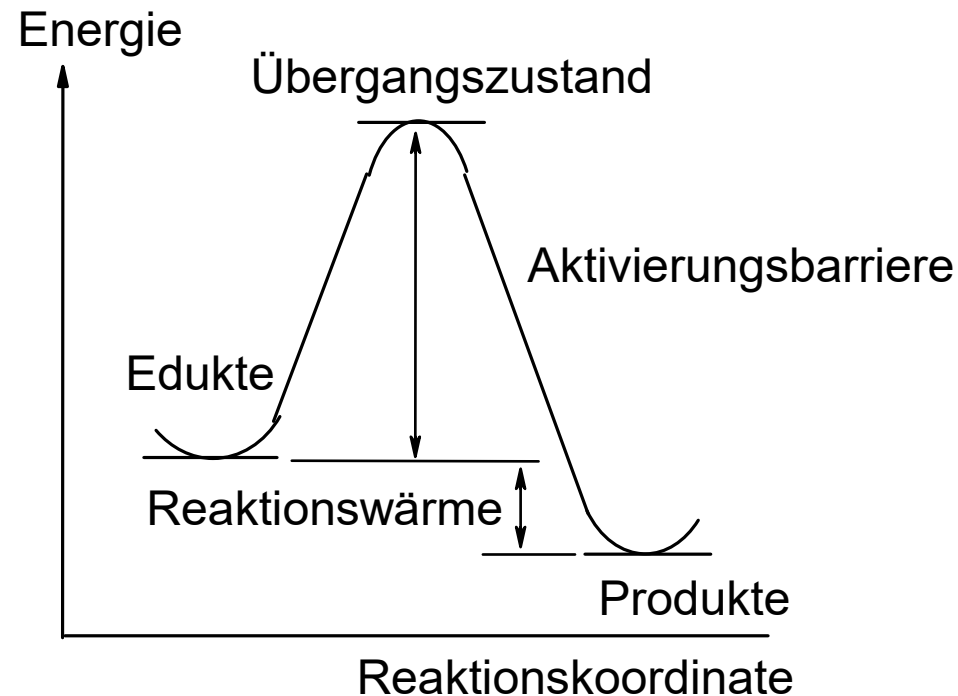


Chemische Reaktionen (1)

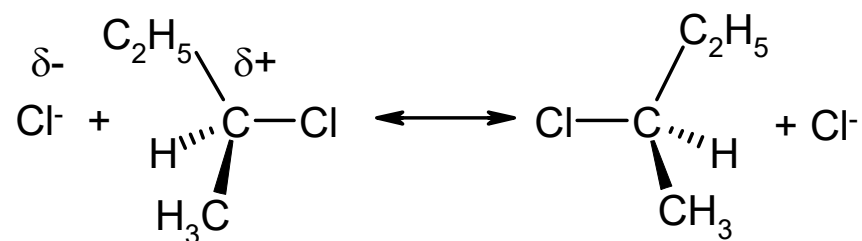
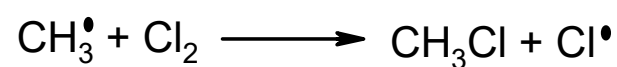
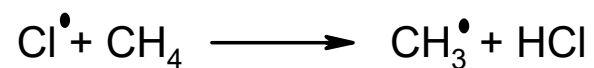
Bei einer chemischen Reaktion werden kovalente Bindungen gebrochen und/oder neu verknüpft. → Bindungstopologie ändert sich

Reorganisierung der Elektronen erforderlich, deshalb nur quantenmechanische Methoden praktikabel

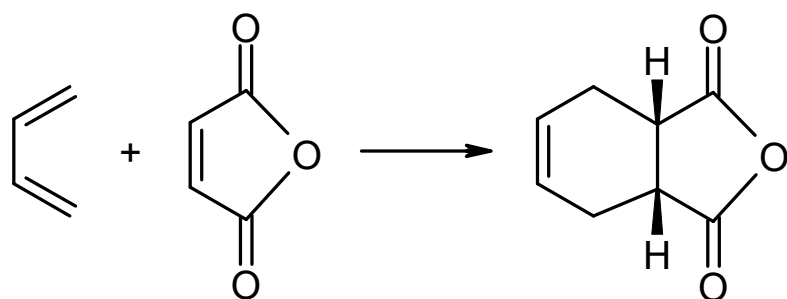


Chemische Reaktionen (2)

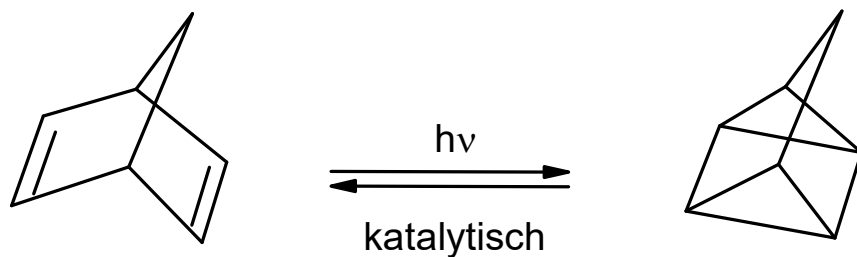
Beispiele:



heterolytische Bindungsspaltung



Elektrozyklische Reaktion



Photochemische Reaktion

Chemische Reaktionen (3)

Klassifizierung von chemischen Reaktionen:

- Radikalische
- Zwischen Atomen unterschiedlicher Elektronendichte
- Elektrozyklische
- Photochemische

Weiterführende Literatur:

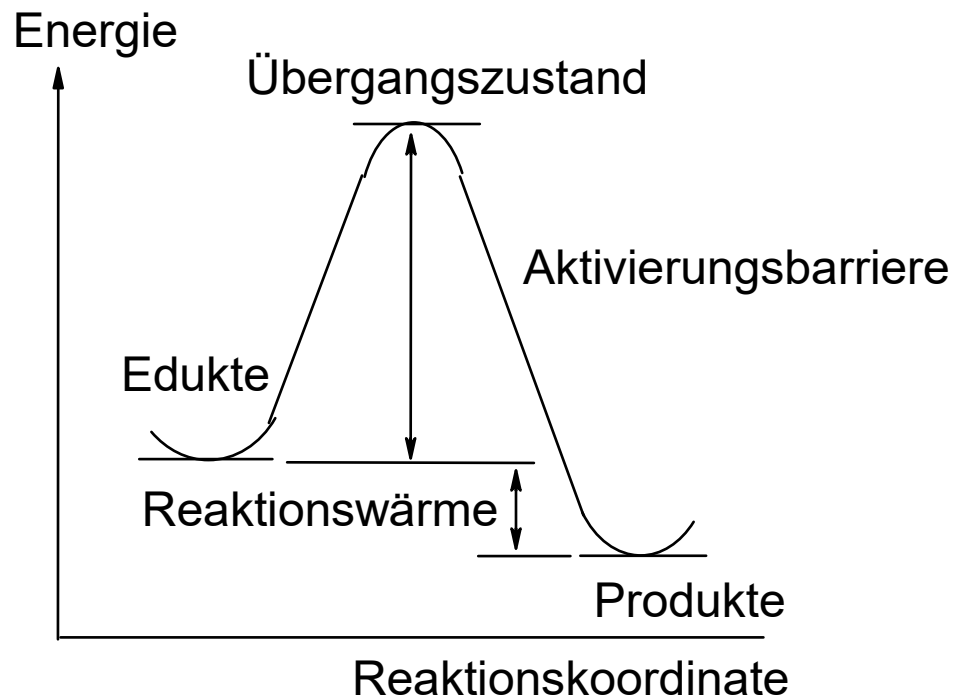
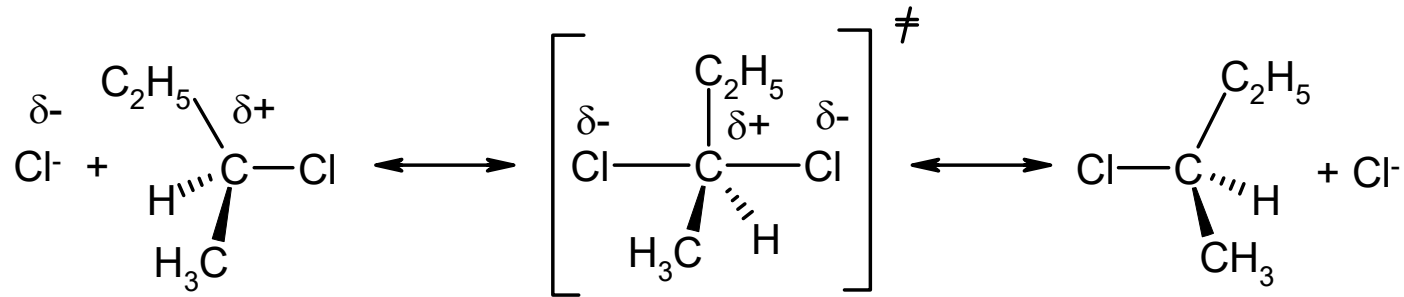
Ian Fleming

Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen

Streitwieser/Heathcock

Organische Chemie

Chemische Reaktionen (4)

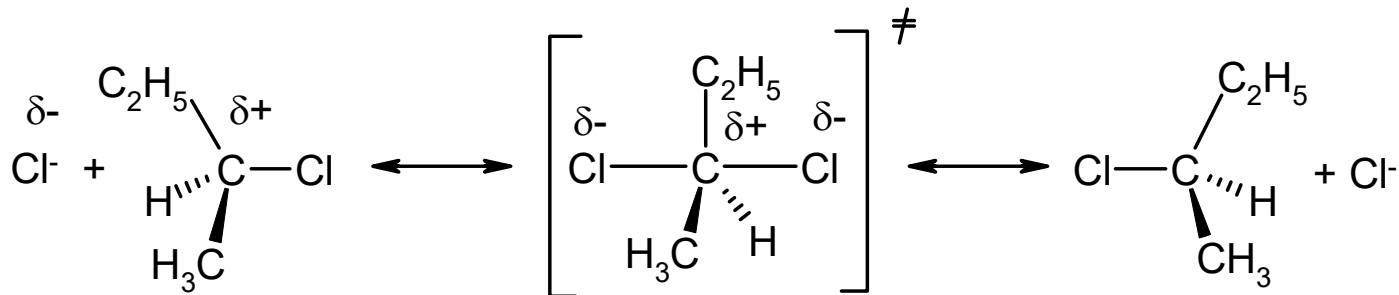


In diesem Beispiel sind Edukte und Produkte energetisch gleich, und damit ist ihre Reaktionswärme = 0

Chemische Reaktionen (5)

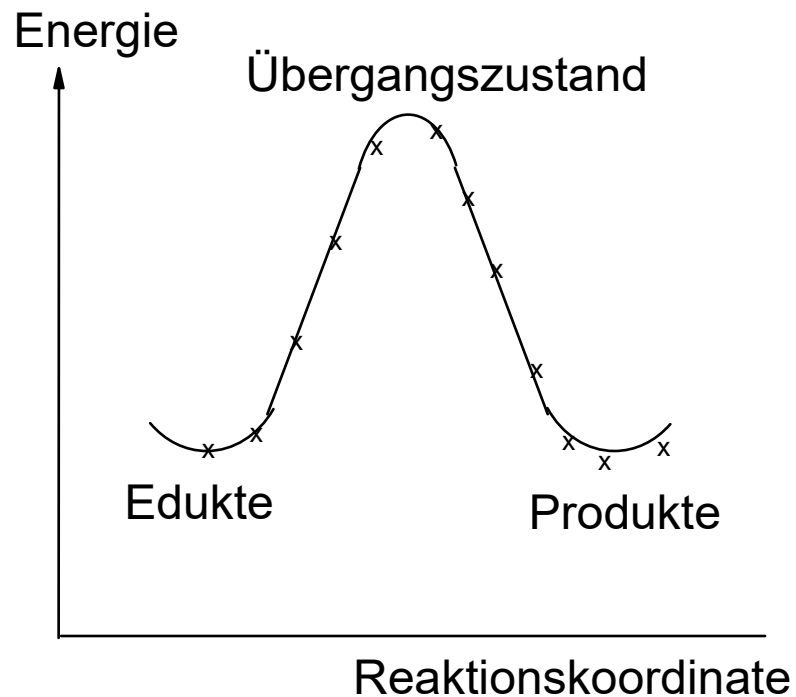
Einfachster Fall:

Edukt und Produkt können durch eine eindeutige Reaktionskoordinate verbunden werden, z.B. entlang den zwei Atomen, die eine neue Bindung ausbilden. Dieser Abstand wird dann kontinuierlich verringert (*constraint*) während alle anderen Freiheitsgrade optimiert werden.



Chemische Reaktionen (6)

Trägt man die erhaltenen Energien aus jedem Schritt gegen den Abstand auf so erhält man ein Reaktionsprofil



Die stationären Punkte (Minima, Übergangszustand) auf dem Reaktionsprofil müssen überprüft werden! → 2. Ableitung

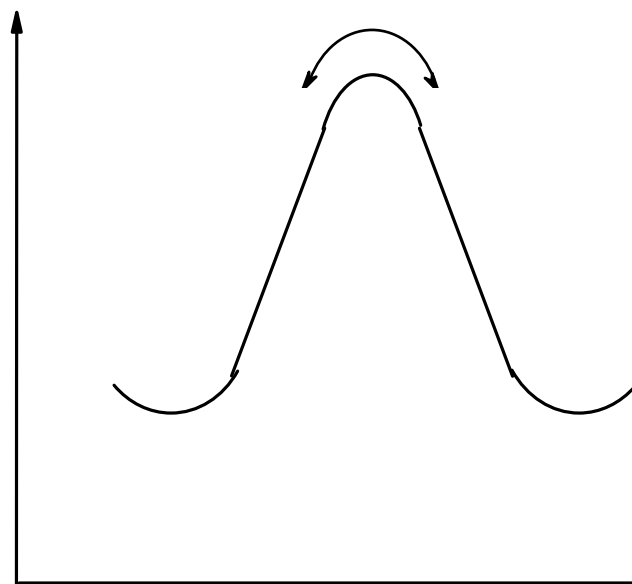
Chemische Reaktionen (7)

Berechnung der Harmonischen Schwingungen (IR-Spektrum) aus der 2. Ableitung der Energie nach den Koordinaten:

Minimum: nur Vibrationen mit positivem Vorzeichen (reale Werte)

Übergangszustand: genau eine Vibration mit negativem Vorzeichen (imaginär) $\text{NIMAG}=1$. Entspricht der Schwingung die Edukt und Produkt verbindet. Es geht in eine Richtung bergab, orthogonal dazu bergauf.

Sattelpunkt höherer Ordnung: $\text{NIMAG} > 1$. Es geht in mehr als eine Richtung bergab. Vgl. die Energiehyperfläche aus Vorlesung 3



Chemische Reaktionen (8)

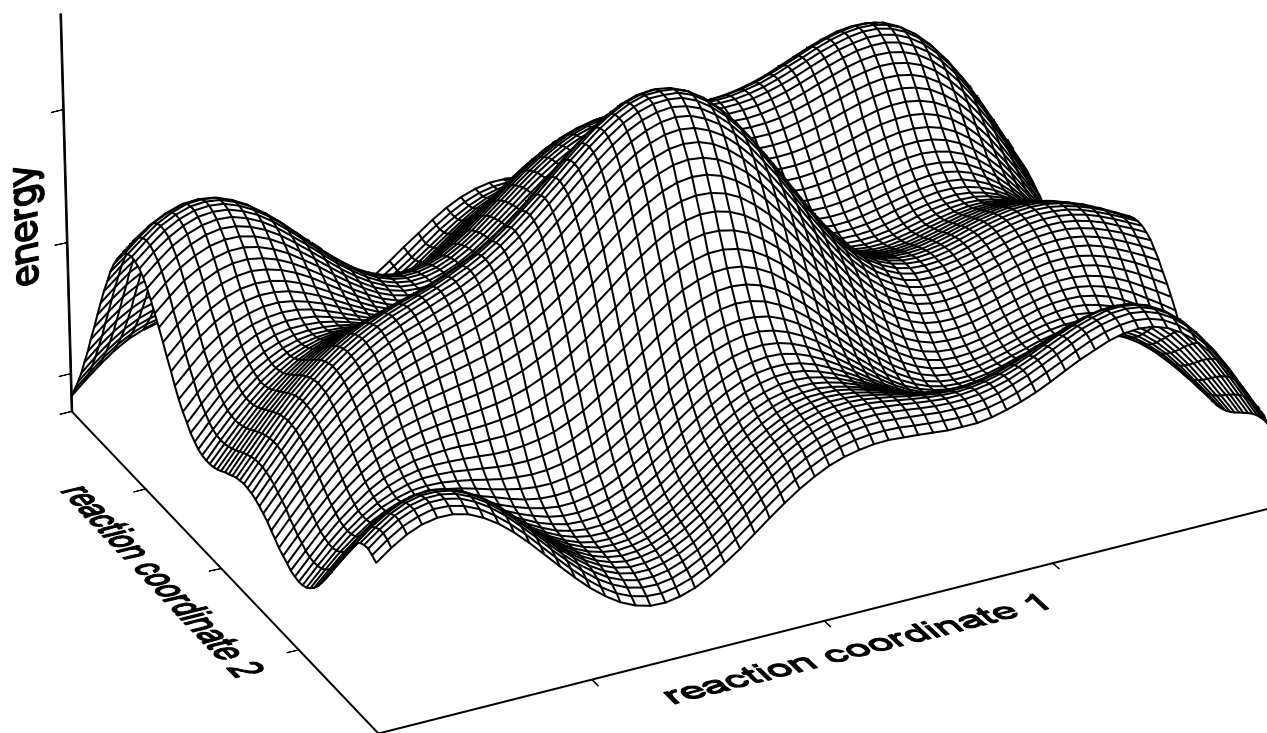
Auffinden des Übergangszustandes (*transition state*, TS)

- a) Maximierung des Gradienten
Eigenvector Following Algorithmus
Molekülgeometrie nahe am vermuteten TS notwendig
- b) SADDLE Algorithmus
Annäherung zweier Geometrien vor und nach dem TS
- c) Conjugate Peak Refinement
Sukzessive Annäherung an den/die TS ausgehend von den Edukt- und Produktgeometrien

In der Praxis aufwendiger als das Auffinden eines Minimums!
(Geometrie nahe am erwarteten TS wird als Input benötigt)

Chemische Reaktionen (9)

In der Realität: Mehr als eine Reaktionskoordinate. Visuell gut darstellbar und rechnerisch noch machbar:
Energieprofil über zwei Reaktionskoordinaten



Chemische Reaktionen (10)

Vom Übergangszustand aus lassen sich mehrere Pfade berechnen:

Intrinsic Reaction Coordinate (IRC):

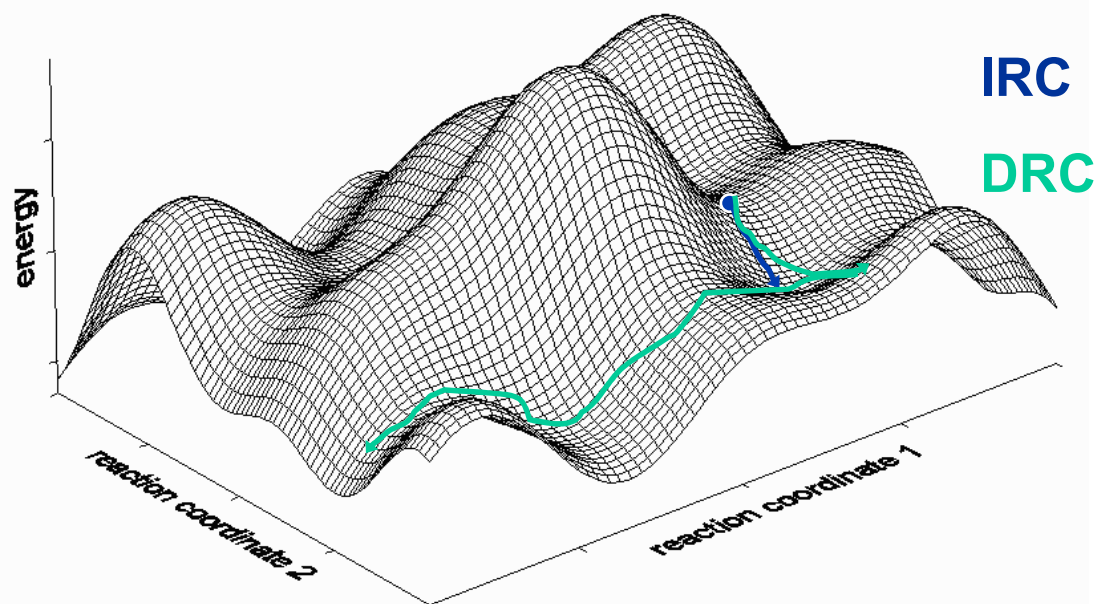
Pfad des maximalen Energieabfalls (zeitunabhängig)

Nach jedem Schritt wird die kinetische Energie auf Null gesetzt

Dynamic Reaction Coordinate (DRC):

Kinetische Energie wird beibehalten ($E = V + T$)

System kann vor und zurück schwingen, wie bei MD



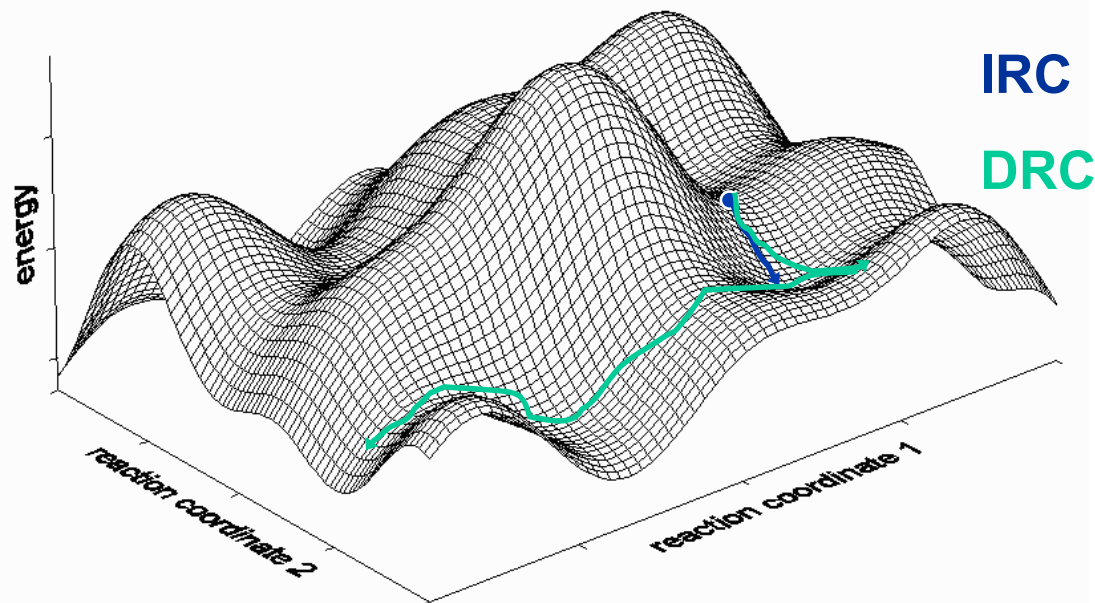
Chemische Reaktionen (11)

Intrinsic Reaction Coordinate (IRC):

Ergibt Reaktionsprofil vom Edukt zum TS mit dem geringst möglichen Energieanstieg, bzw. vom TS zum Produkt mit maximalem Energieabfall.

Dynamic Reaction Coordinate (DRC): ($E = V + T$)

Entspricht realen Bedingungen, aber rechenaufwendig wegen der benötigten harmonischen Schwingungen.



Reaktionen in der Gasphase (1)

Was unterscheidet diese von den analogen Reaktionen in Lösung?

In der Gasphase:

- Konzentration der Reaktanden sehr viel geringer als in Lösung
- (Viel) kleinere Dielektrizitätskonstante $\epsilon = 1$, deshalb stärkere elektrostatische Kräfte zwischen geladenen Ionen/Molekülen

In (verdünnter) Lösung:

- Dielektrizitätskonstante und Polarität abhängig vom Lösungsmittel

Wasser	78 bis 80
--------	-----------

Dimethylsulfoxid (DMSO)	45
-------------------------	----

Diethylether	4.34
--------------	------

Kohlenwasserstoffe	1.6 bis 3
--------------------	-----------

Reaktionen in Enzymen (1)

Was unterscheidet diese von üblichen Reaktion in Lösung?

In Lösung:

- Die Reaktanden müssen sich finden (bimolekulare Reaktionen) diffusionsabhängig, Geschwindigkeitsverteilung
- Fluktuierende Wechselwirkungen mit Lösungsmittelmolekülen (H-Brücken)

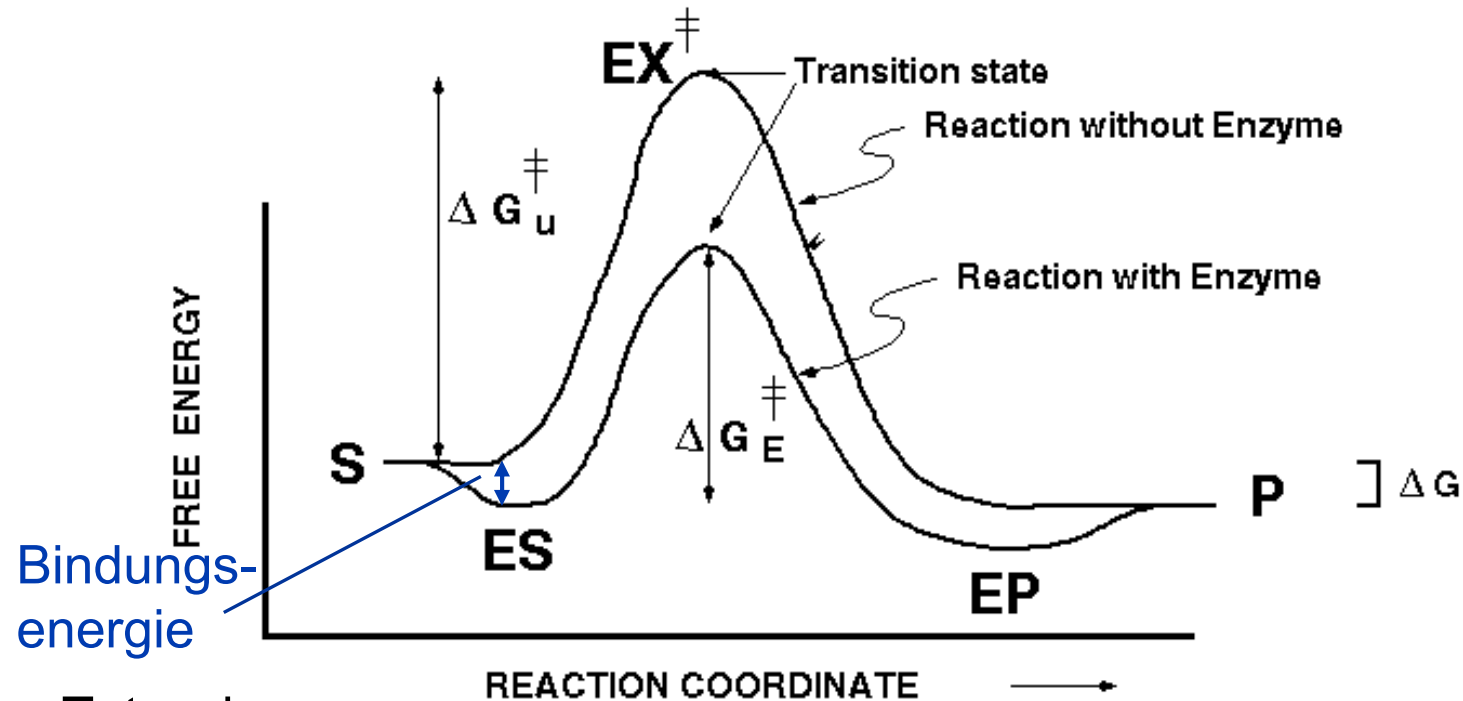
In der Bindungstasche eines Enzyms:

- Einmal gebundene Reaktanden stehen sich länger gegenüber
- Starre elektrostatische Umgebung, unter Umständen starke Polarisierung von kritischen Bindungen der Reaktanden, was die Reaktion erleichtert.

Reaktionen in Enzymen (2)

Verbreiteter Irrtum:

„Als Biokatalysatoren reduzieren Enzyme die Aktivierungsenergie“

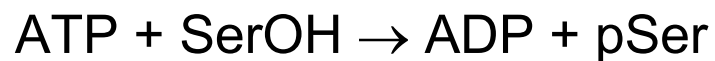
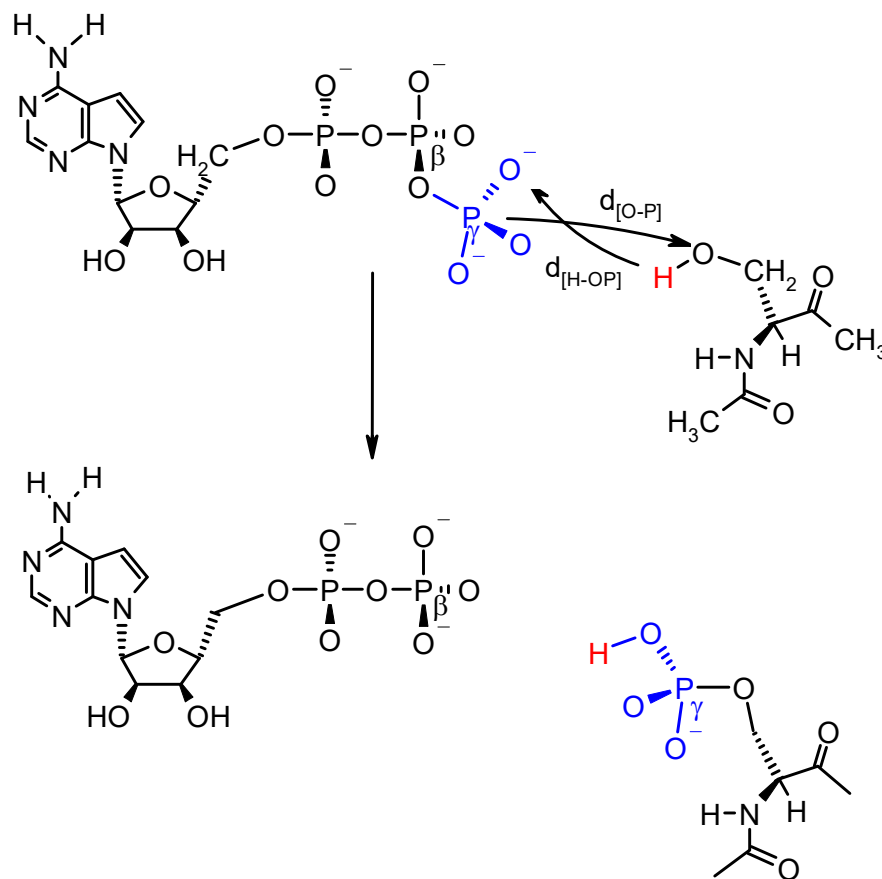


Tatsache:

Jeder Katalysator induziert einen Übergangszustand der von dem der nicht katalysierten Reaktion verschieden ist.

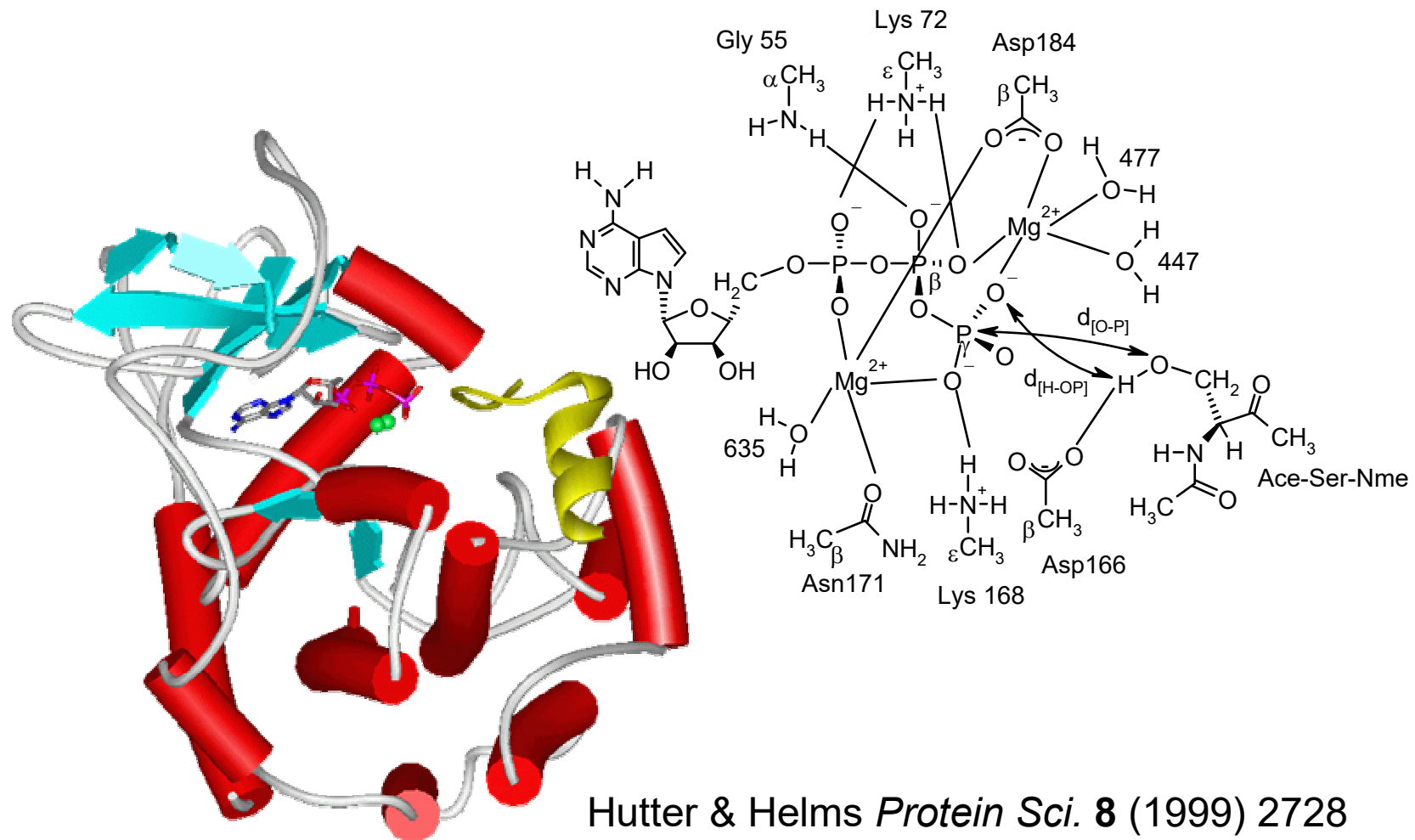
Reaktionen in Enzymen (3)

Beispiel: Phosphoryl Transfer in cAMP-abhängiger Proteinkinase

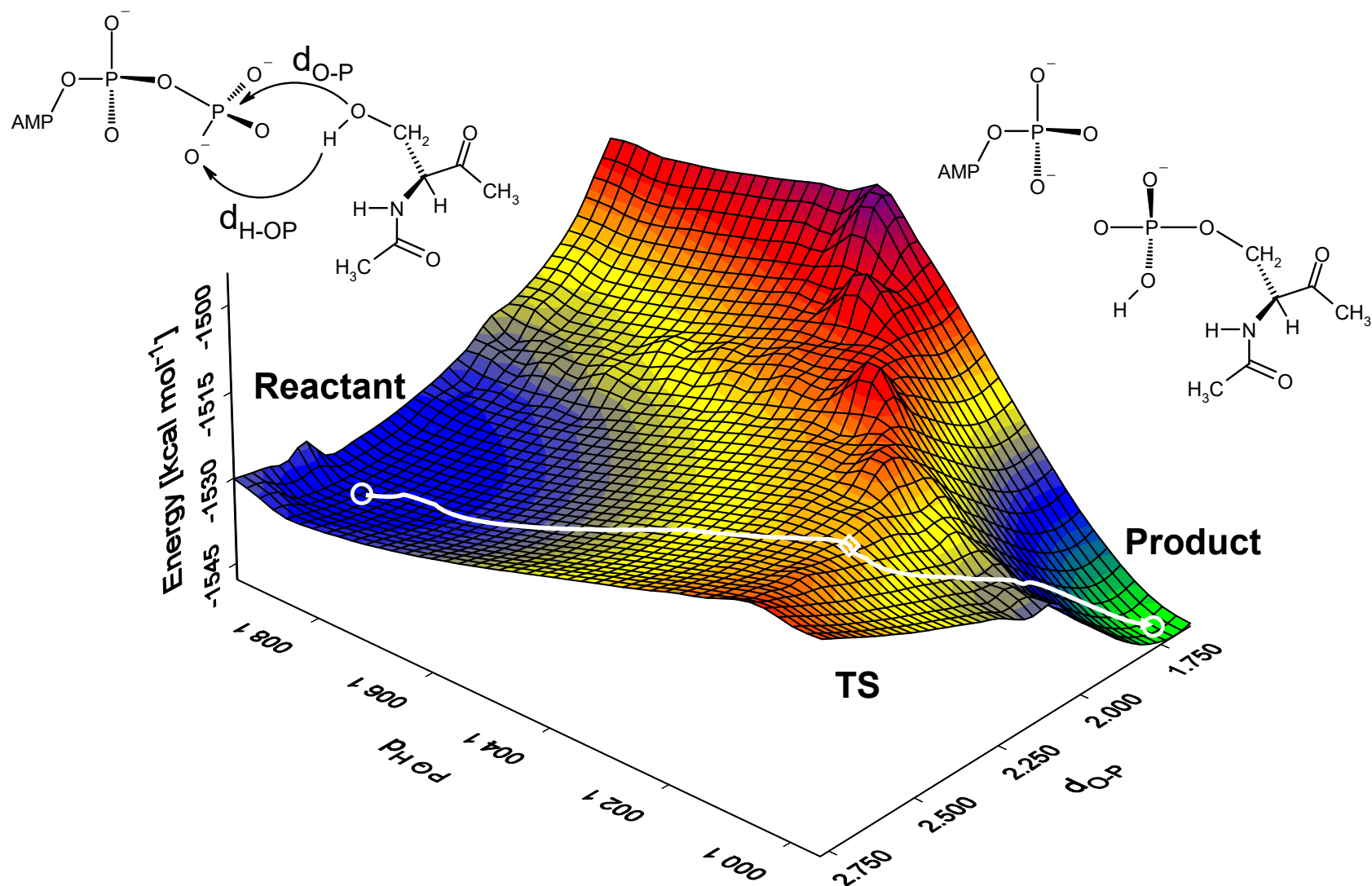


Reaktionen in Enzymen (4)

Aktives Zentrum der Proteinkinase von *S. cerevisiae*



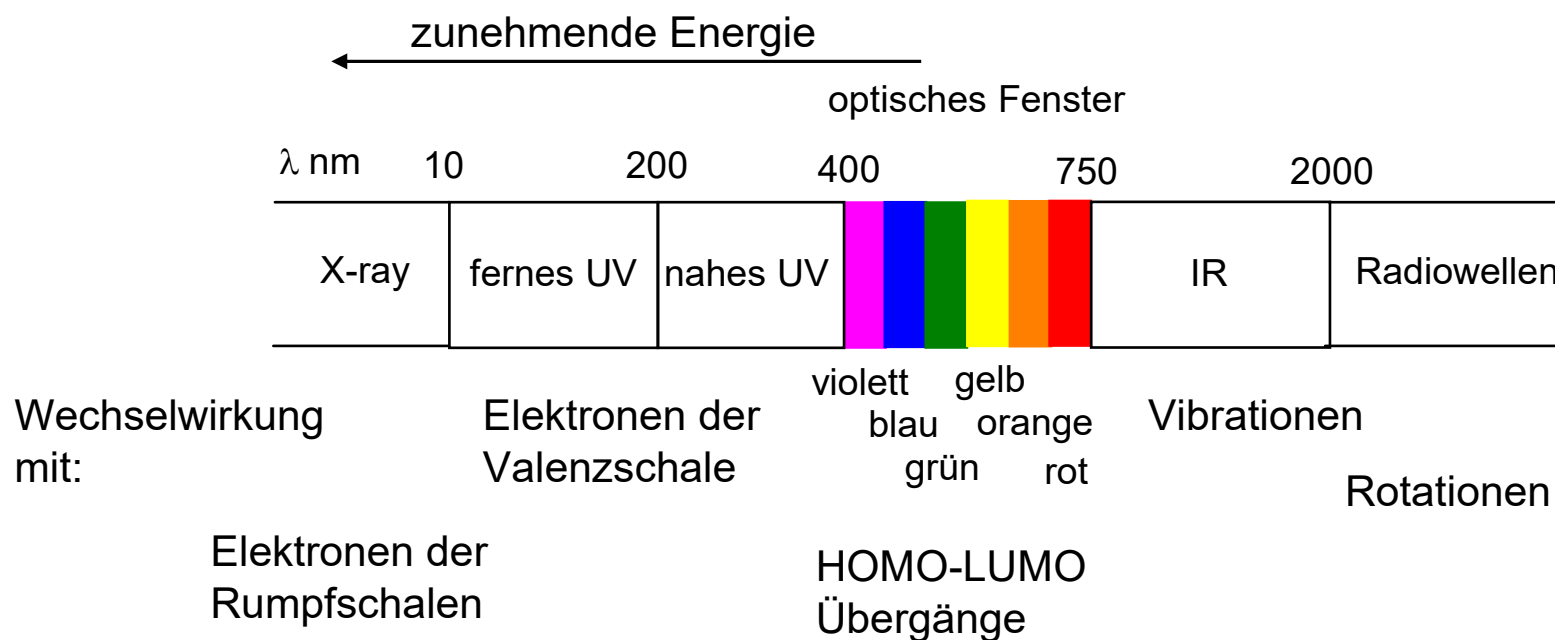
Reaktionen in Enzymen (5)



Photochemische Reaktionen (1)

Wechselwirkung von elektromagnetischer Strahlung mit Materie:

Die Lichtabsorption ist das Ergebnis der Dipolwechselwirkung zwischen dem elektrischen Vektor des einfallenden Lichtes und der Elektronenhülle des Moleküls. Spektraler Bereich: 10 – 2000 *nm*



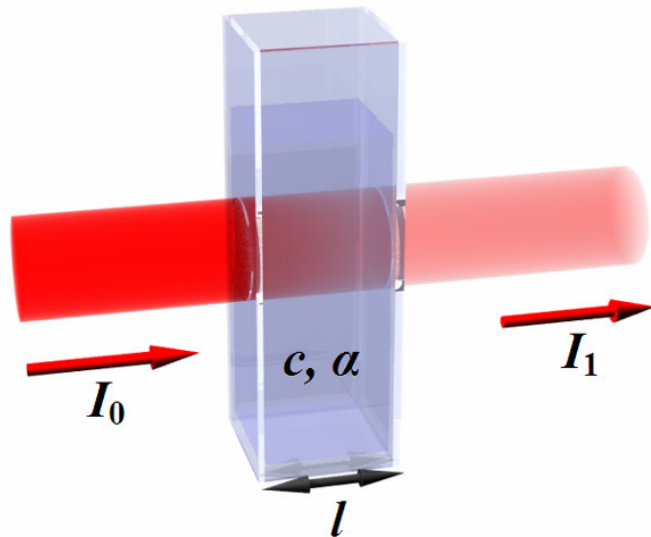
Photochemische Reaktionen (2)

Die Lichtabsorption erfolgt gemäß dem Lambert-Beerschen Gesetz

$$E = \lg \frac{I_0}{I_t} = \varepsilon \cdot c \cdot d$$

$$I_0 = I_t + I_a$$

I_0	Lichtintensität
ε	molarer Extinktionskoeffizient
c	Konzentration [mol l ⁻¹]
d	Schichtdicke
I_t	transmittiertes Licht
I_a	absorbiertes Licht



Quantenausbeute

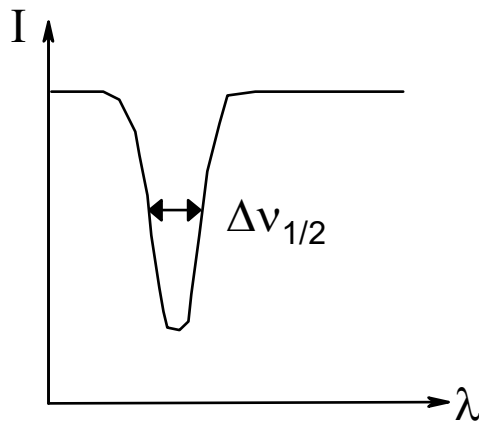
$$\Phi = \frac{n}{I_a \cdot t} = \frac{\text{Anzahl umgesetzter Moleküle}}{\text{Anzahl absorbierter Lichtquanten}}$$

Photochemische Reaktionen (3)

Ein Maß für die Wahrscheinlichkeit eines elektronischen Überganges (zwischen **G**rund- und **A**ngeregtem Zustand) ist die zugehörige Oszillatorstärke

$$f_{G,A} \approx 4.32 \cdot 10^{-9} \varepsilon \cdot \Delta \nu_{1/2}$$

aus der Halbwertsbreite der Absorptionsbande



Quantenmechanisch läßt sich die Oszillatorstärke über das Übergangsdipolmoment $M_{G,A}$ berechnen

$$f_{G,A} = \frac{8\pi^2 m_e \nu}{3h e} \Delta E_{G,A} \cdot M_{G,A}^2 \quad \text{wobei} \quad \Delta E_{G,A} = E_A - E_G$$

Photochemische Reaktionen (4)

$$M_{G,A} = \int \psi_G \hat{\mathbf{R}} \psi_A d\tau$$

Analog zum klassischen Dipolmoment erhält man den Dipolmomentoperator $\mathbf{R}$ mit den kartesischen Komponenten

$$\hat{R}_x = \sum_i Q_i x_i \quad \hat{R}_y = \sum_i Q_i y_i \quad \hat{R}_z = \sum_i Q_i z_i$$

Die Wellenfunktion ψ wird hier als Produkt elektronischer, vibronischer und Spinterme betrachtet:

$$\psi = \psi_{\text{el}} \cdot \psi_{\text{vib}} \cdot \psi_{\text{spin}}$$

Es kommen also neben der üblichen elektronischen Wellenfunktion noch zwei weitere Funktionen hinzu.

Photochemische Reaktionen (5)

Da der Dipolmomentoperator $\hat{\mathbf{R}}$ nur auf den elektronischen Teil der Wellenfunktion wirkt, erhält man

$$M_{G,A} = \left(\int \psi_{\text{el}}^G \hat{\mathbf{R}} \psi_{\text{el}}^A d\tau \right) \cdot \left(\int \psi_{\text{vib}}^G \psi_{\text{vib}}^A d\tau \right) \cdot \left(\int \psi_{\text{spin}}^G \psi_{\text{spin}}^A d\tau \right)$$

Daraus folgt, daß ein elektronischer Übergang nur dann stattfindet, wenn alle drei Integrale von Null verschieden sind.

Das Überlappungsintegral $\int \psi_{\text{vib}}^G \psi_{\text{vib}}^A d\tau$ wird auch als

Franck-Condon-Faktor bezeichnet und drückt die Überlappung der Wellenfunktion des Grund- und angeregten Zustandes in Abhängigkeit von der jeweiligen Kernkonfiguration aus.

Weiterhin gelten die sog. Auswahlregeln.

Auswahlregeln (1)

1. Spinauswahl-Regel ($\Delta S=0$) Erhaltung der Multiplizität

Da $\int \psi_x^G \psi_x^A d\tau = 0$ für $\psi_x^G \neq \psi_x^A$ folgt, daß alle Übergänge die eine Änderung des Spinzustandes erfordern, verboten (beliebig unwahrscheinlich) sind. Die Kopplung des Elektronenspins mit dem Bahndrehimpuls führt aber insbesondere bei schwereren Elementen zu einer Lockerung dieses Spinverbots.

2. Regel Änderung der Nebenquantenzahl /

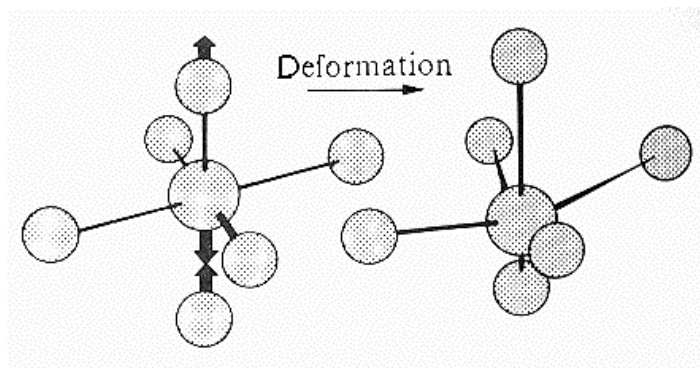
Übergänge sind nur erlaubt für $\Delta l = \pm 1$

Auch für Atomspektren sind nur Übergänge der Art $s \leftrightarrow p$, $p \leftrightarrow d$, $d \leftrightarrow f$ erlaubt

Auswahlregeln (2)

3. Symmetrierauswahl-Regel

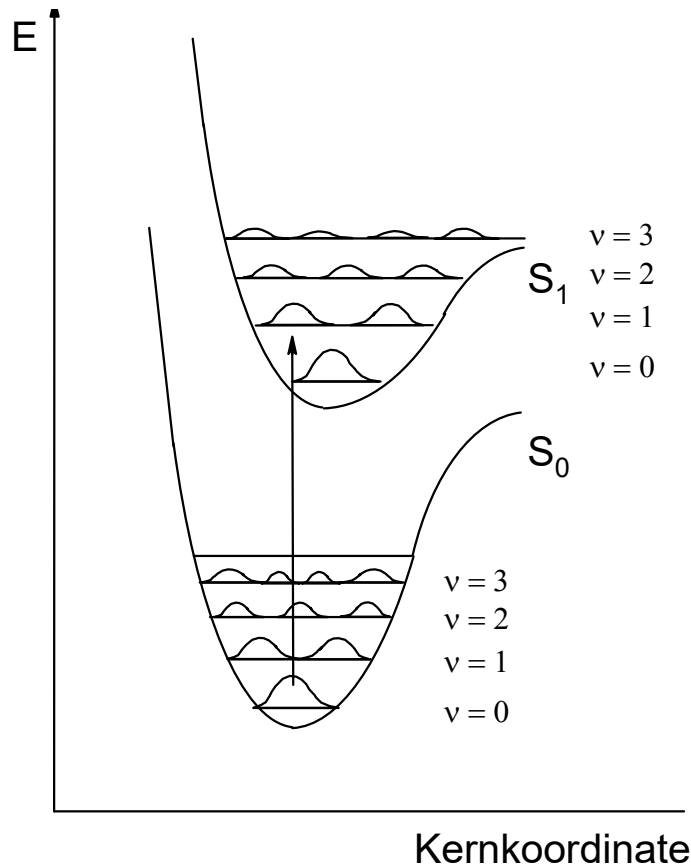
Aufgrund der antisymmetrischen Wellenfunktion hat der Dipolmomentoperator eine ungerade Parität. Dadurch sind Elektronenübergänge zwischen Zuständen (Orbitalen) gleicher Parität ($g \rightarrow g$ und $u \rightarrow u$) verboten. Dies betrifft v.a. zentralsymmetrische Moleküle, beispielsweise Übergänge zwischen d -Orbitalen in Metallkomplexen. Durch entsprechende (unsymmetrische) Gerüstschwingungen wird aber auch hier dieses Laporte-Verbot aufgehoben, wodurch vibronische Übergänge beobachtbar werden.



Aus: P.W. Atkins, *Physikalische Chemie*, VCH Weinheim, 1990
10. Vorlesung

Computational Chemistry SS25

Elektronische Übergänge (1)



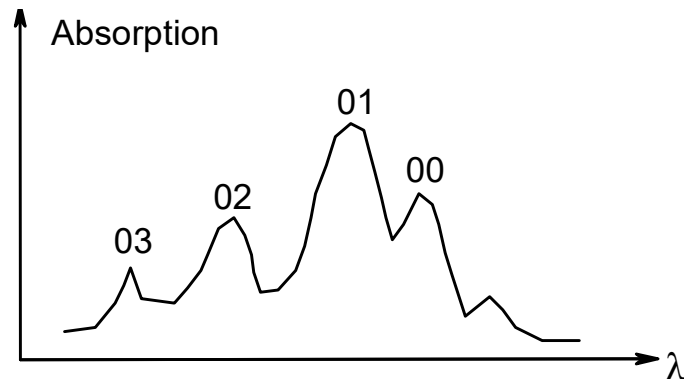
Durch die Wechselwirkung des elektrischen Vektors des Lichtes mit der Elektronenhülle des Moleküls kommt es zu einer Veränderung der Wellenfunktion. Da ein solcher elektronischer Übergang (ca. 10^{-15} s) sehr viel schneller stattfindet als eine Kernschwingung (10^{-13} bis 10^{-11} s) liegt zunächst noch dieselbe Kernkonfiguration vor wie im Grundzustand

Durch einen elektronischen Übergang liegen nun ungepaarte Elektronen vor, deren Beschreibung z.B. CI erfordert.

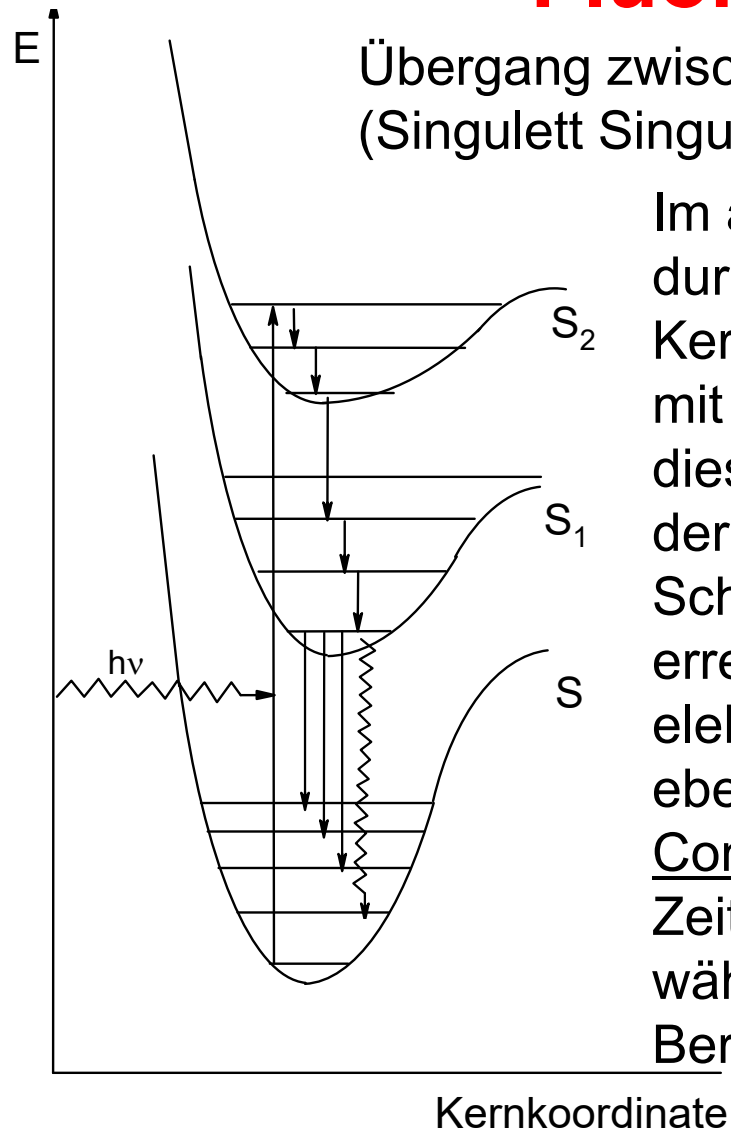
Elektronische Übergänge (2)

Gemäß dem Franck-Condon-Prinzip erfolgt ein solcher senkrechter (vertikaler) Übergang zu demjenigen Schwingungszustand der genau darüber liegt.

Aus den Übergängen zwischen unterschiedlichen vibronischen Zuständen erklärt sich die Feinstruktur der Absorptionsbanden.

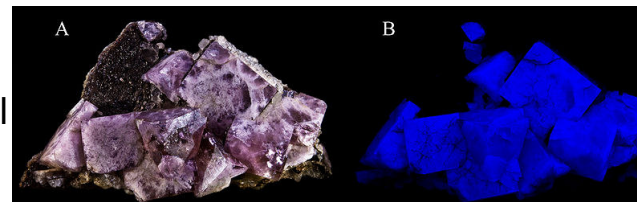


Fluoreszenz (1)

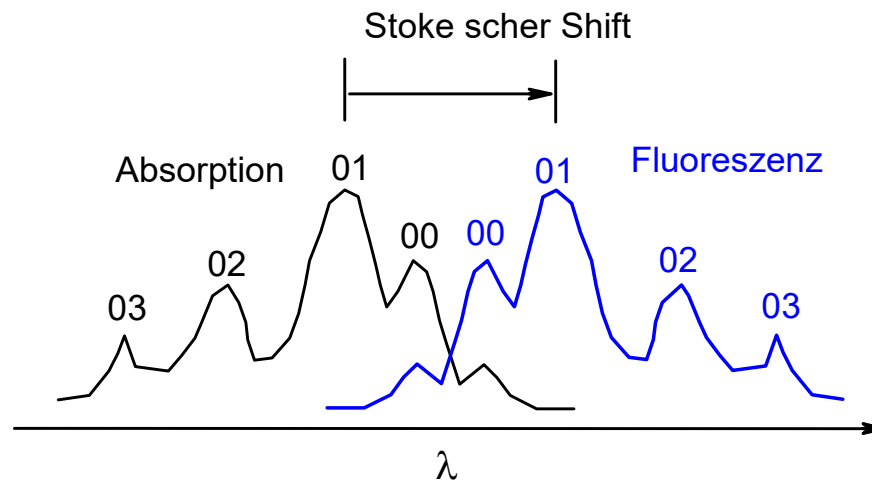


Übergang zwischen Zuständen gleicher Spinmultiplizität (Singulett Singulett)

Im angeregten Zustand verliert das Molekül durch Energieübertragung auf Kernschwingungen oder durch Kollisionen mit Lösungsmittelmolekülen Energie. Durch diese Strahlungslose Relaxation (SR) wird der jeweils energieärmste Schwingungszustand eines Anregungsniveaus erreicht. Der Übergang in Niveaus anderer elektronischer Zustände erfolgt durch die ebenfalls strahlungslose Internal Conversion (IC). IC und SR laufen auf einer Zeitskala von ca. 10^{-11} bis 10^{-13} s ab, während die sichtbare Fluoreszenz im Bereich von ca. 10^{-8} s stattfindet.



Fluoreszenz (2)

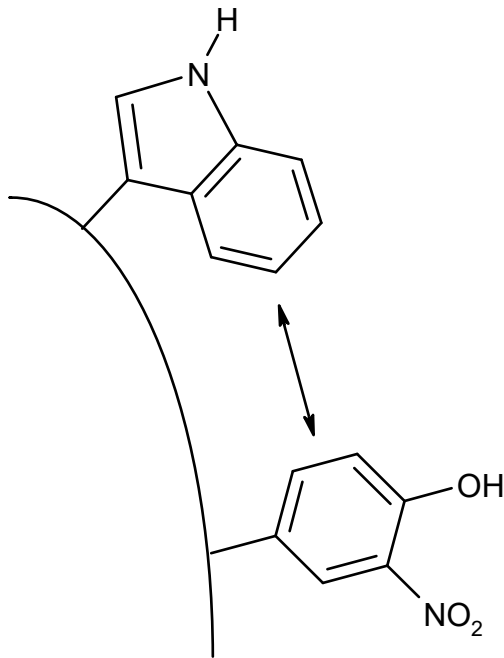


Das Fluoreszenzemissionsspektrum erscheint (in der Regel) spiegelbildlich und zu höheren Wellenlängen verschoben zum Absorptionsspektrum (Rotverschiebung der Fluoreszenz). Falls die 00 Übergänge der Absorption und Fluoreszenz zusammenfallen, besitzt das Molekül im angeregten Zustand dieselbe Geometrie wie im Grundzustand.

Fluorescence Resonance Energy Transfer

Eigentlich: **Förster-Resonanzenergietransfer**

Die Energie eines angeregten Zustandes kann auch auf ein anderes Molekül übertragen werden. Sog. *quenching*

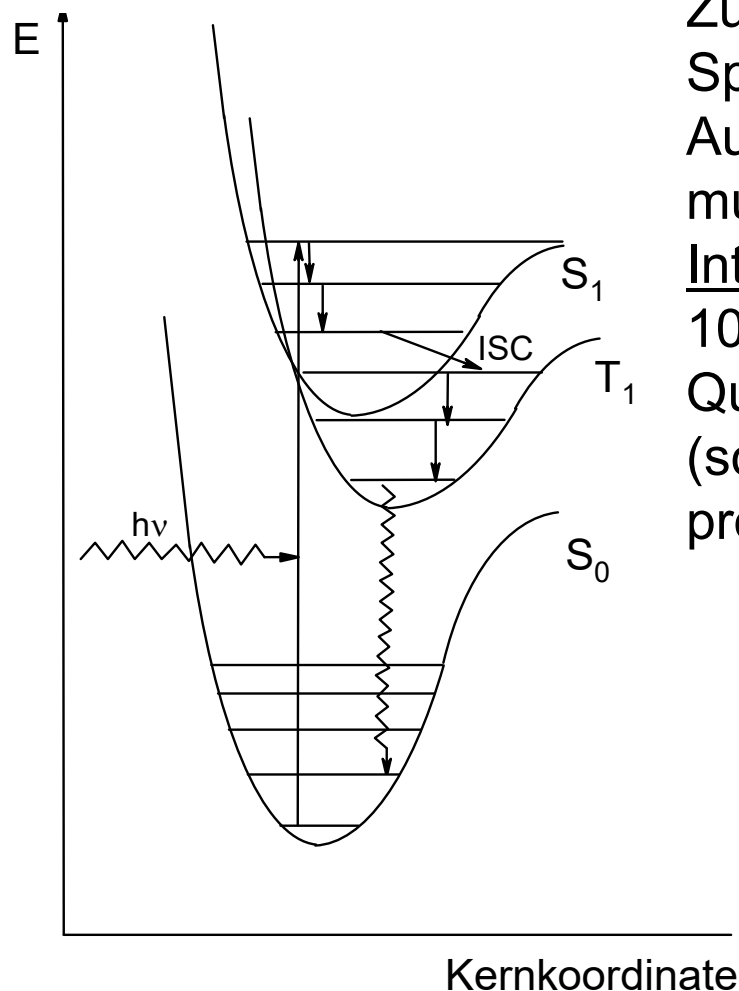


Besonders selektiv kann dies mittels sog. *spin labels* erfolgen, die eine charakteristische Fluoreszenzemission aufweisen. Durch entsprechend modifizierte Aminosäuren lassen sich z.B. Faltungsvorgänge in Echtzeit untersuchen. (Proteinfaltung ist langsamer als der FRET).

Hier erfolgt die Energieübertragung von einem Tryptophan (ausgedehntes π -Elektronensystem) auf ein nitriertes Phenylalanin.

FRET kommt bsp. in den Lichtsammelkomplexen bei der Photosynthese vor.

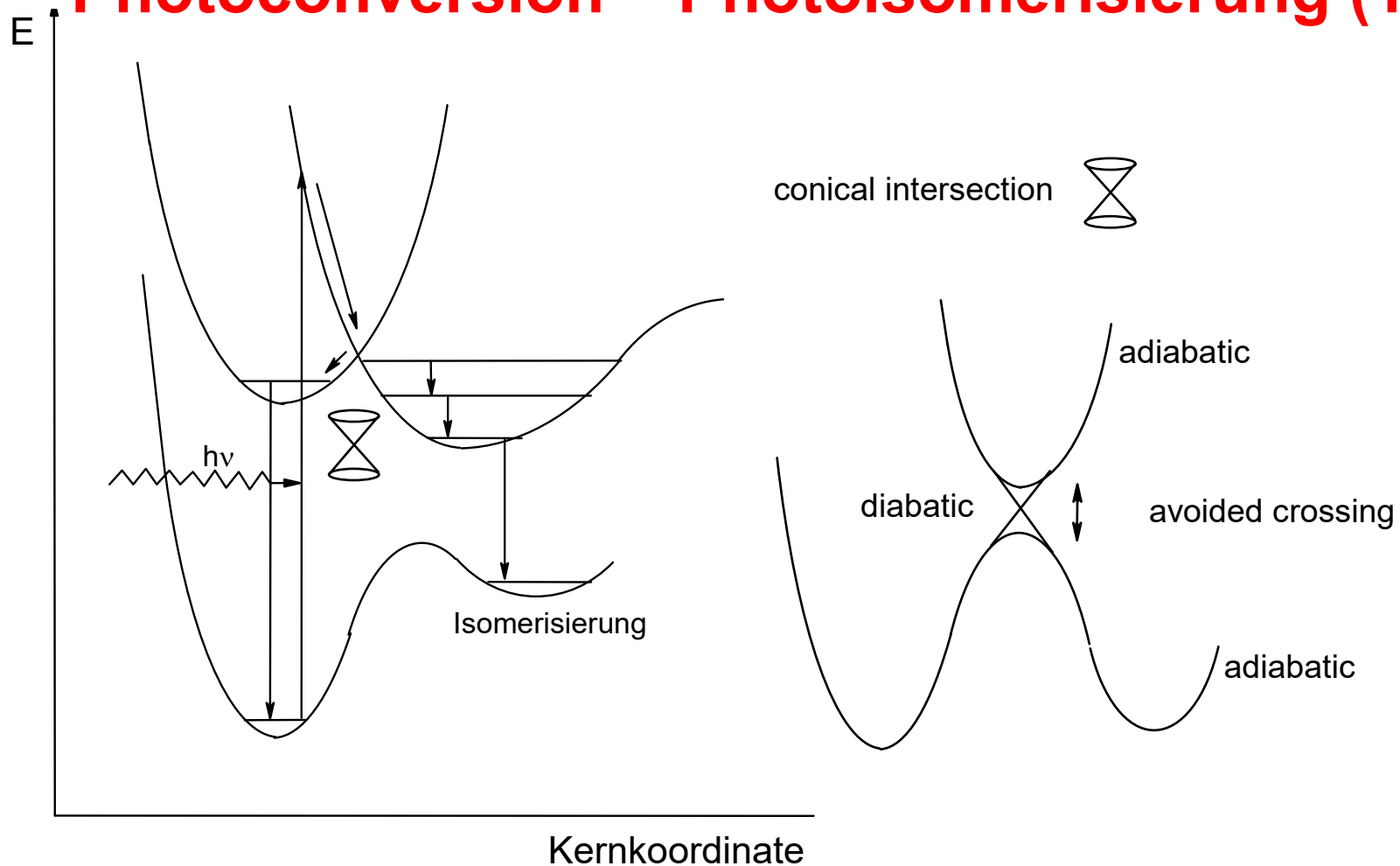
Phosphoreszenz



Da ein Übergang zwischen Zuständen unterschiedlicher Spinmultiplizität aufgrund der Auswahlregeln formal verboten ist, muß eine Spin-Bahn-Kopplung das Inter-System-Crossing (ISC) ($10^{-9} - 10^{-6}$ s) ermöglichen. Das ISC ist zum Quadrat der Ordnungszahl (Z^2) des (schwersten) Elementes proportional.

In der Regel ist die bei der Phosphoreszenz ($10^{-5} - 10^2$ s) emittierte Strahlung energieärmer als die bei der Fluoreszenz (der T_1 Zustand liegt immer unterhalb des S_1 Zustands)

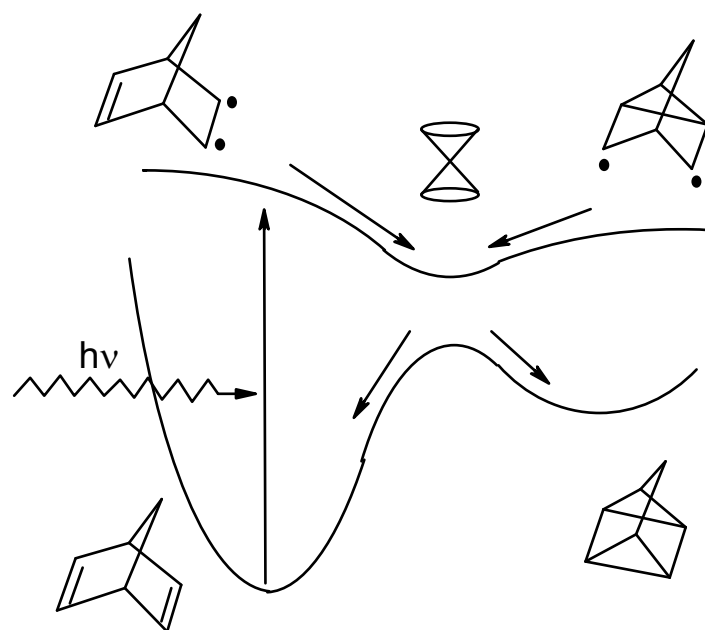
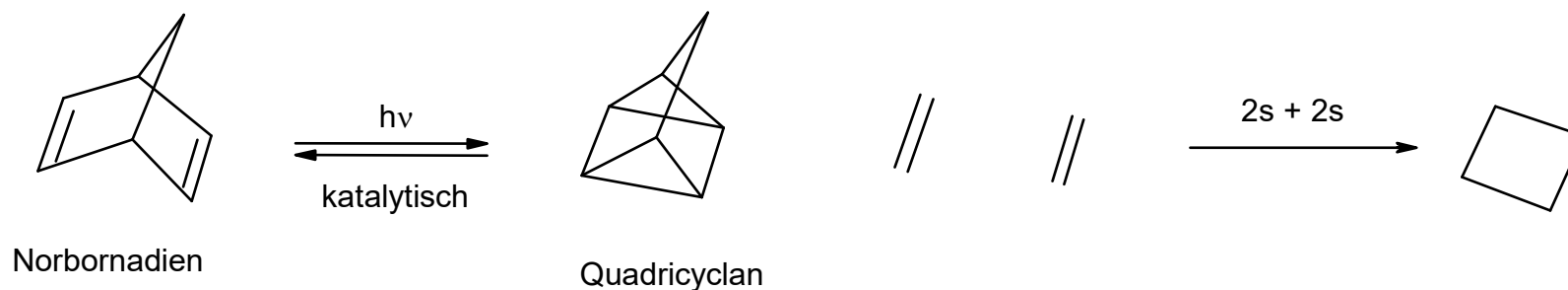
Photoconversion – Photoisomerisierung (1)



Wenn Übergänge zwischen Hyperflächen mit verschiedenen Spinzuständen stattfinden bricht die Born-Oppenheimer Näherung zusammen. → CASSCF zur Beschreibung notwendig

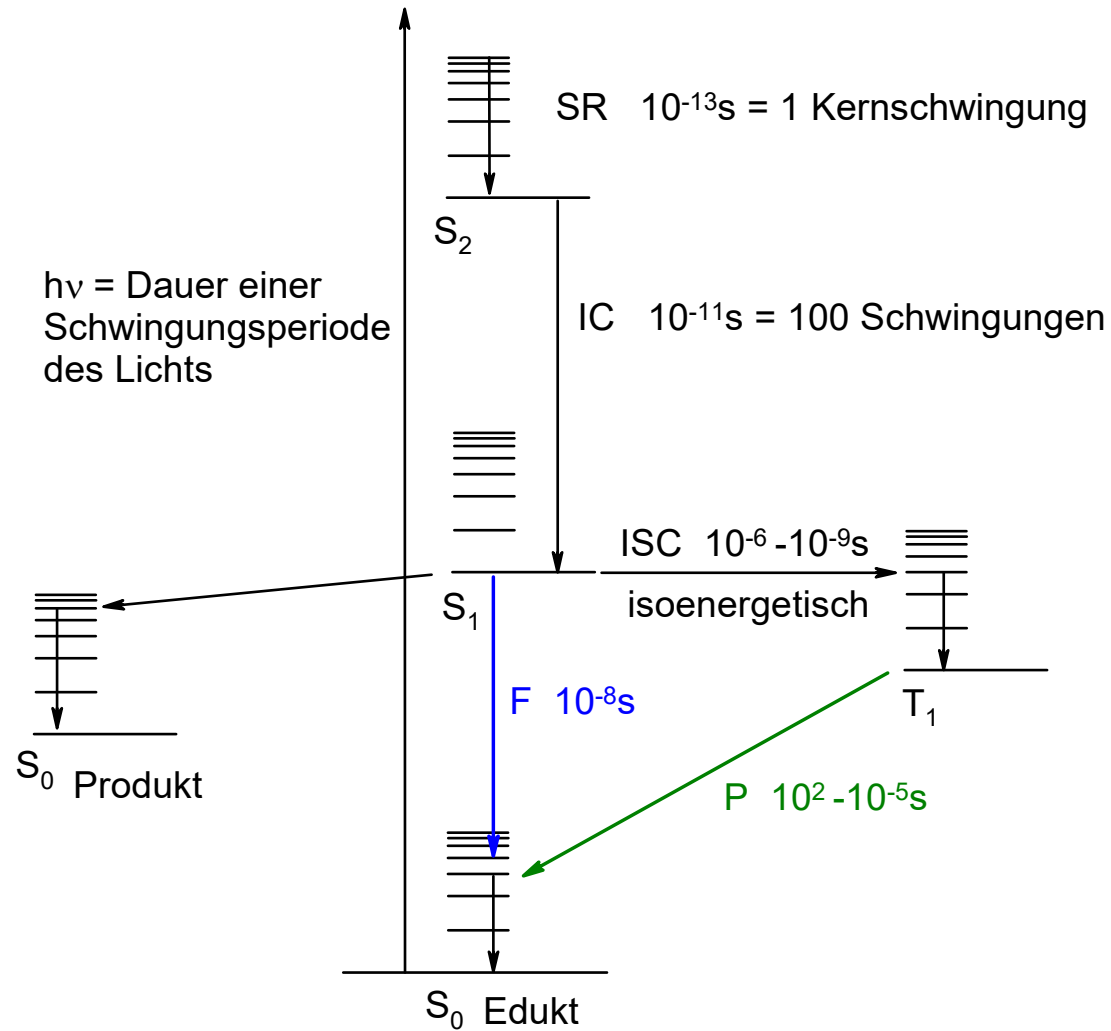
Photoconversion – Photoisomerisierung (2)

Beispiel für eine Photoreaktion mit einer conical intersection:
Umwandlung von Norbornadien in Quadricyclan



Norbornadien absorbiert vorwiegend bei 300nm. Da die Sonnenstrahlung aber nur geringe Anteile unterhalb von 400nm aufweist, ist die Effizienz zur Speicherung von Solarenergie begrenzt.

Jablonski Diagramm



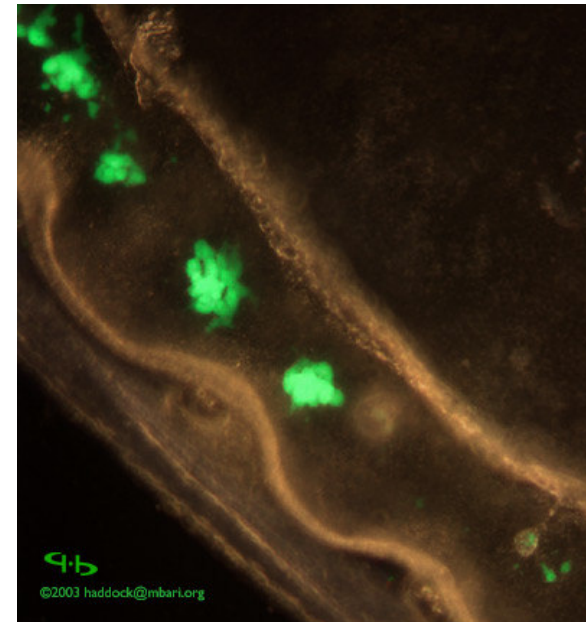
Lumineszenz (1)

Abgabe der Energie eines angeregten Zustandes als Licht beim Übergang in den Grundzustand. „kaltes Leuchten“

Biolumineszenz:

chemische Reaktionen in lebenden Organismen bei denen Licht erzeugt wird, z.B. bei Glühwürmchen (Luciferase)

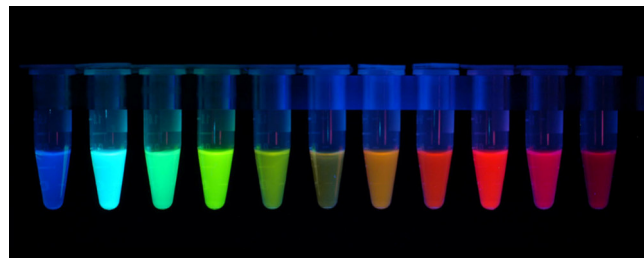
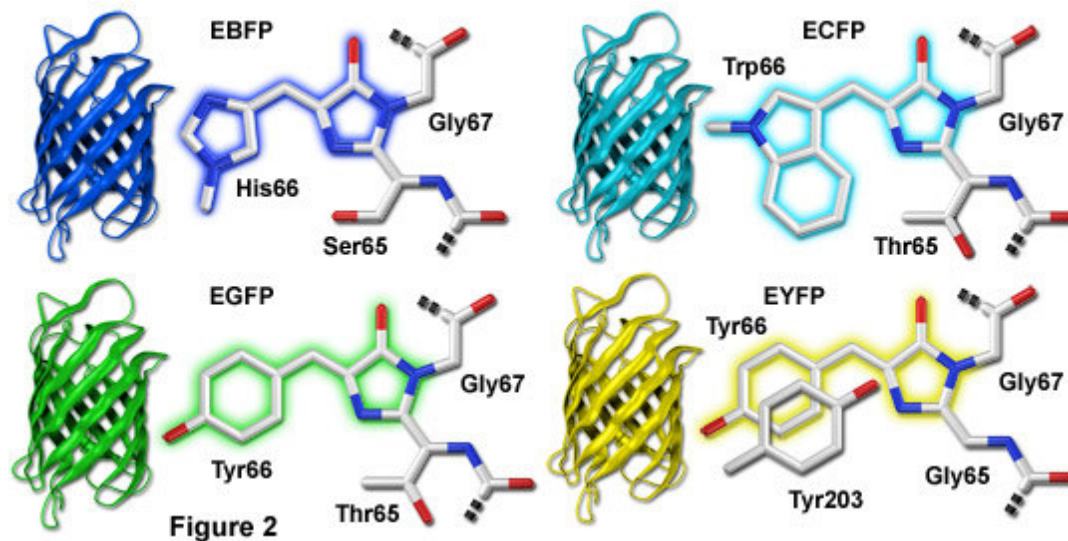
In Tiefseeorganismen und Quallen durch GFP, PYP (Fluoreszenz)



GFP und ähnliche Proteine

GFP (Green Fluorescent Protein) wird häufig als *tag* an DNA-Sequenzen angehängt. Mutanten oder modifizierte Aminosäuren ermöglichen eine ganze Palette an Farben.

Chromophore Structural Motifs of Green Fluorescent Protein Variants

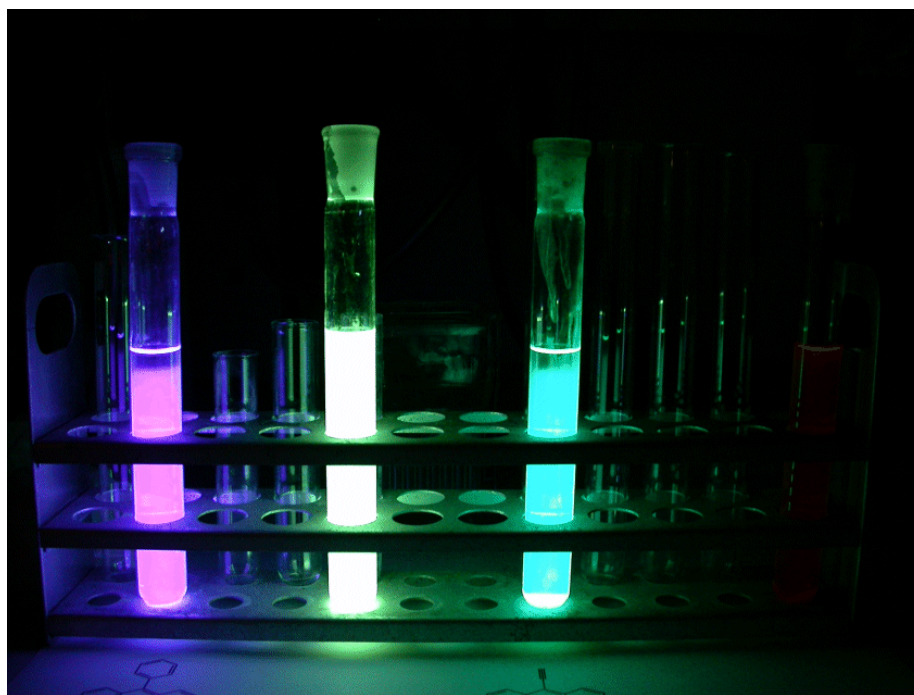


Lumineszenz (2)

Chemielumineszenz:

Eine vorgelagerte chemische Reaktion erzeugt ein Molekül im angeregten Zustand

z.B. Oxidation von Luminol, Übertragung von Energie auf Farbstoffmoleküle (ermöglicht verschiedene Farben)

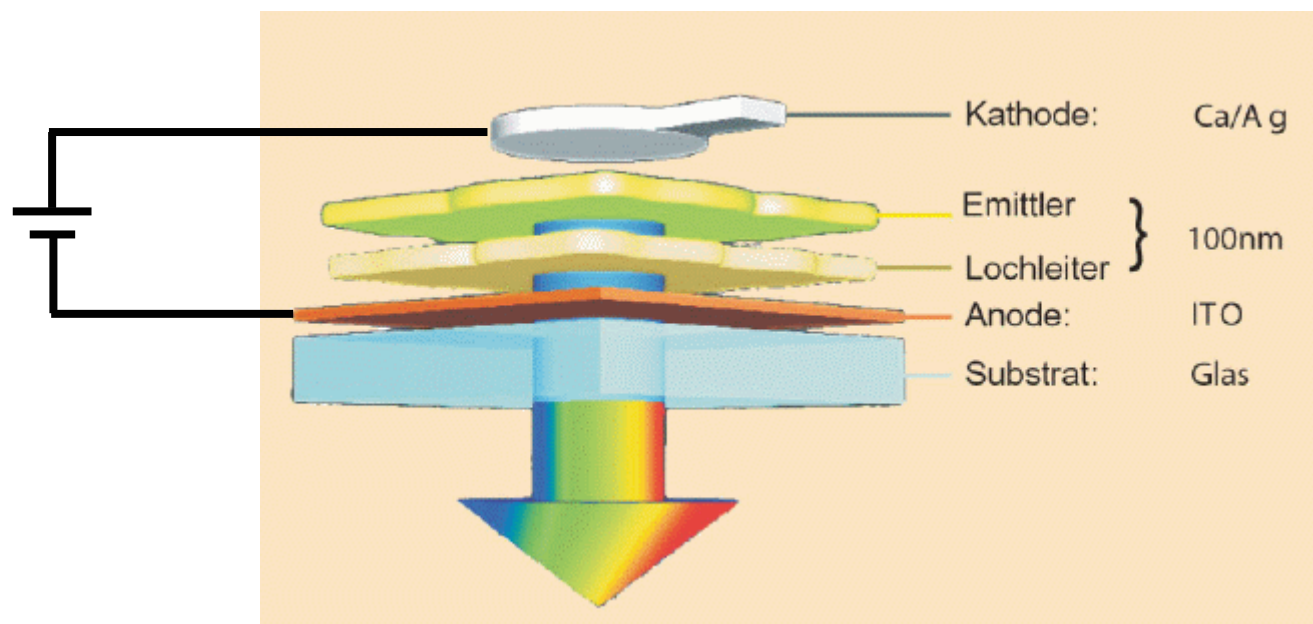


Lumineszenz (3)

Elektrolumineszenz:

Lichtemission beim Anlegen einer Spannung an eine (organische) Schicht. Elektronen werden durch die elektrische Energie in angeregte Zustände gehoben aus den Fluoreszenz erfolgt.

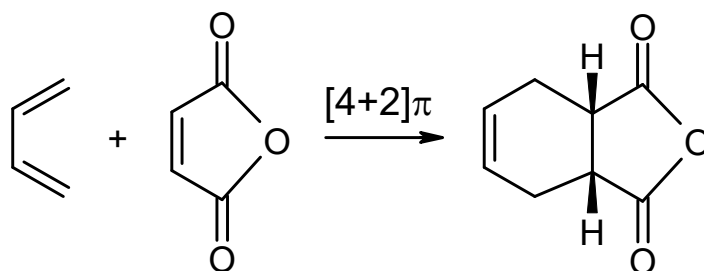
Organische Leuchtdioden (OLED)



Hertel et al. *Chemie i.u. Zeit* **39** (2005) 336.

Elektrozyklische Reaktionen (1)

Beispiel: Cycloaddition von 1,3-Butadien mit Maleinsäureanhydrid

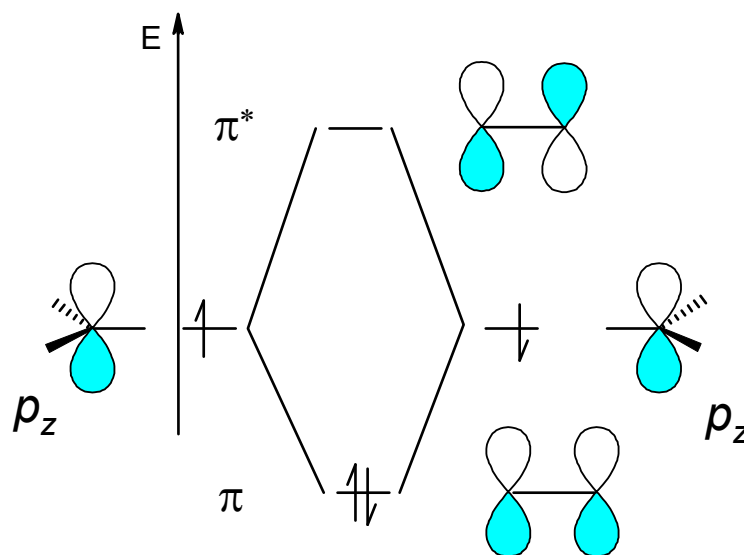


Konzertierte Bindungsumformation. Mehrere kovalente Bindungen werden gleichzeitig verändert.

Gehorchen den sog. Woodward-Hoffmann Regeln und werden durch Wechselwirkung ihrer Grenzorbitale (HOMO, LUMO) gesteuert

Elektrozyklische Reaktionen (2)

Grenzorbitale von Ethen $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$



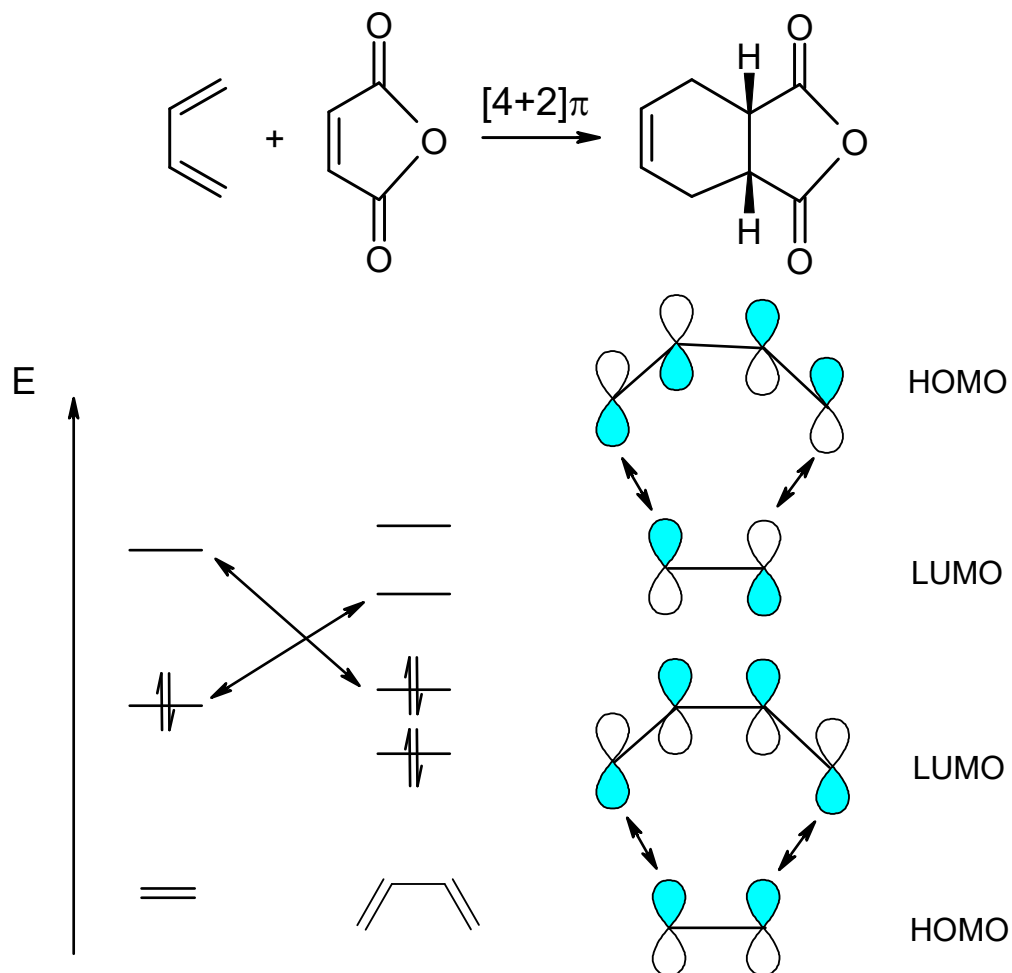
HOMO: Highest Occupied MO

LUMO: Lowest Unoccupied MO

Elektrozyklische Reaktionen (3)

Wechselwirkung der Grenzorbitale

Beispiel: Cycloaddition von 1,3-Butadien mit Maleinsäureanhydrid



Zusammenfassung

Alle chemischen (und auch biochemischen) Reaktionen lassen sich in 4 Klassen einteilen:

- Radikalische (führen meist zu unspezifischen Produkten)
- Zwischen Atomen unterschiedlicher Elektronendichte (überwiegende Mehrheit aller Reaktionen, zahllose Namensreaktionen)
- Elektrozyklische (stereospezifisch, aber nur für Synthese im Labor relevant)
- Photochemische (angeregte Zustände, ungepaarte Elektronen)

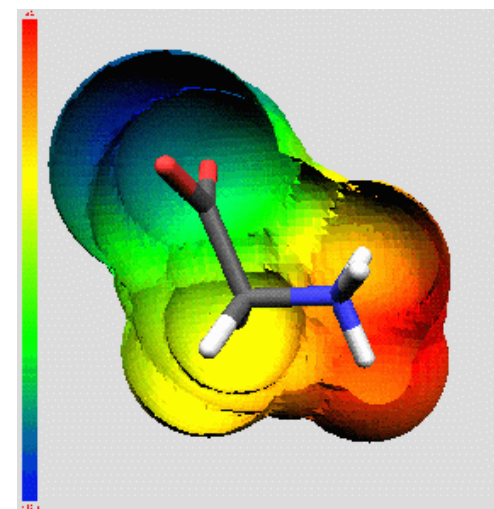
Berechnung von Reaktionen:

- Anfangs- und Endzustand, Übergangszustand (Minima und Maximum)
- Reaktionspfad auf der Energiehyperfläche
- Unterschiede zwischen Gasphase, Lösung und enzymatischer Umgebung (Medien stark unterschiedlicher Dielektrizitätskonstante)
- Adäquate Berechnung angeregter Zustände erfordert zusätzliche Elektronenkonfigurationen (CI, CASSCF)

Berechnung von Moleküleigenschaften (1)

Prinzipiell lassen sich alle Moleküleigenschaften *direkt* berechnen, die sich aus der Wellenfunktion ableiten lassen, z.B.

- Ionisationspotential (IP)
- Elektrische Multipole (Ladung, Dipolmoment, Quadrupolmoment...)
- Molekulares Elektrostatisches Potential (MEP)
- Polarisierbarkeit und Hyperpolarisierbarkeit
- Schwingungsspektrum (IR, Raman)
- Kernspinresonanz (NMR)
- Hyperfeinkopplungskonstanten (EPR)



Damit können experimentelle Meßgrößen in der Analytik vorhergesagt werden.

Berechnung von Moleküleigenschaften (2)

Weitere komplexe Eigenschaften lassen sich *indirekt* durch Kalibrierung an Datensets mittels Regressionsgleichungen, SVM, neuronalen Netze oder anderen wissensbasierter Methoden ableiten.

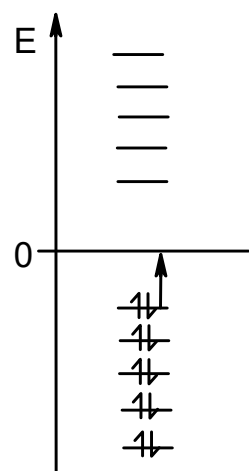
→ (Quantum) QSAR, neuronale Netze, ...

Beispiele aus der Literatur:

- logP (Wasser/n-Octanol Verteilungskoeffizient)
- ^{13}C NMR chemische Verschiebungen
- Mutagenizität von Verbindungen
- Löslichkeit in Wasser (logS)
- Siedepunkte
- Permeation der Blut-Hirn-Schranke (blood-brain barrier, logBB)

Ionisationspotential IP (1)

Energie die aufzuwenden ist, um ein Elektron aus einem Orbital zu entfernen. In der Regel ist dies ein Valenzorbital (Photo-Elektronen Spektroskopie PES). Die Ionisierungsenergien für Elektronen aus abgeschlossenen Schalen sind wesentlich höher (X-Ray Photon Spectrum, XPS).

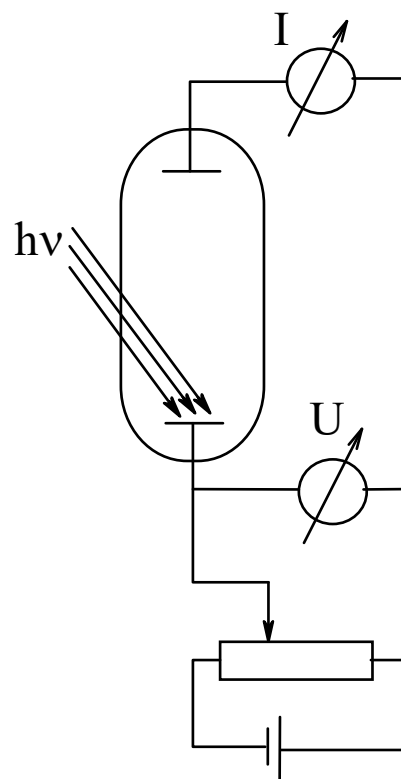


Koopmans' Theorem: $E_{\text{ionisation}} = \epsilon_i$

Annahme: *frozen orbitals* → Orbitale behalten ihre Energien im angeregten Zustand = vertikaler Übergang, keine Änderung der Molekülgeometrie

Ionisationpotential (2)

Experimentell: Photoelektronenspektroskopie (PES) für Valenzelektronen und Röntgen-Photoelektronenspektroskopie (XPS) für innere Elektronen



$$h\nu = E_{\text{ionisation}} + \frac{1}{2}mv_e^2$$

Elektrische Multipole (1)

Die elektrischen Multipole geben die Ladungsverteilung im Molekül wieder:

Cl⁻ Ion Monopol

H^{δ+}- Cl^{δ-} >=2 Ladungen Dipol

allgemeines Dipolmoment $\mu = \sum q_i r_i$ vektorielle Größe

Quantenmechanisch gesehen enthält das Dipolmoment Anteile der Atomkerne und der Elektronen. Während sich der Kernanteil über die Koordinaten der Atome und deren Ladung Z berechnen läßt, ergibt sich der elektronische Anteil aus der Dichtematrix **D** und den Ein-Elektronenintegralen mit dem Dipolmomentoperator R:

$$\mu_{elec} = \sum_{\mu=1}^{N_{AO}} \sum_{\nu=1}^{N_{AO}} D_{\mu\nu} \int \phi_{\mu} - R \phi_{\nu} d\tau$$

Elektrische Multipole (2)

Die höheren elektrischen Momente sind:

CO ₂	4 Ladungen	Quadrupol	3*3 Matrix (Tensor)
CH ₄	8 Ladungen	Octupol	
	16 Ladungen	Hexadekapol ...	

Dipolmoment von Formaldehyd H₂C=O (in Debye)

STO-3G	1.5258	
3-21G	2.2903	Die berechneten Dipolmomente von sehr kleinen Molekülen weisen oftmals große Abweichung zu den experimentellen Werten auf.
4-31G	3.0041	
6-31G*	2.7600	
6-311G(d,p)	2.7807	
exptl.	2.34	

Molekulares Elektrostatisches Potential (1)

Durch die Kerne Z und Elektronen i eines Moleküls entsteht eine Ladungsverteilung im Raum. An jedem beliebigen Punkt r kann man das dadurch entstehende Potential $V(r)$ bestimmen:

$$V_{ESP}(r) = \sum_A^{\text{Kerne}} \frac{Z_A}{|r - R_A|} - \int \frac{|\Psi(r_i)|^2}{|r - r_i|} dr_i$$

Während der Kernanteil lediglich die Ladungen Z der Kerne enthält, ist für den elektronischen Teil eine Wellenfunktion notwendig.

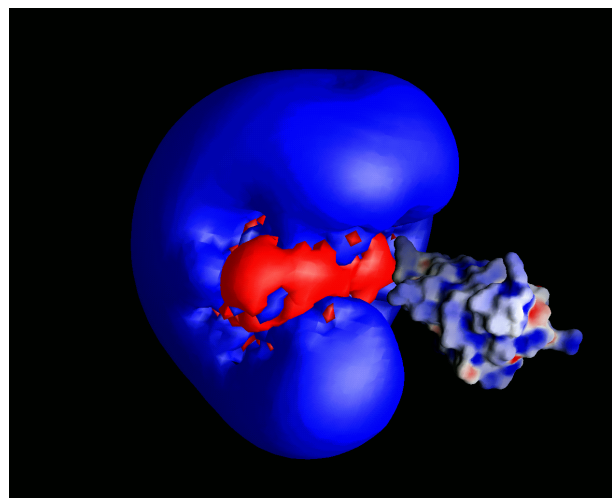
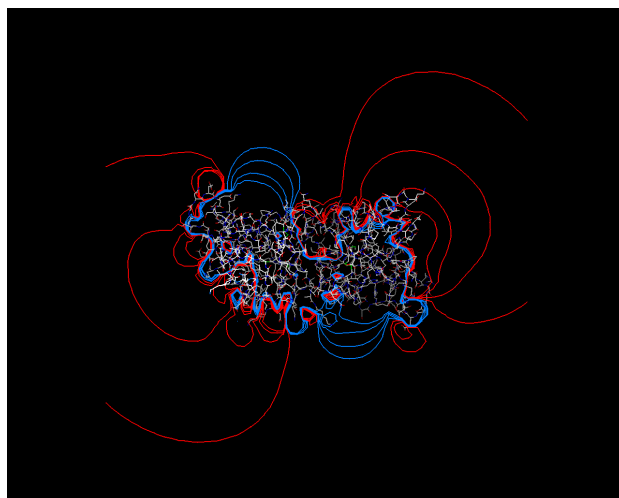
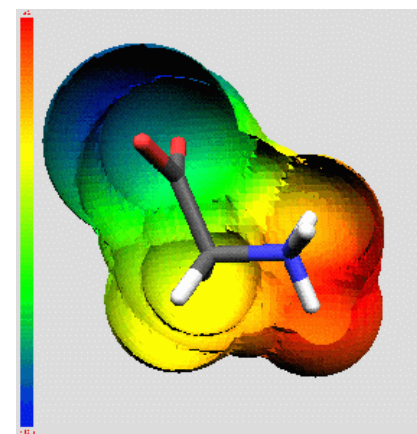
Zur Erinnerung: In Kraftfeldern benutzt man Atomladungen (auf den Atomen) die zusammenaddiert die elektrischen Multipole wiedergeben.

Molekulares Elektrostatisches Potential (2)

Zur Bestimmung des MEP an einem Punkt r ersetzt man in der Praxis die Integration durch eine Summation über hinreichend kleine Volumenelemente.

Zur Visualisierung gibt man das MEP beispielsweise auf der van der Waals Oberfläche an.

Eine weitere Möglichkeit ist die Darstellung von Oberflächen mit jeweils gleichem Potential (Isocontur)



Aus: A. Leach,
Molecular
Modelling,
2nd ed.

Molekulares Elektrostatisches Potential (3)

Die Kenntnis dieser Oberflächenladungen ermöglicht ihrerseits die Bestimmung von Atomladungen (z.B. für Kraftfelder)

→ ESP derived atomic charges

Diese müssen wiederum die elektrischen Multipole wiedergeben (iteratives Verfahren)

Literatur zu verschiedenen Ansätzen hierfür:

Cox & Williams *J. Comput. Chem.* **2** (1981) 304

Bieneman & Wiberg *J. Comput. Chem.* **11** (1990) 361

CHELPG Verfahren

Singh & Kollman *J. Comput. Chem.* **5** (1984) 129

RESP Verfahren → Ladungen für das AMBER Kraftfeld

Molekulares Elektrostatisches Potential (4)

Atomzentrierte Ladungen aus Populationsanalysen der Wellenfunktion weisen eine stärkere Abhängigkeit von dem verwendeten Basissatz auf, als dies bei ESP Rechnungen der Fall ist.

Tendenziell sind die Ladungen auf Wasserstoffatomen betragsmäßig um so größer, je größer der verwendete Basissatz ist.
→ Elektronendichte „verschmiert“, da nun mehr Basisfunktionen auf den H-Atomen zur Verfügung stehen.

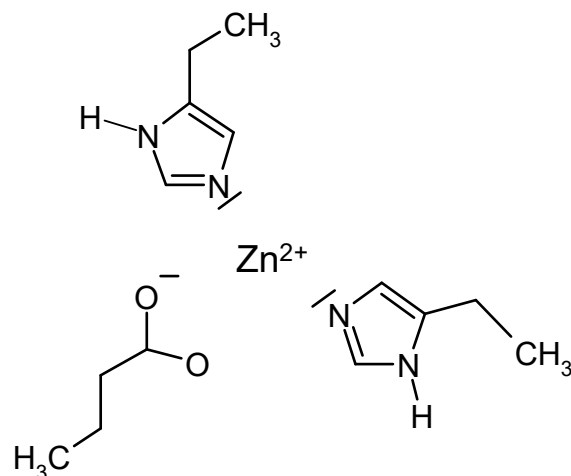
Üblicherweise verwendet man RHF/6-31G* für ESP Fits.

Atomladung von Kohlenstoff in CH₄

Basissatz	Anzahl Basisfunktionen	Mullikenanalyse	ESP
STO-3G	9	−0.26	−0.38
3-21G	17	−0.80	−0.45
6-31G(d,p)	35	−0.47	−0.36
6-311++G(2d,2p)	69	−0.18	−0.36
aug-cc-pVDZ	61	+0.63	−0.35

Molekulares Elektrostatisches Potential (5)

RESP Beispiel des aktiven Zentrums des Angiotensin converting enzyme



	3-21G	6-31G*	6-311++G(2d,2p)	aug-cc-pVDZ
Glu O	-0.993	-0.911	-0.887	-0.876
His N	-0.497	-0.434	-0.385	-0.371
His N	-0.405	-0.364	-0.306	-0.299
Zn	+1.307	+1.239	+1.207	+1.172
Basisfunktionen	255	385	849	776

Eigenschaften allgemein (1)

Viele molekulare Eigenschaften ergeben sich als Antwort des Moleküls auf eine äußere Störung:

z.B. Entfernen eines Elektrons → Ionisationspotential

Allgemein läßt sich eine Störung durch ein äußeres Feld in einer Taylor Reihe entwickeln. Im Falle eines äußeren elektrischen Feldes $\mathbf{F}$ erhält man ein induziertes Dipolmoment μ_{ind} :

$$\mu_{ind} = \mu_o + \alpha F + \frac{1}{2} \beta F^2 + \dots$$

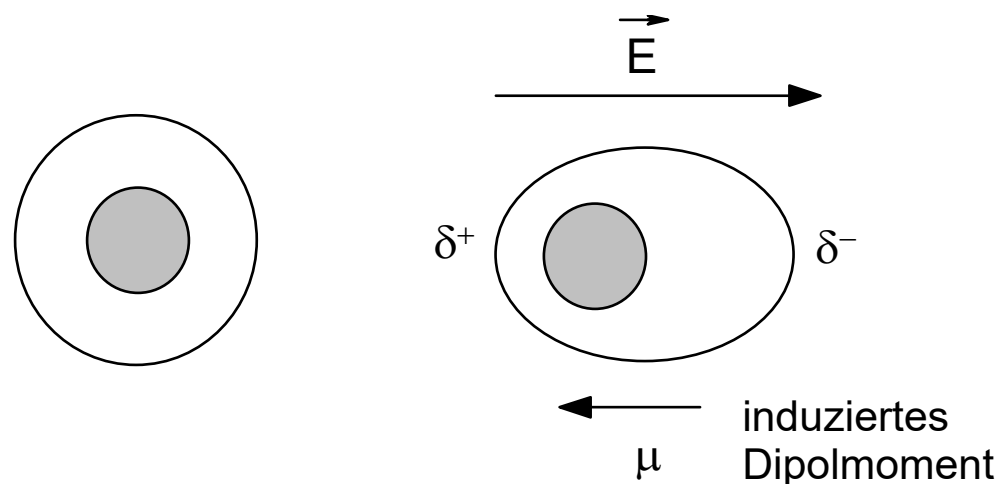
μ_o permanentes Dipolmoment des Moleküls

α Polarisierbarkeit

β (erste) Hyperpolarisierbarkeit

Hyperpolarisierbarkeit

Durch das elektrische Feld E des Lichtes werden die Elektronen und Kerne eines Moleküls gegeneinander verschoben, was ein Dipolmoment μ induziert. Dieses ist proportional zum elektrischen Feld und der Polarisierbarkeit α .



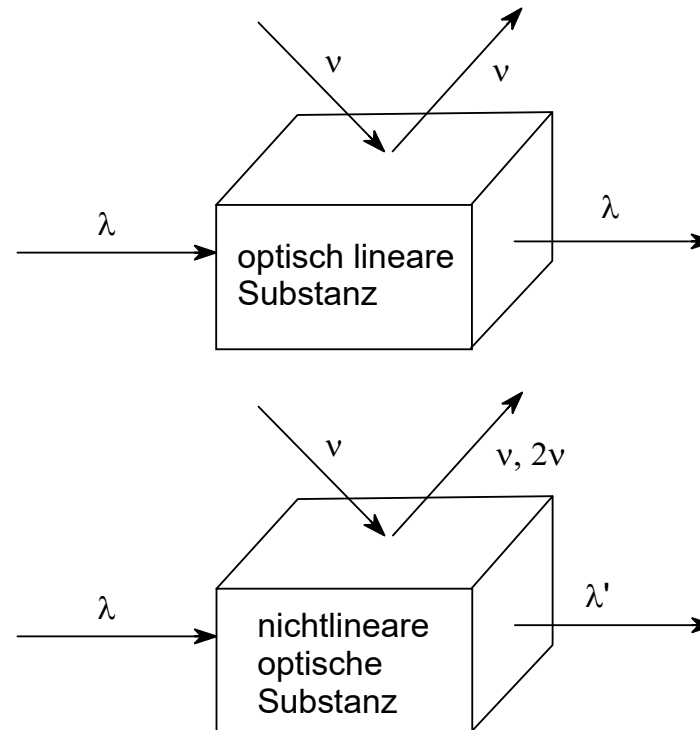
Bei hohen Feldstärken kommt die Hyperpolarisierbarkeit β hinzu.

Nichtlineare Optik

Experimentelle Beobachtung:

Verbindungen mit hoher Hyperpolarisierbarkeit verändern die Wellenlänge bzw. Frequenz des eingestrahlten Lichtes

Technisch von Bedeutung sind nichtlineare optische Substanzen in der Laser-Anwendung (Durchstimmen von Wellenlängenbereichen) und als optische Schaltelemente (optischer Computer)



Eigenschaften allgemein (2)

Auswahl von Eigenschaften die sich aus den n -ten Ableitungen der Energie nach äußeren Feldern berechnen lassen

Elektr.	Magn.	K.Spin	Koord.	Eigenschaft
0	0	0	0	Energie
1	0	0	0	Elektrisches Dipolmoment
0	1	0	0	Magnetisches Dipolmoment
0	0	1	0	Hyperfeinkopplungskonstanten
0	0	0	1	Gradient der Energie (Optimierung)
2	0	0	0	Elektrische Polarisierbarkeit
3	0	0	0	(erste) Hyperpolarisierbarkeit
0	0	0	2	harmonische Schwingungen (IR)
1	0	0	1	IR Absorptionsintensitäten
1	1	0	0	Circularer Dichroismus (CD)
0	0	2	0	Kernspin-Kopplung (J)
0	1	1	0	Kernmagnetische Abschirmung

Harmonische Schwingungen (IR)

ergeben sich als 2. Ableitung der Energie nach den Koordinaten

Prinzipieller Fehler ist die Vernachlässigung von anharmonischen Schwingungsanteilen. Außerdem hat die Molekülgeometrie (Bindungslängen) Einfluß.

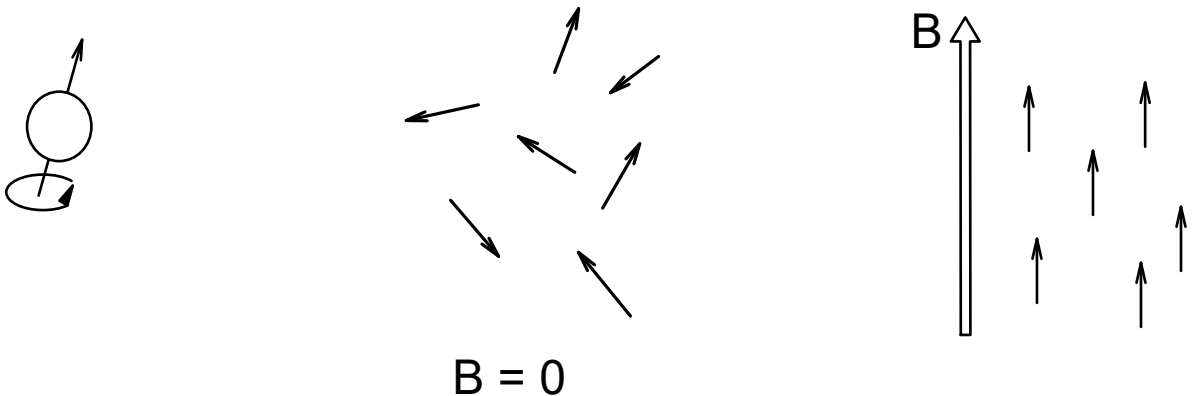
Berechnete IR-Frequenzen sind deshalb (fast) immer zu hoch (ca. 10% gegenüber den experimentellen Wellenzahlen cm^{-1})

Es gibt deshalb statistisch ermittelte Skalierungsfaktoren für die jeweilige Methode/Basissatz: (RMS Fehler cm^{-1})

HF/3-21G	0.908	87
HF/6-31G*	0.895	50
AM1	0.953	126
PM3	0.976	159
B3LYP/6-31G*	0.961	34
B3PW91/6-31G*	0.957	34

Kernresonanzspektroskopie NMR (1)

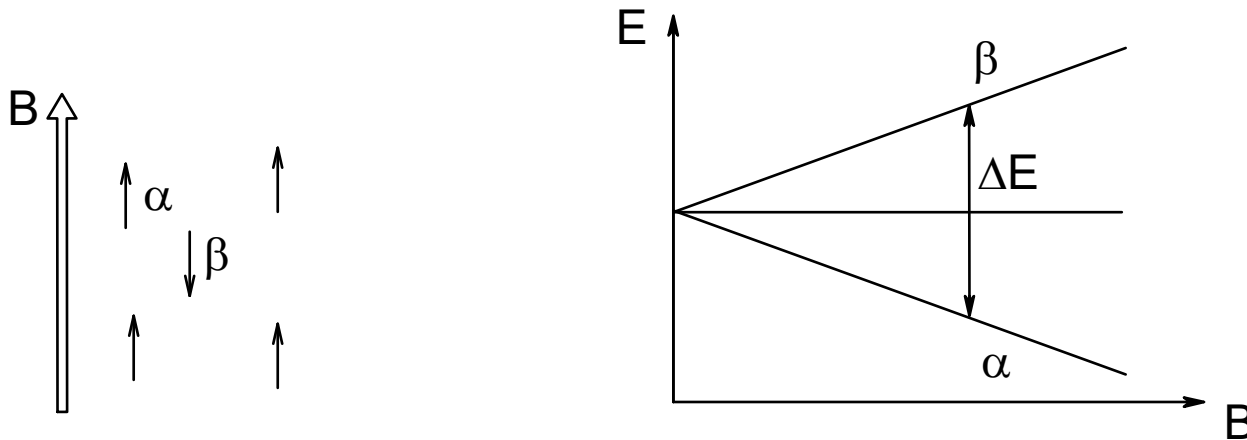
Bestimmte Atomkerne weisen einen sog. Kernspin auf, der die Eigenschaft eines rotierenden Kreisels hat, der wiederum ein magnetisches Moment besitzt. Im feldfreien Raum sind diese Momente zufällig orientiert und nehmen beim Anlegen eines äußeren elektromagnetischen Feldes bestimmte Richtungen ein.



Welche Orientierung des Spins im Magnetfeld die energetisch günstigste ist, hängt von der jeweiligen Spinquantenzahl des jeweiligen Isotops ab.

Kernresonanzspektroskopie NMR (2)

Für Kerne mit Spin $\frac{1}{2}$ gibt es zwei Orientierungsmöglichkeiten: mit dem Feld und entgegen dem Feld. Entsprechend ist die Energie von β größer als α .



Der Energieunterschied für einen Übergang zwischen den Zuständen α und β hängt außerdem von der Stärke des äußeren Magnetfeldes $\mathbf{B}$ ab:

$$\Delta E = h\nu = \gamma \frac{h}{2\pi} \mathbf{B}_o$$

γ gyromagnetisches Verhältnis

Kernresonanzspektroskopie NMR (3)

Der Spin und das gyromagnetische Verhältnis γ sind für jedes Isotop verschieden

Kern	Spin	natürliche Häufigkeit [%]	γ [10^7 rad/Ts]	Resonanzfrequenz bei $B_0=2.35$ T [Mhz]	relative Empfindlichkeit
^1H	$\frac{1}{2}$	99.985	26.7519	100.00	1.00
^2H	1	0.015	4.1066	15.351	$9.65 \cdot 10^{-3}$
^6Li	1	7.42	3.9371	14.716	$8.5 \cdot 10^{-3}$
^{19}F	$\frac{1}{2}$	100.0	25.1815	94.077	0.843
^{13}C	$\frac{1}{2}$	1.108	6.7283	25.144	$1.59 \cdot 10^{-2}$
^{14}N	1	99.634	1.9338	7.224	$1.01 \cdot 10^{-3}$
^{15}N	$\frac{1}{2}$	0.366	-0.4835	10.133	$1.01 \cdot 10^{-3}$
^{17}O	$\frac{5}{2}$	0.037	-3.6280	13.557	$2.91 \cdot 10^{-2}$
^{31}P	$\frac{1}{2}$	100.0	10.8394	60.481	$6.63 \cdot 10^{-2}$

Kernresonanzspektroskopie NMR (4)

Hinzu kommt, daß die Niveaus α und β gemäß der Boltzmann-Statistik populierte sind:

$$\frac{N_{\beta}}{N_{\alpha}} = e^{-\Delta E/kT}$$

Bsp. ^1H (Proton) bei $B_0 = 1.41$ Tesla: $\Delta E = 2.4 \cdot 10^{-2} \text{ J/mol} \rightarrow N_{\beta} = 0.9999904 \cdot N_{\alpha}$
bei $B_0 = 7.05$ Tesla: $\rightarrow N_{\beta} = 0.99995 \cdot N_{\alpha}$

Da im NMR-Experiment Übergänge zwischen den Niveaus beobachtet werden, sollte ΔE möglichst groß sein. Dies erfordert möglichst starke Magnete (B_0 groß).

Supraleitende Magnete erreichen heutzutage bis zu 21 Tesla
Entsprechend wird das Magnetfeld oft auch als Resonanzfrequenz angegeben: 2.3 T entsprechen 100 Mhz, 21.1 T 900Mhz

Kernresonanzspektroskopie NMR (5)



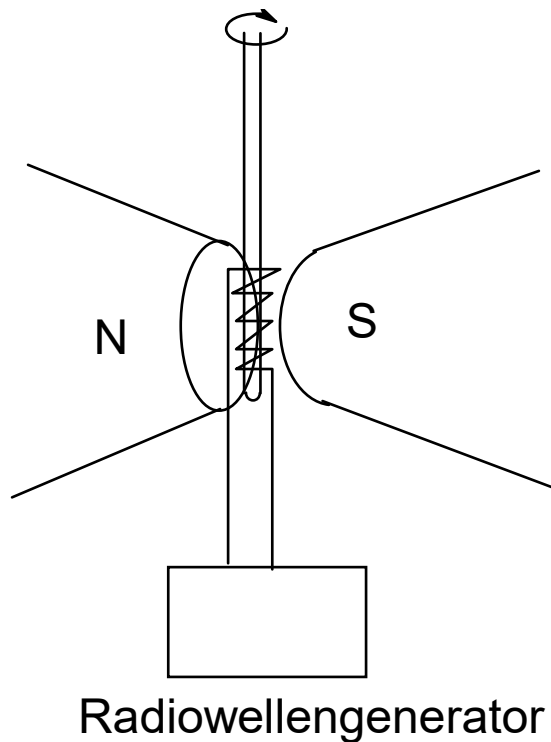
Aktuelle NMR Geräte
teilweise bis 900 MHz

Kühlung des supraleitenden Magneten
mit flüssigem Stickstoff (77K) bzw.
Helium (4K).
Entsprechend aufwendig und teuer ist
der Unterhalt.



Kernresonanzspektroskopie NMR (6)

Aufbau eines NMR-Spektrometers



Über den Radiowellengenerator lässt sich das äußere Magnetfeld B_o variieren

$$B_{\text{lokal}} = B_o (1 - \sigma)$$

Die jeweilige Abschirmkonstante σ hängt von der chemischen Umgebung des jeweiligen Atoms ab und bestimmt dessen Resonanzfrequenz ν

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} B_o (1 - \sigma)$$

Kernresonanzspektroskopie NMR (7)

Die Abschirmungskonstante σ berechnet sich (im Idealfall eines einzelnen Protons) nach der Lamb Formel zu

$$\sigma = \frac{\mu_o e^2}{3m_e} \int_0^\infty r \rho(r) dr$$

in Abhängigkeit von der Elektronendichte $\rho(r)$. $\rightarrow \psi^2$

Damit man Messungen zwischen Geräten unterschiedlicher Magnetfeldstärke B_o vergleichen kann wird die chemische Verschiebung δ als Verhältnis in ppm (parts per million) angegeben:

$$\delta = \frac{\nu_{\text{Substanz}} - \nu_{\text{Standard}}}{\nu_o} \cdot 10^6 \quad \text{mit } \nu_o = \text{Betriebsfrequenz des Spektrometers}$$

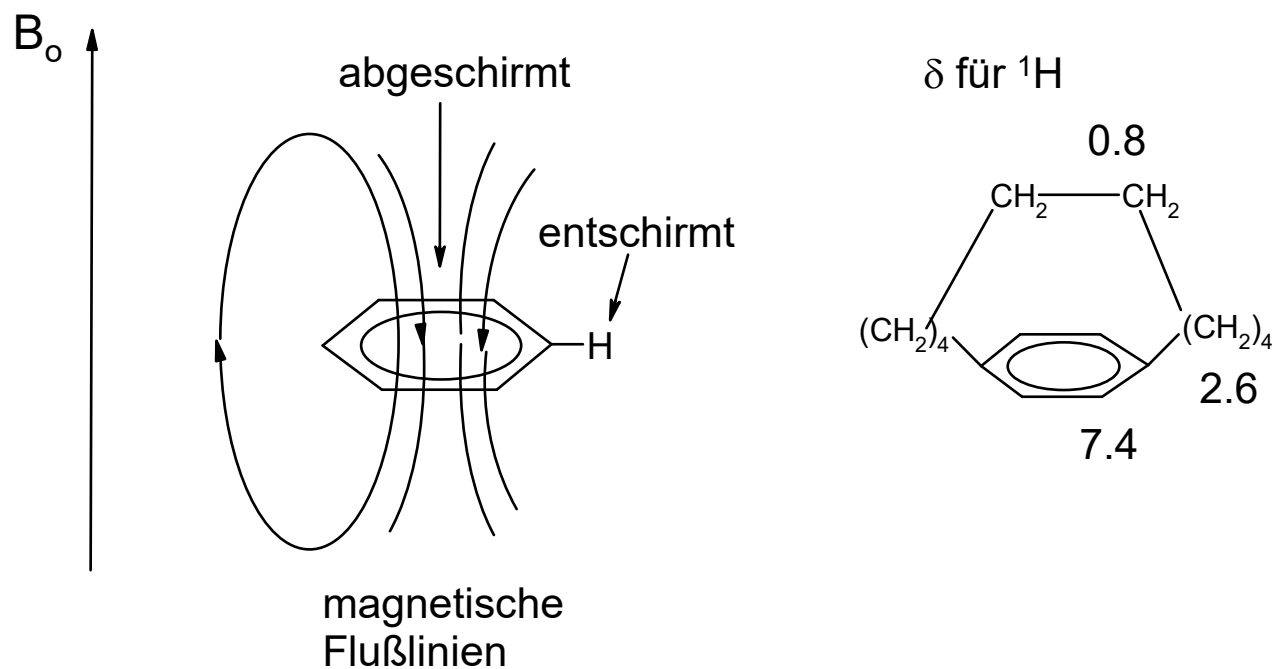
Kernresonanzspektroskopie NMR (8)

Bei realen Verbindungen setzt sich die Abschirmungskonstante additiv aus verschiedenen Größen zusammen:

- Der diamagnetischen Abschirmung σ_{dia} bei einer kugelsymmetrischen Ladungsverteilung um den Kern
- Der paramagnetischen Abschirmung σ_{para} die die nicht-isotrope Ladungsverteilung berücksichtigt. Diese ist proportional zu $1/\Delta E$. Zu ihrer Berechnung benötigt man u.a. die Wellenfunktion der angeregten Zustände des Moleküls.
- Die magnetische Anisotropie von Nachbargruppen σ_N die aufgrund von Elektronegativitätsunterschieden zustande kommt.
- Dem Ringstromeffekt von Aromaten σ_R
- Dem elektrischen Effekt σ_e durch geladene Gruppen ($-\text{NH}_3^+$, COO^-)
- Den intermolekularen Wechselwirkungen σ_i durch Wasserstoffbrücken und das Lösungsmittel (Dielektrikum).

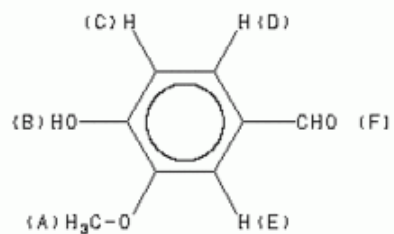
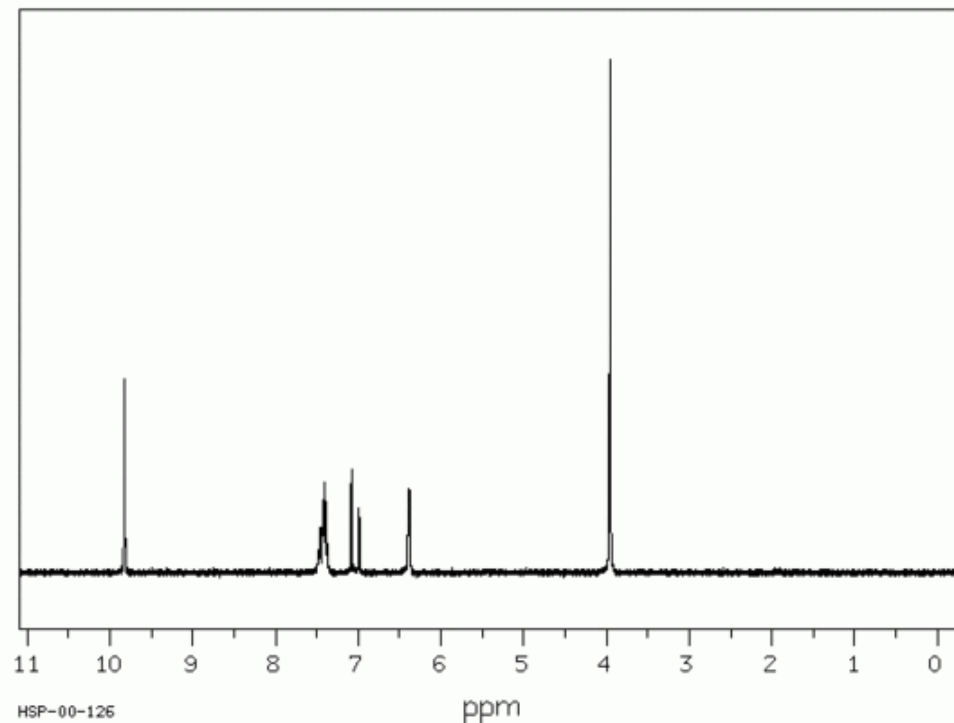
Kernresonanzspektroskopie NMR (9)

Ringstromeffekt von aromatischen Systemen



Kernresonanzspektroskopie NMR (10)

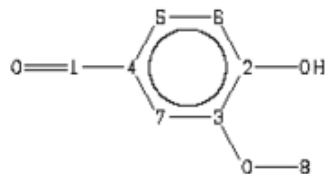
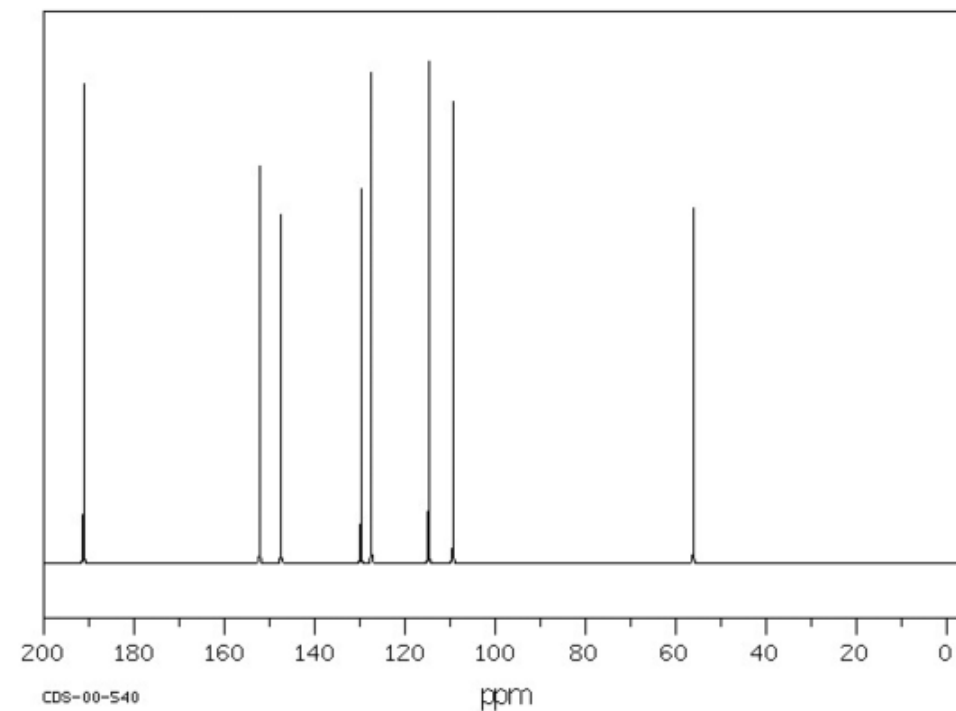
^1H -NMR Spektrum von Vanillin



Location	Shift (ppm)
A	3.959
B	6.39
C	7.047
D	7.42
E	7.42
F	9.823

Kernresonanzspektroskopie NMR (11)

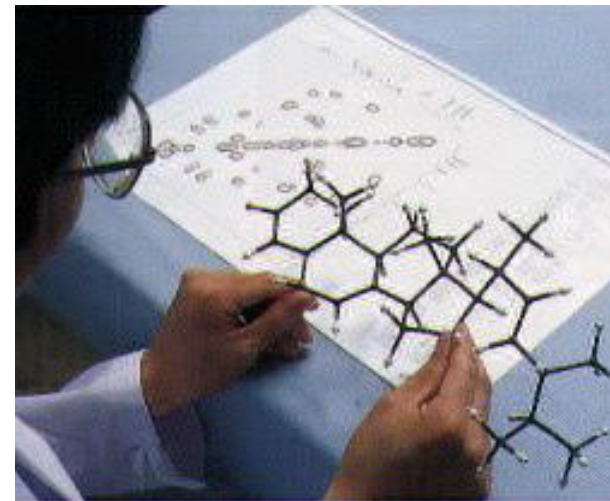
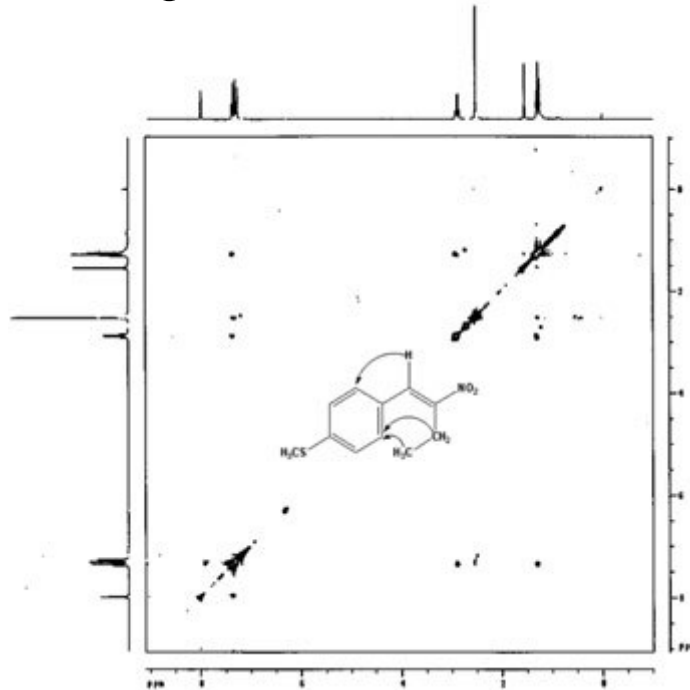
^{13}C -NMR Spektrum von Vanillin



ppm	Int.	Location
191.21	955	1
152.18	791	2
147.50	692	3
129.77	746	4
127.49	975	5
114.75	1000	6 *
109.34	920	7 *
56.10	706	8

Kernresonanzspektroskopie NMR (12)

Aus der Intensität der *cross-peaks* von 2D-NMR Spektren läßt sich die räumliche Nachbarschaft von Kernen ableiten. Die Signalintensität fällt mit $1/r^6$ ab.

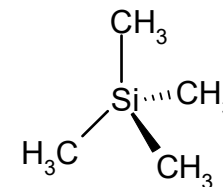


Ermöglicht Strukturaufklärung von kleinen Proteinen
(bis etwa 100 Aminosäuren)

Kernresonanzspektroskopie NMR (13)

Verschiebungsbereiche von Isotopenkernen

Kern	δ typisch [ppm]	Referenzstandard
^1H	0 - 10	TMS (Tetramethylsilan)
^{13}C	0 - 200	TMS (Tetramethylsilan)
^{14}N	900 - 1000	Nitromethan oder NH_4NO_3 , beide extern
^{31}P	-100 - +250	H_3PO_4 , extern



Da die 12 H-Atome von TMS chemisch alle gleich sind, wird im NMR Spektrum ein starkes Singulett Signal beobachtet.

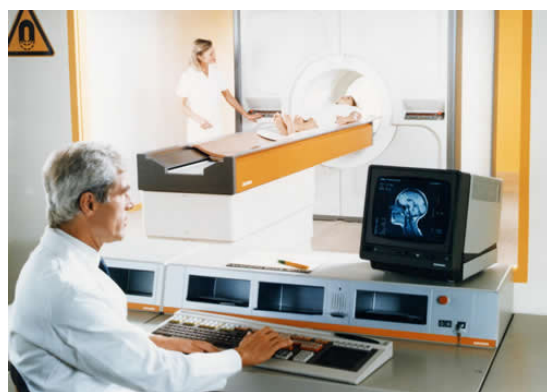
Praktische Umsetzung der Berechnungen von NMR Verschiebung v.a. durch W. Kuzzelnigg und P. Schleyer

Kernresonanzspektroskopie NMR (14)

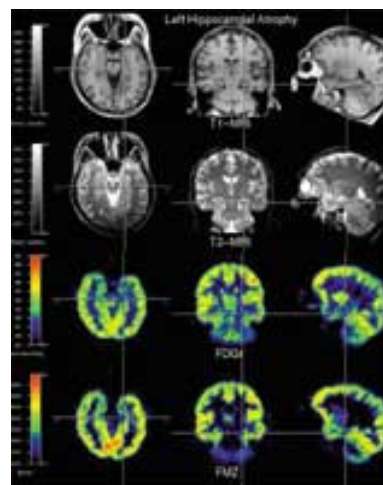
Während für die analytische Zwecke in der präparativen organischen Chemie v.a. die ^1H , ^2H und ^{13}C Verschiebungen von Bedeutung sind, werden für die Strukturaufklärung von Proteinen zweidimensionale NMR Spektren benötigt.

Bsp. Kopplung zwischen Kernen ist abstandsabhängig und gibt deshalb Information über die Entfernung.

In der Medizin wiederum ist die räumliche Verteilung von Bedeutung.



Werksfoto Siemens (um 1985)



Vorhersage komplexerer Moleküleigenschaften

Komplexe Eigenschaften lassen sich indirekt bei Kenntnis der experimentelle Werte für einen Datensatz von Molekülen durch wissensbasierte Methoden bestimmen

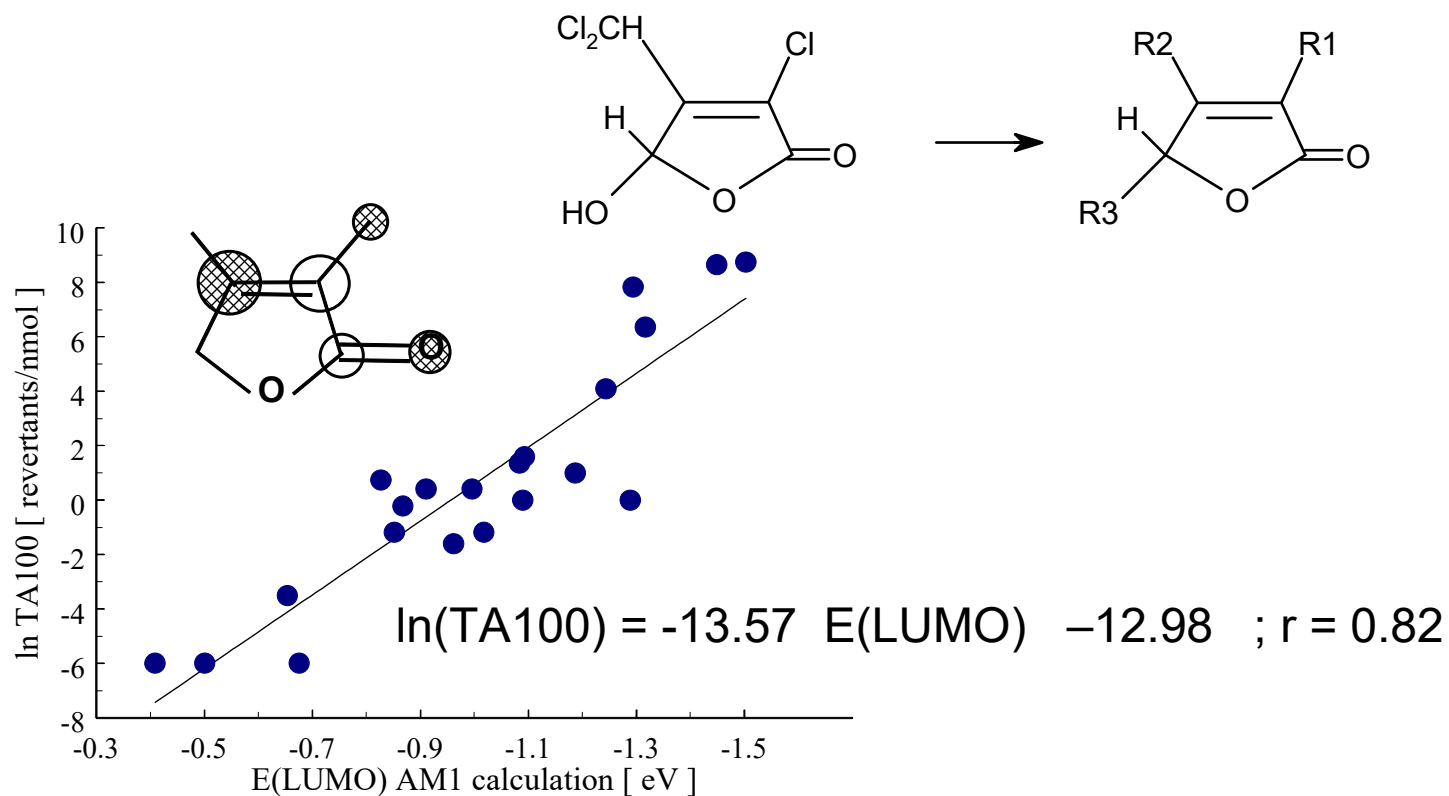
Allgemeiner Ansatz:

1. Statistische Ermittlung signifikanter Variablen
2. Aufstellen einer Regressionanalyse und Fit der Koeffizienten an einem hinreichend großen Satz von Daten
quantitative structure activity relationship (QSAR)
quantitative structure property relationship (QSPR)
3. Validierung an einem Testsatz von Daten die nicht für den Fit benutzt wurden, oder *cross-validation*

Quantum QSAR

Generierung der molekularen Eigenschaften für die QSAR-Gleichung aus quantenmechanischen Daten.

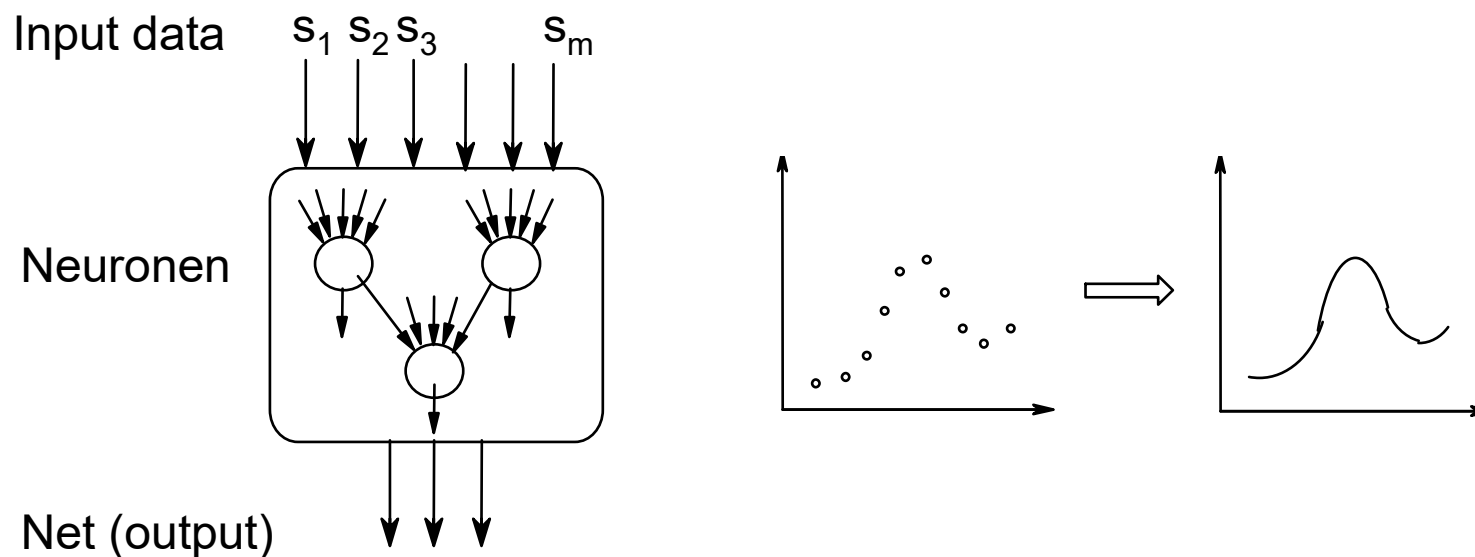
Bsp: Mutagenizität von MX-Verbindungen



Lit.: K. Tuppurainen et al. *Mutat. Res.* **247** (1991) 97.

Neuronale Netze (1)

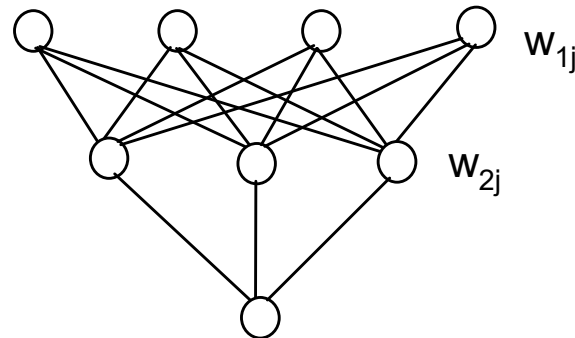
Neuronale Netze sind eine gängige Implementierung der “künstlichen Intelligenz”. Der Name leitet sich aus der netzwerkähnlichen Verknüpfung zwischen den Schaltelementen (Neuronen) innerhalb des Systems ab.



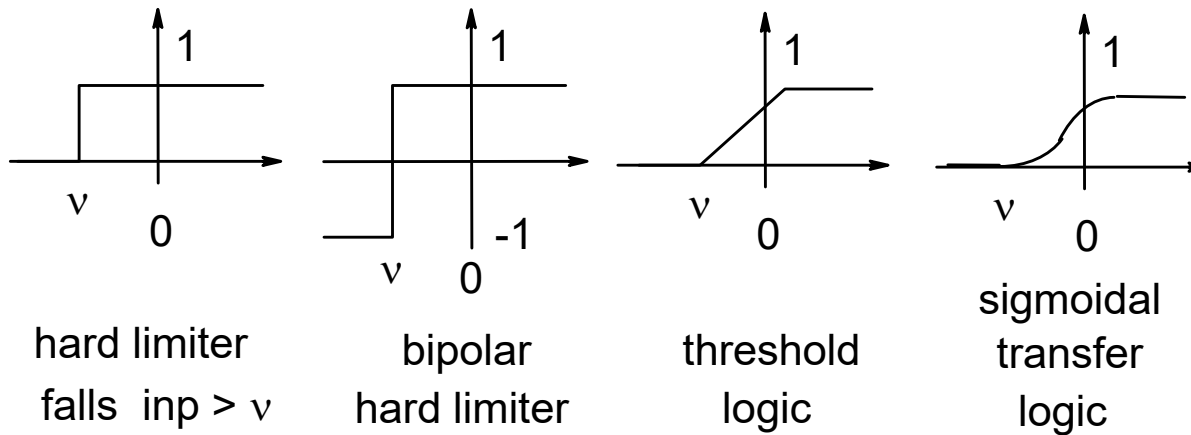
Gegenüber Regressionsgleichungen lassen sich mit neuronalen Netzen auch inter-korrelierte Deskriptoren verarbeiten.

Neuronale Netze (2)

Ein (konventionelles) neuronales Netz besteht aus einem *input layer*, ein bis mehreren *hidden layers*, sowie dem *output layer*



Außerdem kann die Art der Signalweitergabe zwischen den Neuronen unterschiedlich sein:



LogP aus einem neuronalen Netz (1)

LogP: Wasser/n-Octanol Verteilungskoeffizient

$$-4 < \log P < 8$$

hydrophil

lipophil

Idee: Der Verteilungskoeffizient ist durch die elektronischen Eigenschaften eines Moleküls bestimmt die quantenchemisch berechnet werden können.

Zu den Eigenschaften gehören: Dipolmoment, mittlere Polarisierbarkeit, Moleküloberfläche, Molekülvolumen, Globularität, Anzahl und Typ von Heteroatomen (N, O, P, S, F, Cl, Br, I), minimales und maximales elektrostatisches Potential und statistische Größen davon (Mittelwerte und Varianz).

LogP aus einem neuronalen Netz (2)

backpropagation net mit 16 Input Neuronen, 25 Neuronen im *hidden layer* und 1 Output Neuron das den logP angibt.

Als Trainings Set wurden 980 zufällig ausgewählte Moleküle aus einer Datenbank von 1085 Verbindungen gewählt. Die restlichen 105 dienten als Test Set.

Eigenschaften berechnet mit	AM1	PM3
Trainings Set	$r^2=0.965$	$r^2=0.883$
Standartabweichung	0.41	0.45
Test Set	$r^2=0.902$	$r^2=0.830$
Standartabweichung	0.53	0.67

Lit: Breindl, Beck, Clark, Glen, *J.Mol. Model.* **3** (1997) 142

Moleküleigenschaften Zusammenfassung

Alle Moleküleigenschaften die sich auch aus spektroskopischen Messungen bestimmen lassen sind direkt aus der Wellenfunktion berechenbar.

→ Wechselwirkungen zwischen elektromagnetischer Strahlung und der Materie (= Kerne + Elektronen)

Sonstige Moleküleigenschaften (z.B. Bindungsaffinitäten, logP, usw.) kann man mit Hilfe von Regressionsgleichungen, neuronalen Netzen, oder anderen Methoden des „statistical learnings“ anhand experimentell ermittelter Werte von (möglichst) vielen Molekülen kalibrieren und dann für neue Verbindungen vorhersagen.

→ *in silico* screening