Theoretische Chemie 2007

In der theoretischen Homogenkatalyse dominieren Studien zu mechanistischen Details, Studien zur Vorhersage von Reaktivitäten oder Selektivitäten sind seltener. Quantendynamische Methoden ermöglichen die Beschreibung von Quanteneffekten in zunehmend komplexeren molekularen Systemen. Molekulardynamik-Simulationen an biomolekularen Systemen produzieren heute Ergebnisse mit einer Genauigkeit ähnlich dem Experiment.

Theoretische Homogenkatalyse

◆ Theoretische Methoden in der Homogenkatalyse reichen von der konformativen Modellierung der Katalysatoren bis zur Nachzeichnung des kompletten Katalysezyklus in silico. Die wichtigsten Fragen sind :

- Wie verläuft der Katalysezyklus und was sind denkbare Konkurrenzreaktionen?
- Wie reagiert der Prozess auf Änderungen am Katalysator und an den Substraten?
- Wie lassen sich für konformativ flexible Systeme erheblicher Größe Vorhersagen mit akzeptabler Genauigkeit machen?

Hendrik Zipse, Jahrgang 1962, studierte Chemie an der TU Darmstadt und promovierte 1991 in organischer Chemie bei Bernd Giese an der Univ. Basel. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Ken Houk an der UCLA, Los Angeles habilitierte er sich 1998 an der TU Berlin. Seit 1998 ist er Professor für Organische Chemie an der LMU München. Seine Forschungsinteressen gelten der mechanistischen Untersuchung von Reaktionen in der Radikalchemie und der Organokatalyse, wobei er experimentelle und theoretische Methoden kombiniert.

Was als „akzeptable Genauigkeit“ gilt, hängt dabei von der jeweils untersuchten Frage ab: Das Spektrum schwankt zwischen einigen $kcal \cdot mol^{-1}$ bei mechanistischen Themen bis zu deutlich unter $1\,kcal \cdot mol^{-1}$ bei Untersuchungen zur Stereoselektivität. Den Vergleich von theoretisch berechneten und experimentell gefundenen Ergebnissen erschwert dabei oft, dass letztere nicht immer unter wohldefinierten Bedingungen zustande kommen.

Prolinkatalysierte Aldolkondensation

◆ Die Aufklärung des Mechanismus der prolinkatalysierten Aldolreaktion ist ein typisches Beispiel für das Zusammenspiel von Theorie und Experiment: Experimentelle Untersuchungen von List und theoretische Untersuchungen von Houk führten zur Postulierung des Enamin-Mechanismus (Abbildung 1).[1] Alternative Mechanismen unter Beteiligung von mehr als einem Prolinmolekül scheiden nach vergleichenden Rechnungen und aufgrund von kinetischen Untersuchungen aus.

Besonders fruchtbar ist der Vergleich von theoretisch vorhergesagten und experimentell gefundenen Stereoselektivitäten als Funktion der eingesetzten Substrate. Die Selektivität der Reaktion entscheidet sich im Additionsschritt des Enamins an

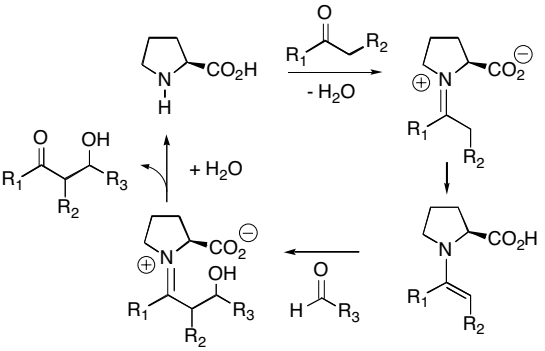

Abb. 1. ***Prolinkatalysierte Aldolreaktion.***

den Aldehyd R_3CHO (Abbildung 1). Die hierbei durchlaufenen kompakten Übergangszustände erweisen sich als Glücksfall, denn die limitierte konformative Komplexität erlaubt schon mit geringem Aufwand die Vorhersage von neuen Katalysatoren mit verbesserter Reaktivität und Selektivität.[2] Fragen zur genauen Rolle von Wasser und dem Auftreten weiterer Intermediate (Oxazolidinone?) harren noch der Aufklärung durch entsprechende theoretische Studien.[3]

Bifunktionelle Katalyse durch Thioharnstoffe

◆ Thioharnstoffe haben sich innerhalb kürzester Zeit zu einer neuen Klasse von Katalysatoren entwickelt. Dies ist sowohl auf die katalytischen Fähigkeiten als auch auf die einfache synthetische Zugänglichkeit zurückzuführen.[4] ➜

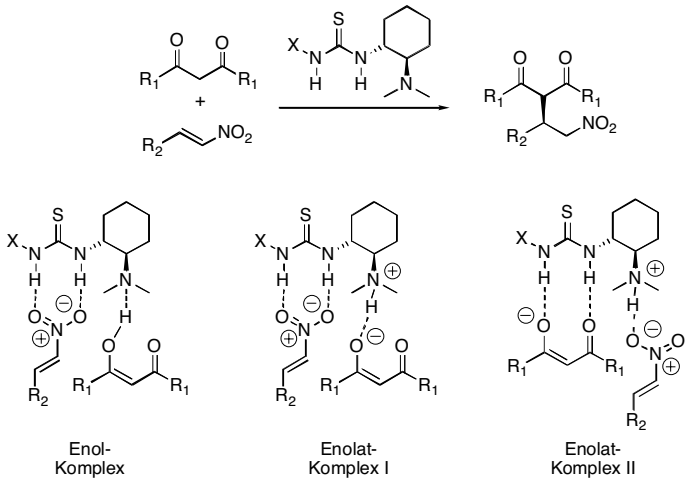

Abb. 2. ***Addition von 1,3-Carbonylverbindungen an Nitroalkene. Die im Katalysator enthaltenen Amin- und Thioharnstoffkomponenten ermöglichen eine Doppelaktivierung der beiden Substrate im Sinne der Bildung eines Enolkomplexes.***

Ein Beispiel ist die Addition von 1,3-Carbonylverbindungen an Nitroalkene (Abbildung 2).[5] Nach Vorstellung der Experimentatoren ermöglichen die dabei im Katalysator enthaltenen Amin- und Thioharnstoffkomponenten eine Doppelaktivierung der beiden Substrate im Sinne der Bildung eines Enolkomplexes. Die theoretische Untersuchung der Gesamtreaktion zeigt, dass auf dem Weg zum Endprodukt neben dem Enolkomplex auch ein Enolatkomplex durchlaufen wird, für den zwei unterschiedliche Strukturen denkbar sind.[6] Im geschwindigkeits- und selektivitätsbestimmenden Schritt sind Substrate und Katalysator also nur durch ein Netzwerk von Wasserstoffbrücken verbunden. Dies lässt eine Vielzahl von relativen Orientierungen zu und macht die verlässliche theoretische Modellierung zu einer Herausforderung.

Die Übergangszustände für den Additionsschritt, die sich aus den beiden unterschiedlichen Enolatkomplexen ergeben, sind bemerkenswerterweise energetisch fast gleichwertig. Sie sagen für die Gesamtreaktion die gleichen stereochemischen Präferenzen voraus – aus den erhaltenen Produkten kann also nicht auf die Verhältnisse im Übergangszustand geschlossen werden.

Eine zusätzliche mechanistische Möglichkeit ergibt sich in Thioharnstoffkatalysatoren, in denen die -NMe_2 durch eine -NH_2-Gruppe ersetzt ist. Wie bei den prolinkatalysierten Aldolreaktionen kann in diesen Fällen aus Keton und Katalysator ein Enamin-Intermediat gebildet werden, das nachfolgend an das Nitroalken addiert. Inwieweit diese Enaminroute mit der Enolroute konkurrieren kann, müssen vergleichende Rechnungen noch zeigen.[7]

Konformative Vielfalt und chemische Genauigkeit

◆ Die systematische Bewältigung der konformativen Flexibilität ist immer noch eine der größten Herausforderungen bei der Beschreibung katalytischer Prozesse. Quantenchemische Methoden sind nur wenig kompatibel mit der direkten Verwendung von Monte-Carlo- oder Molekulardynamik-Algorithmen zur Konformerensuche. Bei der Beschreibung enzymkatalysierter Prozesse haben sich QM/MM-Methoden inzwischen zum Standardverfahren entwickelt und erlauben hochgenaue Vorhersagen.[8] In der Homogenkatalyse werden QM/MM-Methoden bemerkenswert selten eingesetzt, da die erforderlichen MM-Parameter für die breit variierenden Katalysatorstrukturen nur selten vorhanden sind. In einigen Fällen wird jedoch der Umweg über individuell parametrisierte Kraftfelder für Übergangszustände/Zwischenstufen (QM2MM) und nachfolgende systematische Konformerensuche auf Kraftfeldniveau beschritten. Sowohl die direkte Auswertung der Eigenschaften des berechneten Ensembles auf Kraftfeldniveau als auch die Reevaluierung der generierten Strukturen mit quantenmechanischen Methoden werden mit Erfolg in Fällen hoher konformativer Flexibilität eingesetzt.[9,10]

Die zweite methodische Frage bei der Untersuchung katalytischer Prozesse betrifft die Wahl der quantenchemischen Methode. In der Mehrzahl der hier erwähnten Untersuchungen hat sich die Dichtefunktionaltheorie, meist in Form eines Hybridfunktionals wie B3LYP, als Methode der Wahl erwiesen. Die eklatanten Schwächen dieser Methoden in der Beschreibung dispersiver Kräfte lassen aber vermuten, dass früher durchgeführte Untersuchungen von großen katalytisch aktiven Systemen mit raumfüllenden Substituenten nur wenig verlässlich sind. Wie Arbeiten zur Michael-Addition und zur Metathesereaktion mit Rutheniumkatalysatoren bestätigen, sollten solche Systeme unter Ver-

wendung anderer Methoden (dispersiv-korrigierte DFT oder explizit korrelierte Methoden) neu angegangen werden.[11,12]

Der aktuelle Stand des Einsatzes theoretischer Methoden in der Homogenkatalyse lässt sich so beschreiben: Neben zahlreichen deskriptiven Studien zur Beschreibung mechanistischer Details und zur Rationalisierung experimenteller Beobachtungen stehen nur wenige prädiktive Studien, deren Ziel die quantitative Vorhersage verbesserter katalytischer Reaktivitäten oder Selektivitäten ist.

Hendrik Zipse
LMU München
zipse@cup.uni-muenchen.de

1) *a) C. Allemann, R. Grodillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong,* Acc. Chem. Res. *2004,* 37, *558 – 569;*
b) B. List, L. Hoang, H. J. Martin, Proc. Nat. Acad. Sci. USA *2004,* 101, *5839 – 5842.*
2) *a) P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk,* Synthesis *2005,* 9, *1533 – 1537;*
b) C. B. Shinisha, R. B. Sunoj, Org. Biomol. Chem. *2007,* 5, *1287 – 1294.*
3) *a) N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond,* J. Am. Chem. Soc. *2007,* 129, *15100 – 15101;*
b) D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovich, B. Linder, Helv. Chim. Acta *2007,* 90, *425 – 471.*
4) *P. R. Schreiner,* Chem. Soc. Rev., *2003,* 32, *289 – 296.*
5) *T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto,* J. Am. Chem. Soc. *2005,* 127, *119 – 125.*
6) *a) A. Hamza, G. Schubert, I. Papai,* J. Am. Chem. Soc. *2007,* 128, *13151 – 13160;*
b) R. Zhu, D. Zhang, J. Wu, C. Liu, Tet. Asym. *2007,* 18, *1655 – 1662.*
7) *S. Wei, D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, S. Schmatz,* Cat. Today *2007,* 121, *151 – 157.*
8) *F. Claeyssens, J. N. Harvey, F. R. Manby, R. A. Mata, A. J. Mulholland, K. E. Ranaghan, M. Schütz, S. Thiel, W. Thiel, H.-J. Werner,* Angew. Chem. *2006,* 118, *7010–7013.*
9) *P. Fristrup, G. Holm Jensen, M. L. Nygaard Andersen, D. Tanner, P.-O. Norrby,* J. Organomet. Chem. *2006,* 691, *2182 – 2198.*
10) *Y. Wei, I. Held, H. Zipse,* Org. Biomol. Chem. *2006,* 4, *4223 – 4230.*
11) *T. A. Rokob, A. Hamza, I. Papai,* Org. Lett. *2007,* 9, *4279 – 4282.*
12) *a) M. Piacenza, I. Hyla-Kryspin, S. Grimme,* J. Comp. Chem. *2007,* 28, *2275 – 2285;*
b) Y. Zhao, D. G. Truhlar, Org. Lett. *2007,* 9, *1967 – 1970.*

Quantendynamik komplexer Systeme

◆ Laserexperimente mit ultrakurzen Pulsen haben gezeigt, dass elementare Photoreaktionen wie interne Konversion, Ladungs- und Energietransferprozesse oder Isomerisierungsreaktionen in komplexen molekularen Systemen in vielen Fällen auf einer Zeitskala von Subpikosekunden ablaufen. In diesen ultraschnellen dynamischen Prozessen spielen Quanteneffekte häufig eine erhebliche Rolle: Tunneleffekte beeinflussen die Dynamik von Elektron- und Protontransferreaktionen, nichtadiabatische Übergänge an konischen Durchschneidungen von Potenzialenergieflächen bestimmen den Ausgang vieler photochemischer Reaktionen und quantenmechanische Kohärenzeffekte sind selbst in biologischen Systemen wie photosynthetischen Lichtsammelkomplexen zu beobachten.[1)]

Die theoretische Beschreibung ultraschneller dynamischer Prozesse in molekularen Systemen erfordert neben der Charakterisierung der Potenzialenergieflächen mit Elektronenstrukturmethoden (Quantenchemie) eine dynamische Behandlung der Bewegung der Atomkerne und der Elektronen (Quantendynamik). Während in kleineren Molekülen mit bis zu etwa vier Atomen eine akkurate Behandlung der Quantendynamik auf der Basis von hochgenauen Elektronenstrukturrechnungen heute in vielen Fällen möglich ist,[2)] ist dies für komplexe vielatomige Moleküle oder molekulare Systeme in der kondensierten Phase nach wie vor eine große Herausforderung. Im Folgenden stellen wir neue methodische Entwicklungen der Quantendynamik komplexer molekularer Systeme vor und diskutieren einige repräsentative Anwendungen.[3)]

Quantenmechanische Verfahren

◆ Zwei verschiedene Ansätze zur Behandlung der Dynamik komplexer molekularer Systeme unter dem Einschluss von Quanteneffekten lassen sich unterscheiden: rein quantenmechanische Verfahren und Methoden, die klassische Näherungen verwenden. Quantenmechanische Verfahren lösen die zeitabhängige Schrödingergleichung für die Bewegung der Atomkerne und Elektronen. Grundlage ist eine Modellierung der Potenzialenergiefläche(n) auf der Basis von Elektronenstrukturrechnungen. Die Modellierung von Potenzialenergieflächen in vielatomigen molekularen Systemen ist ein eigenes Problem, auf das hier nicht eingegangen werden soll. Traditionelle Basissatz-

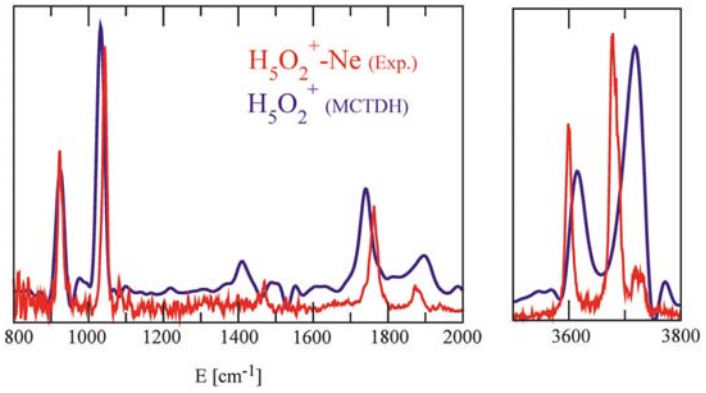

Abb. 1. ***Infrarotspektrum des Zundel-Kations ($H_5O_2^+$) im Spektralbereich 800 – 2000 sowie 3500 – 3800 cm^{-1}. Gezeigt sind experimentelle Spektren (rot)[32)] sowie Ergebnisse einer Simulation aus der mit der MCTDH-Methode unter Einschluss aller 15 Freiheitsgrade (blau).[5e)] Das charakteristische Dublett bei 1000 cm^{-1} ließ sich durch die MCTDH-Simulation auf eine Fermi-Resonanz zwischen der Protontransfer-Mode und einer Kombination aus Wasser-Wasser-Streck- und Biegeschwingung zurückführen.***