche wieder neu zur Berechnung weiterer Koeffizienten eingesetzt werden. Jeder Iterationsschritt verbessert den Satz an Koeffizienten weiter und wird wieder als Startsatz in einen neuen Rechenschritt eingegeben. Selbstkonsistenz und damit ein energetisches Minimum ist dann erreicht, wenn sich die Koeffizientenmatrix nicht mehr zwischen zwei Iterationsschritten verändert. Mit dieser Methode wird also das von der Startgeometrie des Systems nächstgelegene Energieminimum auf der Potentialhyperfläche erreicht. Um sicherzustellen, dass ein globales Energieminimum erreicht ist, ist es jedoch notwendig, die Energiehyperfläche für sämtliche möglichen Konformationen des elektronischen Grundzustandes eines Moleküls abzurastern.

1.3.4 Dichtefunktionaltheorie und die Hybrid-Dichtefunktional-Methode Becke3LYP

Die Theoreme von Hohenberg und Kohn^[64], welche einen Beweis für einen funktionellen Zusammenhang zwischen der Elektronendichte $\rho_e(r)$ und der Grundzustandsenergie eines chemischen Systems beinhalten, führen zur zeitunabhängigen Dichtefunktionaltheorie.^[65-67] Das erste dieser Theoreme besagt, dass das externe Potential \hat{V}_{ext} , welches von den positiven Kernladungen abhängig ist, bis auf eine triviale Konstante ein eindeutiges Funktional der Elektronendichte $\rho_e(r)$ ist. Daraus folgt, dass die kinetische Energie der Elektronen, die Elektron-Elektron-Wechselwirkungen und die Elektronendichte $\rho_e(r)$, durch \hat{V}_{ext} festgelegt werden. Die Elektronendichte $\rho_e(r)$ nimmt also stets den Wert an, der mit der niedrigsten Energie im Grundzustand des Systems in einem festgelegten externen

Potential \hat{V}_{ext} korrespondiert. Die Elektronendichte $\rho_e(r)$ ist im Gegensatz zur Wellenfunktion Ψ eine physikalische Observable. Sie wird unter anderem bei Röntgenbeugungsexperimenten direkt bestimmt und ist eine Funktion von nur einer Variablen r (3 Koordinaten x,y,z). Sie ergibt sich über das Betragsquadrat der Wellenfunktion:

$$\rho_e(r) = |\Psi(r)|^2 \quad (36)$$

Hohenberg und Kohn konnten die von der Elektronendichte abhängige Gesamtenergie E_0 als einen vom System abhängigen Anteil E_{Ne} und einen vom jeweiligen System unabhängigen Anteil dem Hohenberg–Kohn Funktional F_{HK} darstellen, welches durch die letzten beiden Terme der folgenden Gleichung (37) repräsentiert wird:

$$E_0(\rho(r)) = E_{Ne}(\rho_0(r)) + \underbrace{T(\rho(r)) + E_{ee}(\rho(r))}_{F_{HK}} \quad (37)$$

Das zweite Hohenberg-Kohn-Theorem bezieht sich auf das Auffinden derjenigen Elektronendichte, welche die niedrigste Energie für den Grundzustand eines Systems und damit den wahren Wert für E_0 liefert. Es besagt, dass die minimale Energie nur dann erhalten wird, wenn als Eingabedichte in eine Rechnung die wahre Grundzustandsenergie verwendet wird. In der Praxis wendet man also das Variationsprinzip mit verschiedenen Anfangsdichten an und erhält so zwangsläufig eine obere Schranke zur exakten Grundzustandsenergie. Damit steht E_0 als die wahre Grundzustandsenergie in Beziehung zu ρ_x als Testdichte, $T(\rho_x)$ als kinetische Energie, $E_{Ne}(\rho_x)$ als Kern-Elektron Attraktion und $E_{ee}(\rho_x)$ als Elektron-Elektron Repulsion bei jeweils angewandter Testdichte ρ_x .

$$E_0 \leq E(\rho_x) = E_{Ne}(\rho_x) + T(\rho_x) + E_{ee}(\rho_x) \quad (38)$$

Um gute Näherungen für $T(\rho_x)$ und $E_{ee}(\rho_x)$ zu verwenden werden ihre Werte von einem wechselwirkungsfreien Referenzsystem abgeleitet, es ergibt sich somit folgender Ausdruck für die Grundzustandsenergie E_0 :

$$E_0 = E_{Ne}(\rho_x) + T(\rho_x)_{ref} + E_{ee}(\rho_x)_{ref} + E_{XC}(\rho_x) \quad (39)$$

Diese Gleichung enthält jetzt nur noch einen nicht exakt bekannten Term. Es handelt sich um das Austausch-Korrelations-Funktional E_{XC} . Dieses Funktional kann durch teilweise Parametrisierung so modifiziert werden, dass sich die bestmögliche Anpassung an experimentelle Daten ergibt. Dieses Prinzip ist in der sehr populären und in dieser Arbeit eingesetzten Becke drei Parameter Hybrid Methode^[68-70] unter Verwendung des Lee-Yang-Parr-Korrelations-Funktional (B3LYP) realisiert und lieferte bereits bei ähnlichen untersuchten Systemen gute Ergebnisse.^[71-75] Es handelt sich bei dieser Methode um eine sogenannte Hybrid-Methode und soll im Folgenden kurz erläutert werden, wobei insbesondere der direkte Zusammenhang mit dem Hartree-Fock-Ansatz genauer erläutert wird. Die Hartree-Fock-Energie resultiert aus der Kern-Kern-Abstoßung V_K , der kinetischen Energie der Elektronen T_e , der Kern-Elektron-Anziehung V_{eK} , der Elektron-Elektron-Repulsion V_{ee} und der nicht klassischen Austauschenergie E_X :

$$E_{HF} = V_K + T_e + V_{eK} + V_{ee} + E_X \quad (40)$$

Die Überleitung zur Kohn-Sham-Energie in der Dichtefunktionaltheorie besteht darin, dass die nicht klassische Austauschenergie E_X ersetzt wird, durch einen sogenannten Austauschkorrelationsterm E_{XC} . Dieser Term hängt funktionell von der Elektronendichte ab, bei der B3LYP-Methode handelt es sich dabei um das „Becke drei Parameter Hybrid-Funktional unter Verwendung des LYP Korrelations-Funktional“. Dieses Funktional wird mit $E_{XC(B3LYP)}$ bezeichnet und setzt sich aus fünf Termen zusammen:

$$E_{XC(B3LYP)} = AE_{X(LDA)} + (1 - A)E_{X(HF)} + B\Delta E_{X(Becke88)} + CE_{C(LYP)} + (1 - C)E_{C(VWN)} \quad (41)$$

Es bedeuten $E_{X(\text{LDA})}$ die „*local density approximation*“, bei der die Elektronendichte im räumlichen Mittel verwendet wird und $E_{X(\text{HF})}$ ist die Hartree-Fock-Austauschenergie. $\Delta E_{X(\text{Becke88})}$ ist der gradientenkorigierte Teil des Becke88-Funktional, der auch die Ableitung der Elektronendichte enthält. Die beiden letzten Terme sind die eigentlichen Korrelationsterme komplizierter Gestalt, zum Einen das LYP-Korrelationsfunktional zum Anderen das VWN-Korrelationsfunktional, jeweils gewichtet mit dem Faktor C bzw. (1-C).

1.3.5 Verwendete Basissätze

Prinzipiell kann nur so ein einfaches Atomorbital wie das des Wasserstoffatoms exakt beschrieben werden. Ein solches Orbital wird auch als Slater-Orbital^[76] bezeichnet und kann folgendermaßen dargestellt werden:

$$\chi_{n,l,m}(r, \theta, \phi) = N r^{n_{\text{eff}}-1} e^{-Z_{\text{eff}} \rho / n_{\text{eff}}} Y_{l,m}(\theta, \phi) \quad (42)$$

N ist eine Normierungskonstante, $Y_{l,m}(\theta, \phi)$ die Kugelfunktion in Polarkoordinaten notiert, n_{eff} die effektive Hauptquantenzahl und Z_{eff} die effektive Kernladungszahl.^[77] Reale Molekülorbitale haben jedoch so komplexe Gestalt, dass eine solch genaue Beschreibung mathematisch enorm aufwendig ist. Um die Hartree-Fock-Gleichungen dennoch lösen zu können, setzt man in der Praxis einen endlichen Satz aus miteinander kombinierten bekannten Funktionen ein. Diese etablierte Vorgehensweise geht auf Roothaan und Hall^[59] zurück. Letztlich erhält man die gesuchten Molekülorbitale durch eine parametrisierte Linearkombination von einzelnen Atomorbitalen (LCAO-MO Methode). Die gängigen *ab initio*-Quantenchemieprogramme verwenden ausschließlich Gauss-Funktionen (gauss type orbitals = GTO`s) um die Molekülorbitale anzunähern. Für ein s-Orbital ergibt sich hierfür ein Ansatz in der Form:

$$\phi_{\mu}(r) = \sum_{i=1}^N d_{i\mu} e^{-\alpha_{i\mu} r^2} \quad (43)$$

N ist hierbei die Anzahl der Gauss-Funktionen die das Atomorbital aufbauen, die Koeffizienten $d_{i\mu}$ wirken als sogenannte Kontraktionskoeffizienten auf die Summe der Basisfunktionen ein. Der Exponent $\alpha_{i\mu}$ der Funktion wird über den Faktor f skaliert, r ist der Kern-Kern Abstand. Die Gesamtheit dieser Funktionen aus denen die Molekülorbitale aufgebaut werden, wird allgemein als Basissatz bezeichnet. Je größer der verwendete Basissatz ist, desto präziser werden die Ergebnisse. Der Rechenaufwand jedoch nimmt bei großer Basis auch stark zu. Kommt ein einzelner Satz von Basisfunktionen pro Atomorbital zum Einsatz, spricht man von single- ζ (single-zeta)-Basissätzen, sind es zwei, drei oder mehr Basisfunktionen die kontrahiert werden, handelt es sich um double- ζ , triple- ζ , usw.- ζ -Basissätze. Insgesamt wird hierbei auch die mathematische Eigenschaft der Gauss-Funktionen ausgenutzt, dass ein Produkt zweier GTO's wiederum eine Gauss-Funktion ergibt und so die notwendigen Integrale wesentlich zeiteffektiver zu berechnen sind. Für die DFT-Rechnungen in dieser Arbeit wird wenn nicht explizit anders angegeben der von Hay und Wadt entwickelte Basissatz LANL2DZ^[78-80] verwendet, mit dem sich auch Übergangsmetalle wie beispielsweise Kupfer theoretisch gut beschreiben lassen. Die leichteren Atome von Wasserstoff bis Neon werden hierbei mit dem Dunning-Huzinaga-Basissatz D95^[81] berücksichtigt. Es handelt sich um einen sogenannten split-valence-Basissatz, bei dem jedes der inneren Atomorbitale durch die Minimalbasis und die Valenzorbitale durch eine Basis mit mehreren Basisfunktionen beschrieben wird also ein double- ζ -Basissatz. Der LANL2DZ-Basissatz verwendet dann weiterhin für die Elemente Natrium bis Bismut eine Pseudopotential-Approximation, welche kurz als ECP (effective core potential) bezeichnet wird. Es handelt sich in diesem Fall um das sogenannte Los Alamos National Laboratory-ECP (LANL). Hierbei werden die Rumpfelektronen der schwereren Atome durch eine einzige lineare Kombination von Gauss-Funktionen beschrieben und nicht einzeln betrachtet, was zu einer erheblichen Einsparung an Rechenaufwand führt bei nur geringem Verlust an Präzision in den Resultaten. Die aus chemischer Sicht interessanten außen liegenden Valenzelektronen spüren hierbei nur ein gemittelttes effektives Feld der innen liegenden Rumpfelektronen. In zahlreichen früheren Arbeiten^[71, 73, 74, 77, 82, 83] an vergleichbaren Systemen hat dieser Basissatz bereits seine Leistungsfähigkeit in Verbindung mit Dichtefunktionalmethoden gezeigt.

1.3.6 Berechnung der Selektivität mit quantenchemischen Methoden

Die Enthalpie der Bildung eines Komplexes aus einem Selektor und einem Substrat hängt hauptsächlich von der Differenz der elektronischen Grundzustandsenergie der Edukte und des Komplexes ab. Ferner von dem Quotienten der Zustandssummen q_i der freien Komponenten und des gebildeten Komplexes:

$$\Delta G_i = \Delta E_0(i) - RT \ln \frac{\sum q_i(\text{Edukte})}{q(\text{Komplex})} \quad (44)$$

Eine Differenz der freien Gibb'schen Enthalpie $\Delta\Delta G$ der Bildung zweier zueinander diastereomerer Komplexe kann näherungsweise mit Hilfe quantenchemischer Kalkulationen berechnet werden. Es ist hierzu nicht notwendig, die vollständige Zustandssumme zu berechnen, sondern die Berechnung der elektronischen Grundzustandsenergien $E_0(i, j)$ gibt die Energiedifferenz hinreichend präzise wieder. Diese Vereinfachung ist zulässig, da Beiträge zur Gesamtenergie in Form von Translations-, Vibrations- sowie Rotationsenergie bei immobilisierten Systemen und geringen Temperaturen in einem Lösemittel nur eine untergeordnete Rolle spielen. Ferner besitzen die behandelten diastereomeren Komplexe dieselbe Anzahl von Schwingungs- und Rotationsfreiheitsgraden, die darüber hinaus auch aus gleichen Bindungsmodi resultieren. Dies ermöglicht eine fast vollständige Kürzung der Beiträge translatorischer, vibronischer und rotatorischer Energieanteile. Man erhält also für die Selektivität α eines Systems folgende quantenchemisch ermittelbare Beziehung für die Trennung des Stoffgemischs aus den Komponenten i und j mit $E_0(i, j)$ als Elektronische Grundzustandssumme:

$$\alpha = e^{\frac{\Delta E_0(i) - \Delta E_0(j)}{RT}} \quad (45)$$

Diese Betrachtungsweise gilt für ideale Systeme in der Gasphase. Im Experiment spielen unterschiedliche Beiträge der Solvatationsenthalpie eine mitunter tragende Rolle.

1.3.7 Theoretische Berücksichtigung von Lösemiteleinflüssen

Die Ergebnisse quantenchemischer Berechnungen zu geometrischen Daten molekularer Komplexe und zu Komplexstabilitäten werden entscheidend durch die Lösemittelumgebung beeinflusst. Bei Berechnungen der Wechselwirkungsenergien zwischen zwei oder mehreren Molekülen oder Gruppen eines Moleküls in der Gasphase, erhält man stets zu große Werte für die frei werdende Energie im Vergleich zu Werten, die sich unter Lösemiteleinfluss ergeben. Dieser Effekt rührt her von der Polarisierbarkeit und der mitunter sehr rigiden Ausrichtung von Solvensmolekülen um den Soluten herum (Lösemittelkäfig). Insbesondere polare Interaktionen zwischen Atomgruppierungen werden durch polare Solvensteilchen in ihrer Intensität durch Stabilisierungseffekte herabgesetzt. Dies führt zu weniger guten Ergebnissen bei der theoretischen Bestimmung der Selektivität. Es ist daher notwendig, Solvateffekte in die Kalkulationen mit einfließen zu lassen. Die explizite Einbeziehung eines Lösungsmitteltyps würde die quantenmathematische Berücksichtigung von bis zu mehreren Tausend Solvensmolekülen erfordern. Die intermolekularen Wechselwirkungen dieser Solvensteilchen und jene mit den gelösten Stoffen sind jedoch nur durch rechenzeitintensive Methoden zu beschreiben. Eine an Problemstellungen der vorliegenden Untersuchung angepasste Methodik bieten die sogenannten Kontinuumsmodelle, welche ein Lösungsmittel als ein polarisierbares Medium mit vorgegebener Dielektrizitätskonstante annähern.^[84] Ferner wird von einer festgelegten Größe eines Lösemittelteilchen ausgegangen. Wenn es nicht weiter erwähnt ist, wurde für den Ergebnisteil dieser Arbeit das CPCM-Modell (polarizable continuum) eingesetzt, welches ursprünglich von Tomasi et al.^[85-94] entwickelt worden war und von Barone et al.^[95-99], sowie Tomasi und Mennucci et al.^[100-103] in das Programm Gaussian implementiert worden ist. Das PCM-Modell zerlegt die Solvatationsenergie in drei Terme:

$$G_{\text{sol}} = G_{\text{es}} + G_{\text{dr}} + G_{\text{cav}} \quad (46)$$

Diese Komponenten stellen die elektrostatischen Wechselwirkungen (G_{es}), die Dispersionswechselwirkungen (G_{dr}) und letztlich die Kavitationsenergie G_{cav} , welche zur Aufnahme des zu lösenden Systems überwunden werden muss, dar. In einer *Self-Consistent-Reaction-Field*-Rechnung (SCRF) wird die gegenseitige

Beeinflussung von Solut und Lösemittelmedium schrittweise bis zur Selbstkonsistenz berücksichtigt.^[110] Das sogenannte *reaction field*, welches den Bereich gegenseitiger Beeinflussung darstellt, wird hierbei in Form von Punktladungen an der Oberfläche der Kavität, die den Soluten enthält, dargestellt.

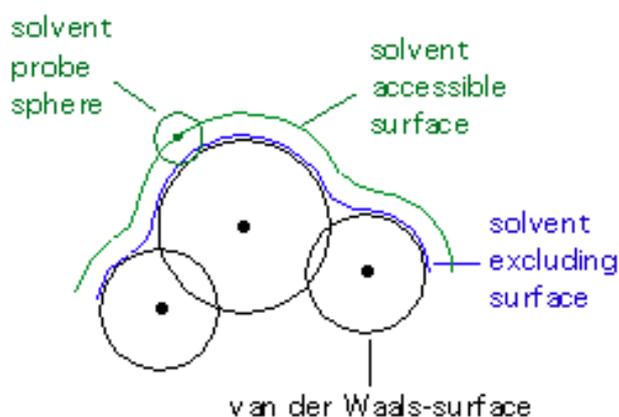


Abbildung 12: Eine graphische Darstellung des Lösemittelmodells

Die exakte Formgebung und zugängliche innere Oberfläche der Kavität, welche den Soluten aufnimmt, hängt vom effektiven Durchmesser der Lösemittelmoleküle und der Anordnung des Soluten ab. Diskrete Wechselwirkungen zwischen Solut und Lösungsmittelmolekülen, z. B. Wasserstoffbrückenbindungen, werden von diesem Modell jedoch nicht beschrieben. Im Quantenchemiepaket Gaussian stehen noch mehrere weitere Methoden zur Verfügung, die beiden hochwertigsten Methoden sind die IPCM (*static isodensity polarizable continuum model*)-Methode^[104, 105] sowie die weitaus anspruchsvollere SCI-PCM (*self-consistent isodensity polarizable continuum model*)-Methode^[105]. Zur möglichst genauen Bestimmung der Solvatationsenthalpiedifferenz zwischen zwei diastereomeren Komplexen wird daher die SCI-PCM-Methode in einzelnen Fällen eingesetzt.

1.3.8 Aktueller Stand bei Simulation chiraler Selektionsprozesse

Es gab in der Vergangenheit bereits einige Versuche, chirale und molekulare Selektionsprozesse theoretisch zu beschreiben und in Einklang mit experimentell erhältlichen Daten zu bringen. Erste Untersuchungen wie die von Daeppen^[106] beruhen auf einer systematischen Kombination von bekannten Minimumskonformerem

von Selektor und Selektanden. Eine Verfeinerung dieser stark auf das Vorhandensein von Vorabinformationen angewiesene Methode wurde von Lipkowitz^[107] eingeführt. Hierbei werden die Analyten systematisch aus allen möglichen Raumrichtungen an den Selektor angenähert und somit ganz unvoreingenommene Geometrien gefunden und mit experimentellen Daten korreliert. Gemeinsame Schwäche dieser beiden Ansätze ist das Fehlen der Suche nach der energieärmsten Konformation der Komponenten im Selektions-Komplex. Mittlerweile sind auch einige moleküldynamische Untersuchungen^[113, 114] erfolgreich eingesetzt worden um molekulare Erkennungsprozesse mit Kraftfeldmethoden zu untersuchen. In der Arbeitsgruppe von Höltje^[110] wurden neben Moleküldynamikuntersuchungen auch thermodynamische Ansätze mit DFT-Methoden verfolgt.^[111] Hierbei zeigt sich, dass eine Beurteilung der Retentionsreihenfolge bei präziser Vorgehensweise bei einem Selektor der Kategorie I möglich ist, bei der Quantifizierung der Selektivität treten jedoch Probleme auf. Bei diesen Arbeiten konnte die Forderung nach einem unvoreingenommenen Aufbau der Komplexe sowie der sorgfältigen Suche nach den thermodynamisch günstigsten Geometrien erfüllt werden. In der vorliegenden Arbeit wird dieser Ansatz auf einen chiralen Selektor der Kategorie IV angewendet

1.4 Herstellung und Eigenschaften von Silica-Nanopartikeln

Unter dem Begriff Nanopartikel versteht man allgemein einen Verbund von wenigen hundert bis einigen tausend Atomen. Die Durchmesser der Partikel liegen zwischen 1 nm und etwa 1 μm . Diese Teilchen sind so klein, dass sie noch Brown'sche Molekularbewegung zeigen und sich daher unter Bildung stabiler Lösungen in Flüssigkeiten dispergieren lassen. Diese Eigenschaft ermöglicht eine Charakterisierung der Partikel mit Hilfe der dynamischen Lichtstreuung (DLS). Auf nasschemischen Wege sind beispielsweise SiO_2 -Nanopartikel über den sogenannten Sol-Gel-Prozess^[112-114] zugänglich. Ein Verfahren, welches zuerst von Stöber^[115] beschrieben wurde und daher auch als Stöber-Verfahren bekannt ist. Hierbei werden Tetraalkoxysilane unter basischer Katalyse in einer Kondensationsreaktion mit Wasser umgesetzt und man erhält so sphärische Teilchen enger Größenverteilung nach dem Reaktionsschema:



Die Partikel sind unter anderem gut mit Hilfe der Elektronenmikroskopie zu charakterisieren, wie die folgende Aufnahme einer Probe aus dieser Arbeit zeigt, die an dieser Stelle vorweggenommen werden soll:

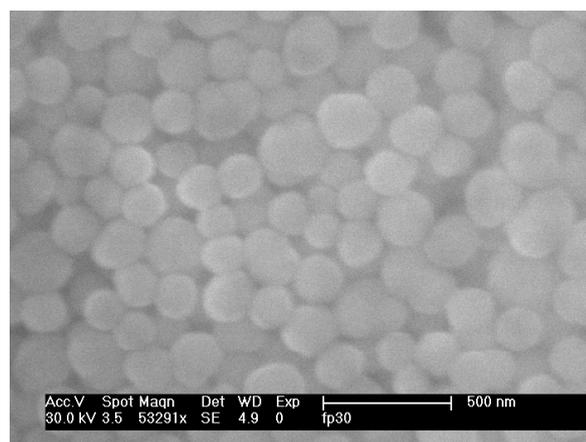


Abbildung 13: Eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von SiO_2 -Nanopartikeln

Der innere Aufbau von Silicananopartikeln ist relativ rigide, es kommen kristalline Domänen in der Größenordnung einiger Nanometer vor. Diese Eigenschaft macht

derartige Partikel Röntgenbeugungsexperimenten zugänglich. Es ist eine Abschätzung der Primärkristallitgröße aus der Halbwertsbreite der Beugungslinien möglich. Die Vergrößerung der Halbwertsbreite $\Delta(2\Theta)$ der Röntgenbeugungslinien beim Streuwinkel 2Θ hängt durch die unterschiedliche Anzahl beteiligter Netzebenen von der Größe der Kristallite ab. Sie wächst mit abnehmender Primärkristallitgröße, also mit abnehmender Zahl beteiligter Netzebenen. Der Zusammenhang zwischen der Primärkristallitgröße L und der Halbwertsbreite ist durch die Scherrer-Formel gegeben.

$$L = \frac{K\lambda}{\Delta H(2\Theta) \cos \Theta} \quad (48)$$

Nanopartikel weisen aufgrund ihrer Größe in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften häufig signifikante Unterschiede gegenüber makroskopischen Materialien auf. Dies führt zu neuen Anwendungsmöglichkeiten in der Katalysechemie^[116, 117], der Oberflächentechnik, der Optoelektronik und der Materialoptimierung^[118, 119]. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Verwendung als Füllstoff in Nanokompositen^[120], um z.B. die Eigenschaften von Polymeren zu modifizieren^[121]. Eine bemerkenswerte Eigenschaft und deutlichstes Anzeichen dafür, dass solch ein Partikel kein besonders fein gekörntes amorphes Bruchstück darstellt, sondern vielmehr einen eigenständigen besonderen Typ von Makromolekül ist die Tatsache, dass es unter bestimmten Voraussetzungen zur Bildung sogenannter Kolloidkristalle kommt. Hierbei kommt es zur Ausbildung hochgeordneter Kugelpackungen monodisperser Nanopartikel, welche ganz eigene physikalische Eigenschaften aufweisen können. Die Größenordnung der Komponenten ermöglicht hierbei Wechselwirkungen sowohl mit hochfrequentem Schall als auch mit sichtbarem Licht im Sinne von Interferenzphänomenen. Beim Aufbau eines Kolloidkristalls lagern sich die Nanopartikel zu einer dichtesten Kugelpackung zusammen.

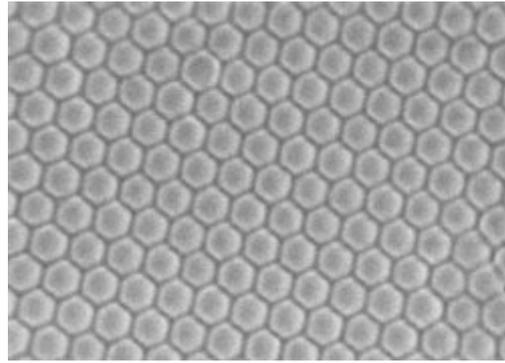


Abbildung 14: Ein Polystyrolkolloidkristall^[122, 123]

Bei der Herstellung der Partikel in dieser Arbeit können solche kolloidalen Kristallisationsvorgänge häufig beobachtet werden. Da die Größenskala der Partikel im Bereich des sichtbaren Lichts liegt, kommt es zu gut sichtbaren Interferenzerscheinungen durch die Nahordnung der kolloidal-kristallinen Packung der Partikel.

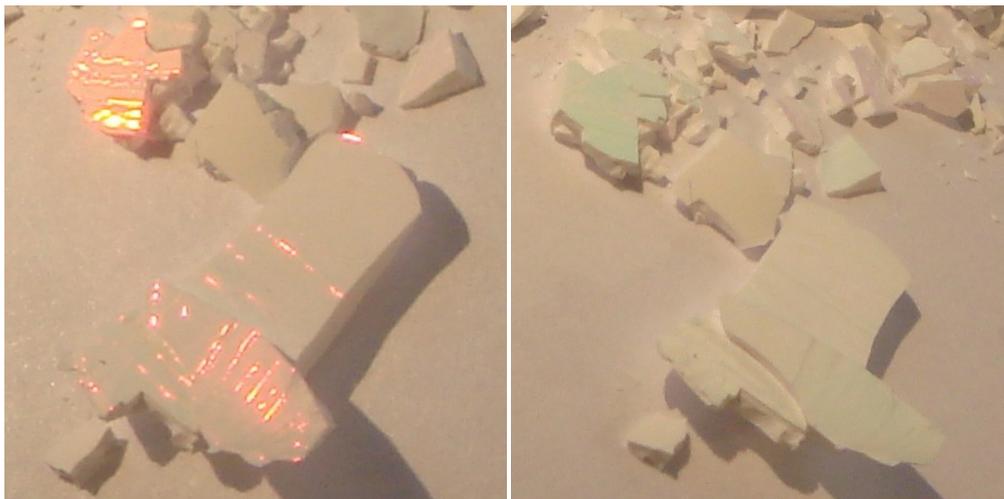


Abbildung 15: Eine Probe Silicananopartikel aus verschiedenen Blickwinkeln unter einer Lichtquelle betrachtet, entnommen aus dieser Arbeit.

In der Natur findet sich dieser Effekt beim Opal. Die schillernden Farben dieses Steins zeigen ebenfalls eine ausgeprägte Winkelabhängigkeit. Der Opal besteht auch aus monodispersen Siliciumdioxidkugeln, die in einer kubisch flächenzentrierten Kugelpackung angeordnet sind, er ist daher auch der Namensgeber für die sogenannte Opaleszenz.

1.4.1 Nanopartikel mit funktionalisierter Oberfläche

Aufgrund der „nanoskopischen“ Größenordnung der Partikel ist das Verhältnis von Oberfläche zum Volumen bzw. zur Masse der Teilchen extrem groß, es wurde im Falle von Silicananopartikeln von Oberflächen im Bereich von 1 m²/g bis hin zu 1000 m²/g berichtet^[124]. Vor allem mit Hilfe von BET-Messungen^[125] wurden für SiO₂-Partikel durch Gasabsorption Oberflächen von etwa 100-1000 m²/g gemessen, durch chemische Modifikation der Oberfläche sind Belegungen von 1-10 Seitengruppen pro nm² literaturbekannt. Auf engstem Raum lassen sich so enorm viele chemische Funktionalitäten festphasengebunden unterbringen. Dies wurde auch bereits an zahlreichen Beispielen demonstriert.^[126] Im Falle einer nachträglichen Funktionalisierung der Oberfläche, nachdem der Partikel selbst schon durch Kondensation aufgebaut wurde, führt zu sogenannten Core-Shell-Systemen^[127]. Es handelt sich hierbei also um ein schichtweises Aufbringen einer funktionalisierenden Oberfläche, oft bezeichnet als Seed-Growth-Technik. Es ist generell möglich Monolagen im Nanometerbereich bis hin zu Schalen im Mikrometerbereich aufzubringen. Es können so beliebige Lagen organischer Koppelungsreagenzien oder auch metallische Oxide auf einen Trägerpartikel aufgebracht werden. In der Biotechnologie finden häufig Nanopartikel Verwendung, deren Kern metallisch und damit magnetisch ist. Um den Kern herum ist dann eine Silicaschicht, welche mit biogenen Grundbausteinen modifiziert ist. Solche Spezialpartikel lassen sich durch ein äußeres Magnetfeld auslenken und werden zur Aufreinigung bei verschiedenen biotechnologischen Methoden eingesetzt.

1.4.2 Organisch modifizierte SiO₂-Nanopartikel „Ormosile“

Einen besonders breiten Modifikationsspielraum für zahlreiche Anwendungen bietet die Funktionalisierung der Oberfläche von anorganischen oxidischen Nanopartikeln mit organisch-funktionellen Seitengruppen. Man kommt so zu speziellen anorganisch-organischen Hybridmaterialien, für die der Oberbegriff „Ormosile“ (**organically modified silica**)^[128-133] gebräuchlich ist. Prinzipiell lassen sich deren Oberflächen mit jeder erdenkbaren funktionellen Gruppe belegen, diverse Anwendungen wie etwa festphasengestützte Synthese, Katalyse oder auch

chromatographische Anwendungen sind denkbar. Seit Neuerem sind Techniken Gegenstand von Untersuchungen, bei denen molekulare Prägungsvorgänge an der Oberfläche nanoskaligen Materialien eine Rolle spielen.

Länger bekannt sind Verfahren, bei denen Silicananopartikel durch entsprechende Precursoren oberflächenmodifiziert werden. Prinzipiell handelt es sich bei einer solchen Ankuppelungs-Reaktion bei Silicapartikeln um eine Veresterung der oberflächlichen Silanolgruppen. Erste Beispiele für derartige Modifikationen lieferten Philipse und Vrij^[134], weitere Untersuchungen auf dem Gebiet trugen Blaaderen et al.^[135] und Badley et al.^[136] bei. Angriffspunkt für chemische Derivatisierung sind also die an der Oberfläche zugänglichen Hydroxyfunktionen bei Silicapartikeln. Bei Zusatz von Trialkoxysilanen oder Trichlorosilanen ist eine Kondensationsreaktion nach folgendem Schema möglich:

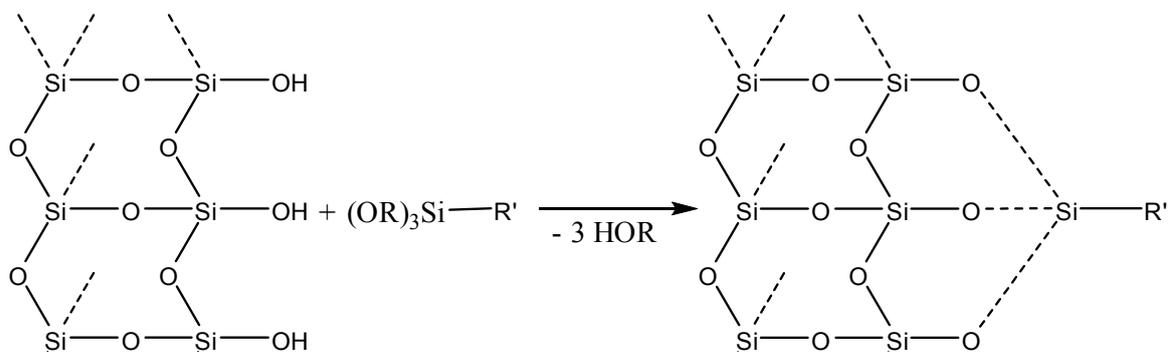


Abbildung 16: Funktionalisierung einer Silicaoberfläche durch Kondensationsreaktion der oberflächlichen Silanolgruppen mit einem Trialkoxysilan.

Die Anzahl der mittlerweile kommerziell erhältlichen Trialkoxysilane bzw. Halogenosilane ist sehr groß und ermöglicht es, eine Vielzahl von Oberflächenfunktionen an Silicananopartikel zu generieren und diese auch in weiteren Reaktionen umzusetzen.

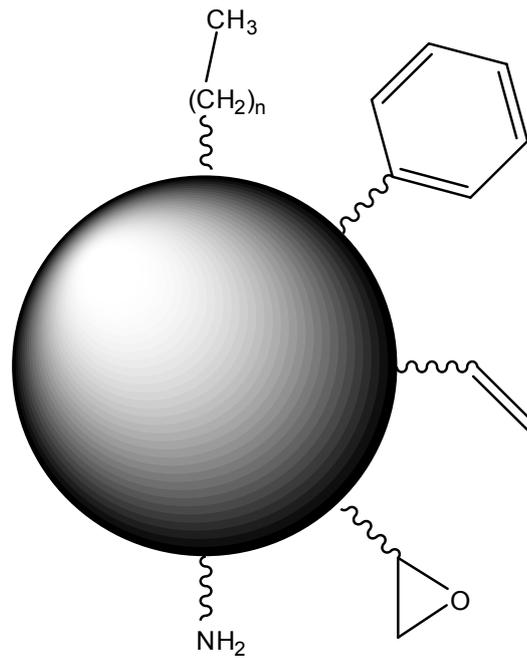


Abbildung 17: Ein Oberflächenfunktionalisierter Ormosilpartikel mit einigen Beispielen für bekannte Seitenketten.

Viele Oberflächenfunktionalisierungen dienen dem Zweck den Nanopartikel über kovalent gebundene Seitengruppen mit polymeren oder makromolekularen Matrices zu verknüpfen.

2 Problemstellung und Zielsetzung

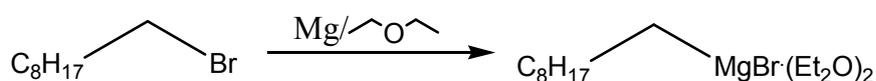
Ein prinzipieller Verständnisaufbau molekularer Erkennungs-, und Unterscheidungsprozesse ist allgemein von großem Interesse und betrifft eine breite Palette von physikalischen und chemischen Vorgängen. Oft reichen sehr diskrete Unterscheidungsmerkmale zweier oder mehrerer Stoffe aus, um von einem zu molekularer Selektion befähigtem System diskriminiert werden zu können. Ein solches Merkmal kann beispielsweise die stereochemische Konfiguration eines Moleküls sein. Tritt dieser Fall auf, spricht man von chiraler Erkennung. In der Praxis findet man solche Prozesse bei der asymmetrischen Synthese, der enzymatischen Katalyse, der chromatographischen Trennung von Enantiomeren oder im Rahmen enantioselektiver Analytik. Die qualitative Beschreibung eines chiralen Erkennungsvorgangs erfolgte bisher häufig rein wissensbasiert und konnte somit schlecht prognostiziert oder quantifiziert werden. Der genaue Mechanismus der chiralen Diskriminierung konnte bisher nicht aufgezeigt werden. Eine systematische Vorhersage des Resultats der Anwendung eines chiralen Selektors ist daher bislang nicht möglich, die Richtung der chiralen Diskriminierung kann nur empirisch ermittelt werden. Detaillierte Einblicke in chirale Erkennungsprozesse können somit hilfreich sein, in Zukunft die Komponenten eines Selektionssystems zielgerichteter an den jeweiligen Erfordernissen auszurichten. Initialschritt eines chiralen Erkennungsprozesses ist nach erfolgter Annäherung der beteiligten Spezies die Bildung eines auf verschiedenen Wechselwirkungsmechanismen beruhenden Assoziats aus Diskriminator und einem Substratmolekül. Die unterschiedliche Intensität der Wechselwirkungen dieser beiden Komponenten, in Abhängigkeit von der stereochemischen Konfiguration des Selektanden, führt dann zur energetischen Diskriminierbarkeit von Substratspezies. Ein Beispiel, welches ein frühes Stadium eines chiralen Erkennungsprozesses beinhaltet, stellt die chirale Ligandenaustauschchromatographie (CLEC) dar. Hierbei werden Substratmoleküle von einem chiralen Selektor anhand ihrer absoluten Konfiguration an einem Chiralitätszentrum unterschieden. Als zielführender Ansatz ein allgemeines Verständnis für die chirale Erkennung aufzubauen erscheint es, die entscheidenden Schritte des Vorgangs zu identifizieren und nachzuvollziehen. Die thematische

Ausrichtung dieser Arbeit fokussiert sich daher im ersten Teil auf die exakte strukturelle Untersuchung eines bekannten chiralen Selektors^[50]. Mit Hilfe quantenchemischer Methoden, sowie verschiedenen chemischen und physikochemische Experimenten, sollen die Vorgänge, welche dem Erkennungsprozess zugrunde liegen durchleuchtet und nach Möglichkeit quantitativ beschrieben werden. Für die computerchemische Behandlung soll eine Vorgehensweise verfolgt werden, die sich soweit es möglich ist auf experimentelle Daten stützt. Bei der Generierung der Komplexgeometrien aus dem chiralen Selektor und Substrat für die Molecular-Modelling-Rechnungen sollen daher strukturchemische Daten eingesetzt werden. In früheren Untersuchungen wurden die Interaktionsmuster zwischen Selektor und Selektand eher mittels chemischen Sachverstands „erraten“ und nicht aufgrund bekannter Daten und Strukturen modelliert. Gelingt es, die theoretische Vorhersage der Energiedifferenz solcher diastereomerer Strukturen in Einklang mit experimentellen Ergebnissen zu bringen, so wäre es möglich, vorhandene Modellvorstellungen zu verfeinern oder einen allgemeinen Selektionsmechanismus für Selektoren des Typs IV abzuleiten. Im zweiten Teil der Arbeit sollen Versuche unternommen werden, die bekannten oder durch chemische Modifikationen veränderten bzw. neu hinzugewonnenen Eigenschaften des Selektors auf nanoskalige Materialien zu übertragen. Zum einen eröffnen sich auf diese Weise weitere Möglichkeiten, molekulare und chirale Selektionsmechanismen besser untersuchen zu können, zum anderen eröffnen Nanopartikel als Trägermaterial für funktionelle Seitengruppen ganz neue und enorm interessante Anwendungsmöglichkeiten.

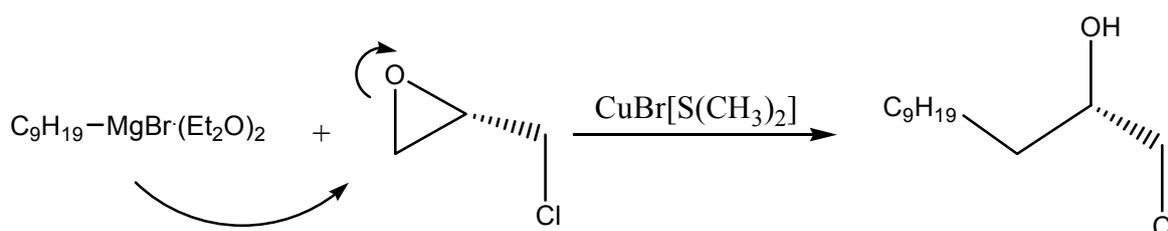
3 Hauptteil

3.1 Die Synthese und Kristallstrukturbestimmung des Selektors

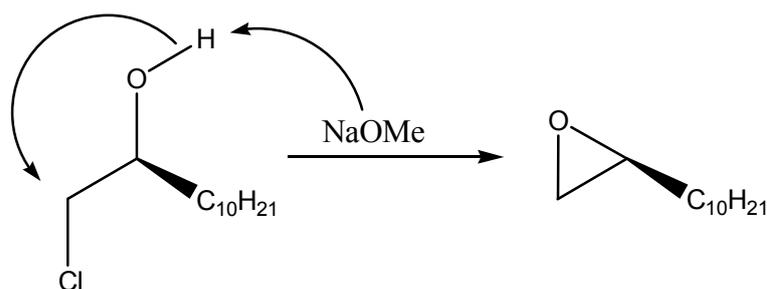
Der in dieser Arbeit untersuchte chirale Selektor^[137] wird aus dem chiral-pool entstammenden Synthesebausteinen gewonnen. Es sind zahlreiche Synthesen literaturbekannt^[51], bei denen Prolinderivate mit unterschiedlichen 1,2-Epoxiden umgesetzt werden. Um eine stereochemisch einheitliche Verbindung zu erhalten, wird eine Methode^[140] eingesetzt, welche zu optisch reinen Produkten führt. Zu diesem Zweck wird in einer einfachen Grignardreaktion zunächst Nonylbromid mit elementarem Magnesium in absolutem Diethylether umgesetzt.



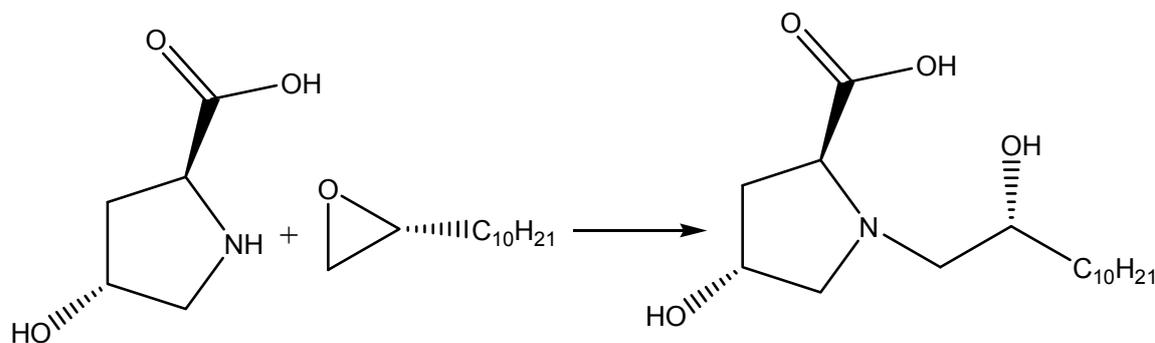
Dieses Reagenz wird dann unter einer Ummetallierungsreaktion mit einem Kupfer(I)-bromid-dimethylsulfid Addukt mit optisch reinem *R*-Epichlorhydrin unter Ringöffnung zur Reaktion gebracht.



Bei Einsatz von optisch reinem (*R*)-Epichlorhydrin wird das Chlorhydrin (*R*)-1-Chloro-2-hydroxydodecan erhalten. Aufgrund der äußerst basischen Bedingungen bei der Synthese und durch die Verwendung unpolarer Lösemittel findet hierbei keine Racemisierung statt. Die Substanz kann ¹H-NMR-spektroskopisch an ihrem AMX-Spinsystem eindeutig identifiziert werden. Das (*R*)-1-Chloro-2-Hydroxydodecan lässt sich dann durch Einwirkung einer starken Base unter Ringschluss weiter zum (*R*)-1,2-Epoxydodecan umsetzen. Da auch diese Reaktion in stark basischem Medium geführt wird, ist nicht mit Racemisierung zu rechnen. Das neu eingeführte asymmetrische Kohlenstoffatom behält daher stets seine absolute Konfiguration bei.



Im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung findet man das für 1,2-Epoxide typische ABM-Spinsystem^[139] für die drei Protonen, die vom Zyklus getragen werden. Die Kohlenstoffatome C¹ und C² sind im ¹³C-NMR-Spektrum eindeutig identifizierbar. Das nun vorhandene (*R*)-1,2-Epoxydodecan kann danach mit (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin unter basischer Katalyse zum gewünschten 2'*R*-konfigurierten Selektor umgesetzt werden.



Auch unter den hierbei herrschenden Reaktionsbedingungen tritt kein Racemisierung auf, somit ist über den gesamten Syntheseweg die stereochemische Einheitlichkeit der Produkte sichergestellt. Durch mehrfaches Umkristallisieren lassen sich für eine Einkristallstrukturanalyse geeignete Kristalle züchten, deren Beugungsmuster mit Hilfe eines IP-Diffraktometers aufgenommen wurde.

Markante Strukturmerkmale des Selektors

Die Verbindung liefert bei der Einkristallstrukturanalyse^[137, 140] eine orthorhombische Elementarzelle sowie aufgrund von Auslöschungen auf den reziproken Achsen die Raumgruppe $P2_1 2_1 2_1$.

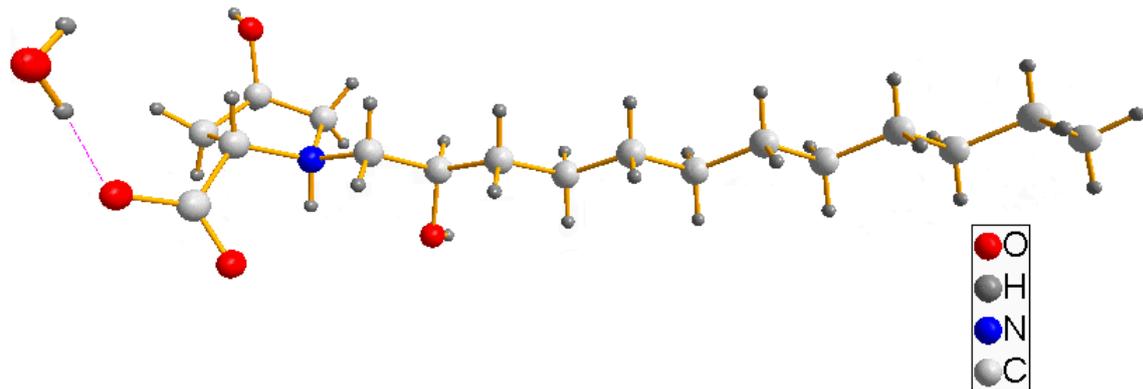


Abbildung 18: Der chirale C₁₂-Selektor (2S,4R,2'R)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin

Die Moleküle gliedern sich in einen hydrophilen und einen hydrophoben Teil. Der hydrophile Bereich ist insbesondere durch die Carboxylatgruppe am Pyrrolidinring (envelope-Konformation über die Kante C³-C⁴-C⁵) sowie das formal positiv geladene Stickstoffatom charakterisiert. Es handelt sich um die sogenannte Betainform der derivatisierten Aminosäure. Zum hydrophilen Bereich innerhalb des Moleküls gehören auch die beiden Hydroxylgruppen an C³ und C^{2'}. Den hydrophoben Bereich bildet die aliphatische Kette aus zehn Kohlenstoffatomen, die sich in einer Zickzack-Anordnung (all-transoide Konformation) von dem polaren Gebiet weg erstreckt. Diese beiden auch räumlich voneinander abzugrenzenden Molekülteile gruppieren sich im Kristall derart mit analogen Bereichen benachbarter Moleküle, dass man zweidimensional ausgedehnte hydrophile Zonen erhält, welche auch das Kristallwasser enthalten. Die räumliche Vernetzung erfolgt hier über Wasserstoffbrücken zwischen polaren Gruppen. Die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten werden dadurch in eine separate Zone gedrängt, wo sie parallel ausgerichtet sind und von zwei Seiten her kammartig ineinander greifen. Die gesamte Struktur besteht so aus einer Abfolge membranartiger Doppelschichten mit alternierender Abfolge von polaren und unpolaren Regionen. Diese Struktureigenschaften lassen die Immobilisierbarkeit des Selektors auf einer hydrophobierten Oberfläche verständlich werden.

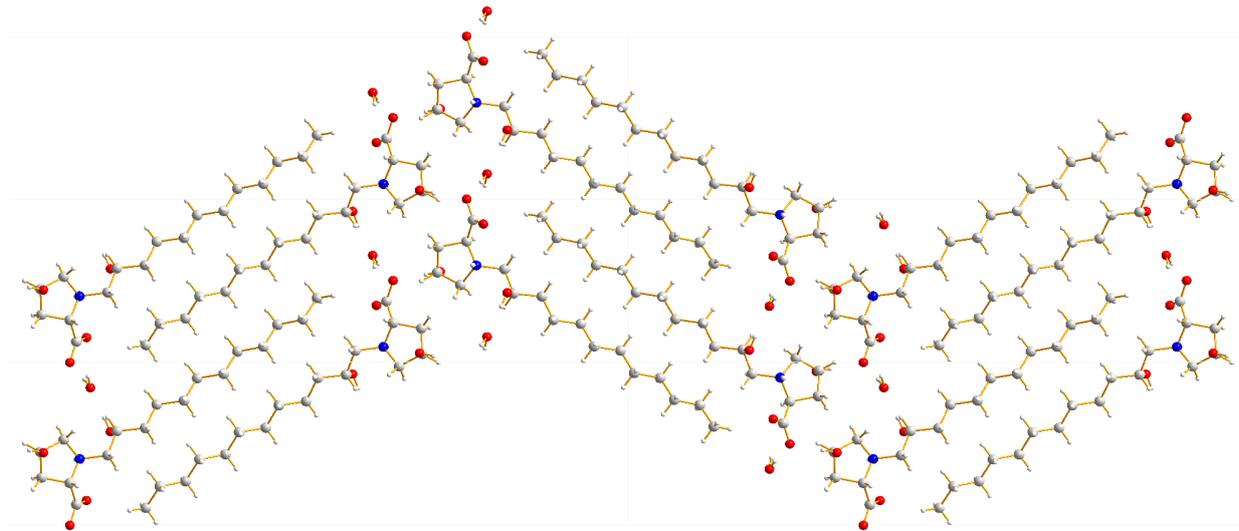


Abbildung 19: Ein Packungsdiagramm des chiralen C₁₂-Selektors im Festkörper.

Wie man bei einer genaueren Betrachtung der Vernetzung des hydrophilen Bereichs erkennt, treten sowohl konformationsstabilisierende intramolekulare Wasserstoffbrücken als auch intermolekulare Kontakte zwischen polaren Gruppen auf. Teilweise werden diese Kontakte auch über das Kristallwasser vermittelt. Die hydrophoben Alkylgruppen liegen hier in einer all-transoiden Zickzackanordnung vom Pyrrolidinring (Twistkonformation) weggestreckt vor und bilden im Kristall einen eigenen, hydrophoben Bereich mit etwa 16 Å Stärke. Diese zueinander geschert angeordneten Schichten sind zu beiden Seiten hin zu einer dichten van der Waals-Packung verzahnt.

Hauptteil

Tabelle 1: Kristalldaten und Angaben zur Einkristallstrukturanalyse der Verbindung (2S,4R,2'R)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin

Summenformel	C ₁₇ H ₃₅ NO ₅
Molmasse	333.46 g/mol
Temperatur	233(2) K
Verwendete Strahlung	Mo K α (λ =0.71073 Å)
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Elementarzelle	<i>a</i> = 5.0123(2) Å <i>b</i> = 8.8977(6) Å <i>c</i> = 41.542(3) Å
Volumen der Elementarzelle	1852.7(2) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.196 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.086 mm ⁻¹
F(000)	736
Thetabereich der Messung	1.96 bis 25.99°
Indexbereiche	-5<= <i>h</i> <=5, -10<= <i>k</i> <=10, -51<= <i>l</i> <=51
Anzahl der gemessenen Reflexe	20495
Anzahl der unabhängigen Reflexe	3439 [R(int) = 0.0662]
Vollständigkeit bis $\Theta = 25.99^\circ$	94.1 %

Tabelle 2: Strukturlösung und Verfeinerung

Lösungsweg	Direkte Methoden
Verfeinerung	kleinste Quadrate, volle Matrix gegen F ²
Anzahl der verfeinerten Reflexe	3439
Parameter	223
Restraints	0
Güte der Anpassung gegen F ²	0.959
R-Werte [<i>I</i> >2sigma(<i>I</i>)]	R1 = 0.0452, wR2 = 0.0551
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0829, wR2 = 0.0565
Flackparameter	0.0(14)
Max. und min. Restelektronendichte	0.192 und -0.140 e.Å ⁻³

Tabelle 3: Ausgewählte Bindungslängen und Winkel für (2S,4R,2'R)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin [Å und °]

N(1)-C(5)	1.493(3)	C(4)-O(3)-H(3)	109.5
N(1)-C(6)	1.497(3)	C(7)-O(4)-H(4)	109.5
N(1)-C(2)	1.506(3)	C(5)-N(1)-C(2)	106.3(2)
C(2)-C(3)	1.514(3)	N(1)-C(2)-C(3)	100.74(17)
C(3)-C(4)	1.512(3)	C(2)-C(3)-C(4)	104.44(18)
C(4)-C(5)	1.519(3)	C(3)-C(4)-C(5)	103.5(2)
C(6)-C(7)	1.525(3)	N(1)-C(5)-C(4)	107.00(18)
O(4)-C(7)	1.425(3)		

Tabelle 4: Wasserstoffbrückenbindungen in (2S,4R,2'R)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin [Å und °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(3)-H(3)...O(1)#1	0.83	1.90	2.725(3)	176.0
O(4)-H(4)...O(5)#2	0.83	1.91	2.737(3)	177.7
O(5)-H(5)...O(1)	0.91(4)	2.00(4)	2.903(3)	175(3)
O(5)-H(6)...O(2)# 3	0.82(3)	2.21(3)	2.978(3)	156(4)
O(5)-H(6)...O(1)# 3	0.82(3)	2.49(4)	3.205(3)	147(3)
N(1)-H(1)...O(3)# 4	0.98(3)	2.23(3)	3.041(3)	139.3(19)

Symmetrieoperationen zur Erzeugung äquivalenter Atome

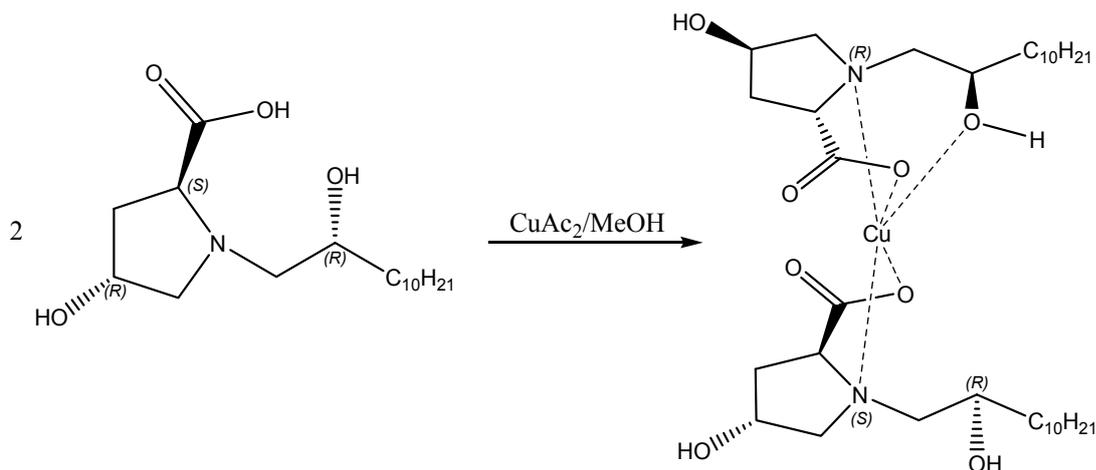
#1 -x+1,y+1/2,-z+1/2 #2 x-1,y+1,z #3 x+1,y,z

#4 x-1,y,z

3.2 Synthese und Kristallstrukturbestimmung eines Kupfer(II)-Bis(selektor)komplexes

Durch Umsetzung von Kupfer(II)-acetat mit dem 2'R-konfigurierten Selektor in trockenem Methylalkohol ist es möglich, einen [Bis(2S,4R,2'R)-4-hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolato]kupfer(II)-Komplex herzustellen, der kristallisiert und kristallstrukturanalytisch untersucht werden kann. Dies ermöglicht einen ersten Einblick in die Art und Weise, auf welche der chirale C₁₂-Selektor als

Ligand bei einer Ligandenaustauschchromatographie an das Cu^{2+} -Ion koordiniert.



Zunächst zeigt sich bemerkenswerterweise, dass jeweils zwei Selektormoleküle quasi parallel angeordnet sind und das Kupfer(II)-Kation insgesamt fünffach koordinieren. Beide Liganden stellen in deprotonierter Form hierbei ihr Stickstoffatom als Donor zur Verfügung. Der Winkel $\text{N}(2)\text{-Cu}(1)\text{-N}(1)$ beträgt 167.4° . Mit jeweils einem Carboxylatsauerstoffatom ($\text{O}(5)\text{-Cu}(1)\text{-O}(1) = 161.4^\circ$) koordinieren ebenfalls beide Liganden der betrachteten Untereinheit an das Metallzentrum. Nur einer der beiden Selektoren koordiniert zusätzlich mit dem $\text{O}4$ ($(\text{O}4)\text{-Cu}(1) = 2.264(3) \text{ \AA}$) der Seitenkette an das Kupfer.

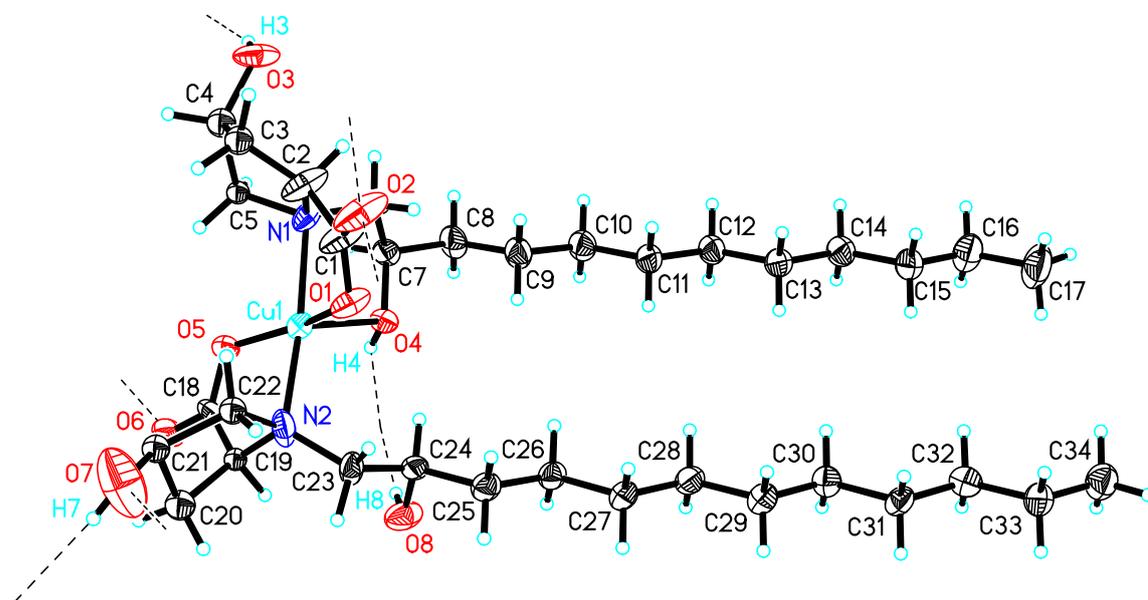


Abbildung 20: Der Bis(selektor)komplex mit Kupfer(II) als Zentralatom.

Die entsprechende Bindungslänge ist eher klein im Vergleich zu ähnlichen O-Cu-Bindungen. Die Cu-N-Bindungslängen liegen absolut typisch im Bereich von 1,9 bis

2,0 Å^[142]. Insgesamt ergibt sich eine leicht verzerrte quadratisch pyramidale Koordination am Metallkern. Die Struktur einer solchen Untereinheit, bestehend aus zwei Selektorliganden und einem Kupferkation, ähnelt durch die parallele Anordnung der beiden Seitenketten einem dipolaren tensidartigen Baustein einer membranartigen Doppelschicht. Bei der Betrachtung eines Packungsdiagramms der Festkörperstruktur zeigt sich diese Eigenschaft eindrucksvoll. Jeweils zwei zueinander parallele Selektoren liegen hier in der Kristallpackung antiparallel zu den nächsten beiden.

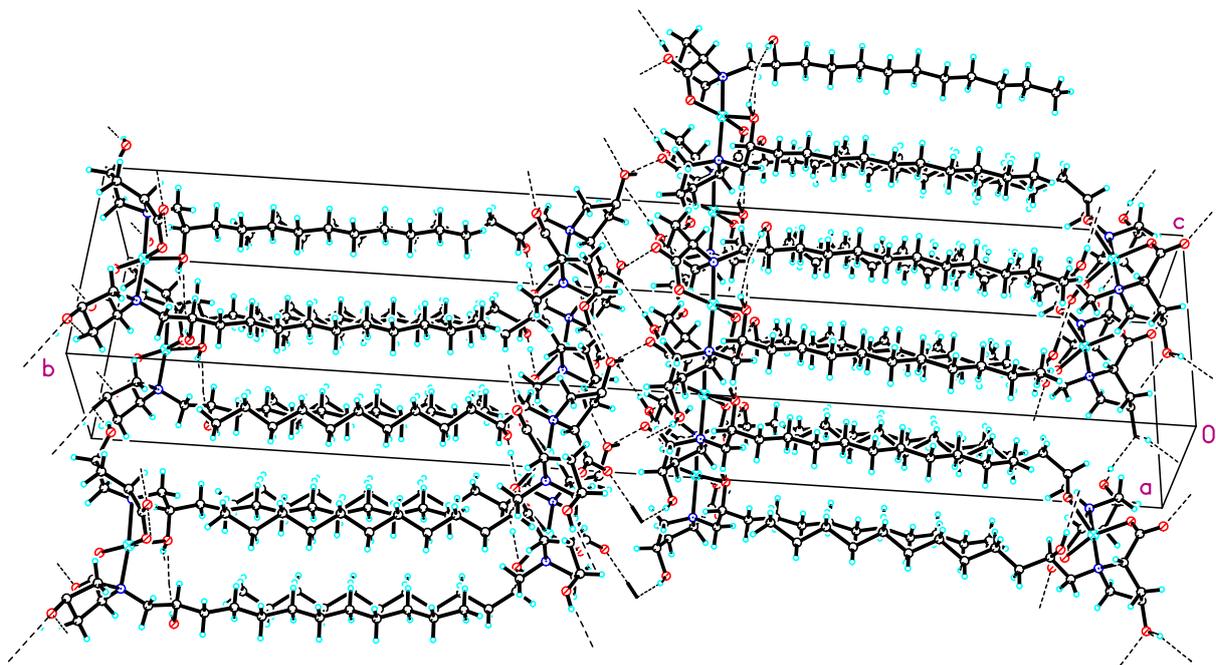


Abbildung 21: Der Bis(selektor)kupferkomplex im Kristallverband.

Der Bis(selektor)kupferkomplex fungiert als dipolarer dimerer Baustein eines vielschichtigen zweidimensionalen Netzwerks. Die Schichtdicke im Festkörper erreicht etwa 50 Å, die polaren Schichten sind untereinander durch zahlreiche Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft. Eine bemerkenswerte Beobachtung bezüglich der Struktur des Bis(selektor)komplexes ist das Vorhandensein einer Fehlordnung zweier möglicher Konformere des Liganden innerhalb der Kristallpackung. Die zwei möglichen Konformationen betreffen die Pyrrolidinringe des Selektors und deren Bindungspartner. Insgesamt lässt das Ordnungsprinzip der Bausteine erkennen, dass sich die unpolaren Endketten sehr gut als

Hauptteil

Ankergruppe auf einer mit Alkylketten hydrophobierten Oberfläche eigenen sollten und dass der chirale Information tragende Kopfteil des Selektors in der Lage ist, Aminosäuren zu koordinieren.

Tabelle 5: Angaben zur Einkristallstrukturanalyse^[137] der Verbindung Bis[(2S,4R,2'R)-4-hydroxy-1-(2'hydroxydodecyl)prolato]kupfer(II) Monohydrat

Summenformel	C ₃₄ H ₆₆ CuN ₂ O ₉
Molmasse	716.43 g/mol
Temperatur	293(2) K
Verwendete Strahlung	Mo K α ($\lambda=0.71073$ Å)
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Elementarzelle	<i>a</i> = 7.4523(7) Å <i>b</i> = 50.311(3) Å <i>c</i> = 10.346(8) Å
Volumen der Elementarzelle	3879(3) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.227 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.614 mm ⁻¹
F(000)	1552
Thetabereich der Messung	1.62 bis 24.20°.
Index Bereich	-8<= <i>h</i> <=8, -57<= <i>k</i> <=57, -11<= <i>l</i> <=11
Anzahl der gemessenen Reflexe	43970
Anzahl der unabhängigen Reflexe	6173 [R(int) = 0.1199]
Vollständigkeit bis $\Theta = 24.20^\circ$	98.8 %
Anzahl der gemessenen Reflexe	43970

Tabelle 6: Strukturlösung und Verfeinerung

Lösungsweg	Direkte Methoden
Verfeinerung	kleinste Quadrate, volle Matrix auf F^2
Anzahl der verfeinerten Reflexe	6173
Parameter	417
Restraints	31
Güte der Anpassung gegen F^2	0.982
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0706, wR2 = 0.1651
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0945, wR2 = 0.1718
Absoluter Strukturparameter	0.02(3)
Max. und min Restelektronendichte	0.689 und -0.479 e.Å ⁻³

Tabelle 7: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Bis[(2S,4R,2'R)-4-hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolato]kupfer(II) Monohydrat

Cu(1)-O(5)	1.947(3)	O(5)-Cu(1)-O(1)	161.4(2)
Cu(1)-O(1)	1.951(5)	O(5)-Cu(1)-N(2)	85.1(2)
Cu(1)-N(2)	1.997(6)	O(1)-Cu(1)-N(2)	88.8(3)
Cu(1)-N(1)	2.064(6)	O(5)-Cu(1)-N(1)	99.47(16)
Cu(1)-O(4)	2.264(3)	O(1)-Cu(1)-N(1)	83.2(2)
		N(2)-Cu(1)-N(1)	167.4(3)
		O(5)-Cu(1)-O(4)	92.34(12)
		O(1)-Cu(1)-O(4)	106.2(2)
		N(2)-Cu(1)-O(4)	111.8(2)
		N(1)-Cu(1)-O(4)	79.86(16)

Tabelle 8: Wasserstoffbrückenbindungsparameter [Å und °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(3)-H(3)...O(7)#1	0.82	1.95	2.750(11)	166.2
O(3A)-H(3A)...O(6)#2	0.82	1.83	2.650(12)	175.8
O(4)-H(4)...O(2)#3	0.82	1.83	2.567(7)	149.3
O(7)-H(7)...O(6)#4	0.82	1.95	2.757(4)	166.7
O(7A)-H(7A)...O(6)#4	0.82	2.07	2.885(15)	174.1
O(8)-H(8)...O(2)#3	0.82	2.00	2.815(9)	169.9

Symmetrieoperationen zur Erzeugung äquivalenter Atome

#1 x,y,z+1 #2 -x+3/2,-y+2,z+1/2 #3 x+1,y,z

#4 -x+3/2,-y+2,z-1/2

3.3 Durchführung und Methodik computerchemischer Untersuchungen

Sämtliche Rechnungen werden mit dem Gaussian03 Programmpaket durchgeführt und die Ergebnisse mit GaussView 3.0^[141] und Chem3d 11.0 weiter analysiert. Zu den selbst entwickelten Programmen finden sich Informationen im Anhang. Es kommt der Linux-Hochleistungsrechencluster des Zentrums für Informations- und Medientechnologie der Heinrich Heine Universität zum Einsatz.

3.3.1 Selektor-Selektand-Interaktionsanalyse und Validierung an bekannten Kristallstrukturen

Um eine quantitative energetische Diskriminierung zweier Substratmoleküle theoretisch zu beschreiben, wird zunächst das prinzipielle Interaktionsmuster der Analyten mit dem Selektor untersucht. Hierzu werden kristallographische Daten aus der CSD-Datenbank, welche über 300000 Kristallstrukturen enthält, sowie selbst gewonnene Kristallstrukturdaten zur Validierung der Komplexgeometrien eingesetzt. Besonders aus der verfügbaren Kristallstruktur des Bis[(2*S*,4*R*,2'*R*)-4-hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolato]kupfer(II) lassen sich für die Bildung der gemischten Analyt-Selektor-Komplexe wichtige Informationen gewinnen. Sowohl die Bindungslängen der koordinativen Bindungen zwischen dem Zentralatom und den Ligand-Donorzentren als auch ihre geometrische Anordnung und die daraus resultierenden Bindungswinkel dürften in Selektor-Selektand-Mischkomplexen ähnliche Werte aufweisen, was die Erzeugung sinnvoller Eingabestrukturen für Modellierungsexperimente erleichtert und ihre Gültigkeit auf experimentelle Daten stützt. Betrachtet man in dieser Struktur nur die Koordinationssphäre um das Kupferatom und weiterhin jene Atome, welche unbedingt zum Aufbau eines Selektionssubstrats, etwa einer α -Aminosäure, gebraucht werden, erhält man ein grundsätzliches Koordinationsmuster.

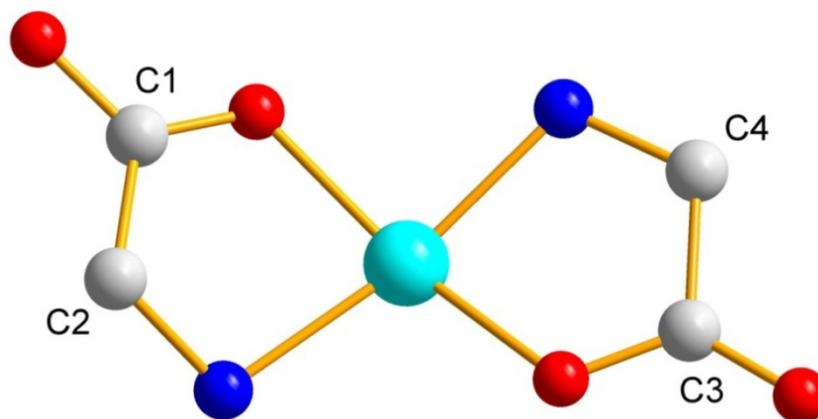


Abbildung 22: Prinzipielles Koordinationsmuster zweier α -Aminosäuren an einem Kupfer(II)-Zentrum, die Donoratome gleichen Typs stehen transoid zueinander.

Dieses Baumuster wird beispielsweise auch von Zuilhof^[75] als das stabilste an vergleichbaren Komplexen gefunden und kann auch anhand zahlreicher weiterer Kristallstrukturen validiert werden. Es stehen sich hierbei jeweils die Donorstickstoffatome und die Donorsauerstoffatome in einer *transoiden* Anordnung gegenüber und besetzen zusammen die Ecken eines stark abgeflachten Tetraeders. Das Grundmuster dieser Koordination besteht aufgrund der d^9 -Konfiguration des Cu^{2+} -Ions, welche eine regelmäßige geometrische Anordnung der Liganden, etwa eine tetraedrische, durch den Jahn-Teller-Effekt ausschließt. Die e_g -Orbitale (d_{z^2} und $d_{x^2-y^2}$) sind dabei im Kristallfeld der Liganden ungleich besetzt, wodurch es zu einer Abstoßung der Elektronen in den d_{z^2} - und $d_{x^2-y^2}$ -Orbitalen und damit zu einer Verlängerung der entsprechenden axialen Ligandenbindung, bzw. zu einer starken Abflachung des Koordinationstetraeders kommt. Gegenbeispiele, bei denen die gleichen Donoratome- bzw. -gruppen *cisoid* zueinander angeordnet wären, konnten bei vergleichbaren Substanzen nicht in den verwendeten Datenbanken gefunden werden, sofern die Donorzentren nicht entsprechend verknüpft waren und die *cisoid*e Anordnung erzwingen^[142]. Auch in theoretischen Untersuchungen^[71, 75, 143] wird die *transoide* Anordnung als deutlich stabiler gefunden. Der Unterschied liegt im Bereich von 20 kJ/mol zu Gunsten des *transoiden* Isomers für Rechnungen^[71] in der Gasphase und bei etwa 10 kJ/mol für Rechnungen in einer SCIPCM-Lösemittelumgebung. Man findet ferner in Experimenten zum Elutionsverhalten an dem untersuchten Selektor für underivatisierte α -Aminosäuren bis auf zwei Ausnahmen die gleiche

Retentionsreihenfolge bezüglich der absoluten Konfiguration der Substrataminosäure am α -Kohlenstoffatom. Dies spricht für einen einheitlichen Bindungsmodus und damit für eine einheitliche Koordination der Analyten an den Selektor. Somit kann insgesamt im untersuchten System von sehr ähnlichen Bindungsverhältnissen ausgegangen werden. In anderen grundlegenden Untersuchungen zu diesem Thema^[111] in denen u. a. Selektoren der Kategorie I untersucht wurden, war das grundsätzliche Interaktionsmuster nicht im Vorhinein bekannt und musste erst durch systematische Variationen der Topologie der beteiligten Spezies geklärt werden. Da die Validierung der Komplexstrukturen an Hand bekannter Kristalldaten erfolgte und in energetischer Sicht der Anteil der ionischen Bindung an der Gesamtenergie überwiegt, kommt im untersuchten System diesem Schritt nur eine kleine Bedeutung zu. Auf Basis der vorhandenen strukturellen Informationen werden die zu untersuchenden Mischkomplexgeometrien für einige ausgewählte Substrate aufgebaut. Dies geschieht durch die Einführung der entsprechenden Reste am Kohlenstoffatom C4 und unter Beibehaltung des erläuterten Koordinationsmusters. Der Selektor als α -Aminosäureabkömmling lässt sich sogar direkt aus den Parametern der entsprechenden Kristallstruktur extrahieren. Die Koordination eines Hydroxylsauerstoffatoms der Seitenkette des Selektors führt hierbei zur Belegung einer weiteren Koordinationsstelle am Kupferzentrum. Es ergibt sich somit das in der folgenden Abbildung gezeigte Grundmuster der Koordination eines Substratpartikels an dem chiralen Ligandenaustauscher.

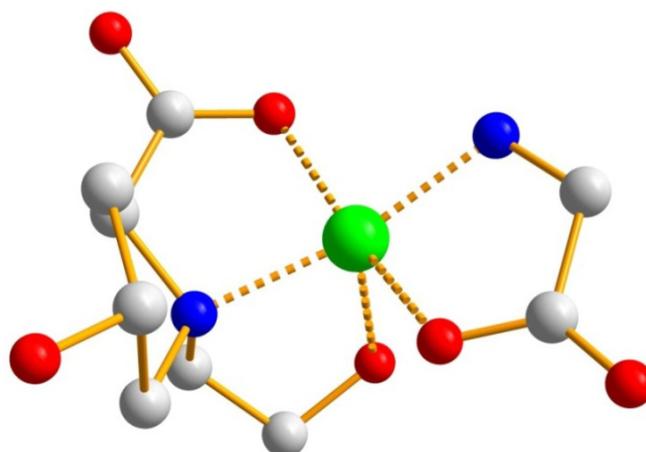


Abbildung 23: Der Selektor koordiniert hier das Grundgerüst einer α -Substrataminosäure über das Kupfer(II)-Zentrum (H-Atome sind nicht mit dargestellt)

Durch die Anwesenheit eines vierten Chiralitätszentrums am Stickstoffatom des Pyrrolidinrings des Selektors ist durch Inversion seiner Konfiguration eine zum oberen Muster diastereomere Koordinationsgeometrie möglich.

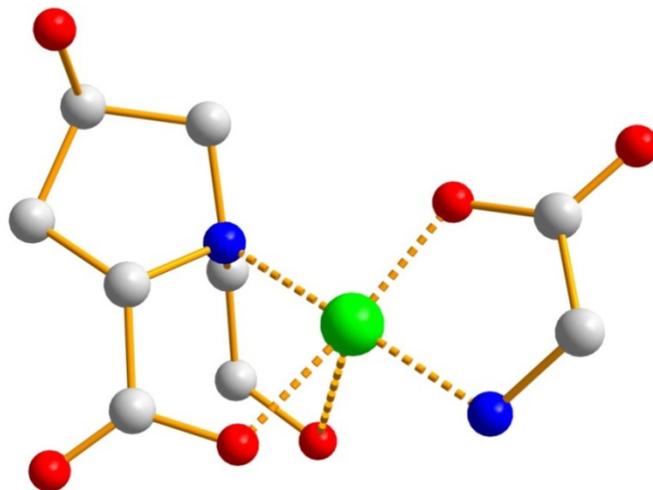


Abbildung 24: Aufbauprinzip eines koordinationsisomeren Mischkomplexes aus dem Selektor und einem Substratmolekül, zur besseren Übersicht wieder ohne Wasserstoffatome und den aliphatischen Rest gezeigt.

Umfangreiche Testrechnungen ergeben eine höhere Stabilität der zweiten Variante. Sie wurde daher zum Aufbau der Startgeometrien der weiter untersuchten Komplexe herangezogen. Dieses grundsätzliche Muster des Komplexaufbaus konnte durch weitere Kristallstrukturen,^[142, 144-148] die ebenfalls α -Aminosäuren enthalten, validiert werden. Auch für Verbindungen, welche andere Aminosäuren enthalten, beispielsweise das Bis[N-(2-hydroxyethyl)- β -alaninato]kupfer(II)^[149], findet man ein vergleichbares Verknüpfungsmotiv, so dass von einem universellen Aufbaumuster für Verbindungen dieses Typs ausgegangen werden kann. Die deutliche Verzerrung der Koordination hin zu einem gestreckten Oktaeder ist auch bei diesen Strukturen offensichtlich.

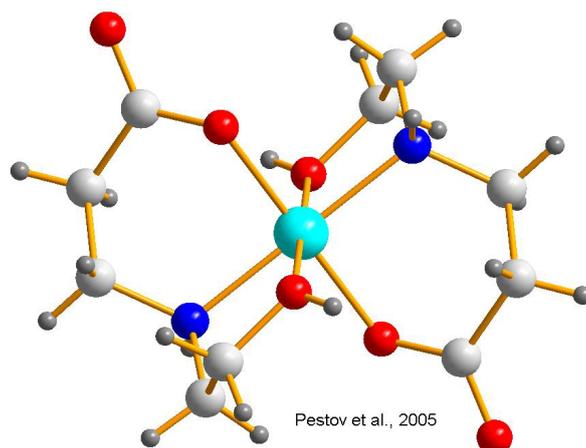


Abbildung 25: Ein Beispiel für eine Kristallstruktur zur Validierung des angenommenen Koordinationsmusters; es liegt ein verzerrtes oktaedrisches Koordinationspolyeder vor, Bindungslängen und Winkel weichen für die dreizähligen Liganden kaum vom Muster des Selektor-Komplexes ab.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein Abgleich mit vorhandenen Daten für die Geometrien von strukturell vergleichbaren Verbindungen und die Auswertung einer Kristallstruktur, die den Selektor selbst an einem Kupfer(II)-Zentrum enthält, ermöglicht also einen strukturell abgesicherten Aufbau von Startgeometrien für die computerchemische Untersuchung der Selektor-Substrat-Komplexe, welche eine Beurteilung der Retentionsreihenfolge und eine Quantifizierung der chiralen Selektivität ermöglicht.

3.3.2 Erzeugung von Startgeometrien und Methodik der Minimumkonformerensuche

Das α -Kohlenstoffatom aus der vorangegangenen Abbildung 24 kann nun mit beliebigen Resten versehen werden. Unterscheiden sich diese Reste voneinander (grün hervorgehoben in der Abbildung 26), liegt am Verknüpfungatom ein Chiralitätszentrum vor. Gegensätzliche Konfigurationen an diesem Atom führen dann zu diastereomeren Mischkomplexen, was in der folgenden Abbildung am Beispiel einer Phenylgruppe verdeutlicht wird. Mit Hilfe quantenchemischer Berechnungen lassen sich diese Verbindungen dann energetisch diskriminieren, was die Vorhersage der thermodynamischen Komponente der chiralen Selektion ermöglicht.

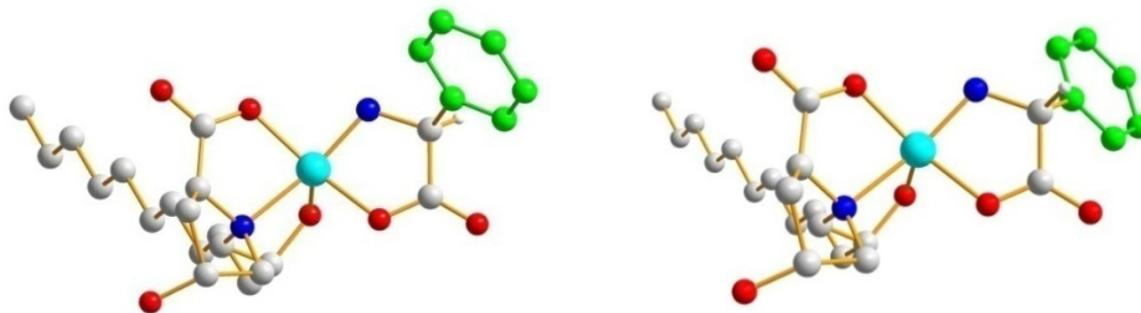


Abbildung 26: Zwei diastereomere Selektor-Selektand-Komplexe, hier mit den beiden Enantiomeren des Phenylglycins, zum Teil erzeugt aus Röntgenstrukturdaten.

Um das Ziel der Untersuchungen zu erreichen, genügt es jedoch nicht, die diastereomeren Mischkomplexe einfach beliebig zusammensetzen und die elektronische Grundzustandssumme dieser Moleküle miteinander zu vergleichen, um eine chirale Selektion quantitativ zu modellieren. Wie die herangezogenen Kristallstrukturen zeigen, ist die Koordination um das Zentralteilchen herum zwar relativ rigide, da die starken Bindungen zwischen den Carboxylatgruppen bzw. den Stickstoffdonoratomen und dem Kupferkation dies offensichtlich erzwingen. Da die Konformation des Aminosäurerests hingegen flexibel ist und selten derjenigen Konformation entspricht, die das unkoordinierte Analytmolekül einnehmen würde, kann die Existenz sekundärer schwacher Wechselwirkungen zwischen Selektand und Selektor nicht ausgeschlossen werden. Diese wären nicht direkt an der eigentlichen Verknüpfung dieser Komponenten beteiligt, könnten jedoch zu energetisch günstigeren Geometrien im Komplex führen, als die Einzelmoleküle erwarten ließen. Gerade diese Wechselwirkungen sind als dritter Kontaktpunkt des Substrats an den Selektor nach dem erläuterten Drei-Punkte-Wechselwirkungsmodell aber möglicherweise die entscheidenden für den stereochemischen Diskriminierungsprozess.

Da bei einer quantenchemischen Geometrieoptimierung eines Mischkomplexes jeweils nur das nächstgelegene Energieminimum vom Startpunkt aus erreicht werden kann, ist es notwendig, den Konformationsraum der fraglichen „ternären“ Komplexe durch Generierung vieler Startgeometrien abzutasten. Man spricht dabei von einem „potential surface scan“, ein gerastertes Abtasten einer Potentialhyperfläche, welche

neben einem globalen Energieminimum möglicherweise auch noch ein oder mehrere Nebenminima bzw. Sattelpunkte aufweist. Eine systematisch vollständige Abtastung einer solchen n-dimensionalen Energiehyperfläche, welche von allen möglichen Freiheitsgraden der beteiligten Spezies abhängt, ist die einzige prinzipielle Möglichkeit das globale Minimum der potenziellen Energie einer Verbindung aufzufinden. Zu diesem Zweck werden für die Startgeometrien am untersuchten System die entsprechenden Diederwinkel der Substratmoleküle in sinnvoller Weise inkrementiert und gegeneinander permutiert. Zu diesem Zweck kommt ein eigens für diese Aufgabe entwickeltes Programm zum Einsatz. Ob durch die Geometrieoptimierung tatsächlich ein Energieminimum erreicht ist, wird mit einer Frequenzanalysenrechnung bestätigt. Für die Bindungslängen und Winkel der so erzeugten Strukturen wurden entsprechende Parameter aus Gleichgewichtsstrukturen eingesetzt. Die elektronische Grundzustandssumme der so erzeugten Komplexstrukturen wurde dann in einer „single point“-Kalkulation bestimmt. Man erhält die Energien vieler unterschiedlicher konformerer Startgeometrien und somit eine Auswahl an möglichen Strukturen welche nahe an einem Energieminimum liegen. Sämtliche Strukturen, deren Energie nicht mehr als 15 kJ/mol von der Energie der Struktur mit der kleinsten aufgefundenen Energie abweicht, werden dann in einem CPCM-Lösemittelfeld frei energieminiert und durch eine Frequenzanalyse charakterisiert. Der Energiebetrag von 15 kJ/mol wird gewählt, weil er im Bereich der Rotationsbarriere einer einfachen C-C-Bindung liegt, welche bei Raumtemperatur noch überschritten werden kann. Größere Energiedifferenzen ermöglichen gegeneinander abgrenzbare Isomere deren Auffindung Ziel der Berechnungen sind. Die Genauigkeit der Bestimmung der Energie eines Moleküls durch den Einsatz von Dichtefunktionalmethoden liegt im Bereich von $\pm 2-4$ kJ/mol. Somit müssen beim Auffinden von mehreren Strukturen, die innerhalb dieses Energieintervalls liegen, neben der energieärmsten Geometrie auch noch weitere Konformere mit in die Betrachtung zur Beurteilung der relativen Stabilitäten der diastereomeren Mischkomplexe einfließen. Daher werden gegebenenfalls mehrere energiearme aufgefundene Konformere betrachtet.

3.3.3 Reduktion der Freiheitsgrade

Die Anzahl möglicher Konformere in einem System hängt von der Anzahl der Freiheitsgrade ab. Das hier betrachtete Ensemble verfügt über eine sehr große Anzahl von Einfachbindungen die jeweils eine Rotationsachse darstellen. Durch diesen Umstand ist die Anzahl der möglichen Eingangskonformere sehr gross. Um vorhandene Rechenressourcen effizient zu nutzen und damit höherwertige Methoden anwendbar zu machen, müssen die vorhandenen Freiheitsgrade des Systems beim Anlegen der Konformerbibliotheken in sinnvoller Weise reduziert werden. So wird bei der computerchemischen Geometrieoptimierungsprozedur, welche notwendig ist, um den nächstgelegenen Punkt geringster Energie für ein bestimmtes Konformer zu finden, die aliphatische Ankergruppe, die den Selektor auf dem Untergrund fixiert, stets in einer *all-transioden* Konformation angenommen. Die lange Kohlenstoffkette würde es prinzipiell erfordern, eine große Anzahl von Freiheitsgraden in diese Konformationsanalyse mit einzubeziehen. In vorangegangenen Untersuchungen^[150] konnte jedoch gezeigt werden, dass der sogenannte Linker aufgrund des räumlichen Abstands zur Kopfgruppe nur geringen Einfluss auf die chirale Differenzierung hat. Daher wird für diesen Teil des Moleküls stets die *all-transoide* Konformation der gesättigten Kohlenstoffkette als Eingabegeometrie angesetzt, wie sie auch in den Kristallstrukturen des unkomplexierten Selektormoleküls und des Bis(selektor)komplexes gefunden wird. Dies führt zu einer für die Fragestellung nach einer energetischen Diskriminierung zweier Diastereomere sinnvollen Reduktion der zu berücksichtigenden Freiheitsgrade. Man kommt so zu einer Einsparung von Rechenzeit, ohne die Qualität der Ergebnisse zu verschlechtern. Ferner werden Inputstrukturen, bei denen sich van der Waals-Radien der beteiligten Atome durchdringen, nicht verwendet. Solche Anordnungen sind zwangsläufig hoch energiereich und daher wertlos im Hinblick auf die vorliegende Zielsetzung der Berechnungen. Es handelt sich also um einen „systematic grid search“ mit gezielter Filterung von Eingabegeometrien und Optimierungsfreiheitsgraden, welche für die gestellten Anforderungen nicht relevant sind, unter Verwendung kristallographischer Datensätze zum Aufbau der Mischkomplexgeometrien. Letztlich muss für jeden Komplex die elektronische Grundzustandssumme der stabilsten Konformation

gefunden werden, um die Triebkraft der Enantioselektion, nämlich den Energieunterschied der Bildung der diastereomeren Mischkomplexe quantitativ zu erfassen.

3.3.4 Entwickelte Programme zur Erzeugung von Startgeometrien und Datenextraktion.

Durch die große Anzahl von Startgeometrien, welche systematisch erzeugt werden müssen, ist eine manuelle Erstellung der Eingabedateien mit denen sich das Quantenchemieprogramm Gaussian03 ansprechen lässt sehr zeitaufwändig und fehleranfällig. Um diese Schwierigkeiten zu überwinden und Teile des Prozesses zu automatisieren, wurden zwei Programme unter einer C#-Umgebung^[151] für diese Arbeit geschrieben. Das erste Programm wurde eingesetzt, um die Eingabedateien zu erzeugen. Es verfügt über ein einfaches graphisches Interface (folgende Abbildung) zur Eingabe der entsprechenden Parameter.

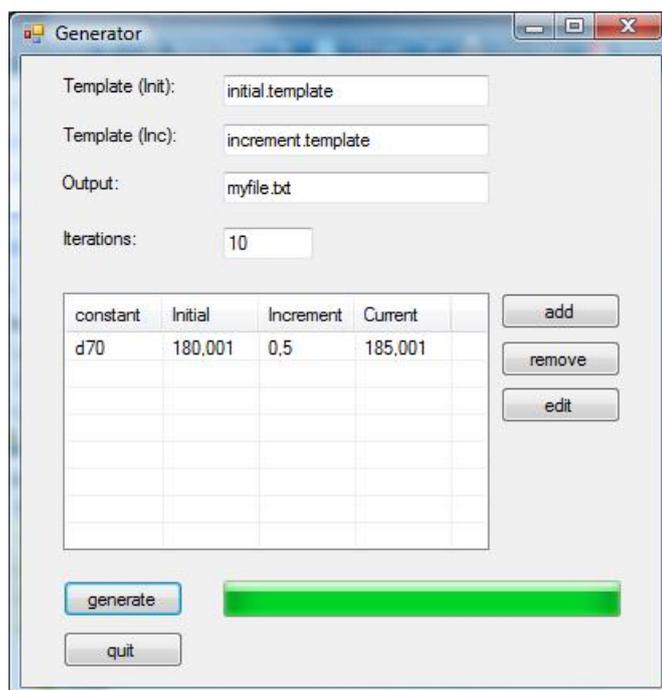


Abbildung 27: Interface für die Eingabe von Daten in ein Programm zum Erzeugen von ausführbaren Dateien in Gaussian03.

Die strukturellen Daten der erzeugten Eingabegerometrien wurden in Form von Z-Matrizen als Templatdateien in den „Generator“ eingelesen, zum Festlegen der Informationen während der Vervielfältigung, diente eine Inkrementdatei. Beispiele

für diese Dateien finden sich im Anhang der Arbeit. Diese Art der Programmstruktur ermöglicht es auf einfache Art und Weise die möglichen Parameter, die Gaussian03 zur Eingabe braucht, zu steuern ohne das Programm jedes Mal verändern zu müssen. Im Eingabefeld des Programms können beliebig viele Parameter aus der Z-Matrix mit einem Initialwert und einer Inkrementierung versehen werden. Durch Ausführung des Programms lassen sich dann beliebige Input-Dateien für die computerchemischen Berechnungen in Form einer Textdatei oder auch direkt als ausführbare *.com-Datei erstellen. Der Quellcode des Programms befindet sich im Anhang dieser Arbeit. Für die Extraktion der relevanten Daten aus den Ausgabedateien, die von Gaussian03 erzeugt wurden, wurden in einem zweiten Schritt die Funktionalität des Programms und sein graphisches Interface erweitert.

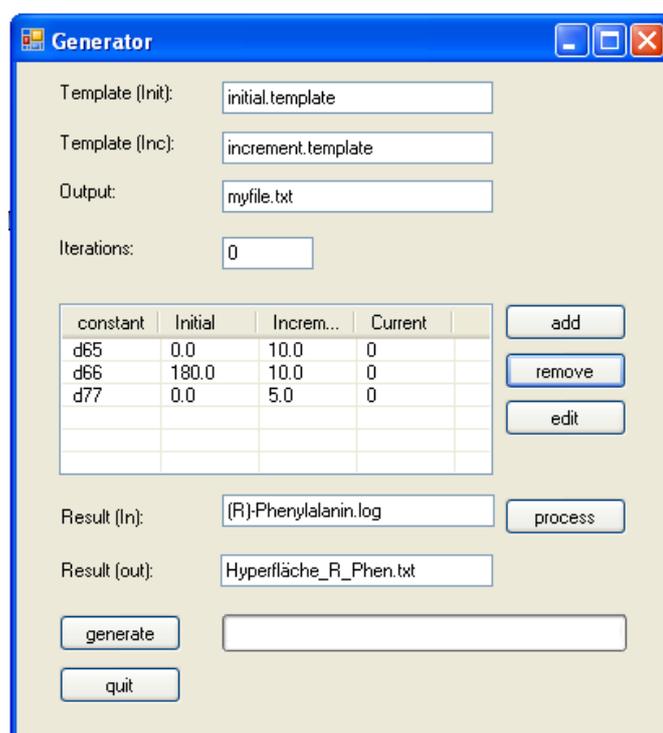


Abbildung 28: Erweitertes Interface zur Datenextraktion

Das Programm filtert automatisch die gewünschten Daten aus den erhaltenen Ausgabedateien des Gaussian03-Programmpakets und arrangiert die Datensätze entsprechend. Die Erweiterungen im Quellcode finden sich im Anhang. Die folgende Abbildung zeigt ein Schema, welches die angewandte Vorgehensweise bei der Suche nach den stabilsten Geometrien verdeutlichen soll.

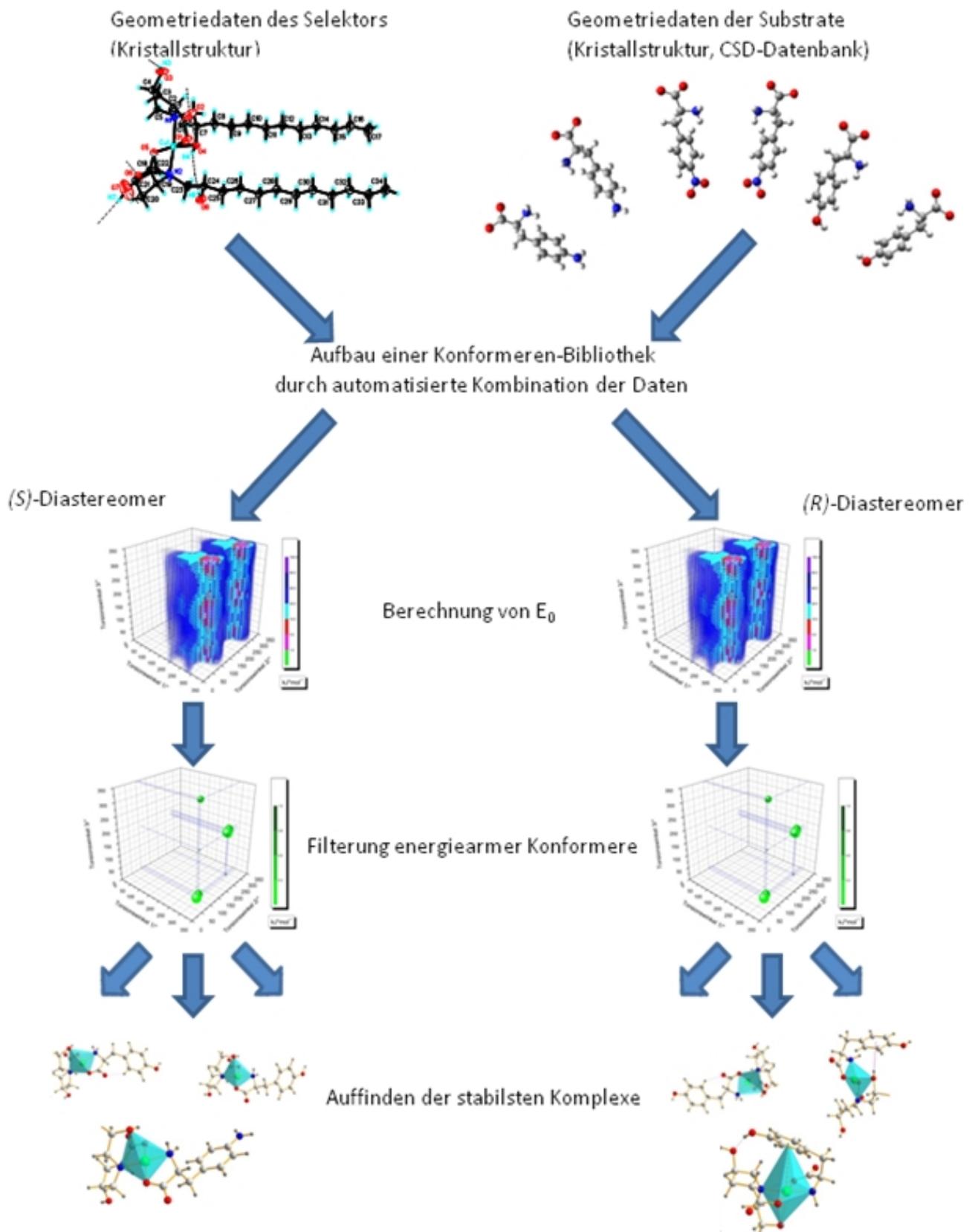


Abbildung 29: Ein Schema zur Vorgehensweise bei der computerchemischen Untersuchung

3.3.5 Die untersuchten Selektanden

Es ist eine bereits große Anzahl von Enantiomerenpaaren an dem untersuchten Selektor im Rahmen chromatographischer Anwendungen separiert worden. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit waren mehr als einhundert Trennungen verschiedener Antipodenpaare mittels des hier untersuchten Systems bekannt. Sämtliche Enantiomerenpaare, deren Selektivität berechnet worden ist, wurden mit einer Chromatographieapparatur hinsichtlich ihrer chiralen Diskriminierung analysiert und weiteren physikochemischen Untersuchungen unterzogen. Insgesamt liegen die Selektivitäten der untersuchten Analyten im Bereich von 1 und 1.5, daher wurde ein repräsentativer Satz von Selektanden ausgewählt, welcher den Bereich möglicher Selektivität für diese Gruppe von Substraten abdeckt. Die Methodik der Bestimmung der Retentionsfaktoren kann dem experimentellen Teil dieser Arbeit entnommen werden. Die untersuchten sechs Enantiomerenpaare wurden so gewählt, dass sich Struktur möglichst große Ähnlichkeit aufweist, ihre Selektivität jedoch den kompletten Bereich überstreicht, um jene Faktoren, welche die Enantioselektivität determinieren, möglichst genau identifizieren und quantifizieren zu können. Ein Paar der untersuchten Antipoden weicht von den sich stark überschneidenden Strukturmerkmalen der übrigen Substratmoleküle ab. Es handelt sich um die beiden Enantiomere des Alanins. Diese Substanz stellt die einfachste chirale α -Aminosäure dar und dient somit als Referenzsubstrat.

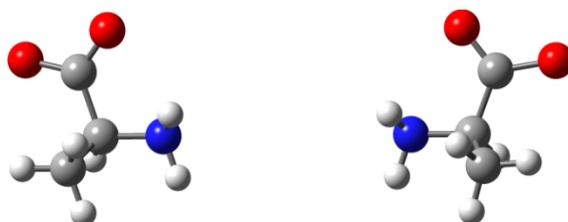


Abbildung 30: Die Enantiomere des Alanins, links (*S*)-konfiguriert, rechts (*R*)-konfiguriert.

Die übrigen Analytaminosäuren leiten sich allesamt vom Phenylalanin ab, welches selbst auch untersucht wurde. Die Auswahl der Selektanden fiel auf diese Substanzfamilie, weil ihre prinzipiellen Möglichkeiten zur Wechselwirkung mit anderen Stoffen sehr vielfältig sind. Unter anderem sind π -Wechselwirkungen vorstellbar sowie bereits von Zuilhof et al.[82] charakterisierte und auf etwa 20 kJ/mol quantifizierte Kupfer(II)- π -Wechselwirkungen. Genauer gesagt werden in der Arbeit

von Zuilhof^[75] im Falle eines aromatischen Rests Kupfer(II)- π -Interaktionen gefunden, welche stark verzerrte Konformationen bewirken, bei denen der Aromat sich mit seinem π -Elektronensystem dem Kupfer(II)-Zentrum auf etwa 3.0 Å annähert. Ob derartige Wechselwirkungen auch in den Mischkomplexen auftreten, welche die Enantioselektion bewirken, wird dann in der computerchemischen Analyse der jeweiligen Diastereomeren untersucht. UV/Vis-spektroskopische Messungen zeigen das Vorhandensein solcher Wechselwirkungen an. Zur Beantwortung der Frage nach dem Vorhandensein dieser Interaktionen trägt womöglich auch die Tatsache bei, dass alle untersuchten Substrate bis auf das Alanin prinzipiell das gleiche aromatische System enthalten, welches jedoch unterschiedlich substituiert und damit in elektronischer Hinsicht modifiziert ist. Ferner enthalten die Verbindungen mit dem aromatischen Kern eine effektive spektroskopische Sonde für die Durchführung physikochemischer Experimente, von denen in späteren Kapiteln dieser Arbeit berichtet wird.

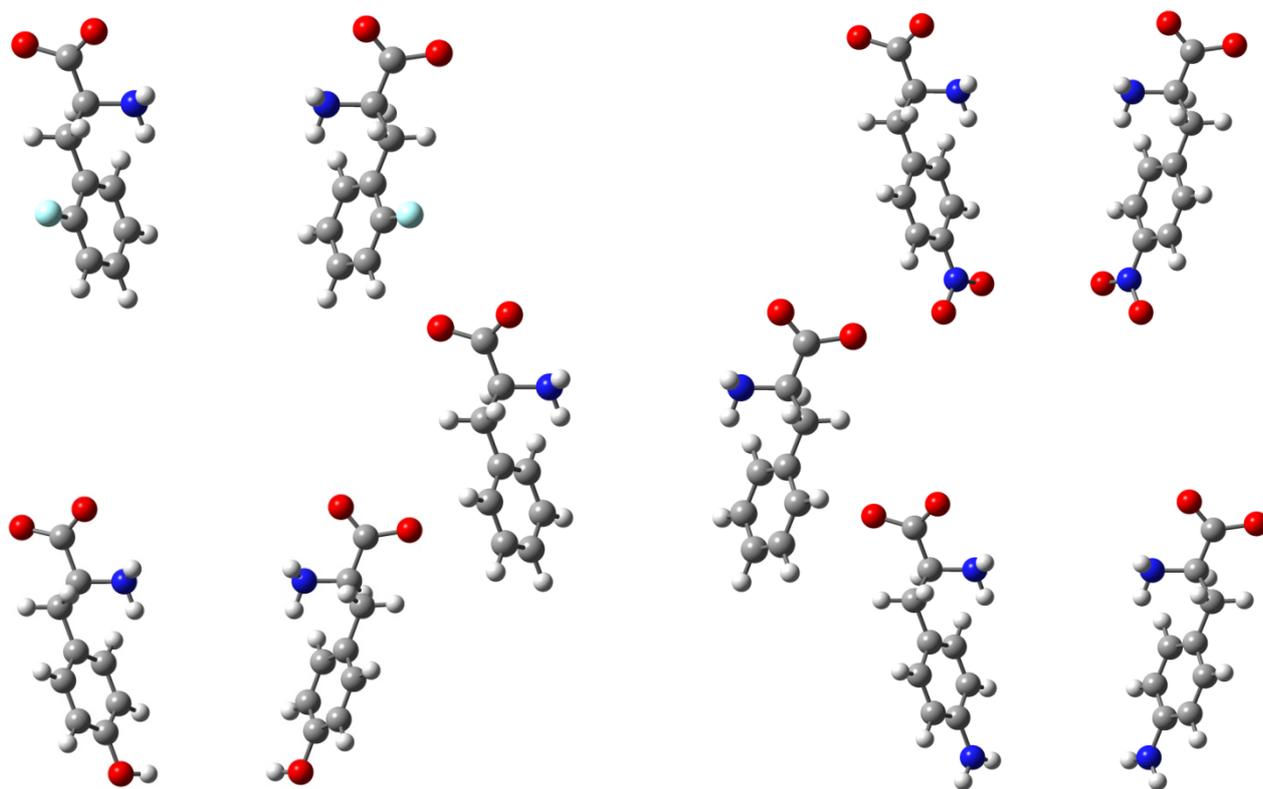


Abbildung 31: Fünf der untersuchten Enantiomerenpaare, (*S*)/(*R*)-2-Flourophénylalanin (links oben), (*S*)/(*R*)-4-Nitrophénylalanin (rechts oben), (*S*)/(*R*)-Phénylalanin (mitte), (*S*)/(*R*)-Tyrosin (links unten) und (*S*)/(*R*)-4-Aminophénylalanin (rechts unten)

Die folgende Liste enthält die gemessenen Retentionsfaktoren und die daraus berechenbare Bildungsenthalpiendifferenz der Mischkomplexe sowie die Angabe der Selektivität und des stabileren Diastereomers.

Tabelle 9: Die Selektanden mit ihren chromatographischen Kenngrößen.

Substrat	$R_f(R)$	$R_f(S)$	Selektivität α	$\Delta\Delta G_{\text{theo.}}$ [kJ/mol]	stabilerer Komplex
Alanin	0.69	0.73	1.06	0.14	(R)
2-Fluorphenylalanin	0.55	0.61	1.11	0.26	(R)
Tyrosin	0.58	0.66	1.14	0.32	(R)
4-Nitrophenylalanin	0.52	0.61	1.17	0.39	(R)
Phenylalanin	0.49	0.59	1.20	0.45	(R)
4-Aminophenylalanin	0.33	0.47	1.42	0.87	(R)

3.3.6 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-Alaninats mit dem chiralen C₁₂-Selektor

Die erste Substrataminosäure, welche hinsichtlich ihres stereochemischen Verhaltens im Zusammenspiel mit dem Selektor untersucht wurde, ist das (S)/(R)-Alanin. Die Atomgruppierung, welche dem Analytmolekül seine stereochemische Konfiguration verleiht, ist eine Methylgruppe. Es sind daher nur wenige Möglichkeiten denkbar für dieses Substratmolekül mit dem Selektor zu interagieren. Dementsprechend gering fällt mit einem Wert von $\alpha = 1.06$ die chirale Selektivität für diese Substanz aus. Der einzige Freiheitsgrad, welcher für unterschiedliche Konformere in der Mischkomplexstruktur berücksichtigt werden muss ist die Rotation der Methylgruppe des Analytmoleküls um die C-C-Atomverbindungsachse des α -Kohlenstoffatoms und des C-Atoms der Methylgruppe. Auf dem B3LYP/LanL2DZ-Niveau berechnet ergibt sich folgende Abhängigkeit der potentiellen Energie vom fraglichen Diederwinkel für das in der Abbildung dargestellte Fragment. Dargestellt ist nur die Drehung um 120° , da die Methylgruppe intern eine dreizählige Drehachse aufweist und die potenzielle Energie folglich im Verlauf eines Vollkreises dreimal den gleichen Wert annimmt.

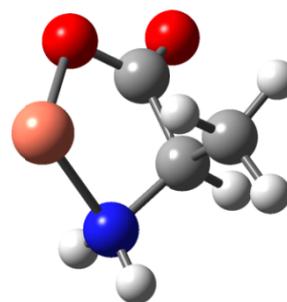
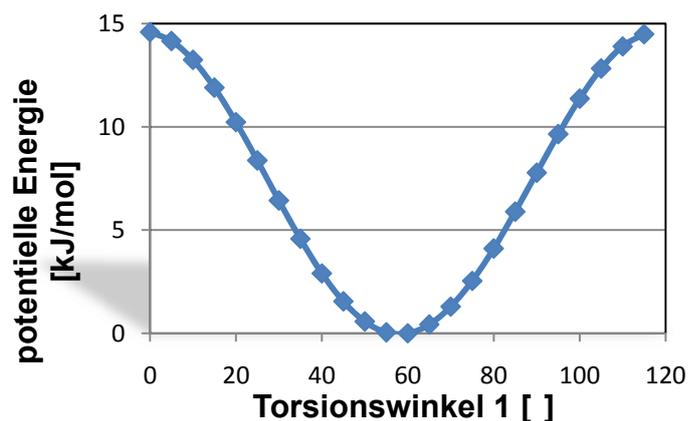


Abbildung 32: Die Abhängigkeit der potenziellen Energie des Alanins vom Torsionswinkel der Methylgruppe

Wird eine Startstruktur des Mischkomplexes frei optimiert, ergibt sich ein Energieminimum für die entsprechende Torsion, wie es auch in der gestaffelten Konformation zwischen einem Wasserstoffatom der Methylgruppe und dem H-Atom, welches an das α -Kohlenstoffatom der Aminosäure geknüpft ist, zu erwarten ist. Auch Kristallstrukturdaten^[152, 153] zeigen diese Konstellation in Kupfer(II)-komplexen des Alanins und seinen Derivaten. Für die erzeugten Mischkomplexe, welche die (*R*)-, bzw (*S*)-konfigurierte Form des Alanins enthalten, wurden jeweils 15 Strukturen beim Abrastern der Potenzialfläche gefunden, deren Energie nicht weiter als 15 kJ/mol vom Betrag der jeweils energieärmsten Struktur abweichen. Da es sich hierbei um den Betrag der Rotationsbarriere um die fragliche Bindung handelt, ist dieser Wert als prinzipielle Untergrenze der Energiedifferenz für zwei voneinander unabhängige Konformere anzusehen. Es ist somit sinnvoll, diese 15 Konformere für die quantenchemische Untersuchung auszuwählen. Der besagte Torsionswinkel wurde hierbei in 5°-Inkrementen geändert. Die freie Optimierung aller Parameter führt jeweils zu immer den gleichen Minimumkonformeren für beide untersuchten Diastereomere, welche jeweils eine der beiden möglichen Konfigurationen der Analytaminosäure enthalten. Die Wechselwirkungen dieses Analyten mit dem Selektor fallen wie erwartet hierbei äußerst gering aus, dementsprechend klein ist der Unterschied zwischen den beiden Diastereomeren. Der Energieunterschied für eine Rechnung in der Gasphase zwischen den beiden

ternären Verbindungen liegt bei 1.0 kJ/mol zugunsten des (*R*)-konfigurierten Enantiomers. Somit kann die grundsätzliche Retentionsreihenfolge für diesen Analyten richtig beurteilt werden. Durch eine Berechnung der Bildungsenthalpie der beiden Komplexe im CPCM-Lösemittelmodell, reduziert sich diese Differenz auf 0.7 kJ/mol, weil die Solvolysenthalpie des weniger stabilen (*S*)-Diastereomers etwas günstiger ausfällt. Die Kontaktfläche zum Lösemittel ist dementsprechend etwas größer. Sie ist in der folgenden Abbildung der Minimumstrukturen mit dargestellt.

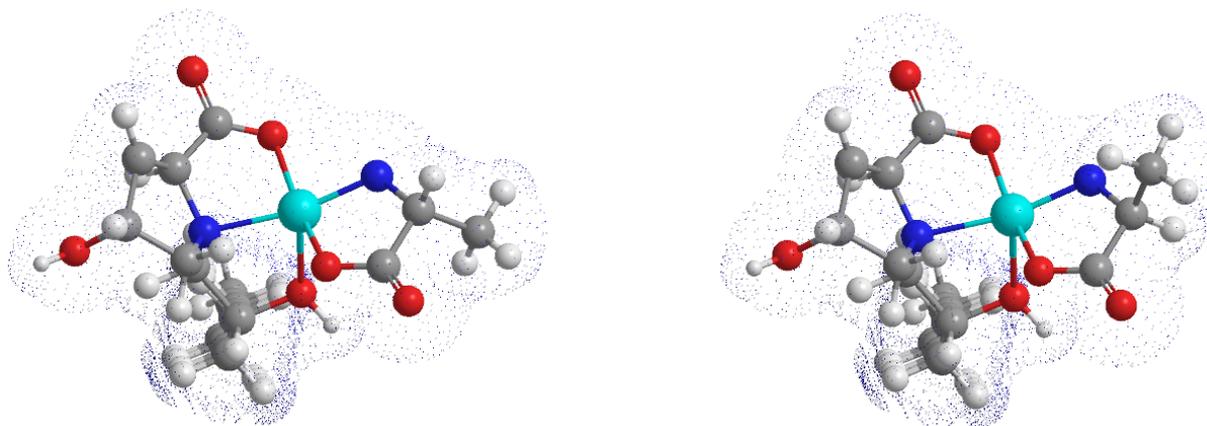


Abbildung 33: Die diastereomeren Mischkomplexe, links mit (*R*)-Alanin, rechts mit (*S*)-Alanin. Die Kontaktfläche zum Lösemittel ist durch blaue Punkte dargestellt.

Die Berücksichtigung der Lösemittelumgebung führt auch deshalb zu einer Verkleinerung der Energiedifferenz, weil die intermolekularen Wechselwirkungen durch Lösemittelmoleküle energetisch herabgesetzt werden. Dieser Effekt, der vor allem bei polaren bindenden Kräften zum Tragen kommt, kann durch die Ausbildung eines Lösemittelkäfigs erklärt werden. Man findet im stabileren Selektor-Alanin-Komplex, welches das (*R*)-Enantiomer der Aminosäure enthält, für den erwähnten Diederwinkel der Methylgruppenwasserstoffatome nur eine geringe Auslenkung von etwa 2° aus der optimalen Position. Das Aminosäureanion kann also in beiden Diastereomeren Komplexen fast ungehindert ihre günstigste Konformation einnehmen die auch bei einem freien Analytmolekül zu beobachten wäre. Im weniger stabilen Substrat-Selektor-Komplex, welcher das (*S*)-konfigurierte Alanin enthält, lässt sich in der optimierten Struktur eine Auslenkung des Torsionswinkels um 6.8° aus der Minimumsstellung erkennen. Es kommt offenbar zu schwachen repulsiven Wechselwirkungen des Analyten mit dem Selektor,

welche die Komplexbildung verschlechtern. Diese räumliche Annäherung Richtung Zentralteilchen lässt die Abbildung 33 ebenfalls erkennen. Der Energieunterschied, welcher für die Stereodifferenzierung des Enantiomerenpaares ursächlich ist, lässt sich somit in verschiedene Teilbeträge aufschlüsseln und ermöglicht eine richtige Beurteilung der experimentellen Retentionsreihenfolge.

3.3.7 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-Phenylalaninats mit dem chiralen C₁₂-Selektor

Für die computerchemische Untersuchung der Stereodifferenzierung des Enantiomerenpaares (S)/(R)-Phenylalanin an dem untersuchten Selektions-System müssen mehr Freiheitsgrade des Analyten im ternären Komplex berücksichtigt werden als im Falle des (S)/(R)-Alanins. Zum Auffinden von Konformationen mit geringer Energie wird daher der Konformationsraum der Mischkomplexe nach dem erläuterten Schema nach stabilen Geometrien abgesucht. Wieder können röntgenographische Daten^[147, 148, 154-157] von Verbindungen mit strukturellen Analogien, wie etwa der Koordination um das Metallzentrum herum zu Vergleichszwecken herangezogen werden. Grundsätzlich sind bei Anwesenheit eines Arylrests, wie er beim Phenylalanin vorkommt, zwei Torsionswinkel zu beachten, die alle möglichen Konformere bezüglich der Enantioselektion abbilden. Der Selektand wird zunächst isoliert betrachtet, und eine Konformationsanalyse wird durchgeführt, um Konformationsänderungen in den später berechneten Mischkomplexen mit den isolierten Strukturen energetisch beurteilen zu können. Zu diesem Zweck werden die beiden Diederwinkel, an denen das *ipso*-C-Atom des Phenylrests der Aminosäure beteiligt ist, gegeneinander in 10°-Inkrementen permutiert. Zur Erzeugung der Bibliothek der notwendigen Startgeometrien wird das eingangs beschriebene Programm eingesetzt. Der erste Torsionswinkel (T_1) ist derjenige, der die Stellung der Phenylgruppe relativ zum Stickstoffatom der Aminogruppe der α -Aminosäure festlegt. Der zweite Torsionswinkel (T_2) definiert die Lage der Aromatenebene relativ zum α -Kohlenstoffatom des Grundgerüsts des Analyten.

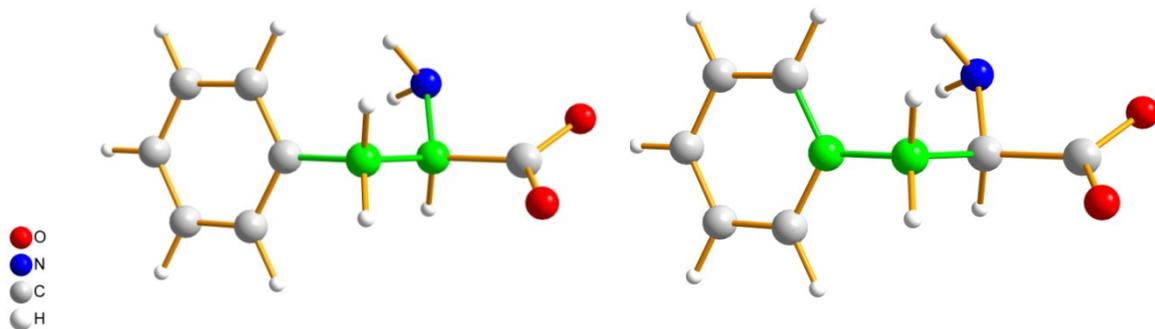


Abbildung 34: Das Anion der Substrataminosäure Phenylalanin in ihrer (*R*)-Konfiguration; die beiden untersuchten Torsionswinkel sind an der grünen Farbe zu erkennen

Die Carboxylat- sowie die Aminogruppe werden für die Rechnungen konformativ in der Anordnung, wie man sie in den entsprechenden Kristallstrukturen findet, in die Initial- und Inkrementtemple des Programms eingegeben. Bei einer konformativen Analyse eines asymmetrischen Eluenten in achiraler Umgebung ist es nur notwendig, eines der beiden Antipoden zu behandeln, da es keinen Energieunterschied zwischen enantiomeren Konformeren in achiraler Umgebung gibt. Die folgende Abbildung zeigt die potenzielle Energie aller berechneten Konformere des Substrataminosäureanions.

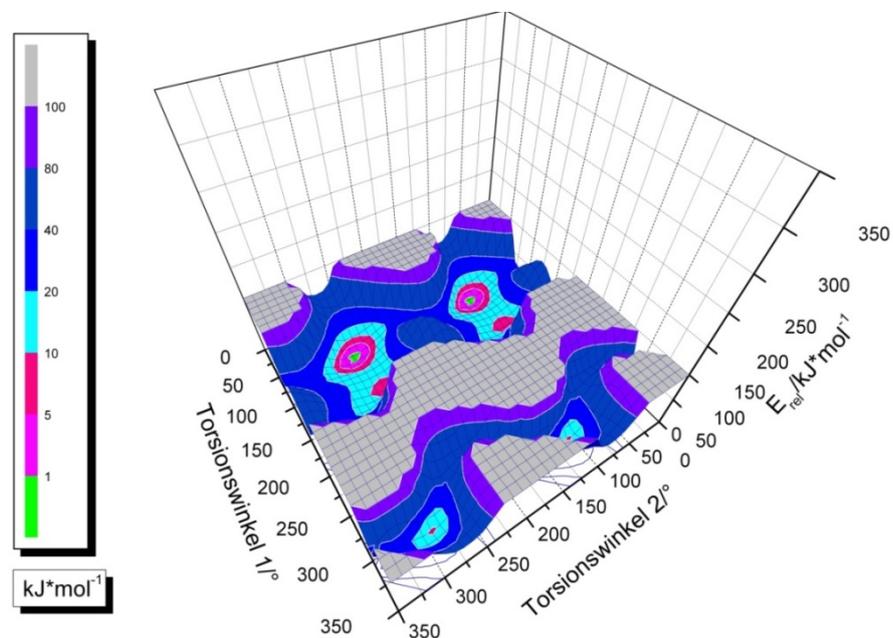


Abbildung 35: Das Potentialhyperflächendiagramm des Anions von Phenylalanin in Bezug auf die im Text erläuterten Diederwinkel. Die Hochachse gibt die potenzielle Energie an; ihr Betrag wird mittels Farbskala angezeigt, es wird auf den energieärmsten Punkt normiert.

Bedingt durch die C_2 -Symmetrie der Phenylgruppe verhält sich der Verlauf der potentiellen Energie spiegelbildlich bezüglich des zweiten Diederwinkels. In zahlreichen Kristallstrukturen^[148, 154] ist die Konformation des Phenylalanins sehr ähnlich, kleine Unterschiede sind durch Packungseffekte im Kristallgitter bedingt. Es werden drei Konformere gefunden, die innerhalb des festgelegten Energieintervalls liegen. Durch anschließende freie Minimierung der Energie können davon jedoch nur zwei als stabile Konformere erhalten werden.

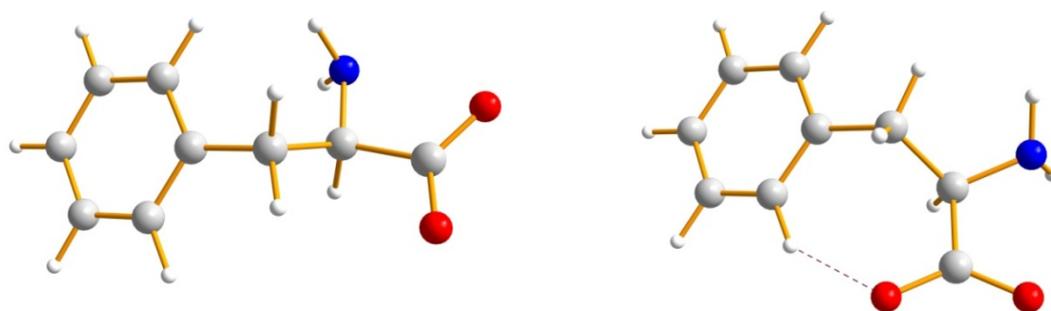


Abbildung 36: Zwei aufgefundene Minimumkonformere des Anions des Phenylalanins

Das in der vorangegangenen Abbildung links gezeigte Energieminimumskonformer weist eine gestreckte *all-transoide* Konformation seines Kohlenstoffgrundgerüsts auf. Die zweite Struktur auf der rechten Seite der Abbildung weist eine abgewinkelte Geometrie auf, und es kommt zu einem konformationsstabilisierendem intermolekularem Kontakt eines Wasserstoffatoms mit der Carboxylatgruppe im Sinne einer schwachen H-Brücke. Die O...H-Abstand dieses Kontakts liegt bei 2.1 Å. Das Konformer mit *transoide* Anordnung in der obigen Abbildung auf der linken Seite ist um 3.3 kJ/mol stabiler. Welche Möglichkeiten den beiden Enantiomeren der Analytaminiosäure bleiben, in seinen diastereomeren Mischkomplexen eine günstige Geometrie anzunehmen, kann durch eine Analyse der resultierenden Komplexe geklärt werden.

Untersuchung der Mischkomplexe aus dem Selektor und (S)/(R)-Phenylalanin

Zur Untersuchung der Mischkomplexe werden insgesamt 648 Startgeometrien pro Enantiomer erzeugt, bei denen die Winkel N1-C1-C2-C3 (Torsionswinkel T_1 von 0.0° bis 350°) sowie C1-C2-C3-C4 (Torsionswinkel 2 von 0.0° bis 170°) in 10° -Schritten gegeneinander permutiert werden (siehe folgende Abbildung). Wegen der Symmetrie

der Arylgruppe und der resultierenden Symmetrie des Potentialverlaufs muss wie erwähnt die Hälfte der Berechnungen nicht durchgeführt werden. Es reicht in diesem Fall aus, den Torsionswinkel T_2 in 17 Schritten mit jeweils 10° auf jeder Stellung von T_1 zu verändern. In der folgenden Abbildung ist beispielhaft eine der Startgeometrien des Mischkomplexes des (S)-Phenylalanins und des chiralen Selektors in übersichtlicher Form gezeigt, wie sie mit dem hierfür entwickeltem Programm und den Daten aus der Kristallstruktur des Bis(selektor)komplexes erzeugt werden. Die grün hervorgehobenen Bindungen definieren die untersuchten Torsionswinkel.

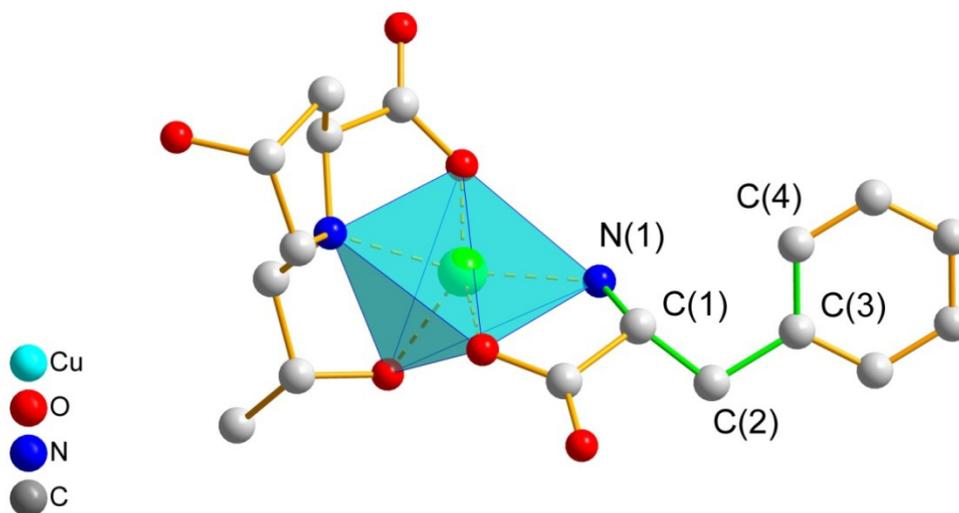


Abbildung 37: Der Mischkomplex, erhalten aus (S)-Phenylalanin und dem chiralen Selektor, der Übersichtlichkeit halber dargestellt ohne Wasserstoffatome und die aliphatische Ankergruppe. Die an den Torsionswinkeln beteiligten Bindungen sind grün gefärbt.

Für die aus den Startgeometrien resultierenden Analyt-Selektor-Komplex-Strukturen werden darauf folgend die potenziellen Energien unter Einstellung der entsprechenden Torsionswinkel berechnet. Es resultieren zwei Energiehyperflächendiagramme (folgende Abbildungen), eines je Enantiomer. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu erreichen wird jeweils die Energie des stabilsten Konformers von allen übrigen Werten auf der Potenzialfläche abgezogen. Die abgeflachten grauen Bereiche sind Teile des Konformationsraums, bei dem sich van der Waals-Radien durchdringen. Bei der Erzeugung der Startgeometrien werden solche Strukturen herausgefiltert und nicht berechnet. Sie sind zwangsläufig zu energiereich, um aussichtsreiche energiearme Startgeometrien darzustellen.

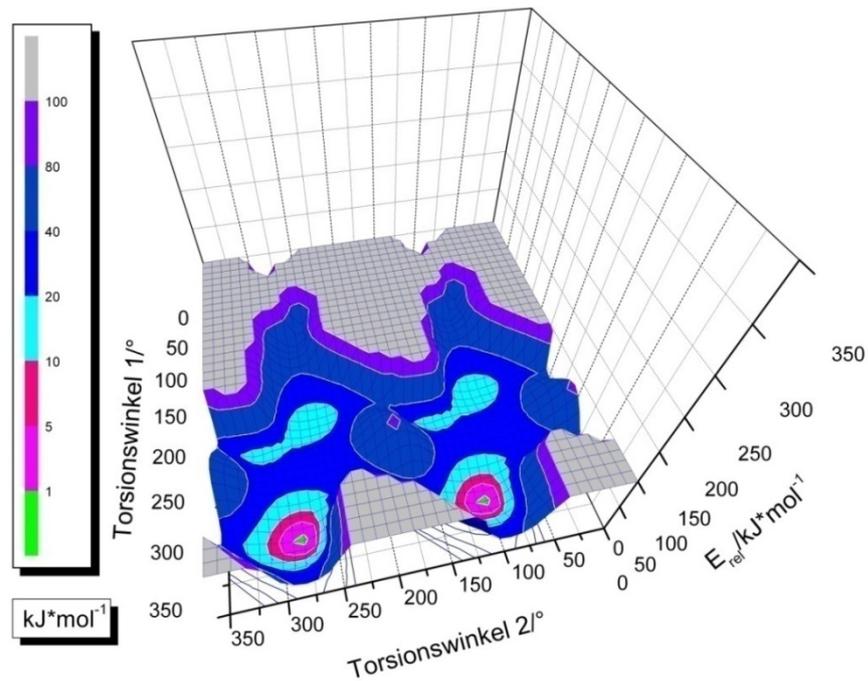


Abbildung 38: Die potenziellen Energien der Mischkomplexe bestehend aus (S)-Phenylalanin, dem chiralen Selektor und einem Cu^{2+} -Zentrum in Abhängigkeit der Torsionswinkel.

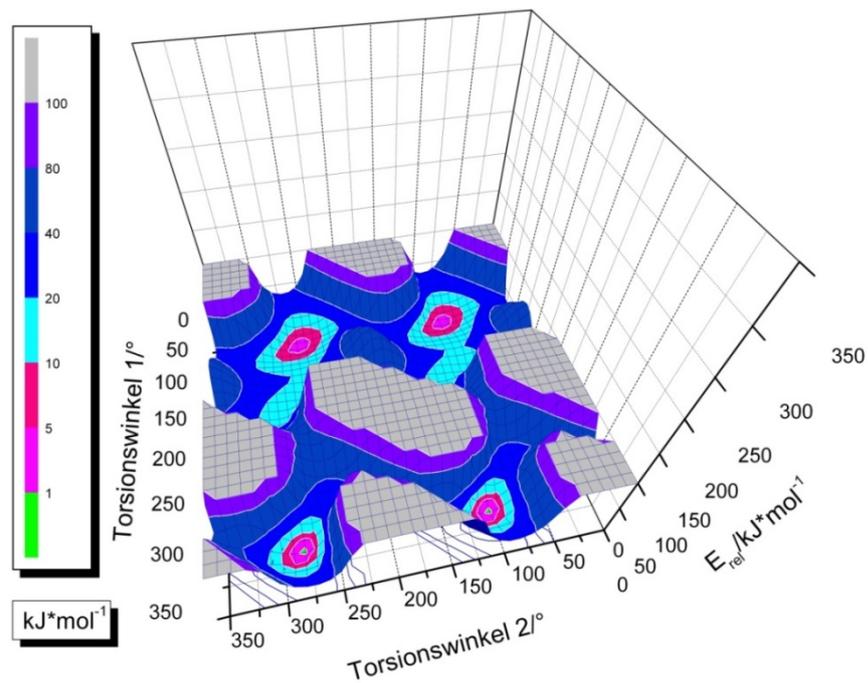


Abbildung 39: Für die potenzielle Energie des Mischkomplexes $\text{Cu}[(\text{S})(\text{R})\text{-Phenylalaninat}]$ finden sich vier Minimumskonformationen.

Das Diagramm für den Mischkomplex des (S)-Phenylalanins zeigt die energieärmsten Ausgangskonformationen bei den Winkelpaaren $310^\circ/280^\circ$ bzw. $310^\circ/100^\circ$ (Torsionswinkel T_1 / Torsionswinkel T_2). Sie können aufgrund der C_2 -Symmetrie der Phenylgruppe durch eine Spiegelung ineinander überführt werden. Für das festgelegte Energieintervall von 15 kJ/mol findet man im Falle des (S)-Phenylalanins 43 Konformere, die dann einer Geometrieoptimierung mit großem Basissatz und einer Frequenzanalyse unterzogen werden. Zwei voneinander unabhängige vollständig minimierte Strukturen werden gefunden. Für das rechtshändige Isomer werden 66 Konformere, welche innerhalb des Energieintervalls liegen, für die weitere Untersuchung berücksichtigt. Für diesen ternären Komplex werden nach der Relaxierung vier unabhängige Isomere erhalten.

Die Mischkomplexe des Selektors mit (S)-Phenylalaninat

Nach freier Geometrieoptimierung der herausgefilterten Eingabestrukturen und anschließender Frequenzanalyse werden zwei optimierte Strukturen erhalten, deren Frequenzanalyse keine imaginären Frequenzen ergibt. Die Konformation der Aminosäure ist bei der ersten Struktur relativ gestreckt, das Kohlenstoffgrundgerüst zeigt nahezu eine *all-transoide* Konformation bis hin zum ipso-C-Atom des Phenylrests. Es sind bis auf die enantiounspezifischen Bindungen der Liganden zum Kupfer(II)-Zentralkation hin keine weiteren Wechselwirkungen zwischen den Strukturbausteinen zu erkennen. Durch die Orientierung des Phenylrests weg vom Kupferzentrum und hin zur Peripherie des Komplexes ist die dem Lösemittel zugängliche Oberfläche des Komplexes groß. Damit dürfte ein entsprechender Einfluss auf die Solvatationsenthalpie gegeben sein.

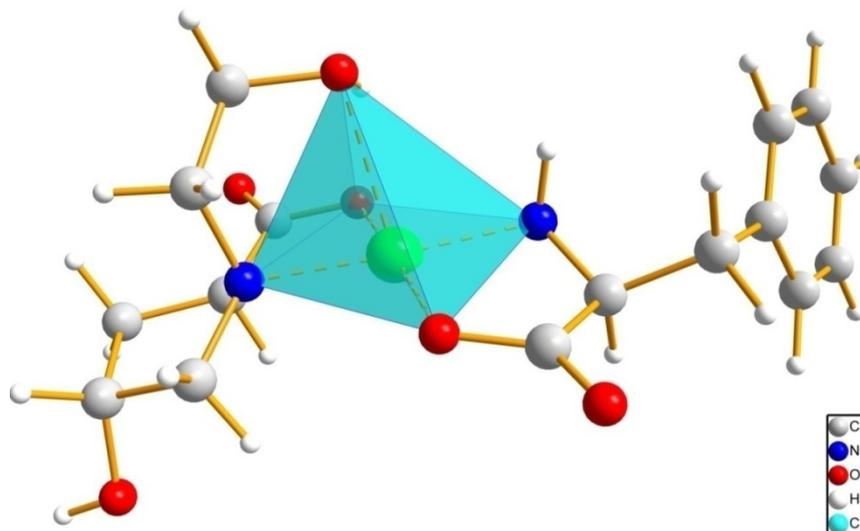


Abbildung 40: Minimumkonformer des Kupfer(II)-Komplexes mit dem (S)-Phenylalaninat-Ion und dem Anion des C₁₂-Selektors, zur besseren Übersicht ohne die aliphatische Ankergruppe des Selektors dargestellt.

Ein zweites, deutlich energiereicheres lokales Minimum tritt bei einer Geometrieoptimierung aus der Winkelpaarung $190^\circ/80^\circ$ bzw. $190^\circ/260^\circ$ (T_1/T_2) auf. Es kommt hier zur Ausbildung einer schwachen H-Brücke mit 2.3 Å Länge zwischen einem Wasserstoffatom der Phenylgruppe und der Carboxylatgruppe des Substrataminosäureanions, ähnlich der stabileren Konformation in der freien Aminosäure. Der Winkel dieser H-Brücke ist mit 131° zwar verhältnismäßig spitz, jedoch ist von Kristallstrukturanalysen für die Direktionalität von H-Brücken bekannt, dass sowohl für Carbonyl- als auch für Carboxylgruppen die Ausbildung von H-Brücken bevorzugt in Richtung der nicht bindenden Elektronenpaare am Sauerstoffatom stattfindet. Diese Tendenz ist durch die stärkere räumliche Lokalisation der Elektronen im Falle von Carbonylgruppen deutlicher ausgeprägt aber durchaus auch präsent bei Carboxylgruppen^[158, 159]. Man findet in der CSD-Datenbank auch eine Kristallstruktur^[160], die das Phenylalanin in einer vergleichbaren Konformation zeigt. Die übrigen gefundenen Vergleichsstrukturen weisen jedoch eine gestaffelte Konformation der Kohlenstoffkette auf. Das häufige Auftreten der *transoiden* Anordnung in den kristallographischen Datensätzen lässt für dieses zweite Konformer eine geringere Stabilität erwarten. Zu einem entsprechenden Ergebnis kommt die durchgeführte Rechnung.

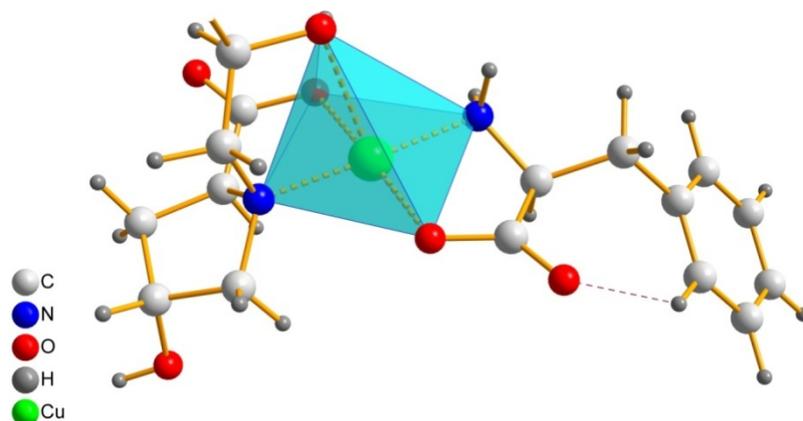


Abbildung 41: Das zweite gefundene Konformer des Mischkomplexes mit (*S*)-Phenylalaninat-Liganden als Substrat.

Der Energieunterschied zwischen den beiden besprochenen Konformeren der Mischkomplexe fällt mit 9.6 kJ/mol jedoch so deutlich aus, dass ein Beitrag des energiereicheren Selektor-Substrat-Komplexes zum enantioselektiven Prozess sehr klein sein dürfte. Für diese Energiedifferenz erhält man nach der Boltzmannverteilung bei Raumtemperatur eine Population des Konformers höherer Energie im niedrigen einstelligen Prozentbereich. Zur Beurteilung der Selektivität wird also nur das energieärmere Konformer herangezogen.

Die Mischkomplexe des Selektors mit (R)-Phenylalanin

Die entsprechenden Strukturen für das (*R*)-Enantiomer, die sich bei freier Geometrieoptimierung der herausgefilterten Startisomere ergeben, sind im Folgenden dargestellt

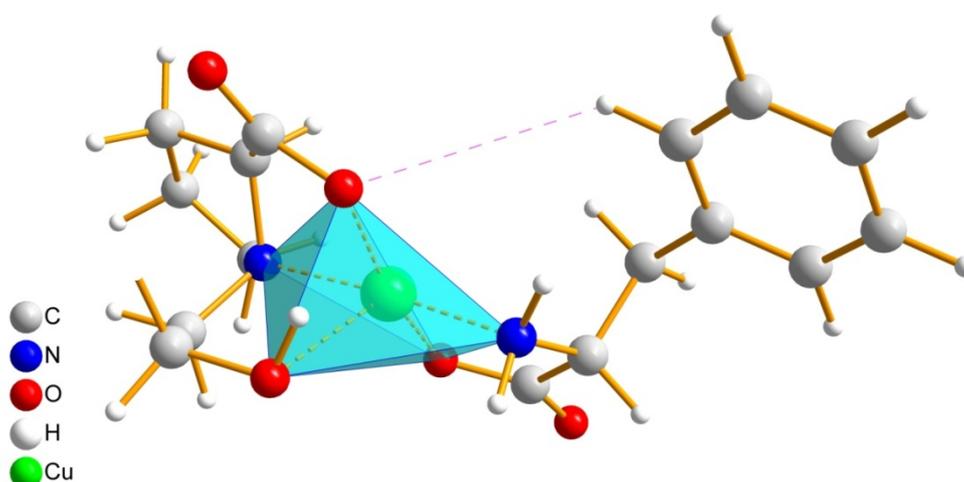


Abbildung 42: Ein Minimumkonformer des Mischkomplexes mit dem (*R*)-Phenylalaninat-Liganden, die Alkylkette des Selektoranions ist nicht mit dargestellt.

Das Kohlenstoffgrundgerüst des ersten dieser vier Konformere (obige Abbildung) weist eine nahezu ideale alltransoide Anordnung der C-Atome des Rückgrats des Phenylalaninat-Liganden auf. Eine sehr schwache H-Brücke zwischen einem Wasserstoffatom der Phenylgruppe und der Carboxylatgruppe des Selektors tritt als stabilisierende Wechselwirkung auf. Es handelt sich hierbei jedoch um einen direkten Kontakt des Analyten mit dem Selektor und stellt somit den zur Enantioselektion notwendigen dritten Kontakt dar. Die Konformation der Aminosäure entspricht in dieser Verbindung nahezu derjenigen die gefunden wird, wenn keine chirale Umgebung vorhanden ist. Es treten weiterhin bei freien Geometrieoptimierungen aus den Winkelpaaren $130^\circ/100^\circ$ ($130^\circ/280^\circ$) bzw. $60^\circ/70^\circ$ ($60^\circ/250^\circ$), welche sich beim Oberflächenscan als aussichtsreich herausstellten, noch zwei weitere stabile Konformere auf, die beide eine deutlich höhere Stabilität ausweisen als die erste gefundene Komplexstruktur. Die entsprechenden Komplexgeometrien dieser relaxierten Strukturen finden sich in den folgenden Abbildungen.

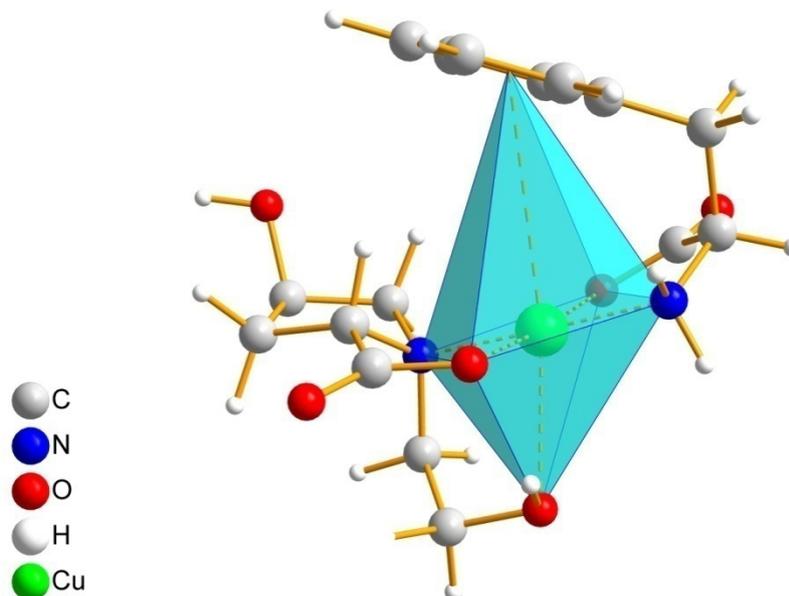


Abbildung 43: Eine der beiden gefundenen Strukturen geringer Energie für (*R*)-Phenylalanin. Dieses Konformer zeigt eine deutliche Wechselwirkung des Aromaten mit dem Kupfer(II)-Kation.

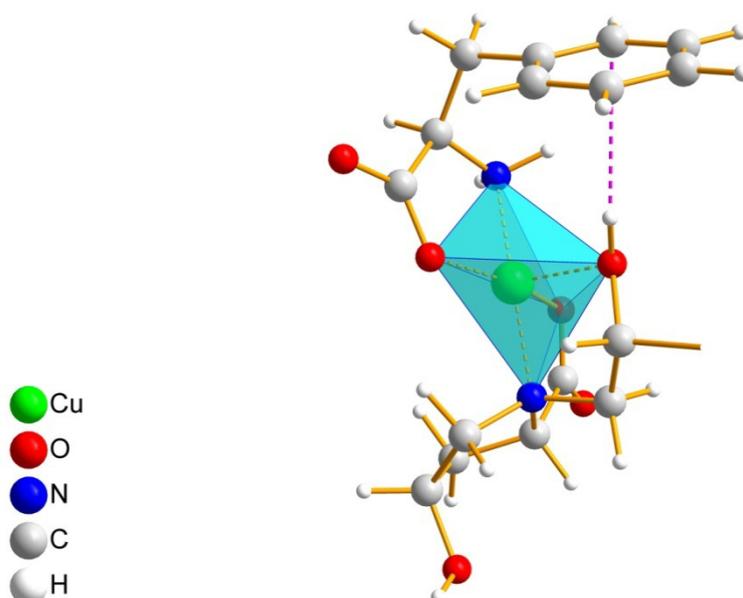


Abbildung 44: Ein weiteres stabiles Konformer, es kommt zu einer elektrostatischen Wechselwirkung des Analyten mit der Seitenkette des Selektors.

In diesen Komplexstrukturen unterscheidet sich die Konformation des Analytaminosäureanions erheblich von der Minimumkonformation, der unkomplexierten freien Spezies. Der entsprechende Energiebetrag wird jedoch überraschenderweise durch eine Wechselwirkung des Lewis-basischen π -Elektronensystems des Phenylrests der Substrataminosäure mit dem kationischen Metallzentrum kompensiert. Der Abstand des Kupfers von der Aromatenebene liegt im Bereich von 3.5 Å und damit in der Streubreite anderer Beispiele^[75] für solche Interaktionen. Auch verschiedene Kristallstrukturen^[161, 162] zeigen Aren-Cu^{II}-Abstände dieser Größenordnung. Zuilhof^[75] beziffert die Wechselwirkungsenergie ähnlicher Systeme auf ca. 20 kJ/mol (B3LYP/6-311+(d,p)). Im hier untersuchten System liegt sie mit 12.6 kJ/mol in diesem Bereich. Als Methode zu ihrer Berechnung kam ein von Maccarrone^[163] entwickeltes Verfahren zum Einsatz. In der Zusammenfassung der Ergebnisse der durchgeführten Kalkulationen sind die Wechselwirkungsenergien tabelliert. Die Annahme solcher Wechselwirkungen kann durch experimentelle Befunde gestützt werden. Die folgende Abbildung zeigt das UV/Vis-Spektrum einer Lösung, die nur den chiralen Selektor und Cu²⁺-Kationen enthält.

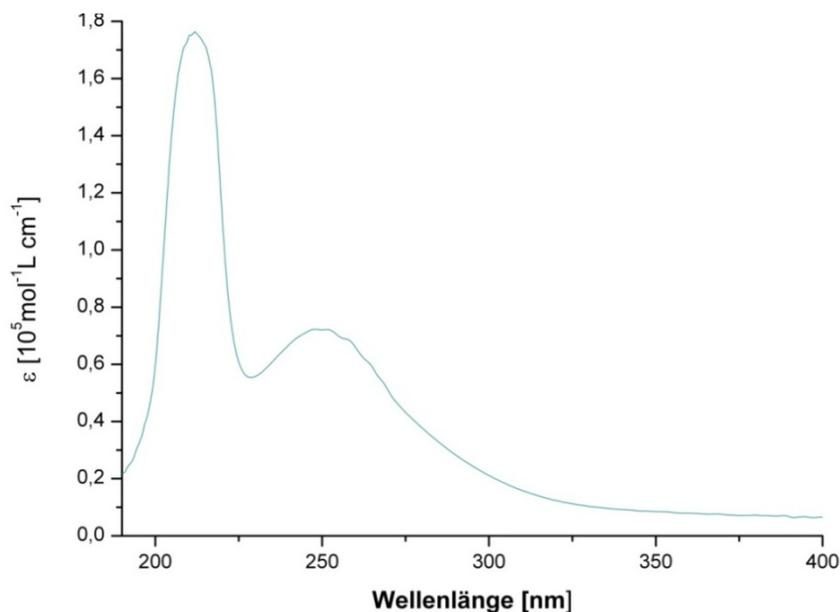


Abbildung 45: UV/Vis-Spektrum des Bis(selektor)komplexes in methanolischer Lösung.

Deutlich sichtbar sind zwei Banden bei 215 und 250 nm. Die Konzentration des Bis(selektor)komplexes liegt bei 20 mmol/L. Setzt man weitere Lösungen an, die weiterhin 20mmol/L des Bis(selektor)komplexes und steigende Anteile des Analyten (*R*)-Phenylalanin enthalten, verarmen diese Bereiche an optischer Dichte. Im Bereich um 305 nm steigt dagegen die Absorption. Im Diagramm repräsentieren die Kurven in der Reihenfolge türkis, blau, rot, violett die Spektren mit zunehmender Menge des Analyten.

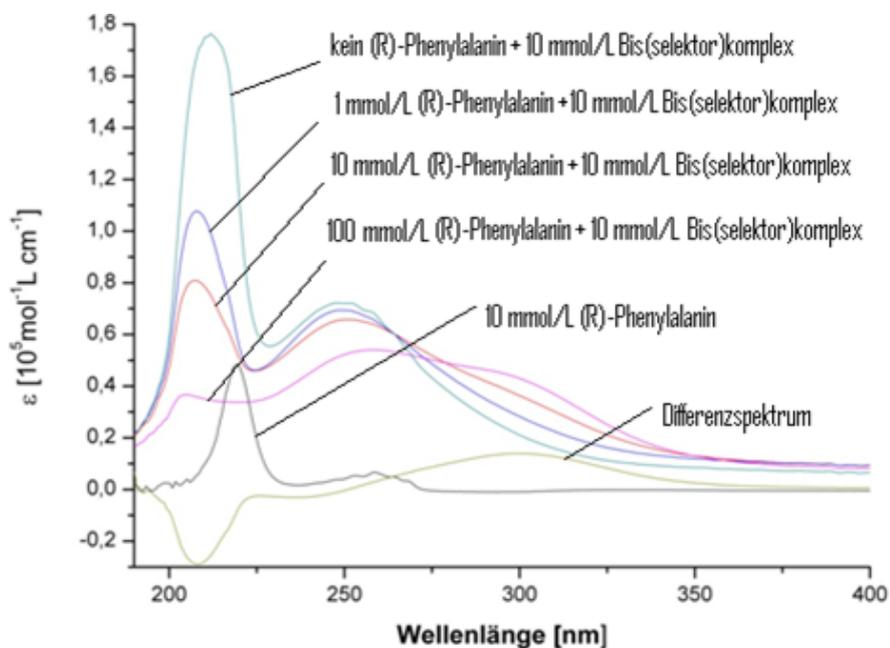


Abbildung 46: UV/Vis-Spektren einer methanolischen Lösung des Bis(selektor)komplexes mit zunehmender Menge einer Analytaminosäure

Die schwarze Line stellt das Spektrum des freien Eluenten dar. Er weist im Bereich um 305 nm keine Bande auf. Die grüne Line schließlich zeigt ein Differenzspektrum aus Mischkomplex und Bis(selektor)komplex. Es zeigt sich eindeutig die Absorption im typischen^[164, 165] Spektralbereich für solche Interaktionen von d-Metallen und Aromaten. Auf diesen spektroskopischen Beleg für die Kupfer(II)-Phenyl-Wechselwirkungen stützt sich die Annahme, dass für die Untersuchung der Enantioselektivität dieser Koordinationsmodus als der maßgebliche angesehen werden muss. Die Struktur die in Abbildung 44 dargestellt ist, dokumentiert eine elektrostatische Wechselwirkung zwischen dem H-Atom der Hydroxylseitenkette als Ankergruppe des Selektors und dem aromatischen System des Analyten. Der Abstand zwischen dem Wasserstoffatom der H-O-Gruppe und der Aromatenebene liegt bei lediglich 2.6 Å. Die Acidität des H-Brücken-Donors ist zusätzlich noch durch die Koordination an das Kupfer(II)-Zentrum erhöht, es kommt also zu einer indirekten Auswirkung der zentralen Ladung. Die Struktur ist jedoch weniger stabil als diejenige, welche direkte Wechselwirkungen zwischen dem Kupferkation und den π -Elektronensystem aufweist (Abb. 43).

Beurteilung der Retentionsreihenfolge

Insgesamt findet man für die rechtshändige Analytspezies einen Mischkomplex, welcher 1.8 kJ/mol stabiler ist als das stabilste Konformer, welches das linkshändige Enantiomer enthält. Zwar ist das prinzipielle Interaktionsmuster beider Enantiomere mit dem chiralen Selektor sehr ähnlich, jedoch zeigt sich beim (S)-konfigurierten Analyten ein deutlicher sterischer Effekt bei der Annäherung des Aromaten an den Selektor. Diese Hinderung der bei räumlichen Annäherung in Richtung auf die notwendige Topologie für die Ausbildung einer Cu(II)- π -Interaktion im Sinne einer charge transfer-Wechselwirkung scheint ursächlich für die geringere relative Stabilität der Mischkomplexe zu sein, welche das linkshändige Enantiomer enthalten. Die zweite gefundene Struktur kleinster Energie für das (S)-Konformer kann in hervorragender Übereinstimmung an einer bekannten Kristallstruktur^[154] (folgende Abb.) validiert werden. Es handelt sich um das Aqua(L-phenylalaninato)(L-prolinato)kupfer(II)-monohydrat. Diese Verbindung enthält sämtliche wichtigen Strukturmerkmale des

Mischkomplexes. Ein Kristallwassermolekül ersetzt hier die Hydroxygruppe der Seitenkette des Selektors. Es kommt auch hierbei nicht zu einer hinreichenden Annäherung des Aromaten an das Kupferzentrum. Ein Abstand der Aromatenebene zum Metall von fast 5 Å lässt keine bindenden Wechselwirkungen zwischen dem delokalisierten π -Elektronensystem und Kupfer zu. Der Pyrrolidinring des Polinatoliganden verhindert durch eine repulsive sterische Wechselwirkung eine entsprechende Ausrichtung des Phenylrests. Hier wirkt also direkt die asymmetrische Topologie des chiralen Selektors auf die prinzipielle Anbindungsmöglichkeit eines chiralen Substratliganden ein.

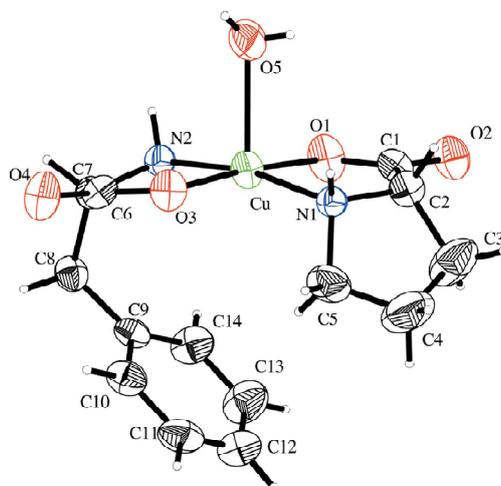


Abbildung 47: Kristallstruktur von Aqua(L-phenylalaninato)(L-prolinato)kupfer(II)-monohydrat^[154]; das π -Elektronensystem des (S)-Phenylalaninatoliganden kann aufgrund sterischer Hinderung nicht mit dem Kupfer(II)-Zentrum interagieren.

Im Gegensatz zur Situation beim (S)-konfigurierten Analyten können im Falle des (R)-konfigurierten Analyten Konformationen, die solche Wechselwirkungen zulassen, ungehindert eingenommen werden, wie in Abbildung 43 und 44 gezeigt. Der Vergleich der beiden insgesamt energetisch günstigsten diastereomeren Komplexe, mit einer Energiedifferenz von 1.8 kJ/mol zu Gunsten des rechtshändigen Enantiomers, ermöglicht eine korrekte qualitative Bewertung der Retentionsreihenfolge. Es ist dem (R)-konfigurierten Analyten in seinem Mischkomplex zwar nicht möglich, seine stabilste ungestörte Konformation einzunehmen; die Komplexbildung mit dem chiralen Selektor erzwingt offensichtlich eine ungünstigere Ausrichtung. Dieser Effekt wird jedoch offenbar energetisch überkompensiert durch Ausbildung der Aren-Kupfer(II)-

Wechselwirkung. Die Solvatationsenthalpie fällt hingegen wieder etwas günstiger für den (S)-konfigurierten Analyten aus.

3.3.8 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-2-Fluorphenylalanins mit dem chiralen C_{12} -Selektor

Die Betrachtung der potentiellen Energien die sich bei Permutation der Torsionswinkel T1 und T2 bei dem Anion der Substrataminosäure 2-Fluorphenylalanin ergeben zeigt bereits vor der freien Geometrieoptimierung einige markante Unterschiede zu den zuvor behandelten Selektanden. Der Fluorsubstituent in ortho-Stellung des Arylsubstituenten bricht die C_2 -Symmetrie der Phenylgruppe auf und destabilisiert die konformative Ausrichtung des Analyten. Im Vergleich zum unsubstituierten Phenylalanin bzw. seinen Amino- und Nitroderivat sind die zugänglichen Bereiche des Konformationsraums dadurch verkleinert. Gerade bei diesem Beispiel wird die Notwendigkeit deutlich, eine große Anzahl an Geometrien auszuprobieren, da die zahlreichen Möglichkeiten, wie sich der Rest des Substratmoleküls zum Grundgerüst hin ausrichten kann, zu bedenken sind. Wie der Oberflächenscan der Potenzialfläche für diesen Analyten zeigt, gibt es 25 Geometrien geringer Energie, welche die 15 kJ/mol-Grenze unterschreiten und somit zur freien Optimierung aller Parameter herangezogen werden.

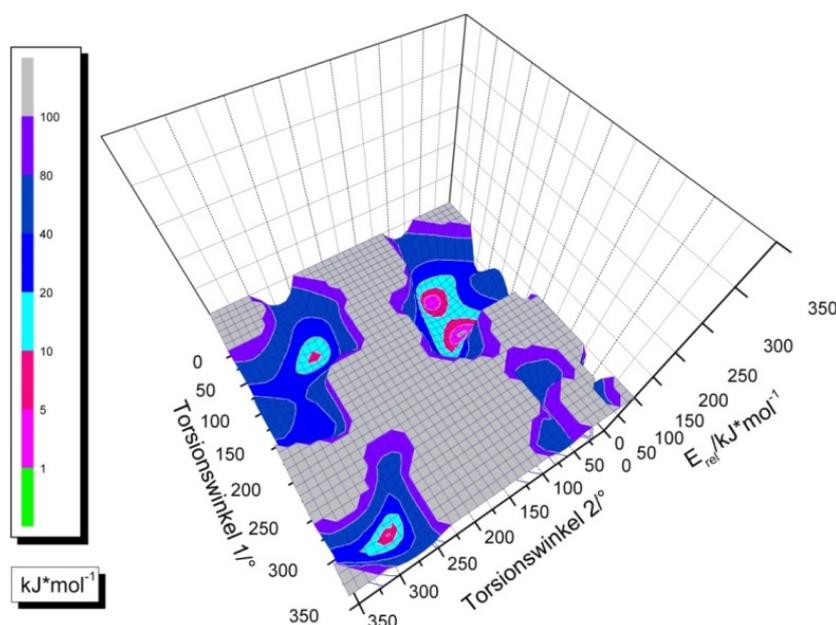


Abbildung 48: Die asymmetrische Potentialhyperfläche des Anions des Selektanden 2-Fluorphenylalanin.

Die die freie Optimierung der extrahierten Eingabestrukturen mit geringer potentieller Energie führt zu drei unabhängigen Konformeren. Der Einfluss des Fluorsubstituenten auf die Minimumsgeometrien der freien Analyten fällt energetisch weitaus grösser aus als diese einfache Substratmodifikation vermuten lässt. Das stabilste Konformer ist in der folgenden Abbildung rechts oben, es weist eine schwache H-Brücke auf. Die beiden Konformere im linken Teil der Abbildung sind Rotamere bezüglich der Ebene des Arylrests und mehr als 10 kJ/mol weniger stabil als die energieärmste gefundene Struktur.

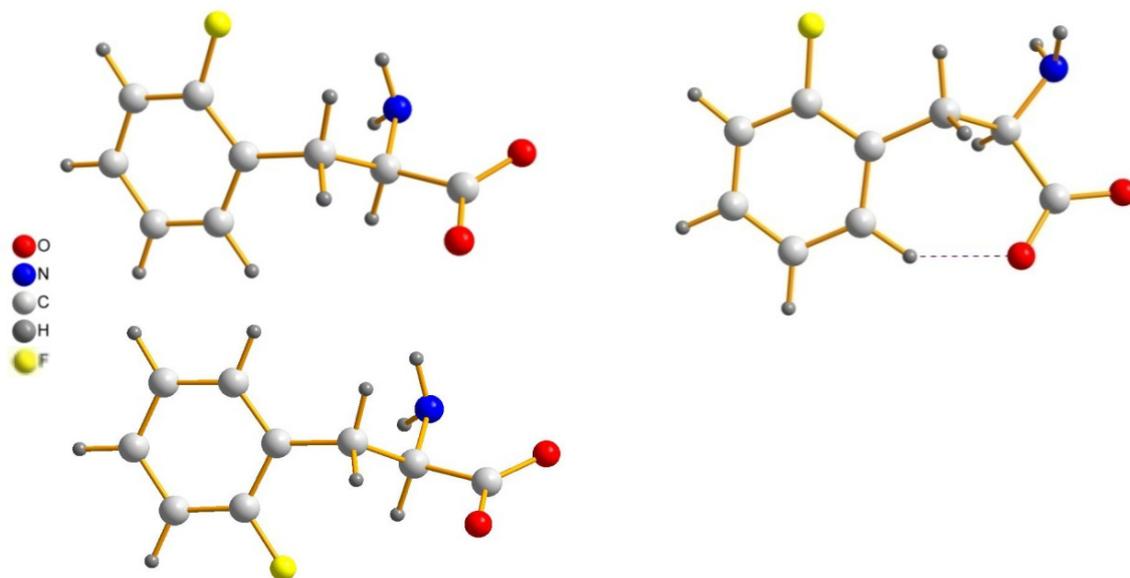


Abbildung 49: Es werden drei unterschiedliche Konformere für das freie Anion des 2-Fluorphenylalanin gefunden; rechte oben ist das stabilste.

Untersuchung der Mischkomplexe aus dem Selektor und (S)/(R)-2-Fluorphenylalaninat

Wie sich die Anwesenheit des Fluorsubstituenten auf die Interaktion mit dem Selektor auswirkt, zeigt im Folgenden die Analyse des Konformationsraums der Mischkomplexe, welche jeweils eines der möglichen Enantiomere des Analyten enthalten. Die Selektivität liegt mit einem Wert von 1.1 nur knapp oberhalb von jener des Alanins und deutlich unterhalb der erreichten Trennleistung an einem racemischen Gemisch des Phenylalanins. Es scheint also im Experiment einen negativen Effekt durch den Fluorsubstituenten auf die Enantioselektion zu geben. Das Abrastern der Potenzialoberfläche ohne vollständige Geometrieoptimierung der

automatisiert aufgebauten Bibliotheken von Mischkomplexgeometrien ergibt ein Bild, welches ebenfalls geprägt ist von der fehlenden C_2 -Symmetrie im Arylrest der Anionen der Aminoaminosäure. Der Anteil der Startstrukturen, bei welchen die van der Waals-Radien der Komplexkomponenten unterschritten werden, ist deutlich höher als bei dem zuvor untersuchten Phenylalaninat. Nur etwa die Hälfte der möglichen Geometrien wird daher berechnet.

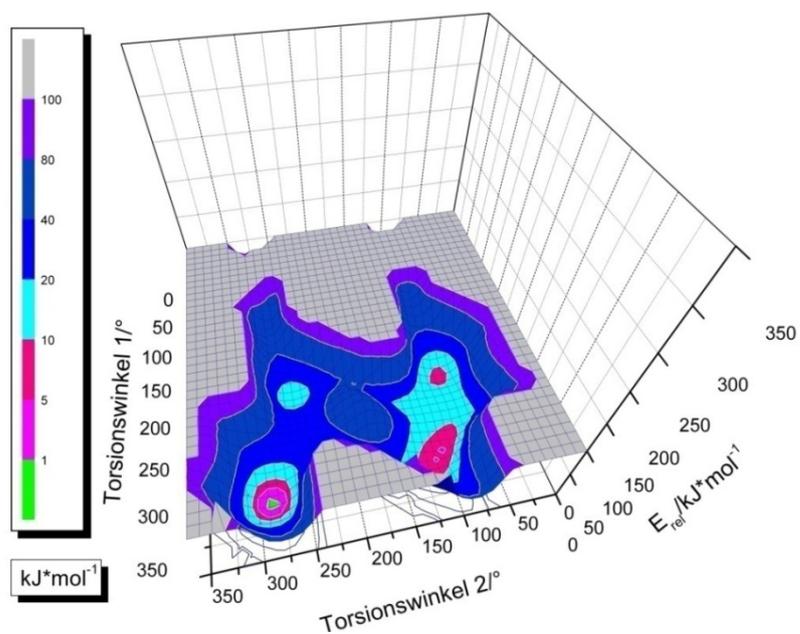


Abbildung 50: Die Potentialhyperfläche des Mischkomplexes aus dem C_{12} -Selektor und (*S*)-2-Fluorphenylalaninat.

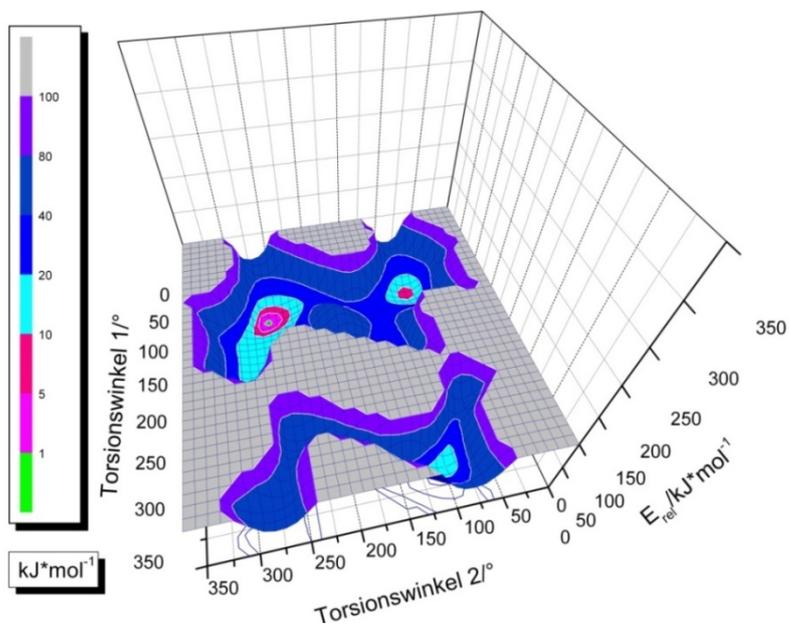


Abbildung 51: Die Potentialhyperfläche des Mischkomplexes aus dem C_{12} -Selektor und (*R*)-2-Fluorphenylalaninat.

Die Mischkomplexe aus dem Selektor und (S)-2-Fluorphenylalaninat

Für das Fluorderivat des (S)-Phenylalanins werden sechs ausreichend stabile Konformere gefunden die zur Geometrieoptimierung verwendet werden können. Dabei werden vier unabhängige Minimumstrukturen gefunden, die innerhalb des Energieintervalls liegen, das einen Beitrag zur chiralen Selektivität erwarten lässt. In Abbildung 52 sind zwei der gefundenen Geometrien dargestellt, welche sich durch die Stellung des aromatischen Ringsystems unterscheiden.

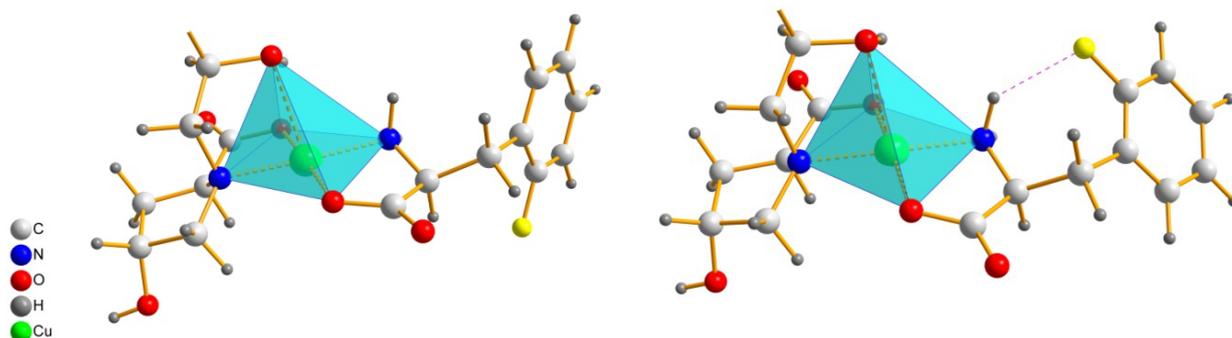


Abbildung 52: Zwei diastereomere Komplexe des (S)-2-Fluorphenylalaninats mit dem chiralen C₁₂-Selektor, das rechte ist das stabilere.

In der rechten Struktur zeigt sich ein 2.3 Å messender stabilisierender Kontakt des Fluorsubstituenten mit einem Wasserstoffatom der Aminogruppe des Analyten. Diese Konformation ist um 5.8 kJ/mol stabiler als die Anordnung ohne diese Wechselwirkung. Als drittes Konformationsisomer (folgende Abbildung links) wird eine Geometrie gefunden, welche eine Hinwendung eines elektronenarmen H-Atoms des Phenylrings zur elektronenreichen Carboxylatgruppe des Selektanden aufweist. Es resultiert eine schwache H-Brücke mit einer Länge von 2.51 Å. Dieser Abstand ist grösser als in vorangegangenen Beispielen, die energetische Stabilisierung ist dementsprechend geringer. Die Verbindung ist um 9.6 kJ/mol energiereicher als das rechte Konformer in der vorherigen Abbildung 52. Das vierte Konformer im rechten Teil der Abbildung 53 ist über 16 kJ/mol energiereicher als die günstigste Struktur und damit nicht relevant zur Beurteilung der chiralen Selektivität. Es können keine direkten Wechselwirkungseffekte des Selektors mit dem Analyten detektiert werden.

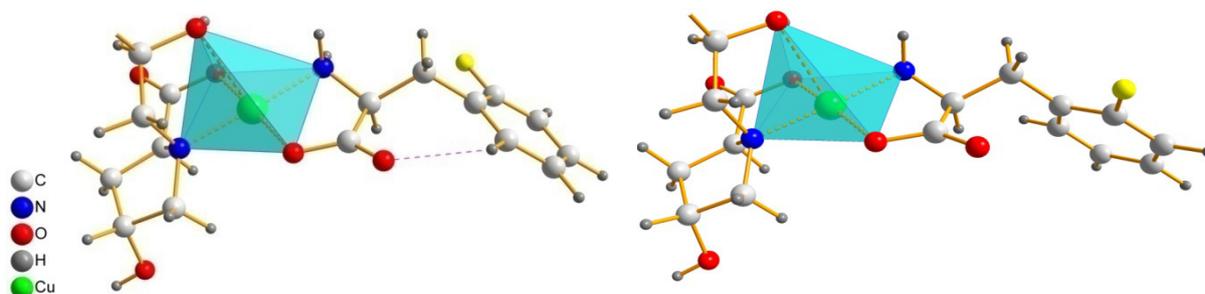


Abbildung 53: Zwei Konforme mit *(S)*-2-Flourphenylalaninat als Analyt; das linke mit einer stabilisierenden intermolekularen Wechselwirkung des Selektanden ist das energieärmere.

Die Mischkomplexe des chiralen Selektors mit (R)-2-Fluorphenylalaninat

Im Falle des ternären Komplexes, welcher das *(R)*-2-Fluorphenylalaninat als Eluenten enthält, erweisen sich nach der Konformationsanalyse 25 Geometrien als hinreichend stabil und wurden bis zu vollständig relaxierten Strukturen optimiert. In Summe können sechs stabile Konformere aufgefunden werden. Zwei zueinander diastereomere Komplexstrukturen werden gefunden, welche eine charge transfer-Wechselwirkung des Arylrests mit dem Zentralteilchen zeigen. Die rechte der beiden Strukturen in der folgenden Abbildung 54 ist die stabilere von beiden. Ihre elektronische Grundzustandssumme fällt um 19.7 kJ/mol günstiger aus als die des Isomers im linken Teil der Abbildung.

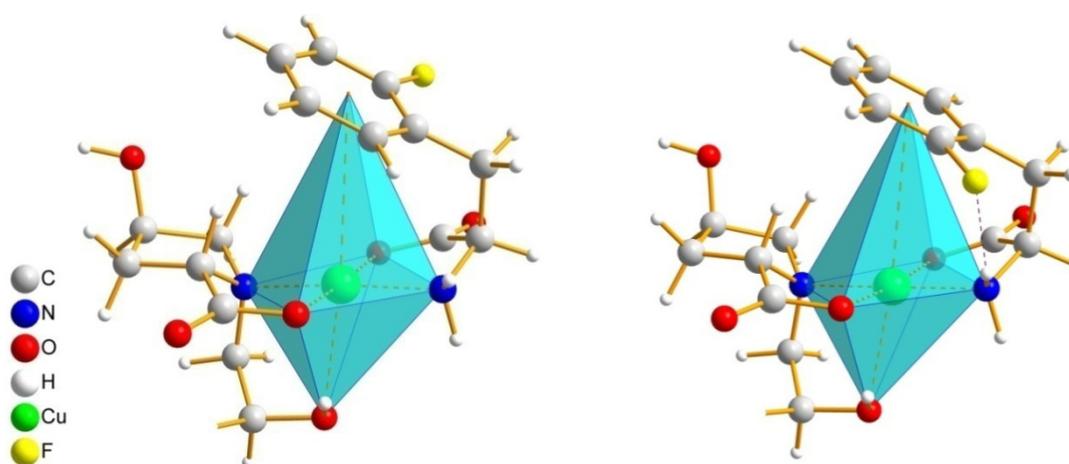


Abbildung 54: Zwei Strukturen geringer Energie des Mischkomplexes aus dem chiralen Selektor und *(R)*-2-Fluorphenylalanin, die rechte ist die energieärmere.

Der Energiegewinn resultiert offenbar aus einer schwachen H-Brücke zwischen dem Fluoratom und einem Wasserstoffatom der Aminogruppe des Analyten und auch aus einem 13 pm geringeren Abstand des Cu-Atoms zur Aromatenebene, was auf einen höheren Beitrag der Kupfer-Aren-Wechselwirkungsenergie hinweist. Dieses Isomer stellt das energieärmste Konformer dar und wurde für die Berechnung der Bildungsenthalpiendifferenz zur Prognose des Trennprozesses verwendet. Die dritte und vierte aufgefundene Struktur zeigen eine elektrostatische Interaktion mit einer Länge von 2.6 Å zwischen dem π -Elektronensystem des Substratmoleküls und dem acidifizierten Wasserstoff der Hydroxylgruppe an der Seitenkette des chiralen Selektors. Die Konformation auf der linken Seite ist deutlich energieärmer als sein Rotamer rechts daneben.

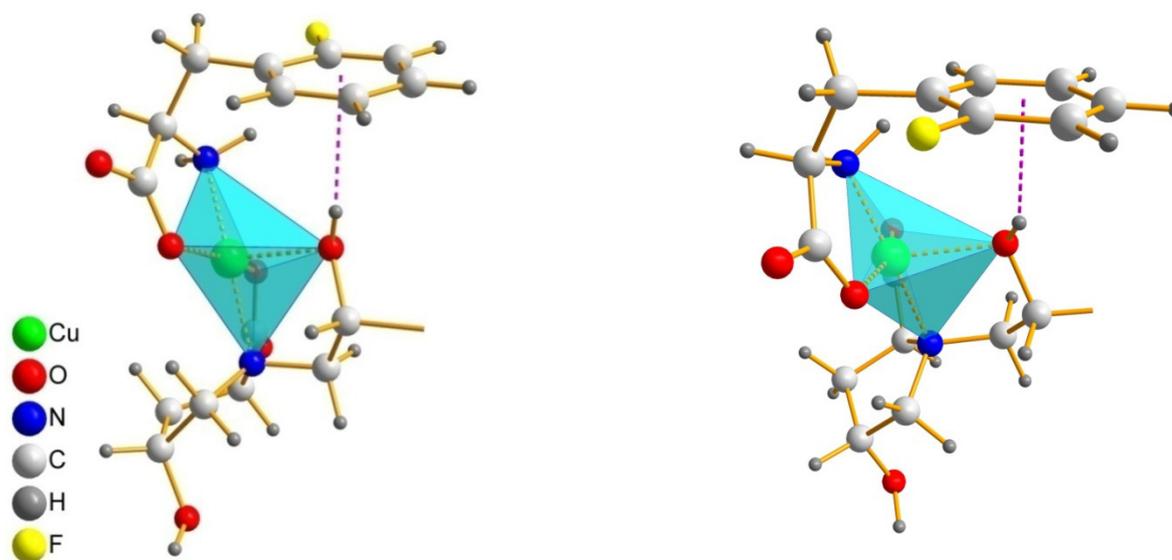


Abbildung 55: Das dritte und vierte Koordinationsisomer des Mischkomplexes welcher das (*S*)-2-Fluorphenylalaninat als Analyten enthält.

Das fünfte und sechste Konformer, welche durch die Geometrieoptimierung aufgefunden werden, zeigen erneut eine Konformation der Analytaminosäure, welche der stabilsten Anordnung der isolierten Struktur am nächsten kommt. Die Kohlenstoffkette des Grundgerüsts des Aminosäureanions liegt in der *alltransoiden* Form vor. Der Unterschied liegt in der Stellung der Arenebene. Nur das in der Abbildung 56 linke der beiden Isomere kann einen ca. 2.2 Å messenden Kontakt zwischen einem Wasserstoffatom an der Aminogruppe des Analyten und dem

Fluoratom am Aromaten aufbauen. Diesen Komplex ist daher stabiler als jener im rechten Teil der Abbildung.

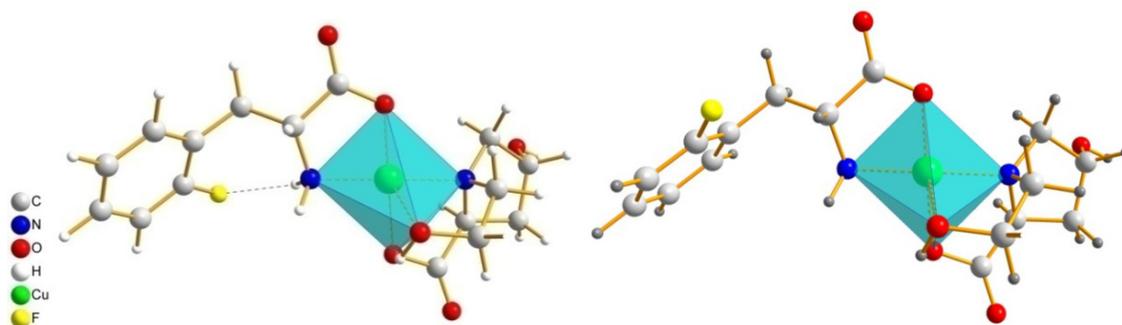


Abbildung 56: Das fünfte und sechste aufgefundene lokale Minimum des Mischkomplexes mit (R)-2-Flourphenylalanin; das linke ist aufgrund einer H-Brücke stabiler..

Beurteilung der Retentionsreihenfolge

Ein Vergleich der energieärmsten Mischkomplexstrukturen des untersuchten Analytanions lässt eindeutig die richtige Beurteilung der chiralen Selektivität zu. Der Energieunterschied fällt mit 0.5 kJ/mol geringer aus als für die unmodifizierte Variante des Selektanden und gibt somit auch quantitative Tendenzen der relativen Komplexstabilität richtig wieder.

3.3.9 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-4-Nitrophenylalaninats mit dem chiralen C₁₂-Selektor

Bei der konformativen Untersuchung dieses Selektanden tritt bezüglich der Lage der stabilen Konformere auf der Potentialfläche qualitativ nur ein geringer Unterschied im direkten Vergleich zum Phenylalaninat auf. Bedingt durch die planare Anordnung der Nitrogruppe am Phenylring weist die potenzielle Energie bezüglich der untersuchten Diederwinkel genau wie im underivatisierten Phenylalaninat eine Symmetrie auf.

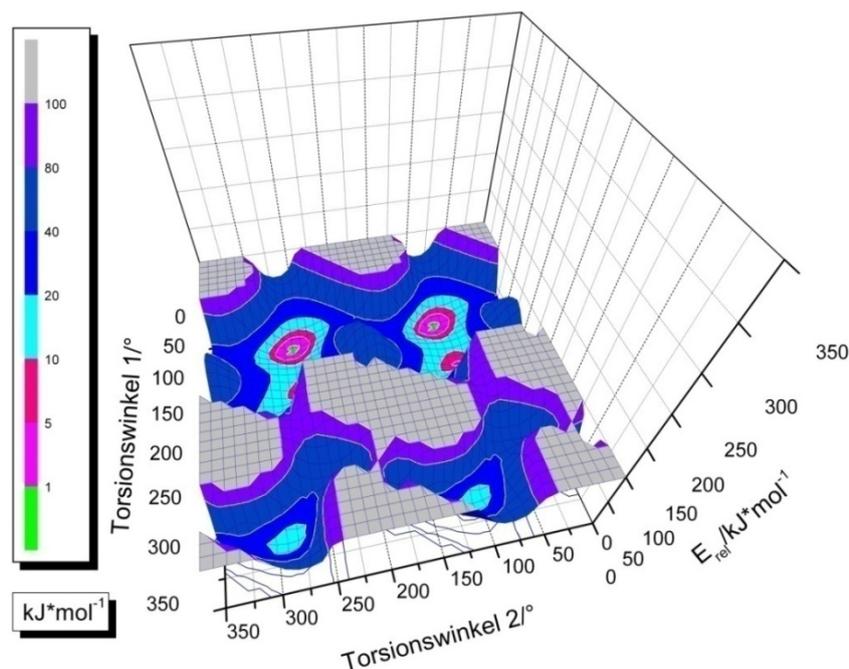


Abbildung 57: Potentialhyperfläche eines Enantiomers des Substrataminosäureanions 4-Nitrophenylalanin in Abhängigkeit der untersuchten zur Enantioselektivität beitragenden Freiheitsgrade.

Es werden drei Bereiche auf der Potenzialfläche detektiert, welche hinreichend energiearme Isomere liefern, und daher vollständig optimiert werden. Es werden jedoch nur zwei stabile Konformere durch die vollständige Relaxierung aufgefunden.

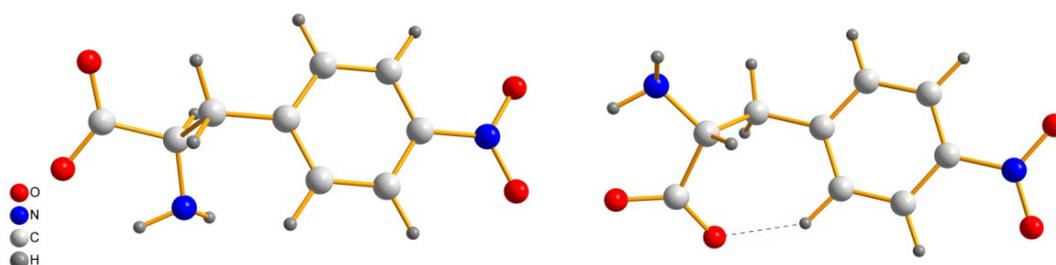


Abbildung 58: Zwei gefundene Minimumkonformere des Selektanden 4-Nitrophenylalaninat.

Das gestreckte Konformer, das auf der linken Seite der Abbildung 58 gezeigt ist, ist 2.7 kJ/mol energieärmer als die Struktur auf der rechten Seite mit einer schwachen Wechselwirkung zwischen einem H-Atom der Phenylgruppe und der Carboxylatgruppe. Dieser Kontakt ist mit 2.03 Å deutlich kürzer als jener im Falle des

Phenylalanins. Die Nitrogruppe entzieht dem Aromaten und damit auch den Wasserstoffsubstituenten in *para*-Stellung zum Aminosäuregrundgerüst Ladungsdichte und somit wird die Neigung zur H-Brückenbildung verstärkt. Damit ist auch der geringere Energieunterschied zwischen den beiden Isomeren für diesen Analyten im Vergleich zum Phenylalaninat zu erklären. Die Bedeutung des zweiten Konformers nimmt zu. Wie sich die durch den Nitrosubstituenten in *para*-Stellung verringerte Elektronendichte im aromatischen System auf die Komplexbildung auswirkt, wird im Folgenden untersucht.

Untersuchung der Mischkomplexe mit des (R)/(S)-4-Nitrophenylalaninats mit dem chiralen Selektor

Beim Aufbau der Mischkomplexstrukturen kann durch das Vorhandensein der C_2 -Symmetrie im Rest der Analytaminosäure wieder auf die Berechnung der Hälfte der Geometrien verzichtet werden. Die resultierenden Hyperflächendiagramme weisen dementsprechend eine Spiegelebene auf.

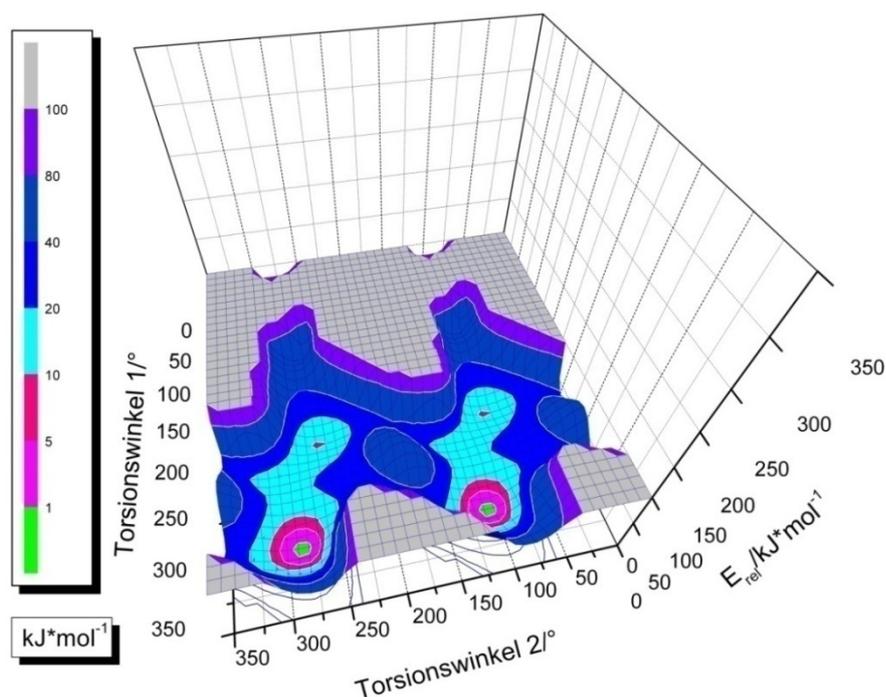


Abbildung 59: Die potenzielle Energie des Mischkomplexes mit (S)-4-Nitrophenylalaninat als Substrat in Abhängigkeit der beiden permutierten Diederwinkel.

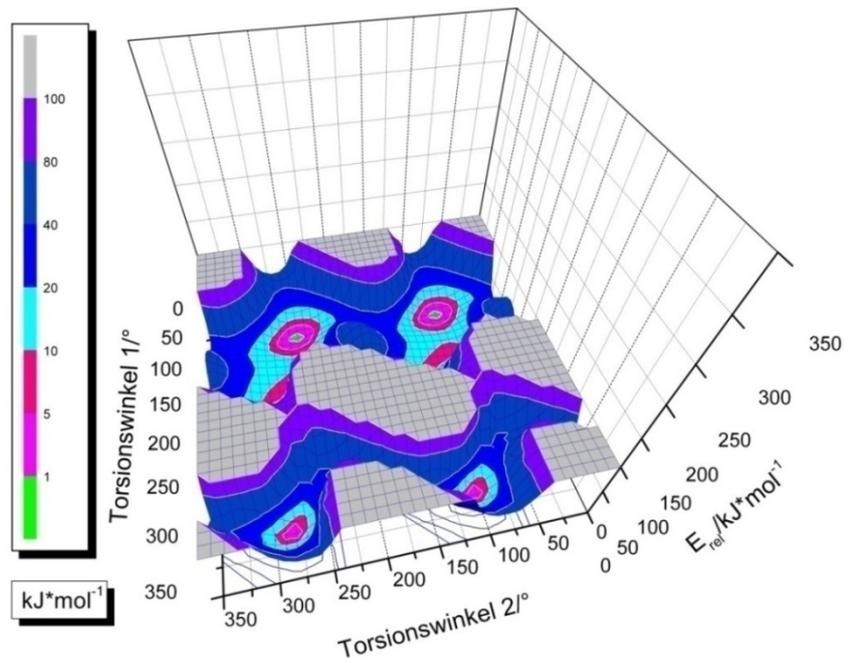


Abbildung 60: (R)-4-Nitrophenylalaninat als Analyt im Mischkomplex mit dem chiralen Selektor.

Die Mischkomplexe des chiralen Selektors mit (S)-4-Nitrophenylalaninat als Selektand

Bei der Komplexbildung mit (S)-4-Nitrophenylalaninat als Selektand kommt es zur Detektion von 54 ausreichend stabiler Konformere, welche unterhalb der angesetzten energetischen Grenze liegen. Diese werden daraufhin vollständig relaxiert und frequenzanalytisch charakterisiert. Es werden zwei unabhängige Konformere durch diese Geometrieoptimierungen gefunden, deren Frequenzanalysen keine imaginären Anteile aufweisen. Die Verbindung mit der geringeren Energie tritt aus der Konformation heraus auf, bei welcher die Diederwinkel T_1 und T_2 im Bereich $110^\circ/290^\circ$ stehen. Das zweite ergibt sich bei einer Minimierung aus dem Bereich der Potenzialfläche der Konformerendatenbank um $190^\circ/80^\circ$ (T_1/T_2).

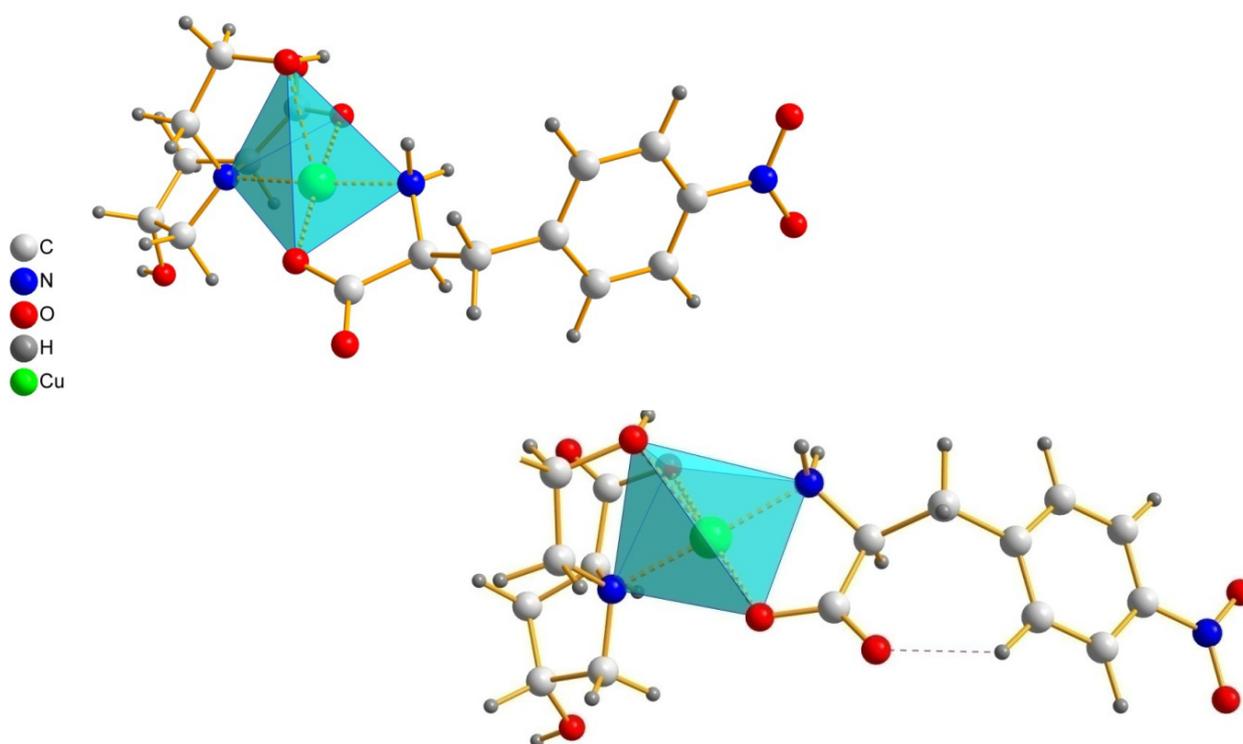


Abbildung 61: Die Minimumstrukturen der ternären Mischkomplexe des (S)-4-Nitrophenylalaninats mit dem chiralen Selektor.

Das Konformer im oberen Teil der Abbildung 61 ist um 3.4 kJ/mol energieärmer als das untere. Dieser Unterschied ist deutlich kleiner als im Falle des Phenylalanins. Die Stärke der Wechselwirkung des Wasserstoffatoms der nitrierten Phenylgruppe ist bei diesem Selektanden durch die Verringerung der Ladungsdichte in der Arylgruppierung erhöht. Dennoch ist der Komplex mit der gestreckten Anordnung des Selektanden etwas energieärmer und wird für die Berechnung der thermodynamischen Komponente der Stereodifferenzierung herangezogen.

Die Mischkomplexe des Selektors mit (R)-4-Nitrophenylalaninat als Selektand

Für das rechtshändige Analytmolekül ergeben sich bei der Konformationsanalyse 84 Strukturen, welche sich für eine vollständige Geometrieoptimierung eignen. Nach der Optimierung der Geometrien finden sich vier stabile Konformere, eines davon zeigt wiederum deutliche, den Komplex stabilisierende Cu^{II} - π -Interaktionen. Eine der berechneten Konformationen des ternären Komplexes ermöglicht dem Analyten nahezu seine Minimumkonformation einzunehmen, die das isolierte

Selektandenmolekül hätte (Abbildung 62 links). Die rechte Struktur in der folgenden Abbildung zeigt eine Konformation des Analyten, bei welcher eine deutliche Interaktion eines Arylwasserstoffatoms mit der Carboxylatgruppe des Selektanden stattfindet deren H \cdots O-Abstand 2.5 Å beträgt.

Dies ist der kleinste Abstand dieser Art der gefunden wird. Der negative mesomere Effekt der Nitrogruppe setzt die Ladungsdichte im Phenylrest herab. Daher sind auch die H-Atome am Ring elektronenärmer und bilden als Akzeptoren kürzere Wasserstoffbrücken aus. Die Struktur ist daher 10.2 kJ/mol energieärmer das Konformer, dem diese Wechselwirkung fehlt.

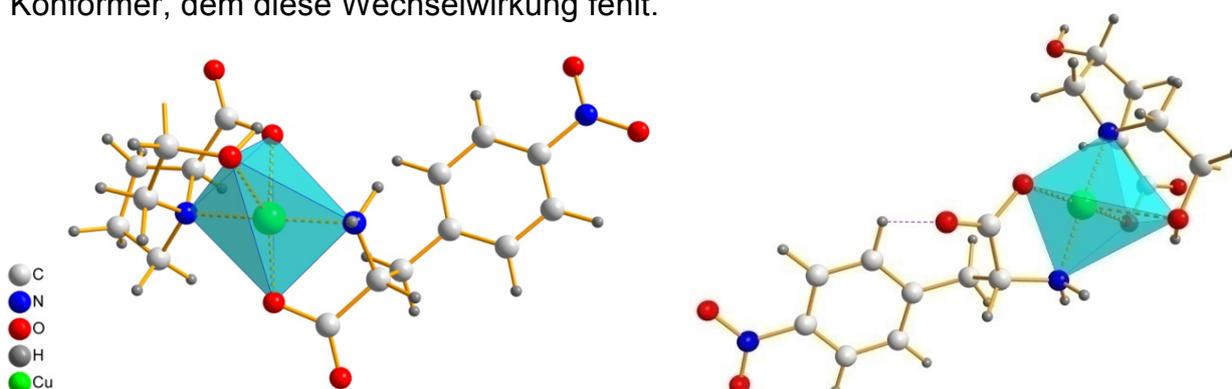


Abbildung 62: Zwei aufgefundene Minimumkonformere für das Analytmolekül 4-(R)-Nitrophenylalaninat; das rechte ist über 10kJ/mol stabiler mit einer schwachen H-Brücke.

Ein weiterer aufgefundener stabiler Komplex zeigt eine deutliche Hinwendung des delokalisierten π -Elektronensystems zum Zentralteilchen, wie sie in dieser Art auch schon bei den zuvor behandelten Analyten beobachtet werden konnte. Mit einem Abstand von 3.82 Å liegt der Abstand der Aromatenebene zum Kupfer(II)-Atom jedoch im oberen Bereich solcher anziehenden Wechselwirkungen. Dieser Umstand dürfte ebenfalls auf den elektronenverarmenden Effekt der Nitrogruppe zurückzuführen sein. Der Energiegewinn dieser bindenden Wechselwirkung liegt bei 5.1 kJ/mol.

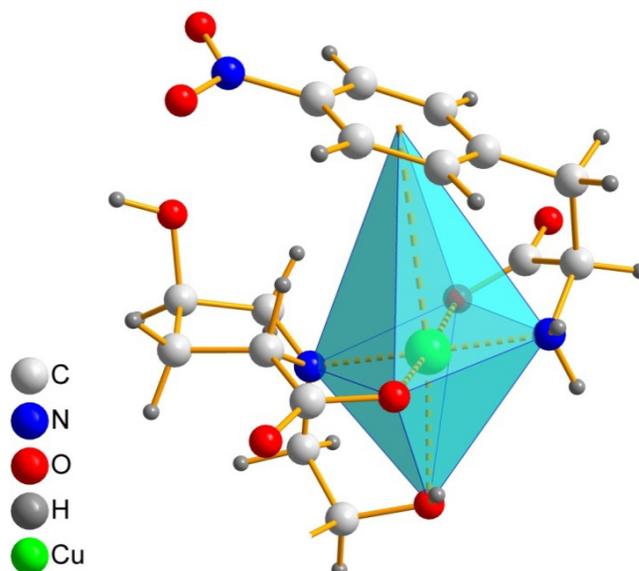


Abbildung 63: Der ternäre Mischkomplex aus (*R*)-4-Nitrophenylalaninat und dem C₁₂-Selektor, welcher durch Cu^{II}- π -Wechselwirkungen stabilisiert wird.

Als letzte Struktur wird eine Geometrie gefunden, welche eine attraktive elektrostatische Interaktion aufweist. Mit einer Länge von 2.93 Å wird der maximale Abstand gefunden für eine Wechselwirkung dieser Art für die untersuchten Substrate. Dies ist ebenso durch die geringere Elektronendichte im aromatischen System zu begründen.

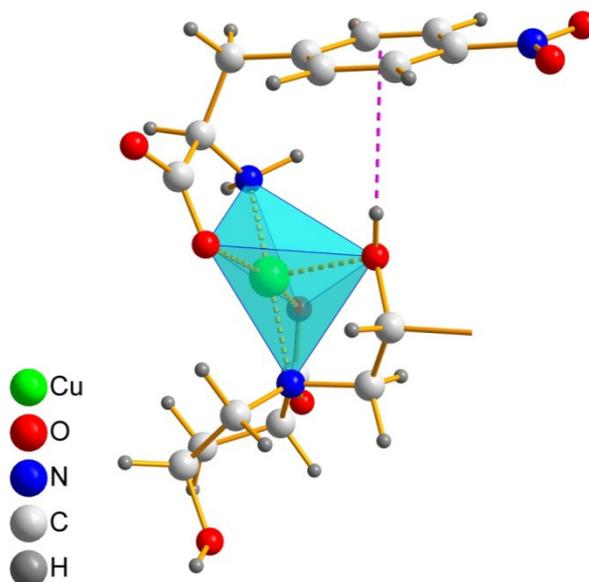


Abbildung 64: Ein elektrostatisch stabilisiertes Konformationsisomer aus dem chiralen Selektor und (*R*)-4-Nitrophenylalaninat.

Beurteilung der Retentionsreihenfolge

Beim Abgleich des Energieunterschieds der jeweils energieärmsten diastereomeren Analyt-Selektor-Mischkomplexe für diesen untersuchten Selektanden, ist ein Energieunterschied von 4.9 kJ/mol zugunsten des (*R*)-konfigurierten Enantiomers zu erhalten. Eine richtige Vorhersage der chiralen Selektivität ist somit auch für dieses Beispiel möglich. Die Auswirkungen des Nitrosubstituenten werden auch quantitativ mit dem richtigen Trend beim Vergleich mit den zuvor untersuchten Substraten erfasst, fallen aber tendenziell zu groß aus.

3.3.10 Modellierung der Mischkomplexe des (S)/(R)-Tyrosinats mit dem chiralen C₁₂-Selektor

Die computerchemische Untersuchung der Enantiomere des (*S*)/(*R*)-Tyrosinats erfordert noch eine Erweiterung der berücksichtigten Freiheitsgrade dieses Analyten im Vergleich zu den bisher bearbeiteten Beispielen. Das Anion der α -Aminosäure Tyrosin besitzt in Analogie zu den übrigen untersuchten Substraten eine *paraständig* mit einer Hydroxygruppe substituierte Phenylgruppe als chiralitätsverleihenden Rest. Diese Hydroxylfunktion ist durchaus geeignet zur Ausbildung weiterer Wechselwirkungen mit ihrer Umgebung. Einerseits im Sinne einer Donorfunktion des Sauerstoffatoms zum Aufbau eines Wasserstoffbrückenbindungssystems, andererseits besteht die Möglichkeit, dass das Wasserstoffatom als Akzeptor fungiert. Darüber hinaus kommt es zu einer Beeinflussung der elektronischen Verhältnisse im π -System des Aromaten. Um bei der quantenchemischen Untersuchung weiterhin das bisher angewendete Schema beizubehalten müssen nun drei Torsionswinkel gegeneinander ausprobiert werden. Um auf diese Weise nach stabilen voneinander unabhängigen Minimumskonformeren zu suchen erhöht sich die Anzahl der Möglichkeiten beträchtlich. Die Konformerenbibliothek ist entsprechend umfangreicher. Die Torsionswinkel T1 und T2 bleiben weiterhin diejenigen, welche die Stellung der Aromatenebene zum Grundgerüst bzw. die Rotation dieser Ebene angeben, der zusätzliche Diederwinkel T₃ gibt die Stellung des Wasserstoffatoms der Hydroxylgruppe relativ zur Ringebene an. Die folgende Abbildung verdeutlicht dies.

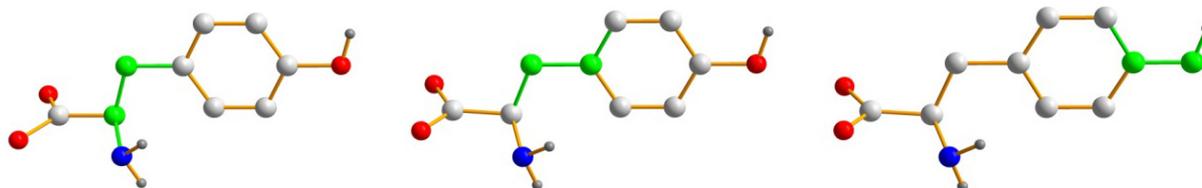


Abbildung 65: Die untersuchten Torsionswinkel im Tyrosin, die betreffenden Bindungen und die Atome an den Drehpunkten sind grün eingefärbt.

Die Anzahl der konformativen Möglichkeiten steigt durch die notwendige Berücksichtigung von drei Diederwinkeln erheblich an. Bei einer Inkrementierung in 10° -Schritten ergeben sich bereits $36^3 = 46656$ Konformere. Zunächst wird die Energiehyperfläche wieder in Abhängigkeit dieser drei Diederwinkel abgetastet. Es werden Energiewerte für alle diese Konformere erhalten, und grafisch zur Veranschaulichung in Abhängigkeit der drei Parameter dargestellt. Zu diesem Zweck wird in Abbildung 66 die potenzielle Energie mit farbig skalierten Kugeln im R3 dargestellt. Die erhaltenen Daten werden nach dem gleichen Prinzip weiter behandelt, wie zuvor für den Fall von zwei Permutanten, jedoch mit einer Änderung des Auswahlkriteriums für die weitere Charakterisierung. Sämtliche Geometrien, die nicht mehr als 1 kJ/mol energiereicher sind als die stabilste Struktur werden zu vollständig relaxierten Geometrien optimiert, um einen Vergleich zwischen den thermodynamisch stabilsten Komplexen zu ermöglichen. Diese Modifikation ist notwendig, weil von den 46656 Startgeometrien ca. 3500 innerhalb des zuvor verwendeten 15 kJ/mol-Energieintervalls liegen. Diese Abänderung der Methodik ist jedoch tolerabel, da die meisten der gefundenen Konformere Rotamere sind, welche sich durch unterschiedliche Einstellung des Torsionswinkels des Wasserstoffatoms der Hydroxylgruppe zur Aromatenebene entstehen. In der folgenden Abbildung ist das Herausfiltern energieärmer Geometrien am Beispiel des Selektionskomplexes illustriert, er enthält das (S)-Tyrosinat als Analyten. Zunächst wird die elektronische Grundzustandssumme aller automatisiert aufgebauten Eingabestrukturen berechnet. Der kleinste Betrag der überhaupt gefunden wird, wird von allen übrigen subtrahiert. Es werden dann alle Koordinaten von Strukturen herausgefiltert, die nicht weiter als 1 kJ/mol von dem kleinsten Wert abweichen und bei denen sich keine van der Waals-Radien durchdringen. Diese unrelaxierten Eingabegeometrien werden dann mit großem Basissatz und in einer

Hauptteil

Lösemittelumgebung geometrieoptimiert und durch eine Frequenzanalyse als Minimumkonformere identifiziert.

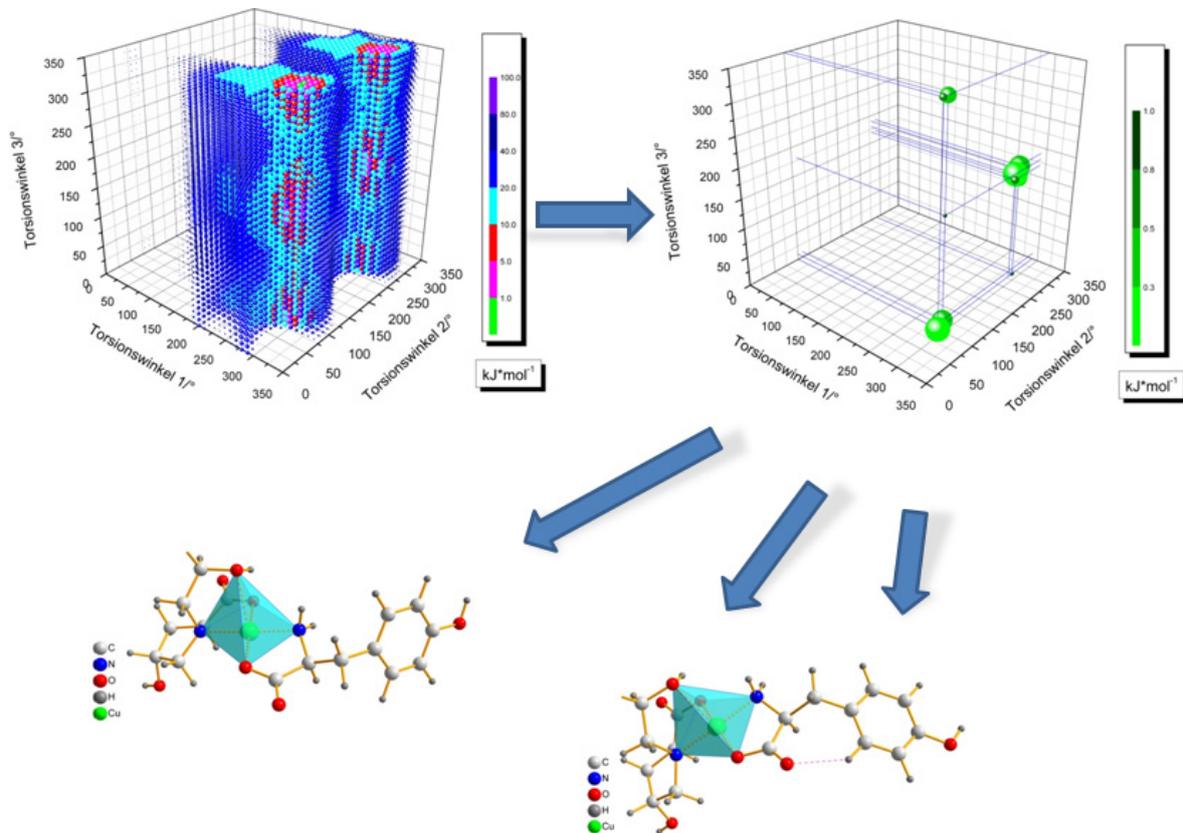


Abbildung 66: Schematische Vorgehensweise zur Minimumkonformerensuche bei drei Freiheitsgraden

Zunächst wird nach diesem erweiterten Schema nur der Analyt konformativ untersucht. Durch die Symmetrieverhältnisse reduziert sich hierbei die Anzahl der zu berechnenden Konformere im Falle des Tyrosins auf $36^2 \cdot 18 = 23328$ Startgeometrien deren potenzielle Energien berechnet werden müssen. Die Rotation der Aromatenebene muss nur im 180°-Halbkreis berücksichtigt werden, was genau zu einer Halbierung der Anzahl der notwendigen Geometrien führt.

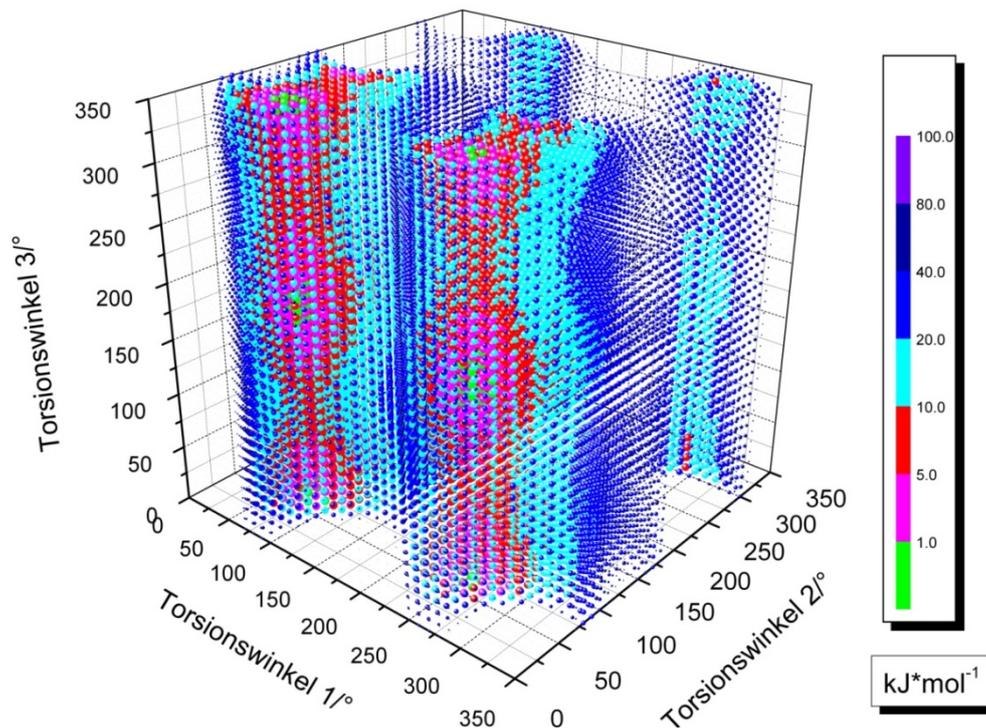


Abbildung 67: Konformeranalyse des freien Analyten (S)-Tyrosinat; ausreichend energiearme Geometrien sind grün dargestellt, Energiewerte oberhalb von 100 kJ/mol sind nicht berücksichtigt.

Für den freien Analyten werden 30 hinreichend stabile Startkonformationen extrahiert, sie führen durch vollständige Relaxierung zu insgesamt vier unabhängigen Konformationsisomeren. Es handelt sich hierbei jedoch um zwei Paare von Isomeren, die sich nur durch die Stellung der Hydroxylgruppe relativ zur aromatischen Ebene unterscheiden. Der Energieunterschied zwischen ihnen ist >0.1 kJ/mol. Es werden daher zur weiteren Untersuchung nur die beiden energieärmsten Rotamere ausgewählt. Das in der Abbildung 68 rechte der Minimumskonformere zeigt eine Stabilisierung durch einen Kontakt der Seitengruppe zu einem O-Atom der Carboxylatfunktion. Der H...O-Abstand liegt bei 2.48 Å. Das links gezeigte Konformationsisomer ohne diese Wechselwirkung der chiralen Seitengruppe mit der Carboxylgruppe ist jedoch um 4.6 kJ/mol stabiler.

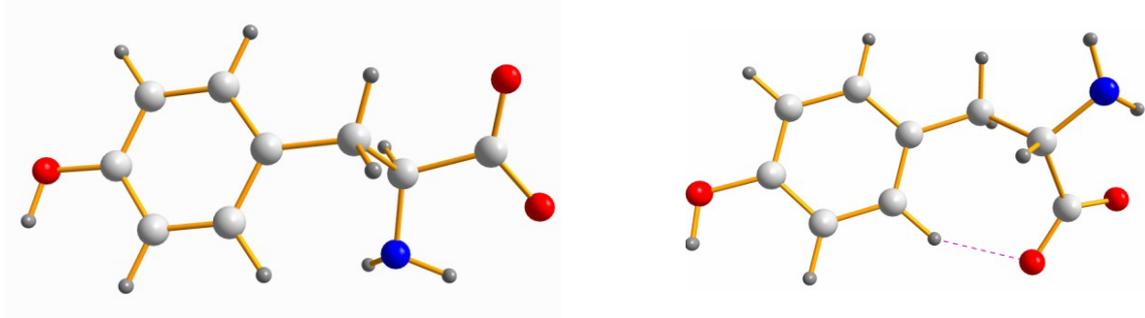


Abbildung 68: Die Minimumskonformere des Anions des freien Eluenten Tyrosin; das linke das Stabilere.

Untersuchung der Mischkomplexe aus dem C₁₂-Selektor und (S)/(R)-Tyrosinat als Substrat

Dem zuvor entwickeltem Schema folgend wurde für die beiden diastereomeren Mischkomplexe jeweils eine Konformerbibliothek angelegt. Sie enthalten je ein Enantiomer des Tyrosinanions als Substrat. Das Molekül ist bezüglich der untersuchten Freiheitsgrade C₂-symmetrisch, was die Lage der Aromatenebene relativ zum restlichen Komplex angeht. Die notwendige Bibliothek enthält somit bei der eingesetzten 10°-Inkrementierung $36^2 \cdot 18 = 23328$ Startstrukturen, deren elektronische Grundzustandssumme berechnet werden muss. Das Ergebnis dieser Berechnungen ist graphisch in der folgenden Abbildung dargestellt, welche alle Energiewerte der Konformerdatenbank enthält.

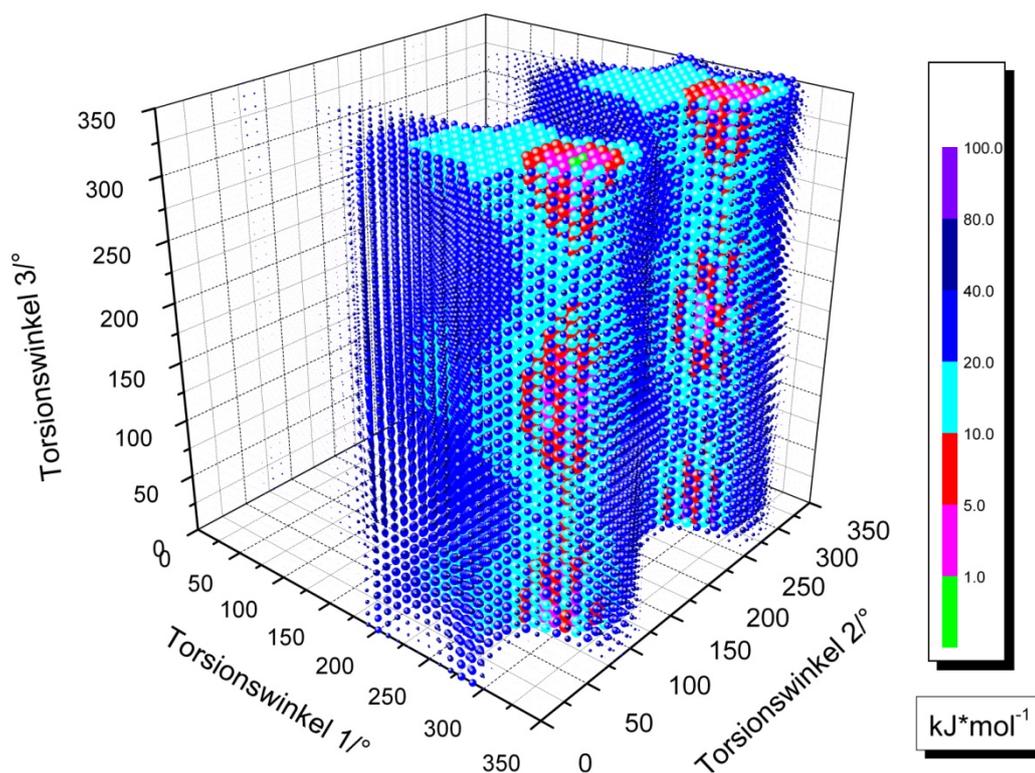


Abbildung 69: Eine quantitative konformative Analyse der Analyt-Selektor-Komplexe welche das linkshändige Enantiomer des Substrataminosäureanions enthalten.

Aus dieser Konformerenbibliothek, welche das (S)-Tyrosinat als Analyten enthält, können sieben hinreichend energiearme Kandidaten für eine vollständige Optimierung extrahiert werden. Die vollständige Relaxierung dieser Eingabekoordinaten führt zu vier diastereomeren Komplexen. Nur die zwei stabileren davon werden berücksichtigt, weil sie sich in Analogie zum freien Analyten nur durch die Stellung der Hydroxylgruppe zum Arenrest unterscheiden. Bei der Durchführung der Berechnungen für das rechtshändige Pedant des Tyrosins als Eluent ermöglicht die Rotationssymmetrie der Phenylringebene erneut eine Halbierung der notwendigen Rechnungen. Das Ergebnis ist in der folgenden Abbildung visualisiert.

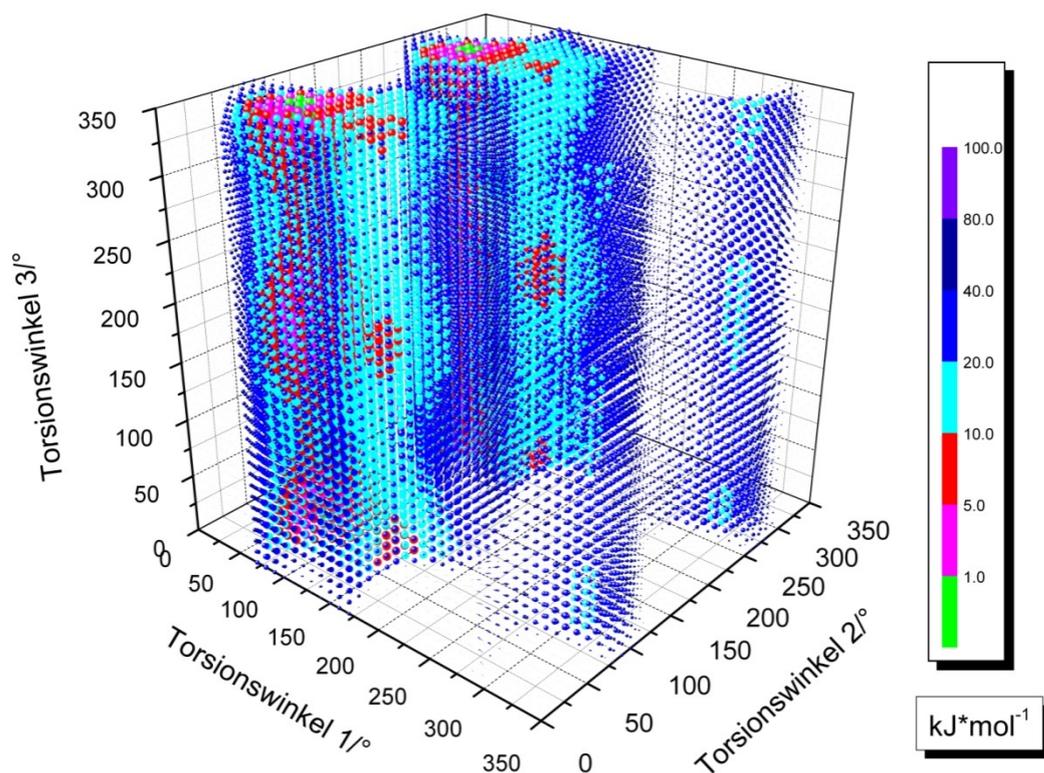


Abbildung 70: Die energetische Untersuchung der Selektionskomplexe mit der rechtshändigen Version des Analyten (*R*)-Tyrosinat.

Die Datenfilterung der Konformerbibliothek mit Hilfe des hierzu entwickelten Programms für den Selektor-Selektand-Mischkomplex mit (*R*)-Tyrosinat als Analyt liefert 24 Strukturen innerhalb des 1 kJ/mol-Energieintervalls als Edukte für weitere Rechnungen. Auf diesem Weg können neun unabhängige Konformere erhalten werden.

Die Mischkomplexe des (S)-Tyrosinats mit dem chiralen Selektor

Die in Summe sieben aufgefundenen Startgeometrien für den linkshändigen Eluenten innerhalb des vorgegebenen Energieintervalls wurden ganz frei optimiert, um die energieärmsten Strukturen zu finden. Die auf diese Weise erhaltenen Konformere werden wie bei den zuvor behandelten Selektanden durch eine Frequenzanalyse charakterisiert. Sie weisen qualitativ nur geringfügige Unterschiede zu jenen des homologen (*S*)-Phenylalaninats auf, jedoch zeigen sich energetische Unterschiede, welche womöglich zur Quantifizierung der chiralen Selektivität herangezogen werden können.

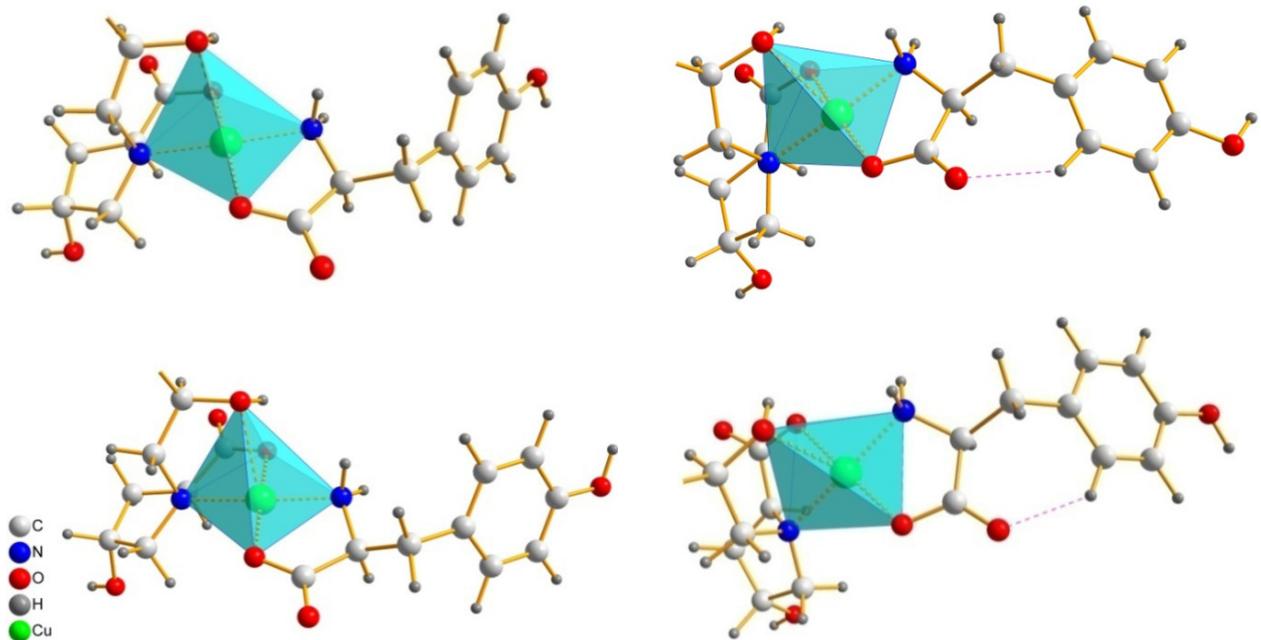


Abbildung 71: Die aufgefundenen vier Mischkomplexstrukturen des chiralen Selektors mit (S)-Tyrosinat als Substratpartikel.

In der vorangestellten Abbildung stellt das Konformer links oben mit $E_0 = -1455.075485$ Hartrees als elektronische Grundzustandssumme die energieärmste Geometrie dar. Der Unterschied zu den Strukturen auf der rechten Seite der Abbildung mit den in diesem Fall etwa 2.5 Å langen H-Brücken liegt bei etwa 8 kJ/mol.

Die Mischkomplexe des Selektors mit (R)-Tyrosinat als Analyt

Für das rechtshändige Enantiomer dieses Substrats können 24 Konformere aus der erzeugten Datenbank gefiltert werden, welche die Grenze von 1 kJ/mol relativer Bildungsenthalpie zur energieärmsten Struktur unterschreiten. Durch eine komplette Relaxierung dieser Ausgangsstrukturen, ohne jegliche Freiheitsgrade zu begrenzen, werden neun isomere Komplexe zur Berechnung der Bildungsenthalpiedifferenz erhalten. Es können zwei rotamere Strukturen gefunden werden, welche den Analyten in seiner günstigsten Grundkonformation enthalten, strukturelle Unterschiede sowie der Energieunterschied sind jedoch marginal.

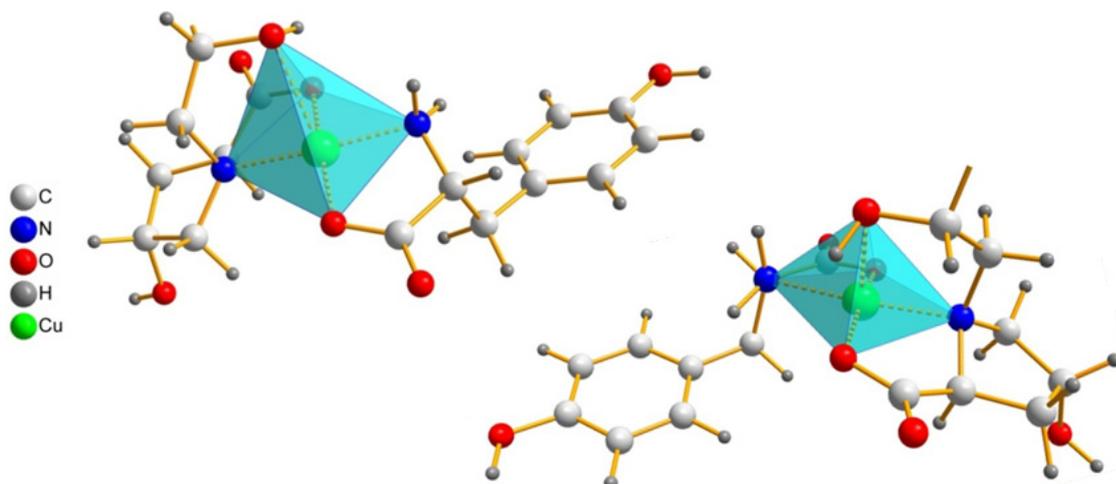


Abbildung 72: Zwei aufgefundene diastereomere Komplexe mit der Minimumkonformation des Substrataminosäureanions

Weiterhin finden sich zwei rotamere Geometrien mit einer schwachen auf das Substratmolekül bezogenen intermolekularen H-Brücke. Der Energieunterschied der Isomere fällt wieder äußerst gering aus. Die energetische Differenz zu den beiden ersten Verbindungen in der vorherigen Abbildung fällt mit 1.2 kJ/mol deutlich geringer aus als der Unterschied für die isolierte Analytstruktur beträgt. Der Energiegewinn im Komplex über die Wasserstoffbrücke und damit ihre Bindungsstärke liegt somit höher.

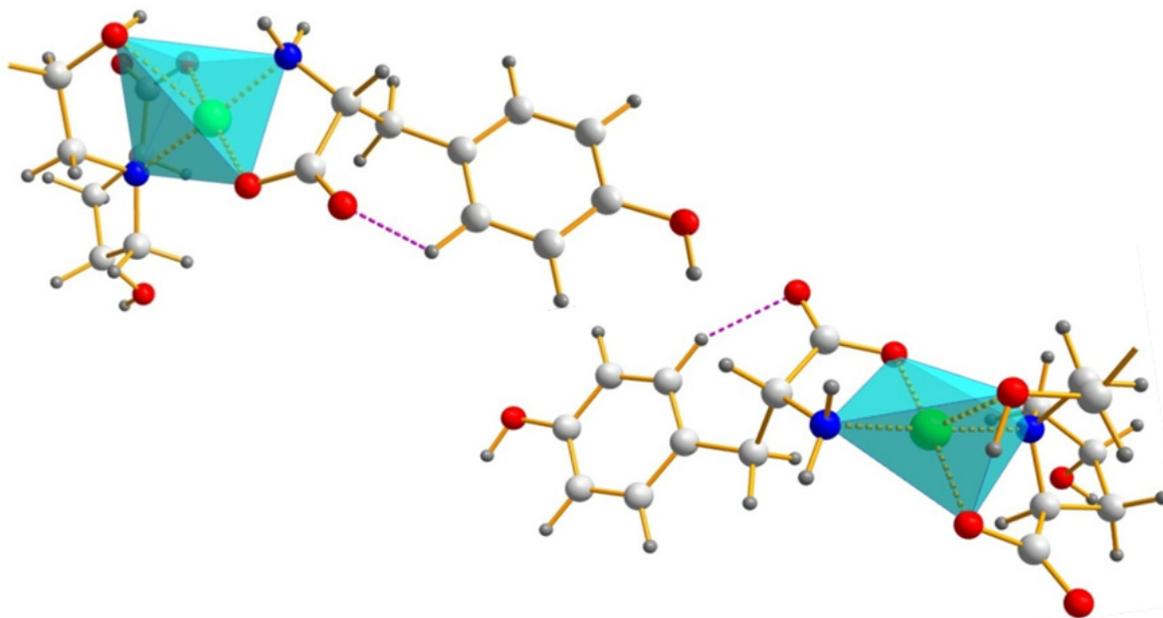


Abbildung 73: Zwei weiter unabhängige Konformere des (*R*)-Tyrosinat-Selektor-Komplexes.

In Analogie der bisher aufgefundenen Komplexgeometrien finden sich auch für das (*R*)-Tyrosin gleich mehrere Komplexe mit bindenden Cu(II)- π -Interaktionen. Die Fähigkeit dieses Eluenten über seine Seitenkette Wasserstoffbrückenbindungen aufzubauen, bewirkt allerdings eine deutliche Veränderung des Baumusters der Mischkomplexe. Es zeigt sich bei diesem Befund, wie wichtig es ist, die Komplexgeometrien ganz systematisch und unvoreingenommen zu erzeugen. Ein simples Zusammenfügen der Einzelkomponenten würde nicht dazu führen, die energieärmsten Konformere zu finden. Der Abstand des Metallzentrums in den Komplexen mit charge-transfer zur Ringebeine variiert von 3.2 Å bis 3.7 Å. Ferner kommt es bei diesen Komplexen zur Ausbildung verschiedener stabilisierender Kontakte zwischen der Hydroxylfunktion des Analyten und der HO-Gruppe des Selektors. Die ersten beiden Beispiele dieses Typs weisen über ihre Hydroxygruppen jeweils eine Wasserstoffbrückenbindung mit einem O...O-Abstand von 2.8 Å und einem O-H-O-Winkel von 161° bzw. 167° auf. Der O-H-Abstand beträgt jeweils um 1.8 Å, die H-Brücken sind somit als mittelstark anzusehen. Es kommt also zu einer zusätzlichen Stabilisierung des ternären Komplexes, welcher das rechtshändige Analytaminosäureanion enthält. Ein interessanter Aspekt sind die Unterschiede der Bindung des Aromaten an das Metallzentrum. In der Struktur auf der linken Seite der folgenden Abbildung liegt der Abstand des Kupfers zur Ringebeine bei 3.6 Å, der Bindungstyp ist am besten als η^6 -Bindung beschrieben. Es tritt fast keine Ringverschiebung auf, das Kupferatom liegt also fast exakt im Lotmittelpunkt des Arylsystems. In der Struktur auf der rechten Seite kommt es zu einer Ringverschiebung von 0.7 Å und einer Verkipfung des Arensystems relativ zu der Ebene, die durch das Kupferkation sowie die Carboxylsauerstoffatome und die Aminogruppenstickstoffatome aufgespannt wird. Der Abstand dieser bindenden Wechselwirkung ist mit 3.4 Å jedoch deutlich geringer, die Bindungsverhältnisse sind aber eher als eine η^3 -Bindung zu beschreiben. Dies schlägt sich energetisch deutlich nieder, die η^3 -gebundene Spezies ist 7 kJ/mol stabiler als die η^6 -gebundene. Da die Wasserstoffbrückenbindungen fast als identisch von ihren Parametern her anzusehen sind, scheint eine η^3 -Bindung generell eine stabilere Bindungssituation darzustellen.

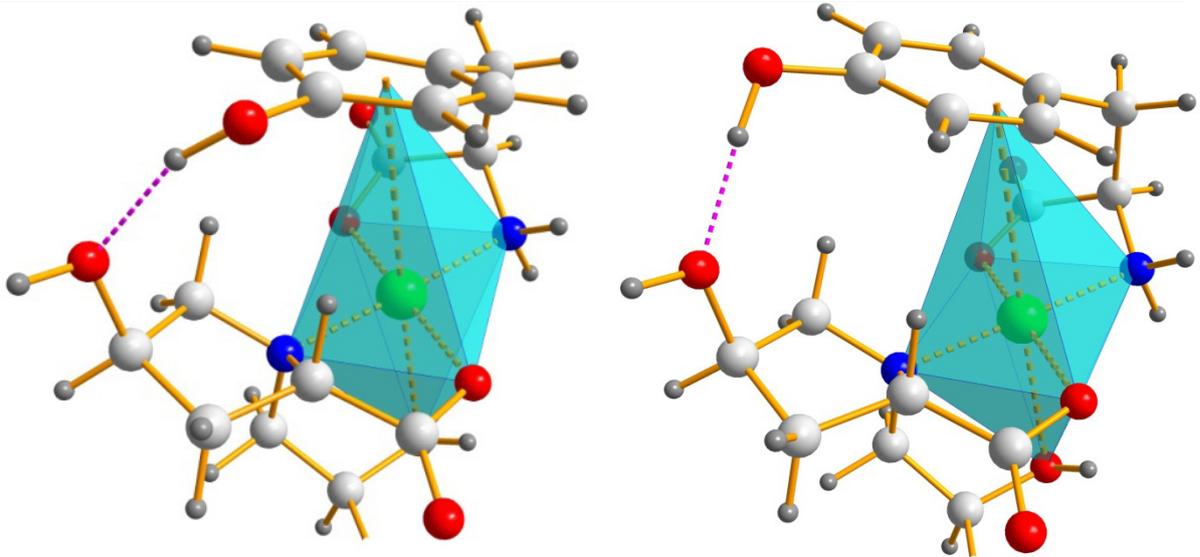


Abbildung 74: Zwei Koordinationsisomere des (*R*)-Tyrosinats im ternären Komplex mit dem chiralen Selektor; links eine η^6 -Bindung rechts eine η^3 -Bindungssituation zwischen dem Metall und dem Aromaten

Als drittes Konformer wird eine Spezies gefunden, die keine Wasserstoffbrückenbindung enthält und deren Bindung zwischen dem Zentralteilchen und dem Arylrest ebenfalls eher als η^6 -Bindung angesehen werden kann.

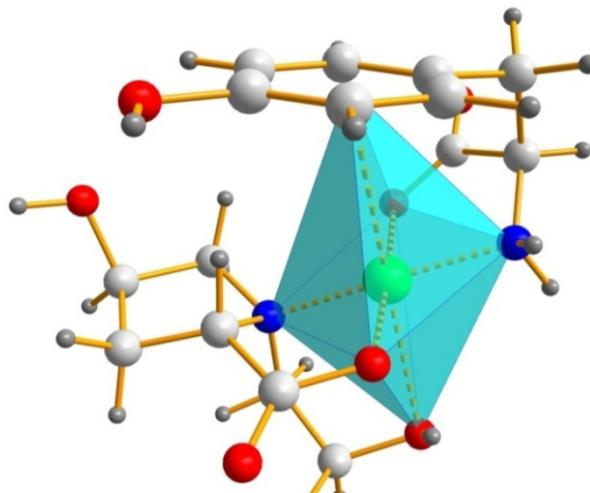


Abbildung 75: (*R*)-Tyrosinat als Selektand in einem charge-transfer-Komplex, der Aromat ist η^6 -gebunden.

Ebenfalls gefunden wird ein Satz von zwei rotameren Strukturen, die eine elektrostatische Interaktion aufweisen. Bei diesen Strukturen liegt der H- π -Abstand bei 2.71 Å.

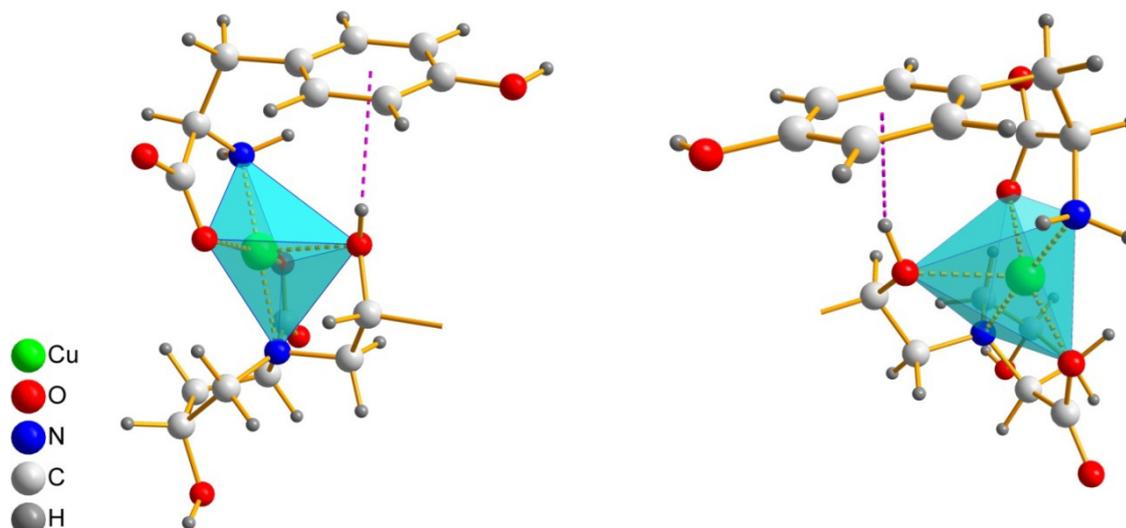


Abbildung 76: Zwei diastereomere Mischkomplexe mit elektrostatischer Wechselwirkung.

Beurteilung der Retentionsreihenfolge

Die chirale Selektivität liegt mit 1.14 im unteren Bereich der Skala für die experimentell untersuchten und berechneten Substrate. Der Vergleich der aufgefundenen energieärmsten Komplexe für die (*R*)- und (*S*)-Form des Tyrosinats gibt dies richtig wieder. Eine korrekte Vorhersage ist somit möglich, auch fügt sich der Bildungsenthalpieunterschied $\Delta\Delta G$ der beiden energieärmsten Spezies mit 2.3 kJ/mol gut in die Reihe der untersuchten Analyten ein.

3.3.11 Modellierung der Mischkomplexe des (*S*)/(*R*)-4-Aminophenylalaninats mit dem chiralen C_{12} -Selektor

Genauso wie im Falle des Tyrosins als Substrataminosäure, weist das (*S*)/(*R*)-4-Aminophenylalaninat einen dritten die Enantioselektion beeinflussenden Torsionswinkel auf. Die Aminogruppe in *para*-Stellung dieses Substratmoleküls liegt nicht koplanar in der Ebene des aromatischen Systems wie beim Nitroderivat, sondern durch leichte Abwinkelung der Bindungen am Stickstoffatom entstehen eine Ober- und eine Unterseite dieser Gruppierung. Bei der konformativen Untersuchung sowohl des freien Analyten als auch der aufgebauten Mischkomplexe wird dies durch Permutation des entsprechenden dritten Diederwinkels in Analogie zum Tyrosinats berücksichtigt. Die Selektivität für das Enantiomerenpaar des 4-Aminophenylalanins liegt mit einem Wert von $\alpha = 1.42$ deutlich über derjenigen des underivatisierten

Phenylalanins dieser α -Aminosäure. Eine quantenchemische Analyse der Mischkomplexe kann womöglich zur Klärung dieser experimentellen Beobachtung beitragen. Die Arylgruppe ist durch den positiven mesomeren Effekt (+M-Effekt) der Aminogruppe elektronenreicher und kann somit durch Interaktionen des ausgedehnten π -Elektronensystems mit Elektronen akzeptierenden Funktionen ein verändertes Koordinationsverhalten an das Übergangsmetallzentrum bewirken. Ferner steht die Aminogruppe möglicherweise bereit, weitere Wechselwirkungen mit ihrer chiralen Umgebung einzugehen, was ebenfalls für die Erklärung einer weitaus größeren Selektivität in Betracht kommt. Das bisherige Schema der Untersuchung wurde ohne Veränderungen beibehalten und zunächst eine konformative Analyse des isolierten Analyten durchgeführt.

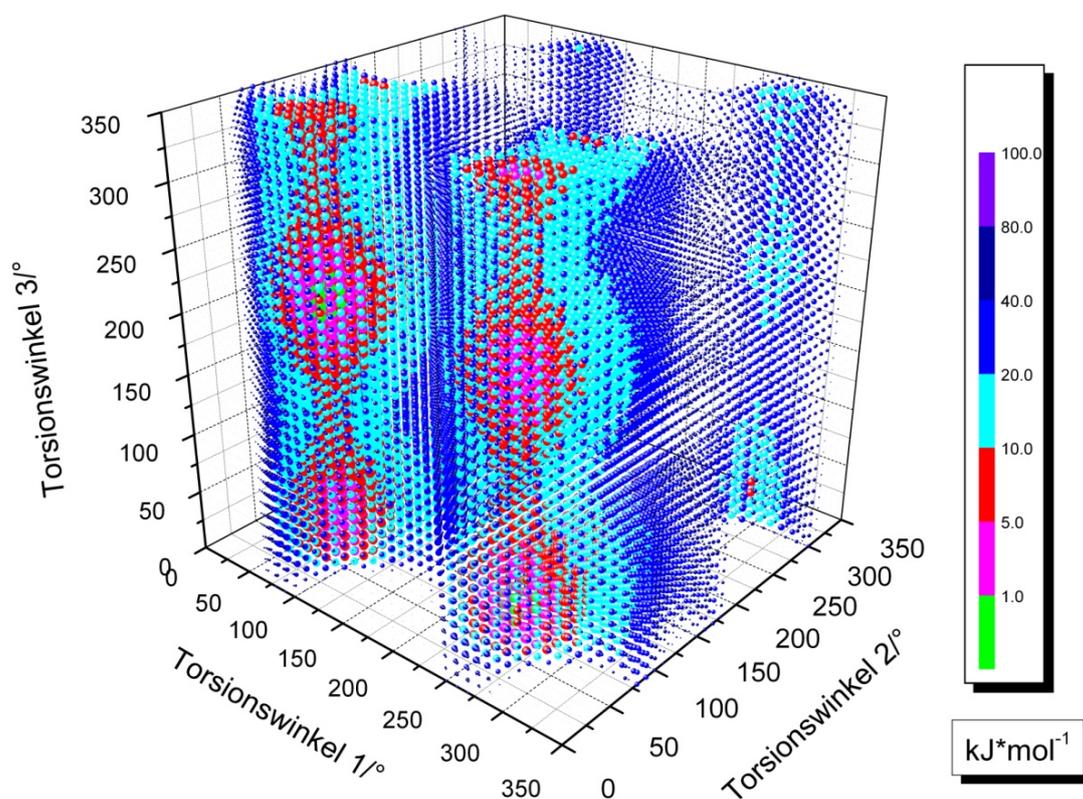


Abbildung 77: Das Diagramm zeigt die potenzielle Energie des Analyten 4-Aminophenylalaninat in Abhängigkeit der untersuchten Diederwinkel.

Bei der Untersuchung des Koformationsraums des Substrataminosäureanions werden 10 Konformere mit hinreichend geringer potenzieller Energie zur Optimierung gefunden. Zwei stabile Geometrien mit ähnlichen Eigenschaften wie

die zuvor gefundenen, werden erhalten. Ein Konformer zeigt eine getreckte Konformation in Bezug auf das Aminosäuregrundgerüst, das andere eine schwache H-Brücke zwischen einem Wasserstoffatom des Phenylrings und der Carboxylatgruppe.

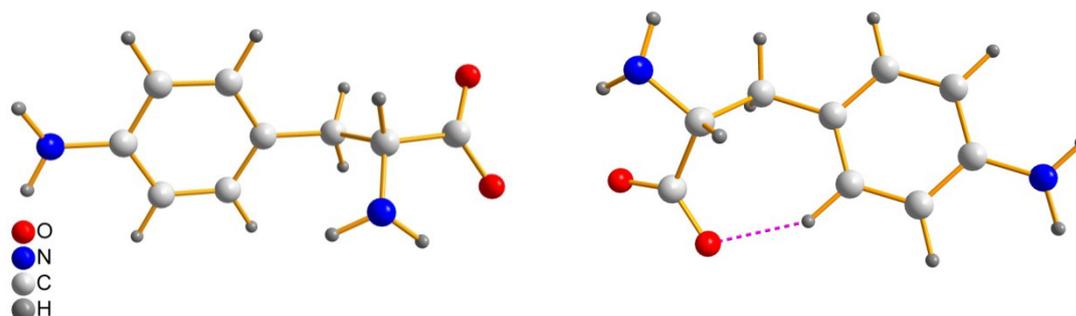


Abbildung 78: Die Minimumkonformere des Eluenten (S)/(R)-4-Aminophenylalaninat

Die Spezies rechts ist um 1.8 kJ/mol weniger stabil als jene ohne die intermolekulare Wechselwirkung. Damit fällt erwartungsgemäß der Energiegewinn für diese Interaktion aufgrund des elektronenreicheren aromatischen Systems im Vergleich zu den vorher untersuchten Analyten am geringsten aus. Im Zusammenspiel mit dem Selektor lassen sich hierdurch jedoch intensivere Wechselwirkungen erwarten. Die Auswirkungen der asymmetrischen Umgebung des chiralen Selektors auf die konformative Ausrichtung des Substrats wird im Folgenden geklärt.

Untersuchung der Mischkomplexe des (S)/(R)-4-Aminophenylalaninats mit dem chiralen Selektor

Auch bei diesem Beispiel fallen sämtliche Symmetrien der Rotamere durch die Anwesenheit des *para*-ständigen Aminosubstituenten weg. Durch die Abwinkelung der Bindungen am Aminostickstoffatom weist der Arylrest zwei unterscheidbare Seiten auf. Es ist daher notwendig, um die Konsistenz zur entwickelten Methode zu erhalten, alle 46656 möglichen Konformationsisomere für jedes der Enantiomere zu testen. Eine Einsparung von Konformeren ist wieder durch die Rotationssymmetrie der Phenylgruppe möglich, welche zu einer Halbierung der Möglichkeiten führt.

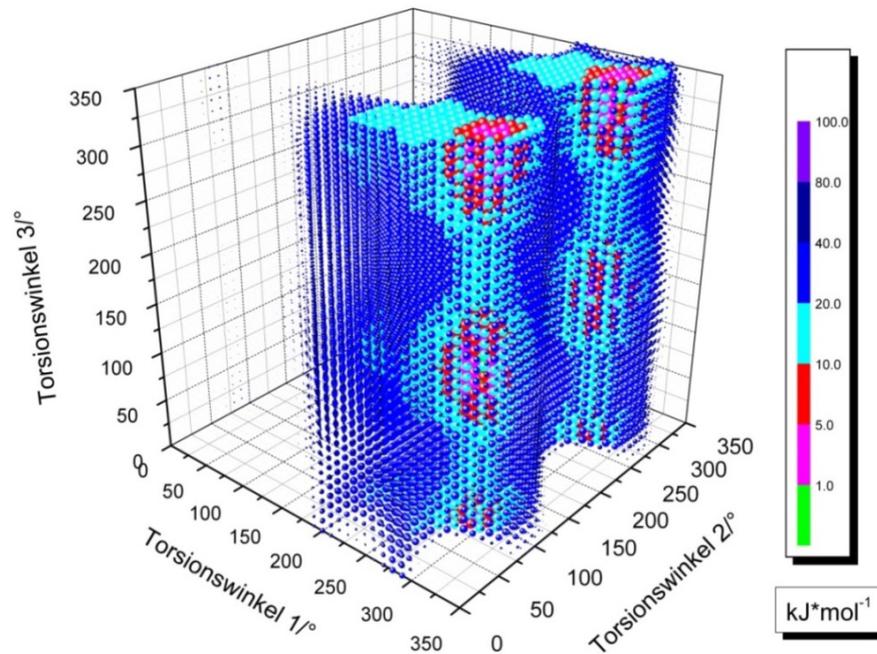


Abbildung 79: Eine konformative Analyse der Analyt-Selektor-Komplexe; sie bezieht sich auf das Anion der Substrataminosäure (S)-4-Aminophenylalanin

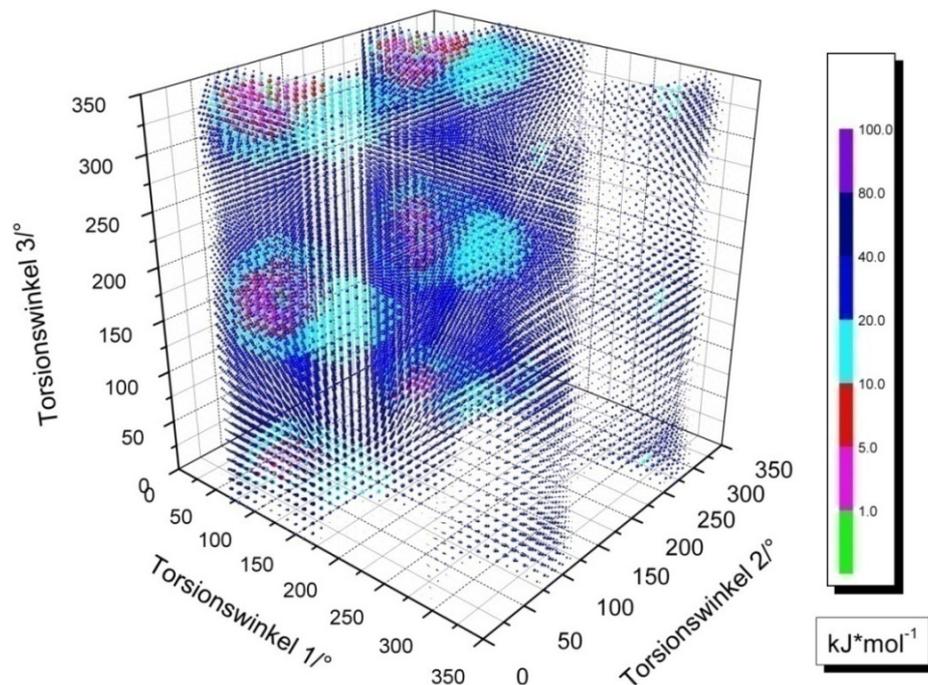


Abbildung 80: Die Energie der erzeugten Startgeometrien für den Mischkomplex aus dem Selektor und dem Anion des (R)-4-Aminophenylalanins als Funktionswert der drei für die enantioselektive Bindung relevanten Torsionswinkel.

Die Mischkomplexe aus dem chiralen Selektor und (S)-4-Aminophenylalanin

Das Energiehyperflächendiagramm in Abbildung 79 für (S)-Aminophenylalanin zeigt vier Bereiche einer Ansammlung von Strukturen niedriger Energie. Die

energieärmste Konformation tritt bei der Torsionswinkelkombination $310^\circ/100^\circ/260^\circ$ ($T_1/T_2/T_3$) auf. Eine Optimierung dieser und sieben weiterer hinreichend energieärmer Geometrien führt zu zwei Minimumkonformeren, welche jenen die für das isolierte Anayltaminosäureanion gefunden wurden nahe kommen.

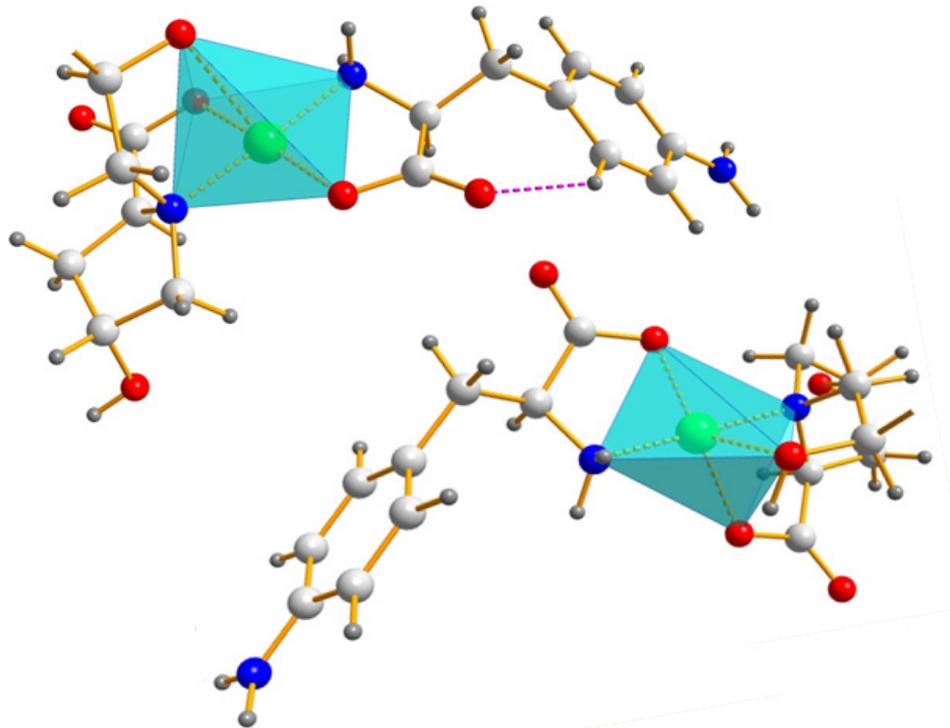


Abbildung 81: (S)-4-Aminophenylalaninat als komplexierter Analyt.

Die Struktur im oberen Teil der vorangegangenen Abbildung weist einen intramolekularen Kontakt auf, der vergleichbar mit jenem im isolierten Analytmolekül ist. Die untere Struktur ist dennoch auch ohne zusätzliche stabilisierende Kontakte um einen Betrag von 10.5 kJ/mol energieärmer. Sie wird daher zur Berechnung der relativen Stabilität verwendet. Im Vergleich aller untersuchten (S)-konfigurierten Analyten hat diese H-Brücke den geringsten stabilisierenden Effekt. Die Aminogruppe sorgt durch ihren positiven mesomeren Effekt für eine Ladungsanreicherung im Aromaten und schwächt somit die Neigung der Wasserstoffatome Kontakte mit Elektronendonoren herzustellen.

Die Mischkomplexstrukturen des (R)-4-Aminophenylalaninats mit dem chiralen Selektor

Beim Abrastern der möglichen Eingabestrukturen für das rechtshändige Analytmolekül werden zwölf hinreichend energiearme (<1kJ/mol) Konformere gefunden. Sie sind zur vollständigen Minimierung unter Einbeziehung der Lösemittelumgebung geeignet. Es können so fünf voneinander unabhängige Konformere erhalten werden. Die ersten beiden in der folgenden Abbildung fügen sich in die Reihe der zuvor untersuchten Analyten ein. Es tritt eine Konformation auf, die ein gestrecktes Aminosäurerückgrat aufweist (in der Abbildung links). Eine zweite Struktur ist stabilisiert über eine schwache intermolekulare H-Brücke.

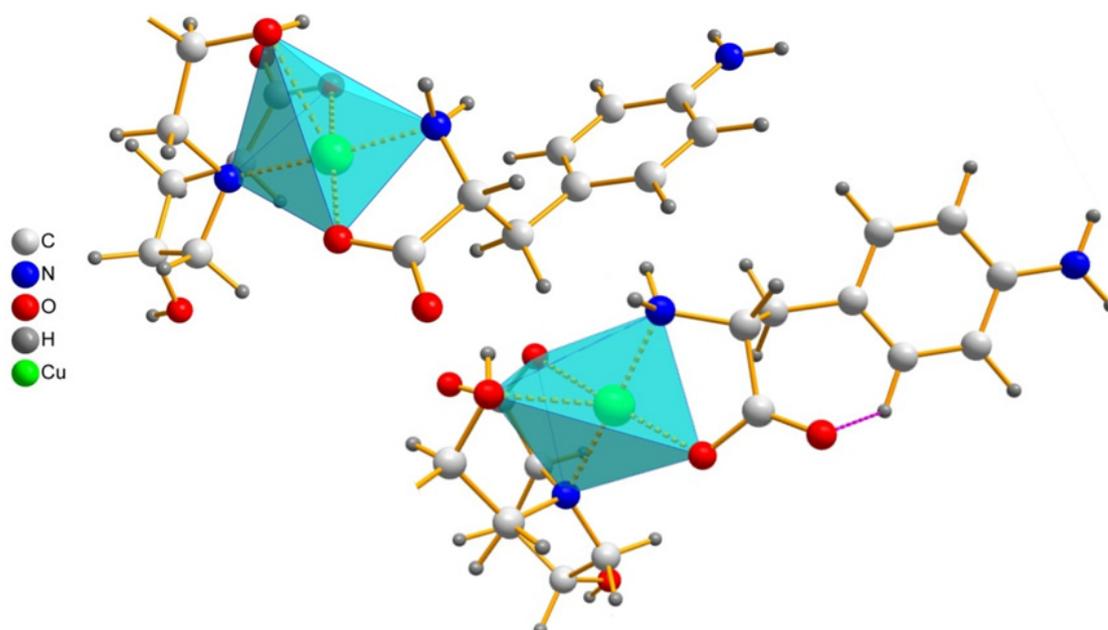


Abbildung 82: Zwei Minimumstrukturen für das (R)-4-Aminophenylalanin.

Es treten bei den gefundenen Mischkomplexstrukturen für das hier untersuchte rechtshändige Enantiomer erneut koordinationsisomere Strukturen mit Cu^{II}- π -Bindungen auf (folgende Abbildung).

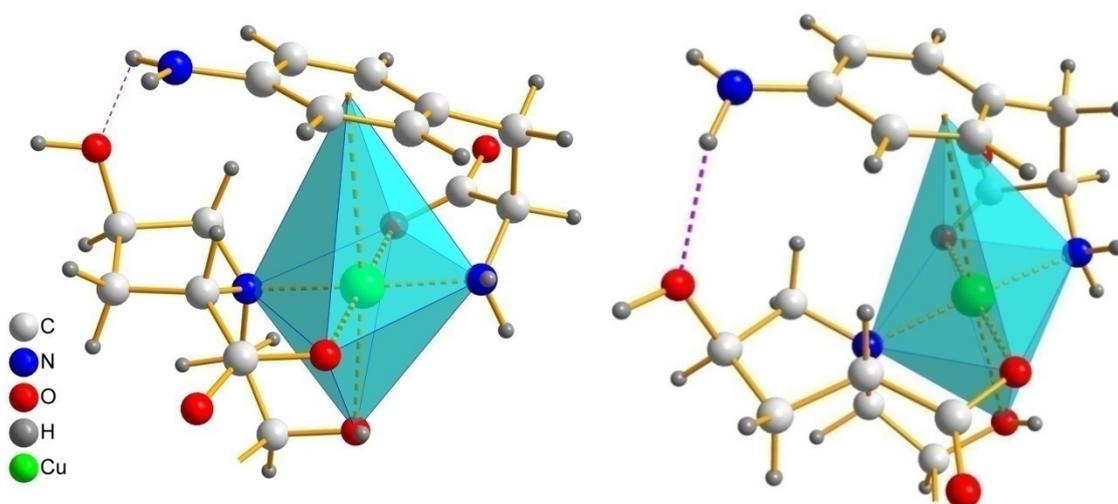


Abbildung 83: Zwei Komplexe mit unterschiedlichem Bindungsmodus für die Cu^{II}-π-Bindung

Deutlich zu erkennen ist im direkten Vergleich der beiden Konformationsisomere eine η^6 -Bindung in der linken Abbildung, wohingegen die Bindungsverhältnisse im Isomer auf der rechten Seite besser durch eine η^3 -Bindungssituation beschrieben werden kann. Die beiden Verbindungen weisen ferner jeweils einen schwachen Kontakt zwischen den Aminogruppenwasserstoffatomen des Analyten und der Hydroxylgruppe des Selektors auf. Im Falle des η^6 -gebundenen Isomers findet man einen sehr großen Donor-Akzeptor-Abstand von 3.5 Å. Bei der η^3 -gebundenen Spezies hingegen fällt die Bindung mit einem D-A-Abstand von 2.7 Å erheblich kürzer aus. Das η^3 -Isomer ist daher um 7.3 kJ/mol stabiler, so dass sich vorsichtig ableiten lässt, dass die Wasserstoffbrücke durch einen höheren Energiegewinn den Verlust an Bindungsenergie beim Übergang von der η^6 - zur η^3 -Bindung überkompensiert. Die letzte Struktur die man für das (*R*)-4-Aminophenylalaninat als Komponente im Selektor-Selektand-Mischkomplex auffindet, weist eine erneut eine bindende Wechselwirkung zwischen dem π-Elektronensystem der Arylgruppe und dem Proton der Hydroxylgruppe der Seitenkette des Selektors auf.

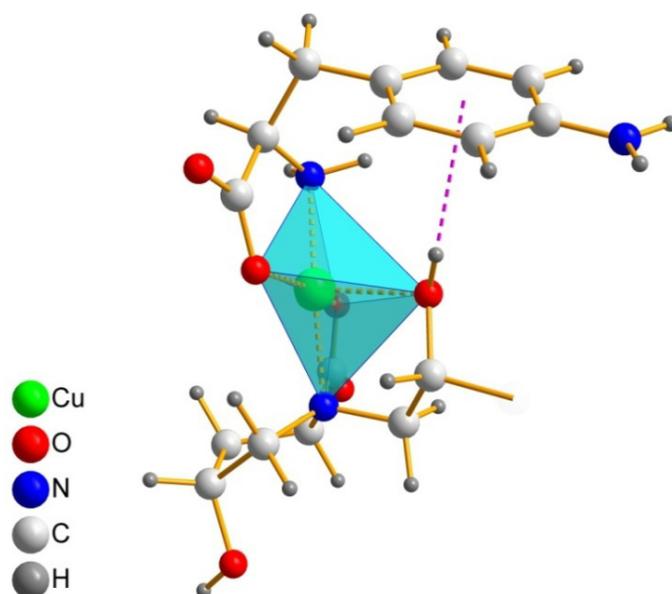


Abbildung 84: Eine Minimumstruktur mit elektrostatischer Wechselwirkung zwischen Analyt-Ligand und Selektor-Ligand

Beurteilung der Retentionsreihenfolge

Die Energiedifferenz zwischen den beiden stabilsten Komplexen für diesen Analyten fügt sich gut in die Reihe der Werte für die zuvor behandelten Beispiele ein. Die chirale Selektivität von 1.4 wird mit einer rechnerischen Energiedifferenz von 4.18 kJ/mol mit Rückblick auf die zuvor behandelten Eluenten gut abgebildet.

3.4 Ergebnisse der computerchemischen Untersuchungen im Überblick

Es zeigt sich bei der durchgeführten computerchemischen Analyse, dass die Retentionsreihenfolge der untersuchten Substrate mit Hilfe der angewandten Methodik richtig nachvollzogen werden kann. Mit Abstrichen, welche auf die erreichbare Genauigkeit der Rechenmethoden sowie die vereinfachte Modellvorstellung vom chiralen Unterscheidungsprozess zurückgeführt werden können, ist es auch möglich, quantitative Trends im Retentionsverhalten nachzuvollziehen. Die berechnete Enthalpiedifferenz $\Delta\Delta G$ korreliert mit der messbaren chiralen Selektivität, wie folgende Aufstellung zeigt.

Tabelle 10: Gemessene und berechnete chirale Selektivitäten

Substrataminosäure	Selektivität α	$\Delta\Delta G_{\text{berechnet}}$ [kJ/mol]
Alanin	1.06	0.70
2-Fluorphenylalanin	1.11	0.50
Tyrosin	1.14	2.30
4-Nitrophenylalanin	1.17	4.90
Phenylalanin	1.20	1.81
4-Aminophenylalanin	1.42	4.18

Qualitativ lässt sich das Resultat der chromatographischen Trennung somit für alle Untersuchten Analyten stets korrekt vorhersagen. Eine graphische Auftragung der berechneten Enthalpiedifferenz als Funktionswert der logarithmierten chiralen Selektivität zeigt Schwächen auf beim quantitativen Zusammenhang dieser Größen, eine richtige Tendenz ist jedoch ablesbar.

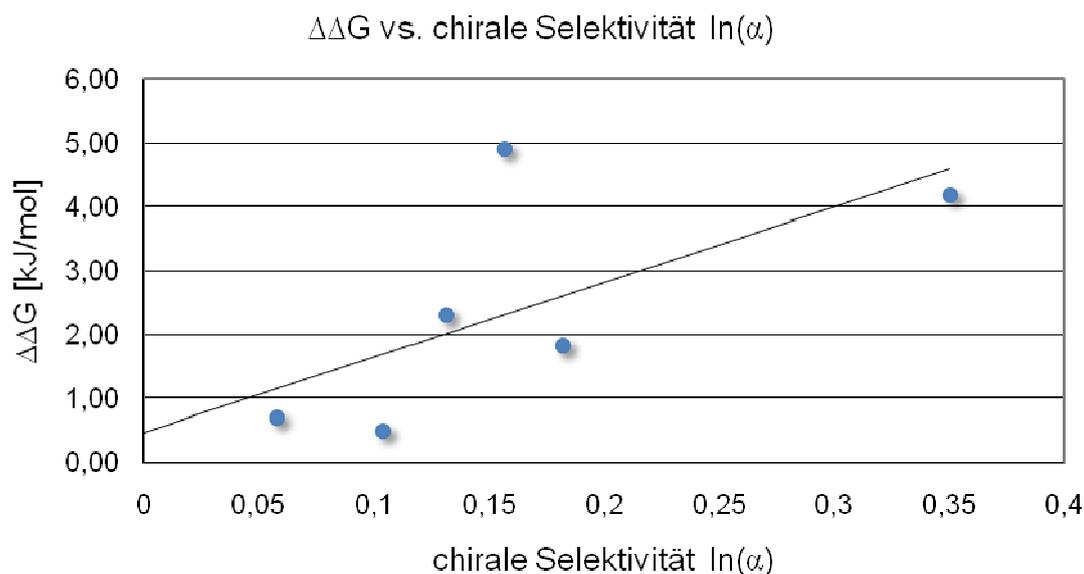


Abbildung 85: Die berechnete Enthalpiedifferenz als Funktionswert der logarithmierten chiralen Selektivität für die untersuchten Analyten

Aus der energieärmsten Struktur ohne Kupfer(II)- π -Interaktion und der stabilsten Struktur mit dieser bindenden Wechselwirkung lässt sich näherungsweise eine Kupfer(II)- π -Bindungsenergie bestimmen^[164]. Diese für die Gasphase berechnete

Wechselwirkungsenergie des aromatischen Systems mit dem Metallzentrum zeigt einen Abwärtstrend hin zu kleinerer Selektivität.

Tabelle 11: Ausgewählte Strukturparameter der Cu^{II}-Aren-Komplexe

Substrat	Selektivität	Cu...(C ₆ -Ebene) [Å]	Energie (Cu ^{II} -π) [kJ/mol]
Cu ^{II} [NH ₂ C ₉ H ₉ NO ₂][Sel]	1.42	3.39	16.5
Cu ^{II} [C ₉ H ₁₀ NO ₂][Sel]	1.20	3.48	12.6
Cu ^{II} [NO ₂ C ₉ H ₉ NO ₂][Sel]	1.17	3.46	9.3
Cu ^{II} [HOC ₉ H ₉ NO ₂][Sel]	1.14	3.42	11.5
Cu ^{II} [FC ₉ H ₉ NO ₂][Sel]	1.11	3.47	5.5

Der Abstand der Ringebene des Aromaten zum Übergangsmetallzentrum lässt vom Eluenten höchster chiraler Selektivität hin zu jenem mit kleinster gemessener Selektivität hingegen keinen klaren Trend erkennen. Die Intensität dieser Kupfer(II)-π-Wechselwirkung scheint mit für das Ausmaß der stereochemischen Trennleistung entscheidend zu sein. In der folgenden Aufstellung finden sich in kompakter Form alle elektronischen Grundzustandssummen der aufgefunden Konformere.

Hauptteil

Tabelle 12: Anzahl generierter Startgeometrien, gefilterte energiearme Strukturen und gefundene voneinander unabhängige Geometrien

Substartverbindung	Konformerenbibliothek [Anzahl]	E_{re} <1	[kJ/mol] <15	unabh. Konformere (mit $\text{Nimag}^*=0$) [Anzahl]
(R)-Alanin	15		15	1
(R)-2-Fluorphenylalanin	1296		25	6
(R)-Tyrosin	46656	24		9
(R)-4-Nitrophenylalanin	1296		84	4
(R)-Phenylalanin	1296		66	4
(R)-4-Aminophenylalanin	46656	12		5
(S)-Alanin	15		15	1
(S)-2-Fluorphenylalanin	1296		6	4
(S)-Tyrosin	46656	7		4
(S)-4-Nitrophenylalanin	1296		54	2
(S)-Phenylalanin	1296		43	2
(S)-4-Aminophenylalanin	46656	8		2

*Number of Imaginary Frequencies: Gibt die Anzahl der Normalkoordinaten an bezüglich derer die Potenzialhyperfläche ein Maximum aufweist (Ordnung eines Sattelpunktes auf der Potenzialhyperfläche)

Tabelle 13: Elektronische Grundzustandssummen der detektierten Minimumskonformere zur Beurteilung der chiralen Selektivität

Substratverbindung	Knf. 1	Knf. 2	Knf. 3	Knf. 4	Knf. 5	Knf. 6	Knf. 7	Knf. 8	Knf. 9
(R)-Alanin	-1541.961671								
(R)-2-Fluorphenylalanin	-1872.203382	-1872.195863	-1872.202936	-1872.200098	-1872.222517	-1872.214997			
(R)-Tyrosin	-1848.173508	-1848.168162	-1848.170865	-1848.168061	-1848.168453	-1848.189873	-1848.182353	-1848.162562	-1848.162132
(R)-4-Nitrophenylalanin	-1977.428704	-1977.426780	-1977.447399	-1977.422805					
(R)-Phenylalanin	-1772.955548	-1772.956329	-1772.977495	-1772.994475					
(R)-4-Aminophenylalanin	-1828.308945	-1828.306172	-1828.308722	-1828.330393	-1828.301673				
(S)-Alanin	-1541.961329								
(S)-2-Fluorphenylalanin	-1872.203190	-1872.200972	-1872.199548	-1872.193376					
(S)-Tyrosin	-1848.167287	-1848.167288	-1848.163822	-1848.164498					
(S)-4-Nitrophenylalanin	-1977.426837	-1977.425537							
(S)-Phenylalanin	-1772.955638	-1772.951998							
(S)-4-Aminophenylalanin	-1828.307351	-1828.303361							

4 Ergebnisse physikochemischer Untersuchungen

4.1 Pulverdiffraktometrische Untersuchung von Mischkomplexen aus dem chiralen C₁₂-Selektor und ausgewählten Analyten

Durch die strukturanalytische Untersuchung des Bis(selektor)komplexes konnten detailreiche Einblicke in die grundsätzliche Koordinationschemie des C₁₂-Selektors gewonnen werden. Weitere Erkenntnisse zum Prozess der chiralen Selektion des untersuchten Systems würden die Kristallstrukturen von Mischkomplexen aus dem Selektor und verschiedenen Analyten erbringen. Den genauen Einfluss struktureller Merkmale solcher Selektor-Substrat-Komplexe zu kennen wäre hilfreich, den chiralen Erkennungsprozess auf molekularer Ebene zu beschreiben. Aus diesem Grund wurden parallel zur Durchführung der computerchemischen Untersuchungen zahlreiche Versuche unternommen, solche Komplexe zu kristallisieren. Es ist bislang nicht möglich, kristallines Material von solchen Selektor-Substrat-Komplexen in einer für Einkristalluntersuchungen geeigneten Qualität zu erhalten. Die Bildung der Mischkomplexe steht stets in Konkurrenz zur Bildung des Bis(selektor)komplexes. Aus Lösungen, welche bei einem pH-Wert von 8.5 gepuffert sind, kann jedoch mikrokristallines Material solcher Substanzen erhalten werden. Diese Proben lassen sich mit Hilfe der Pulverdiffraktometrie charakterisieren. Die aufgenommenen Pulverdiffraktogramme zeigen aufgrund signifikant unterschiedlicher Peaklagen, dass es sich um jeweils andere Phasen handelt. Die vergleichsweise geringe Halbwertsbreite der entsprechenden Reflexe belegt im Prinzip hohe kristalline Ordnung des Materials. Die folgende Abbildung zeigt das Diffraktogramm des Bis(selektor)komplexes zum späteren Vergleich mit Pulverdiffraktogrammen von Selektor-Substrat-Komplexen.

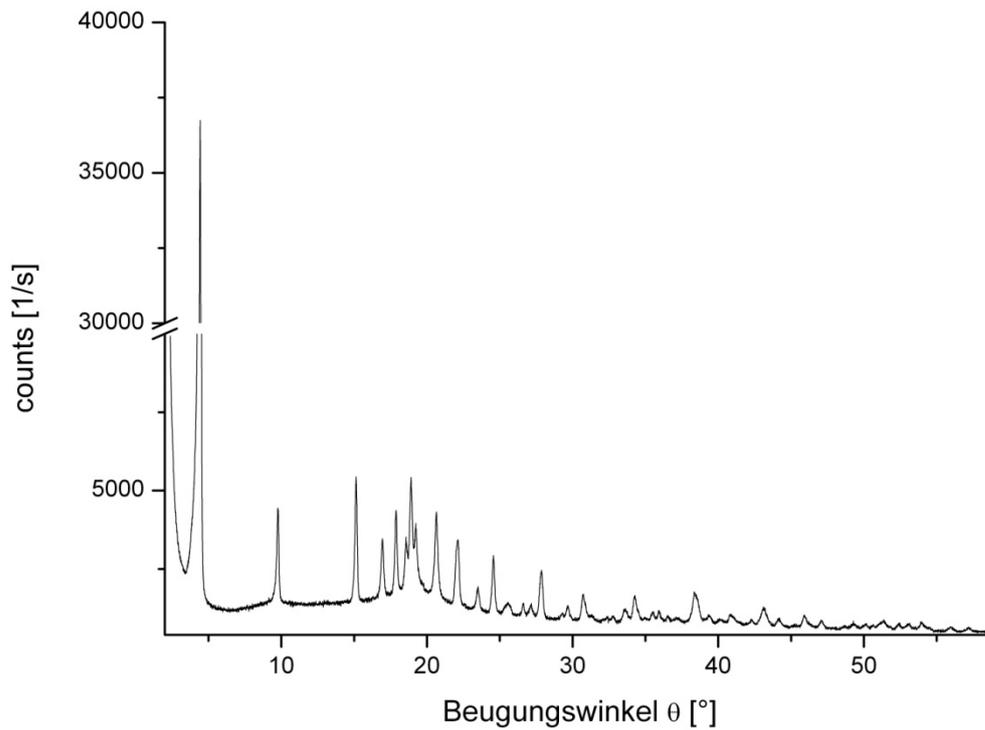


Abbildung 86: Ein Pulverdiffraktogramm des Bis(selektor)komplexes

Es wurden die Diffraktogramme der zuvor computerchemische untersuchten Mischkomplexen aufgenommen. Die folgenden Abbildungen zeigen jeweils die Diffraktogramme der Mischkomplexe mit dem Analyten in der (*S*)-Konfiguration (rot) im Vergleich zu den Komplexen mit den Analyten in der (*R*)-Konfiguration (blau).

Hauptteil

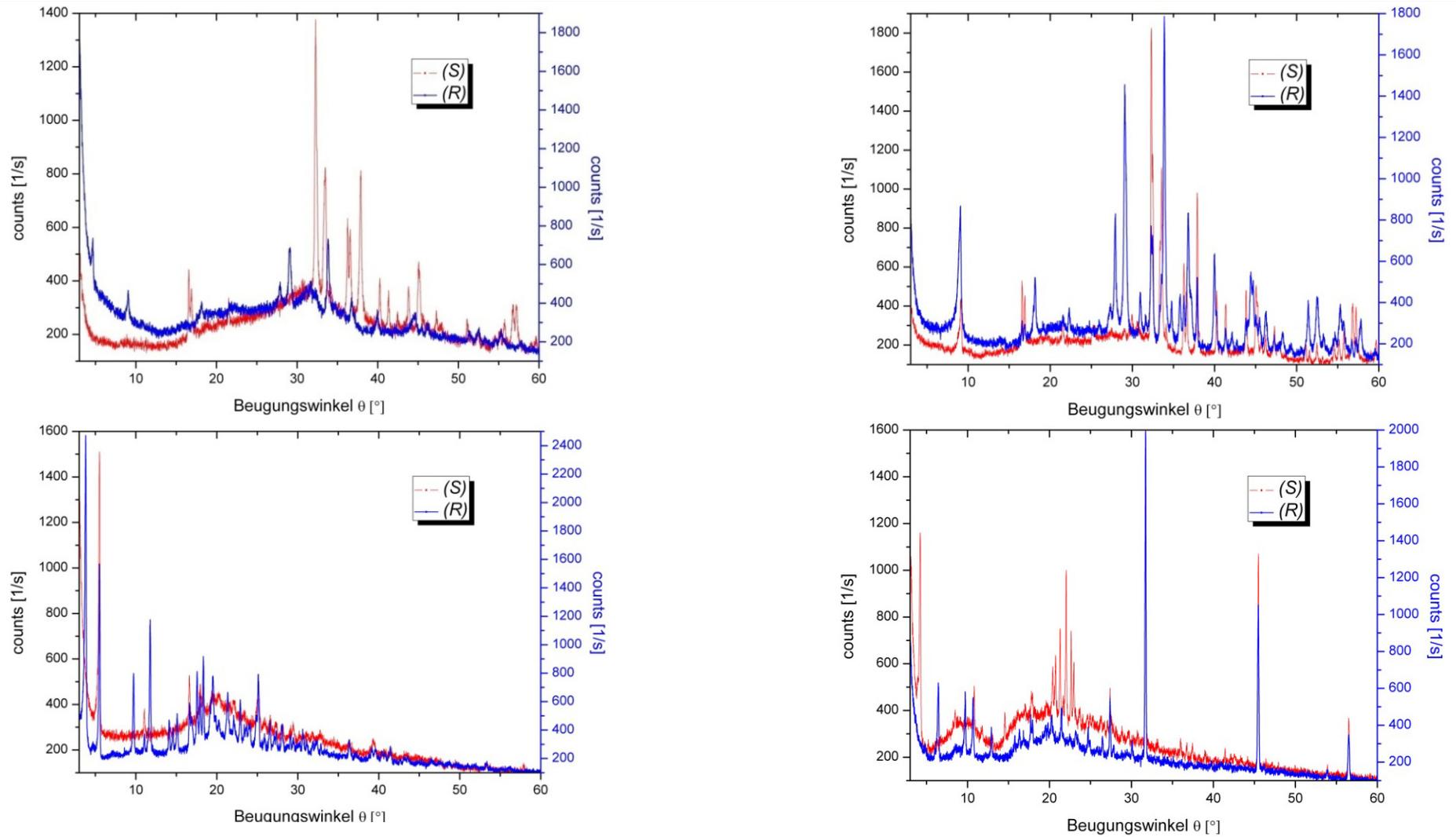


Abbildung 87: Die Pulverdiffraktogramme der Mischkomplexe mit den Substrataminosäuren. Im Uhrzeigersinn: (R/S)-Phenylalanin, (R/S)-2-Fluorphenylalanin, (R/S)-4-Aminophenylalanin, (R/S)-Tyrosin.

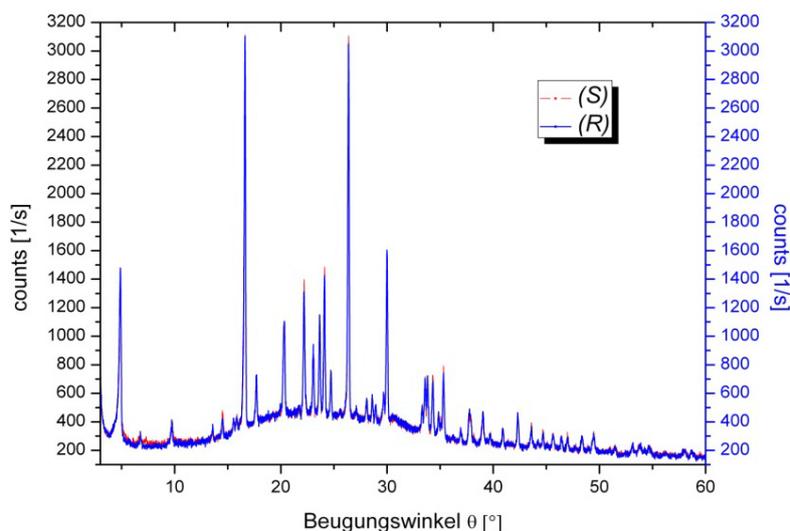


Abbildung 88: Das Pulverdiffraktogramm des Cu-Komplexes von (S/R)-Nitrophenylalanin mit dem Selektor.

Die Diffraktogramme der untersuchten Substanzpaare lassen jeweils unterschiedliche kristalline Phasen für die beiden Analyt-Enantiomere als Liganden in den Selektor/Analyt-Komplexen erkennen. Eine Ausnahme bilden die Mischkristallisate des (S/R)-4-Nitrophenylalanins bzw. des (S/R)-Alanins mit dem chiralen Selektor, es lassen sich keine Unterschiede im Pulverdiffraktogramm feststellen. Vermutlich kristallisieren der stabile Bis(selektor)komplex und der Kupfer(II)-Komplex des jeweiligen Analyten nebeneinander aus.

4.2 Hildebrand-Benesi-Plots

Um das Verständnis der Wirkungsweise des zuvor struktur- und computerchemisch untersuchten chiralen Selektors weiter zu vertiefen, erscheinen weitere Untersuchungen zur Thermodynamik der Enantioseparation sinnvoll. Daher werden Bildungskonstanten von Mischkomplexen unter Einsatz der Methode von Hildebrand und Benesi^[166] bestimmt. Eine Lösung aus zwei Äquivalenten des chiralen Selektors und einem Äquivalent Cu^{2+} hat eine blaue Farbe. Sie weist bei 580 nm ein Absorptionsmaximum auf.

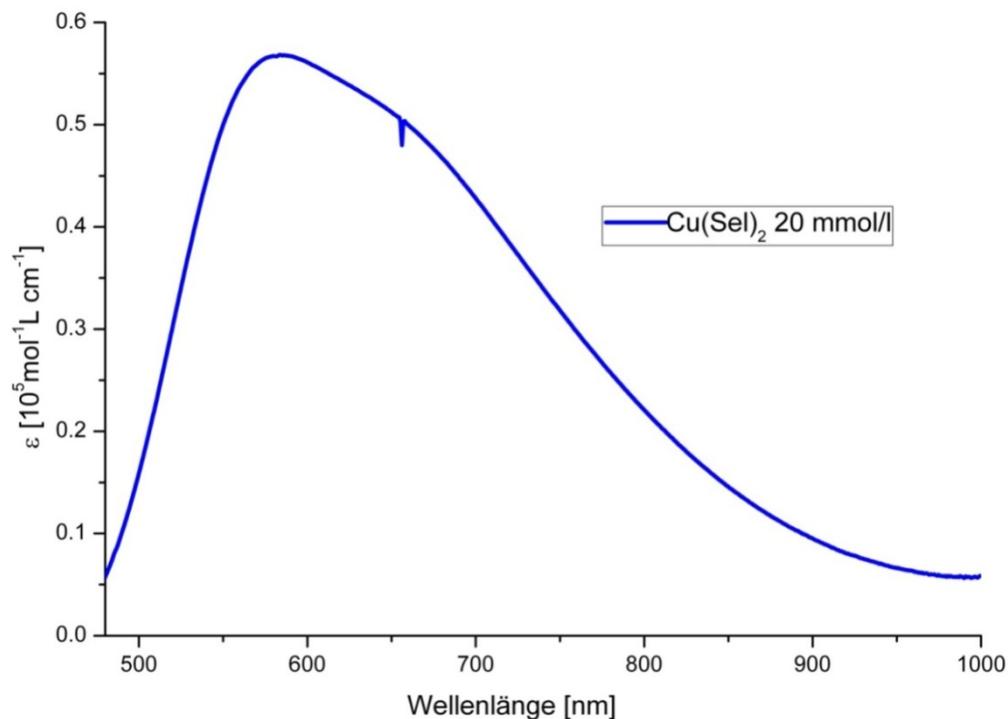


Abbildung 89: UV/Vis-Spektrum einer methanolischen Lösung des Bis(selektor)komplexes;
 ${}^\circ\text{Cu(Sel)}_2$ 20mmol/L.

Aus einer Konzentrationreihe lässt sich der molare Extinktionskoeffizient dieses Bis(selektor)komplexes bei 580 nm zu $54.25 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ bestimmen. Bei sukzessiver Zugabe eines der untersuchten Analyten zeigt sich eine deutliche Abnahme der Absorption in diesem Bereich, wohingegen die optische Dichte im Bereich von 750 nm stark zunimmt. Die Absorptionsbanden des Bis(selektor)komplexes und der Mischkomplexe überlappen zwar, jedoch lässt sich die Absorption des Selektor-Substrat-Adukts durch entsprechende Differenzspektren ermitteln. Unter der Annahme, dass die Gesamtkonzentration an gebildeten Mischkomplexen stets klein ist gegenüber des Bis(selektor)komplexes kann dessen Spektrum vom Gesamtspektrum abgezogen werden. Man erhält das UV/Vis-Spektrum der Mischkomplexe.

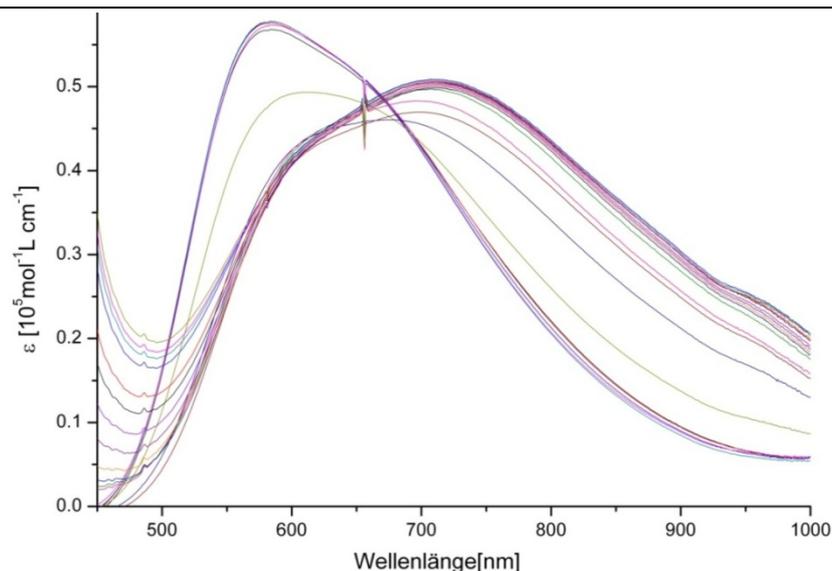


Abbildung 90: Durch sukzessive Zugabe eines Selektanden nimmt die Absorption des Bis(selektor)komplexes bei 580 nm ab, die des entsprechenden Mischkomplexes bei ca. 750nm nimmt zu.

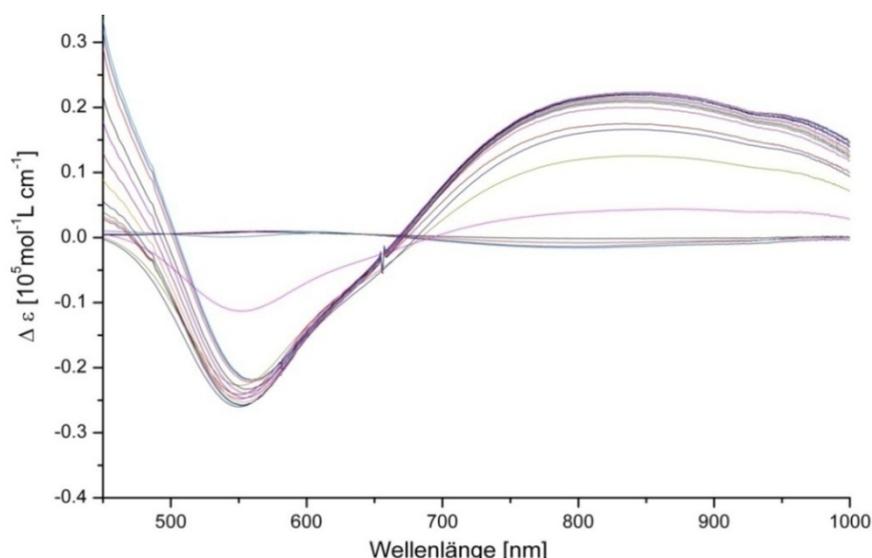


Abbildung 91: Das Differenzspektrum eines Mischkomplexes.

Die Spektren der freien Komponenten zeigen im Bereich von 500-1000nm keine Absorption, daher stammt die optische Dichte im Bereich von 750 nm allein von den fraglichen Mischkomplexen. Es werden im Folgenden die Hildebrand-Benesi-Plots der zuvor struktur- und computerchemisch behandelten Selektanden präsentiert. Eine Sonderstellung kommt dabei dem Alanin als Analyt zu, es kann keine auswertbaren Unterschiede erzeugen. Vermutlich ist die Neigung zur Bildung von Mischkomplexen zu gering, was auch durch die geringe chirale Selektivität zum Ausdruck kommt.

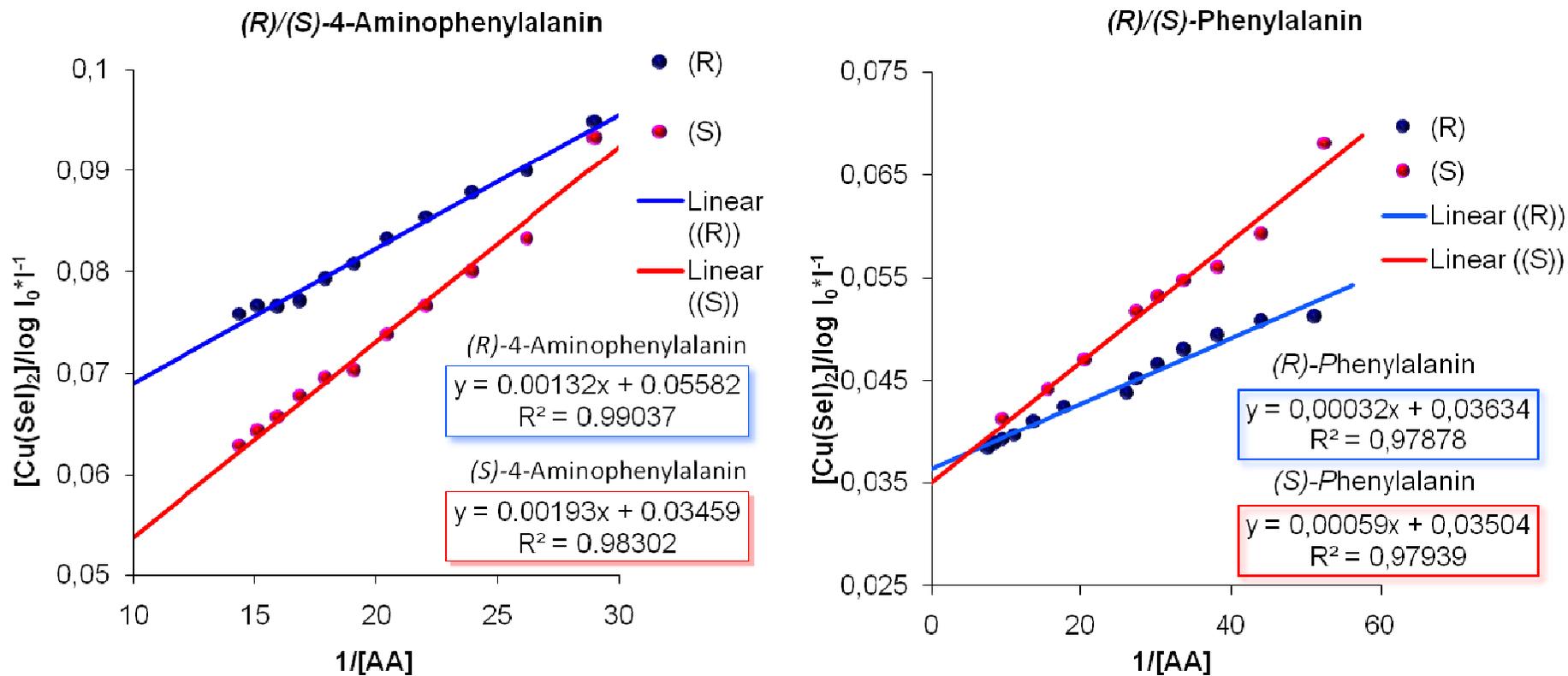


Abbildung 92: Die Hildebrand-Benesi-Plots von (R)/(S)-4-Aminophenylalanin (links) und (R)/(S)-Phenylalanin (rechts).

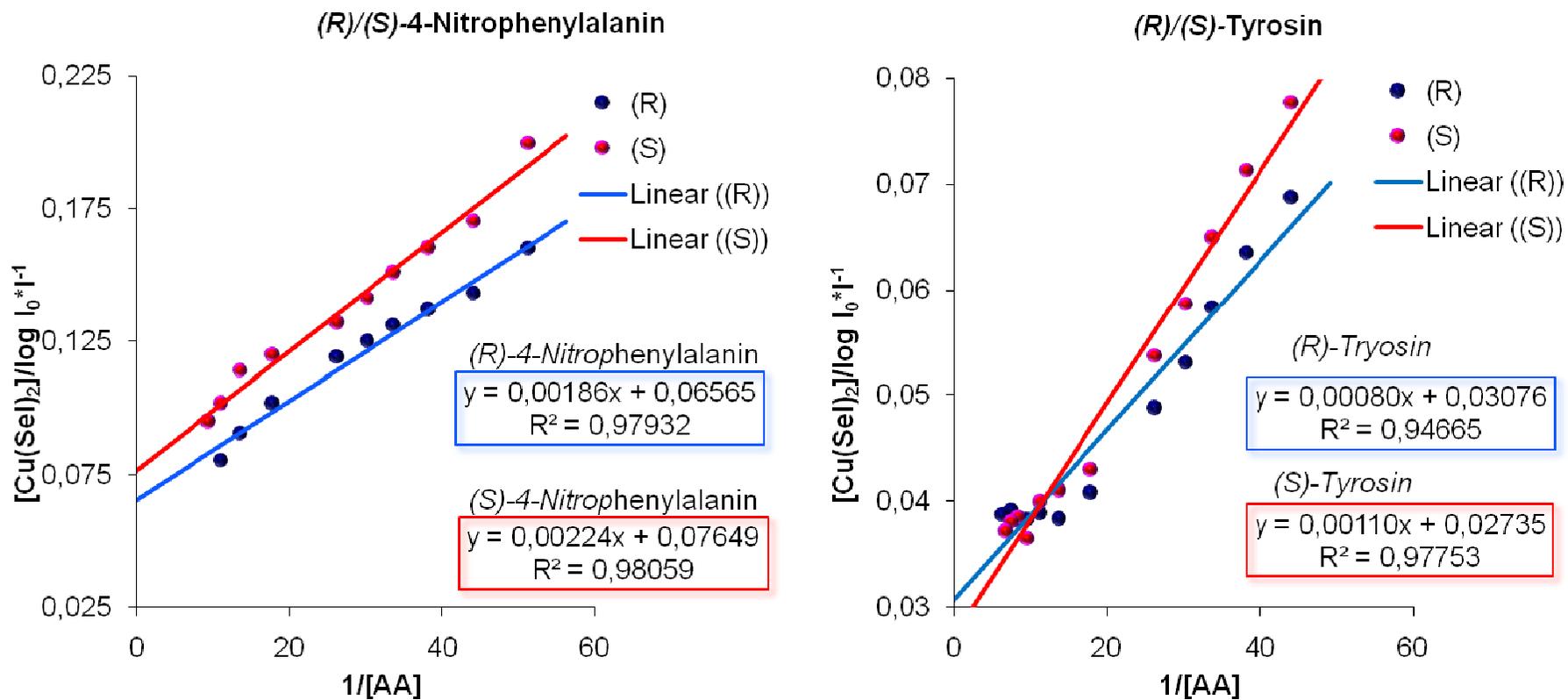


Abbildung 93: Die linearisierten Hildebrand-Benesi-Plots von (R)/(S)-4-Nitrophenylalanin (links) und (R)/(S)-Tyrosin (rechts)

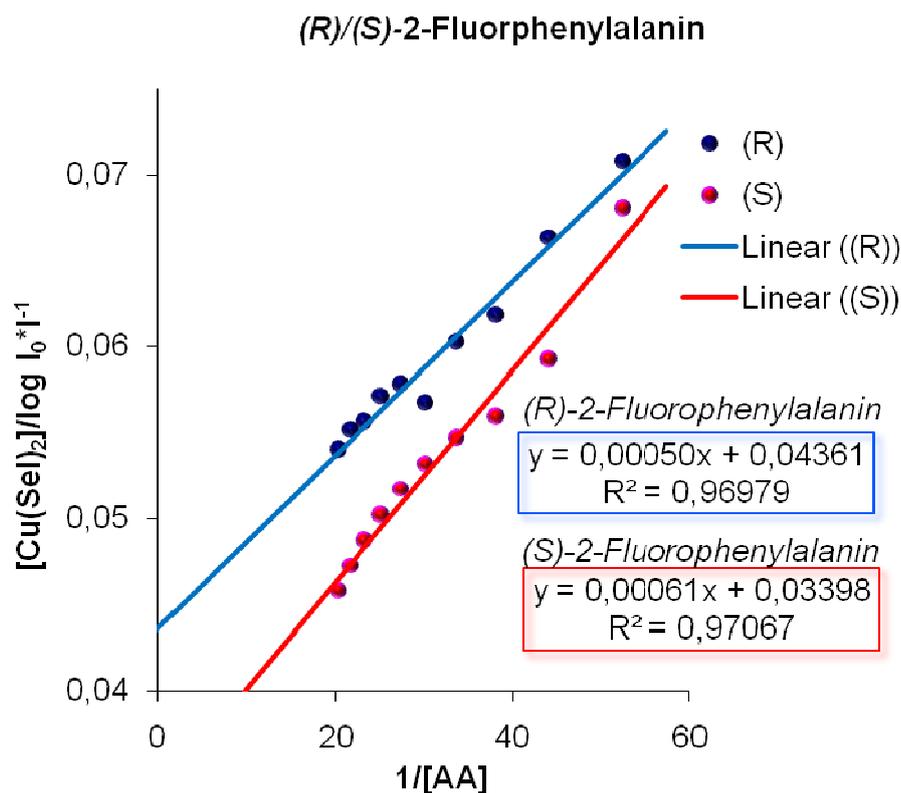


Abbildung 94: Die Auftragung für (R)/(S)-2-Fluorphenylalanin als Hildebrand-Benesi-Plot.

Für alle Selektanden außer (R)/(S)-Alanin lassen sich dann aus der Steigung der Graden der Hildebrand-Benesi-Plots die Bildungskonstanten bestimmen. Aus den Ordinatenabschnitten sind die molaren Extinktionskoeffizienten erhältlich. Die folgende Tabelle fasst diese ermittelbaren Größen zusammen.

Tabelle 14: Die Ergebnisse der Hildebrand-Benesi-Plots.

Substrat	$K_{(R)}$	$K_{(S)}$	$\epsilon_{900\text{nm}(R)}$	$\epsilon_{900\text{nm}(S)}$
	je [L/mol]		je [L/mol ⁻¹ ·cm ⁻¹]	
(R)/(S)-4-Aminophenylalanin	819.7	518.1	17.4	28.9
(R)/(S)-Phenylalanin	3030.3	1851.9	27.7	28.5
(R)/(S)-4-Nitrophenylalanin	537.6	446.4	15.2	13.1
(R)/(S)-Tyrosin	1219.5	909.1	33.4	36.6
(R)/(S)-2-Fluorphenylalanin	2000.0	1639.3	23.0	29.4

Die im chromatographischen Experiment ermittelten Retentionsreihenfolgen entsprechen den Ergebnissen bei der Bestimmung der Bildungskonstanten in Lösung. Die gefundenen molaren Extinktionskoeffizienten liegen im Bereich des Werts für den reinen Bis(selektor)komplex.

Tabelle 15: Die chromatographischen Kenngrößen der Selektanden

Substrat	Selektivität α	$\Delta\Delta G_{\text{chrom.}}$ [kJ/mol]	$\Delta\Delta G_{\text{HB}}$ [kJ/mol]
(R)/(S)-4-Aminophenylalanin	1.42	0.87	1.14
(R)/(S)-Phenylalanin	1.20	0.45	1.22
(R)/(S)-4-Nitrophenylalanin	1.17	0.39	0.46
(R)/(S)-Tyrosin	1.14	0.32	0.73
(R)/(S)-2-Fluorphenylalanin	1.11	0.26	0.49

Leider ist es nicht ohne weiteres möglich, die chirale Selektivität aus dem chromatographischen Experiment mit den Ergebnissen der Hildebrand-Benesi-Plots zu korrelieren. Es scheint einen deutlichen Unterschied zu machen, ob das System vollständig solvatisiert vorliegt oder an einer Oberfläche immobilisiert ist. Experimente, bei denen das Selektions-System an einer Silicageloberfläche fixiert ist, sollten deshalb für die weiteren Untersuchungen im Fokus stehen.

4.3 Immobilisierung des C_{12} -Selektors auf nanoskaligem Material

Es gibt zwei Fragestellungen die eine Immobilisierung der stereoselektiv wirksamen Substanz (2S,4R,2'R)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin an der Oberfläche eines Nanopartikels interessant machen.

- Es stellte sich im Laufe der Untersuchungen zur chiralen Selektion am vorliegendem System als unmöglich möglich heraus, auf üblichem amorphem Trägermaterial für den Selektor auf spektroskopischen Wegen Informationen über den Trennmechanismus zu erhalten. Dieser Umstand ist hauptsächlich auf die geringe Menge an fraglichen Spezies an der Oberfläche eines amorph-porösen Silicagels zurückzuführen. Nanoskaliges Material weist ein weitaus günstigeres Verhältnis zwischen Stoffmenge und aktiver Oberfläche auf. Somit könnte eine Funktionalisierung solcher

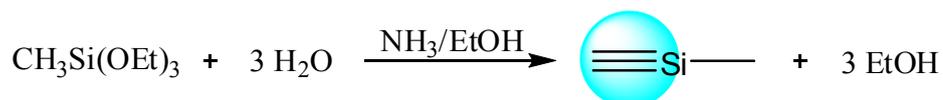
Oberflächen im Hinblick auf die anvisierte Fragestellung Fortschritte mit sich bringen.

- Die chemische Modifizierung der Oberfläche von Nanopartikeln eröffnet neue Anwendungsmöglichkeiten und Verbesserungen bestehender Applikationen. Der Fokus der Bemühungen liegt auch hier wieder auf dem verfügbar machen sehr großer chemisch aktiver Oberflächen im Verhältnis zur Masse eingesetzten Trägermaterials.

Die Herstellung des gebrauchsfertigen Kieselgels wird ermöglicht durch die Fähigkeit des Selektors, sich mittels seiner aliphatischen Ankergruppe über schwache Wechselwirkungen an der hydrophobierten Silicageloberfläche fixieren zu lassen. Daher werden für die folgenden Immobilisationsversuche hydrophobierte Nanopartikel eingesetzt

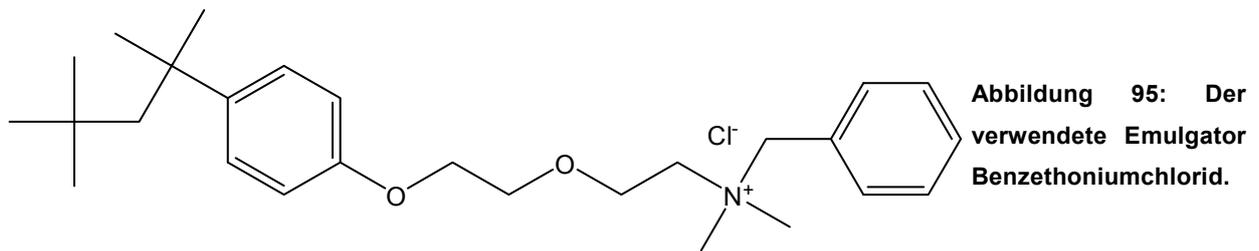
4.3.1 Oberflächenimmobilisation auf MTMS-Nanopartikeln

Ob die Möglichkeit der Oberflächenfunktionalisierung womöglich auf die Oberfläche von Nanopartikeln übertragbar ist, wird mit Immobilisierungsversuchen mit spektroskopischer Analytik genauer untersucht. Um einen Nanopartikeltyp einsetzen zu können, welcher möglichst hydrophobe Eigenschaften besitzt und somit eine gute Affinität zur Ankergruppe aufweisen müsste, werden zunächst Versuche mit Nanopartikeln durchgeführt, die aus Methyltrimethoxysilan (MTMS) hergestellt werden.



Die auf diesem Weg hergestellte Substanz stellt die einfachste Form von nanoskaligen Partikeln dar, welche aliphatische Seitengruppen tragen und als Andockstellen für den Anker des C₁₂-Selektors fungieren können. Ein weiterer Grund, zunächst diesen Precursor einzusetzen, ist das Bestreben ein Material zu verwenden, welches in einem Schritt hergestellt werden kann. Diese Möglichkeit besteht für eine ganze Reihe unterschiedlicher nanopartikulärer Substanzen, welche aus Trialkoxysilanen als Precursor hergestellt werden können. Als Syntheseverfahren dient eine abgewandelte Route von Akashavira ^[127, 135]. Es

handelt sich dabei um ein Emulsionspolykondensationsverfahren, bei dem die oberflächenaktive Substanz Benzetoniumchlorid als Emulgator zum Einsatz kommt.



Zur Charakterisierung der Oberflächenmodifizierung mit dem chiralen Selektor wurde die IR-Spektroskopie genutzt. Als spektroskopische Sonde dient hierbei die Carboxylgruppe des Selektors. Die vollständigen Partikel werden rasterelektronenmikroskopisch und durch Röntgenbeugungsexperimente charakterisiert. Die Oberflächenmodifikation erfolgt in Anlehnung an eine literaturbekannte^[1] Vorgehensweise, bei welcher die Oberfläche der „MTMS-Partikel“ kurze Zeit mit einer methanolischen Lösung des Selektors in Kontakt gebracht wird. Um eine Beziehung zwischen Partikelgröße und der Affinität des Selektors zur Silicamatrix aufzeigen zu können, wird ein Satz von sechs verschiedenen Partikelgrößen über die Menge an zugesetztem Emulgator eingestellt. Auf diese Weise wird ein breiter Bereich an möglichen Partikelgrößen abgedeckt. In der folgenden Tabelle 16 sind die wichtigsten Daten des Ausgangsmaterials zusammengefasst.

Tabelle 16: Nanopartikel aus Trimethoxymethylsilan als Precursor.

Probe	Emulgator [mg]	Partikelgröße ⁺ [nm]	Primärpartikel ⁺⁺ [nm]	Ausbeute [%]
BTC ₅	5	1554(503)	3.3	~65*
BTC ₁₀	10	731(235)	2.7	~80*
BTC ₂₀	20	503(144)	3.0	90
BTC ₄₀	40	284(93)	2.6	93
BTC ₈₀	80	45(11)	2.4	100
BTC ₁₆₀	160	27(5)	2.6	100

*Es wurden amorphe bzw. agglomerierte Anteile, die bei der Reaktion entstehen abgetrennt und Ausbeuten in Bezug auf nanoskaliges Material angegeben. ⁺Bestimmt mittels REM.

⁺⁺Bestimmt mittels Pulverdiffraktometrie.

Es zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Größe der Polykondensatpartikel von der eingesetzten Emulgatormenge, wie in der folgenden Abbildung illustriert wird. Je höher die Konzentration des oberflächenaktiven Benzethoniumchlorids ist, desto größer ist die Anzahl der Micellen, in deren Innerem die Polykondensation stattfinden kann. Beim Einsatz gleicher Mengen an monomerem Trialkoxysilan ergeben sich so mit zunehmender Emulgatormenge mehr kleine Partikel.

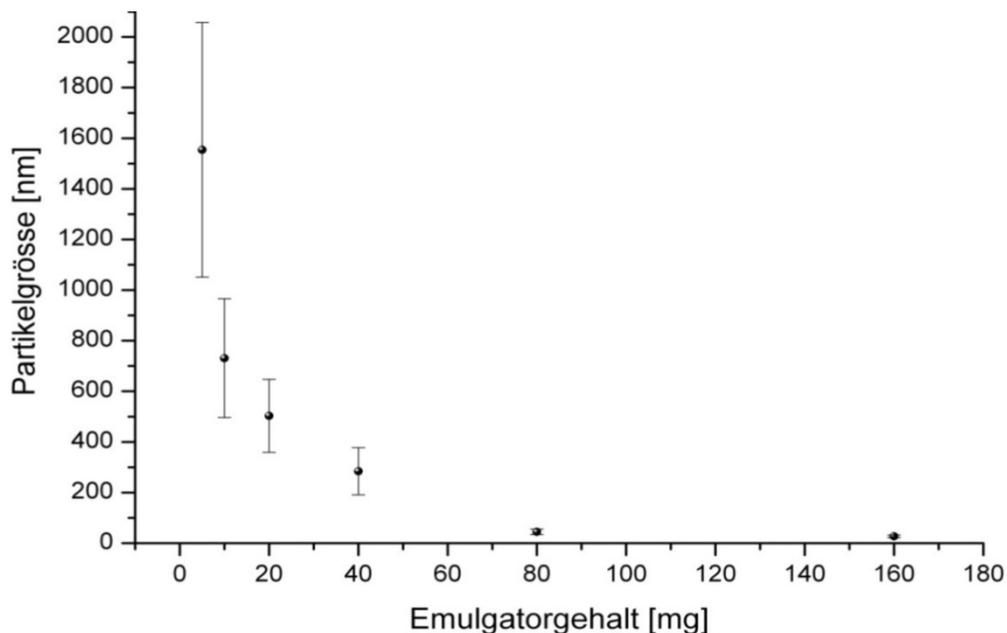


Abbildung 96: Die Partikelgröße der MTMS-Partikel in Abhängigkeit vom Emulgatorgehalt.

Es zeigt sich die Tendenz, dass zu hohen Emulgatorkonzentrationen hin die Partikelgröße nicht mehr weiter absinkt. Die Daten aus den aufgenommenen Pulverdifraktogrammen, welche ebenfalls in Tabelle 16 gelistet sind, lassen keinen Trend hinsichtlich einer Änderung der Primärpartikelgröße erkennen. Die Beugungsmuster der unterschiedlichen Materialien unterscheiden sich also kaum, obwohl mehrere Größenordnungen zwischen ihnen liegen, wie die folgende Wasserfallgraphik zeigt.

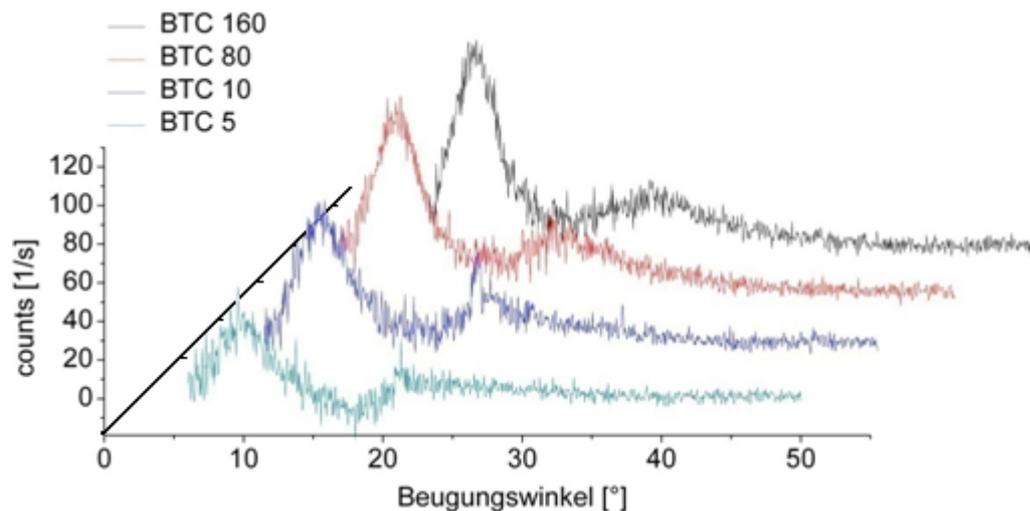


Abbildung 97: Die Diffraktogramme unterschiedlicher Nanopartikel bei variierender Menge des Emulgators.

Dies spricht für einen einheitlichen inneren Aufbau der Partikel verschiedener Größe aus ähnlich großen Primärpartikelkristalliten. Ferner lässt sich daher ein einheitlicher Bildungsmechanismus erwarten. Der nächste Schritt ist die Prüfung der Immobilisierbarkeit des chiralen Selektors an die Oberfläche der synthetisierten Partikel. Um diese Möglichkeit zu prüfen, werden jeweils Proben der Partikel wie im Experimenterteil beschrieben behandelt und weiter untersucht. In Abbildung 98 sind die IR-Spektren der reinen MTMS-Nanopartikel und des reinen Selektors gezeigt. Die Si-O-Bande der MTMS-Partikel um 750 cm^{-1} hebt sich deutlich vom Schwingungsspektrum des Selektors ab. Die C-H-Valenzschwingungen des Selektors bei ca. 2800 cm^{-1} sind etwa 50 Wellenzahlen bathochrom verschoben. Deutlich zu erkennen ist jedoch die Eignung der Carboxylbande zur Indikation des Selektors im Verhältnis zum Trägermaterial.

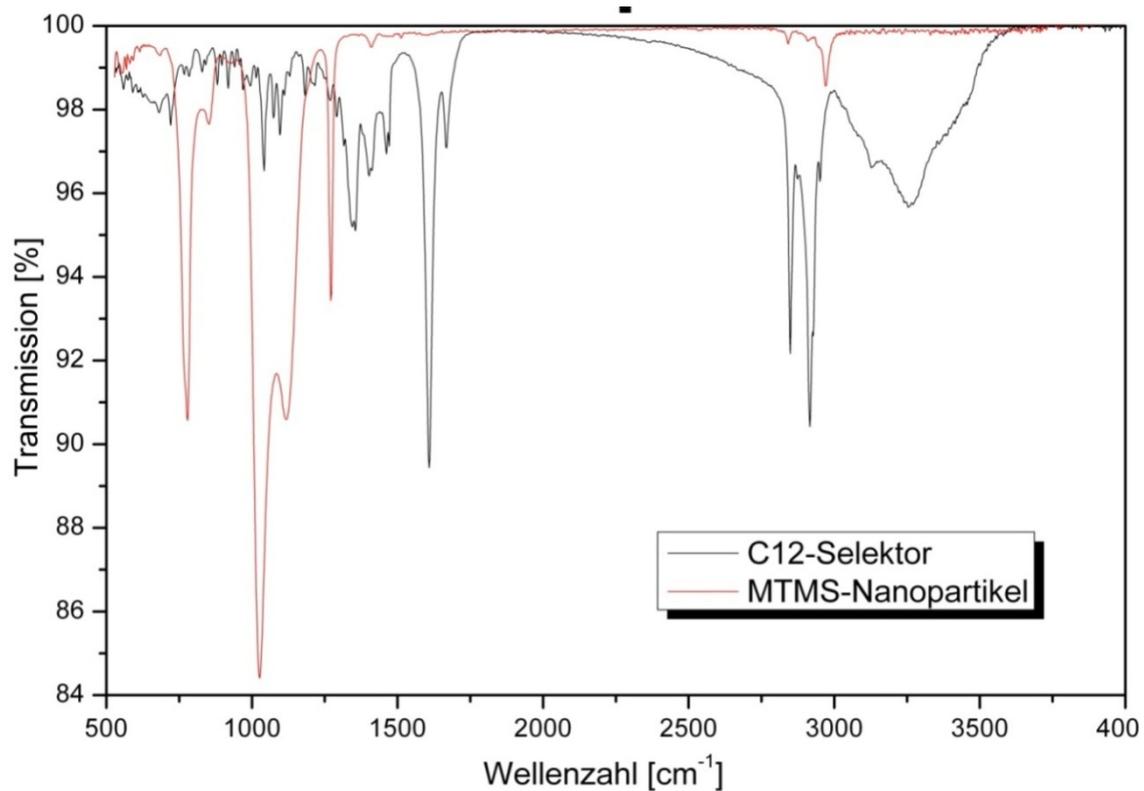


Abbildung 98: Infrarotschwingungsspektren der reinen MTMS-Nanopartikel und des reinen C₁₂-Selektors.

Wie im Experimententeil genauer beschrieben werden die Trägerpartikel mit dem Selektor belegt. Im Anschluss wird das funktionalisierte Material mehrfach einem Lösemittelgemisch ausgesetzt. Eine kaskadierte Darstellung der IR-Spektren der modifizierten und nachbehandelten MTMS-Nanopartikel zeigt deutlich eine Abnahme der Intensität der Carboxylschwingungsbande bei 1611 cm⁻¹. Auch die zugehörige, jedoch weniger intensive C-H-Valenzschwingung bei 2916 cm⁻¹ verarmt sukzessive an Absorption.

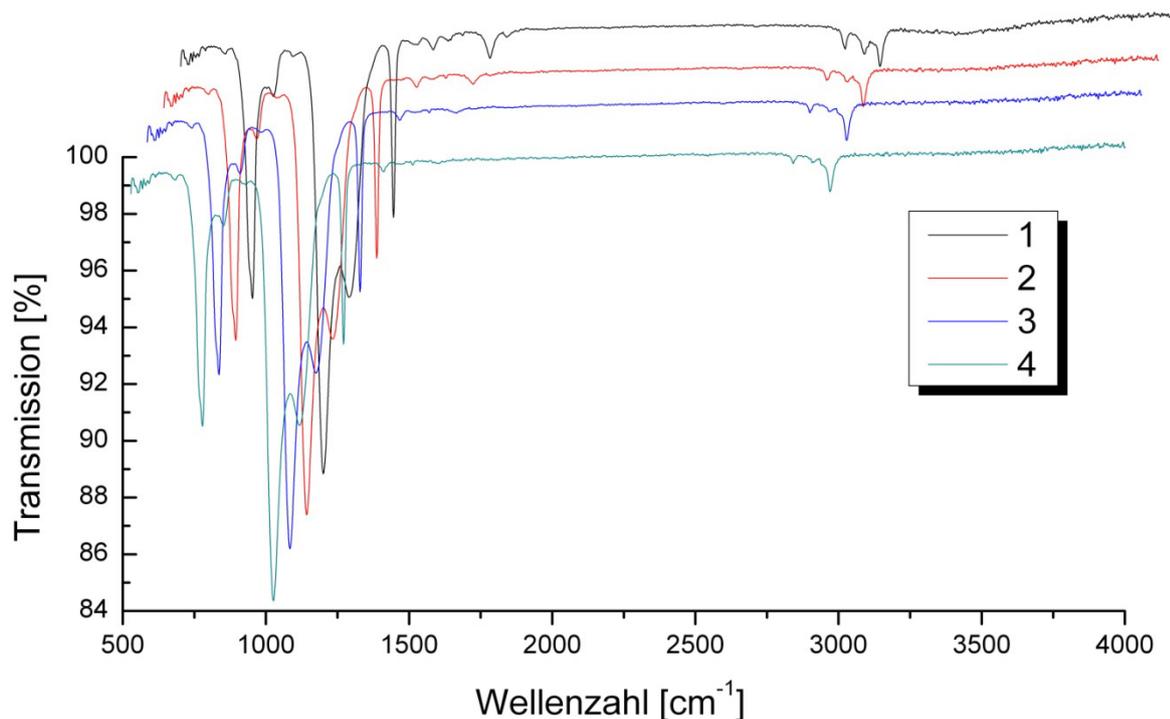
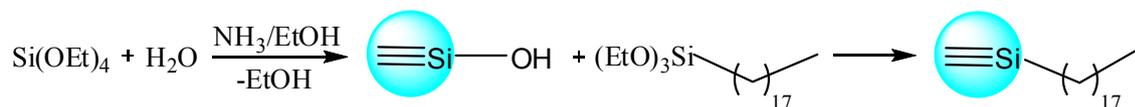


Abbildung 99: Ein Wasserfalldiagramm welches die IR-Spektren der Probe BTC₈₀ mit absinkender Konzentration an Selektor nach jedem Auswaschen zeigt.

Die durchgeführten Experimente zeigen, dass es nur zu einer schwach bindenden Wechselwirkung und damit zur Immobilisierung des Selektors auf der Oberfläche der Nanopartikel kommt. Diese Anbindung an die Oberfläche ist jedoch bei weitem nicht ausgeprägt genug, um den Selektor an seiner Position zu dauerhaft zu fixieren und auf diese Weise weiteren Untersuchungen oder Anwendungen zugänglich zu machen. Diesen experimentellen Befund stützen die theoretischen Berechnungen, welche nur geringe Wechselwirkungen vorhersagen. In verschiedenen Messreihen kann kein signifikanter Unterschied des Immobilisierungsverhaltens auf verschieden großen Nanopartikeln festgestellt werden. Für eine genauere Untersuchung kann deshalb stellvertretend für alle eine Probe ausgewählt werden, die bei quantitativer Ausbeute an Nanopartikeln mit möglichst geringer Menge Emulgator hergestellt werden kann. Für eine genaue Untersuchung wird daher die Probe BTC₈₀ ausgewählt.

4.3.2 Oberflächenimmobilisierung auf ODTES-Nanopartikeln

Eine Möglichkeit, die Affinität des C₁₂-Selektors zur Oberfläche von nanoskaligem Material zu erhöhen liegt womöglich in einer stärkeren Hydrophobierung der Oberfläche mittels längerer aliphatischer Kohlenwasserstoffketten, etwa mit Octadecylketten. Diese Art der Oberflächenmodifizierung kommt den Verhältnissen bei der bekannten chromatographischen Anwendung auf amorphem Material am nächsten. Nanopartikel, die aus Precursoren mit derartig langen Alkylgruppen gewonnen werden, sind nicht mehr auf so einfachem Weg wie der Hydrolyse in Gegenwart eines Emulgators zu erhalten, wie dies beispielsweise im Falle des MTMS möglich ist. Prinzipiell stehen zwei Wege zur Synthese offen. Bei der ersten Möglichkeit wird in einem an Stöber^[18] angelehnten Prozess in alkoholischer Lösung zunächst eine Dispersion unmodifizierter Silicananopartikel hergestellt. Diese Reaktion verläuft schnell sowie quantitativ und endet, wenn sämtliches Tetraethylorthosilicat verbraucht ist. Die entstandenen Partikel sind jedoch weiterhin reaktiv und gehen bereitwillig weitere Kondensationsreaktionen an ihrer Oberfläche ein. Setzt man der kolloidalen Lösung solcher Partikel beispielsweise ein langkettiges Trialkoxysilan zu, kommt es zu einem Aufkondensieren auf der Oberfläche. Hierbei reagieren die freien Silanolgruppen des Silicapartikels.



Mit dieser Methode wurde ein Satz von verschieden großen Silicananopartikeln oberflächenmodifiziert, die mit verschiedenen Methoden charakterisiert wurden. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen sphärische Partikel mit relativ breiter Größenverteilung mit auffallend hydrophobem Verhalten im makroskopischen Maßstab. Es ist aufgrund der hohen Hydrophobie unmöglich, die Substanz in Wasser zu dispergieren. Die folgende REM-Aufnahme zeigt deutlich die Neigung dieser Partikel, zu agglomerieren, daher erfolgt ihre Synthese vorteilhafterweise in einem Ultraschallreaktor.

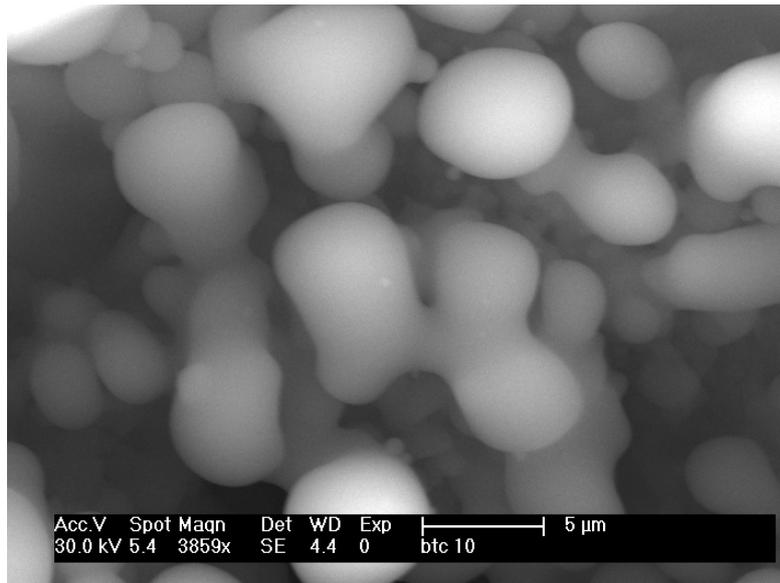


Abbildung 1100: Eine REM-Aufnahme der octadecylierten Partikel bei 3859-facher Vergrößerung.

Mit der Verbrennungsanalyse findet man einen Kohlenstoffgehalt von knapp 10.4%, was auf eine gute Bedeckung der Oberfläche schließen lässt. Ebenso weist ein Vergleich der IR-Spektren der unmodifizierten Partikel und der hydrophobierten Version auf einen sehr hohen Bedeckungsgrad hin.

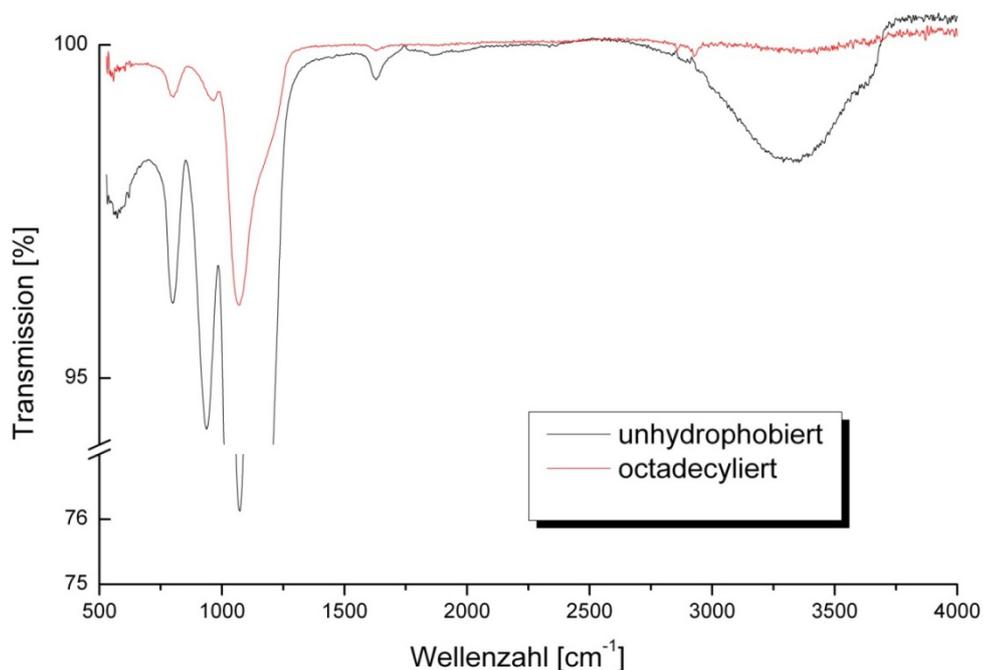
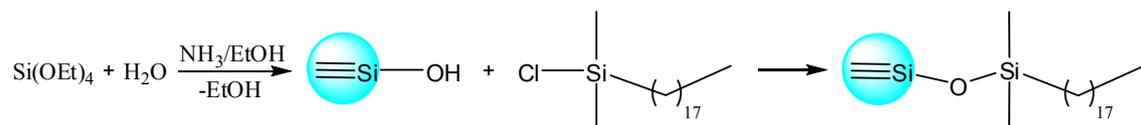


Abbildung 101: Die überlagerten IR-Spektren unmodifizierter (schwarz) und octadecylierter (rot) Nanopartikel

Im Spektrum der Eduktpartikel findet sich eine intensive breite Bande bei 3000-3600 cm^{-1} für die freien Silanolgruppen. Die hydrophobierten Produktpartikel absorbieren in diesem Bereich fast gar nicht. Die zweite Möglichkeit zur Synthese derartiger Partikel besteht darin, in einem ersten Schritt auf einer dem Stöber-Verfahren sehr ähnlichen Route zunächst unfunktionalisierte Silicapartikel herzustellen. In einem weiteren Syntheseschritt kann in einem trockenen organischen Lösemittel wie etwa Toluol ein entsprechender Dialkylchlorosilanprecursor mit den Nanopartikeln unter Freisetzung von Chlorwasserstoff zur Reaktion gebracht werden. Konkret wird Dimethylchlorooctadecylsilan als Edukt eingesetzt. Denkbar wäre auch die Verwendung von Trichloralkylsilanen, jedoch bestand die Hoffnung, dass durch den Einsatz eines Monochlorosilans mehr Silanolgruppen an der Oberfläche belegt werden können und somit ein höherer Grad der Hydrophobierung erreicht werden kann.



Es werden bei der Charakterisierung im Rasterelektronenmikroskop stark agglomerierte, nichtsphärische Partikel gefunden. Ihr Kohlenstoffgehalt liegt unter 7%.

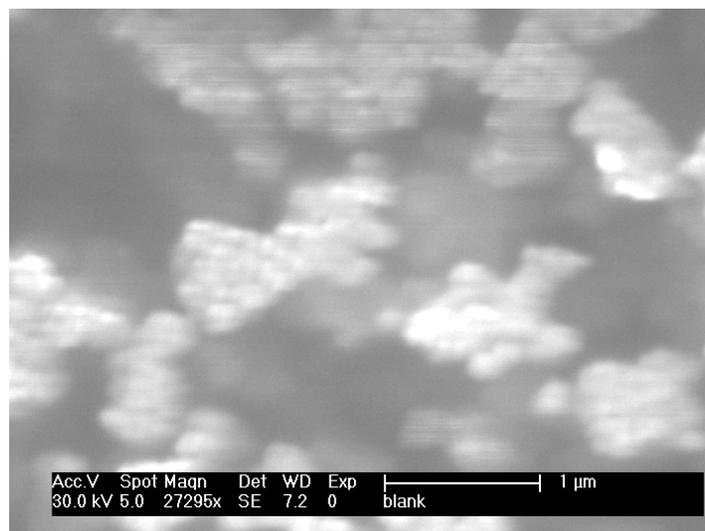
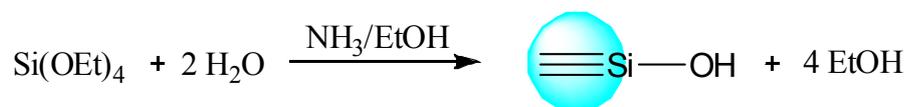


Abbildung 102: Eine REM-Aufnahme des erzeugten Materials bei 27000-facher Vergrößerung; das Probenmaterial lädt sich auf und ermöglicht nur Aufnahmen schlechter Qualität

Die auf der nasschemischen Route synthetisierten oberflächenmodifizierten Partikel sollten wegen ihres höheren Kohlenstoffgehalts besser für weitere Untersuchungen zur hydrophoben Verankerung des C₁₂-Selektors geeignet sein. Sie werden mit gleicher Methodik wie die MTMS-Partikel auf ihre Eignung als Trägermaterial für den Selektor untersucht. Es kann durch IR-spektroskopische Untersuchung jedoch keine entscheidende Verbesserung im Vergleich zu den MTMS-Trägerpartikeln nachgewiesen werden. Die Wechselwirkungen, welche die Ankergruppe des Enantioseparators mit der hydrophobierten Oberfläche einer silicabasierten Matrix eingeht, scheinen zu gering zu sein, um eine beständige Funktionalisierung zu erreichen.

4.3.3 Kovalente Oberflächenmodifikation

Eine weitere Möglichkeit, das vorliegende chirale Selektionssystem an die Oberfläche von nanoskaligem Material zu bringen, besteht in einer kovalenten Anbindung. Im ersten Schritt werden zu diesem Zweck nach dem Stöberverfahren Silicananopartikel mit einem Durchmesser von ca. 150 nm hergestellt.



Die Ergebnisse der Charakterisierung mit dem Rasterelektronenmikroskop, sind in der folgenden Abbildung gezeigt.

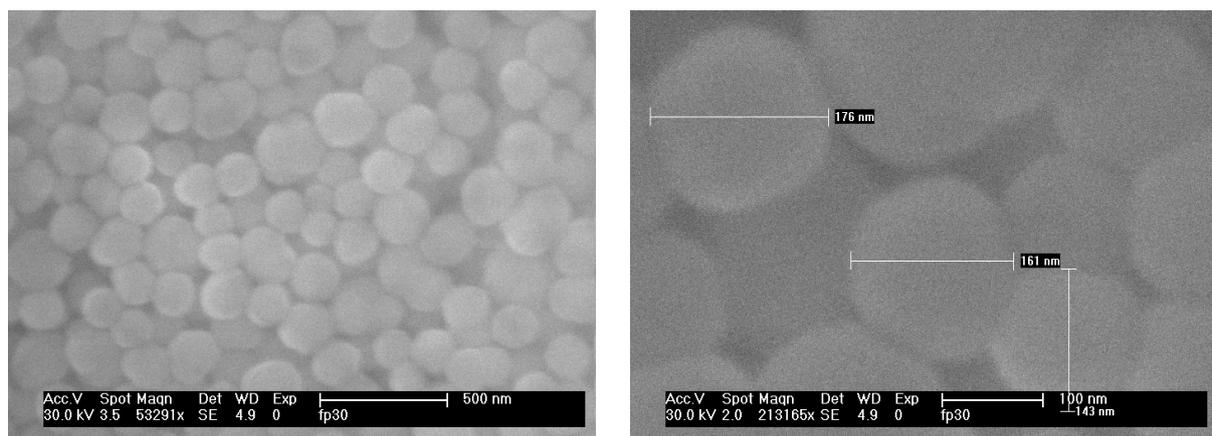


Abbildung 103: Silicananopartikel im REM, links in 53000-facher Vergrößerung, rechts 213000-fache Vergrößerung.

Hauptteil

Das Festkörper ^{29}Si -NMR-Spektrum zeigt eine nahezu vollständige Kondensation an. Es findet sich ein typisches Signal um 103 ppm für die Q^3 -Kerne mit einer Schulter auf der rechten Signalfanke um 111 ppm für die Q^4 -Kerne.

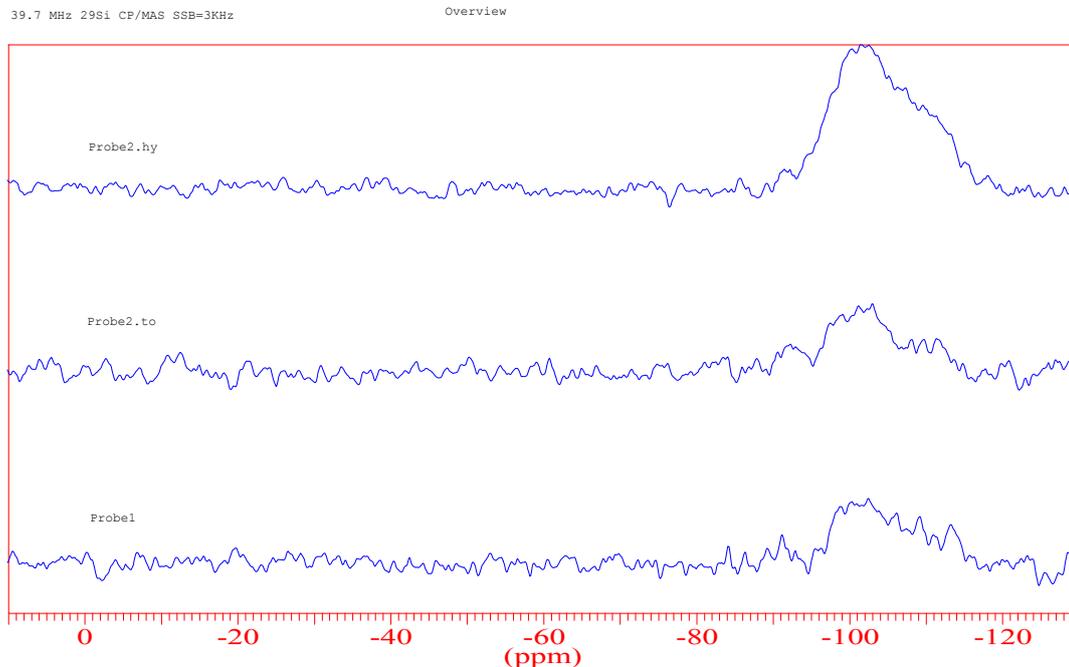
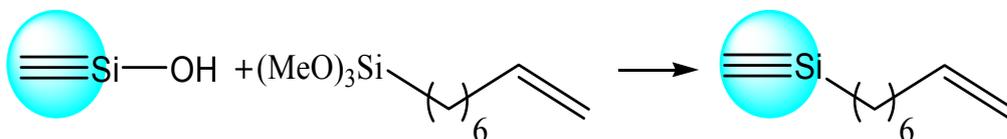


Abbildung 1014: ^{29}Si -NMR-Spektrum (39.7 MHz; CP/MAS) der synthetisierten Silicananopartikel; es handelt sich um drei verschiedene Ansätze

Die freien Silanolgruppen an der Oberfläche dieser Partikel sind acide und können in trockenem Toluol mit Trimethoxy(oct-7-enyl)silan umgesetzt werden. Es kommt zur kovalenten Oberflächenmodifikation, die Reaktion kann durch die Bildung von Methanol verfolgt werden.



Das Festkörper ^{13}C -NMR-Spektrum der modifizierten Partikel zeigt ein Signal bei 16.6 ppm für die Kerne im aliphatischen Teil des Kohlenwasserstoffrests. Bei ca. 61 ppm finden sich Signale für die Methoxykohlenstoffkerne des Precursors, welche nicht reagiert haben. Für die C-Kerne des Allylsystems am Ende der Seitenkette

finden sich schwache Signale im typischen Bereich um 110 ppm. Ferner sind im IR-Spektrum schwache Banden bei ca. 1400 cm^{-1} zu finden, welche auch bei vinylierten Nanopartikeln^[116] auftreten.

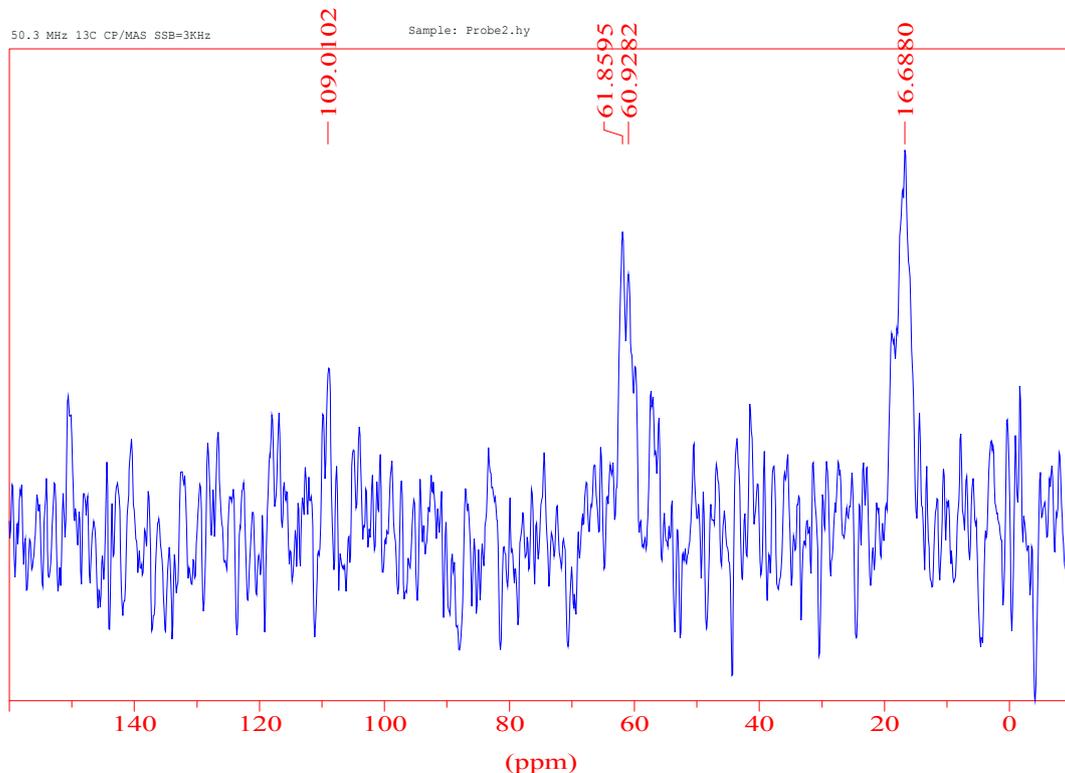
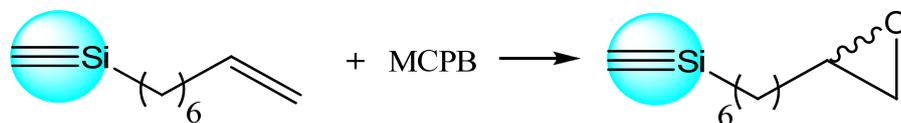
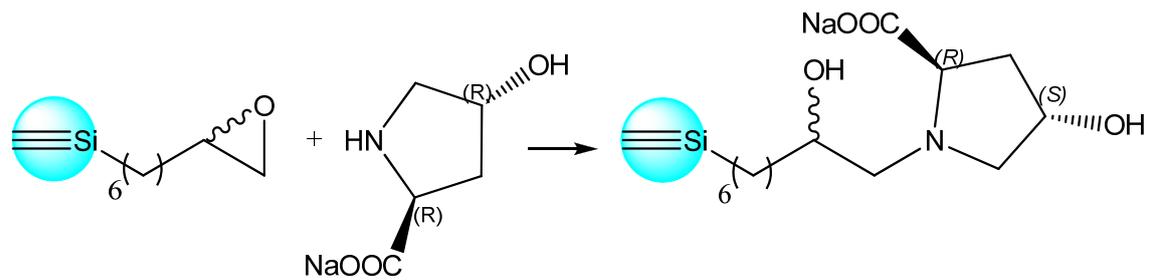


Abbildung 105: Festkörper ^{13}C -NMR-Spektrum (50.3 MHz; CP/MAS) der Silicananopartikel mit Oberflächenmodifikation

Im nächsten Reaktionsschritt werden die octenylierten Partikel mit Metachloroperbenzoesäure in trockenem Diethylether umgesetzt. Es kommt so zu einer Epoxidierung der endständigen Alkenylgruppe.



Die spektroskopische Identifizierung der Substanz erfolgt über zwei Banden bei 1250 cm^{-1} und 1450 cm^{-1} im Ramanspektrum. Das oberflächlich epoxydierte Material kann nun mit dem Natriumsalz des *trans*-L-Hydroxyprolins umgesetzt werden.



Die Elementaranalyse der Substanz zeigt den Erfolg der Synthese mit einem Stickstoffgehalt von 0.7% an. Die Carbonylbande bei 1649 cm^{-1} sowie die typischen C-H-Schwingungsbanden sind im IR-Spektrum erkennbar. Bei 2350 cm^{-1} finden sich Schwingungsbanden für die C-N-Schwingung im Pyrrolidinring. Im Ramanspektrum lassen sich die Carbonylbande bei 1480 cm^{-1} sowie die C-H-Valenzschwingungsbande erkennen. Die modifizierten Partikel lassen sich mit einer ethanolischen Ninhydrinlösung gelb färben.

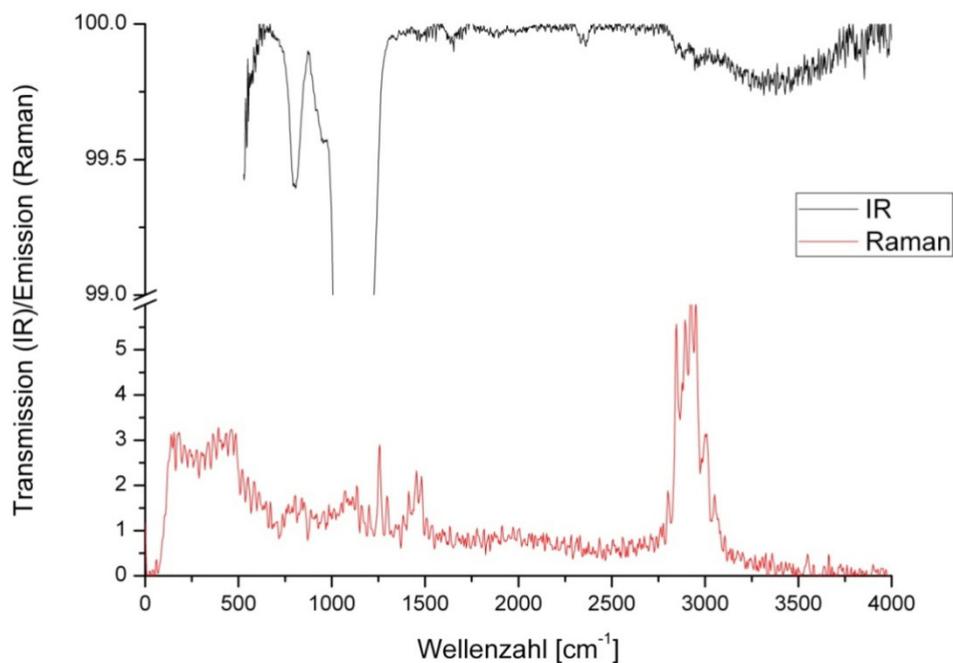


Abbildung 106: Das IR/Raman-Spektrum der modifizierten Nanopartikel

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Alle Arbeiten wurden wenn nicht abweichend beschrieben unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre mittels Schlenktechnik durchgeführt, zum Teil an einer modifizierten Stock'schen Vakuumapparatur^[167-171]. Die verwendeten Glasgeräte wurden vor dem Gebrauch sekuriert und Lösemittel über entsprechenden Trockenmitteln refluxiert. Die verwendeten Alkohole (Methanol/Ethanol) wurden mit Magnesiumspänen getrocknet, Dichlormethan mit CaH₂, THF und Diethylether mit Natrium (Benzophenon als Indikator). Sämtliche Flüssigkeiten wurden mit Hilfe von Kunststoffspritzen und Edelstahlkanülen abgemessen und abgefüllt. Bei Arbeiten mit photolabilen Substanzen wurden die Apparaturen mit Alufolie umwickelt und der Laborarbeitsplatz nur mit einem 25 W Rotlichtleuchtmittel beleuchtet. Dünnschichtchromatographien wurden mit DC-Platten der Firma Merck durchgeführt (Kieselgel 60 F254). Zum Sichtbarmachen des Fluoreszenzfarbstoffs in der DC-Platte wurde eine Desaga MinUVIS-Lampe verwendet. Chemikalien, deren Darstellung nicht aufgeführt ist, wurden kommerziell erworben oder sind im Arbeitskreis vorhanden.

5.2 Analytik

Die NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance DRX 200 (¹H-NMR 200 MHz) sowie einem Bruker Avance DRX 500 Spektrometer aufgenommen (¹H-NMR 500 MHz, ¹³C-NMR 126 MHz). IR-Spektren sowie Ramanspektren wurden mit einem Digilab (früher Bio Rad) Excalibur FTS 3500 aufgezeichnet, welches über ein Raman-Modul mit einer Spectra Physics Laserquelle verfügt (Nd: YAG diodengepumpt) und einem N₂ gekühlten Ge-Detektor. Als Methode wurde ATR-Technik^[172] (Abgeschwächte Total-Reflexion) verwendet. Die Analysen des Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffgehalts wurden mit dem Gerät „Series II Analyser 2400“ von Perkin Elmer durchgeführt. Die Kristallstrukturanalyse an Einkristallen erfolgte an einem Stoe IPDS 1 Diffraktometer. EI-Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 311A Spektrometer aufgenommen, FAB-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT 8200 angefertigt.

Pulverdiffraktogramme wurden mit einem STOE StadiP im Transmission/Debye-Scherrer-Modus und positionsempfindlichem Szintillationszähler aufgenommen. Die Selektivitäten der Analyten wurden mit Hilfe einer thermostatisierten Mitteldruckkammer mit nachgeschaltetem UV/Vis-Durchfluss Photometer bestimmt.

5.3 Bestimmung der Retentionsfaktoren der untersuchten Selektanden

5.3.1 Herstellung von hydrophobiertem Kieselgel

Man legt 20 g zuvor bei 200 °C über 12h ausgeheiztes Silicagel (z.B. ICN Silica 32-63, 60 Å) in einem 500 ml Schlenk Kolben vor und suspendiert das Material in 150 ml trockenem Toluol. Über einen Tropftrichter setzt man 7 g Octadecyldimethylchlorosilan gelöst in 150 ml Toluol, welches 6 ml Triethylamin enthält, zu und refluxiert 8 h. Nach dem Erkalten filtriert man ab und wäscht das Produkt erst mit Toluol dann mit Chloroform und zuletzt mit Methanol. Das gereinigte Produkt wird über Nacht bei 70 °C und 10 mbar getrocknet. Die Charakterisierung erfolgt mittels Elementaranalyse.

Elementaranalyse:	Element	Analyse
	C[%]	11.23
	H[%]	1.21
	N[%]	0.0

5.3.2 Herstellung der chiralen Säule

Man suspendiert das hydrophobierte Kieselgel gemäß 5.3.1 in einer 0.8%igen Lösung von (2S,4R,2'R)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin (5.4.3) in Methanol. Die Suspension wird in eine 15 cm lange Säule mit Membran überführt und die Säule wird bis knapp unterhalb ihres Schliffs mit dem Material gepackt. Man eluiert 100 ml einer 0.1 molaren Kupferacetatlösung über die Säule, welche sodann einsatzbereit ist.

5.3.3 Messung der Retentionfaktoren

Auf die Säule gemäß 5.3.2 werden jeweils 0.5 ml 2%ige Lösungen der Analyten aufgebracht. Es wird mit einem Gemisch aus Acetonitril/Methanol/Wasser (4/1/1) eluiert. Das Lösemittelgemisch wird mit einer Mitteldruckpumpe zur Säule gefördert. Der Austritt der Säule wird über einen PVC-Schlauch mit einem Bio-Rad Econo UV Monitor mit Ausgang für einen X-Y-Schreiber verbunden. Zur Bestimmung des jeweiligen Retentionsfaktors wird die Masse des eluierten Lösemittels bei höchstem Signal des UV-Detektors bestimmt.

5.4 Synthese des C₁₂-Selektors

5.4.1 Synthese von (R)-1-Chloro-2-Hydroxydodecan

In einem inertisierten Schlenkkolben (Kolben 1) werden 0.146 g (6 mmol) Magnesiumspäne an absolutem Diethylether überschichtet. Durch ein Septum wird unter Rühren portionsweise 1.4 ml (1.243g ; 6 mmol) 1-Bromnonan mit einer PE-Spritze zugesetzt. Dies wird in einer Geschwindigkeit durchgeführt, die ausreicht, um den Ether gelinde am Sieden zu halten. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 h unter Rückfluss gekocht. In einem weiteren Schlenkkolben (Kolben 2) mit Hahn zur Vakuumlinie und Septum werden 0.161g (0,6 mmol) Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid-Addukt in 0.5 ml getrocknetem THF suspendiert. Der Reaktionskolben wird mit einer Mischung aus Petrolether 80/100 und flüssigem Stickstoff auf -30°C gekühlt. Mit einer Doppelkanüle werden Kolben 1 und 2 über ihre Septen miteinander verbunden. Durch Anlegen eines leichten Unterdrucks auf Kolben 2 wird die zuvor präparierte Grignardlösung inert durch die Doppelkanüle in Kolben 2 überführt. Das Reaktionsgemisch zeigt eine milchige Trübung. Durch das Septum werden dann mit Hilfe einer zuvor inertisierten PE-Spritze 0.42 ml (500 mg; 5,4 mmol) (R)-1-Chloro-2,3-epoxypropan) tropfenweise zugesetzt. Es kommt hierbei zu einer Schwärzung der Reaktionsmischung, welche noch über Nacht weiter gerührt wird. Dann wird mit 1 ml 10% HCl-Lösung hydrolysiert und mit Diethylether dreimalig extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zur Chromatographie auf eine 15 cm hohe Kieselgelsäule gebracht. Es

wird mit einer Mischung aus Hexan/Ethylacetat (10:1) eluiert. Es zeigt sich eine gelbe Fraktion, welche vollständig von der Säule gewaschen wird. Das Eluat wird von Lösemitteln befreit und bei 9 mbar destilliert. Das Produkt hat hierbei einen Siedepunkt von 144-147 °C.

Ausbeute: 0.369 g (1.672 mmol) entspr. 30 % d. Th.

NMR ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 0,800 (t, 3H, CH_3); 1,150-1,500 (m, 18H, C^3H_2 - C^{11}H_2); 3,395 (dd, 1H, C^1H); 3,550 (dd, 1H, C^1H); 3,720 (m, 1H, C^2H)

5.4.2 Synthese von (*R*)-1,2-Epoxydodecan

Es werden 0.369 g (1.672 mmol) (*R*)-1-Chloro-2-Hydroxydodecan in einem geeignetem Reaktionsgefäß vorgelegt. Dann werden unter Rühren tropfenweise 1.65 ml einer methanolischen Natriummethanolatlösung (1mol/L) zugegeben. Hierbei trübt sich die Reaktionslösung ein durch ausfallendes Natriumchlorid. Nach beendeter Zugabe wird bei Raumtemperatur noch 1.5 h weiter gerührt. Dann werden 8 ml Wasser zugegeben und das Produkt wird dreimal mit ca 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel abkondensiert. Das Rohprodukt wird bei 9 mbar destilliert, das reine Produkt wird bei 110°C erhalten.

Ausbeute: 0.236 g (1.28 mmol) entspr. 77% d. Th.

Polarimetrie: $[\alpha]^{25} = +10.2^\circ$

NMR ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 0,810 (t 3H, CH_3); 1,150-1,500 (m, 18H, C^3H_2 - C^{11}H_2); 2,380 (dd, 1H, C^1H); 2,660 (dd, 1H, C^1H); 2,825 (m, 1H, C^2H)

NMR ^{13}C (500MHz, CDCl_3) δ = 77.555 (t, 1C, CDCl_3); 52.428 (s, 1C, C^1 oder C^2); 47.096 (s, 1C, C^1 oder C^2); 32.839 (s, 1C, ?); 32.223 (s, 1C, ?); 30.052 (s, 1C, ?); 29.907 (s, 1C, ?); 29.862 (s, 1C, ?); 29.790 (s, 1C, ?); 29.644 (s, 1C, ?); 26.314 (s, 1C, ?); 22.982 (s, 1C, C^{11}); 14.318 (s, 1C, C^{12})

5.4.3 Synthese von (2*S*,4*R*,2'*R*)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin

Man legt 29.31 mg (0.54 mmol) Natriummethanolat in 0.9 ml Methanol (p.a.) in einem 5 ml Schlenkrohr vor und löst darin 71.14 mg (0.54 mmol) (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin. Mit einer Kunststoffspritze setzt man 100 mg (0.54 mmol) (*R*)-1,2-Epoxydodecan zu und rührt über Nacht. Mit einem Tropfen verdünnter HCl-Lösung wird leicht angesäuert. Dann wird die Reaktionslösung durch Abkondensieren vollständig von Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in Methanol neu aufgenommen, ausgefallenes NaCl wird abzentrifugiert. Die methanolische Lösung wird vollständig eingedampft und der Rückstand dreimal aus 0.25 ml Wasser umkristallisiert. Aus einem Methanol/Wasser-Gemisch (95/5) lassen sich durch langsames Abdampfen des Lösemittels innerhalb einer Woche Einkristalle erhalten, welche mit röntgenographischen Methoden untersucht werden können.

Ausbeute: 31.2 mg (0.099 mmol) entspr. 18.3 % d. Th.

Schmelzpunkt: 166°C

Elementaranalyse:	Element	theoretisch	Analyse
	C[%]	61,23	61,34
	H[%]	10,58	11,03
	N[%]	4,20	4,18

¹H (500Mhz, MeOD) δ = 0,800 (t, 3H, CH₃); 1,198 (m, 18H, C^{4'}H bis C^{11'}H); 2,063 (m, 1H, C³H); 2,266 (m, 1H, C³H); 2,9-3,1 (m, 4H, C^{1'}H und C^{3'}H); 3,682 (dd, 1H, C⁵H); 3,745 (m, 1H, C⁵H); 4,001 (m, 1H, C^{2'}H); 4,395 (m, 1H, C⁴H); 4,791 (s, H₂O)
 IR: um 3300 cm⁻¹ (OH-Streckschwingung); 2928 cm⁻¹; 2914 cm⁻¹; 2848cm⁻¹; (CH-Streckschwingung) 1668 cm⁻¹ (symmetrische Streckschwingung der COO⁻ Gruppe); 1607 cm⁻¹ (asymmetrische Streckschwingung der COO⁻-Gruppe); 1338 cm⁻¹ (CH₂-Deformationsschwingung)

5.4.4 Synthese von [Bis(2S,4R,2'R)-4-hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)-prolato]kupfer(II)

Man löst 80.8 mg (0.26 mmol) (2S, 4R, 2'R)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin in 2.5 ml eines Methanol/Wassergemischs (95/5 Volumenanteil) in einem kleinen Becherglas. Unter Rühren fügt man 26 mg (0.13 mmol) Kupfer(II)-acetat hinzu und erwärmt einmalig bis zum Siedepunkt des Lösemittels, welches dann am Hochvakuum entfernt wird. Das Produkt wird dann in einem Minimum an technischem Methanol aufgenommen. Durch langsame Evaporation des Lösemittelgemischs werden nadelförmige blaue Kristalle erhalten, welche für eine Einkristallstrukturanalyse geeignet sind.

Ausbeute 30.1 mg (0.044 mmol) entspr. 33.5 % d. Th.

5.4.5 Synthese von Mischkomplexen aus (2S,4R,2'R)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)-prolin und einer α -Aminosäure

In einem Schlenkkolben werden 30.1 mg (0.044 mmol) [Bis(2S,4R,2'R)-4-hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)-prolato]kupfer(II) in 15 ml trockenem Methanol gelöst. In weiteren 15 ml Methanol werden 4.8 mg (0.088 mmol) Natriummethanolat, 0.088 mmol einer α -Aminosäure sowie 7.5 mg (0.044 mmol) CuCl₂ (Dihydrat) aufgelöst. Die beiden Lösungen werden vereinigt und 30 min zum Sieden erhitzt. Das Lösemittel wird im Anschluss vollständig abkondensiert und das Rohprodukt am HV getrocknet. Es wird zweimal aus Methanol umkristallisiert und neu in Methanol aufgenommen. Durch langsames Verdampfen des Solvens bei RT kann mikrokristallines Material erhalten werden, welches für eine Untersuchung am Pulverdiffraktometer geeignet ist.

5.5 Synthese von Silicananopartikeln

5.5.1 Herstellung einer ethanolschen Ammoniaklösung

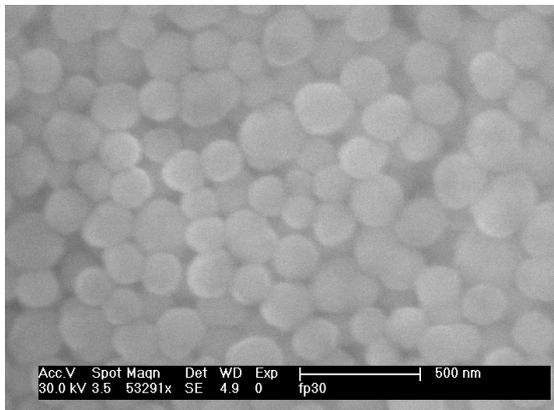
Für die Synthese verschiedener Silicananopartikel wird mit Ammoniakgas gesättigtes Ethanol verwendet. In einer Waschflasche werden 500 ml zuvor absolutiertes Ethanol vorgelegt, unter Kühlung in einem Eisbad wird ca. 30 min lang

ein gleichmäßiger Ammoniakgasstrom mit einem Diffusoraufsatz durch den Alkohol geleitet. Ein Aliquot der so hergestellten Lösung wird zur Bestimmung des tatsächlichen NH_3 -Gehalts mit 0.1 molarer HCl-Maßlösung gegen Methylorange titriert, es werden dabei NH_3 -Konzentrationen von ca. 6 mol/l festgestellt. Bis zur Verwendung wird die Lösung abgedichtet gelagert, kurz vor dem Gebrauch wird der Gehalt an Ammoniak jeweils titrimetrisch gegen Methylorange neu bestimmt.

5.5.2 Allgemeiner Ansatz zur Herstellung von Silicananopartikeln

Es werden 200 ml zuvor absolutes EtOH und 12.5 ml technische Ammoniaklösung im Reaktionsgefäß vorgelegt und daraufhin unter Rühren 1.4 ml (7.2 mmol) TEOS zugegeben, und bei Raumtemperatur 45 min. gerührt (1000 rpm). Nach kurzer Zeit beginnt das Reaktionsgemisch zu opaleszieren. Die Aufreinigung erfolgt durch Sedimentation in einer Zentrifuge und dreimaliges Resuspendieren mit einem Ultraschallbad in absoluten Ethanol (5000 rpm, 35 Min. / 5000 rpm, 20 Min. / 5000 rpm, 20 Min.). Der Überstand wird jeweils abgenommen und verworfen. Der erhaltene Feststoff wird im Trockenschrank bei 80°C und 10 mbar über Nacht getrocknet. Die Charakterisierung erfolgt durch Pulverdiffraktometrie, Rasterelektronenmikroskopie und MAS Festkörper ^{29}Si -NMR-Spektroskopie.

Ausbeute:	392 mg (entspr. ca. 91% d. Th.)		
Pulverdiffraktometrie:	Wellenlänge (Cu K1 α)	[nm]	0.154
	Formfaktor (kubisch)	[]	0.94
	Beugungswinkel Θ	[°]	10.4
	Halbwertsbreite	[°]	3.05
	Primärpartikelgröße	[nm]	3.3



Rasterelektronenmikroskopie:

Partikelgröße: 165(34) nm

NMR: ^{29}Si (60 MHz, MAS) $\delta = -109,8$
($\text{Si}(\text{OSi})_4$); $-102,4$ ($(\text{EtO})\text{Si}(\text{OSi})_3$); $-59,8$
($\text{CH}_2\text{Si}(\text{OSi})_3$); $-56,2$ ($(\text{EtO})\text{CH}_2\text{Si}(\text{OSi})_2$)

5.5.3 Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan

In einem Zentrifugenrohr mit Septum und Anschluss an eine Vakuumlinie werden 2 ml zweifach destilliertes Wasser und zwischen 5-160 mg N,N-Dimethyl-N-(2-(2-(4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy)ethoxy)ethyl)-benzolmethanaminiumchlorid (BTC) als Emulgator vorgelegt. Der Lösung wird 1 ml NaOH-Lösung (0.1 mmol NaOH) zugesetzt. Über einen Zeitraum von 25 min werden 5.1 ml (4.87 g; 35.8 mmol) Methyltrimethoxysilan (MTMS) unter Rühren zugetropft. Es kommt schnell zu einer Trübung des Reaktionsgemischs, später bildet sich eine farblose undurchsichtige kolloidale Lösung und es kommt zu deutlich erkennbarer Koagulation. Die Lösung wird filtriert um koaguliertes und amorphes Material abzutrennen. Durch dreimaliges Zentrifugieren des Filtrats und Resuspendieren in absoluten Ethanol wird das Rohprodukt aufgereinigt und anschließend bei 115 °C und 10 mbar 2 h lang getrocknet. Man erhält ein farbloses Pulver mit Anteilen amorphen Materials. Die Charakterisierung erfolgt durch Elementaranalyse, Pulverdiffraktometrie, IR-Spektrometrie.

5.5.3.1 Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (5mg BTC)

Wie 5.5.3, jedoch 5 mg (0.011 mmol) N,N-Dimethyl-N-(2-(2-(4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy) ethoxy)ethyl)benzolmethanaminiumchlorid (BTC) als Emulgator.

Ausbeute: 2.35 g entspr. 65% d. Th. (3.64g)

Pulverdiffraktometrie:	Wellenlänge (Cu K1 α)	[nm]	0.154
	Beugungswinkel Θ [°]		10.4
	Halbwertsbreite [°]		3.05
	Primärpartikelgröße	[nm]	3.3

IR: $\nu(\text{Si-C})$: 777 cm^{-1} ; 1272 cm^{-1} ; 1410 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1026 cm^{-1} ; 1117 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2842 cm^{-1} , $\nu(\text{asym-CH}_3)$: 2909 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2971 cm^{-1}

Rasterelektronenmikroskopie: Partikelgröße [nm]: 1554(503)

5.5.3.2 Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (10mg BTC)

Wie 5.5.3, jedoch 10 mg (0.022 mmol) N,N-Dimethyl-N-(2-(2-(4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy) ethoxy)ethyl)benzolmethanaminiumchlorid (BTC) als Emulgator.

Ausbeute: 2.91 g entspr. 80% d. Th. (3.64g)

Pulverdiffratometrie:

Beugungswinkel [°]	10.4
Halbwertsbreite [°]	3.7
Primärpartikelgrösse [nm]	2.7

IR: $\nu(\text{Si-C})$: 777 cm^{-1} ; 1272 cm^{-1} ; 1410 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1026 cm^{-1} ; 1117 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2842 cm^{-1} , $\nu(\text{asym-CH}_3)$: 2909 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2971 cm^{-1}

Rasterelektronenmikroskopie: Partikelgröße [nm]: 731(235)

5.5.3.3 Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (20mg BTC)

Wie 5.5.3, jedoch 20 mg (0.044 mmol) N,N-Dimethyl-N-(2-(2-(4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy) ethoxy)ethyl)benzolmethanaminiumchlorid (BTC) als Emulgator.

Ausbeute: 3.28 g entspr. 90% d. Th. (3.64g)

Pulverdiffratometrie:	Beugungswinkel	[°]	10.4
	Halbwertsbreite	[°]	3.4
	Primärpartikelgrösse	[nm]	2.9

IR: $\nu(\text{Si-C})$: 777 cm^{-1} ; 1272 cm^{-1} ; 1410 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1026 cm^{-1} ; 1117 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2842 cm^{-1} , $\nu(\text{asym-CH}_3)$: 2909 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2971 cm^{-1}

Rasterelektronenmikroskopie: Partikelgröße [nm]: 503(144)

5.5.3.4 Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (40mg BTC)

Wie 5.5.3, jedoch 40 mg (0.088 mmol) N,N-Dimethyl-N-(2-(2-(4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy) ethoxy)ethyl)benzolmethanaminiumchlorid (BTC) als Emulgator.

Ausbeute: 3.39 g entspr. 93% d. Th. (3.64g)

Pulverdiffratometrie: Beugungswinkel [°] 10.4
Halbwertsbreite [°] 3.8
Primärpartikelgrösse [nm] 2.6

IR: $\nu(\text{Si-C})$: 777 cm^{-1} ; 1272 cm^{-1} ; 1410 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1026 cm^{-1} ; 1117 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2842 cm^{-1} , $\nu(\text{asym-CH}_3)$: 2909 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2971 cm^{-1}

Rasterelektronenmikroskopie: Partikelgröße [nm]: 284(93)

5.5.3.5 Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (80mg BTC)

Wie 5.5.3, jedoch 80 mg (0.176 mmol) N,N-Dimethyl-N-(2-(2-(4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy)ethoxy)ethyl)benzolmethanaminiumchlorid (BTC) als Emulgator.

Ausbeute: 3.64 g entspr. 100% d. Th. (3.64g)

Pulverdiffratometrie: Beugungswinkel [°] 10.4
Halbwertsbreite [°] 4.1
Primärpartikelgrösse [nm] 2.42

IR: $\nu(\text{Si-C})$: 777 cm^{-1} ; 1272 cm^{-1} ; 1410 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1026 cm^{-1} ; 1117 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2842 cm^{-1} , $\nu(\text{asym-CH}_3)$: 2909 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2971 cm^{-1}

Rasterelektronenmikroskopie: Partikelgröße [nm]: 45(11)

5.5.3.6 Synthese von Nanopartikeln aus Methyltrimethoxysilan (160mg BTC)

Wie 5.5.3, jedoch 160 mg (0.352 mmol) N,N-Dimethyl-N-(2-(2-(4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy)-ethoxy)ethyl)benzolmethanaminiumchlorid (BTC) als Emulgator.

Ausbeute: 3.64 g entspr. 100% d. Th. (3.64g)

Pulverdiffratometrie: Beugungswinkel [°] 10.4

Halbwertsbreite	[°]	3.9
Primärpartikelgrösse	[nm]	2.6

IR: $\nu(\text{Si-C})$: 777 cm^{-1} ; 1272 cm^{-1} ; 1410 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1026 cm^{-1} ; 1117 cm^{-1} ,
 $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2842 cm^{-1} , $\nu(\text{asym-CH}_3)$: 2909 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2971 cm^{-1}

Rasterelektronenmikroskopie: Partikelgröße [nm]: 27(5)

5.5.4 Synthese von octadecylierten Nanopartikeln

In einem 250 ml Schlenk Kolben werden 1.8 ml bidestilliertes Wasser sowie 30 ml absolutes Ethanol und vorgelegt. Dann wird mit einer gesättigten NH_3 -Lösung, deren Ammoniakgehalt kurz zuvor titrimetrisch bestimmt wurde, das molare Verhältnis von $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ in diesem Ansatz auf 2/1 eingestellt. Der Reaktionskolben wird dann in einem Ultraschallbad möglichst tief positioniert (der Flüssigkeitsstand im Ultraschallbad soll den Flüssigkeitsstand innerhalb des Reaktionskolbens überschreiten). Unter Beschallung werden 4.5 ml TEOS zügig zugegeben. Nach wenigen Minuten setzt die Reaktion ein, was an einer opaleszierenden Trübung zu erkennen ist. 5 min nach beendeter Zugabe des Kieselsäureesters wird dem Reaktionsgemisch 0.6 ml (1.65 mmol) Octadecyltriethoxysilan ($M = 416.76 \text{ g/mol}$; $d = 0.87 \text{ g/cm}^3$) zugesetzt und noch weitere 22 h beschallt. Das Rohprodukt wird über eine Glasfritte filtriert um amorphe Anteile und agglomeriertes Material abzutrennen. An einer Zentrifuge wird das Produkt bei 3000 U/min 15 min lang sedimentiert und der Überstand verworfen. Der Vorgang wird zur Reinigung dreimal wiederholt. An der Vakuumlinie wird das Ethanol bei 70°C entfernt. Das so getrocknete Produkt wird noch mit Hexan gewaschen, um Reste des Silans zu beseitigen und nochmals am Vakuum bei 70°C über Nacht getrocknet. Zur Charakterisierung werden ein Pulverdiffraktogramm, ein IR-Spektrum, eine Elementaranalyse und eine Aufnahme an einem Elektronenmikroskop angefertigt.

Ausbeute: n.b.

Elementaranalyse:	Element	Analyse
	C[%]	10.38

H[%] 2.021

N[%] 0.0

Rasterelektronenmikroskopie: Partikeldurchmesser: 328(151) nm

IR: $\nu(\text{Si-C})$: 806 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1076 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2850 cm^{-1} bis 2866 cm^{-1} ,
 $\nu(\text{asym-CH}_3)$: 2935 cm^{-1}

5.5.5 *Synthese von octadecylierten Nanopartikeln mit Dimethylchlorooctadecylsilan*

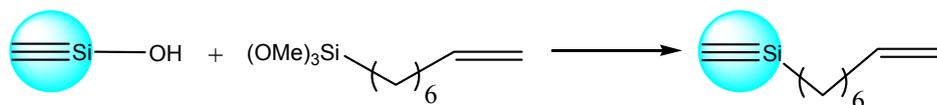
Man legt 100 mg getrocknete Silicananopartikel in einem Schlenkkolben vor und suspendiert in 20 ml trockenem Toluol. Über einen Tropftrichter setzt man unter Inertgasbedingungen 2 ml Dimethylchlorooctadecylsilan gelöst in 10 trockenem Toluol langsam unter Reflux zu. Es wird nach beendeter Zugabe noch 48 h weiter refluxiert. Die Reaktion kann durch Bildung von HCl-gas verfolgt werden. Nach dem Erkalten wird das Produkt mittels Zentrifugation sedimentiert, die Reindarstellung erfolgt durch dreimaliges Resuspendieren in trockenem Toluol und erneutes Abzentrifugieren. Das Endprodukt wird am HV getrocknet und per IR-Spektroskopie, Elementaranalyse und Rasterelektronenmikroskopie charakterisiert.

Ausbeute: 107 mg

Elementaranalyse:	Element	Analyse
	C[%]	6.88
	H[%]	0.93
	N[%]	0.0

IR: $\nu(\text{Si-C})$: 804 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1075 cm^{-1} , $\nu(\text{sym-CH}_3)$: 2850 cm^{-1} bis 2866 cm^{-1} ,
 $\nu(\text{asym-CH}_3)$: 2938 cm^{-1}

5.5.6 *Synthese von octenylierten Nanopartikeln*



Es werden 0.328 g zuvor am HV bei 115°C ausgeheizte Nanopartikel in einer Apparatur mit Claisenrohr in 100 ml abs. Toluol suspendiert und das Gemisch zum Sieden erhitzt. Nach 1 h werden 0,3 ml Trimethoxy-(7-octen-1-yl)silan zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Nach 1 h wird zur Reaktionskontrolle 1 ml des Reaktionsgemischs im NMR-Spektrometer analysiert, es zeigt sich ein eindeutiges Signal für Methanol. Der Ansatz wird weitere 4 h refluxiert, das Lösemittel anschließend abkondensiert, und das Rohprodukt dreimal in 20 ml Hexan suspendiert und zentrifugiert. Der erhaltene farblose Feststoff wird bei 70 °C eine h bei 10 mbar getrocknet. Die Charakterisierung erfolgt durch IR-Spektroskopie und Pulverdiffraktometrie, MAS Festkörper ^{29}Si und ^{13}C -NMR-Spektroskopie sowie durch eine Elementaranalyse.

Ausbeute: 0.268g entspr. min. 81.7 % d. Th.

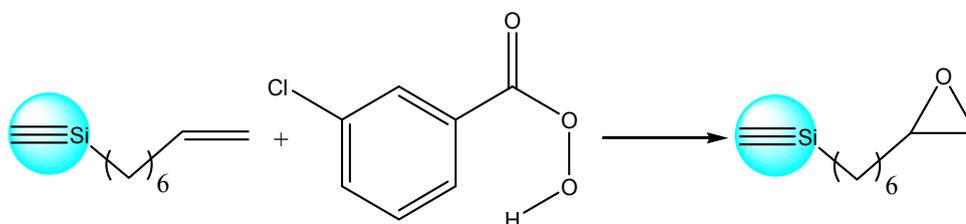
IR: $\nu(\text{Si-C})$: 779 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1030 cm^{-1} , $\nu(\text{HC=CH}_2)$: 1642 cm^{-1} , $\nu(\text{CH}_2)$: 2956 cm^{-1} ; 2920 cm^{-1} ; 2853 cm^{-1}

NMR: ^{29}Si (60 MHz, MAS) δ = -109,8 ($\text{Si}(\text{OSi})_4$); -102,4 ($(\text{EtO})\text{Si}(\text{OSi})_3$); -59,8 ($\text{CH}_2\text{Si}(\text{OSi})_3$); -56,2 ($(\text{EtO})\text{CH}_2\text{Si}(\text{OSi})_2$)

^{13}C (60 MHz, MAS) δ = 149,1 ($\text{H}_2\text{C=}$); 109,0(=CH); 61,9 60,9 59.9 50.2 18,2 (C1 bis C6) 16.6(C-Si)

Elementaranalyse:	Element	Analyse
	C[%]	8.97
	H[%]	1.38
	N[%]	0.0

5.5.7 Synthese von epoxidierten Nanopartikeln



Man suspendiert 0.34 g octenylierte Nanopartikel in 20 ml absolutem Diethylether in einem 100 ml Schlenkrohr 1 mit Septum und löst 0.17g (1mmol) 3-Chlorperbenzoesäure in weiteren 20mL Diethylether in einem zweiten Schlenkrohr 2 mit Septum. Die beiden Reaktionsgefäße werden mit einer Doppelkanüle durch die Septen miteinander verbunden, durch leichten Stickstoffüberdruck im Schlenkrohr 2 wird unter Rühren und Refluxieren die Peroxycarbonsäure zum alkenylierten Nanomaterial innerhalb von 1 h zugetropft. Es wird noch eine weitere h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösemittel abkondensiert und das Rohprodukt dreimal in absoluten Diethylether resuspendiert (Ultraschallbad) und zentrifugiert. Die Charakterisierung erfolgt mittels Ramanspektroskopie und Elementaranalyse.

Ausbeute: 0.268 g

IR: $\nu(\text{Si-C})$: 813 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1082 cm^{-1} , $\nu(\text{C-C im 3-Ring})$: 1654 cm^{-1} ,
 $\nu(\text{CH}_2 \text{ und C-H am 3-Ring})$: 2859 cm^{-1} ; 2920 cm^{-1} ; 2960 cm^{-1}

5.5.8 Synthese von chiral modifizierten Nanopartikeln

Man legt 0.268 g der Verbindung gemäß 5.5.6 in einem 250 ml Schlenkkolben (1) mit Septum vor und suspendiert die Substanz in 50 ml absoluten Methanol. In einem zweiten 100 ml Schlenkkolben (2) mit Septum werden 0.119 g Natriummetall in 50 ml absolutem Methanol eingetragen und solange gerührt, bis das Metall vollständig aufgelöst ist. Dann gibt man 0.665 g *trans*-4-Hydroxy-L-prolin zu der Methanollösung. Die Gefäße 1 und 2 werden mit einer Doppelkanüle verbunden und durch Anlegen eines leichten Stickstoffüberdrucks wird die Lösung aus Gefäß 2 innerhalb einer h in das zweite Gefäß überführt. Anschließend wird 24 h bei RT gerührt. Dann wird die erhaltene kolloidale Lösung abzentrifugiert und zuerst mit verdünnter HCl-Lösung dann zweimal Wasser gewaschen und bei 115°C an einem Membranpumpenvakuum für 8 h lang getrocknet. Die Charakterisierung erfolgt durch IR-Spektroskopie, Elementaranalyse und Pulverdiffraktometrie. Die Partikel färben sich durch Behandlung mit Ninhydrinlösung gelb.

Ausbeute: 0.223 g entspr. ca. 85 % d. Th.

IR: $\nu(\text{Si-C})$: 808 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1078 cm^{-1} , $\nu(\text{C-N-C?})$: 1419 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$: 1604 cm^{-1} , $\nu(\text{CH}_2)$: 2858 cm^{-1} ; 2920 cm^{-1} ; 2953 cm^{-1}

Elementaranalyse:	Element	Analyse
	C[%]	10.38
	H[%]	2.02
	N[%]	0.834

5.5.9 Umsetzung der chiral modifizierten Nanopartikel mit Kupfer(II)

101 mg der chiral modifizierten Nanopartikel gemäß 5.5.7 werden mit 12 mg (0.06 mmol) Kupfer(II)-acetat in 2 ml absoluten Methanol im Ultraschallbad für 30 Minuten lang behandelt. Das Rohprodukt wird abzentrifugiert und dreimal in je 2 ml absolutem Methanol resuspendiert und erneut abzentrifugiert. Im Anschluss wird das blau gefärbte Produkt bei 60°C an einem Membranpumpenvakuum im Trockenschrank getrocknet. Die Charakterisierung erfolgt durch IR-Spektroskopie, Elementaranalyse und Pulverdiffraktometrie.

Ausbeute: 0.107 g

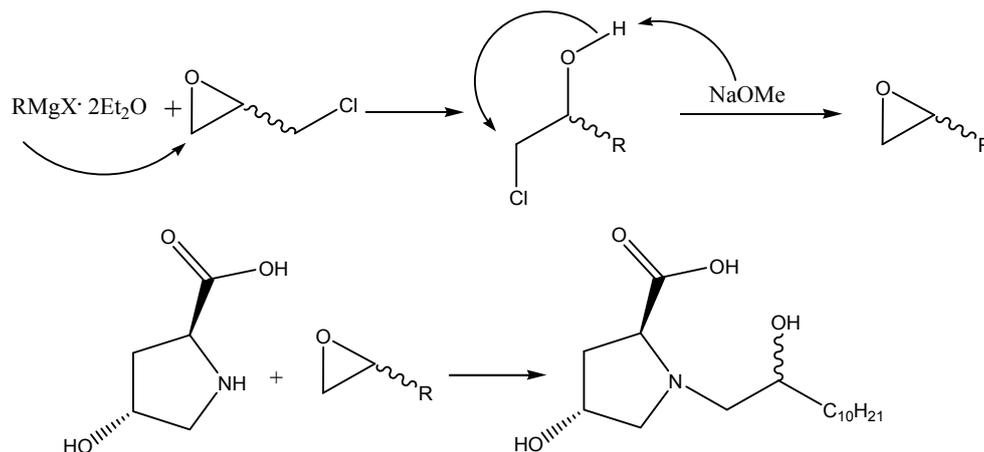
IR-Spektroskopie: $\nu(\text{Si-C})$: 802 cm^{-1} , $\nu(\text{Si-O})$: 1062 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$: 1637 cm^{-1} , $\nu(\text{CH}_2)$: 2846 cm^{-1} ; 2916 cm^{-1} ; 2953 cm^{-1} , $\nu(\text{O-H})$: 3000-3500 cm^{-1}

Elementaranalyse:	Element	Analyse
	C[%]	10.33
	H[%]	1.97
	N[%]	0.837

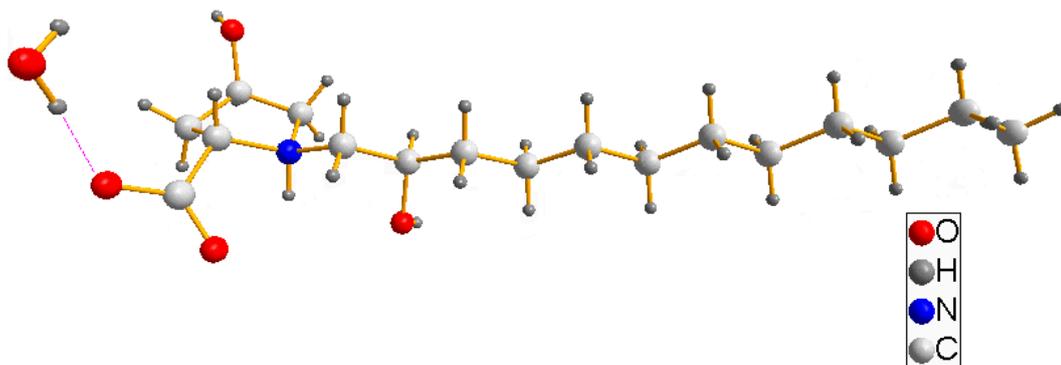
Pulverdiffraktometrie:	Beugungswinkel Θ	[°]	10.4
	Halbwertsbreite	[°]	3.1
	Primärpartikelgrösse	[nm]	3.2

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein immobilisierbarer chiraler Selektor im Hinblick auf den Prozess der chiralen Erkennung untersucht. Zu diesem Zweck kamen strukturchemische sowie computer- und physikochemische Methoden zum Einsatz. Gegenstand der Untersuchungen war der aminosäurebasierte Selektor (2*S*,4*R*,2'*R*)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin, welcher auf einem neuen Syntheseweg in guten Ausbeuten in enantiomerenreiner Form hergestellt wurde.

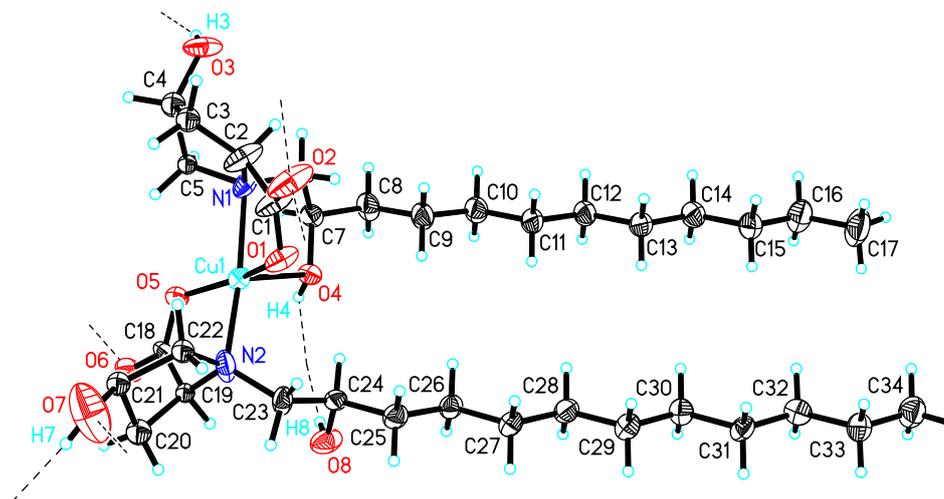


Die Zielsubstanz konnte als Monohydrat kristallisiert und röntgenstrukturanalytisch untersucht werden. Die Einkristallstrukturanalyse zeigt, dass sie in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$ kristallisiert.



Die Substanz wurde an der Oberfläche eines hydrophobierten Kieselsäuregels immobilisiert. Bei Behandlung eines solchen, mit der Substanz beaufschlagten, hydrophobierten Kieselsäuregels mit einem löslichen Kupfer(II)-Salz werden Cu^{II} -Ionen von der Kopfgruppe des Selektors koordinativ gebunden. Das erhaltene modifizierte Kieselsäuregel wurde für die chirale Ligandenaustauschchromatographie (CLEC) eingesetzt. An dem Material wurden eine Reihe von α -Aminosäuren

chromatographisch getrennt. Durch Umsetzung von einem Äquivalent Kupfer(II)-acetat mit zwei Äquivalenten des chiralen Selektors war es möglich, den [Bis(2*S*,4*R*,2'*R*)-4-hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolato]kupfer(II)-komplex herzustellen, der als Hydrat bzw. Methanolsolvat kristallisiert und kristallstrukturanalytisch untersucht werden konnte.

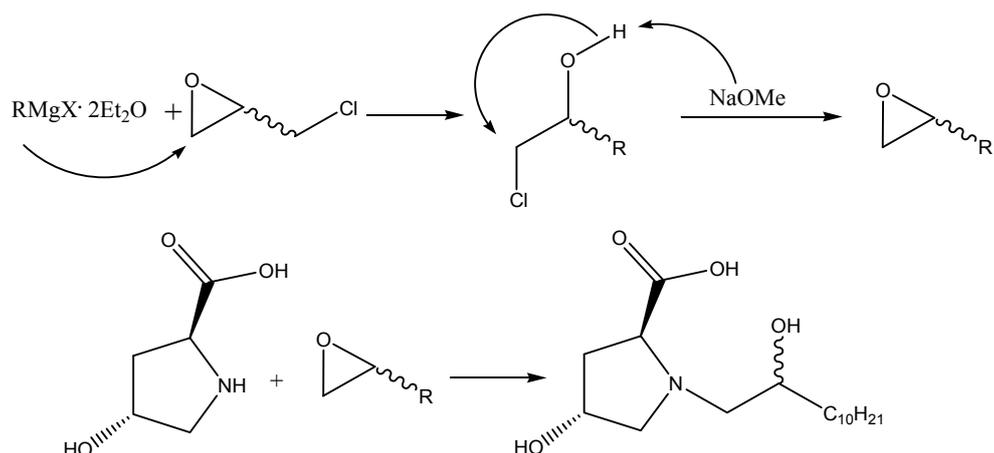


Die Ergebnisse der Kristallstrukturbestimmung des Bis(selektor)komplexes ermöglichten einen detaillierten Einblick in die Art und Weise, in der der Selektor als Ligand bei der chromatographischen Enantiomerentrennung von α -Aminosäureanionen mit seinen Analyten interagiert. Ergänzend zur Einkristallstrukturanalyse konnten mit Hilfe der Pulverdiffraktometrie auch Selektor-Selektand-Mischkomplexe charakterisiert werden. Die Bildungskonstanten dieser Mischkomplexe wurden mit der Hildebrand-Benesi-Methode bestimmt. Dies stellte einen Ansatzpunkt zur weiteren strukturellen Untersuchung der chiralen Erkennung am Beispiel dieses Ligandenaustauschers dar. Basierend auf den gemessenen Kristallstrukturdaten wurden mit Hilfe von Molecular-Modelling-Methoden die Strukturen der zuvor charakterisierten Selektor-Substrat-Komplexe untersucht und energetisch beurteilt. Hierbei kamen DFT-Methoden zum Einsatz. Die computerchemische Analyse zeigt die Möglichkeit auf, die Retentionsreihenfolge der untersuchten Substrate an dem vorliegenden System mit Hilfe exakter Methoden mit korrektem Ergebnis nachzuvollziehen. Zu diesem Zweck wurden die jeweils stabilsten Selektor-Selektand-Mischkomplexstrukturen durch systematische Untersuchung des Konformationsraums der fraglichen

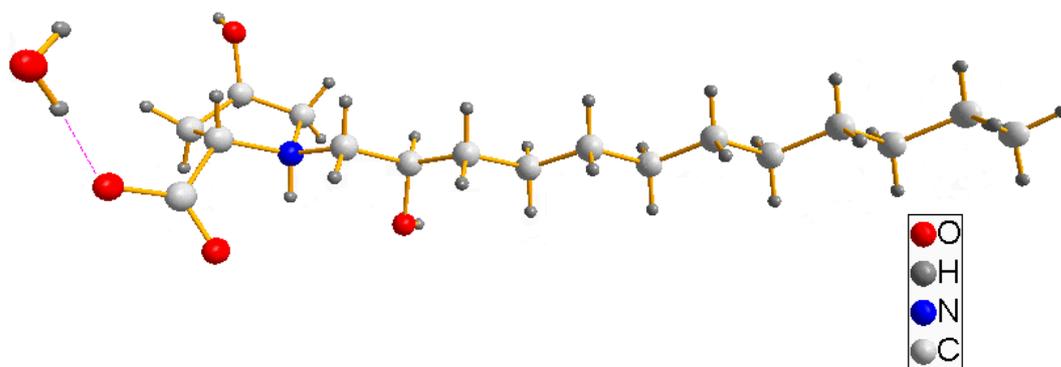
Verbindungen ermittelt. Mit Abstrichen, welche auf die erreichbare Genauigkeit der Rechenmethoden sowie die vereinfachte Modellvorstellung vom chiralen Unterscheidungsprozess zurückgeführt werden können, ist es auf diese Weise möglich, quantitative Trends im Retentionsverhalten nachzuvollziehen. Dies kann als Bestätigung der Annahme gesehen werden, dass die relativen Stabilitäten von ternären Mischkomplexen aus Substratspezies und dem chiralen Selektor die entscheidende Rolle bei der Enantioselektion spielen. Bei den durchgeführten Untersuchungen zeigt sich, im Hinblick auf die aufgefundenen Strukturen, dass sich optisch antipodale Analyten in ihrem Bindungsverhalten an den Selektor unterscheiden. Es kommt grundsätzlich zu zwei starken koordinativen Kontakten zwischen dem chiralen Selektor und seinen Selektanden. Nur bei den rechtshändig konfigurierten Analytaminosäureanionen kommt es außerdem zu einem schwachen dritten Kontakt in Form von $\text{Cu}^{\text{II}}-\pi$ -Wechselwirkungen. Dies kann als Bestätigung des eingangs erläuterten 3-Punkte-Wechselwirkungs-Modell angesehen werden. Mit dem Ziel weitere Untersuchungen zum chiralen Erkennungsprozess am vorliegenden System zu ermöglichen und seine Anwendungsmöglichkeiten weiter auszubauen, wurden mit Erfolg Versuche zur Immobilisierung des umfassend charakterisierten Enantioseparators auf Silicananopartikeln unternommen.

Summary

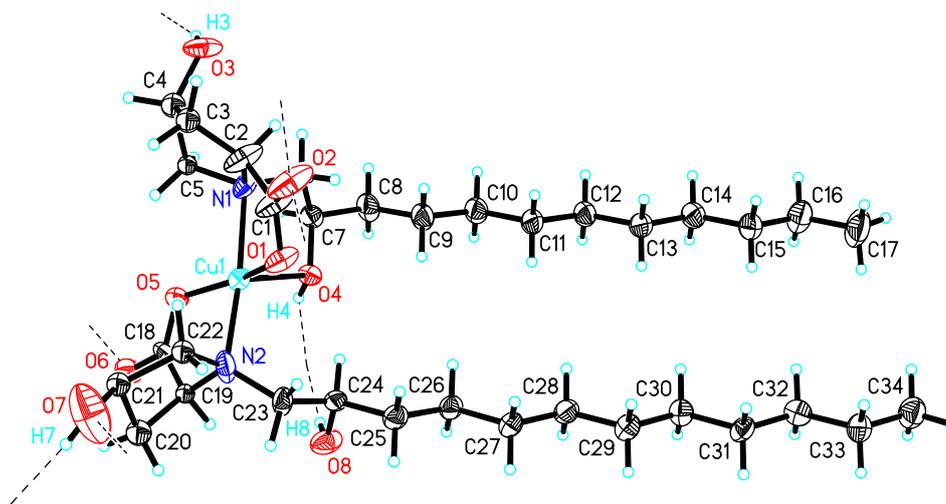
An immobilisable chiral selector was analysed in this thesis with regard to the process of chiral recognition. Different structural chemical as well as computer and physicochemical methods were applied for this purpose. Object of the analyses was the selector (2*S*,4*R*,2'*R*)-4-hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)proline. This substance is derived from an α -amino acid, it was built on a new synthetic pathway and in good yield.



The target substance was crystallized as a monohydrate and single-crystal diffraction studies were performed. The target substance crystallizes in the orthorhombic space group $P2_12_12_1$.



The substance was immobilised on the surface of a hydrophobized silica gel. Treatment of a hydrophobic silica gel with the target substance and a soluble copper(II)-salt enables Cu^{II} -ions to be bound to the head group of the selector. The resulting modified silica gel was used for the chiral ligand exchange chromatography (CLEC). A row of α -amino acids was chromatographically separated on the material. By reaction of an equivalent copper(II) acetate with two equivalents from this chiral selector, it was possible to obtain a [bis($2S,4R,2'R$)-4-hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolato]copper(II) complex, that was crystallized as a hydrate and a methanol solvate respectively and analysed crystallographically.



The crystal structure of the bis(selector)complex gave a detailed insight into the manner the selector as a ligand interacts during the chromatographic enantiomer separation of α -amino acid ions as the analytes. Complementary to the crystal structure analyses, powder diffractometry was also used to characterise mixed selector-selectand complexes. The Hildebrand-Benesi-method was applied to determine the formation constants of these mixed complexes. This constitutes a starting point for further structural chemical analysis of the chiral recognition using the example of this ligand exchanger. Molecular modelling methods were applied to the determined crystal structure data for analysis and energy evaluation of the previously characterised selector-substrate complexes. For these purposes density functional theory methods were used. Computational analysis shows the possibility of predicting the retention sequence of the analysed substrates on this system correctly by using more exact methods. For this purpose, the most stable selector-selectand complex structures were determined by systematic analysis of the possible conformation of the compounds in question. In this way it is possible to reconstruct quantitative trends in the retention characteristics. The accuracy achievable is limited by the simplified modelling of the chiral differentiation process as well as the computational methods applied. This can be regarded as confirmation of the assumption that the relative stability of ternary mixed complexes, built from substrate species and the chiral selector, play the decisive role in chiral recognition. With regard to the structures found during the analyses, it is seen that optically antipodal analytes have different bonding characteristics to the

selector. Fundamentally two strongly coordinative contacts occur between the chiral selector and its selectands. Additionally there is only a weak third contact in the form of $\text{Cu}^{\text{II}}-\pi$ interaction for the analyte amino acid ions with a right-handed configuration. This can be regarded as confirmation of the 3-point interaction model explained earlier. Experiments were successfully carried out on immobilisation of the comprehensively characterised chiral separator on silica nanoparticles with the goal of allowing further analyses of the chiral recognition process on this system and to further expand its potential applications.

7 Literaturverzeichnis

- [1] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 21. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1989**.
- [2] P. Cintas *Angew. Chem.* **2007**, 119, 9303.
Angew. Chem. Int. Ed. **2007**, 46, 9143.
- [3] E. Kant, *Vom Ersten Grunde des Unterschiedes der Gegenden des Raumes*, Königsberg, **1768**.
- [4] H. Lyre, *Philosophia naturalis* **2005**, 42, 49.
- [5] L. Suescun, A. W. Mombru, R. A. Mariezcurrena, D. Davyt, R. Fernandez, E. Manta, *Acta Crystallogr. C* **2001**, 57, 286.
- [6] T. Hahn, *Acta Crystallogr.* **1958**, 11, 825
- [7] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 413.
Angew. Chem. Int. Ed. **1966**, 5, 385.
- [8] V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 614.
Angew. Chem. Int. Ed. **1982**, 21, 567.
- [9] F. N. Diederich, *Cyclophanes*, The Royal Society of Chemistry, London, **1991**.
- [10] J. B. Biot, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* **1835**, 13, 457.
- [11] J. B. Biot, *Ann. Chim. Phys.* **1838**, 69, 212.
- [12] G. Griesbeck, J. Meierhenrich, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3279.
Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 3147.
- [13] E. Cheng, M. R. Netherton, J. T. Scheffer, J. Trotter, A. Zenova, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9673
- [14] B. Giese, P. Wettstein, L. Stählein, F. Barbose, M. Neuburger, M. Zehnder, P. Wessing, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2722
Angew. Chem. Int. Ed. **1999**, 38, 2586
- [15] A. Cotton, *Ann. Chim. Phys.* **1896**, 7, 347.
- [16] E. H. Easson, E. Stedman, *Biochem. J.* **1933**, 27, 1257.
- [17] A. Kühnle, T. R. Linderoth, B. Hammer, F. Besenbacher, *Nature* **2002**, 415, 891.
- [18] C. E. Dalgliesh, *J. Chem. Soc.* **1952**, 137, 3940.
- [19] W. A. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* **1988**, 89, 347.
- [20] S. Topiol, M. Sabio, *J. Chromatogr. A* **1989**, 461, 129.
- [21] T. D. Booth, I. W. Wainer, *J. Chromatogr. A* **1996**, 737, 157.

- [22] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer Verlag, Heidelberg, **1991**.
- [23] M. D. Joeston, *J. Chem. Educ.* **1982**, 79, 362.
- [24] F. Hibbert, J. Emsley, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, 26, 255.
- [25] S. Brammer, U. Lüning, C. Köhl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4054.
- [26] R. P. Bonomo, V. Cucinotta, G. Grasso, G. Maccarrone, L. Mastruzzo, *J. Inorg. Biochem.* **1998**, 70, 6.
- [27] S. K. Panigrahi, G. R. Desiraju, *J. Biosci.* **2007**, 32, 677.
- [28] I. Ojima, K. B. Sharpless, R. A. Johnson, *Cat. Asymm. Synth.* **1993**, 227.
- [29] E. N. Jacobsen, N. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6533.
- [30] R. Weis, R. Gaisberger, W. Skranc, K. Gruber, A. Glieder, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4778.
Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, 44, 4700.
- [31] G. Schwedt, *Chromatographische Trennmethoden, 3. Auflage*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1994**.
- [32] J. J. Van Deemter, F. J. Zuiderweg, A. Klinkenberg, *Chem. Eng. Sci.* **1956**, 5, 271.
- [33] C. Poole, *J. Chromatogr. A* **2002**, 965, 263.
- [34] N. Sanaie, C.A. Haynes, *J. Chromatogr. A* **2006**, 1104, 164.
- [35] V. Schurig, *Chirality* **1998**, 10, 140.
- [36] I. W. Wainer, *Trends Anal. Chem.* **1987**, 6, 125.
- [37] W. H. Pirkle, D. W. House, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 44, 1957.
- [38] N. Sanaie, C. A. Haynes, *AIChE J.* **2007**, 53, 617.
- [39] N. Sanaie, C. A. Haynes, *J. Chem. Eng. Data* **2005**, 50, 1848.
- [40] V. Davankov, A., S. Rogozhin, *J. Chromatogr.* **1971**, 60, 280.
- [41] V. Davankov, A., S. Rogozhin, A. V. Semechkin, *J. Chromatogr.* **1973**, 82, 359.
- [42] R. V. Snyder, R. J. Angelici, R. B. Meck, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2660.
- [43] S. Hara, A. Dobashi, *J. Chrom.* **1979**, 186, 543.
- [44] W. H. Pirkle, D. W. House, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 44, 1957.
- [45] G. Dotsevi, Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1259.
- [46] H. Li, K. L. Yin, D. J. Xu, *Acta Crystallogr. C* **2005**, 61, m19.
- [47] Y. Okamoto, E. Yashima, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1072.
- [48] H. Brückner, *Chromatographia* **1987**, 725.
- [49] G. Gübitz, F. Juffmann, W. Jellenz, *Chromatographia* **1982**, 16, 103.

- [50] K. Günther, J. Martens, M. Schickedanz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 514.
Angew. Chem. Int. Ed. **1984**, *23*, 506.
- [51] Degussa, in *Deutsches Patent Nr.: 3143726*, Hanau, Germany, **1984**, 1.
- [52] E. Schrödinger, *Ann. Phys.* **1926**, *79*, 361.
- [53] M. Born, R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **1927**, *84*, 457.
- [54] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1928**, *24*.
- [55] J. C. Slater, *Phys. Rev.* **1929**, *34*, 1293.
- [56] J. C. Slater, *Phys. Rev.* **1930**, *36*, 57.
- [57] G. G. Hall, University of Nottingham, Nottingham, **1990**.
- [58] G. G. Hall, *Proc. Roy. Soc. A* **1951**, *205*, 541.
- [59] C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 69.
- [60] J. A. Pople, R. K. Nesbet, *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 571.
- [61] M. J. S. Dewar, E. G. Zöbisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
- [62] J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209.
- [63] J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221.
- [64] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, 864.
- [65] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley&Sons, New York, **2007**.
- [66] W. Koch, M. C. Holthausen, *A chemist's guide to density functional theory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [67] G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, **1989**.
- [68] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [69] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- [70] B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 200.
- [71] T. J. M. de Bruin, A. T. M. Marcelis, H. Zuilhof, E. J. Sudhölter, R. Jossen, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 4157.
- [72] B. Paizs, S. Suhai, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 575.
- [73] J. Sabolovic, K. R. Liedl, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 2764.
- [74] J. Sabolovic, C. Tautermann, T. Loerting, K. R. Liedl, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2268.
- [75] H. Zuilhof, K. Morokuma, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3081.
- [76] J. C. Slater, *Phys. Rev.* **1930**, *35*, 509.
- [77] E. Clementi, D. L. Raimondi, *J. Chem. Phys.* **1993**, *38*, 2686.

- [78] J. N. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.
- [79] J. N. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284.
- [80] J. N. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
- [81] T. H. J. Dunning, J. N. Hay, *Modern Theoretical Chemistry*, Plenum Press, New York, **1976**.
- [82] A. D. Bond, S. Derossi, F. Jensen, F. B. Larsen, C. J. McKenzie, J. Nelson, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 5987.
- [83] L. Rulisek, Z. Havlas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10428.
- [84] K. V. Mikkelsen, H. Ågren, *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **1991**, *234*, 425.
- [85] V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995.
- [86] V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3210.
- [87] V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comp. Chem.* **1998**, *19*, 404.
- [88] M. T. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032.
- [89] M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327.
- [90] M. Cossi, V. Barone, B. Mennucci, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 253.
- [91] B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 5151.
- [92] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **1981**, *55*.
- [93] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **1982**, *65*, 239.
- [94] J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **1999**, *464*, 211.
- [95] M. Cossi, V. Barone, M. A. Robb, *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 5295.
- [96] M. Cossi, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 2427.
- [97] M. Cossi, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 4708.
- [98] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 5691.
- [99] M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 43.
- [100] B. Mennucci, E. Cancès, J. Tomasi, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 10506.
- [101] R. Cammi, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 5631.
- [102] R. M. Cammi, B. , J. Tomasi, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 9100.
- [103] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.
- [104] B. Illien, K. Evain, M. Le Guennec, *J. Mol. Struct.: (Theochem)* **2003**, *630*, 1.
- [105] J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16098.
- [106] R. Daeppen, H. Karfunkel, F. Leusen, *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 181.

- [107] K. B. Lipkowitz, D. A. Demeter, R. Larter, T. Darden, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3452.
- [108] C. Czerwenka, M. M. Zhang, H. Kähling, N. M. Maier, K. B. Lipkowitz, W. Linder, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8315.
- [109] N. M. Maier, S. Schefzick, G. M. Lombardo, M. Feliz, K. Rissanen, W. Lindner, K. B. Lipkowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8611.
- [110] H. D. Hoeltje, *J. Chromatogr. B* **1998**, *708*, 1.
- [111] G. Menche, *Molecular Modelling Untersuchungen zur Enantiomerentrennung in der HPLC*, Cuvillier Verlag, Göttingen, **2005**.
- [112] C. J. Brinker, *Sol-gel science: The physics and chemistry of sol-gel processing*, Acad. Press, Boston, **2005**.
- [113] C. Gellermann, W. Storch, H. J. Wolter, *Sol-Gel Sci. Technol.* **1997**, *8*, 173.
- [114] A. C. Pierre, *Introduction to sol-gel processing 2. print.*, Kluwer, Boston, **2002**.
- [115] W. Stöber, A. Fink, E. J. Bohn, *Coll. Interf. Sci.* **1968**, *26*, 62.
- [116] S. Hannemann, J. D. Grunwaldt, P. Lienemann, D. Günther, F. Krumeich, S. E. Pratsinis, A. Baiker, *Appl. Catal. A* **2007**, *316*, 226.
- [117] R. Jossen, M. C. Heine, S. E. Pratsinis, *App. Catal. B* **2007**, *69*, 181.
- [118] A. Henglein, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1997**, *101*, 1562.
- [119] A. Rössler, G. Skillas, S. E. Pratsinis, *Chem. Unserer Zeit* **2001**, *1*, 32.
- [120] B. J. Ash, R. W. Siegel, L. S. Schandler, *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.* **2004**, *42*, 4371.
- [121] C. T. Lo, B. Lee, V. G. Pol, N. L. D. Rago, S. Seifert, R. E. Winans, P. Thiyagarajan, *Macromol.* **2007**, *40*, 8302.
- [122] W. Cheng, J. J. Wang, U. Jonas, *Nat. Mater.* **2006**, *5*, 830.
- [123] E. L. Thomas, T. Gorishnyy, M. Maldovan, *Nat. Mater.* **2006**, *5*, 773.
- [124] A. Arkhireeva, J. N. Hay, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2004**, *31*, 31.
- [125] S. Brunauer, P. H. Emmett, E. Teller, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 309.
- [126] J. Y. Lee, K. E. Su, E. P. Chan, Q. L. Zhang, T. Errnick, A. J. Crosby, *Macromol.* **2007**, *40*, 7755.
- [127] P. D. Yang, A. H. Rizvi, B. Messer, B. F. Chmelka, G. M. Whitesides, G. D. Stucky, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 427.
- [128] T. Giesenberg, S. Hein, M. Binnewies, G. Kickelbick, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5816.

- Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5697.
- [129] S. Das, T. K. Jain, A. Maitra, *J. Colloid Interf. Sci.* **2002**, 252, 82.
- [130] W. A. Daoud, J. H. Xin, X. Tao, *App. Surf. Sci.* **2006**, 252, 5368.
- [131] C. Pichot, *Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.* **2004**, 9, 213.
- [132] A. Arkhireeva, J. Hay, W. Oware, *J. Non-Cry. Sol.* **2005**, 351, 1688.
- [133] T. Jesionowski, A. Krysztafkiewicz, *Coll. Surf. A* **2002**, 207, 49.
- [134] A. P. Philipse, A. J. Vrij, *Coll. Interf. Sci.* **1989**, 128, 121.
- [135] A. van Blaaderen, A. J. Vrij, *Coll. Interf. Sci.* **1993**, 156, 1.
- [136] R. D. Badley, W. T. Ford, F. J. McEnroe, R. A. Assink, *Langmuir* **1990**, 6, 729.
- [137] W. Frank, *Kristallstrukturbestimmung von Bis(2S,4R,2'R)-4-hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolinato}kupfer(II)*, Persönliche Mitteilung, Düsseldorf, **2005**.
- [138] L. Langner, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2005**.
- [139] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2. Auflage*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**.
- [140] W. Frank, L. Langner, *Strukturelle Untersuchungen zur Funktionsweise chiraler Selektoren auf Basis von Aminosäurederivaten (Poster)*, Verlag Gesellschaft Dt. Chemiker Kurzreferate, Düsseldorf, **2005**.
- [141] R. Dennington II, T. Keith, J. Millam, K. Eppinnett, W. L. Hovell, R. Gilliland, Version 3.09 ed., Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS, **2003**.
- [142] T. Sugimori, H. Masuda, N. Ohata, K. Koiwai, A. Odani, O. Yamauchi, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 576.
- [143] L. Rulisek, Z. Havlas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10428.
- [144] S. A. Warda, *Acta Crystallogr. C* **1999**, 55, 52.
- [145] S. A. Warda, *Acta Crystallogr. C* **1998**, 54, 302.
- [146] S. A. Warda, *Acta Crystallogr. C* **1998**, 54, 304.
- [147] R. J. Butcher, G. M. Mockler, O. McKern, *Acta Crystallogr. E* **2003**, 59, 61.
- [148] D. van der Helm, M. B. Lawson, E. L. Enwall, *Acta Crystallogr. B* **1971**, 27.
- [149] A. V. Pestov, E. V. Peresykina, A. V. Virovets, N. V. Podberezskaya, Y. G. Yatluk, Y. A. Skorik, *Acta Crystallogr. C* **2005**, 61, 510.
- [150] K. H. Krawinkler, E. Gavioli, N. M. Maier, W. Lindner, *Chromatographia* **2003**, 58, 555.
- [151] A. Kühnel, *Visual C# 2005, Vol. 3*, Galileo Computing openbook, Bonn, **2006**.
- [152] H. J. J. Simpson, R. E. Marsh, *Acta Crystallogr.* **1966**, 20, 550.

- [153] B. Y. Lou, Y. Xu, D. Q. Yuan, L. Han, M. C. Hong, *Acta Crystallogr. E* **2004**, *60*, 522.
- [154] R. Gonzalez, L. Suescun, A. W. Mombru, E. Kremera, *Acta Crystallogr. E* **2006**, *62*, 3459.
- [155] D. Van der Helm, M. B. Lawson, E. L. Enwall, *Acta Crystallogr. B* **1971**, *27*, 2411.
- [156] B. Ravikumar, B. Sridhar, R. K. Rajaram, *Acta Crystallogr. E* **2002**, *58*, 123.
- [157] J. Suresh, R. V. Krishnakumarb, S. Natarajanc, *Acta Crystallogr. E* **2005**, *61*, 3625.
- [158] R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 244.
- [159] R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5761.
- [160] K. K. Chacko, S. Swaminathan, S. Parthasarathy, S. Natarajan, *Acta Crystallogr. B.* **1978**, *34*, 1208.
- [161] S. L. Jain, P. Bhattacharyya, H. L. Milton, A. M. Z. Slawin, J. A. Crayston, D. Woollins, *J. Chem. Soc, Dalton Trans.* **2004**, *6*, 862.
- [162] H. Muhonen, R. Hamalainen, *Finn. Chem. Lett.* **1983**, 120.
- [163] G. Maccarrone, *J. Chem. Soc, Dalton Trans.* **1996**, 3449.
- [164] R. Alsfasser, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1839.
- [165] F. Zhang, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7148.
- [166] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *Contribution from the chemical laboratory of the University of California* **1949**, *71*, 2703.
- [167] A. Stock, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1914**, *47*, 154.
- [168] A. Stock, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 3109.
- [169] A. Stock, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1914**, *47*, 3113.
- [170] A. Stock, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 3115.
- [171] A. Stock, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1916**, *49*, 111.
- [172] M. Feustel, *Grundlagen der ATR-Technik, Resultec® analytic equipment*, **1999**.

8 Anhang

-Programm zur Erstellung von Eingabedateien

Im Folgenden ein Beispiel für eine zu vervielfältigende Templatdatei. Die ersten vier Zeilen enthalten wichtige Parameter über die zu verwendenden Computerressourcen, wie den Arbeitsspeicher, Anzahl der Prozessoren, etc.

Die fünfte Zeile legt die quantenchemische Methodik fest, die sechste einen internen Titel. Zeile sieben enthält Ladung und Spinmultiplizität des Moleküls. Dann folgt die Z-Matrix zur Festlegung der Molekülgeometrie, nur wenige Elemente sind dargestellt zur besseren Übersicht. Die Zeile mit dem Inhalt:

“d65 0. Scan 35 10.“ legt intern in Gaussian fest, dass der Diederwinkel d65 von 0.0 Grad ausgehend in 10°-Gradschritten 35 mal gerechnet werden soll.

```
---link1---
%mem=32000mb
%Nproc=8
%Chk=amino
# opt=z-matrix ub3lyp/lanl2dz scrf=(cpcm,solvent=methanol)
```

c12_cu_r_2fluorophenala

```
0 2
Cu
O            1 r2
O            2 r3    1 a3
...
...
...
C            64 r65    28 a65    9 d65    0
C            65 r66    64 a66    28 d66    0
Variables:
d65            0.    Scan 35   10.
d66            0.
d76            0.
...            ...
...            ...
...            ...
a61            110.69
a62            110.67
```

Das folgende Programm kann dann im Anschluss beliebig viele weitere Parameter permutieren und erzeugt dann in Unterpakete gestückelte Eingabedateien für Gaussian. Es ist somit möglich, wenn beispielsweise drei Torsionswinkel als Vollkreis in 10°-Inkrementen gegeneinander ausprobiert werden sollen, alle 46656 notwendigen Eingabedateien in wenigen Minuten zu erzeugen.

```
string buffer;
int inc=0;
bool secvars;
decimal val;
decimal valinc;
try
{
    inc = int.Parse(txtIterations.Text.ToString());
}
catch (Exception ex)
{
    MessageBox.Show("Please check your input parameters (Iterations):"
+ ex.ToString(), "Warning", MessageBoxButtons.OK, MessageBoxIcon.Stop);
}

proGenerate.Maximum = inc;
proGenerate.Value = 0;

StreamWriter stOutput = new StreamWriter(txtOutput.Text.ToString());

//Initial
StreamReader stInitial = new StreamReader(txtInitial.Text.ToString());
secvars = false;
while ((buffer = stInitial.ReadLine()) != null)
{
    if (buffer.IndexOf("constants")>-1) secvars=true;

    if (secvars == true)
    {
        for (int i = 0; i < lstmain.Items.Count; i++)
        {
            if (buffer.IndexOf(lstmain.Items[i].SubItems[0].Text)>-1)
            {
                buffer=lstmain.Items[i].SubItems[0].Text + "\t" +
lstmain.Items[i].SubItems[1].Text;
                lstmain.Items[i].SubItems[3].Text =
lstmain.Items[i].SubItems[1].Text;
```

```
        }
    }
}
stOutput.WriteLine(buffer);
}
stInitial.Close();

//Increment
for (int j = 0; j < inc; j++)
{
    StreamReader stIncrement = new
StreamReader(txtIncrement.Text.ToString());
    secvars = false;
    proGenerate.Value++;

    while ((buffer = stIncrement.ReadLine()) != null)
    {

        if (buffer.IndexOf("constants") > -1) secvars = true;

        if (secvars == true)
        {
            for (int i = 0; i < lstmain.Items.Count; i++)
            {
                if (buffer.IndexOf(lstmain.Items[i].SubItems[0].Text) > -1)
                {
                    val = decimal.Parse(lstmain.Items[i].SubItems[3].Text);
                    valinc = decimal.Parse(lstmain.Items[i].SubItems[2].Text);
                    val = val + valinc;
                    while (val > 360)
                    {
                        val = val - 360;
                    }

                    buffer = lstmain.Items[i].SubItems[0].Text + "=\t" +
val.ToString();
                    lstmain.Items[i].SubItems[3].Text = val.ToString();
                }
            }
        }
        stOutput.WriteLine(buffer);
    }
    stIncrement.Close();
}
stOutput.Close();
```

```
        proGenerate.Value = proGenerate.Maximum;
    }
}
```

-Programm zur Extraktion der berechneten Daten

Die Energiewerte der berechneten Geometrien können mit folgendem Programm aus den Ausgabedateien von Gaussian extrahiert werden. Es wird eine *.txt-Dateien erzeugt, die eine einfach Liste der errechneten Energien enthält.

```
using System;
using System.Collections.Generic;
using System.ComponentModel;
using System.Data;
using System.Drawing;
using System.Text;
using System.Windows.Forms;
using System.IO;

namespace chemieapp
{
    public partial class frmMain : Form
    {
        public frmMain()
        {
            InitializeComponent();
        }

        private void Form1_Load(object sender, EventArgs e)
        {

        }

        private void btnQuit_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            //if (MessageBox.Show("Do you really want to quit this application?",
            "Quit application",
            //      MessageBoxButtons.YesNo, MessageBoxIcon.Exclamation)==
            Mess
            Application.Exit();
        }
    }
}
```

```
private void genGenerate_Click(object sender, EventArgs e)
{
    string buffer;
    int inc=0;
    bool secvars;
    decimal val;
    decimal valinc;
    try
    {
        inc = int.Parse(txtIterations.Text.ToString());
    }
    catch (Exception ex)
    {
        MessageBox.Show("Please check your input parameters (Iterations):"
+ ex.ToString(), "Warning", MessageBoxButtons.OK, MessageBoxIcon.Stop);
    }

    proGenerate.Maximum = inc;
    proGenerate.Value = 0;

    StreamWriter stOutput = new StreamWriter(txtOutput.Text.ToString());

    //Initial
    StreamReader stInitial = new StreamReader(txtInitial.Text.ToString());
    secvars = false;
    while ((buffer = stInitial.ReadLine()) != null)
    {

        if (buffer.IndexOf("constants")>-1) secvars=true;

        if (secvars == true)
        {
            for (int i = 0; i < lstmain.Items.Count; i++)
            {
                if (buffer.IndexOf(lstmain.Items[i].SubItems[0].Text)>-1)
                {
                    buffer=lstmain.Items[i].SubItems[0].Text + "\t" +
lstmain.Items[i].SubItems[1].Text.ToString().Replace(',',' ');
                    lstmain.Items[i].SubItems[3].Text =
lstmain.Items[i].SubItems[1].Text;
                }
            }
        }
        stOutput.WriteLine(buffer);
    }
}
```

```
stInitial.Close();

//Increment
for (int j = 0; j < inc; j++)
{
    StreamReader stIncrement = new
StreamReader(txtIncrement.Text.ToString());
    secvars = false;
    proGenerate.Value++;

    while ((buffer = stIncrement.ReadLine()) != null)
    {
        if (buffer.IndexOf("constants") > -1) secvars = true;

        if (secvars == true)
        {
            for (int i = 0; i < lstmain.Items.Count; i++)
            {
                if (buffer.IndexOf(lstmain.Items[i].SubItems[0].Text) > -1)
                {
                    val = decimal.Parse(lstmain.Items[i].SubItems[3].Text);
                    valinc = decimal.Parse(lstmain.Items[i].SubItems[2].Text);
                    val = val + valinc;
                    while (val > 360)
                    {
                        val = val - 360;
                    }

                    buffer = lstmain.Items[i].SubItems[0].Text + "\t" +
val.ToString().Replace(',', '.').ToString();
                    lstmain.Items[i].SubItems[3].Text = val.ToString();
                }
            }
            stOutput.WriteLine(buffer);
        }
        stIncrement.Close();
    }
    stOutput.Close();

    proGenerate.Value = proGenerate.Maximum;
}
```

```
private void btnAdd_Click(object sender, EventArgs e)
{
    string entry;
    string[] entryarr;
    //InputBox inp = new InputBox();
    entry = inpEntry.ShowInputBox(inpEntryStyle.inpEntryStyleAdd);
    entry = entry + "|0";
    if (entry != "")
    {
        entryarr = entry.Split('|');
        lstmain.Items.Add(new ListViewItem(entryarr));
    }
}

private void btnRemove_Click(object sender, EventArgs e)
{
    if (lstmain.SelectedItems.Count == 0)
    {
        MessageBox.Show("Please select item first", "Warning",
        MessageBoxButtons.OK, MessageBoxIcon.Stop);
        return;
    }
    lstmain.Items.Remove(lstmain.SelectedItems[0]);
}

private void btnclick_Click(object sender, EventArgs e)
{
    string entry;
    string[] entryarr;

    if (lstmain.SelectedItems.Count == 0)
    {
        MessageBox.Show("Please select item first", "Warning",
        MessageBoxButtons.OK, MessageBoxIcon.Stop);
        return;
    }

    entry = inpEntry.ShowInputBox(inpEntryStyle.inpEntryStyleEdit,
    lstmain.SelectedItems[0].SubItems[0].Text,
    lstmain.SelectedItems[0].SubItems[1].Text,
    lstmain.SelectedItems[0].SubItems[2].Text);

    if (entry != "")
    {
        entryarr = entry.Split('|');
        lstmain.SelectedItems[0].SubItems[1].Text = entryarr[1];
    }
}
```

```
        lstmain.SelectedItems[0].SubItems[2].Text = entryarr[2];
    }
}

private void button1_Click(object sender, EventArgs e)
{
    string buffer;
    string value;
    int pos1;
    int pos2;
    StreamReader stResult = new StreamReader(txtIn.Text.ToString());
    StreamWriter stOut = new StreamWriter(txtOut.Text.ToString());
    while ((buffer = stResult.ReadLine()) != null)
    {
        pos1 = buffer.IndexOf("-LYP) =", 0);
        if (pos1 > 1) {
            pos2 = buffer.IndexOf("A.U. after", pos1);
            value = buffer.Substring(pos1 + 7, pos2 - (pos1 + 7));
            stOut.WriteLine (value.Replace(" ", ""));
        }
    }
    stResult.Close();
    stOut.Close();
    MessageBox.Show("Done!");
}
}
```

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Lasse Langner, Düsseldorf den 11.8.2008