

QUANTENCHEMISCHE STUDIEN DER CHIROPTISCHEN  
EIGENSCHAFTEN AUSGEDEHNTER  $\pi$ -SYSTEME  
SOWIE BEITRÄGE ZU SPECDis

DISSERTATION

---

zur Erlangung des Naturwissenschaftlichen Doktorgrades  
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg



vorgelegt von  
ANU LENA SCHAUMLÖFFEL  
aus München

Würzburg 2014



Eingereicht am: \_\_\_\_\_

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie.

1. Gutachter: \_\_\_\_\_

2. Gutachter: \_\_\_\_\_

der Dissertation.

1. Prüfer: \_\_\_\_\_

2. Prüfer: \_\_\_\_\_

3. Prüfer: \_\_\_\_\_

des Öffentlichen Promotionskolloquiums.

Tag des Öffentlichen Promotionskolloquiums: \_\_\_\_\_

Doktorurkunde ausgehändigt am: \_\_\_\_\_



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2008 bis März 2014 am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. G. Bringmann danke ich für die stete Unterstützung meiner Arbeit, die gewährten wissenschaftlichen Freiräume und die exzellenten Arbeitsbedingungen.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von Publikationen<sup>[110,315,323,346]</sup> sowie von Posterpräsentationen und Vorträgen.



# *Meiner Familie*

*„So you do have a plan?!  
Yeah, Mr. White! Yeah, science!“*

JESSE PINKMAN





# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Chiroptische Spektroskopie</b>	<b>7</b>
2.1 Vom Phänomen zur Anwendung . . . . .	7
2.2 Theorie des Elektronischen Circular dichroismus (ECD) . . . . .	9
2.3 ECD – Ohne Rechnungen zur Absolutkonfiguration? . . . . .	13
2.4 Spektroskopie <i>in silico</i> . . . . .	14
2.4.1 Konformationsanalyse – Einfluss und Methoden . . . . .	14
2.4.2 Theorie Grund- und angeregter Zustände . . . . .	16
2.4.2.1 Hartree-Fock-Theorie . . . . .	16
2.4.2.2 Konfigurationswechselwirkungs-Methoden . . . . .	18
2.4.2.3 Coupled-Cluster-Theorie . . . . .	21
2.4.2.4 (Zeitabhängige) Dichtefunktionaltheorie . . . . .	24
2.4.2.5 Kontinuum-Ansätze für Solvenseffekte . . . . .	30
2.4.3 Verwendete Software, Basissätze und Weitere Näherungen . . . . .	32
<b>3 Die Software SpecDis</b>	<b>35</b>
3.1 Überblick . . . . .	35
3.2 Quantifizierter Spektrenvergleich . . . . .	38
3.2.1 Vergleich von UV-Kurven . . . . .	39
3.2.2 Vergleich von ECD-Kurven . . . . .	41
3.3 Diastereomeren-Differenzierung mittels $\Delta_{\text{ESI}}$ . . . . .	44
3.3.1 Precollinon . . . . .	44
3.3.2 Collinon . . . . .	50
3.4 Entwicklung und Test von SpecDis-Funktionen für ORD . . . . .	57
3.5 Fazit . . . . .	62
<b>4 Coupled-Cluster- und Multireferenz-Rechnungen</b>	<b>63</b>
4.1 Limitierungen der TD-DFT . . . . .	63
4.2 Makrocyclische Bisbibenzyle . . . . .	65
4.2.1 Chiralität durch Ringspannung . . . . .	65

---

4.2.2	Optimierungsmethoden im Vergleich . . . . .	68
4.2.3	Performance von TD-DFT-Methoden . . . . .	76
4.2.4	Coupled-Cluster-Ergebnisse . . . . .	87
4.2.5	Überprüfung: Absolutkonfiguration von Isoplagiochin C . . . . .	99
4.2.6	Fazit . . . . .	103
4.3	Nudicauline . . . . .	104
4.3.1	Eine kurze Geschichte der Konstitution? . . . . .	104
4.3.2	Relative Konfiguration der Nudicauline I und II . . . . .	107
4.3.3	Absorptionsverhalten und Lösemittelleffekte . . . . .	110
4.3.4	Monoglucosidische Nudicaulin-Derivate I und II . . . . .	118
4.3.5	Aglycon-Modell . . . . .	128
4.3.6	Fazit . . . . .	133
4.4	Cycloketo-5,10,15,20-tetraarylporphyrine . . . . .	134
4.4.1	Konformationsanalysen und Modellsysteme . . . . .	136
4.4.2	TD-DFT-Ergebnisse . . . . .	142
4.4.3	SORCI-Rechnungen . . . . .	145
4.4.4	Exkurs: Rechnungen zur Regioselektivität . . . . .	151
4.4.5	Fazit . . . . .	157
<b>5</b>	<b>Exciton-Chirality-Methode</b>	<b>159</b>
5.1	Theoretische Grundlagen . . . . .	159
5.2	Triphyochinon A und Triphyochinosid A . . . . .	163
5.3	Dimere BODIPY-Farbstoffe . . . . .	168
5.3.1	Methodenevaluierung am 3,3'-gekuppelten Dimer . . . . .	169
5.3.2	Anwendbarkeit der Exciton-Chirality-Methode . . . . .	174
5.3.3	ECD-Untersuchungen am 1,1'-gekuppelten Dimer . . . . .	179
5.3.4	ECD am Limit: 2,2'-gekuppeltes Dimer . . . . .	187
5.4	Fazit . . . . .	189
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>191</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b>	<b>199</b>
	<b>Literatur und Anmerkungen</b>	<b>207</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AANO</b>	approximate average natural orbital	$\Delta_{\text{ESI}}$	enantiomeric-similarity index / Enantiodifferenzierungs-Index
<b>ALIE</b>	averaged local ionization energy ( $\bar{I}_S$ )	<b>DFT</b>	Dichtefunktionaltheorie
<b>ber.</b>	berechnet	<b>ECD</b>	elektronischer Circular dichroismus
<b>BCKP</b>	Bis(cycloketoporphyrin)	<b>ECM</b>	exciton-chirality method
<b>BODIPY</b>	Bordipyrrol (4,4-Difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen)	<b>EDD</b>	Elektronendichte-Differenz ( $\Delta\rho = \rho^{ES} - \rho^{GS}$ )
<i>c</i>	Konzentration	<b>EOM</b>	equation of motion
<b>CAM</b>	Coulomb-attenuating method	<b>ep</b>	elliptisch polarisiert
<b>CAS</b>	complete active space	<b>ES</b>	excited state
<b>CC</b>	coupled cluster	<b>exp.</b>	experimentell
<b>CC2</b>	approximated coupled cluster singles and doubles	<b>FF</b>	force field
<b>CD</b>	Circular dichroismus	<b>FMO</b>	frontier molecular orbital / Grenzorbtal
<b>CI</b>	configuration interaction	<b>GGA</b>	generalized-gradient approximation
<b>CIP</b>	Cahn Ingold Prelog	<b>GPU</b>	graphical processing unit
<b>CISD</b>	CI with singles and doubles	<b>GS</b>	ground state
<b>COSMO</b>	conductor-like screening model	<b>HF</b>	Hartree-Fock
<b>COSMO-RS</b>	conductor-like screening model for real solvents	<b>HOMO</b>	highest occupied molecular orbital
<b>COSX</b>	chain-of-spheres approximation	<b>HPLC</b>	high-pressure liquid chromatography
<b>CPCM</b>	conductor-like polarized continuum model	<b>IR</b>	Infra-Rot
<b>CT</b>	charge transfer	<b>IUPAC</b>	International Union of Pure and Applied Chemistry
<b>DCM</b>	Dichlormethan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )	<b>KS</b>	Kohn-Sham
		<b>LC</b>	liquid chromatography

<b>L(S)DA</b>	local (spin-)density approximation	<b>r<sub>cp</sub></b>	rechts-circular polarisiert
<b>l<sub>cp</sub></b>	links-circular polarisiert	<b>RI</b>	resolution of identity
<b>l<sub>p</sub></b>	linear polarisiert	<b>RMSD</b>	root-mean-square deviation / Standardabweichung
<b>LUMO</b>	lowest unoccupied molecular orbital	<b>ROA</b>	Raman optical activity
<b>LR</b>	linear response	<b>RPA</b>	random-phase approximation
<b>LRC</b>	long-range corrected	<b>ROESY</b>	rotating-frame nuclear Overhauser effect
<i>m-</i>	<i>meso-</i>	$\sigma$	spektrale Bandbreite in [eV] (= halbe 1/e-Breite)
<b>MD</b>	Moleküldynamik	<i>s</i>	sekundär
<b>MeCN</b>	Acetonitril (CH <sub>3</sub> CN)	<i>S</i>	similarity
<b>MM</b>	Molekülmechanik	<b>SCF</b>	self-consistent field
<b>MP2</b>	Møller-Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung	<b>SCRf</b>	self-consistent reaction field
<b>MR</b>	Multireferenz	<b>SCS</b>	spin-component scaled
<b>NMR</b>	nuclear magnetic resonance	<b>SORCI</b>	spectroscopy-oriented reference CI
<b>NOE</b>	nuclear Overhauser effect	<b>SVP</b>	split-valence polarized basis set
<b>OPLS-AA</b>	optimized potentials for liquid simulations all-atom (ein Kraftfeld)	<b>TD</b>	time-dependent
<b>ORD</b>	optische Rotationsdispersion	<b>TDA</b>	Tamm-Dancoff approximation
<i>o-</i>	<i>ortho-</i>	<b>TDM</b>	transition-dipole moment / Übergangsdipolmoment
<i>p-</i>	<i>para-</i>	<i>t</i>	tertiär
<b>PCM</b>	polarized-continuum model	<b>TMS</b>	Tetramethylsilan (Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> )
<b>PDT</b>	photodynamische Therapie	<i>t<sub>R</sub></i>	Retentionszeit
<b>PE</b>	polarizable embedding	<b>TZVP</b>	triple- $\zeta$ valence polarized basis set
<b>PM3</b>	parametric method 3	<b>UFG</b>	ultra-fine grid
<b>PTn</b>	perturbation theory of $n^{\text{th}}$ order / Störungstheorie $n$ -ter Ordnung	<b>UV/vis</b>	ultra-violett/visible
<b>QM</b>	Quantenmechanik	<b>VCD</b>	vibrational circular dichroism
<b>QSAR</b>	qualitative structure-activity relationship		
<i>rac-</i>	racemisch		





# 1 Einleitung

*„I'm not happy with all the analyses that go with just the classical theory, because nature isn't classical, dammit. And if you want to make a simulation of nature, you'd better make it quantum mechanical, and, by golly, it's a wonderful problem because it doesn't look so easy.“*

RICHARD FEYNMAN

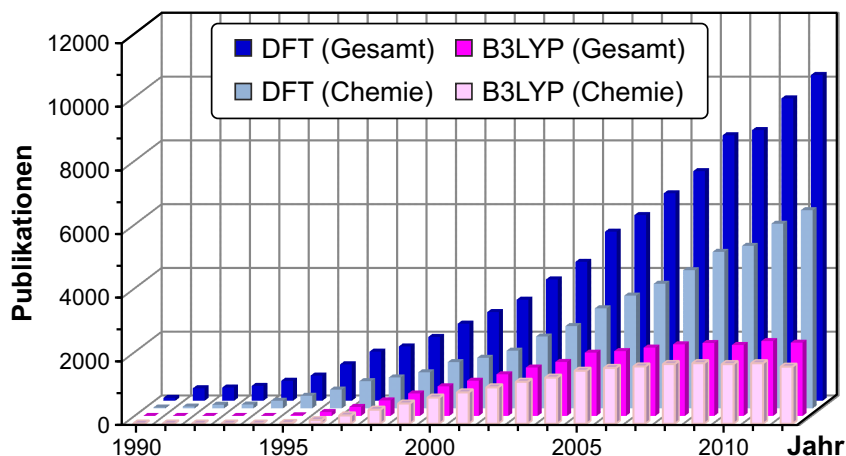
Ohne zwei große Errungenschaften des 20. Jahrhunderts und deren rasanten Fortschritt wäre die von Richard Feynman oben genannte quantenmechanische Simulation der Natur in ihrer heutigen Form allerdings nicht möglich. Den theoretischen Grundstein der modernen Quantenmechanik legten Mitte der 1920er Jahre Werner Heisenberg, Max Born und Erwin Schrödinger (Abbildung 1.1) mit der Formulierung der Matrizen-<sup>[1–3]</sup> bzw. Wellenmechanik.<sup>[4–7]</sup> Diese Ansätze erlaubten es fortan, molekulare, atomare und gar subatomare Prozesse der Materie zu verstehen und zu erfassen, welche die klassischen Modellvorstellungen nicht korrekt zu beschreiben vermögen.<sup>[8]</sup> Die technische Basis schuf unter anderem Konrad Zuse während des Zweiten Weltkriegs mit der Entwicklung des Z3-Computers (Abb. 1.1).<sup>[8]</sup> Dieser wird hierzulande oftmals als die erste frei programmierbare, digitale Rechenmaschine bezeichnet.<sup>[9]</sup> Zeitgleich wurden aber auch in den Vereinigten Staaten von Amerika ähnliche Rechenmaschinen (Mark I und ENIAC) gebaut, sodass die Frage nach der Ersterfindung des Computers bis heute nicht eindeutig geklärt ist.<sup>[9,10]</sup> Wichtig war aber, dass sich dadurch überhaupt erst die Möglichkeit eröffnete, an eine computergestützte Forschung zu denken.



**Abbildung 1.1.** Wegbereiter der modernen Quantenmechanik, W. Heisenberg, M. Born, E. Schrödinger, und Computererfinder K. Zuse,<sup>[11–14]</sup> sowie Nachbau des Z3-Rechners im Deutschen Museum, München.<sup>[15]</sup>

Bevor der *gemeine* Chemiker die Quantenchemie in Gebrauch nehmen konnte, bedurfte es noch mehrerer Jahrzehnte der Entwicklung. Hier sind insbesondere die Arbeiten von Walter Kohn und John A. Pople hervorzuheben. Sie eröffneten in den 1960er Jahren mit der Formulierung der Dichtefunktionaltheorie (DFT)<sup>[16]</sup> und der Implementierung quantenchemischer Methoden in Computerprogramme<sup>[17]</sup> ganz neue Wege zur Beschreibung und Berechnung von molekularen Systemen. Im Jahr 1998 wurde ihnen für diese Errungenschaften der Nobelpreis für Chemie verliehen.<sup>[18]</sup>

Der hohe Stellenwert der Dichtefunktionaltheorie lässt sich eindrucksvoll anhand der jährlich steigenden Zahl von Publikationen veranschaulichen (Abbildung 1.2). Während die Web-of-Knowledge-Datenbank 1990 gerade einmal 93 naturwissenschaftliche Veröffentlichungen zum Schlagwort *density functional theory* beinhaltet, so sind es 2012 bereits über 10.000, von denen anteilig 60% dem Bereich der Chemie zuzuordnen sind.<sup>[19]</sup> Im selben Jahr finden sich zudem mehr als 2000 Publikationen (davon rund 75% aus der Chemie), welche allein das B3LYP-Hybridfunktional erwähnen, das am häufigsten genutzte Funktional der DFT.<sup>[20]</sup> Dieses Beispiel soll stellvertretend den allgemeinen Aufwärtstrend der Computerchemie aufzeigen, eines Bereichs, der mittlerweile nicht mehr nur Theoretikern vorbehalten ist.



**Abbildung 1.2.** Anzahl Publikationen seit 1990, welche die Schlagworte *density functional theory* und B3LYP enthalten.

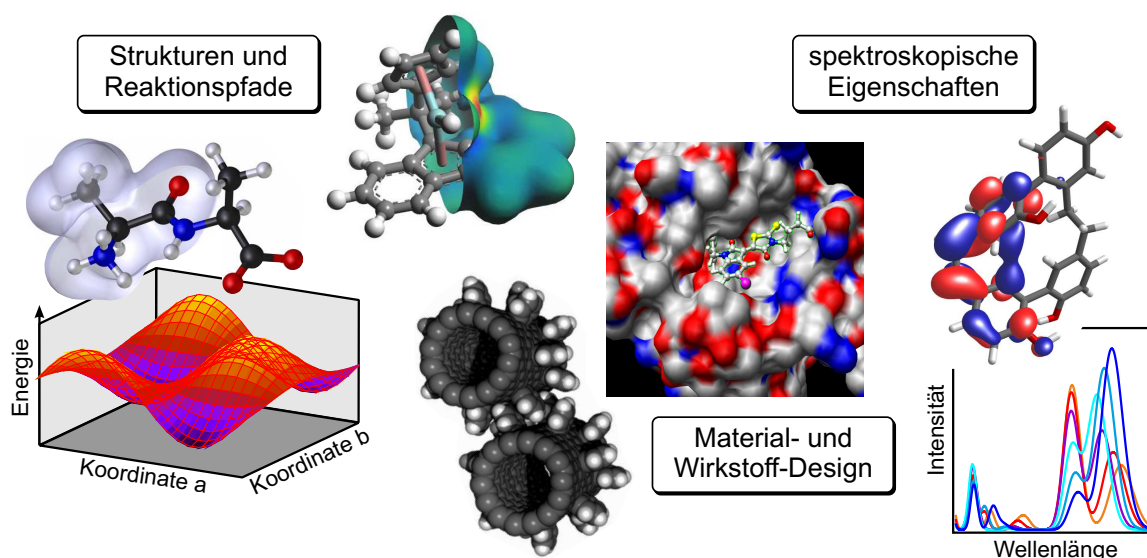
Mit der steigenden Nachfrage, welche gleichsam eine hohe Diversität an Problemstellungen mit sich brachte, beschleunigte sich auch die Entwicklung theoretischer Modelle. Softwareentwickler stehen entsprechend vor der Aufgabe, die neuen Methoden zügig in effiziente Algorithmen umzusetzen, für einzelne Anwendungsgebiete spezielle Programme zur Verfügung zu stellen und die Leistungsfähigkeit fortwährend den neuen Hardwarestandards anzupassen.<sup>[21]</sup> Der parallel verlaufende technische Aufschwung macht es möglich, dass mittlerweile Hochleistungsrechner und die Parallelisierung von Programmcodes selbstverständlich sind.<sup>[22]</sup> Aktuelle Forschungen zielen hier beispielsweise auf Grafikprozessor-gestützte Berechnungen ab.<sup>[22]</sup> Speziell die Moleküldynamik (MD)



hat bereits von der Verwendung von *graphical processing units* (GPUs) in Simulationen profitiert,<sup>[23–25]</sup> und auch in anderen Bereichen der Quantenchemie gibt es erste Schritte hin zu GPU-basierten Programmen.<sup>[26,27]</sup> Der immense Fortschritt der Computerchemie beruht letztlich also auf dem synergetischen Zusammenwirken der Entwicklungen aus Theorie, Software und Hardware.<sup>[28]</sup> Dank dieser Fortschritte kann heute die Simulation großer und komplexer Systeme routinemäßig durchgeführt werden.<sup>[29]</sup>

Die Computerchemie erlaubt sowohl die Berechnung realer physikalischer Observablen als auch die von nicht-messbaren Eigenschaften,<sup>[30]</sup> wodurch insgesamt viele wertvolle Zusatzinformationen gewonnen werden, die zur Erklärung experimenteller Befunde und zur Verbesserung experimenteller Vorgehensweisen beitragen. Manche gehen infolgedessen sogar so weit, die Computerchemie neben Theorie und Experiment als dritte Säule der Wissenschaft zu bezeichnen.<sup>[28]</sup> So begründet auch das Nobelkomitee die Vergabe des Preises für Chemie 2013 unter anderem mit folgender Aussage: „*Today the computer is just as important a tool for chemists as the test tube. Simulations are so realistic that they predict the outcome of traditional experiments.*“<sup>[31]</sup>

Die Anwendungsgebiete reichen heute von der Simulation isolierter Moleküle bis hin zu komplexen Materialien und biomolekularen Systemen. Dabei können durch Rechnungen einzelne Geometrien oder ganze Potenzialhyperflächen erfasst<sup>[32,33]</sup> sowie vollständige Reaktionsmechanismen modelliert werden.<sup>[34,35]</sup> Des Weiteren ist es möglich, qualitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen (QSAR) herzustellen,<sup>[36,37]</sup> Katalysatoren und Wirkstoffe zu designen,<sup>[38,39]</sup> Wechselwirkungen zwischen Rezeptoren und Liganden (Docking) zu untersuchen<sup>[37,40]</sup> und spektroskopische Eigenschaften vorherzusagen.<sup>[41–46]</sup>



**Abbildung 1.3.** Ausgewählte Facetten der Computerchemie.<sup>[47]</sup>

Insbesondere die theoretische Spektroskopie ist aus vielen Bereichen der Chemie gar nicht mehr wegzudenken. Die Charakterisierung von Substanzen ist in der Regel zwar auf experimentelle spektroskopische Daten gestützt, die Interpretation wird jedoch häufig durch berechnete Vergleichswerte erleichtert.<sup>[42,48,49]</sup> In manchen Fällen haben zum Beispiel NMR-Rechnungen sogar zur Revision bereits veröffentlichter Konstitutionen und Relativkonfigurationen geführt.<sup>[50–54]</sup> In der organischen und pharmazeutischen Chemie gehören spezielle chiroptische Spektroskopiemethoden zu den wichtigsten Analysetechniken für die vollständige Aufklärung absoluter Stereostrukturen neuartiger chiraler Naturstoffe und Syntheseprodukte. Die Kombination experimenteller und quantenchemischer Methoden bietet dabei eine effiziente, ressourcenschonende Alternative zu langwierigen asymmetrischen Totalsynthesen oder Abbaureaktionen.<sup>[50,55–58]</sup>

In unserer Forschungsgruppe ist der elektronische Circular dichroismus (ECD) zur Bestimmung absoluter Konfigurationen seit langem etabliert.<sup>[59–62]</sup> Aus experimenteller Sicht stellt er die Methode der Wahl dar, weil bereits kleine Probenmengen analysiert werden können. Bei der Isolierung und Synthese von potenziellen neuen Wirkstoffen ist dies häufig essentiell. Die effiziente Online-Analytik durch die Kopplung von HPLC und ECD erleichtert zusätzlich die Untersuchung von stereoisomeren Gemischen.<sup>[59]</sup>

Schwerpunkt dieser Arbeit war es nun, den elektronischen Circular dichroismus (siehe Kapitel 2) von Naturstoffen und Syntheseprodukten mit unterschiedlichen Chiralitätselementen rechnerisch zu ergründen. Im Vergleich mit experimentellen Spektren sollten dann die Absolutkonfigurationen der nachfolgend aufgeführten Verbindungen bestimmt werden. Viele der hier untersuchten Substanzen stellten sich dabei als lohnende Grenzfälle heraus, bei denen die Anwendung der experimentellen und theoretischen ECD-Spektroskopie nicht mehr trivial war. Daher war es besonders wichtig, für die verschiedenen Chromophorsysteme eine ausführliche Evaluierung quantenmechanischer DFT- und *Ab-initio*-Methoden bezüglich ihrer Eignung zur Beschreibung der Grund- und angeregten Zustände durchzuführen. Durch detaillierte Analyse elektronischer Anregungen konnten die Besonderheiten einzelner Verbindungen identifiziert und geeignete Ansätze gewählt werden. Die zweite Zielsetzung war die Weiterentwicklung der Arbeitskreiseigenen Software SpecDis, wodurch die Auswertung spektroskopischer Daten und die Qualität der Zuordnung von absoluten Stereostrukturen verbessert werden sollte.

Die vorliegende Dissertation ist wie folgt gegliedert:

- Kapitel 3 stellt neue Funktionen der Software SpecDis vor. Die Algorithmen zur Bestimmung der quantitativen Übereinstimmung von berechneten und experimentellen UV- und ECD-Spektren, sowie das neue ORD-Tool werden am Beispiel der zentroschiralen Polyketid-Naturstoffe Precollinon (**1**) und Collinon (**2**) demonstriert.

- 
- Unter Kapitel 4 sind drei verschiedenen Substanzklassen zusammengefasst, bei denen die theoretische chiroptische Spektroskopie mittels zeitabhängiger (TD-)DFT an ihre Grenzen stößt:
    - Im Fall der axial-chiralen makrocyclischen Bisbibenzyle **4** und **9–12** sind zum Teil starke *charge-transfer*-Effekte erst mit Hilfe von Coupled-Cluster-Methoden korrekt reproduzierbar.
    - Ähnlich verhält es sich bei den Mohnblütenpigmenten Nudicaulin I (**14a**) und II (**14b**) sowie den monoglucosidischen Derivaten **15a** und **15b**, bei welchen die *ghost-state*-Problematik und explizite Lösemiteleinflüsse eine wichtige Rolle spielen.
    - Bei den exocyclisch verbrückten Mono- und Bis(cycloketo)porphyrinen **17–20** erweist sich die TD-DFT hingegen aufgrund von Anregungen mit anteiligem Multireferenzcharakter als ungeeignet.
  - Kapitel 5 ist zunächst der Anwendung der *exciton-chirality*-Methode (ECM) auf die axial-chiralen Naturstoffe Triphyochinon A (**23**) und Triphyochinosid A (**24**) gewidmet. Im zweiten Teil werden die synthetischen axial-chiralen BODIPY-Fluoreszenzfarbstoffe **28–30** untersucht. Hier erweist sich die ECM nicht bei allen Kupplungstypen als anwendbar, sodass für diese Verbindungsklasse erstmalig ECD-Rechnungen durchgeführt wurden.

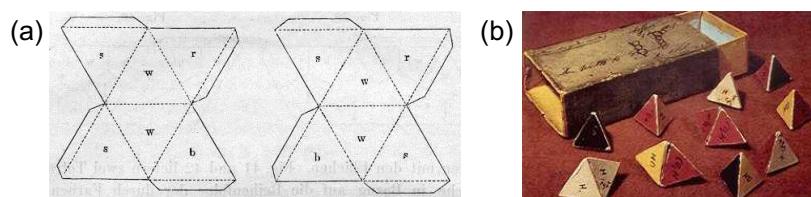


## 2 Chiroptische Spektroskopie

### 2.1 Vom Phänomen zur Anwendung

Die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts stand wissenschaftlich im Zeichen der geometrischen Optik. Forscher untersuchten Phänomene wie Brechung, Interferenz und unterschiedliche Formen der Polarisation des Lichts. Besonderes Interesse rief die Beobachtung der Drehung der Ebene linear polarisierten Lichts hervor, da man einen Zusammenhang mit der Struktur der Materie vermutete. Die optische Aktivität und ihre Abhängigkeit von der Wellenlänge entdeckte 1815 der Physiker Biot in Form der optischen Rotationsdispersion (ORD).<sup>[63]</sup> Seinem Zeitgenossen Fresnel hingegen ist es zu verdanken, dass gezielte Experimente mit circular polarisiertem Licht möglich wurden. Er erkannte 1825, dass linear polarisiertes Licht eine Überlagerung von kohärent rechts- und links-circular polarisierten Lichtstrahlen gleicher Amplitude darstellt, und dass die Polarisationsebene eine Funktion der relativen Phasen der zwei Komponenten ist.<sup>[63]</sup> Nun ist die Brechung von Licht eng mit der Absorption verbunden, und so folgten bald Beobachtungen chiroptischer Absorptionseffekte, nämlich des elektronischen Circulardichroismus (ECD), an Kristallen 1847 durch Haidinger, sowie in Lösungen 1895 durch Cotton.<sup>[64]</sup>

Die Interpretation der Phänomene auf Grundlage der chemischen Struktur wagte Pasteur 1848. Basierend auf einer Reihe von Versuchen schlug er vor, dass die optische Aktivität molekularen Ursprungs sei, hervorgerufen durch eine strukturelle Asymmetrie.<sup>[65]</sup> Eine konkrete Verbindung zwischen dem optischen Drehvermögen und dem dreidimensionalen Aufbau von Molekülen stellten Le Bel und Van't Hoff aber erst 1874 mit der Beschreibung unsymmetrisch substituierter Kohlenstoffatome (Abbildung 2.1) und dem Konzept der Strukturisomerie her.<sup>[66]</sup> Den heute gebräuchlichen Begriff der *Chiralität* definierte Kelvin gegen Ende des 19. Jahrhunderts.<sup>[67,68]</sup> Sie alle gelten als Begründer der Stereochemie.



**Abbildung 2.1.** (a) Originalvorlage zum Bau eines tetraedrischen Papiermodells<sup>[69]</sup> und (b) historische Tetraedermodelle von Van't Hoff.<sup>[70]</sup>

Die Grundlagen der natürlichen optischen Aktivität waren zu Beginn des 20. Jahrhunderts somit erschlossen und erlaubten fortan die Erklärung von vielen Eigenschaften chemischer Verbindungen. Das Potenzial der chiroptischen Methoden für die Bestimmung absoluter Stereostrukturen wurde aber erst viel später ausgeschöpft. Kuhn brachte das Problem 1938 auf den Punkt, als er feststellte, dass „[...] das PASTEURSche Prinzip<sup>1</sup> eine Unbestimmtheit enthält: Das Prinzip legt zwar das Verhältnis der beiden Antipoden zueinander, nicht aber den Bau eines vorgelegten (z. B. rechtsdrehenden) Antipoden selbst fest.“<sup>[71]</sup> Zu diesem Zeitpunkt suchte man folglich immer noch nach einer Verbindung zwischen der optischen Aktivität und der absoluten Konfiguration.

Zwar gab es Versuche, adäquate Theorien zum Verständnis chiroptischer Phänomene zu formulieren, doch die Übertragung auf reale molekulare Systeme war zu komplex, da die notwendigen Rechenkapazitäten noch nicht existierten. Eine erste umfassende Theorie zur optischen Rotation stellte Born bereits 1915 vor.<sup>[72]</sup> Aber ähnlich zu Rosenfelds Theorie der optischen Aktivität von 1928,<sup>[73]</sup> die erstmalig überhaupt die Berechnung der Rotationsstärken einzelner Anregungen erlaubte, fanden die Publikationen zunächst nur wenig Beachtung.<sup>[64]</sup> Aus Mangel an akkuraten Beschreibungen konzentrierte man sich daher zunächst auf die Entwicklung vereinfachter Modellvorstellungen und Symmetrieregeln.<sup>[74]</sup> Unter anderem entwickelte Kuhn ausgehend von klassischen Theorien das Modell des gekoppelten Oszillators,<sup>[75]</sup> welchem bald Kirkwoods Polarisierbarkeitstheorie folgte.<sup>[76]</sup> Die verschiedenen empirischen (für Beispiele siehe Abschnitt 2.3) und semi-klassischen Ansätze ermöglichten allerdings nur bedingt die Bestimmung absoluter Stereostrukturen. Einige Ergebnisse mussten später sogar revidiert werden.<sup>[77]</sup> Wegweisend für die Analyse optisch aktiver Verbindungen waren daher zunächst Bijvoets Arbeiten von 1951 zur absoluten Konfiguration von Weinsäure mittels der anormalen Beugung in der Röntgenstrukturanalyse.<sup>[78,79]</sup>

Der große Aufschwung der chiroptischen Methoden begann ab den 1960er Jahren. Auf experimenteller Seite standen kommerziell erhältliche Messapparaturen zur Verfügung, mit denen vollständige ORD- und ECD-Spektren messbar waren, anstelle von vormals nur vereinzelt Wellenlängen.<sup>[74,80]</sup> Zudem setzte man bei der Lösung quantentheoretischer Fragestellungen zunehmend auf die Rechenkraft von Computern. Die in den 1960er Jahren noch limitierten technischen Ressourcen ermöglichten zunächst nur unter starken Einschränkungen die Lösung von Mehrelektronenproblemen, sodass man sich erst auf die Entwicklung semiempirischer Näherungen fokussierte.<sup>[74]</sup> Letztere fanden bald auch Anwendung in der Berechnung von Absorptions- und ECD-Spektren.<sup>[81–84]</sup> Mit dem allgemeinen Fortschritt der Computertechnologie wich die Semiempirik allmählich genaueren *Ab-initio*-Methoden, welche sich bezüglich ihrer Effizienz und Genauigkeit seither kontinuierlich verbessern.

---

<sup>1</sup>Pasteur postulierte, dass optisch aktive Stoffe immer in einer rechts- und einer linksdrehenden Form auftreten, welche sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten.

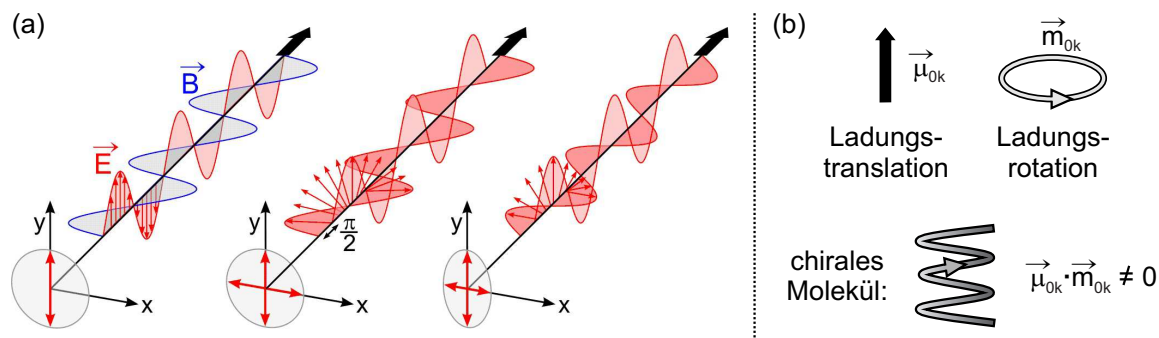
In Folge dieser Entwicklungen entstanden viele unterschiedliche chiroptische Spektroskopiearten. Die Messung und Berechnung des ECD zählt heute aber immer noch zu den gängigsten Verfahren, wenn die Aufklärung der Absolutkonfiguration chiraler, organischer Chromophore gefragt ist.<sup>[55]</sup> Daneben findet die optische Rotationsdispersion (ORD) auch wieder vermehrt Anwendung in der Strukturaufklärung, was vor allem daran liegt, dass sich die rechnerischen Möglichkeiten signifikant verbessert haben (siehe Kapitel 3.4).<sup>[85,86]</sup> Unter den weiteren Methodiken sind außerdem für Messungen im spektralen IR-Bereich der vibronische Circular dichroismus (VCD)<sup>[56,87–89]</sup> und die Raman-optische Aktivität (ROA)<sup>[88–90]</sup> hervorzuheben. Da in der vorliegenden Arbeit keine Untersuchungen zum VCD vorkommen, sondern ausschließlich der elektronische CD im Fokus steht, wird nachfolgend die Abkürzung CD gleichbedeutend mit ECD verwendet.

## 2.2 Theorie des Elektronischen Circular dichroismus (ECD)

Die grundlegenden Voraussetzungen für die Messbarkeit des elektronischen Circular dichroismus bilden die Chiralität und ein Chromophorsystem, das im sichtbaren und ultravioletten Spektralbereich (UV/vis) absorbiert.<sup>[91]</sup> Die unterschiedlichen Polarisationsarten des Lichts spielen bei der Differenzierung von Enantiomeren eine zentrale Rolle.

Eine Lichtwelle setzt sich aus einem elektrischen und einem magnetischen Feld zusammen, deren Feldvektoren  $\vec{E}$  und  $\vec{B}$  senkrecht zueinander und senkrecht zur Ausbreitungsrichtung oszillieren. Betrachtet man nur  $\vec{E}$ , so lassen sich drei Arten der Polarisation – linear, circular und elliptisch – unterscheiden (Abbildung 2.2a).<sup>[92]</sup> Elliptisch polarisiertes (ep) Licht ist der allgemeinste Fall, in welchem sich zwei zueinander orthogonale Lichtwellen in gleicher Richtung ausbreiten, dabei aber eine Phasenverschiebung zwischen 0 und  $\frac{\pi}{2}$  sowie unterschiedliche Amplituden aufweisen. Beträgt die Phasenverschiebung  $\pm\frac{\pi}{2}$  bei gleichen Amplituden, so erhält man die Spezialfälle rechts- und links-circular polarisierten (rcp und lcp) Lichts. Linear polarisiertes (lp) Licht setzt sich wiederum zu gleichen Teilen aus einer rcp- und einer lcp-Komponente zusammen.

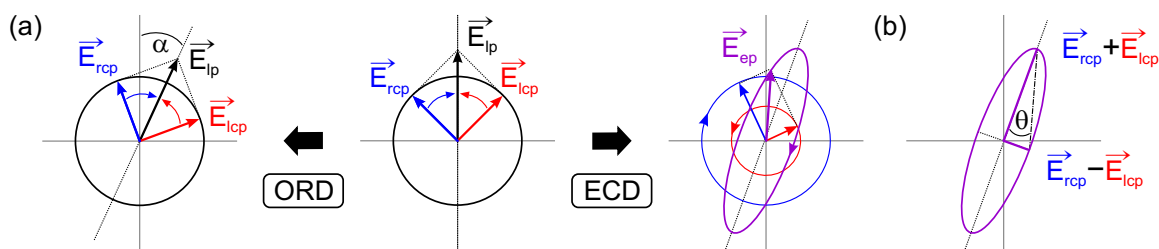
Jede elektronische Anregung eines Moleküls geht mit einer temporären Ladungsverteilung einher. Der Grundzustand und der angeregte Zustand  $k$  sind miteinander über ein Übergangsmoment gekoppelt. Das elektrische Feld der elektromagnetischen Strahlung ruft eine Ladungstranslation hervor, wodurch ein elektronisches Übergangsdipolmoment  $\vec{\mu}_{0k}$  (*transition-dipole moment*, TDM) entsteht. Genauso erzeugt die magnetische Feldkomponente des Lichts eine Ladungszirkulation, welche mit einem magnetischen Übergangsdipolmoment  $\vec{m}_{0k}$  verbunden ist. In Abwesenheit einer Spiegelebene oder eines Inversionszentrums, also in chiralen Verbindungen, resultiert aus dem Produkt der TDMs  $\vec{\mu}_{0k} \cdot \vec{m}_{0k}$  eine nicht-verschwindende, helikale Umverteilung der Elektronen-



**Abbildung 2.2.** (a) Linear, circular und elliptisch polarisiertes Licht, sowie (b) helikale Ladungsverschiebung durch Kombination des elektrischen und des magnetischen Übergangsdipolmoments.

dichte (Abb. 2.2b).<sup>[93]</sup>

Da rcp- und lcp-Lichtwellen jeweils für sich betrachtet chiral sind, sind ihre Wechselwirkungen mit einer optisch aktiven Probe diastereomerer Natur und äußern sich auf zwei Arten (Abbildung 2.3a). Zum einen bewegen sie sich in chiralen Medien nicht gleich schnell fort, weil sich die Brechungsindizes unterscheiden ( $n_{rcp} \neq n_{lcp}$ ). Die daraus resultierende Phasenverschiebung geht mit einer Drehung der Polarisationsebene des Lichts um den Winkel  $\alpha$  einher. Die Messung des Drehwerts als Funktion der Wellenlänge liefert das ORD-Spektrum. Zum anderen werden die rcp- und lcp-Lichtstrahlen unterschiedlich stark absorbiert. Beim Austritt aus der Probe kann über die veränderte Polarisation des Lichts, von lp zu ep, der Grad der Elliptizität  $\theta$  (in Einheiten von mdeg) detektiert werden. Die Berechnung erfolgt aus dem Winkel, den die beiden Halbachsen der Ellipse aufspannen (Abb. 2.3b). Die große Halbachse entspricht betragsmäßig der Summe der Vektoren des rcp- und lcp-Lichts ( $\vec{E}_{rcp} + \vec{E}_{lcp}$ ), wohingegen die Differenz der beiden Vektoren ( $\vec{E}_{rcp} - \vec{E}_{lcp}$ ) die kleine Halbachse der Ellipse beschreibt.



**Abbildung 2.3.** (a) Wechselwirkung einer chiralen Probe mit lp Licht: Drehung der Polarisationsebene (ORD) und unterschiedliche Absorption der rcp- und lcp-Komponenten (ECD). (b) Definition der Elliptizität  $\theta$ .

Das Verhältnis der beiden ist dabei dem Tangens von  $\theta$  gleichzusetzen (Gleichung 2.1) und wird über Gleichung 2.2 in die molare Elliptizität  $[\theta]_M$  umgerechnet.

$$\tan \theta = \frac{\vec{E}_{rcp} - \vec{E}_{lcp}}{\vec{E}_{rcp} + \vec{E}_{lcp}} \quad (2.1)$$

$$[\theta]_M = 100 \cdot \frac{\theta}{c \cdot l} \quad (2.2)$$



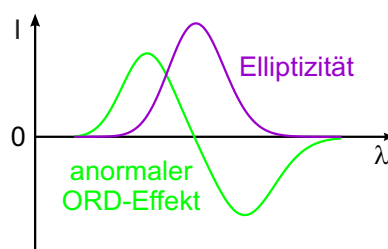
Üblicherweise gibt man die Intensität von CD-Signalen heute aber in den Messgrößen der Absorptionsspektroskopie an. Der CD ist demnach über die Differenz der Absorbanz  $\Delta A$  von links- ( $A_L$ ) und rechts-circular ( $A_R$ ) polarisiertem Licht definiert (Gleichung 2.3). Wendet man das Lambert-Beer-Gesetz an, so kann – aufgrund der Proportionalität der Absorbanz  $A$  zur Konzentration  $c$  und Länge der Messzelle  $l$  – der CD als Differenz  $\Delta\varepsilon$  der molaren Extinktionskoeffizienten  $\varepsilon_L$  und  $\varepsilon_R$  in Einheiten von  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  formuliert werden (Gleichung 2.4).

$$\Delta A = A_L - A_R \quad (2.3) \qquad \Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R = \frac{\Delta A}{c \cdot l} \quad (2.4)$$

CD-Signale können im Gegensatz zu UV-Absorptionen sowohl positive (z. B.  $\varepsilon_L > \varepsilon_R$ ) als auch negative (z. B.  $\varepsilon_L < \varepsilon_R$ ) Werte annehmen. Die CD-Spektren von Enantiomeren weisen dabei gleiche Signalintensitäten bei gegenläufigen Vorzeichen auf. Über Gleichung 2.5 und Gleichung 2.6 ist eine Konvertierung von  $\Delta A$  zu  $\theta$  oder der molaren Messgrößen  $\Delta\varepsilon$  und  $[\theta]_M$  ineinander möglich:

$$\Delta A = \frac{\theta}{32982} \quad (2.5) \qquad \Delta\varepsilon = \frac{[\theta]_M}{3298.2} \quad (2.6)$$

Beim ORD wird zusätzlich zwischen normalen und anormalen ORD-Effekten unterschieden. „Normal“ bedeutet, dass die ORD-Werte über einen Wellenlängenbereich entweder nur positiv oder nur negativ sind. Anormale Effekte sind hingegen durch einen Vorzeichenwechsel gekennzeichnet, welcher entsprechend mit einem Nulldurchgang der ORD-Kurve einhergeht. Dieses Phänomen wird beobachtet, wenn das Molekül zeitgleich elektronischen Anregungen unterliegt. Im sogenannten resonanten Bereich kann folglich neben dem ORD auch immer ein ECD gemessen werden, wobei in der Nähe einer Absorptionsbande der Nulldurchgang der optischen Rotation mit einem Maximum der Elliptizität zusammenfällt (Abbildung 2.4). Diese ursprüngliche Definition des Cotton-Effekts beinhaltet das gemeinsame Auftreten von ORD und ECD.<sup>[64]</sup> Mittlerweile ist diese Definition aber so weit aufgeweicht, dass auch einzelne ORD- oder CD-Banden unabhängig voneinander als Cotton-Effekte bezeichnet werden.

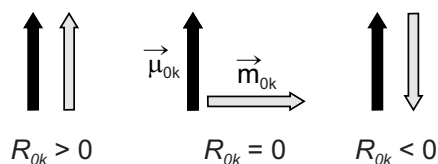


**Abbildung 2.4.** Ursprüngliche Definition des Cotton-Effekts als Kombination aus ECD-Bande und anomalem ORD-Effekt.

Die wichtigste physikalische Größe in der ECD-Spektroskopie ist die Rotationsstärke  $R_{0k}$ , denn sie bestimmt die Intensität und das Vorzeichen eines CD-Effekts.<sup>[94]</sup> Experimentell entspricht  $R_{0k}$  dem Integral der Fläche unter einer CD-Bande und ist daher proportional zur Differenz der Extinktions-Koeffizienten  $\Delta\varepsilon$ . Die Verbindung zwischen quantenmechanischen Zuständen eines Moleküls und seiner optischer Aktivität wurde zuerst von Rosenfeld festgestellt.<sup>[74]</sup> Er erkannte, dass bei einer Anregung aus dem Grundzustand in einen elektronisch angeregten Zustand  $k$  der imaginäre Teil des Skalarprodukts aus dem elektrischen ( $\vec{\mu}_{0k}$ ) und dem magnetischen ( $\vec{m}_{0k}$ ) Übergangsdipolmoment (TDM) der Rotationsstärke  $R_{0k}$  entspricht (Gleichung 2.7).<sup>[73,94]</sup>

$$\begin{aligned} R_{0k} &= \text{Im}(\langle \Psi_0 | \hat{\mu} | \Psi_k \rangle \langle \Psi_k | \hat{m} | \Psi_0 \rangle) \\ &= |\vec{\mu}_{0k}| |\vec{m}_{0k}| \cdot \cos(\vec{\mu}_{0k}, \vec{m}_{0k}) \end{aligned} \quad (2.7)$$

Der Wert und das Vorzeichen der Rotationsstärke  $R_{0k}$  eines angeregten Zustands hängen also direkt von der relativen Orientierung (schematisch in Abbildung 2.5 gezeigt) und den Beträgen des elektrischen und des magnetischen TDM ab.



**Abbildung 2.5.** Abhängigkeit des Vorzeichens der Rotationsstärke  $R_{0k}$  von der relativen Ausrichtung des elektrischen ( $\vec{\mu}_{0k}$ ) und des magnetischen ( $\vec{m}_{0k}$ ) TDM.

Die Berechnung von  $R_{0k}$  ist über zwei verschiedene Formalismen möglich.<sup>[91,94]</sup> Den *dipole-length*-Formalismus kennzeichnet eine Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Koordinatensystem sowie eine erhöhte Empfindlichkeit bezüglich der Qualität der Wellenfunktion  $\Psi$ . Der *dipole-velocity*-Formalismus ist hingegen *gauge*-invariant, also unabhängig vom gewählten Bezugssystem, und somit weniger von der Wellenfunktion beeinflusst. Insbesondere für die Berechnung von ECD und ORD mittels TD-DFT hat sich der *length*-Formalismus als weniger anfällig erwiesen, da mit diesem beispielsweise eine schnellere Konvergenz zum Basissatzlimit erreicht werden kann. Sofern die verwendete quantenmechanische Software *length*- und *velocity*-Werte ausgibt, können größere Abweichungen zwischen den beiden Formalismen Hinweise liefern, ob der verwendete Basissatz gut genug ist.<sup>[91]</sup>

Bevor auf die theoretischen Ansätze zur Berechnung chiroptischer Eigenschaften genauer eingegangen wird, gibt der folgende Abschnitt zunächst eine kurze Übersicht, welche Alternativen prinzipiell noch existieren, um ausgehend von experimentell bestimmten ECD-Spektren die absolute Stereostruktur einer chiralen Verbindung zu ermitteln.

## 2.3 ECD – Ohne Rechnungen zur Absolutkonfiguration?

Es gibt mehrere Wege, die Absolutkonfiguration eines Moleküls mittels ECD zu bestimmen. Im einfachsten Fall führt der direkte Vergleich mit dem experimentellen CD-Spektrum einer verwandten Verbindung mit bekannter Absolutkonfiguration zur eindeutigen Zuordnung. Allerdings stellt hierbei die Prämisse der „Vergleichbarkeit“ die größte Einschränkung dar: Es muss sich um identische Chromophorsysteme handeln, die eine gleiche räumliche Anordnung (Vorzugskonformation) aufweisen. Auch ist zu beachten, dass periphere strukturelle Unterschiede durchaus einen Einfluss auf die chiroptischen Eigenschaften ausüben können, wenn sich dadurch die elektronischen Gegebenheiten im Chromophor verändern.<sup>[59,95]</sup> Die Kenntnis der Einzelbeiträge zum Gesamt-CD-Effekt sowie der Struktur-Spektrum-Beziehung sind beim direkten Vergleich unabdingbar.

Ähnliches gilt für die Anwendung empirischer Helizitäts- und Sektorenregeln, welche individuell für verschiedene Chromophortypen entwickelt wurden.<sup>[96]</sup> Kennt man die Konformation und den Ursprung einzelner elektronischer Anregungen, so erlauben einige Regeln es, aus dem Vorzeichen eines Cotton-Effekts Rückschlüsse auf die Absolutkonfiguration zu ziehen. In Benzolderivaten, die einen zentro-chiralen Substituenten in Benzylposition tragen, kann beispielsweise die absolute Konfiguration des Stereozentrums mit Hilfe der Quadrantenregel ermittelt werden.<sup>[97,98]</sup> Die Bestimmung unterliegt jedoch strengen Bedingungen und bereits eine abweichende Konformation kann zu zweideutigen Ergebnissen führen.<sup>[99,100]</sup> Das prominenteste Beispiel unter den Sektorenregeln ist wohl die von Djerassi *et al.* für gesättigte Ketone aufgestellte Oktanten-Regel,<sup>[80,101]</sup> welche die Aufklärung von Stereostrukturen stark beeinflusst und die Entwicklung weiterer Regeln stimuliert hat.<sup>[102]</sup> Darunter befindet sich auch die von Nakanishi und Harada publizierte Benzoat-Sektor-Regel,<sup>[103,104]</sup> deren Weiterentwicklung zur Dibenzoat-Chiralitäts-Regel die Erkenntnis brachte, dass die Wechselwirkung von zwei Benzoatchromophoren ein Davydov-Splitting des Cotton-Effekts in zwei Banden gegenläufigen Vorzeichens hervorruft.<sup>[105,106]</sup> Aus diesem zunächst noch empirischen Ansatz ging letztendlich die *nicht*-empirische *exciton-chirality*-Methode (ECM) hervor,<sup>[107,108]</sup> deren Beschreibung und Anwendung gesondert in Kapitel 5 erfolgt.

In den meisten Fällen scheiden diese Ansätze jedoch aus, da sie bei der Untersuchung neuartiger Verbindungen mit komplexen, unter Umständen bislang unbekanntem Chromophorsystemen entweder nicht anwendbar sind oder die Interpretation der CD-Spektren uneindeutige Ergebnisse liefert. An diesem Punkt sind quantenchemische Berechnungen der chiroptischen Eigenschaften eine effiziente, verlässliche – und oftmals auch die einzige – Alternative. Der entscheidende Vorteil ist, dass es kaum Einschränkungen in der Anwendbarkeit gibt und somit jede beliebige Substanz, deren ECD experimentell messbar ist, auch rechnerisch untersucht werden kann.

## 2.4 Spektroskopie *in silico*

### 2.4.1 Konformationsanalyse – Einfluss und Methoden

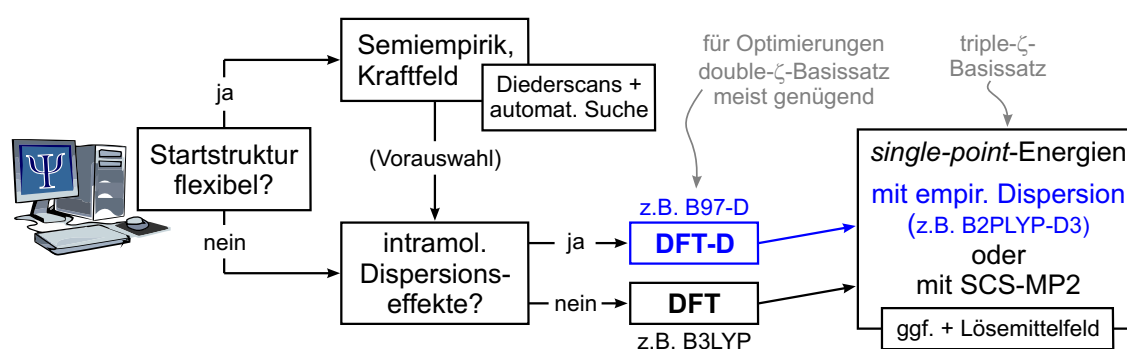
Die Tatsache, dass die Signale beim elektronischen Circular dichroismus auf der relativen Anordnung von magnetischen und elektrischen Übergangsdipolmomenten zueinander beruhen, führt dazu, dass ECD-Spektren – anders als Absorptionsspektren – wesentlich mehr Informationen über die dreidimensionale Struktur beinhalten.<sup>[91]</sup> Letzteres bezieht sich nicht nur auf die absolute Konfiguration, sondern schließt bereits konformative Strukturunterschiede mit ein.<sup>[95,109]</sup> Entsprechend können verschiedene Konformationen eines Chromophors auch bei gleicher absoluter Konfiguration unterschiedliche CD-Spektren besitzen. Folglich stellt das experimentelle CD-Spektrum immer ein gemitteltes Gesamtspektrum über alle thermisch aktiven Freiheitsgrade einer Verbindung dar.<sup>[95,109]</sup>

Im Umkehrschluss bedeutete dies, dass bei der Aufklärung der Absolutkonfiguration zunächst all diejenigen Konformationen innerhalb einer absoluten Konfiguration identifiziert werden müssen, die zum Gesamt-CD beitragen. Demzufolge ist eine Analyse der Potenzialhyperfläche einer chiralen Verbindung stets der erste Schritt, bevor überhaupt rechnerische Untersuchungen des ECD erfolgen. Es wird ermittelt, welche Konformationen überhaupt möglich und welche von diesen wiederum energetisch begünstigt sind. Gemäß der Boltzmann-Statistik sind Geometrien bei Raumtemperatur signifikant populär, wenn sie vom globalen Minimum nicht mehr als 3 kcal/mol entfernt liegen.<sup>[60,110]</sup> Ein sinnvoller Vergleich mit einem experimentellen CD-Spektrum ergibt sich dann durch die Berücksichtigung aller relevanten Einzelbeiträge, welche man gemäß ihrer Boltzmann-Wichtung zu einem Gesamtspektrum aufaddiert.<sup>[109]</sup>

Sollen Diastereomere unterschieden werden, empfiehlt es sich, vorab die relative Konfiguration aus den experimentellen Daten (z. B. NOESY-Korrelationen, Kopplungskonstanten, X-Ray) zu bestimmen. Auf dieser Stufe kann eine parallele Untersuchung mit quantenchemischen Methoden schon hilfreich sein, um zum Beispiel uneindeutige NMR-Daten zu interpretieren. Außerdem sollte man untersuchen, ob wirklich von allen stereogenen Elementen ein Beitrag zum Circular dichroismus zu erwarten ist.<sup>[110]</sup> Generell ist es ausreichend, nur für ein Stereoisomer je Enantiomerenpaar den Konformationsraum zu analysieren, weil sich die Absorptionen von Enantiomeren nicht unterscheiden und die CD-Effekte vollkommen spiegelbildlich sind. Berechnet man also das CD-Spektrum eines Stereoisomers, so erhält man die gegenläufige CD-Kurve des Enantiomers durch Multiplikation der Rotationsstärken mit dem Faktor  $-1$ .

In Abbildung 2.6 ist das in dieser Arbeit angewendete Schema der Methodenwahl zur Untersuchung des Konformationsraums dargestellt. Je nachdem, wie flexibel eine Ver-

bindung ist, stehen unterschiedliche Möglichkeiten im ersten Schritt der Konformationsanalyse zur Verfügung. Für starre Strukturen mit wenigen Freiheitsgraden kann direkt mit der Optimierung aller händisch generierten Konformationen mit Dichtefunktionaltheoretischen Methoden begonnen werden. Im Fall von Molekülen mit vielen beweglichen Fragmenten empfiehlt es sich, z. B. für Diederwinkel-Scans semiempirische Ansätze oder für die ganze Potenzialhyperfläche einen automatisierten Suchlauf mit molekülmechanischen Methoden vorzuschalten.<sup>[111]</sup> An diesem Punkt ist es auch sinnvoll zu überlegen, ob wirklich alle Molekülteile einen Einfluss auf die chiroptischen Eigenschaften ausüben. Gegebenenfalls sind CD-inaktive Substituenten, sofern sie nicht indirekt die räumliche Anordnung des Chromophors beeinflussen, durch kleinere Gruppen ersetzbar oder können ihre Freiheitsgrade in der Konformationsanalyse vernachlässigt werden.



**Abbildung 2.6.** Schematischer Ablauf der in dieser Arbeit beschriebenen Konformationsanalysen.

Ein weiterer relevanter Punkt ist die Frage, inwiefern nicht-kovalente, intramolekulare Wechselwirkungen, wie attraktive Van-der-Waals-Kräfte (Dispersion), einen Einfluss auf die Geometrien haben. Mittlerweile können Dispersionseffekte dank sukzessive verbesserter empirischer Korrekturen (D1,<sup>[112]</sup> D2,<sup>[113]</sup> D3<sup>[114]</sup>) ohne großen Aufwand mit DFT direkt in die Optimierung miteinbezogen werden.<sup>[115–117]</sup> Höhere Methoden wie MP2<sup>[118]</sup> oder SCS-MP2<sup>[119]</sup> (SCS = *spin-component scaled*) sind meist nur in Fällen notwendig, in denen starke Elektronenkorrelationseffekte auftreten. Für  $\pi$ - $\pi$ -Interaktionen ist die SCS-Variante gegenüber dem reinen MP2-Ansatz zu bevorzugen, da letzterer dazu neigt, solche Dispersionskräfte zu überschätzen.<sup>[120]</sup> Spielen wiederum Wasserstoffbrückenbindungen eine übergeordnete Rolle, so schneidet die reine MP2 unter Umständen besser ab als SCS-MP2, wie beispielsweise Klopper und Leutwyler *et al.* demonstriert haben.<sup>[121]</sup>

In dieser Arbeit wurden die Grundzustände mit den DFT-Funktionalen BP86,<sup>[122–124]</sup> B3LYP,<sup>[125,126]</sup> und mit dem Dispersions-korrigierten B97-D<sup>[113]</sup> optimiert. MP2 kam nur einmal, nämlich für die Substanzklasse der Bisbibenzyle, zum Einsatz (Kapitel 4.2.2). Auf die Optimierung aufbauende *single-point*-Energien, die einer genaueren Einschätzung der relativen Population der Konformere dienen, führte man entweder mit dem

Dispersions-korrigierten B2PLYP-D3-Funktional<sup>[114,127]</sup> oder mit der SCS-MP2-Methode durch.<sup>[128]</sup> Die benutzten Basissätze sind gesondert in Abschnitt 2.4.3 aufgeführt.

## 2.4.2 Theorie Grund- und angeregter Zustände

Für die Berechnung quantenmechanischer Fragestellungen stehen zahlreiche Verfahren semiempirischer, Dichtefunktional-theoretischer und Wellenfunktions-basierter Natur zur Verfügung. Hinsichtlich der Genauigkeit und benötigten Rechenzeit unterscheiden sich die theoretischen Modelle sehr. Allgemein steigt der Aufwand mit der Anzahl der Basisfunktionen an, weswegen man die exaktesten Methoden generell nur auf kleine Systeme anwenden kann. Die Methodenwahl ist darüber hinaus natürlich vom untersuchten Problem abhängig. Strukturoptimierungen des elektronischen Grundzustandes – in der Regel der Ausgangspunkt aller quantenchemischen Untersuchungen – benötigen meist weniger aufwendige Methoden als zum Beispiel die Berechnung von angeregten elektronischen Zuständen.

Unabhängig von den genannten Kategorien ist allen Methoden jedoch gemein, dass sie mit dem Ziel entwickelt wurden, Lösungen für die elektronische Schrödinger-Gleichung (Gleichung 2.8) von Viel-Teilchen-Problemen zu finden.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.8)$$

Die unterschiedlichen Herangehensweisen unterliegen dabei gleichsam dem Spagat zwischen Genauigkeit und einem reell realisierbaren Rechenaufwand und sind daher zwangsläufig mit Näherungen verbunden. Die erste Hürde stellt bereits die Wellenfunktion  $\Psi$  eines Moleküls dar, deren exakte Form für nicht-triviale elektronische Systeme, welche mehr als ein Elektron besitzen, nicht bekannt ist. Die Born-Oppenheimer-Näherung erlaubt es aber, die Gesamtwellenfunktion in eine Elektronen- und eine Kernwellenfunktion zu separieren. Dadurch reduziert sich das ursprüngliche Problem auf das Lösen der elektronischen Schrödinger-Gleichung in Abhängigkeit von fixierten Kerngeometrien. Im Born-Oppenheimer-Bild bewegen sich die Atomkerne infolgedessen innerhalb eines elektronischen Zustands auf einer Potenzialenergiefläche, welche einer Lösung der elektronischen Schrödinger-Gleichung entspricht. Allerdings handelt es sich auch bei der „kernfreien“, reinelektronischen Formulierung nach wie vor um ein komplexes Viel-Teilchen-Problem, welches weitere Näherungen unabdingbar macht.

### 2.4.2.1 Hartree-Fock-Theorie

Die Hartree-Fock-(HF)-Theorie ist ein Näherungsverfahren zur Berechnung der Elektronenstruktur von Molekülen und bildet sowohl für semiempirische als auch für höhere Wellenfunktions-basierte Methoden die Grundlage. Innerhalb der HF-Theorie ist für ein

System mit  $N$  Elektronen die elektronische Wellenfunktion  $\Phi_0$  des Grundzustands durch eine Slater-Determinante definiert (Gleichung 2.9).

$$|\Phi_0\rangle = \frac{1}{N!} \begin{vmatrix} \chi_1(x_1) & \chi_2(x_1) & \cdots & \chi_N(x_1) \\ \chi_1(x_2) & \chi_2(x_2) & \cdots & \chi_N(x_2) \\ \dots & \dots & \ddots & \dots \\ \chi_1(x_N) & \chi_2(x_N) & \dots & \chi_N(x_N) \end{vmatrix} \quad (2.9)$$

Das Viel-Elektronen-Problem wird bei diesem Ansatz in mehrere gekoppelte Ein-Elektronen-Probleme umgewandelt. Man erhält für jedes der  $N$  Elektronen eine eigene Wellenfunktion in Form der besetzten orthonormalen Spinorbitale  $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_N$  und  $x_1, x_2, \dots, x_N$  als Koordinaten der Elektronen. Die Slater-Determinante erfüllt dabei die Bedingung der Antisymmetrie und in deren Konsequenz auch das Pauli-Prinzip. Ein einzelnes Elektron spürt dabei die Coulomb-Abstoßung der relativen Position aller Elektronen und die Austauschwechselwirkung mit Elektronen gleichen Spins als gemittelttes Feld (*mean field*).<sup>[129]</sup>

Aus der Determinantenrepräsentation leiten sich die Hartree-Fock-Gleichungen ab, welche effektiv ein Pseudo-Eigenwertproblem darstellen und iterativ gelöst werden können. Drückt man die Wellenfunktion durch einen Basissatz von Atomorbitalen aus, so führt dies für *closed-shell*-Systeme zu einem Satz von Eigenwertgleichungen, den sogenannten Roothan-Hall-Gleichungen. Deren Matrixformulierung (Gleichung 2.10) enthält neben der Fock-Matrix  $\mathbf{F}$  zudem eine Matrix der Orbitalkoeffizienten  $\mathbf{C}$  sowie eine Überlapp-Matrix  $\mathbf{S}$  der Basisfunktionen.

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\varepsilon \quad (2.10)$$

Ausgehend von Startwerten für die Orbitalkoeffizienten erfolgt die Berechnung des minimalen Erwartungswerts der Energie  $E_0^{HF}$  (Gleichung 2.11) als Funktion der Orbitale nach dem Variationsprinzip. Letzteres besagt, dass das HF-Ergebnis immer einen größeren Wert als die exakte Lösung  $\mathcal{E}_0$  der Schrödinger-Gleichung annimmt. Die Differenz zwischen der exakten nicht-relativistischen elektronischen Energie und der HF-Energie ( $\mathcal{E}_0 - E_0^{HF}$ ) wird dabei als Elektronenkorrelationsenergie  $E_C^{HF}$  bezeichnet. Ursächlich für deren Fehlen ist der *mean-field*-Ansatz, welcher keine explizite Elektron-Elektron-Wechselwirkung beinhaltet.

$$E_0^{HF} = \frac{\langle \Phi_0 | \hat{H} | \Phi_0 \rangle}{\langle \Phi_0 | \Phi_0 \rangle} > \mathcal{E}_0 \quad (2.11)$$

Die Minimierung der Energie zu  $E_0^{HF}$  erlangt man durch ein iteratives *self-consistent-field*-Verfahren (SCF), in welchem die Diagonalisierung der Fock-Matrix und die Be-

rechnung der Zwei-Elektronen-Integrale bis zur Konvergenz wiederholt wird. Dies ist rechnerisch verhältnismäßig aufwendig, weswegen die HF-Methode relativ zu den verwendeten Basisfunktionen formal mit  $N^4$  skaliert.

An dieser Stelle setzen semiempirische Verfahren an, wie der in dieser Arbeit für erste Abschätzungen der Anregungsenergien verwendete ZINDO/S-CI-Ansatz.<sup>[130]</sup> Das Prinzip der Semiempirik beruht darauf, die rechenintensiven Zwei-Elektronen-Integrale teilweise oder komplett durch empirische Parameter zu nähern, um so den Rechenaufwand zu verringern. Die ZINDO/S-CI-Methode berücksichtigt beispielsweise alle Valenzelektronen, wobei die Parametrisierung speziell auf spektroskopische Eigenschaften angepasst ist. Für Details sei hier auf einschlägige Lehrbücher verwiesen.<sup>[30,129,131]</sup> Die semiempirischen Näherungen gehen noch auf die Anfänge der Computerchemie zurück, als die Computerressourcen deutlich begrenzter waren als heute. Trotzdem gibt es in diesem Methodenfeld nach wie vor Weiterentwicklungen, unter anderem, weil der Anspruch, immer größere molekulare Systeme rechnerisch zu untersuchen, stetig steigt.

#### 2.4.2.2 Konfigurationswechselwirkungs-Methoden

Die Hartree-Fock-Theorie liefert die Grundlage der im Folgenden beschriebenen Konfigurationswechselwirkungs- (*configuration interaction*, CI) sowie der Coupled-Cluster-(CC)-Verfahren (siehe Abschnitt 2.4.2.3). Mit diesen Methoden wird allerdings ein anderes Ziel verglichen mit der Semiempirik verfolgt, nämlich die in der HF-Methode fehlende dynamische Elektronenkorrelation durch Erweiterung der HF-Grundwellenfunktion explizit zu berücksichtigen. Sowohl die CI- als auch die CC-Theorie verwenden als Ausgangspunkt für die Berechnung der Elektron-Elektron-Wechselwirkung Slater-Determinanten.

Aufbauend auf der HF-Theorie setzt sich im CI-Bild die elektronische Gesamtwellenfunktion eines Systems  $\Phi_{CI}$  aus einer Linearkombination von Slater-Determinanten mit unterschiedlichen elektronischen Konfigurationen zusammen (Gleichung 2.12).<sup>[132]</sup>

$$|\Phi_{CI}\rangle = |\Phi_0\rangle + \sum_{ia} t_i^a |\Phi_i^a\rangle + \sum_{i<j,a<b} t_{ij}^{ab} |\Phi_{ij}^{ab}\rangle + \sum_{i<j<k,a<b<c} t_{ijk}^{abc} |\Phi_{ijk}^{abc}\rangle + \dots \quad (2.12)$$

Die Konstruktion der Reihe beginnt entsprechend mit der Referenzwellenfunktion  $\Phi_0$  des HF-Grundzustands, welche um Terme höherer Ordnung erweitert wird. Die Wellenfunktionen  $\Phi_i^a$ ,  $\Phi_{ij}^{ab}$  und  $\Phi_{ijk}^{abc}$  entsprechen dabei Beiträgen von einfach (*single*, S), doppelt (*double*, D) bzw. dreifach (*triple*, T) angeregten Konfigurationen. Dabei sind  $t_i^a$ ,  $t_{ij}^{ab}$  und  $t_{ijk}^{abc}$  die zugehörigen Expansionskoeffizienten. Die Indices  $i, j, k$  und  $a, b, c$  stehen für besetzte bzw. unbesetzte Orbitale.



Die Lösung der Schrödinger-Gleichung mit der Wellenfunktion  $\Phi_{CI}$  in der vollständigen Reihenentwicklung bezeichnet man als *full-CI*, wodurch innerhalb der Grenzen eines gewählten Basissatzes ein chemisch exaktes Ergebnis erhalten wird. Allerdings ist die praktische Anwendung des *full-CI* auf Systeme mit ungefähr einem Dutzend Elektronen begrenzt, da der Rechenaufwand faktoriell mit der Anzahl von Elektronen und Molekülorbitalen ansteigt. Folglich ist immer ein relativ früher Abbruch der Reihenentwicklung notwendig, um CI-Ansätze auf größere Systeme anwenden zu können. In die Linearkombination gehen dann nur bestimmte Summanden höherer Ordnung ein.<sup>[133]</sup>

Soll die HF-Referenzwellenfunktion zusätzlich durch Elektronenkorrelationseffekte verbessert werden, so müssen mindestens zweifach angeregte Konfigurationen (CID) erfasst werden. Dies ist notwendig, weil dem Brillouin-Theorem gemäß keine direkte Wechselwirkung der HF-Grundwellenfunktion mit den *singles*-Determinanten möglich ist, zumal die Matrixelemente zwischen diesen Konfigurationen Null sind.<sup>[134]</sup> Ein Abbruch der Reihe nach dem zweiten Summanden, also ein CIS-Ansatz, führt lediglich zur Berechnung einfach angeregter Zustände ausgehend vom HF-Grundzustand und enthält gar keine Elektronenkorrelation. Kombiniert man *singles* und *doubles* in der CISD-Methode, so können die *singles*-Determinanten indirekt über eine Wechselwirkung mit den *doubles*-Determinanten Einfluss auf die HF-Wellenfunktion nehmen. Dies führt zur Berechnung angeregter Zustände mit einer relativ zu HF verbesserten Grundwellenfunktion, wobei mit CISD bereits 80–90% der Korrelationsenergie erfasst werden können.<sup>[129]</sup> Allerdings skaliert der rechnerische Aufwand auf diesem Niveau bereits mit  $N^6$ , was relativ zum HF-Verfahren eine signifikante Steigerung bedeutet.<sup>[30]</sup>

Die CI-Methoden beinhalten im oben beschriebenen Fall ausschließlich Anregungen ausgehend von einer einzelnen HF-Referenzdeterminante (*single reference*). Es ist aber auch möglich, bereits die Referenzwellenfunktion als Summe mehrerer elektronischer Konfigurationen zu definieren. Verwendet man diese Multireferenz-Determinante als Ausgangspunkt der CI-Reihe, so spricht man von Multireferenz-CI (MRCI). Die Genauigkeit der Referenzwellenfunktion wird durch diesen Ansatz gesteigert. Der rechnerische Aufwand skaliert relativ zu CISD mit der Anzahl zusätzlicher Konfigurationen und ist dementsprechend anspruchsvoll. Um eine Minimierung des Rechenaufwandes zu erzielen, kann entweder wieder eine Trunkierung von Gleichung 2.12 vorgenommen und/oder die Zahl der beteiligten Orbitale eingeschränkt werden. Letzteres kann z. B. über die Definition eines sogenannten CAS (*complete active space*) erfolgen, welcher nur besetzte und unbesetzte Orbitale enthält, die für die jeweilige Berechnung relevant sind.<sup>[30]</sup>

Andere Ansätze kombinieren hingegen die Dichtefunktionaltheorie (DFT) mit MRCI, so wie der von Grimme entwickelte DFT/MRCI-Ansatz.<sup>[135]</sup> Dabei nutzt man die dynamische Elektronenkorrelation der DFT und beschreibt nur noch statische Korrelations-

effekte mit MRCI,<sup>[136]</sup> wodurch auch Systeme in der Größenordnung von Porphyrinen erfasst werden können. Auffällig bei vorhandenen Studien ist jedoch, dass beispielsweise (metallierte) Porphyrine oder Porphyrinoide praktisch nur dann mit *post*-HF-Methoden untersucht werden, wenn der Rechenaufwand partiell durch den Einsatz von Symmetrien ( $C_{2v}$ ,  $D_{2h}$ ,  $D_{4h}$ ) kompensiert werden kann.<sup>[137–140]</sup> Auf ein solches Hybridverfahren, nämlich die in Kapitel 4.4.3 eingesetzte *spectroscopy-oriented*-CI-Methode (SORCI), welche Neese *et al.* speziell zur Berechnung vertikaler Anregungen entwickelt haben, soll hier nun genauer eingegangen werden.<sup>[141]</sup>

Das Grundgerüst der SORCI bildet ein Multireferenzansatz, der mit einer explizit spingekoppelten Basis, sowie Elementen der Variations- und Störungstheorie kombiniert wurde. Die Rechnungen nutzen HF- oder Kohn-Sham-Orbitale (siehe Abschnitt 2.4.2.4), aus denen der CAS-Referenzraum für die CI-Rechnung generiert wird. Mit Hilfe eines Schwellenwertes  $T_{pre}$  wählt man nur Konfigurationen aus, die zu allen angeregten Zuständen einen signifikanten Beitrag leisten. Sie bilden den reduzierten finalen Referenzraum, aus dem die Wellenfunktionen für die definierten Anregungen erhalten werden. Darauf folgt für jeden angeregten Zustand eine Multireferenz-Störungsrechnung 2. Ordnung (MRPT2). Basierend auf der Annahme, dass die Störungsrechnung für schwache Störungen akkurat, für starke Störungen aber weniger verlässlich ist, unterteilt man die Konfigurationen anhand eines weiteren Schwellenwertes  $T_{sel}$  in zwei Subräume. Diese behandelt man getrennt voneinander in einem MRCI-/MRPT-Verfahren, welches zusätzlich den Vorteil bietet, dass problematische *intruder states* automatisch eliminiert werden. Die Ergebnisse fließen als weitere Korrekturen in die Energien der einzelnen Zustände ein. Danach werden die *approximate average natural orbitals* (AANO) und die jeweiligen Besetzungsgrade bestimmt, und abschließend die Rechenprozedur ausgehend von der AANO-Basis wiederholt, wodurch man die endgültigen Energien und Wellenfunktionen erhält. Die Generierung der AANOs und Energieberechnung findet unter Verwendung von zwei unterschiedlich genauen *difference-dedicated*-CI-Methoden (DDCI2 bzw. DDCI3) von Caballol und Malrieu *et al.*<sup>[142]</sup> Anwendung, welche die potenziellen Engpässe der MRCI/MRPT-Schritte rechnerisch effizient lösen.

Die SORCI-Methode beinhaltet mehrere Schritte, deren Rechenaufwand durch die Wahl der Parameter beeinflusst werden kann. Das bedeutet aber auch, dass es sich nicht um ein simples *black-box*-Verfahren handelt. Für verlässliche Ergebnisse müssen die optimalen Parameter vielmehr in sukzessiven Rechnungen ermittelt werden. Das Ziel ist es, einen passenden CAS für eine gegebene Anzahl Anregungen zu finden, wobei alle im CAS enthaltenen AANOs Besetzungszahlen von mindestens 0.02 und maximal 1.98 aufweisen sollten. Gute Startwerte, um verlässliche Ergebnisse bei moderatem Rechenaufwand zu erzielen, liegen für  $T_{pre}$  im Bereich von  $10^{-2} - 10^{-4}$  und für  $T_{sel}$  bei  $10^{-5}$ . Die Verwendung der AANOs hat sowohl Vor- als auch Nachteile. Die Orbitalmittelung bedeutet hinsichtlich des Rechenaufwands zwar eine Beschleunigung, führt aber für große

Referenzräume zu Ungenauigkeiten in den einzelnen angeregten Zuständen, was unter Umständen die Qualität der berechneten Spektren beeinträchtigt.

### 2.4.2.3 Coupled-Cluster-Theorie

Die Anfänge der Coupled-Cluster-(CC)-Theorie<sup>[143]</sup> sind auf theoretische Untersuchungen zur Kernmaterie aus den 1960er Jahren zurückzuführen, deren mathematisches Grundgerüst Cizek und Paldus etwas später auf elektronische Wellenfunktionen übertrugen.<sup>[133]</sup> Vorreiter in der Entwicklung von CC-Methoden, wie zum Beispiel des CCSD-Modells,<sup>[144]</sup> waren seitdem Bartlett und Purvis. Aktuell gelten CCSD(T) und höhere CC-Verfahren als die quantenchemisch exaktesten Methoden zur Berechnung molekularer Eigenschaften und werden daher oft als „*gold standard*“ der Quantenchemie bezeichnet.<sup>[133]</sup> Speziell auf dem Gebiet von approximierten CC-Ansätzen wie CC2,<sup>[145]</sup> welches CCSD mit der Störungstheorie zweiter Ordnung verbindet, sind zusätzlich die Skandinavier Christiansen, Koch und Jørgensen hervorzuheben.

Das Grundprinzip der Theorie basiert darauf, alle Korrekturterme einer bestimmten Art über alle Ordnungsgrade zu berücksichtigen.<sup>[146]</sup> Die Genauigkeit ist bei der CC-Theorie also systematisch kontrollierbar, je nach dem, wie viel Elektronenkorrelation miteinbezogen wird und wie groß der verwendete Satz an Basisfunktionen ist.<sup>[133]</sup> Dies geht mit zwei physikalischen Charakteristika einher: Zum einen hängt die CC-Energie über eine lineare Funktion von der die Anzahl der Elektronen ab (*size extensivity*), zum anderen ist die Gesamtenergie isolierter Fragmente genauso groß wie die Summe der Einzelenergien (*size consistency*). Letzteres ist insofern interessant, als dass im Vergleich dazu alle trunkierten CI-Verfahren dieses Kriterium generell nicht erfüllen.<sup>[133]</sup>

In CI-Methoden wird die Gesamtwellenfunktion, wie zuvor in Gleichung 2.12 gezeigt, als Linearkombination von Slater-Determinanten formuliert. Im Unterschied dazu verwendet die CC-Theorie nun eine exponentielle Form der Wellenfunktion (Gleichung 2.13).

$$|\Phi_{CC}\rangle = e^{\hat{T}}|\Phi_0\rangle \quad (2.13)$$

In der Exponentialform generiert der Cluster-Operator  $\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \dots + \hat{T}_N$  ausgehend von der Referenzwellenfunktion  $\Phi_0$  des HF-Grundzustandes die Slater-Determinanten der Anregungskonfigurationen, welche für Einfach- oder Doppelanregungen die Form von Gleichung 2.14 bzw. 2.15 annehmen.<sup>[133]</sup> Dabei kennzeichnen die Indices  $i, j, \dots$  wieder besetzte und  $a, b, \dots$  wieder unbesetzte Orbitale. Die Expansionskoeffizienten  $t_i^a, \dots$  bezeichnet man in diesem Zusammenhang als *Amplituden* der angeregten Konfigurationen.

$$\hat{T}_1|\Phi_0\rangle = \sum_{ia} t_i^a |\Phi_i^a\rangle \quad (2.14)$$

$$\hat{T}_2|\Phi_0\rangle = \frac{1}{4} \sum_{ijab} t_{ij}^{ab} |\Phi_{ij}^{ab}\rangle \quad (2.15)$$

Der Vorteil der Exponentialform zeigt sich in der Potenzreihenentwicklung der Taylor-Reihe (Gleichung 2.16):

$$e^{\hat{T}} = 1 + \hat{T} + \frac{1}{2}\hat{T}^2 + \frac{1}{6}\hat{T}^3 + \frac{1}{24}\hat{T}^4 + \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!}\hat{T}^k \quad (2.16)$$

Sollen zum Beispiel nur Einfach- und Doppelanregungen berücksichtigt werden, so beschränkt man den Operator  $\hat{T}$  auf  $\hat{T}_1 + \hat{T}_2$ . Dies entspricht einer Trunkierung wie sie in der CCSD-Methode vorgenommen wird und führt in der Exponentialschreibweise zu Gleichung 2.17, wobei die Terme nach der Art der Anregung (*single, double, triple, ...*) zusammengefasst sind.

$$\begin{aligned} e^{\hat{T}_1 + \hat{T}_2} = & 1 + \hat{T}_1 + (\hat{T}_2 + \frac{1}{2}\hat{T}_1^2) + (\hat{T}_1\hat{T}_2 + \frac{1}{6}\hat{T}_1^3) \\ & + (\frac{1}{2}\hat{T}_2^2 + \frac{1}{2}\hat{T}_1^2\hat{T}_2 + \frac{1}{24}\hat{T}_1^4) + \dots \end{aligned} \quad (2.17)$$

Wendet man zum Beispiel das Operatorenprodukt  $\hat{T}_1\hat{T}_2$  auf eine Referenzdeterminante an, so generiert man automatisch auch Dreifachanregungen (*triples*), welche zusätzlich zu den *singles* und *doubles* in die Rechnung mit eingehen (Gleichung 2.18).

$$\hat{T}_1\hat{T}_2|\Phi_0\rangle = \frac{1}{4} \sum_{ijkabc} t_i^a t_j^k k^{bc} |\Phi_{ijk}^{abc}\rangle \quad (2.18)$$

Konkret bedeutet dies, dass selbst, wenn der Cluster-Operator auf nur zwei Terme beschränkt ist, die Wellenfunktion in der Exponentialform immer auch Anregungsmuster höherer Ordnung beinhaltet. Demzufolge erreicht eine Coupled-Cluster-Reihe früher das Limit des *full*-CI als trunkierte CI-Methoden derselben Ordnung in der linearen Reihenentwicklung. Es sei noch angemerkt, dass auch Coupled-Cluster-Methoden mindestens zweiter Ordnung sein sollten, um die HF-Grundwellenfunktion deutlich zu verbessern. Dies ist, wie auch bei den CI-Methoden, durch Brillouins Theorem begründet, wonach die Determinanten der Einfachanregungen nicht direkt mit der HF-Referenzdeterminante wechselwirken können.<sup>[134]</sup> Allerdings skalieren CCSD-Methoden bereits mit  $N^6$  bezogen auf die Anzahl Basisfunktionen, und höhere CCSDT-Varianten sind mit einem Skalierungsfaktor von  $N^8$  normalerweise<sup>2</sup> außerhalb des praktikablen Bereichs.<sup>[30]</sup>

<sup>2</sup>Diese Aussage wird durch aktuelle Daten (Okt.2013) von Neese *et al.* eindrucksvoll widerlegt, die mittels DLPNO-CCSD(T) die Energie des Proteins Crambin, welches 644(!) Atome besitzt, berechnet haben.<sup>[147]</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die in der Software TURBOMOLE implementierten CC-Varianten RI-CC2<sup>[148]</sup> und RI-SCS-CC2<sup>[149]</sup> verwendet. Beiden Ansätzen liegt die von Christiansen *et al.* entwickelte *approximated-coupled-cluster-singles-and-doubles*-Methode, kurz CC2,<sup>[145]</sup> zugrunde. Diese vereinfachte Form des CCSD gehört heutzutage zu den Standardmethoden zur Berechnung angeregter Zustände größerer molekularer Systeme, da sie „nur“ mit  $N^5$  skaliert. Die Näherung innerhalb von CC2 erfolgt dadurch, dass man für die *doubles*-Konfigurationen einen vereinfachten MP2-verwandten Rechenansatz wählt. Die genäherten Werte der *doubles*-Amplituden gehen anschließend unverändert in die iterative Berechnung der *singles*-Amplituden ein. Dieses Prozedere verringert den Rechenaufwand zur Bestimmung der *doubles*-Amplituden, welche für einfach angeregte Zustände weniger wichtig sind, erheblich. Umgekehrt bedeutet diese Näherung aber auch, dass CC2 für Verbindungen mit signifikanten Doppelanregungsbeiträgen nicht geeignet ist, weil ebendiese approximiert werden.

In der RI-SCS-CC2-Methode erfolgt zusätzlich eine empirische Korrektur in Form des *spin-component scaling* (SCS).<sup>[150]</sup> Dieses basiert auf Arbeiten von Grimme zu SCS-MP2,<sup>[119]</sup> und enthält zusätzlich unabhängige Skalierungsfaktoren  $p_S$  und  $p_T$  für die Energiebeiträge  $E_S$  anti-paralleler ( $\alpha\beta$ ) bzw.  $E_T$  paralleler ( $\alpha\alpha$  und  $\beta\beta$ ) Spins zur MP2-Korrelationsenergie (Gleichung 2.19).

$$E_{SCS} = p_S E_S + p_T E_T \quad \text{mit} \quad p_S = \frac{6}{5}, \quad p_T = \frac{1}{3} \quad (2.19)$$

Im RI-SCS-CC2-Modell hat das *spin-component-scaling* folglich zunächst Auswirkungen auf den Cluster-Operator  $\hat{T}_2$  für Doppelanregungen, findet aber zudem Eingang in die Bestimmung der *singles*-Amplituden. Diese spielen wiederum eine wichtige Rolle für die Berechnung die vertikalen Anregungsenergien und der Eigenschaften der einfach angeregten Zustände.<sup>[149]</sup>

Im Unterschied zu der im Anschluss behandelten DFT-Methode ist zuletzt noch festzustellen, dass Wellenfunktions-basierte Ansätze generell in der Lage sind Rydberg-Anregungen und *charge-transfer*-Übergänge korrekt zu beschreiben. Diese Aussage gilt natürlich unter dem Vorbehalt, dass durch den Einsatz von beschränkten Basissätzen und von Näherungen zur exakten Korrelationsenergie auch Fehler entstehen können.<sup>[94]</sup>

#### 2.4.2.4 (Zeitabhängige) Dichtefunktionaltheorie

Die Dichtefunktionaltheorie (DFT) stellt einen alternativen Ansatz für die Lösung der Schrödinger-Gleichung dar, bei welchem anstelle der Wellenfunktion  $\Phi(\mathbf{r})$  nun die Elektronendichte  $\rho(\mathbf{r})$  eines Moleküls die zentrale Rolle spielt. Der Grundgedanke der DFT – begründet durch die Hohenberg-Kohn-Theoreme – ist, dass eine direkte Beziehung zwischen dem Grundzustand eines Moleküls und seiner Elektronendichte existiert.<sup>[151]</sup> Die innerhalb des Variations-Prinzips niedrigste Energie  $E$  eines Systems mit  $N$  Elektronen wird dabei durch Minimierung des Funktionals<sup>3</sup> der Dichte  $F[\rho]$  beschrieben, welches einem externen Potenzial  $V_{ext}(\mathbf{r})$  ausgesetzt ist (Gleichung 2.20).<sup>[152,153]</sup>

$$E[\rho] = F[\rho] + \int V_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (2.20)$$

In ihrer ursprünglichen Formulierung beinhaltet die DFT zunächst keine Orbitale. Zwar lässt sich das Funktional der Energie prinzipiell auch direkt minimieren, jedoch stellt dies nicht die effizienteste Möglichkeit dar. Bei chemisch-theoretischen Fragestellungen findet daher meist der Kohn-Sham-(KS)-Ansatz<sup>[154]</sup> der DFT (KS-DFT) Anwendung, in welchem die Elektronendichte als Summe von  $N$  orthonormalen Ein-Teilchen-Orbitalen  $\phi_i(\mathbf{r})$  formuliert wird (Gleichung 2.21), die einen Besetzungsgrad  $n_i$  von 0 oder 1 annehmen.<sup>[152]</sup>

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N n_i |\phi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (2.21)$$

Das Kohn-Sham-Funktional  $F[\rho(\mathbf{r})]^{KS}$  (Gleichung 2.22) besteht aus den Funktionalen der kinetischen Energie der isolierten Elektronen  $T_e[\rho(\mathbf{r})]$ , der Elektron-Kern-Wechselwirkung  $V_{eN}[\rho(\mathbf{r})]$ , der elektronischen Coulomb-Energie  $J[\rho(\mathbf{r})]$  sowie der Austausch-Korrelations-Energie  $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$ .<sup>[94]</sup>

$$F[\rho]^{KS} = T_e[\rho] + V_{eN}[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (2.22)$$

Der letzte Term,  $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$ , vereint hierbei Beiträge der Austausch-Energie der nicht-unterscheidbaren Elektronen  $E_X[\rho(\mathbf{r})]$  und der Elektronenkorrelationsenergie  $E_C[\rho(\mathbf{r})]$  (Gleichung 2.23).

$$E_{XC}[\rho] = E_X[\rho] + E_C[\rho] \quad (2.23)$$

Die Wiedereinführung der Orbitale bringt mit sich, dass das elektronische KS-DFT-Problem ansatzweise wieder der HF-Theorie ähnelt, mit dem Unterschied, dass letztere um einen Elektronenkorrelationsterm erweitert ist. Prinzipiell könnte mit DFT aufgrund der inhärenten Korrelation die Gesamtenergie eines molekularen Systems also exakt be-

<sup>3</sup>Der Begriff „Funktional“ stellt eine Funktion dar, die nicht von Variablen, sondern selbst von einer Funktion abhängt. Für Funktionen werden runde Klammern,  $f(x)$ , für Funktionale hingegen eckige Klammern,  $F[f]$ , verwendet.

rechnet werden. Weil das Austausch-Korrelations-Funktional  $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$  in seiner vollständigen Form aber nicht bekannt ist, existieren nur näherungsweise Ausdrücke, welche zum Beispiel durch Anpassung an experimentelle Datensätze entwickelt wurden.<sup>[129]</sup> Alle bekannten DFT-Methoden stellen daher Lösungsversuche unterschiedlicher Genauigkeit dar, und unterscheiden sich im Wesentlichen in der Form von  $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$ .

Eine Verbildlichung der stufenweisen Näherung von  $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$  führte John Perdew mit der Metapher der *Jacob's Ladder* ein (Abbildung 2.7).<sup>[155,156]</sup> Die unterste Sprosse der Leiter beinhaltet nur die lokale (Spin-)Dichteanäherung (L(S)DA). Steigt man weiter nach oben, so kommen zusätzlich Abhängigkeiten vom Dichtegradienten (*generalized-gradient approximation*, GGA) und der kinetischen Energiedichte (*meta-GGA*) hinzu. Auf der vierten Sprosse wird zudem eine explizite Relation zu den besetzten Orbitalen (Hybrid-GGA) angenommen, welche auf der fünften Stufe um die virtuellen Orbitale (Doppel-Hybrid-GGA) erweitert wird.<sup>[94]</sup>

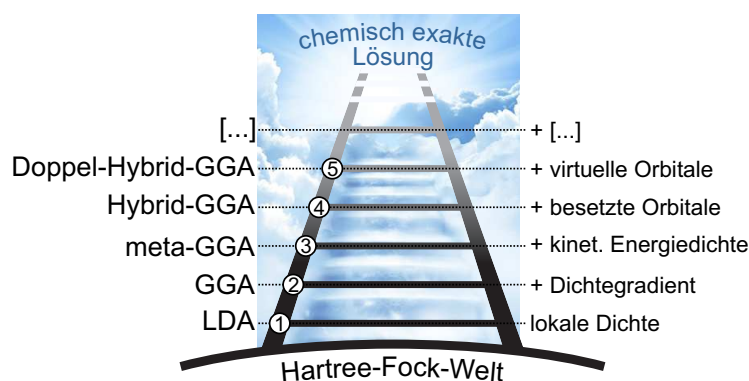


Abbildung 2.7. *Jacob's Ladder* der Austausch-Korrelations-Funktionale.

In diesem Bild erreicht man eine Verbesserung von  $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$  entweder innerhalb einer Stufe der Leiter durch eine exaktere Form des Funktionals, ohne dabei die Anzahl der Variablen zu verändern, oder man ergänzt ein Funktional um zusätzliche Variablen, was dem Aufstieg auf der *Jacob's Ladder* entspricht, und mit einer Zunahme des rechnerischen Aufwands verbunden ist.<sup>[152]</sup> Im Gegensatz zu Wellenfunktions-basierten Ansätzen gibt es in der DFT jedoch keine Hierarchie bezüglich der Genauigkeit.

In der vorliegenden Arbeit finden vorrangig Hybrid- und Doppel-Hybridfunktionale Verwendung. Daher wird deren Aufbau im Folgenden genauer betrachtet. Der Ausdruck „Hybridfunktional“ rührt daher, dass man reinen Dichtefunktionalen (GGA) Anteile von HF-Austausch beimischt, also gewissermaßen eine Hybridisierung von DFT mit HF vornimmt. Ein klassisches Beispiel für diese seit Anfang der 1990er Jahre entwickelten Hybrid-GGAs ist B3LYP,<sup>[125,126]</sup> welches nach Beckes 3-Parameter-Ansatz (B3) und dem Korrelationsfunktional von Lee, Yang und Parr (LYP) benannt ist. B3LYP setzt sich aus Komponenten von lokaler Spindichte und Dichtegradienten sowie einem HF-Austauschterm  $E_X^{HF}$  zusammen, die durch drei experimentell gefittete Parameter ( $a, b$

und  $c$ ) unterschiedlich stark zur gesamten Austausch-Korrelations-Energie  $E_{XC}^{B3LYP}$  beitragen (Gleichung 2.24).<sup>[129,153]</sup>

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)E_X^{LSDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^{B88} + (1 - c)E_C^{LSDA} + cE_C^{LYP} \quad (2.24)$$

In vielen Fällen hat das anteilige Beimischen des HF-Austauschs zu verbesserten Ergebnissen geführt. Die meisten neuen Funktionale beinhalten daher standardmäßig eine HF-Komponente, deren Gewicht vom Einsatzgebiet des Funktionals abhängt.

Eine Variante, in der sogar innerhalb eines Funktionals verschieden große Anteile von  $E_X^{HF}$  benutzt werden ist CAM-B3LYP.<sup>[157]</sup> Dieses *long-range corrected* (LRC), oder auch *range separated* genannte, Funktional wurde von Yanai *et al.* 2004 vorgestellt und basiert auf B3LYP. Die Abkürzung CAM steht für *Coulomb-attenuated method* und deutet an, dass in diesem Funktional die Austausch-Energie in zwei Komponenten  $E_X^{LR}$  bzw.  $E_X^{SR}$  separiert wird (Gleichung 2.25), um eine differenziertere Beschreibung von *long-range*- (LR)- und *short-range*- (SR)-Austauscheffekten zu ermöglichen.<sup>[158]</sup>

$$E_X = E_X^{LR} + E_X^{SR} \quad (2.25)$$

Das Ziel ist es, den zu flachen Verlauf des Austausch-Potenzials bei großen Elektronenabständen durch einen erhöhten HF-Anteil im LR-Term asymptotisch zu korrigieren und so eine verbesserte Beschreibung von weitreichenden Wechselwirkungen zu ermöglichen. Insbesondere für die Berechnungen höher energetischer Rydberg-Zustände, von Ladungstransferphänomenen und statisch-elektronischen Polarisierbarkeiten liefert die Trennung in LR- und SR-HF-Austauschbereiche in CAM-B3LYP bessere Ergebnisse als B3LYP.<sup>[158]</sup> Allgemein hängt die Leistungsfähigkeit eines Funktionals aber stark von den zu berechnenden Eigenschaften ab, so dass auch LRC-Hybrid-DFT keine pauschale Verbesserung in allen Bereichen bedeutet, wie verschiedene Benchmark-Studien zeigen.<sup>[159–165]</sup>

Einen anderen Weg verfolgten Grimme *et al.* mit der Entwicklung von Doppel-Hybrid-funktionalen, deren Zusammensetzung exemplarisch für B2PLYP in Gleichung 2.26 zu sehen ist.<sup>[127,166,167]</sup>

$$E_{XC}^{DH} = a_X E_X^{HF} + (1 - a_X) E_X^B + (1 - a_C) E_C^{LYP} + a_C E_C^{MP2} \quad (2.26)$$

Bei diesem handelt es sich um ein durch zusätzliche Variablen erweitertes Hybrid-funktional. Über einen Møller-Plesset-Störungsterm zweiter Ordnung,  $E_C^{MP2}$ , der nun Anteile der Elektronenkorrelationsenergie beschreibt, fließt eine zusätzliche Abhängigkeit der Elektronendichte von den virtuellen Orbitalen in das Austausch-Korrelations-Funktional der Energie  $E_{XC}^{DH}$  mit ein. Der Definition von  $E_C^{MP2}$  in Spinorbitalform ist in



Gleichung 2.27 gegeben.<sup>[166]</sup>

$$E_C^{MP2} = \frac{1}{4} \sum_{ia} \sum_{jb} t_{ab}^{ij} K_{ab}^{ij} \quad (2.27)$$

Dabei stellen  $K_{ab}^{ij}$  die antisymmetrische Zwei-Elektronen-Austausch-Integrale und  $t_{ab}^{ij}$  die Amplituden der Zweifachanregungen dar, welche wiederum durch Gleichung 2.28 bzw. 2.29 definiert sind. Die Indices  $i, j$  bzw.  $a, b$  kennzeichnen dabei wieder die besetzten und unbesetzten KS-Orbitale und deren zugehörige Eigenwerte  $\epsilon$ .

$$K_{ab}^{ij} = \langle ij || ab \rangle = (ia | jb) - (ib | ja) \quad (2.28)$$

$$t_{ab}^{ij} = \frac{K_{ab}^{ij}}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (2.29)$$

Der Vergleich mit klassischen Hybridfunktionalen zeigte dabei, dass die Abhängigkeit der Elektronendichte von den virtuellen Orbitalen eine wichtige Rolle in der Beschreibung von elektronischen Systemen spielt. Dies spiegelt sich darin wieder, dass u. a. B2PLYP für eine große Bandbreite an Molekülen eine bessere und robustere Performance zeigt als einfache Hybrid-GGAs.<sup>[127]</sup> Limitierungen finden sich jedoch auch bei dieser DFT-Methode, wie beispielsweise bei der Berechnung spektroskopischer Eigenschaften von Übergangsmetallkomplexen oder Cyaninfarbstoffen.<sup>[166]</sup>

Die verschiedenen Herangehensweisen verdeutlichen, dass eine wesentliche Problematik der Funktionalentwicklung darin besteht, dass es bislang keine Systematik für den Aufbau von Funktionalen gibt, welche universell für jede quantenchemische Fragestellung eine einheitlich gute Performance liefern.<sup>[168]</sup> Ein möglicher Lösungsweg ist es, nach den Schwachpunkten der aktuell verwendeten Austausch-Korrelations-Funktionale zu suchen. Zwei Hauptgründe, warum DFT-Methoden zur Über- oder Unterschätzung von elektronischen Effekten neigen, finden sich zum einen in einer zu starken Delokalisierung der Elektronendichte in Folge eines dominanten Coulomb-Terms, welcher die Elektronen zu weit auseinander drängt, und andererseits in einer fehlerhaften Beschreibung statischer Korrelationseffekte energetisch nah beieinander liegender Zustände.<sup>[168]</sup> Die Probleme, die daraus speziell in der Berechnung angeregter Zustände mit DFT-Ansätzen entstehen können, werden einleitend zu Kapitel 4 in Abschnitt 4.1 genauer behandelt.

Die (KS-)DFT ist eine Theorie des Grundzustands. Will man angeregte Zustände und spektroskopische Eigenschaften berechnen, so bedarf es der zeitabhängigen Dichtefunktionaltheorie (TD-DFT), welche auf Arbeiten von Runge und Gross zurückgeht. Sie publizierten 1984 zwei Theoreme,<sup>[169]</sup> die als zeitabhängige Analoga des ersten und zweiten Hohenberg-Kohn-Theorems gelten.<sup>[152,156]</sup> Während das erste Runge-Gross-Theorem in Gleichung 2.30 besagt, dass die exakte zeitabhängige Elektronendichte  $\rho(r, t)$  zu ei-

nem beliebigen Zeitpunkt  $t$  sowohl direkt mit dem äußeren zeitabhängigen Potenzial  $V_{ext}$  (zuzüglich eines rein zeitabhängigen Terms  $C(t)$ ) als auch mit der Wellenfunktion  $\Psi$  zusammenhängt, beschreibt das zweite Theorem ein stationäres Aktions-Prinzip ähnlich dem Variations-Prinzip für Grundzustände.<sup>[152,170]</sup>

$$\rho(\mathbf{r}, t) \leftrightarrow V_{ext}[\rho(\mathbf{r}, t)] + C(t) \leftrightarrow \Psi[\rho(\mathbf{r}, t)]e^{-i\alpha(t)} \quad (2.30)$$

Heutzutage ist TD-DFT der meist gewählte Ansatz, wenn zum Beispiel die Berechnung von Anregungsenergien, Oszillator- und Rotationsstärken angeregter Zustände mittlerer bis großer Moleküle angestrebt wird. In der Regel verwendet man dabei die Kohn-Sham-Theorie in adiabatischen Näherung. Im Rahmen dieser wird das eigentlich zeitabhängige Austausch-Korrelations-Potenzial  $A_{XC}[\rho]$  als statisch, also zeitunabhängig, angenommen. Infolgedessen reagiert  $A_{XC}[\rho]$  im adiabatischen Fall unmittelbar und ohne „Erinnerungsvermögen“ auf jedwede zeitliche Änderung der Ladungsdichte im Molekül.<sup>[152]</sup> Dies hat zur Folge, dass  $A_{XC}[\rho]$  im statischen Bild durch die gleichen Funktionale genähert werden kann wie das Austausch-Korrelations-Potenzial  $E_{XC}[\rho]$  bei DFT-Grundzustandsrechnungen.<sup>[91,170]</sup>

Der Erfolg der zeitabhängigen DFT ist vor allem auf den 1995 von Casida entwickelten *linear-response*-(LR)-Formalismus für KS-DFT zurückzuführen.<sup>[171]</sup> Er formulierte die LR-TD-DFT derart um, dass sie in ihrer Form der bereits in quantenchemischen Programmen verfügbaren LR-TD-HF ähnelte, was folglich eine effiziente Implementierung des neuen Ansatzes ermöglichte.<sup>[152]</sup> Das Herzstück bildet dabei eine Gleichung, die die dynamische Antwort der Kohn-Sham-Dichte-Matrix auf eine externe Störung, wie z. B. eine elektromagnetische Welle, beschreibt. Unter der Voraussetzung, dass die Störung infinitesimal klein ist, ergibt sich das in Gleichung 2.31 gezeigte statisch genäherte Matrix-Pseudo-Eigenwert-Problem.<sup>[152]</sup>

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B} \\ \mathbf{B}^* & \mathbf{A}^* \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \vec{X}_I \\ \vec{Y}_I \end{pmatrix} = \omega_I \begin{bmatrix} \mathbf{1} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & -\mathbf{1} \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \vec{X}_I \\ \vec{Y}_I \end{pmatrix} \quad (2.31)$$

Innerhalb der LR-TD-DFT berechnet man nun nicht die angeregten Zustände selbst, sondern lediglich die Übergangsenergien bzw. -frequenzen ( $\omega_I$ ) vom Grund- in den angeregten Zustand von den Grundzustandseigenschaften ableitet.<sup>[172]</sup> Dies ist möglich, weil die frequenzabhängige lineare Reaktion eines Moleküls in Folge der zeitabhängigen Störung diskrete Pole an den exakten unkorrelierten Anregungsenergien des ungestörten Systems besitzt, welche Lösungen von Gleichung 2.31 sind.<sup>[173]</sup>

Die Eigenschaften der angeregten Zustände sind wiederum als Ableitungen der Summe der Energien des Grundzustands und der Übergangsenergie definiert. Ihre Berechnung ist möglich, weil mit TD-DFT für jeden Eigenvektor  $0n$  eines elektronischen Übergangs vom

Grundzustand in den  $n$ -ten angeregten Zustand jeweils die Übergangsdichte (*transition density*)  $\rho^{0n}(\mathbf{r})$  und die Übergangsflussdichte (*transition current density*)  $\mathbf{j}^{0n}(\mathbf{r})$  verfügbar sind.<sup>[172,174]</sup> Aus  $\rho^{0n}(\mathbf{r})$  und  $\mathbf{j}^{0n}(\mathbf{r})$  können das elektrische Übergangsdipolmoment  $\mu^{el}$  im *length*- und *velocity*-Formalismus (Gleichungen 2.32 und 2.33) sowie das magnetische Übergangsdipolmoment  $\mathbf{m}^{0n}$  (Gleichung 2.34) berechnet werden:

$$\mu_{length}^{0n} = - \int d^3r \rho^{0n}(\mathbf{r}) \mathbf{r} \quad (2.32)$$

$$\mu_{velocity}^{0n} = - \frac{1}{i\omega^{0n}} \int d^3r \mathbf{j}^{0n}(\mathbf{r}) \quad (2.33)$$

$$\mathbf{m}^{0n} = \frac{1}{2c} \int d^3\mathbf{r} \times \mathbf{j}^{0n}(\mathbf{r}) \quad (2.34)$$

Die Übergangsdipolmomente (*transistion-dipole moment*, TDM) bilden wiederum die Grundlage für die Berechnung der Oszillatorstärke  $f^{0n}$  und der Rotationsstärke  $R^{0n}$  (Gleichungen 2.35 und 2.36), welche die relevanten Observablen der UV- und ECD-Spektroskopie darstellen.

$$f^{0n} = \frac{2}{3} \omega^{0n} |\mu^{0n}|^2 \quad (2.35)$$

$$R^{0n} = \text{Im}(\mu^{0n} \cdot \mathbf{m}^{0n*}) \quad (2.36)$$

Heutzutage existiert eine große Fülle an Funktionalen, und wohl eine vergleichbare Anzahl an Benchmark-Studien. Speziell für die Berechnung angeregter Zustände mittels TD-DFT wird auf den Übersichtartikel in Quelle [165] von Laurent und Jacquemin verwiesen, welcher die Benchmarks der letzten Jahre auf diesem Gebiet umfasst. Generelle Empfehlungen bezüglich der Wahl eines Funktionals können an dieser Stelle nicht ausgesprochen werden, weil die Entscheidung einerseits von den zu berechnenden Eigenschaften und andererseits von der jeweils zu untersuchenden Verbindung abhängt.<sup>[129,164]</sup> Für die Berechnung angeregter Zustände mit TD-DFT kann man sich lediglich grob an einigen Grundregeln orientieren. Reine Dichtefunktionale, frei von exaktem HF-Austausch, unterschätzen die Anregungsenergien der meisten organischen und anorganischen Systeme.<sup>[175]</sup> Daher sollte man mindestens Hybridfunktionale verwenden, deren Abweichungen von experimentellen Daten normalerweise im Fehlerbereich von 0.20–0.25 eV liegen.<sup>[175]</sup> Für organische Verbindungen ist es ratsam auch immer Doppel-Hybridfunktionale in Erwägung zu ziehen, weil diese für ein breites Anregungsspektrum – von energetisch tief liegenden bis hin zu Rydberg-Zuständen – ausgewogenere Ergebnisse liefern. Die durchschnittlichen Fehler der mit B2PLYP berechneten Anregungsenergien war in vielen Fällen geringer als mit einfachen Hybridfunktionalen.<sup>[166]</sup> Besitzen die elektronischen Übergänge jedoch viele signifikante Beiträge von (*long-range*-) *charge-transfer*-

(CT)- oder Rydberg-Übergängen, so empfiehlt es sich immer LRC-Hybridfunktionale einzusetzen. An dieser Stelle sei noch einmal auf Kapitel 4 verwiesen, welches drei Substanzklassen umspannt deren chiroptische Eigenschaften nicht korrekt mit TD-DFT beschrieben werden können. Der Abschnitt 4.1 befasst sich einleitend mit den bekannten Schwachstellen der TD-DFT, verschiedenen Möglichkeiten diese zu erkennen sowie alternativen Methoden. Eine Auflistung der Funktionale, die in den Kapiteln 3–5 zur Berechnung von vertikalen Anregungsenergien und spektroskopischen Eigenschaften Einsatz finden, zeigt Tabelle 2.1.

**Tabelle 2.1.** Übersicht über die in dieser Arbeit für die TD-DFT-Rechnungen verwendeten Funktionale.

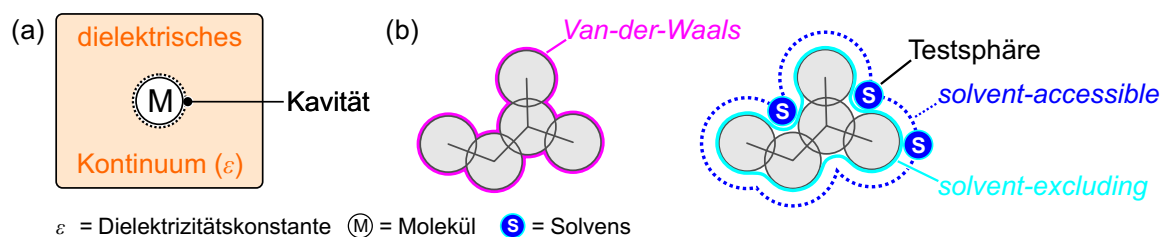
Funktional	Kategorie	HF-Austausch [%]
B3LYP <sup>[125,126]</sup>		20
PBE0 <sup>[176–178]</sup>	Hybrid	25
BHLYP <sup>a[122,126,179]</sup>		50
CAM-B3LYP <sup>[157]</sup>	LRC-Hybrid	19 ( <i>short range</i> ) 65 ( <i>long range</i> )
B2PLYP <sup>[127,166]</sup>		53
B2GP-PLYP <sup>[180]</sup>	Doppel-Hybrid	65

<sup>a</sup> Wie in Gaussian implementiert (Keyword BHandHLYP).

#### 2.4.2.5 Kontinuum-Ansätze für Solvenseffekte

Sowohl bei der Berechnung der relativen Energien in den Konformationsanalysen als auch bei der Spektrenberechnung wurden mitunter implizite Solvensmodelle einbezogen. Die verwendeten Ansätze sind das *polarized continuum model* (PCM),<sup>[181–184]</sup> das *conductor-like polarized continuum model* (CPCM),<sup>[185,186]</sup> und das *conductor-like screening model* (COSMO).<sup>[187,188]</sup> Alle drei Verfahren gehören zu den Kontinuum-Ansätzen und erfassen die Umgebung eines Moleküls nicht explizit in Form einzelner Solvensmoleküle, sondern nähern diese makroskopisch als kontinuierliches Medium. Das Molekül befindet sich dabei in einer Kavität, deren Oberfläche die Grenzfläche zum Solvens darstellt (Abbildung 2.8a). Das Lösemittel ist über seine Dielektrizitätskonstante  $\varepsilon$  definiert und wird vereinfacht durch ein Netz von Punktladungen auf der Kavität beschrieben. Da sich die Gesamtzahl der Atome von einer Rechnung in Gasphase nicht unterscheidet, können elektrostatische und Polarisierungseffekte zwischen Molekül und Solvens mit einem stark reduzierten Rechenaufwand simuliert werden.<sup>[129]</sup>

In die Berechnung der freien Lösungsenthalpie  $\Delta G_{solv}$  (Gleichung 2.37) müssen Beiträge aus der Bildung der Kavität ( $\Delta G_{cav}$ ), von Van-der-Waals-Wechselwirkungen (Disper-



**Abbildung 2.8.** (a) Prinzip von Kontinuum-Modellen: Ein Molekül (M) wird in einer Kavität platziert, welche von Punktladungen mit der Dielektrizitätskonstante  $\varepsilon$  umhüllt ist. (b) Ansätze zur Konstruktion der Kavität ausgehend von den Van-der-Waals-Radien der Atome eines Moleküls.<sup>[189]</sup>

sion,  $\Delta G_{disp}$ ) und elektrostatischen Kräften (Polarisation, induzierte Ladung,  $\Delta G_{elec}$ ) miteinbezogen werden.<sup>[129]</sup>

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{cav} + \Delta G_{disp} + \Delta G_{elec} \quad (2.37)$$

Im Term  $\Delta G_{elec}$  sind Effekte zusammengefasst, die sich aus der gegenseitigen Ladungsinduktion des Moleküls in der Kavität und des umgebenden dielektrischen Mediums ergeben. Im quantenmechanischen Bild stellt dies ein iterativ zu lösendes Problem dar, für welches verschiedene Verfahren entwickelt wurden, die man als *self-consistent reaction field* (SCRF) bezeichnet.<sup>[129]</sup> Die SCRF-Kontinuum-Modelle unterscheiden sich unter anderem in der Größe und Definition der Kavität, der Berechnung des Dispersionsanteils, sowie der Beschreibung des Solvens und des solvatisierten Moleküls.

In Abb. 2.8b sind drei verschiedene Ansätze zur Konstruktion der Kavität gezeigt. Oftmals bestimmt man ausgehend von den Van-der-Waals-Radien der einzelnen Atome zunächst die Einhüllende eines Moleküls. Darauf aufbauend kann mit einer Testsphäre – einem approximierten Solvensmolekül dessen Definition vom verwendeten SCRF-Modell abhängt – die Van-der-Waals-Hülle von außen „abgetastet“ werden. Je nach dem, ob das Zentrum oder die äußere Begrenzung der Testsphäre ausschlaggebend ist, generiert man eine Hülle um das Molekül, die als *solvent accessible* oder *solvent excluding* bezeichnet wird.<sup>[189]</sup> Auf der jeweils resultierenden Oberfläche spannt man ein Netz von Punktladungen, deren Dichte und Betrag sich aus den Parametern des Solvens ergeben.<sup>[184,188]</sup> Für die Ladungsverteilung auf der Oberfläche der Kavität und die Polarisierung an der Grenze zwischen dem Molekül und dem Kontinuum müssen nun Randbedingungen (*boundary conditions*) gewählt werden. Im Wesentlichen unterscheiden sich PCM und COSMO in diesem Punkt.

Der PCM-Ansatz ist das älteste der drei Modelle und wurde Anfang der 1980er Jahre von Tomasi *et al.*<sup>[181,182]</sup> eingeführt und später auch für DFT-basierte Rechnungen angepasst.<sup>[183]</sup> In diesem Modell wird die Polarisierbarkeit des Kontinuums als exakte Funktion der Dielektrizitätskonstante  $\varepsilon$  und des Gradienten des gesamten elektrostati-

schen Potentials definiert. Mit COSMO beschriften Klamt und Schüürmann 1993<sup>[187]</sup> hingegen einen anderen Weg. Die Ladungsdichte an der Molekül-Solvens-Grenze wird durch ein Verfahren bestimmt, bei dem man für das Lösungsmittel zunächst näherungsweise die Eigenschaften eines idealen Leiters annimmt. Davon ausgehend ist es möglich mit Hilfe einer empirischen, von  $\epsilon$  abhängigen Funktion die Eigenschaften eines dielektrischen Mediums zu modellieren.<sup>[188]</sup> Die Vereinfachung zu einer skalierten anstelle der komplizierteren dielektrischen Randbedingung erlaubt eine effiziente Berechnung der Energie der Wechselwirkung zwischen dem gelösten Molekül und dem Lösungsmittel. Der CPCM-Ansatz entspricht der Implementierung der COSMO-Methode im Rahmen des PCM-Formalismus<sup>[184]</sup> und steht unter anderem im Programmpaket Gaussian zur Verfügung.

Normalerweise können mit Kontinuum-Modellen Einflüsse des Lösemittels auf die Energien und Intensitäten der Anregungen recht gut wiedergegeben werden. Kommen jedoch direkte Wechselwirkungen zwischen dem solvatisierten Molekül und dem Lösungsmittel ins Spiel, etwa durch Wasserstoffbrückenbindungen, so sind Kontinuum-Modelle meistens nicht mehr ausreichend.<sup>[94]</sup> Ein Beispiel hierfür findet sich auch in dieser Arbeit in Kapitel 4.3.3, welches die Veränderung der Anregungsenergien der Nudicauline durch Einflüsse von Mikrosolvatation behandelt.

### 2.4.3 Verwendete Software, Basissätze und Weitere Näherungen

Alle in dieser Arbeit vorgestellten Berechnungen, abgesehen von wenigen Ausnahmen, wurden mit einem der drei nachfolgend genannten Anwendungen durchgeführt. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Untersuchungen kamen die jeweils aktuellen Versionen der Software zum Einsatz. Verwendet wurden Gaussian03<sup>[190]</sup> und später Gaussian09,<sup>[191]</sup> die TURBOMOLE-Versionen 6.2<sup>[192]</sup> und 6.5<sup>[193]</sup> sowie mehrere Versionen von ORCA<sup>[194]</sup> (begonnen bei Version 2.6.35,<sup>[195]</sup> zuletzt verwendet 2.9.1<sup>[196]</sup>). Sofern andere Programme genutzt wurden, ist dies gesondert an entsprechender Stelle in den einzelnen Kapiteln erwähnt. Für die Visualisierung der berechneten Strukturen wurden die Programme DS Visualizer<sup>[197]</sup> und Chemcraft<sup>[198]</sup> in Verbindung mit POV-Ray<sup>[199]</sup> genutzt. Die spektroskopischen Daten und Vergleiche mit den experimentellen Datensätzen erfolgten mit der eigens im Arbeitskreis entwickelten Software SpecDis,<sup>[200,201]</sup> aus der in Kombination mit gnuplot<sup>[202]</sup> Grafiken geplottet wurden.

Alle Basissätze für die Berechnung der Grundzustandsgeometrien, der Energien sowie der vertikalen Anregungsenergien, Oszillator- und Rotationsstärken wurden generell so verwendet, wie sie in der jeweiligen Software implementiert sind. In Gaussian kamen Pople-Basissätze von *double*- und *triple*- $\zeta$ -Qualität mit polarisierenden,<sup>[203-205]</sup> und in einem Fall (siehe Kapitel 5.3) auch mit diffusen Funktionen,<sup>[206]</sup> zum Einsatz. In

ORCA und TURBOMOLE benutzte man zu Beginn der Arbeiten die Ahlrichs-Basissätze SVP oder TZVP,<sup>[207,208]</sup> wobei die polarisierenden Funktionen für Wasserstoffatome nicht immer mit eingebunden waren. In später durchgeführten Rechnungen bevorzugte man vermehrt Weigands und Ahlrichs def2-Varianten<sup>[209]</sup> der SVP- bzw. TZVP-Basissätze, zumal diese erweiterte und korrigierte polarisierende Funktionen enthalten.

Für die Optimierung aller Strukturen war es in der Regel ausreichend, diese mit Basissätzen von *double- $\zeta$* -Qualität durchzuführen. Größere Basissätze, sofern angetestet, brachten keine maßgeblichen Verbesserungen der Geometrien, welche für die angestrebte Berechnung der angeregten Zustände in vertikaler Näherung von Bedeutung gewesen wären. Um brauchbare Boltzmann-statistische Wichtungen der einzelnen UV- und CD-Spektren zu erhalten, zog man in allen Fällen *single-point*-Energien, berechnet mit *triple- $\zeta$* -Basissätzen, zur Evaluierung der Konformationsanalysen heran. Bei der Simulation der UV- und CD-Spektren setzte man nach Möglichkeit, wenn die computertechnischen Ressourcen es zum gegebenen Zeitpunkt zuließen, insbesondere bei Rechnungen mit Doppel-Hybridfunktionalen in ORCA *triple- $\zeta$* -Basissätze ein.

Bei der Berechnung der Grund- und angeregten Zustände kamen außerdem folgende, bislang noch nicht genannte, Näherungen zum Einsatz:

- **RI-Näherung.** In der *resolution-of-the-identity*-Näherung, auch *density fitting* genannt, werden die Zwei-Elektronen-Integrale durch Linearkombinationen von Auxiliarfunktionen (Hilfsbasis) genähert, wodurch der quadratische Vorfaktor in der Integralberechnung nur noch mit  $N^2$  anstelle von  $N^4$  relativ zur Anzahl der Basisfunktionen skaliert. Dies ermöglicht, ohne nennenswerte Verluste in der Genauigkeit einer Methode hervorzurufen, die vereinfachte Programmierung effizienterer Algorithmen, und dadurch genauere Rechnungen durch den Einsatz größerer Basissätze.<sup>[210]</sup> Sie findet Anwendung in HF-, Hybrid-DFT-, und MP2-basierten Methoden.
- **COSX-Näherung.** Die *chain-of-spheres-exchange*-Näherung von Neese *et al.* wurde ursprünglich zur beschleunigten Berechnung des HF-Austauschterms entwickelt, in welcher einer der beiden Sätze von Elektronenkoordinaten nicht analytisch sondern seminumerisch integriert werden.<sup>[211]</sup> Die dadurch entstandenen Verluste in der Genauigkeit werden durch spätere Korrekturen in Form des *overlap fittings*<sup>[212]</sup> anteilig wieder ausgeglichen.<sup>[213]</sup> Die COSX-Näherung ist in ORCA verfügbar und funktioniert für Rechnungen mit Hybrid-DFT,<sup>[211]</sup> SCS-MP2<sup>[214]</sup> sowie TD-(Doppel)-Hybrid-DFT.<sup>[215]</sup>
- **TDA-Näherung.** Die Tamm-Dancoff-Näherung<sup>[216]</sup> stellt eine Vereinfachung für das *full-TD-DFT-response*-Problem aus Gleichung 2.31<sup>[94]</sup> dar. Die Matrix  $\mathbf{B}$  wird innerhalb der TDA vernachlässigt, wodurch automatisch  $\mathbf{Y} = 0$  wird (Gleichung 2.38),<sup>[216]</sup> was formal bedeutet, dass man nur noch die Summe isolierter Anregungen anstelle

von einer Überlagerung von Anregungen im *full*-TD-Ansatz erfasst.

$$\mathbf{A}\vec{X}_I = \omega\vec{X}_I \quad (2.38)$$

Mit TDA sinkt die Rechenzeit deutlich, und neue Entwicklungen zeigen, dass aufbauend auf dieser Näherung noch weitere Beschleunigungen erzielt werden können, wie zum Beispiel mit sTDA.<sup>[217]</sup> Im ORCA-Programm ist die Berechnung vertikaler Anregungsenergien ausschließlich unter Verwendung der Tamm-Dancoff-Näherung möglich.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Quantenmechanik heutzutage sehr genaue Ergebnisse liefert, doch eine exakte Lösung der elektronischen Schrödinger-Gleichung ist für Mehr-Elektronen-Systeme nach wie vor außerhalb des Möglichen. Prinzipiell könnte man natürlich versuchen, jede quantenchemische Fragestellung mit Methoden höchsten theoretischen Niveaus und größtmöglichen Basissätzen anzugehen. Normalerweise scheitert dies in der Praxis aber am immensen Rechenaufwand. Dieser kann durch viele nötige Einzelrechnungen entstehen, wie beispielsweise bei sehr flexiblen Molekülen mit einer großen Anzahl von relevanten Konformeren, für die nicht nur Optimierungen durchgeführt, sondern auch weitere Eigenschaften berechnet werden müssen. In anderen Fällen stellt bereits die Molekülgröße *per se* ein Ausschlusskriterium für *high-level*-Methoden dar. Somit entsprechen die Wahl der Methode und die Einschränkung des Basissatzes gewissermaßen den ersten Näherungen, die man vornimmt, um Rechnungen zu realisieren.

Nun werden Simulationen oftmals hinzugezogen, um experimentelle Daten abzusichern und/oder zu ergänzen. Dies gilt auch für die hier gezeigten Bestimmungen absoluter Konfigurationen mittels des Circular dichroismus, bei denen die Zuordnung der absoluten Stereostruktur durch den Vergleich mit experimentellen CD-Messungen erfolgt. Das Ziel der Rechnungen ist natürlich die qualitative und quantitative Abweichung vom Experiment möglichst gering zu halten. Aufgrund der experimentellen Referenz ist es aber gerade dann möglich, bezüglich des Rechenaufwands Abstriche im quantitativen Bereich zu machen, sofern die qualitativen Aspekte durch eine gewählte Methode korrekt wiedergegeben werden. Konkret bedeutet dies, dass eine Balance zwischen dem Rechenaufwand und der methodischen Genauigkeit gefunden werden muss, so dass die Oszillator- und Rotationsstärken in ihren relativen Lagen zueinander korrekt wiedergegeben werden, während die absolute energetische Lage aller Anregungen relativ zum Experiment Abweichungen aufweisen darf. Im nachfolgenden Kapitel werden daher zuerst Möglichkeiten vorgestellt, wie der Vergleich zwischen theoretischen Ergebnissen und experimentellen Daten mit Hilfe der im Arbeitskreis entwickelten Software SpecDis evaluiert und abgesichert werden kann.



## 3 Die Software SpecDis

### 3.1 Überblick

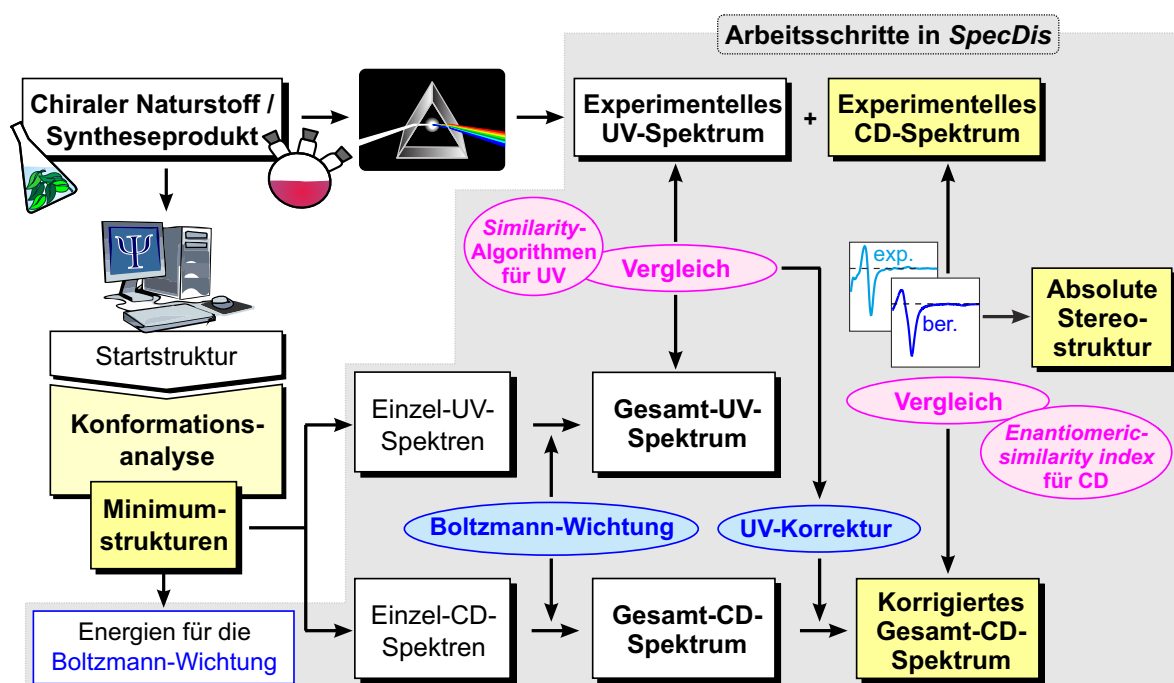
Hat man für eine chirale Verbindung die spektroskopischen Eigenschaften experimentell und theoretisch bestimmt, so wird man feststellen, dass die Ausgabe der Ergebnisse der UV- und ECD-Kurven zunächst als Text unterschiedlicher Formatierungen erfolgt. Im Fall experimenteller Daten erhält man eine verhältnismäßig übersichtliche Datei, bestehend aus den Parametern der Messung, und aus den erhaltenen Werten zum Beispiel in Tabstopp-getrennter Form. Betrachtet man hingegen die Ausgabedateien quantenchemischer Berechnungen, so enthalten diese eine viel größere Menge an Informationen, aus denen es nun gilt, das Wesentliche herauszufiltern. So führt die Vorhersage von UV- und ECD-Spektren nicht direkt zu vollständigen Kurven, sondern lediglich zu einzelnen angeregten Zuständen und den zugehörigen Anregungsenergien, Oszillator- und Rotationsstärken. Die Ausgabe ist zudem von dem jeweils verwendeten quantenchemischen Programm abhängig. Um einen Vergleich mit experimentellen Daten durchführen zu können, bedarf es also der Extraktion der entsprechenden Wertepaare und deren Umwandlung von Einzelanregungen hin zu vollständigen Kurven.

Für diesen Zweck wurde 2006 von T. Bruhn aus unserer Arbeitsgruppe die Software SpecDis<sup>[200,201]</sup> konzipiert, mit dem Ziel, die Auswertung berechneter und experimenteller Daten sowie deren Vergleich zu erleichtern. Das Programm wurde zunächst in Delphi,<sup>[218]</sup> einer Object-Pascal-basierten Programmiersprache, geschrieben. Mittlerweile erfolgte die Konvertierung des Quellcodes in FreePascal,<sup>[219]</sup> um neben den bislang verfügbaren Versionen für die Betriebssysteme Windows XP, Vista und Win7 auch eine unter Linux ausführbare Datei im Rahmen dieser Dissertation zur Verfügung stellen zu können. In enger Zusammenarbeit mit T. Bruhn und Y. Hemberger wurden in SpecDis verschiedene Aspekte vereint, die nur durch kombinierte Anwendung mehrerer verschiedener oder nur durch kommerziell erhältliche Programme möglich gewesen wären. Zu Beginn der eigenen Arbeiten 2008 waren folgende Funktionen in SpecDis bereits verfügbar:

- Auslesen von Bildungsenergien, Anregungsenergien, Oszillator- und Rotationsstärken aus Gaussian03 und ORCA
- Überlagerung der einzelnen Anregungen mit Gauss-Profilen bei frei wählbarer spektraler Bandbreite  $\sigma$

- Arithmetische und Boltzmann-statistische Wichtung von UV- und ECD-Spektren
- 1:1-Vergleich experimenteller und berechneter Spektren, einschließlich möglicher UV-Korrektur
- Plotten von eps-Grafiken mittels Einbettung von gnuplot<sup>[202]</sup>

Abbildung 3.1 gibt einen schematischen Überblick über den generellen Ablauf der Aufklärung der Absolutkonfiguration eines chiralen Naturstoffs oder Syntheseprodukts mit Hilfe der experimentellen und theoretischen ECD-Spektroskopie. Alle Arbeitsschritte, die dabei in SpecDis erfolgen können, sind grau hinterlegt. Hieraus wird deutlich, welchen Stellenwert das Programm aufgrund der vielen Möglichkeiten zur Datenauswertung mittlerweile allein für den Vergleich von UV- und ECD-Spektren bietet.



**Abbildung 3.1.** Schematische Darstellung der Aufklärung einer Stereostruktur mittels ECD-Spektroskopie; alle mit SpecDis durchführbaren Schritte sind grau hinterlegt.

Im Lauf der letzten Jahre hat SpecDis daher auch vermehrt Anklang bei Wissenschaftlern anderer Forschungsgruppen gefunden, allen voran bei der Gruppe um G. Pescitelli. Diese haben als Anwender mit ihren Anregungen unter anderem auch zur Fehlerbeseitigung, sowie zur Verbesserung oder Erweiterung der Kompatibilität des Programms beigetragen. Dies hat dazu geführt, dass SpecDis bis heute um folgende wesentliche Funktionen ergänzt wurde:

- Überlagerung der Einzelanregungen optional mit Lorentz-Profilen, spektrale Bandbreite  $\gamma$  frei wählbar
- Bis zu fünf Kurven zeitgleich einlesbar und individuell verschiebbar (*multi-shift*- und *multi-plot*-Funktion)
- Visualisierung von HPLC-Spuren (LC-UV oder LC-CD)
- Erweiterung der Plotting-Routine um das png-Format
- Auslesen von Anregungsenergien, Oszillator- und Rotationsstärken aus Gaussian09 und Turbomole (dscf, ricc; zum Beispiel aus Coupled-Cluster-Rechnungen)
- Quantifizierung der Übereinstimmung zweier UV- oder ECD-Kurven durch *Similarity*  $S$  und Enantiodifferenzierungs-Index  $\Delta_{\text{ESI}}$
- Auslesen spezifischer Drehwerte aus Rechnungen mit Gaussian03/09, sowie Boltzmann-Wichtung und Vergleich mit experimentellen ORD-Daten

Da die Entwicklung einer Software grundsätzlich immer aus Ideen, deren programmier-technischen Umsetzungen und nachfolgenden Testphasen besteht, ist es auch im Fall von SpecDis nicht ganz einfach, die einzelnen Beiträge jeweils genau einer Person zuzuordnen. Während der Großteil des Quellcodes von T. Bruhn geschrieben wurde, sind von Y. Hemberger als langjähriger Anwenderin viele Ideen in dieses Projekt eingegangen. Daher werden in den nachfolgenden Abschnitten nur diejenigen Funktionen von SpecDis ausführlich beschrieben, zu denen größere Beiträge im Rahmen der eigenen Arbeit erfolgt sind.

So wird in Abschnitt 3.2 zuerst gezeigt, wie mit Hilfe der Software der Vergleich experimenteller und berechneter UV-Spektren automatisiert und quantifiziert werden kann. Für den daraus resultierenden Vergleich der ECD-Spektren wird der für den ECD adaptierte  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Index eingeführt, mit dem sich die Qualität einer getroffenen Zuordnung quantifizieren lässt.<sup>[110]</sup> Dass mit diesem Verfahren unter günstigen Umständen auch Diastereomere quantitativ unterscheidbar sind, demonstriert das Fallbeispiel von Precollinon (**1**). Abschließend wird die Möglichkeit vorgestellt, mit SpecDis ORD-Daten auszuwerten und zu vergleichen (Abschnitt 3.4). Hierfür wird die Verbindung **1** ebenfalls als Beispiel herangezogen.

### 3.2 Quantifizierter Spektrenvergleich

Die quantenmechanische Spektrenberechnung liefert nicht direkt vollständige Kurven, sondern viel mehr Wertetripel bestehend aus der Oszillator- und der Rotationsstärke an einer bestimmten Wellenlänge, welche zu einzelnen angeregten Zuständen gehören. Die Erzeugung einer einhüllenden Kurve über den kompletten Wellenlängenbereich erfolgt durch Überlagerung der Oszillator- ( $D_{0k}$ ) und der Rotationsstärken ( $R_{0k}$ ) mit Gauss- (Gleichungen 3.1 und 3.2) oder wahlweise Lorentz-Profilen.<sup>[110,220]</sup> Durch das Verfahren erhält man für alle Wellenlängen im Bereich der einzelnen berechneten Signale Werte für den molaren Extinktionskoeffizienten  $\epsilon(E)$  und den molaren CD  $\Delta\epsilon(E)$ . Da alle berechneten Kurven in der vorliegenden Arbeit ausschließlich durch Gauss-Kurven genähert sind, wird auf Lorentz-Profile nicht weiter eingegangen.

$$\epsilon(E) = 2.870 \cdot 10^4 \cdot \frac{1}{\sigma\sqrt{\pi}} \sum_k E_{0k} D_{0k} e^{-\left(\frac{E-E_{0k}}{\sigma}\right)^2} \quad (3.1)$$

$$\Delta\epsilon(E) = \frac{1}{2.297 \cdot 10^{-39}} \cdot \frac{1}{\sigma\sqrt{\pi}} \sum_k E_{0k} R_{0k} e^{-\left(\frac{E-E_{0k}}{\sigma}\right)^2} \quad (3.2)$$

Es stellt sich nun die Frage, wie die erhaltenen UV- und ECD-Spektren sinnvoll mit den experimentellen Kurven verglichen werden können. Dabei macht man sich zu Nutze, dass die Eigenschaften eines angeregten Zustands, also in diesem Fall die Oszillator- und Rotationsstärke, für exakt dieselbe Anregungsenergie berechnet werden. Dies bedeutet wiederum, dass sich ein Fehler in der Anregungsenergie folglich gleichermaßen auf die Absorption als auch auf den ECD auswirkt. Es ist möglich, diese systematische Abweichung aus dem Vergleich der UV-Spektren zu ermitteln. Dies bietet den Vorteil, dass im Vergleich zu einem CD-Spektrum nur Werte mit gleichem, positivem Vorzeichen vorliegen, was die Abschätzung der berechneten Signale hinsichtlich ihrer korrekten energetischen Lage vereinfacht. Dies funktioniert selbstverständlich nur, wenn das berechnete UV-Spektrum die experimentelle Kurve insgesamt gut wiedergeben kann. Die Kriterien, mit denen eine Methode als geeignet eingestuft werden kann, sind die relativen Abstände der einzelnen Anregungen und das Intensitätenverhältnis der Oszillatorstärken zueinander. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, so kann eine sogenannte „UV-Korrektur“ (auch „UV-Shift“) vorgenommen werden.<sup>[59,60,62]</sup> Natürlich ist eine solche Überlagerung stets mit einer subjektiven Einschätzung verbunden. Um aber auch ein objektives Maß dafür zu erhalten, wurden in SpecDis zwei Algorithmen eingearbeitet, mit denen man den UV-Shift relativ zu einer experimentellen Kurve automatisiert bestimmen und zusätzlich die Übereinstimmung quantifizieren kann.<sup>[110]</sup>

Bezüglich des angestrebten numerischen Kurvenvergleichs musste vorab berücksichtigt werden, dass Messungen von experimentellen Absorptionen in absoluten oder relativen Einheiten erfolgen können. Da sich die absoluten und relativen Messwerte für UV-Spektren um mehrere Zehnerpotenzen voneinander unterscheiden, wurde in SpecDis ein Schwellenwert eingeführt, mit dem UV-Messungen in relativen Einheiten erkannt werden. Ist dies der Fall, so müssen die berechneten absoluten Absorptionen der UV-Kurve zunächst normiert werden, indem dem intensivsten Signal eine Intensität von 1 zugewiesen wird und alle anderen Werte proportional dazu umgerechnet werden. Erst dann kann ein Skalierungsfaktor zur Anpassung der berechneten an die experimentelle Kurve ermittelt werden, ohne dass Fehler bei der Umrechnung entstehen. Hierbei wird das intensivste berechnete UV-Signal an die intensivste experimentelle UV-Bande angeglichen. Für ECD-Spektren unterscheiden sich die Größenordnungen absoluter und relativer Einheiten hingegen nicht so drastisch, sodass hier eine direkte Skalierung der theoretischen Werte auf die experimentellen Daten erfolgen kann. Im Programm werden die Informationen über die gegebenenfalls erfolgte Normierung der berechneten UV-Spektren, sowie über die jeweils verwendeten Skalierungsfaktoren für UV und CD, welche idealerweise ungefähr 1 sein sollten, zusammen mit den im Anschluss beschriebenen *Similarity*- und  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Ergebnissen ausgegeben.

### 3.2.1 Vergleich von UV-Kurven

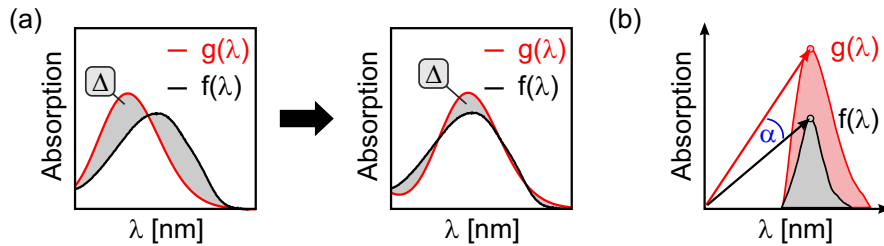
Für die Überlagerung einer berechneten UV-Kurve  $g(\lambda)$  mit einer experimentellen UV-Kurve  $f(\lambda)$  wurde die Schnittfläche zwischen den Kurven als Vergleichsbasis gewählt. Mit einem entsprechenden Algorithmus kann durch die Bildung der Differenz der Integralflächen im Intervall von  $\lambda_1$  bis  $\lambda_n$  iterativ die kleinste Schnittfläche zwischen den Integralen  $\int g(\lambda)$  und  $\int f(\lambda)$ , und somit der größte Überlapp der Flächen unter den Kurven, ermittelt werden (Gleichung 3.3).

$$\Delta = \left| \int_{\lambda_1}^{\lambda_n} f(\lambda) d\lambda - \int_{\lambda_1}^{\lambda_n} g(\lambda) d\lambda \right| \quad (3.3)$$

Für einen vorgegebenen Wellenlängenbereich variiert der Schnittflächen-Algorithmus in SpecDis einerseits den UV-Shift der berechneten Kurve, und andererseits die spektrale Bandbreite  $\sigma$  (Abbildung 3.2a). Die beste Kombination der beiden Werte wird so lange gespeichert, bis kein niedrigerer Wert für die Schnittfläche mehr gefunden wird. Allerdings liefert der Schnittflächen-Ansatz keine normierten Werte zwischen 0 und 1, aus denen zusätzlich Rückschlüsse auf die qualitative Übereinstimmung der beiden zu vergleichenden Kurven gezogen werden können.

Eine weitere gängige Möglichkeit, beliebige Wertepaare miteinander zu vergleichen, findet sich in der Mathematik in Form der sogenannten „Cosinus-Ähnlichkeit“. Hierbei

liefert der Cosinus des Winkels  $\alpha$  zwischen den Vektoren zweier Werte  $f(\lambda)$  und  $g(\lambda)$  (Abbildung 3.2b) Informationen über deren Ähnlichkeit oder Unterschiedlichkeit. Besitzen die zwei Vektoren dieselbe Richtung und denselben Betrag, so beträgt der Winkel zwischen ihnen  $0^\circ$ , und für die Cosinusfunktion wird entsprechend ein Wert von 1 erhalten, der komplette Übereinstimmung (100%) bedeutet. Schließen die Vektoren hingegen einen Winkel von  $90^\circ$  ein, so wird der Cosinus von  $\alpha$  Null, was mit einer Übereinstimmung von 0% gleich zu setzen ist.



**Abbildung 3.2.** Schematische Darstellung der Bestimmung von UV-Shift und Bandbreite  $\sigma$  mittels (a) kleinster Schnittfläche  $\Delta$  und (b) Cosinus-Ähnlichkeitsmaß.

Auf dem Gebiet der Pulverröntgenbeugung haben De Gelder *et al.* bereits 2001 nach Möglichkeiten gesucht, zwei Spektren miteinander vergleichen zu können.<sup>[221]</sup> Sie verwendeten zu diesem Zweck eine verallgemeinerte Form der Cosinus-Ähnlichkeit, die sogenannte *generalized cosine similarity*. Darauf aufbauend haben Bultinck *et al.* für die VCD-Spektroskopie einen ähnlichen Ansatz entwickelt, welcher die Verlässlichkeit der Zuordnung einer absoluten Konfiguration durch den Vergleich von berechneten und experimentellen VCD-Spektren quantifiziert.<sup>[222–226]</sup>

Basierend auf Bultincks Ansatz von 2011<sup>[226]</sup> erfolgte die Implementierung entsprechender Algorithmen in SpecDis, welche fortan die Bewertung der Vergleiche von UV- oder ECD-Spektren ermöglichen.<sup>[110]</sup> Im Fall von zwei UV-Kurven  $f(\lambda)$  und  $g(\lambda)$ , die in einem beliebigen Intervall  $[\lambda_1; \lambda_n]$  auf ihre Ähnlichkeit geprüft werden sollen, erfolgt die Berechnung der *Similarity*  $S$  gemäß Gleichung 3.4:

$$S = \frac{\int_{\lambda_1}^{\lambda_n} f(\lambda)g(\lambda)d\lambda}{\sqrt{\int_{\lambda_1}^{\lambda_n} f^2(\lambda)d\lambda \int_{\lambda_1}^{\lambda_n} g^2(\lambda)d\lambda}} \quad (3.4)$$

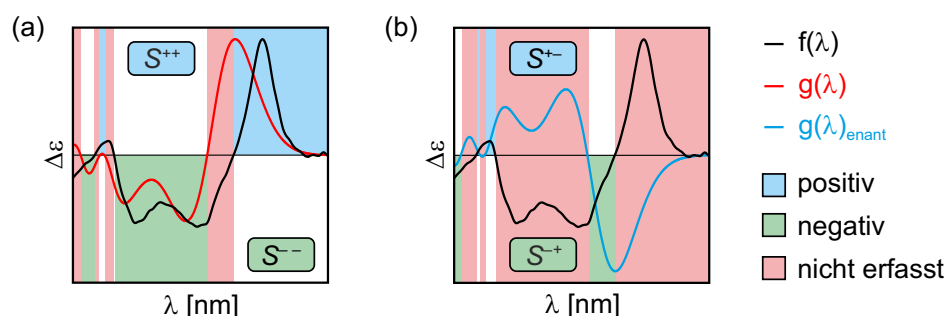
Da die Absorptionswerte von UV-Spektren größer oder gleich Null sind, erhält man als Ergebnis eines UV-Vergleichs immer normierte Werte zwischen 0 und 1. Hinsichtlich des Ziels, ein quantitatives Maß für die Übereinstimmung zu finden, bedeutet dies einen entscheidenden Vorteil gegenüber dem Schnittflächen-Algorithmus.

Innerhalb von SpecDis hat sich beim Vergleich der Performance der beiden Algorithmen jedoch gezeigt, dass man leicht unterschiedliche Idealkombinationen von  $\sigma$  und UV-Shift erhält. Der *Similarity*-Ansatz zeigt dabei eine Tendenz zu größeren spektralen Bandbreiten, welche mit einer entsprechenden Abweichung des UV-Shifts einhergehen.

Dies ist hinsichtlich der Anwendung der beiden Parameter auf den Vergleich von ECD-Spektren später nicht unbedingt von Vorteil, da durch zu breite Kurven unter Umständen Informationen im CD-Spektrum verloren gehen können. Daher wird in SpecDis beim automatisierten Shift der Schnittflächen-Algorithmus zur Ermittlung des UV-Shifts und der Bandbreite  $\sigma$  eingesetzt. Der *Similarity*-Wert  $S$  wird nachträglich für die vorab bestimmte beste Kombination berechnet.

### 3.2.2 Vergleich von ECD-Kurven

Für den Vergleich von zwei Kurven, die sowohl positive als auch negative Werte aufweisen können, wie VCD- und ECD-Spektren, kann die Cosinus-Ähnlichkeit aus Gleichung 3.4 nicht direkt eingesetzt werden.<sup>[226]</sup> In diesem Fall muss man die Formel für umgekehrte Vorzeichen separat formulieren. In einem ersten Schritt berücksichtigt man daher nur Wertepaare, die positiv sind, wohingegen im zweiten Schritt nur Datenpaare mit negativem Vorzeichen betrachtet werden. Auf diese Weise erhält man beim Vergleich von  $f(\lambda)$  mit  $g(\lambda)$  zunächst die nach Vorzeichen getrennten *Similarities*  $S^{++}$  und  $S^{--}$  (Abbildung 3.3a).



**Abbildung 3.3.** Aufspaltung der *Similarity*  $S$  für ein Enantiomerenpaar,  $g(\lambda)$  und  $g(\lambda)_{enant}$ , in positive  $S^{++}$  (bzw.  $S^{+-}$ ) und negative Komponenten  $S^{--}$  (bzw.  $S^{-+}$ ).

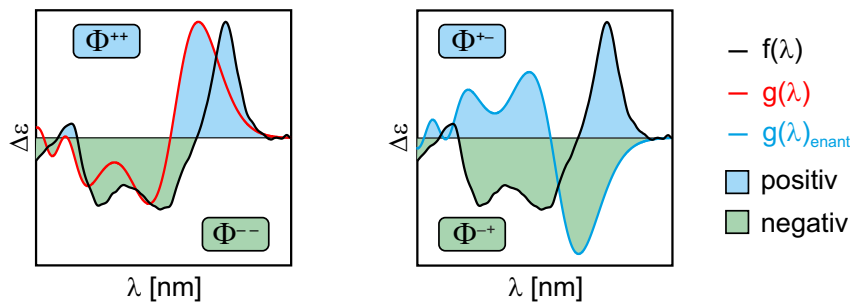
Wie man aber erkennen kann, vernachlässigt dieser Ansatz Wertepaare mit entgegengesetztem Vorzeichen (in Abb. 3.3 rot hinterlegt), sodass ein vollständiger Vergleich der Kurven über den gesamten Wellenlängenbereich nicht möglich ist. Hier kann man sich nun die Eigenschaft der Spiegelbildlichkeit der CD-Kurven von Enantiomeren zu Nutze machen, welche es erlaubt, im umgekehrten Vergleich von  $f(\lambda)$  mit  $g(\lambda)_{enant}$  die fehlenden Bereiche zu ergänzen. Dies ist in Abb. 3.3b dargestellt, wo nun ausschließlich die Spektrenbereiche positive und negative Werte aufweisen, die im ersten Schritt gegenläufige Vorzeichen besaßen. Die *Similarities* des Vergleichs mit der enantiomeren Kurve werden mit  $S^{+-}$  und  $S^{-+}$  bezeichnet.

Aufgrund des Vorkommens positiver und negativer Werte bedarf es zusätzlich der Wichtungsfaktoren  $\Phi^{++}$  und  $\Phi^{--}$  bzw.  $\Phi^{+-}$  und  $\Phi^{-+}$ . Ihre Berechnung erfolgt gemäß Gleichung 3.5 bzw. Gleichung 3.6 durch Addition der Integrale von  $f(\lambda)$  und  $g(\lambda)$ .

$$\Phi^{++} = \int_{f(\lambda)>0} f(\lambda)d\lambda + \int_{g(\lambda)>0} g(\lambda)d\lambda \quad (3.5)$$

$$\Phi^{--} = \int_{f(\lambda)<0} f(\lambda)d\lambda + \int_{g(\lambda)<0} g(\lambda)d\lambda \quad (3.6)$$

Die Wichtungsfaktoren setzen sich also entweder aus den rein positiven oder den rein negativen Flächen unter den zu vergleichenden Kurven zusammen, wie in Abbildung 3.4 veranschaulicht. Um die Wichtungsfaktoren  $\Phi^{+-}$  und  $\Phi^{-+}$  des Enantiomers zu erhalten, muss in den Formeln  $g(\lambda)$  jeweils durch  $g(\lambda)_{enant}$  ersetzt werden.



**Abbildung 3.4.** Wichtungsfaktoren für positive  $\Phi^{++}$  (bzw.  $\Phi^{+-}$ ) und negative Komponenten  $\Phi^{--}$  (bzw.  $\Phi^{-+}$ ) eines Enantiomerenpaares (rote und blaue Kurve).

Mit Hilfe dieser Faktoren können nun die einzelnen *Similarities* der Spektrenbereiche mit jeweils gleichem Vorzeichen zu den gewichteten Gesamt-Ähnlichkeiten  $\sum fg$  und  $\sum fg_{enant}$  der berechneten Spektren relativ zur experimentellen Kurve zusammengeführt werden (Gleichung 3.7). Für  $\sum fg$  und  $\sum fg_{enant}$  werden dank der Wichtungsfaktoren ebenfalls normierte Werte zwischen 0 und 1 erhalten, sodass nun auch für CD-Spektren eine quantitative Aussage über die Übereinstimmung bzw. Verschiedenheit relativ zu experimentellen Daten getroffen werden kann.

$$\sum fg = \frac{\Phi^{++}S^{++} + \Phi^{--}S^{--}}{\Phi^{++} + \Phi^{--}} \quad (3.7)$$

$$\sum fg_{enant} = \frac{\Phi^{+-}S^{+-} + \Phi^{-+}S^{-+}}{\Phi^{+-} + \Phi^{-+}} \quad (3.8)$$



Nun stellt sich allerdings die Frage, ob  $\sum fg$  und  $\sum fg_{enant}$  einzeln betrachtet bereits aussagekräftig genug sind. Daher haben Kuppens *et al.* zusätzlich ein Maß für die Enantiodifferenzierbarkeit eingeführt, welches als weitere Absicherung einer auf den gewichteten *Similarities*  $\sum fg$  und  $\sum fg_{enant}$  basierenden Zuordnung dienen soll.<sup>[222–226]</sup> Hierfür bilden sie die in Gleichung 3.9 gezeigte Differenz  $\Delta_{ESI}$  (ESI = *enantiomeric similarity index*) der Übereinstimmungen der beiden berechneten Kurven eines Enantiomerenpaares relativ zu einer experimentellen Kurve.

$$\begin{aligned} \Delta_{ESI} &= \left| \sum fg - \sum fg_{enant} \right| \\ &= \left| \frac{\Phi^{++}S^{++} + \Phi^{--}S^{--}}{\Phi^{++} + \Phi^{--}} - \frac{\Phi^{+-}S^{+-} + \Phi^{-+}S^{-+}}{\Phi^{+-} + \Phi^{-+}} \right| \end{aligned} \quad (3.9)$$

Geht der  $\Delta_{ESI}$ -Wert gegen 1, so bedeutet dies, dass beim Vergleich ein Enantiomer eine fast vollständige Übereinstimmung, das andere Enantiomer so gut wie gar keine Ähnlichkeit mit der Referenzkurve aufweist. Je größer die Unterscheidbarkeit der Enantiomere ist, umso höher wird auch die Verlässlichkeit einer Zuordnung sein. Unter geeigneten Bedingungen kann der  $\Delta_{ESI}$ -Wert in abgewandelter Form sogar zur Unterscheidung von Diastereomeren herangezogen werden. In der VCD-Spektroskopie wurde dies bereits erfolgreich umgesetzt.<sup>[227]</sup> Im einfachsten Fall betrachtet man dabei eine Substanz mit zwei stereogenen Elementen, sodass rechnerisch insgesamt zwei Diastereomere und ihre zugehörigen Enantiomere voneinander unterschieden werden müssen. Idealerweise existiert von diesen Stereoisomeren nur eines, wodurch der Spektrenvergleich immer relativ zu *einer* experimentellen Kurve erfolgen kann. Dies soll im Folgenden an zwei Beispielen gezeigt werden.

### 3.3 Diastereomeren-Differenzierung mittels $\Delta_{\text{ESI}}$

Um die Anwendungsmöglichkeiten der in Abschnitt 3.2 beschriebenen Funktionen zu demonstrieren, wählte man die in Abbildung 3.5 gezeigten polyketidischen Verbindungen Precollinon (**1**) und Collinon (**2**)<sup>[228]</sup> als Testsysteme. Beide Verbindungen gehören zur Familie der Rubromycine, welche aufgrund ihrer strukturellen Eigenschaften und ihrer Bioaktivitäten (z. B. antibiotisch und antitumoral) schon seit längerem im Fokus der Forschung stehen.<sup>[229]</sup> Collinon (**2**) wurde als Intermediat im Zuge von *knock-out*-Experimenten zur Aufklärung der Biosynthese von Griseorhodin A in der Arbeitsgruppe von J. Piel isoliert.<sup>[230–233]</sup> Die Vorstufe, das bislang unbekannte Precollinon (**1**), wurde in nachfolgenden Experimenten gewonnen.<sup>[233]</sup> Experimentell lag jeweils nur eines der vier denkbaren Stereoisomere vor.<sup>[234,235]</sup> Hinsichtlich einer Diastereomeren-Unterscheidung mittels quantifiziertem CD-Vergleich stellte dies den einfachsten Fall dar, da nur *ein* experimentelles CD-Spektrum mit vier berechneten CD-Kurven verglichen werden musste.

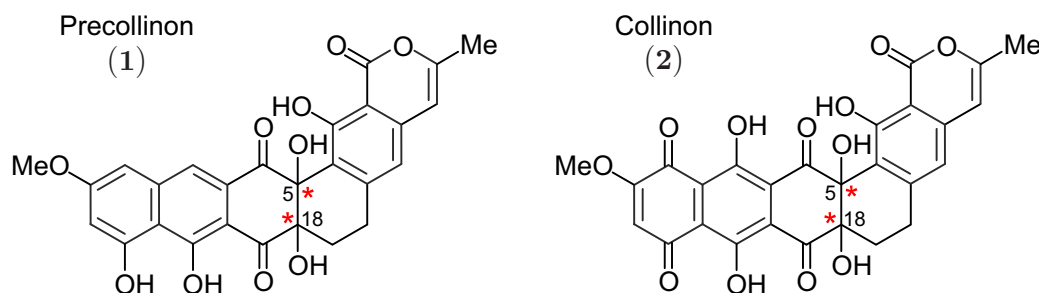
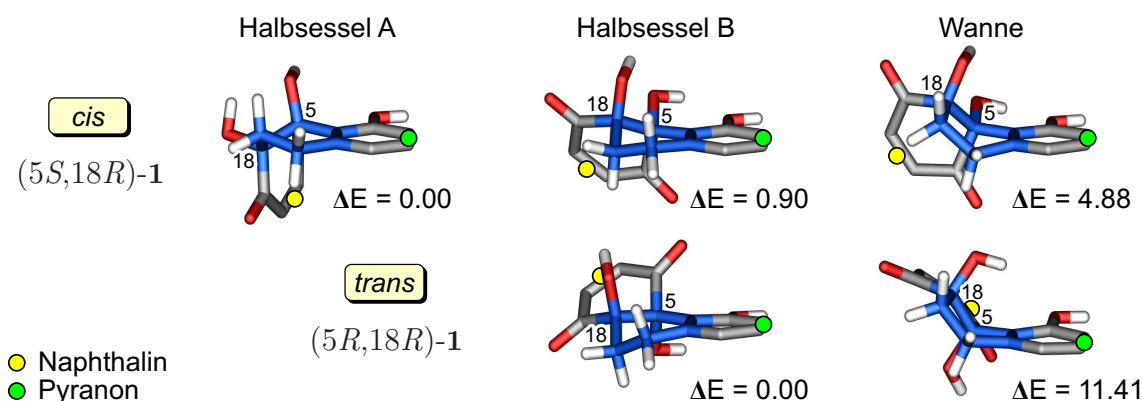


Abbildung 3.5. Konstitutionen von Precollinon (**1**) und Collinon (**2**).

Die Konformationsanalysen von **1** und **2** wurden mit B3LYP/6-31G\* jeweils für ein *cis*- und ein *trans*-Isomer durchgeführt, sodass durch die Berechnung der chiroptischen Eigenschaften und anschließende Spiegelung der zwei erhaltenen CD-Kurven insgesamt die Spektren aller vier Stereoisomere zugänglich waren. Für beide Verbindungen wurden jeweils die (5*S*,18*R*)- und (5*R*,18*R*)-konfigurierten Diastereomere gewählt. Die energetische Beurteilung der gefundenen Konformere basierte auf *single-point*-Energien, die mit RI-SCS-MP2/TZVP berechnet wurden.

#### 3.3.1 Precollinon

Bei der Untersuchung von **1** wurde mit der Konformation des zentralen Cyclohexenrings begonnen. Für das *cis*-konfigurierte (5*S*,18*R*)-**1** wurden die zwei möglichen Halbsessel A und B erhalten, die sich durch einen Diederwinkel von  $\Theta_{\text{CDEF}} \geq 38^\circ$  für A bzw.  $\Theta_{\text{CDEF}} \leq -45^\circ$  für B unterschieden (Tabelle 3.1). Der Halbsessel A war verglichen mit B energetisch leicht bevorzugt (Abbildung 3.6). Im Gegensatz dazu ließ die *trans*-Konfiguration in (5*R*,18*R*)-**1** nur den Halbsessel B zu ( $\Theta_{\text{CDEF}} \leq -52^\circ$ ). Von den zwei denkbaren Wannenkongformationen wurde nur eine gefunden, welche im günstigsten Fall für (5*S*,18*R*)-**1** mit



**Abbildung 3.6.** Cyclohexenkonformationen (blau) im *cis*- bzw. *trans*-konfigurierten Diastereomer von **1** ( $\Delta E$  in Einheiten von kcal/mol).

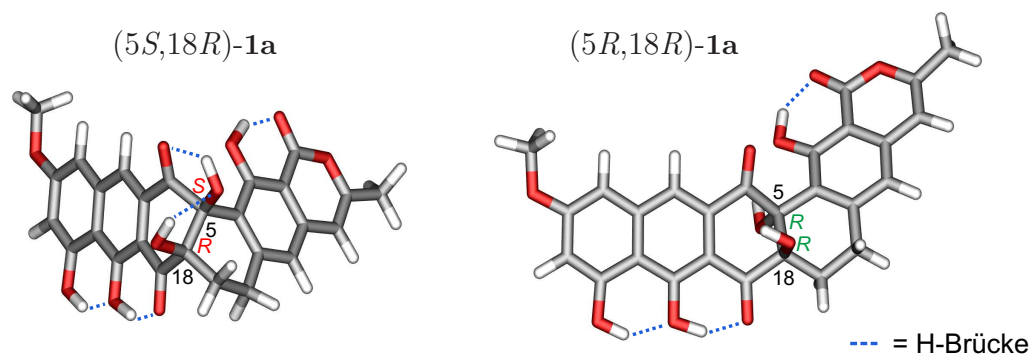
fast 5 kcal/mol, und für (5*R*,18*R*)-**1** mit mehr als 11 kcal/mol, über dem Minimum der jeweiligen Konfiguration lag und daher im Weiteren nicht mehr berücksichtigt wurde.

Die energetisch begünstigten Cyclohexenkonformationen wurden anschließend mit den zwei *in-plane*-Orientierungen der Methoxygruppe kombiniert ( $\Theta_{LMNO} = 0^\circ$  oder  $\pm 180^\circ$ ). Für alle betrachteten Konformationen nahm man zudem eine größtmögliche Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen an, sodass im Naphthalin- und im Isocoumarin-Fragment die H-Atome der Hydroxygruppen stets den jeweiligen Ketofunktionen zugewandt waren. Die OH-Funktionen an C18 und C5 konnten, in Abhängigkeit von der Cyclohexenkonformation, verschiedene H-Brücken ausbilden.

In (5*S*,18*R*)-**1** führte die Halbsessel-Form A zu einer annähernd rechtwinkligen Anordnung der Naphthalin- und Isocoumarin-Subchromophore, sodass die Hydroxyfunktion an C5 bevorzugt zur benachbarten Ketofunktion hin orientiert war ( $\Theta_{ABJK} = -16^\circ$ ). Die OH-Gruppe an C18 zeigte dann entweder zu dem an C5 gebundenen O-Atom hin ( $\Theta_{BCGH} = -42^\circ$ ), wie in Abbildung 3.7 links gezeigt, oder in die entgegengesetzte Richtung ( $\Theta_{BCGH} = -171^\circ$ ). Die Halbsesselform B führte hingegen zu einer flacheren Anordnung der Subchromophore, welche eine H-Brücke zwischen der OH-Gruppe an C5 und der OH-Gruppe des Isocoumarinparts begünstigte ( $\Theta_{ABJK} \leq -75^\circ$ ). Die Hydroxyfunktion an C18 war dann zum O-Atom an C5 ( $\Theta_{BCGH} = 47^\circ$ ) oder zu der benachbarten, annähernd co-planaren Ketofunktion hin orientiert ( $\Theta_{BCGH} = 132^\circ$ ).

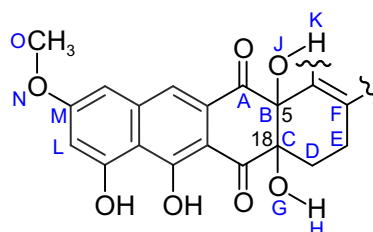
In (5*R*,18*R*)-**1**, dessen energetisch relevante Konformere alle in Halbsessel B vorlagen, wurden für die OH-Funktion an C5 ausschließlich Wasserstoffbrücken mit dem benachbarten O-Atom des Isocoumarin-Fragments beobachtet ( $\Theta_{ABJK} \geq 68^\circ$ ). Der Hydroxysubstituent an C18 konnte hingegen drei verschiedene Ausrichtungen einnehmen, sodass er entweder auf den Naphthalinteil (vgl. Abb. 3.7 rechts,  $\Theta_{BCGH} = 68^\circ$ ), auf den Isocoumarinteil ( $\Theta_{BCGH} = -35^\circ$ ), oder aber mit der benachbarten Ketogruppe parallel ausgerichtet war ( $\Theta_{BCGH} = 178^\circ$ ).

Aus der Kombination der Freiheitsgrade resultierten für (5*S*,18*R*)-**1** acht mögliche



**Abbildung 3.7.** Minimumstrukturen  $(5S,18R)$ -**1a** und  $(5R,18R)$ -**1a**, erhalten mit RI-SCS-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*.

**Tabelle 3.1.** Konformere von  $(5S,18R)$ -**1** und  $(5R,18R)$ -**1**, sowie relative Energien, Beiträge gemäß Boltzmann-Statistik und wichtige Diederwinkel  $\Theta$ .



Konformer	$\Delta E$ [kcal/mol]	Anteil [%]	Diederwinkel [°]			
			$\Theta_{CDEF}^a$	$\Theta_{BCGH}$	$\Theta_{ABJK}$	$\Theta_{LMNO}$
$(5S,18R)$ - <b>1</b>						
a	0.00	64	41	-42	-16	180
b	0.90	14	-45	47	-76	180
c	1.03	11	41	-42	-16	0
d	1.51	5	38	-171	4	180
e	1.82	3	-45	47	-75	0
f	2.12	2	-46	132	-77	180
g	2.55	1	38	-171	3	0
h	3.01	0	-46	132	-76	0
$(5R,18R)$ - <b>1</b>						
a	0.00	36	-54	68	70	-180
b	0.08	32	-54	178	69	180
c	0.57	14	-52	-35	69	180
d	0.88	8	-54	67	70	0
e	0.99	7	-54	178	69	0
f	1.44	3	-52	-34	68	0

<sup>a</sup> Positive Werte: Halbsessel A. Negative Werte: Halbsessel B.

Konformere, von denen sieben mit einem Beitrag von mindestens 1% zur Boltzmann-Statistik beitrugen. Im Fall des (5*R*,18*R*)-Diastereomers ergaben sich insgesamt sechs Wichtungs-relevante Konformere, wobei das ungünstigste nur 1.44 kcal/mol vom Minimum entfernt lag (Tabelle 3.1). Der Vergleich der berechneten Minimumstrukturen der Diastereomere von **1** zeigte, dass das *cis*-Isomer eine beinahe orthogonale Anordnung der Naphthalin- relativ zur Isocoumarin-Hälfte besaß, wohingegen bei einer *trans*-Stellung der OH-Gruppen an C18 und C5 eine annähernd co-planare Anordnung der Subchromophore vorlag (Abb. 3.7). Von diesen deutlich verschiedenen Vorzugskonformationen konnte daher gut unterscheidbare diastereomere CD-Spektren erwartet werden, was die angestrebte quantitative Differenzierung vereinfachen sollte.

Bei der Aufklärung der Absolutkonfiguration von Griseorhodin A war eine gute Übereinstimmung zwischen dem experimentellen und berechneten CD-Spektrum mit TD-B3LYP/6-31G\* und einem sehr geringen UV-Shift von nur 5 nm erlangt worden.<sup>[232]</sup> Daher wählte man auch für das *cis*- und das *trans*-Diastereomer von **1** als erstes diesen Ansatz, und simulierte für alle zu mindestens 1% populierte Konformere UV- und CD-Spektren. Es wurden 60 Anregungen benötigt, um den Wellenlängenbereich der experimentellen Daten vollständig wiederzugeben. Nach Boltzmann-Wichtung der Einzelspektren mit den SCS-MP2-Energien erfolgte der Vergleich der experimentellen Kurven mit dem berechneten Gesamt-UV und Gesamt-CD zunächst durch visuelle Inspektion. Es zeigte sich, dass die berechneten CD-Spektren der (5*S*,18*R*)-Konfiguration unter Berücksichtigung einer UV-Korrektur von rund 7–10 nm und einer spektralen Bandbreite von 0.16–0.26 eV am besten mit den experimentellen Werten übereinstimmten.

Diese Werte wurden sodann als Randbedingungen für das (5*S*,18*R*)-Diastereomer im quantifizierten Spektrenvergleich zwischen 200 und 475 nm eingesetzt. Zuerst wurde die maximale Übereinstimmung *S* des experimentellen und berechneten UV-Spektrums, bei einer Rot-Verschiebung von 7 nm und einem  $\sigma$ -Wert von 0.25 eV, mit dem *Similarity*-Algorithmus zu 96.0% ermittelt. Daraus ergab sich für die CD-Spektren eine Übereinstimmung von 87.7% mit einem Enantiodifferenzierungs-Index  $\Delta_{\text{ESI}}$  von 86.4%. Die Werte sind in der linken Hälfte von Tabelle 3.2 zusammengefasst.

Zusätzlich wurde eine Nachjustierung mit Hilfe des Ähnlichkeits-Algorithmus für den

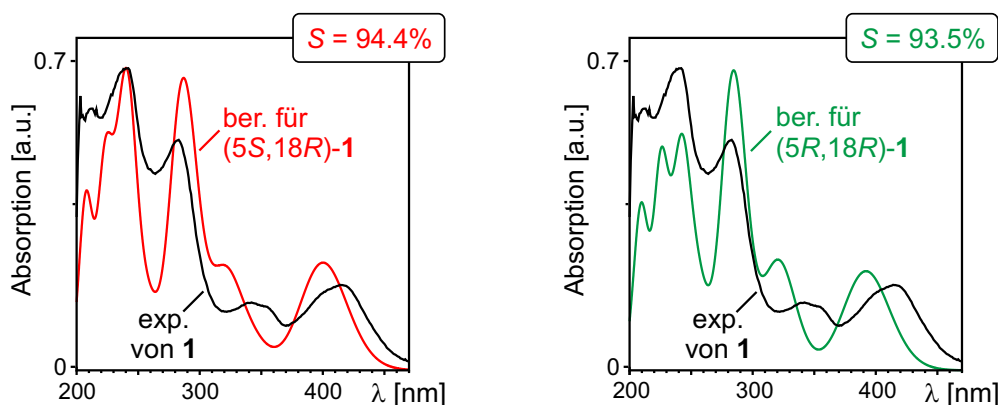
**Tabelle 3.2.** Ergebnisse der *Similarity*-Algorithmen für die UV- und CD-Vergleiche des *cis*-Enantiomerenpaars (5*S*,18*R*)-**1** und (5*R*,18*S*)-**1**.

Konfiguration	UV-Algorithmus <sup>a</sup> in [%]			CD-Algorithmus <sup>b</sup> in [%]		
	<i>S</i>	$\sum fg$	$\Delta_{\text{ESI}}$	<i>S</i>	$\sum fg$	$\Delta_{\text{ESI}}$
(5 <i>S</i> ,18 <i>R</i> )	96.0	87.7	86.4	94.4	90.0	89.0
(5 <i>R</i> ,18 <i>S</i> )		1.3			1.0	

<sup>a</sup> UV-Shift = 7 nm,  $\sigma$  = 0.25 eV. <sup>b</sup> UV-Shift = 9 nm,  $\sigma$  = 0.21 eV

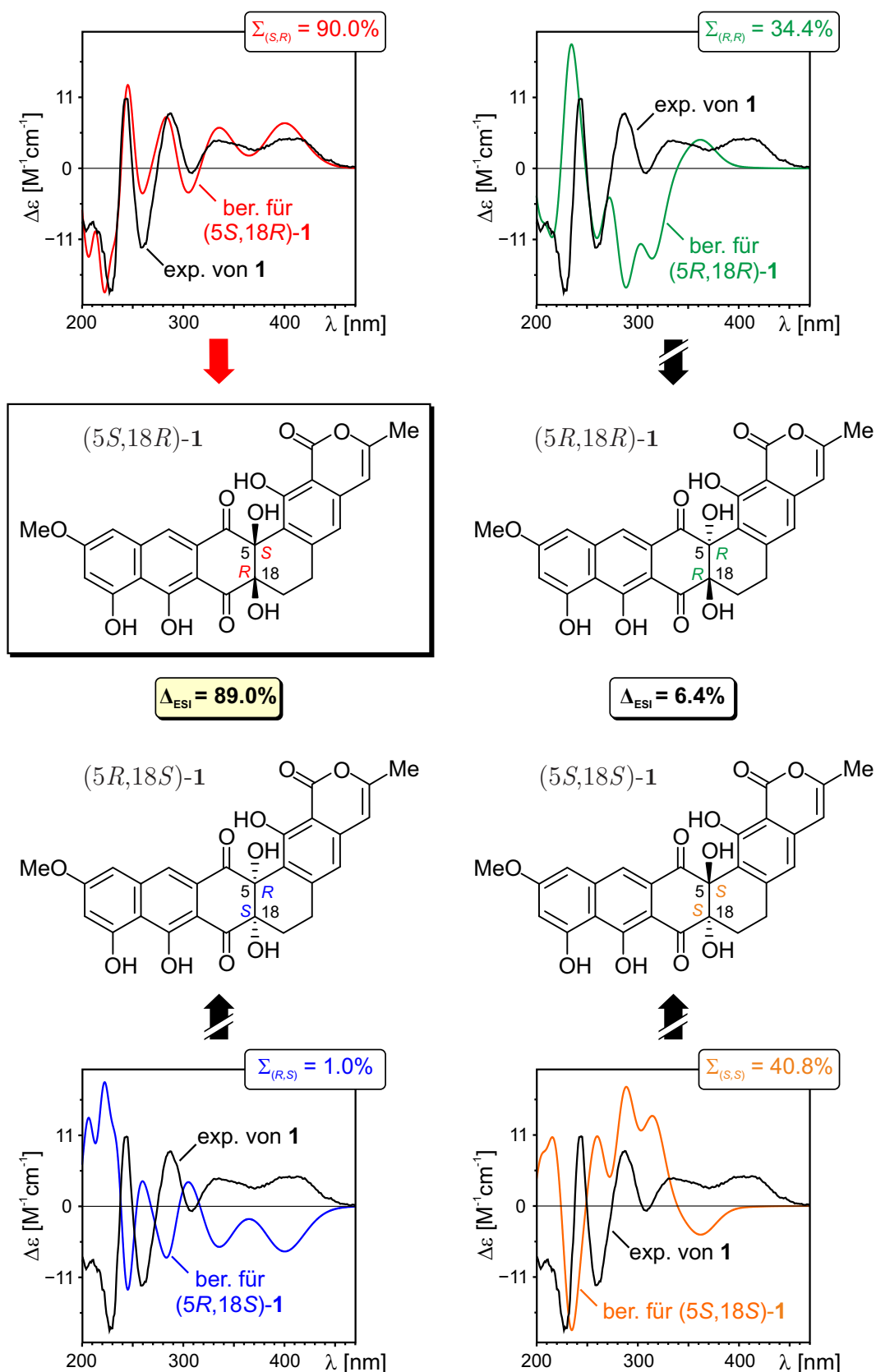
Vergleich der CD-Spektren vorgenommen, wodurch – bei unveränderter Zuordnung der Absolutkonfiguration – leicht abweichende Idealwerte für die UV-Korrektur von 9 nm und für die Bandbreite  $\sigma$  von 0.21 eV gefunden wurden. Mit der Wertekombination des CD-Algorithmus erhielt man für  $S$  nun einen minimal geringeren Übereinstimmungsgrad von 94.4% für die UV-Spektren als zuvor mit dem UV-Algorithmus ( $S = 96.0\%$ ). Die Übereinstimmung der CD-Kurven verbesserte sich aber auf 90.0%, und der  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Wert stieg auf 89.0% an (Tabelle 3.2, rechte Hälfte).

Anschließend erfolgte die Übertragung der mit dem CD-Algorithmus optimierten Werte auf den Vergleich der berechneten und experimentellen UV- und CD-Spektren des (5*R*,18*R*)-Diastereomers. Auf diese Weise wurde nur ein Parameter, nämlich die Konfiguration an C5, verändert, was eine bessere Vergleichbarkeit der Übereinstimmungsgrade gewährleisten sollte. Dies führte für die Gegenüberstellung des experimentellen Absorptionsspektrums von **1** mit dem für die (5*R*,18*R*)-Konfiguration berechneten zu einer *Similarity* von 93.5%. Die Vergleiche der zwei diastereomeren UV-Kurven mit dem gemessenen sind in Abbildung 3.8 dargestellt. Neben dem minimal geringeren *Similarity*-Wert konnte zudem qualitativ eine leichte Verschlechterung des Intensitätenverhältnisses der intensivsten Signale bei ca. 240 und 280 nm relativ zum Experiment für die (5*R*,18*R*)-Konfiguration beobachtet werden.



**Abbildung 3.8.** Vergleich des UV-Spektrums von **1** mit den berechneten Kurven von (5*S*,18*R*)-**1** und (5*R*,18*R*)-**1**; UV-Shift = 9 nm,  $\sigma = 0.21$  eV.

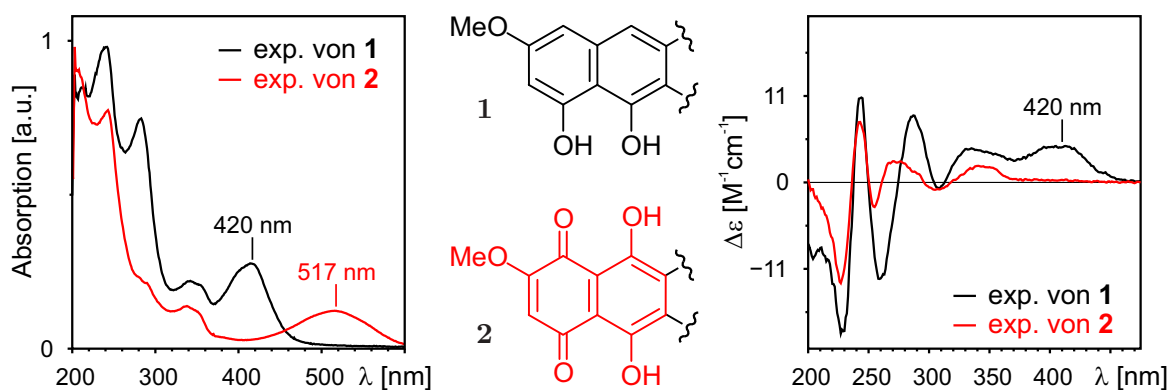
Abschließend wurden die Ähnlichkeiten der experimentellen und theoretischen CD-Spektren für die beiden *trans*-konfigurierten Isomere (5*R*,18*R*)-**1** und (5*S*,18*S*)-**1** berechnet, welche sich auf 34.4% und 40.8% beliefen. Daraus ergab sich entsprechend ein  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Wert von 6.4%. Zusammen mit dem für das *cis*-konfigurierte Enantiomerenpaar ermitteltem  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Wert von 89.0% war somit nun auch quantitativ betrachtet eine relative *trans*-Konfiguration von **1** mit Sicherheit ausgeschlossen. Die zunächst durch visuelle Inspektion getroffene Zuordnung der absoluten Konfiguration (Abbildung 3.9) von **1** zu (5*S*,18*R*) wurde letztendlich durch die Ähnlichkeitsvergleiche quantifiziert und bestätigt.



**Abbildung 3.9.** Zuordnung der Absolutkonfiguration von Precollinon (**1**) zu (5*S*,18*R*) durch den Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den berechneten CD-Kurven der vier möglichen Stereoisomere (UV-Shift = 9 nm,  $\sigma = 0.21$  eV).

### 3.3.2 Collinon

Aufgrund der Biosynthese wurde vermutet, dass Collinon (**2**) dieselbe absolute Konfiguration wie die Vorstufe des Precollinon (**1**) hatte. Allerdings wiesen die spektroskopischen Daten durchaus leichte Unterschiede auf. Zudem besaß Collinon (**2**) einen höheren Oxidationsgrad als Precollinon (**1**), da anstelle des Naphthalinchromophors in **1** nun ein 1,4-Naphthochinon in **2** vorlag (Abbildung 3.10). Infolgedessen schied der direkte Vergleich der experimentellen CD-Spektren aufgrund der strukturellen Unterschiede, welche unweigerlich auch mit unterschiedlichen, für die chiroptischen Eigenschaften entscheidenden Übergangsdipolmomenten verbunden sein würden, aus. Daher erfolgte auch für Collinon die Simulation von UV- und CD-Spektren zur Absicherung der Absolutkonfiguration.

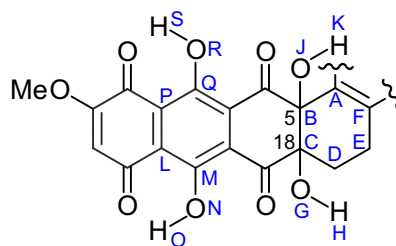


**Abbildung 3.10.** Unterschiedlicher Subchromophor und experimentelle UV- und CD-Spektren von Precollinon (**1**) und Collinon (**2**); Messungen durchgeführt von M. Knauer.<sup>[234]</sup>

Mit der Konformationsanalyse von **2** wurde ebenfalls an der zentralen Cyclohexeneinheit begonnen, wobei man wieder die (5*S*,18*R*)- und (5*R*,18*R*)-Diastereomere betrachtete. Das *cis*-Isomer konnte wieder zwei Halbsesselkonformationen A ( $\Theta_{CDEF} \geq 37^\circ$ ) und B ( $\Theta_{CDEF} \leq -46^\circ$ ) einnehmen, während für die *trans*-Konfiguration nach wie vor nur die Halbsesselform B ( $\Theta_{CDEF} \leq -52^\circ$ ) möglich war (Tabelle 3.3). Die Wannenkongformation konnte für beide relativen Konfigurationen aufgrund relativer Energien von mindestens 4.92 kcal/mol in (18*R*,15*a*-1)-**2** und 4.35 kcal/mol in (5*R*,18*R*)-**2** ausgeschlossen werden. Für den Methoxysubstituenten zeigte sich, dass in beiden Stereoisomeren ausschließlich eine von der *ortho*-ständigen Ketofunktion abgewandte Orientierung der Methylgruppe zu relevanten Konformeren führte.

Allen Konformeren war wieder eine H-Brücke zwischen der OH- und Ketofunktion der Isocoumarin-Hälfte gemein. Außerdem wurde in beiden Diastereomeren mit Halbsesselkonformation B eine H-Brücke von der OH-Gruppe an C5 zum O-Atom der Hydroxyfunktion des Isocoumarin-Fragments beobachtet ( $\Theta_{ABJK}$  ca.  $48^\circ$  oder  $-58^\circ$ ). Bei einer relativen *cis*-Konfiguration mit Halbsessel A führte hingegen die orthogonale Anord-



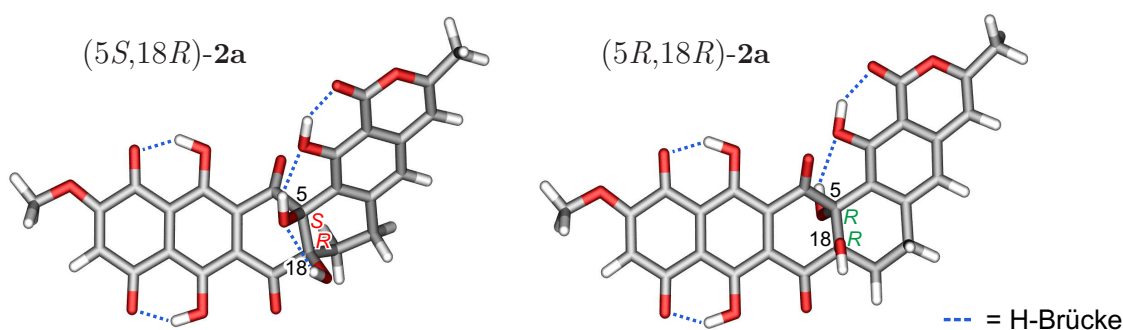
**Tabelle 3.3.** Signifikant populierte Konformere von  $(5S,18R)$ -**2** und  $(5R,18R)$ -**2**, sowie relative Energien, Boltzmann-Anteile und relevante Diederwinkel  $\Theta$ .

Konformer	$\Delta E$ [kcal/mol]	Anteil [%]	Diederwinkel [°]				
			$\Theta_{\text{CDEF}}^a$	$\Theta_{\text{BCGH}}$	$\Theta_{\text{ABJK}}$	$\Theta_{\text{LMNO}}$	$\Theta_{\text{PQRS}}$
$(5S,18R)$ - <b>2</b>							
<b>a</b>	0.00	52	-49	40	48	0	-1
<b>b</b>	0.13	41	37	-43	114	0	0
<b>c</b>	1.67	3	-46	112	42	-1	-178
<b>d</b>	1.96	2	-47	43	48	-179	0
<b>e</b>	2.27	1	38	-173	138	0	0
<b>f</b>	3.28	0	41	-41	114	180	0
$(5R,18R)$ - <b>2</b>							
<b>a</b>	0.00	52	-53	180	-57	0	1
<b>b</b>	0.23	39	-52	-31	-58	0	1
<b>c</b>	2.14	2	-54	176	-55	1	175
<b>d</b>	2.40	1	-52	-2	-59	178	1
<b>e</b>	2.49	1	-53	-178	-58	178	1
<b>f</b>	3.24	0	-52	-54	-55	0	174

<sup>a</sup> Positive Werte: Halbsessel A. Negative Werte: Halbsessel B.

nung der Molekülhälften zu einer H-Brücke zwischen OH an C5 und der angrenzenden Ketofunktion ( $\Theta_{\text{ABJK}} \geq 114^\circ$ ). In  $(5S,18R)$ -**2** bildete die Hydroxygruppe an C18 wahlweise H-Brücken mit dem O-Atom an C5 ( $\Theta_{\text{BCGH}} = 40^\circ$  und  $-43^\circ$ ) oder der benachbarten Ketogruppe ( $\Theta_{\text{BCGH}} = 112^\circ$ ) aus, während in  $(5R,18R)$ -**2** eine vom Molekülkern abgewandte Orientierung der OH-Gruppe an C18 ( $\Theta_{\text{BCGH}} = 180^\circ$ ) begünstigt war. Im Naphthochinon-Subchomophor waren zwei H-Brücken von den *para*-ständigen OH-Gruppen zu den jeweiligen Ketogruppen des 1,4-Benzochinons mit Diederwinkeln  $\Theta_{\text{LMNO}}$  und  $\Theta_{\text{PQRS}}$  um die  $0^\circ$  wie in  $(5S,18R)$ -**2a,b** und  $(5R,18R)$ -**2a,b** bevorzugt. Zusätzlich waren aber auch Varianten, bei denen jeweils eine H-Brücke zum Benzochinon- und eine zum Cyclohexan-Diketon ausgebildet war, mit rund 2 kcal/mol noch Wichtungsrelevant, wie z. B. in  $(5S,18R)$ -**2c,d** und  $(5R,18R)$ -**2c,d**. In diesen Fällen betrug einer der Diederwinkel  $\Theta_{\text{LMNO}}$  und  $\Theta_{\text{PQRS}}$   $0^\circ$  und der andere ca.  $\pm 178^\circ$ .

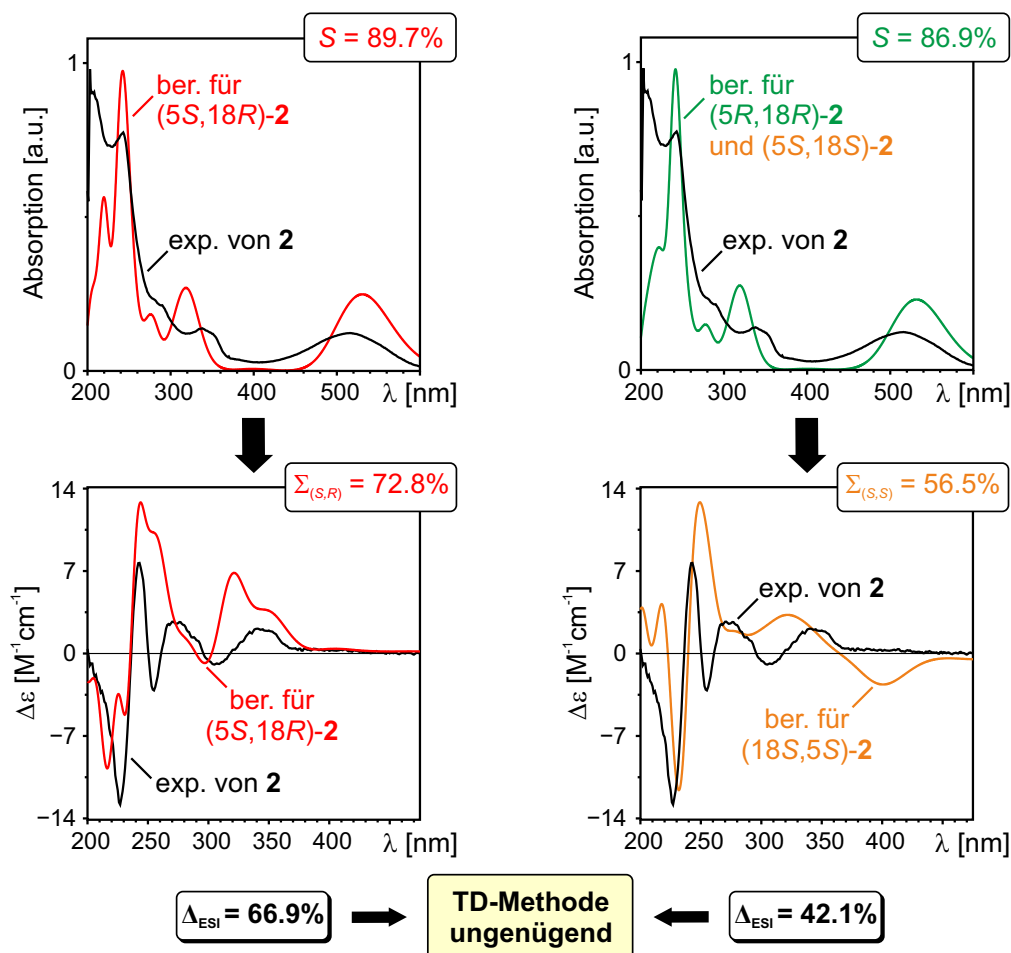
Bedingt dadurch, dass diesmal in beiden Fällen der Halbsessel B der Cyclohexeneinheit energetisch am günstigsten war, unterschieden sich die in Abbildung 3.11 gezeigten Minimumstrukturen nicht mehr so deutlich in ihrer räumlichen Ausrichtung. Die Subchromophore besaßen nun in beiden Fällen eine annähernd co-planare Anordnung zueinander, wobei der Isocoumarin-Chromophor im *cis*-Isomer (links) etwas oberhalb, und im *trans*-Isomer (rechts) leicht unterhalb des 1,4-Naphthochinons lag. Dies bedeutete also eine klare Veränderung der Vorzugsorientierung der Chromophorhälften des *cis*-Stereoisomers in **2** relativ zu **1**, nämlich von einer orthogonalen hin zu einer quasi-planaren Ausrichtung. Somit bestätigte sich die Annahme, dass ein direkter Vergleich der experimentellen Spektren aufgrund des veränderten Chromophorsystems nicht sinnvoll, und CD-Rechnungen für eine Zuordnung der Stereostruktur notwendig waren.



**Abbildung 3.11.** Minimumstrukturen berechnet für  $(5S,18R)$ - und  $(5R,18R)$ -**2** mit RI-SCS-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*.

Demzufolge wurden für Collinon (**2**) die UV- und CD-Spektren analog zu **1** mit dem TD-B3LYP/6-31G\*-Ansatz berechnet. Hierbei wurden für beide Diastereomere jeweils die vier energetisch niedrigsten Konformere berücksichtigt (insgesamt 99% der Konformationsanalyse). Es zeigte sich für **2**, dass im Gegensatz zu **1** nun 85 statt vormals 60 vertikale Übergänge zur vollständigen Wiedergabe der experimentellen Spektrenbereichs notwendig waren. Nach Boltzmann-gewichteter Addition der UV- und CD-Einzelspektren wurden zunächst die berechneten Spektren des  $(5S,18R)$ -Isomers, da dies die vermutete absolute Konfiguration von **2** war, mit den experimentellen Kurven verglichen. Nachdem der ungefähre UV-Shift wieder händisch zu 7–10 nm bei einem  $\sigma$ -Wert von 0.16–0.26 eV bestimmt worden war, erfolgte die Optimierung der Werte durch Anwendung der *Similarity*-Algorithmen auf die UV- und CD-Spektren. Wie im vorherigen Abschnitt für Precollinon beschrieben, wurden dabei die durch visuelle Inspektion erhaltenen Shift- und  $\sigma$ -Werte als Randbedingungen vorgegeben. Da sich für Collinon der Wellenlängenbereich, in dem Vergleichs-relevante Werte existierten, im experimentellen UV-Spektrum von 200 bis 600 nm erstreckte, im CD-Spektrum aber nur von 200 bis 475 nm Signale existierten, beziehen sich die berechneten Ähnlichkeiten jeweils auf die entsprechenden Bereiche.

Für die UV-Kurven ergab sich die beste Übereinstimmung von 89.7% bei einer Rot-Verschiebung der berechneten Kurve um 7 nm und einem  $\sigma$ -Wert von 0.20 eV. Für den CD-Vergleich konnte allerdings nur eine Ähnlichkeit von 72.8% für das berechnete Spektrum der (5*S*,18*R*)-Konfiguration erzielt werden (Abbildung 3.12 links).



**Abbildung 3.12.** Vergleich der mit TD-B3LYP/6-31G\* berechneten UV- und CD-Kurven der Diastereomere von **2**, welche die größte Ähnlichkeit zu den experimentellen Spektren von Collinon (**2**) aufweisen.

Der Enantiodifferenzierungs-Index  $\Delta_{\text{ESI}}$  lag in diesem Fall bei nur 66.9%. Die Übertragung der UV-Korrektur und Bandbreite auf die *trans*-Enantiomere zu 86.9% Übereinstimmung mit der experimentellen UV-Kurve von **2**. Bei den CD-Spektren ergab sich für die (5*R*,18*R*)-Konfiguration zunächst ein *Similarity*-Wert von nur 14.4%. Für den  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Wert wurden allerdings 42.4% erhalten, was bedeutete, dass die berechnete CD-Kurve für die (5*S*,18*S*)-Konfiguration zu immerhin 56.5% mit der experimentellen übereinstimmte (Abbildung 3.12 rechts). In Tabelle 3.4 sind die Werte in der linken Tabellenhälfte zusätzlich zusammengefasst.

Aus den  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werten wurde ersichtlich, dass mit dieser TD-Methode keine ausreichende Unterscheidbarkeit zwischen den Spektren der *cis*- und *trans*-Isomere mit den größten Ähnlichkeiten zur experimentellen CD-Kurve erzielt worden war. Zwar schien eine

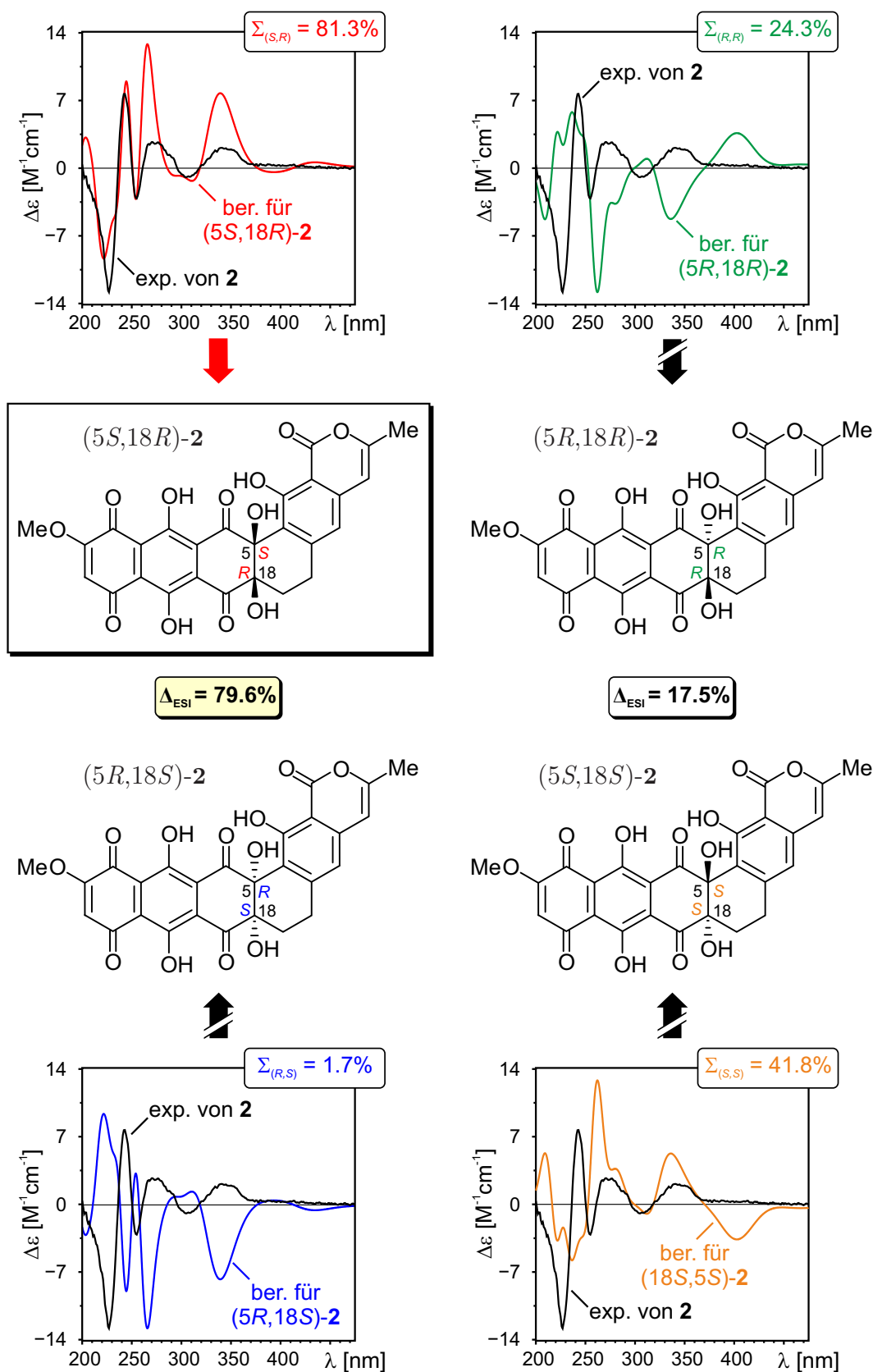
Zuordnung der (5*S*,18*R*)-Konfiguration für Collinon wahrscheinlicher, aber da der experimentelle CD-Verlauf nicht gut genug wiedergegeben werden konnte, wurde nach einer geeigneteren Methode gesucht. Deshalb wurde zunächst überprüft, inwiefern Solvens-effekte einen Einfluss auf die Absorptionen haben würden. Zu diesem Zweck wurde in die Berechnung der angeregten Zustände mit B3LYP/6-31G\* ein PCM-Lösemittelfeld von Acetonitril integriert, da dieses Lösemittel von M. Knauer auch bei den Messungen der spektroskopischen Eigenschaften verwendet worden war.<sup>[234]</sup> Für gewichteten UV- und CD-Spektren wurden wieder die *Similarity*-Werte bestimmt, wobei dieselben Randbedingungen angesetzt wurden wie zuvor bei den Berechnungen ohne Solvensfeld. Der Vergleich mit den Ergebnissen der Gasphasen-Rechnungen ist in Tabelle 3.4 dargestellt.

**Tabelle 3.4.** *Similarity*- und  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte des Vergleichs zwischen dem experimentellen Spektrum von **2** und den mit TD-B3LYP/6-31G\* berechneten Kurven.

Konfiguration	Gasphase <sup>a</sup> in [%]			Acetonitril <sup>b</sup> in [%]		
	<i>S</i>	$\sum fg$	$\Delta_{\text{ESI}}$	<i>S</i>	$\sum fg$	$\Delta_{\text{ESI}}$
(5 <i>S</i> ,18 <i>R</i> )	89.7	72.8	66.9	83.0	81.3	79.6
(5 <i>R</i> ,18 <i>S</i> )		5.9			1.7	
(5 <i>R</i> ,18 <i>R</i> )	86.9	14.4	42.1	83.3	24.3	17.5
(5 <i>S</i> ,18 <i>S</i> )		56.5			41.8	

<sup>a</sup> UV-Shift = 7 nm,  $\sigma = 0.20$  eV. <sup>b</sup> UV-Shift = 9 nm,  $\sigma = 0.18$  eV

Bei den UV-Spektren wurde für die Übereinstimmungen der berechneten Kurven von (5*S*,18*R*)-**2** und (5*R*,18*R*)-**2** mit dem experimentellen Spektrum jeweils eine leichte Abnahme festgestellt, welche für das *cis*-Isomer 6.7% und für die relative *trans*-Konfiguration 3.6% betrug. Im Gegensatz dazu zeigten sich beim CD-Vergleich der Solvens-korrigierten Spektren starke Veränderungen der *Similarity*-Werte  $\sum fg$  und folglich auch des  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Index. Dies war zum einen auf eine höheren Übereinstimmung für (5*S*,18*R*)-**2** von 81.3% zurückzuführen, welche vornehmlich aus der nun korrekten Wiedergabe der CD-Signale zwischen 240 und 275 nm resultierte. Die Rechnungen ohne Solvens hatten in diesem Bereich nur einen breiten, positiven Cotton-Effekt vorhergesagt, wohingegen nun die experimentelle Abfolge der Signale – positiv bei 273 nm, negativ bei 255 nm und wieder positiv bei 243 nm – korrekt wiedergegeben wurde (Abbildung 3.13 oben links). Zum anderen erhielt man für (5*R*,18*S*)-**2** eine entsprechend niedrigere Ähnlichkeit von nur mehr 1.7% (Abb. 3.13 unten links). Infolgedessen stieg für die *cis*-Enantiomere der  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Wert von 66.9% auf 79.6% an. Beim Vergleich der berechneten ECD-Kurven der *trans*-konfigurierten Enantiomere führten *Similarity*-Werte von 24.3% für (5*R*,18*R*)-**2** und von 41.8% für (5*S*,18*S*)-**2** letztendlich zu einem Unterscheidbarkeitsindex  $\Delta_{\text{ESI}}$  von 17.5%.

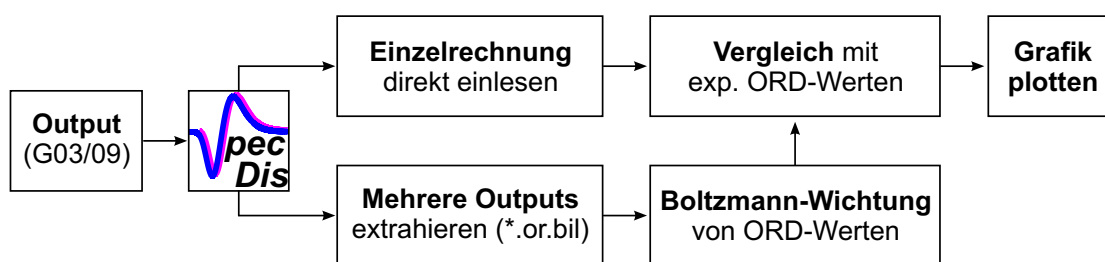


**Abbildung 3.13.** Zuordnung der Absolutkonfiguration von Collinon (**2**) zu (5*S*,18*R*) durch den Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den mit TD-B3LYP/6-31G\*[PCM:Acetonitril] berechneten CD-Kurven der vier möglichen Stereoisomere (UV-Shift = 9 nm,  $\sigma = 0.18$  eV).

Die Kombination aus einer verbesserten Differenzierbarkeit der *cis*-Enantiomere und einer wesentlich schlechteren Unterscheidbarkeit der Enantiomere mit relativer *trans*-Konfiguration erlaubte nun rein nach Zahlen den Ausschluss letzterer Kurven aus dem CD-Vergleich. Zeitgleich konnte damit das experimentelle CD-Spektrum von Collinon (**2**) der berechneten CD-Kurve von (5*S*,18*R*)-**2** zugeordnet werden, sodass nun mit Sicherheit die Absolutkonfiguration als dieselbe wie in Precollinon (**1**) bestimmt war.

### 3.4 Entwicklung und Test von SpecDis-Funktionen für ORD

Auch wenn es in vielen Fällen ausreichend sein mag, die Stereostruktur mit einer einzigen chiroptischen Methode zu bestimmen, so empfiehlt es sich oftmals, einen weiteren Ansatz zur Absicherung hinzuzuziehen.<sup>[236]</sup> In unserer Arbeitsgruppe besteht neben der ECD-Spektroskopie auch die Möglichkeit zur Messung der optischen Rotationsdispersion (ORD), bei welcher die Veränderung der spezifischen Rotation  $[\alpha]_{\lambda}$  in Abhängigkeit von der Wellenlänge bestimmt wird.<sup>[80,237,238]</sup> Dies wurde zusammen mit der Tatsache, dass theoretische ORD-Daten mittlerweile, bedingt durch den Fortschritt in den quantenchemischen Methoden und die stetig steigende Rechenleistung von Computern, leicht zugänglich sind,<sup>[238]</sup> zum Anlass genommen, die Software SpecDis um die in Abbildung 3.14 aufgeführten Routinen zu erweitern. Dadurch können bei Bedarf nun auch mit Gaussian03/09 berechnete ORD-Daten ausgewertet und mit experimentellen Werten verglichen werden.



**Abbildung 3.14.** In SpecDis implementierte Funktionen zur Auswertung von ORD-Daten.

Die Methodik, mit Hilfe von quantenchemischen ORD-Rechnungen die Bestimmung von Absolutkonfigurationen durchzuführen, ist noch verhältnismäßig jung. Während *Ab-initio*-Berechnungen des ECD bereits ab den 1970er Jahren erfolgten,<sup>[81–84]</sup> publizierte P. L. Polavarapu die erste Arbeit über die Simulation optischer Drehwerte erst 1997,<sup>[239]</sup> obwohl der für die Berechnungen notwendige quantenmechanische Ansatz bereits 1928 von Rosenfeld formuliert worden war.<sup>[73]</sup> Allerdings erwies sich die Umsetzung der Theorie in die Praxis als schwierig,<sup>[238]</sup> sodass zunächst – u. a. von Kirkwood<sup>[76]</sup>, Brewster,<sup>[240]</sup> und Applequist<sup>[241]</sup> – verschiedene empirische und auf semiklassischen Theorien basierende Regeln entwickelt wurden. Diesen war aber allen gemein, dass sie nicht so recht in der Lage waren, aus einer beobachteten spezifischen Rotation die Stereostruktur eines Moleküls verlässlich abzuleiten.<sup>[85,238]</sup> Erst die Entwicklung und Evaluierung von *Ab-initio*-Methoden, von HF<sup>[239,242,243]</sup> über DFT<sup>[244–250]</sup> bis hin zu Coupled-Cluster,<sup>[249,251–253]</sup> und deren Implementierung in herkömmliche quantenchemische Software-Pakete (Gaussian, Dalton, Turbomole, PSI, CADPAC und ADF), hat in den letzten 15 Jahren dazu geführt, dass die ORD-Spektroskopie für die Aufklärung von chiralen Molekülen wirklich verwendet werden kann.<sup>[85,86]</sup>

Einige *Ab-initio*-Verfahren machen sich dabei zu Nutze, dass die optische Rotationsdispersion nicht wirklich unabhängig vom elektronischen Circular dichroismus ist. Mathematisch sind die beiden Phänomene über die Kramers-Kronig-Transformation miteinander verbunden, sodass diese Eigenschaften prinzipiell ineinander umgerechnet werden können.<sup>[254,255]</sup> Dies würde natürlich die einfachste Herangehensweise bedeuten, da die Berechnung einzelner Drehwerte ein sehr zeitintensives Unterfangen darstellt. Allerdings sind bei diesem Ansatz, wie auch beim *sum-over-states*-Verfahren, Fehler durch Beschränkungen des Bereichs, in dem elektronische Anregungen auftreten, sehr problematisch und verlässliche Kriterien für die Beschränkung sind bislang nicht gefunden worden.<sup>[256,257]</sup>

Von den Möglichkeiten zur Berechnung von ORD-Werten hat sich daher der Frequenzabhängige *linear-response*-Ansatz der Dichtefunktionaltheorie als besonders effizient erwiesen.<sup>[86,238]</sup> Hierbei ist die Verwendung von London-Orbitalen, die auch als *gauge-including atomic orbitals* (GIAOs) bezeichnet werden,<sup>[258]</sup> innerhalb von HF und DFT von Vorteil, da die Berechnung der spektroskopischen Eigenschaften über Ursprungsunabhängige Werte verläuft.<sup>[86,238]</sup> Hinsichtlich der Wahl des Basissatzes empfehlen die meisten Benchmark-Studien<sup>[246–248,250,259]</sup> ausdrücklich die Verwendung großer Basissätze, die auf jeden Fall diffuse Funktionen beinhalten sollten. Dies gilt insbesondere in Fällen, bei denen lediglich die spezifische Rotation  $[\alpha]_D$  zur Bestimmung der absoluten Stereostruktur herangezogen wird. Wichtig für einen aussagekräftigen Vergleich ist zudem, dass die untersuchte Verbindung ein starres Molekülgerüst besitzt und die experimentelle optische Rotation eine Größenordnung aufweist, die den Fehler der Rechenmethode übertrifft.<sup>[250,259]</sup> Andere Untersuchungen besagen wiederum, dass man durchaus mit kleineren Basissätzen zuverlässige Zuordnungen treffen kann, solange man für den Vergleich ORD-Daten mehrerer verschiedener Frequenzen im UV/vis-Bereich berücksichtigt.<sup>[260,261]</sup> Dies führt zu einer verlässlicheren Einschätzung der Rechenmethode relativ zu den experimentellen Daten und erhöht somit die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Zuordnung der Absolutkonfiguration. Diese Methodik hat also weniger die genaue, quantitative Vorhersage einzelner optischer Rotationen zum Ziel, sondern viel mehr die qualitative Erfassung des Verlaufs einer ORD-Kurve.

Zur Durchführung erster ORD-Messungen und -Rechnungen wurde in dieser Arbeit die Struktur von Precollinon (**1**), welches auf den ersten Blick eigentlich nicht als klassisches Beispiel eines Moleküls für ORD-Untersuchungen anmutet, als Modellsystem herangezogen. Denn zum einen ist es ein eher großes Molekül mit einem ausgedehnten Chromophorsystem, und zum anderen wurde die Absolutkonfiguration bereits mit Hilfe experimenteller und theoretischer ECD-Spektroskopie eindeutig aufgeklärt (vgl. Abschnitt 3.3.1). Doch genau letztere Tatsache, zusammen mit der geringen strukturellen Flexibilität, machten die Verbindung **1** zu einem geeigneten Testsystem für erste ORD-Rechnungen.



Zunächst wurden von M. Knauer experimentelle ORD-Untersuchungen an Precollinon vorgenommen.<sup>[234]</sup> Der Vergleich mit der experimentellen und berechneten ECD-Kurve in Abbildung 3.15 zeigte, dass ein Großteil der ORD-Signale mit den elektronischen Übergängen des ECD überlappte (erste Anregung bei ca. 400 nm blau markiert), und somit im sogenannten resonanten Bereich lag (grau gekennzeichnet). Dies bedeutete, dass für einen aussagekräftigen ORD-Vergleich die Vorhersage von ORD-Werten im gesamten Spektrenbereich notwendig sein würde, mit dem Ziel, den Gesamtverlauf der experimentellen ORD-Kurve qualitativ wiederzugeben.<sup>[85]</sup> Außerdem bestand mit diesem Ansatz die Möglichkeit, bereits mit einem kleinen Basissatz verlässliche Werte zu erhalten.<sup>[260]</sup>

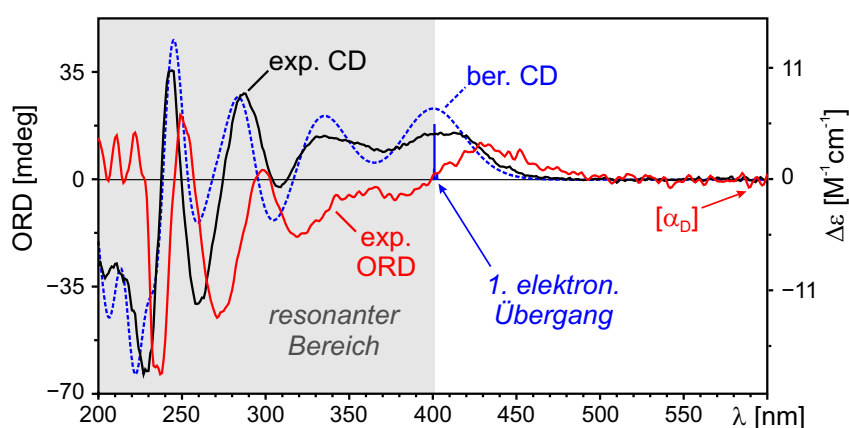


Abbildung 3.15. Experimentelle ECD- und ORD-Kurven von Precollinon (1).

Anhand des experimentellen ORD-Spektrums wurden daher zwölf Wellenlängen (455, 429, 405, 380, 350, 319, 308, 298, 285, 271, 260 und 249 nm) ausgewählt, welche als Vorgabe für die quantenchemische Berechnung der Drehwerte benötigt wurden. Die Wellenlänge von 589.3 nm des  $[\alpha]_D$  wurde nicht gesondert im Input aufgeführt, da für diese die Berechnung in Gaussian03 noch automatisch erfolgte. Die ORD-Simulation wurde für die drei energetisch günstigsten Konformere **a–c** des (5*S*,18*R*)- und (5*R*,18*R*)-Diastereomers von **1** durchgeführt und erfolgte mit dem zeitabhängigen DFT/GIAO-Ansatz<sup>[245,246]</sup> unter Verwendung von B3LYP/6-31G\* (CPHF und Polar=OptRot).

Basierend auf den Ausgabedateien wurde eine Extraktionsroutine programmiert, mit der die Wellenlängen und zugehörigen ORD-Werte ausgelesen und in separate Dateien abgespeichert werden können. Hierbei musste die spezifische Rotation  $[\alpha]_D$  bei 589.3 nm gesondert behandelt werden, da die Ausgabe in Gaussian03 noch getrennt von den Drehwerten anderer Wellenlängen erfolgte. In Gaussian09 ist dies nicht mehr der Fall, sodass die Wertextraktion etwas vereinfacht werden konnte. Für die Abspeicherung im eigens dafür definiertem or.bil-Format wurden die existierenden Routinen für UV- und CD-Spektren adaptiert. Gleiches gilt für die Boltzmann-Wichtung von Drehwerten, die Visualisierung der Rechnungen in einem eigenen SpecDis-Fenster, den Vergleich mit

einer experimentellen ORD-Kurve und die Erstellung von eps-Grafiken mittels gnuplot.

Die Anwendbarkeit der neuen Funktionen wurde direkt anhand der ORD-Rechnungen von Precollinon erprobt. Um einen besseren Eindruck vom qualitativen ORD-Verlauf zu erhalten, wurde eine Option in SpecDis integriert, die es ermöglicht, die einzelnen berechneten Punkte durch Linien zu verbinden. Das Endergebnis nach Boltzmann-Wichtung der für die drei Konformere je Konfiguration berechneten Drehwerte  $[\alpha]_{\lambda}$  ist in Abbildung 3.16 zu sehen. Die ORD-Werte der Enantiomere von (5*S*,18*R*)-**1** und (5*R*,18*R*)-**1** wurden genau wie für CD-Spektren durch Multiplikation der y-Werte mit  $-1$  erhalten.

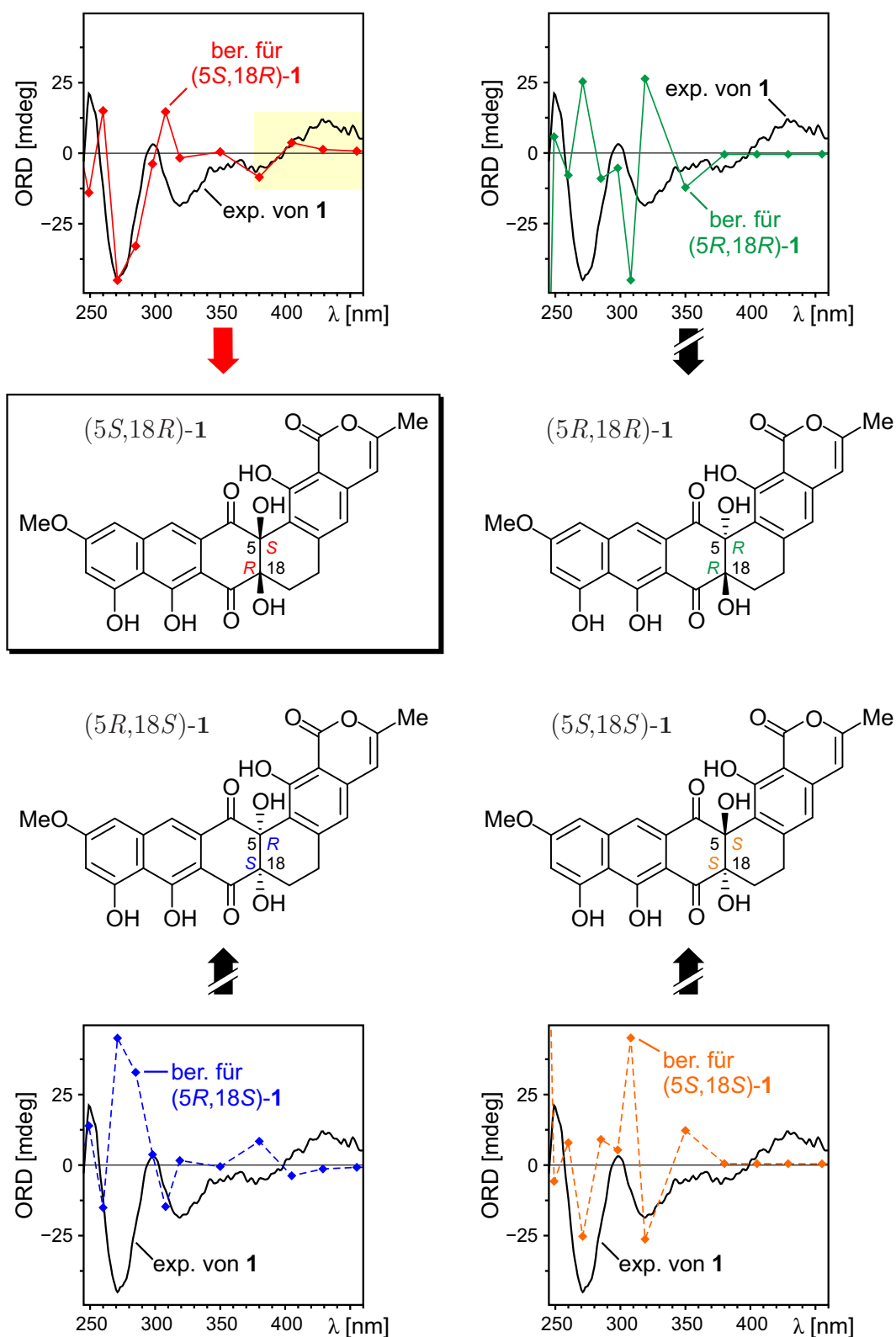
An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Ausgabe der der spezifischen Rotation  $[\alpha]_{\lambda}$  in quantenchemischen Programmen direkt in Einheiten von  $\text{deg}\cdot\text{mL}/\text{g}\cdot\text{dm}$  erfolgt.<sup>[85]</sup> Experimentell wird hingegen erst die optische Rotation  $\alpha_{\lambda}$  bestimmt, welche das Polarimeter in der Regel automatisch in die spezifischen Rotation  $[\alpha]_{\lambda}$  konvertiert. In die Umrechnung gehen die Wellenlänge und Temperatur sowie die Konzentration  $c$  der Probe in  $\text{g}/100\text{mL}$  und die Küvettenlänge  $l$  in  $\text{dm}$  ein (Gleichung 3.10).<sup>[85]</sup>

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{100 \cdot \alpha_{\lambda}}{l \cdot c} \quad (3.10)$$

Sofern eine quantitative Aussage angestrebt wird, muss also sicher gestellt sein, dass jeweils Einheiten in  $\text{deg}\cdot\text{mL}/\text{g}\cdot\text{dm}$  verglichen werden. Bei der Vermessung von Precollinon war beispielsweise keine Konzentration der Probe bestimmt worden, sodass die relativen Einheiten (mdeg) nicht in spezifische Rotationen konvertierbar waren. Da in diesem Fall ohnehin nur ein qualitativer Vergleich angestrebt wurde, war dies aber nicht weiter problematisch.

Bezüglich des ORD-Verlaufs wurde zunächst festgestellt, dass im Bereich von 460 bis 380 nm die Vorzeichen der für (5*S*,18*R*)-**1** berechneten Werte mit dem Experiment gut übereinstimmten (in Abb. 3.16 gelb hinterlegt). Insbesondere bei 405 und 380 nm wurden die Intensitäten und der Vorzeichenwechsel gut wiedergegeben. Von den anderen drei Stereoisomeren zeigte (5*S*,18*R*)-**1** in diesem Bereich hingegen einen zum Experiment gegenläufigen Trend und die Werte von (5*R*,18*R*)-**1** und (5*S*,18*S*)-**1** besaßen keinen Nulldurchgang an entsprechender Stelle. Im Bereich unter 380 nm besaßen zwar fünf der acht für (5*S*,18*R*)-**1** bestimmten spezifischen Rotation ein gegenläufiges Vorzeichen relativ zu den experimentellen ORD-Werten. Der durch die Verbindungslinien skizzierte Verlauf ergab für dieses Diastereomer jedoch trotzdem die beste Gesamtübereinstimmung zwischen Rechnung und Experiment, da für die anderen Stereoisomere viel stärkere Abweichungen von der ORD-Kurve von Precollinon (**1**) auftraten. So konnte aus dem Vergleich der ORD-Werte der Diastereomere mit dem experimentellen ORD-Spektrum letztendlich dieselbe Absolutkonfiguration von (**1**) zu (5*S*,18*R*) abgeleitet werden wie zuvor aus den CD-Daten. Es sollte allerdings berücksichtigt werden, dass mittels ORD meist nur Enantiomere unterschieden werden. Für die Differenzierung von Diastereomeren empfiehlt

es sich generell auf die ECD- oder VCD-Methode zurückzugreifen, da die Berechnungen weniger aufwendig und zudem weniger anfällig für Fehler sind.



**Abbildung 3.16.** Vergleich der experimentellen ORD-Kurve von **1** mit den für die vier Stereoisomere mit B3LYP/6-31G\* berechneten Drehwerten  $[\alpha]_{\lambda}$  (Verbindungslinien skizzieren den Gesamtverlauf).

### 3.5 Fazit

In diesem Kapitel wurden zunächst der Schnittflächen- und der Cosinus-Ähnlichkeits-Ansatz zur Berechnung der Übereinstimmung von UV-Spektren beschrieben. Diese Methoden ermöglichen die Bestimmung der idealen Wertekombination für die UV-Korrektur und die spektrale Bandbreite  $\sigma$ , wobei der Grad der Übereinstimmung  $S$  mit dem Cosinus-Ähnlichkeits-Algorithmus ein normiertes Maß mit Werten zwischen 0 und 1 liefert. Mit der Adaption letzteren Ansatzes für den Vergleich von ECD-Spektren, in Analogie zu früheren Vorarbeiten von Bultinck *et al.*<sup>[226]</sup> auf dem Gebiet der VCD-Spektroskopie, ist nun eine quantitative Aussage über die Qualität einer Zuordnung der Absolutkonfiguration möglich. Aus den Übereinstimmungsgraden der Enantiomere kann zudem der Enantiodifferenzierungs-Index  $\Delta_{\text{ESI}}$  bestimmt werden, der auch bei der Unterscheidung von Diastereomeren hilfreich sein kann.

An den Beispielen von Precollinon (**1**) und Collinon (**2**) konnte durch den Vergleich der einzelnen berechneten Spektren der vier Stereoisomere mit der experimentellen Kurve für die beiden Enantiomerenpaare jeweils die  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte bestimmt werden, mit denen neben der Unterscheidbarkeit der Enantiomere zudem auch eine quantitative Aussage über die Differenzierbarkeit der Diastereomere möglich war. Während **1** ein Musterbeispiel für eine eindeutige Zuordnung ist, konnte an **2** demonstriert werden, wie der  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Wert außerdem effektiv zur Einschätzung der verwendeten Methode eingesetzt werden kann.

Natürlich sollen und können die in SpecDis implementierten Algorithmen die genaue Kenntnis verwendeter Methoden und deren Eignung zur Beschreibung der spektroskopischen Eigenschaften nicht ersetzen. Die Anwendung der *Similarity*- und  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Funktionen setzt dieses Wissen sogar voraus, damit aussagekräftige Werte für die Übereinstimmungen zweier Kurven erhalten werden können.

Zusätzlich wurde eine neue Programm-Funktion von SpecDis vorgestellt, die es ermöglicht, berechnete spezifische Dehwerte aus Gaussian03/09-Rechnungen zu extrahieren, mittels Boltzmann-Statistik zu wichten und mit experimentellen ORD-Kurven zu vergleichen. Die Anwendung wurde am Beispiel von **1** demonstriert. So ist nun neben dem elektronischen Circular dichroismus mit der ORD-Spektroskopie eine weitere chir-optische Technik zur Bestimmung absoluter Stereostrukturen in unserer Arbeitsgruppe verfügbar.

## 4 Coupled-Cluster- und Multireferenz-Rechnungen

### 4.1 Limitierungen der TD-DFT

Der hohe Stellenwert der zeitabhängigen Dichtefunktionaltheorie (TD-DFT) ist damit zu begründen, dass mit diesem Ansatz sehr schnell eine Einschätzung spektroskopischer Eigenschaften gewonnen werden kann.<sup>[164,175,262]</sup> Gerade für sehr große oder sehr flexible molekulare Systeme bietet TD-DFT die Möglichkeit, mit einem verhältnismäßig moderatem Aufwand Ergebnisse zu erzielen, wenn genauere *Ab-initio*-Verfahren, wie z. B. MRCI oder Coupled-Cluster, bedingt durch den großen Rechenaufwand nicht praktikabel sind.<sup>[162–164]</sup> Allerdings sollte bei der Anwendung stets darauf geachtet werden, dass das gewählte Funktional auch in der Lage ist, die gewünschten Eigenschaften korrekt zu beschreiben. Dies kann durch Vergleichsrechnungen mit mehreren Funktionalen und Analyse der elektronischen Eigenschaften erreicht werden.

Aktuell bekannte Schwachstellen der TD-DFT sind angeregte Zustände im Rydberg-Bereich, Anregungen mit ionischem Charakter, Übergänge mit (*through-space*) *charge transfer* (CT), sowie das Auftreten von sogenannten *ghost states*.<sup>[94,170,263,264]</sup> Diese Phänomene haben unterschiedliche Ursachen. Der *self-interaction*-Fehler – eine physikalisch nicht sinnvolle Coulomb-Wechselwirkung eines Elektrons mit sich selbst – kann bei der Berechnung von Anregungen zu energetisch tief-liegenden elektronischen Übergängen führen, die experimentell an dieser Stelle nicht existieren.<sup>[94]</sup> Dieses Problem sollte nicht außer Acht gelassen werden, da das Aussehen der ECD-Spektren durch eine Vielzahl solcher *ghost states* maßgeblich verändert werden kann. Es tritt vor allem mit reinen Dichtefunktionalen (GGA) auf, kann aber oftmals durch die Beimischung eines erhöhten HF-Anteils in Hybridfunktionalen wie B3LYP (50% HF), oder Doppel-Hybridfunktionalen wie B2PLYP (53% HF) und B2GP-PLYP (65% HF) behoben werden.<sup>[94,166,265–267]</sup> Dadurch lässt sich zudem die Beschreibung von angeregten Zuständen mit ionischem Charakter verbessern, was Studien an großen aromatischen Chromophoren belegen.<sup>[94]</sup>

Die Unterschätzung der Energien von Rydberg- und vor allem CT-Zuständen entspringt hingegen einem fehlerhaften Verlauf des Austausch-Korrelations-Potenzials in den traditionellen (Hybrid-)Funktionalen.<sup>[170,268–270]</sup> Zur Korrektur dieser Probleme wurden daher im letzten Jahrzehnt viele *range-separated* – auch als *long-range corrected* (LRC) bezeichnete – Funktionale entwickelt, welche für weitreichende (CT-)Anregungen

einen unterschiedlichen HF-Anteil ansetzen.<sup>[157,271–276]</sup> Ein Beispiel hierfür ist das von Yanai *et al.* 2004 veröffentlichte CAM-B3LYP (19% normaler HF und 65% LRC-HF).<sup>[157]</sup> Die Beschreibung der Rydberg-Zustände verbessert sich außerdem durch den Einsatz von Basissätzen mit diffusen Funktionen.<sup>[94]</sup> Die genannten Fehlerquellen können letztlich nur vermieden werden, wenn bereits Benchmark-Tests von ähnlichen Verbindungen zur Verfügung stehen. Bei noch unbekanntem Chromophorsystemen müssen ansonsten immer mehrere TD-Methoden miteinander verglichen werden.

Speziell zur Identifizierung und Charakterisierung der für TD-DFT besonders problematischen *long-range*-CT-Anregungen haben Peach und Tozer *et al.* Beiträge geleistet.<sup>[264,277–279]</sup> Mit der sogenannten  $\Lambda$ -Diagnostik wird der Überlapp der besetzten und virtuellen Orbitale, welche an einem elektronischen Übergang vom Grund- in den angeregten Zustand beteiligt sind, quantitativ erfasst. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die Natur elektronischer Anregungen und liefert wertvolle Hinweise auf die Eignung von TD-Methoden. Weiterführende Untersuchungen auf diesem Gebiet erfolgten durch Jacquemin, Le Bahers und Ciofini *et al.*, die ihre Diagnostik auf die Distanz der Schwerpunkte  $D_{CT}$  und einen vereinfachten Überlapp der Ladungsentroide  $C_+(r)/C_-(r)$  der zu- und abnehmenden Elektronendichten einer Anregung stützen.<sup>[280–282]</sup> Da aber für die qualitative Beurteilung der Oszillator- und der Rotationsstärken keine derartigen Verlässlichkeitskriterien existieren, müssen Referenzwerte im Zweifelsfall mit elektronenkorrelierten Methoden wie Coupled-Cluster aufwendig berechnet werden.

Ein weiteres Phänomen, das mit dem *linear-response*-Ansatz der TD-DFT in adiabatischer Näherung nicht erfasst werden kann, sind Doppelanregungen, also die simultane Anregung von zwei Elektronen aus besetzten in virtuelle Orbitale.<sup>[262,283,284]</sup> Der Grund dafür ist, dass das Austausch-Korrelations-Funktional im *linear-response*-Fall nur von der Elektronendichte abhängt, die Frequenzabhängigkeit aber vernachlässigt wird. Somit sind ausschließlich einfach angeregte Zustände zugänglich, welche sich in ihrer Konfiguration vom elektronischen Grundzustand durch ein einziges Orbital unterscheiden.<sup>[283,284]</sup> In Fällen, in denen bereits energetisch niedrig gelegene Anregungen einen starken Doppelanregungscharakter besitzen, wie zum Beispiel bei ausgedehnten  $\pi$ -Systemen, muss daher mit Wellenfunktions-basierten *Ab-initio*-Methoden gearbeitet werden.<sup>[283]</sup>

In den nachfolgenden Abschnitten 4.2–4.4 werden drei verschiedene Substanzklassen vorgestellt, bei denen sich die Berechnung der spektroskopischen Eigenschaften und die Bestimmung der absoluten Stereostrukturen mit TD-DFT als heikel und zum Teil unmöglich erwiesen hat. Eine Evaluierung verschiedener TD-Methoden im Vergleich zu RI-CC2-Rechnungen zeigt die *ghost-state*- und *charge-transfer*-Problematik an den konkreten Beispielen der Bisbibenzyle **9–12** und der Nudicauline I (**14a**) und II (**14b**) auf. Im Fall der exocyclisch verbrückten Porphyrine **17–20** sind hingegen SORCI-Rechnungen zur korrekten Beschreibung der angeregten Zustände notwendig.

## 4.2 Makrocyclische Bisbibenzyle

### 4.2.1 Chiralität durch Ringspannung

In den verschiedensten Kulturkreisen weltweit – von Nordamerika über Europa bis hin nach Indien und Asien – ist der Einsatz von Bryophyten, welche in Moose, Lebermoose und Hornblattgewächse unterteilt werden können (Abbildung 4.1), in der traditionellen Heilkunst bekannt.<sup>[285]</sup> Das Lebermoos *Marchantia polymorpha* wurde beispielsweise als gängiges Mittel gegen Leberbeschwerden, aber auch gegen Abszesse, Verbrennungen und Schnittwunden eingesetzt.<sup>[286]</sup> Andere Bryophyten-Arten hingegen fanden, und finden zum Teil auch heute noch, Einsatz bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fieber, Entzündungen, Verdauungsbeschwerden oder Insektenstichen.<sup>[285,286]</sup>



Abbildung 4.1. Bryophyten: Moose, Lebermoose und Hornblattgewächse.<sup>[287–289]</sup>

Die Frage nach realen Bioaktivitäten, welche die ethnomedizinischen Anwendungsgebiete begründen könnten, führte folglich auch zur Analyse der chemischen Inhaltsstoffe dieser Pflanzen.<sup>[290–292]</sup> Die Bandbreite der enthaltenen Sekundärmetabolite reicht von Flavonoiden über Terpene und Alkaloide bis hin zu Tetrapyrrolen und phenolischen Verbindungen.<sup>[290–292]</sup> Darunter befindet sich auch die Substanzklasse der Bisbibenzyle, welche bislang ausschließlich aus Bryophyten isoliert wurden und durch Studien von Asakawa *et al.* in den 1980er Jahren<sup>[293–297]</sup> in den Fokus der Forschung rückten.<sup>[298]</sup> Die Biosynthese basiert auf der Phenol-oxidativen Kupplung von zwei Lunularin-Bausteinen (**3**), welche durch *C,C*-gekuppelten und/oder *C,O*-Bindungen miteinander verknüpft werden können. In Abbildung 4.2 ist dies exemplarisch für Isoplagiochin C (**4**) und Plagiochin C (**5**) gezeigt, wobei neben den zweifach *C,C*- und gemischt *C,C*-/*C,O*-cyclisierten Typen auch Bindungsknüpfungen über zwei Ether-Brücken möglich sind.<sup>[298]</sup>

Strukturell lassen sich makrocyclische Bisbibenzyle in die Klasse der Cyclophane einordnen,<sup>[299]</sup> deren wohl prominentester Vertreter das [2.2]-*para*-Cyclophan (**6**) in Abbildung 4.3 ist.<sup>[300,301]</sup> Die Besonderheit vieler Cyclophane besteht darin, dass sehr kurze Alkyl-Brücken die freie Rotation zwischen den aromatischen Ringen behindern können. Dies führt zu einer durch die Ringspannung induzierten Chiralität, deren Reiz – und Herausforderung für die asymmetrische Synthese – darin liegt, dass die offenkettigen Formen der Strukturen eben keine klassischen, konfigurativen stabilen Stereoelemente

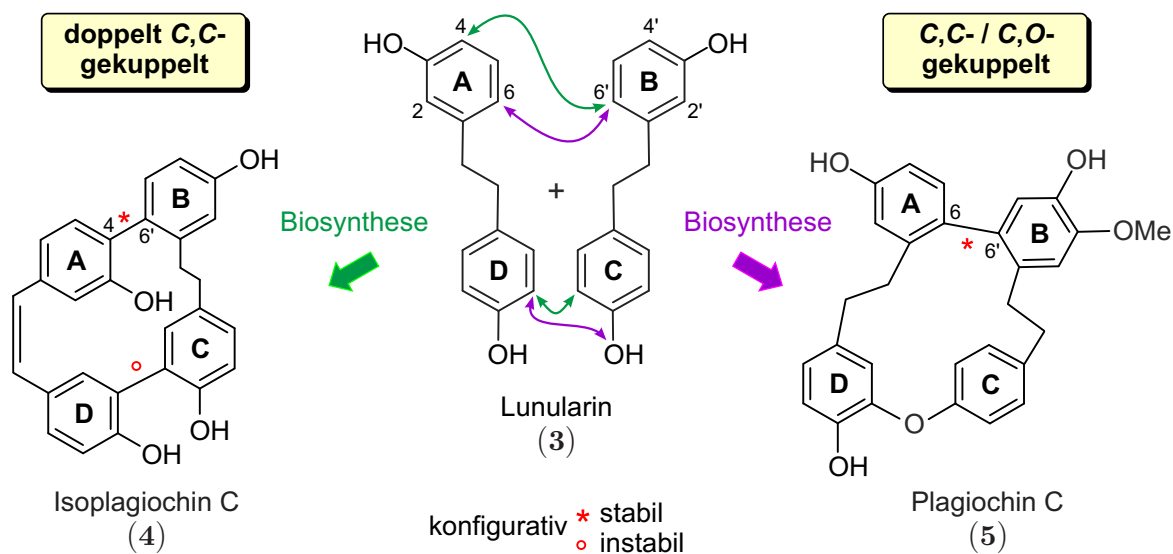


Abbildung 4.2. Biosynthese von Bisbibenzylen durch Phenol-oxidative Kupplung von Lunularin (3).

axial- oder planar-chiraler Natur aufweisen.<sup>[302]</sup> Oftmals besteht die erste Hürde bereits darin, eine solche Chiralität nach der Aufklärung der Konstitution eines neuartigen Naturstoffs überhaupt zu erkennen, da man der flachen, zweidimensionalen Strukturformel meistens nicht ansehen kann, ob die Ringspannung groß genug ist, konfigurativ stabile Spezies zu erzeugen. Ein Beispiel für die Ringspannung sind die Acerogenine A (7) und C (8),<sup>[302,303]</sup> die sich lediglich in der Funktionalität an der Alkyl-Brücke unterscheiden (Hydroxy- versus Keto-Gruppe), welche aber ausschlaggebend dafür ist, dass der Benzol-Ring in 7 rotations-gehindert, in 8 hingegen frei drehbar ist (Abb. 4.3).

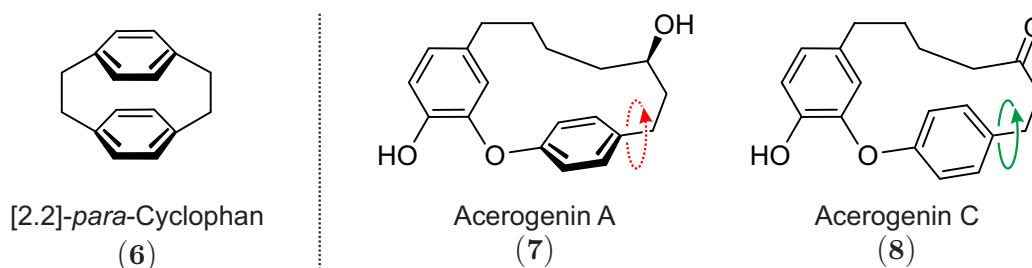


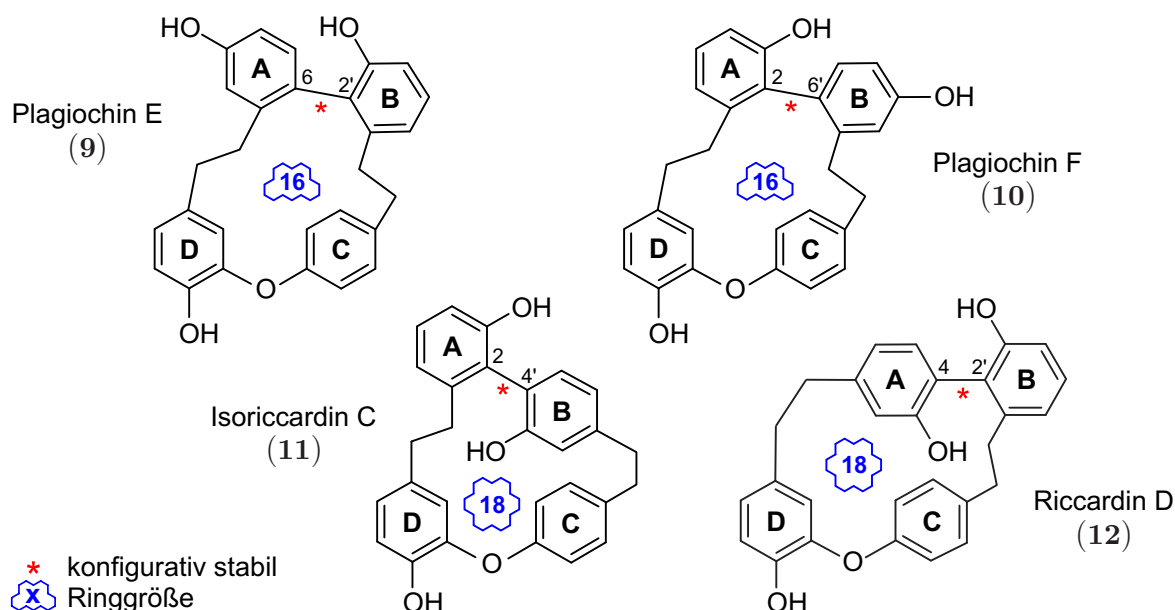
Abbildung 4.3. Beispiele für Cyclophane.

Über die Auswirkungen der Ringspannung auf die Konformation und Konfiguration makrocyclischer Cyclophane gibt es bislang nur wenige systematische Studien,<sup>[304–308]</sup> sodass davon ausgegangen werden muss, dass es noch viele bereits bekannte Naturstoffe dieser Art gibt, deren Asymmetrie bislang übersehen wurde.<sup>[302]</sup> Auch die Chiralität der Bisbibenzyle blieb lange Zeit unentdeckt, weil die ersten Vertreter zunächst in optisch inaktiver Form, nämlich als Racemate, isoliert worden waren. Zudem wurden die in den Makrocyclen enthaltenen Biarylfragmente, aufgrund der Anzahl oder Größe der *ortho*-Substituenten, wohl zunächst mit uncyclisierten Biarylen verglichen, für welche eine



konfigurative Stabilität der Biarylachse(n) ausgeschlossen werden konnte.<sup>[309,310]</sup> Erste Hinweise auf eine Atropisomerie bei Bisbibenzylen finden sich erst ab 1993 in Arbeiten von Keserü<sup>[311,312]</sup> und später bei Asakawa.<sup>[313]</sup> Trotzdem sind die chiroptischen Eigenschaften axial-chiraler Bisbibenzyle bislang noch wenig erforscht. Keserü *et al.* führten 1995 Untersuchungen mittels HPLC-CD und rudimentären Rechnungen an Plagiochin C (**4**) durch.<sup>[312]</sup> Die erste ausführliche Studie des elektronischen Circular dichroismus chiraler Bisbibenzyle durch den Vergleich vollständiger experimenteller und theoretischer CD-Spektren von Isoplagiochin C (**4**) folgte erst 2004 in unserer Arbeitsgruppe.<sup>[314]</sup> Da die Arbeiten aber noch auf Kombinationen aus Semiempirik und Molekülmechanik oder -dynamik fußten, konnte zu Beginn der eigenen Untersuchungen folglich nicht auf Daten über geeignete TD-DFT- oder höhere *Ab-initio*-Methoden zurückgegriffen werden.

Für die Studien der spektroskopischen Eigenschaften wählte man insgesamt vier Vertreter (Abbildung 4.4) der *C,C*-/*C,O*-verknüpften Subklassen des Plagiochin- (**9** und **10**) und des Riccardin-Typs (**11** und **12**) aus, welche sich durch 16- bzw. 18-gliedrige Makrocyclen auszeichnen. Der Grund dafür war, dass diese vier Makrocyclen 2009 alle in die Revision der Konstitution von Plagiochin E (**9**) zu Riccardin D (**12**) involviert waren.<sup>[315]</sup>



**Abbildung 4.4.** Makrocyclische Bisbibenzyle des 16-gliedrigen Plagiochin-Typs (**9** und **10**) und des 18-gliedrigen Riccardin-Typs (**11** und **12**).

Ursprünglich hatten Niu *et al.* 2006 eine Substanz aus dem Lebermoos *Marchantia polymorpha* isoliert und dieser die Konstitution von **9** zugeschrieben.<sup>[316]</sup> Jedoch konnte M. Groh aus der Gruppe von A. Speicher durch die Synthese von insgesamt vier ähnlichen Kupplungstypen (6,2', 2,6', 2,4', und 4,2', siehe Abb. 4.4) zeigen, dass es sich bei dem isolierten, vermeintlichen Plagiochin E in Wirklichkeit um Riccardin D handelte.<sup>[315,317]</sup> Dies war von besonderem Interesse, da für diese Substanz bereits Bioaktivitätsstudien

(antimykotisch und antitumoral) existierten,<sup>[316,318–321]</sup> deren Ergebnisse folglich nun allesamt Riccardin D zugeschrieben werden mussten.

Die anfänglichen Zuordnungen der Stereostrukturen von Plagiochin E (**9**)<sup>[315]</sup> und Riccardin D (**12**)<sup>[322]</sup> verliefen, ähnlich der Aufklärung der Konstitution, auch nicht reibungslos. Deshalb beinhaltet dieses Kapitel eine genaue Analyse verschiedener Optimierungsmethoden, insbesondere aber der Methoden zur Berechnung der angeregten Zustände der Bisbibenzyle **9–12**. Die Eignung der theoretischen Ansätze wurde evaluiert und daraus ein Protokoll für die verlässliche Bestimmung der Absolutkonfigurationen von makrocyclischen Bisbibenzylen entwickelt, was letztlich auch zur Revision der bereits zugewiesener Absolutkonfigurationen der Atropisomere von **9** und **12** führt.<sup>[323]</sup> In Folge der gewonnenen Erkenntnisse überprüfte man abschließend die 2004 veröffentlichte Zuordnung von Isoplagiochin C (**4**).<sup>[314]</sup>

#### 4.2.2 Optimierungsmethoden im Vergleich

Für die Strukturoptimierung der Bisbibenzyle **9–12** wählte man jeweils das *M*-Atropisomer und setzte für eine erste Analyse der Potenzialhyperfläche das B3LYP-Funktional in Kombination mit dem 6-31G\*-Basissatz ein. Im Fall der Bisbibenzyle mit 16-gliedrigem Makrocyclus wurde mit der Untersuchung von Plagiochin E (**9**) begonnen. Die Veränderung der Diederwinkel  $\Theta_{\mathbf{A-D}}$  und  $\Theta_{\mathbf{B-C}}$  der Ethyleneinheiten, welche die Biarylachse mit dem Biaryletherfragment verbinden, führte zu insgesamt sieben verschiedene Ringkonformationen (R1–R7), die höchstens 11.87 kcal/mol vom Minimumkonformer entfernt waren (Tabelle 4.1). Eine gesonderte Variation der Diederwinkel  $\Theta_{\mathbf{A-B}}$  und  $\Theta_{\mathbf{D-C}}$  der Biaryl- und Biaryletherfragmente erwies sich nicht als notwendig, da deren Ausrichtungen durch die Ethylenbrücken mitbestimmt wurden. Die gefundenen Ringkonformationen übernahm man anschließend auch für Plagiochin F (**10**), weil sich dieses von **9** lediglich in der Position der zwei Hydroxyfunktionen an der Biarylachse unterschied. Infolgedessen zeigte die Relaxierung der Geometrien von **10** nur kleinere Veränderungen der Diederwinkel von maximal 4° relativ zu den entsprechenden Werten für **9** (z. B.  $\Theta_{\mathbf{A-B}}$  in R4 und R5 von **10**, Tabelle 4.1). Unterschiede in der energetischen Abfolge gab es nur für die Ringkonformationen R1 und R2. In Plagiochin E war ein Diederwinkel  $\Theta_{\mathbf{A-D}}$  von 71° bevorzugt, wohingegen im Minimum von Plagiochin F der größere Diederwinkel von 149° begünstigt war.

Die Untersuchung der 18-gliedrigen Makrocyclen von Isoriccardin C (**11**) und Riccardin C (**12**) zeigte, dass aus der *p*-Verknüpfung bei Ring **B** in **11** und bei Ring **A** in **12** eine erhöhte Beweglichkeit der Biarylethereinheit relativ zur Biarylachse resultierte. Im Gegenzug schränkte diese zweite, *para*-artige Verknüpfung aber die Flexibilität der Ethylenbrücken ein, sodass für diese Kupplungstypen insgesamt nur noch vier verschiedene Ringkonformationen R1–R4 gefunden wurden.

**Tabelle 4.1.** Mit B3LYP/6-31G\* für die *M*-konfigurierten Bisbibenzyle **9–12** erhaltene Ringkonformationen; eingefärbte Bindungen kennzeichnen die Diederwinkel  $\Theta$  zwischen den Arylringen **A**, **B**, **C** und **D**.

Ring	Diederwinkel [°]				$\Delta E$ [kcal/mol]
	$\Theta_{A-B}$	$\Theta_{B-C}$	$\Theta_{A-D}$	$\Theta_{D-C}$	
R1	-67	81	71	-25	0.00
R2	-69	70	149	26	0.27
R3	-88	61	-177	-26	2.21
R4	-100	-146	64	-16	7.43
R5	-62	82	-70	-17	8.83
R6	-65	-57	148	23	10.20
R7	-77	-41	-176	-33	11.87

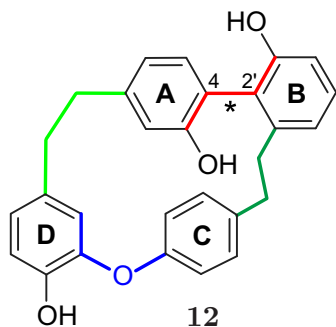
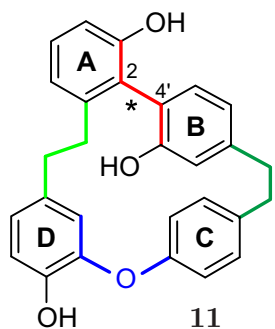
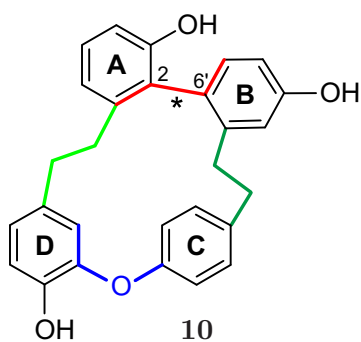
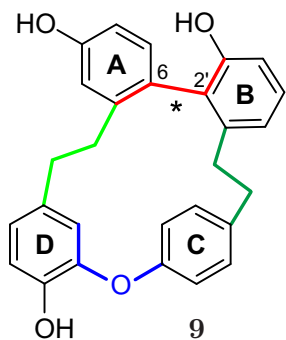
Ring	Diederwinkel [°]				$\Delta E$ [kcal/mol]
	$\Theta_{A-B}$	$\Theta_{B-C}$	$\Theta_{A-D}$	$\Theta_{D-C}$	
R1	-64	79	73	-25	0.18
R2	-68	70	149	25	0.00
R3	-85	61	-178	-27	2.06
R4	-96	-144	64	-15	7.07
R5	-58	79	-72	-19	8.63
R6	-66	-58	148	23	9.82
R7	-74	-41	-175	-33	11.20

Ring	Diederwinkel [°]				$\Delta E$ [kcal/mol]
	$\Theta_{A-B}$	$\Theta_{B-C}$	$\Theta_{A-D}$	$\Theta_{D-C}$	
R1	-101	53	176	30	0.00
R2	-84	-51	-175	-28	0.62
R3	-108	49	-174	1	1.85
R4	-88	-48	176	1	2.12

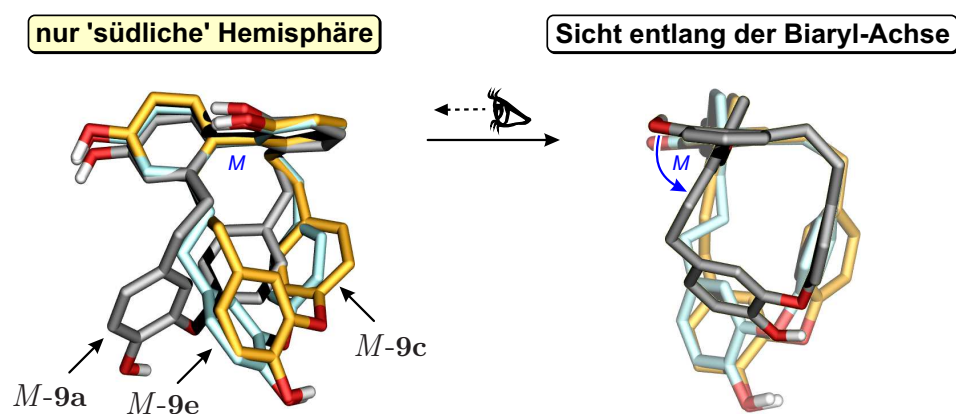
  

Ring	Diederwinkel [°]				$\Delta E$ [kcal/mol]
	$\Theta_{A-B}$	$\Theta_{B-C}$	$\Theta_{A-D}$	$\Theta_{D-C}$	
R1	-112	-91	-71	-12	0.00
R2	-67	94	70	26	0.50
R3	-114	-99	73	45	2.42
R4	-66	100	-72	-47	3.21



Bei der Analyse der verbleibenden Freiheitsgrade der Hydroxysubstituenten zeigten Testrechnungen, dass die H-Atome der OH-Gruppen in *ortho*-Position zur Biarylachse bevorzugt dem gegenüberliegenden Arylring **A** bzw. **B** zugewandt waren. Eine entgegengesetzte Orientierung führte zu einer Destabilisierung der jeweiligen Konformation um mindestens 2.85 kcal/mol, zumal die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs dann auf die  $\pi$ -Elektronenwolke des jeweils anderen Aromaten gerichtet waren. Ebenso war für die Hydroxygruppe in *ortho*-Position zur Etherbrücke zwischen den Ringen **C** und **D** in allen vier Bisbibenzolen eine Anordnung mit einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen den beiden funktionellen Gruppen am günstigsten. Nur die OH-Gruppe in *para*-Position zur Biarylachse in den Plagiochinen **E** und **F** konnte innerhalb jeder der Ringkonformationen zwei, mit dem Benzolring co-planare, Ausrichtungen einnehmen.

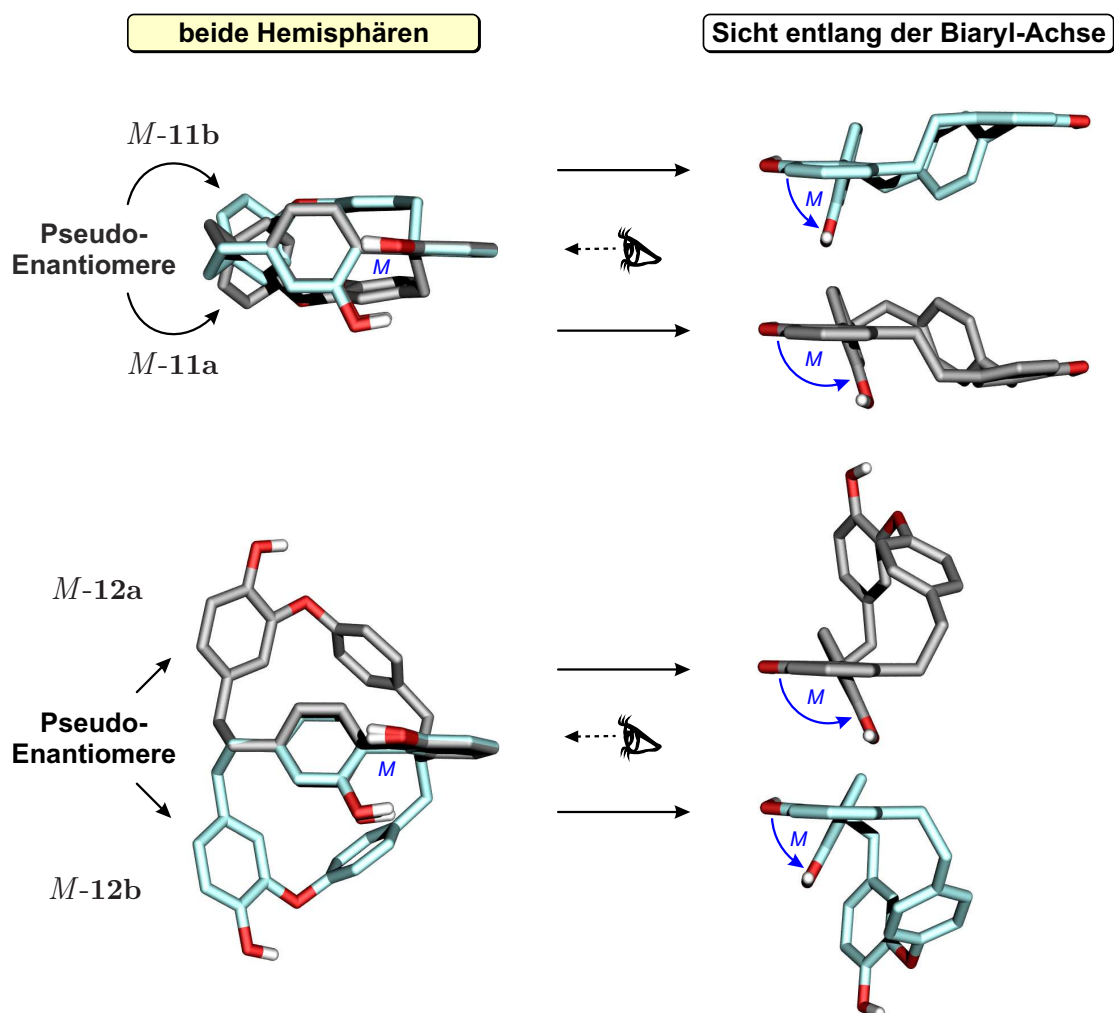
Die energetische Beurteilung der Konformere, die nicht mehr als 8 kcal/mol von den mit B3LYP gefundenen Minima entfernt lagen, erfolgte durch *single-point*-Energien mit SCS-MP2/TZVP. Die Kombination aus B3LYP und SCS-MP2 wird im Weiteren als Methode **I** abgekürzt. Es wurde festgestellt, dass für Plagiochin **E** (**9**) und **F** (**10**) lediglich die Ringkonformationen R1–R3 energetisch begünstigt waren. Durch die zwei möglichen Orientierungen der *para*-Hydroxyfunktion an Ring **A** in **9** bzw. Ring **B** in **10** ergab sich für die 16-gliedrigen Makrocyclen eine Gesamtzahl von jeweils sechs relevanten Konformeren (Tabelle 4.4). Die Konformere *M-9a,b/-10a,b*, *M-9c,d/-10c,d* und *M-9e,f/-10e,f* besaßen dabei paarweise identische Ringkonformationen (R1, R2 bzw. R3). Letztere zeichneten sich dadurch aus, dass das „südliche“ Biaryletherfragment immer in derselben Hemisphäre relativ zur „nördlichen“ Biarylachse lag (Abbildung 4.5).



**Abbildung 4.5.** Ringkonformationen im Plagiochin-Typ, am Beispiel von *M-9* (Strukturen mit Methode **III** optimiert, Minimum *M-9a* in grau dargestellt).

Im Gegensatz dazu waren bei den 18-gliedrigen Makrocyclen Isoriccardin **C** und Riccardin **D** jeweils nur die Ringkonformationen R1 und R2 signifikant populiert. Die fortan als *M-11a/-12a* und *M-11b/-12b* bezeichneten Konformere wiesen als Besonderheit entweder zwei positive oder zwei negative Vorzeichen der Diederwinkel  $\Theta_{\mathbf{A-D}}$  und  $\Theta_{\mathbf{B-C}}$  der Ethyleneinheiten auf. Dies führte in beiden Verbindungen zu einer „Pseudo-

Enantiomerie“ der Konformere relativ zur Biarylachse (Abbildung 4.6), und bedeutete, dass sich innerhalb einer Konfiguration die Biarylethereinheit entweder in der Hemisphäre ober- oder unterhalb der konfiguratив stabilen Achse befinden konnte. Die beiden Konformationen waren, ließ man die Konfiguration der Biarylachse außer Acht, vollkommen spiegelbildlich zueinander.



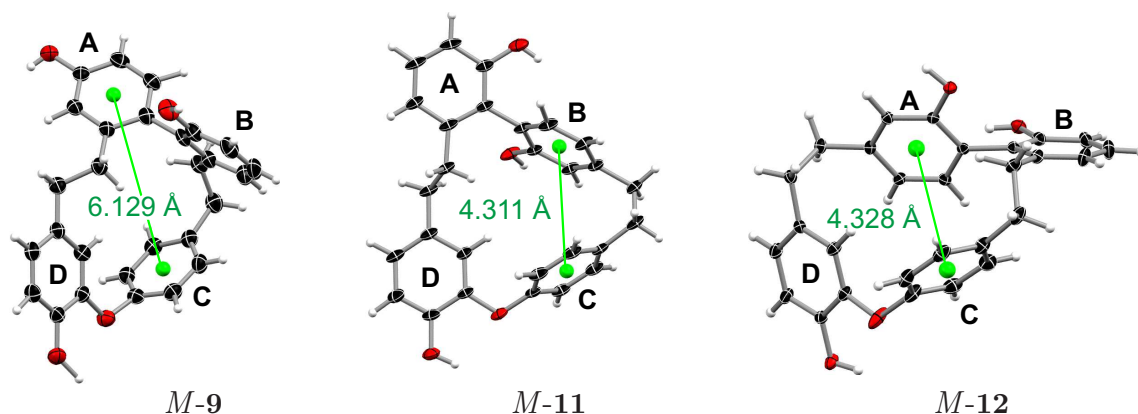
**Abbildung 4.6.** Pseudo-enantiomere Ringkonformationen in *M-11* und *M-12*. Alle Strukturen mit Methode **III** optimiert, Minima in grau dargestellt.

Anhand der Konformationsanalysen wurde deutlich, dass sich die Arylringe im Makrocyclen sehr nahe kamen. Bei einer geeigneten Orientierung zueinander waren daher nicht nur repulsive, sondern auch attraktive Kräfte dispersiver Natur zu erwarten, für die es galt, eine ausgewogene Beschreibung zu erzielen. Mit dem bislang verwendeten B3LYP-Ansatz – und (Hybrid-)DFT-Funktionalen im Allgemeinen – können schwach elektrostatische attraktive Effekte und, auf kleine Distanzen bezogen, auch Austausch-Abstoßungen (*exchange repulsion*) erfasst werden.<sup>[324]</sup> Allerdings basieren attraktive  $\pi$ – $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen aromatischen Molekülteilen hauptsächlich auf Van-der-Waals-Kräften, welche wiederum Teil der Dispersionswechselwirkungen sind. Es

ist bekannt, dass B3LYP – wie auch viele andere Standard-DFT-Funktionale – solche Effekte nicht wiedergeben.<sup>[324–326]</sup> Die Simulation erfordert entweder die Einbeziehung eines empirischen Dispersionsterms oder aber einer Methode, die Elektronenkorrelationseffekte wie beispielsweise Van-der-Waals-Kräfte beschreiben kann.

Unter Berücksichtigung, dass für die Bisbibenzyle eine lokale Konformationsänderung stets eine Auswirkung auf den ganzen Makrocyclus hat und sich folglich auf die chiroptischen Eigenschaften auswirken würde, war es also besonders wichtig, bereits die elektronischen Gegebenheiten des Grundzustands möglichst genau zu beschreiben. Deshalb zog man zusätzlich zwei weitere Optimierungsmethoden hinzu. In Methode **II** wurden Dispersionseffekte zum einen durch eine empirische Korrektur innerhalb der Optimierung mit B97-D/6-311G\*, und zum anderen in der nachfolgenden Energieberechnung mit B2PLYP-D3/def2-TZVP, berücksichtigt. Der zweite Ansatz, in Form von MP2/6-31G\* (Methode **III**), beinhaltet die Dispersion im Rahmen der Störungstheorie zweiter Ordnung. Ein erster Vergleich der Optimierungsmethoden zeigte, dass leichte Änderungen in den Diederwinkeln an der Biarylachse und an der Biarylethereinheit auftraten. Diese führten zu unterschiedlichen Distanzen zwischen den aromatischen Ringen, was wiederum für die potenziellen Dispersionswechselwirkungen relevant war.

Da es zudem M. Groh gelungen war, von den Bisbibenzylen **9–12** geeignete Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu gewinnen,<sup>[317,323]</sup> konnten die Optimierungsergebnisse zusätzlich mit den experimentellen Daten für die jeweils ähnlichsten berechneten Konformere abgeglichen werden. Die für  $\pi$ – $\pi$ -Wechselwirkungen günstig orientierten Arylringe sind in den Kristallstrukturen für den Plagiochin-Typ stellvertretend an Plagiochin E (**9**), und für die beiden 18-gliedrigen Makrocyclen Isoplagiochin C (**11**) und Riccardin D (**12**) in Abbildung 4.7 aufgezeigt. In Plagiochin E (**9**) und F (**10**) sowie Riccardin D (**12**) besaßen die Ringe **A** und **C** eine für  $\pi$ – $\pi$ -Wechselwirkungen begünstigte relative Orientierung. In Isoriccardin C (**11**) waren hingegen die benachbarten Ringe **B** und **C**



**Abbildung 4.7.** Kristallstrukturen von Plagiochin E (**9**), Isoplagiochin C (**11**) und Riccardin D (**12**), abgebildet ist jeweils das *M*-Enantiomer; H = weiß, C = schwarz, O = rot; Schwingungsellipsoide: 50%.

hinsichtlich möglicher Van-der-Waals-Wechselwirkungen interessant. Die Abstände zwischen den Centroiden der Arylringe  $d_{A-C}$  und  $d_{B-C}$  sind Tabelle 4.2 zu entnehmen.

**Tabelle 4.2.** Abstände  $d_{A-C}$  bzw.  $d_{B-C}$  der Arylring-Centroiden in den Röntgenkristallstrukturen und den entsprechenden berechneten Konformeren von **9–12**.

Wert aus	$d_{A-C}$ [Å]		$d_{B-C}$ [Å]	$d_{A-C}$ [Å]
	<i>M-9c</i> <sup>a</sup>	<i>M-10c</i> <sup>a</sup>	<i>M-11a</i> <sup>b</sup>	<i>M-12a</i> <sup>b</sup>
X-Ray	6.129	6.303	4.311	4.328
B3LYP	6.145	6.168	4.435	4.522
B97-D	6.071	6.093	4.285	4.350
MP2	6.088	6.083	4.224	4.337

<sup>a</sup> Plagiochin-Typ. <sup>b</sup> Riccardin-Typ

Die Methoden **II** und **III**, welche in der Lage sind, die Dispersion zu berechnen, sagten dabei generell kleinere Abstände zwischen den Ringen vorher ( $MP2 \leq B97-D < B3LYP$ ). Insgesamt wirkte sich die Wahl der Optimierungsmethode stärker auf die Ringdistanzen des Riccardin-Typs aus, wo zwischen B3LYP und B97-D bzw. MP2 bis zu 0.2 Å Differenz für  $d_{A-C}$  bzw.  $d_{B-C}$  erhalten wurden. Dabei kamen die B97-D- und MP2-Konformere *M-11a* und *M-12a* den experimentellen Daten am nächsten, wobei es sich hier zudem jeweils um die Minima der Verbindungen handelte. Beim Plagiochin-Typ waren die Differenzen zwischen den Rechenansätzen kleiner als 0.1 Å, und die besten Ergebnisse relativ zum Experiment erhielt man mit B3LYP, d. h. ohne Dispersion. Daraus wurde geschlossen, dass die Dispersion in den Makrocyclen **11** und **12** eine wichtigere Rolle spielte als in **9** und **10**.

Zusätzlich bestimmte man die Standardabweichungen (RMSD) der berechneten Geometrien relativ zu den Kristallstrukturen. Der Vergleich berücksichtigt alle Kohlenstoff- und Sauerstoffatome innerhalb der Ringgerüste. Die Ergebnisse der drei Optimierungsmethoden sind in Tabelle 4.3 aufgeführt.

Die besten RMSD-Werte lieferte MP2 für Plagiochin F (**10**) und Riccardin D (**12**) mit 0.16 bzw. 0.15 Å. Die größten Abweichungen wurden für die B97-D- und MP2-

**Tabelle 4.3.** RMSD-Werte von **9–12** relativ zu den Kristallstrukturen (Wasserstoffatome nicht einbezogen).

Optimiert mit	RMSD [Å]			
	<i>M-9c</i>	<i>M-10c</i>	<i>M-11a</i>	<i>M-12a</i>
B3LYP	0.16	0.15	0.17	0.23
B97-D	0.18	0.17	0.27	0.16
MP2	0.21	0.16	0.29	0.15

optimierten Konformere von Isoriccardin C (**11**) gefunden und betragen nur 0.27 bzw. 0.29 Å. Da in den Rechnungen Packungseffekte der Festkörper nicht berücksichtigt waren, sind die Abweichungen von den Röntgenkristallstrukturen insgesamt als minimal einzustufen. Ähnliches gilt auch für die Tendenz, dass im Kristall die Hydroxyfunktionen Wasserstoffbrücken zu Nachbarmolekülen besitzen, wohingegen in den Rechnungen intramolekulare H-Brücken energetisch deutlich bevorzugt wurden.

Abschließend wurde die Methoden **I–III** hinsichtlich ihrer Einschätzung der relativen Energien untersucht (Tabelle 4.4). Die Anzahl der energetisch relevanten Konformere der Verbindungen **9–12** blieb für alle drei Ansätze **I–III** identisch.

Die Wichtungen von Plagiochin E (**9**) zeigten mit allen Methoden eine Bevorzugung der Konformere *M-9a,b*, welche beide die Ringkonformation R1 besaßen, wobei die Methoden **I** und **III** den Gesamtbeitragsbeitrag von *M-9a,b* mit 41% und 47% sehr ähnlich einschätzten. In Methode **II** stieg dieser auf 71% an. Auch im Fall von Plagiochin F (**10**) lieferten die Ansätze **I** und **III** annähernd vergleichbare Ergebnisse, wobei diesmal die Ringkonformation R3 von *M-10e,f* mit insgesamt 49% bzw. 41% den Hauptanteil der Wichtung stellte. Im Gegensatz dazu waren mit Methode **II**, wie auch bei **9**, die Konformere *M-10a,b* mit nun 83% dominierend.

**Tabelle 4.4.** Relativen Energien (und Boltzmann-Statistik) der *M*-konfigurierten Konformere der Bisbibenzyle **9–12**, berechnet mit den Methoden **I–III**.

<i>M</i> -konfigurierte Konformere	$\Delta E$ [kcal/mol] (Wichtungs-Anteil [%])		
	Methode <b>I</b>	Methode <b>II</b>	Methode <b>III</b>
<b>9a</b>	0.00 (31)	0.05 (34)	0.00 (37)
<b>9b</b>	0.69 (10)	0.00 (37)	0.77 (10)
<b>9c</b>	0.94 (6)	0.84 (9)	0.92 (8)
<b>9d</b>	0.99 (6)	1.20 (5)	0.97 (7)
<b>9e</b>	0.13 (25)	0.81 (9)	0.35 (21)
<b>9f</b>	0.23 (21)	1.07 (6)	0.46 (17)
<b>10a</b>	0.32 (21)	0.00 (46)	0.25 (20)
<b>10b</b>	0.47 (17)	0.13 (37)	0.35 (17)
<b>10c</b>	0.92 (8)	1.22 (6)	0.44 (14)
<b>10d</b>	1.32 (4)	1.61 (3)	0.78 (8)
<b>10e</b>	0.00 (37)	1.22 (6)	0.00 (30)
<b>10f</b>	0.63 (13)	1.81 (2)	0.61 (11)
<b>11a</b>	0.00 (47)	0.02 (46)	0.00 (79)
<b>11b</b>	0.01 (47)	0.00 (48)	0.86 (18)
<b>12a</b>	0.00 (54)	0.00 (65)	0.00 (63)
<b>12b</b>	0.09 (46)	0.37 (35)	0.31 (37)



Bei den 18-gliedrigen Makrocyclen waren die pseudo-enantiomeren Konformere *M-11a,b* von Isoriccardin C mit den Methoden **I** und **II** ungefähr im Verhältnis 1:1 populiert. Abweichend davon zeigte die Methode **III** für das Konformer *M-11a*, welches strukturell auch der Kristallstruktur entsprach, eine deutliche Bevorzugung von 79% gegenüber dem Minderkonformer *M-11b* (18%). Im Fall von Riccardin D (**12**) wurde unabhängig vom gewählten Ansatz immer das Konformer *M-12a*, welches der Festkörperstruktur ähnelte, als Minimum vorhergesagt. Die Methoden **II** und **III** bevorzugten *M-12a* mit 65% bzw. 63% stärker als Methode **I** (nur 54%). Generell war für **11** und **12** festzustellen, dass die zwei Pseudo-Enantiomere energetisch sehr nah beieinander lagen. Die Ringkonformationen R3 und R4 waren für **12** gar nicht wichtungsrelevant. Im Fall von **11** wurden mit Methoden **I** und **II** für R3 und R4 Maximalbeiträge von 4% bzw. 1% erzielt, mit Methode **III** jeweils nur noch rund 1%. Diese wurden daher als nicht signifikant populiert erachtet und sind folglich in Tabelle 4.4 nicht aufgeführt.

Ob und inwiefern sich die beobachteten strukturellen und energetischen Unterschiede in den chiroptischen Eigenschaften niederschlagen, wird anhand der Berechnungen auf TD-DFT-Niveau im nachfolgenden Abschnitt 4.2.3 untersucht.

### 4.2.3 Performance von TD-DFT-Methoden

Für die quantenchemische Berechnung der spektroskopischen Eigenschaften wurde zunächst die zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie (TD-DFT) gewählt. Diese vereint die Vorteile einer vergleichsweise hohen Genauigkeit mit einem gemäßigten Rechenaufwand. Ausgehend von den mit den Methoden **I–III** jeweils als energetisch relevant befundenen Konformeren (vgl. Tabelle 4.4 in Abschnitt 4.2.2) erfolgte die Simulation der spektroskopischen Eigenschaften zunächst mit zwei verschiedenen DFT-Funktionalen. Das Hybridfunktional B3LYP wurde zusammen mit dem 6-31G\*-Basissatz in Gaussian verwendet. Außerdem setzte man das Doppel-Hybridfunktional B2PLYP in Kombination mit den SVP- und TZVP-Basissätzen unter Nutzung von ORCA ein. Diese TD-Methode beinhaltet einen erhöhten HF-Anteil (50%) und eine störungstheoretische Korrektur für die Berechnung der Anregungsenergien, was insbesondere für höherenergetische Rydberg-Zustände, aber auch für Anregungen mit ionischem Charakter eine ausgewogenere Beschreibung gewährleistet.<sup>[166,266,267]</sup>

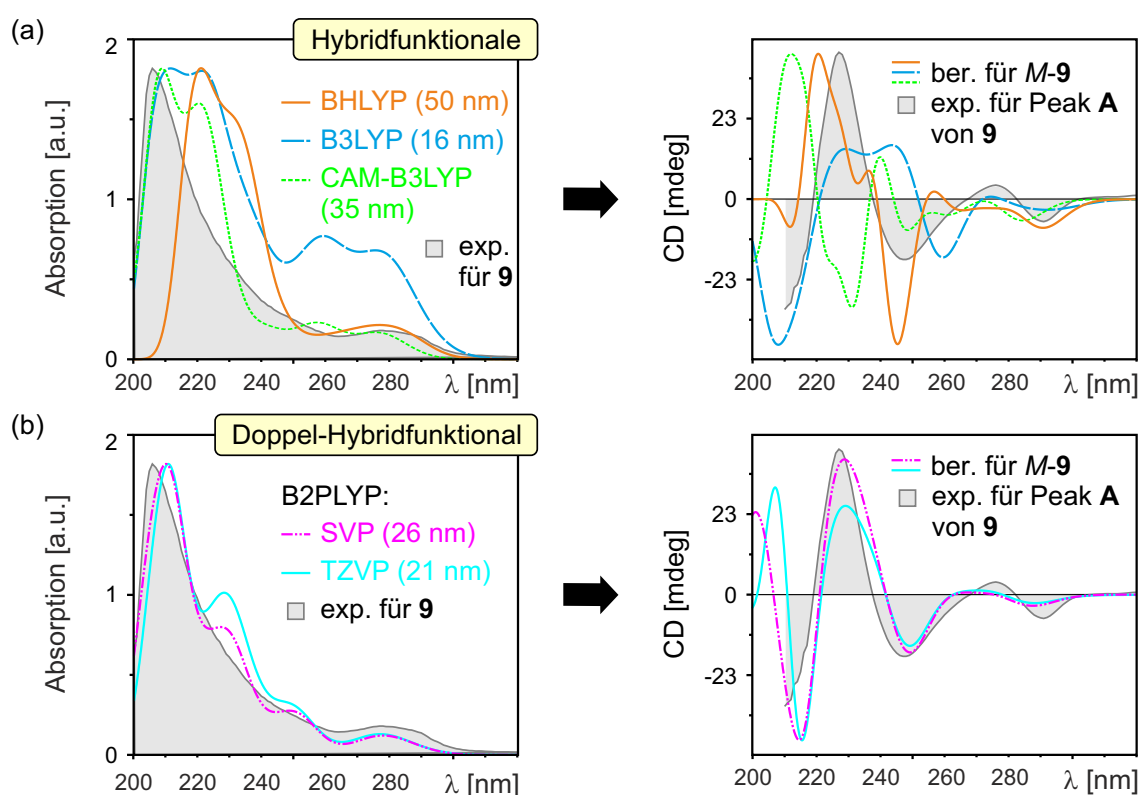
Zusätzlich zog man für die Strukturen aus Methode **III**, welche den höchsten Optimierungsgrad besaßen, zwei weitere Funktionale, in Form von BHLYP und CAM-B3LYP, für die TD-Rechnungen hinzu. Mit BHLYP wurde der Einfluss eines erhöhten HF-Anteils von 50% relativ zu 20% in B3LYP berücksichtigt. Dies kann die Beschreibung höher gelegener angeregter Zustände bei Verwendung von Hybridfunktionalen unter Umständen verbessern.<sup>[166,265]</sup> Das Funktional CAM-B3LYP, welches zu den sogenannten *range-separated*-Hybridfunktionalen gehört, sollte hingegen die Auswirkungen einer *long-range*-Korrektur (erhöhter HF-Anteil bei höheren Energien) auf die energetische Lage der elektronischen Übergänge relativ zu den mit B3LYP berechneten Anregungen aufzeigen.<sup>[157]</sup> Beide Ansätze kombinierte man mit dem 6-31G\*-Basissatz in Gaussian.

Erste Testrechnungen mit TD-B3LYP, ausgehend von den mit Methode **I** optimierten Strukturen, ergaben, dass man insgesamt 50 angeregten Zustände benötigte, um die experimentellen UV-Spektren vollständig wiederzugeben. Dieselbe Anzahl vertikaler Übergänge erwies sich auch für die anderen TD-Methoden als passend. Die Boltzmannstatistischen Wichtungen der berechneten Einzelspektren führte man mit den jeweiligen *single-point*-Energien der Methoden **I** und **II** durch. Im Fall von Methode **III** nutzte man hingegen direkt die Energien der Optimierungen.

Die experimentellen Vergleichsdaten entstammen Offline-UV- und LC-CD-Messungen, welche M. Knauer aus unserer Arbeitsgruppe durchführte.<sup>[234]</sup> Die zunächst aufgenommenen LC-UV-Spektren konnten jedoch nicht verwendet werden, da eine Abhängigkeit der Wellenlänge der intensivsten Absorptionsbande von der Retentionszeit festgestellt worden war. Dem Anschein nach erreichten die Bisbibenzyl-Proben in der Flusszelle zeitweilig Konzentrationen, welche den Geltungsbereich des Lambert-Beer'schen Gesetzes überschritten.<sup>[234,323]</sup> Infolgedessen nahm M. Knauer Offline-UV-Spektren der Ver-

bindungen **9–12** bei verschiedenen Konzentrationen auf. Aus den Verdünnungsreihen, welche in einem 1:1-Gemisch aus *n*-Hexan und Isopropanol vermessen wurden, wählte man jeweils nur UV-Spektren für die Vergleiche mit den Rechnungen aus, bei denen die Proben von **9–12** so stark verdünnt waren, bis die Wellenlänge der intensivsten Absorption konstant blieb.

Die für den 16-gliedrigen Makrocyclus Plagiochin E (**9**) mit TD-DFT erhaltenen Datensätze ergaben ein weitgehend homogenes Bild der Zuordnung der absoluten Konfigurationen der Enantiomere. Dies galt unabhängig von den zugrunde liegenden Optimierungsmethoden und zugehörigen Wichtungsenergien, deren Einfluss auf die UV- und vor allem CD-Spektren eher gering war, und das Ergebnis der Zuordnung nicht veränderte. Auf Seite der Hybridfunktionale gab es bei den MP2-optimierten Strukturen lediglich im Fall von CAM-B3LYP eine Ausnahme. Obwohl das für Plagiochin E vorhergesagte UV-Spektrum eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten zeigte, war mit der aus dem Vergleich abgeleiteten UV-Korrektur keine eindeutige Zuordnung der berechneten und experimentellen CD-Kurven möglich (grün in Abbildung 4.8a). Insgesamt wurden die besten relativen Energien und Intensitäten für Plagiochin E (**9**) mit TD-B2PLYP/TZVP ausgehend von den MP2-optimierten Strukturen erzielt (cy-

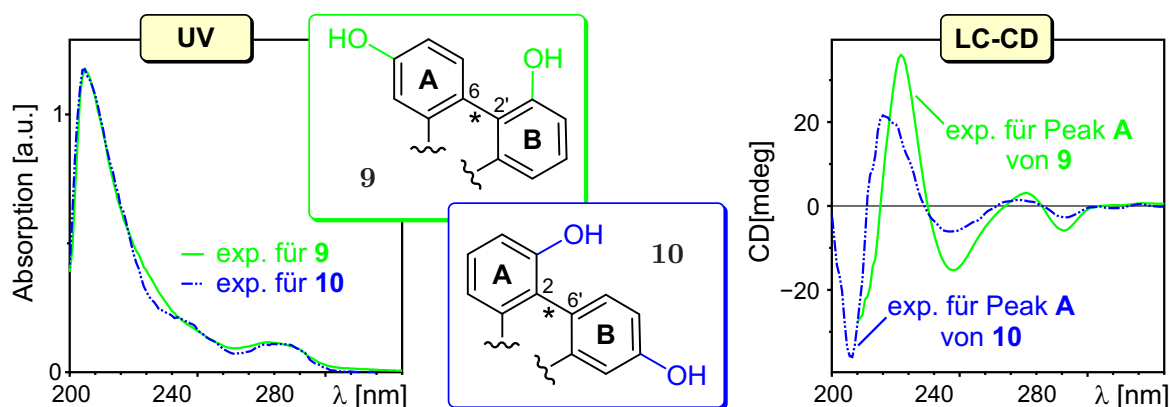


**Abbildung 4.8.** (a) Hybrid- und (b) Doppel-Hybridfunktionale zur Berechnung der Spektren von *M*-**9** ausgehend von Methode **III** im Vergleich mit den experimentellen UV- und CD-Spektren von Peak **A** von **9** (für B3LYP, CAM-B3LYP und B2PLYP  $\sigma = 0.20$  eV, für B3LYP  $0.22$  eV).

an, in Abb. 4.8b). Der Unterschied zu den mit dem SVP-Basissatz berechneten Kurven (magenta) war hauptsächlich in den Anregungsenergien zu erkennen. Für den kleineren *split-valence*-Basissatz war eine UV-Korrektur von 26 nm notwendig, wohingegen man mit dem *triple- $\zeta$* -Basissatz nur eine Rot-Verschiebung von 21 nm benötigte.

Allerdings stellte man dabei fest, dass die aus den TD-Untersuchungen abgeleiteten Zuordnungen der Atropisomere nicht den vormals veröffentlichten Absolutkonfigurationen von **9**<sup>[315]</sup> entsprachen. Der Grund dafür war, dass damals ein Online-UV-Spektrum verwendet worden war. Dieses besaß aber ein rot-verschobenes Absorptionsmaximum bei 220 nm, wohingegen das Maximum der Offline-UV-Messung bei 208 nm lag. Dadurch hatte sich entsprechend die UV-Korrektur von ehemals 38 nm<sup>[315]</sup> auf nun mit TD-B2PLYP benötigte 26 nm (mit SVP) bzw. 21 nm (mit TZVP) verringert. Damit einher ging im neuen Vergleich eine verbesserte Übereinstimmung sowohl der berechneten und experimentellen UV- als auch der CD-Spektren. In letzteren wurde dies besonders an den schwächeren Cotton-Effekten im Bereich von 270 bis 300 nm deutlich, welche in den alten Berechnungen beinahe gegenläufig zu den experimentellen Signalen gewesen waren. Der neue Vergleich, der nun auf einer korrekten UV-Messung basierte, führte daher zur Übereinstimmung der CD-Kurve des *M*-konfigurierten Enantiomers von **9** mit dem experimentellen CD-Spektrum von Peak **A**, wohingegen dem Atropisomer in Peak **B** die *M*-Konfiguration zugewiesen wurde. Genaue Erläuterungen zur umgekehrten Zuordnung und Berichtigung der absoluten Stereostrukturen der Atropisomere von Plagiocin E (**9**) sind in der Publikation [323] zu finden.

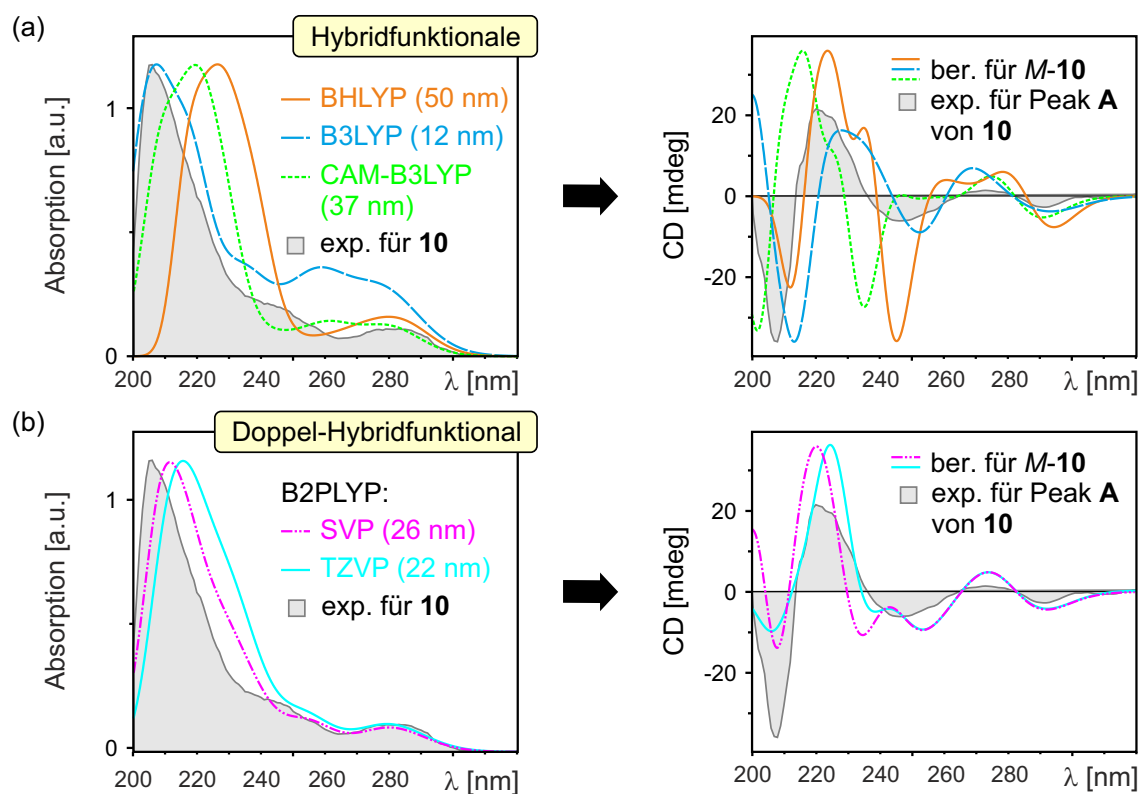
Plagiocin F (**10**) unterscheidet sich von Plagiocin E (**9**) nur im Substitutionsmuster der Hydroxygruppen des konfigurativ stabilen Biaryl-Fragments **A–B** (Abbildung 4.9). Beide Verbindungen besitzen außerdem nahezu identische experimentelle UV- und CD-Spektren (Abb. 4.9). Daher stellte sich die Frage, ob es gesonderter Rechnungen für **10**



**Abbildung 4.9.** Vergleich der Biaryl-Einheiten **A–B** von Plagiocin E (**9**) und Plagiocin F (**10**) (für die vollständigen Strukturen sei auf Abb. 4.4, S. 67, verwiesen), sowie experimentelle UV- und CD-Spektren von **9** und **10**.

überhaupt bedurfte. Bei einem rein experimentellen Vergleich zur Zuordnung von absoluten Stereostrukturen muss aber, um verlässliche Aussagen treffen zu können, gewährleistet sein, dass die Strukturen auch vergleichbare Übergangsdipolmomente besitzen. Da die Hydroxyfunktionen relativ zum restlichen Molekül jedoch veränderte Positionen einnahmen, war diese Bedingung nicht erfüllt. Somit erforderte die Absicherung der Absolutkonfigurationen der Enantiomere von Plagiochin F (**10**) quantenchemische Rechnungen.

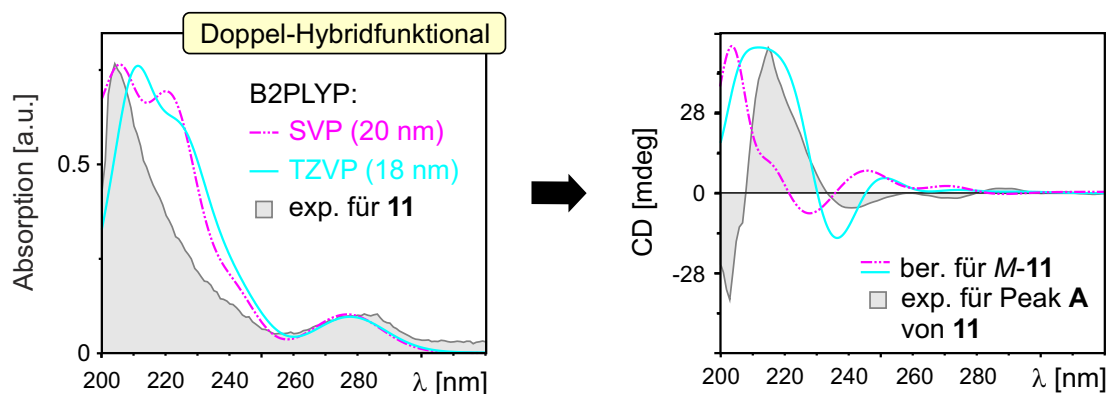
Für den 16-gliedrigen Makrocyclus Plagiochin F (**10**) wurde mit TD-DFT ein konsistenter Satz Spektren erhalten. Im Gegensatz zu den berechneten CD-Kurven für **9** entsprachen nun auch die mit TD-CAM-B3LYP für **10** simulierten CD-Spektren dem allgemeinen Trend innerhalb der Hybridfunktionale (Abbildung 4.10a). Die mit TD-B2PLYP/TZVP erhaltenen Kurven (Abb. 4.10b) zeigten hinsichtlich der relativen Energien und Intensitäten der UV- und CD-Signale wieder die beste Übereinstimmung mit den experimentellen Spektren. Die Untersuchungen auf dem TD-DFT-Niveau führten daher zu dem vorläufigen Ergebnis, dass für Plagiochin F (**10**) das Enantiomer des schneller eluierenden Peaks **A** die Struktur *M*-**10** besitzen sollte, und entsprechend Peak **B** die *P*-Konfiguration zuzuordnen war, wie auch zuvor bei Plagiochin E (**9**).



**Abbildung 4.10.** (a) Hybrid- und (b) Doppel-Hybridfunktionale zur Berechnung der Spektren von *M*-**10** ausgehend von Methode **III** im Vergleich mit dem experimentellen UV- und CD-Spektrum von Peak **A** von **10** (für B3LYP, CAM-B3LYP und B2PLYP  $\sigma = 0.24$  eV, für B3LYP 0.22 eV).

Während für die 16-gliedrigen Makrocyclen mit den TD-Methoden recht aussichtsreiche Ergebnisse erzielt wurden, erwiesen sich die 18-gliedrigen Vertreter Isoriccardin C (**11**) und Riccardin D (**12**) als Härtefall für TD-DFT. Bei diesen beiden Verbindungen konnten nur die UV-Spektren qualitativ korrekt wiedergegeben werden. Die relativ zum Experiment bestimmten UV-Korrekturen führten für die CD-Spektren jedoch nicht zu eindeutigen Ergebnissen. Insbesondere die relativen Intensitäten und die Vorzeichen der Rotationsstärken der schwächeren Cotton-Effekte im Wellenlängenbereich von 250 bis 300 nm wiesen starke Defizite auf. Erschwerend kam hinzu, dass für die pseudo-enantiomeren Konformere, *M*-**11a,b** bzw. *M*-**12a,b**, unabhängig vom gewählten TD-Ansatz und der zu Grunde liegenden Optimierungsmethode beinahe spiegelbildliche CD-Spektren mit sehr ähnlichen absoluten Rotationsstärken vorhergesagt wurden. Dies war insofern problematisch, als dass die beiden Konformere energetisch sehr nah beieinander lagen. Dadurch hatten bereits kleine Änderungen in den relativen Energien von **11** und **12**, wie zum Beispiel zwischen Methode **I** und Methode **III** (vgl. Tabelle 4.4 in Abschnitt 4.2.2) starke Auswirkungen auf die resultierenden Gesamtspektren.

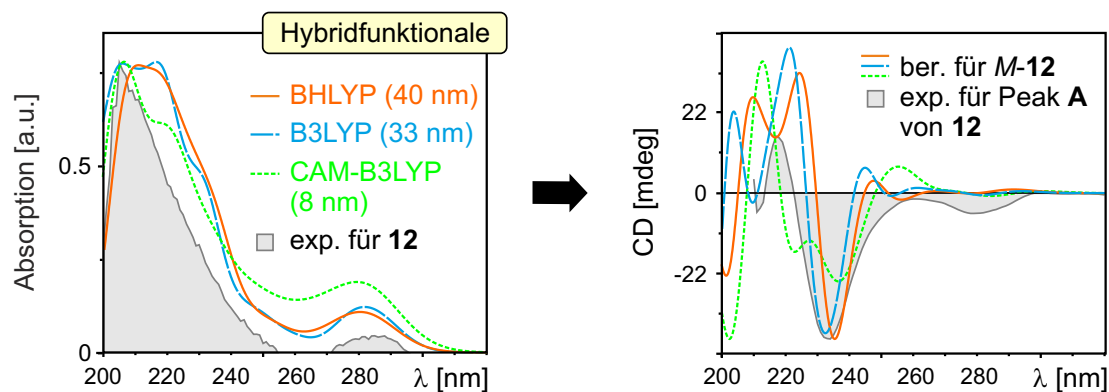
Besonders schwierig gestaltete sich die Interpretation der theoretischen spektroskopischen Daten von Isoriccardin C (**11**). Zum Beispiel war die TD-B3LYP basierte Zuordnung der Enantiomere (nicht extra abgebildet) davon abhängig, ob man Energien der B3LYP-Optimierung oder aber SCS-MP2-*single-point*-Energien verwendete, obwohl beide Wichtungen dasselbe Konformer als Minimum einstufen. Eine ähnliche Unstimmigkeit wurde in Abhängigkeit vom verwendeten Basissatz, SVP oder TZVP, in den B2PLYP-Rechnungen ausgehend von den MP2-Geometrien beobachtet und ist in Abbildung 4.11 gezeigt. Die inkonsistenten Daten führten dazu, dass für Isoriccardin C (**11**) auf TD-DFT-Niveau überhaupt keine Bestimmung der absoluten Konfiguration möglich war.



**Abbildung 4.11.** Unterschiedliche Zuordnung von Peak **A** von Isoriccardin C (**11**) bei Verwendung des Doppel-Hybridfunktional B2PLYP mit SVP- und TZVP-Basissatz ( $\sigma = 0.24$  eV).

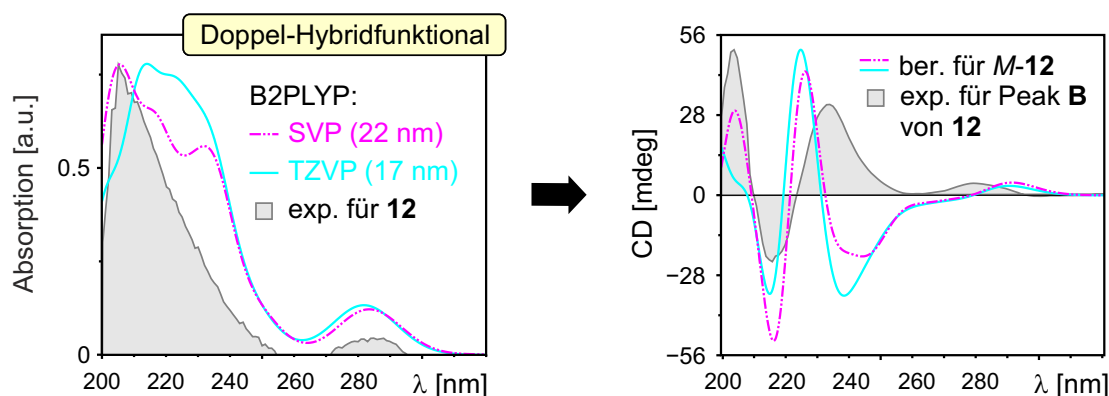
Für Riccardin D (**12**) schien der Fall zunächst klarer. Die drei Hybridfunktionale BHLYP, B3LYP und CAM-B3LYP führten in der Spektrenberechnung einstimmig zu

dem Ergebnis, dass die Verbindung des schneller eluierenden Peaks **A** *M*-konfiguriert sein sollte und die Struktur von Peak **B** demnach die *P*-Konfiguration besitzen müsste (Abbildung 4.12).



**Abbildung 4.12.** Für *M*-**12** ausgehend von Methode **III** mit den Hybridfunktionalen berechnete Kurven im Vergleich mit den experimentellen UV- und CD-Spektren von Peak **A** von **12** (für B3LYP und CAM-B3LYP  $\sigma = 0.20$  eV, für BHLYP 0.24 eV).

Allerdings kam man mit dem Doppel-Hybridansatz B2PLYP, welcher vorher für die Verbindungen Plagiochin E (**9**) und F (**10**) die besten Ergebnisse geliefert hatte, unabhängig vom verwendeten Basissatz zu der Schlussfolgerung, dass die Zuordnung genau umgekehrt wie mit den Hybridfunktionalen sein sollte (Abb. 4.13). Diese Annahme war, da die relativen Energien der CD-Signale nicht wirklich gut mit den experimentellen Werten zusammenfielen, vor allem auf die relativen Intensitäten der Cotton-Effekte im Gesamtverlauf der Kurven gestützt. Schlussendlich konnte aber auch für Riccardin D (**12**) mit TD-DFT keine eindeutige Aussage getroffen werden.



**Abbildung 4.13.** Für *M*-**12** ausgehend von Methode **III** mit dem Doppel-Hybridfunktional berechnete Kurven im Vergleich mit den experimentellen UV- und CD-Spektren von Peak **B** von **12** ( $\sigma = 0.20$  eV).

Während die eigenen Untersuchungen noch im Gange waren, publizierten Lou *et al.* im Jahre 2011 TD-DFT-basierte Zuordnungen der Absolutkonfigurationen der 18-gliedrigen

Makrocyclen Isoriccardin C (**11**) und Riccardin D (**12**) unter Verwendung des Standard-B3LYP-Ansatzes.<sup>[322]</sup> Die Rechnungen wiesen jedoch mehrere Schwachpunkte auf. Die Anzahl von 20 Anregungen war deutlich geringer als in den eigenen Rechnungen auf demselben Niveau (es waren hier 50 notwendig!). Allerdings war auch nur der experimentelle Spektralbereich von 350 bis 225 nm betrachtet worden. Dies schien jedoch nicht von Vorteil, da aus den hier vorliegenden experimentellen Spektren erkennbar war, dass die intensivsten CD-Absorptionen der beiden Verbindungen erst im Bereich unter 225 nm auftraten. Hinzu kam, dass der verwendete UV-Shift nicht nachvollziehbar war. Folglich waren die von Lou *et al.* durchgeführten Bestimmungen der absoluten Stereostrukturen von **11** und **12** als zweifelhaft anzusehen.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass TD-DFT für die makrocyclischen Bisbibenzyle **9–12** ungeeignet ist. Eine Analyse der an den angeregten Zuständen beteiligten Grenzorbitale (*frontier molecular orbital* = FMO) lieferte die Gründe dafür: Das HOMO und das LUMO waren in allen Verbindungen unabhängig vom verwendeten TD-Ansatz räumlich voneinander getrennt. In Abbildung 4.14 ist dies für **9**, **11** und **12** anhand der Rechnungen mit TD-B2PLYP/TZVP gezeigt. In Isoriccardin C (**11**) und Riccardin D (**12**) war die Trennung am deutlichsten. Das HOMO war hauptsächlich am Ring **D** der

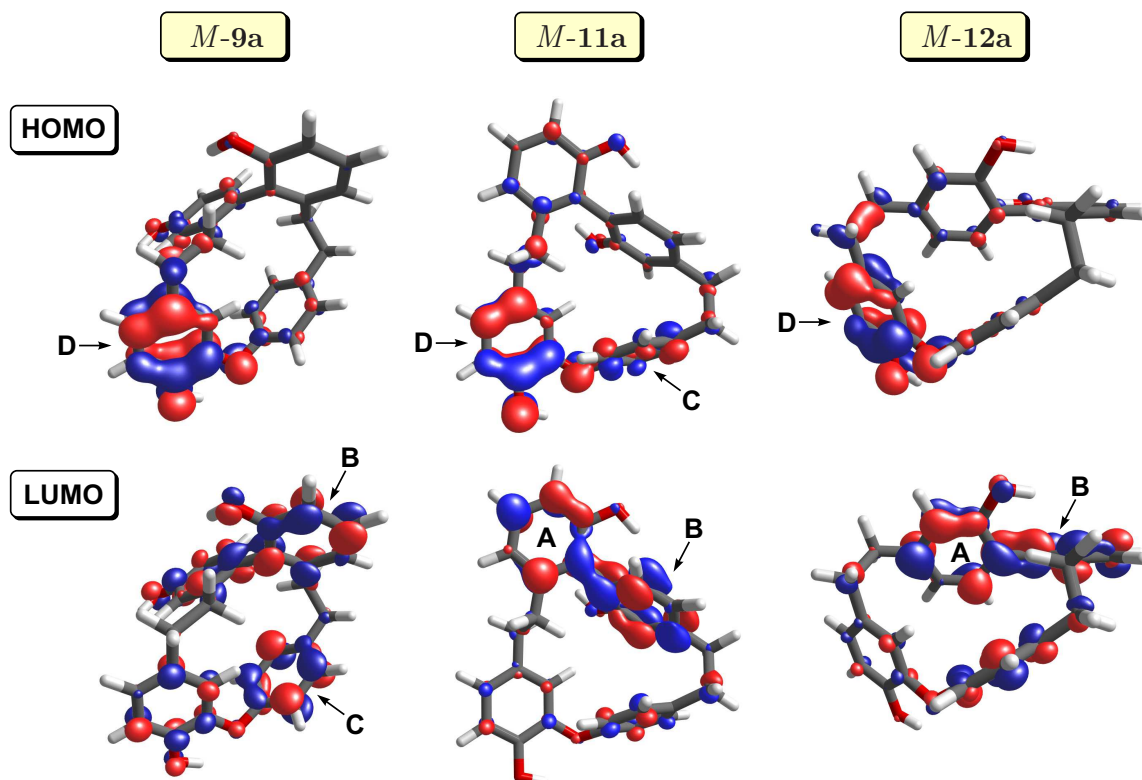
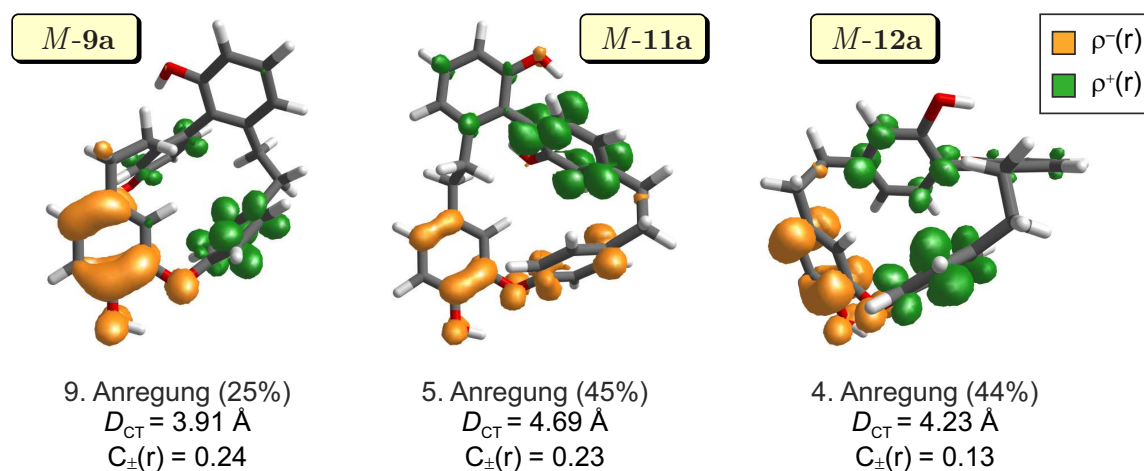


Abbildung 4.14. Grenzorbitale der *M*-konfigurierten Minima von Plagiochin E (**9a**), Isoriccardin C (**11a**) und Riccardin D (**12a**), berechnet mit TD-B2PLYP/TZVP//III (Isokonturwert = 0.032).



Biarylethereinheit lokalisiert, wohingegen sich das LUMO vorrangig an den Ringen **A** und **B** der Biarylachse befand. Für den Plagiochin-Typ, exemplarisch für Plagiochin E (**9**) dargestellt, existierten hingegen noch leichte Berührungspunkte, da das LUMO beinahe über den ganzen Makrocyclus verteilt war. Dies bedeutete letztlich, dass eine elektronische Anregung vom HOMO ins LUMO in den Bisbibenzylen mit einem mehr oder weniger weitreichenden Ladungstransfer (*charge transfer*, CT) durch den Raum verbunden war. Solche intramolekularen *long-range*-CT-Übergänge sind bereits aus Studien an Biphenylophanen bekannt,<sup>[327]</sup> welche eine strukturelle Ähnlichkeit mit den Bisbibenzylen aufweisen.

Die Elektronendichte-Differenzen (EDD, definiert als  $\Delta\rho = \rho^{ES} - \rho^{GS}$ ) der Anregungen mit Hauptanteilen aus dem HOMO–LUMO-Übergang bekräftigten die auf die Grenzorbitale gestützte Vermutung. In Abbildung 4.15 sind exemplarisch die mit TD-B2PLYP/TZVP ausgehend von Methode **III** berechneten EDD der energetisch niedrigsten elektronischen Übergänge mit einem signifikanten HOMO–LUMO-Anteil für die *M*-konfigurierten Minima von Plagiochin E (*M*-**9a**), Isoriccardin C (*M*-**11a**) und Riccardin D (*M*-**12a**) gezeigt. In der EDD-Darstellung wird die Trennung der Bereiche, in denen die Elektronendichte  $\rho(r)$  bei der Anregung abnimmt ( $\rho^-(r)$ , orange) oder ansteigt ( $\rho^+(r)$ , grün), besonders gut sichtbar.



**Abbildung 4.15.** EDD-Plots der Anregungen von *M*-**9a**, *M*-**11a** und *M*-**12a** mit Hauptanteilen des HOMO–LUMO-Übergangs (Isokonturwert = 0.002), berechnet mit TD-B2PLYP/TZVP//**III**, sowie Distanz  $D_{CT}$  der Schwerpunkte der sinkenden ( $\rho^-(r)$ ) und steigenden ( $\rho^+(r)$ ) Elektronendichten und Überlapp der Ladungsentroide  $C_{\pm}(r)$ .<sup>[280]</sup>

Neben der visuellen EDD-Analyse gibt es mittlerweile auch quantitative Ansätze zur Beurteilung von elektronischen Übergängen. Ein derartiges Konzept stellten Tozer *et al.* 2008 mit dem Orbitalüberlapp  $\Lambda$  vor, welcher der auf 1 normierten ( $0 \leq \Lambda \leq 1$ ) Überlagerung aller besetzten und virtuellen Orbitale entspricht, die zu einer Anregung beitragen.<sup>[264]</sup> Studien zeigen, dass gegen 1 gehende  $\Lambda$ -Werte bei lokalen (*short-range*-)Anregungen auftreten, wohingegen für *long-range*-Elektronenverschiebungen kleine  $\Lambda$ -

Werte resultieren,<sup>[264,277–279]</sup> sodass der Überlapp  $\Lambda$  bei der Identifizierung von weitreichenden CT- oder Rydberg-Übergängen anwendbar ist. Tozer *et al.* stellten zudem fest, dass kleine  $\Lambda$ -Werte innerhalb von TD-Methoden mit signifikanten Fehlern in der Anregungsberechnung korrelieren ( $\Lambda < 0.4$  für TD-PBE,  $\Lambda < 0.3$  für TD-B3LYP) und dass für andere GGA- und Hybridfunktionale ein analoges Verhalten zu erwarten ist.<sup>[264,277,278]</sup>

Weil die benötigte Software für die  $\Lambda$ -Diagnostik im Rahmen dieser Arbeit nicht verfügbar war, wählte man einen ähnlichen Ansatz von Le Bahers, Adamo und Ciofini, welcher auf dem Abstand  $D_{CT}$  der Schwerpunkte der zu- und abnehmenden Elektronendichten  $\rho^-(r)$  und  $\rho^+(r)$  basiert.<sup>[280,281]</sup> Außerdem beinhalten die Arbeiten ebenfalls einen auf 1 normierten Überlapp  $C_+(r)/C_-(r)$  (fortan mit  $C_{\pm}(r)$  abgekürzt), der sich – anders als  $\Lambda$  – aus der Überschneidung eines positiven und eines negativen Ladungscentroiden  $C_+(r)$  und  $C_-(r)$  ergibt.<sup>[280]</sup> Letztere berechnet man wiederum aus den zu- und abnehmenden Elektronendichten einer Anregung.

Die Kombination von  $D_{CT}$  und  $C_{\pm}(r)$  ermöglicht ähnlich dem  $\Lambda$ -Ansatz die Unterscheidung zwischen *short-* und *long-range*-Übergängen.<sup>[280]</sup> Dabei ist von Vorteil, dass alle Parameter über das kostenfreie Programm DctViaCube<sup>[282]</sup> zugänglich sind, und dass die Analyse für Elektronendichten im cube-Dateiformat aus beliebigen quantenchemischen Programmen möglich ist. Nachteilig ist jedoch, dass Le Bahers *et al.* in ihren Studien selbst keine Schwellenwerte für  $C_{\pm}(r)$  in Bezug auf verschiedene Funktionalgruppen ermittelt haben. Unter der Annahme, dass die Berechnung des Überlapps der beteiligten Orbitale ( $\Lambda$ ) und der sich ändernden Elektronendichten ( $C_{\pm}(r)$ ) Werte in vergleichbaren Größenordnungen liefern, zumal beide auf 1 normierte Größen darstellen, werden nachfolgend die  $\Lambda$ -Schwellenwerte von Tozer *et al.* als Anhaltspunkt für die  $C_{\pm}(r)$ -Einschätzung der Zuverlässigkeit der einzelnen TD-DFT-Methoden herangezogen.

Im Folgenden untersuchte man also die kritischen Anregungen der Bisbibenzyle mit Hilfe der  $D_{CT}$ - und  $C_{\pm}(r)$ -Diagnostik. Die erhaltenen Werte für Plagiochin E (**9**), Isoriccardin C (**11**) und Riccardin D (**12**) sind in Tabelle 4.5 für die mit TD-DFT bestimmten Übergänge mit höchstem HOMO–LUMO-Anteil aufgeführt. Die entsprechenden EDD-Plots der mit TD-B3LYP, TD-BHLYP und TD-CAM-B3LYP berechneten HOMO–LUMO-Übergänge sind nicht extra abgebildet, da sie denen der TD-B2PLYP-Rechnungen aus Abb. 4.15 gleichen. Die Distanzen  $D_{CT}$  der elektronischen Verschiebungen fielen in allen drei Verbindungen hinsichtlich der Größenordnung immer ungefähr mit der Entfernung der jeweiligen Arylringe zusammen (vgl. Werte in Tabelle 4.2), sodass hier offenbar ein Ladungstransfer durch den Raum stattfand. Die verhältnismäßig kleinen Werte des Überlapps  $C_{\pm}(r)$  stützten diese Aussage. Insbesondere die B3LYP-Anregungsenergien waren gerade deshalb aber auch alle als unzuverlässig einzustufen. Die für B3LYP erhaltenen  $C_{\pm}(r)$ -Werte waren mit 0.07 für **11** und **12** bzw.

0.08 für **9** nämlich sehr gering und lagen weit unterhalb des von Tozer *et al.* ermittelten Verlässlichkeitslimits ( $\Lambda > 0.3$ ). B3LYP war zudem das einzige Funktional, welches die HOMO–LUMO-Anregung gleich an erster Stelle vorhersagte.

Nun wird in der *linear-response*-TD-DFT die nicht-lokale elektrostatische Wechselwirkung der positiven und negativen Ladung eines *long-range*-CT-Zustands über das HF-Austausch-Potenzial eingebracht.<sup>[269,270]</sup> Fehlt der HF-Term (wie in lokalen Dichtefunktionalen) oder ist dessen Anteil eher niedrig (z. B. in B3LYP), so wird die nicht-lokale Natur einer *long-range*-CT-Wechselwirkung gar nicht erfasst oder aber falsch berechnet. TD-DFT unterschätzt dann die Energie der *long-range*-CT-Anregung, was durch den Einsatz von Hybridfunktionalen mit vermehrtem HF-Austausch teilweise korrigiert werden kann. So beobachtete man auch in den eigenen Rechnungen mit relativ zu B3LYP erhöhten HF-Anteilen (BHLYP, CAM-B3LYP und B2PLYP) einen Anstieg der Energie der HOMO–LUMO-Anregung und dass ebendiese nicht mehr an erster Position auftrat. Die BHLYP-Ergebnisse lagen bezüglich der  $D_{CT}$ - und der  $C_{\pm}^+(r)$ -Werte sowie der HOMO–LUMO-Beiträge stets im Mittelfeld des TD-Vergleichs und zeigten zudem die größten Blau-Verschiebungen der Anregungsenergien. Allerdings wurde auch hier kein Überlapp größer als 0.16 gefunden, sodass auch dieses Hybridfunktional noch deutlich unterhalb des Verlässlichkeitslimits von 0.3 lag und als ungeeignet eingestuft wurde.

**Tabelle 4.5.** Vertikale Übergänge mit HOMO–LUMO-Hauptkonfiguration der Minima von Plagiochin E (**9**), Isoriccardin C (**11**) und Riccardin D (**12**) aus Methode **III**.

Struktur	Funktional <sup>a</sup>	Anregung	$\lambda$ [nm]	Anteil [%]	$D_{CT}$ [Å]	$C_{\pm}(r)$ (normiert auf 1)
<i>M-9a</i>	BHLYP	10	199.72	41	4.14	0.16
	B3LYP	1	268.61	77	4.31	0.08
	CAM-B3LYP	9	204.45	12	3.73	0.18
	B2PLYP	9	226.80	25	3.91	0.24
<i>M-11a</i>	BHLYP	9	204.12	65	5.38	0.08
	B3LYP	1	275.61	94	5.76	0.07
	CAM-B3LYP	9	205.47	48	4.18	0.37
	B2PLYP	5	231.90	45	4.69	0.23
<i>M-12a</i>	BHLYP	7	212.46	65	4.76	0.11
	B3LYP	1	285.59	94	5.37	0.07
	CAM-B3LYP	6	216.32	50	4.26	0.14
	B2PLYP	4	247.30	44	4.23	0.13

<sup>a</sup> Basissatz: 6-31G\* für Hybridfunktionale, TZVP für B2PLYP.

Die Funktionale CAM-B3LYP und B2PLYP führten zu vergleichsweise größeren Überschneidungen  $C_{\pm}(r)$  in den elektronischen Übergängen, welche zugleich mit kleineren Werten von  $D_{\text{CT}}$ , verglichen mit B3LYP und BHLYP, einhergingen. Zusätzlich sank der HOMO–LUMO-Anteil in den Anregungen relativ zu B3LYP. Mit CAM-B3LYP und B2PLYP wurden nun für Plagiochin E (**9**) 12% bzw. 25% anstelle von 77% erhalten. Für Isoriccardin C (**11**) und Riccardin D (**12**) lag der Anteil nun bei 44–50% im Vergleich zu vormals 94%. Die *long-range*- bzw. störungs-theoretische Korrektur lieferte allem Anschein nach eine ausgewogenere Einschätzung der angeregten Zustände.

Da gemäß Tozer *et al.* im Fall von CAM-B3LYP niedrige  $\Lambda$ -Werte aber nicht mehr direkt mit fehlerhaften Anregungsenergien in Zusammenhang stehen,<sup>[279]</sup> sollte anhand der  $C_{\pm}(r)$ -Werte entsprechend auch keine Aussage über die Verlässlichkeit der Berechnung der CT-Zustände mit diesem Funktional getroffen werden. Ebenso fanden sich für das B2PLYP in der Literatur keine Untersuchungen dazu, welche Schwellenwerte für die Überlapp-Diagnostik anzuwenden seien, um die mit B2PLYP berechneten *long-range*-Anregungen als zuverlässig einzustufen.

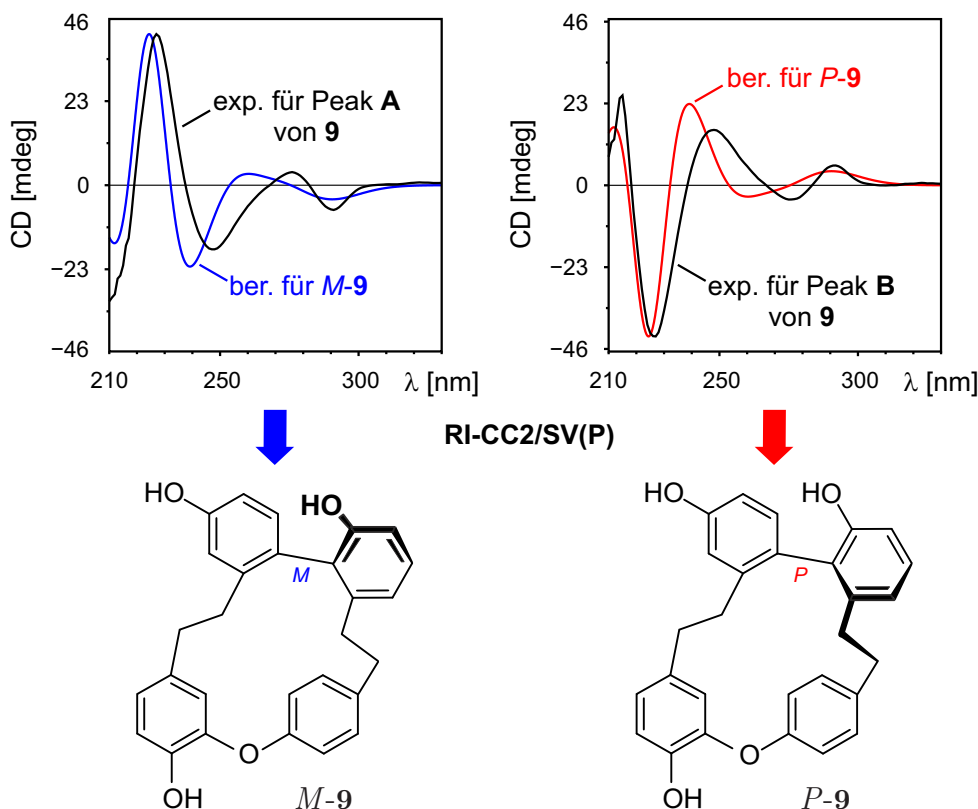
Anhand der berechneten Werte von  $C_{\pm}(r)$  und  $D_{\text{CT}}$  wurde somit lediglich für zwei Funktionale eine Einschätzung der Energien, in allen Fällen aber ein Einblick in die Ausprägung der *long-range*-CT-Zustände, gewonnen. Eine Aussage über die Qualität der Oszillator- und der Rotationsstärken, und vor allem die Vorzeichen letzterer, war jedoch nicht möglich. Hierzu finden sich auch in der Literatur bislang keine Benchmark-Studien. Um Klarheit über die tatsächliche energetische Lage und vor allem die Absorptionseigenschaften der angeregten Zustände der Bisbibenzyle zu erlangen, musste man also Rechnungen mit einer Methode durchführen, mit der Elektronenkorrelationseffekte, wie Ladungsverschiebungen durch den Raum, auch wirklich berechnet werden können.

#### 4.2.4 Coupled-Cluster-Ergebnisse

Die widersprüchlichen Ergebnisse der TD-DFT-Rechnungen und die deutlichen Hinweise auf *long-range*-CT-Übergänge führten zu dem Schluss, dass die Coupled-Cluster-Theorie (CC) am ehesten eine verbesserte Beschreibung der angeregten Zustände der Bisbibenzyle liefern sollte. Die von Hättig und Weigend entwickelte *approximate-coupled-cluster-singles-and-doubles*-Methode RI-CC2 schien für diesen Zweck am besten geeignet, da in dieser CC-Variante die RI-Näherung verfügbar ist. Letztere ermöglicht die Durchführung von CC-Rechnungen auch für doppelt bis dreimal so große molekulare Systeme wie mit herkömmlichen CC-Ansätzen.<sup>[148]</sup> Der RI-CC2-Ansatz wurde auf die MP2-optimierten Strukturen angewandt, wobei der Rechenaufwand durch Verwendung des SV(P)-Basissatzes möglichst gering gehalten wurde. Letzteres war möglich, da quantenchemischen Studien der UV/vis-Absorptionen von Pyranoanthocyaninen<sup>[328]</sup> und des Cicular dichroismus [4+4]-photo-dimerisierter Anthracene<sup>[329]</sup> gezeigt hatten, dass eine größere Anzahl Basisfunktionen lediglich die RI-CC2-Energien der Hauptanregungen, nicht aber die Oszillator- und Rotationsstärken beeinflusste.

Mit RI-CC2 reichten nun bereits 20 elektronische Übergänge zur vollständigen Wiedergabe der experimentellen Absorptionsbereiche von **9**–**12** aus. Das ließ neben der bereits identifizierten CT-Problematik rückwirkend darauf schließen, dass auch noch einige der 50 mit TD-DFT notwendigen elektronischen TD-Übergänge als *ghost states*<sup>[94,170,263,264]</sup> erachtet werden mussten. Schlussendlich waren bei den Bisbibenzolen also nicht nur einzelne *long-range*-CT-Übergänge kritisch zu werten, sondern die berechneten Anregungen waren insgesamt als unsicher einzustufen. Die zusätzliche *ghost-state*-Problematik stellte vor allem die erhaltenen Intensitäten der UV-Banden und insbesondere die Vorzeichen der CD-Absorptionen aus den TD-Rechnungen in Frage.

Um die RI-CC2-Ergebnisse mit den Resultaten der TD-Methoden und natürlich den experimentellen Daten zu vergleichen, unterzog man die berechneten Einzelspektren einer Boltzmann-Wichtung basierend auf den MP2/6-31G\*-Energien. Als erstes wurden die Rechnungen für Plagiochin E (**9**) ausgewertet. Die mit Coupled-Cluster simulierte UV-Kurve benötigte bei einer spektralen Bandbreite  $\sigma$  von 0.28 eV eine UV-Korrektur von 27 nm relativ zum experimentellen Spektrum. Das Wertepaar war mit der *Similarity*-Funktion von SpecDis für den Wellenlängenbereich von 210 bis 330 nm berechnet worden und führte zur Übereinstimmung der für die Atropisomere *M*-**9** und *P*-**9** berechneten CD-Kurven mit den gemessenen CD-Spektren von Peak **A** bzw. **B** (Abbildung 4.16). Damit bestätigten die RI-CC2/SV(P)-Ergebnisse die Absolutkonfigurationen, die man bereits in Abschnitt 4.2.3 mit TD-B2PLYP/TZVP für die Enantiomere von **9** abgeleitet hatte. Auch bedeutete dies, dass die RI-CC2-Rechnungen die vormals getroffene Zuordnung der Stereostrukturen von **9**,<sup>[315]</sup> welche letztlich auf einen falschen UV-Shift, in Folge einer fehlerhaften UV-Messung, zurückgeführt werden musste, revidierten.



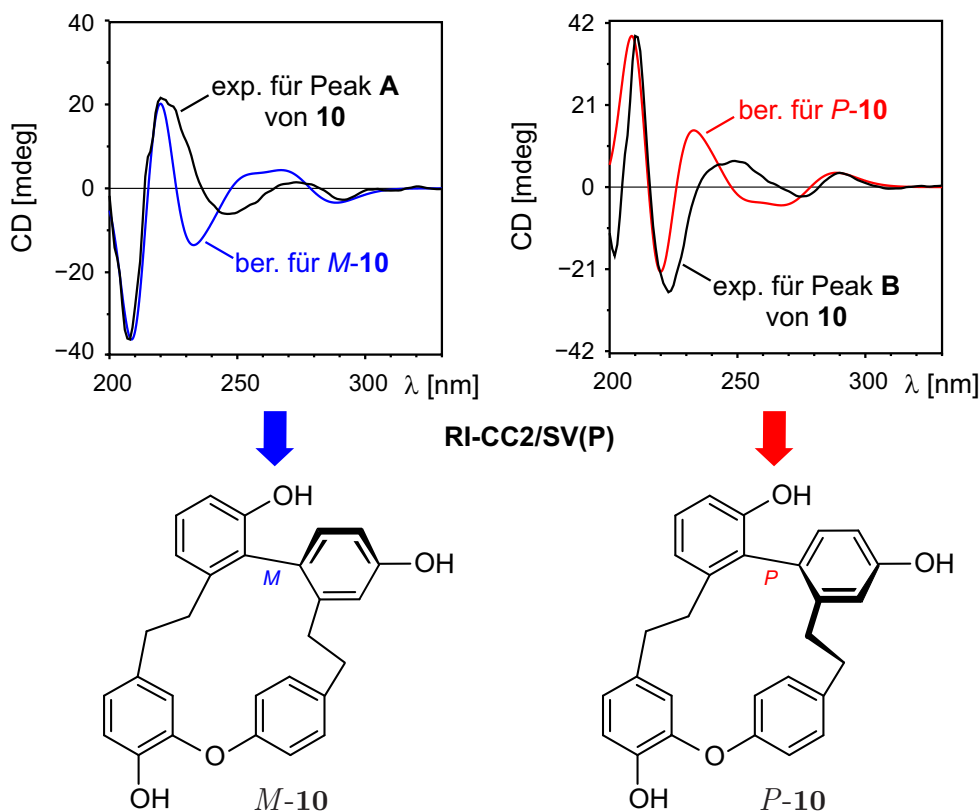
**Abbildung 4.16.** Finale Zuordnung der Absolutkonfigurationen der Atropisomere von Plagiochin E (**9**) durch Vergleich der experimentellen und mit RI-CC2/SV(P) berechneten CD-Kurven (Shift = 27 nm,  $\sigma = 0.28$  eV).

Die in Tabelle 4.6 aufgeführten *Similarity*-Werte  $\sum fg$ ,  $\sum fg_{enant}$  sowie die daraus resultierenden Enantiodifferenzierungs-Indices ( $\Delta_{ESI}$ ) bekräftigten zusätzlich die RI-CC2-Ergebnisse für Plagiochin E (**9**). Dabei waren vor allem die  $\Delta_{ESI}$ -Werte als quantitative Bestätigung für die Zuordnungen von Peak **A** von **9** mit 70.4% und von Peak **B** mit 69.4% wichtig, um die Revision der absoluten Stereostrukturen zu untermauern.

**Tabelle 4.6.** *Similarity*- und  $\Delta_{ESI}$ -Werte der Vergleiche der experimentellen Online-Messungen von Plagiochin E (**9**) mit den RI-CC2/SV(P)-Daten (210–330 nm).

Spektrum	in [%]	Peak <b>A</b> mit <i>P</i> - <b>9</b>	Peak <b>B</b> mit <i>M</i> - <b>9</b>
UV	<i>S</i>		95.00
CD	$\sum fg$	74.80	74.81
	$\sum fg_{enant}$	4.40	5.45
	$\Delta_{ESI}$	<b>70.40</b>	<b>69.36</b>

Gleichermaßen ergab sich für Plagiochin F (**10**) aus dem Vergleich der spektroskopischen Daten der RI-CC2-Rechnungen und der CD-Messungen, dass auch hier das *M*-Enantiomer als die schneller eluierende Verbindung (Peak **A**) und das *P*-Enantiomer als die Verbindung mit einer größeren Retentionszeit (Peak **B**) zuzuordnen war (Abbildung 4.17). Die mit SpecDis bestimmte UV-Korrektur betrug unter Verwendung eines  $\sigma$ -Werts von 0.26 eV für Plagiochin F 22 nm, wobei diese Idealkombination aus Shift und Bandbreite in einem ähnlichem Bereich lag wie für Plagiochin E (**9**).



**Abbildung 4.17.** Bestimmung der absoluten Konfigurationen der Enantiomere von Plagiochin F (**10**) durch Vergleich der LC-CD-Spektren mit den CD-Kurven der RI-CC2/SV(P)-Rechnungen (UV-Shift = 22 nm,  $\sigma = 0.26$  eV).

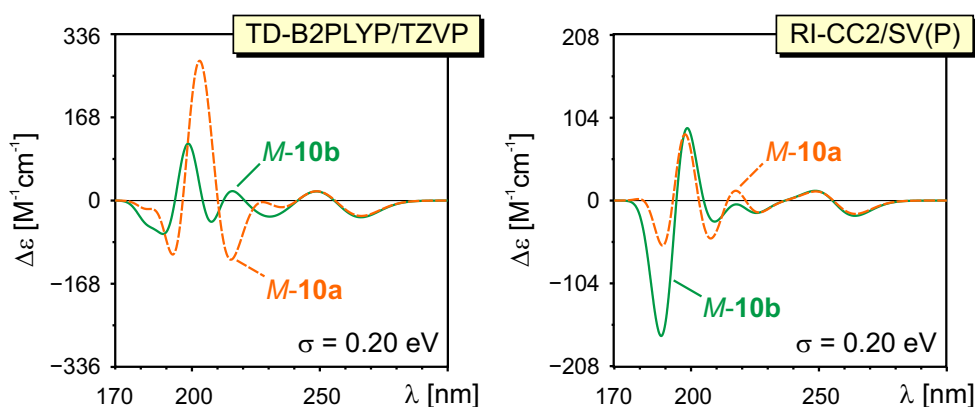
Ebenso fielen die *Similarity*-Vergleiche der CD-Spektren für Plagiochin F (**10**) und Plagiochin E (**9**) mit  $\sum fg$ -Werten von rund 75% sehr ähnlich aus (vgl. Tabellen 4.6 und 4.7). Die  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte sanken beim Plagiochin F (**10**) aber etwas stärker ab als bei Plagiochin E (**9**). Für Peak **A** von **10** kam man nur noch auf 63.8% und für Peak **B** auf 68.3%, weil die Übereinstimmungen  $\sum fg_{\text{enant}}$  mit den jeweils gegenläufigen Kurven für **10** recht hohe Werte von 12.21% für Peak **A** bzw. 8.90% Peak **B** erreichten (Tabelle 4.7). Der quantitative Vergleich von **10** bezieht sich dabei auch auf den Spektralbereich von 210 nm bis 330 nm. Dadurch war eine direkte Vergleichbarkeit mit den für **9** bestimmten Werten gegeben. Außerdem umging man das Problem, dass die experimentellen Daten von **10** unterhalb von 210 nm nicht mehr komplett spiegelbildlich waren. Letzteres be-

ruhte vermutlich auf einer Messungenauigkeit. Da man für die Bisbibenzyle aber „nur“ Enantiomere unterscheiden musste, waren die  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte trotzdem noch groß genug, um für die Bestimmung der Absolutkonfigurationen verlässlich zu sein.

**Tabelle 4.7.** *Similarity*- und  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte der Vergleiche der experimentellen Spektren von Plagiochin F (**10**) mit den RI-CC2/SV(P)-Kurven (210–330 nm).

Spektrum	in [%]	Peak A mit <i>P</i> - <b>10</b>	Peak B mit <i>M</i> - <b>10</b>
UV	<i>S</i>		97.00
CD	$\sum fg$	76.05	77.25
	$\sum fg_{\text{enant}}$	12.21	8.90
	$\Delta_{\text{ESI}}$	<b>63.84</b>	<b>68.35</b>

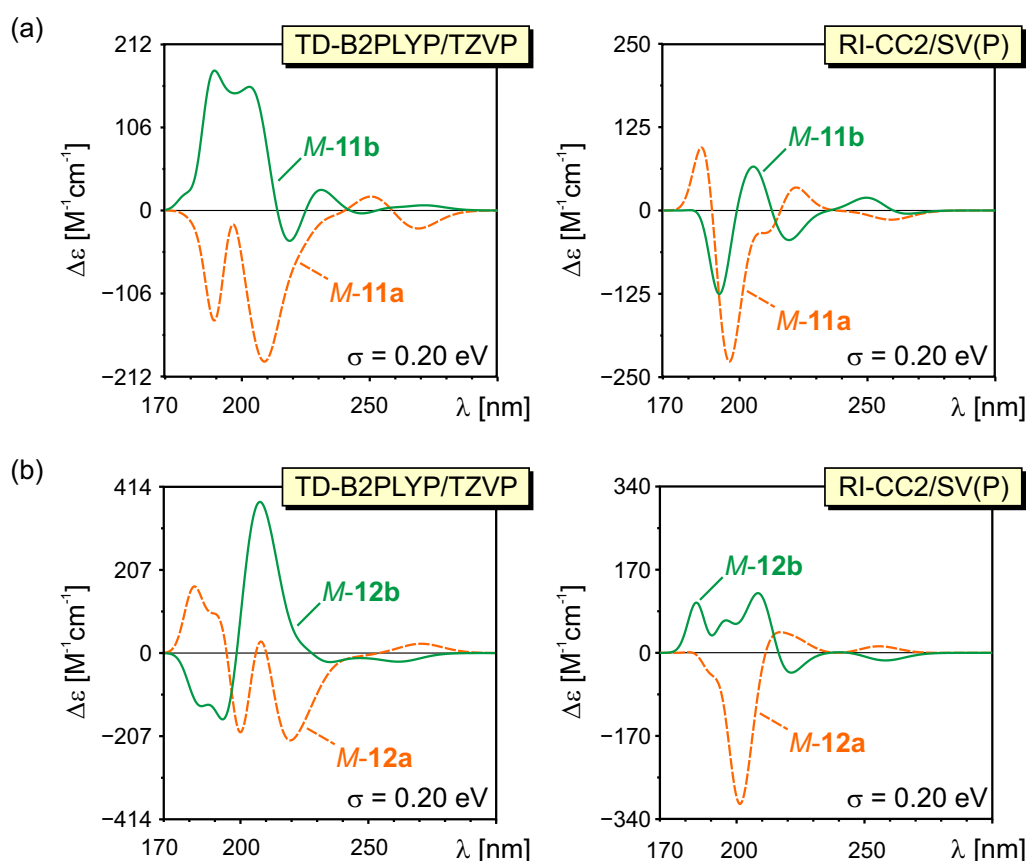
Trotz der gleichen Gesamtaussage von RI-CC2 und B2PLYP hinsichtlich der Zuordnungen der absoluten Stereostrukturen der 16-gliedrigen Makrocyclen war in den TD-DFT-Rechnungen etwas Ungewöhnliches aufgefallen. Für Konformere, die eine identische Ringkonformation besaßen, sich aber in der Ausrichtung des peripheren H-Atoms der *para*-Hydroxyfunktion an Ring **A** in Plagiochin E (**9**) bzw. Ring **B** in Plagiochin F (**10**) unterschieden, wurden verschiedene CD-Spektren erhalten. Dies war recht unerwartet, da von einer solch kleinen Änderung kein so drastischer Einfluss auf die Eigenschaften des Chromophors bei elektronischer Anregung auftreten sollte. Als Referenz zog man daher die entsprechenden RI-CC2-Einzelspektren heran. Für die Konformere *M*-**10a,b** von Plagiochin F sind die RI-CC2-Kurven in Abbildung 4.18 den B2PLYP-Einzelspektren gegenübergestellt. RI-CC2 bestätigt hierbei die Annahme, dass der Einfluss der Orientierung des H-Atoms auf die CD-Spektren minimal ist. Die Unterschiede der Kurven der Konformere *M*-**10a,b** innerhalb von B2PLYP deuten folglich bereits auf Probleme in der TD-Methode hin, die wohl, bedingt durch eine Fehlerkompensation in den Gesamtspektren, trotzdem zum richtigen Ergebnis führen.



**Abbildung 4.18.** Vergleich der für die Konformere *M*-**10a,b** mit B2PLYP und RI-CC2 erhaltenen CD-Spektren ( $\Delta\varepsilon$ -Werte sind unskaliert).



Infolgedessen wurde der Vergleich der Einzelspektren aus den RI-CC2- und B2PLYP-Rechnungen auch für die 18-gliedrigen Makrocyclen durchgeführt. Hier stellte sich die Frage, ob mit RI-CC2 immer noch annähernd spiegelbildliche Spektren für die pseudoenantiomeren Konformere *M-11a,b* von Isoriccardin C und *M-12a,b* von Riccardin D vorhergesagt würden, welche eine Zuordnung auf dem TD-Niveau bislang unmöglich gemacht hatten. Hierbei stellte man für beide Verbindungen drastische Veränderungen von TD-DFT zu RI-CC2 fest, welche vor allem die relativen Intensitäten der intensiven CD-Signale zwischen 190 und 230 nm betrafen (Abbildung 4.19).

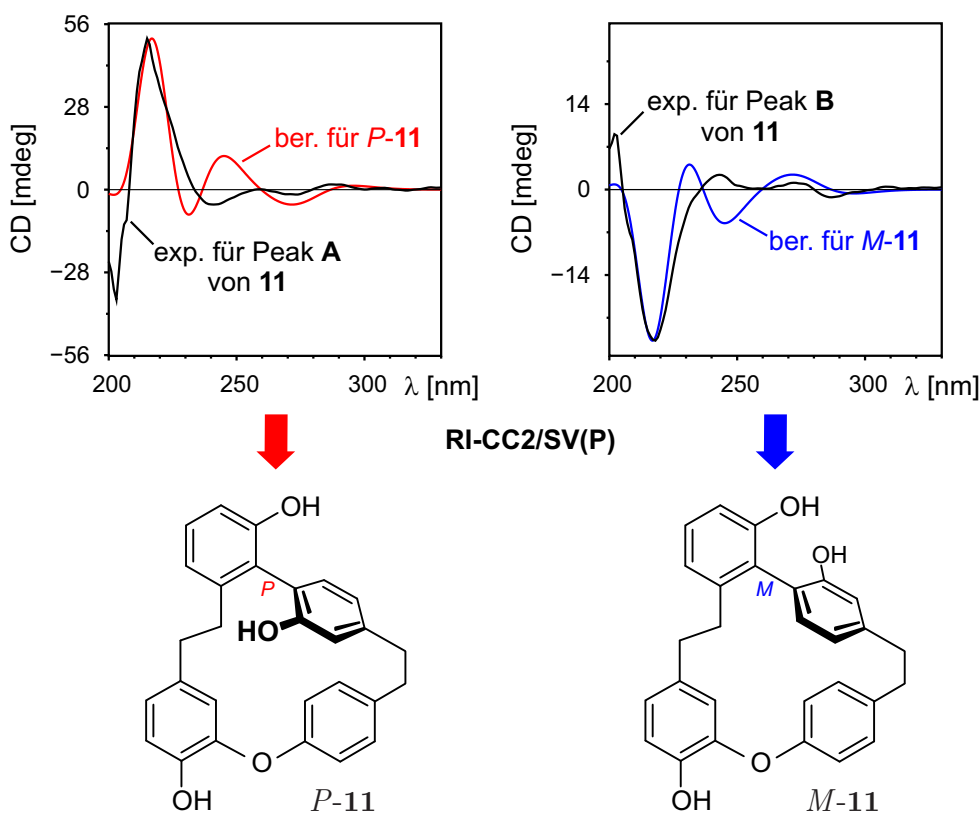


**Abbildung 4.19.** Vergleich der mit B2PLYP und RI-CC2 berechneten CD-Spektren der Konformere (a) *M-11a,b* von Isoriccardin C und (b) *M-12a,b* von Riccardin D ( $\Delta\epsilon$ -Werte sind unskaliert).

Im Fall von Isoriccardin C fanden sich nun mit RI-CC2 für *M-11a,b* verhältnismäßig ähnliche Kurvenverläufe (Abb. 4.19a, rechts), was in Folge einer Boltzmann-statistischen Wichtung nun trotz der nah beieinander liegenden Energien der zwei Konformere ein eindeutiges Ergebnis liefern sollte. Hinzu kam, dass die mit RI-CC2 berechneten Einzelspektren nun unterschiedliche Rotationsstärken aufwiesen, sodass es – anders als bei den B2PLYP-Kurven – nun ein Konformer (*M-11a*) gab, welches die Gesamt-CD-Effekte dominierte. Für Riccardin D (Abb. 4.19b) zeigte sich hingegen, dass die Spektren der Konformere *M-12a,b* auch in den RI-CC2-Rechnungen noch über den vollständigen Absorptionsbereich hinweg gegenläufige Vorzeichen besaßen. Da hier die CD-Kurve des

einheitlich mit allen Methoden als Minimum bestimmten Konformers *M-12a* aber durch die deutlich intensiveren Signale mit Sicherheit das gewichtete CD-Spektrum bestimmen würde, war auch in diesem Fall eine Verbesserung der Gesamtsituation gegenüber TD-DFT zu erwarten.

Die finalen Vergleiche der berechneten, Boltzmann-gemittelten RI-CC2-Kurven der beiden Atropisomere mit den online gemessenen CD-Spektren von Isoriccardin C (**11**) sind in Abbildung 4.20 dargestellt und zeigen eine gute Übereinstimmung von Theorie und Experiment. Lediglich der schwache experimentelle Cotton-Effekt bei 245 nm konnte in seiner Intensität und Lage nicht optimal durch die Rechnungen wiedergegeben werden. Die theoretischen Spektren wurden durch eine Rot-Verschiebung von 24 nm bei einer Bandenbreite von 0.30 eV den experimentellen Kurven angeglichen (*Similarity*-Funktion von SpecDis, Wellenlängenbereich von 210 bis 330 nm).



**Abbildung 4.20.** Vergleich der LC-CD-Spektren mit den CD-Kurven aus den RI-CC2/SV(P)-Rechnungen und Zuordnung der absoluten Konfigurationen der Enantiomere von Isoriccardin C (**11**) (UV-Shift = 24 nm,  $\sigma = 0.30$  eV).

Die Ähnlichkeit *S* der UV-Kurven und die für die Zuordnungen von Peak **A** und **B** relevanten *Similarity*-Parameter der CD-Kurven sind zusätzlich in Tabelle 4.8 zusammengefasst. Die  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte von jeweils knapp 73% für Peak **A** und Peak **B** belegen erneut quantitativ, dass die mittels RI-CC2 getroffenen Zuordnungen der Absolutkonfigurationen der Atropisomere von **11** verlässlich sind.

**Tabelle 4.8.** Mit SpecDis berechnete *Similarity*- und  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte der RI-CC2-basierten Kurvenvergleiche von Isoriccardin C (**11**) (210–330 nm).

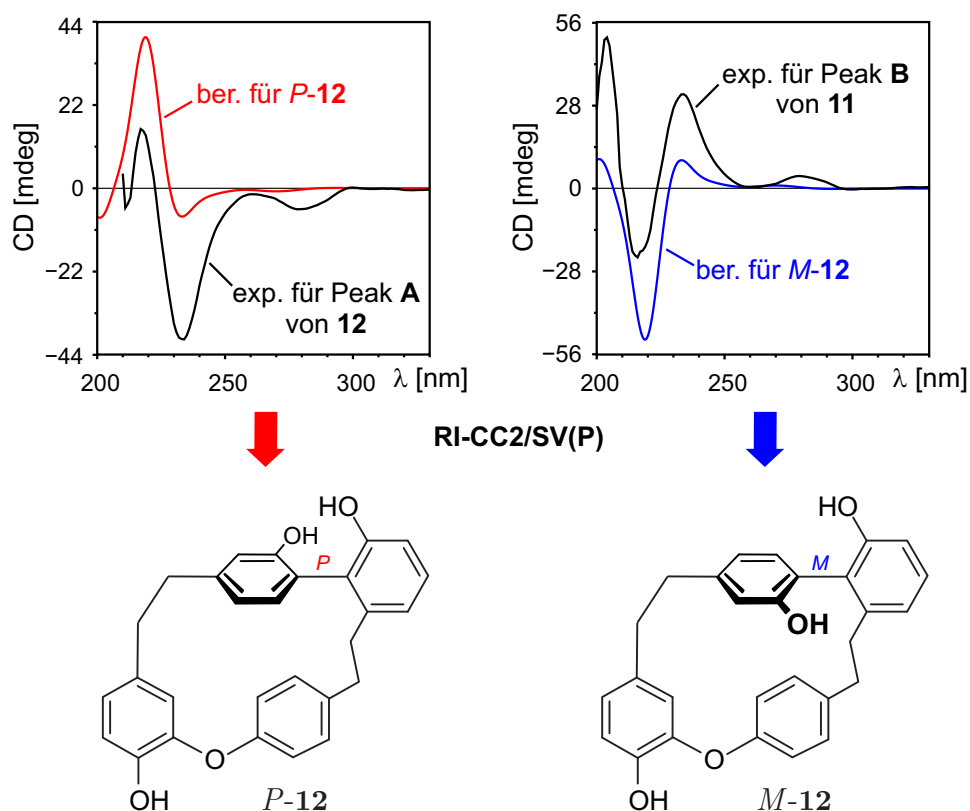
Spektrum	in [%]	Peak <b>A</b> mit <i>P-11</i>	Peak <b>B</b> mit <i>M-11</i>
UV	<i>S</i>		98.53
CD	$\sum fg$	84.98	85.78
	$\sum fg_{\text{enant}}$	12.50	12.79
	$\Delta_{\text{ESI}}$	<b>72.48</b>	<b>72.99</b>

An dieser Stelle sei angemerkt, dass die von Lou *et al.*<sup>[322]</sup> auf TD-B3LYP/6-31G\* basierende Zuordnung der Enantiomere von Isoriccardin C (**11**) mit den hier beschriebenen RI-CC2-Ergebnissen dieser Verbindung zwar übereinstimmte, die Bestimmungen der Stereostrukturen mit TD-DFT aber wohl eher als „Zufallstreffer“ eingestuft werden muss. Dies geht zum einen bereits aus dem eigenen Methodentest mit verschiedenen Funktionalen in Abschnitt 4.2.3 hervor und wird zum anderen durch die später folgende Analyse der Elektronendichte-Differenzen einzelner angeregter Zustände noch weiter begründet.

Schließlich erfolgte auch die Gegenüberstellung der nach MP2/6-31G\*-Energien gewichteten RI-CC2-Kurven von Riccardin D (**12**) mit den experimentellen UV- und CD-Spektren (Abbildung 4.21). Obwohl mit allen TD-Ansätzen – das B2PLYP-Funktional ausgenommen – für Peak **A** die *M*-Konfiguration hätte zugeordnet werden müssen, kam man mit den RI-CC2-Rechnungen zum gegenteiligen Ergebnis. Das für *M-12* simulierte CD-Spektrum zeigte nun eine vollständige Übereinstimmung mit den CD-Signalen von Peak **B**, und die Kurve von *P-12* passte zu der von Peak **A**. Die optimale Kombination aus UV-Korrektur und Bandbreite  $\sigma$  war in diesem Fall auch wieder mittels *Similarity*-Algorithmus für den Wellenlängenbereich von 210 nm bis 330 nm bestimmt worden, wobei sich die Werte auf 18 nm (rot-verschoben) und 0.25 eV beliefen.

Die daraus resultierenden quantitativen Vergleichsparameter sind in Tabelle 4.9 aufgeführt und bestätigen die in Abb. 4.21 gezeigten Zuordnungen der absoluten Stereostrukturen der Enantiomere von **12**. Besonders wichtig war in diesem Fall das hohe Maß an Übereinstimmung zwischen den theoretischen und experimentellen Daten von Riccardin D (**12**), mit  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werten von 84.7% für Peak **A** und 90.1% für Peak **B**, da die RI-CC2-basierte Zuordnung mit den TD-Ergebnissen von Lou *et al.*<sup>[322]</sup> für **12** nicht übereinstimmten. Dies bedeutete folglich die Revision<sup>[323]</sup> der 2011 erfolgten Zuordnung der Absolutkonfiguration von Riccardin D.

Dass sich die  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte der CD-Vergleiche von Peak **A** mit *P-12* und Peak **B** mit *M-12* um rund 5% unterscheiden, ist auf die experimentellen CD-Kurven zurückzuführen. Die Messung der CD-Absorptionen des schneller eluierenden Atropisomers reicht nur bis



**Abbildung 4.21.** Zuordnung der Absolutkonfigurationen der Atropisomere von Riccardin D (**12**) durch Vergleich der experimentellen und mit RI-CC2/SV(P) bestimmten CD-Kurven (UV-Shift = 18 nm,  $\sigma = 0.25$  eV).

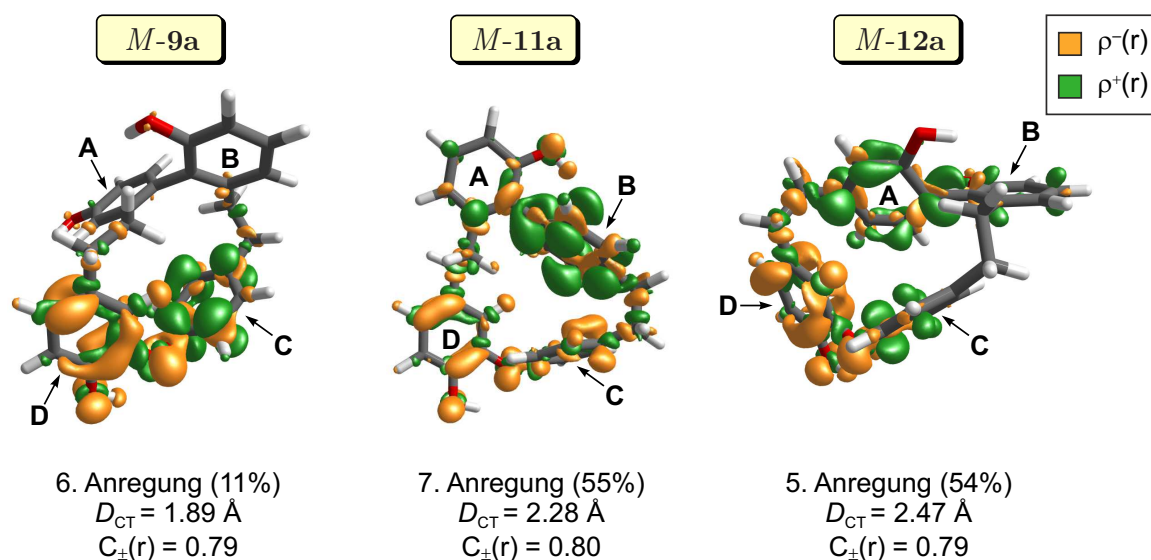
210 nm, wohingegen für das Atropisomer mit der höheren Retentionszeit Messwerte bis 200 nm verfügbar sind. Beim Vergleich mit den berechneten Daten erfolgt in SpecDis eine Skalierung des intensivsten berechneten Signals auf den größten experimentellen Wert. Im CD-Spektrum von Peak **A** kann man sehen, dass aber genau das stärkste Signal bei 205 nm fehlt, wodurch SpecDis die berechneten Kurven von *P-12* bzw. *M-12* unterschiedlich an die experimentellen Werte von Peak **A** bzw. Peak **B** anpasst. Letztlich liefert der  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Wert in diesem Fall indirekt eine Aussage über die Spiegelbildlichkeit der experimentellen CD-Daten von **12**.

**Tabelle 4.9.** *Similarity*- und  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte der mit RI-CC2/SV(P) berechneten Kurven von Riccardin D (**12**) relativ zu den experimentellen Spektren (210–330 nm).

Spektrum	in [%]	Peak <b>A</b> mit <i>P-12</i>	Peak <b>B</b> mit <i>M-12</i>
UV	<i>S</i>		97.17
CD	$\sum fg$	89.93	92.41
	$\sum fg_{\text{enant}}$	5.25	2.31
	$\Delta_{\text{ESI}}$	<b>84.68</b>	<b>90.10</b>

Abschließend wurden die einzelnen RI-CC2- und TD-DFT-Anregungen miteinander verglichen. Die relevanten HF-Grenzorbitale der RI-CC2-Rechnungen wiesen hinsichtlich der Form und energetischen Abfolge keine Unterschiede zu den TD-DFT-Orbitalen auf. Daher waren auch mit RI-CC2 wieder die HOMO–LUMO-Anregungen bezüglich des *long-range*-Ladungstransfers von Interesse. In Plagiochin E (**9**), welches exemplarisch für die 16-gliedrigen Makrocyclen untersucht wurde, waren dies die angeregten Zustände 6 (11%) und 9 (18%). Die energetisch niedriger gelegenen Übergänge besaßen nur unbedeutende HOMO–LUMO-Beiträge kleiner als 3%. In den 18-gliedrigen Makrocyclen Isoriccardin C (**11**) und Riccardin D (**12**) kamen signifikante HOMO–LUMO-Anteile überhaupt erst in der 6. und 7. Anregung von **11** mit 14% bzw. 55% sowie in der 5. und 9. Anregung von **12** mit 54% bzw. 10% vor.

Für die Analyse der Elektronendichte-Differenzen (EDD) dieser Übergänge berechnete man für die jeweiligen Grund- und angeregten Zustände von Plagiochin E (**9**), Isoriccardin C (**11**) und Riccardin D (**12**) die Elektronendichten separat und bildete aus diesen jeweils die Differenzen. Für die EDD-Plots von Plagiochin E (**9**) stellte man fest, dass die 6. RI-CC2-Anregung das Pendant zu den zuvor analysierten TD-Übergängen bildete (vgl. Abbildung 4.22, links, und Abb. 4.15, S. 83). Allerdings war der CT-Charakter in den RI-CC2-Ergebnissen schwächer ausgeprägt als in den TD-Rechnungen, zumal die Bereiche zu- und abnehmender Elektronendichten  $\rho^+(r)$  und  $\rho^-(r)$  an den Ringen C und D, zwischen denen die Elektronenverschiebung stattfand, in weiten Teilen überlagerten.

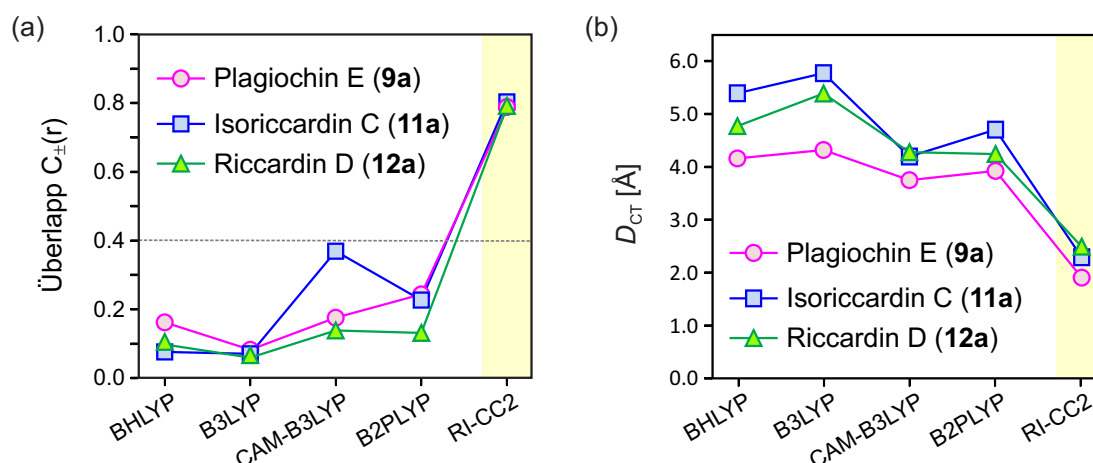


**Abbildung 4.22.** EDD-Plots der vertikalen Übergänge mit relevantem HOMO–LUMO-Anteil (Isokonturwert = 0.002); berechnet mit RI-CC2/SV(P) für die *M*-konfigurierten MP2-Minima von Plagiochin E (**9a**), Isoriccardin C (**11a**) und Riccardin D (**12a**).

Bei den 18-gliedrigen Makrocyclen entsprachen die EDD der 7. Anregung von Isoriccardin C (**11**) und der 5. Anregung von Riccardin D (**12**) der RI-CC2-Rechnungen

(Abb. 4.22) den vorab mit TD-DFT identifizierten CT-Übergängen (vgl. wieder Abb. 4.15, S. 83). Im Gegensatz zu Plagiochin E (**9**) war für Isoriccardin C (**11**) eine stärkere räumliche Trennung der zu- und abnehmenden Elektronendichten an den Ringen **B** bzw. **D/C** in der zu 55% aus dem HOMO–LUMO-Übergang bestehenden 7. Anregung erkennbar (Abb. 4.22, Mitte). Die 6. Anregung besaß hingegen – trotz 14% HOMO–LUMO-Anteil – gar keinen *long-range*-CT-Charakter, da die Elektronenverschiebung nur über eine sehr kleine Distanz innerhalb des Biarylfragments **A–B** erfolgte (daher auch nicht abgebildet). Für Riccardin D (**12**) zeigte sich in beiden Zuständen eine stärkere Lokalisierung der abnehmenden Elektronendichte an Ring **D** des Biarylether-Fragments, und der zunehmenden Elektronendichte entweder am gegenüberliegenden Ring **A** (5. angeregter Zustand, zu sehen in Abb. 4.22, rechts) oder am benachbarten Ring **C** (9. angeregter Zustand, nicht abgebildet). In diesen Fällen war also auch ein echter *long-range*-CT-Charakter vorhanden.

In Analogie zu den mit TD-DFT berechneten Anregungen wurde für die RI-CC2-Übergänge mit HOMO–LUMO-Hauptanteil die Distanz  $D_{CT}$  sowie der Überlapp der Ladungscentroide  $C_{\pm}(r)$  bestimmt. In Abbildung 4.23 sind die berechneten Werte am Beispiel der jeweils 6. elektronischen Anregung von Plagiochin E und Isoriccardin C sowie der 5. Anregung von Riccardin D im Vergleich zu den Werten der korrespondierenden TD-DFT-Anregungen aufgetragen. Hierbei wurde der aus den EDD-Plots gewonnene Eindruck quantitativ belegt. Einerseits wurde für alle drei betrachteten Bisbibenzyle ein deutlicher Anstieg des  $C_{\pm}(r)$ -Werts für die RI-CC2-Rechnungen konstatiert (Abb. 4.23a). Dieser bestätigte den größeren Überlapp zwischen den Bereichen negativer und positiver Elektronendichten und erreichte nun unabhängig vom Kupplungstyp  $C_{\pm}(r)$ -



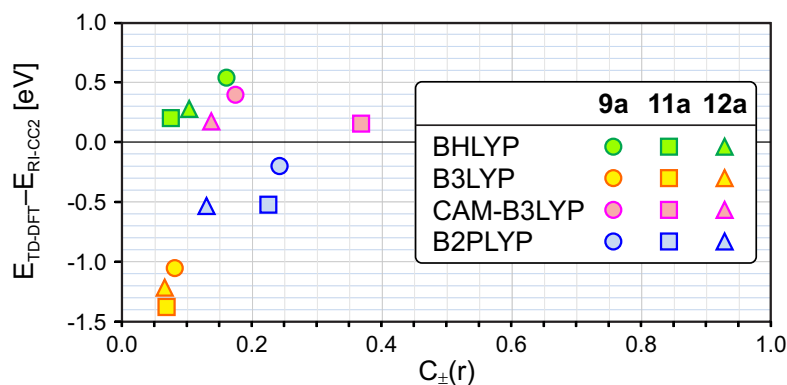
**Abbildung 4.23.** (a) Überlapp der Ladungscentroide  $C_{\pm}(r)$  und (b)  $D_{CT}$  bestimmt aus den RI-CC2-Daten im Vergleich mit den entsprechenden TD-DFT-Werten; exemplarisch gezeigt für die 6. Anregungen der Minima von Plagiochin E (**9a**, magenta) und Isoriccardin C (**11a**, blau) sowie die 5. Anregung des Minimums von Riccardin D (**12a**, grün).

Werte von 0.79 für Plagiochin E und Riccardin D und von 0.80 für Isoriccardin C, was verglichen mit den B2PLYP-Werten beispielsweise eine Vervierfachung des Überlapps bedeutete.

Andererseits sank zeitgleich der Abstand  $D_{CT}$  der Schwerpunkte der Elektronendichten (Abb. 4.23b). Dies war aufgrund des größeren Überlapps auch zu erwarten, weil die Schwerpunkte der Elektronendichten entsprechend näher zusammenrückten. Während mit den TD-Methoden  $D_{CT}$ -Werte im Bereich von 3.73 bis 5.76 Å erhalten wurden (vgl. Tabelle 4.5, S. 4.5), lieferte RI-CC2 nur noch Distanzen von 1.89 Å in Plagiochin E, 2.28 Å in Isoriccardin C und 2.47 Å in Riccardin D (Abb. 4.23b). Hieraus wurde die drastische Überschätzung von *long-range*-Ladungstransfers durch den Raum innerhalb von TD-DFT, vor allem mit den Hybridmethoden BHLYP und B3LYP, sehr deutlich. Die Funktionale CAM-B3LYP und B2PLYP hatten zwar die richtige Tendenz mit etwas kleineren  $D_{CT}$ -Abständen gezeigt, aber trotzdem bei Weitem nicht die RI-CC2-Werte erreicht.

In einer Publikation von 2012 hatten Peach und Tozer die Abweichungen von TD-DFT-Anregungsenergien relativ zu Coupled-Cluster-Energien gegen den Überlapp  $\Lambda$  besetzter und virtueller Orbitale verschiedener Anregungstypen (lokal, *charge transfer*, Rydberg) aufgetragen.<sup>[279]</sup> Diese Darstellung zeigte auf, dass die Fehler in den Anregungsenergien für CT-Zustände bei GGA- und Hybridfunktionalen stark anstiegen, sobald der Überlapp  $\Lambda$  gegen Null geht. *Long-range*-korrigierte Funktionale, wie CAM-B3LYP, überwandern dieses Problem teilweise, was sich in einem kombinierten Effekt aus größeren  $\Lambda$ -Werten und geringeren energetischen Abweichungen verglichen mit Coupled-Cluster widerspiegelte. Analog zur Studie [279] wurden die Fehler der absoluten Energien der TD-Methoden relativ zu RI-CC2 (in Einheiten von eV) ebenfalls bestimmt. Die Auftragung erfolgte in der eigenen Arbeit jedoch gegen den genäherten Überlapp der Ladungscentroide  $C_{\pm}(r)$  anstelle des Orbitalüberlapps  $\Lambda$  (Abbildung 4.24), weil letzterer Parameter mit den zur Verfügung stehenden Programmen nicht zugänglich war. Außerdem wurden ausschließlich die mit TD-DFT problematischen *long-range*-CT-Anregungen berücksichtigt, wobei nur die Minimumkonformere von Plagiochin E (**9a**), Isoriccardin C (**11a**) und Riccardin D (**12a**) betrachtet wurden.

Im resultierenden Plot fiel zunächst auf, dass die Werte für TD-B3LYP die größten Abweichungen hinsichtlich der energetischen Lage aufwiesen. Der Fehler betrug dabei zwischen 1.0 und 1.5 eV. Die anderen Funktionale befanden sich hingegen im Fehlerbereich von maximal  $\pm 0.6$  eV und erreichten somit nur halb so große Abweichungen wie B3LYP relativ zu RI-CC2. Bemerkenswert war auch, dass trotz der kleinen Basissätze (6-31G\* bzw. TZVP für TD-DFT, und SV(P) für RI-CC2) sehr ähnliche Trends ersichtlich waren wie in der Studie von Peach und Tozer,<sup>[279]</sup> in welcher Anregungsenergien aus TD-DFT/aug-cc-pVTZ-Rechnungen mit EOM-CCSD/cc-pVTZ-Referenzwerten verglichen wurden.



**Abbildung 4.24.** Abweichung der CT-Anregungsenergien der TD-Methoden von den jeweiligen RI-CC2-Energien als Funktion des Überlapps  $C_{\pm}(r)$ ; berechnet für die Minimumkonformere der Verbindungen Plagiochin E (**9a**), Isoriccardin C (**11a**) und Riccardin D (**12a**).

Für die makrocyclischen Bisbibenzyle **9–12** wurde anhand der Rechnungen auf dem Coupled-Cluster-Niveau gezeigt, dass wirklich das Auftreten von *long-range*-CT-Anregungen für die widersprüchlichen TD-DFT-Ergebnisse verantwortlich war. Zu begründen ist dies damit, dass herkömmliche Austausch-Korrelations-Funktionale – wie sie auch in den verwendeten Funktionalen BHLYP, B3LYP und B2PLYP enthalten sind – zwar in der Lage sind, Valenzanregungen korrekt zu berechnen, aber nur solange keine größeren Beiträge aus *long-range*-CT-Übergängen hinzukommen.<sup>[264,268,330,331]</sup> Dass auch das *long-range*-korrigierte – und somit eigentlich genau für solche Fälle konzipierte – CAM-B3LYP-Funktional bei den Bisbibenzylen keine eindeutigen Schlüsse erlaubt, liegt vermutlich daran, dass die CT-Anregung bereits den HOMO–LUMO-Übergang betrifft, die Korrektur aber erst bei energetisch höheren Anregungen zum Tragen kommt.

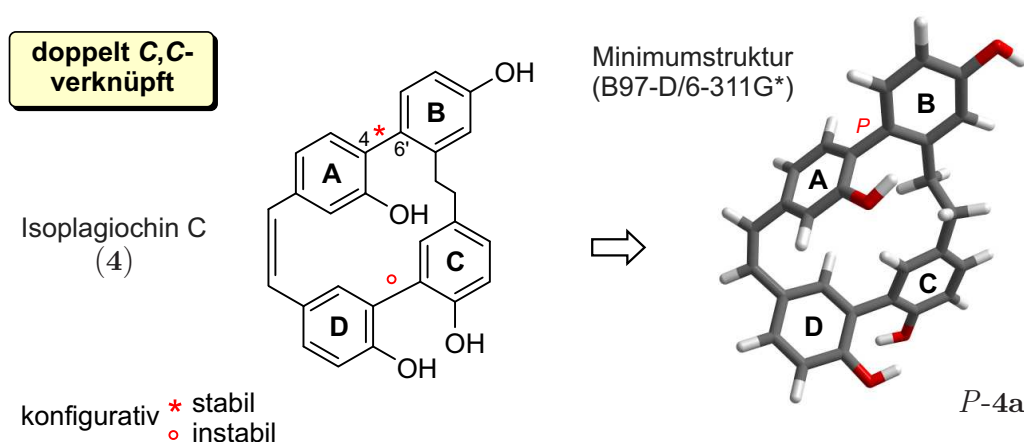
Generell sollte also von der Verwendung von Hybridfunktionalen wie B3LYP, BHLYP und CAM-B3LYP zur Berechnung der chiroptischen Eigenschaften von Bisbibenzyl-Verbindungen abgesehen werden. Der Einsatz des Doppel-Hybridfunktionals B2PLYP erfordert mindestens einen TZVP-Basissatz, wobei die berechneten Anregungsenergien und Absorptionsstärken durch RI-CC2-Vergleichsrechnungen abgesichert werden müssen.



### 4.2.5 Überprüfung: Absolutkonfiguration von Isoplagiochin C

Die Ergebnisse für die Bisbibenzyle des Plagiochin- und des Riccardin-Typs warfen die Frage auf, ob auch bei anderen Verknüpfungstypen die CT-Problematik in den angeregten Zuständen auftritt. Als Beispiel wurde das zweifach *C,C*-gekuppelte Isoplagiochin C (4) herangezogen, für welches die Bestimmung der absoluten Konfigurationen der Atropisomere bislang nur mit semiempirischen Methoden durchgeführt worden war.<sup>[314,332]</sup>

Der Makrocyclus 4 besitzt, wie die Bisbibenzyle 9–12, eine konfigurativ stabile Biarylachse **A–B** (Abbildung 4.25). Anstelle der gesättigten  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Einheit zwischen den Ringen **A** und **D** weist er dort nun aber eine Doppelbindung auf. Die Ringe **C** und **D** sind *C,C*-verknüpft, wobei die resultierende Biarylachse **C–D** konfigurativ labil ist.

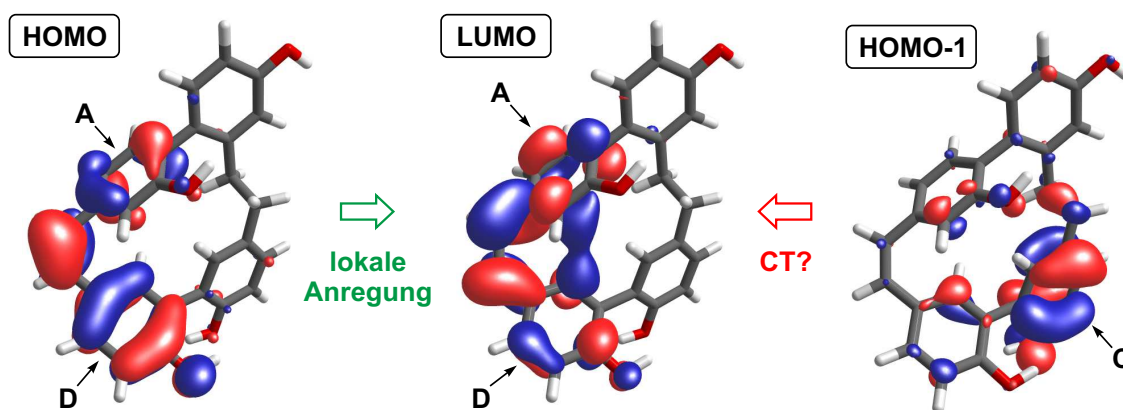


**Abbildung 4.25.** Konstitution von Isoplagiochin C (4) und mit B97-D-optimierte, *P*-konfigurierte Minimumstruktur 4a.

Die Konformationsanalyse des (willkürlich ausgewählten) *P*-Atropisomers von Isoplagiochin C (4) erfolgte mit B97-D/6-311G\* und *single-point*-Energien auf B2PLYP-D3/def2-TZVP-Niveau. Dies entsprach dem Ansatz **II** aus Abschnitt 4.2.2, der sich für 9–12 bereits als zeitsparende und Rechenkapazitäten schonende Alternative zu den vergleichsweise langwierigen MP2-Optimierungen erwiesen hatte. In Isoplagiochin C konnten die Ethylenbrücke zwischen den Ringen **B** und **C** und die konfigurativ instabile Achse **C–D** unabhängig voneinander jeweils zwei verschiedene Ausrichtungen einnehmen. Der Diederwinkel an der Biarylachse **A–B** wurde von der Konstellation der Arylringe **B–C–D** bestimmt. Für die Hydroxyfunktionen nahm man basierend auf den Untersuchungen an den Plagiochin- und Riccardin-Typen an, dass die OH-Gruppe an Ring **A** stets dem Ring **B** zugewandt war. Ebenso wurde mindestens eine H-Brücke zwischen den OH-Gruppen an den Ringen **C** und **D** vorausgesetzt. Insgesamt ergaben sich auf diese Weise mit B97-D elf Konformere, die mit mindestens 1% zur Boltzmann-Statistik beitrugen und eine maximale Energiedifferenz von 2.31 kcal/mol zum energetisch günstigsten Konformer aufwiesen. Die Beurteilung durch die *single-point*-Energien ergab ein ähnliches Bild, wobei die Konformere nun zu mindestens 2% populiert waren

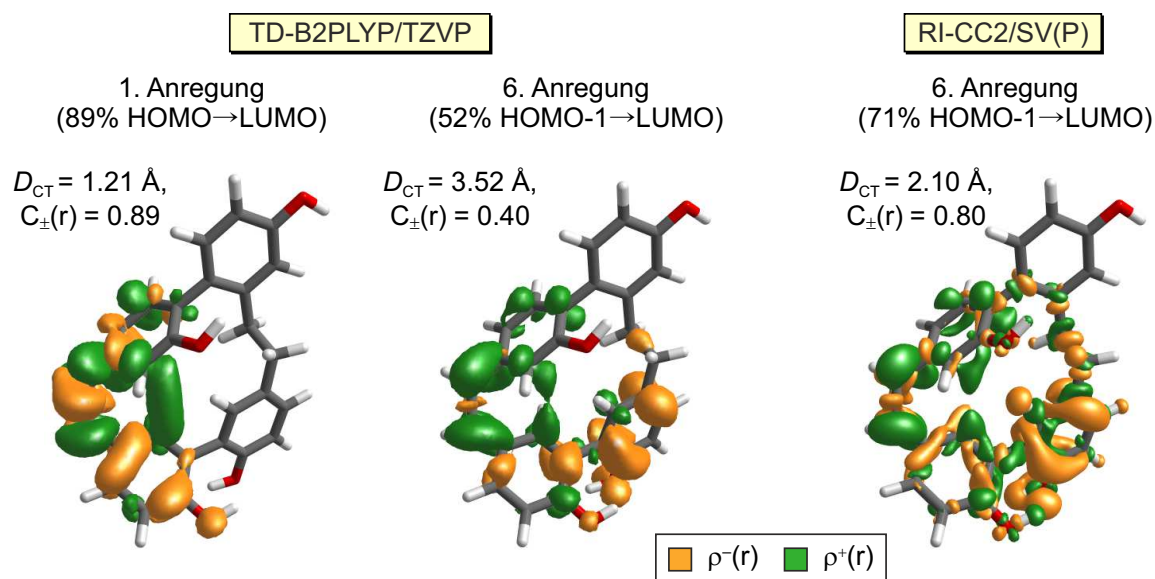
und das ungünstigste Konformer nur noch 1.44 kcal/mol vom Minimum *P-4a* (Abb. 4.25) entfernt lag.

Die Grenzorbitale (FMO) hatten sich in den vorherigen Untersuchungen innerhalb der DFT-Methoden nicht unterschieden. Daher prüfte man diesmal direkt an den FMO aus der Optimierung, ob CT-Übergänge zu erwarten waren. Das HOMO und das LUMO erstreckten sich in **4** jedoch über dieselbe Molekülhälfte, nämlich vom Arylring **A** über die Doppelbindung hinweg zu Ring **D** (Abbildung 4.26, links und Mitte). Die Doppelbindung stellte in **4** demzufolge eine elektronische Kommunikation zwischen der „nördlichen“ und der „südlichen“ Biarylachse her. Der elektronische Übergang vom HOMO ins LUMO war also, anders als bei den Plagiochin- und Riccardin-Typen, von lokaler Natur. Allerdings befand sich das HOMO-1 nur an Ring **C**, was bei einer Anregung ins LUMO einen CT-Übergang bedeutete (Abb. 4.26, rechts).



**Abbildung 4.26.** Ausgewählte Grenzorbitale von *P-4a* (berechnet mit B97-D/6-311G\*, Isokonturwert = 0.03).

Diese Annahmen erwiesen sich bei der Betrachtung der Elektronendichte-Differenzen der entsprechenden Anregungen als zutreffend. Hierfür wurden für alle mit B2PLYP-D3/def2-TZVP relevanten Konformere mit TD-B2PLYP/TZVP die Spektren berechnet (50 vertikale Übergänge). Der erste angeregte Zustand des Minimums *P-4a* bestand mit B2PLYP zu 89% aus dem HOMO–LUMO-Übergang und war, wie erwartet, als lokale Anregung einzustufen (Abbildung 4.27, links). Diese zeichnete sich durch einen geringen Abstand der Schwerpunkte der sinkenden und der steigenden Elektronendichten von nur 1.21 Å zusammen mit einem Überlapp  $C_{\pm}(r)$  von 0.89 aus. Der Übergang vom HOMO-1 ins LUMO traten zum ersten Mal in der 6. Anregung mit einem signifikanten Anteil von 52% auf (Abb. 4.27, Mitte). Die Elektronendichte-Schwerpunkte lagen mit B2PLYP recht weit voneinander entfernt ( $D_{CT} = 3.52$  Å). Der Überlapp  $C_{\pm}(r)$  sank deutlich auf einen Wert von 0.40. Verglichen mit den B2PLYP-Ergebnissen für die Bisbibenzyle **9–12** war der CT-Charakter im Isoplagiochin **C** insgesamt aber schwächer ausgeprägt, was zum Beispiel aus einem fast doppelt so großen  $C_{\pm}(r)$ - und ca. 0.4 Å kleineren  $D_{CT}$ -Wert im Vergleich zu Plagiochin **E** ( $C_{\pm}(r) = 0.23$ ,  $D_{CT} = 3.91$  Å) hervorging.



**Abbildung 4.27.** Ausgewählte Elektronendichte-Differenzen von *P-4a*, berechnet mit TD-B2PLYP und RI-CC2 (Isokonturwert von 0.001 jeweils).

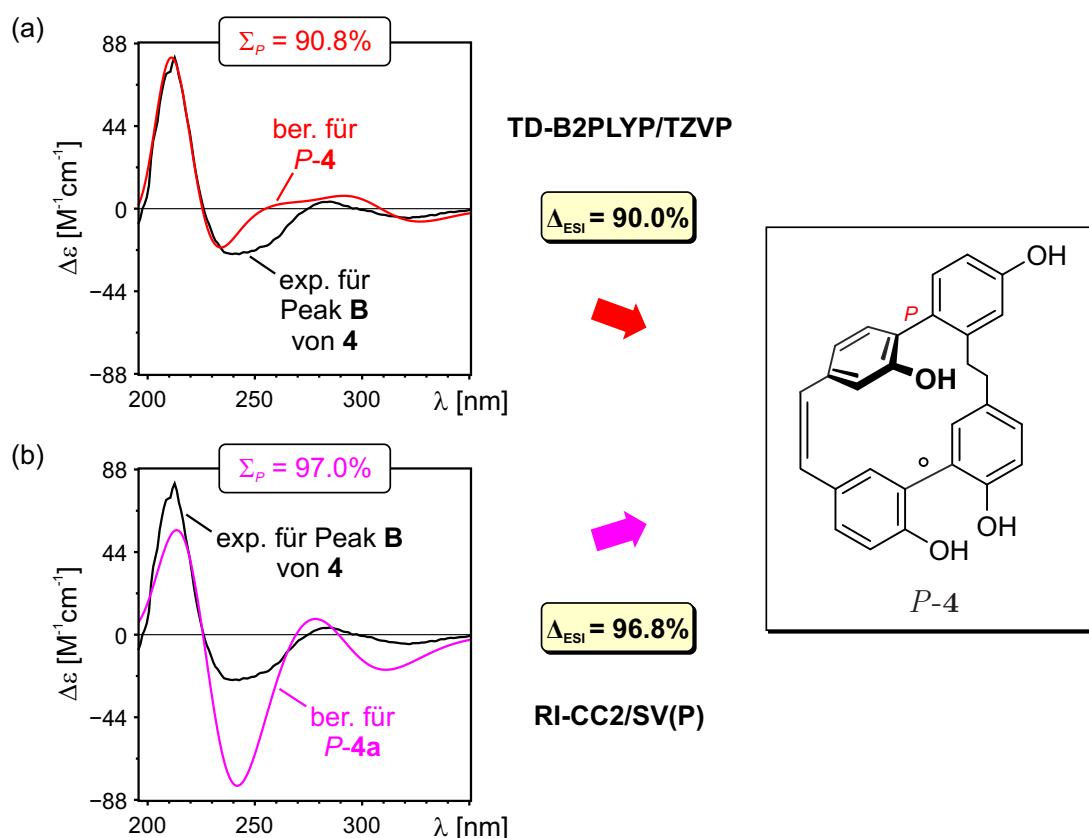
In den anderen Anregungen fanden sich keine weiteren Anzeichen für problematische *long-range*-CT-Übergänge. Somit war eine Doppelbindung zwischen den zwei Biarylachsen bereits ausreichend, um niedrig liegende CT-Anregungen von einer Hälfte des Makrocyclus in die andere abzuschwächen oder ganz zu verhindern. Des Weiteren hatte die *para*-Hydroxyfunktion an der Biarylachse **A–B** keinen Einfluss mehr auf die mit B2PLYP berechneten CD-Effekte, welcher für Plagiochin E und F beobachtet worden war. Gleiche Konformationen des makrocyclischen Grundgerüsts, welche sich lediglich in der Ausrichtung des H-Atoms der OH-Gruppe an Ring **B** unterschieden, besaßen nun auch gleiche CD-Kurven.

Zur Absicherung wurden zusätzlich das UV- und das CD-Spektrum der Minimumstruktur *P-4a* mit RI-CC2/SV(P) simuliert (20 Anregungen). Die CT-behaftete Anregung bestand nun zu 71% aus dem HOMO-1–LUMO-Übergang (Abb. 4.27, rechts). Der mit RI-CC2 berechnete Überlapp  $C_{\pm}(r)$  war mit 0.80 relativ zu TD-DFT deutlich erhöht und die Distanz  $D_{CT}$  mit 2.10 Å entsprechend geringer. Die Differenzen zwischen den Ansätzen fielen aber kleiner aus als bei den Verbindungen **9–12**. Wichtig war zudem, dass mit RI-CC2 und B2PLYP dasselbe, negative Vorzeichen für die Rotationsstärke der 6. Anregung erhalten wurde. Dies ließ insgesamt darauf schließen, dass die für Isoplagiochin C mit TD-B2PLYP berechneten Anregungen verlässlich waren.

Die Spektren aus den Rechnungen mit TD-B2PLYP und RI-CC2 wurden mit den von D. Hager gemessenen Offline-UV- und CD-Kurven<sup>[333]</sup> des synthetischen **4** verglichen. Die *Similarity*-Analyse führte für TD-B2PLYP bei einer Rot-Verschiebung der berechneten Kurve um 10 nm (Wellenlängenbereich 195–350 nm,  $\sigma = 0.30\text{eV}$ ) zu einer Ähnlichkeit der UV-Spektren von 98.6%. Die zugehörigen CD-Absorptionen des berechneten *P-4*

stimmten mit denen des langsamer eluierenden Enantiomers (Peak **B**) von Isoplagiochin C zu 90.8% überein (Abbildung 4.28a). Der  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Wert belief sich auf 90.0%.

Der Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von Peak **B** mit der RI-CC2-Kurve von *P-4a* ergab bei einer UV-Korrektur von 12 nm ( $\sigma = 0.40$  eV) sogar etwas höhere *Similarity*- und  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte von 97.0% und 96.8%, obwohl hier nur das Spektrum des Minimumkonformers betrachtet wurde (Abb. 4.28b). Entsprechend wurde für beide Methoden eine Kongruenz von *M-4* mit dem zuerst eluierenden Atropisomer von **4** (Peak **A**, nicht abgebildet) erhalten. Die Ergebnisse bestätigten somit die ursprüngliche Zuordnung der absoluten Stereostruktur von IPC<sup>[314,332]</sup> mit dem semiempirischen CNDO/S-CI-Ansatz. Zudem zeigten sie, dass für diesen Kupplungstyp bereits mit TD-B2PLYP verlässliche CD-Daten erhalten wurden. Die elektronische Kommunikation der Biarylfragmente über die Doppelbindung minderte also das Auftreten von CT-Übergängen.



**Abbildung 4.28.** Vergleich des experimentellen Offline-CD-Spektrums von Peak **B** von Isoplagiochin C (**4**) mit (a) der mit TD-B2PLYP/TZVP für *P-4* berechneten Kurve (Shift = 10 nm,  $\sigma = 0.30$  eV) und (b) mit der mit RI-CC2/SV(P) für die Minimumstruktur *P-4a* berechneten Kurve (Shift = 12 nm,  $\sigma = 0.40$  eV).

### 4.2.6 Fazit

Aus der Untersuchung der axial-chiralen Bisbibenzyle **9–12** konnten verschiedene Erkenntnisse über die Aufklärung von Absolutkonfigurationen mittels ECD gewonnen werden. Beim Vergleich der Optimierungsmethoden zeigte sich zunächst, dass die Berücksichtigung von Dispersionswechselwirkungen hinsichtlich der Arylabstände in den makrocyclischen Strukturen von Vorteil war. B97-D und MP2 lieferten im Vergleich mit den Festkörperstrukturen vergleichbar gute Ergebnisse, sodass das reine Dichtefunktional in Kombination mit der empirischen Dispersionskorrektur eine zeitsparende Alternative für die Konformationsanalyse eröffnet.

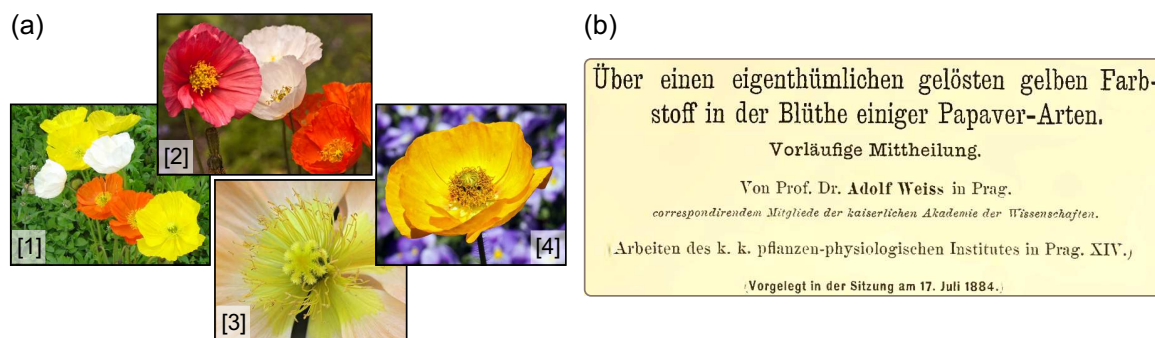
Eine Beurteilung der Leistungsfähigkeit verschiedener TD-Ansätze erfolgte mittels Referenzrechnungen auf Coupled-Cluster-Niveau. Dabei stellte sich die generelle Verwendung von Hybridfunktionalen zur Berechnung der chiroptischen Eigenschaften von cyclischen Bisbibenzyl-Verbindungen als unzuverlässig heraus. Die tendenziell besten Ergebnisse wurden mit dem Doppel-Hybridfunktional B2PLYP erzielt, waren aber abhängig vom Kupplungstyp der Bisbibenzyle. Durch Untersuchungen der Grenzorbitale und der Elektronendichte-Differenzen der einzelnen angeregten Zustände, sowie durch die  $C_{\pm}(r)$ - und  $D_{CT}$ -Diagnostik, wurden als Ursache *long-range*-CT-Anregungen identifiziert. Deren korrekte Berechnung erforderte eine Methode, mit welcher Elektronenkorrelationseffekte erfasst werden können. Hierfür wurde RI-CC2/SV(P) verwendet.

Im Einzelnen resultierte aus den RI-CC2-Ergebnissen die Revision der Zuordnungen der Atropisomere von Plagiochin E (**9**). Die erste, fehlerhafte Zuordnung<sup>[315]</sup> konnte auf eine zu konzentrierte Probe und daher verfälschten UV-Messung zurückgeführt werden, die wiederum zu einer falschen UV-Korrektur der berechneten Spektren führte. Auch die von Lou *et al.*<sup>[322]</sup> auf B3LYP-Spektren gestützte Zuweisung der absoluten Konfiguration von Riccardin D (**12**) musste revidiert werden. Zusätzlich erfolgte die eindeutige Zuordnung der absoluten Konfigurationen der Enantiomere von Plagiochin F (**10**) und Isoriccardin C (**11**). Die Absolutkonfiguration des zweifach *C,C*-gekuppelten Isoplagiochins C (**4**) wurde anhand des für die *C,C/O*-verknüpften Spezies entwickelten Protokolls mit TD-B2PLYP/TZVP und RI-CC2/SV(P) überprüft und in ihrer Richtigkeit bestätigt.

## 4.3 Nudicauline

### 4.3.1 Eine kurze Geschichte der Konstitution?

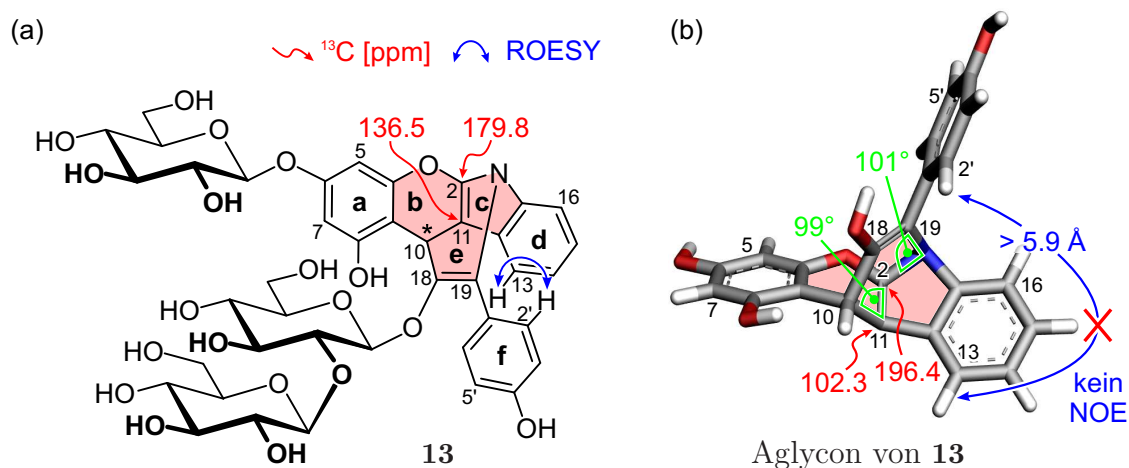
Die in den Blütenblättern des Island-Mohns *Papaver nudicaule* (Abbildung 4.29a) und verwandter Spezies enthaltenen gelben Pigmente sind seit 130 Jahren bekannt. Erste Erwähnungen erfolgten 1884 durch Weiss (Abb. 4.29b)<sup>[334]</sup> sowie 1916 durch Willstätter und Weil,<sup>[335]</sup> doch erst Price *et al.* unterzogen diesen Pflanzenfarbstoff 1939 einer genaueren Untersuchung, aus der sie Hinweise auf ein glycosidiertes stickstoffhaltiges Grundgerüst mit einer *para*-Hydroxyphenyl-Gruppe gewannen.<sup>[336]</sup> Obwohl sie keine vollständige Konstitution ermittelten, taufte sie die bis dahin nur als „das gelbe Pigment“ bekannte Verbindung Nudicaulin. In die Nobelpreis-Rede von Sir Robinson 1947 fanden die Farbstoffe trotzdem wieder Eingang als „*the curious yellow colouring matter*“,<sup>[337]</sup> zumal sie zu diesem Zeitpunkt immer noch ein ungelöstes Rätsel der Naturstoffchemie darstellten. Auch weitere Studien von Harborne in den 1960er Jahren brachten keinen Vorschlag für die Struktur der Nudicauline, konnten aber zumindest ausschließen, dass es sich um Flavonoide oder Karotinoide oder um Betaxanthine handelte.<sup>[338]</sup>



**Abbildung 4.29.** (a) Farbvielfalt des Island-Mohns *Papaver nudicaule*.<sup>[339–342]</sup> (b) Auszug aus der Originalpublikation von Weiss aus dem Jahr 1884.<sup>[334]</sup>

So vergingen weitere vier Jahrzehnte, bis Schliemann und Schneider *et al.* die Blüten des Island-Mohns auf ihre verschiedenen Inhaltsstoffe hin analysierten und neben einer Reihe von Flavonoiden auch verschiedene Nudicauline isolierten.<sup>[343]</sup> Basierend auf NMR- und massenspektroskopischen Daten kamen sie zu dem Schluss, dass Nudicauline Triglycoside seien, denen allen ein identisches pentacyclisches Indol-Alkaloid-Gerüst gemein wäre. Für das Nudicaulin-Aglycon schlugen sie die in Abbildung 4.30a exemplarisch für die Nudicauline I und II gezeigte Konstitution **13** vor.

Allerdings kamen in unserer Arbeitsgruppe bald Zweifel an dieser Konstitution auf, da das Grundgerüst von **13** einen strukturell ungewöhnlichen Tricyclus, bestehend aus den Ringen **b**, **c** und **e** enthielt (in Abb. 4.30a rot hinterlegt). Die C2–C11-Doppelbindung in **13** war – betrachtet man den Cyclohexadienring **e** – *trans*-konfiguriert, und befand sich zudem an einer Brückenkopfposition innerhalb des Tricyclus. Beides würde gleichsam



**Abbildung 4.30.** (a) Postulierte Konstitution der Nudicauline (**13**),<sup>[343]</sup> exemplarisch gezeigt für die Nudicauline I und II. Der fragwürdige Tricyclus der Ringe **b**, **c** und **e** ist rot hinterlegt, rote Pfeile bzw. blaue Doppelpfeile kennzeichnen ausgewählte  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen und ROESY-Signale. (b) Aglycon-Modell von **13** optimiert mit B3LYP/6-31G\*.

einen Verstoß gegen die Bredtsche Regel<sup>[344,345]</sup> bedeuten. Erschwerend kam hinzu, dass das postulierte Chromophorsystem keine genügend ausgedehnte Konjugation besaß, die mit der experimentell beobachteten UV-Absorption bei ca. 460 nm in Einklang gewesen wäre.

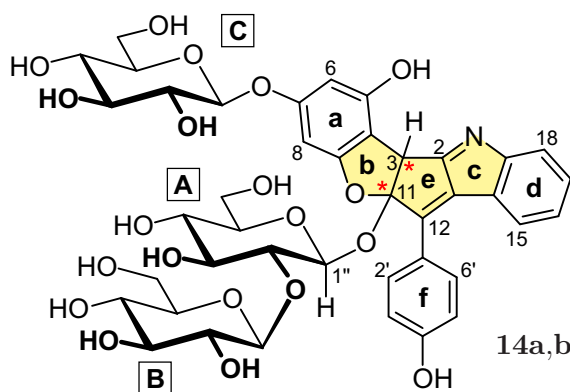
Um einen besseren Eindruck von der räumlichen Struktur des Tricyclus von **13** zu erhalten, optimierte man ein Aglycon-Modell von **13** mit B3LYP/6-31G\*, in welchem Hydroxygruppen die Mono- und Diglucosid-Fragmente ersetzten. Die erhaltene Aglycon-Geometrie (Abb. 4.30b) zeigte deutlich, dass sowohl N1 als auch C11 stark verzerrte Bindungswinkel besaßen. Mit  $\text{C}2-\text{N}1-\text{C}19 = 101^\circ$  bzw.  $\text{C}2-\text{C}11-\text{C}10 = 99^\circ$  befanden sich diese sogar unterhalb eines idealen  $sp^3$ -Hybridisierungswinkels von  $109^\circ$ , und waren daher für  $sp^2$ -hybridisierte Atome in einer bei Raumtemperatur stabilen Verbindung unvorstellbar.

Einen weiteren Anhaltspunkt in der Strukturüberprüfung lieferte die beobachtete intensive ROESY-Wechselwirkung zwischen H-2'/6' (Ring **f**) und H-13 (Ring **d**), aus der auf die unmittelbare Nähe dieser Fragmente geschlossen worden war.<sup>[343]</sup> Der entsprechende Protonenabstand betrug in der berechneten Struktur jedoch mehr als 5.9 Å, und daher hätte für **13** im Experiment kein NOE-Signal detektiert werden können.

Die Berechnung der chemischen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen (mit B3LYP/6-31G\*, gegen TMS als Standard) konnte weitere Abweichungen zwischen der postulierten Konstitution und den experimentellen Daten aufzeigen. So erhielt man beispielsweise für die Kohlenstoffatome der C2–C11-Doppelbindung theoretische Werte von 196.4 ppm und 102.3 ppm, wohingegen für Nudicaulin I (und II) experimentell 177.7 ppm (177.9 ppm) und 131.2 ppm (131.5 ppm) bestimmt worden waren. Diese großen Abweichungen

konnten nicht mehr allein mit einer ungenauen theoretischen Beschreibung begründet werden, so dass eine erneute Auswertung der experimentellen Daten der Nudicauline zwingend erforderlich war.

Die nochmalige Isolierung und NMR-spektroskopische Untersuchung wurde in der Gruppe um B. Schneider und E. Tatsis durchgeführt, und diesmal durch zusätzliche Informationen aus semisynthetischen Derivatisierungen (Hydrierung und Permethylierung) ergänzt.<sup>[346]</sup> Der neue Vorschlag für die Konstitution des Aglycons, exemplarisch für die Nudicauline I (**14a**) und II (**14b**) in Abbildung 4.31 gezeigt, weist nun einen deutlich veränderten Tricyclus der Ringe **b,c** und **e** (gelb hinterlegt) auf.



**Abbildung 4.31.** Revidierte Konstitution des Nudicaulin-Aglycons,<sup>[346]</sup> exemplarisch gezeigt für die diastereomeren Nudicauline I (**14a**) und II (**14b**), welche die gleichen homochiralen Glucopyranosylsubstituenten **A-C** besitzen.

Wie bereits die Vorarbeiten von Schliemann *et al.* vermuten ließen,<sup>[343]</sup> und nun die gemeinsamen Studien zusammen mit Schneider *et al.* für die neue Konstitution **14** bestätigten,<sup>[346]</sup> sind die Nudicauline I und II Diastereomere. Zwar hatte man die Substituenten an C7 und C11 in **14a,b** als  $\beta$ -D-Glucopyranosid und  $\beta$ -D-Glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-Glucopyranosid identifiziert, jedoch war die Frage nach der relativen und der absoluten Konfiguration der stereogenen Zentren C3 und C11 in den Aglycon-Gerüsten von **14a** und **14b** noch ungeklärt. Mit der Revision der Konstitution war nun also ein Anlass gegeben, die stereochemischen Aspekte dieser neuartigen Indol-Polyphenol-Hybridstruktur eingehend mit experimentellen und quantenchemischen Methoden zu untersuchen.



### 4.3.2 Relative Konfiguration der Nudicauline I und II

Die Nudicauline **14a** und **b** besaßen – die Glucopyranosyl-Reste nicht mitgezählt – zwei stereogene Zentren C3 und C11, für deren Substituenten H-3 bzw. Glc **A/B** entweder eine relative *cis*- oder eine relative *trans*-Konfiguration denkbar war. Im Aglycon-Kern musste somit zwischen vier Stereoisomeren unterschieden werden, was in Kombination mit den chiralen Glucopyranosyl-Resten zu vier denkbaren Diastereomeren führte. Aus den NMR-spektroskopischen Daten ging hervor, dass die Nudicauline I (**14a**) und II (**14b**) unterschiedlich stark ausgeprägte ROESY-Wechselwirkungen der Protonen H-3 und H-1'' besaßen.<sup>[346]</sup> Da diese Information allein aber keine Ableitung der relativen Konfiguration des Aglycons erlaubte, wurden quantenchemische Rechnungen hinzugezogen.

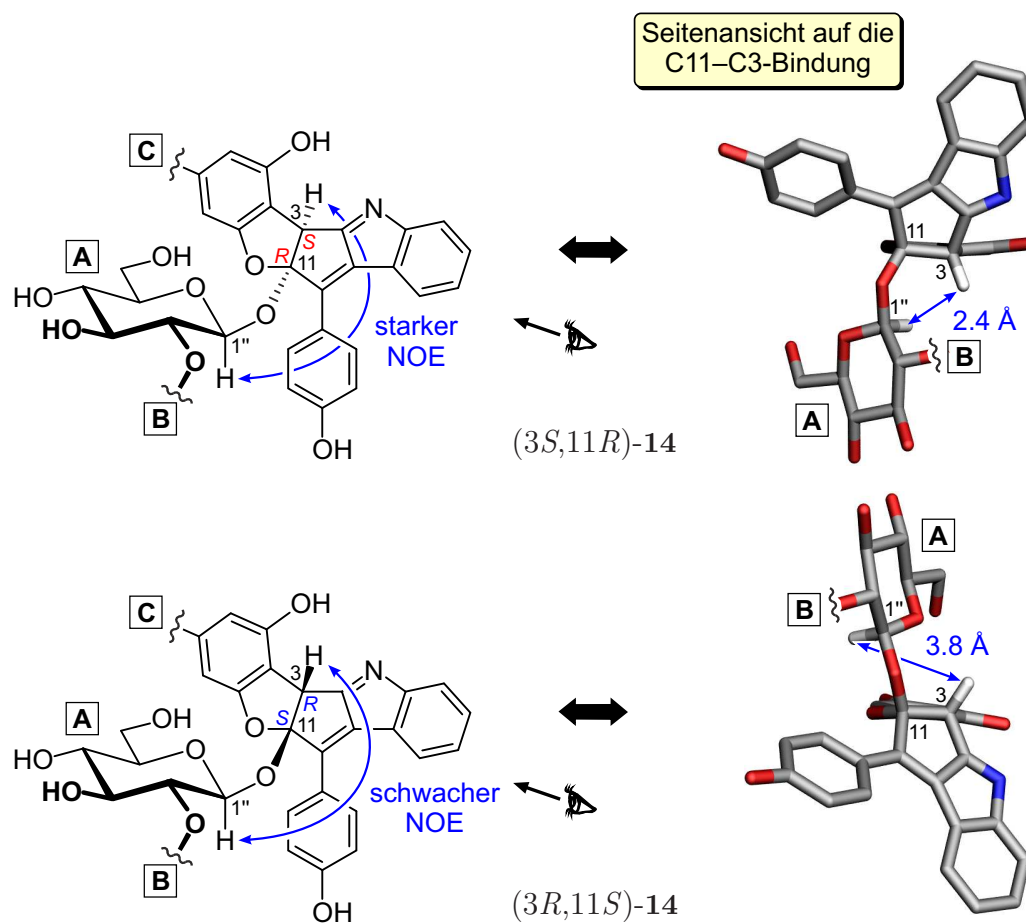
Ein erster Scan der Potenzialhyperfläche der Nudicauline erfolgte für die im Aglycon-Kern *cis*-konfigurierten Isomere, (3*S*,11*R*)-**14** und (3*R*,11*S*)-**14**, mit dem von Grebner *et al.* in der Arbeitsgruppe von Engels entwickelten Programm CAST<sup>[347–350]</sup> unter Verwendung des OPLS-AA-Kraftfeldes.<sup>[351]</sup> Die so identifizierten Minima dienten als Ausgangspunkte für die Konformationsuchen mit B97-D/SVP, wobei von der in Gaussian09 implementierten *density-fitting*-Variante der RI-Näherung Gebrauch gemacht wurde. Dieser Ansatz wird im Folgenden als Methode **I** bezeichnet. Die ROESY-Spektren von **14a,b** waren in MeOH-*d*<sub>4</sub> aufgenommen worden. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit den experimentellen Daten gewährleisten zu können, zog man für die Konformere aus Methode **I** *single-point*-Energien mit SCS-MP2/def2-TZVP und einem COSMO-Solvensfeld für Methanol hinzu (fortan Methode **Ia**).

Bedingt durch die Flexibilität von **14** schien es sinnvoll, im Vorfeld gewisse konformative Freiheitsgrade einzuschränken. Für die Veränderung der Positionen der drei Glucopyranosylringe **A**, **B** und **C** relativ zum Aglycon-Kern und relativ zueinander wurde daher lediglich die Sesselkonformation <sup>4</sup>C<sub>1</sub> (*all-equatorial*) sowie das <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Rotamer (*all-axial*) in Betracht gezogen, von denen bekannt ist, dass sie gegenüber der Boot- und der Twist-Boot-Konformation energetisch bevorzugt sind.<sup>[352]</sup> Zusätzlich achtete man darauf, dass zwischen der C5-Hydroxyfunktion und dem Stickstoff in Ring **c**, sowie innerhalb von Glc **A**, **B** und **C** Wasserstoffbrückenbindungen vorlagen, da Testrechnungen deren Fehlen als energetisch ungünstig eingestuft hatten. Für alle gefundenen Konformere wurden zuletzt zwei mögliche Stellungen des *para*-Hydroxyphenyl-Substituenten berücksichtigt. Dieser konnte entweder eine ähnliche oder eine gegenläufige Orientierung relativ zur Ebene der Ringe **e–c–d** einnehmen. Als Teil des Chromophorsystems sollte der Arylrest einen direkten Einfluss auf die chiroptischen Eigenschaften ausüben.

Für (3*S*,11*R*)-**14** und (3*R*,11*S*)-**14** untersuchte man mit B97-D/SVP jeweils 17 verschiedene Geometrien. Relativ zum niedrigsten gefundenen Konformer je absoluter Konfiguration befanden sich diese Strukturen nach der Optimierung in einem energetischen

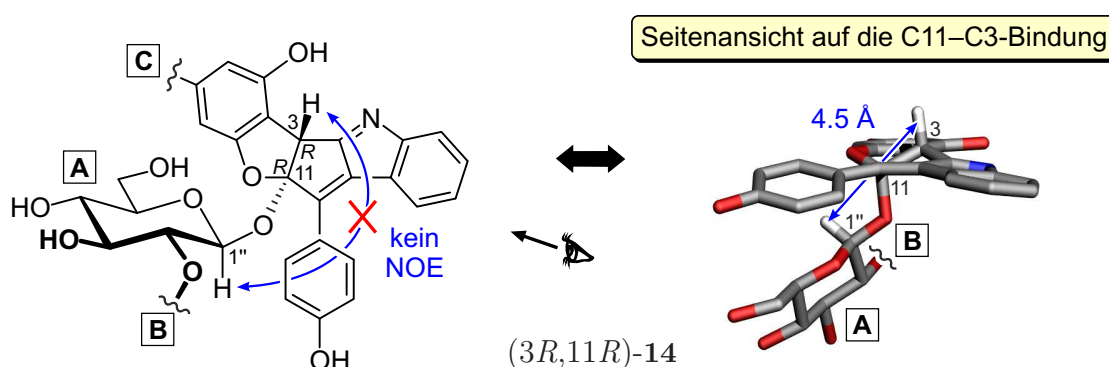
Bereich bis zu 20 kcal/mol. Die nachfolgend berechneten *single-point*-Energien führten zu Schwankungen von bis zu 10 kcal/mol, welche auf den erheblichen Einfluss des Solvensfeldes schließen ließen. Letztlich erwiesen sich in beiden Fällen nur noch vier Konformere unterhalb von 3 kcal/mol als energetisch relevant. In  $(3S,11R)$ -**14** lieferten alle vier Konformere signifikante Beiträge zur Boltzmann-Wichtung (54:24:16:6%). Im Gegensatz dazu dominierten in  $(3R,11S)$ -**14** zwei der vier Konformere die Wichtung zu insgesamt 99% (55:44%). Die anderen zwei Konformere teilten sich das verbleibende Prozent, und wurden folglich nicht in die spätere Spektrenberechnung mit einbezogen.

Die Minima der Diastereomere besaßen deutlich unterschiedliche Protonenabstände zwischen H-3 und H-1'', welche gut zu den experimentell beobachteten Intensitäten passten (Abbildung 4.32). Für  $(3S,11R)$ -**14** betrug die Distanz von H-3 zu H-1'' 2.4 Å, was in guter Übereinstimmung mit der starken ROESY-Wechselwirkung von Nudicaulin I war. In der Minimumstruktur von  $(3R,11S)$ -**14** wurde hingegen ein größerer Abstand von 3.8 Å für H-3–H-1'' gemessen, der zu dem schwächeren ROESY-Kreuzsignal von Nudicaulin II passte.



**Abbildung 4.32.** Isomere von **14** mit *cis*-konfiguriertem Aglycon-Kern. Blaue Doppelpfeile kennzeichnen Protonenabstände in den berechneten Strukturen und passende experimentelle ROESY-Korrelationen; alle übrigen H-Atome, sowie Glc **B** und **C**, sind der Übersicht halber ausgeblendet.

Obwohl die Hinweise auf eine relative *cis*-Konfiguration eindeutig schienen, wurde zur Absicherung zusätzlich eines der *trans*-konfigurierten Isomere zum Vergleich hinzugezogen. Für diesen Zweck wählte man die  $(3R,11R)$ -Konfiguration von **14**, und wendete erneut die Schritte aus Methode **Ia** an. Anhand der 3D-Struktur wurde festgestellt, dass die Protonen H-3 und H-1'' bei relativer *trans*-Konfiguration einen deutlich größeren Abstand von 4.5 Å aufwiesen (Abbildung 4.33) als bei den zwei *cis*-Isomeren. Ausschlaggebend für den Ausschluss der relativen *trans*-Konfiguration im Aglycon-Gerüst war aber, dass die bei *trans* quasi-planare Chromophorebene zwischen den beiden Protonen H-3 und H-1'' lag. Diese Konstellation der Protonen H-3 und H-1'' wäre nicht im Einklang mit der experimentell detektierbaren NOE-Wechselwirkung.

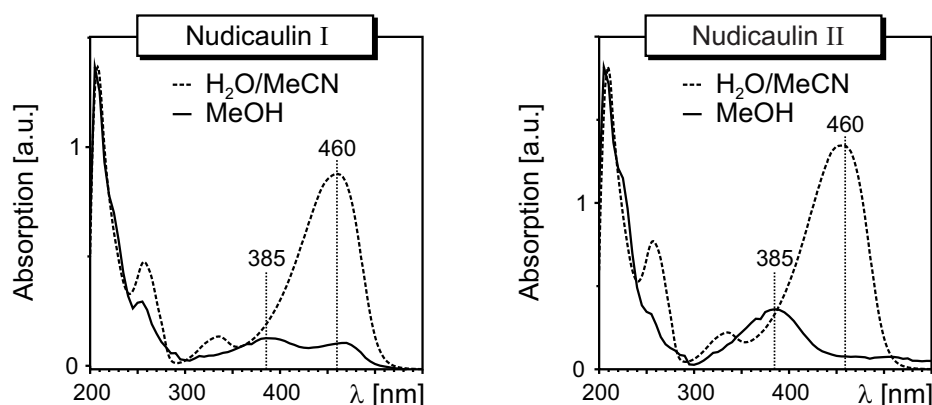


**Abbildung 4.33.** Mögliches  $(3R,11R)$ -konfiguriertes *trans*-Isomer von **14**, in dem die Protonenkonstellation von H-3 und H-1'' jedoch keine NOE-Korrelation erlauben würde; alle übrigen H-Atome, sowie die Glucopyranosylreste **B** und **C**, sind der Übersicht halber ausgeblendet.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass aus den Ergebnissen von Methode **Ia** mit Sicherheit nur auf das Vorliegen einer relativen *cis*-Konfiguration in **14a,b** geschlossen werden konnte. Die absoluten Konfigurationen von Nudicaulin I und II ließen sich daraus nicht eindeutig ableiten, da man hinsichtlich der Protonenabstände lediglich die gefundenen Minima betrachtet hatte. Zur Aufklärung der Absolutkonfiguration wurden daher zusätzlich experimentelle und quantentheoretische Untersuchungen der UV- und CD-Spektren von **14a,b** verwendet.

### 4.3.3 Absorptionsverhalten und Lösemittelleffekte

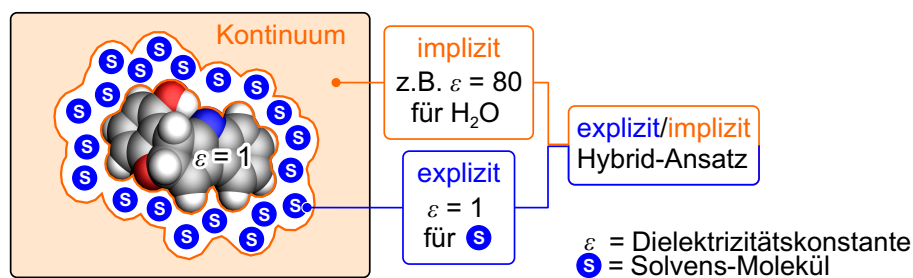
Bei der Isolierung der Nudicauline **14a** und **b** durch die Gruppe von Schneider waren zunächst LC-UV-Spektren in einem Gemisch von Acetonitril und Wasser (mit 0.1% TFA) im Verhältnis 25:75 aufgenommen worden, welche jeweils eine sehr intensive, stark verbreiterte Absorptionsbande bei 460 nm besaßen. In unserer Gruppe wurden die Offline-UV-Messungen der Reinsubstanzen von B. Amslinger hingegen in Methanol durchgeführt, was signifikanten Änderungen der Intensitäten im langwelligen Bereich der Spektren mit sich brachte (Abbildung 4.34). Die Messungen in Methanol ergaben nun zwei deutlich getrennte, schwache Absorptionsbanden bei 385 und 460 nm. Aufgrund der drei Glucopyranosylsubstituenten lag die Vermutung nahe, dass die Nudicauline mit Wasser als Lösungsmittel eine stärkere Interaktion eingingen als mit Methanol, zumal Wasser eine größere Affinität zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken besitzt.



**Abbildung 4.34.** Vergleich der experimentellen UV-Spektren der Nudicauline I (**14a**) und II (**14b**) aufgenommen online in Acetonitril–Wasser (gestrichelte Linie) und offline in Methanol (durchgezogene Linie).

Will man Lösungsmiteleinflüsse quantenchemisch einbeziehen, so muss generell zwischen expliziten und impliziten Effekten der inneren und äußeren Solvathülle unterschieden werden (Abbildung 4.35).<sup>[353]</sup> Letztere lassen sich in der Regel durch entsprechende Kontinuum-Modelle wie PCM,<sup>[181–184]</sup> CPCM<sup>[185,186]</sup> oder COSMO<sup>[187,188]</sup> und COSMO-RS<sup>[188,354,355]</sup> unter Verwendung der Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$  des reinen Lösemittels oder eines Gemisches gut beschreiben, da hauptsächlich *long-range*-Wechselwirkungen dielektrischer Natur zwischen Solvens und gelöster Verbindungen zum Tragen kommen.<sup>[356–358]</sup> Der große Vorteil dabei ist, dass bei Kontinuum-Ansätzen die Freiheitsgrade einzelner Lösemittelmoleküle den Rechenaufwand nicht steigern, da für die gelöste Substanz lediglich näherungsweise ein zusätzliches, umhüllendes elektrostatisches Potenzial des Lösemittels angenommen wird.<sup>[356–358]</sup> Schwieriger gestaltet sich hingegen die Simulation von Fällen der direkten Interaktion von Solvens und gelöster Substanz in der inneren Solvathülle, die durch Wasserstoffbrückenbindungen oder Ladungs-Dipol-Wechselwirkungen ausgelöst werden.<sup>[358,359]</sup> Eine sogenannte Mikrosolvatation kann die Struktur

der gelösten Verbindung, sowie ihre elektronischen und spektroskopischen Eigenschaften signifikant beeinflussen.<sup>[360–366]</sup> Die Interaktion zwischen einzelnen Solvensmolekülen und der Substanz in Lösung lassen sich nur durch explizite Einbeziehung der Lösemittelmoleküle in die Simulation erfassen, was folglich mit einem erhöhten rechnerischen Aufwand einhergeht.<sup>[367]</sup> Theoretische Ansätze, die ein sehr genaues Bild der Situation in Lösung widerspiegeln können, sind unter anderem Car-Parinello-MD-Simulationen<sup>[368]</sup> oder QM/MM-Berechnungen,<sup>[369]</sup> die oftmals in *explicit/implicit*-Hybridverfahren eine kombinierte Beschreibung beider Lösemittelleffektanteile ermöglichen.<sup>[359,367,370–373]</sup>



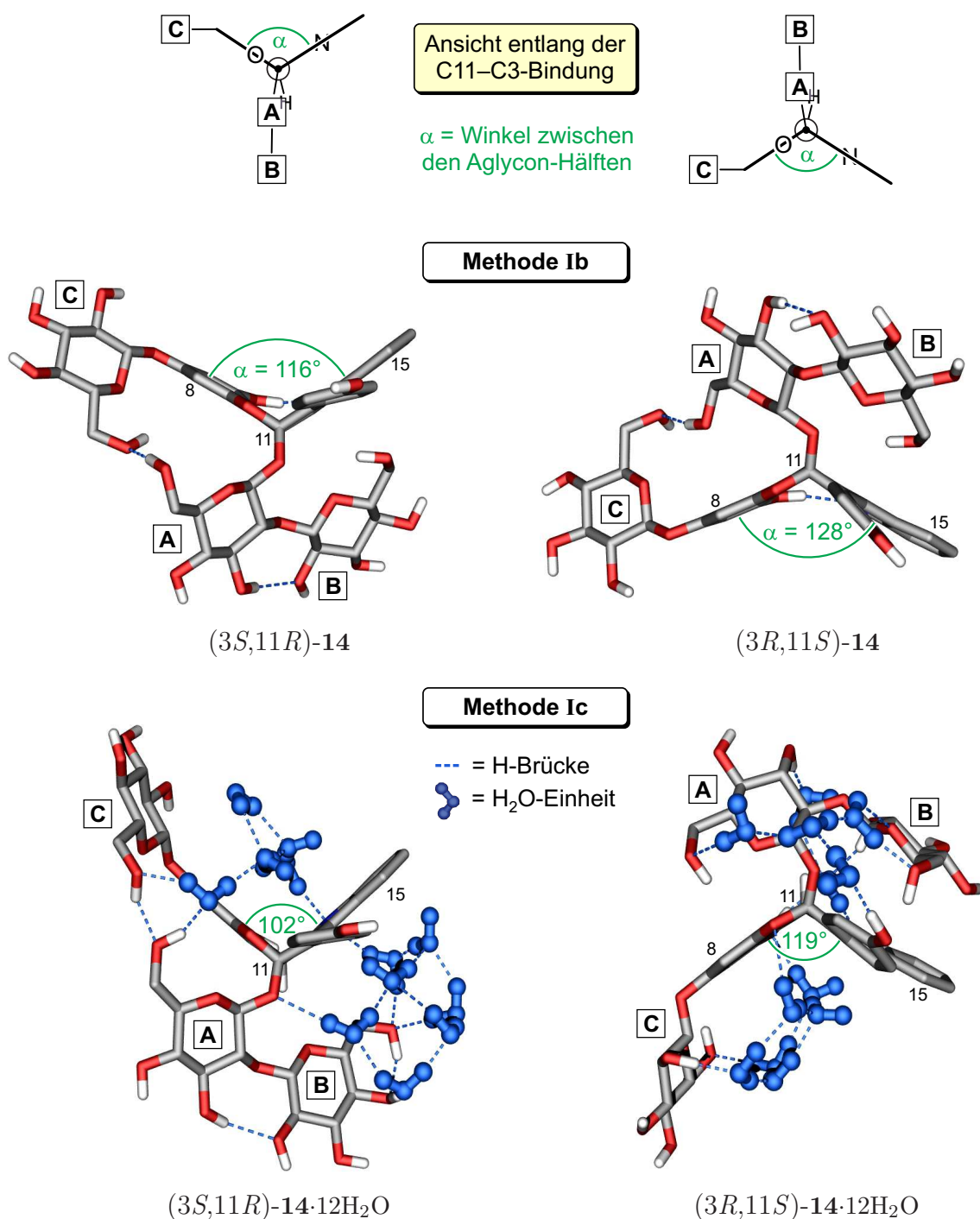
**Abbildung 4.35.** Schematische Darstellung der Ansätze für innere (*explizite*) und äußere (*implizite*) Lösungsmittelberechnungen.

Da die experimentellen Absorptionsspektren der Nudicauline so deutliche Unterschiede für die beiden Lösemittelsysteme aufwiesen, sollte die Ursache der beobachteten Solvenseffekte rechnerisch ergründet werden. Ziel war es festzustellen, welche Form der Solvation bei den *cis*-konfigurierten Nudicaulinen relevant war und in welchem Maße die strukturellen und spektroskopischen Eigenschaften dadurch beeinflusst würden. Hierfür wurde zum einen eine rein äußere Solvation durch ein Lösemittelkontinuum betrachtet. Diese simulierte man durch *single-point*-Berechnungen mit SCS-MP2/def-TZVP und einem COSMO-Solvensfeld für Wasser (im Folgenden als Methode **Ib** bezeichnet) für die Konformere aus Methode **I**. Um eine innere Solvation (Mikrosolvatation) widerzuspiegeln, wurde von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, dass mit dem CAST-Programm auch Struktursuchen unter Einbeziehung von Lösemittelmolekülen durchführbar sind.<sup>[347,348,374]</sup> Den energetisch günstigsten Konformeren von (3*S*,11*R*)-**14** und (3*R*,11*S*)-**14** aus Methode **Ib** fügte man mit Hilfe der CAST-Software jeweils eine willkürlich gewählte Anzahl von zwölf Wassermolekülen hinzu, dann optimierte man diese „solvatisierten Strukturen“ mit dem OPLS-AA-Kraftfeld und anschließend mit B97-D/SVP. Dieser Ansatz wird fortan mit Methode **Ic** abgekürzt.

Die erhaltenen Konformere aus Methode **Ic** verglich man sodann mit den Minima aus Methode **Ib**. Erste Anzeichen der Mikrosolvatation zeigten sich in der Änderung des Winkels  $\alpha$  der Ebenen zwischen den beiden Aglycon-Hälften, also zwischen der Dihydrobenzofuran-Ebene (Ringe **a-b**) und der Dihydrocyclopenta[*b*]indol-Ebene (Ringe **e-c-d**). Eine schematische Darstellung von  $\alpha$  ist in Abbildung 4.36 oben gezeigt.

In (3*S*,11*R*)-**14** verkleinerte sich der Winkel  $\alpha$  deutlich von  $116^\circ$  für Methode **Ib** auf

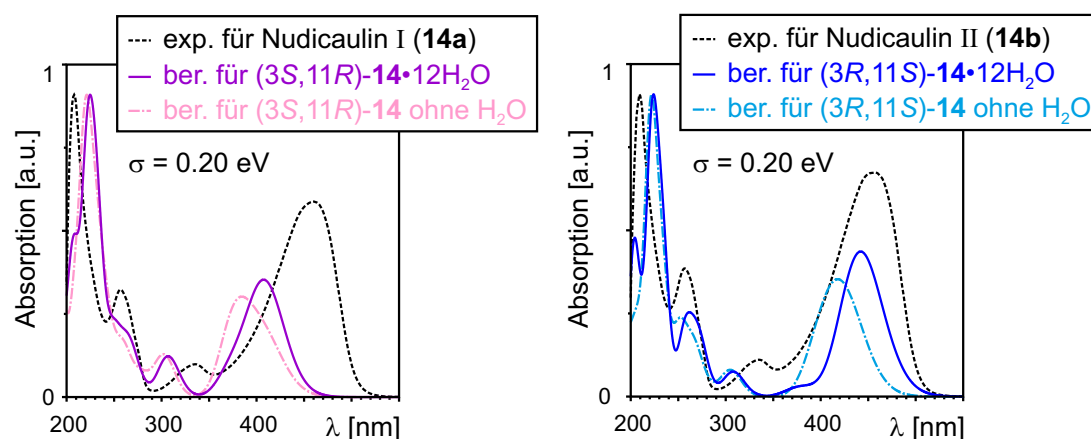
102° für Methode **Ic** (Abb. 4.36 links). Derselbe Trend wurde auch für (3*R*,11*S*)-14 beobachtet, in dem der Winkel zwischen den Aglycon-Hälften von 128° für Methode **Ib** auf 119° für Methode **Ic** sank (Abb. 4.36 rechts). Zusätzlich konnte in den H<sub>2</sub>O-haltigen Strukturen eine andere Orientierung der Glucopyranosyl-Reste festgestellt werden. Die vernetzenden Wassermoleküle ermöglichten nun durch Ausbildung von H-Brücken auf-



**Abbildung 4.36.** Schematische Darstellung des Winkels  $\alpha$  zwischen den Aglycon-Hälften von (3*S*,11*R*)-14 und (3*R*,11*S*)-14 und Vergleich der mit den Methoden **Ib** und **Ic** erhaltenen Geometrien.

geweitete Abstände der Substituenten relativ zueinander und relativ zum Aglycon, da sich das Wasser teilweise in der dachförmigen Kavität zwischen den Aglycon-Hälften und Glc **C**, sowie zwischen Glc **A/B** und dem 4-Hydroxyphenol angelagert hatten.

Die erste Abschätzung, inwiefern sich die Präsenz des Wassers auf die spektroskopischen Eigenschaften der Nudicauline **14a,b** auswirkte, erfolgte mit dem semiempirischen ZINDO/S-CI-Ansatz (Simulation von 80 Anregungen). Für die *cis*-konfigurierten Diastereomere aus Methode **Ic** wurden die angeregten Zustände einmal einschließlich der 12 Wassermoleküle, (3*S*,11*R*)-**14**·12H<sub>2</sub>O und (3*R*,11*S*)-**14**·12H<sub>2</sub>O, und einmal ohne Lösungsmittel berechnet. Auf diese Weise sollte, da die Konformation fixiert blieb, der unmittelbare Einfluss des Solvens auf die Anregungen sichtbar werden. Die berechneten UV-Spektren verglich man sodann mit den experimentellen Kurven von Nudicaulin I und II (Abbildung 4.37).



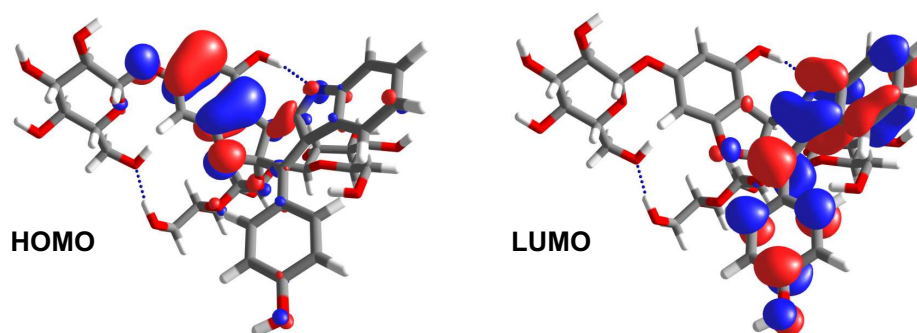
**Abbildung 4.37.** Vergleich der experimentellen UV-Spektren von **14a** (links) und **14b** (rechts) mit den Kurven aus ZINDO/S-CI//**Ic** (mit und ohne H<sub>2</sub>O).

Bei beiden Diastereomeren war eine Rot-Verschiebung der ersten Absorptionsbande für (3*S*,11*R*)-**14**·12H<sub>2</sub>O und (3*R*,11*S*)-**14**·12H<sub>2</sub>O erkennbar, welche im letzteren Fall – ohne Anwendung einer UV-Korrektur – sogar recht gut in ihrer Lage mit der experimentellen Absorption von Nudicaulin II übereinstimmte (berechnet 442.1 nm, experimentell 460 nm). Aus dem Intensitätenverhältnis der Oszillatorstärken  $f_{01}/f_{02}$  (Tabelle 4.10) konnte man erkennen, dass sich durch die Einbindung der Wassermoleküle in die Berechnung das Verhältnis stark zur ersten Anregung hin verschob. Dies entsprach dem Trend, dass für die Nudicauline I und II in Methanol experimentell zwei schwache, annähernd gleich intensive Banden detektiert wurden, im Gemisch aus Acetonitril und Wasser (mit 0.1% TFA) hingegen nur eine einzige, sehr intensive Absorption mit einer blau-verschobenen Schulter beobachtet wurde.

**Tabelle 4.10.** Wellenlängen und Intensitätenverhältnis  $f_{01}/f_{02}$  der ersten zwei Anregungen von *cis*-**14** mit und ohne H<sub>2</sub>O-Moleküle, berechnet mit ZINDO/S-CI//Ic.

Struktur	$\lambda_1$ [nm]	$f_{01}$	$\lambda_2$ [nm]	$f_{02}$	$f_{01}/f_{02}$
(3 <i>S</i> ,11 <i>R</i> )- <b>14</b>	409.4	0.25	378.6	0.40	1
(3 <i>S</i> ,11 <i>R</i> )- <b>14</b> ·12H <sub>2</sub> O	409.4	0.51	376.3	0.14	4
(3 <i>R</i> ,11 <i>S</i> )- <b>14</b>	426.3	0.44	402.4	0.28	2
(3 <i>R</i> ,11 <i>S</i> )- <b>14</b> ·12H <sub>2</sub> O	442.1	0.69	379.6	0.05	14

Um den Einfluss des Lösemittels genauer beurteilen zu können, wurden exemplarisch für (3*S*,11*R*)-**14** die Absorptionsspektren zusätzlich mit dem DFT-Funktional CAM-B3LYP und 6-31G\*-Basissatz simuliert. Die Entscheidung fiel auf dieses Funktional, nachdem man die mit Methode **I** erhaltenen ersten vier Grenzorbitale betrachtet hatte. Dabei war aufgefallen, dass das HOMO und das HOMO-1 vornehmlich in der Dihydrobenzofuran-Hälfte lokalisiert waren, wohingegen sich das LUMO und das LUMO+1 über die gegenüber liegende Dihydrocyclopenta[*b*]indol-Ebene und den *p*-Hydroxyphenyl-Ring erstreckten. In Abbildung 4.38 ist dies am Beispiel von HOMO und LUMO illustriert. Die räumliche Trennung der Orbitale würde bei elektronischer Anregung einen *charge-transfer*-Übergang (CT) mit sich bringen.



**Abbildung 4.38.** Grenzorbitale von (3*S*,11*R*)-**14** berechnet mit Methode **I** (Isokonturwert = 0.03).

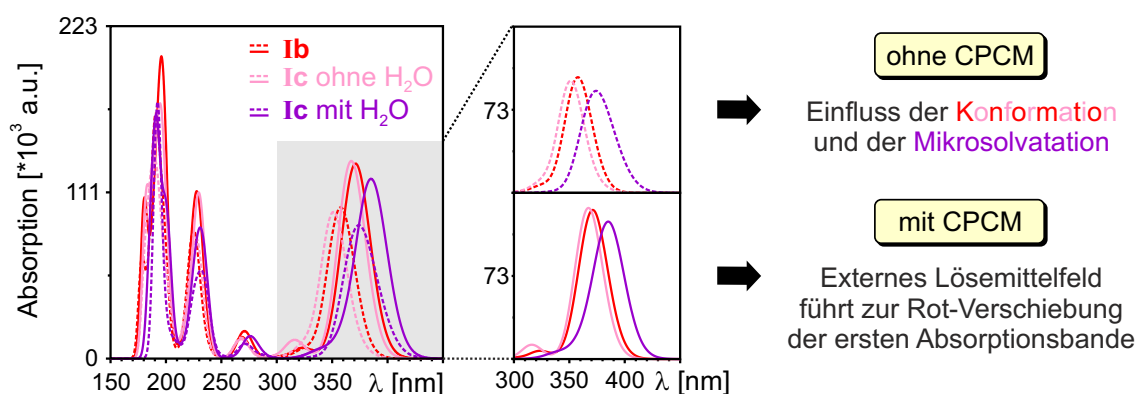
Wegen der in Abschnitt 4.1 erwähnten Probleme normaler Hybridfunktionale in solchen Fällen, wählte man daher vorsorglich ein *long-range*-korrigiertes Funktional. CAM-B3LYP hatte in mehreren Benchmark-Tests<sup>[158–160,264,375]</sup> an organischen Molekülen genauso gute Anregungsenergien wie z. B. B3LYP und PBE0 geliefert, und zudem im Vergleich mit anderen LRC-Funktionalen bei der Beschreibung von CT-Anregungen mit am besten abgeschnitten. Doppel-Hybridfunktionale wie zum Beispiel B2PLYP<sup>[166]</sup> oder B2GP-PLYP (GP = *general purpose*)<sup>[180]</sup> hätten theoretisch auch eine geeignete Wahl bedeutet,<sup>[160,266,267,330]</sup> jedoch mussten diese bedingt durch die Molekülgröße von 107 Atomen (bzw. 143 Atome unter Berücksichtigung der zwölf H<sub>2</sub>O-Moleküle) zunächst



außen vor gelassen werden.

Die Anregungsenergien wurden wieder für das Konformer aus Methode **Ic** mit und ohne die H<sub>2</sub>O-Moleküle betrachtet, wobei im ersten Fall 50, und im zweiten 40, vertikale Übergänge den gesamten Wellenlängenbereich der experimentellen Spektren wiedergaben. Zum Vergleich mit den Strukturen aus Methode **Ic** zog man außerdem das Minimum aus Methode **Ib** hinzu (40 angeregte Zustände), um nun auch den konformativen Effekt auf die Absorption beurteilen zu können. Die Simulation der Spektren erfolgte sowohl in Gasphase als auch unter Verwendung eines Lösemittelkontinuums für Wasser mittels CPCM.

In Abbildung 4.39 ist links der Vergleich der Gesamtspektren basierend auf den Methoden **Ib** und **Ic** dargestellt. Im Bereich unterhalb 300 nm, wie auch zuvor mit ZINDO/S-CI, wurden für alle Strukturen annähernd gleiche Kurven erhalten. Oberhalb von 300 nm (grau hinterlegt in Abb. 4.39) waren jedoch mehrere Unterschiede erkennbar. Aus den Berechnungen ohne CPCM konnte zunächst der Schluss gezogen werden, dass der Einfluss der Konformation auf die Lage der ersten Bande zwar vorhanden, aber relativ gering war (knapp 10 nm), während die Anwesenheit der Wassermoleküle einen etwas größeren Rot-Shift von knapp 20 nm verursachte.

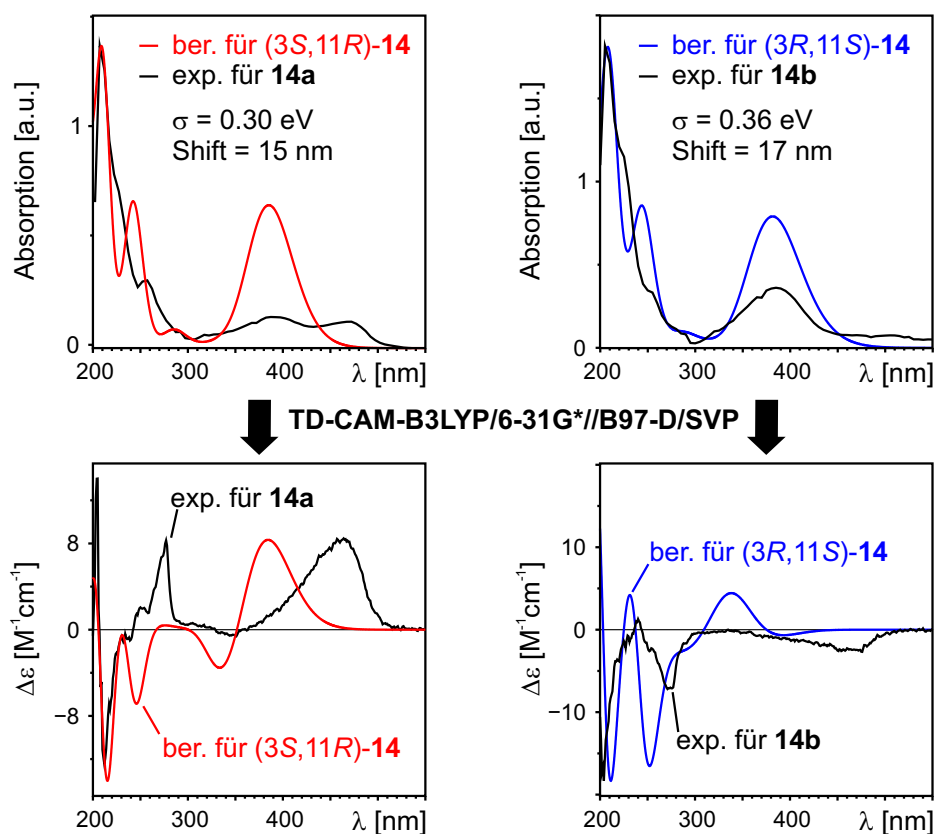


**Abbildung 4.39.** UV-Kurven berechnet für (3*S*,11*R*)-**14** mit TD-CAM-B3LYP/6-31G\* ausgehend von Methode **Ib** (rot), **Ic** ohne (rosa) und **Ic** mit (lila) H<sub>2</sub>O-Molekülen;  $\sigma = 0.16$  eV.

Durch Hinzuziehen einer äußeren Solvathülle in den Rechnungen mittels CPCM erreichte man in allen Fällen eine Intensivierung des ersten UV-Signals, welche mit einer Rot-Verschiebung der Bande von rund 10 nm einherging. Idealerweise hätte also eine vollständigen Konformationsanalyse mit Methode **Ic** gefolgt von einer Spektrensimulation unter Verwendung des CPCM-Solvumfeldes in einem *explicit/implicit*-Ansatz kombiniert werden müssen. Dies bedeutete rechnerisch einen solchen Aufwand, dass eine alternative Vorgehensweise gewählt wurde.

Für die Aufklärung der absoluten Konfiguration der Nudicauline I (**14a**) und II (**14b**) schien infolgedessen die Verwendung experimenteller Spektren vorteilhaft, welche nur minimale Solvenseinflüsse beinhalteten. Daher wurde für den angestrebten Vergleich

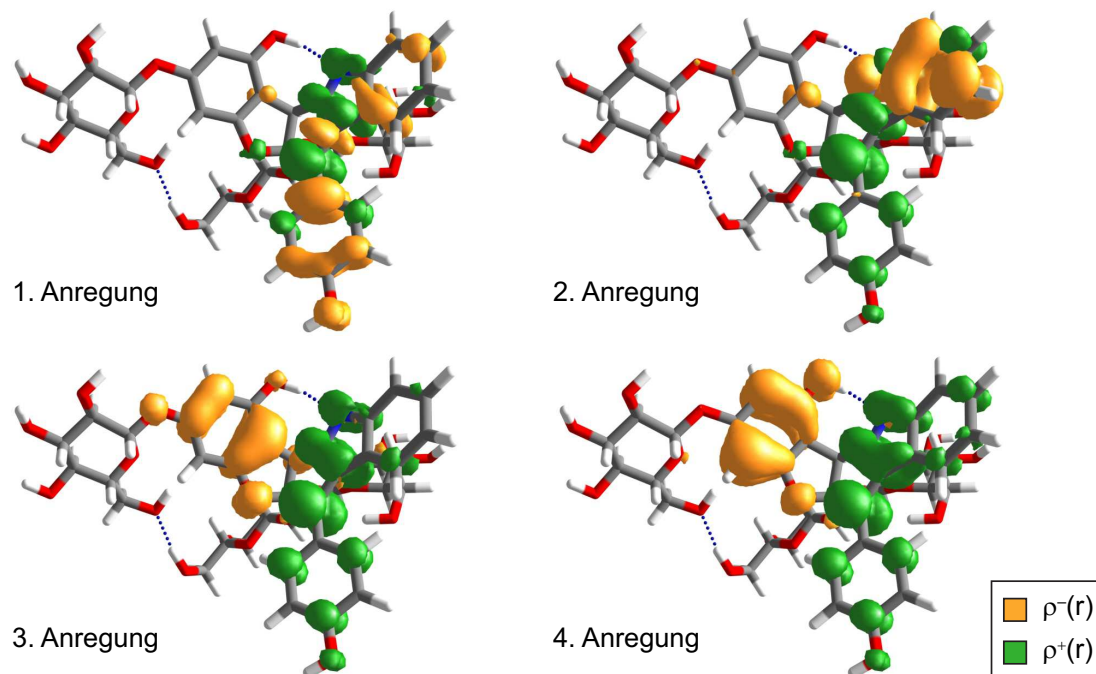
mit den vorhergesagten UV- und CD-Kurven der in Methanol aufgenommene Datensatz gewählt, bei welchem ein geringerer Lösemiteleinfluss beobachtet worden war. Da man mit den Konformationsanalysen mit Methode **Ia** bereits eine gute Übereinstimmung der relevanten Protonenabstände der Minima mit den experimentell beobachteten ROESY-Korrelationen erzielt hatte, ging man davon aus, dass eine ausreichend gute theoretische Beschreibung der Struktur der Nudicauline in Methanol vorlag. Jedoch führten die auf Methode **Ia** basierenden Spektrenberechnungen mit TD-CAM-B3LYP/6-31G\*[CPCM:MeOH] beim Vergleich mit den experimentellen Daten zu keiner überzeugenden Übereinstimmung (Abbildung 4.40). Die erste UV-Absorption von **14a,b** (in Methanol) bei ca. 460 nm konnte nicht wiedergegeben werden, und die Oszillatorstärken der berechneten Signale bei ca. 380 nm wurden stark überschätzt.



**Abbildung 4.40.** Vergleich der experimentellen UV- und CD-Kurven der Nudicauline I (**14a**) und II (**14b**) mit den mit TD-CAM-B3LYP/6-31G\*[CPCM:MeOH] ausgehend von Methode **Ia** berechneten Kurven.

Eine Überprüfung der Elektronendichte-Differenzen (EDD) der angeregten Zustände 1–4, welche kollektiv zur ersten UV-Bande und zu den ersten zwei CD-Banden von (3*S*,11*R*)-**14** beitragen, bestätigte die bereits vermuteten Beiträge von CT-Übergängen (Abbildung 4.41). Die Anregungen 3 und 4 gingen nämlich jeweils mit einer Verschiebung von Elektronendichte vom Dihydrobenzofuran-Fragment (orange) in die Dihydrocyclopenta[*b*]indol-Hälfte und den *p*-Hydroxyphenyl-Ring (grün) einher. Offensichtlich be-

stimmte bei den Nudicaulinen also eine Mischung aus Ladungstransfer- und Lösemittel-effekten das Absorptions- und ECD-Verhalten im langwelligen Bereich. Dabei wurden erstere durch die Solvensinteraktion vermutlich noch verstärkt.



**Abbildung 4.41.** EDD-Plots der ersten vier Anregungen von (3*S*,11*R*)-**14**; grün bedeutet eine Zunahme der Elektronendichte, orange eine Abnahme, Isokonturwert = 0.0015.

Letztlich zeigten die spektroskopischen Studien basierend auf den Methoden **Ia–c**, dass zum einen die alleinige Simulation äußerer Lösemittelleffekte von Methanol durch den CPCM-Ansatz ebenso ungenügend war wie für Wasser, und zum anderen dass das CAM-B3LYP-Funktional nicht wirklich geeignet war, die angeregten Zustände der Nudicaulin-Struktur komplett richtig wiederzugeben. Mit reinen Hybridfunktionalen wie BHLYP oder B3LYP war folglich auch keine Verbesserung zu erwarten, da sich diese von CAM-B3LYP weitestgehend nur durch einen veränderten HF-Anteil des Austauschintegrals unterscheiden und außerdem keine *long-range*-Korrektur beinhalten. Zur korrekten Beschreibung der energetische Position der CT-Übergänge bedurfte es daher genauerer Methoden wie z.B. des Coupled-Cluster-Ansatzes. Diese Alternative war mit den in der Arbeitsgruppe zur Verfügung stehenden Rechenkapazitäten aber nicht realisierbar. Dies führte letztlich zu dem Schluss, dass womöglich nur eine synthetische Verkleinerung der Nudicauline I und II in der Aufklärung der Absolutkonfigurationen zielführend sein kann.

#### 4.3.4 Monoglucosidische Nudicaulin-Derivate I und II

Durch enzymatische Hydrolyse mit einer kommerziell erhältlichen Pektinase gelang es Schneider *et al.*, jeweils die  $\beta$ -D-Glucopyranoside **B** und **C** von den Nudicaulinen I (**14a**) und II (**14b**) abzuspalten. Die reinen, zueinander enantiomeren Nudicaulin-Aglyca waren jedoch nicht zugänglich, da Glc **A** gewissermaßen als Schutzgruppe fungierte, und man bei deren Entfernung lediglich die Zersetzung der Nudicauline bzw. die Bildung höher-molekularer Produkte beobachtete.<sup>[346]</sup> Trotzdem war mit den Derivaten **15a,b** (Abbildung 4.42) nun ein hinreichend kleines Molekül geschaffen, das weitere quantenchemische Untersuchungen auf höherem theoretischen Niveau erlaubte. Zudem verringerten sich durch die reduzierte Anzahl von Glucopyranosylresten in **15** – nur noch eine anstelle von drei – die Lösungsmiteleinflüsse auf die experimentellen Spektren, wodurch sich auch die Berechnung der Eigenschaften vereinfachte.

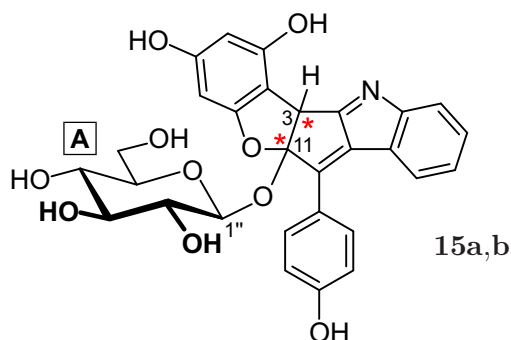
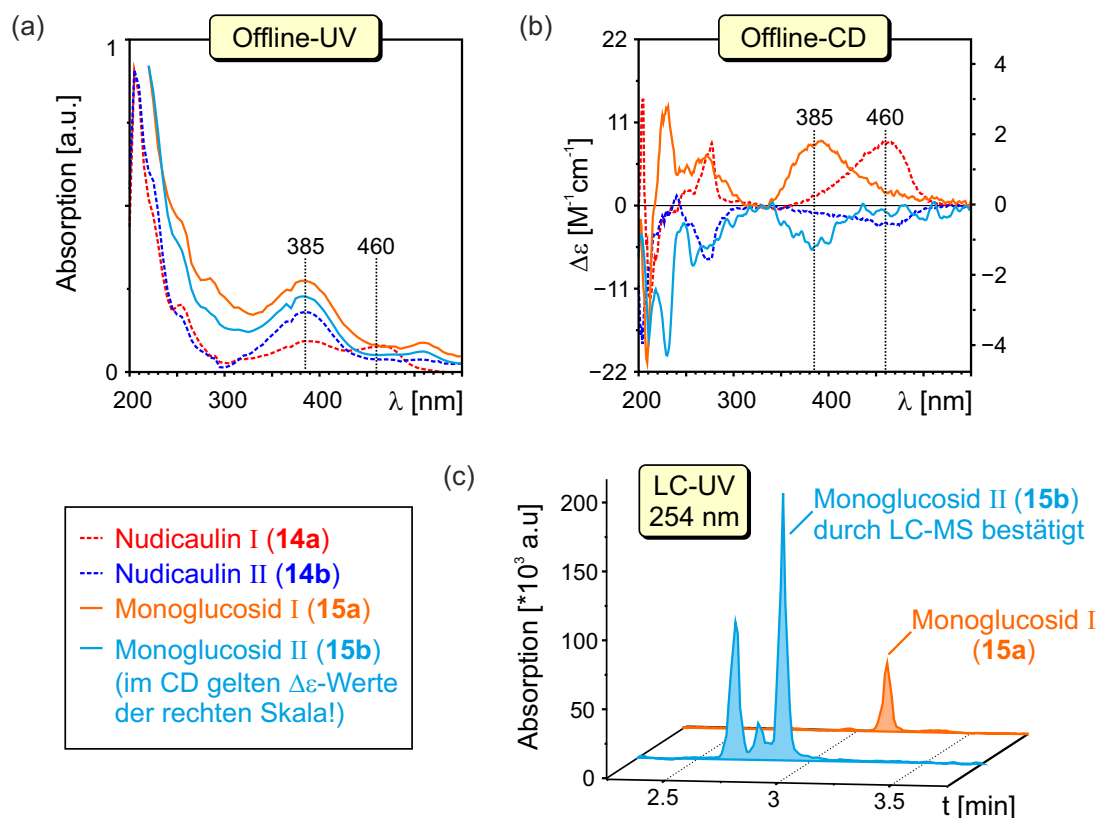


Abbildung 4.42. Monoglucosidischen Derivate **15a,b**.

Die experimentellen UV- und CD-Messungen an der monoglucosidischen Derivaten **15a** und **15b** wurden von B. Amslinger erneut offline in Methanol durchgeführt. Der Vergleich mit den entsprechenden Kurven der authentischen Nudicauline I (**14a**) und II (**14b**) zeigte in den UV-Spektren ein recht vergleichbares Bild bezüglich der energetischen Lage und relativen Intensitäten der einzelnen Absorptionen (Abbildung 4.43a). Anders stellte sich die Situation in den CD-Spektren dar (Abb. 4.43b), welche von einem unerwartet starken Einfluss des ja eigentlich Chromophor-freien Zuckers zeugten. Im Wellenlängenbereich unterhalb von 240 nm trugen die Glucopyranosylgruppen aktiv zu den CD-Effekten bei. Die Monoglucoside **15a,b** besaßen – anders als bei den Nudicaulinen **14a,b** selbst – spiegelbildliche Cotton-Effekte. Offenbar waren in diesem Energiebereich die Zuckerreste direkt an den elektronischen Anregungen beteiligt, oder der verbliebene Substituent Glc **A** bevorzugte nun eine deutlich andere Konformation, weshalb sich die CD-Effekte in Abhängigkeit von der Anzahl der Substituenten stark veränderten. Auch im höherwelligen Bereich oberhalb von 350 nm traten Unterschiede in den Cotton-Effekten von **14a,b** verglichen mit den monoglucosidischen Derivaten **15a,b** auf. Hier beobachtete man eine Blau-Verschiebung des ersten CD-Maximums von 460 nm in den Nudicaulinen auf 385 nm in den Monoglucosiden. Dies war als indirekter Ein-

fluss der verringerten Anzahl von Zuckersubstituenten auf die CD-Spektren zu werten, weil das Fehlen von Glc **B** und **C** sich auf die Energien der Orbitale des Aglycon-Kerns auswirkte. Hinzu kam, dass Glc **A** alleine eine insgesamt schwächere Wechselwirkung mit dem Solvens einging, welche auch zum Blau-Shift des CD-Signals in **15a,b** führte.

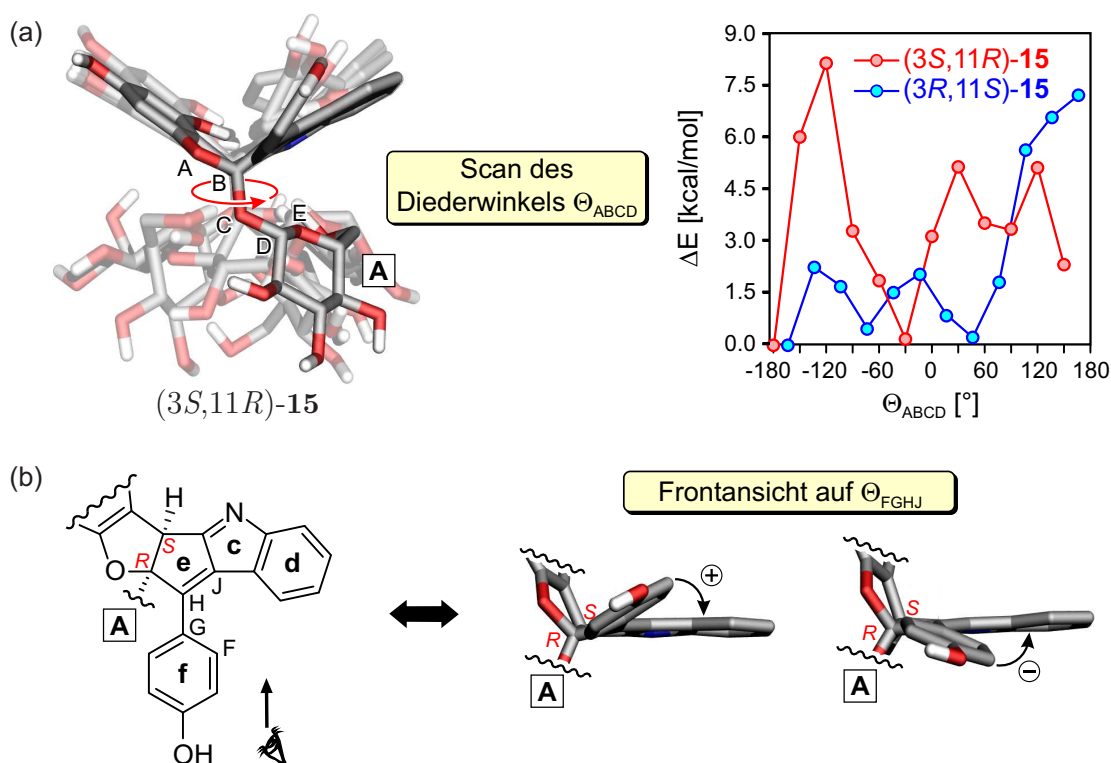
Zusätzlich erwähnenswert ist, dass der verhältnismäßig schwache molare CD  $\Delta\epsilon$  des monoglucosidischen Nudicaulins II (**15b**) auf eine nicht vollständige Deglucosidierung zurückzuführen sind, wie die LC-UV-Analysen mittels HPLC an achiraler Phase<sup>[376]</sup> von B. Amslinger belegen (Abb. 4.43c). Aufgrund der geringen Substanzmenge blieb der Versuch, LC-CD-Spektren aufzunehmen, allerdings erfolglos, sodass für die nachfolgenden Vergleiche mit den berechneten Kurven für **15b** das Offline-CD-Spektrum des Gemisches verwendet wurde. Hierfür sicherten Schneider und Tatsis mit LC-MS-Untersuchungen ab, dass es sich bei der Hauptkomponente des Gemisches auch wirklich um das Monoglucosid II handelte.



**Abbildung 4.43.** (a) Vergleich der experimentellen Offline-UV-Spektren von **14a,b** und **15a,b**. (b) Vergleich der zugehörigen Offline-CD-Spektren. (c) LC-UV-Chromatogramme von **15a,b**.

Die Konformationsanalysen der *cis*-konfigurierten Monoglucoside, (*3S,11R*)-**15** und (*3R,11S*)-**15**, wurden analog zu den authentischen Nudicaulinen mit Methode **I** durchgeführt. Die *all-equatoriale*  ${}^4C_1$ -Sessel-Konformation von Glc **A**, die sich bei **14a,b** relativ zum  ${}^1C_4$ -Rotamer als energetisch günstiger erwiesen hatte, wurde beibehalten. Zusätz-

lich nahm man mit B97-D/SVP für beide Diastereomere einen Scan des Diederwinkels  $\Theta_{ABCD}$  vor, welcher vornehmlich die Orientierung von Glc **A** relativ zum Aglycon-Kern bestimmte (Abbildung 4.44a). Für alle identifizierten Konformere wurden zudem die zwei möglichen Einstellungen des Diederwinkels  $\Theta_{FGHJ}$  zwischen dem *p*-Hydroxyphenyl-Rest **f** und der Dihydrocyclopenta[*b*]indol-Ebene (Ringe **e**, **c** und **d**) berücksichtigt (Abb. 4.44b).



**Abbildung 4.44.** (a) Rotation von Glc **A** um den Diederwinkel  $\Theta_{ABCD}$ , berechnet mit B97-D/SVP. (b) Mögliche Diederwinkel  $\Theta_{FGHJ}$  von Ring **f** bezüglich der Ebene **e-c-d**.

Mit Methode **Ia** wurden abschließend *single-point*-Energien für alle gefundenen Konformere bestimmt. Von 18 untersuchten Geometrien lagen im Diastereomer **(3S,11R)-15** insgesamt acht Konformere im energetischen Bereich bis 3.0 kcal/mol. Von diesen machten wiederum fünf Konformere zusammen 95% der Boltzmann-Wichtung aus. Auch beim Diastereomer **(3R,11S)-15** begann man mit 18 Geometrien, von denen elf unterhalb von 3.0 kcal/mol lagen. Am Ende dominierten drei Konformere die Wichtung zusammen mit 93%. Die relativen Energien dieser Konformere sind zusammen mit den Diederwinkeln  $\Theta_{ABCD}$ ,  $\Theta_{BCDE}$  und  $\Theta_{FGHJ}$  für die beiden Diastereomere in Tabelle 4.11 zusammengefasst.

Es fiel auf, dass in beiden *cis*-Isomeren eine Bevorzugung derselben Konformation des Phenylrings **f** vorlag, welche sich bedingt durch den spiegelbildlichen Aglycon-Kern entsprechend im Vorzeichen des Diederwinkels  $\Theta_{FGHJ}$  unterschieden. Im Fall von **(3S,11R)-15** zeigten die zwei niedrigsten Konformere K1 und K2 dieselbe Ausrichtung des Phenyl-

Rings **f** mit einem positiven Wert von  $\Theta_{\text{FGHJ}}$  von  $+20^\circ$  und einer Gesamtbevorzugung von 83%. In (3*R*,11*S*)-**15** wiesen hingegen die Konformere K2 und K3 den entsprechend gegenläufigen Diederwinkel  $\Theta_{\text{FGHJ}}$  mit  $-16^\circ$  bzw.  $-20^\circ$  auf und erreichten somit bezügliche der Phenylkonformation gemeinsam ein Gewicht von 52%.

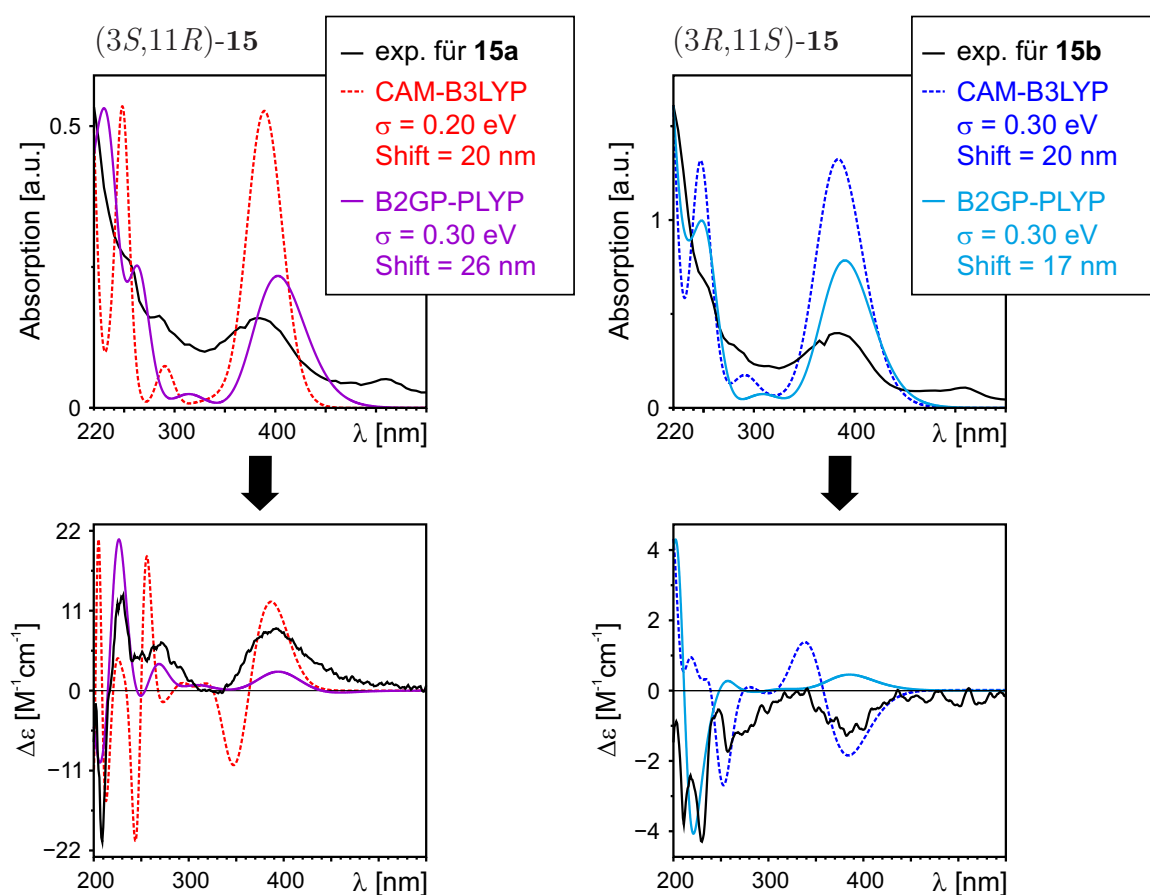
**Tabelle 4.11.** Mit Methode **Ia** nach Boltzmann-Statistik je Diastereomer energetisch relevante Konformere von (3*S*,11*R*)-**15** und (3*R*,11*S*)-**15**.

Konformer	$\Delta E$ [kcal/mol]	Boltzmann- Beitrag [%]	Diederwinkel [°]		
			$\Theta_{\text{ABCD}}$	$\Theta_{\text{BCDE}}$	$\Theta_{\text{FGHJ}}$
<b>(3<i>S</i>,11<i>R</i>)-15</b>					
K1	0.00	57	-161	-52	20
K2	0.46	26	-162	-68	21
K3	1.49	5	174	-95	-24
K4	1.57	4	-164	-45	-20
K5	1.67	3	-67	-94	-36
<b>(3<i>R</i>,11<i>S</i>)-15</b>					
K1	0.00	41	-39	-59	21
K2	0.02	40	173	-85	-16
K3	0.71	12	-36	-59	-20

Die Berechnung der spektroskopischen Eigenschaften aller energetisch relevanten Konformere erfolgte diesmal mit zwei verschiedenen Funktionalen für jeweils 50 vertikale Anregungen. Als Referenz diente CAM-B3LYP/6-31G\* mit CPCM für Methanol, wie es zuvor auch für **14a,b** verwendet worden war, um etwaige Unterschiede in der Leistung der Methode zwischen den authentischen Systemen und den moglicosidischen Derivaten beurteilen zu können. Zusätzlich wurde diesmal, ermöglicht durch die verringerte Molekülgröße, nun das Doppel-Hybridfunktional B2GP-PLYP<sup>[180]</sup> in Kombination mit dem def2-TZVP-Basissatz und COSMO für Methanol zur Berechnung der Anregungen von **15a,b** eingesetzt. Von diesem Ansatz erwartete man eine Verbesserung der Anregungsenergien, Oszillatorstärken und Rotationsstärken verglichen mit Hybridfunktionalen wie CAM-B3LYP, zumal B2GP-PLYP (wie auch B2PLYP) in Benchmark-Studien an einem breiten Spektrum organischer Moleküle eine besonders ausgewogene Performance geliefert hatte.<sup>[180,267,330]</sup> Zusätzlich hatte die veränderte Parametrisierung relativ zu B2PLYP eine verbesserte Robustheit des Funktionals auch in schwierigen Fällen bewiesen.<sup>[180]</sup>

Der Vergleich der mit den Energien aus Methode **Ia** gewichteten UV- und CD-Spektren der CAM-B3LYP- und B2GP-PLYP-Rechnungen mit den experimentellen Kurven von **15a,b** ist zusammen mit den angewendeten spektralen Bandbreiten und UV-Korrekturen in Abbildung 4.45 dargestellt. In den UV-Spektren zeigte der B2GP-PLYP-Ansatz rela-

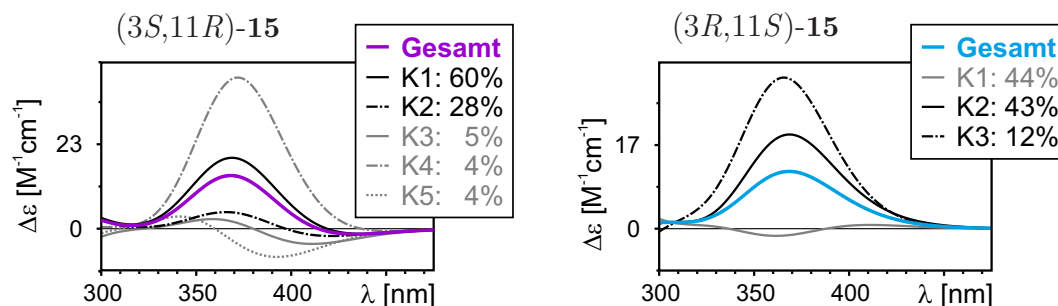
tiv zu den CAM-B3LYP-Ergebnissen für beide Diastereomere verringerte und dadurch, hinsichtlich der experimentellen Werte, verbesserte Intensitäten des niederenergetischen UV-Signals bei 380 nm sowie des Signals bei 250 nm. Mit CAM-B3LYP wurden diese für die Monoglucoside **15a** und **b** – wie auch zuvor bei den authentischen Nudicaulinen **14a** und **b** – stark überschätzt. Im Fall der berechneten CD-Spektren wurde mit der B2GP-PLYP-Methode für (3*S*,11*R*)-**15** ebenfalls eine deutliche Verbesserung über den kompletten Wellenlängenbereich festgestellt, sowohl hinsichtlich der Lage als auch der relativen Intensitäten der einzelnen CD-Signale zueinander. Für (3*R*,11*S*)-**15** erzielte man aber nur im Bereich unter 250 nm für das stärkste experimentelle Signal eine korrekte Beschreibung durch B2GP-PLYP. Oberhalb von 250 nm fand man hingegen nur berechnete Werte, die gegenläufig zu denen der CAM-B3LYP-Rechnung und auch zu denen des Experiments waren. Aufgrund der guten spektralen Übereinstimmung zwischen (3*S*,11*R*)-**15** und dem Monoglucosid I (**15a**) schien eine gegenläufige Zuordnung der Diastereomere von **15** zwar recht unwahrscheinlich, die schlechten Ergebnisse für (3*R*,11*S*)-**15** erforderten allerdings eine detaillierte Untersuchung.



**Abbildung 4.45.** Vergleich der UV-/CD-Spektren der Monoglucoside I (**15a**) und II (**15b**) mit den für (3*S*,11*R*)-**15** und (3*R*,11*S*)-**15** mit TD-CAM-B3LYP/6-31G\* und TD-B2GP-PLYP/def2-TZVP berechneten Kurven.



Hierfür wurde zunächst die mit TD-B2GP-PLYP berechneten Einzelspektren der beiden Diastereomere herangezogen. In Abbildung 4.46 sind diese zusammen mit der jeweils aus der Wichtung resultierenden Gesamtkurve aufgetragen. Im Fall von (3*S*,11*R*)-**15** besitzen alle Konformere (bis auf K5) im fraglichen Wellenlängenbereich des CD-Spektrums positive Werte, wodurch sich entsprechend auch ein positives Gesamtsignal ergibt, welches mit der experimentellen Kurve (nach einer UV-Korrektur von 26 nm) übereinstimmt. Betrachtet man nun die Einzelspektren von (3*R*,11*S*)-**15**, so stellt man fest, dass nur ein einziges ganz schwach negatives CD-Signal für K1 erhalten wurde, das durch die intensiveren positiven Beiträge von K2 und K3 wieder aufgewogen wurde. Da von der relativen Konformation des Glucopyranosylrestes in diesem Bereich eigentlich kein Einfluss auf das Vorzeichen des Cotton-Effektes erwartet wurde, und der verbleibende CD-aktive Aglycon-Kern der Diastereomere gemäß der Konformationsanalyse sogar hinsichtlich der bevorzugten Position des Phenylringes **f** spiegelbildlich war, hätte man für die Konformere K2 und K3 von (3*R*,11*S*)-**15** eigentlich ein negatives CD-Signal erwartet, wie es im Experiment zu sehen und mit TD-CAM-B3LYP sogar erhalten worden war. Es schien fast, als wäre auch das B2GP-PLYP-Funktional nicht in der Lage, die spektroskopischen Eigenschaften der Nudicaulin-Monoglucoside vollständig korrekt zu beschreiben.



**Abbildung 4.46.** Kritisches CD-Signal der mit TD-B2GP-PLYP berechneten Kurven. Wichtungsdominierende Spektren in schwarz, geringere Beiträge in grau und resultierende Gesamtspektren in lila/blau gekennzeichnet ( $\sigma = 0.30$  eV).

Dank der Deglucosidierung wies das monoglucosidische Derivat **15** aber nur noch 65 Atome auf, anstelle von ehemals 107 Atomen in **14**, sodass nun die Möglichkeit bestand, zumindest die ersten Signale im Bereich von 350 bis 450 nm mit höheren theoretischen Methoden genauer zu betrachten. Hierfür wurde die bereits für die Bisbibenzyle in Kapitel 4.2 benutzte RI-CC2-Methode von Hättig und Weigend gewählt.<sup>[148]</sup> Um den Rechenaufwand trotzdem so gering wie möglich zu halten, wurden lediglich die ersten fünf Übergänge mit RI-CC2/def2-SV(P), und exemplarisch nur für ein Konformer einer Struktur von **15** simuliert. Die Wahl fiel folglich auf das Konformer K2 der (3*R*,11*S*)-Konfiguration, da mit TD-CAM-B3LYP und TD-B2GP-PLYP unterschiedliche Vorzeichen des ersten CD-Signals vorhergesagt worden waren. Zudem war für die

(3*R*,11*S*)-Konfiguration eine schlechteren Gesamtübereinstimmung mit den experimentellen Daten festgestellt worden. Ergänzend führte man EDD-Berechnungen der ersten fünf Anregungszustände von **K2** auf B2GP-PLYP- und RI-CC2-Niveau durch, die Aufschluss darüber liefern sollten, ob die mit TD-DFT vorhergesagten CT-Übergänge überhaupt sinnvoll waren.

Bei den in Abbildung 4.47 links gezeigten EDD-Plots der B2GP-PLYP-Rechnungen fiel zunächst für die angeregten Zustände 1, 3 und 5 auf, dass – ebenso wie bei den CAM-B3LYP-Elektronendichte-Differenzen von **14** (vergleiche Abb. 4.41) – eine klare räumliche Trennung der Bereiche vorlag, in denen die Elektronendichte beim Übergang in den angeregten Zustand sank bzw. stieg. Betrachtete man nun die RI-CC2-Plots in Abb. 4.47 rechts, so konnte man feststellen, dass die Änderungen der Elektronendichte in keinem der ersten fünf Anregungszustände einer so deutlichen Separierung unterlag. Die RI-CC2-Ergebnisse lieferten somit keinen Hinweis auf reell vorhandene CT-Anregungen im Bereich um 380 nm, sondern deuteten viel mehr darauf hin, dass auch mit dem Doppel-Hybridfunktional das Problem der *ghost states* noch nicht aus den Spektrenberechnungen gebannt war. In Anbetracht dessen war es wahrscheinlich, dass die gute Übereinstimmung des experimentellen CD-Spektrums des monoglucosidischen Derivats **I (15)** mit der mit B2GP-PLYP berechneten CD-Kurve des Diastereomers (3*S*,11*R*)-**15** letztlich das Ergebnis einer zufälligen Fehlerkompensation innerhalb der TD-Methode war.

Da aus den EDD-Plots von B2GP-PLYP und RI-CC2 allein nicht auf die unmittelbare Vergleichbarkeit der Anregungen 1–5 geschlossen werden konnte, betrachtete man die angeregten Zustände aus den jeweiligen Methoden für das Konformer **K2** von (3*R*,11*S*)-**15** im Detail. Zu diesem Zweck wurde zunächst geprüft, wie sich die energetische Reihenfolge der an den relevanten Übergängen beteiligten Molekülorbitale HOMO-3 bis LUMO verhielt. Da zwischen den Methoden keine Vertauschungen der Orbitalabfolgen auftraten, waren die Hauptkonfigurationen (elektronische Übergänge mit einem Beitrag > 10%) der einzelnen Anregungen von B2GP-PLYP und RI-CC2 unmittelbar vergleichbar. Zusätzlich zog man die zugehörigen berechneten Wellenlängen, Oszillator- und Rotationsstärken, die aus den beiden Methoden resultierten, für den Vergleich in Tabelle 4.12 heran.

Anhand der Wellenlängen zeigte sich zunächst, dass lediglich die ersten vier Anregungen sowohl mit B2GP-PLYP als auch mit RI-CC2 den experimentellen UV- und CD-Banden um 380 nm zuzuordnen waren. Der fünfte angeregte Zustand erfolgte erst bei einer Wellenlänge von 297.5 nm für B2GP-PLYP, bzw. 294.4 nm für RI-CC2, und wurde daher in den Vergleich nicht miteinbezogen. Innerhalb der Anregungen 1–4 wurden sodann die Hauptkonfigurationen verglichen, wobei gleich für die mit B2GP-PLYP berechnete erste Anregung in den RI-CC2-Daten kein Pendant gefunden werden konnte. Erst der zweite angeregte Zustand bei 385.7 nm besaß in Form der ersten Anregung bei

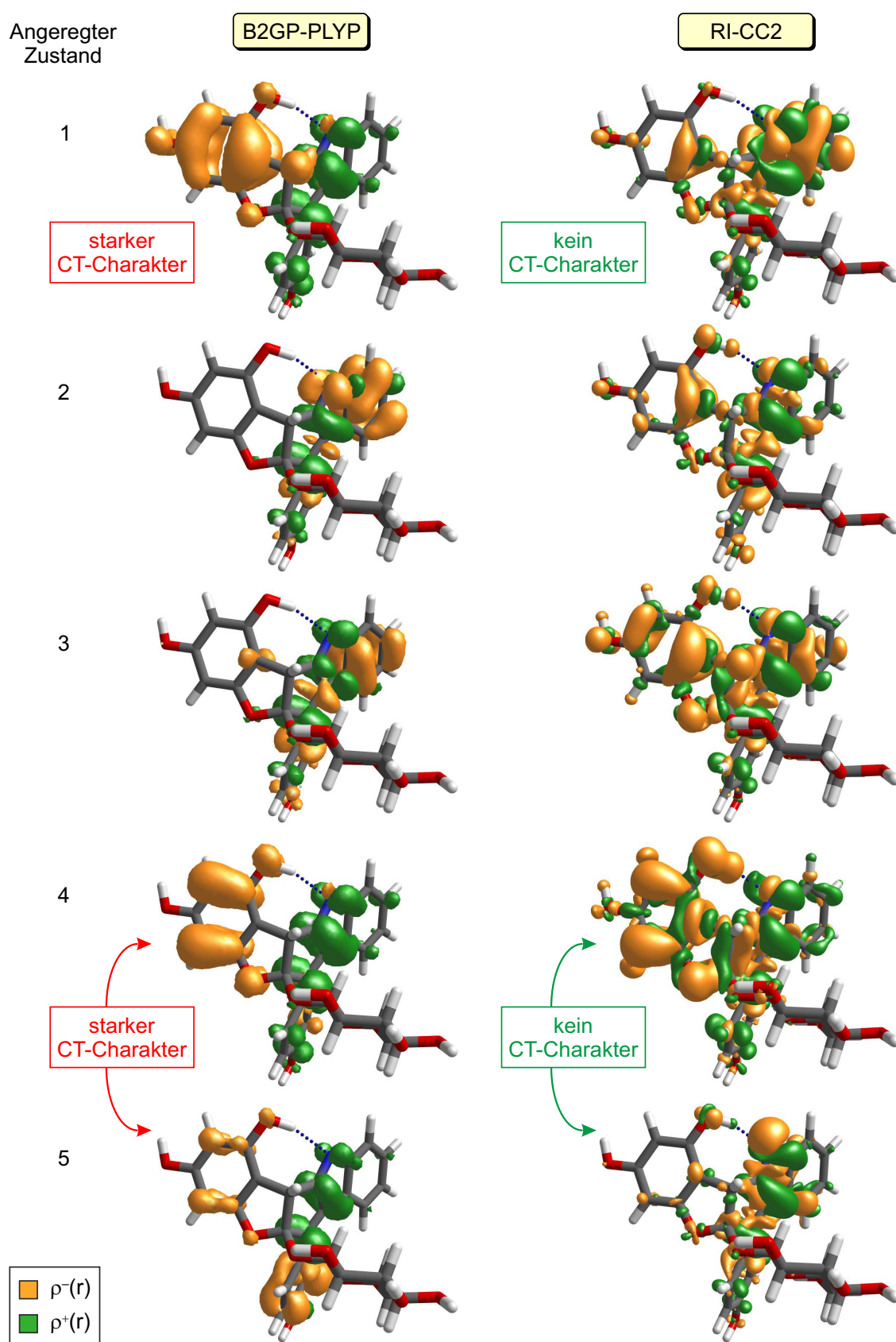


Abbildung 4.47. EDD-Plots des Konformers K2 von (3*R*,11*S*)-**15**, berechnet mit B2GP-PLYP und RI-CC2 (Isokonturwert = 0.0015).

**Tabelle 4.12.** Mit TD-B2GP-PLYP/def2-TZVP und RI-CC2/def2-SV(P) berechnete Hauptkonfigurationen der ersten fünf angeregten Zustände des Konformers K2 von (3*R*,11*S*)-**15**.

Anregung	$\lambda$ [nm]	Konfiguration <sup>a</sup>	Anteil [%]	$R_{0k}$	$f_{0k}$
B2GP-PLYP					
1	393.3	H-2,H-1→L	58, 31	25	0.02
2	385.7	H-1,H-2,H→L	55, 23, 14	-32	0.20
3	368.5	H→L	79	89	0.46
4	362.1	H-3→L	77	-10	0.01
5	297.5	H-5,H-3,H-4→L, H→L+2	43,13,12, 15	4	0.00
RI-CC2					
1	383.7	H-1→L	92	-51	0.03
2	362.3	H,H-2→L	79, 11	-6	0.42
3	341.1	H-2,H-3,H→L	39, 38, 13	103	0.14
4	334.2	H-3,H-2→L	48, 36	-10	0.05
5	294.4	H-4,H-8,H-9→L	44 ,19 ,12	-14	0.06

<sup>a</sup> HOMO und LUMO mit H bzw. L abgekürzt.

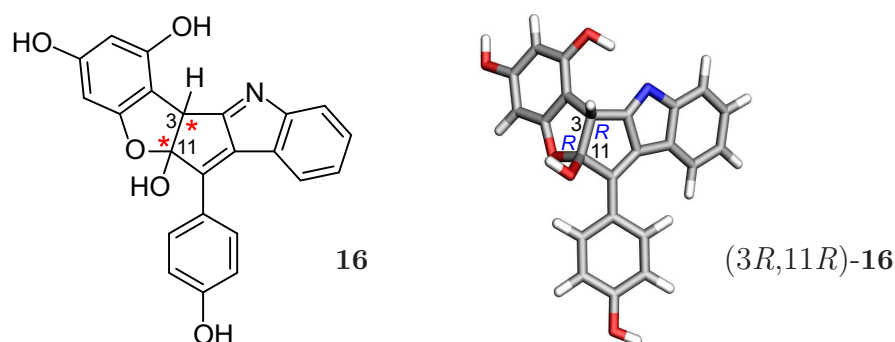
383.7 nm in den RI-CC2-Rechnungen ein Gegenstück. Die Hauptkonfiguration bestand in letzterem zu 92% aus dem elektronischen Übergang HOMO-1→LUMO, wohingegen mit B2GP-PLYP insgesamt drei Übergänge beitrugen und HOMO-1→LUMO mit 55% nur rund die Hälfte der Gesamtanregung ausmachte. Die Rotationsstärken besaßen für diese Anregung dasselbe Vorzeichen und relativ ähnliche Werte von -32 und -51, wohingegen die Oszillatorstärke mit B2GP-PLYP im Vergleich zu RI-CC2 um einen Faktor 7 überschätzt wurde. Dem dritten angeregten Zustand in B2GP-PLYP konnte der zweite in den RI-CC2-Rechnungen zugeordnet werden, welche sich bei ähnlichen Wellenlängen von 368.5 und 362.3 nm befanden und auch ähnliche Oszillatorstärken von 0.46 bzw. 0.42 aufwiesen. Bezüglich der Hauptkonfiguration wurde festgestellt, dass zwar der Hauptanteil in beiden Methoden dem HOMO→LUMO-Übergang mit 79% zuzuschreiben war, dass aber mit RI-CC2 zudem ein Anteil von 11% auf HOMO-2→LUMO entfiel, der mit B2GP-PLYP nicht erfasst wurde. Die Rotationsstärken zeigten gegenläufige Vorzeichen und stark unterschiedliche Intensitäten von +89 für B2GP-PLYP und -6 für RI-CC2. Die dritte RI-CC2-Anregung bei 341.1 nm wurde mit B2GP-PLYP gar nicht erst gefunden, dafür waren aber die jeweils vierten angeregten Zustände wieder aufgrund ihrer Hauptkonfigurationen vergleichbar, obwohl B2GP-PLYP den HOMO-2→LUMO-Beitrag (mit RI-CC2 36%) nicht erfasste und den HOMO-3→LUMO-Übergang mit 77% zu hoch einschätzte (mit RI-CC2 48%). Zusätzlich zeigte sich nun ein größerer Unterschied in den

Wellenlängen von 362.1 nm für B2GP-PLYP im Vergleich zu 334.2 nm für RI-CC2. Die Oszillatorstärken wurden hinsichtlich ihrer Intensitäten gleich eingeschätzt, und auch für die Rotationsstärken wurden gleiche Werte und identische Vorzeichen erhalten.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass letztlich die Kombination der Anregungen 1–3 in einem falschen Vorzeichen der ersten Bande in den B2GP-PLYP-Rechnungen resultierte, da die Abfolge der Rotationsstärken von +25, –32 und +89 bei Gauss-Kurven-Überlagerung insgesamt zu einem positiven Signal führte, wohingegen mit Coupled-Cluster die Kombination aus den Rotationsstärken –51, –6 und +103 ein erstes negatives und zweites positives CD-Signal ergab, was auch in Übereinstimmung mit dem experimentellen Verlauf der CD-Kurve war. Vor allem die mit B2GP-PLYP gefundene erste elektronische Anregung, die mit Coupled-Cluster nicht erhalten worden war, schien problematisch. Aus den EDD-Plots (vgl. Abb. 4.47) war ersichtlich, dass B2GP-PLYP hier einen starken CT-Charakter erkannte, der in der Realität offensichtlich so nicht vorhanden war. Bei dieser Anregung handelte es sich also um einen *ghost state*, der an der falschen energetischen Position auftauchte und dadurch das erste CD-Signal verfälschte. Zwar war in den Elektronendichte-Differenzen keine unmittelbare elektronische Beteiligung der im Molekül verbliebenen Glucopyranosyleinheit an den ersten fünf angeregten Zuständen zu erkennen, jedoch lag die Vermutung nahe, dass sie die energetische Position der Übergänge indirekt beeinflusste, wie die nachfolgenden Untersuchungen an der Glucopyranosyl-freien Verbindung **16** zeigen sollen.

### 4.3.5 Aglycon-Modell

Zur Klärung der Rolle des Glucopyranosyl-Substituenten Glc **A** wurde das in Abbildung 4.48 gezeigte – hypothetische, da chemisch instabile – Aglycon **16** als Modells substanz für die quantenchemischen Rechnungen hinzugezogen. Der Vorteil war, dass man es an diesem Punkt innerhalb der *cis*-Konfiguration nur noch mit Enantiomeren anstelle von Diastereomeren in den Verbindungen **14** bzw. **15** zu tun hatte. Somit mussten die Konformationsanalyse und Spektrensimulation nur noch für eines der beiden Enantiomere durchgeführt werden.



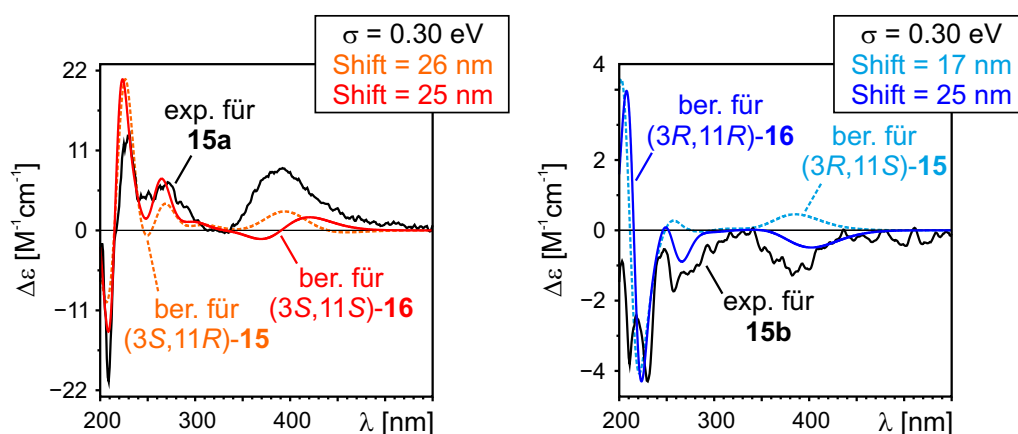
**Abbildung 4.48.** Nudicaulin-Aglycon **16** und mit B97D/SVP optimiertes (3*R*,11*R*)-Enantiomer.

Es sei angemerkt, dass sich in Folge der Substitution des  $\beta$ -D-Glucopyranosids **A** durch eine Hydroxyfunktion am Stereozentrum C11 die Prioritäten gemäß der CIP-Konvention veränderten. Dies brachte entsprechend die Änderung des Stereodeskriptors an C11 mit sich. Das (3*S*,11*S*)-Enantiomer von **16** entsprach daher in seiner Absolutkonfiguration dem (3*S*,11*R*)-Diastereomer von **15**, und das (3*R*,11*R*)-Enantiomer von **16** dem (3*R*,11*S*)-Diastereomer der glucosidierten Form.

Der für die chiroptischen Eigenschaften interessante Konformationsraum wurde für das (3*R*,11*R*)-Enantiomer von **16** direkt mit B97-D/SVP untersucht, und beschränkte sich letztlich auf die zwei möglichen Orientierungen des *p*-Hydroxyphenyl-Substituenten relativ zur Dihydrocyclopenta[*b*]indol-Ebene, da nur von diesen ein zusätzlicher konformativer Einfluss auf die CD-Spektren ausging. Nachfolgend wurden wieder mit dem Doppel-Hybridansatz TD-B2GP-PLYP/def2-TZVP mit einem COSMO-Solvensfeld für Methanol die ersten 50 angeregten Zustände berechnet. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit den Spektren der monoglucosidischen Derivate zu gewährleisten, verwendete man jeweils die *single-point*-Energien aus Methode **Ia**, die für (3*S*,11*R*)-**15** und (3*R*,11*S*)-**15** bestimmt worden waren, für die Boltzmann-Statistik der entsprechenden Enantiomere (3*S*,11*S*)-**16** und (3*R*,11*R*)-**16**.

Die resultierenden Gesamt-CD-Spektren für (3*S*,11*S*)-**16** und (3*R*,11*R*)-**16** sind zusammen mit den berechneten Kurven der jeweils entsprechenden *cis*-konfigurierten Monoglucoside (3*S*,11*R*)-**15** und (3*R*,11*S*)-**15** in Abbildung 4.49 dargestellt. Im Vergleich

mit dem experimentellen CD-Spektrum des Monoglucosids I (**15a**) zeigten die berechnete Kurven von (3*S*,11*S*)-**16** und (3*S*,11*R*)-**15** beide eine sehr gute Übereinstimmung über den vollständigen Wellenlängenbereich hinweg (Abb. 4.49, links). Dabei wurde für (3*S*,11*S*)-**16** bei 380 nm kein ausschließlich positives CD-Signal mehr gefunden, sondern es trat ein Vorzeichenwechsel von positiv zu negativ. Interessanter erwies sich allerdings die Gegenüberstellung der Kurven von (3*R*,11*R*)-**16** und (3*R*,11*S*)-**15** mit dem CD-Spektrum des Monoglucosids II (**15b**) (Abb. 4.49, rechts). Mit Ausnahme des negativen CD-Signals unterhalb von 250 nm ergaben die B2GP-PLYP-Rechnungen für das Monoglucosid (3*R*,11*S*)-**15** nämlich einen zum Experiment gegenläufigen Verlauf. Im Gegensatz dazu lieferte die Kurve des (3*R*,11*R*)-konfigurierten Aglycons im Bereich von 250–450 nm eine sehr gute Beschreibung, sodass der Gesamtverlauf des Experiments nun auch in diesem Fall vollständig wiedergegeben werden konnte.



**Abbildung 4.49.** Vergleich der experimentellen CD-Spektren von Monoglucosid I (**15a**) und II (**15b**) mit den Kurven der Monoglucoside (3*S*,11*R*)-**15** und (3*R*,11*S*)-**15** sowie der Enantiomere des Aglycons (3*S*,11*S*)-**16** und (3*R*,11*R*)-**16**; alle berechnet mit TD-B2GP-PLYP/def2-TZVP.

Um die Differenzen zwischen den B2GP-PLYP-Spektren des Monoglucosids und des Aglycons besser zu verstehen, und um Gewissheit über die korrekten energetischen Positionen und Intensitäten der ersten CD-Signale zu erlangen, zog man auch für (3*R*,11*R*)-**16** wieder den Coupled-Cluster-Ansatz hinzu. Die Anzahl von nur mehr 44 Atomen ermöglichte jetzt auch die Simulation des vollständigen Wellenlängenbereichs, für welchen mit RI-CC2/def2-SV(P) insgesamt 20 vertikale Anregungen benötigt wurden. Die ersten fünf angeregten Zustände des Konformers von (3*R*,11*R*)-**16**, das in der Orientierung des *p*-Hydroxyphenyl-Substituenten relativ zur Dihydrocyclopenta[*b*]indol-Ebene dem zuvor untersuchten Konformer K2 von (3*R*,11*S*)-**15** entsprach, wurden auf ihre Hauptkonfigurationen, Wellenlängen, Oszillator- und Rotationsstärken hin untersucht. Die Werte sind zusammen mit den Daten der entsprechenden B2GP-PLYP-Rechnung in Tabelle 4.13 zusammengefasst.

Im ersten Schritt betrachtete man nur die Daten von (3*R*,11*R*)-**16**. Da die Methoden

**Tabelle 4.13.** Hauptkonfigurationen der ersten fünf Anregungen des Aglycons (*3R,11R*)-**16**, berechnet mit TD-B2GP-PLYP/def2-TZVP und RI-CC2/def2-SV(P).

Anregung	$\lambda$ [nm]	Konfiguration <sup>a</sup>	Anteil [%]	$R_{0k}$	$f_{0k}$
B2GP-PLYP					
1	387.2	H-1,H-2→L	63, 24	-63	0.09
2	387.0	H-2,H-1→L	63, 26	11	0.01
3	356.8	H→L	88	52	0.71
4	312.7	H-3,H-4→L	45, 28	3	0.02
5	312.6	H-3,H-4→L	46, 31	-2	0.06
RI-CC2					
1	369.5	H-1→L	83	-58	0.10
2	350.3	H→L	86	18	0.58
3	328.6	H-2,H-3→L	54, 29	46	0.03
4	314.6	H-3,H-2→L	57, 24	-10	0.05
5	287.3	H-7,H-4,H-2→L	49, 17, 13	-5	0.02

<sup>a</sup> HOMO und LUMO mit H bzw. L abgekürzt.

keine Unterschiede in der energetischen Abfolge der relevanten Molekülorbitale HOMO-4 bis LUMO zeigten, war auch hier ein direkter Methodenvergleich für die einzelnen Übergänge möglich. Man stellte fest, dass die mit B2GP-PLYP berechneten angeregten Zustände 1, 3 und 4 jeweils ähnliche Hauptkonfigurationen und Oszillatorstärken aufwiesen wie die mit RI-CC2 bestimmten Anregungen 1, 2 und 4. Der erste angeregte Zustand besaß gemäß beiden Methoden zudem eine Rotationsstärke mit negativem Vorzeichen, deren Wert mit  $-63$  für B2GP-PLYP bzw.  $-58$  für RI-CC2 eine gleiche Größenordnung besaß. Auffällig war wieder, dass mit B2GP-PLYP eine Anregung bei  $387.0$  nm erhalten wurde (Anregungszustand 2), die Coupled-Cluster so nicht vorhersagte und deren EDD-Profil wieder auf die CT-Problematik hindeutete. Im Gegenzug fehlte eine Anregung mit B2GP-PLYP, die laut RI-CC2-Rechnung bei  $328.6$  nm lag und mit einer Rotationsstärke von  $+46$  einen nicht zu vernachlässigenden Beitrag zum ersten gesamt-CD-Effekt lieferte. Dies kompensierte B2GP-PLYP allerdings dadurch, dass für den dritten angeregten Zustand bei  $356.8$  nm, welcher dem zweiten mit RI-CC2 bei  $350.3$  nm ähnelte, sowohl die Oszillatorstärke ( $0.71$  verglichen mit  $0.58$ ) als auch die Rotationsstärke ( $+52$  verglichen mit nur  $+18$ ) deutlich überschätzt wurde. Da diesmal die Vorzeichenabfolgen der angeregten Zustände 1–3 innerhalb der zwei Methoden identisch waren, konnte in beiden Fällen für das (*3R,11R*)-**16** mit einem ersten negativen Cotton-Effekt gerechnet werden (zu sehen in Abb. 4.49 und Abb. 4.50). Die Anregungen 4 und 5 lagen energetisch bereits zu weit entfernt, um noch signifikant zum Gesamtbild der ersten CD-Bande



beizutragen.

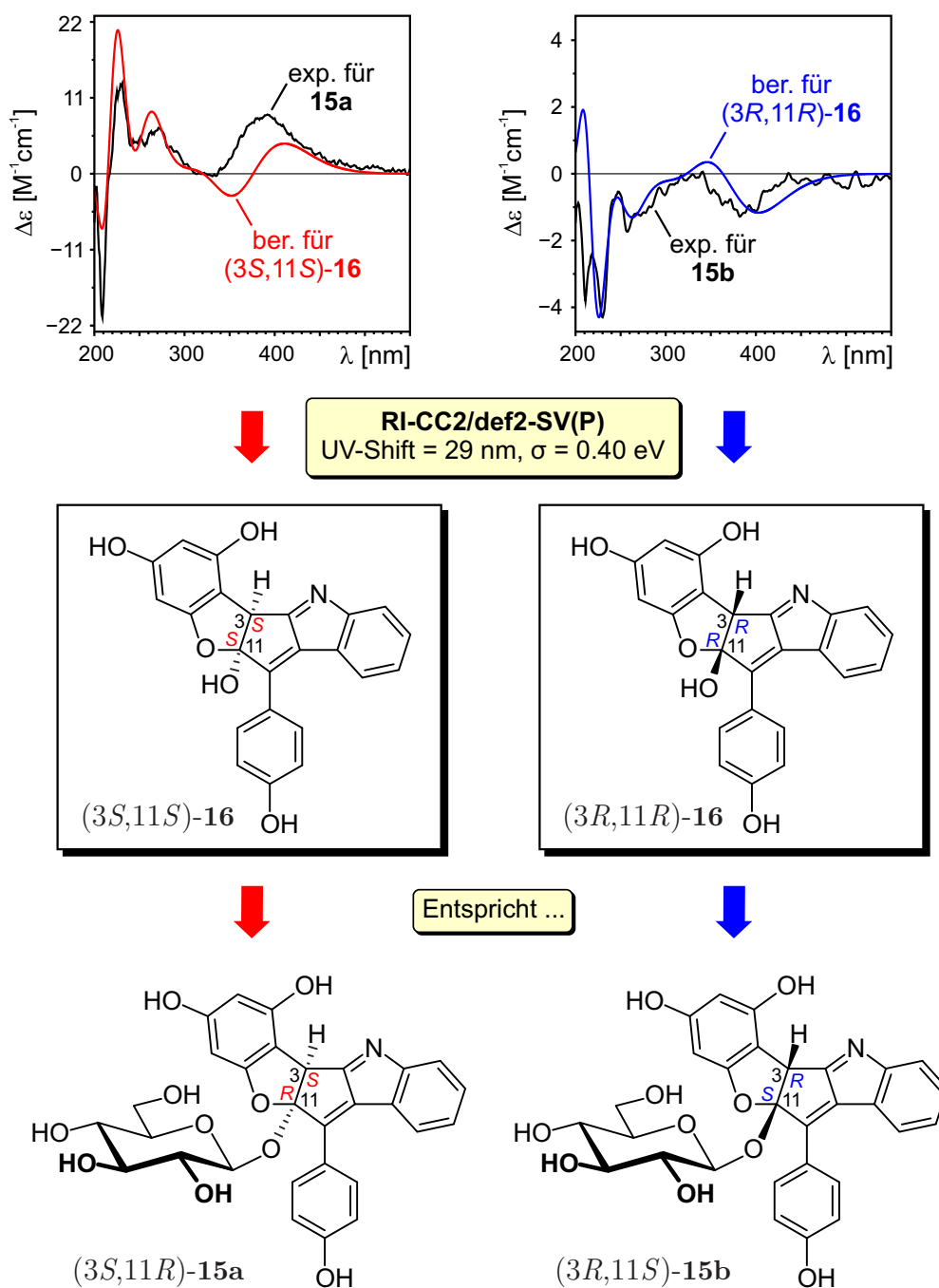
Da sich zudem die Orbitalreihenfolge auch vom Monoglucosid zum Aglycon nicht änderte, weitete man den Vergleich anschließend auf die Daten des Konformers K2 von (3*R*,11*S*)-**15** in Tabelle 4.12 aus. Es zeigte sich, dass die verbesserte Berechnung des ersten Cotton-Effekts bei 380 nm vom Monoglucosid zum Aglycon hin innerhalb der B2GP-PLYP-Methode (vgl. wieder Abb. 4.49 rechts) mit der energetischen Lage der vermeintlichen CT-Anregung 1 (im Monoglucosid) bzw. 2 (im Aglycon) in Zusammenhang stand. Die Hauptkonfiguration der beiden Verbindungen bestand aus den Übergängen HOMO-2→LUMO und HOMO-1→LUMO. Die Zusammensetzung im Monoglucosid (H-2→L: 58%, H→L: 31%) unterschied sich dabei nur geringfügig von der des Aglycons (H-2→L: 63%, H→L: 26%). Ebenso nahmen die Oszillator- und Rotationsstärken ähnliche Werte an. Einzig die veränderte Position dieses angeregten Zustands von 1 im Monoglucosid auf 2 im Aglycon führte zur Umkehr des gesamten CD-Signals, da sich die Vorzeichenabfolge der Rotationsstärken relativ zueinander änderte. Der zusätzliche Abgleich der Coupled-Cluster-Werte von (3*R*,11*S*)-**15** und (3*R*,11*R*)-**16** ergab keine qualitativen Unterschiede. Für die einzelnen angeregten Zustände erhielt man zwar verschiedene Energien, die Hauptkonfigurationen und spektroskopischen Observablen waren aber weitestgehend identisch.

Dies zeigte sehr deutlich, dass innerhalb der verwendeten TD-Methode die Anwesenheit des Glucopyranosyl-Substituenten die richtige Berechnung der Anregungsenergien und zugehörigen Absorptionen, insbesondere aber der für die Aufklärung der Absolutkonfiguration so wichtigen Rotationsstärken, maßgeblich beeinflusste und zu fehlerhaften Spektren führte. Die Problematik der *ghost states* war zwar auch für die B2GP-PLYP-Daten des Aglycons vorhanden, allerdings schien hier eine gewisse Fehlerkompensation dafür zu sorgen, dass trotzdem ein korrektes Gesamtbild erhalten wurde.

Abschließend erfolgte die Boltzmann-Wichtung der mit Coupled-Cluster berechneten Einzelspektren von (3*S*,11*S*)-**16** und (3*R*,11*R*)-**16**, wofür wieder die Energien der entsprechenden Diastereomere von **15** aus Methode **Ia** herangezogen wurden. Die resultierenden UV- und CD-Kurven der Enantiomere von **16** verglich man mit den experimentellen Spektren von **15a,b**, wobei eine UV-Korrektur von 29 nm in Kombination mit einer Bandbreite von 0.40 eV notwendig war. Wie aus Abbildung 4.50 ersichtlich wird, konnte in beiden Fällen die Übereinstimmung von Theorie und Experiment relativ zu den B2GP-PLYP-Ergebnissen von **15** und **16** (vgl. Abb. 4.49) noch gesteigert werden. Vor allem die theoretische Beschreibung des ersten Cotton-Effekts von **16** verbesserte sich durch die Anwendung der Coupled-Cluster-Methode. Das CD-Signal bei ca. 380 nm hatte nun relativ an Intensität gewonnen, sodass der experimentelle Kurvenverlauf für beide *cis*-Diastereomere (**15a,b**) jetzt über den kompletten Bereich der Messung sehr gut reproduziert wurde.

Dies erlaubte folglich die eindeutige Zuordnung der Absolutkonfigurationen von **15a,b**.

Das CD-Spektrum von Monoglucosid I (**15a**) stimmt mit dem berechneten Spektrum des (3*S*,11*S*)-konfigurierten Aglycons überein, woraus sich – unter Beachtung der formalen Änderung der CIP-Prioritäten an C11 – nun eine (3*S*,11*R*)-Konfiguration ableiten ließ. In Analogie dazu konnten die CD-Kurven des Monoglucosids II (**15b**) und des (3*R*,11*R*)-konfigurierten Aglycons einander zugeordnet werden, was wiederum im Monoglucosid II (**15b**) der absoluten (3*R*,11*S*)-Konfiguration entspricht.



**Abbildung 4.50.** Absolute Konfiguration der Monoglucoside I (**15a**) und II (**15b**), abgeleitet aus dem Vergleich der berechneten CD-Spektren der *cis*-konfigurierten Enantiomere von **16** mit den experimentellen Kurven von **15a,b**; berechnet mit RI-CC2/def2-SV(P).

Da die Derivatisierung der authentischen Nudicauline I (**14a**) und II (**14b**) unter Beibehaltung aller Konfigurationen stattgefunden hatte,<sup>[346]</sup> konnte somit aus dem Vergleich der berechneten Spektren des Enantiomerenpaares von **16** mit den experimentellen Kurven der diastereomeren Monoglucoside **15a,b** direkt auf die Absolutkonfigurationen der authentischen Nudicauline **14a,b** geschlossen werden. Das bedeutete, dass Nudicaulin I (**14a**) im Aglycon-Kern ebenfalls die (3*S*,11*R*)-Konfiguration besaß und Nudicaulin II (**14b**) die (3*S*,11*R*)-Stereostruktur zugeordnet wurde.

#### 4.3.6 Fazit

In diesem Kapitel wurde gezeigt, dass die Computerchemie bereits bei der Aufklärung der Konstitution und der relativen Konfiguration wertvolle Hinweise für die Strukturaufklärung liefert, wenn die experimentellen Daten allein nicht ausreichen. Für die Nudicauline führte dies zum einen zur Revision der 2006 von Schliemann und Schneider *et al.* postulierten Konstitution **13**, und zum anderen zu der Erkenntnis, dass es sich bei den Diastereomeren der neuen Konstitution (**14**) um die beiden *cis*-konfigurierten Isomere handelte.

Hinsichtlich der spektroskopischen Eigenschaften der Nudicauline wurde mit Rechnungen demonstriert, dass sowohl *explizite* Lösemiteleinflüsse als auch die Anzahl der eigentlich Chromophor-freien Glucopyranosyl-Substituenten einen bedeutenden Einfluss auf die chiroptischen Eigenschaften der Nudicauline, und im Speziellen auf die erste UV- und CD-Absorption, ausüben. Im Zusammenspiel mit vermeintlichen, durch TD-DFT falsch eingeschätzten *charge-transfer*-Anregungen machten diese eine Zuordnung der Absolutkonfigurationen der authentischen Nudicauline I (**14a**) und II (**14b**) mit einfachen Hybridfunktionalen so gut wie unmöglich.

Die Zuordnung der Absolutkonfigurationen dieser faszinierenden, neuartigen Pflanzenfarbstoffe wurde letztlich auf „Umwegen“ durch eine Kombination aus synthetischer Verkleinerung durch Derivatisierung und dadurch mögliche *high-level*-Berechnungen mit der Coupled-Cluster-Methode RI-CC2 für das Aglycon-Modell **16** erreicht, welches strukturell eine hinreichende Ähnlichkeit mit dem experimentell zugänglichen Monoglucosid **15** aufwies, um einen Vergleich der experimentellen und berechneten UV- und CD-Spektren durchführen zu können. Die Verwendung des Modellsystems war letztlich notwendig, da auch in Berechnungen der angeregten Zustände des Monoglucosids **15** mit dem Doppel-Hybridfunktional B2GP-PLYP die *ghost-state*-Problematik noch vorhanden war, die man bereits zuvor für die authentischen Verbindungen mit CAM-B3LYP beobachtet hatte. Diese wurde, wie mit dem detaillierten Vergleich der ersten fünf Anregungszustände des Monoglucosids und Aglycons gezeigt, durch die im Molekül verbliebene Glucopyranosyleinheit hervorgerufen.

## 4.4 Cycloketo-5,10,15,20-tetraarylporphyrine

In der Natur nehmen Tetrapyrrole in vielen biologischen Prozessen – wie z. B. beim Sauerstofftransport und Elektronentransfer oder in der Photosynthese – Schlüsselpositionen ein, weshalb ihnen der Name „Pigmente des Lebens“ zuteil wurde.<sup>[377]</sup> Aufgrund des ausgedehnten  $\pi$ -Systems, das eine große Reaktionsfläche bietet und sich durch intensive Absorptionen auszeichnet, sind gerade chirale Porphyrine und Porphyrinoide für verschiedenste Forschungsbereiche, wie für die stereoselektive molekulare Erkennung und Optosensorik<sup>[378–382]</sup> oder als chirale Liganden in Katalysereaktionen,<sup>[383–385]</sup> von Interesse.<sup>[386]</sup> Speziell in der ECD-Spektroskopie hat sich der Einsatz von chiralen mono- und dimeren Porphyrinen als Reportergruppen bei der Strukturaufklärung als nützlich erwiesen.<sup>[387–390]</sup>

Die Chiralität der meisten synthetischen Porphyrinderivate rührt dabei von stereogenen Zentren oder axial-chiralen Substituenten her, welche an eine *meso*- oder an eine  $\beta$ -Position des Tetrapyrrols gebunden sind.<sup>[379,391]</sup> Neben dieser „peripheren Chiralität“ gibt es aber auch planare Chiralitäten in monomeren Porphyrinen, welche aus der Verdrehung des Porphyrins in Folge einer *N*-Alkylierung oder in Folge einer axialen Koordination an das Zentralmetall entstehen.<sup>[391–393]</sup> Seltener sind derzeit noch chirale Di- und Trimere, deren Chiralität aus einer asymmetrischen Verknüpfung der Monomere selbst entsteht.<sup>[392–394]</sup> Eine umfassende Übersicht über chirale Porphyrine und Porphyrinoide findet sich beispielsweise in der Dissertation von D. Götz.<sup>[395]</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Circular dichroismus der 5,10,15,20-Tetraarylsubstituierten Cycloketoporphyrene **17–20** (Abbildung 4.51) untersucht, welche die Arbeitsgruppe von N. Jux als potenzielle Photosensitizer für die Anwendung in der photodynamischen Therapie (PDT)<sup>[396]</sup> in racemischer Form synthetisiert hatte.<sup>[397,398]</sup> Erste Studien der Fluoreszenzeigenschaften hatten für Verbindung **17** hohe Quantenausbeuten geliefert, wie sie für die PDT von Bedeutung sind.<sup>[397]</sup>

In diesen Strukturen verbindet eine Ethanonbrücke die *ortho*-Position eines Arylsubstituenten mit der  $\beta$ -Position eines benachbarten Pyrrolrings (mit **I–IV** gekennzeichnet), wodurch ein exocyclischer Siebenring entsteht. Der Arylring ist dabei durch den Exocyclus auf der einen Seite sowie eine Methylgruppe (in **17**, **19** und **20**) bzw. einen zweiten Ringschluss (in **18**) auf der gegenüberliegenden Seite in seiner Konformation fixiert. Infolgedessen existieren die Verbindungen **17–20** in atropisomeren Formen, wobei **17** eine einfache und **19** und **20** eine doppelte axiale Chiralität besitzen. Bei der **I,II**-verbrückten Verbindung **18** hingegen gibt es bei doppelter Verbrückung nur *eine* chirale Achse und damit keine Diastereomere sondern nur helikal-chirale Enantiomere. Die Trennung der Racemate von **17–20** und die Vermessung der chiralen Spezies führte D. Götz mittels HPLC an chiraler Phase mit CD-Kopplung durch.<sup>[395]</sup>

Für die Verbindungen **19** und **20** sei angemerkt, dass neben den  $P,P$ -/ $M,M$ -Enantiomeren jeweils auch eine achirale  $P,M$ -konfigurierte *meso*-Form denkbar ist. Unterscheiden sich die Achsen nämlich in ihren Stereodeskriptoren, so sind die stereogenen Elemente durch Drehspiegelung im Fall von **19** ( $C_i$ -Symmetrie, Inversionszentrum in der Mitte des Makrocyclus) oder durch einfache Spiegelung im Fall von **20** ( $C_s$ -Symmetrie, Spiegelebene senkrecht zum Makrocyclus durch die C-Atome 10 und 20) ineinander überführbar. Für **19** entspricht dies einer relativen *trans*-Anordnung der Ethanonbrücken, sodass die Ketofunktion einmal ober- und einmal unterhalb des Porphyrin-Gerüsts steht. Bei der Struktur **20** führt hingegen eine relative *cis*-Orientierung der Ketogruppen zu einer *meso*-Anordnung. Die Bildung der *meso*-Formen wurde während der Synthese allerdings nicht beobachtet.

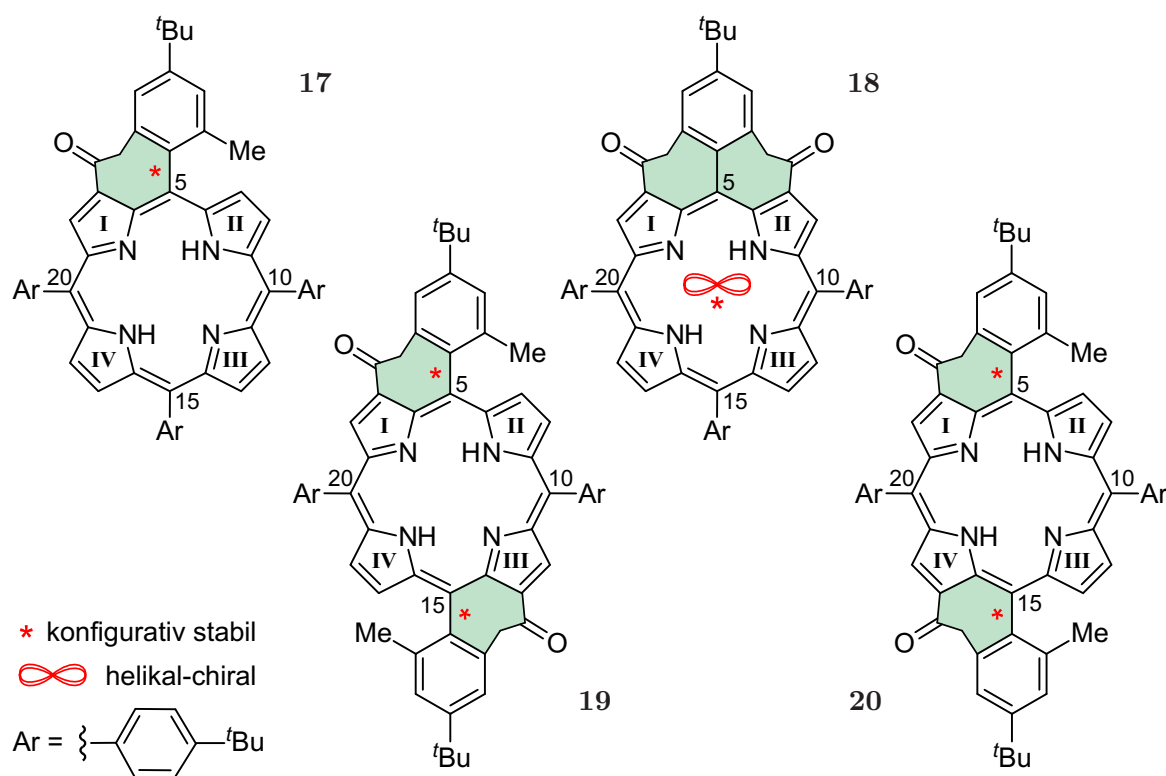


Abbildung 4.51. Mono- und Bis(cycloketo)tetraarylporphyrine **17–20**.

Als erstes wurden quantenchemische Untersuchungen der Strukturen von **17–20** unter Einbeziehung vereinfachter Modellsysteme durchgeführt. Darauf folgten Berechnungen der chiroptischen Eigenschaften unter Verwendung der zeitabhängigen DFT, welche zeigten, dass mit TD-DFT-Ansätzen keine verlässlichen Aussagen über die absoluten Konfigurationen der Cycloketoporphyrine möglich war. Erst die Anwendung der SORCI-Methode erlaubte die verlässliche Aufklärung der Stereostrukturen durch den Vergleich mit den experimentellen UV- und CD-Daten.

Der letzte Teil dieses Kapitels stellt einen Exkurs abseits des Circular dichroismus dar und befasst sich mit der Regioselektivität der Synthese der Verbindungen **19** und **20**. Wie

zuvor erwähnt, war das Besondere an der Bildung der Bis(cycloketo)porphyrine (BCKP) **19** und **20**, dass die *P,M*-konfigurierten *meso*-Verbindungen – als ebenfalls denkbare Diastereomere – nicht erhalten wurden. Die selektive Entstehung der *P,P*-/*M,M*-konfigurierten chiralen Spezies von **19** und **20** wird daher gesondert in Abschnitt 4.4.4 behandelt.

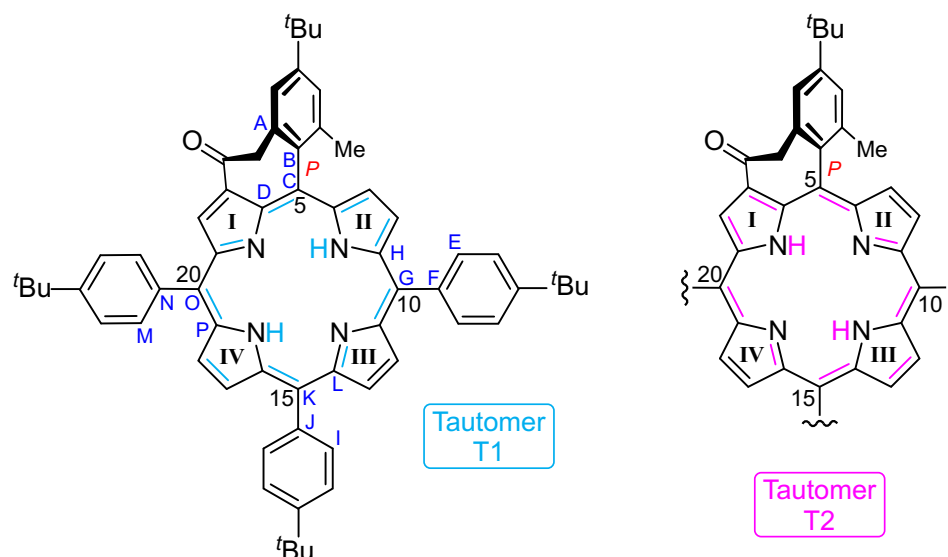
#### 4.4.1 Konformationsanalysen und Modellsysteme

Bei den Cycloketoporphyrinen **17–20** handelt es sich um verhältnismäßig große Moleküle, deren kleinster Vertreter **17** aus 132 Atomen besteht. Nun skaliert die Rechenzeit mit  $N^a$ , wobei  $N$  die Anzahl Basisfunktionen ist, und  $a$  für eine reine DFT-Rechnung mit einem Wert von ca. 2–3 angenommen wird.<sup>[399]</sup> Deshalb schien es hinsichtlich der Simulation der spektroskopischen Eigenschaften sinnvoll, eine Reduzierung der Molekülgrößen von **17–20** vorzunehmen. Bei der Wahl des Modellsystems musste berücksichtigt werden, dass lediglich Gruppen, die nicht Teil des optisch aktiven Chromophors sind, vernachlässigbar sind. Trotzdem sollte das Modell der authentischen Verbindung natürlich möglichst ähnlich sein. In Folge dieser Überlegungen wurden zwei verschiedene Modellsysteme in Betracht gezogen. Im ersten, fortan als Methyl-Modell (**17Me–20Me**) bezeichnet, wurden alle *tert*-Butyl-Substituenten durch Methylgruppen ersetzt. Dies verringerte die Anzahl der Atome in **17** auf nunmehr 96, was eine Reduktion von rund 25% bedeutete. Im zweiten, nachfolgend als H-Modell bezeichnet (**17H–20H**), wurden die *tert*-Butyl-Gruppen gegen Wasserstoffatome ausgetauscht, sodass die Atomzahl weiter auf 84 sank, was eine Verringerung um mehr als ein Drittel relativ zur authentischen Verbindung **17** bedeutete. Die *ortho*-Methylsubstituenten der verbrückten Arylringe wurden hingegen nicht verändert, da diese als relevant für die konformative Fixierung des Arylrings eingestuft wurden. Um zu gewährleisten, dass sich durch eine Verkleinerung der Systeme die strukturelle Eigenschaften des Chromophorsystems nicht veränderten, mussten die authentischen Verbindungen zum Vergleich herangezogen werden. Die Optimierungen erfolgten in allen Fällen mit RI-BP86/SV(P) in ORCA.

Begonnen wurde mit der Konformationsanalyse des einfach exocyclisch verbrückten Porphyrins **17**, wobei die Wahl auf das *P*-Enantiomer fiel. Die Struktur besaß sechs Freiheitsgrade hinsichtlich der Ausrichtungen der drei unverbrückten Arylringe, welche durch die Diederwinkel  $\Theta_{EFGH}$ ,  $\Theta_{IJKL}$  und  $\Theta_{MNOP}$  definiert sind (Tabelle 4.14). Zudem wurden zwei Tautomere, T1 und T2, bezüglich der zentralen Protonen berücksichtigt. Letztere konnten sich entweder an den Stickstoffatomen der gegenüberliegenden Pyrrole **I** und **III** (wie in T1) oder **II** und **IV** (wie in T2) befinden.<sup>[400]</sup> Durch Kombination der Freiheitsgrade ergaben sich insgesamt 16 mögliche Konformationen, von denen sich allerdings nur zwölf echte Minima auf der Potenzialhyperfläche erwiesen (Tabelle 4.14).

Die Konformere  $P\text{-17a}_{\text{T1,2}}$  bis  $P\text{-17d}_{\text{T1}}$  waren mit Energien  $\Delta E$  von weniger als 1.0 kcal/mol (berechnet relativ zur Minimumstruktur) am günstigsten. Ursächlich dafür war vor allem die synchrone Anordnung des an C20 gebundenen Arylrings mit dem fixierten Arylsubstituenten an C5 ( $\Theta_{\text{MNOP}}$  und  $\Theta_{\text{ABCD}}$  beide  $> 0$ ). Die *tert*-Butyl-Substituenten wurden außer Acht gelassen, da von ihnen kein Einfluss auf den Chromophor und die chiroptischen Eigenschaften zu erwarten war.

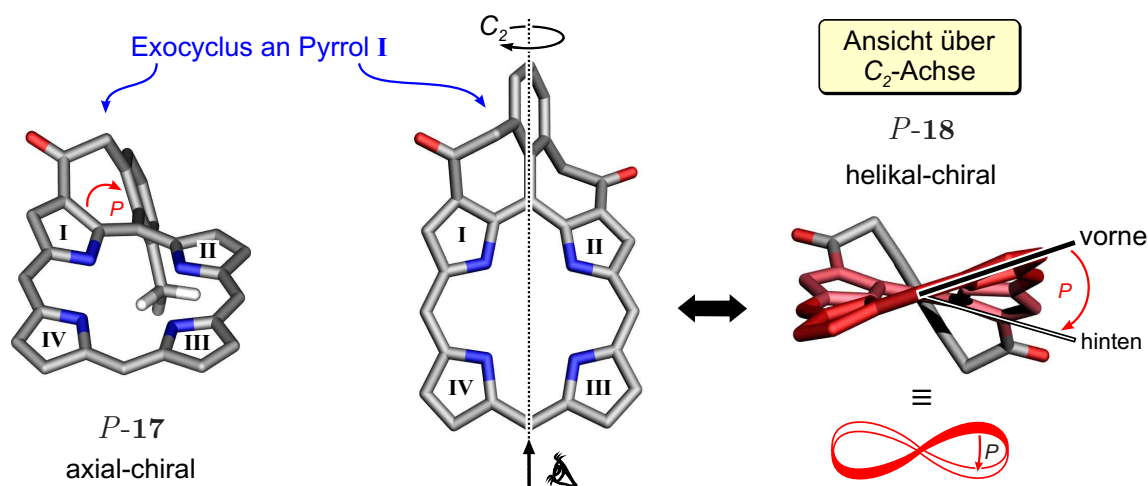
**Tabelle 4.14.** Diederwinkel  $\Theta$  und relative Energien  $\Delta E$  von  $P\text{-17}$ , basierend auf den Optimierungen mit BP86/SV(P); Tautomere T1 und T2 gleicher Konformationen sind, ungeachtet ihrer relativen Energien, paarweise aufgeführt.



Konformer $P\text{-17}$	$\Theta_{\text{ABCD}}$	Diederwinkel $[\text{°}]^a$			$\Theta_{\text{MNOP}}$	H an Pyrrol	$\Delta E$ [kcal/mol]
		$\Theta_{\text{EFGH}}$	$\Theta_{\text{IJKL}}$	$\Theta_{\text{MNOP}}$			
$\mathbf{a}_{\text{T1}}$	59	67	-61	56	I, III	0.00	
$\mathbf{a}_{\text{T2}}$	56	67	-63	57	II, IV	0.96	
$\mathbf{b}_{\text{T1}}$	58	-66	-63	56	I, III	0.13	
$\mathbf{b}_{\text{T2}}$	56	-65	-66	57	II, IV	0.93	
$\mathbf{c}_{\text{T1}}$	58	-63	69	58	I, III	0.44	
$\mathbf{c}_{\text{T2}}$	56	-62	67	60	II, IV	0.98	
$\mathbf{d}_{\text{T1}}$	59	69	71	58	I, III	0.65	
$\mathbf{d}_{\text{T2}}$	57	70	69	59	II, IV	1.35	
$\mathbf{e}_{\text{T1}}$	57	-64	64	-71	I, III	1.37	
$\mathbf{e}_{\text{T2}}$	54	-63	63	-69	II, IV	1.66	
$\mathbf{f}_{\text{T1}}$	58	69	68	-73	I, III	1.59	
$\mathbf{f}_{\text{T2}}$	55	71	66	-68	II, IV	2.09	

<sup>a</sup> Für  $\Theta > 0$  ist der Arylrest mit dem verbrückten Arylring gleichgerichtet.

Für das **I,II**-exocyclisch verbrückte Porphyrin **18** musste zunächst geklärt werden, auf welche Weise der Deskriptor der Helicität festzulegen ist. Die Struktur war bezüglich der vormals eindeutig durch Prioritäten definierten Achse von **17** nämlich  $C_2$ -symmetrisch. Auch gab es keinen höchsten Punkt im Makrocyclus, welcher eindeutig den Anfang einer Helix im klassischen Sinne gekennzeichnet hätte. Daher wurde die von unserer Arbeitsgruppe bereits für die helikal-chiralen *meso*-Tetraarylmorpholinochlorine beschriebene<sup>[386]</sup> „Schlaufennotation“ herangezogen. Die helikale Verdrillung der Enantiomere von **18** bestimmte man, indem man im Porphyrin-Makrocyclus über die *meso*-Positionen C5 und C15 blickte. Eine mit dem axial-chiralen *P*-**17** gleichgerichtete Anordnung des Exocyclus am Pyrrol **I** in **18** entsprach dabei dem *P*-Helimer. In diesem würde eine Rotation im Uhrzeigersinn die vordere und die hintere Hälfte des Porphyrins in eine Ebene überführen. Die Strukturen *P*-**17** und *P*-**18** sind einander in Abbildung 4.52 gegenüber gestellt.



**Abbildung 4.52.** Axiale und helikale Chiralität von **17** und **18** im Vergleich. Da der Deskriptor von der Blickrichtung unabhängig ist, wurde der Übersicht halber für *P*-**18** die Rückansicht über die  $C_2$ -Achse gewählt (unverbrückte Arylsubstituenten und Großteil der H-Atome nicht dargestellt).

Von den denkbaren acht Orientierungen der drei unverbrückten Arylreste erwiesen sich in *P*-**18** nur jene zwei als konformativ stabil, in welchen die Diederwinkel  $\Theta_{ABCD}$ ,  $\Theta_{EFGH}$  und  $\Theta_{MNOP}$  alle dasselbe Vorzeichen besaßen (Tabelle 4.15). Die Arylsubstituenten an den Positionen zwischen **II** und **III** sowie zwischen **I** und **IV** nahmen also ausschließlich dieselbe Ausrichtung ein wie der fixierte Arylring. Da zudem eine Unterscheidung in die Tautomere T1 und T2 aufgrund der in Abb. 4.52 gezeigten  $C_2$ -Symmetrie entfiel, blieben nur noch die zwei Freiheitsgrade des Arylrings an C15 ( $\Theta_{IJKL} = -58^\circ$  oder  $70^\circ$ ). Die zweifache exocyclische Fixierung ging also mit einer, verglichen zu **17**, verminderten konformativen Flexibilität des Makrocyclus einher. Die zwei gefundenen Konformere *P*-**18a** und *P*-**18b** wiesen dabei eine Energiedifferenz von 0.77 kcal/mol auf.



**Tabelle 4.15.** Konformere von *P*-**18**, *P,P*-**19** und *P,P*-**20** mit relevanten Diederwinkeln und relativen Energien berechnet mit BP86/SV(P).

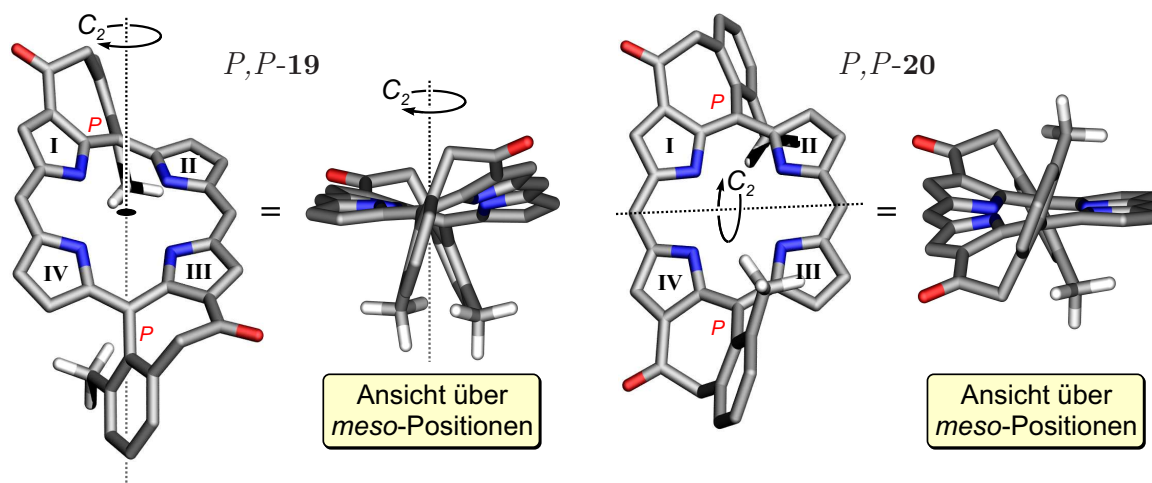
Konformer	Diederwinkel [°]			$\Theta_{MNOP}$	H an Pyrrol	$\Delta E$ [kcal/mol]
	$\Theta_{ABCD}$	$\Theta_{EFGH}$	$\Theta_{IJKL}$			
<i>P</i> - <b>18</b>						
<b>a</b>	47	53	-58	54	<b>I, III</b>	0.00
<b>b</b>	48	57	70	57	<b>I, III</b>	0.77
<i>P,P</i> - <b>19</b>						
<b>a</b> <sub>T1</sub>	59	58	59	57	<b>II, IV</b>	0.00
<b>a</b> <sub>T2</sub>	56	60	56	60	<b>I, III</b>	1.59
<b>b</b> <sub>T1</sub>	58	58	58	-68	<b>II, IV</b>	1.02
<b>b</b> <sub>T2</sub>	55	61	55	-64	<b>I, III</b>	2.30
<b>c</b> <sub>T1</sub>	57	-67	57	-68	<b>II, IV</b>	2.12
<b>c</b> <sub>T2</sub>	53	-64	53	-64	<b>I, III</b>	3.02
<i>P,P</i> - <b>20</b>						
<b>a</b>	56	-65	58	50	<b>I, III</b>	0.00
<b>b</b>	57	67	59	50	<b>I, III</b>	0.27

In den Bis(cycloketo)porphyrinen (BCKP) **19** und **20** hingegen konnten den *ortho*-Positionen der Arylringe und den  $\beta$ -Positionen der Pyrroleinheiten **I** und **III** bzw. **I** und **IV** wieder eindeutige Prioritäten zugewiesen und folglich Deskriptoren der Axialchiralität verwendet werden. Für die Konformationsanalysen wählte man jeweils das *P,P*-konfigurierte Atrop-Diastereomer. Die wichtigsten Diederwinkel und relativen Energien der Konformere von **19** und **20** sind ebenfalls in Tabelle 4.15 aufgeführt.

Im Fall des **I,III**-verbrückten BCKPs waren wieder die zwei Tautomere T1 und T2 zu berücksichtigen, da eine Rotation um die senkrecht durch das Porphyrin-Zentrum verlaufende  $C_2$ -Achse die Tautomere T1 und T2 nicht ineinander überführte. Von den vier möglichen Kombinationen der zwei unverbrückten Arylsubstituenten unterschieden sich letztendlich nur drei voneinander. Bedingt durch die oben genannte  $C_2$ -Symmetrie waren nämlich die Konformere mit gegenläufig gerichteten Arylresten in 5- und 15-Position identisch. Insgesamt ergaben sich sechs Konformere, wobei die Energiedifferenz zwischen T1 und T2 nun im Durchschnitt mit 1.25 kcal/mol knapp doppelt so groß ausfiel wie für die Tautomere von *P*-**17** (im Mittel 0.63 kcal/mol).

Beim **I,IV**-Regioisomer *P,P*-**20** spielten die Tautomere T1 und T2 im Gegensatz zu *P,P*-**19** keine Rolle. Der Grund dafür war, dass die im Molekül vorhandene  $C_2$ -Achse genau durch die *meso*-Positionen zwischen den Pyrroleinheiten **I** und **IV** sowie zwischen **II** und **III** verlief. Dadurch wurde bei einer 180°-Rotation T1 in T2 überführt und *vice versa*. Der freie Arylsubstituent zwischen den verbrückten Pyrroleinheiten lag zudem nur

in einer Orientierung vor ( $\Theta_{\text{MNOP}} = 50^\circ$ ), wohingegen der gegenüberliegende Arylring relativ zum Porphyrin-Makrocyclus zwei Konformationen einnehmen könnte ( $\Theta_{\text{MNOP}} = -65^\circ$  oder  $67^\circ$ ). Der energetische Unterschied zwischen *P,P*-**20a** und *P,P*-**20b** betrug 0.27 kcal/mol. Die Minimumkonformere *P,P*-**19a**<sub>T1</sub> und *P,P*-**20a** sind in Abbildung 4.53 abgebildet.



**Abbildung 4.53.** Globale Minima der *P,P*-konfigurierten BCKPs **19** und **20**, Ansicht von oben und über die *meso*-Positionen zwischen den Pyrrolringen **I,II** und **III,IV** (Arylreste und H-Atome nicht alle dargestellt).

Die Geometrien der Verbindungen **17–20** wurden mit den parallel dazu optimierten vereinfachten Modellen **17Me–20Me** und **17H–20H** verglichen. Alle in den authentischen Strukturen erhaltenen Phenylgruppen-Permutationen wurden auch in den Modellsystemen wiedergefunden. Für den Vergleich der Porphyrin-Gerüste verwendete man einen  $\Delta_{24}$ -Wert, der wie folgt berechnet wurde: Man legte eine Ebene durch die vier Stickstoffatome, bestimmte die Distanz aller 24 Nicht-Wasserstoffatome des Porphyrin-Rückgrats von der Ebene (in Å), und bildete aus diesen jeweils den Mittelwert. Die Ergebnisse für die Minimumkonformere der authentischen Strukturen **17–20** und der Modellsysteme **17Me–20Me** und **17H–20H** sind in Tabelle 4.16 zusammengefasst.

**Tabelle 4.16.** Berechnete  $\Delta_{24}$ -Werte der Minimumstrukturen von **17–20**, sowie der entsprechenden Methyl- (**17Me–20Me**) und H-Modelle (**17H–20H**).

		$\Delta_{24}$ [Å]			
Authentisch		Me-Modell		H-Modell	
<i>P</i> - <b>17</b>	0.20	<i>P</i> - <b>17Me</b>	0.20	<i>P</i> - <b>17H</b>	0.20
<i>P</i> - <b>18</b>	0.35	<i>P</i> - <b>18Me</b>	0.36	<i>P</i> - <b>18H</b>	0.35
<i>P,P</i> - <b>19</b>	0.28	<i>P,P</i> - <b>19Me</b>	0.28	<i>P,P</i> - <b>19H</b>	0.28
<i>P,P</i> - <b>20</b>	0.21	<i>P,P</i> - <b>20Me</b>	0.21	<i>P,P</i> - <b>20H</b>	0.21

Zum einen belegten die  $\Delta_{24}$ -Werte, dass die peripheren Alkylsubstituenten die Konformation des zentralen Chromophors nicht beeinflussten. Zwischen den authentischen und vereinfachten Verbindungen tritt nur im Fall der **I,II**-verbrückten Struktur eine vernachlässigbar geringe Abweichung von 0.01 Å beim Methyl-Modell auf. Alle anderen Werte sind innerhalb der jeweiligen Struktur identisch. Zum anderen diente der  $\Delta_{24}$ -Wert als Maß für die Verdrillung des Porphyrin-Rings aus der Ebene heraus. Die geringsten Abweichungen von der Planarität zeigten sich im einfach exocyclisch verknüpften Cycloketoporphyrin **17** und im **I,III**-fixierten Bis(cycloketo)porphyrin **19**, welche eine durchschnittliche Distanz der Ringatome von 0.20 Å bzw. 0.21 Å von der Ebene durch die N-Atome aufwiesen. Etwas stärker „getwistet“ war das **I,IV**-verbrückte BCKP **20** mit einer durchschnittlichen Abweichung von 0.28 Å. Eine maximale Distorsion ergab sich mit 0.35 Å letztendlich in der **I,II**-fixierten Verbindung **18**.

Die relativen Energien der Konformere der Methyl-substituierten Modellverbindungen **17Me–20Me** beurteilte man mittels *single-point*-Rechnungen mit B2PLYP-D3/def2-TZVP in ORCA. Durch die genaueren Energien ergaben sich insgesamt aber keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der energetischen Unterschiede und Begünstigungen einzelner Konformere. Für die Boltzmann-statistische Wichtung aller nachfolgend berechneten Spektren verwendete man dennoch die B2PLYP-D3-Energien, da diese das höhere theoretische Niveau relativ zur Optimierungsmethode darstellten.

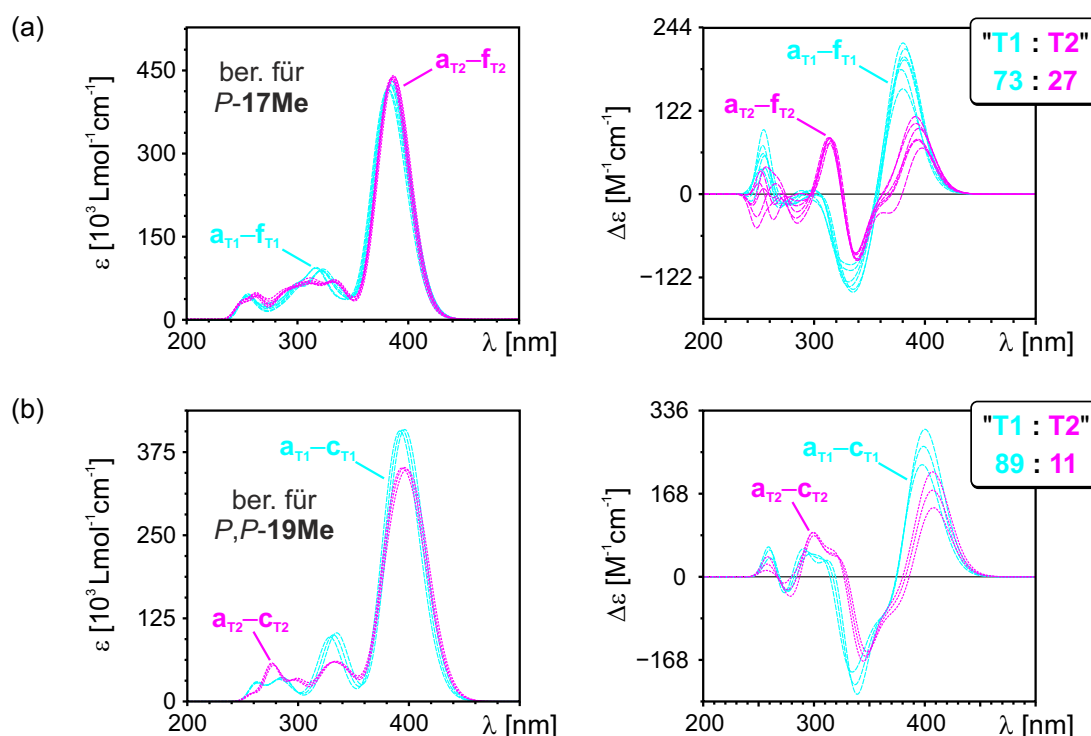
**Tabelle 4.17.** Mit B2PLYP-D3/def2-TZVP berechnete relative Energien  $\Delta E$  und Populationen gemäß Boltzmann-Statistik der *P*-konfigurierten Me-Modelle von **17–20**.

Konformer	$\Delta E$ [kcal/mol]	Anteil [%]	Konformer	$\Delta E$ [kcal/mol]	Anteil [%]
<i>P</i> - <b>17Me</b>			<i>P</i> - <b>18Me</b>		
<b>a</b> <sub>T1</sub>	0.05	18	<b>a</b>	0.00	74
<b>a</b> <sub>T2</sub>	0.90	4	<b>b</b>	0.61	26
<b>b</b> <sub>T1</sub>	0.00	20	<i>P,P</i> - <b>19Me</b>		
<b>b</b> <sub>T2</sub>	0.64	7	<b>a</b> <sub>T1</sub>	0.00	65
<b>c</b> <sub>T1</sub>	0.12	16	<b>a</b> <sub>T2</sub>	1.32	7
<b>c</b> <sub>T2</sub>	0.58	7	<b>b</b> <sub>T1</sub>	0.73	19
<b>d</b> <sub>T1</sub>	0.45	9	<b>b</b> <sub>T2</sub>	1.90	3
<b>d</b> <sub>T2</sub>	1.10	3	<b>c</b> <sub>T1</sub>	1.56	5
<b>e</b> <sub>T1</sub>	0.65	6	<b>c</b> <sub>T2</sub>	2.48	1
<b>e</b> <sub>T2</sub>	0.89	4	<i>P,P</i> - <b>20Me</b>		
<b>f</b> <sub>T1</sub>	0.95	4	<b>a</b>	0.00	63
<b>f</b> <sub>T2</sub>	1.49	2	<b>b</b>	0.33	37

#### 4.4.2 TD-DFT-Ergebnisse

Für die Untersuchung der angeregten Zustände der exocyclisch verbrückten Porphyrine kam zunächst die zeitabhängige DFT zum Einsatz. Diese wendete man auf die Methyl-Modelle **17Me**–**20Me** an. Dadurch verringerte sich zum einen die Rechenzeit relativ zu den authentischen Verbindungen, zum anderen blieb man aber so nahe wie möglich an den originalen Strukturen. Letzteres war wichtig, um den Einfluss der strukturellen Unterschiede auf die UV-Korrektur möglichst klein zu halten. Zu Beginn wurden die Hybridfunktionale BHLYP und PBE0 in Kombination mit dem 6-31G\*-Basissatz benutzt und jeweils 30 vertikale Übergänge simuliert.

Die Inspektion aller mit BHLYP und PBE0 berechneten Einzelspektren führte zu zwei Erkenntnissen. Zum einen zeigte sich, dass die relativen Orientierungen der unverbrückten Arylsubstituenten für die Absorption und den Circular dichroismus eine untergeordnete Rolle spielen. Dies kann Abbildung 4.54 entnommen werden, in der exemplarisch die mit TD-BHLYP berechneten Spektren der (a) mono- und (b) **I,III**-verbrückten Verbindungen *P*-**17Me** und *P,P*-**19Me** gezeigt sind. Innerhalb eines Tautomers (T1 in cyan, T2 in magenta) sind die einzelnen UV-Kurven alle gleich, und auch die Bandenintensitäten der CD-Kurven variieren für die verschiedenen Arylausrichtungen nicht signifikant.



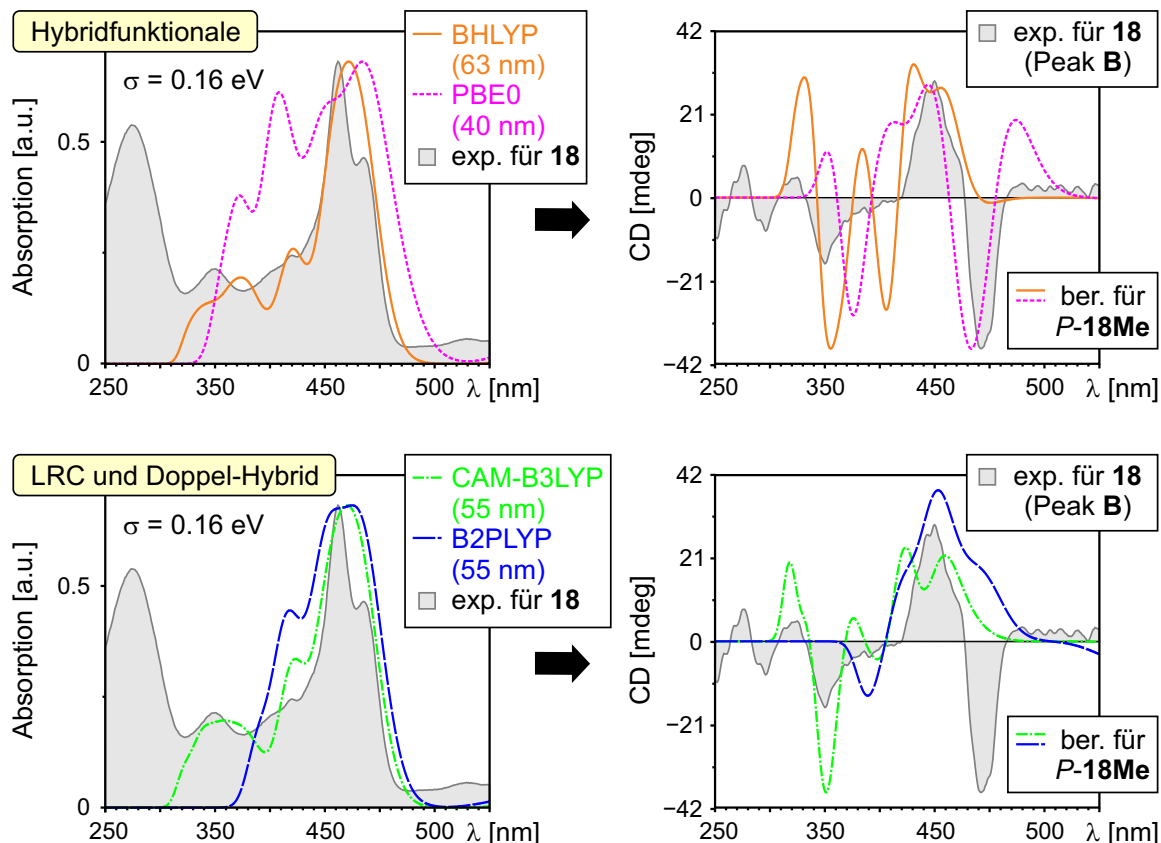
**Abbildung 4.54.** Mit TD-BHLYP/6-31G\* berechnete, nach den Tautomeren T1 (cyan) und T2 (magenta) gefärbte Einzelspektren der Konformere (a) **a–f** von *P*-**17Me** und (b) **a–c** von *P,P*-**19Me** ( $\sigma = 0.16$  eV).

Zum anderen ging aus den Einzelspektren hervor, dass die Position der zentralen Protonen die elektronischen Eigenschaften leicht veränderte. Dies betraf allerdings nur die mono- und **I,III**-verbrückten Verbindungen *P-17Me* und *P,P-19Me*, für welche T1 und T2 aus Symmetriegründen nicht identisch waren. Die Kurven der Tautomere T1 und T2 unterschieden sich vor allem in ihren Rotationsstärken, wobei der Effekt für *P-17Me* stärker ausgeprägt war. Die energetische Lage der intensivsten Cotton-Effekte war für die zwei Tautomere von *P,P-19Me* sehr ähnlich, für *P-17Me* waren die Signale hingegen leicht gegeneinander verschoben. Die unterschiedliche Lage der CD-Banden von T1 und T2 in der monoverbrückten Verbindung führte im Gesamtspektrum entsprechend zu verbreiterten Signalen im Bereich zwischen 300 nm und 400 nm.

Bei der Gegenüberstellung der berechneten BHLYP- und PBE0-Gesamtspektren von **17Me–20Me** mit den experimentellen UV- und CD-Kurven von **17–20** zeigte keines der beiden Hybridfunktionale eine überzeugende Leistung für alle vier Porphyrine. Infolgedessen zog man das *long-range*-korrigierte Hybridfunktional CAM-B3LYP hinzu, wobei der Basissatz und die Anzahl der Anregungen analog zu den Hybridfunctionalen gewählt wurden. Zusätzlich kam das Doppel-Hybridfunktional B2PLYP in Kombination mit dem SV(P)-Basissatz zum Einsatz. Allerdings berechnete man mit letzterem probeweise nur 20 vertikale Übergänge für die globalen Minima. Eine größere Anzahl an Anregungen, und vor allem ein größerer Basissatz, war zum gegebenen Zeitpunkt nicht realisierbar. Das lag daran, dass das ORCA-Programm in der Anfang 2009 verfügbaren Version 2.6 (Revision 71) weder über eine effiziente Parallelisierung noch über die RIJCOSX-Näherung für B2PLYP verfügte. Die Simulation mit TD-B2PLYP dauerte allein für das kleinste Porphyrin *P-17Me* rund 14 Tage.

Die Ergebnisse aller vier Funktionale sind stellvertretend am Beispiel des helikalchiralen Porphyrins *P-18Me* in Abbildung 4.55 zusammengefasst. In dieser Verbindung kamen nämlich alle problematischen Punkte zusammen, die letztendlich zum Ausschluss von TD-DFT als geeignetem Ansatz für die excocyclisch verbrückten Porphyrine führten. PBE0 zeigte bereits Schwächen bei der Wiedergabe der UV-Kurve, insbesondere bezüglich der relativen Intensitäten der Banden. Die abgeleiteten UV-Korrekturen waren daher nicht als eindeutig zu erachten. In den CD-Spektren tauchten außerdem teilweise Signale auf, für welche im Experiment keine Pendants existierten. Die Funktionale BHLYP und CAM-B3LYP führten in allen Fällen zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Hinsichtlich der Wiedergabe der experimentellen UV-Spektren trat eine Verbesserung gegenüber PBE0 auf. Für alle vier Verbindungen konnten demzufolge eindeutige UV-Shifts bestimmt werden. Allerdings lagen die zugehörigen CD-Banden zum Teil weit von den experimentellen Signalen entfernt und für **18** fehlte die erste CD-Bande bei ca. 490 nm sogar komplett. Die relativen Intensitäten der Rotationsstärken schienen durch CAM-B3LYP im Vergleich zu BHLYP leicht verbessert. Beim B2PLYP-Funktional zeigte sich, dass die Anzahl von 20 Anregungen nicht ausreichte, um alle relevanten Absorptio-

nen und Cotton-Effekte zu reproduzieren. Auch war anhand der erhaltenen Kurven zu vermuten, dass der verwendete Basissatz für eine verlässliche Beschreibung der Porphyrine nicht ausreichte. Entsprechende Rechnungen mit verbesserten Parametern wurden wegen der im vorherigen Abschnitt genannten Gründe nicht durchgeführt.



**Abbildung 4.55.** Vergleich der UV- und CD-Daten von **18** (Peak B) mit den mit TD-DFT berechneten Kurven des Methyl-Modells *P-18Me*.

Innerhalb der TD-DFT lieferte keiner der gewählten Ansätze für alle vier Cycloketoporphyrine **17–20** gleichermaßen zufriedenstellende Ergebnisse bei der Berechnung der UV- und CD-Spektren. Dies war teilweise ein wenig überraschend. Unter Verwendung von reinen Hybridfunktionalen waren in unserer Arbeitsgruppe für sehr unterschiedliche Porphyrinoide bereits mit TD-B3LYP gute Ergebnisse erzielt worden. Beispiele hierfür sind die Bestimmungen der Absolutkonfigurationen der helikal-chiralen *meso*-Tetraarylmorpholinochlorine,<sup>[386]</sup> sowie die jüngst erschienene Untersuchung von Pyrazol-basierten erweiterten Porphyrin-Systemen.<sup>[401]</sup> Andererseits finden sich in der Literatur auch Arbeiten, die für die Berechnung der spektroskopischen Eigenschaften von Porphyrinen und Porphyrinoiden *post*-HF-Methoden verwenden, um etwaige Elektronenkorrelations-effekte zu erfassen.<sup>[137–140]</sup> Hinsichtlich des weiteren Vorgehens stellte sich somit die Frage, welcher Ansatz für die vorliegenden Verbindungen die geeignetere Wahl darstellte.

### 4.4.3 SORCI-Rechnungen

Auf Seiten der MRCI-Methoden stand eine Studie von Grimme, deren Gegenstand die angeregten Zustände von Porphyrinen und deren Hydro-, Tetraza- und metallierten Derivaten mittels DFT/MRCI<sup>[135]</sup> waren.<sup>[137]</sup> Bei diesen Verbindungen hatte der MRCI-Ansatz akkurate Anregungsenergien geliefert und zudem gezeigt, dass die elektronischen Übergänge der Porphyrine im Bereich der Soret-Bande bereits einen gewissen Beitrag aus Doppelanregungen aufwiesen. Letztere können bekanntermaßen mit der *linear-response*-TD-DFT nicht erfasst werden.<sup>[262,283,284]</sup> Speziell im Bereich exocyclisch verbrückter Porphyrine hatten im Jahre 2008 Christel und Kleinschmidt Untersuchungen an vereinfachten Analoga von **17** durchgeführt und gute Ergebnisse bei der Berechnung von angeregten Singulett- und Triplett-Zuständen mittels DFT/MRCI erzielt.<sup>[402]</sup>

Infolgedessen zog man für die Verbindungen **17–20** als erstes ebenfalls eine MR-Methode für die Spektrensimulation in Betracht. Allerdings war der DFT/MRCI-Ansatz zu diesem Zeitpunkt in unserer Forschungsgruppe für so große molekulare Systeme nicht realisierbar. Im Fall von **17–20** wurde stattdessen die von Neese *et al.* in ORCA implementierte SORCI-Methode (*spectroscopy-oriented reference CI*)<sup>[141]</sup> ausgewählt. Bei der Entwicklung von SORCI hatte eine ausgewogene Mischung aus allgemeiner Anwendbarkeit, Effizienz und Genauigkeit im Fokus gestanden, welche darauf abzielte, nicht die absoluten Energien, sondern vielmehr die Energiedifferenzen der einzelnen angeregten Zustände richtig zu berechnen.<sup>[141]</sup> Diese Methodik eröffnete also die Möglichkeit, mit verhältnismäßig moderatem Rechenaufwand den Multireferenzcharakter der Porphyrine, sowie potenzielle Zweifachanregungen in der Spektrenberechnung zu erfassen.

Um die Rechenzeit möglichst gering zu halten, verwendete man die Geometrien der zuvor optimierten H-Modelle aller BCKPs. Außerdem wurden für die mono- und **I,III**-verbrückte Verbindung nur die am stärksten populierte Konformere in Betracht gezogen. Im Fall von **17H** waren dies acht von zwölf Konformeren, welche insgesamt 87% der Gesamtwichtung ausmachten ( $\Delta E \leq 0.89$  kcal/mol). Für **19H** stellten drei von sechs Konformeren mit 91% den größten Anteil der Gesamtpopulation ( $\Delta E \leq 1.32$  kcal/mol). Bei den Verbindungen **18H** und **20H** erübrigte sich eine solche Einschränkung, da jeweils ohnehin nur zwei energetisch relevante Konformere vorlagen. Für alle vier Cycloketoporphyrine wurde eine PBE0/TZVP-Wellenfunktion als Ausgangspunkt der SORCI-Rechnungen gewählt. Die Parameter  $T_{sel}$  und  $T_{pre}$  setzte man mit  $10^{-5}$  und  $10^{-4}$  fest. Diese Werte lagen in einem Bereich, der bereits verlässliche Anregungsenergien liefern sollte, ohne die Rechenzeit unnötig zu erhöhen.<sup>[141]</sup> Zusätzlich grenzte man den Orbitalbereich auf ein Energieintervall von  $-0.8$  bis  $+0.5$  eV ein.

Ausgehend von diesen Rahmenbedingungen bestimmte man durch Testrechnungen die Anzahl vertikaler Übergänge, die zur Wiedergabe der experimentellen Spektren notwen-

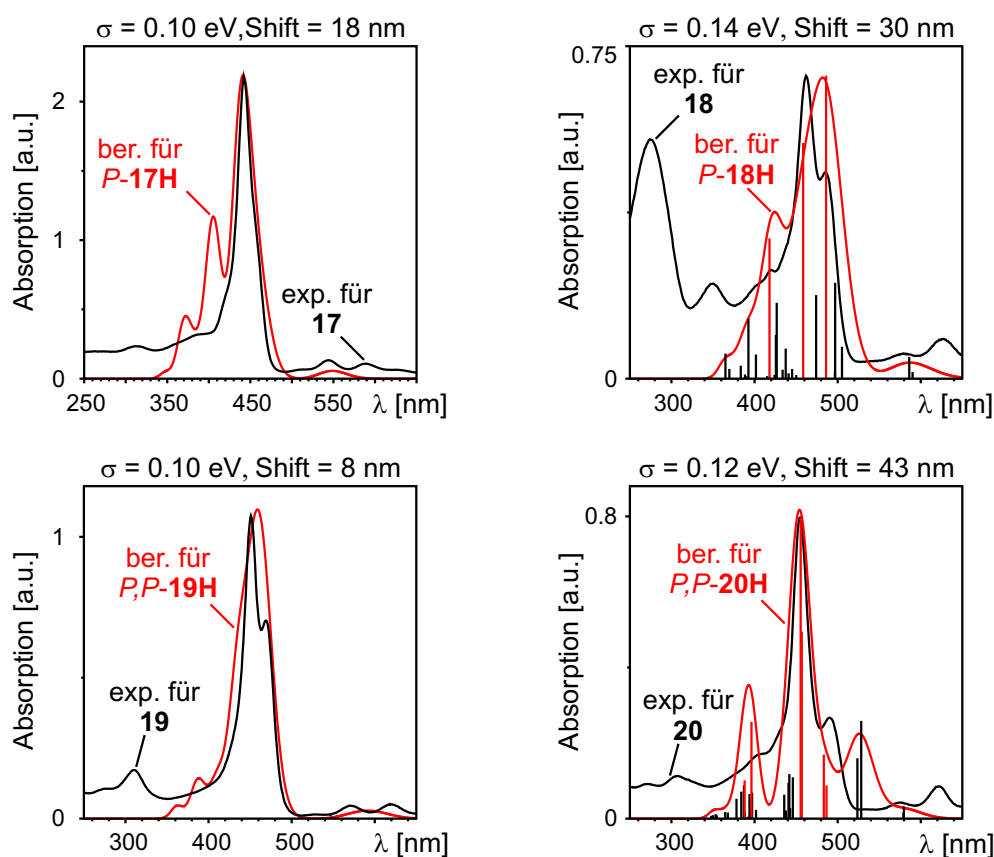
dig waren. Dies ging parallel mit der Ermittlung des idealen *complete active space* (CAS) jedes einzelnen Konformers von **17H**–**20H** einher. Bei den Verbindungen **17H** und **18H** stellte sich stets der gleiche CAS von (16,12) bei 15 angeregten Zuständen als geeignet heraus. Im **I,III**-verbrückten BCKP **19** variierte der CAS hingegen in Abhängigkeit vom betrachteten Konformer, und musste bei 15 vertikalen Übergängen entweder mit (16,12) für die Konformere  $\mathbf{a}_{T1}$  und  $\mathbf{a}_{T2}$  bzw. (14,11) für das Konformer  $\mathbf{b}_{T1}$  angesetzt werden. Die Verbindung **20H** bedurfte des größten CAS von (18,13), da in diesem Fall insgesamt 20 Anregungen zur Erfassung des relevanten Wellenlängenbereichs bis 350 nm notwendig waren.

Die SORCI-Spektren der H-Modelle **17H**–**20H** verglich man mit den experimentellen UV-Spektren der authentischen Strukturen **17**–**20** (Abbildung 4.56). Die Berechnungen für die mono- und **I,III**-verbrückten Porphyrine **17H** und **19H** zeigten dabei sehr gute Übereinstimmungen mit den zugehörigen experimentellen Daten. Die UV-Korrekturen ließen sich zweifelsfrei bestimmen und beliefen sich für **17H** auf 18 nm und für **19H** auf 8 nm, wobei jeweils eine spektrale Bandbreite von 0.10 eV Verwendung fand (linke Spalte in Abb. 4.56). In diesen zwei Fällen fielen die UV-Shifts nun zudem deutlich geringer aus als zuvor mit TD-DFT, mit welcher die Verschiebungen zum Experiment ungeachtet des gewählten Funktionals stets zwischen 35 und 65 nm gelegen hatten.

Das helikal-chirale BCKP **18H** und das **I,IV**-verknüpfte BCKP **20H** bedurften mit SORCI hingegen wieder recht starker Rot-Verschiebungen von 30 nm bzw. 43 nm, welche in derselben Größenordnung lagen wie zuvor mit TD-DFT. Außerdem zog man bei diesen zwei Verbindungen zur Absicherung der UV-Shifts explizit die Lage der einzelnen angeregten Zustände (*bar spectra*) hinzu. In Abb. 4.56 (rechte Spalte) sind diese daher zusätzlich abgebildet. Die für die UV-Korrektur ausschlaggebenden Signale sind rot eingefärbt. Für **18H** ist zu erkennen, dass das berechnete Intensitätenverhältnis der Soret-Bande (bei 450–500 nm) gegenläufig zum Experiment ist, wobei die relativen Energien der Absorptionen gut getroffen sind. Im Fall von **20H** stimmt zwar das berechnete Verhältnis der Oszillatorstärken an der Soret-Bande gut mit dem Experiment überein, dafür findet sich aber bei niedrigeren Energien (bei ca. 530 nm) eine Absorption ohne experimentelles Pendant. Dennoch schnitt auch hier die SORCI-Methode insgesamt deutlich besser ab als TD-DFT.

Eine Betrachtung der Zusammensetzung der angeregten Zustände der Minima von **17H**–**20H** bot eine Erklärung, denn alle vier Porphyrine wiesen signifikante Beiträge von Doppelanregungen in den elektronischen Übergängen nahe der Soret-Banden und den zugehörigen intensiven Cotton-Effekten auf. Die Anteile der Doppelanregungen erreichten Werte zwischen 15 und 30% in **17H** und **18H**. Die **I,III**- und **I,IV**-verbrückten BCKPs **17H** und **20H** zeigten sogar Spitzenwerte um 45%. Die schlechte TD-DFT-Performance war also unter anderem darauf zurückzuführen, dass nur Einfachanregungen in die Spektrenberechnungen gingen.





**Abbildung 4.56.** Mit SORCI[PBE0/TZVP] berechnete UV-Kurven der *P*-konfigurierten H-Modelle im Vergleich mit den UV-Spektren von **17**–**20**. Die shift-relevanten Anregungen von **18H** und **20H** sind rot gekennzeichnet.

Beim ECD-Vergleich wurde entsprechend auch eine verbesserte theoretische Beschreibung des Circular dichroismus aller vier Porphyrine vorgefunden, sodass eine Ableitung der absoluten Stereostrukturen möglich war. Die Überlagerung der CD-Spektren der H-Modelle **17H** und **18H** mit den experimentellen Kurven von **17** und **18** findet sich in Abbildung 4.57. Die Vergleiche der **I,III**- und **I,IV**-verbrückten Modelle **19H** und **20H** mit den authentischen BCKPs **19** und **20** sind in der nachfolgenden Abbildung 4.58 dargestellt. Es zeigte sich, dass – mit Ausnahme von **18** – stets ein positives erstes CD-Signal im niederenergetischen Bereich der *P*- bzw. *P,P*-Konfiguration der H-Modelle zuzuordnen war. Dies entsprach den CD-Kurven der langsamer eluierenden Atropisomere (Peak **B**) von **17** und **20** und dem schneller eluierenden Enantiomer (Peak **A**) von **19**. Umgekehrt stimmten natürlich die experimentellen CD-Spektren mit einem ersten negativen Signal mit den für die *M*- bzw. *M,M*-konfigurierten Verbindungen **17H**, **19H** und **20H** berechneten Kurven überein. Lediglich das helikal-chirale **I,II**-verbrückte BCKP **18** durchbrach das Muster, da in diesem Fall die CD-Kurve mit einem ersten negativen Cotton-Effekt bei großen Wellenlängen (Peak **B**) mit dem berechneten CD-Spektrum des *P*-konfigurierten Modellsystems **18H** zusammenpasste. Dadurch wurde entsprechend dem Enantiomer unter Peak **A** von **18** die *M*-Konfiguration zugewiesen.

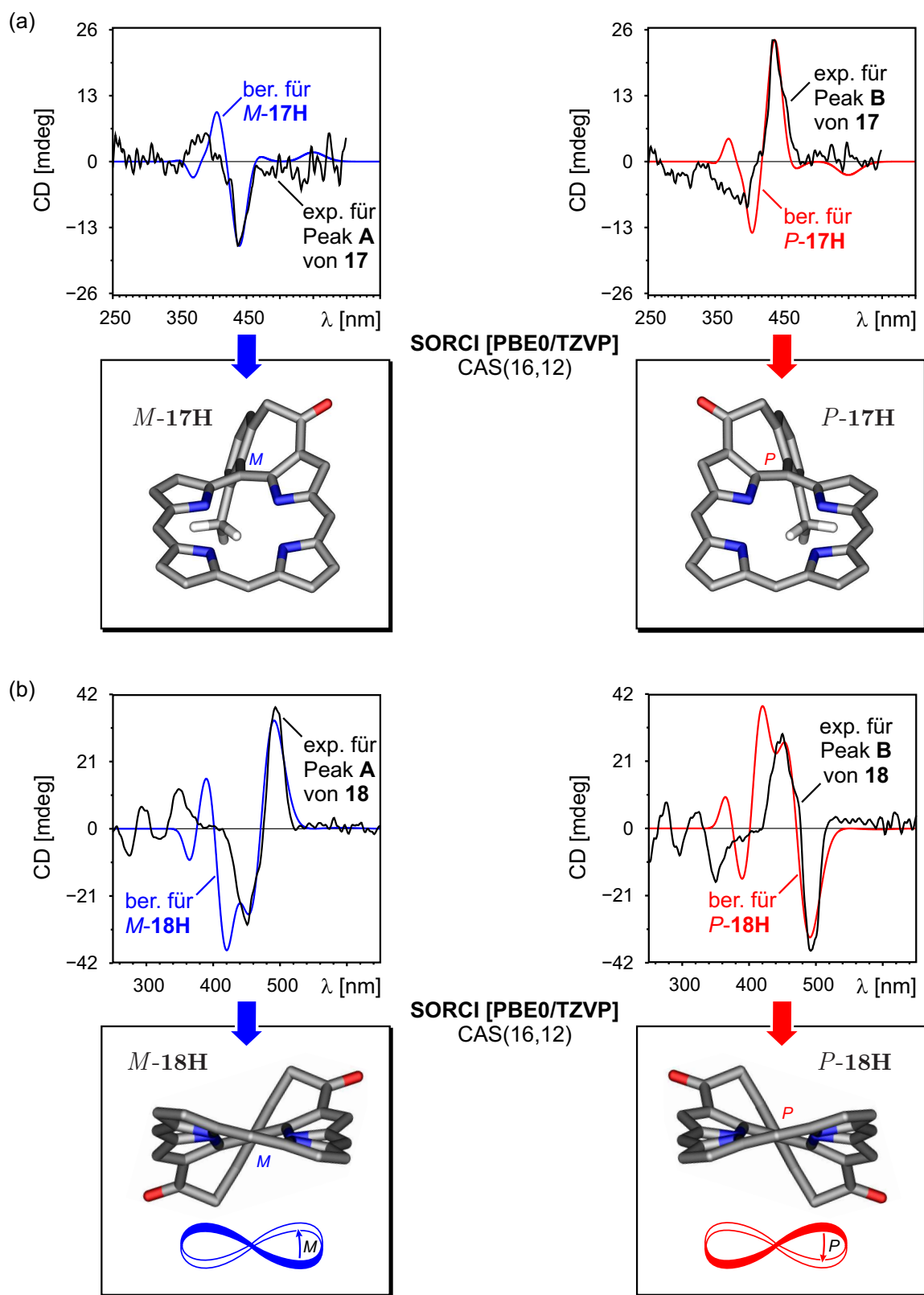


Abbildung 4.57. CD-Spektren der Enantiomere von (a) **17H** und (b) **18H**, berechnet mit SORCI im Vergleich mit den experimentellen CD-Kurven von Peak A und B von 17 bzw. 18.

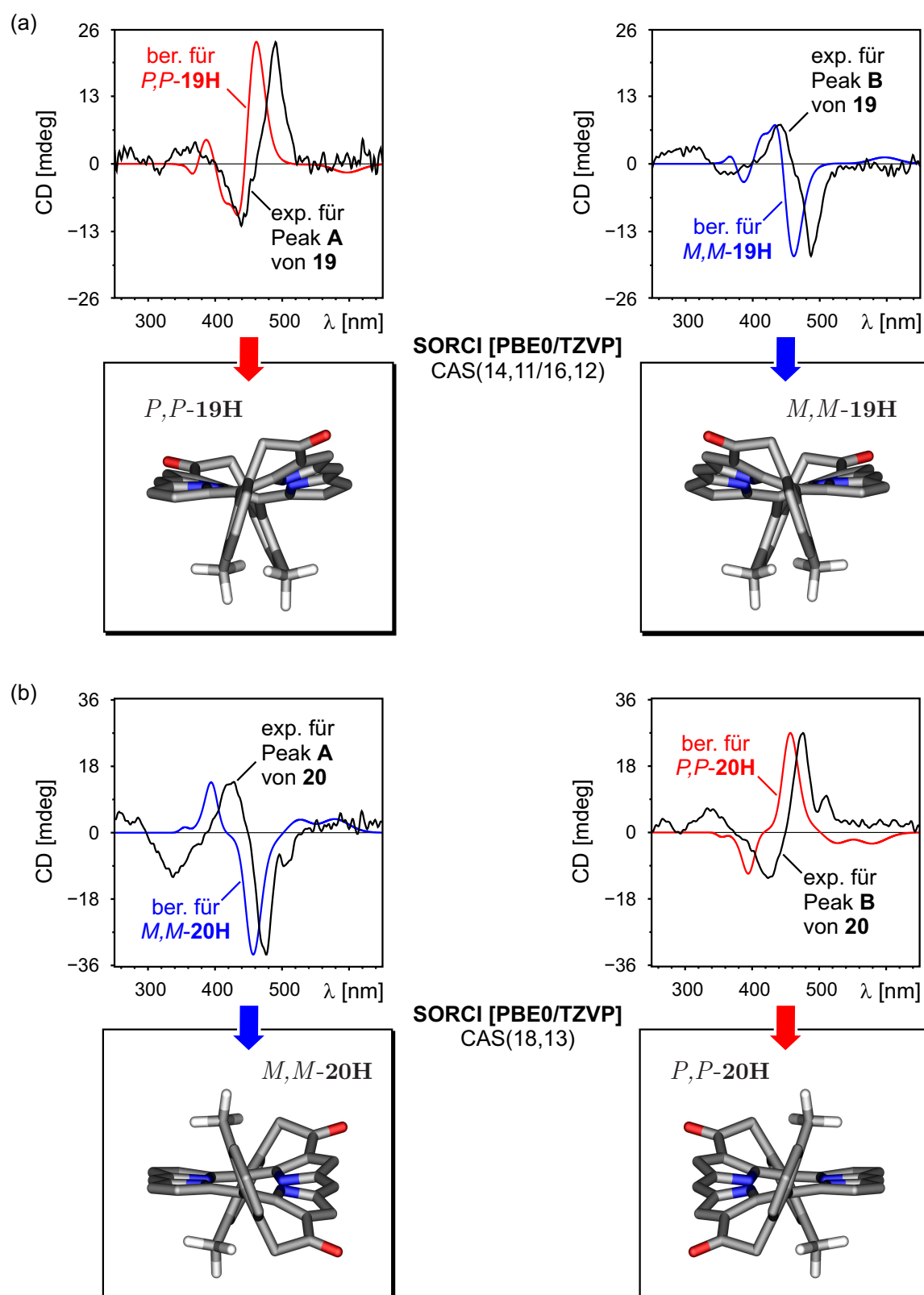


Abbildung 4.58. Vergleich der experimentellen CD-Spektren von (a) **19** und (b) **20** mit den mit SORCI für die **I,III**- bzw. **I,IV**-verbrückten H-Modelle **19H** und **20H** berechneten Kurven.

Zur Qualität der mit SORCI erzielten Übereinstimmungen sind abschließend noch ein paar Anmerkungen erforderlich. Genau genommen wurde mit dieser Methode ein Kompromiss eingegangen, um den MR- und den nun nachweislichen Doppelanregungscharakter der Verbindungen wiedergeben zu können. Gleichzeitig war aber klar, dass viele Anregungen und folglich große *complete active spaces* benötigt werden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass mit SORCI die Orbitale gewissermaßen über den gesamten CAS gemittelt werden,<sup>[141]</sup> sinkt durch einen großen CAS in Kombination mit einer erhöhten Anzahl von 15 bzw. 20 Anregungen die Genauigkeit der Energien für die einzelnen angeregten Zustände. Dies fällt insbesondere bei den zweifach verbrückten BCKPs **19** und **20** auf. Für diese beiden Verbindungen sind die relativen Intensitäten der Rotationsstärken zwar gut getroffen. Allerdings liegt in beiden Fällen die erste CD-Bande, trotz der eindeutigen UV-Korrekturen, versetzt zum experimentellen Signal. Hier wären mit den mittlerweile zur Verfügung stehenden Computerkapazitäten und der gesteigerten Effizienz der Programme also durchaus methodische Verbesserungen umsetzbar, sofern eine quantitativ verbesserte Beschreibung der Anregungen angestrebt wird.

Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass Einflüsse durch *charge transfer* in den Anregungen für die Abweichungen zwischen Experiment und Rechnung verantwortlich sind, welche durch SORCI nicht erfasst werden. Hierfür sprechen mitunter die starken Unterschiede, welche in den CD-Kurven von TD-PBE0 im Vergleich zu TD-BHLYP bzw. TD-CAM-B3LYP zu beobachten sind. Auch das mit SORCI für **20** zusätzlich erhaltene Signal vor der Soret-Bande im UV-Spektrum, welches kein experimentelles Pendant an dieser Stelle besitzt, könnte ein Hinweis auf ein CT-bezogenes Problem sein. Die genaue Zusammensetzung der einzelnen angeregten Zustände der Verbindungen **17–20** wurden bislang allerdings nicht auf CT-Beiträge untersucht, weil Coupled-Cluster-Rechnungen zum Zeitpunkt der Untersuchungen für die Verbindungen ohnehin außerhalb der vorhandenen Möglichkeiten lagen. Aus heutiger Sicht wäre es aber durchaus interessant zu sehen, wie CC-Rechnungen im Vergleich mit den bislang verwendeten Methoden abschneiden, vor allem um zu klären, inwiefern sich MR- oder CT-Effekte in die angeregten Zustände mischen.

#### 4.4.4 Exkurs: Rechnungen zur Regioselektivität

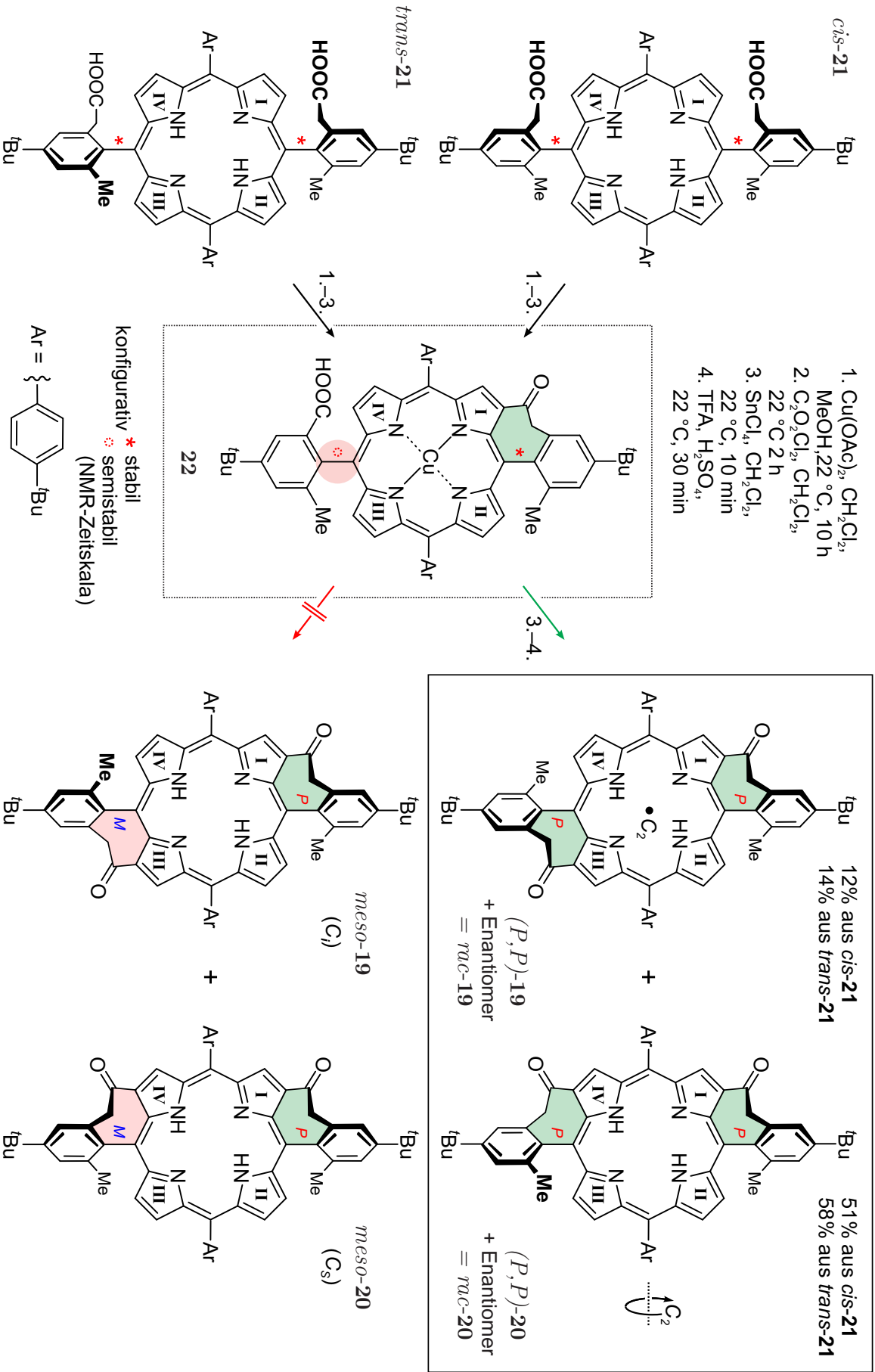
Wie zu Anfang des Kapitels erwähnt, bieten die experimentellen Untersuchungen bislang keine Erklärung für das ausschließliche Entstehen der chiralen **I,III**- und **I,IV**-verbrückten Regioisomere. Die relevanten Schritte in der Synthese der racemischen Bis-(cycloketo)porphyrine sind in Schema 4.1 dargestellt.<sup>[403]</sup> Ausgehend von den konfiguratativ stabilen, unverbrückten Disäuren *cis*-**21** und *trans*-**21** erwartete man prinzipiell jeweils drei Produkte.<sup>[404]</sup> Im Fall von *cis*-**21** sollten theoretisch nur *cis*-ständige Exocyclen gebildet werden. So ergäbe sich ein **I,III**-verknüpftes Enantiomerenpaar, *P,P*- und *M,M*-**19**, und die **I,IV**-cyclisierte *meso*-Verbindung *P,M*-**20**. Der Einsatz von *trans*-**21** sollte wiederum ausschließlich Produkte mit *trans*-ständigen Exocyclen liefern, nämlich *P,M*-**19** (*meso*) zusammen mit den Enantiomeren *P,P*- und *M,M*-**20**.

Bei der Untersuchung der Reaktionsprodukte zeigte sich jedoch, dass in Wirklichkeit Gemische der chiralen Formen von **19** und **20** entstanden, und zwar ungeachtet dessen, welche der Disäuren, *cis*- oder *trans*-**21**, man vorgelegt hatte. Die Umsetzung lieferte als Hauptprodukt *rac*-**20** mit 51–58% und als Nebenprodukt *rac*-**19** mit 12–14%. Die Bildung der jeweils denkbaren diastereomeren *meso*-Formen *meso*-syn und *meso*-**20** beobachtete man überhaupt nicht.

Die zweifache Friedel-Crafts-Acylierung musste demzufolge über ein konfigurativ instabiles Intermediat verlaufen, in welchem die Rotation der an den Cyclisierungen beteiligten Arylreste nicht mehr gehindert war. Zum anderen deutete die unabhängig vom Edukt bevorzugte Bildung von *rac*-**20** darauf hin, dass die zwei Ringschlüsse nacheinander erfolgten, wodurch die erste Cyclisierung einen dirigierenden Effekt auf die zweite ausüben konnte.

Infolgedessen versuchte man, ein solches monocyclisiertes Intermediat abzufangen, und erhielt zunächst Verbindung **22** (Schema 4.1) und nach deren Aufarbeitung die entsprechende freie Base von **22**.<sup>[405]</sup> Das Cu-freie Abfangprodukt zeigte in den <sup>13</sup>C- und <sup>1</sup>H-Spektren einen doppelten Signalsatz und belegte somit die Existenz eines Diastereomergemisches. Da zudem vorausgegangene Untersuchungen die konfigurative Stabilität der Ethanonbrücke bewiesen hatten,<sup>[398]</sup> bedeutete dies, dass entweder durch die Insertion des Zentralmetalls gleich bei Reaktionsbeginn, spätestens aber mit dem ersten Ringschluss, die Hinderung der Rotation des gegenüberliegenden Arylrings aufgehoben wurde.

Mit diesen Befunden ließ sich in einem ersten Schritt erklären, weshalb das Produktverhältnis nach dem zweiten Ringschluss unabhängig von der relativen Konfiguration des eingesetzten Edukts **21** war. Allerdings blieb die Frage nach der kombinierten Regio- und Stereoselektivität der Reaktion – warum der Angriff nur an der  $\beta$ -Position des Pyrrols **IV** von unten (Bildung von *rac*-**20**) bzw. an der  $\beta$ -Position des Pyrrols **III** von oben (Bildung von *rac*-**19**) stattfand – dadurch vorerst unbeantwortet.



Schema 4.1. Reaktion der Atropisomere von 21 über das konfigurativ semistabile Intermediat *rac*-22 zu den BCKPs *rac*-19 und *rac*-20.

Erste Versuche, mit Hilfe von berechneten Daten eine Erklärung für die beobachteten Selektivitäten zu finden, setzten bei den energetischen Unterschieden der experimentell erhaltenen (*rac*-**19** und *rac*-**20**) und theoretisch erwarteten (*meso*-**19** und *meso*-**20**) Reaktionsprodukte an. Allerdings spiegelte der Vergleich der relativen Energien der Methyl-Modelle der vier Regioisomere, weder bei Betrachtung der freien Basen noch der metallierten Formen, die experimentellen Befunde wider. Daraus wurde geschlossen, dass rein thermodynamische Gründe bei der Bildung von *rac*-**19** und *rac*-**20** nicht den Verlauf der Reaktion bestimmten.

Auf Grundlage der Abfangexperimente der monocyclisierten Zwischenstufe schien es aber aussichtsreich, diese in ihrer reaktiven, also metallierten, Form (**22**) ebenfalls mit quantenchemischen Methoden zu untersuchen. Auf dieser Stufe suchte man vor allem nach kinetischen Effekten, die den zweiten Ringschluss erklären konnten. Hierfür wurde das Konzept der *average local ionization energies* (ALIEs) von Politzer *et al.*<sup>[406]</sup> herangezogen, mit welchem Brown und Cockroft jüngst erfolgreich die Reaktivität verschiedener aromatischer Systeme vorhergesagt hatten.<sup>[407]</sup> Das Interessante daran war, dass die ALIEs schlüssige Erklärungen für beobachtete Regioselektivitäten auch in Fällen lieferten, in denen althergebrachte Reaktivitätsmodelle – wie die Resonanztheorie, Orbitalkoeffizienten oder elektrostatische Potenziale – teilweise versagten.<sup>[407]</sup>

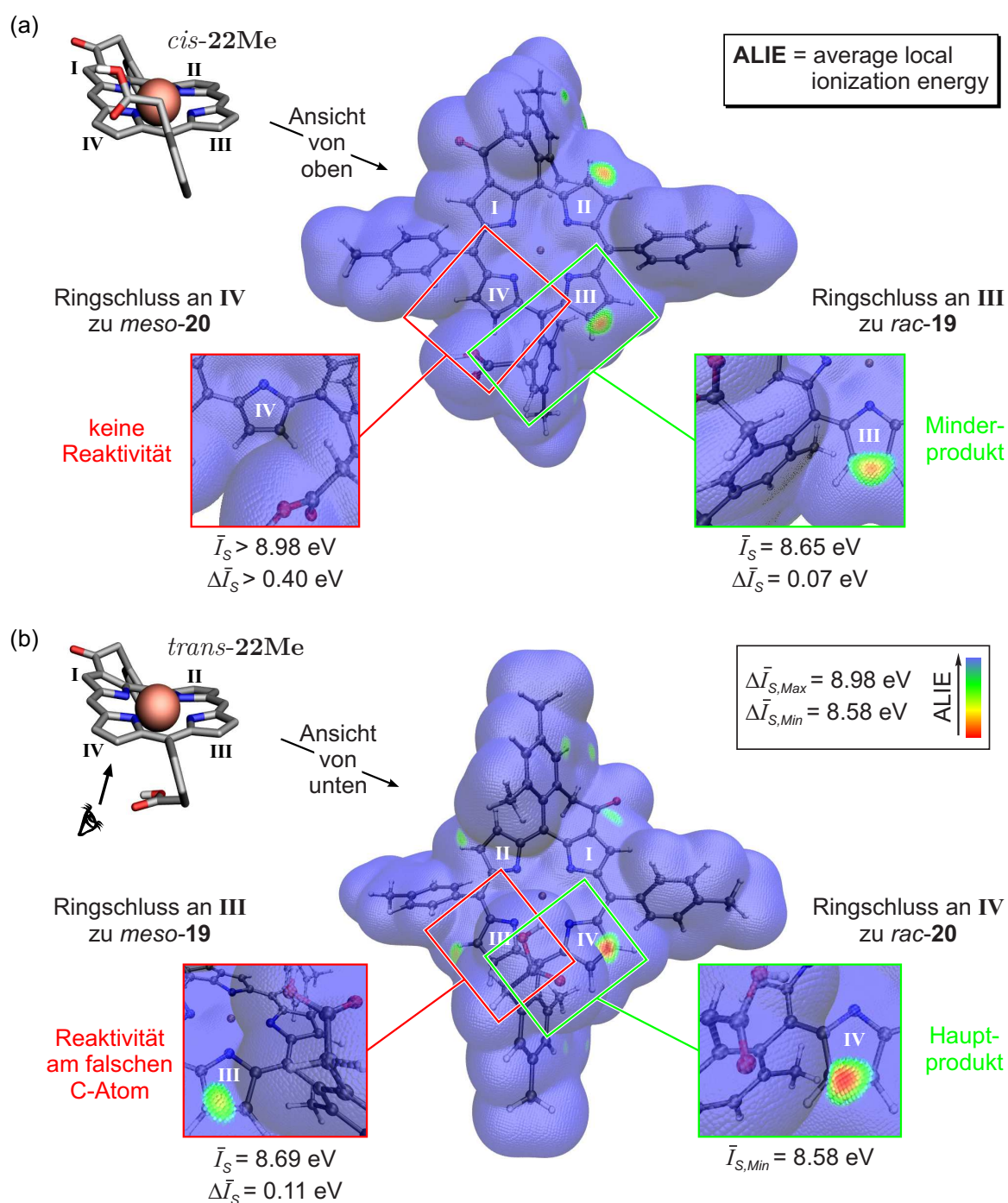
Die Konformationsanalyse des Intermediats **22** wurde für das verkleinerte Methyl-Modell **22Me** mit *P*-konfiguriertem Exocyclus durchgeführt, basierend auf Voruntersuchungen an der entsprechenden freien Base von **22Me**. Für letztere hatte man die günstigsten Ausrichtungen der Säurefunktion mit einem automatisierten MMFFs-Suchlauf in Maestro/Macromodel,<sup>[408,409]</sup> gefolgt von PM3-Scans<sup>[410,411]</sup> um die Aryl-CH<sub>2</sub>- und die Aryl-Porphyrin-Bindung, ermittelt. Ausgehend von diesen Geometrien tauschte man die zentralen Protonen in allen gefundenen Konformationen gegen Cu aus und optimierte die Strukturen mit RI-BP86-D2/def2-TZVP in ORCA. Der größere Basissatz verglichen mit der zuvor verwendeten SV(P)-Basis diente der adäquaten Beschreibung des Cu-Atoms. Die Dispersionskorrektur (D2) gewährleistete zudem eine verbesserte Beschreibung der frei beweglichen Säurefunktion, was zuvor in den rigide verbrückten Systemen **17–20** nicht notwendig gewesen war. In Analogie zum Precursor *cis*-**21** werden Konformere mit relativ zum Exocyclus *cis*-ständigen COOH-Substituenten fortan mit *cis*-**22Me** bezeichnet. Relativ zum ersten Ringschluss *trans*-orientierte Säurereste tragen entsprechend die Bezeichnung *trans*-**22Me**. Die Untersuchungen führten zu insgesamt zehn signifikant populierte Konformere mit relativen Energien im Bereich von 0.00 bis 0.80 kcal/mol, wobei das günstigste Konformer als Referenz diente. Die Minima von *cis*- und *trans*-**22Me** waren dabei energiegleich. Eine thermodynamisch bevorzugte Ausrichtung des Säurerestes ober- oder unterhalb des Porphyrins war also nicht gegeben.

Für die ALIE-Untersuchung wählte man nun die vier energetisch günstigsten Konformere aus, in denen die Säurefunktion jeweils über oder unter den Pyrrolringen **III** bzw. **IV** positioniert war. Dadurch erfasste man alle vier potenziell reaktiven Positionen für den zweiten Ringschluss. Diesen Strukturen war zudem gemein, dass die Hydroxyfunktion dem Porphyrin-Kern zu-, die Ketogruppe hingegen vom Makrocyclus abgewandt war. Im nächsten Schritt führte man ausgehend von den Geometrien *single-point*-Energieberechnungen mit B3LYP in Gaussian09 durch, in welchen man für das Kupferatom den Basissatz 6-311G\*, für alle anderen Atome 6-31G\*, verwendete. Mit dem Programm Multiwfn<sup>[412]</sup> erfolgte sodann die Berechnung der ALIE-Daten, also der gemittelten lokalen Ionisierungsenergien  $\bar{I}_S$ , welche im Anschluss mit VMD<sup>[413]</sup> (und POV-Ray<sup>[199]</sup>) visualisiert wurden.

Die niedrigste lokale Ionisationsenergie  $\bar{I}_{S,min}$  fand sich im *trans*-Konformer, mit einem Wert von 8.58 eV. Davon ausgehend wurde für die Oberflächen aller vier Konformere der Bereich bis 8.98 eV ( $\bar{I}_{S,max}$ ) eingestellt. Gemäß der Studie von Brown und Cockroft verfügen nämlich nur Positionen einer Verbindung, deren  $\bar{I}_S$  nicht um mehr als 0.40 eV verglichen mit  $\bar{I}_{S,min}$  erhöht ist, überhaupt über eine signifikante Reaktivität.<sup>[407]</sup> Innerhalb dieses Energieintervalls verglich man nun die ALIEs der Pyrrolringe **III** und **IV**. Dabei stellte man zunächst fest, dass die Lage der COOH-Funktion relativ zu **III** und **IV** für die Reaktivität keine Rolle spielte. Ebenso machte es keinen Unterschied, ob die Säuregruppe relativ zum *P*-konfigurierten Exocyclus *cis*- oder *trans*-ständig war. Alle vier Konformere lieferten für die vier möglichen Positionen des Ringschlusses qualitativ dasselbe Bild. In Abbildung 4.59 sind daher stellvertretend auch nur die ALIE-Oberflächen des *cis*- und *trans*-Minimums von **22Me** für den Energiebereich von 8.58–8.98 eV dargestellt. Betrachtet wurde jeweils die Seite des Porphyrins, auf der sich auch die Säurefunktion befand und auf der der zweite Ringschluss erwartet wurde.

Als erstes untersuchte man die experimentell beobachtete Bildung des Minderprodukts *rac*-**19** (Abb. 4.59a). Hier war die Analyse eindeutig, denn die zweite Cyclisierung an Pyrrol **IV** in *cis*-Stellung zum Exocyclus an **I** war generell ausgeschlossen, weil der zugehörige ALIE-Wert jenseits der Grenze von 0.40 eV lag (in Abb. 4.59a links, rot umrandet). Das Methyl-Modell des Intermediats **22** zeigte also hinsichtlich der Bildung des **I,IV**-verbrückten Regioisomers *meso*-**20** keine Reaktivität. Im Gegensatz dazu war der entsprechende Ringschluss in *cis*-Stellung an **III** (in Abb. 4.59a rechts, grün umrandet), welcher zum optisch aktiven Regioisomer von **19** führte, kinetisch bevorzugt. Dies war der orange-grünen Färbung der ALIE-Oberfläche zu entnehmen, welche sich über die an der Cyclisierung beteiligte Doppelbindung des Pyrrols **III** erstreckte. Die mittlere lokale Ionisierungsenergie  $\bar{I}_S$  lag mit einem Wert von 8.65 eV zudem nur 0.07 eV über dem ALIE-Minimum  $\bar{I}_{S,min}$ .





**Abbildung 4.59.** Seitenansichten und ALIE-Oberflächen der Cu-Intermediate (a) *cis*-22Me und (b) *trans*-22Me. Unverbrückte Arylringe und H-Atome wurden in der Seitenansicht der Strukturen der Übersichtlichkeit halber entfernt. Die ALIE-Ansichten sind so gewählt, dass die Säuregruppe in beiden Fällen oberhalb der Porphyrin-Ebene steht. Rote bis grüne Bereiche markieren Positionen erhöhter Nucleophilie, blaue Bereiche sind hingegen nicht reaktiv gegenüber Elektrophilen. Ergänzend sind die durchschnittlichen lokalen Ionisationsenergien  $\bar{I}_S$  und Differenzen  $\Delta\bar{I}_S$  relativ zum Minimum von 8.58 eV (in Teil (b) unten rechts) für die vier potenziellen Ringsschlüsse aufgeführt.

Eine leicht veränderte Situation fand hingegen sich beim *trans*-Intermediat, in Abb. 4.59b zu sehen, an dem es galt, die selektive Entstehung des exocyclisch **I,IV**-verbrückten Hauptprodukts *rac*-**20** zu erklären. In diesem Fall zeigten nämlich beide Pyrrolringe eine erhöhte Nucleophilie und unterschieden sich zudem in ihren  $\bar{I}_S$ -Werten auch nur um 0.11 eV. Der entscheidende Unterschied entstand hier erst aus der Lage der lokalen Ionisationsenergieminima. Während sich am Pyrrol **IV** die Reaktivität mittig über der Doppelbindung befand (grün umrandet, rechts), war diese am Pyrrol **III** nur auf einem C-Atom zentriert (rot umrandet, links). Da es sich dabei aber nicht um den Kohlenstoff handelte, an dem die Cyclisierung stattfinden sollte, war die Bildung des **I,III**-verknüpften *trans*-Regioisomers *meso*-**19** nicht zu erwarten. Dem *P*-konfigurierten Methyl-Modell zu Folge entstand aus dem *trans*-Konformer von **22** folglich nur das chirale Regioisomer *P,P*-**20**. Weil der ALIE-Wert von *trans*-**22Me** mit 8.58 eV zugleich auch das absolute Minimum des betrachteten Energiebereichs war, führte die kinetisch kontrollierte Reaktion auf diesem Wege zum Hauptprodukt.

Die Arbeit von Brown und Cockroft enthielt zusätzlich eine Formel, die es erlaubte, das Verhältnis der Bildung von Regioisomeren ausgehend von den ALIE-Werten der jeweiligen Positionen zu bestimmen.<sup>[407]</sup> In die Berechnung floss neben den  $\bar{I}_S$ -Werten auch die Anzahl der reaktiven Positionen sowie ein empirischer Faktor ein. Die Anwendung lieferte im vorliegenden Fall ein Produktverhältnis von ungefähr 4:1 zu Gunsten von *P,P*-**20** verglichen mit *P,P*-**19**, unter der Annahme, dass auch nur diese zwei Positionen – wie zuvor gezeigt – den zweiten Ringschluss eingehen. Die berechneten Proportionen kamen dabei dem experimentellen Ausbeutenverhältnis von 51% zu 12% ausgehend von *cis*-**21**, bzw. 58% zu 14% ausgehend von *trans*-**21**, sehr nahe.

Die Berechnungen der gemittelten lokalen Ionisierungsenergien lieferte somit eine Erklärung für die experimentell beobachtete selektive Bildung der chiralen Regioisomere *P,P*-/*M,M*-**19** und *P,P*-/*M,M*-**20**. Der zweite Ringschluss fand, ausgehend vom konfigurativ semistabilen Intermediat **22**, kinetisch kontrolliert an den Positionen höchster Nucleophilie statt. Die beiden regioisomeren *meso*-Verbindungen waren aufgrund zu hoher oder am falschen C-Atom lokalisierter Ionisationsenergien  $\bar{I}_S$  vollständig auszuschließen, was den experimentellen Beobachtungen entsprach.

#### 4.4.5 Fazit

Die quantenchemischen Untersuchungen an den Porphyrinen **17–20** zeigten zunächst dass ein Austausch der *tert*-Butyl- durch Methylgruppen oder H-Atome problemlos möglich war, ohne dass sich die Konformation des Chromophors änderte. Die Modellsysteme erlaubten eine zügige Evaluierung auf dem TD-DFT-Niveau. Die relativen Orientierungen der Arylsubstituenten beeinflussten dabei die berechneten UV- und CD-Spektren kaum. Die NH-Tautomerie der zentralen Protonen durfte hingegen nicht vernachlässigt werden, da sie das  $\pi$ -System und folglich die chiroptischen Eigenschaften leicht verändert.

Allerdings waren die Funktionale B3LYP, PBE0, CAM-B3LYP und B2PLYP für die Spektrenberechnung ungeeignet. Bereits die korrekte Wiedergabe der experimentellen UV-Spektren war problematisch, und erlaubte teilweise nicht die zweifelsfreie Bestimmung des UV-Shifts. Infolgedessen wurden die elektronischen Anregungen von **17–20** unter Verwendung der SORCI-Methode berechnet. Diese führte zu verbesserten UV-Spektren, eindeutigen UV-Korrekturen und guten Übereinstimmungen des experimentellen und berechneten Circular dichroismus. Der SORCI-Ansatz ermöglichte letztlich die sichere Zuordnung der absoluten Stereostrukturen aller vier Atropisomerenpaare.

Zur Wiedergabe der ersten zwei experimentellen Cotton-Effekte benötigte man mit SORCI allerdings 15, im Fall von *P,P*-**20** sogar 20, vertikale Übergänge, welche mit entsprechende großen CAS-Räumen von (16,12) bzw. (18,13) einhergingen. Die starke Mittelung der Orbitale über alle angeregten Zustände hinweg machte sich besonders beim **I,IV**-verbrückten Makrocyclus *P,P*-**20** in der Ungenauigkeit der Lage der berechneten CD-Signale bemerkbar. Für die vier Verbindungen wäre aus heutiger Sicht daher durchaus eine methodische Verbesserung der Spektrenqualität, beispielsweise durch DFT/MRCI oder Coupled-Cluster-Rechnungen, denkbar.

Neben der Aufklärung der absoluten Stereostrukturen eröffneten Berechnungen der ALIE-Oberflächen Einblicke in die selektive Bildung der optisch aktiven Atropisomerenpaare *rac*-**19** und *rac*-**20**, welche gemäß der theoretischen Ergebnisse auf rein kinetischen Effekten beruhen sollte. Die Untersuchungen führte man am Methyl-Modell **22Me** des monocyclischen Reaktionsintermediats **22** durch. Die ALIE-Plots zeigten die Positionen höchster Nucleophilie für den zweiten Ringschluss auf, und stimmten in ihrer Vorhersage sowohl hinsichtlich der experimentell beobachteten Produkte, als auch in deren Verhältnis von ungefähr 1:4, überein.



## 5 Exciton-Chirality-Methode

### 5.1 Theoretische Grundlagen

Durch Studien des Circular dichroismus von Di- und Tribenzoaten stellten Nakanishi und Harada fest, dass zwei räumlich getrennte Chromophore bei elektronischer Anregung zwei Cotton-Effekte gegenläufigen Vorzeichens im ECD-Spektrum aufweisen.<sup>[105,106,414]</sup> Das Phänomen trat auf, wenn mindestens zwei energetisch nahe beieinander liegende oder entartete elektronische  $\pi-\pi^*$ -Übergänge benachbarter nicht-konjugierter Chromophore mit geeigneter Orientierung und Distanz angeregt wurden. Hieraus leiteten sie Anfang der 1970er Jahre die *exciton-chirality*-Methode (ECM) zur Aufklärung der Absolutkonfigurationen von Naturstoffen anhand von ECD-Spektren ab,<sup>[102,107,108]</sup> eine Methode, die auf der quantenmechanischen Theorie des gekoppelten Oszillators basiert.<sup>[77,109,415]</sup>

Ähnliche Beobachtungen hatte Davydov bereits 1948 für UV-Absorptionsspektren von molekularen Kristallen gemacht, aus denen er das Konzept der „Exzitonenkopplung“ abgeleitet hatte.<sup>[416]</sup> Die einzelnen Komponenten eines Multichromophorsystems reagieren dabei nicht unabhängig voneinander auf eine elektronische Anregung, sondern unter Ausbildung eines Exzitons, welches andere spektroskopische Eigenschaften als die separat angeregten Subchromophore besitzt.<sup>[417–419]</sup> Dies ist auf eine Wechselwirkung, das sogenannte *exciton coupling*, der Übergangsdipolmomente (TDM) der Subchromophore zurückzuführen.

Das elektrische Übergangsdipolmoment entsteht, weil es bei der Verschiebung eines Elektrons im Zuge einer Anregung zur kurzzeitigen Polarisierung der Ladung im Molekül kommt.<sup>[420]</sup> Die Richtung und Distanz der Ladungsverschiebung definieren dabei den Vektor des Übergangsdipolmoments  $\vec{\mu}_i$ . Aus der exzitonischen Kopplung der TDM resultieren im einfachsten Fall eines Bichromophors, wie in Abbildung 5.1 links dargestellt, durch Absenkung bzw. Anhebung der Energieniveaus  $E$  der monomeren Subchromophore zwei neue angeregte Zustände  $E'$  und  $E''$ . Die energetische Aufspaltung  $2V_{12}$  wird dabei als Davydov-Splitting bezeichnet.<sup>[95]</sup>

Das Potenzial  $V_{12}$  der Wechselwirkung der TDM wird näherungsweise durch den Coulomb-Dipol-Dipol-Term in Gleichung 5.1 beschrieben.<sup>[77,95]</sup> Es ist umgekehrt proportional zum räumlichen Abstand  $r_{12}$  der Zentren der TDM und proportional zur Stärke der einzelnen TDM  $\vec{\mu}_i$  (mit  $i = 1, 2$ ), wobei  $\vec{e}_i$  die zugehörigen Einheitsvektoren sind. Daraus wird ersichtlich, dass zum einen große Übergangsmomente und zum anderen kleine Abstände  $r_{12}$  besonders starke Aufspaltungen der Energieniveaus bewirken.

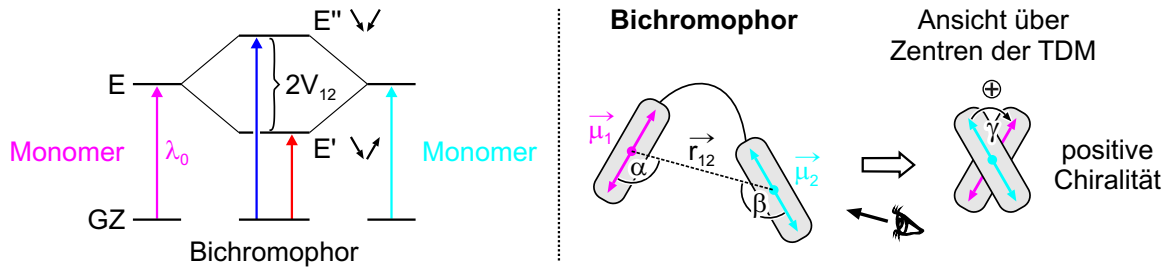


Abbildung 5.1. *Exciton-coupling*-Parameter (Abbildung adaptiert aus Lit. [95]).

$$V_{12} = \frac{\mu_1 \mu_2}{r_{12}^3} [\vec{e}_1 \vec{e}_2 - 3(\vec{e}_1 \vec{e}_{12})(\vec{e}_2 \vec{e}_{12})] \quad (5.1)$$

Die aus dem *exciton coupling* resultierenden Rotationsstärken  $R_{12}$  können dabei direkt mit dem Abstandsvektor  $\vec{r}_{12}$  und dem Kreuzprodukt der Übergangsdipolmomente  $\vec{\mu}_i$  korreliert werden (Gleichung 5.2).<sup>[77,95]</sup>

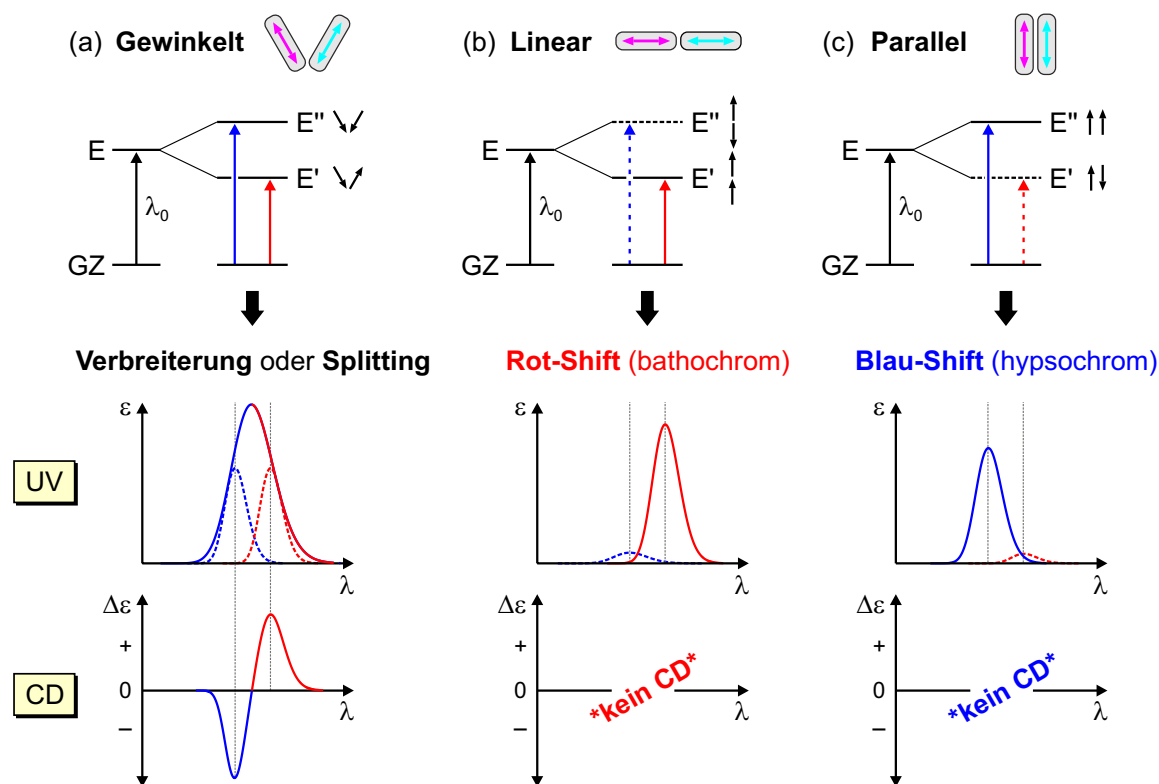
$$R_{12} \propto \pm \vec{r}_{12} \cdot \vec{\mu}_1 \times \vec{\mu}_2 \quad (5.2)$$

Berücksichtigt man die Form der CD-Absorptionsbanden und die Tatsache, dass sich die gegenläufigen Signale zum Teil auslöschen, so kann das Couplet mathematisch durch Gleichung 5.3 ausgedrückt werden.<sup>[77,95]</sup> Formuliert man das Produkt  $V_{12} \vec{r}_{12} \cdot \vec{\mu}_1 \times \vec{\mu}_2$  um, so wird eine Abhängigkeit von der geometrischen Komponente  $\Omega(\alpha, \beta, \gamma)$  erkennbar.

$$\begin{aligned} \Delta\epsilon(\lambda) &\propto \pm \Gamma(\lambda, \lambda_0) V_{12} \vec{r}_{12} \cdot \vec{\mu}_1 \times \vec{\mu}_2 \\ &\propto \pm \Gamma(\lambda, \lambda_0) \frac{\mu_1^2 \mu_2^2}{r_{12}^2} \Omega(\alpha, \beta, \gamma) \end{aligned} \quad (5.3)$$

Die Winkel  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  sind in Abb. 5.1 rechts zu sehen. Blickt man im Bichromophor über die Zentren der Übergangsdipolmomente der Monomere, so sind bezüglich der relativen Orientierung der beiden TDM zueinander folglich drei verschiedene Szenarien denkbar. Diese sind in Abbildung 5.2 dargestellt.

Im ersten Fall (Abb. 5.2a) stehen die TDM der Monomere gewinkelt zueinander ( $\gamma \neq 0$ ). Es besteht also eine chirale Anordnung zwischen den wechselwirkenden Chromophoren (vgl. auch Abb. 5.1 rechts). Ist dies gegeben, beobachtet man – je nach Ausprägung des Davydov-Splittings – zunächst im UV-Spektrum des Bichromophors verglichen mit dem des Monomers entweder eine Bandenverbreiterung oder aber zwei getrennte UV-Banden. Diese sind relativ zur Monomerabsorption einmal blau- und einmal rot-verschoben. Die Absorptionen gewinnen im Zuge der Aufspaltung zudem an Intensität, welche in ausgeprägten Fällen annähernd das Doppelte der Monomerabsorption betragen kann. Es sei angemerkt, dass lediglich bei einer verbreiterten UV-Absorption der Wendepunkt des Couplets mit dem UV-Maximum zusammenfällt.



**Abbildung 5.2.** Exzitonenkopplung in Abhängigkeit von der relativen Orientierung der Übergangsdipolmomente (Abbildung adaptiert aus Lit. [420]).

Im ECD-Spektrum treten bei dieser Konstellation zwei Cotton-Effekte mit gegenläufigen Vorzeichen an den entsprechenden Wellenlängen auf. Für das Vorzeichen des ersten, niederenergetischen CD-Signals ist der Winkel  $\gamma$  entscheidend. Allgemein gilt: Wird die Überlagerung der TDM über den kürzesten Weg, d. h. den kleineren Winkel  $\gamma$ , zwischen den TDM der Chromophore durch Rotation im Uhrzeigersinn erreicht, so liegt eine positive Chiralität vor. Das resultierende positive Couplet zeichnet sich durch einen positiven Ausschlag bei großen und negativen Ausschlag bei kleineren Wellenlängen aus. Umgekehrt führt die Überlagerung der TDM im Gegenuhrzeigersinn zu einer negativen Chiralität. Das CD-Spektrum weist ein negatives Couplet auf und die Rotationsstärke des niederenergetischen CD-Signals ist kleiner Null, die des bei höheren Energien nachfolgenden Signals größer Null. Aus dem Vorzeichen eines Couplets kann im Umkehrschluss die Anordnung der Übergangsdipolmomente abgeleitet werden, aus der sich wiederum die relative Orientierung der Subchromophore zueinander ergibt. Auf diese Weise sind Rückschlüsse auf die Absolutkonfiguration einer Struktur möglich.

Einen Sonderfall bei der gewinkelten Anordnung, *degenerate-coupling*-Fall genannt, stellt die exzitoniche Kopplung von  $C_2$ -symmetrischen Dimeren dar. Die Präsenz einer  $C_2$ -Achse führt nämlich dazu, dass die in Abb. 5.1 gezeigten Winkel  $\alpha$  und  $\beta$  Symmetriebedingt gleich groß sind ( $\alpha = \beta$ ).<sup>[421]</sup> Das Vorzeichen des Couplets ergibt sich beim *degenerate coupling* dadurch, dass zwei gleiche Molekülteile miteinander zur Deckung

gebracht werden. Dies entspricht einer Überlagerung der TDM in der Richtung, in welcher man die identischen Winkel  $\alpha$  und  $\beta$  in eine Ebene bringt. Hierbei kommt es vor, dass mitunter der längere Weg, verbunden mit einem Winkel  $\gamma$  von mehr als  $90^\circ$ , für die Rotation gewählt werden muss. Eine Formel-basierte Erklärung hierzu findet sich im Übersichtsartikel [421] von Ziegler und Zelewsky.

Die zwei anderen geometrischen Anordnungen markieren gewissermaßen die Grenzfälle der relativen Orientierung der TDM: linear in Reihe oder parallel zueinander. Von den durch das Davydov-Splitting hervorgerufenen angeregten Zuständen ist nun jeweils nur noch einer erlaubt. Der Grund dafür ist, dass die Auswahlregel für den Absorptionsprozess eine von Null verschiedene Vektorsumme der Übergangsmomente der exzitonischen Anregung verlangt. Diese Bedingung wird jedoch nur von gleichphasigen Dipolmomenten der monomeren Subchromophore erfüllt.<sup>[417,418]</sup> Für die lineare Anordnung der TDM, gezeigt in Abb. 5.2b, ist daher nur der relativ zur Absorption des Monomers rot verschobene Übergang erlaubt. Umgekehrt erfüllt für die parallel orientierten TDM in Abb. 5.2c nur die blau verschobene Anregung die Auswahlregel. Da in den Fällen (b) und (c) durch die Übergangsdipolmomente kein chiraler Raum aufgespannt wird ( $\gamma = 0$ ), kann entsprechend im CD-Spektrum auch keine chirale Information abgerufen und folglich kein Signal detektiert werden.

Die praktische Anwendung der *exciton-chirality*-Methode wird in Abschnitt 5.2 an den Biarylverbindungen Triphyochinon A (**23**) und Triphyochinosid A (**24**), sowie in Abschnitt 5.3 an den axial-chiralen BODIPY-Dimeren **28–30** demonstriert. Die für das Exzitonencouplet relevanten Übergangsdipolmomente werden durch quantenmechanische Rechnungen ermittelt. Sofern möglich, wird die absolute Stereostruktur mit Hilfe der ECM bestimmt. Die getroffenen Zuordnungen werden zusätzlich durch den Vergleich der berechneten UV- und CD-Spektren mit den experimentell ermittelten Daten abgesichert.



## 5.2 Triphyochinon A und Triphyochinosid A

Das Naphthalin-Naphthochinon-Hybrid Triphyochinon A (**23**) und die Binaphthalin-Verbindung Triphyochinosid A (**24**) wurden in unserer Arbeitsgruppe von A. Irmer und T. Büttner im Zuge der Isolierung von Sekundärmetaboliten aus Wurzelkulturen von *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) erhalten.<sup>[422,423]</sup> Beiden Substanzen ist eine konfigurativ stabile Biarylachse in 1,1'-Position zwischen den monomeren Hälften gemein (Abbildung 5.3). Bei der Isolierung wurde jeweils nur eines der möglichen Atropisomere gefunden.<sup>[422,423]</sup>

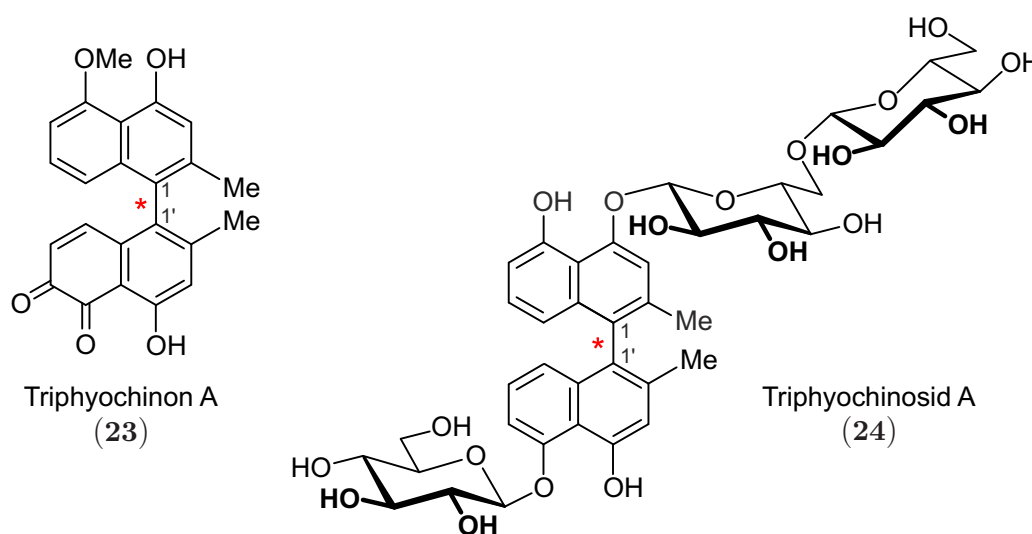
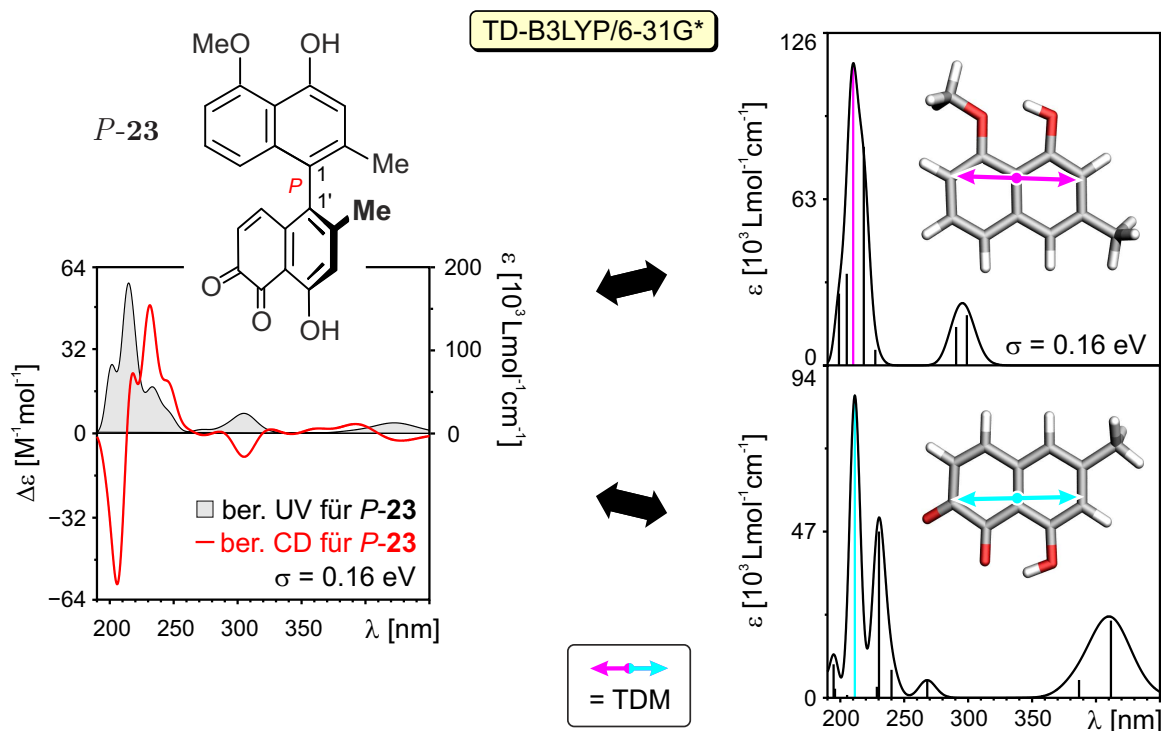


Abbildung 5.3. Triphyochinon A (**23**) und Triphyochinosid A (**24**).

Die Struktur der *P*-konfigurierten Atropisomers von Verbindung **23** wurde in ORCA mit B3LYP/TZVP optimiert. Dabei nahm man Wasserstoffbrücken von der Hydroxyfunktion der Naphthalinhälfte zum O-Atom der Methoxygruppe, und von der Hydroxygruppe der *ortho*-Chinon-Hälfte zur benachbarten Ketofunktion an. Für die Biarylachse wurde, bedingt durch die sterische Hinderung der in *ortho*-Position zur Achse befindlichen Methylsubstituenten, nur eine mögliche Konformation gefunden. Der Diederwinkel zwischen der Naphthalin- und der Chinonhälfte betrug  $92^\circ$ . Zusätzlich optimierte man die Monomere getrennt voneinander mit derselben Methode, wobei H-Atome die freien Kupplungspositionen besetzten.

Anschließend simulierte man mit TD-B3LYP/6-31G\* für das Dimer insgesamt 40 sowie für die Monomere jeweils 20 angeregte Zustände. Das UV-Spektrum des Dimers wurde mit den berechneten UV-Spektren des Naphthalin- und des *ortho*-Chinon-Monomers verglichen (Abbildung 5.4). Dies war notwendig, um herauszufinden, welche Übergänge der Monomere vergleichbare Energien besaßen, um miteinander in Wechselwirkung treten zu können. Dabei zeigte sich, dass die 5. Anregung des Naphthalins bei einer berechneten Wellenlänge von 209.96 nm und einer Oszillatorstärke  $f$  von 0.5174, sowie der 11. angeregte Zustand des *ortho*-Chinons bei 211.37 nm und einer Oszillatorstärke

$f$  von 0.4740 günstig zueinander lagen. Eine Untersuchung der zugehörigen Übergangsdipolmomente ergab, dass beide TDM längs durch die Monomere, und damit jeweils ungefähr orthogonal zur Biarylachse des Dimers verliefen, sodass beim Blick über die Zentren der TDM ein chirales Array entstand.



**Abbildung 5.4.** Mit TD-B3LYP berechnete UV- und CD-Spektren von *P*-**23** sowie UV-Kurven der monomeren Naphthalin- und Chinonhälften ( $\sigma = 0.16$  eV; relevante Anregungen und zugehörige TDM farblich gekennzeichnet).

Die Ansicht über die Zentren der ins Dimer projizierten TDM der Monomere ist in Abbildung 5.5a zu sehen, wobei eine Rotation im Uhrzeigersinn auf kürzestem Wege zur Überlagerung der TDMs führte. Somit erwartete man für Verbindung **23** mit einer *P*-konfigurierten Biarylachse ein positives CD-Couplet. Zusätzlich erfolgte der Vergleich der experimentellen und der berechneten UV- und CD-Spektren des Dimers (Abb. 5.5b). Die berechnete UV-Kurve von **23** wurde durch einen UV-Shift von 12 nm ( $\sigma = 0.16$  eV) an das experimentelle Spektrum von Triphyochinon A angepasst. Die berechnete CD-Kurve von *P*-**23** zeigte eine deutliche Übereinstimmung mit dem experimentellen CD-Spektrum von **23**, wohingegen für die berechnete Kurve von *M*-**23** ein spiegelbildlicher Verlauf relativ zum experimentellen Spektrum resultierte. Die ECM und der CD-Vergleich stimmten darin überein, dass Triphyochinon A (**23**) eine *P*-konfigurierten Biarylachse besitzt.

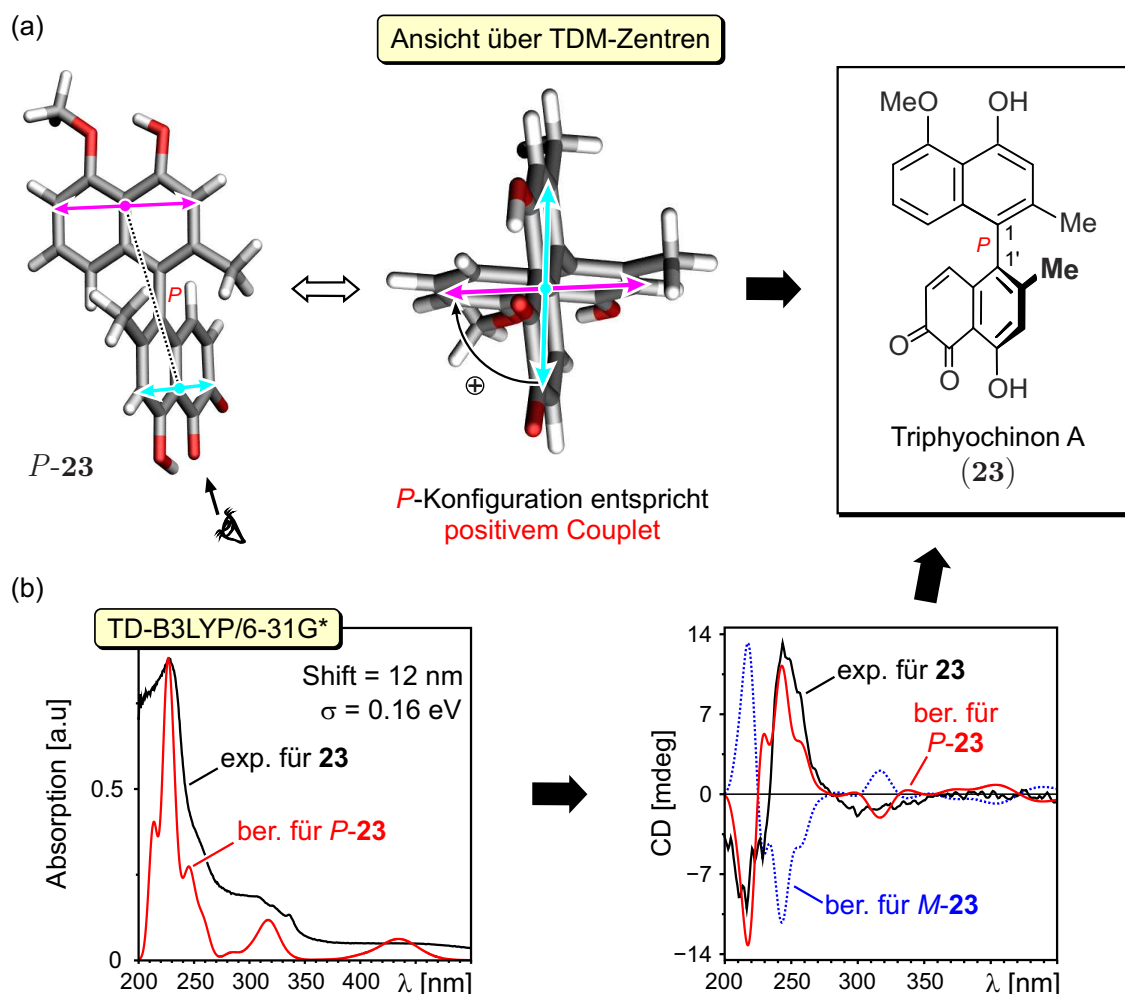
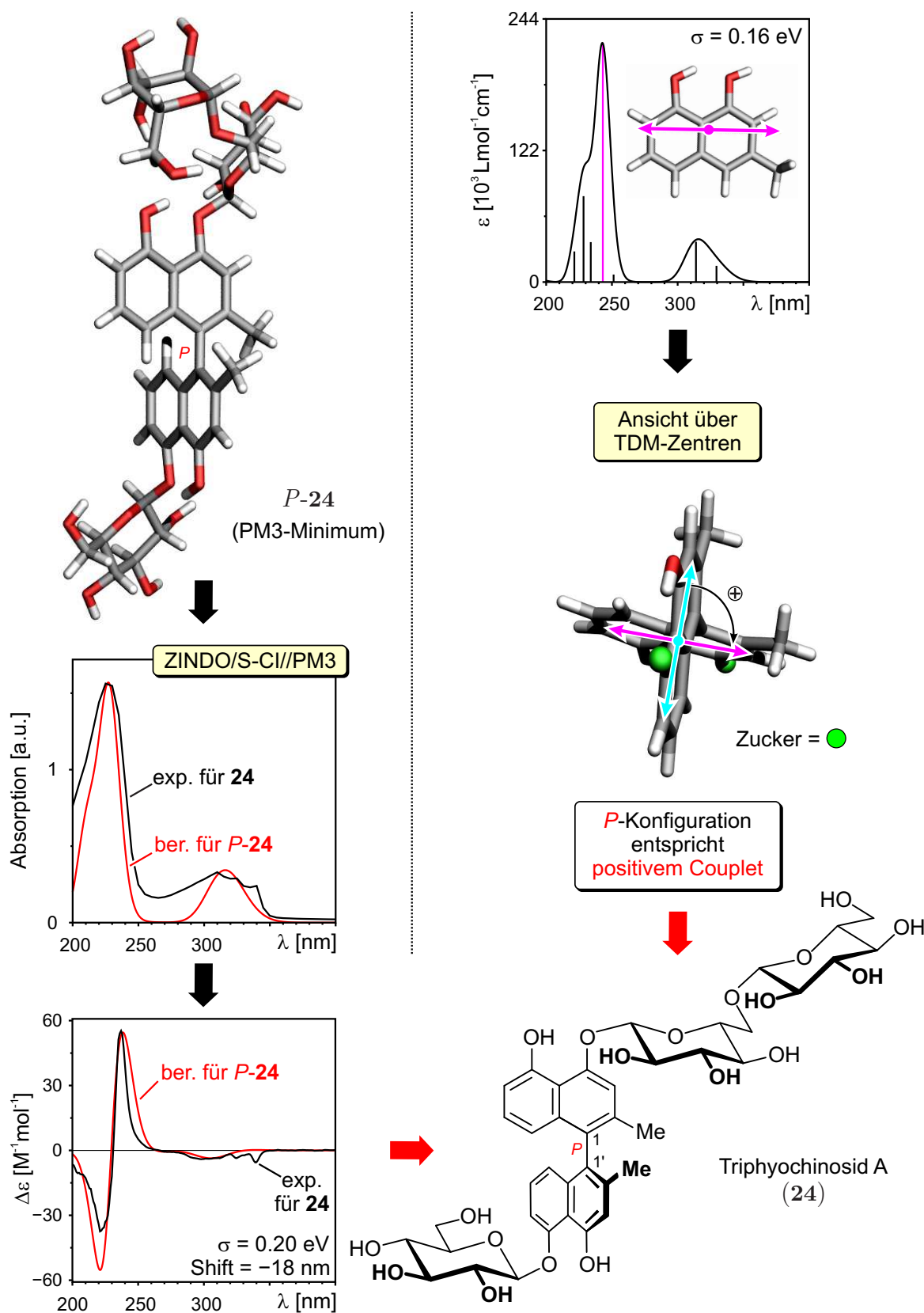


Abbildung 5.5. (a) Anwendung der *exciton-chirality*-Methode und (b) Vergleich der experimentellen und berechneten UV- und CD-Spektren zur Bestimmung der Absolutkonfiguration von Triphyochinon A (23).

In ähnlicher Weise wurde auch die Struktur des Triphyochinosids A (24) analysiert. Da bei der Aufklärung der Konstitution von 24 bereits verifiziert worden war, dass es sich bei den Zuckersubstituenten um D-Glucose handelte,<sup>[423]</sup> musste auch in diesem Fall nur die absolute Konfiguration der Binaphthylachse bestimmt werden. Aufgrund der Molekülgröße wurde die Konformationsanalyse für das *P*-Atrop-Diastereomer mit einem automatisierten Suchlauf unter Verwendung des *Modified-Dreiding*-Kraftfeldes<sup>[424,425]</sup> in *Vconf*<sup>[426,427]</sup> begonnen. Die erhaltenen Strukturen wurden anschließend mit der semiempirischen PM3-Methode<sup>[410,411]</sup> optimiert. Es zeigte sich, dass der Diederwinkel an der Achse für alle relevanten Konformere einen Wert von 92° annahm, unabhängig von den relativen Orientierungen der Glucosylreste. Im Fall des Monomers wurde angenommen, dass eine Substitution der Glucosylreste durch Hydroxygruppen keinen maßgeblichen Einfluss auf die Orientierung der Übergangsdipolmomente hat. Daher wurde nur das vereinfachte Dihydroxymethylnaphthalin mit PM3 optimiert.

Die Berechnungen der spektroskopischen Eigenschaften wurden aufgrund der Größe der Verbindung mit dem semiempirischen ZINDO/S-CI-Ansatz für 40 vertikale Übergänge des mit PM3 energetisch günstigsten Konformers von *P*-konfiguriertem Triphyochinosid A (**24**) durchgeführt. Für das vereinfachte Monomer von **24** genügten wieder 20 elektronische Übergänge. Aus dem Vergleich der Absorptionsspektren des vereinfachten Monomers mit denen des authentischen Dimers **24** wurde sodann ermittelt, dass die intensivste (Oszillatorstärke  $f = 1.1749$ ), 4. Anregung des Monomers bei 243.08 nm Ausgangspunkt der exzitonischen Kopplung war. Das zugehörige Übergangsdipolmoment verlief in diesem Fall auch wieder längs durch das Monomer, wie in Abbildung 5.6 (oben rechts) gezeigt, und somit auch wieder annähernd orthogonal zur Binaphthylachse.

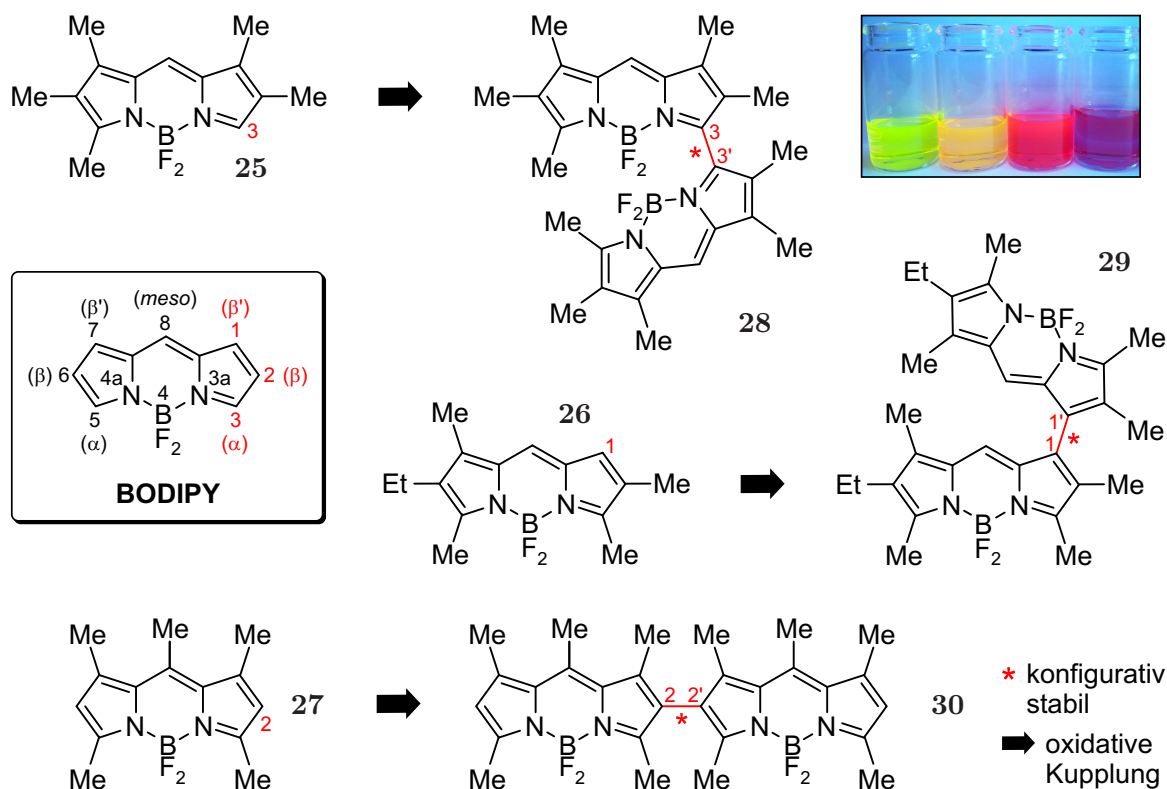
Hieraus ergab sich bei Blick über die Zentren der TDM im Dimer eine gewinkelte Anordnung positiver Chiralität für das *P*-Atrop-Diastereomer (Abb. 5.6, Mitte rechts). Zusätzlich wurde für alle gefundenen *P*-konfigurierten Konformere von **24**, die nicht mehr als 3 kcal/mol vom gefundenen Minimum entfernt lagen, ZINDO/S-CI-Rechnungen durchgeführt. Die gewichteten Spektren wurden mit einer UV-Korrektur von  $-18$  nm (Bandbreite  $\sigma = 0.20$  eV) an die experimentellen Kurven angepasst. Dies führte zu einer eindeutigen Übereinstimmung der berechneten Daten des *P*-konfigurierten Enantiomers mit den experimentellen CD-Werten von Triphyochinosid A, und bestätigte die mit Hilfe der *exciton-chirality*-Methode getroffene Zuordnung der Absolutkonfiguration. Die Spektren sind ebenfalls in Abb. 5.6 (linke Spalte) dargestellt. Die parallele Untersuchung des ebenfalls möglichen *M*-Atropisomers von **24** lieferte hingegen ein gegenläufiges, negatives Couplet in den ZINDO/S-CI-Rechnungen. Dies belegte auch, dass die chiralen – aber eben Chromophor-freien – Zuckersubstituenten keine Beiträge zum ECD von Triphyochinosid A (**24**) liefern. Alleinig das Exzitonencouplet der konfigurativen stabilen 1,1'-Binaphthylachse dominiert das CD-Spektrum.



**Abbildung 5.6.** *P*-Konfiguration der Biarylachse von Triphyochinon A (**24**) bestimmt durch den Vergleich von experimentellen und mit ZINDO/S-CI berechneten Spektren (linke Spalte), sowie durch die *exciton-chirality*-Methode (rechte Spalte).

### 5.3 Dimere BODIPY-Farbstoffe

Die Arbeitsgruppe von M. Bröring beschäftigt sich mit der Synthese von di- und oligomeren BODIPY-Farbstoffen.<sup>[428–435]</sup> Solche BODIPY-Verbindungen sind schon seit geraumer Zeit im Fokus der Forschung, da der zugrundeliegende 4,4-Difluor-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacen-Chromophor (Abbildung 5.7) besonders gute Fluoreszenzeigenschaften besitzt, hohe Quantenausbeuten liefert und seine elektrochemischen Eigenschaften leicht modifiziert werden können.<sup>[436–438]</sup> Im Rahmen dieser Arbeit wurden die in Abbildung 5.7 gezeigten dimeren Vertreter **28–30** dieser Substanzklasse auf ihre strukturellen und chiroptischen Eigenschaften hin untersucht. Die Synthese der Verbindungen erfolgt ausgehend von den Monomeren **25–27** durch oxidative *C,C*-Kupplung an der jeweils nicht durch einen Alkylrest substituierten 3- ( $\alpha$ ),<sup>[428,435]</sup> 2- ( $\beta$ )<sup>[435,439]</sup> oder 1-Position ( $\beta'$ )<sup>[440]</sup> des Pyrrolrings. Die Methylgruppen in *ortho*-Position zur resultierenden Bipyrrrolachse verhindern die freie Rotation um diese Bindung, sodass die Dimere **28–30** jeweils als Atropisomeren-Paare vorliegen. Die Trennung der racemischen Gemische und Vermessung der enantiomeren-reinen Spezies führte F. Witterauf mittels HPLC an chiraler Phase mit CD-Kopplung durch.<sup>[441]</sup>



**Abbildung 5.7.** BODIPY-Grundgerüst (mit IUPAC-Nummerierung), sowie monomere Bausteine **25–27** und durch oxidative Kupplung resultierende axial-chirale BisBODIPYs **28–30**.

Im Lauf der letzten Jahre gab es vermehrt Publikationen, die sich mit der quantenchemischen Untersuchung der angeregten Zustände von BODIPYs mittels TD-DFT

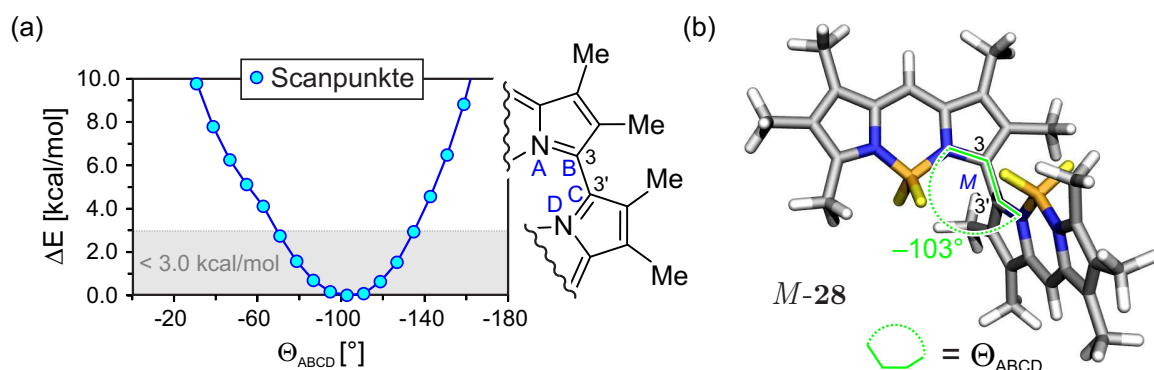
befassen. Das Hauptaugenmerk galt dabei stets den Absorptions- und Fluoreszenzeigenschaften zumeist monomerer Spezies.<sup>[442–448]</sup> Der elektronische Circular dichroismus findet hingegen nur in wenigen Arbeiten überhaupt Erwähnung. Dabei dienen CD-Experimente bislang ausschließlich zum Nachweis chiraler BODIPY-Verbindungen. Letztere sind entweder zentro-<sup>[449–452]</sup> und helikal-chirale<sup>[453]</sup> monomere BODIPYs oder aber achirale BODIPY-Einheiten, die durch chirale Bausteine, wie zum Beispiel Zucker<sup>[454]</sup> oder konfiguratив stabile Binaphthyle,<sup>[455–457]</sup> in Multichromophorsystemen verbunden sind. Eine intrinsische Axialchiralität, wie sie in den hier untersuchten Dimeren **28–30** vorliegt, wurde bislang nicht mittels chiroptischer Spektroskopie untersucht. Ebenso wurde noch nie die absolute Konfiguration derartiger Verbindungen aufgeklärt, weder mit Hilfe der *exciton-chirality*-Methode noch durch den Vergleich experimenteller und quantenchemisch berechneter ECD-Kurven.

Zu Beginn der eigenen Untersuchungen hatte der Großteil<sup>[442–446]</sup> der oben zitierten quantenchemischen Studien über BODIPYs noch nicht vorgelegen. Somit war die Evaluierung verschiedener Ansätze zur Optimierung und zur Berechnung der UV- und CD-Spektren erforderlich. Dabei stützte man sich auf Aspekte, die generell bei der Simulation von Farbstoffen zu beachten waren<sup>[159,458]</sup> und welche durch aktuelle Arbeiten<sup>[164,442,459]</sup> erneut bestätigt wurden. Hierzu gehörten insbesondere die systematische Untersuchung der Einflüsse von Lösemittelfeldern sowie von Basissätzen mit diffusen Funktionen auf die Energien der angeregten Zustände.

### 5.3.1 Methodenevaluierung am 3,3'-gekuppelten Dimer

Für die Methodenevaluierung fiel die Wahl auf den 3,3'-gekuppelten Vertreter **28**, da dieser verglichen mit dem 2,2'-verknüpften Dimer **30** das komplexere UV-Spektrum besaß. Letzteres wies nämlich nur eine einzige Absorption auf. Das 1,1'-Dimer **29** war zu Beginn der theoretischen Untersuchungen noch nicht verfügbar.

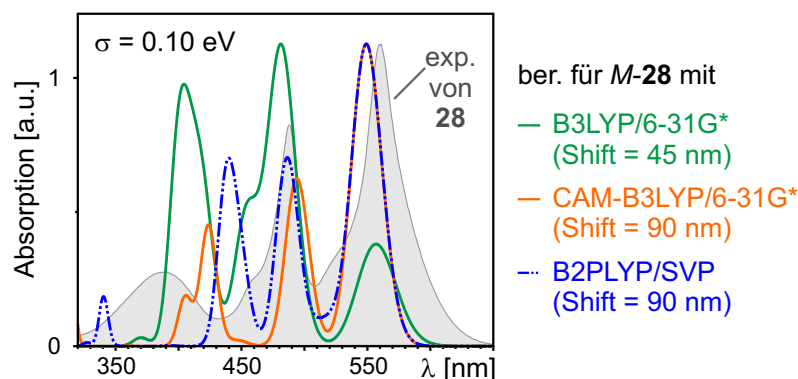
Eine erste Optimierung des BisBODIPYs **28** erfolgte exemplarisch für das *M*-Enantiomer mit dem B3LYP/6-31G\*-Ansatz. Die relativen Orientierungen der Methylsubstituenten wurden vernachlässigt, da von diesen kein Einfluss auf die CD-Spektren zu erwarten war. Dadurch beschränkte sich der Konformationsraum auf die Einstellung verschiedener Diederwinkel  $\Theta_{ABCD}$  an der Bipyrrrolachse (Abbildung 5.8a). Bedingt durch die sterische Hinderung der Methylgruppen in 2- und 2'-Position, sowie durch die BF<sub>2</sub>-Einheiten, war die Beweglichkeit an der Achse stark eingeschränkt. Die günstigste relative Orientierung der Monomerhälften zueinander wurde bei einem Wert von  $-103^\circ$  für  $\Theta_{ABCD}$  erreicht. Diese Konformation war zugleich auch das einzige Minimum auf der Potenzialenergiefläche (Abb. 5.8b).



**Abbildung 5.8.** (a) Energieprofil entlang des Diederwinkels  $\Theta_{ABCD}$  der *M*-konfigurierten Bipyrrolachse. (b) Minimumstruktur von *M*-28.

Ausgehend von dieser Struktur wurden für die Berechnung der Absorptionsspektren mit TD-DFT drei Funktionale ausgewählt, nämlich B3LYP, CAM-B3LYP und B2PLYP. Für die erste Einschätzung kombinierte man die Hybridfunktionale mit dem 6-31G\*-Basissatz in Gaussian09. B2PLYP setzte man in ORCA hingegen zusammen mit dem SVP-Basissatz und den für die *chain-of-spheres*-Näherung (RIJCOSX) notwendigen Hilfsbasissätzen ein. Unabhängig von der gewählten Methode erwies es sich als ausreichend, die ersten zehn vertikalen Übergänge zu bestimmen. Als erstes wurden die berechnet und die experimentellen UV-Daten miteinander verglichen (Abbildung 5.9).

An der B3LYP-Kurve war zunächst auffallend, dass ein halb so großer UV-Shift (45 nm) relativ zum Experiment benötigt wurde wie bei den anderen zwei Kurven (90 nm). Allerdings lieferte B3LYP die schlechteste Beschreibung der relativen Intensitäten der Oszillatorstärken, wobei die erste Bande viel zu schwach, die zweite und dritte hingegen deutlich zu intensiv waren. Trotzdem stimmten die Energien der einzelnen Anregungen am besten mit den experimentellen Werten überein. CAM-B3LYP und B2PLYP konnten das Experiment hinsichtlich der Intensitäten deutlich besser wiedergeben. Der Abstand der ersten zwei Absorptionsbanden voneinander und deren relative Intensitäten wurden von beiden Methoden recht ähnlich eingeschätzt. Die schwächste UV-Bande bei ca. 385



**Abbildung 5.9.** Vergleich von drei TD-Ansätzen in Kombination mit *double- $\zeta$* -Basissätzen zur Berechnung des UV-Spektrums von *M*-28.



nm im Experiment wurde mit CAM-B3LYP in ihrer relativen Lage und Absorptionsstärke etwas besser getroffen als mit B2PLYP. Allerdings unterschätzten beide Methoden die Anregungsenergie des Signals, sodass dieses verglichen mit dem Experiment zu weit rot-verschoben lag.

Für die Funktionale CAM-B3LYP und B2PLYP, welche die bislang beste Übereinstimmung mit dem Experiment geliefert hatten, führte man Rechnungen mit *triple- $\zeta$* -Basissätzen durch, um zu sehen, wie sich ein größerer Basissatz auf die berechneten UV-Spektren auswirkt. Für CAM-B3LYP verwendete man 6-311G\* und für B2PLYP entsprechend TZVP. Dabei ergaben sich auf den ersten Blick nur kleine Änderungen des UV-Shifts, welcher mit CAM-B3LYP um 5 nm und mit B2PLYP um 9 nm kleiner ausfiel als mit dem jeweiligen *double- $\zeta$* -Basissatz. Deutliche qualitative Veränderungen des Kurvenverlaufs hinsichtlich der Oszillatorstärken traten nicht auf. Bei genauerem Betrachten war jedoch eine minimale Blau-Verschiebung der schwächsten Absorptionsbande im kurzwelligen Bereich zu erkennen.

Da CAM-B3LYP schlussendlich die relativen Intensitäten des Experiments insgesamt am besten reproduzierte, kam dieses Funktional auch bei der systematischen Untersuchung weiterer möglicher Einflüsse auf den UV-Shift zum Einsatz. Es wurden zum einen Lösemittelleffekte von Dichlormethan (DCM) berücksichtigt, zum anderen fügte man dem Basissatz diffuse Funktionen für alle Atome außer Wasserstoff hinzu und führte die Rechnungen auf *double- $\zeta$* - und *triple- $\zeta$* -Niveau erneut durch. Der Einfluss der beiden Variablen auf die UV-Korrektur ist in Tabelle 5.1 zusammengefasst. Durch die Verwendung diffuser Funktionen konnte man die UV-Korrektur um insgesamt 10 nm verringern. Das Solvensfeld von Dichlormethan senkte den Shift sogar um 15 nm. Die simultane Anwendung führte zur Addition der Effekte, was eine Gesamtverringern der Korrektur der berechneten Energien relativ zum Experiment um 25 nm bedeutete. Die Erhöhung des Basissatzes auf *triple- $\zeta$* -Qualität zeigte keine weitere Veränderung.

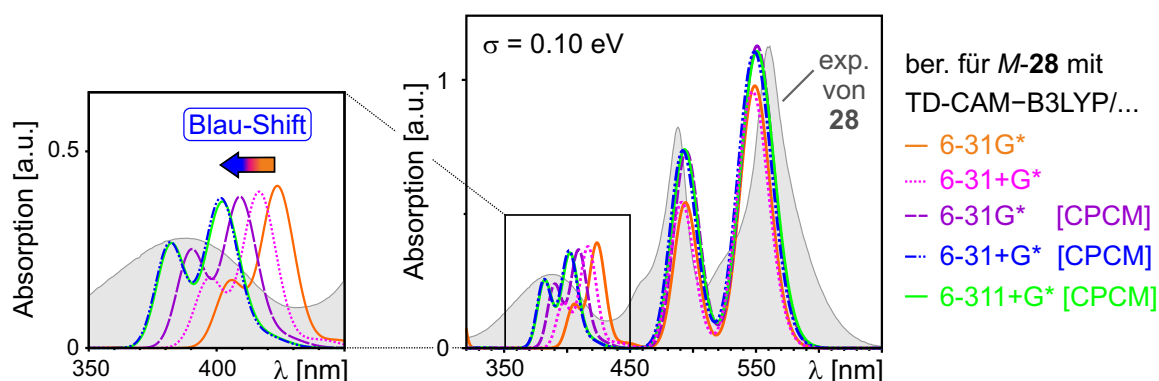
**Tabelle 5.1.** Einfluss diffuser Funktionen und Solvenseffekte von Dichlormethan auf die mit TD-CAM-B3LYP benötigte UV-Korrektur der Anregungen von **28**.

Eintrag	Basissatz <sup>a</sup>	Diffuse Funktionen <sup>b</sup>	CPCM	UV-Shift [nm] <sup>c</sup>
1	DZ	–	–	90
2	DZ	+	–	80
3	DZ	–	+	75
4	DZ	+	+	65
5	TZ	+	+	65

<sup>a</sup> DZ = 6-31G\*, TZ = 6-311G\*. <sup>b</sup> 6-31+G\* bzw. 6-311+G\*.

<sup>c</sup> Mit einer Bandbreite  $\sigma$  von 0.10 eV.

Die Überlagerung der berechneten UV-Kurven mit dem experimentellen UV-Spektrum ist in Abbildung 5.10 dargestellt. Neben dem reduzierte Gesamtshift wurde eine weitere qualitative Verbesserung der berechneten UV-Spektren durch die diffusen Funktionen und den Lösemiteleinfluss sichtbar. Die schwächste UV-Bande unterlag nämlich einer nun deutlich sichtbaren Blau-Verschiebung, welche zu einer besseren Übereinstimmung mit der energetischen Lage der experimentellen Absorption bei 385 nm führte.



**Abbildung 5.10.** Einfluss von Basissatz und Solvensfeld auf die CAM-B3LYP-Energien der angeregten Zustände von *M-28*.

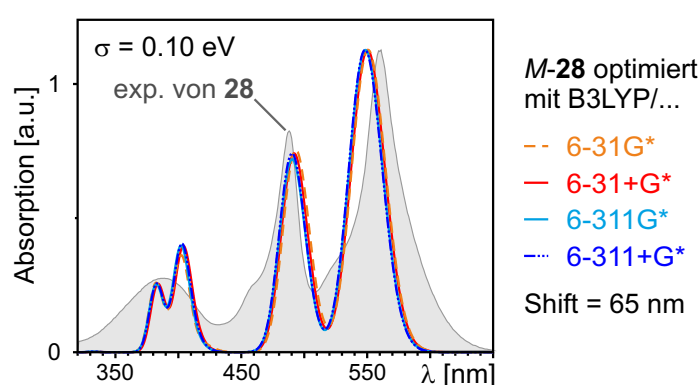
Nachfolgend unterzog man *M-28* erneut Optimierungen mit B3LYP, variierte aber die Größe des Basissatzes bishin zu 6-311+G\*. Neben dem Diederwinkel  $\Theta_{ABCD}$  an der Bipyrrrolachse verglich man ausgewählte Bindungslängen und den Fluor-Fluor-Abstand zwischen den Monomeren (Tabelle 5.2). Innerhalb der Serie betrug  $\Theta_{ABCD}$  unabhängig vom verwendeten Basissatz stets  $-103^\circ$ . Allerdings zeigte sich, dass der Einsatz diffuser Funktionen einen Anstieg der F–F-Distanz zwischen den Monomer-Hälften von 3.10 Å auf 3.40 Å bewirkte, sowohl von 6-31G\* zu 6-31+G\* als auch von 6-311G\* zu 6-311+G\*. Da der Diederwinkel  $\Theta_{ABCD}$  und die Bindungslängen im Gegensatz dazu konstant blieben, war der beobachtete Trend auf eine leicht veränderte Krümmung der monomeren BODIPY-Hälften (intrinsisch und relativ zueinander) zurückzuführen.

**Tabelle 5.2.** Relevante Strukturparameter von *M-28* bei Optimierung mit B3LYP unter Variation des Basissatzes.

Parameter <sup>a</sup>	6-31G*	6-31+G*	6-311G*	6-311+G*
$\Theta_{ABCD}$	-103	-103	-103	-103
F–F	3.10	3.41	3.28	3.40
B–F	1.40	1.41	1.40	1.41
B–N	1.57	1.57	1.57	1.57
N–C	1.35	1.35	1.34	1.35

<sup>a</sup> Diederwinkel  $\Theta$  in  $[\circ]$ , Distanzen in  $[\text{Å}]$

Ausgehend von allen Optimierungsgraden erfolgten Simulationen der ersten zehn Anregungen mit TD-CAM-B3LYP/6-311+G\*[CPCM:DCM]. Die berechneten UV-Kurven wurden unter Verwendung einer UV-Korrektur von 65 nm ( $\sigma = 0.10$  eV) an das experimentelle Spektrum angepasst (Abbildung 5.11). Der Vergleich zeigte, dass der vergrößerte F–F-Abstand zwischen den BODIPY-Monomeren und die Krümmung der Chromophorhälften die Einzelspektren nicht beeinflussten. Die Optimierung mit einem kleinen Basissatz ohne diffuse Funktionen, wie beispielsweise 6-31G\*, war demzufolge als Ausgangspunkt für die Spektrenberechnung innerhalb der vertikalen Näherung ausreichend. Diesen Befund bestätigte auch eine Studie von Jacquemin *et al.* über die Absorptionseigenschaften einer Reihe von BODIPY-Farbstoffen.<sup>[442]</sup>



**Abbildung 5.11.** Mit CAM-B3LYP/6-311+G\*[CPCM:DCM] berechnete UV-Kurven der unterschiedlich optimierten Strukturen von *M-28*.

Zusammengefasst erbrachte die Methodenevaluierung am 3,3'-gekoppelten BisBODIPY **28**, dass für die Optimierung bereits B3LYP/6-31G\* genügte. Da nur ein einziges Konformer vorlag, entfielen die sonst üblichen *single-point*-Rechnungen für verbesserte Wichtungsenergien. Bei der Simulation der spektroskopischen Eigenschaften mit TD-DFT hatte das *long-range*-korrigierte Funktional CAM-B3LYP im Vergleich mit dem B3LYP- und B2PLYP-Funktional die besten Ergebnisse relativ zum experimentellen UV-Spektrum geliefert. Hierbei erwies sich der Einsatz von Basissätzen mit diffusen Funktionen als besonders wichtig, zum einen weil der Rot-Shift relativ zum Experiment deutlich gemindert wurde, und zum anderen, weil sich die Position des energetisch höchst gelegenen UV-Signals in seiner relativen Lage verbesserte. Die Einbeziehung des CPCM-Lösemittelfeldes von Dichlormethan ermöglichte eine weitere Verringerung der UV-Korrektur. Insgesamt stellte die Spektrenberechnung unter Verwendung von TD-CAM-B3LYP/6-311+G\*[CPCM:DCM], aufbauend auf den Optimierungen mit B3LYP/6-31G\*, die bevorzugte Kombination dar.

### 5.3.2 Anwendbarkeit der Exciton-Chirality-Methode

Nach der Methodenevaluierung erfolgte die eigentliche Untersuchung der Anwendbarkeit der *exciton-chirality*-Methode auf die drei unterschiedlichen Kupplungstypen. Dafür wurden zunächst die Potenzialhyperflächen der Dimere **29** und **30** mit B3LYP/6-31G\* analysiert.

Im Fall der 1,1'-gekoppelten Verbindung **29** lieferte die Konformationsanalyse des *M*-Atropisomers zwei lokale Minima *M*-**29a**,**b** mit Diederwinkeln von  $-56^\circ$  und  $-120^\circ$  (Abbildung 5.12). Die Energiedifferenz der Konformere betrug 0.73 kcal/mol, wobei der kleinere Diederwinkel an der Bipyrrrolachse in *M*-**29a** Boltzmann-statistisch mit 77% gegenüber *M*-**29b** mit nur 23% bevorzugt war. Verglichen mit dem ebenfalls gewinkelten, 3,3'-verknüpften BisBODIPY **28** waren im 1,1'-Kupplungstyp nun zwei Konformere möglich. Dies lag daran, dass anstelle der BF<sub>2</sub>-Einheiten im Inneren der Struktur jetzt zwei H-Atome vorlagen, wodurch die sterische Hinderung sank und die Flexibilität stieg.

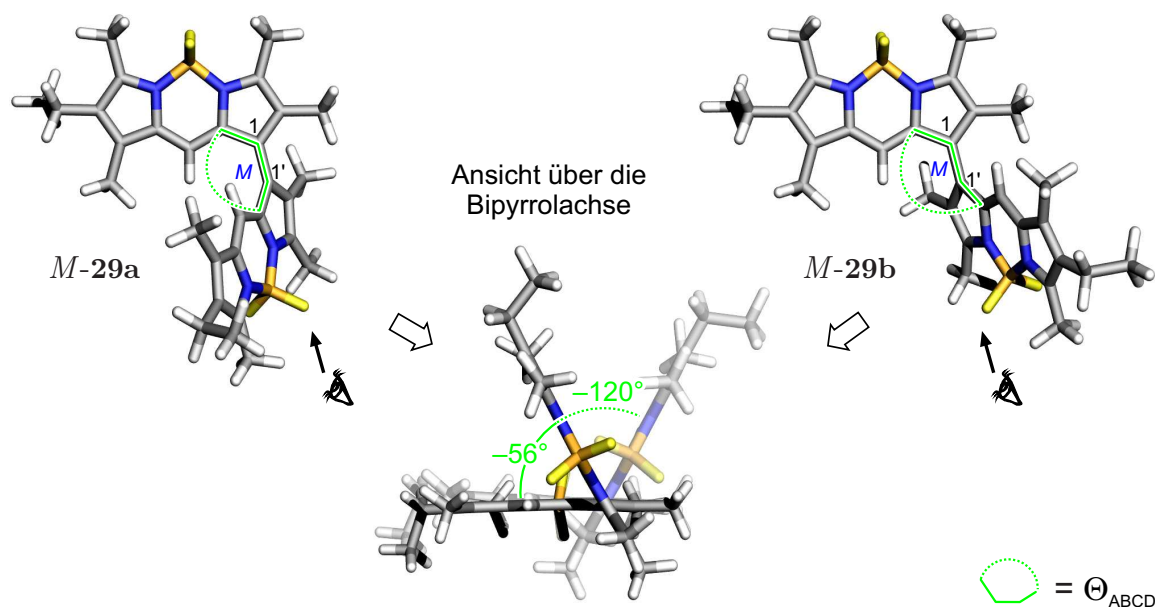
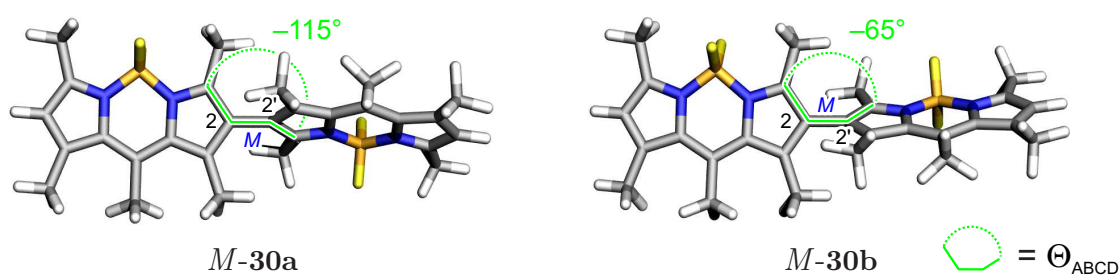


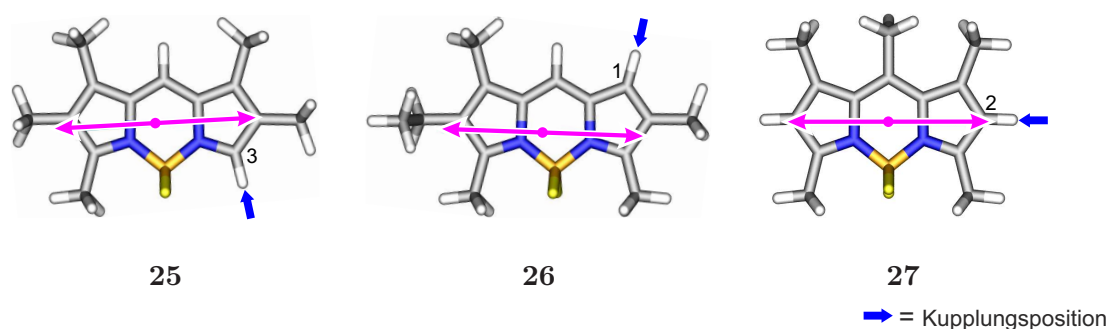
Abbildung 5.12. Mit B3LYP/6-31G\* für *M*-**29** gefundenen Konformere.

Für das linear verknüpfte BODIPY-Dimer **30** erwiesen sich zunächst drei *M*-konfigurierte Konformere mit Diederwinkeln an der Bipyrrrolachse von  $-65^\circ$ ,  $-93^\circ$  und  $-115^\circ$  als möglich. Diese lagen mit relativen Energien von 0.22, 0.15 und 0.00 kcal/mol energetisch sehr dicht beieinander. Um zu prüfen ob die Optimierung aufgrund der offensichtlich flachen Potenzialhyperfläche auch wirklich relaxierte Strukturen geliefert hatte, wurden die Konformere erneut unter Verwendung eines *ultra-fine grids* (UFG) optimiert. Hierbei zeigte sich, dass nur die beiden Konformere *M*-**30a** und *M*-**30b** Bestand hatten (Abbildung 5.13). Die annähernd orthogonale Anordnung der Monomere zueinander war hingegen konformativ nicht stabil.



**Abbildung 5.13.** Die zwei möglichen Konformere von *M*-30, ermittelt mit B3LYP/6-31G\*(UFG).

Im Anschluss wurden die entsprechenden Monomere **25–27** der Verbindungen **28–30** mit B3LYP/6-31G\* optimiert, wobei jeweils H-Atome die freie Kupplungsposition zur zweiten BODIPY-Einheit ersetzen (Abbildung 5.14). Für die monomeren und dimeren Strukturen wurden die ersten fünf bzw. zehn angeregten Zustände mittels TD-CAM-B3LYP/6-311+G\*[CPCM:DCM] berechnet. Die spektroskopischen Daten dienen zum einen dem Vergleich der Monomer- und Dimer-Absorptionen, zum anderen lieferten die Berechnungen die für die ECM relevanten Übergangsdipolmomente (TDM). Letztere unterschieden sich für **25–27** kaum voneinander, und verliefen jeweils annähernd mittig von einem Pyrrolring zum anderen (Doppelpfeile in Abb. 5.14).



**Abbildung 5.14.** Monomere **25–27** (blaue Pfeile kennzeichnen die Kupplungsposition) sowie Übergangsdipolmoment des jeweils ersten angeregten Zustands (Doppelpfeile in magenta).

Aus der Ansicht der Dimere **28–30** über die Zentren der jeweils zugehörigen TDM der Monomere (**25–27**) leitete man im Folgenden die Vorzeichen der möglichen Exzitonen-couplets ab:

Im *M*-Atropisomer von **28** spannten die TDM ein Array negativer Chiralität auf (Abbildung 5.15). Gemäß der *exciton-chirality*-Methode war *M*-**28** also dem experimentell beobachteten negativen Couplet des schneller eluierenden Enantiomers (Peak **A**) zuzuordnen. Das Enantiomer *P*-**28** zeigte umgekehrt eine relative Anordnung der TDM mit positiver Chiralität, welche mit den gemessenen CD-Effekten des später eluierenden Antipoden (Peak **B**) übereinstimmte.

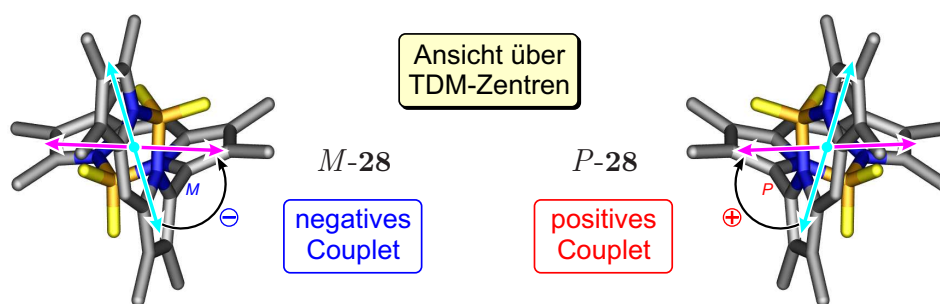


Abbildung 5.15. Ansicht der Atropisomere von **28** über die Zentren der Übergangsdipolmomente der ersten Anregung des Monomers (H-Atome ausgeblendet).

Der zur Absicherung durchgeführte Spektrenvergleich bestätigte die basierend auf der ECM getroffene Zuordnung. Die Überlagerung der mit TD-CAM-B3LYP/6-311+G\*-[CPCM:DCM] berechneten und experimentellen CD-Kurven der Enantiomere von **28** ist in Abbildung 5.16 gezeigt. Dabei wurde eine UV-Korrektur von 65 nm bei einer spektralen Bandbreite  $\sigma$  von 0.10 eV vorgenommen. Die berechneten Rotationsstärken  $R_{0k}$  (rechte Skala in Abb. 5.16) betragen dabei für das erste Signal des *M*-Couplets  $-1784$  und für das zweite  $+1923$  (Angaben im *length*-Formalismus, Werte in cgs [ $10^{-40}$ erg $\cdot$ esu $\cdot$ cm/Gauss]). Daraus ergaben sich bei einem  $\sigma$ -Wert von 0.10 eV molare CD-Werte  $\Delta\epsilon$

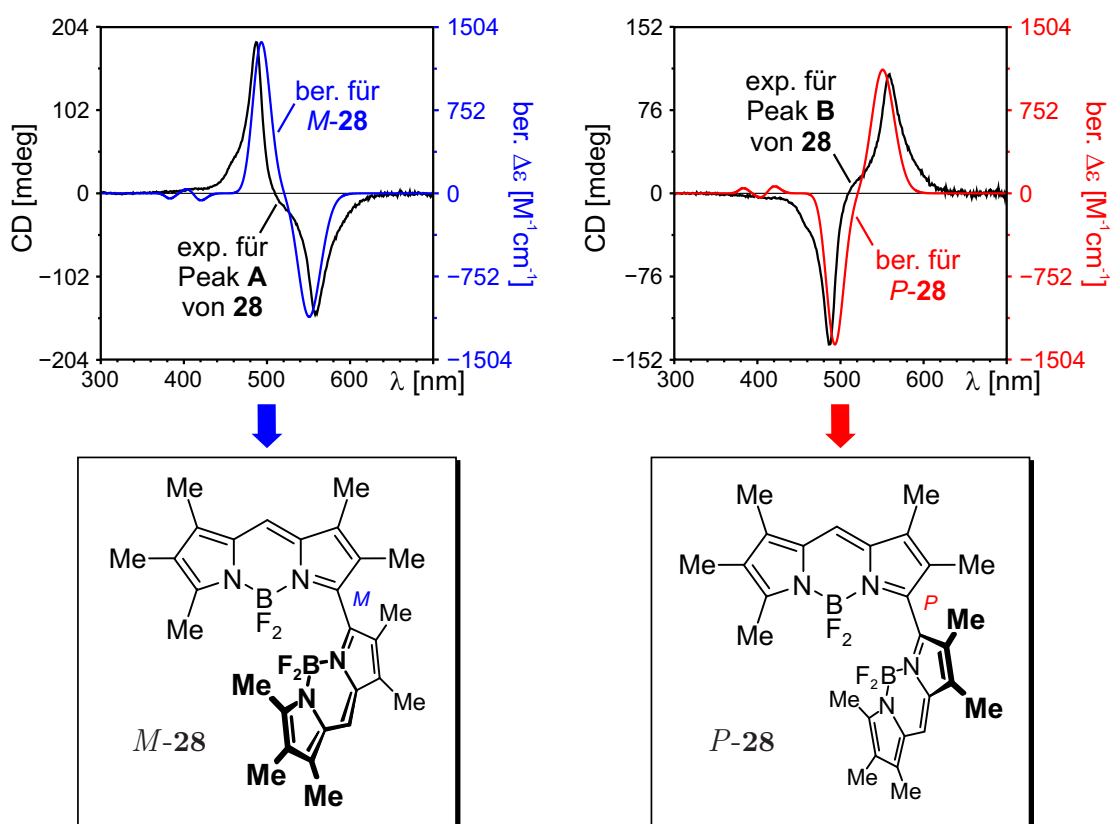
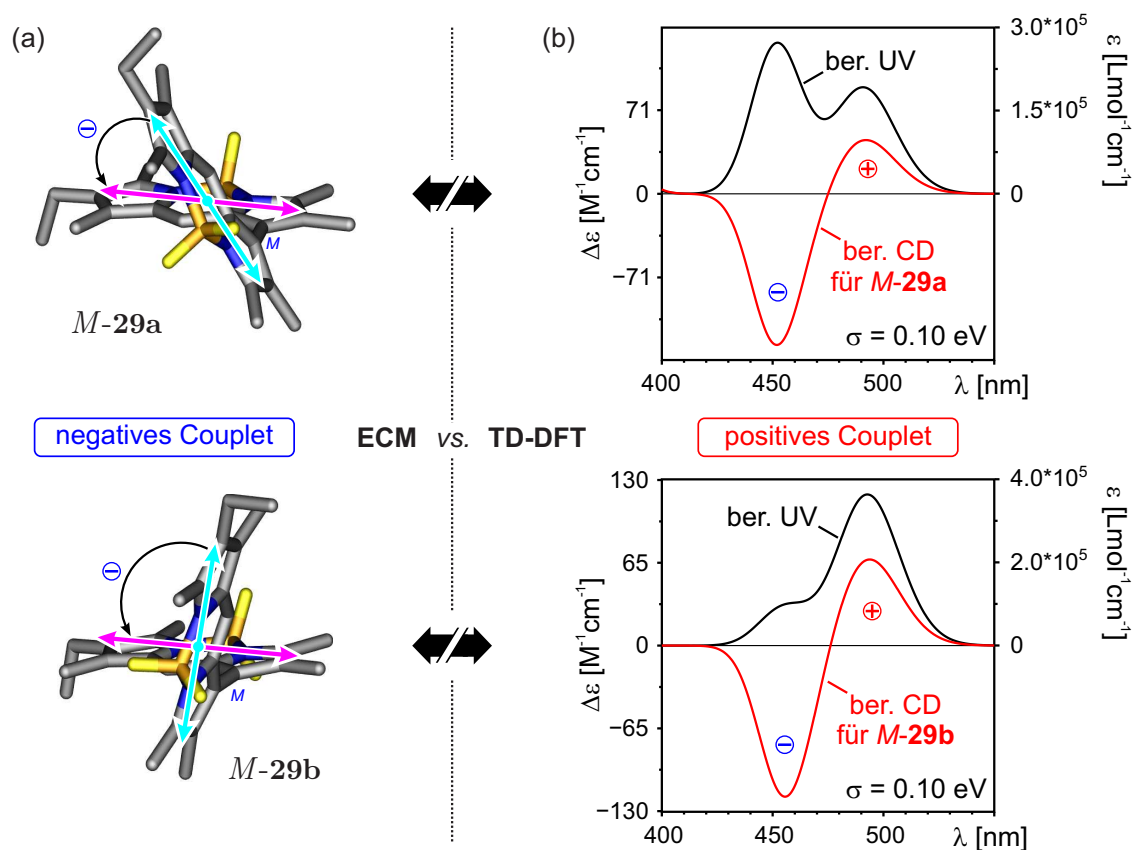


Abbildung 5.16. Absolutkonfigurationen der Enantiomere von **28** durch Vergleich der LC-CD-Spektren mit den berechneten CD-Kurven (TD-CAM-B3LYP/6-311+G\*[CPCM:DCM])

von rund  $1100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Bei diesem Kupplungstyp kam es demzufolge bei elektronischer Anregung zu einer sehr starken exzitonischen Kopplung, die mittels der ECM direkt mit der Absolutkonfiguration der Bipyrrolachse von **28** korreliert werden kann.

Als nächstes untersuchte man das 1,1'-verknüpfte BisBODIPY **29**, für welches die relativen Orientierungen der Übergangsdipolmomente der zwei möglichen Konformere *M-29a,b* betrachtet wurden. Sowohl für den spitzen Diederwinkel von  $-56^\circ$  an der Bipyrrolachse im Minimumkonformer (*M-29a*), als auch für den stumpfen Winkel von  $-120^\circ$  im Minderkonformer (*M-29b*), resultierte beim Blick über die Zentren der TDM eine Anordnung negativer Chiralität (Abbildung 5.17a). Wie zuvor bei Verbindung **28** galt es zu beachten, dass es sich bei **29** aufgrund der  $C_2$ -Symmetrie um einen *degenerate-coupling*-Fall handelte. Bei der Anwendung der ECM musste die Überlagerung der TDM folglich in Richtung gleicher Molekülhälften erfolgen, was für *M-29b* mit einer Rotation gegen den Uhrzeigersinn über den größeren Winkel zwischen den TDM einherging.

Die ECM-Analyse schien zunächst eindeutig und für eine Zuordnung der Atropisomere von **29** geeignet. Ein Vergleich mit den mit TD-CAM-B3LYP/6-311+G\*[CPCM:DCM]

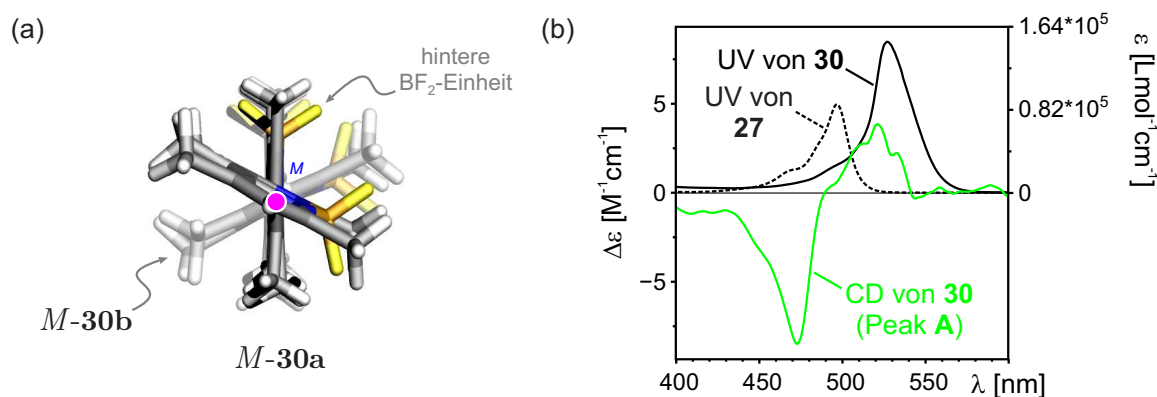


**Abbildung 5.17.** (a) Ansicht der Konformere *M-29a* und *b* über die Zentren der Monomer-TDM (H-Atome der Übersicht halber entfernt). (b) Berechnete UV- und CD-Banden der ersten zwei Anregungen von *M-29a* und *b*, welche ein zur ECM gegenläufiges Ergebnis zeigen.

simulierten CD-Spektren von *M*-**29a** und **b** zeigte jedoch, dass keines der beiden Konformere in seinen berechneten CD-Signalen mit den ECM-Vorhersagen übereinstimmte (Abb. 5.17b). Im Gegensatz zu den jeweils erwarteten negativen Couplets wiesen die mit TD-DFT erhaltenen Einzelspektren nun beide gleichsam ein positives erstes und ein negatives zweites CD-Signal auf. Somit stellte sich die Frage, ob nun die Anwendbarkeit der *exciton-chirality*-Methode für den 1,1'-Kupplungstyp ungeeignet war – oder aber, ob die TD-DFT-Methode falsch lag.

Im dritten Kupplungstyp, dem 2,2'-verknüpften BODIPY-Dimer **30**, war die Situation noch einmal anders. Die Projektion des ersten Übergangsdipolmoments des Monomers **27** ins Dimer **30** resultierte in einer linearen Anordnung der TDM, welche ungefähr in einer Flucht mit der Bipyrrrolachse lagen (Abbildung 5.18a). Dies war somit einer der zu Anfangs beschriebenen Grenzfälle der ECM, bei welchen nur noch die Anregung in *einen* der zwei durch das Davydov-Splitting hervorgerufenen angeregten Zustände erlaubt ist. Gemäß der Auswahlregel sollte für die lineare Konstellation nur mehr der relativ zur Anregung des Monomers rot-verschobene Übergang im UV-Spektrum sichtbar sein.

Der Vergleich der experimentellen UV-Kurven des Dimers **30** und des zugehörigen Monomers **27**<sup>[460]</sup> bestätigte dies. Der bathochrome Shift zwischen den Absorptionsmaxima von **27** mit  $\lambda_{max} = 497$  nm und **30** mit  $\lambda_{max} = 527$  nm betrug 30 nm (Abb. 5.18b, schwarze Kurven). Zudem war eine deutliche Intensitätszunahme der UV-Bande von **27** zu **30** zu sehen, welche mit der ECM konform war.



**Abbildung 5.18.** (a) Ansicht von *M*-**30** über die Zentren der Monomer-TDM der ersten Anregung. (b) Vergleich der experimentellen UV-Spektren des Dimers **30** und Monomers **27**, sowie CD-Spektrum von Peak **A** von **30**.

Im CD-Spektrum sollte gemäß der Theorie für eine lineare TDM-Konstellation aufgrund des fehlenden chiralen Arrays kein Couplet auftreten. In diesem Punkt stimmte die Vorhersage der ECM mit den gemessenen CD-Daten von **30** allerdings nicht überein. Das Experiment zeigte für Peak **A** nämlich zwei schwache ( $-10 < \Delta\epsilon < 5$ ), aber deutlich

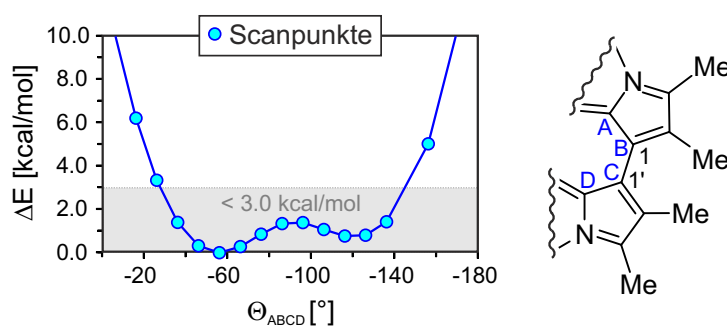


erkennbare Cotton-Effekte im Bereich von 450–550 nm (grüne Kurve in Abb. 5.18b), die nicht mit der *exciton-chirality*-Methode auszuwerten waren.

Die ECM-Analysen erlaubten somit nur für den 3,3'-Kupplungstyp (**28**), als Einzige der drei BisBODIPY-Verbindungen **28**–**30**, eine direkte Interpretation der experimentell beobachteten CD-Couplets. Für die Verbindungen **29** und **30** mussten weitere Untersuchungen des Circular dichroismus mit quantenchemischen und experimentellen Methoden durchgeführt werden, bevor Aussagen zur Absolutkonfiguration getroffen werden konnten.

### 5.3.3 ECD-Untersuchungen am 1,1'-gekoppelten Dimer

Die Vorhersagen der *exciton-chirality*-Methode passten beim 1,1'-gekoppelten BODIPY-Dimer **29** nicht zu den berechneten CD-Kurven. Infolgedessen ging man zurück zum Anfang und überprüfte die ursprüngliche Konformationsanalyse. Diese stützte sich auf einen Scan mit B3LYP/6-31G\*. Innerhalb der *M*-Konfiguration war der Diederwinkel  $\Theta_{ABCD}$  an der Bipyrrolachse in 10°-Schritten variiert worden (Abbildung 5.19). Zur Abklärung, ob wirklich alle relevanten Minima erfasst waren, wurden die Geometrien der Scanpunkte im Bereich unter 3 kcal/mol zusätzlich unter Verwendung eines feineren Grids (UFG) mit B3LYP/6-31G\* erneut optimiert. Dadurch fand man jedoch keine anderen lokalen Minima. Die zwei bestätigten Konformere *M*-**29a** und **b** wurden anschließend mit höheren Methoden weiter untersucht. Die Optimierungen mit B3LYP/6-311+G\* zeigten aber weder Veränderungen der Geometrien noch der relativen Energien.



**Abbildung 5.19.** Energieprofil bei Variation des Diederwinkels  $\Theta_{ABCD}$  von *M*-**29**.

Danach wurden die experimentellen Spektren überprüft. Zu diesem Zweck trennte F. Witterauf das Racemat von **29** semipräparativ an chiraler Phase<sup>[441]</sup> und nahm Offline-CD-Spektren der isolierten Atropisomere auf.<sup>[461]</sup> Aus den  $\Delta\epsilon$ -Werten der neuen Messungen war zu erkennen, dass die Intensität der ersten zwei CD-Signale von **29** im Vergleich zum Couplet von **28** viel schwächer ausgeprägt waren. Während für das Dimer **28** der molare CD Spitzenwerte von knapp  $318 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ annahm, lagen die Intensitäten für **29** bei maximal  $58 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , also bei weniger als einem Fünftel. Dies ist

exemplarisch für die jeweils schneller eluierenden Enantiomere (Peak **A**) von **28** und **29** in Abbildung 5.20 dargestellt. Der gleiche Trend fand sich in den mit TD-CAM-B3LYP/6-311+G\*[CPCM:DCM] berechneten Rotationsstärken  $R_{0k}$  wieder. Für *M*-**28** lagen die Werte bei  $-1784$  und  $1923$ , wohingegen für *M*-**29a** und *M*-**29b** maximal  $75$  und  $-191$  bzw.  $112$  und  $-179$  erhalten wurden (alle Werte im *length*-Formalismus und in cgs [ $10^{-40}$ erg·esu·cm/Gauss]).

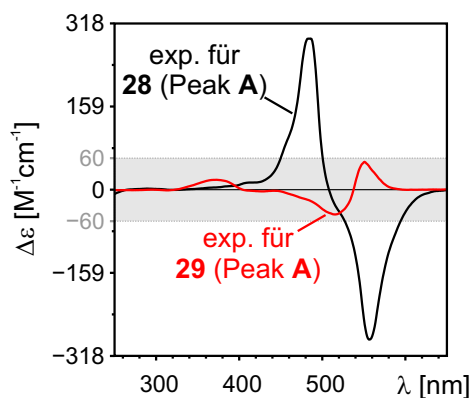


Abbildung 5.20. Molarer CD von **28** und **29**, gemessen für Peak **A**.

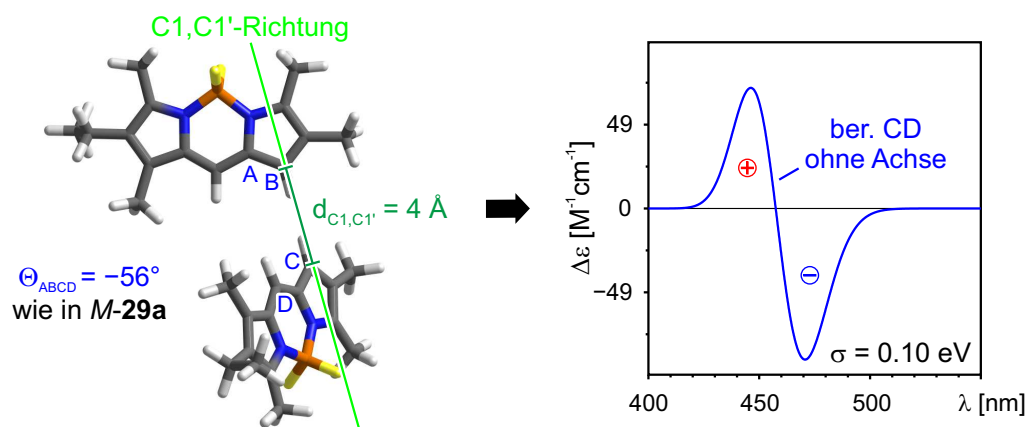
Insbesondere der deutliche Abfall in den CD-Intensitäten von **29** im Vergleich zu **28** führte zu der Überlegung, dass die monomeren Hälften in **29** möglicherweise nicht mehr unabhängig voneinander waren. Aufgrund der flachen Diederwinkel an der Bipyrrolachse war eine elektronische Wechselwirkung der Monomere über die Achse hinweg durchaus denkbar. Dadurch wäre die Grundvoraussetzung der Anwendbarkeit der ECM nicht mehr erfüllt, weil sich der Gesamtchromophor von **29** im Vergleich zu dem des Monomers **26** verändert hätte und folglich andere Absorptionseigenschaften besäße. Dies würde erklären, warum das gemäß der *exciton-chirality*-Methode erwartete negative Couplet durch die für *M*-**29a** und **b** berechneten CD-Kurven nicht nachvollziehbar war.

Um die These zu belegen, zog man für *M*-**29a** und **b** Modellsysteme heran.<sup>[462]</sup> Diese bestanden jeweils aus zwei nicht miteinander verbundenen Monomer-Bausteinen **26**, welche die gleichen chiralen Arrays aufspannten wie die authentischen Konformere. Die Konstruktion der Modellsysteme erfolgte dadurch, dass der Abstand der Kohlenstoffatome C1 und C1' entlang der Biarylachse auf  $4 \text{ \AA}$  erweitert, die C1–C1'-Bindung gekappt und die jeweils freie Valenz an den Kohlenstoffen C1 und C1' mit je einem H-Atom abgesättigt wurde. Die Wasserstoffatome unterzog man einer Optimierung mit B3LYP/6-31G\*, während das restliche BODIPY-Gerüst unverändert blieb. In Abbildung 5.21 (links) ist die Modellstruktur von *M*-**29a** exemplarisch einmal dargestellt.

Der Vorteil dieses Verfahrens war, dass die Übergangsdipolmomente im Modell näherungsweise gleich angeordnet, die Monomere nun aber elektronisch voneinander getrennt waren. So bestand mit Sicherheit keine Konjugation zwischen den Molekülhälften und ein berechneter CD-Effekt wäre definitiv auf eine exzitonischen Kopplung zurückzuführen.

ren. Dabei war erstens interessant, ob die mit ECM und TD-DFT ermittelten Vorzeichen der CD-Banden für das Modellsystem von *M-29a* übereinstimmten, und zweitens, wie sich das Modell relativ zum authentischen Konformer *M-29a* verhielt.

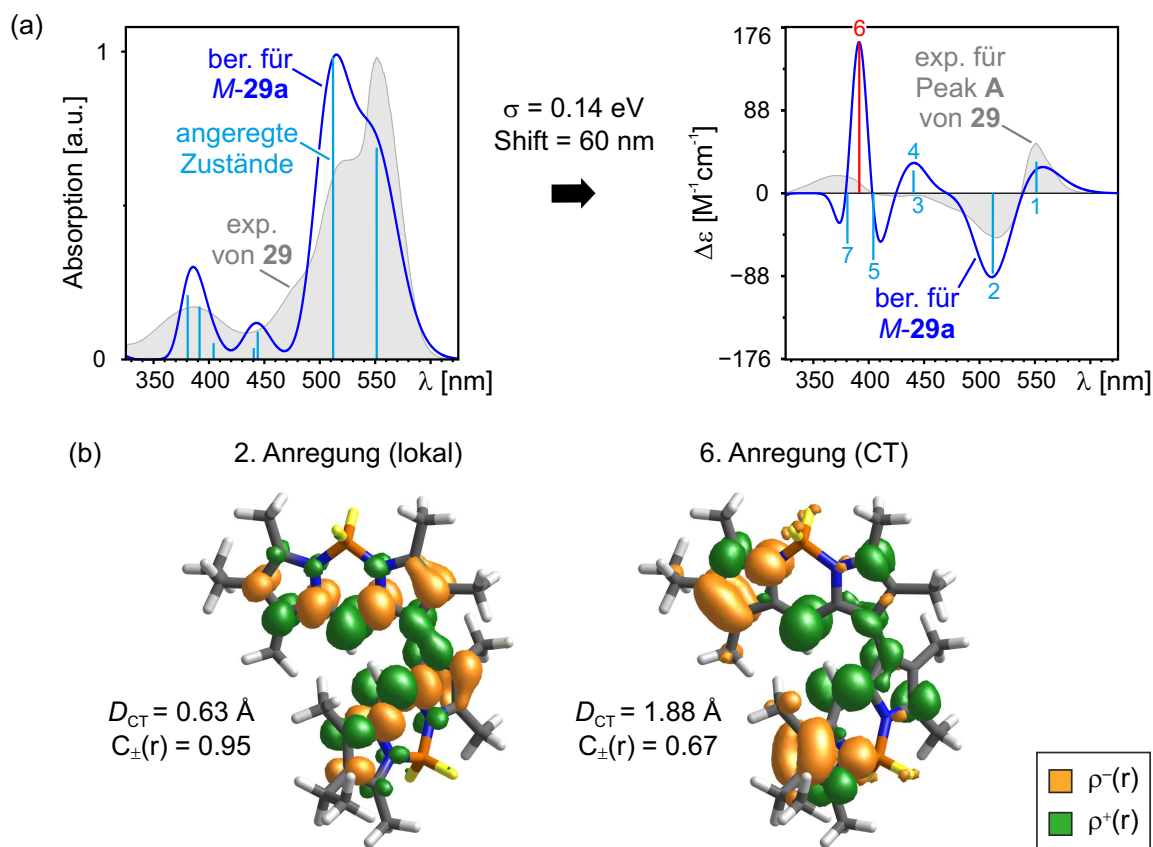
Ausgehend von den zu *M-29a* und **b** analogen Strukturen ohne Achse berechnete man daher erneut die ersten zwei Anregungen mit TD-CAM-B3LYP. Die Modellsysteme wiesen nun beide eindeutig ein negatives Couplet im CD-Spektrum auf. In Abb. 5.21 ist dies am Beispiel von *M-29a* gezeigt. Die ECM sagte für die Modelle von *M-29a* und **b** ebenfalls eine negative Chiralität voraus und stimmte somit mit dem berechneten CD überein. Im Vergleich mit dem vormals ersten positiven und zweiten negativen Cotton-Effekt der authentischen Dimere (Abb. 5.17b) bedeutete dies eine Umkehr der Vorzeichen der CD-Kurve. Auf diesen Weise demonstrierte man, dass die monomeren Hälften von **29** nicht als elektronisch getrennt erachtet werden durften – und dass somit die *exciton-chirality*-Methode auf diesen Kupplungstyp nicht anwendbar war.



**Abbildung 5.21.** Trennung der Chromophorhälften durch Bindungsbruch der Biarylachse in *M-29a*, und mit TD-CAM-B3LYP berechnete CD-Kurve der ersten zwei Anregungen.

Folglich kam bei der Aufklärung der absoluten Konfigurationen der Atropisomere nur der Vergleich von experimentellen und berechneten CD-Kurven in Frage. Dabei war es besonders vorteilhaft, die experimentellen CD-Daten in molaren Einheiten vorliegen zu haben, um direkt die absolute Werte vergleichen zu können, anstatt die Rechnungen skalieren zu müssen. Die mit TD-CAM-B3LYP/6-311+G\*[CPCM:DCM] berechneten Einzelspektren wichtete man mit den Energien aus den Optimierungen mit B3LYP/6-31G\*. Das Gesamt-UV-Spektrum von **29** bedurfte einer UV-Korrektur von 60 nm (spektrale Bandbreite  $\sigma = 0.14 \text{ eV}$ ). Die Absorptionen entsprachen in ihrer energetischen Lage dem Experiment sehr gut. Lediglich das Intensitätenverhältnis der ersten zwei Banden bei ca. 550 nm und 515 nm entsprach nicht ganz dem der experimentellen Kurve. Ursächlich war, dass im Minimum *M-29a* die Intensität der zweiten Bande stark überschätzt wurde und dieser Effekt die Wichtung mit 77% dominierte (Abbildung 5.22a, links).

Im CD-Spektrum passten die ersten zwei berechneten Cotton-Effekte hinsichtlich ihrer



**Abbildung 5.22.** (a) UV- und CD-Kurven des Minimums **29a** berechnet mit TD-CAM-B3LYP/6-311+G\*[CPCM:DCM]. (b) EDD-Plots der zweiten und sechsten Anregung (Isokonturwert = 0.001).

Absolutwerte sehr gut zu ihren experimentellen Pendanten. Jedoch zeigten die quantenchemischen Simulationen bei 390 nm ein starkes Ausreißersignal (Anregung 6). Dieses übertraf die experimentelle Bande um ein Vielfaches und ist in Abb. 5.22a (rechts) exemplarisch im Einzelspektrum von *M-29a* rot gekennzeichnet. Die Elektronendichtedifferenz dieser Anregung zeigte *charge-transfer*-Charakter. Der Ladungstransfer fand von den äußeren Pyrrolringen (orange) ins Zentrum zu den BF<sub>2</sub>-Einheiten und der Bipyrrrolachse (grün) hin statt (Abb. 5.22b rechts). Links daneben findet sich zum Vergleich ein Beispiel einer lokalen Anregung, in welcher die Bereiche sinkender ( $\rho^-(r)$ ) und steigender ( $\rho^+(r)$ ) Elektronendichte gleichmäßig über das Dimer verteilt sind. Die energetische Lage und auch das Vorzeichen des CT-Zustands sind verglichen mit dem Experiment aber noch einigermaßen gut getroffen. Der relativ kleine Wert von  $D_{CT} = 1.88 \text{ \AA}$  und ein Überlapp der Ladungscentroide  $C_{\pm}(r)$ <sup>[280]</sup> von 0.67 deuten zudem darauf hin, dass die CT-Anregung mit Hilfe der *long-range*-Korrektur des CAM-B3LYP-Funktionalstrotzdem korrekt berechnet wird,<sup>[279,280]</sup> der Wert der Rotationsstärke angenommen. Fehlende Anregungen in den Simulationen waren auszuschließen, da zehn vertikale Übergänge – unter Berücksichtigung des UV-Shifts – den Bereich bis 300 nm abdeckten und unterhalb von 390 nm keine signifikanten CD-Beiträge mehr auftraten.

Bevor eine Zuordnung der Absolutkonfigurationen erfolgte, zog man zur Absicherung die genauere, für CT-Probleme noch besser geeignete Coupled-Cluster-Methode hinzu. Als Basissatz wählte man def2-SV(P). Zusätzlich wurde die in den Kapiteln 4.2 und 4.3 verwendeten RI-CC2-Methode<sup>[148]</sup> für das BODIPY-Dimer **29** aber noch um Grimmes SCS-Korrektur<sup>[119]</sup> auf RI-SCS-CC2<sup>[149]</sup> erweitert. In einer Benchmark-Studie hatten Goerigk und Grimme bei der Berechnung niederenergetischer Anregungen organischer Farbstoffe festgestellt, dass mit SCS-CC2 leichte Verbesserungen gegenüber CC2 für die Anregungsenergien resultieren, sofern man konstante Shifts auf die berechneten Energien anwendete, um diese an experimentelle Daten anzupassen.<sup>[330]</sup>

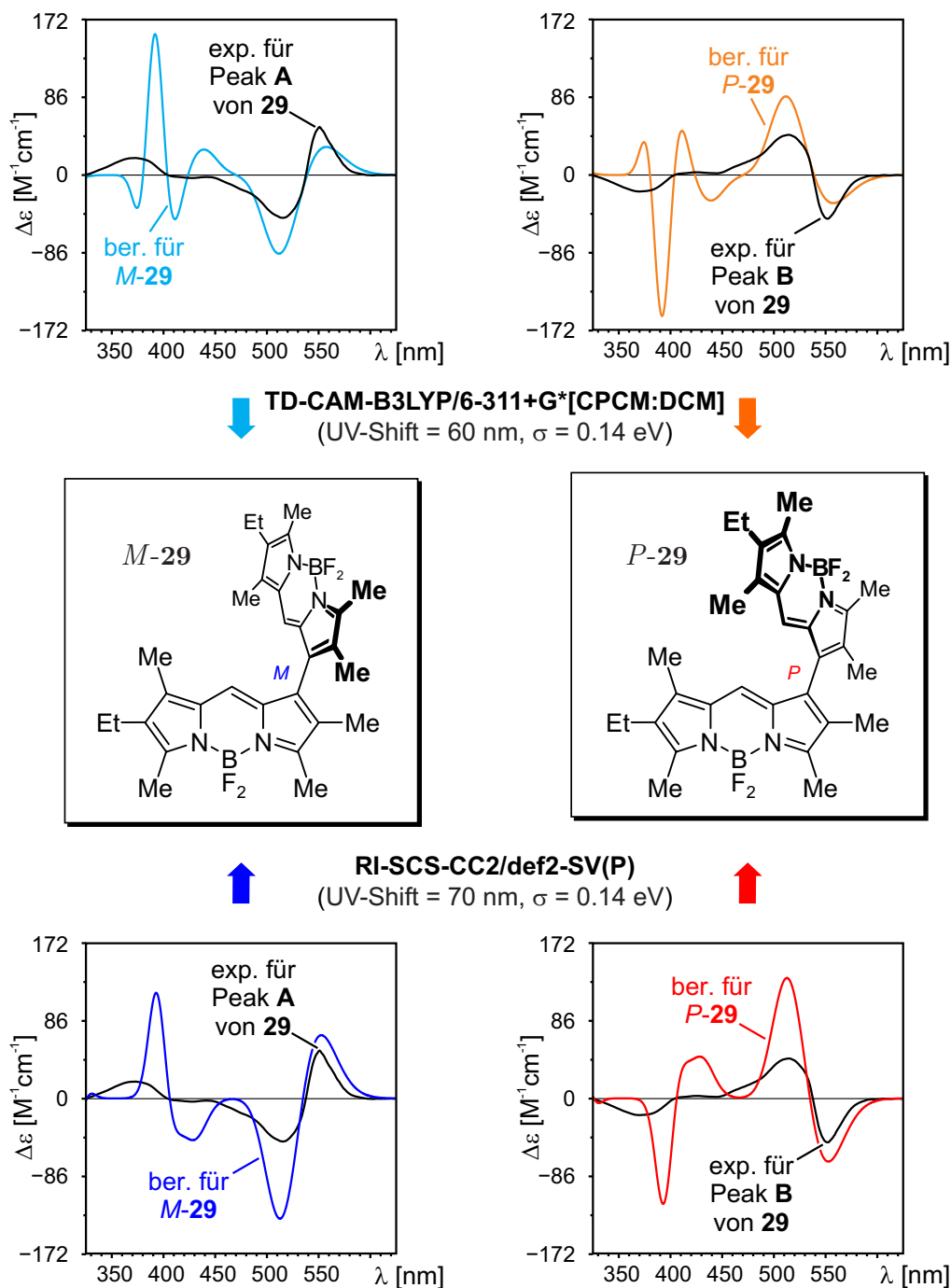
Um das relativ große Molekül mit der CC-Methode zügig zu berechnen, wiederholte man die Optimierungen mit B3LYP/6-31G\* unter Nutzung der C<sub>2</sub>-Symmetrie von **29**. Veränderungen an der Geometrie traten dabei nur in vernachlässigbar kleinem Rahmen auf. So führten Testrechnungen mit TD-CAM-B3LYP an den mit Symmetrie optimierten Strukturen im Vergleich zu den bislang ohne Symmetrie behandelten Geometrien zu identischen Spektren. Die RI-SCS-CC2-Rechnungen wurden sodann für *M*-**29a,b** mit jeweils fünf Anregungen mit *A*- bzw. *B*-Symmetrie durchgeführt.

Das CD-Spektrum der schneller eluierenden Komponente von **29** (Peak **A**) zeigte sowohl mit TD-DFT als auch mit CC2 eine sehr gute Übereinstimmung mit der berechneten CD-Kurve des *M*-Atropisomers. Analog dazu passten die Spektren des Enantiomers unter Peak **B** und von *P*-**29** zusammen. Die mit TD-CAM-B3LYP getroffenen Zuordnungen für **29** wurde folglich durch die Coupled-Cluster-Simulationen verifiziert. Letztere gaben das Experiment aber insgesamt besser wieder, vor allem was die Intensität der CT-Anregung bei ca. 380 nm betraf. Auch erreichten die RI-SCS-CC2-Kurven in der *Similarity*-Analyse in SpecDis einen wesentlich höheren  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Wert von 81.5% im quantitativen Vergleich mit den experimentellen Spektren. Mit TD-CAM-B3LYP belief sich die Unterscheidbarkeit der Atropisomere lediglich auf 61.5%. Die vollständigen *Similarity*-Daten sind stellvertretend für Peak **A** in Tabelle 5.3 zusammengefasst.

**Tabelle 5.3.** *Similarity*- und  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Werte der mit TD-DFT und RI-SCS-CC2 berechneten Kurven von *M*-**29** relativ zu den experimentellen Spektren von Peak **A** von **29**, bestimmt für den Bereich von 300–650 nm.

Spektrum	in [%]	TD-CAM-B3LYP <sup>a</sup>	RI-SCS-CC2 <sup>b</sup>
UV	<i>S</i>	96.4	91.9
CD	$\sum fg$	65.4	81.5
	$\sum fg_{\text{enant}}$	3.9	0.0
	$\Delta_{\text{ESI}}$	<b>61.5</b>	<b>81.5</b>

<sup>a</sup> UV-Shift = 60 nm,  $\sigma = 0.14$  eV; <sup>b</sup> UV-Shift = 70 nm,  $\sigma = 0.14$  eV.



**Abbildung 5.23.** Vergleich der experimentellen CD-Kurven der Enantiomere von **29** (in schwarz) mit den unskalierten berechneten CD-Spektren für *M-29* und *P-29* (in cyan/orange: TD-CAM-B3LYP/6-311+G\*[CPCM:DCM]; in blau/rot: RI-SCS-CC2/def2-SV(P)).

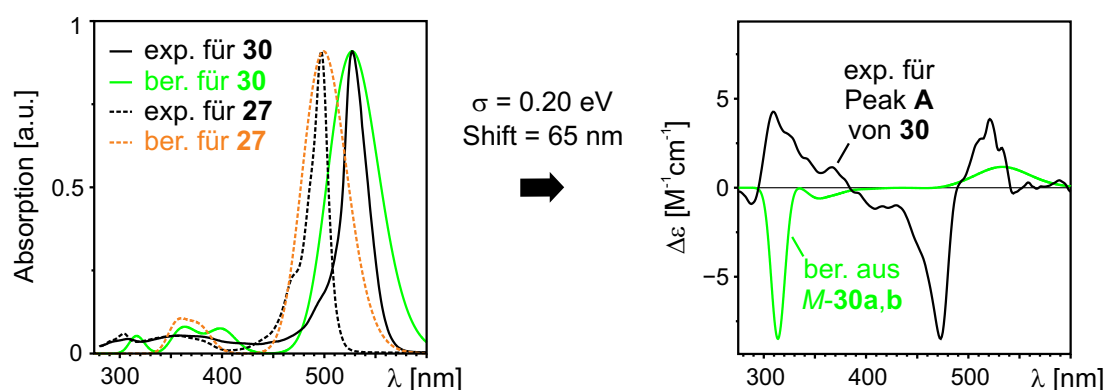
Theoretisch könnten die Coupled-Cluster-Werte noch verbessert werden, indem man bei der Berechnung einen größeren Basissatz, gegebenenfalls auch wieder mit diffusen Funktionen, einsetzt. Dies würde die UV-Korrektur von momentan 70 nm senken, und eventuell auch eine Blau-Verschiebung der CT-Anregung relativ zu den ersten zwei Anregungen herbeiführen, wie in den TD-Rechnungen gezeigt. Auch wäre hier eine weitere

Verbesserung durch die Einbindung von Lösemittleffekten denkbar. Schwabe und Hättig *et al.* haben hierzu mit PERI-CC2 (PE = polarizable embedding) jüngst einen entsprechenden Ansatz beschrieben.<sup>[463]</sup> Dieser weist allerdings noch einige Schwachstellen auf, wie zum Beispiel, dass die Symmetrie von Molekülen (noch) nicht benutzt werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurden beide möglichen Verbesserungsansätze aber nicht mehr umgesetzt.

Abschließend sei festgestellt, dass die qualitative Übereinstimmung auf dem gewählten Rechenniveau und dem Kenntnisstand bei Abschluss der vorliegenden Arbeit ausreichend schien, um die Zuordnung der absoluten Stereostrukturen der Atropisomere von **29** zu erlauben. Allerdings haben nachfolgend durchgeführte Rechnungen gezeigt, dass für das BODIPY-Dimer **29** noch genauere quantenchemische Untersuchungen in Zusammenarbeit mit anderen Forschungsgruppen notwendig sein werden, um die chiroptischen Eigenschaften (wie z. B. die Nicht-Anwendbarkeit der *exciton-chirality*-Methode) in Gänze zu verstehen. Daher sei betont, dass die getroffene Zuordnung der Absolutkonfiguration von **29** zwar als sehr wahrscheinlich, aber dennoch nur als vorläufig zu erachten ist.

### 5.3.4 ECD am Limit: 2,2'-gekuppeltes Dimer

Das 2,2'-verknüpfte Dimer **30** besaß eine UV-Bande, die relativ zum Spektrum des Monomers **27** um 30 nm rot-verschoben war. In diesem Fall stimmte das beobachtete Absorptionsverhalten mit der Vorhersage der *exciton-chirality*-Methode überein und war zudem durch die Rechnungen mit TD-CAM-B3LYP an **27** und *M-30* nachvollziehbar (Abbildung 5.24, links). Die berechneten Maxima lagen, ohne Einbeziehung des relativ zum Experiment benötigten UV-Shifts von 65 nm ( $\sigma = 0.20$  eV), bei 434 nm für **27** und 464 nm für **30**, und somit ebenfalls 30 nm voneinander entfernt.



**Abbildung 5.24.** Links: Berechnete und experimentelle UV-Kurven des Monomers **27** und Dimers *M-30*. Rechts: Vergleich der CD-Simulation von *M-30* mit den für Peak **A** von **30** gemessenen CD-Effekten.

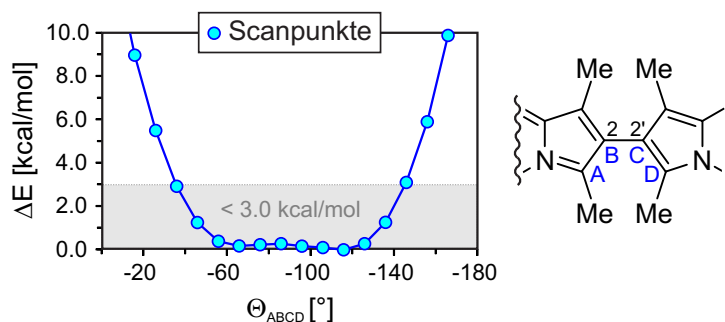
Jedoch waren die TD-Rechnungen in der vertikalen Näherung außer Stande, die gemessenen CD-Effekte wiederzugeben (Abb. 5.24, rechts). Die Einzel-CD-Spektren der Konformere verliefen im langwelligen Spektralbereich spiegelbildlich zueinander und kompensierten sich wegen des geringen Energieunterschieds von *M-30a* und *M-30b* weitestgehend im Gesamtspektrum. Anstelle der zwei Cotton-Effekte zwischen 400 nm und 550 nm im Experiment zeigte die CD-Simulation für *M-30* nur eine positive, bei ca. 535 nm zentrierte, CD-Bande. Die Zuordnung der Absolutkonfiguration war somit nicht möglich.

Infolgedessen kehrte man noch einmal zur Konformationsanalyse von *M-30* zurück und untersuchte, ob höhere Methoden in der Strukturoptimierung andere Ergebnisse, wie zum Beispiel den Ausschluss eines Konformers, brächten. Zu diesem Zweck kombinierte man das B3LYP-Funktional mit größeren Basissätzen (6-311G\* und 6-311+G\*, jeweils mit und ohne UFG). Letztendlich wurden aber nur die Ergebnisse der Rechnungen mit B3LYP/6-31G\*(UFG) reproduziert. Das Konformer **30a** war nie mehr als 0.22 kcal/mol gegenüber **30b** begünstigt. Der Energieunterschied war damit so schwach ausgeprägt (Boltzmann-Statistik 57:43%), dass nicht mit Sicherheit gesagt werden konnte, welches Konformer nun wirklich das globale Minimum darstellte.

Hinzu kam, dass das Energieprofil entlang des Diederwinkels  $\Theta_{ABCD}$  extrem flach ver-



lief (Abbildung 5.25). Dies war insofern problematisch, als dass man die zwei Konformere nicht mehr als unabhängige lokale Minima ansehen sollte.<sup>[464]</sup> Vielmehr musste in diesem Fall davon ausgegangen werden, dass es zwischen *M*-**30a** und *M*-**30b** eine vibronische Kopplung gibt.



**Abbildung 5.25.** Energieprofil entlang des Diederwinkels  $\Theta_{ABCD}$  von *M*-**30**.

Das experimentelle CD-Spektrum zeigte zudem auch Schwingungsverbreiterungen der CD-Banden. In der Regel können diese durch Franck-Condon-Rechnungen berücksichtigt werden.<sup>[465,466]</sup> Allerdings funktioniert dies nur gut für Verbindungen, bei denen die energetischen Barrieren zwischen einzelnen Konformationen größer sind als die Anregungsenergien von Vibrationen. Weil diese für das Dimer **30** jedoch ungefähr dieselbe Größenordnung besaßen, konnte dieser Ansatz hier nicht angewendet werden.<sup>[464]</sup>

Die quantenchemischen Befunde boten für das 2,2'-verknüpfte Dimer **30** daher zwar mögliche Erklärungen, konnten aber keine Aufklärung der absoluten Konfiguration leisten. Um letztere doch noch bestimmen zu können, unternimmt in unserer Arbeitsgruppe F. Witterauf derzeit Versuche zur Kristallisation der enantiomerenreinen Atropisomere von **30**. Aufgrund der hinreichend großen Anzahl an Schweratomen im Molekül würde eine Röntgenstrukturanalyse die Bestimmung der absoluten Stereostruktur, sofern geeignete Kristalle erhalten werden, auf experimentellem Wege ermöglichen. Oder es bestünde die Möglichkeit, *solid-state*-Messungen der Festkörperstrukturen der Enantiomere von **30** vorzunehmen. Falls die zwei genannten Ansätze nicht zielführend sind, bieten die Messung und die Berechnung des VCD unter Umständen eine geeignete Alternative.

## 5.4 Fazit

In diesem Kapitel wurden verschiedene axial-chirale Dimere hinsichtlich ihrer *exciton-coupling*-Eigenschaften untersucht. Die Anwendung der *exciton-chirality*-Methode erlaubte dabei für Tryphyochinon A (**23**), Tryphyochinosid A (**24**) und das 3,3'-gekoppelte BODIPY-Dimer **28** die direkte Bestimmung der Absolutkonfigurationen der Atropisomere auf Basis der Orientierungen der Übergangsdipolmomente (TDM) der monomeren Chromophore. Ein positives Couplet in den experimentellen CD-Spektren korrelierte dabei stets mit einer *P*-konfigurierten Achse in **23**, **24** und **28**. Die getroffenen Zuordnungen wurden allesamt durch den Vergleich berechneter und experimenteller UV- und CD-Spektren bestätigt.

In den BODIPY-Dimeren **29** und **30** wurden hingegen kompliziertere Situationen vorgefunden. Das 1,1'-verknüpfte Dimer **29** wies eigentlich eine geeignete gewinkelte Anordnung der TDM auf, die in einem Exzitonencouplet resultieren sollte. Allerdings zeigten Vergleichsrechnungen an einem dimeren Modellsystem ohne Bipyrrolbindung, dass bei diesem Kupplungstyp durch den flacheren Winkel an der Achse eine elektronische Kommunikation zwischen den Monomerhälften zu einem neuen Gesamtchromophor mit veränderten chiroptischen Eigenschaften führte. Der Vergleich der simulierten ECD-Spektren mit den experimentellen Kurven erlaubte letztlich die Bestimmung der Absolutkonfigurationen der Atropisomere von **29**. Die TD-CAM-B3LYP-basierte Zuordnung wurde durch Rechnungen mit RI-SCS-CC2/def-SV(P) überprüft und qualitativ verbessert. Da die Untersuchungen an **29** aktuell noch nicht vollständig abgeschlossen sind, ist die gezeigte Zuordnung noch als ein vorläufiges Ergebnis anzusehen.

Im Fall des linear verknüpften Dimers **30** trat gemäß der *exciton-chirality*-Methode im UV-Spektrum eine Rot-Verschiebung der Absorption relativ zum zugehörigen Monomer auf. Diese Beobachtung wurde durch die Berechnung der UV-Kurven der monomeren und dimeren Spezies bestätigt. Da der höherenergetische Übergang gemäß der Auswahlregel für den Absorptionsprozess verboten war, sollte theoretisch aber kein Couplet im ECD-Spektrum zu sehen sein. In den experimentellen CD-Spektren wurden jedoch Signale mit schwachen Intensitäten detektiert, welche zum Teil auf Molekülschwingungen zurückzuführen waren. Da anscheinend bereits eine vibronische Kopplung zwischen den Grundzuständen der möglichen Konformere existierte, gab es keine Möglichkeit, die Schwingungseffekte in den Anregungen, z.B. mittels Franck-Condon-Rechnungen, zu erfassen. Zur Zeit unternimmt F. Witterauf Versuche zur Kristallisation der enantiomerenreinen Atropisomere von **30**.

## 6 Zusammenfassung

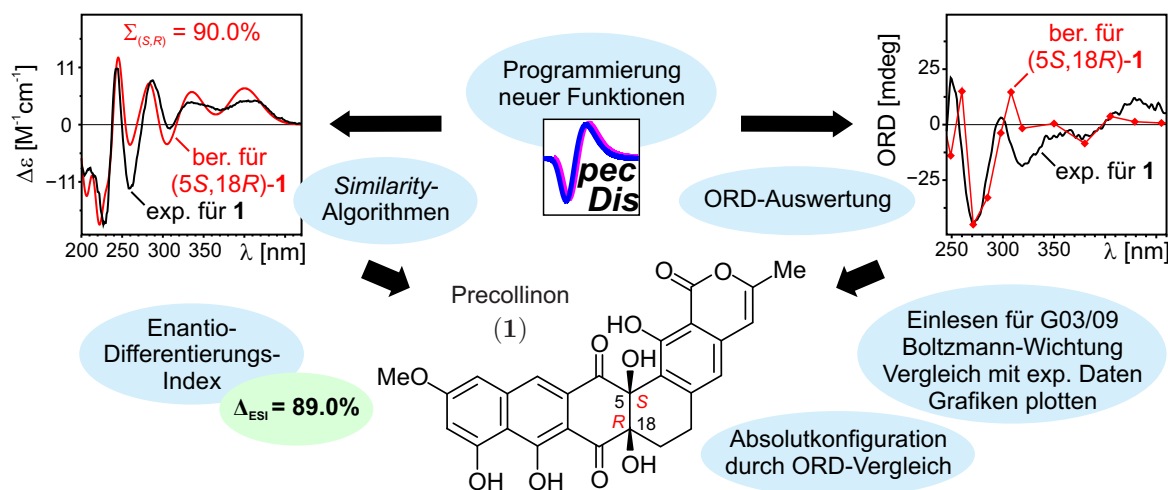
Im Anschluss an die Bestimmung der Konstitution und der relativen Konfiguration ist im Rahmen der vollständigen Strukturaufklärung einer chiralen Verbindung natürlich auch die Frage nach der absoluten Stereostruktur zu beantworten. Für diesen Zweck hat sich im Lauf der letzten Jahrzehnte die Kombination von experimenteller und theoretischer chiroptischer Spektroskopie als besonders effizient erwiesen. Methode der Wahl für Verbindungen, die einen Chromophor besitzen und im UV/vis-Bereich absorbieren, ist der elektronische Circular dichroismus (ECD). Verglichen mit partial- und total-synthetischen Ansätzen können chiroptische Eigenschaften sowohl experimentell als auch quantenchemisch mit einem verhältnismäßig moderaten Material- und Zeitaufwand untersucht werden. Das ist vor allem der gesteigerten Genauigkeit und dem sinkenden Rechenzeitaufwand der theoretischen Verfahren, sowie der sich kontinuierlich entwickelnden Computertechnologie zu verdanken. Bedingt durch die Mannigfaltigkeit quantenchemischer Ansätze besteht eine Herausforderung bereits darin, für eine Verbindung mit unbekannter Absolutkonfiguration geeignete Rechenansätze zu finden, welche die Eigenschaften der Grund- und angeregten Zustände bestmöglich beschreiben.

In der vorliegende Arbeit sollten nun die Absolutkonfigurationen verschiedener chiraler Naturstoffe und Syntheseprodukte, welche sich allesamt durch ausgedehnte  $\pi$ -Systeme auszeichneten, durch den Vergleich der quantenchemisch berechneten ECD-Spektren mit den experimentellen ECD-Kurven bestimmt werden. Ein besonderes Augenmerk galt dabei der Evaluierung verschiedener DFT- und *post*-HF-Methoden bezüglich ihrer Eignung, die experimentellen UV- und ECD-Eigenschaften der einzelnen Verbindungen korrekt wiederzugeben. Zusätzlich wurde das im Arbeitskreis zur Auswertung von UV- und ECD-Daten entwickelte Programm SpecDis weiterentwickelt.

Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- **SpecDis.** In Kapitel 3 werden neue Programm-Funktionen von SpecDis vorgestellt. Der Schnittflächen-Ansatz und die normierte Cosinus-Ähnlichkeit dienen zur Berechnung der Übereinstimmung einer experimentellen mit einer berechneten UV-Kurve und erlauben so eine objektive, rein numerische Bestimmung der idealen Kombination aus UV-Shift und spektraler Bandbreite. Der für den Vergleich von ECD-Spektren adaptierte Algorithmus liefert eine quantitative Aussage über die Qualität einer Zuordnung der Absolutkonfiguration in Form des Enantiodifferenzierungs-Index ( $\Delta_{\text{ESI}}$ ),

welcher nicht nur die Differenzierung von Enantiomeren erlaubt, sondern manchmal sogar bei der Unterscheidung von Diastereomeren anwendbar sein kann. Letzteres wurde an den konkreten Fällen der Polyketid-Verbindungen Precollinon (**1**, siehe Abbildung) und Collinon (**2**) demonstriert. An **2** wurde zudem gezeigt, wie der  $\Delta_{\text{ESI}}$ -Wert effektiv bei der Evaluierung von quantenchemischen *excited-states*-Methoden hilfreich ist.

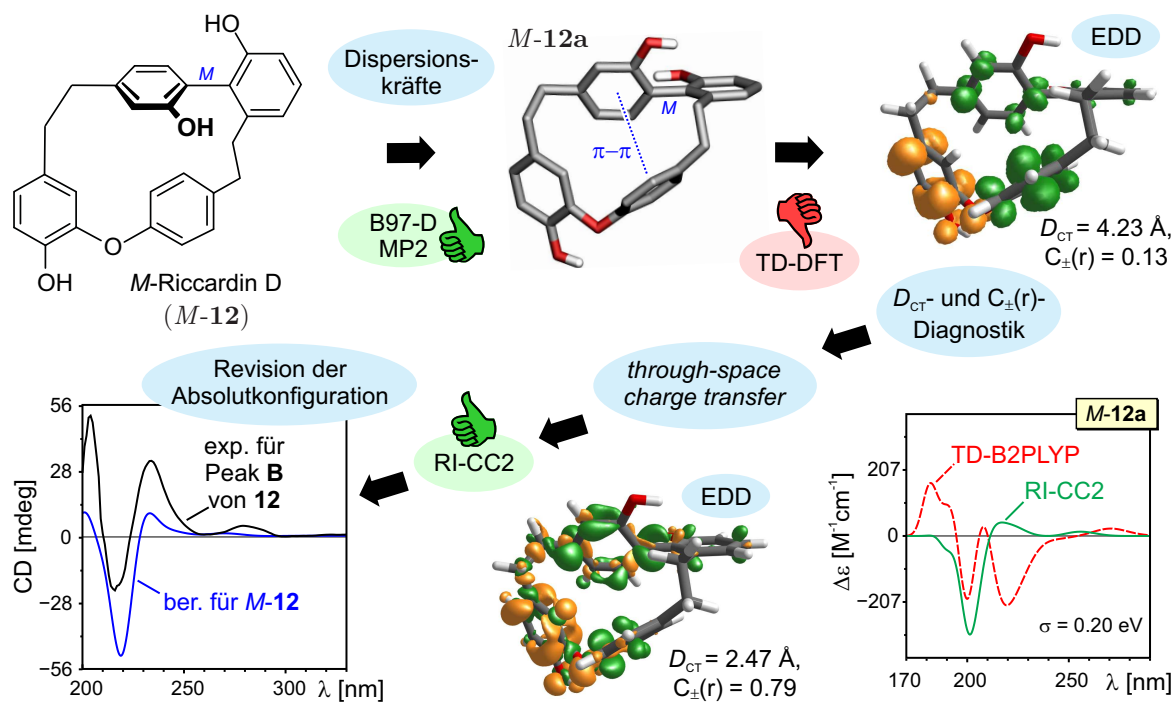


Zusätzlich diene Verbindung **1** als Beispiel, um die neuen ORD-Funktionen der Software SpecDis vorzustellen, mit denen sich spezifische Drehwerte aus Rechnungen mit Gaussian03/09 auslesen und anzeigen, nach Boltzmann-Statistik wichten, mit experimentellen

Daten vergleichen und abschließend als Grafik plotten lassen. In unserer Arbeitsgruppe steht neben der ECD-Spektroskopie somit nun eine weitere chiroptische Methode zur Bestimmung oder Absicherung absoluter Stereostrukturen zur Verfügung.

- **Makrocyclische Bisbibenzyle.** Die Studie an den gemischt *C,C*-/*C,O*-verknüpften bisbenzylichen Makrocyclen Plagiochin E (**9**), Plagiochin F (**10**), Isoriccardin C (**11**) und Riccardin D (**12**) lieferte verschiedene Erkenntnisse über die Anwendung der ECD-Spektroskopie. Bereits bei den zugrundeliegenden Konformationsanalysen zeigten Vergleiche mit den Röntgenkristallstrukturen von **9–12**, dass eine gute Beschreibung der Inter-Ringdistanzen nur unter Berücksichtigung von dispersiven Wechselwirkungen in den Optimierungsmethoden zu erreichen war. Für diesen Zweck wurden B97-D und MP2 als beste Optimierungsmethoden befunden, wobei das GGA-Funktional in Kombination mit der Dispersionskorrektur eine zeitsparende Alternative zum aufwendigeren MP2-Ansatz bietet.

Noch wichtiger war aber, dass eine fundierte TD-Methodenevaluierung unter Einbeziehung von höheren *Ab-initio*-Referenzrechnungen für quantenchemisch wenig erforschte Substanzklassen unabdingbar ist. Für die Bisbibenzyle war eine Aussage über die Qualität der TD-Ergebnisse erst durch den Vergleich mit Coupled-Cluster-Simulationen



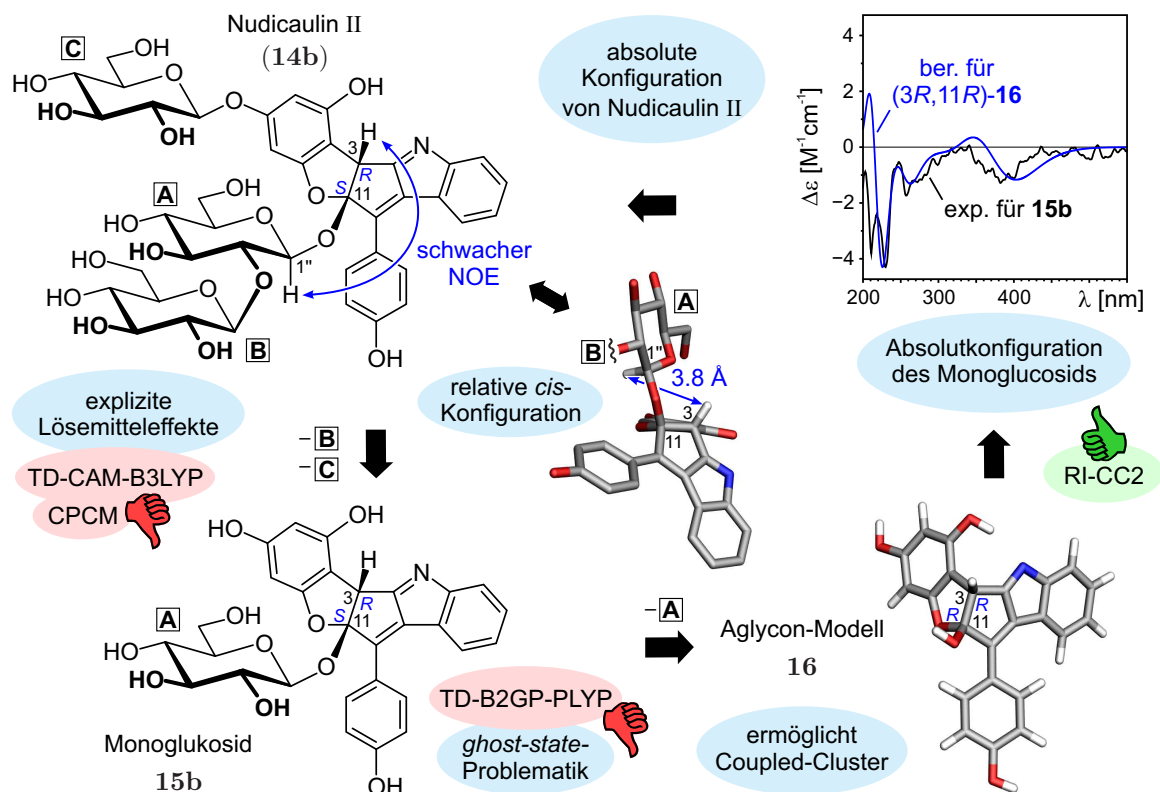
möglich. Eine detaillierte Analyse der Elektronendichte-Differenzen (EDD) der Anregungen von **9–12** erlaubte es, die *long-range*-CT-Problematik der HOMO–LUMO-Übergänge zu identifizieren und mittels der  $C_{\pm}(r)$ - und  $D_{CT}$ -Diagnostiken zu quantifizieren. Dabei zeigte sich, dass keiner der gewählten TD-DFT-Ansätze verlässliche ECD-Kurven für alle vier Verbindungen **9–12** erzielte.

Die finalen Zuordnungen der absoluten Stereostrukturen von **9–12** erreichte man durch Vergleiche der experimentellen Daten mit RI-CC2/SV(P)-Ergebnissen, aus denen die Revisionen der Zuordnungen der Enantiomere von Plagiocchin E (**9**) und Riccardin D (**12**, siehe Abbildung) resultierten. Zusätzlich wurden die absoluten Konfigurationen der Enantiomere von Plagiocchin F (**10**) und Isoriccardin C (**11**) aufgeklärt. In Folge der neuen Erkenntnisse überprüfte man außerdem die Literatur-bekannte Absolutkonfiguration des zweifach *C,C*-gekuppelten Bisbibenzyls Isoplagiocchin C (**4**), welche durch die RI-CC2-Daten in ihrer Richtigkeit bestätigt wurde.

- **Nudicauline.** Bei den erstmals 1884 erwähnten Nudicaulinen I (**14a**) und II (**14b**) handelt es sich um gelbe Pigmente, die in den Blütenblättern des Island-Mohns *Papaver nudicaule* enthalten sind. Die quantenchemische Untersuchung des Konformationsraumes der erst 2006 postulierten Konstitution der Nudicauline stieß zunächst deren Revision an und ermöglichte anschließend die Aufklärung der relativen *cis*-Konfigurationen der revidierten Strukturen von **14a** und **b**, welche allein auf Basis der NMR-Daten nicht zugänglich waren.

Aus den berechneten spektroskopischen Eigenschaften der Nudicauline ging hervor, dass sowohl *explizite* Lösemiteleinflüsse als auch die Anzahl der Glucopyranosyl-

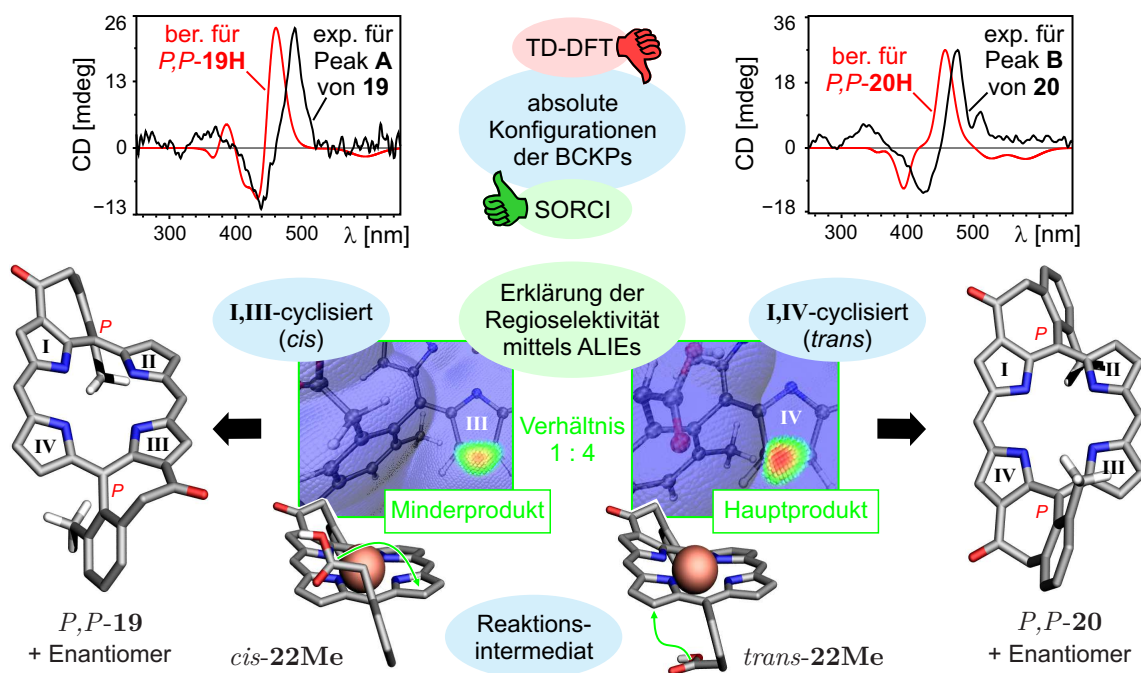
Substituenten einen maßgeblichen Einfluss auf die niederenergetischen UV- und CD-Absorptionen ausübten. Erschwerend kamen durch TD-DFT falsch eingeschätzte CT-Anregungen hinzu, die eine Zuordnung der absoluten Stereostrukturen der authentischen Nudicauline **14a** und **b** sogar mit dem *long-range*-korrigierten Hybridfunktional CAM-B3LYP so gut wie unmöglich machten.



Die absoluten Konfigurationen dieser faszinierenden neuartigen Pflanzenfarbstoffe wurden letztlich – erst 128 Jahre nach deren Entdeckung – durch eine Kombination aus semisynthetischer Verkleinerung zu den monoglucosidischen Derivaten I (**15a**) und II (**15b**) und dadurch erschwinglichen *high-level*-Berechnungen mit RI-CC2/def2-SV(P) für das Aglycon-Modell **16** aufgeklärt (siehe Abbildung). Das Hinzuziehen des Aglycons war notwendig, da in den mit TD-B2GP-PLYP berechneten angeregten Zuständen der Monoglucoside ebenfalls eine *ghost-state*-Problematik erkennbar war, die man bereits zuvor für die authentischen Verbindungen mit CAM-B3LYP beobachtet hatte. Der detaillierte Vergleich der ersten fünf angeregten Zustände des Monoglucosids und des Aglycons zeigte, dass die *ghost states* in Zusammenhang mit der im Molekül verbliebenen Glucopyranosyl-Einheit standen.

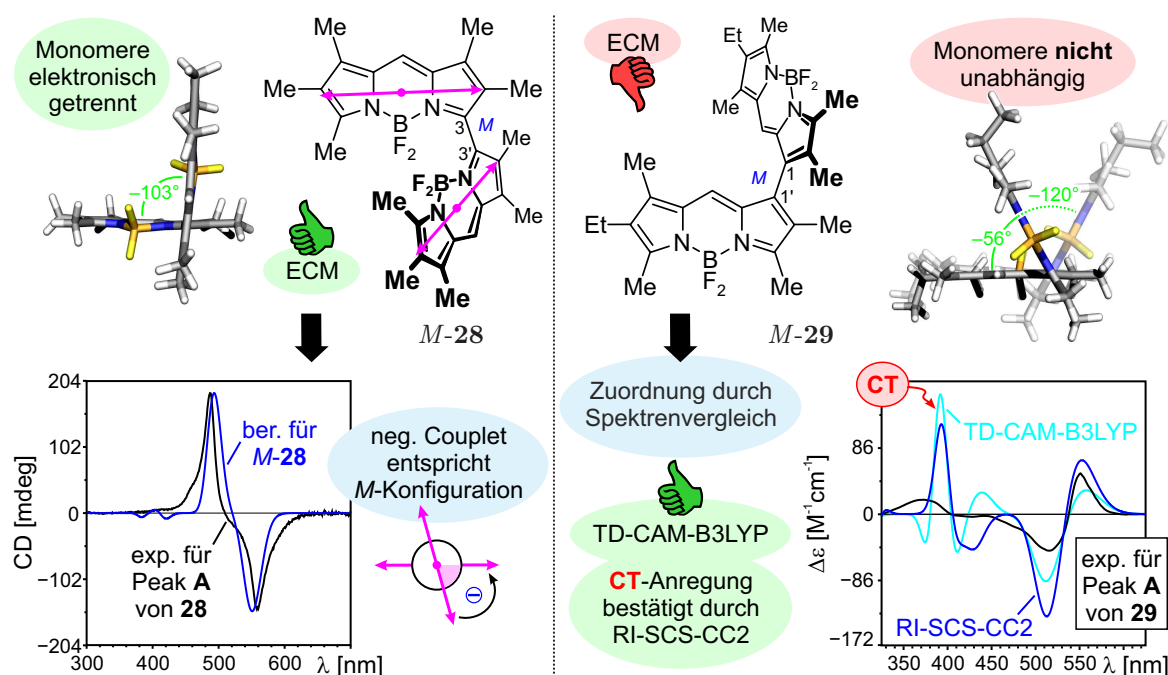
- **Cycloketoporphyrine.** Von den exocyclisch verbrückten axial- bzw. helikal-chiralen Cycloketoporphyrinen **17–20** wurden zuerst Modellsysteme erstellt, in denen die CD-inaktiven *tert*-Butyl-Reste durch Methylgruppen („Methyl-Modell“) bzw. durch H-Atome („H-Modell“) substituiert waren. Die Simulation der UV- und ECD-Spektren mit TD-DFT ausgehend von den „Methyl-Modellen“ ergab zunächst, dass keines der

gewählten Funktionale konsistente Ergebnisse lieferte. Infolgedessen wurden die elektronischen Anregungen von **17–20** unter Verwendung eines weiter verkleinerten „H-Modells“ mit der Konfigurationswechselwirkungs-Methode SORCI berechnet. Diese führte, da nun signifikante Doppelanregungsbeiträge berücksichtigt wurden, zu verbesserten UV- und ECD-Spektren, wodurch die Zuordnung der absoluten Stereostrukturen von **17–20** möglich war. Die Abbildung zeigt die Vergleiche mit den experimentellen Kurven exemplarisch für die *P,P*-konfigurierten Atropisomere von **19** und **20**. Weil aber insgesamt 15 bzw. 20 vertikale Übergänge zur Wiedergabe der ersten zwei experimentellen CD-Signale benötigt wurden, welche mit entsprechend großen CAS-Räumen von (16,12) bzw. (18,13) und einer durch die SORCI-Methode bedingten Orbitalmittelung einhergingen, ist für diese Verbindungen durchaus eine Verbesserung der Spektrenqualität durch andere Methoden denkbar.



Abseits der ECD-Studien erbrachten quantenchemische Berechnungen der *averaged local ionization energies* (ALIE) an den vereinfachten monocyclisierten Reaktionsintermediaten *cis*- und *trans*-**22Me** eine Erklärung für die experimentell beobachtete, bislang aber nicht verstandene, regioselektive Bildung von *rac*-**19** und *rac*-**20** (siehe Abbildung, Mitte). Die ausschließliche Entstehung der optisch aktiven Atropisomerenpaare wurde dabei auf rein kinetische Effekte zurückgeführt. Die vier möglichen freien Pyrrolpositionen für den zweiten Ringschluss besaßen deutlich unterschiedliche Reaktivitäten hinsichtlich ihrer Nucleophilie. Die ALIE-Werte begründeten nicht nur die Bildung der chiralen Spezies, sondern sagten zudem das experimentell beobachtete Verhältnis des Neben- und Hauptprodukts von ungefähr 1:4 richtig voraus.

- Exciton-Chirality-Methode.** Im letzten Kapitel wurden die beiden Naturstoffe Trypbyochinon A (**23**) und Trypbyochinosid A (**24**), sowie die synthetischen dimeren Bordipyrrol-Farbstoffe (BODIPY) **28–30** auf ihre chiroptischen und insbesondere exzitonischen Eigenschaften hin untersucht. Die Verbindungen **23**, **24** und **28** stellten dabei klassische *exciton-chirality*-Fälle dar. Die Bestimmung der Absolutkonfiguration anhand der Orientierung der Übergangsdipolmomente (*transition-dipole moment*, TDM) der Monomere zueinander war daher direkt möglich, wie exemplarisch für die Verbindung **28** in der Abbildung (links) gezeigt.

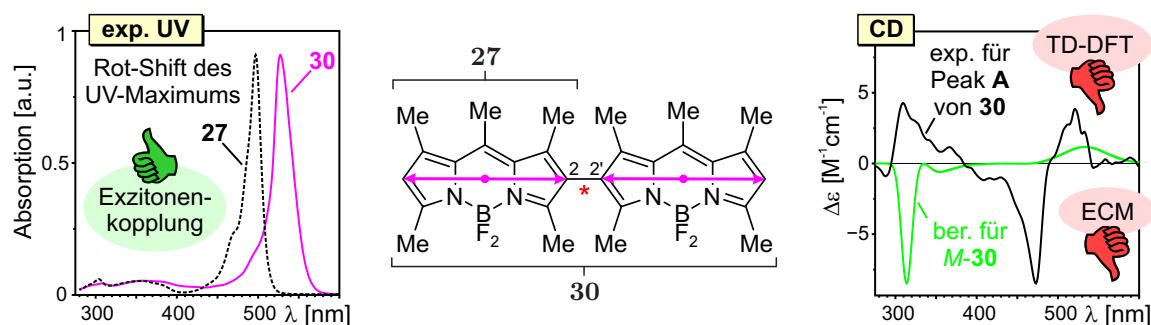


Die chiroptischen Eigenschaften der BODIPY-Dimere **29** und **30** ließen sich hingegen nicht so einfach interpretieren. Das gewinkelt angeordnete *M*-konfigurierte BODIPY-Dimer **29** zeigte, im Gegensatz zur Vorhersage basierend auf der Orientierung der TDM, in Rechnungen mit TD-DFT oder Coupled-Cluster stets ein positives CD-Couplet. In diesem Fall war die Voraussetzung getrennter Chromophorhälften scheinbar nicht erfüllt. Die mit TD-CAM-B3LYP getroffene Zuordnung der Atropisomere wurde zusätzlich durch Coupled-Cluster-Rechnungen mit RI-SCS-CC2 abgesichert (siehe Abbildung, rechts).

Das 2,2'-gekuppelte BODIPY-Dimer **30** (siehe umseitige Abbildung) zeigte im experimentellen UV-Spektrum eine deutliche Rot-Verschiebung des UV-Maximums im Vergleich zum Monomer **27**, die auf eine exzitonische Kopplung der TDM der monomeren Hälften hindeutete. Die ECM war jedoch aufgrund der linearen Anordnung der TDM nicht zur Aufklärung der Absolutkonfiguration anwendbar. Zudem waren die experimentell beobachteten CD-Effekte mit Hilfe von TD-DFT-Rechnungen nicht nachvollziehbar, vor allem weil eine vibronische Kopplung der zwei möglichen Konfor-



mere die chiroptischen Eigenschaften wesentlich verkomplizierte. Hier sind genauere experimentelle Untersuchungen notwendig, bevor gezieltere theoretische Studien folgen können.



Im Rückblick auf die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Verbindungen ist festzustellen, dass bei UV- und ECD-Rechnungen an ausgedehnten  $\pi$ -Systemen mit vielen energetisch nah beieinander liegenden Anregungen die Wahrscheinlichkeit für *ghost states* und *charge-transfer*-Übergänge sowie Multireferenz-Problematiken steigt. Die ersten zwei Phänomene lassen sich bereits auf TD-DFT-Niveau durch genaue Analyse der theoretischen spektroskopischen Daten ermitteln und unter Umständen durch entsprechend korrigierte Funktionale sogar sehr gut beschreiben. Im Gegensatz dazu können Doppelanregungsanteile überhaupt erst durch Rechnungen mit geeigneten Methoden, wie z. B. CI-Verfahren, erfasst werden. Für den Vergleich simulierter und experimenteller Kurven hat sich außerdem die Berechnung der Übereinstimmungsgrade zweier UV- bzw. ECD-Spektren in SpecDis bewährt, weil diese ein zusätzliches quantitatives Kriterium für die Verlässlichkeit der Zuordnung von absoluten Konfigurationen bieten.

Im Hinblick auf die verwendeten Methoden gab es zusammenfassend keinen Hybrid-DFT-Ansatz, mit dem konstant verlässliche Ergebnisse bei der Spektrenberechnung erhalten wurden. Die zuverlässigste Performance wurde, sofern die Größe der Verbindung und Anzahl Anregungen es zuließen, mit den Doppel-Hybridfunktionalen B2PLYP oder B2GP-PLYP erzielt.

Generell erlaubte die detaillierte Analyse der mit TD-DFT berechneten vertikalen Übergänge bereits eine recht genaue Einschätzung potenzieller Fehlerquellen, wie zum Beispiel die Identifizierung von *charge-transfer*-Übergängen. Insbesondere Elektronendichte-Differenz-Plots im Zusammenspiel mit den  $C_{\pm}(r)$ - und  $D_{CT}$ -Diagnostiken erwiesen sich hierbei als äußerst nützlich. Es scheint daher empfehlenswert, diese Hilfsmittel routinemäßig in den Strukturaufklärungsprozess zu integrieren.



## 7 Summary

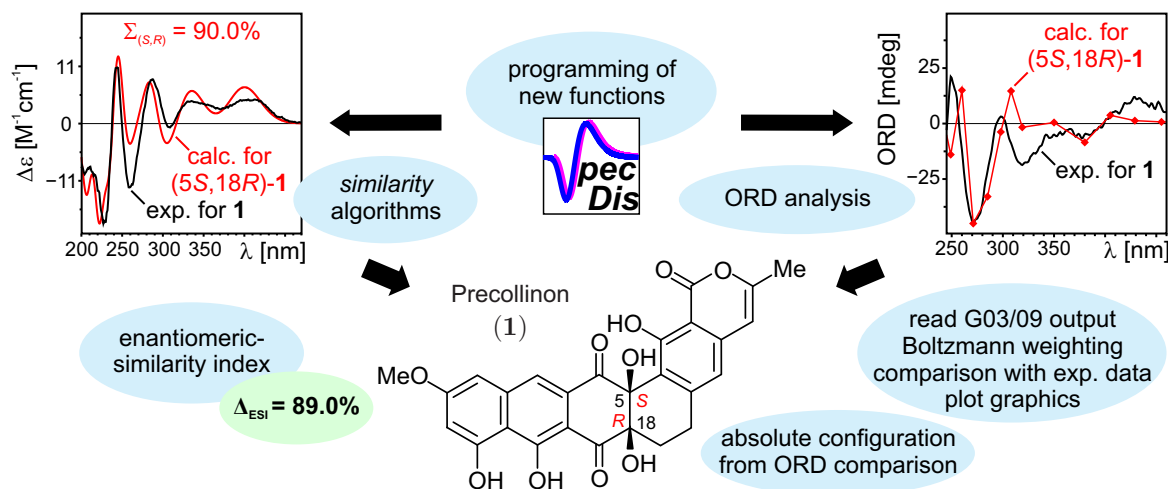
In the scope of a complete structural elucidation of a chiral compound – after having established the constitution and the relative configuration – the question of the absolute stereostructure needs to be answered, too. For this purpose, the combination of experimental and theoretical chiroptical spectroscopy has proven to be an efficient methodology during the past decades. For compounds that possess a chromophore and absorb in the UV/vis wavelength region the electronic circular dichroism (ECD) constitutes the method of choice. As compared to partially and totally synthetic approaches, for example, the chiroptical properties can be examined by experimental and computational methods at relatively low costs regarding the amount of material and time. This is mainly due to the increase of accuracy and decrease of computational time expense of theoretical models, as well as the fast developing computer technology. In view of the large variety of quantum-chemical approaches, the first challenge nowadays consists of finding suited computational methods that describe the ground-state and excited-state properties of a structure with unknown absolute configuration in the best possible way.

Thus, the aim of the present work was the elucidation of the absolute configurations of various chiral natural and synthetic products, all of them featuring extended  $\pi$  systems, by comparison of quantum-chemically calculated ECD curves and experimentally measured ones. Special attention was paid to the evaluation of various DFT and *post*-HF methods with respect to their suitability to correctly predict the experimental UV and ECD properties of the individual compounds. Furthermore, contributions were made to the improvement of SpecDis, a software developed in our working group for the analysis of UV and ECD data.

In detail, the following results were obtained:

- **SpecDis.** In Chapter 3 new functionalities of the program SpecDis are presented. The cross-section algorithm and the normalized cosine-similarity approach allow for the calculation of the agreement of an experimental UV spectrum with a calculated one. Moreover, the algorithms provide a numerical, and thus, objective way to determine ideal values for the UV correction and the spectral band width. The procedure was adapted for the comparison of ECD spectra, hence providing a quantitative measure for the quality of the determination of the absolute configuration by calculating the  $\Delta_{\text{ESI}}$  index, which can not only be used to differentiate between enantiomers, but can

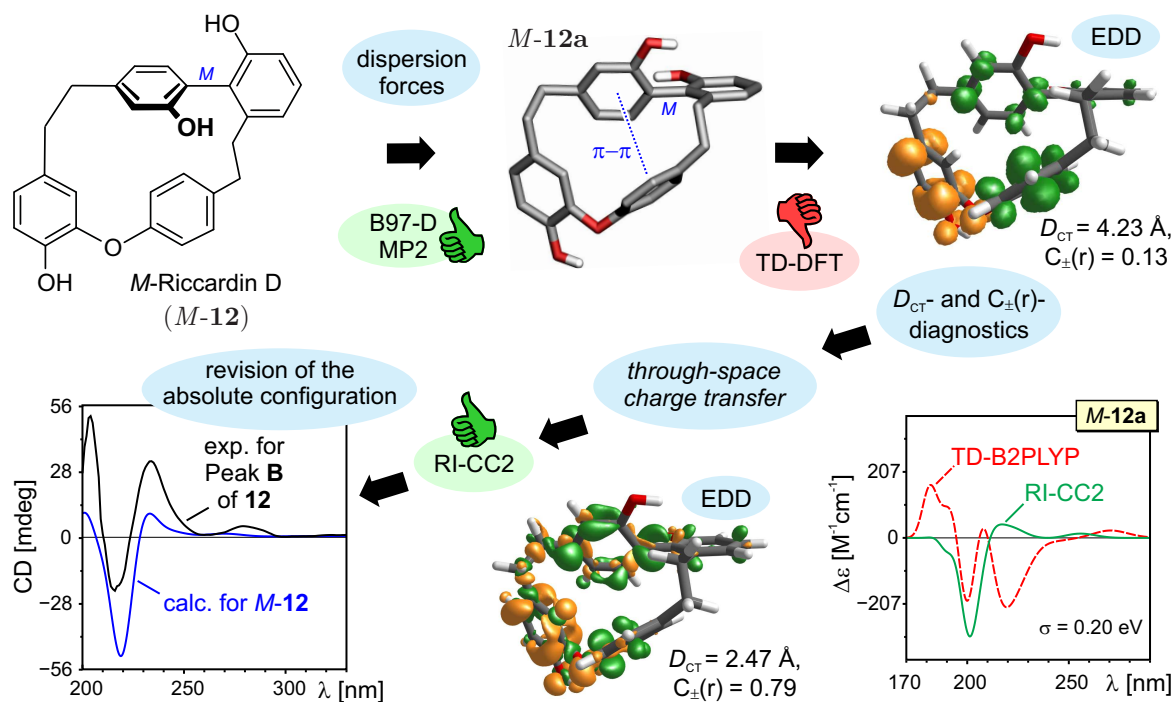
sometimes be applied even to distinguish diastereomers. The latter was demonstrated using the polyketidic compounds of precollinone (**1**, see Figure) and collinone (**2**) as showcases. In the case of **2**, also the benefit of the  $\Delta_{\text{ESI}}$  value for the effective evaluation of quantum-chemical excited-states methods was exploited.



Moreover, compound **1** served as a test case for the presentation of the ORD tool of the software SpecDis, by which specific rotations from Gaussian03/09 calculations can be read-out and visualized, weighted according to the Boltzmann distribution, compared with experimental data, and plotted as graphics. Thus, besides ECD spectroscopy, our research group has now access to a second chiroptical approach to secure and elucidate absolute stereostructures.

- **Macrocyclic Bisbibenzyls.** The investigation of the mixed *C,C*-/*C,O*-coupled bisbibenzyl macrocycles plagiocin E (**9**), plagiocin F (**10**), isoriccardin C (**11**), and riccardin D (**12**) yielded, in various respects, insight into the application of ECD spectroscopy. In first place, the underlying conformational analyses revealed, when compared with the respective X-ray crystal structures of **9–12**, that an adequate description of the inter-ring distances was only achieved when dispersive interactions were taken into account within the optimization. For bisbibenzyls **9–12**, the B97-D and the MP2 approach were found to be the best-suited optimization methods. Out of these two, the dispersion-corrected GGA DFT functional proved to be a time-saving alternative to the computationally expensive MP2 method.

More important was, however, that a thorough evaluation of TD approaches for quantum-chemically scarcely investigated compound classes requires the inclusion of higher *ab initio* calculations to serve as a reference. For the bisbibenzyls, a conclusion about the quality of the TD results became only possible in comparison with coupled-cluster simulations. The detailed investigation of the electron-density differences (EDD) of the excitations of **9–12** helped to identify problems arising from long-range CT effects, and to quantify them by using the  $C_{\pm}(r)$  and  $D_{\text{CT}}$  diagnostics.



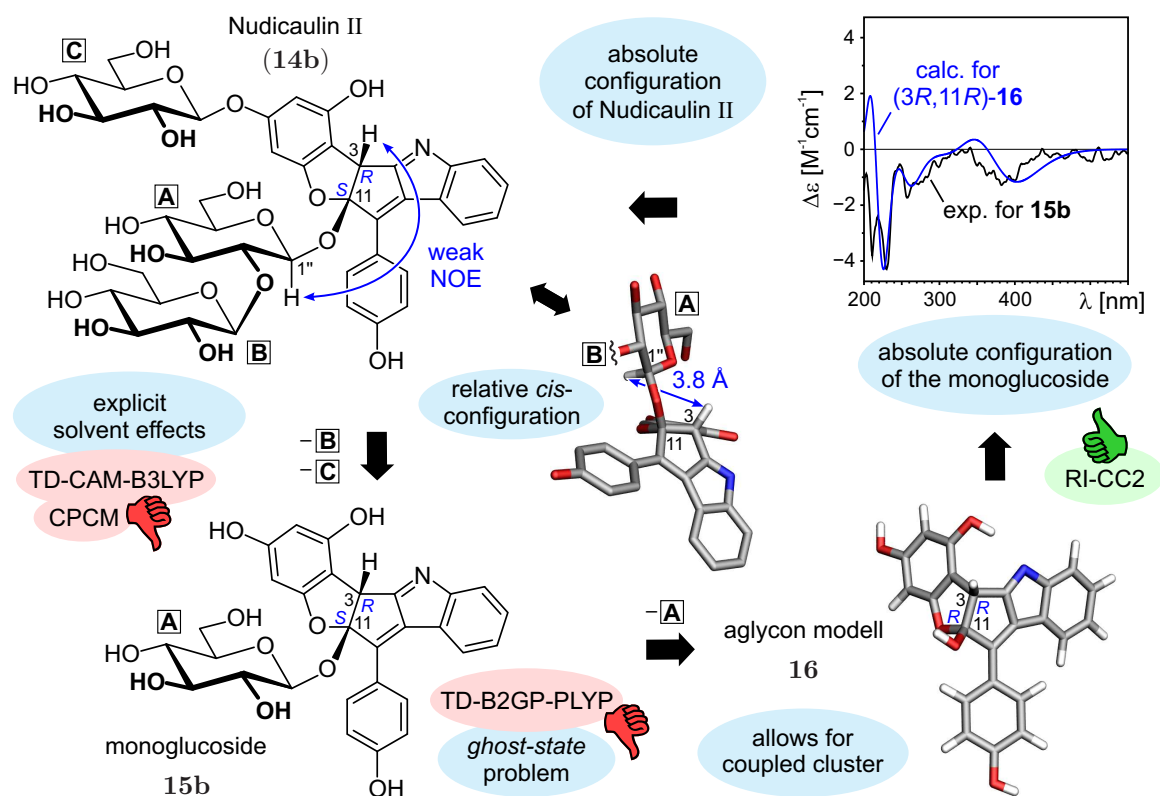
From these it was concluded that none of the TD-DFT approaches was capable to yield reliable ECD curves for all four compounds **9–12**.

The determination of the absolute stereostructures was eventually achieved by comparison of the experimental data with the RI-CC2/SV(P) results. In detail, the investigations led to the revision of the assignments of the enantiomers of plagiocchin E (**9**) and riccardin D (**12**, see Figure). Moreover, the absolute configurations of the enantiomers of plagiocchin F (**10**) and isoriccardin C (**11**) were elucidated. In the consequence of the new findings, the literature-known absolute stereostructure of the twofold *C,C*-coupled bisbibenzyl isoplagiocchin C (**4**) was reinvestigated using RI-CC2 and proven to be correct.

- **Nudicaulins.** The natural products nudicaulins I (**14a**) and II (**14b**) were first mentioned in 1884 and are yellow pigments that occur in the petals of the Iceland poppy *Papaver nudicaule*. The quantum-chemical analysis of the conformational space of the nudicaulins gave, first of all, rise to the revision of the constitution postulated only in 2006, and then led to the elucidation of the relative *cis*-configuration of the revised structures of **14a** and **14b**, which could not be deduced from the NMR data alone.

From the subsequently calculated spectroscopic properties of the nudicaulins it became evident that both, *explicit* solvent effects and the number of the glycopyranosyl substituents had an immense impact on the low-energy UV and CD absorptions. Additionally, wrongly predicted CT excitations within TD-DFT severely hampered the assignment of the absolute configurations of the authentic nudicaulins I (**14a**) and II

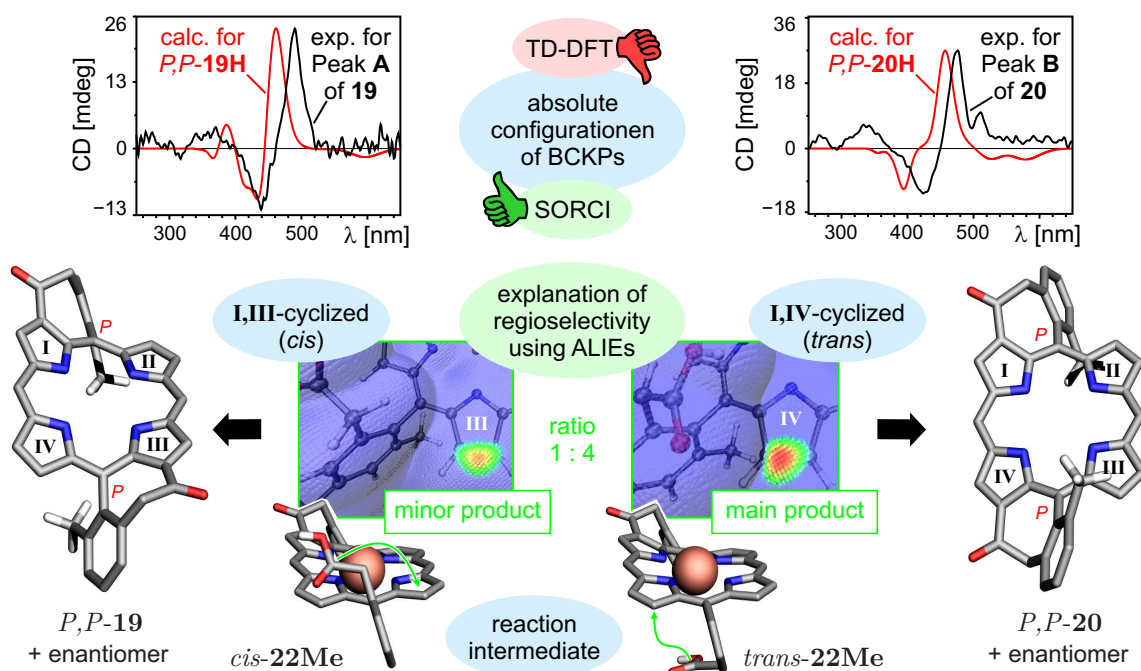
(**14b**), even when using the long-range corrected hybrid functional CAM-B3LYP.



The determination of the absolute stereostructures of these fascinating novel plant pigments was finally achieved – 128 years after their discovery – by a combination of synthetic down-sizing of the structures to their monoglucosidic derivatives I (**15a**) and II (**15b**), and the hence affordable high-level calculations with RI-CC2/def2-SV(P) on the aglycon model **16** (see Figure). The use of the aglycon model was necessary because calculations with TD-B2GP-PLYP on the monoglucoside had revealed that ghost states, which had also been diagnosed before when TD-CAM-B3LYP had been applied to the authentic compounds, still remained problematic. The detailed comparisons of the first five excited states of the monoglucoside with those of the aglycon allowed to establish a correlation between the ghost states and the remaining glycopyranosyl moiety in the molecule.

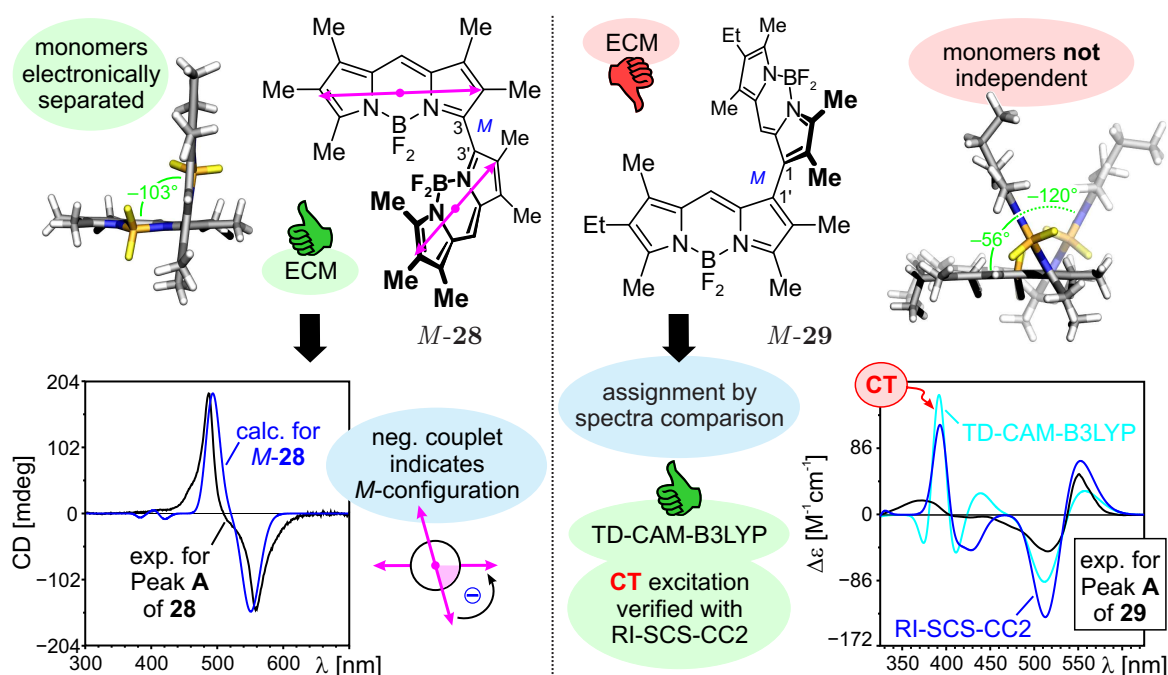
- Cycloketoporphyrins.** In a first step, simplified models of the exo-cyclically bridged axially and helimerically chiral porphyrins **17–20** were generated in which the CD inactive *tert*-butyl residues were substituted either by methyl groups ("methyl model") or by hydrogen atoms ("hydrogen model"). The simulation of the UV and CD spectra with TD-DFT based on the "methyl models" using different functionals led to the conclusion that none of the chosen approaches was capable to yield a consistent set of results. As a consequence, the electronic transitions of **17–20** were predicted for the further minimized "hydrogen models" using of the configuration-interaction method SORCI. This resulted in improved descriptions of the UV and ECD spectra since

significant contributions from double excitations were now included, upon which the determination of the absolute stereostructures of **17–20** became possible. In the Figure below, the comparisons with the experimental curves are shown exemplarily for the *P,P*-configured atropisomers of **19** and **20**. Since a number of 15–20 vertical excitations was needed to reproduce the first two experimental CD bands, which was accompanied by an equally large CAS of (16,12) and (18,13), respectively, and an averaging of the orbitals within the SORCI method, however, for these compounds, an improvement of the quality of the spectra by other methods seems possible.



Beside ECD spectroscopy, the quantum-chemical computation of the *averaged local ionization energies* (ALIE) of the simplified monocyclic reaction intermediates *cis*- and *trans*-**22Me** were able to give an explanation for the experimentally observed, but so far not rationalized, regio-selective formation of *rac*-**19** and *rac*-**20** (see Figure, middle). The exclusive occurrence of the optically active pairs of atropisomers was found to be based on purely kinetic effects. The four possible pyrrole positions prone to undergo the second ring closure possessed significantly different reactivities regarding their nucleophilicity. Not only did the ALIE values explain the formation of the chiral species, but they also correctly predicted the experimental ratio of the minor and major reaction products of approximately 1:4.

- Exciton-Chirality Method.** In the last chapter, the two natural products tryphoquinone A (**23**) and tryphoquinoside A (**24**) as well as the synthetic dimeric boron-dipyrromethene (BODIPY) dyes **28**–**30** were investigated for their chiroptical, and especially, their excitonic properties. Compounds **23**, **24**, and **28** turned out to be classical cases for the exciton-chirality method. Therefore it was possible to directly derive their absolute configurations from the relative orientation of the transition-dipole moments (TDM) of the monomeric moieties, as shown exemplarily for structure **28** in the Figure below (left side).

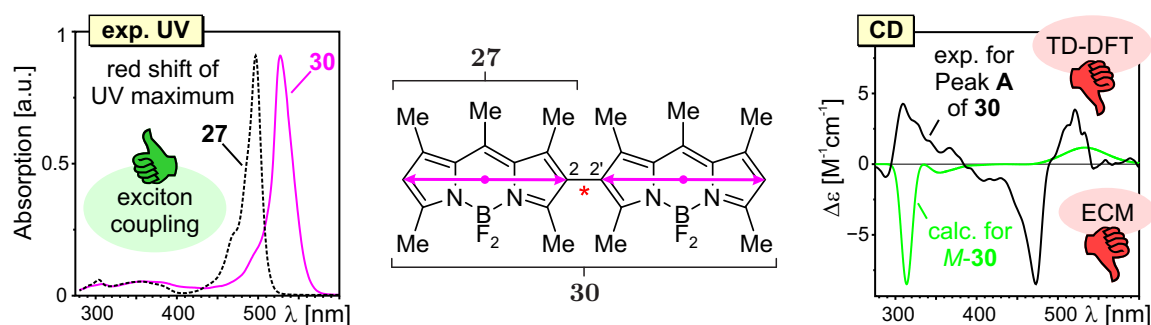


However, the chiroptical properties of the BODIPY dimers **29** and **30** were not so easily interpreted. The tilted *M*-configured BODIPY dimer **29** showed, in contrast to the prediction based on the orientation of the TDM, always a positive CD couplet when calculated with TD-DFT or coupled cluster. In this case the prerequisite of non-interacting chromophoric halves was apparently not fulfilled. The assignment of the atropisomers deduced from TD-CAM-B3LYP was additionally secured by coupled-cluster computations with RI-SCS-CC2 (see Figure, right side).

The 2,2'-coupled BODIPY dimer **30** (see Figure overpage) showed a clear red shift of the experimental UV maximum as compared to the monomer **27**, hinting at an excitonic coupling of the TDM of the monomeric halves. However, due to the linear alignment of the TDM, the absolute configuration could not be derived by means of ECM. Also, the experimentally observed CD effects could not be reproduced by TD-DFT calculations, because of a vibronic coupling of the two possible conformers that significantly complicated the chiroptical properties. At this point, in-depth experimental investigations will be necessary, before more directed theoretical studies



can be carried out.



In a retrospective view on the compounds investigated within this work, it must be stated that for UV and ECD calculations of extended  $\pi$  systems with many energetically nearby excitations the probability to encounter problems related to ghost states and charge-transfer transitions as well as multi-reference behavior, is increased. The first two phenomena can be traced already at the TD-DFT level of theory by a thorough analysis of the theoretical spectroscopic data and can, in some cases, be well described by TD-DFT using specially corrected functionals. By contrast, double excitations are only captured by calculations with suited methods like CI techniques. For the comparison of simulated and experimental curves, the determination of the agreement of two UV or ECD spectra using SpecDis has become an approved method since it offers an additional quantitative criterion for the consistency of the assignment of the absolute configuration.

Considering the methods used here, none of the hybrid TD-DFT approaches was found to yield constantly reliable results within the calculation of spectroscopic properties. The best performances were obtained either with the double-hybrid functional B2PLYP or B2GP-PLYP, provided that the size of the structure and the number of needed excitations did not circumvent their application.

In general, the detailed analysis of the vertical excitations obtained within the TD-DFT framework allowed for a rather good estimation of potential sources of errors, as for example the identification of charge-transfer transitions. For the latter, the combined approach of electron-density difference plots together with the diagnostic values  $C_{\pm}(r)$  and  $D_{\text{CT}}$  proved to be valuable tools. It seems recommendable to integrate these techniques into the standard protocol for the elucidation of absolute stereostructures.



## Literatur und Anmerkungen

- [1] W. Heisenberg; Quantum-Theoretical Re-Interpretation of Kinematic and Mechanical Relations; *Z. Physik* **1925**, *33*, 879–893.
- [2] M. Born, P. Jordan; Zur Quantenmechanik; *Z. Physik* **1925**, *34*, 858–888.
- [3] M. Born, W. Heisenberg, P. Jordan; Zur Quantenmechanik. II; *Z. Physik* **1926**, *35*, 557–615.
- [4] E. Schrödinger; Quantisierung als Eigenwertproblem, I; *Ann. Phys.* **1926**, *384*, 361–376.
- [5] E. Schrödinger; Quantisierung als Eigenwertproblem, II; *Ann. Phys.* **1926**, *384*, 489–527.
- [6] E. Schrödinger; Quantisierung als Eigenwertproblem, III; *Ann. Phys.* **1926**, *385*, 437–490.
- [7] E. Schrödinger; Quantisierung als Eigenwertproblem, IV; *Ann. Phys.* **1926**, *386*, 109–139.
- [8] S. D. Peyerimhoff; The Development of Computational Chemistry in Germany; in *Rev. Comput. Chem.*, Vol. 18 (Hrsg.: K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, **2003**, S. 257–291.
- [9] R. Rojas; Die Architektur der Rechenmaschinen Z1 und Z3 von Konrad Zuse; *Inf. Spekt.* **1996**, *19*, 303–315.
- [10] R. Rojas; Who Invented the Computer? The Debate from the Viewpoint of Computer Architecture; in *Mathematics of Computation 1943-1993: A Half-Century of Computational Mathematics (Proceedings of Symposia in Applied Mathematics)*, Vol. 48 (Hrsg.: W. Gautschi), AMS, Providence, Rhode Island, USA, **1994**, S. 361–366.
- [11] Bild "Werner Heisenberg": [http://de.wikipedia.org/wiki/Werner\\_Heisenberg](http://de.wikipedia.org/wiki/Werner_Heisenberg); Original entstammt der Datenbank des Bundesarchivs, Signatur: Bild 183-R57262, Fotograf: o. Ang., <http://www.bild.bundesarchiv.de>; Seiten aufgerufen 09/2013.
- [12] Bild "Max Born": [http://de.wikipedia.org/wiki/Max\\_Born](http://de.wikipedia.org/wiki/Max_Born); Seite aufgerufen 08/2013.
- [13] Bild "Erwin Schrödinger": [http://de.wikipedia.org/wiki/Erwin\\_Schrödinger](http://de.wikipedia.org/wiki/Erwin_Schrödinger); Seite aufgerufen 08/2013.
- [14] Bild "Konrad Zuse": [http://de.wikipedia.org/wiki/Konrad\\_Zuse](http://de.wikipedia.org/wiki/Konrad_Zuse), Fotograf: W. Hunscher; Seite aufgerufen 03/2014.
- [15] Bild "Nachbau der Zuse Z3 im Deutschen Museum in München" gefunden auf: [http://de.wikipedia.org/wiki/Zuse\\_Z3](http://de.wikipedia.org/wiki/Zuse_Z3); Seite aufgerufen 08/2013.
- [16] W. Kohn; Nobel Lecture: Electronic Structure of Matter – Wave Functions and Density Functionals; *Rev. Mod. Phys.* **1999**, *71*, 1253–1266.

- [17] J. A. Pople; Nobel Lecture: Quantum Chemical Models; *Rev. Mod. Phys.* **1999**, *71*, 1267–1274.
- [18] Pressemitteilung zum Nobelpreis für Chemie **1998**: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1998/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1998/press.html); Seite aufgerufen 08/2013.
- [19] Die Zahlenwerte entstammen Suchläufen zu den jeweiligen Schlagworten in der Web-of-Knowledge-Datenbank, <http://apps.webofknowledge.com/>; Seite aufgerufen 08/2013.
- [20] K. Burke; Perspective on Density Functional Theory; *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 150901/1–10.
- [21] G. Mazur, M. Makowski; Development and Optimization of Computational Chemistry Algorithms; *Comput. Inform.* **2009**, *28*, 115–125.
- [22] M. J. Harvey, G. De Fabritiis; A Survey of Computational Molecular Science Using Graphics Processing Units; *WIREs: Comp. Mol. Sc.* **2012**, *2*, 734–742.
- [23] J. Yang, Y. Wang, Y. Chen; GPU Accelerated Molecular Dynamics Simulation of Thermal Conductivities; *J. Comput. Phys.* **2007**, *221*, 799–804.
- [24] J. A. Anderson, C. D. Lorenz, A. Travesset; General Purpose Molecular Dynamics Simulations Fully Implemented on Graphics Processing Units; *J. Comput. Phys.* **2008**, *227*, 5342–5359.
- [25] M. S. Friedrichs, P. Eastman, V. Vaidyanathan, M. Houston, S. Legrand, A. L. Beberg, D. L. Ensign, C. M. Bruns, V. S. Pande; Accelerating Molecular Dynamic Simulation on Graphics Processing Units; *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 864–872.
- [26] I. S. Ufimtsev, T. J. Martinez; Quantum Chemistry on Graphical Processing Units. 3. Analytical Energy Gradients, Geometry Optimization, and First Principles Molecular Dynamics; *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2619–2628.
- [27] J. E. Stone, D. J. Hardy, I. S. Ufimtsev, K. Schulten; GPU-Accelerated Molecular Modeling Coming of Age; *J. Mol. Graphics Modell.* **2010**, *29*, 116–125.
- [28] W. Thiel; Theoretical Chemistry – Quo Vadis?; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9216–9217; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9382–9384.
- [29] V. S. Batista, S. Grimme, M. Reiher; Editorial: Recent Progress in Theoretical and Computational Chemistry; *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 3043–3044.
- [30] C. J. Cramer; *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*; John Wiley & Sons, Inc., Chichester, West Sussex, England, 2. Aufl., **2004**.
- [31] Pressemitteilung zum Nobelpreis für Chemie **2013**: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2013/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/press.html); Seite aufgerufen 10/2013.
- [32] A. G. Ponomareva, Y. P. Yurenko, R. O. Zhurakivsky, T. van Mourik, D. M. Hovorun; Complete Conformational Space of the Potential HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors d4U and d4C. A Quantum Chemical Study; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 6787–6795.
- [33] J. Li, Y. Wang, B. Jiang, J. Ma, R. Dawes, D. Xie, J. M. Bowman, H. Guo; Communication: A Chemically Accurate Global Potential Energy Surface for the HO + CO → H + CO<sub>2</sub> Reaction; *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 041103/1–4.

- [34] I. Thiel, M. Hapke; Computational Studies and Experimental Results – an Example of Excellent Teamwork in Studying Carbocyclization; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5916–5918; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6030–6032.
- [35] M. García-Melchor, A. A. C. Braga, A. Lledós, G. Ujaque, F. Maseras; Computational Perspective on Pd-Catalyzed C–C Cross-Coupling Reaction Mechanisms; *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626–2634.
- [36] S. Güssregen, H. Matter, G. Hessler, M. Müller, F. Schmidt, T. Clark; 3D-QSAR Based on Quantum-Chemical Molecular Fields: Toward an Improved Description of Halogen Interactions; *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 2441–2453.
- [37] L. Ahmed, B. Rasulev, M. Turabekova, D. Leszczynska, J. Leszczynski; Receptor- and Ligand-Based Study of Fullerene Analogues: Comprehensive Computational Approach Including Quantum-Chemical, QSAR and Molecular Docking Simulations; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5798–5808.
- [38] K. N. Houk, P. H.-Y. Cheong; Computational Prediction of Small-Molecule Catalysts; *Nature* **2008**, *455*, 309–313.
- [39] R. Law, O. Barker, J. Barker, T. Hestekamp, R. Godemann, O. Andersen, T. Fryatt, S. Courtney, D. Hallett, M. Whittaker; The Multiple Roles of Computational Chemistry in Fragment-Based Drug Design; *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2009**, *23*, 459–473.
- [40] A. Hernández-Santoyo, A. Y. Tenorio-Barajas, V. Altuzar, H. Vivanco-Cid, C. Mendoza-Barrera; Protein-Protein and Protein-Ligand Docking; in *Protein Engineering - Technology and Application* (Hrsg.: T. Ogawa), InTech, Ebook: <http://dx.doi.org/10.5772/56376>, **2013**, 63–81; Seite aufgerufen 08/2013.
- [41] L. Serrano-Andrés, M. Merchán; Quantum Chemistry of the Excited State: 2005 Overview; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2005**, *729*, 99–108.
- [42] L. González, D. Escudero, L. Serrano-Andrés; Progress and Challenges in the Calculation of Electronic Excited States; *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 28–51.
- [43] C. König, J. Neugebauer; Quantum Chemical Description of Absorption Properties and Excited-State Processes in Photosynthetic Systems; *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 386–425.
- [44] T. A. Rokob, M. Srnec, L. Rulisek; Theoretical Calculations of Physico-Chemical and Spectroscopic Properties of Bioinorganic Systems: Current Limits and Perspectives; *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5754–5768.
- [45] G. Bifulco, R. Riccio, G. E. Martin, A. V. Buevich, R. T. Williamson; Quantum Chemical Calculations of  $^1J_{cc}$  Coupling Constants for the Stereochemical Determination of Organic Compounds; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 654–657.
- [46] B. S. Dyson, J. W. Burton, T.-i. Sohn, B. Kim, H. Bae, D. Kim; Total Synthesis and Structure Confirmation of Elatenyne: Success of Computational Methods for NMR Prediction with Highly Flexible Diastereomers; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11781–11790.

- [47] Folgende Bilder entstammen der Datenbank Wikipedia.org und sind unter diesen Links zu finden: (a) "Alanine peptide", [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Molecular\\_Modeling.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Molecular_Modeling.png); (b) "Isosurface around Zirconocene molecule", [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Isosurface\\_on\\_molecule.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Isosurface_on_molecule.jpg); (c) "Fullerene Nanogears", [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fullerene\\_Nanogears\\_-\\_GPN-2000-001535.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fullerene_Nanogears_-_GPN-2000-001535.jpg), Urheber: NASA Ames Research Center; (d) "Docking", <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Docking.jpg>; Seiten aufgerufen 08/2013.
- [48] M. G. Chini, R. Riccio, G. Bifulco; DFT/NMR Integrated Approach: A Valid Support to the Total Synthesis of Chiral Molecules; *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 962–968.
- [49] M. G. Chini, C. R. Jones, A. Zampella, M. V. D'Auria, B. Renga, S. Fiorucci, C. P. Butts, G. Bifulco; Quantitative NMR-Derived Interproton Distances Combined with Quantum Mechanical Calculations of  $^{13}\text{C}$  Chemical Shifts in the Stereochemical Determination of Conicasterol F, a Nuclear Receptor Ligand from *Theonella Swinhoei*; *J. Org. Chem.* **2011**, *77*, 1489–1496.
- [50] D. J. Tantillo; Walking in the Woods with Quantum Chemistry - Applications of Quantum Chemical Calculations in Natural Products Research; *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1079–1086.
- [51] M. Elyashberg, K. Blinov, S. Molodtsov, A. J. Williams; Structure Revision of Asperjinone Using Computer-Assisted Structure Elucidation Methods; *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 113–116.
- [52] M. W. Lodewyk, C. Soldi, P. B. Jones, M. M. Olmstead, J. Rita, J. T. Shaw, D. J. Tantillo; The Correct Structure of Aquatolide – Experimental Validation of a Theoretically-Predicted Structural Revision; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18550–18553.
- [53] S. D. Rychnovsky; Predicting NMR Spectra by Computational Methods: Structure Revision of Hexacyclinol; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2895–2898.
- [54] C. Della Monica, A. Randazzo, G. Bifulco, P. Cimino, M. Aquino, I. Izzo, F. De Riccardis, L. Gomez-Paloma; Structural Revision of Halipeptins: Synthesis of the Thiazoline Unit and Isolation of Halipeptin C; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5707–5710.
- [55] *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 2: Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules* (Hrsg.: N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, **2012**.
- [56] P. J. Stephens, F. J. Devlin, J.-J. Pan; The Determination of the Absolute Configurations of Chiral Molecules Using Vibrational Circular Dichroism (VCD) Spectroscopy; *Chirality* **2008**, *20*, 643–663.
- [57] T. D. Crawford; Ab Initio Calculation of Molecular Chiroptical Properties; *Theor. Chem. Acc.* **2006**, *115*, 227–245.
- [58] S. G. Allenmark; Chiroptical Methods in the Stereochemical Analysis of Natural Products; *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 145–155.

- [59] G. Bringmann, D. C. G. Götz, T. Bruhn; The Online Stereochemical Analysis of Chiral Compounds by HPLC-ECD Coupling in Combination with Quantum-Chemical Calculations; in *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 2* (Hrsg.: N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, **2012**, S. 355–386.
- [60] G. Bringmann, T. Bruhn, K. Maksimenka, Y. Hemberger; The Assignment of Absolute Stereostructures through Quantum Chemical Circular Dichroism Calculations; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2717–2727.
- [61] G. Bringmann, T. A. M. Gulder, M. Reichert, T. Gulder; The Online Assignment of the Absolute Configuration of Natural Products: HPLC-CD in Combination with Quantum Chemical CD Calculations; *Chirality* **2008**, *20*, 628–642.
- [62] G. Bringmann, S. Busemann; The Quantum Chemical Calculation of CD Spectra: The Absolute Configuration of Chiral Compounds from Natural or Synthetic Origin; in *Natural Product Analysis: Chromatography, Spectroscopy, Biological Testing* (Hrsg.: P. Schreier, M. Herderich, H.-U. Humpf, W. Schwab), Vieweg, Wiesbaden, **1998**, S. 195–211.
- [63] L. D. Barron; *Molecular Light Scattering and Optical Activity*; Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2. Aufl., **2004**, S. 1–10.
- [64] P. Laur; The First Decades after the Discovery of CD and ORD by Aimé Cotton in 1895; in *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 2* (Hrsg.: N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, **2012**, S. 3–35.
- [65] H. D. Flack; Louis Pasteur's Discovery of Molecular Chirality and Spontaneous Resolution in 1848, Together with a Complete Review of His Crystallographic and Chemical Work; *Acta Cryst. Sect. A* **2009**, *65*, 371–389.
- [66] J. Weyer; A Hundred Years of Stereochemistry – The Principal Development Phases in Retrospect; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 591–598; *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 604–611.
- [67] L. D. Barron; Chemistry: Compliments from Lord Kelvin; *Nature* **2007**, *446*, 505–506.
- [68] R. Bentley; Chiral: A Confusing Etymology; *Chirality* **2010**, *22*, 1–2.
- [69] J. H. Van't Hoff; *Die Lagerung der Atome Im Raume (nach der Broschüre "La Chimie Dans L'espace" des Verfassers, deutsch bearbeitet von F. Herrmann)*; Vieweg, Braunschweig, 1. Aufl., **1877**, S. 48.
- [70] Bild "Tetraëder modellen van Van't Hoff": [https://www.knaw.nl/nl/prijzen/subsidies/Vant\\_Hoff\\_Fonds/wie-was-jacobus-henricus-van-t-hoff/levensbericht-van-t-hoff-1](https://www.knaw.nl/nl/prijzen/subsidies/Vant_Hoff_Fonds/wie-was-jacobus-henricus-van-t-hoff/levensbericht-van-t-hoff-1); Seite aufgerufen 09/2013.
- [71] W. Kuhn; Das Problem der Absoluten Konfiguration Optisch Aktiver Stoffe; *Naturwiss.* **1938**, *26*, 289–296.
- [72] M. Born; The Natural Optical Activity of Liquids and Gases; *Phys. Z.* **1915**, *16*, 251–258.
- [73] L. Rosenfeld; Quantenmechanische Theorie der Natürlichen Optischen Aktivität von Flüssigkeiten und Gasen; *Z. Physik* **1929**, *52*, 161–174.

- [74] G. H. Wagnière; On the Interaction of Light with Molecules: Pathways to the Theoretical Interpretation of Chiroptical Phenomena; in *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 1* (Hrsg.: N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, **2012**, S. 3–34.
- [75] W. Kuhn; Quantitative Verhältnisse und Beziehungen Bei der Natürlichen Optischen Aktivität; *Z. Phys. Chem.* **1929**, *B4*, 14–36.
- [76] J. G. Kirkwood; On the Theory of Optical Rotatory Power; *J. Chem. Phys.* **1937**, *5*, 479–491.
- [77] N. Harada, K. Nakanishi, N. Berova; Electronic CD Exciton Chirality Method: Principles and Applications; in *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 2* (Hrsg.: N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, **2012**, S. 115–166.
- [78] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel; Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Compounds by Means of X-Rays; *Nature* **1951**, *168*, 271–272.
- [79] W. A. Hendrickson; Evolution of Diffraction Methods for Solving Crystal Structures; *Acta Cryst. Sect. A* **2013**, *69*, 51–59.
- [80] C. Djerassi; *Optical Rotatory Dispersion: Applications to Organic Chemistry*; McGraw-Hill, Inc., New York, **1960**.
- [81] R. R. Gould, R. Hoffmann; Direct Calculation of Optical Rotatory Strengths; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1813–1818.
- [82] W. Hug, G. Wagnière; Molecular Orbital Calculations of Rotational Strengths: A Study of Skewed Diketones; *Theor. Chim. Acta* **1970**, *18*, 57–66.
- [83] F. S. Richardson, D. D. Shillady, J. E. Bloor; Optical Activity of Alkyl-Substituted Cyclopentanones. Intermediate Neglect of Differential Overlap Molecular Orbital Model; *J. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 2466–2479.
- [84] F. S. Richardson, R. Strickland, D. D. Shillady; Optical Activity of Simple Cyclic Amides. INDO [Intermediate Neglect of Differential Overlap] Molecular Orbital Model; *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 248–255.
- [85] P. L. Polavarapu; Protocols for the Analysis of Theoretical Optical Rotations; *Chirality* **2006**, *18*, 348–356.
- [86] T. D. Crawford, M. C. Tam, M. L. Abrams; The Current State of *Ab Initio* Calculations of Optical Rotation and Electronic Circular Dichroism Spectra; *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 12057–12068.
- [87] G. Magyarfalvi, G. Tarczay, E. Vass; Vibrational Circular Dichroism; *WIREs: Comp. Mol. Sc.* **2011**, *1*, 403–425.
- [88] L. D. Barron, A. D. Buckingham; Vibrational Optical Activity; *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *492*, 199–213.
- [89] Y. He, W. Bo, R. K. Dukor, L. A. Nafie; Determination of Absolute Configuration of Chiral Molecules Using Vibrational Optical Activity: A Review; *Appl. Spectrosc.* **2011**, *65*, 699–723.



- [90] K. H. Hopmann, K. Ruud, M. Pecul, A. Kudelski, M. Dračinský, P. Bouř; Explicit Versus Implicit Solvent Modeling of Raman Optical Activity Spectra; *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 4128–4137.
- [91] I. Warnke, F. Furche; Circular Dichroism: Electronic; *WIREs: Comp. Mol. Sc.* **2012**, *2*, 150–166.
- [92] M. Born, E. Wolf; *Principles of Optics: Electromagnetic Theory of Propagation, Interference and Diffraction of Light*; Cambridge University Press, Cambridge, UK, 7. Aufl., **1999**, S. 24–31.
- [93] N. Kobayashi, A. Muranaka, J. Mack; Theory of Optical Spectroscopy; in *Circular Dichroism and Magnetic Circular Dichroism Spectroscopy for Organic Chemists*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2012**, S. 1–41.
- [94] L. Goerigk, H. Kruse, S. Grimme; Theoretical Electronic Circular Dichroism Spectroscopy of Large Organic and Supramolecular Systems; in *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 1* (Hrsg.: N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, **2012**, S. 643–673.
- [95] N. Berova, L. Di Bari, G. Pescitelli; Application of Electronic Circular Dichroism in Configurational and Conformational Analysis of Organic Compounds; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914–931.
- [96] G. Snatzke; Semiempirical Rules in Circular Dichroism of Natural Products; *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 769–785.
- [97] H. E. Smith; Chiroptical Properties of the Benzene Chromophore. A Method for the Determination of the Absolute Configurations of Benzene Compounds by Application of the Benzene Sector and Benzene Chirality Rules; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1709–1740.
- [98] M. Kwit, P. Skowronek, J. Gawronski, J. Frelek, M. Woznica, A. Butkiewicz; Some Inherently Chiral Chromophores – Empirical Rules and Quantum Chemical Calculations; in *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 2* (Hrsg.: N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, **2012**, S. 39–72.
- [99] N. A. Macleod, P. Butz, J. P. Simons, G. H. Grant, C. M. Baker, G. E. Tranter; Structure, Electronic Circular Dichroism and Raman Optical Activity in the Gas Phase and in Solution: A Computational and Experimental Investigation; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 1432–1440.
- [100] G. Pescitelli, L. Di Bari, A. M. Caporusso, P. Salvadori; The Prediction of the Circular Dichroism of the Benzene Chromophore: TDDFT Calculations and Sector Rules; *Chirality* **2008**, *20*, 393–399.
- [101] W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne, C. Djerassi; Structure and the Optical Rotatory Dispersion of Saturated Ketones; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4013–4018.
- [102] N. Berova; Koji Nakanishi's Enchanting Journey in the World of Chirality; *Chirality* **1997**, *9*, 395–406.

- [103] N. Harada, M. Ohashi, K. Nakanishi; The Benzoate Sector Rule, a Method for Determining the Absolute Configurations of Cyclic Secondary Alcohols; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7349–7351.
- [104] N. Harada, K. Nakanishi; Optical Rotatory Power of the Benzoate Group; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7351–7352.
- [105] N. Harada, K. Nakanishi; Determining the Chiralities of Optically Active Glycols; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3989–3991.
- [106] M. Koreeda, N. Harada, K. Nakanishi; Interaction between Non-Adjacent Benzoate Groups: An Extension of the Dibenzoate Chirality Rule; *J. Chem. Soc. D: Chem. Comm.* **1969**, 548–549.
- [107] N. Harada, K. Nakanishi; Exciton Chirality Method and Its Application to Configurational and Conformational Studies of Natural Products; *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 257–263.
- [108] N. Harada, S.-M. L. Chen, K. Nakanishi; Quantitative Definition of Exciton Chirality and the Distant Effect in the Exciton Chirality Method; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5345–5352.
- [109] G. Pescitelli, L. Di Bari, N. Berova; Conformational Aspects in the Studies of Organic Compounds by Electronic Circular Dichroism; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4603–4625.
- [110] T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Bringmann; SpecDis: Quantifying the Comparison of Calculated and Experimental Electronic Circular Dichroism Spectra; *Chirality* **2013**, *25*, 243–249.
- [111] J. Autschbach; Computing Chiroptical Properties with First-Principles Theoretical Methods: Background and Illustrative Examples; *Chirality* **2009**, *21*, E116–E152.
- [112] S. Grimme; Accurate Description of Van der Waals Complexes by Density Functional Theory Including Empirical Corrections; *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1463–1473.
- [113] S. Grimme; Semiempirical GGA-Type Density Functional Constructed with a Long-Range Dispersion Correction; *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799.
- [114] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg; A Consistent and Accurate *Ab Initio* Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu; *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104/1–19.
- [115] S. Grimme; Density Functional Theory with London Dispersion Corrections; *WIRES: Comp. Mol. Sc.* **2011**, *1*, 211–228.
- [116] J. Klimeš, A. Michaelides; Perspective: Advances and Challenges in Treating Van der Waals Dispersion Forces in Density Functional Theory; *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 120901/1–12.
- [117] S. Grimme, M. Steinmetz; Effects of London Dispersion Correction in Density Functional Theory on the Structures of Organic Molecules in the Gas Phase; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 16031–16042.
- [118] C. Møller, M. S. Plesset; Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems; *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618–622.

- [119] S. Grimme; Improved Second-Order Møller-Plesset Perturbation Theory by Separate Scaling of Parallel- and Antiparallel-Spin Pair Correlation Energies; *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 9095–9102.
- [120] D. Cremer; Møller-Plesset Perturbation Theory: From Small Molecule Methods to Methods for Thousands of Atoms; *WIREs: Comp. Mol. Sc.* **2011**, *1*, 509–530.
- [121] R. A. Bachorz, F. A. Bischoff, S. Hofener, W. Klopper, P. Ottiger, R. Leist, J. A. Frey, S. Leutwyler; Scope and Limitations of the SCS-MP2 Method for Stacking and Hydrogen Bonding Interactions; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2758–2766.
- [122] A. D. Becke; Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior; *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
- [123] J. Perdew; Density-Functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas; *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822–8824.
- [124] J. Perdew; Erratum: Density-Functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas; *Phys. Rev. B* **1986**, *34*, 7406.
- [125] A. D. Becke; Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [126] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr; Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density; *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [127] S. Grimme; Semiempirical Hybrid Density Functional with Perturbative Second-Order Correlation; *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 034108/1–16.
- [128] T. Schwabe, S. Grimme; Theoretical Thermodynamics for Large Molecules: Walking the Thin Line between Accuracy and Computational Cost; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 569–579.
- [129] F. Jensen; *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd, Chichester, West Sussex, England, 2. Aufl., **2007**.
- [130] M. C. Zerner; Semiempirical Molecular Orbital Methods; in *Reviews in Computational Chemistry, Vol. 2* (Hrsg.: K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd), VCH, New York, Weinheim, Cambridge, **1991**, S. 313–365.
- [131] K. I. Ramachandran, G. Deepa, N. Mamboori; *Computational Chemistry and Molecular Modeling - Principles and Applications*; Springer, Berlin & Heidelberg, **2008**.
- [132] C. D. Sherrill, H. F. Schaefer III; The Configuration Interaction Method: Advances in Highly Correlated Approaches; in *Adv. Quantum Chem.* (Hrsg.: J. R. S. M. C. Z. Per-Olov Löwdin, B. Erkki), Academic Press, **1999**, S. 143–269.
- [133] T. D. Crawford; High-Accuracy Quantum Chemistry and Chiroptical Properties; in *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 1* (Hrsg.: N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, **2012**, S. 675–697.
- [134] B. Levy, G. Berthier; Generalized Brillouin Theorem for Multiconfigurational SCF Theories; *Int. J. Quantum Chem.* **1968**, *2*, 307–319.

- [135] S. Grimme, M. Waletzke; A Combination of Kohn-Sham Density Functional Theory and Multi-Reference Configuration Interaction Methods; *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 5645–5655.
- [136] L. Serrano-Andrés, J. Serrano-Pérez; Calculation of Excited States: Molecular Photophysics and Photochemistry on Display; in *Handbook of Computational Chemistry* (Hrsg.: J. Leszczynski), Springer Science+Business Media B.V., Dordrecht, Niederlande, **2012**, S. 483–560.
- [137] A. B. J. Parusel, S. Grimme; DFT/MRCI Calculations on the Excited States of Porphyrin, Hydroporphyrins, Tetrazaporphyrins and Metalloporphyrins; *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 225–232.
- [138] S. Perun, J. Tatchen, C. M. Marian; Singlet and Triplet Excited States and Intersystem Crossing in Free-Base Porphyrin: TDDFT and DFT/MRCI Study; *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 282–292.
- [139] M. Palumbo, C. Hogan, F. Sottile, P. Bagalá, A. Rubio; *Ab Initio* Electronic and Optical Spectra of Free-Base Porphyrins: The Role of Electronic Correlation; *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, 084102/1–7.
- [140] K. Kowalski, R. M. Olson, S. Krishnamoorthy, V. Tipparaju, E. Aprà; Role of Many-Body Effects in Describing Low-Lying Excited States of  $\pi$ -Conjugated Chromophores: High-Level Equation-of-Motion Coupled-Cluster Studies of Fused Porphyrin Systems; *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 2200–2208.
- [141] F. Neese; A Spectroscopy Oriented Configuration Interaction Procedure; *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 9428–9443.
- [142] J. Miralles, O. Castell, R. Caballol, J.-P. Malrieu; Specific CI Calculation of Energy Differences: Transition Energies and Bond Energies; *Chem. Phys.* **1993**, *172*, 33–43.
- [143] R. J. Bartlett, M. Musial; Coupled-Cluster Theory in Quantum Chemistry; *Rev. Mod. Phys.* **2007**, *79*, 291–352.
- [144] I. Purvis, George D., R. J. Bartlett; A Full Coupled-Cluster Singles and Doubles Model: The Inclusion of Disconnected Triples; *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 1910–1918.
- [145] O. Christiansen, H. Koch, P. Jørgensen; The Second-Order Approximate Coupled Cluster Singles and Doubles Model CC2; *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *243*, 409–418.
- [146] R. J. Bartlett; Coupled-Cluster Approach to Molecular Structure and Spectra: A Step toward Predictive Quantum Chemistry; *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 1697–708.
- [147] C. Riplinger, B. Sandhoefer, A. Hansen, F. Neese; Natural Triple Excitations in Local Coupled Cluster Calculations with Pair Natural Orbitals; *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 134101/1–13.
- [148] C. Hättig, F. Weigend; CC2 Excitation Energy Calculations on Large Molecules Using the Resolution of the Identity Approximation; *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 5154–5161.
- [149] A. Hellweg, S. A. Grun, C. Hattig; Benchmarking the Performance of Spin-Component Scaled CC2 in Ground and Electronically Excited States; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 4119–4127.

- [150] K. Sneskov, O. Christiansen; Excited State Coupled Cluster Methods; *WIREs: Comp. Mol. Sc.* **2012**, *2*, 566–584.
- [151] P. Hohenberg, W. Kohn; Inhomogeneous Electron Gas; *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–B871.
- [152] M. E. Casida; Time-Dependent Density-Functional Theory for Molecules and Molecular Solids; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2009**, *914*, 3–18.
- [153] W. Koch, M. C. Holthausen; *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2. Aufl., **2001**.
- [154] W. Kohn, L. J. Sham; Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects; *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138.
- [155] J. P. Perdew, K. Schmidt; Jacob's Ladder of Density Functional Approximations for the Exchange-Correlation Energy; *AIP Conf. Proc.* **2001**, *577*, 1–20.
- [156] M. Casida, M. Huix-Rotllant; Progress in Time-Dependent Density-Functional Theory; *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2012**, *63*, 287–323.
- [157] T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy; A New Hybrid Exchange-Correlation Functional Using the Coulomb-Attenuating Method (CAM-B3LYP); *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51–57.
- [158] M. J. G. Peach, T. Helgaker, P. Salek, T. W. Keal, O. B. Lutnaes, D. J. Tozer, N. C. Handy; Assessment of a Coulomb-Attenuated Exchange-Correlation Energy Functional; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 558–562.
- [159] D. Jacquemin, E. A. Perpète, G. E. Scuseria, I. Ciofini, C. Adamo; TD-DFT Performance for the Visible Absorption Spectra of Organic Dyes: Conventional versus Long-Range Hybrids; *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 123–135.
- [160] D. Jacquemin, V. Wathelet, E. A. Perpète, C. Adamo; Extensive TD-DFT Benchmark: Singlet-Excited States of Organic Molecules; *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2420–2435.
- [161] L. Goerigk, S. Grimme; A Thorough Benchmark of Density Functional Methods for General Main Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 6670–6688.
- [162] D. Jacquemin, B. Mennucci, C. Adamo; Excited-State Calculations with TD-DFT: From Benchmarks to Simulations in Complex Environments; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 16987–16998.
- [163] S. S. Leang, F. Zahariev, M. S. Gordon; Benchmarking the Performance of Time-Dependent Density Functional Methods; *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 104101/1–12.
- [164] A. Charaf-Eddin, A. Planchat, B. Mennucci, C. Adamo, D. Jacquemin; Choosing a Functional for Computing Absorption and Fluorescence Band Shapes with TD-DFT; *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 2749–2760.
- [165] A. D. Laurent, D. Jacquemin; TD-DFT Benchmarks: A Review; *Int. J. Quantum Chem.* **2013**, *113*, 2019–2039.
- [166] S. Grimme, F. Neese; Double-Hybrid Density Functional Theory for Excited Electronic States of Molecules; *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 154116/1–18.

- [167] D. Bousquet, E. Brémond, J. C. Sancho-García, I. Ciofini, C. Adamo; Is There Still Room for Parameter Free Double Hybrids? Performances of PBE0-DH and B2PLYP over Extended Benchmark Sets; *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3444–3452.
- [168] A. J. Cohen, P. Mori-Sánchez, W. Yang; Insights into Current Limitations of Density Functional Theory; *Science* **2008**, *321*, 792–794.
- [169] E. Runge, E. K. U. Gross; Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems; *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52*, 997.
- [170] A. Dreuw, M. Head-Gordon; Single-Reference *Ab Initio* Methods for the Calculation of Excited States of Large Molecules; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4009–4037.
- [171] M. E. Casida; Time-Dependent Density Functional Response Theory for Molecules; in *Recent Advances in Density Functional Methods, Part 1* (Hrsg.: D. P. Chong), World Scientific, Singapore, **1995**, S. 155–192.
- [172] F. Neese; Prediction of Molecular Properties and Molecular Spectroscopy with Density Functional Theory: From Fundamental Theory to Exchange-Coupling; *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 526–563.
- [173] M. A. L. Marques, E. K. U. Gross; Time-Dependent Density Functional Theory; *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2004**, *55*, 427–455.
- [174] F. Furche, R. Ahlrichs, C. Wachsmann, E. Weber, A. Sobanski, F. Vögtle, S. Grimme; Circular Dichroism of Helicenes Investigated by Time-Dependent Density Functional Theory; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1717–1724.
- [175] C. Adamo, D. Jacquemin; The Calculations of Excited-State Properties with Time-Dependent Density Functional Theory; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 845–856.
- [176] C. Adamo, V. Barone; Toward Reliable Density Functional Methods without Adjustable Parameters: The PBE0 Model; *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158–6170.
- [177] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof; Generalized Gradient Approximation Made Simple; *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–3868.
- [178] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof; Errata: Generalized Gradient Approximation Made Simple [Phys. Rev. Lett. 77, 3865 (1996)]; *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 1396–1396.
- [179] A. D. Becke; A New Mixing of Hartree-Fock and Local-Density-Functional Theories; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372–1377.
- [180] A. Karton, A. Tarnopolsky, J.-F. Lamère, G. C. Schatz, J. M. L. Martin; Highly Accurate First-Principles Benchmark Data Sets for the Parametrization and Validation of Density Functional and Other Approximate Methods. Derivation of a Robust, Generally Applicable, Double-Hybrid Functional for Thermochemistry and Thermochemical Kinetics; *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 12868–12886.
- [181] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi; Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of *Ab Initio* Molecular Potentials for the Prediction of Solvent Effects; *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117–129.
- [182] R. Cimraglia, S. Miertus, J. Tomasi; On the *Ab Initio* Evaluation of the Solvent Shift of Electronic Absorption Spectra; *Chem. Phys. Lett.* **1981**, *80*, 286–290.

- [183] A. Fortunelli, J. Tomasi; The Implementation of Density Functional Theory within the Polarizable Continuum Model for Solvation; *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *231*, 34–39.
- [184] B. Mennucci; Polarizable Continuum Model; *WIREs: Comp. Mol. Sc.* **2012**, *2*, 386–404.
- [185] V. Barone, M. Cossi; Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model; *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995–2001.
- [186] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone; Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model; *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 669–681.
- [187] A. Klamt, G. Schüürmann; COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and Its Gradient; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 799–805.
- [188] A. Klamt; The COSMO and COSMO-Rs Solvation Models; *WIREs: Comp. Mol. Sc.* **2011**, *1*, 699–709.
- [189] N. Lindow, D. Baum, S. Prohaska, H.-C. Hege; Accelerated Visualization of Dynamic Molecular Surfaces; *Comput. Graph. Forum* **2010**, *29*, 943–952.
- [190] Gaussian 03, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- [191] Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas,

- J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.
- [192] TURBOMOLE, Version 6.2, R. Ahlrichs, M. K. Armbruster, R. A. Bachorz, M. Bär, H.-P. Baron, R. Bauernschmitt, F. A. Bischoff, S. Böcker, N. Crawford, P. Deglmann, F. Della Sala, M. Diedenhofen, M. Ehrig, K. Eichkorn, S. Elliott, F. Furche, A. Glöß, F. Haase, M. Häser, C. Hättig, A. Hellweg, S. Höfener, H. Horn, C. Huber, U. Huniar, M. Kattaneck, W. Klopper, A. Köhn, C. Kölmel, M. Kollwitz, K. May, P. Nava, C. Ochsenfeld, H. Öhm, M. Pabst, H. Patzelt, D. Rappoport, O. Rubner, A. Schäfer, U. Schneider, M. Sierka, D. P. Tew, O. Treutler, B. Unterreiner, M. von Arnim, F. Weigend, P. Weis, H. Weiss, N. Winter, TURBOMOLE GmbH, Karlsruhe, Germany, **2010**.
- [193] TURBOMOLE, Version 6.5, R. Ahlrichs, M. K. Armbruster, R. A. Bachorz, M. Bär, H.-P. Baron, R. Bauernschmitt, F. A. B. S. Böcker, N. Crawford, P. Deglmann, F. D. Sala, M. Diedenhofen, M. Ehrig, K. Eichkorn, S. Elliott, D. Friese, F. Furche, A. Glöß, F. Haase, M. Häser, C. Hättig, A. Hellweg, S. Höfener, H. Horn, C. Huber, U. Huniar, M. Kattanneck, W. Klopper, A. Köhn, C. Kölmel, M. Kollwitz, K. May, P. Nava, C. Ochsenfeld, H. Öhm, M. Pabst, H. Patzelt, D. Rappoport, O. Rubner, A. Schäfer, U. Schneider, M. Sierka, D. P. Tew, O. Treutler, B. Unterreiner, M. v. Arnim, F. Weigend, P. Weis, H. Weiss, N. Winter, TURBOMOLE GmbH, Karlsruhe, Germany, **2013**.
- [194] F. Neese; The ORCA Program System; *WIRES: Comp. Mol. Sc.* **2012**, *2*, 73–78.
- [195] ORCA, Version 2.6.35, F. Neese, U. Becker, D. Ganyushin, S. Kossmann, T. Petrenko, C. Riplinger, F. Wennmohs, M. Reiher, A. Wolf, B. Hess, A. Klamt, M. Diedenhofen, A. StAmant, R. Ahlrichs, F. Weinhold, Universität Bonn, Bonn, Germany, **2008**.
- [196] ORCA, Version 2.9.1, F. Neese, U. Becker, D. Ganyushin, A. Hansen, D. Liakos, R. Izsak, C. Kollmar, S. Kossmann, T. Petrenko, C. Reimann, M. Roemelt, C. Riplinger, B. Sandhoefer, I. Schapiro, K. Sivalingam, B. Wezislá, F. Wennmohs, S. Grimme, E. Valeev, A. Klamt, M. Diedenhofen, F. Weinhold, Max Planck Institute for Bioinorganic Chemistry, Mühlheim a. d. Ruhr, Germany, **2012**.
- [197] Discovery Studio Visualizer, Version 3.5, A. Basu, A. Stevens, A. Maynard, A. Kulkarni, A. Goupil, C. Burgess, C. Koelmel, D. Studebaker, D. Berard, D. Zhang, D. Chen, E. Hurd, E. Rasmussen, F. Hernandez-Guzman, H. Kemmish, H. Huang, H.-O. Bertrand, J. Tsai, J. Li, J. Barlinge, J. Shaulsky, J. Lear, J. Sutter, J. Schnurr, J. Koska, K. Nadassy, K. Butenhof, K. Neal, L. Yan, L. Fisher, M. GR, M. Fasnacht, M. Hahn, M. Harvey, P. Flook, R. Seshadri, S. Smith, T. Ehlers, T. Luu, T. Yeh, T. Helvey, V. Chavarha, V. Spassov, Y.-S. Chen, Accelrys Software Inc., <http://accelrys.com/products/discovery-studio/visualization-download.php>, **2005-2012**.
- [198] Chemcraft, Version 1.7 für Windows, G. A. Zhurko, D. A. Zhurko, <http://www.chemcraftprog.com>, **2012**.
- [199] POV-Ray<sup>TM</sup>, Version 3.6.2 für Windows, C. Cason, T. Froehlich, N. Kopp, R. Parker, Persistence of Vision Pty. Ltd., Williamstown, Victoria, Australia, **2005**.
- [200] SpecDis, Version 1.60, T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Bringmann, Universität Würzburg, Würzburg, Germany, **2012**.



- [201] Das Programm ist zum Download frei verfügbar unter: <http://www-organik.chemie.uni-wuerzburg.de/lehrestuehlearbeitskreise/bringmann/specdis/>.
- [202] Gnuplot - an Interactive Plotting Program, Version 4.22 Für Windows, H.-B. Bröker, J. Campbell, R. Cunningham, D. Denholm, G. Elber, R. Fearick, C. Grammes, L. Hart, L. Hecking, T. Koenig, D. Kotz, E. Kubaitis, R. Lang, T. Lecomte, A. Lehmann, A. Mai, E. A. Merritt, P. Mikulík, C. Steger, T. Tkacik, J. V. d. Woude, A. Woo, J. R. V. Zandt, J. Zellner, Thomas Williams & Colin Kelley, <http://www.gnuplot.info/>, **2004-2007**.
- [203] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople; Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules; *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.
- [204] P. C. Hariharan, J. A. Pople; Influence of Polarization Functions on MO Hydrogenation Energies; *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.
- [205] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople; Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions; *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- [206] M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley; Self-Consistent Molecular Orbital Methods 25. Supplementary Functions for Gaussian Basis Sets; *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265–3269.
- [207] A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs; Fully Optimized Contracted Gaussian Basis Sets for Atoms Lithium to Krypton; *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577.
- [208] A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs; Fully Optimized Contracted Gaussian Basis Sets of Triple Zeta Valence Quality for Atoms Li to Kr; *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829–5835.
- [209] F. Weigend, R. Ahlrichs; Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.
- [210] Y. Shao, L. F. Molnar, Y. Jung, J. Kussmann, C. Ochsenfeld, S. T. Brown, A. T. B. Gilbert, L. V. Slipchenko, S. V. Levchenko, D. P. O'Neill, R. A. DiStasio Jr, R. C. Lochan, T. Wang, G. J. O. Beran, N. A. Besley, J. M. Herbert, C. Yeh Lin, T. Van Voorhis, S. Hung Chien, A. Sodt, R. P. Steele, V. A. Rassolov, P. E. Maslen, P. P. Korambath, R. D. Adamson, B. Austin, J. Baker, E. F. C. Byrd, H. Dachsel, R. J. Doerksen, A. Dreuw, B. D. Dunietz, A. D. Dutoi, T. R. Furlani, S. R. Gwaltney, A. Heyden, S. Hirata, C.-P. Hsu, G. Kedziora, R. Z. Khalliulin, P. Klunzinger, A. M. Lee, M. S. Lee, W. Liang, I. Lotan, N. Nair, B. Peters, E. I. Proynov, P. A. Pieniazek, Y. Min Rhee, J. Ritchie, E. Rosta, C. David Sherrill, A. C. Simmonett, J. E. Subotnik, H. Lee Woodcock Iii, W. Zhang, A. T. Bell, A. K. Chakraborty, D. M. Chipman, F. J. Keil, A. Warshel, W. J. Hehre, H. F. Schaefer Iii, J. Kong, A. I. Krylov, P. M. W. Gill, M. Head-Gordon; Advances in Methods and Algorithms in a Modern Quantum Chemistry Program Package; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 3172–3191.
- [211] F. Neese, F. Wennmohs, A. Hansen, U. Becker; Efficient, Approximate and Parallel Hartree-Fock and Hybrid DFT Calculations. A 'Chain-of-Spheres' Algorithm for the Hartree-Fock Exchange; *Chem. Phys.* **2009**, *356*, 98–109.

- [212] R. Izsák, F. Neese; An Overlap Fitted Chain of Spheres Exchange Method; *J. Chem. Phys.* **2011**, *135*, 144105/1–11.
- [213] R. Izsák, F. Neese, W. Klopper; Robust Fitting Techniques in the Chain of Spheres Approximation to the Fock Exchange: The Role of the Complementary Space; *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 094111/1–10.
- [214] S. Kossmann, F. Neese; Efficient Structure Optimization with Second-Order Many-Body Perturbation Theory: The RIJCOSX-MP2 Method; *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 2325–2338.
- [215] T. Petrenko, S. Kossmann, F. Neese; Efficient Time-Dependent Density Functional Theory Approximations for Hybrid Density Functionals: Analytical Gradients and Parallelization; *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*, 054116/1–14.
- [216] S. Hirata, M. Head-Gordon; Time-Dependent Density Functional Theory within the Tamm-Dancoff Approximation; *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *314*, 291–299.
- [217] S. Grimme; A Simplified Tamm-Dancoff Density Functional Approach for the Electronic Excitation Spectra of Very Large Molecules; *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*, 244104/1–14.
- [218] Unter: <http://www.delphi-treff.de/> können umfassende Informationen und Tutorials zur Programmiersprache Delphi gefunden werden; Seite aufgerufen 07/2012.
- [219] Unter: <http://www.freepascal.org/> und <http://www.lazarus.freepascal.org/> finden sich Informationen zur Programmiersprache und der Entwicklungsumgebung Lazarus; Seite aufgerufen 02/2013.
- [220] P. J. Stephens, N. Harada; ECD Cotton Effect Approximated by the Gaussian Curve and Other Methods; *Chirality* **2010**, *22*, 229–233.
- [221] R. De Gelder, R. Wehrens, J. A. Hageman; A Generalized Expression for the Similarity of Spectra: Application to Powder Diffraction Pattern Classification; *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 273–289.
- [222] T. Kuppens, W. Langenaeker, J. P. Tollenaere, P. Bultinck; Determination of the Stereochemistry of 3-Hydroxymethyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]-pyridine by Vibrational Circular Dichroism and the Effect of DFT Integration Grids; *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 542–553.
- [223] T. Kuppens, K. Vandyck, J. Van der Eycken, W. Herrebout, B. J. van der Veken, P. Bultinck; Determination of the Absolute Configuration of Three *as*-Hydrindacene Compounds by Vibrational Circular Dichroism; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9103–9114.
- [224] T. Kuppens; Development of Methodology to Assign Absolute Configurations Using Vibrational Circular Dichroism; Dissertation, Ghent University, Ghent, Belgium, **2006**.
- [225] T. Kuppens, K. Vandyck, J. van der Eycken, W. Herrebout, B. van der Veken, P. Bultinck; A DFT Conformational Analysis and VCD Study on Methyl Tetrahydrofuran-2-Carboxylate; *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spec.* **2007**, *67*, 402–411.

- [226] E. Debie, E. De Gussem, R. K. Dukor, W. Herrebout, L. A. Nafie, P. Bultinck; A Confidence Level Algorithm for the Determination of Absolute Configuration Using Vibrational Circular Dichroism or Raman Optical Activity; *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 1542–1549.
- [227] E. D. Gussem, P. Bultinck, M. Feledziak, J. Marchand-Brynaert, C. V. Stevens, W. Herrebout; Vibrational Circular Dichroism *versus* Optical Rotation Dispersion and Electronic Circular Dichroism for Diastereomers: The Stereochemistry of 3-(1'-Hydroxyethyl)-1-(3'-Phenylpropanoyl)-Azetidin-2-one; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 8562–8571.
- [228] R. Martin, O. Sterner, M. A. Alvarez, E. De Clercq, J. E. Bailey, W. Minas; Collinone, a New Recombinant Angular Polyketide Antibiotic Made by an Engineered *Streptomyces* Strain; *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 239–249.
- [229] M. Brasholz, S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reißig; Rubromycins: Structurally Intriguing, Biologically Valuable, Synthetically Challenging Antitumour Antibiotics; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3801–3814.
- [230] A. Li, J. Piel; A Gene Cluster from a Marine *Streptomyces* Encoding the Biosynthesis of the Aromatic Spiroketal Polyketide Griseorhodin A; *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 1017–1026.
- [231] G. Lackner, A. Schenk, Z. Xu, K. Reinhardt, Z. S. Yunt, J. Piel, C. Hertweck; Biosynthesis of Pentangular Polyphenols: Deductions from the Benastatin and Griseorhodin Pathways; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9306–9312.
- [232] Z. Yunt, K. Reinhardt, A. Li, M. Engeser, H.-M. Dahse, M. Gütschow, T. Bruhn, G. Bringmann, J. Piel; Cleavage of Four Carbon-Carbon Bonds During Biosynthesis of the Griseorhodin a Spiroketal Pharmacophore; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2297–2305.
- [233] Z. S. Yunt; Chemical Investigation of *Streptomyces albus* Heterologous Expression Strains and the Biosynthesis of the Aromatic Polyketide Griseorhodin A; Dissertation, Universität Bonn, Bonn, **2012**.
- [234] M. Knauer; Aufklärung der Konstitution und Konfiguration von Sekundärmetaboliten und Syntheseprodukten Mittels NMR, MS, HPLC, CD und ORD sowie Beiträge zur Totalsynthese Bioaktiver Axial Chiraler Naturstoffe; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2011**.
- [235] Z. Yunts HPLC-Analysen an achiraler Phase von Precollinon (**1**) und Collinon (**2**) ergaben, dass in beiden Fällen jeweils nur eines der zwei möglichen Enantiomerenpaare (*cis* oder *trans*) vorlag. Da beide Verbindungen optisch aktiv waren, wie u. a. aus den von M. Knauer aufgenommenen Offline-CD-Spektren hervorging, war anzunehmen, dass es sich bei **1** und **2** mindestens um scalemische Mischungen, sehr wahrscheinlich aber um einzelne Stereoisomere handelte. Siehe Lit. [233, 234].
- [236] P. L. Polavarapu; Why Is It Important to Simultaneously Use More Than One Chiroptical Spectroscopic Method for Determining the Structures of Chiral Molecules?; *Chirality* **2008**, *20*, 664–672.
- [237] H. Landolt, O. Schönrock, P. Lindner, F. Schütt, L. Berndt, T. Posner, J. H. Long; *The Optical Rotating Power of Organic Substances and Its Practical Applications*; Easton, Pa., Chemical Pub. Co., 2. Aufl., **1902**.

- [238] P. L. Polavarapu; Optical Rotation: Recent Advances in Determining the Absolute Configuration; *Chirality* **2002**, *14*, 768–781.
- [239] P. L. Polavarapu; *Ab Initio* Molecular Optical Rotations and Absolute Configurations; *Mol. Phys.* **1997**, *91*, 551–554.
- [240] J. H. Brewster; A Useful Model of Optical Activity. I. Open Chain Compounds; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5475–5483.
- [241] J. Applequist; On the Polarizability Theory of Optical Rotation; *J. Chem. Phys.* **1973**, *58*, 4251–4259.
- [242] P. L. Polavarapu, C. Zhao; A Comparison of *Ab Initio* Optical Rotations Obtained with Static and Dynamic Methods; *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *296*, 105–110.
- [243] E. Giorgio, C. Minichino, R. G. Viglione, R. Zanasi, C. Rosini; Assignment of the Molecular Absolute Configuration through the *Ab Initio* Hartree-Fock Calculation of the Optical Rotation: Can the Circular Dichroism Data Help in Reducing Basis Set Requirements?; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5186–5192.
- [244] K. Yabana, G. F. Bertsch; Application of the Time-Dependent Local Density Approximation to Optical Activity; *Phys. Rev. A* **1999**, *60*, 1271–1279.
- [245] J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, F. J. Devlin, P. J. Stephens; Hartree-Fock and Density Functional Theory *Ab Initio* Calculation of Optical Rotation Using GIAOs: Basis Set Dependence; *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 1039–1046.
- [246] P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch; Calculation of Optical Rotation Using Density Functional Theory; *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 5356–5371.
- [247] S. Grimme; Calculation of Frequency Dependent Optical Rotation Using Density Functional Response Theory; *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *339*, 380–388.
- [248] J. Autschbach, S. Patchkovskii, T. Ziegler, S. J. A. van Gisbergen, E. J. Baerends; Chiroptical Properties from Time-Dependent Density Functional Theory. II. Optical Rotations of Small to Medium Sized Organic Molecules; *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 581–592.
- [249] K. Ruud, T. Helgaker; Optical Rotation Studied by Density-Functional and Coupled-Cluster Methods; *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *352*, 533–539.
- [250] P. J. Stephens, D. M. McCann, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch; Determination of Absolute Configurations of Chiral Molecules Using *Ab Initio* Time-Dependent Density Functional Theory Calculations of Optical Rotation: How Reliable Are Absolute Configurations Obtained for Molecules with Small Rotations?; *Chirality* **2005**, *17*, S52–S64.
- [251] K. Ruud, P. J. Stephens, F. J. Devlin, P. R. Taylor, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch; Coupled-Cluster Calculations of Optical Rotation; *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *373*, 606–614.
- [252] T. B. Pedersen, H. Koch, L. Boman, A. M. J. Sánchez de Merás; Origin Invariant Calculation of Optical Rotation without Recourse to London Orbitals; *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 319–326.
- [253] M. C. Tam, N. J. Russ, T. D. Crawford; Coupled Cluster Calculations of Optical Rotatory Dispersion of (*S*)-Methyloxirane; *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 3550–3557.

- [254] P. L. Polavarapu; Kramers-Kronig Transformation for Optical Rotatory Dispersion Studies; *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7013–7023.
- [255] M. Rudolph, J. Autschbach; Fast Generation of Nonresonant and Resonant Optical Rotatory Dispersion Curves with the Help of Circular Dichroism Calculations and Kramers-Kronig Transformations; *Chirality* **2008**, *20*, 995–1008.
- [256] P. L. Polavarapu, A. G. Petrovic, P. Zhang; Kramers-Kronig Transformation of Experimental Electronic Circular Dichroism: Application to the Analysis of Optical Rotatory Dispersion in Dimethyl-L-Tartrate; *Chirality* **2006**, *18*, 723–732.
- [257] M. Krykunov, M. D. Kundrat, J. Autschbach; Calculation of Circular Dichroism Spectra from Optical Rotatory Dispersion, and *vice versa*, as Complementary Tools for Theoretical Studies of Optical Activity Using Time-Dependent Density Functional Theory; *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194110/1–13.
- [258] T. Helgaker, P. Jorgensen; An Electronic Hamiltonian for Origin Independent Calculations of Magnetic Properties; *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 2595–2601.
- [259] P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, O. Bortolini, P. Besse; Determination of Absolute Configuration Using *Ab Initio* Calculation of Optical Rotation; *Chirality* **2003**, *15*, S57–S64.
- [260] E. Giorgio, R. G. Viglione, R. Zanasi, C. Rosini; *Ab Initio* Calculation of Optical Rotatory Dispersion (ORD) Curves: A Simple and Reliable Approach to the Assignment of the Molecular Absolute Configuration; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12968–12976.
- [261] J. Autschbach, L. Jensen, G. C. Schatz, Y. C. E. Tse, M. Krykunov; Time-Dependent Density Functional Calculations of Optical Rotatory Dispersion Including Resonance Wavelengths as a Potentially Useful Tool for Determining Absolute Configurations of Chiral Molecules; *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 2461–2473.
- [262] K. Burke, J. Werschnik, E. K. U. Gross; Time-Dependent Density Functional Theory: Past, Present, and Future; *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 062206/1–9.
- [263] S. Grimme, M. Parac; Substantial Errors from Time-Dependent Density Functional Theory for the Calculation of Excited States of Large  $\pi$ -Systems; *Chem-PhysChem* **2003**, *4*, 292–295.
- [264] M. J. G. Peach, P. Benfield, T. Helgaker, D. J. Tozer; Excitation Energies in Density Functional Theory: An Evaluation and a Diagnostic Test; *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 044118/1–8.
- [265] M. Dierksen, S. Grimme; The Vibronic Structure of Electronic Absorption Spectra of Large Molecules: A Time-Dependent Density Functional Study on the Influence of "Exact" Hartree-Fock Exchange; *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 10225–10237.
- [266] L. Goerigk, S. Grimme; Calculation of Electronic Circular Dichroism Spectra with Time-Dependent Double-Hybrid Density Functional Theory; *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 767–776.
- [267] L. Goerigk, J. Moellmann, S. Grimme; Computation of Accurate Excitation Energies for Large Organic Molecules with Double-Hybrid Density Functionals; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 4611–4620.

- [268] D. J. Tozer; Relationship between Long-Range Charge-Transfer Excitation Energy Error and Integer Discontinuity in Kohn-Sham Theory; *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12697–12699.
- [269] A. Dreuw, J. L. Weisman, M. Head-Gordon; Long-Range Charge-Transfer Excited States in Time-Dependent Density Functional Theory Require Non-Local Exchange; *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 2943–2946.
- [270] A. Dreuw, M. Head-Gordon; Failure of Time-Dependent Density Functional Theory for Long-Range Charge-Transfer Excited States: The Zincbacteriochlorin-Bacteriochlorin and Bacteriochlorophyll-Spheroidene Complexes; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4007–4016.
- [271] M. E. Casida, C. Jamorski, K. C. Casida, D. R. Salahub; Molecular Excitation Energies to High-Lying Bound States from Time-Dependent Density-Functional Response Theory: Characterization and Correction of the Time-Dependent Local Density Approximation Ionization Threshold; *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 4439–4449.
- [272] H. Iikura, T. Tsuneda, T. Yanai, K. Hirao; A Long-Range Correction Scheme for Generalized-Gradient-Approximation Exchange Functionals; *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 3540–3544.
- [273] J. Toulouse, F. Colonna, A. Savin; Long-Range–Short-Range Separation of the Electron-Electron Interaction in Density-Functional Theory; *Phys. Rev. A* **2004**, *70*, 062505/1–16.
- [274] Y. Tawada, T. Tsuneda, S. Yanagisawa, T. Yanai, K. Hirao; A Long-Range-Corrected Time-Dependent Density Functional Theory; *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 8425–8433.
- [275] O. A. Vydrov, G. E. Scuseria; Assessment of a Long-Range Corrected Hybrid Functional; *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 234109/1–9.
- [276] M. A. Rohrdanz, K. M. Martins, J. M. Herbert; A Long-Range-Corrected Density Functional That Performs Well for Both Ground-State Properties and Time-Dependent Density Functional Theory Excitation Energies, Including Charge-Transfer Excited States; *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 054112/1–8.
- [277] M. J. G. Peach, D. J. Tozer; Illustration of a TDDFT Spatial Overlap Diagnostic by Basis Function Exponent Scaling; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2009**, *914*, 110–114.
- [278] M. J. G. Peach, C. R. L. Sueur, K. Ruud, M. Guillaume, D. J. Tozer; TDDFT Diagnostic Testing and Functional Assessment for Triazene Chromophores; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 4465–4470.
- [279] M. J. G. Peach, D. J. Tozer; Overcoming Low Orbital Overlap and Triplet Instability Problems in TDDFT; *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 9783–9789.
- [280] T. Le Bahers, C. Adamo, I. Ciofini; A Qualitative Index of Spatial Extent in Charge-Transfer Excitations; *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 2498–2506.
- [281] D. Jacquemin, T. L. Bahers, C. Adamo, I. Ciofini; What Is the "Best" Atomic Charge Model to Describe through-Space Charge-Transfer Excitations?; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 5383–5388.

- [282] Das Programm ist zum Download frei verfügbar unter: [http://www.enscp.fr/labos/LECA/Research/site\\_msc/telechargement.html](http://www.enscp.fr/labos/LECA/Research/site_msc/telechargement.html).
- [283] N. Maitra; Double Excitations within Time-Dependent Density Functional Theory Linear Response; *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 5932–5937.
- [284] P. Elliott, S. Goldson, C. Canahui, N. T. Maitra; Perspectives on Double-Excitations in TDDFT; *Chem. Phys.* **2011**, *391*, 110–119.
- [285] J. M. Glime; Uses; in *Bryophyte Ecology, Vol. 5* (Hrsg.: Michigan Technological University and the International Association of Bryologists), Ebook: <http://www.bryocol.mtu.edu/>, **2007**, 1–12; Seite aufgerufen 12/2012.
- [286] Y. Asakawa, A. Ludwiczuk, F. Nagashima; Phytochemical and Biological Studies of Bryophytes; *Phytochemistry* **2013**, *91*, 52–80.
- [287] Bild "*Tortula muralis*", gefunden auf: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tortula\\_muralis\\_4.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tortula_muralis_4.jpg); Seite aufgerufen 12/2012.
- [288] J. F. Gaffard; Bild "*Marchantia polymorpha*" gefunden auf: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Marchantia.jpg>; Seite aufgerufen 12/2012.
- [289] Bild "*Anthoceros agrestis*", gefunden auf: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anthoceros\\_agrestis\\_060910e.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anthoceros_agrestis_060910e.jpg); Seite aufgerufen 12/2012.
- [290] H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher; Bryophytes, a Source of Biologically Active, Naturally Occurring Material?; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 130–147; *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 134–151.
- [291] Y. Asakawa; Recent Advances in Phytochemistry of Bryophytes-Acetogenins, Terpenoids and Bis(Bibenzyl)s from Selected Japanese, Taiwanese, New Zealand, Argentinean and European Liverworts; *Phytochemistry* **2001**, *56*, 297–312.
- [292] Y. Asakawa; Biologically Active Compounds from Bryophytes; *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 557–580.
- [293] Y. Asakawa, M. Toyota, R. Matsuda, K. Takikawa, T. Takemoto; Distribution of Novel Cyclic Bisbibenzyls in *Marchantia* and *Riccardia* Species; *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1413–1415.
- [294] M. Tori, M. Toyota, L. J. Harrison, K. Takikawa, Y. Asakawa; Total Assignment of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Spectra of Marchantins Isolated from Liverworts and Its Application to Structure Determination of Two New Macrocyclic Bis(Bibenzyls) from *Plagiochasma intermedium* and *Riccardia multifida*; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4735–4738.
- [295] Y. Asakawa, M. Tori, K. Takikawa, H. G. Krishnamurty, S. K. Kar; Cyclic Bis(Bibenzyls) and Related Compounds from the Liverworts *Marchantia polymorpha* and *Marchantia palmata*; *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1811–1816.
- [296] T. Hashimoto, M. Tori, Y. Asakawa, Y. Fukazawa; Plagiochins A, B, C, and D, New Type of Macrocyclic Bis(Bibenzyls) Having a Biphenyl Linkage between the Ortho Positions to the Benzyl Methylens, from the Liverwort Subspecies; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6295–6298.
- [297] Y. Asakawa, M. Tori, T. Masuya, J.-P. Frahm; Ent-Sesquiterpenoids and Cyclic Bis(Bibenzyls) from the German Liverwort *Marchantia polymorpha*; *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1577–1584.

- [298] G. M. Keserü, M. Nográdi; The Chemistry of Macrocyclic Bis(Bibenzyls); *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 69–75.
- [299] IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, <http://goldbook.iupac.org/C01504.html>; Seite aufgerufen 02/2013.
- [300] C. J. Brown, A. C. Farthing; Preparation and Structure of Di-*p*-Xylylene; *Nature* **1951**, *164*, 915–916.
- [301] D. J. Cram, H. Steinberg; Macro Rings. I. Preparation and Spectra of the Paracyclophanes; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5691–5704.
- [302] T. Gulder, P. S. Baran; Strained Cyclophane Natural Products: Macrocyclization at Its Limits; *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 899–934.
- [303] G. I. Gonzalez, J. Zhu; A Unified Strategy toward the Synthesis of Acerogenin-Type Macrocycles: Total Syntheses of Acerogenins A, B, C, and L and Aceroside IV; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 914–924.
- [304] D. J. Cram, J. M. Cram; Cyclophane Chemistry: Bent and Battered Benzene Rings; *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 204–213.
- [305] G. M. Keserü, M. Nográdi; Biosynthesis and Molecular Strain. A Computational Study on the Conformation of Cyclic Bis(Bibenzyl) Constituents of Liverwort Species; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1573–1576.
- [306] B. H. Hong, J. Y. Lee, S. J. Cho, S. Yun, K. S. Kim; Theoretical Study of the Conformations and Strain Energies of [*n,n*]Metaparacyclophanes: Indication of Stable Edge-to-Face and Displaced Face-to-Face Conformers for *n*=4; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5661–5665.
- [307] A. R. Bogdan, S. V. Jerome, K. N. Houk, K. James; Strained Cyclophane Macrocycles: Impact of Progressive Ring Size Reduction on Synthesis and Structure; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 2127–2138.
- [308] T. Ide, S. Sakamoto, D. Takeuchi, K. Osakada, S. Machida; Strained and Unstrained Macrocycles Composed of Carbazole and Butadiyne Units: Electronic State and Optical Properties; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4837–4841.
- [309] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning; Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563.
- [310] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning; Atroposelective Total Synthesis of Axially Chiral Biaryl Natural Products; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639.
- [311] M. Kajtar-Peredy, G. M. Keserü, M. Nográdi; Determination of the Preferred Conformation of a Macrocyclic Bis(Bibenzyl) by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Molecular Mechanics Calculations; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 563–566.
- [312] G. M. Keserü, I. Kolossváry, M. Nográdi; Molecular Asymmetry of Macrocyclic Bis(Bibenzyl)s, Natural Products from Liverwort Species; *J. Mol. Struct.* **1995**, *356*, 143–148.
- [313] T. Hashimoto, H. Irita, S. Takaoka, M. Tanaka, Y. Asakawa; New Chlorinated Cyclic Bis(bibenzyls) from the Liverworts *Herbertus sakuraii* and *Mastigophora diclados*; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3153–3159.



- [314] G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Reichert, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher; Stereochemistry of Isoplagiochin C, A Macrocyclic Bisbibenzyl from Liverworts; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9283–9290.
- [315] A. Speicher, M. Groh, J. Zapp, A. Schaumlöffel, M. Knauer, G. Bringmann; A Synthesis-Driven Structure Revision of "Plagiochin E", a Highly Bioactive Bisbibenzyl; *Synlett* **2009**, 1852–1858.
- [316] C. Niu, J.-B. Qu, H.-X. Lou; Antifungal Bis[Bibenzyls] from the Chinese Liverwort *Marchantia polymorpha* L.; *Chem. Biodiversity* **2006**, *3*, 34–40.
- [317] M. Groh; Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs und Synthese Biologisch Aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin-/Riccardin-Typs; Dissertation, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, **2010**.
- [318] J. Qu, C. Xie, H. Guo, W. Yu, H. Lou; Antifungal Dibenzofuran Bis(Bibenzyl)s from the Liverwort *Asterella angusta*; *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1767–1774.
- [319] Y.-Q. Shi, X.-J. Qu, Y.-X. Liao, C.-F. Xie, Y.-N. Cheng, S. Li, H.-X. Lou; Reversal Effect of a Macrocyclic Bisbibenzyl Plagiochin E on Multidrug Resistance in Adriamycin-Resistant K562/A02 Cells; *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *584*, 66–71.
- [320] X.-Z. Wu, A.-X. Cheng, L.-M. Sun, H.-X. Lou; Effect of Plagiochin E, an Antifungal Macrocyclic Bis(Bibenzyl), on Cell Wall Chitin Synthesis in *Candida albicans*; *Acta Pharmacol. Sin.* **2008**, *29*, 1478–1485.
- [321] J. Xing, B. Lv, C. Xie, J. Qu, H. Lou; Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Assay for the Quantitation of Plagiochin E and Its Main Metabolite Plagiochin E Glucuronides in Rat Plasma; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *47*, 949–953.
- [322] L.-N. Wang, C.-F. Xie, X.-S. Zhu, P.-H. Fan, H.-X. Lou; Determination of Atropisomeric Configurations of Macrocyclic Bisbibenzyls by HPLC-CD/UV and Quantum Chemical Calculations; *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2011**, *13*, 312–318.
- [323] A. Schaumlöffel, M. Groh, M. Knauer, A. Speicher, G. Bringmann; Configurational Assignment of Cyclic Bisbibenzyls by HPLC-CD and Quantum-Chemical CD Calculations; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6878–6887.
- [324] S. Grimme; On the Importance of Electron Correlation Effects for the  $\pi$ - $\pi$  Interactions in Cyclophanes; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3423–3429.
- [325] T. van Mourik, R. J. Gdanitz; A Critical Note on Density Functional Theory Studies on Rare-Gas Dimers; *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 9620–9623.
- [326] M. J. Allen, D. J. Tozer; Helium Dimer Dispersion Forces and Correlation Potentials in Density Functional Theory; *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 11113–11120.
- [327] M. Pabst, A. Kohn; Excited States of [3.3](4,4')Biphenylophane: The Role of Charge-Transfer Excitations in Dimers with  $\pi$ - $\pi$ -Interaction; *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 1639–1649.
- [328] A. D. Quartarolo, N. Russo; A Computational Study (TDDFT and RICC2) of the Electronic Spectra of Pyranoanthocyanins in the Gas Phase and Solution; *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 1073–1081.

- [329] A. Wakai, H. Fukasawa, C. Yang, T. Mori, Y. Inoue; Theoretical and Experimental Investigations of Circular Dichroism and Absolute Configuration Determination of Chiral Anthracene Photodimers; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4990–4997.
- [330] L. Goerigk, S. Grimme; Assessment of TD-DFT Methods and of Various Spin Scaled CIS(D) and CC2 Versions for the Treatment of Low-Lying Valence Excitations of Large Organic Dyes; *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 184103/1–9.
- [331] W. Liu, V. Settels, P. H. P. Harbach, A. Dreuw, R. F. Fink, B. Engels; Assessment of TD-DFT- and TD-HF-Based Approaches for the Prediction of Exciton Coupling Parameters, Potential Energy Curves, and Electronic Characters of Electronically Excited Aggregates; *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1971–1981.
- [332] M. Reichert; Quantenchemische Berechnungen des Circular-Dichroismus' zur Strukturaufklärung Chiraler Natur- Und Wirkstoffe; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2007**.
- [333] D. Hager; Gerichtete Deracemisierung von Isoplagiochin C: Stereochemische Fokussierung durch Chiralitäts-Transfer 'Achse→Achse→Achse'; Diplomarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2008**.
- [334] A. Weiss; Über einen Eigenthümlichen Gelösten Gelben Farbstoff in der Blüthe Einiger Papaver-Arten; *S.B. Akad. Wiss. Wien* **1884**, *90*, 109–110.
- [335] R. Willstätter, F. Weil; Untersuchungen über die Anthocyane XVIII. Über die Mohnfarbstoffe. I.; *Ann. Phys. Lpz.* **1916**, *412*, 231–251.
- [336] J. R. Price, R. Robinson, R. Scott-Moncrieff; 311. The Yellow Pigment of *Papaver nudicaule*. Part I; *J. Chem. Soc.* **1939**, 1465–1468.
- [337] R. Sir Robinson; Nobel Lecture: Some Polycyclic Natural Products, **1947**, [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1947/robinson-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1947/robinson-lecture.html); Seite aufgerufen 11/2012.
- [338] J. B. Harborne; Plant Polyphenols XV: Flavonols as Yellow Flower Pigments; *Phytochemistry* **1965**, *4*, 647–657.
- [339] D. Monniaux; Bild [1] "*Papaver nudicaule*" von: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papaver\\_nudicaule\\_dsc00890\\_cropped.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papaver_nudicaule_dsc00890_cropped.jpg); Seite aufgerufen 11/2012.
- [340] A. Osterloh; Bild [2] "*Papaver nudicaule* – Colours" gefunden auf: [http://de.hortipedia.com/wiki/Datei:Papaver\\_nudicaule\\_colours\\_photo\\_file\\_495KB.jpg](http://de.hortipedia.com/wiki/Datei:Papaver_nudicaule_colours_photo_file_495KB.jpg); Seite aufgerufen 11/2012.
- [341] A. Osterloh; Bild [3] "*Papaver nudicaule* – Close-up" von: [http://commons.hortipedia.com/wiki/File:Papaver\\_nudicaule\\_close-up\\_photo\\_file\\_PDB\\_80KB.jpg](http://commons.hortipedia.com/wiki/File:Papaver_nudicaule_close-up_photo_file_PDB_80KB.jpg); Seite aufgerufen 11/2012.
- [342] A. Osterloh; Bild [4] "*Papaver nudicaule* – Close-up" von: [http://de.hortipedia.com/wiki/Datei:Papaver\\_nudicaule\\_close-up\\_photo\\_file\\_517KB.jpg](http://de.hortipedia.com/wiki/Datei:Papaver_nudicaule_close-up_photo_file_517KB.jpg); Seite aufgerufen 11/2012.
- [343] W. Schliemann, B. Schneider, V. Wray, J. Schmidt, M. Nimtz, A. Porzel, H. Böhm; Flavonols and an Indole Alkaloid Skeleton Bearing Identical Acylated Glycosidic Groups from Yellow Petals of *Papaver nudicaule*; *Phytochemistry* **2006**, *67*, 191–201.

- [344] J. Bredt; Über Sterische Hinderung in Brückenringen (Bredtsche Regel) und über die *meso-trans*-Stellung in Kondensierten Ringsystemen des Hexamethylens; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *437*, 1–13.
- [345] G. L. Buchanan; Bredt's Rule; *Chem. Soc. Rev.* **1974**, *3*, 41–63.
- [346] E. C. Tatsis, A. Schaumlöffel, A. C. Warskulat, G. Massiot, B. Schneider, G. Bringmann; Nudicaulins, Yellow Flower Pigments of *Papaver nudicaule*: Revised Constitution and Assignment of Absolute Configuration; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 156–159.
- [347] CAST: A New Program for Conformational Search and Global Optimization, C. Grebner, J. Becker, D. Weber, B. Engels, Universität Würzburg, Würzburg, Germany, **2012**.
- [348] C. Grebner, J. Becker, S. Stepanenko, B. Engels; Efficiency of Tabu-Search-Based Conformational Search Algorithms; *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 2245–2253.
- [349] S. Stepanenko, B. Engels; Tabu Search Based Strategies for Conformational Search; *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 11699–11705.
- [350] S. Stepanenko, B. Engels; New Tabu Search Based Global Optimization Methods Outline of Algorithms and Study of Efficiency; *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 768–780.
- [351] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, J. Tirado-Rives; Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11225–11236.
- [352] M. Miljković; Conformational Analysis of Monosaccharides; in *Carbohydrates*, Kap. 2, Springer, New York, **2009**, S. 27–56.
- [353] C. J. Cramer, D. G. Truhlar; Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2161–2200.
- [354] A. Klamt; Conductor-Like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Phenomena; *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 2224–2235.
- [355] F. Eckert; Prediction of Solubility with COSMO-RS; in *Development and Applications in Solubility* (Hrsg.: T. M. Letcher), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2007**, S. 188–200.
- [356] M. Orozco, F. J. Luque; Theoretical Methods for the Description of the Solvent Effect in Biomolecular Systems; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4187–4226.
- [357] J. Tomasi; Thirty Years of Continuum Solvation Chemistry: A Review, and Prospects for the near Future; *Theor. Chem. Acc.* **2004**, *112*, 184–203.
- [358] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi; Quantum Mechanical Continuum Solvation Models; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3094.
- [359] M. S. Lee, F. R. Salsbury, M. A. Olson; An Efficient Hybrid Explicit/Implicit Solvent Method for Biomolecular Simulations; *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1967–1978.

- [360] F. M. V. Leavens, C. D. M. Churchill, S. Wang, S. D. Wetmore; Evaluating How Discrete Water Molecules Affect Protein-DNA  $\pi-\pi$  and  $\pi^+-\pi$  Stacking and T-Shaped Interactions: The Case of Histidine-Adenine Dimers; *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 10990–11003.
- [361] J. Ireta; Microsolvation Effect on the Twist of  $\beta$ -sheets; *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 2630–2637.
- [362] W. Lee, S. R. Luckner, C. Kisker, P. J. Tonge, B. Engels; Elucidation of the Protonation States of the Catalytic Residues in *mtKasA*: Implications for Inhibitor Design; *Biochemistry* **2011**, *50*, 5743–5756.
- [363] I. Leon, E. J. Cocinero, J. Millan, S. Jaecx, A. M. Rijs, A. Lesarri, F. Castano, J. A. Fernandez; Exploring Microsolvation of the Anesthetic Propofol; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 4398–4409.
- [364] G.-J. Zhao, K.-L. Han; Hydrogen Bonding in the Electronic Excited State; *Acc. Chem. Res.* **2011**, *45*, 404–413.
- [365] M. Parac, M. Doerr, C. M. Marian, W. Thiel; QM/MM Calculation of Solvent Effects on Absorption Spectra of Guanine; *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 90–106.
- [366] L. Jensen, M. Swart, P. T. van Duijnen, J. Autschbach; Circular Dichroism Spectrum of  $[\text{Co}(\text{en})_3]^{3+}$  in Water: A Discrete Solvent Reaction Field Study; *Int. J. Quantum Chem.* **2006**, *106*, 2479–2488.
- [367] M. Pavone, G. Brancato, G. Morelli, V. Barone; Spectroscopic Properties in the Liquid Phase: Combining High-Level *Ab Initio* Calculations and Classical Molecular Dynamics; *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 148–156.
- [368] R. Car, M. Parrinello; Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory; *Phys. Rev. Lett.* **1985**, *55*, 2471–2474.
- [369] M. J. Field, P. A. Bash, M. Karplus; A Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Potential for Molecular Dynamics Simulations; *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 700–733.
- [370] Q. Cui; Combining Implicit Solvation Models with Hybrid Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Methods: A Critical Test with Glycine; *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 4720–4728.
- [371] M. S. Lee, M. A. Olson; Evaluation of Poisson Solvation Models Using a Hybrid Explicit/Implicit Solvent Method; *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 5223–5236.
- [372] G. Brancato, N. Rega, V. Barone; A Quantum Mechanical/Molecular Dynamics/Mean Field Study of Acrolein in Aqueous Solution: Analysis of H Bonding and Bulk Effects on Spectroscopic Properties; *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 164515/1–11.
- [373] G. Brancato, N. Rega, V. Barone; A Hybrid Explicit/Implicit Solvation Method for First-Principle Molecular Dynamics Simulations; *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 144501/1–10.
- [374] C. Grebner, J. Kästner, W. Thiel, B. Engels; A New Tabu-Search-Based Algorithm for Solvation of Proteins; *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 814–821.
- [375] B. Tian, E. S. E. Eriksson, L. A. Eriksson; Can Range-Separated and Hybrid DFT Functionals Predict Low-Lying Excitations? A Toxad Case Study; *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 2086–2094.

- [376] Verwendet wurde eine Chromolith<sup>®</sup>-RP-18-Säule (100 x 10 mm, Fa. Merck) und ein Stufengradient von H<sub>2</sub>O (A) /MeCN (B), beide mit 0.05% TFA versetzt; Fluss 3 mL/min, 0 min 10% B; Fluss 5 mL/min, 0.5 min 10% B, 10 min 70% B.
- [377] A. R. Battersby; Tetrapyrroles: The Pigments of Life; *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 507–526.
- [378] T. Mizutani, T. Ema, T. Tomita, Y. Kuroda, H. Ogoshi; Design and Synthesis of a Trifunctional Chiral Porphyrin with C<sub>2</sub> Symmetry as a Chiral Recognition Host for Amino Acid Esters; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4240–4250.
- [379] H. Ogoshi, T. Mizutani; Multifunctional and Chiral Porphyrins: Model Receptors for Chiral Recognition; *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 81–89.
- [380] Y. Mizuno, T. Aida, K. Yamaguchi; Chirality-Memory Molecule: Crystallographic and Spectroscopic Studies on Dynamic Molecular Recognition Events by Fully Substituted Chiral Porphyrins; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5278–5285.
- [381] T. Hayashi, T. Aya, M. Nonoguchi, T. Mizutani, Y. Hisaeda, S. Kitagawa, H. Ogoshi; Chiral Recognition and Chiral Sensing Using Zinc Porphyrin Dimers; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2803–2811.
- [382] L. Rosaria, A. D'Urso, A. Mammana, R. Purrello; Chiral Memory: Induction, Amplification, and Switching in Porphyrin Assemblies; *Chirality* **2008**, *20*, 411–419.
- [383] G. Simonneaux, P. Le Maux; Optically Active Ruthenium Porphyrins: Chiral Recognition and Asymmetric Catalysis; *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *228*, 43–60.
- [384] E. Rose, B. Andrioletti, S. Zrig, M. Quelquejeu-Etheve; Enantioselective Epoxidation of Olefins with Chiral Metalloporphyrin Catalysts; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 573–583.
- [385] J. V. Ruppel, T. J. Gauthier, N. L. Snyder, J. A. Perman, X. P. Zhang; Asymmetric Co(II)-Catalyzed Cyclopropanation with Succinimidyl Diazoacetate: General Synthesis of Chiral Cyclopropyl Carboxamides; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2273–2276.
- [386] C. Brückner, D. C. G. Götz, S. P. Fox, C. Ryppa, J. R. McCarthy, T. Bruhn, J. Akhigbe, S. Banerjee, P. Daddario, H. W. Daniell, M. Zeller, R. W. Boyle, G. Bringmann; HelimERIC Porphyrinoids: Stereostructure and Chiral Resolution of Meso-Tetraarylmorpholinochlorins; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8740–8752.
- [387] X. Huang, K. Nakanishi, N. Berova; Porphyrins and Metalloporphyrins: Versatile Circular Dichroic Reporter Groups for Structural Studies; *Chirality* **2000**, *12*, 237–255.
- [388] G. Proni, G. Pescitelli, X. Huang, N. Q. Quraishi, K. Nakanishi, N. Berova; Configurational Assignment of [Small Alpha]-Chiral Carboxylic Acids by Complexation to Dimeric Zn-Porphyrin: Host-Guest Structure, Chiral Recognition and Circular Dichroism; *Chem. Commun.* **2002**, 1590–1591.
- [389] M. Balaz, K. Bitsch-Jensen, A. Mammana, G. A. Ellestad, K. Nakanishi, N. Berova; Porphyrins as Spectroscopic Sensors for Conformational Studies of DNA; *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 801–809.
- [390] N. Berova, G. Pescitelli, A. G. Petrovic, G. Proni; Probing Molecular Chirality by CD-Sensitive Dimeric Metalloporphyrin Hosts; *Chem. Commun.* **2009**, 5958–5980.

- [391] J.-C. Marchon, R. Ramasseul; Chiral Metalloporphyrins and Their Use in Enantiocontrol; in *The Porphyrin Handbook, Vol. 11* (Hrsg.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, Inc., San Diego, USA, **2003**, S. 75–132.
- [392] G. Bringmann, D. C. G. Götz, T. A. M. Gulder, T. H. Gehrke, T. Bruhn, T. Kupfer, K. Radacki, H. Braunschweig, A. Heckmann, C. Lambert; Axially Chiral  $\beta,\beta$ -Bisporphyrins: Synthesis and Configurational Stability Tuned by the Central Metals; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17812–17825.
- [393] A. C. Tomé, A. M. Silva, I. Alkorta, J. Elguero; Atropisomerism and Conformational Aspects of Meso-Tetraarylporphyrins and Related Compounds; *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, *15*, 1–28.
- [394] D. C. G. Götz, T. Bruhn, M. O. Senge, G. Bringmann; Synthesis and Stereochemistry of Highly Unsymmetric  $\beta$ ,Meso-Linked Porphyrin Arrays; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8005–8020.
- [395] D. C. G. Götz; Synthese Intrinsisch Axial-Chiraler Mono-, Di- Und Trimerer Porphyrine sowie Strukturaufklärung und Stereochemische Analyse von Chiralen Porphyrinoiden und Naturstoffen durch HPLC-NMR- und HPLC-CD-Kopplung; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2010**.
- [396] I. J. Macdonald, T. J. Dougherty; Basic Principles of Photodynamic Therapy; *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 105–129.
- [397] S. Jasinski, E. A. Ermilov, N. Jux, B. Röder; Novel Synthetic Cycloketo-Tetraphenylporphyrins; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1075–1084.
- [398] S. Jasinski; Semi-Natural and Synthetic Chiral Cycloketo-Porphyrin Systems – Approaching Novel Photosensitizers; Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, **2008**.
- [399] G. E. Scuseria; Linear Scaling Density Functional Calculations with Gaussian Orbitals; *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 4782–4790.
- [400] Für Details zur NH-Tautomerie im monoverbrückten Cycloketoporphyrin **17**, siehe: E. A. Ermilov, B. Büge, S. Jasinski, N. Jux, B. Röder; Spectroscopic Study of NH-Tautomerism in Novel Cycloketo-Tetraphenylporphyrins; *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 134509/1–8.
- [401] L. K. Blusch, Y. Hemberger, K. Pröpper, B. Dittrich, F. Witterauf, M. John, G. Bringmann, C. Brückner, F. Meyer; Siamese-Twin Porphyrin: A Pyrazole-Based Expanded Porphyrin of Persistent Helical Conformation; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5868–5880.
- [402] M. Kleinschmidt, C. M. Marian; Spin-Orbit Coupling in Keto-Porphyrins; *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *458*, 190–194.
- [403] Die ursprünglichen Synthesen entstammen der Dissertation von S. Jasinski, siehe Lit. [398], und wurden von A. Hopf fortgeführt (beide aus der AG Jux, Universität Erlangen).
- [404] Für eine Untersuchung der konfigurativen Stabilität vergleichbarer Verbindungen, siehe: N. H. Huyen, U. Janssen, H. Mansour, N. Jux; Introducing the Staudinger Phosphazene Reaction to Porphyrin Chemistry; *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2004**, *8*, 1356–1365.

- [405] Die experimentellen Arbeiten zum Abfang des monocyclisierten Intermediats führten A. Hopf (AG Jux, Universität Erlangen) und D. Götz aus unserer Forschungsgruppe durch.
- [406] P. Sjöberg, J. S. Murray, T. Brinck, P. Politzer; Average Local Ionization Energies on the Molecular Surfaces of Aromatic Systems as Guides to Chemical Reactivity; *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1440–1443.
- [407] J. J. Brown, S. L. Cockroft; Aromatic Reactivity Revealed: Beyond Resonance Theory and Frontier Orbitals; *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1772–1780.
- [408] Maestro, Version 8.5, Schrödinger, LLC, New York, NY, USA, **2008**.
- [409] MacroModel, Version 9.6. Schrödinger LLC, New York, NY, USA, **2008**.
- [410] J. J. P. Stewart; Optimization of Parameters for Semiempirical Methods I. Method; *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209–220.
- [411] J. J. P. Stewart; Optimization of Parameters for Semiempirical Methods. II. Applications; *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221–64.
- [412] T. Lu, F. Chen; Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer; *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580–592.
- [413] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten; VMD: Visual Molecular Dynamics; *J. Molec. Graphics* **1996**, *14*, 33–38; Das Programm ist unter folgendem Link erhältlich: <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>; Seite aufgerufen 10/2013.
- [414] N. Harada, S. Suzuki, H. Uda, K. Nakanishi; Aromatic Chirality Method. Optical Rotatory Powers of Di- and Tribenzoate Systems; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5577–5579.
- [415] H.-G. Kuball, E. Dorr, T. Höfer, O. Türk; Exciton Chirality Method. Oriented Molecules – Anisotropic Phases; *Monatshefte für Chemie* **2005**, *136*, 289–324.
- [416] A. S. Davydov; *Theory of Molecular Excitons*; übersetzt von M. Kasha und M. Oppenheimer, McGraw-Hill, Inc., New York, **1962**.
- [417] M. Kasha; Energy Transfer Mechanisms and the Molecular Exciton Model for Molecular Aggregates; *Radiat. Res.* **1963**, *20*, 55–70.
- [418] M. Kasha, H. R. Rawls, A. El-Bayoumi; The Exciton Model in Molecular Spectroscopy; *Pure Appl. Chem.* **1965**, *11*, 371–392.
- [419] J. J. Piet, P. N. Taylor, B. R. Wegewijs, H. L. Anderson, A. Osuka, J. M. Warman; Photoexcitations of Covalently Bridged Zinc Porphyrin Oligomers: Frenkel Versus Wannier-Mott Type Excitons; *J. Phys. Chem. B* **2000**, *105*, 97–104.
- [420] D. A. Lightner, J. E. Gurst; *Organic Conformational Analysis and Stereochemistry from Circular Dichroism Spectroscopy*; John Wiley & Sons, Inc., New York, USA, 1. Aufl., **2000**, S. 423–426.
- [421] M. Ziegler, A. von Zelewsky; Charge-Transfer Excited State Properties of Chiral Transition Metal Coordination Compounds Studied by Chiroptical Spectroscopy; *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *177*, 257–300.
- [422] A. Irmer; Naturstoffe aus Zell- und Wurzelkulturen von *Triphyophyllum peltatum*, Experimente zur Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide sowie Kalluskulturen und Sekundärmetabolite aus *Aloe saponaria*; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2012**.

- [423] T. Büttner; Totalsynthese Mono- und Dimerer Naphthylisochinolin-Alkaloide sowie Isolierung Acetogener Sekundärmetabolite aus Wurzelkulturen von *Triphyophyllum peltatum*; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2013**.
- [424] Vconf nutzt veränderte Parameter für das *Dreiding*-Kraftfeld, [http://www.verachem.com/wp-content/uploads/2013/05/VeraChem\\_s\\_Optimized\\_Dreiding\\_Parameters.pdf](http://www.verachem.com/wp-content/uploads/2013/05/VeraChem_s_Optimized_Dreiding_Parameters.pdf); Seite aufgerufen 10/2013.
- [425] Für das ursprüngliche *Dreiding*-Kraftfeld, siehe, S. L. Mayo, B. D. Olafson, W. A. Goddard; DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulations; *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8897–8909.
- [426] Vconf, Version 1.0, <http://www.verachem.com/products/vconf/>, VeraChem LLC, Germantown MD, USA, **2006**.
- [427] Für die zu Grunde liegende Methodik der Konformationsanalyse in Vconf, siehe: C.-E. Chang, M. K. Gilson; Tork: Conformational Analysis Method for Molecules and Complexes; *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 1987–1998.
- [428] M. Bröring, R. Krüger, S. Link, C. Kleeberg, S. Köhler, X. Xie, B. Ventura, L. Flamigni; Bis(BF<sub>2</sub>)-2,2'-Bidipyrrins (Bisbodipys): Highly Fluorescent BODIPY Dimers with Large Stokes Shifts; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2976–2983.
- [429] M. Bröring, F. Brégier, R. Krüger, C. Kleeberg; Functional Porphyrinoids from a Biomimetically Decorated Bipyrrrole; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5505–5512.
- [430] B. Ventura, G. Marconi, M. Bröring, R. Krüger, L. Flamigni; Bis(BF<sub>2</sub>)-2,2'-Bidipyrrins, a Class of BODIPY Dyes with New Spectroscopic and Photophysical Properties; *New J. Chem.* **2009**, *33*, 428–438.
- [431] X. Xie, Y. Yuan, R. Krüger, M. Bröring; Conformational Dynamics of Bis(BF<sub>2</sub>)-2,2'-Bidipyrrins Revealed by Through-Space <sup>13</sup>C – <sup>19</sup>F and <sup>19</sup>F – <sup>19</sup>F Couplings; *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 1024–1030.
- [432] A. B. Nepomnyashchii, M. Bröring, J. Ahrens, R. Krüger, A. J. Bard; Electrochemistry and Electrogenenerated Chemiluminescence of *n*-Pentyl and Phenyl BODIPY Species: Formation of Aggregates from the Radical Ion Annihilation Reaction; *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 14453–14460.
- [433] M. Bröring, Y. Yuan, R. Krüger, C. Kleeberg, X. Xie; Solution and Solid State Structure of a Bisbodipy Fluorophor; *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2010**, *636*, 518–523.
- [434] A. B. Nepomnyashchii, M. Bröring, J. Ahrens, A. J. Bard; Synthesis, Photophysical, Electrochemical, and Electrogenenerated Chemiluminescence Studies. Multiple Sequential Electron Transfers in BODIPY Monomers, Dimers, Trimers, and Polymer; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8633–8645.
- [435] A. B. Nepomnyashchii, M. Bröring, J. Ahrens, A. J. Bard; Chemical and Electrochemical Dimerization of BODIPY Compounds: Electrogenenerated Chemiluminescent Detection of Dimer Formation; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19498–19504.
- [436] A. Loudet, K. Burgess; Bodipy Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932.
- [437] G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman; The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184–1201; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1202–1219.



- [438] A. B. Nepomnyashchii, A. J. Bard; Electrochemistry and Electrogenerated Chemiluminescence of Bodipy Dyes; *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1844–1853.
- [439] Für ein Derivat des hier gezeigten 2,2'-Kupplungstyps siehe: S. Rihn, M. Erdem, A. De Nicola, P. Retailleau, R. Ziessel; Phenylodine(III) Bis(Trifluoroacetate) (PIFA)-Promoted Synthesis of Bodipy Dimers Displaying Unusual Redox Properties; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1916–1919.
- [440] Für ein Derivat des hier gezeigten 1,1'-Kupplungstyps siehe: A. Poirel, A. D. Nicola, P. Retailleau, R. Ziessel; Oxidative Coupling of 1,7,8-Unsubstituted Bodipys: Synthesis and Electrochemical and Spectroscopic Properties; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7512–7525.
- [441] Die Trennung der Atropisomere mittels HPLC an chiraler Phase erfolgte bei Raumtemperatur auf einer Anlage der Fa. *Jasco* (Pumpe PU-1580, Gradientenmischer LG-980-02S, Entgasungseinheit DG-2080-53, UV-Detektor MD-2010Plus). Es wurde eine Chirex-3010<sup>®</sup>-Säule (250 x 4.6 mm bzw. 250 x 10 mm, Fa. *Phenomenex*) mit isokratischen Dichlormethan-*n*-Hexan-Laufmittelgemischen eingesetzt. **28.** DCM:*n*-Hex = 80:20, Fluss 1.0 mL/min,  $t_R$ (Peak **A**) 10.1 min,  $t_R$ (Peak **B**) 14.7 min. **29.** DCM:*n*-Hex = 30:70, Fluss 0.3 mL/min,  $t_R$ (Peak **A**) 25.6 min,  $t_R$ (Peak **B**) 26.6 min. **30.** DCM:*n*-Hex = 30:70, Fluss 1.5 mL/min,  $t_R$ (Peak **A**) 15.9 min,  $t_R$ (Peak **B**) 16.7 min. Die LC-CD-Spektren wurden mit einem J-715-Spektropolarimeter (Fa. *Jasco*) bei Raumtemperatur im *stopped-flow*-Modus aufgenommen (Standardflusszelle 5 mm, Scangeschwindigkeit 200 nm/min, Bandbreite 1.0 nm, Antwortzeit 0.25 s, 3 Akkumulationen).
- [442] S. Chibani, B. Le Guennic, A. Charaf-Eddin, A. D. Laurent, D. Jacquemin; Revisiting the Optical Signatures of BODIPY with *Ab Initio* Tools; *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1950–1963.
- [443] B. Le Guennic, O. Maury, D. Jacquemin; Aza-Boron-Dipyrromethene Dyes: TD-DFT Benchmarks, Spectral Analysis and Design of Original near-IR Structures; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 157–164.
- [444] J. L. Jin, S. X. Wu, Y. Geng, S. Y. Yang, G. C. Yang, J. Wu, S. Muhammad, Y. Liao, Z. M. Su, L. Z. Hao; Theoretical Study on Photophysical Properties of Novel Bis(BF<sub>2</sub>)-2,2'-Bidipyrins Dyes: Effect of Variation in Monomer Structure; *Int. J. Quantum Chem.* **2012**, *112*, 440–452.
- [445] S. Chibani, B. Le Guennic, A. Charaf-Eddin, O. Maury, C. Andraud, D. Jacquemin; On the Computation of Adiabatic Energies in Aza-Boron-Dipyrromethene Dyes; *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 3303–3313.
- [446] C. Dumas-Verdes, F. Miomandre, E. Lépicier, O. Galangau, T. T. Vu, G. Clavier, R. Méallet-Renault, P. Audebert; Bodipy-Tetrazine Multichromophoric Derivatives; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2525–2535.
- [447] H. Lu, S. Zhang, H. Liu, Y. Wang, Z. Shen, C. Liu, X. You; Experimentation and Theoretic Calculation of a Bodipy Sensor Based on Photoinduced Electron Transfer for Ions Detection; *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 14081–14086.
- [448] A. D. Quartarolo, N. Russo, E. Sicilia; Structures and Electronic Absorption Spectra of a Recently Synthesised Class of Photodynamic Therapy Agents; *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6797–6803.

- [449] A. Gossauer, F. Fehr, F. Nydegger, H. Stöckli-Evans; Synthesis and Conformational Studies of Urobilin Difluoroboron Complexes. Unprecedented Solvent-Dependent Chiroptical Properties of the  $\text{BF}_2$  Chelate of an Urobilinoid Analogue; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1599–1608.
- [450] A. Gossauer, F. Nydegger, T. Kiss, R. Slezziak, H. Stoeckli-Evans; Synthesis, Chiroptical Properties, and Solid-State Structure Determination of Two New Chiral Dipyrin Difluoroboryl Chelates; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1772–1780.
- [451] C. Ikeda, T. Maruyama, T. Nabeshima; Convenient and Highly Efficient Synthesis of Boron-Dipyrins Bearing an Arylboronate Center; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3349–3351.
- [452] A. Haefele, C. Zedde, P. Retailleau, G. Ulrich, R. Ziessel; Boron Asymmetry in a BODIPY Derivative; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1672–1675.
- [453] H. Kim, A. Burghart, M. B. Welch, J. Reibenspies, K. Burgess; Synthesis and Spectroscopic Properties of a New 4-Bora-3a,4a-Diaza-*s*-Indacene (BODIPY<sup>®</sup>) Dye; *Chem. Commun.* **1999**, 1889–1890.
- [454] P. Bonaccorsi, M. C. Aversa, A. Barattucci, T. Papalia, F. Puntoriero, S. Campagna; Artificial Light-Harvesting Antenna Systems Grafted on a Carbohydrate Platform; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10550–10552.
- [455] G. Beer, C. Niederalt, S. Grimme, J. Daub; Redox Switches with Chiroptical Signal Expression Based on Binaphthyl Boron Dipyrromethene Conjugates; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3252–3255; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3385–3388.
- [456] G. Beer, K. Rurack, J. Daub; Chiral Discrimination with a Fluorescent Boron-Dipyrromethene Dye; *Chem. Commun.* **2001**, 1138–1139.
- [457] Y. Wu, X. Mao, X. Ma, X. Huang, Y. Cheng, C. Zhu; Synthesis and Fluorescence Properties of Chiral near-Infrared Emissive Polymers Incorporating Bodipy Derivatives and (*S*)-Binaphthyl; *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 2238–2245.
- [458] D. Jacquemin, E. A. Perpète, I. Ciofini, C. Adamo; Accurate Simulation of Optical Properties in Dyes; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *42*, 326–334.
- [459] S. Chibani, A. Charaf-Eddin, B. Le Guennic, D. Jacquemin; Boranil and Related NBO Dyes: Insights from Theory; *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3127–3135.
- [460] Ich danke Herrn Dr. Johannes Ahrens (AK Bröring, Universität Braunschweig) für die Bereitsstellung der experimentellen, in Einheiten von  $\epsilon$  [ $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ] gemessenen Absorptionen der BODIPY-Monomere und -Dimere.
- [461] Offline-CD-Kurven von Peak **A** und **B** von **29** aufgenommen bei Konzentrationen von ca.  $9.58 \cdot 10^{-4}$  mol/L in DCM:*n*-Hex = 30:70, Küvettenlänge 0.02 cm, J-715-Spektropolarimeter (Fa. *Jasco*).
- [462] Ich danke Dr. Gennaro Pescitelli (Universität Pisa, Italien) für die anregende und aufschlussreiche Korrespondenz bezüglich der BODIPY-Dimere. Seine Einschätzungen führten sowohl zur vergleichswisen Untersuchung der unkonjugierten Modellsysteme von **29**, als auch zur Erkennung der Problematik der schwingungsgekoppelten Konformere im Fall des Dimers **30**.
- [463] T. Schwabe, K. Sneskov, J. M. Haugaard Olsen, J. Kongsted, O. Christiansen, C. Hättig; PERI-CC2: A Polarizable Embedded RI-CC2 Method; *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 3274–3283.

- 
- [464] Persönliche Mitteilungen von Dr. Gennaro Pescitelli (Universität Pisa, Italien) und Dr. Fabrizio Santoro (CNR Pisa, Italien).
- [465] V. Barone, J. Bloino, M. Biczysko, F. Santoro; Fully Integrated Approach to Compute Vibrationally Resolved Optical Spectra: From Small Molecules to Macrosystems; *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 540–554.
- [466] F. Santoro, V. Barone; Computational Approach to the Study of the Lineshape of Absorption and Electronic Circular Dichroism Spectra; *Int. J. Quantum Chem.* **2010**, *110*, 476–486.







# Danksagung

Nun liegt es vor, es ist komplett,  
der Vorhang fällt im Forsch'-Ballett,  
schwarz auf weiß, das Manuskript,  
so Vielen es zu danken gibt,  
die halfen bohren dieses Brett!

So will ich nicht schließen, ohne all denjenigen meinen HERZLICHEN DANK auszusprechen, die mich während der Doktorarbeit begleitet und unterstützt und dadurch zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

BERND ENGELS danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens und seine ständige Diskussion- und Hilfsbereitschaft bei quantenchemischen Fragestellungen während der Erstellung dieser Arbeit.

Meine Kooperationspartner eröffneten mir mit ihren genauso spannenden wie auch unterschiedlichen Forschungsgebieten die Möglichkeit, computerchemische Einblicke in stereochemisch reizvolle Moleküle und deren chiroptische Eigenschaften zu gewinnen. So gilt mein Dank für die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Bisbibenzyle ANDREAS SPEICHER und MATTHIAS GROH (Universität des Saarlandes, Saarbrücken). Für das gemeinsam erfolgreich durchgeführte Nudicaulin-Projekt danke ich BERND SCHNEIDER und EVANGELOS TATSIS (MPI für chemische Ökologie, Jena). Mit MARTIN BRÖRING und JOHANNES AHRENS (Techn. Universität Braunschweig) verbindet mich die äußerst lehrreiche Kooperation an den BODIPY-Dimeren, welche im Rahmen dieser Arbeit leider nicht ganz zu Ende geführt werden konnte. Zudem danke ich NORBERT JUX und ASTRID HOPF (Universität Nürnberg-Erlangen) sowie JÖRN PIEL und ZEYNEP YUNT (vormals Universität Bonn) für die gute Zusammenarbeit.

Ein besonderes Dankeschön gebührt TORSTEN BRUHN und YASMIN HEMBERGER: Ohne eure tatkräftige Unterstützung bei der Einarbeitung, die fachlichen Diskussionen und Ratschläge, sowie eure Motivation und Freundschaft wäre diese Dissertation sicher nicht das, was sie nun ist. Für die gründliche und kritische Durchsicht sowie die verlässlichen Korrekturen dieses Manuskripts danke ich dir, Torsten, nochmals ganz herzlich!

DORIS FEINEIS gilt mein Dank für ihre patiente Unterstützung bei wissenschaftlichen und organisatorischen Fragen, für ihr ansteckendes Lachen und dafür, dass sie immer Zeit für ein Gespräch und einen guten Ratschlag parat hatte.

An BERND BRUNNER und MARKUS BRAUN geht ein *Dankeschön!*, denn sie waren nicht nur bei unerklärlichen Blue-Screens, klappernden Netzteil Lüftern, der Bedienung des Kopierers oder akutem Post-It-Mangel stets als Retter in der Not zur Stelle.

Allen meinen Kollegen der AG BRINGMANN danke ich, denn sie haben zu einer tollen Arbeitsatmosphäre beigetragen, waren mir immer Ansprechpartner bei "nicht-quantenchemischen" Fragen und haben meine Arbeit durch ihre Hilfsbereitschaft und Expertise unterstützt. Allen voran seien hier die HPLC-Experten DANIEL GÖTZ, FRANZISKA WITTERAUF, MICHAEL "FOXI" KNAUER und BARBARA AMSLINGER erwähnt, die mit der Durchführung der UV-, ECD- und ORD-Messungen zum Gelingen der interdisziplinären Projekte beigetragen haben. Des Weiteren waren mir CHRISTIAN, SEBASTIAN und TOBI nicht nur treue Mensa-Begleiter, sondern auch kompetente Kollegen und gute Freunde, mit denen es Spaß gemacht hat, zusammen zu studieren, zu arbeiten und die gemeinsame Zeit in Würzburg zu genießen.

Vielen Dank, liebe AG ENGELS, für eure Hilfsbereitschaft in Sachen "Theorie" und eure Einladungen zum einen oder anderen Grillereignis und Weißwurst. Ihr habt im im 3. Stock des alten Instituts stets für gute Stimmung gesorgt.

Der SANDER4 'N FRIENDS – ihr wisst, wer gemeint ist! – bin ich von Herzen dankbar für Freundschaft, eine richtig gute Zeit und die nötige Zerstreuung, wenn es im Arbeitsalltag mal wieder hoch her ging. Ich hoffe doch sehr, dass ihr euch ab und an im Norden blicken lasst! Namentlich hervorheben möchte ich KATHI, für ihr Konzept der Kath-Ionen und An(u)-Ionen, Postkarten aus aller Welt und "Gude Laune" aus Hessen, sowie KAI, für unsere umkämpften Tischtennis-Partien und all das, was du "Nichts" nennst!

Abseits der Chemie gilt mein größtes Dankeschön MEINER FAMILIE: Ihr habt meinen Werdegang und meine Entscheidungen immer unterstützt und euch fortwährend für meine Arbeit interessiert. *Paljon kiitoksia!*



*„Früher war mehr Lametta.“*

LORiot





