

Atomorbitalbasierte Reformulierung von  
MP2-Energiegradienten und quantenchemische  
Untersuchungen zum *gauche*-Effekt in Prolin-  
und Polyprolinderivaten

Atomic Orbital-Based Reformulation of MP2  
Energy Gradients and Quantum-Chemical  
Investigations of the *gauche*-Effect in Proline and  
Polyproline Compounds

DISSERTATION

der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

2009

vorgelegt von

SABINE SCHWEIZER



Tag der mündlichen Prüfung: 23. Januar 2009

Dekan:	Prof. Dr. L. Wesemann
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. C. Ochsenfeld
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. D. Christen
3. Berichterstatter:	Prof. Dr. B. Engels (Universität Würzburg)



## Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christian Ochsenfeld, der mir die Möglichkeit zur Promotion in seiner Arbeitsgruppe eröffnet hat. Für seine wertvollen Anregungen und die verständnisvolle Förderung sowie für die angenehme Arbeitsatmosphäre bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet. Insbesondere bin ich dankbar, dass er mir während dieser Zeit die Gelegenheit und die Freiheit gegeben hat, mich wissenschaftlich zu entfalten.

Herrn Prof. Dr. Dines Christen danke ich für sein freundliches Entgegenkommen, das Zweitgutachten anzufertigen. Ebenfalls bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Bernd Engels für die bereitwillige Übernahme des Drittgutachtens.

Ein besonders herzlicher Dank gebührt Frau Prof. Dr. Helma Wennemers sowie ihren Mitarbeitern Dr. Louis-Sebastian Sonntag und Dr. Michael Kümin von der Universität Basel für die langjährige, angenehme und gute Zusammenarbeit, vor allem für das stete freundliche Entgegenkommen und das großartige Engagement.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Thomas Chassé sowie seinen Mitarbeitern Andrea Haug und Florian Latteyer für die gute und harmonische Kooperation meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler, Dr. Xavier Álvarez Micó, Ines Weißinger und Frank Lay bin ich ebenfalls für die Zusammenarbeit verbunden.

In besonderer Weise möchte ich allen Kollegen und Mitarbeitern des Arbeitskreises für ihre stete entgegenkommende Hilfsbereitschaft, die kollegiale Verbundenheit sowie für die nette Arbeitsatmosphäre danken. Bei Lucien Clin, Bernd Doser, Dr. Jörg Kußmann, Marina Maurer, Benedikt Schmitt und Chris Sumowski bedanke ich mich herzlich für die gemeinsame Projektarbeit und ihre Diskussionsbereitschaft. Matthias Beer, Denis Flaig, Marc Fuhrmans, Dr. Dietrich Hoffmann, Dr. Felix Koziol, Dr. Daniel Lambrecht, Martin Löffler, Simon Maurer, Hella Riede, Mona Wambach, Daniel Weise, Frank Ziegner und Jan Zienau möchte ich meinen Dank für die andauernde freundliche Unterstützung aussprechen. Den Brüdern Braun sowie Konstantin Sering bin ich für ihre Hilfe in technischen Fragen verbunden.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie, meinem Freund und Freundeskreis für die moralische Unterstützung und ihren Beistand danken.



*Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet*



# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1 Grundlagen</b>	<b>7</b>
1.1 Møller-Plesset-Störungstheorie . . . . .	7
1.2 Atomorbitalbasierte Formulierung der Møller-Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung (AO-MP2) . . . . .	8
1.2.1 Laplace-Ansatz . . . . .	8
1.2.2 AO-MP2-Energieausdruck . . . . .	9
<b>2 Atomorbitalbasierte Reformulierung von MP2-Energiegradienten</b>	<b>11</b>
2.1 Allgemeine Form des Energiegradienten im Rahmen des Laplace-Ansatzes . . . . .	12
2.2 MO-basierter Ansatz nach Häser für die Berechnung der Energiegradienten . . . . .	13
2.2.1 Formulierung des Energiegradienten . . . . .	14
2.2.2 Probleme des Häser'schen Ansatzes . . . . .	15
2.3 AO-basierter Ansatz zur Berechnung der Energiegradienten . . . . .	16
2.3.1 Formulierung der Pseudodichten über Matrixexponentiale . . . . .	16
2.3.2 Matrixexponentiale und deren Ableitungen . . . . .	18
2.3.3 Reihenentwicklungen der Matrixexponentiale . . . . .	19
2.3.4 Skalierung der Matrixexponentiale . . . . .	22
2.3.5 AO-basierte Z-Vektor-Gleichungen . . . . .	23
2.4 Validierung des AO-basierten Ansatzes . . . . .	25
2.4.1 Untersuchungen zur Genauigkeit . . . . .	26
2.4.2 Skalenverhalten der Anzahl signifikanter Integralprodukte . . . . .	27
2.4.3 Abbildungen und Tabellen . . . . .	29
<b>3 Linear skalierende Cholesky-Faktorisierung</b>	<b>39</b>
3.1 Motivation . . . . .	39
3.2 Cholesky-Verfahren . . . . .	40
3.3 Linear skalierende Implementierung . . . . .	42
3.3.1 Voraussetzungen . . . . .	42

3.3.2	Abspeicherung . . . . .	42
3.3.3	Cholesky-Faktor . . . . .	43
3.3.4	Inverser Cholesky-Faktor . . . . .	45
3.3.5	Bildung der inversen Matrix . . . . .	46
3.3.6	Gleichungslöser . . . . .	46
3.4	Zeitmessungen und Diskussion der Effizienz . . . . .	47
3.4.1	Technische Details . . . . .	47
3.4.2	CPU-Zeiten der LAPACK-Routinen . . . . .	47
3.4.3	CPU-Zeiten der Sparse-Algebra-Routinen . . . . .	48
3.4.4	Abbildungen und Tabellen . . . . .	50
<b>4</b>	<b>Untersuchungen zum Einfluss des <i>gauche</i>-Effekts auf die Konformation von Azidoprolinderivaten</b>	<b>55</b>
4.1	Der <i>gauche</i> -Effekt in Ethanderivaten . . . . .	57
4.1.1	Vorgehen . . . . .	57
4.1.2	Ergebnisse und Diskussion . . . . .	58
4.1.3	Zusammenfassung . . . . .	62
4.2	Der <i>gauche</i> -Effekt in Azidoprolinderivaten . . . . .	63
4.2.1	Vorgehen . . . . .	63
4.2.2	Ergebnisse und Diskussion . . . . .	64
4.2.3	Zusammenfassung . . . . .	77
<b>5</b>	<b>Quantenchemische Untersuchungen zu Oligoprolinen</b>	<b>81</b>
5.1	Unsubstituierte Oligoproline . . . . .	82
5.1.1	Strukturuntersuchungen von Oligoprolinen . . . . .	83
5.1.2	Einfluss geladener Endgruppen auf die Helixstabilität . . . . .	108
5.2	Azidosubstituierte Oligoproline . . . . .	127
5.2.1	Ausgangsstrukturen . . . . .	127
5.2.2	Optimierte Strukturen . . . . .	133
5.2.3	Konformationsanalyse . . . . .	135
5.2.4	Relative Stabilitäten . . . . .	156
5.2.5	Zusammenfassung . . . . .	159
5.3	Fluorsubstituierte Oligoproline . . . . .	161
5.3.1	Ausgangsstrukturen . . . . .	161
5.3.2	Einfluss des <i>gauche</i> -Effekts . . . . .	162
5.3.3	Fragmentstudien . . . . .	166
5.3.4	Substituenteneinfluss auf die Helixstabilität . . . . .	171
5.3.5	Zusammenfassung . . . . .	173

<b>6</b>	<b>Strukturuntersuchungen an Benzotriazolderivaten</b>	<b>175</b>
6.1	Motivation . . . . .	175
6.2	Untersuchung der Bindungslängen . . . . .	176
6.3	Analyse der Mulliken'schen Partialladungen . . . . .	176
6.4	Zusammenfassung . . . . .	177
6.5	Abbildungen und Tabellen . . . . .	178
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>183</b>
	Tabellenverzeichnis	189
	Abbildungsverzeichnis	193
<b>A</b>	<b>Ableitung der Pseudodichten</b>	<b>195</b>
<b>B</b>	<b>Details zur Herleitung der MP2-Energiegradienten nach Häser</b>	<b>197</b>
<b>C</b>	<b>Herleitung der Rekursionsformeln</b>	<b>203</b>
<b>D</b>	<b>Z-Vektor-Methode</b>	<b>205</b>
<b>E</b>	<b>Technische Details</b>	<b>207</b>
<b>F</b>	<b>Abkürzungen, Symbole, Notation</b>	<b>209</b>
	Literaturverzeichnis	213
	Liste der eigenen Publikationen	235
	Liste der akademischen Lehrer	237



# Einleitung

Analytische Ableitungen spielen in der Quantenchemie eine zentrale Rolle [1, 2]. So können viele Moleküleigenschaften, wie beispielsweise Struktur, Schwingungsfrequenzen oder chemische Verschiebungen, über die Ableitung der Energie nach einer Störung berechnet werden (z. B. Lit. [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]). Die Quantenchemie kann damit, neben der Berechnung der elektronischen Struktur von Molekülen, wertvolle Beiträge zum Verständnis molekularer Eigenschaften und Abläufe liefern, insbesondere bei der Untersuchung komplexer Systeme, wie z. B. von supramolekularen Strukturen oder Peptiden und anderen Biomolekülen. Eine zuverlässige Interpretation experimenteller Ergebnisse ist oftmals sogar erst mit Hilfe quantenchemischer Rechnungen möglich.

Dank einer ganzen Methodenhierarchie besteht die Möglichkeit, das exakte Ergebnis systematisch anzunähern. Die Basis dieser Hierarchie bildet die Hartree-Fock-(HF)-Methode [27, 28], die zwar aufgrund der Vernachlässigung der Elektronenkorrelation eine recht grobe Vereinfachung darstellt, aber dennoch oft gute Ergebnisse liefert. Der Rechenaufwand steigt bei diesem Verfahren asymptotisch mit der dritten Potenz der Molekülgröße. Bei sogenannten Post-HF-Methoden, welche die Korrelation von Elektronen berücksichtigen, skaliert der Rechenaufwand sogar noch ungünstiger. Deswegen ist eine Anwendung dieser Verfahren in der konventionellen Form je nach verwendeter Näherung auf kleine bis mittlere Systemgrößen, d. h. bestenfalls auf ca. 100 Atome, beschränkt. Da jedoch vor allem im Bereich der Biochemie ein wachsendes Interesse an der Untersuchung großer Moleküle besteht, ist die Entwicklung alternativer Verfahren mit reduziertem Rechenaufwand bei gleichbleibender Genauigkeit ein großes Ziel in der Quantenchemie.

In den letzten Jahrzehnten wurden daher große Anstrengungen unternommen, um effiziente Algorithmen zu entwickeln. Auf HF- und Dichtefunktionaltheorie-(DFT)-Niveau [29, 30, 31, 32] konnten zahlreiche Ansätze formuliert werden, die nicht nur die Berechnung der Energie, sondern auch die Berechnung von Energiegradienten und anderer molekularer Eigenschaften, wie z. B. chemische Verschiebungen oder dynamische Polarisierbarkeiten, mit einem nur noch linear skalierenden Aufwand, also einem mit der Systemgröße linear ansteigenden Rechenaufwand, erlauben, so-

fern eine natürliche Lokalisierung der elektronischen Struktur ausgenutzt werden kann [33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 23, 24, 25, 45]. In vielen Fällen jedoch ist die Vernachlässigung von Korrelationseffekten eine zu starke Vereinfachung und eine Beschreibung auf HF- oder DFT-Niveau ist unzureichend. Insbesondere beim Auftreten dispersiver Wechselwirkungen, die beispielsweise zwischen aromatischen Systemen eine essentielle Rolle spielen, ist die Anwendung von Post-HF-Verfahren notwendig. Dabei stellt die mit der fünften Potenz der Molekülgröße skalierende Møller-Plesset-Störungstheorie [46] zweiter Ordnung (MP2) einen guten Kompromiss zwischen Aufwand und Qualität der Ergebnisse dar. In der Literatur sind bereits zahlreiche Formulierungen zu finden, die eine Berechnung mit reduziertem Rechenaufwand ermöglichen: In sogenannten lokalen Näherungsverfahren [47, 48, 49] wird die Verwendung kanonischer Molekülorbitale (MO), die über das gesamte Molekül delokalisiert sind und deren Auftreten im MP2-Ausdruck letztlich das ungünstige Skalenverhalten hervorruft, dadurch umgangen, dass die besetzten MOs mit Hilfe einer unitären Transformation lokalisiert werden. In der Lokalisierung selbst besteht kein Problem, jedoch werden, um das Skalenverhalten zu reduzieren, nicht alle Anregungen in virtuelle MOs betrachtet. Stattdessen werden sogenannte Domänen eingeführt, die als Anregungsraum dienen. Die Auswahl und Begrenzung des virtuellen Raumes bilden dabei die Hauptschwierigkeit der lokalen Ansätze, da es bislang kein eindeutiges Kriterium zur Selektion dieser Domänen gibt. Die lokalen Korrelationsverfahren sind daher anfällig für Artefakte: So kann die numerische Genauigkeit vom molekularen System abhängen und es können sogar un stetige Potentialhyperflächen auftreten, die gerade bei Strukturoptimierungen oder der Bestimmung von Übergangszuständen zu großen Problemen führen [50, 51]. Alternative Verfahren basieren auf einer Laplace-Transformation des Nenners im MP2-Energieausdruck, in den die kanonischen Orbitalenergien eingehen und der deswegen die Verwendung kanonischer MOs erforderlich macht. Mit Hilfe der von Almlöf und Häser [52, 53, 54] vorgeschlagenen Transformation kann jedoch die Verwendung delokalisierter, kanonischer MOs umgangen werden und dadurch ein quadratisches Skalenverhalten des Rechenaufwandes erreicht werden. Um ein lineares Skalenverhalten zu bewerkstelligen, führten Ayala und Scuseria [55] zur Abschätzung langreichweitiger Wechselwirkungen atomzentrierte Domänen ein, deren paarweise Wechselwirkung nach bestimmten Abstandskriterien selektiv vernachlässigt wird. Zwar erfolgt die Bestimmung der für die Auswahl der Domänen benötigten Parameter nach konsistenten Kriterien, dennoch hängen die Parameter stark vom betrachteten Molekül ab. Infolge dieser parametrischen Abhängigkeit ist eine numerisch rigorose Kontrolle der Genauigkeit nicht möglich, was zu einem entscheidenden Nachteil dieser Vorgehensweise führt. Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten wurde die konventionelle, MO-basierte

Methode bisher nicht vollständig ersetzt.

In der Arbeitsgruppe Ochsenfeld konnten hingegen durch neue Entwicklungen die genannten Probleme umgangen werden. Mit der Einführung einer multipolbasierten Integralabschätzung (MBIE) [56, 57], welche es erlaubt, langreichweitige Korrelationseffekte numerisch rigoros abzuschätzen, ist es gelungen, ein lineares Skalenverhalten des Laplace-Ansatzes zur Berechnung der MP2-Energie bei gleichbleibender Genauigkeit und vollständig numerisch kontrollierbarem Fehler zu verwirklichen [58, 59, 60]. Mit diesem Ansatz ist man bereits in der Lage, die Korrelationsenergie auf MP2-Niveau für über 1 000 Atome und 10 000 Basisfunktionen zu berechnen [58, 59].

Neben der Berechnung der Energie ist die Bestimmung der Struktur bei quantenchemischen Studien vielfach von grundlegender Bedeutung. Für eine numerisch zuverlässige Strukturberechnung ist man dabei auf die Verfügbarkeit analytischer Energiegradienten angewiesen. Daher wird in der vorliegenden Arbeit eine auf dem Laplace-Ansatz aufbauende Neuformulierung analytischer MP2-Energiegradienten vorgestellt, die eine Reduktion des Rechenaufwandes gestattet, um so die Strukturberechnung für große Moleküle unter Berücksichtigung von Elektronenkorrelation zu ermöglichen. Zwar wurden bereits 1993 von Häser Energiegradienten [54] innerhalb des Laplace-Ansatzes angegeben, jedoch ist diese Formulierung nicht für eine linear skalierende Umsetzung geeignet. Im Gegensatz dazu schafft der im Rahmen dieser Arbeit vorgestellte Ansatz [61] eine entsprechende Grundlage.

Die Entwicklung alternativer Algorithmen mit reduziertem oder sogar linear skalierendem Rechenaufwand eröffnet eine Vielzahl neuer Anwendungsmöglichkeiten. Die Verfügbarkeit solcher Verfahren ist deswegen von großer Bedeutung. Im Zuge der Reduktion des Skalenverhaltens einer Methode kann zwar die Neuformulierung von Teilschritten mit kleinem Vorfaktor, d. h. Schritte die bei kleinen Systemen unerheblich für den Gesamtrechenaufwand sind, zunächst vernachlässigt werden, um sich stattdessen auf die dominierenden Schritte zu konzentrieren. Jedoch erlauben Weiterentwicklungen in der Computertechnologie immer größere Moleküle mit quantenchemischen Verfahren zu untersuchen, so dass Systemgrößen erreicht werden, bei denen das Skalenverhalten schließlich auch durch Teilschritte mit kleinem Vorfaktor beeinflusst wird. Ein Beispiel hierfür stellt die Inversion von Matrizen dar. Im Rahmen dichtematrixbasierter Verfahren ist insbesondere die inverse Überlappungsmatrix von Bedeutung [39, 37, 62, 63, 23, 24]. Die Überlappungsmatrix gehört zur Klasse der positiv definiten Matrizen, die mit Hilfe einer Cholesky-Zerlegung [64, 65] invertiert werden können. In der vorliegenden Arbeit wird deswegen für die Matrixinversion mittels Cholesky-Zerlegung eine linear skalierende Implementierung vorgestellt. Der entwickelte Algorithmus [66, 67] stellt dabei nicht nur innerhalb der

Quantenchemie, sondern auch im Bereich der Finite-Element-Verfahren [68,69] eine nützliche Ergänzung zu konventionellen Verfahren dar.

Neben den methodischen Entwicklungen sind ebenso quantenchemischen Anwendungen Gegenstand der vorliegenden Arbeit. So wird der Substituenteneinfluss auf die Bindungslängen in Benzotriazolderivaten betrachtet, um Beiträge zu einem besseren Verständnis des Reaktionsablaufes einer neu gefundenen *ortho*-Azabenzol-Synthese [70] zu liefern, in der substituierte Benzotriazole die zentralen Synthesebausteine darstellen. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Arbeit Ab-initio-Studien zu den tautomeren Formen der Nukleinbasen Cytosin, Thymin und Uracil durchgeführt. Im Speziellen war hierbei die Berechnung der Ionisierungsenergien für die Interpretation von XPS-Spektren (*X-ray Photoelectron Spectroscopy*, Röntgen-Photoelektronen-Spektroskopie) von Interesse [71].

Im Mittelpunkt des anwendungsbezogenen Teils der Arbeit stehen Untersuchungen von Prolin- und Polyprolinderivaten. Das Ziel dieser Studien ist die Strukturbestimmung der Moleküle und im Besonderen die Ermittlung konformationeller Präferenzen, um darauf aufbauend ein Verständnis zu entwickeln, welche Faktoren Struktur bzw. Konformation und Stabilität wesentlich beeinflussen.

Die Kenntnis der strukturellen Gegebenheiten in biochemisch bedeutsamen Verbindungen, wie etwa bei dem in Tier- und Pflanzenwelt überaus weit verbreiteten Prolin und seiner Derivate [72,73], bildet die Grundlage, molekulare Vorgänge in der Natur zu erfassen. Zahlreiche physiologische Abläufe basieren auf der wechselseitigen Erkennung von Proteinen mit zugehörigen Liganden. Dabei bestimmt ein komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren die Ausprägung der Interaktion und gewährleistet die hohe Spezifität molekularer Erkennungsmechanismen. Prozesse auf molekularer Ebene detailliert zu begreifen, stellt daher eine große Herausforderung dar. Das Verständnis dieser Abläufe ist unerlässlich, um beispielsweise gezielt in biochemische Prozesse eingreifen zu können und eine effiziente Wirkstoffentwicklung sicherzustellen. Funktion, Aktivität und Selektivität von Proteinen hängen wesentlich mit der Struktur der beteiligten Moleküle zusammen. So ruft eine Konformationsänderung üblicherweise eine Veränderung der Funktionalität hervor oder geht mit einer Änderung der Aktivität einher. Die Kenntnis der Konformation ist daher essentiell, um die Funktion biologischer relevanter Moleküle zu verstehen.

Die Zusammenhänge zwischen Funktionsweise und Konformation zu untersuchen, stellt eine anspruchsvolle Aufgabe dar, vor allem da häufig ein kompliziertes Zusammenspiel verschiedener Faktoren vorliegt. Strukturänderungen, die das gesamte Peptid oder Protein betreffen, wie etwa Faltungsprozesse oder Denaturierung, können zwar vergleichsweise einfach induziert werden, eine selektive, definierte Konformationsänderung einzelner Atomgruppen herbeizuführen oder zu steu-

ern, gelingt aber meist nur unzureichend [74]. Etliche biologisch relevante Prozesse sind mit einer *cis/trans*-Isomerisierung von Prolylpeptidbindungen verbunden [75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82]. So ist die *cis/trans*-Konformationsänderung an vielen Faltungs- oder Entfaltungsvorgängen beteiligt, durch die häufig eine Aktivierung der Proteine erfolgt [77, 83], wie z. B. bei Thrombin [84]. Überdies wird der Isomerisierungsschritt der Prolylbindung als konformationeller Schalter zur Regulation von Proteinfunktionen diskutiert [85, 75, 82]. Die angeführten Beispiele lassen die Bedeutung der Prolyl-*cis/trans*-Isomerisierung erkennen. Es ist daher wichtig, ein grundlegendes Verständnis für diesen Schritt zu entwickeln. Dabei ist es entscheidend zu verstehen, wodurch die jeweilige Konformation bestimmt und stabilisiert wird. Im Allgemeinen liegen Peptidbindungen in einer *trans*-Konformation vor. In diesem Zusammenhang hebt sich allerdings die Aminosäure Prolin, welche unter den 20 proteinogenen Aminosäuren als einzige eine sekundäre cyclische Aminogruppe enthält, von anderen Aminosäuren ab, da es zu einem signifikanten Anteil auch Peptidbindungen in *cis*-Konformation knüpft [86, 87, 88]. Prolin besitzt deshalb einen starken Einfluss auf die Sekundärstruktur von Polypeptiden und Proteinen. Durch den Einbau von *cis*-Prolin werden unterschiedliche Sekundärstruktureinheiten, wie  $\alpha$ -Helix oder  $\beta$ -Faltblatt, verbunden, weswegen Prolin oft auch als Helixbrecher bezeichnet wird [89, 72]. Der Stellenwert von Prolin wird durch sein Vorkommen in Kollagen, das als das häufigste Protein der Wirbeltiere gilt [89, 72, 73] unterstrichen. Es tritt außerdem in Casein, der wichtigsten Eiweißkomponente der Milch, auf [72, 73]. Zudem ist es als Wirkstoff bedeutsam, da es in den drei bedeutendsten ACE-Inhibitoren (*Angiotensin-converting enzyme*), also Arzneistoffen, die bei Bluthochdruck und chronischer Herzinsuffizienz verabreicht werden, enthalten ist [90].

Im Bereich der molekularen Erkennung besitzt Prolin ebenfalls eine erhebliche Relevanz. Prolinreiche Sequenzen sind in zahlreichen zellulären Prozessen, unter anderem bei der Signalübertragung, Transportvorgängen oder Zellteilung, von entscheidender Bedeutung [91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99]. Polyprolinstrukturen treten in zwei wohldefinierten Konformationen, nämlich in der PPI-Konformation mit *cisoiden* Peptidbindungen und der PPII-Konformation mit *transoiden* Peptidbindungen, auf [100, 101, 102, 103]. Während PPII-helikale Strukturen weit verbreitet sind, sind PPI-Helices im biologischen Kontext eher selten anzutreffen. Die PPII-Helix ist aufgrund ihrer konformationellen Eigenschaften geradezu prädestiniert für spezifische Erkennungsmechanismen. Die infolge der gestreckten Rückgratstruktur in regelmäßigen Abständen exponierten Carbonylgruppen stellen ein außergewöhnlich markantes Erkennungsmotiv dar [104, 92]. Angesichts der Abwesenheit intramolekularer Wasserstoffbrücken ist es diesen Carbonylgruppen möglich, intermolekulare Wasserstoffbrücken mit dem Rezeptor einzugehen [105, 106, 92]. Prolinreiche Sequen-

zen binden dabei typischerweise an Domänen, an deren Oberfläche hochkonservierte Akkumulationen aromatischer Aminosäuren zu finden sind. Tryptophan und Tyrosin fungieren dabei als Wasserstoffbrückendonoren und gewährleisten dadurch effektive Wechselwirkungen von Proteinoberfläche zu Polyprolinligand, die durch die parallele Anordnung von Prolyl- und aromatischen Ringen verstärkt wird [105, 91, 92]. Ein Vorzug der Wechselwirkung von Peptiden mit prolinreichen Liganden besteht in der günstigen Entropiebilanz, wofür als Ursache die reduzierte Zahl an Rotationsfreiheitsgraden im Vergleich zu anderen Aminosäuren angesehen wird.

Zur Untersuchung molekularer Erkennungsmechanismen unter Beteiligung prolinreicher Sequenzen besteht eine mögliche Vorgehensweise in der Modifikation der Polyprolinliganden, so dass deren Eigenschaften und Funktionsweise geändert werden und infolgedessen die Ligand-Rezeptor-Interaktion beeinflusst wird. Auf diese Weise können neue Erkenntnisse und tiefere Einblicke in die betreffenden Prozesse gewonnen werden. Für ein effizientes Ligandendesign mit maßgeschneiderter Funktionalität ist es dabei von großer Bedeutung die konformationsbestimmenden Faktoren zu kennen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird das konformationelle Verhalten von Prolin- und Polyprolinderivaten mit Hilfe quantenchemischer Methoden untersucht. Hierbei werden zunächst detaillierte Betrachtungen zum Einfluss stereoelektronischer Effekte auf die Konformation substituierter Prolinderivate vorgestellt. In diesem Kontext werden insbesondere Auswirkungen auf das *cis/trans*-Isomerenverhältnis diskutiert. Daran anknüpfend werden Untersuchungen zur Struktur von substituierten und unsubstituierten Oligoprolinen präsentiert. Darauf aufbauend wird gezeigt, wie die Helixstabilität und damit die Polyprolinkonformation durch Ladungen an N- und C-Terminus beeinflusst wird. Anschließend wird in Verbindung mit den vorangegangenen Monomerstudien diskutiert, inwiefern die aus Substituenteneinflüssen resultierenden stereoelektronischen Effekte zur Steuerung und Stabilisierung der Konformation ausgenutzt werden können. Die vorliegenden Studien sollen einen Beitrag zum Verständnis konformationeller Präferenzen und deren Stabilisierung von Prolin- und Oligoprolinderivaten leisten.

---

# Kapitel 1

## Grundlagen

Die Methodenhierarchie quantenchemischer Näherungsverfahren zur Lösung der Schrödinger-Gleichung [107] fußt auf dem HF-Verfahren, für dessen Beschreibung auf die Literatur [27, 28, 108, 109] verwiesen sei. Die HF-Methode liefert oftmals gute Ergebnisse und kann heutzutage infolge effizienter Umsetzungen (siehe z. B. Übersichtsartikel [44, 45]) bereits routinemäßig auf große Moleküle mit mehr als 1000 Atomen angewendet werden [23, 24, 25]. Bei der HF-Methode werden Wechselwirkungen zwischen Elektronen nur über ein gemittelttes Feld berücksichtigt. In vielen Fällen stellt diese Vernachlässigung der korrelierten Bewegung der einzelnen Elektronen allerdings ein erhebliches Defizit dar. Die bei der HF-Methode vernachlässigte Elektronenkorrelation kann mit Hilfe der Störungstheorie [110] erfasst werden. Alternative Ansätze zur Berücksichtigung von Korrelationseffekten sind beispielsweise in [111] beschrieben.

In der Störungstheorie wird der Hamilton-Operator als Summe aus einem Operator für das ungestörte System mit bekannter Lösung und einem Störoperator angesetzt. Eigenwerte und Eigenfunktionen werden in Potenzreihen der Störung entwickelt. Die Bestimmungsgleichungen für die einzelnen Störordnungen ergeben sich durch Einsetzen der Reihenentwicklungen und des Hamilton-Operators in die Schrödinger-Gleichung und anschließendem Sortieren nach Potenzen der Störung.

### 1.1 Møller-Plesset-Störungstheorie

Im Rahmen des Møller-Plesset-(MP)-Ansatzes [46] wird die Elektronenkorrelation als Störung der HF-Wellenfunktion interpretiert und der Hamilton-Operator des ungestörten Systems als Summe der Einelektronen-Fock-Operatoren angesetzt. Der Energiewert des ungestörten Systems entspricht dann der Summe der Orbitalenergien und die Hinzunahme der Korrektur erster Ordnung (MP1) liefert die HF-Energie, so dass Korrelationsbeiträge erst ab der zweiten Ordnung (MP2) erfasst werden. Der

MP2-Energieausdruck lässt sich für ein geschlossenschaliges Molekül als

$$E_{MP2} = - \sum_{ijab} \frac{(ia|jb) [2(ia|jb) - (ib|ja)]}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_i - \varepsilon_j} \quad (1.1)$$

herleiten [46, 109], wobei  $(pq|rs)$  die Zweielektronenintegrale in der MO-Basis bezeichnen und  $\varepsilon_p$  die kanonischen Orbitalenergien darstellen. (Mit den Indizes  $i, j$  werden dabei besetzte, mit  $a, b$  virtuelle und mit  $p, q, r, s$  beliebige MOs gekennzeichnet.)

Die MP2-Methode ist ein allgemein etabliertes, vielfach angewendetes Verfahren, das konzeptionell leicht zugänglich ist und den einfachsten Ansatz zur Berücksichtigung von Elektronenkorrelation darstellt, wobei auf MP2-Niveau bereits 80-90% der Korrelationsenergie erhalten werden. Das Verfahren liefert zwar keine variationelle Energie, d. h. es wird damit keine obere Schranke zur wahren Energie erhalten, doch dies wird momentan als eher unbedeutender Mangel angesehen, da im Allgemeinen relative Energien von Interesse sind und, selbst wenn die Absolutenergien variationell sind, daraus keine Ober- und Untergrenze für die resultierende Energiedifferenz folgt. Eine weitaus bedeutendere Eigenschaft der MP2-Näherung, und auch jeder anderen MP-Störordnung, ist die Größenkonsistenz. Größenkonsistenz bedeutet, dass sich die Energie zweier nicht wechselwirkender Moleküle als Summe der Einzelenergien darstellen lässt, und ist insbesondere dann eine zwingend erforderliche Eigenschaft, wenn Moleküle unterschiedlicher Größe verglichen oder Reaktionsenergien berechnet werden sollen [112].

## 1.2 Atomorbitalbasierte Formulierung der Møller-Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung (AO-MP2)

### 1.2.1 Laplace-Ansatz

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der konventionellen Berechnung der MP2-Energie liegt für große molekulare Systeme in der Transformation der Zweielektronenintegrale in die MO-Basis. Die AO-MO-Transformation stellt formal einen  $N^5$ -Schritt dar, wobei  $N$  die Anzahl an Basisfunktionen bezeichnet. Die Verwendung kanonischer MOs, die über das ganze Molekül delokalisiert sind, ist durch das Auftreten der kanonischen Orbitalenergien im Nenner des MP2-Energieausdrucks bedingt. Zu Beginn der 1990er Jahre schlug Almlöf [52, 53] vor, den Energienenner mit Hilfe einer Laplace-Transformation zu eliminieren, um dadurch die Verwendung kanonischer MOs zu umgehen.

Die Laplace-Transformation [65] ist allgemein definiert über

$$\mathcal{L}\{f(t)\} = F(s) = \int_0^\infty e^{-st} f(t) dt, \quad (1.2)$$

wobei einer gegebenen Funktion  $f(t)$  (Originalfunktion) der reellen Veränderlichen  $t$  eine Funktion  $F(s)$  (Bildfunktion) der komplexen Veränderlichen  $s$  zugeordnet wird. Gemäß Almlöfs Ansatz wird die Originalfunktion  $f(t) = 1$  gesetzt, wofür als Laplace-Transformierte  $F(s) = 1/s$  resultiert. Der Nenner aus dem MP2-Energieausdruck wird nun gleich  $s$  gesetzt, so dass

$$\frac{1}{s} = \frac{1}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_i - \varepsilon_j} = \int_0^\infty e^{-(\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_i - \varepsilon_j)t} dt \quad (1.3)$$

folgt. Das Integral kann näherungsweise durch ein endliche Summe ersetzt werden

$$\frac{1}{s} = \int_0^\infty e^{-st} dt \approx \sum_\alpha^\tau w^{(\alpha)} e^{-st^{(\alpha)}}, \quad (1.4)$$

wobei die Wichtungskoeffizienten  $w^{(\alpha)}$  und die Stützstellen  $t^{(\alpha)}$  über die Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelt werden können. Üblicherweise genügen fünf bis acht Laplace-Punkte  $t^{(\alpha)}$ , um für die Energie  $\mu$ Hartree-Genauigkeit sicherzustellen [54].

### 1.2.2 AO-MP2-Energieausdruck

Für den MP2-Energieausdruck

$$E_{MP2} = - \sum_{ijab} \frac{(ia|jb) [2(ia|jb) - (ib|ja)]}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_i - \varepsilon_j} \quad (1.5)$$

folgt durch die Laplace-Transformation des Nenners

$$\begin{aligned} E_{MP2} &= - \int_0^\infty \sum_{ijab} (ia|jb) [2(ia|jb) - (ib|ja)] e^{-(\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_i - \varepsilon_j)t} dt \\ &\approx - \sum_\alpha^\tau w^{(\alpha)} \sum_{ijab} (ia|jb) [2(ia|jb) - (ib|ja)] e^{-(\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_i - \varepsilon_j)t^{(\alpha)}}. \end{aligned} \quad (1.6)$$

Werden für die kanonischen MOs die Linearkombinationen

$$|i\rangle = \sum_\mu |\mu\rangle C_{\mu i} \quad (1.7a)$$

$$|a\rangle = \sum_\nu |\nu\rangle C_{\nu a} \quad (1.7b)$$

mit  $C_{\mu p}$  als MO-Koeffizientenmatrix und  $|\mu\rangle$  als Basisfunktion eingesetzt, folgt

$$E_{MP2} = - \sum_{\alpha} w^{(\alpha)} \sum_{ijab} \sum_{\substack{\mu'\nu'\lambda'\sigma' \\ \mu\nu\lambda\sigma}} (\mu'\nu'|\lambda'\sigma') C_{\mu'i} C_{\nu'a} C_{\lambda'j} C_{\sigma'b} \\ [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] C_{\mu i} C_{\nu a} C_{\lambda j} C_{\sigma b} e^{-(\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_i - \varepsilon_j)t^{(\alpha)}}. \quad (1.8)$$

Mit der Definition sogenannter Pseudodichten

$$P_{\mu'\mu}^{(\alpha)} = \sum_i C_{\mu'i} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} \quad (1.9a)$$

$$\bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} = \sum_a C_{\nu'a} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} C_{\nu a} \quad (1.9b)$$

erhält man den MP2-Energieausdruck in der AO-Basis

$$E_{MP2} = - \sum_{\alpha} w^{(\alpha)} \sum_{\substack{\mu'\nu'\lambda'\sigma' \\ \mu\nu\lambda\sigma}} (\mu'\nu'|\lambda'\sigma') P_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} P_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]. \quad (1.10)$$

Der im konventionellen Verfahren zeitlich dominierende Schritt der Integraltransformation aus der AO- in die MO-Basis, der die Verwendung dicht besetzter Koeffizientenmatrizen bedingt, ist damit in eine Transformation mit schwach besetzten Pseudodichten umformuliert worden. Für sehr kleine Moleküle entsteht zwar infolge der Summation über  $\tau$  Laplace-Punkte ein zusätzlicher Aufwand im Vergleich zu konventionellem MO-MP2, allerdings überwiegen die Vorteile der AO-basierten Formulierung sehr schnell. Eine effiziente, linear skalierende AO-MP2-Implementierung [58, 59, 60] unter Verwendung rigoroser Integralabschätzungen [56, 57], die eine numerische Kontrolle des Fehlers erlauben, gestattet zur Zeit die Berechnung der Korrelationsenergie für Moleküle mit mehr als 10 000 Basisfunktionen [58, 59, 60].

---

## Kapitel 2

# Atomorbitalbasierte Reformulierung von MP2-Energiegradienten

Im folgenden Kapitel wird eine Neuformulierung der analytischen Energiegradienten auf MP2-Niveau aufbauend auf dem Laplace-Ansatz von Almlöf und Häser vorgestellt [52, 53, 54, 113]. Das Ziel ist, die MP2-Korrektur für den Energiegradienten vollständig in der AO-Basis auszudrücken. Eine derartige Formulierung bietet die Möglichkeit, die natürliche Lokalisierung AO-basierter Größen auszunutzen, um den Rechenaufwand zu reduzieren und dadurch die Anwendbarkeit der MP2-Methode auf große molekulare Systeme zu erweitern. Zwar wurden von Häser [54] im Rahmen seiner Arbeit zur MP2-Energie bereits auch Energiegradienten formuliert, jedoch wurde weder eine Implementierung gezeigt noch ist der von Häser angegebene Gradientenausdruck für eine linear skalierende Umsetzung geeignet, denn die Gradienten sind nur teilweise in der AO-Basis formuliert und es sind Transformationen zwischen AO- und MO-Basis erforderlich. Zugleich verhindert die Verwendung der MO-basierten *coupled-perturbed Hartree-Fock*-(CPHF)-Gleichungen [114] die Definition einfacher, zum AO-MP2-Energieausdruck analoger Pseudodichten und dadurch eine Darstellung in der AO-Basis. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit ein alternativer, vollständig AO-basierter Ansatz entwickelt.

Nach der Besprechung des allgemeinen Ausdrucks der Energiegradienten im Rahmen des Laplace-Ansatzes wird zunächst die Formulierung der Gradienten nach Häser diskutiert. Obgleich diese nicht direkt genutzt wird, ist deren Betrachtung für die Diskussion hilfreich. Im Anschluss daran wird die Reformulierung in der AO-Basis präsentiert.

## 2.1 Allgemeine Form des Energiegradienten im Rahmen des Laplace-Ansatzes

Wie in Abschnitt 1.2 gezeigt wurde, lautet der AO-MP2-Energieausdruck

$$\begin{aligned}
 E_{MP2} &= - \sum_{\alpha}^{\tau} w^{(\alpha)} e_{MP2}^{(\alpha)} \\
 &= - \sum_{\alpha}^{\tau} w^{(\alpha)} \sum_{\substack{\mu'\nu'\lambda'\sigma' \\ \mu\nu\lambda\sigma}} (\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

Die Ableitung der AO-MP2-Energie nach einer Störung  $\xi$  ergibt sich zu

$$\begin{aligned}
 E_{MP2}^{\xi} &= - \sum_{\alpha}^{\tau} w^{(\alpha)} \sum_{\substack{\mu'\nu'\lambda'\sigma' \\ \mu\nu\lambda\sigma}} \left\{ \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma')^{\xi} \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]}_{\mathcal{A}_1} \right. \\
 &\quad + \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]}_{\mathcal{B}_1} \\
 &\quad + \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)\xi} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]}_{\mathcal{C}_1} \\
 &\quad + \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)\xi} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]}_{\mathcal{B}_2} \\
 &\quad + \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)\xi} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]}_{\mathcal{C}_2} \\
 &\quad \left. + \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma)^{\xi} - (\mu\sigma|\lambda\nu)^{\xi}]}_{\mathcal{A}_2} \right\}
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

und lässt sich in einen Ausdruck der Form

$$\begin{aligned}
 E_{MP2}^{\xi} &= - \sum_{\alpha}^{\tau} w^{(\alpha)} \left( e_{MP2}^{(\alpha)} \right)^{\xi} \\
 &= - \sum_{\alpha}^{\tau} w^{(\alpha)} \left[ 2 \mathcal{I}^{(\alpha)} + 2 \sum_{\mu'\mu} \bar{R}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi} + 2 \sum_{\nu'\nu} R_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)\xi} \right].
 \end{aligned} \tag{2.3}$$

überführen.

Dabei wird  $\mathcal{I}^{(\alpha)}$  aus den Termen  $\mathcal{A}_1$  bzw.  $\mathcal{A}_2$  aus Gl. (2.2) gebildet. Die Ausdrücke  $\mathcal{A}_1$  bzw.  $\mathcal{A}_2$  sind gleich<sup>1</sup> und mit der Einführung sogenannter volltransformierter Zweielektronenintegrale

$$(\underline{\mu}\bar{\nu}|\underline{\lambda}\bar{\sigma})^{(\alpha)} = \sum_{\mu'\sigma'\lambda'\nu'} (\mu'\nu'|\lambda'\sigma') P_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} P_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} \quad (2.4)$$

ergibt sich

$$\mathcal{I}^{(\alpha)} = \mathcal{A}_1 = \mathcal{A}_2 = \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} (\underline{\mu}\bar{\nu}|\underline{\lambda}\bar{\sigma})^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma)^\xi - (\mu\sigma|\lambda\nu)^\xi]. \quad (2.5)$$

Hierbei steht  $|\underline{\mu}\rangle$  für  $\sum_{\mu'}^N |\mu'\rangle P_{\mu'\mu}^{(\alpha)}$  und  $|\bar{\nu}\rangle$  für  $\sum_{\nu'}^N |\nu'\rangle \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)}$ .

In den Ausdruck  $\sum_{\mu'\mu} \bar{R}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} P_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi}$  gehen die Terme  $\mathcal{B}_1$  bzw.  $\mathcal{B}_2$  aus Gl. (2.2) ein und  $\sum_{\nu'\nu} R_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)\xi}$  wird aus  $\mathcal{C}_1$  bzw.  $\mathcal{C}_2$  aufgebaut<sup>2</sup>. Die Matrizen  $\bar{R}_{\mu'\mu}^{(\alpha)}$  und  $R_{\nu'\nu}^{(\alpha)}$  werden durch Kontraktion von Zweielektronenintegralen mit dreifach transformierten Zweielektronenintegralen erhalten

$$\begin{aligned} \bar{R}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} &= \sum_{\nu\lambda\sigma} \sum_{\nu'\lambda'\sigma'} (\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} P_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \\ &= \sum_{\nu\lambda\sigma} (\underline{\mu}'\bar{\nu}'|\underline{\lambda}\bar{\sigma}) [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \end{aligned} \quad (2.6a)$$

$$\begin{aligned} R_{\nu'\nu}^{(\alpha)} &= \sum_{\mu\lambda\sigma} \sum_{\mu'\lambda'\sigma'} (\mu'\nu'|\lambda'\sigma') P_{\mu'\mu}^{(\alpha)} P_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \\ &= \sum_{\mu\lambda\sigma} (\underline{\mu}\nu'|\underline{\lambda}\bar{\sigma}) [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)], \end{aligned} \quad (2.6b)$$

wobei gestrichene Indizes ' jeweils den nicht transformierten Index der dreifach transformierten Integrale  $(\underline{\mu}'\bar{\nu}'|\underline{\lambda}\bar{\sigma})$  bzw.  $(\underline{\mu}\nu'|\underline{\lambda}\bar{\sigma})$  kennzeichnen.

Die so erhaltene Gl. (2.3) ist der Ausgangspunkt für weitere Umformungen und kann als allgemeine Form der MP2-Gradienten im Rahmen des Laplace-Ansatzes betrachtet werden.

## 2.2 MO-basierter Ansatz nach Häser für die Berechnung der Energiegradienten

Ein detaillierte Herleitung der von Häser veröffentlichten Formulierung von Energiegradienten [54] im Rahmen des Laplace-Formalismus findet sich im Anhang B. An

<sup>1</sup>Die Äquivalenz der Coulomb-Teile  $\sum_{\mu\nu\lambda\sigma} (\underline{\mu}\bar{\nu}|\underline{\lambda}\bar{\sigma})^\xi (\mu\nu|\lambda\sigma) = \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} (\underline{\mu}\bar{\nu}|\underline{\lambda}\bar{\sigma}) (\mu\nu|\lambda\sigma)^\xi$  ist offensichtlich. Zur Definition von  $(\underline{\mu}\bar{\nu}|\underline{\lambda}\bar{\sigma})$  siehe Gl. (2.4). In den Austausch-Teilen dürfen infolge der Summation Indizes vertauscht werden, so dass  $\sum_{\mu\nu\lambda\sigma} (\underline{\mu}\bar{\nu}|\underline{\lambda}\bar{\sigma})^\xi (\mu\sigma|\lambda\nu) = \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} (\underline{\mu}\bar{\nu}|\underline{\lambda}\bar{\sigma}) (\mu\sigma|\lambda\nu)^\xi$  gilt.

<sup>2</sup>Die Gleichheit von  $\mathcal{B}_1 = \mathcal{B}_2$  und  $\mathcal{C}_1 = \mathcal{C}_2$  gilt aufgrund der Vertauschbarkeit der Indizes innerhalb der Summationen.

dieser Stelle soll Häasers Ansatz nur soweit skizziert werden, wie es für die nachfolgende Diskussion notwendig ist.

## 2.2.1 Formulierung des Energiegradienten

Im MO-basierten Ansatz nach Häser werden die Ableitungen der Pseudodichten  $P_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi}$  und  $\bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)\xi}$

$$P_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi} = \sum_i \left[ \sum_j (C_{\mu'j}C_{\mu i} + C_{\mu'i}C_{\mu j}) e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ji}^\xi \right. \\ \left. + \sum_a (C_{\mu'a}C_{\mu i} + C_{\mu'i}C_{\mu a}) e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ai}^\xi + C_{\mu'i} \varepsilon_i^\xi t^{(\alpha)} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} \right] \quad (2.7a)$$

$$\bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)\xi} = \sum_a \left[ \sum_i (C_{\nu'i}C_{\nu a} + C_{\nu'a}C_{\nu i}) e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ia}^\xi \right. \\ \left. + \sum_b (C_{\nu'b}C_{\nu a} + C_{\nu'a}C_{\nu b}) e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ba}^\xi - C_{\nu'a} \varepsilon_a^\xi t^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} C_{\nu a} \right] \quad (2.7b)$$

in Gl. (2.3) eingesetzt<sup>3</sup>. In Gl. (2.7) definiert  $U_{pq}^\xi$  die Antwort der MO-Koeffizienten  $C_{\mu q}$  auf eine Störung  $\xi$

$$C_{\mu q}^\xi = \sum_p C_{\mu p} U_{pq}^\xi. \quad (2.8)$$

Im nächsten Schritt werden die Matrizen  $\bar{R}_{\mu'\mu}^{(\alpha)}$  und  $R_{\nu'\nu}^{(\alpha)}$  in die MO-Basis transformiert. Durch Einsetzen der abgeleiteten Pseudodichten in Form von Gl. (2.7) treten  $U_{ji}^\xi$  bzw.  $U_{ba}^\xi$  sowie die Ableitungen der Orbitalenergien  $\varepsilon_p^\xi$  auf. Um eine Berechnung dieser Größen zu umgehen, werden die CPHF-Gleichungen in der MO-basierten Form

$$\varepsilon_p^\xi \delta_{pq} = F_{pq}^{(\xi)} - S_{pq}^{(\xi)} \varepsilon_q + (\varepsilon_p - \varepsilon_q) U_{pq}^\xi + \sum_{ck} A_{pqck} U_{ck}^\xi - \frac{1}{2} \sum_{lk} A_{pqlk} S_{lk}^{(\xi)}, \quad (2.9)$$

eingesetzt. Der obere Index  $(\xi)$  der abgeleiteten Fockmatrix  $F_{pq}^{(\xi)}$  und der Überlappungsmatrix  $S_{pq}^{(\xi)}$  zeigt eine partielle Ableitung an, die unabhängig von Ableitungen der MO-Koeffizienten oder abgeleiteten Orbitalenergien ist. Dabei bezeichnet  $A_{pqrs} = 4(pq|rs) - (ps|rq) - (pr|sq)$ .

Nach Umstellen und Ausnutzen von Indexsymmetrien ergeben sich die Energie-

<sup>3</sup>Im Anhang A wird die Ableitung der Pseudodichten ausführlich gezeigt.

gradienten gemäß dem Häser'schen Ansatz schließlich zu

$$e_{MP2}^{(\alpha)} = \mathcal{I}^{(\alpha)} + \sum_{ji} \varphi_{ji}^{(\alpha)} F_{ji}^{(\xi)} + \sum_{ba} \varphi_{ba}^{(\alpha)} F_{ba}^{(\xi)} + \sum_{ji} \sigma_{ji}^{(\alpha)} S_{ji}^{(\xi)} + \sum_{ba} \sigma_{ba}^{(\alpha)} S_{ba}^{(\xi)} + \sum_{ai} \sigma_{ai}^{(\alpha)} S_{ai}^{(\xi)} + \sum_{ai} \omega_{ai}^{(\alpha)} U_{ai}^{\xi}. \quad (2.10)$$

Die einzelnen Terme sind dabei wie folgt definiert:

$$\varphi_{ji}^{(\alpha)} = 2\bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} \quad (2.11a)$$

$$\varphi_{ba}^{(\alpha)} = 2\underline{R}_{ba}^{(\alpha)} \Gamma_{ab} \quad (2.11b)$$

$$\varphi_{ai}^{(\alpha)} = \varphi_{ia}^{(\alpha)} = 0, \quad (2.11c)$$

wobei  $\Gamma_{pq}$  gegeben ist durch

$$\Gamma_{ij} = \frac{(e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} - e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}})}{\varepsilon_i - \varepsilon_j} \quad (2.12a)$$

$$\Gamma_{ab} = \frac{(e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} - e^{-\varepsilon_b t^{(\alpha)}})}{\varepsilon_a - \varepsilon_b}. \quad (2.12b)$$

$\bar{R}_{pq}^{(\alpha)}$  bzw.  $\underline{R}_{pq}^{(\alpha)}$  bezeichnen die in die MO-Basis transformierten Integralprodukte aus Gl. (2.6).

Die Ausdrücke für  $\sigma_{pq}^{(\alpha)}$  lauten

$$\sigma_{ji}^{(\alpha)} = -2\bar{R}_{ji}^{(\alpha)} [\Gamma_{ij} \varepsilon_i - e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}}] - \sum_{lk} \bar{R}_{lk}^{(\alpha)} \Gamma_{lk} A_{lkji} - \sum_{ba} \underline{R}_{ba}^{(\alpha)} \Gamma_{ab} A_{baji} \quad (2.13a)$$

$$\sigma_{ba}^{(\alpha)} = -2\underline{R}_{ba}^{(\alpha)} [\Gamma_{ab} \varepsilon_a - e^{-\varepsilon_b t^{(\alpha)}}] \quad (2.13b)$$

$$\sigma_{ai}^{(\alpha)} = -4\underline{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}}. \quad (2.13c)$$

Der Lagrangian  $\omega_{ai}^{(\alpha)}$  ist definiert als

$$\omega_{ai}^{(\alpha)} = \sum_{lk} 2\bar{R}_{lk}^{(\alpha)} \Gamma_{lk} A_{lkai} + 4\bar{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} + \sum_{dc} 2\underline{R}_{dc}^{(\alpha)} \Gamma_{cd} A_{dcai} - 4\underline{R}_{ia}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}}. \quad (2.14)$$

Eine explizite Berechnung von  $U_{ai}^{\xi}$  kann mit Hilfe der Z-Vektor-Gleichungen [115,116] (siehe Anhang D) umgangen werden, nachdem der Lagrangian  $\omega_{ai}^{(\alpha)}$  bestimmt worden ist.

## 2.2.2 Probleme des Häser'schen Ansatzes

In der von Häser angegebenen Endform für den Energiegradienten gehen, wie aus Gl. (2.10) ersichtlich ist, vorwiegend MO-basierte Größen ein und eine Formulierung

vollständig in der AO-Basis wurde nicht aufgezeigt. Einzelne Ausdrücke, in denen Orbitalenergien nicht gekoppelt auftreten, wie etwa  $\bar{R}_{ji}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}} S_{ji}^{(\xi)}$  oder  $R_{ba}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_b t^{(\alpha)}} S_{ba}^{(\xi)}$ , können leicht durch Einsetzen der entsprechenden Pseudodichten in die AO-Basis transformiert werden. Jedoch ist eine Transformation von Termen, die  $\Gamma_{pq}$  beinhalten, nicht auf einfache Weise möglich, da hier anders als im AO-MP2-Energieausdruck Orbitalenergien gekoppelt vorliegen. Aufgrunddessen ist die Bildung einfacher Pseudodichten nicht möglich. Zusätzlich zu den Pseudodichtematrizen müssten daher Vier-Index-Größen eingeführt werden, um  $\Gamma_{pq}$ -Terme in der AO-Basis ausdrücken zu können. Eine effiziente Handhabung dieser Vier-Index-Größen ist aber nicht ohne Weiteres realisierbar, so dass ein solcher Ansatz wenig erfolgversprechend scheint. Ferner verhindert die Verwendung der MO-basierten CPHF-Gleichungen [114] eine vollständige Formulierung in der AO-Basis und damit die Möglichkeit, den Rechenaufwand auf linear zu reduzieren.

## 2.3 AO-basierter Ansatz zur Berechnung der Energiegradienten

Um eine linear skalierende Implementierung zu ermöglichen, ist eine Formulierung anzustreben, welche die Verwendung delokalisierter MO-Größen vollständig vermeidet und stattdessen in der AO-Basis ausgedrückt ist, so dass die natürliche Lokalisierung der AO-Basis ausgenutzt werden kann. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit ein Ansatz entwickelt, der diesen Anforderungen genügt. Ausgehend von Gl. (2.3), dem bereits von Häser [54] formulierten, sich aus der Ableitung der AO-MP2-Energie ergebenden Gradientenausdrucks, wird nun die Herleitung eines vollständig AO-basierten Gradientenausdrucks vorgestellt.

### 2.3.1 Formulierung der Pseudodichten über Matrixexponentiale

Die wesentliche Schwierigkeit besteht darin, einen zu Gl. (2.7) alternativen Ausdruck für die abgeleiteten Pseudodichten zu finden, der ohne die Ableitungen der Koeffizientenmatrizen und damit ohne die Lösungen  $U_{pq}^{\xi}$  der CPHF-Gleichungen auskommt und in den auch keine abgeleiteten Orbitalenergien eingehen. Es hat sich dabei als zweckmäßig erwiesen, auf eine Definition der Pseudodichten mit Hilfe von Matrixexponentialen zurückzugreifen. Ähnlich der Formulierung der energiegewichteten Dichtematrix [117, 39, 45]

$$W_{\mu\nu} = \sum_i C_{\mu i} \varepsilon_i C_{\nu i} = (\mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F} \mathbf{P}_{\text{occ}})_{\mu\nu}. \quad (2.15)$$

können die Pseudodichten mit Hilfe der Fockmatrix ausgedrückt werden

$$\underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} = \sum_i C_{\mu'i} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} = (e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}} \mathbf{P}_{\text{occ}})_{\mu'\mu} \quad (2.16a)$$

$$\bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} = \sum_a C_{\nu'a} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} C_{\nu a} = (e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}} \mathbf{P}_{\text{virt}})_{\nu'\nu}, \quad (2.16b)$$

wobei die Elemente der besetzten und virtuellen Dichtematrix gegeben sind als

$$\mathbf{P}_{\text{occ}} \mu'\mu = \sum_i C_{\mu'i} C_{\mu i} \quad (2.17a)$$

$$\mathbf{P}_{\text{virt}} \nu'\nu = \sum_a C_{\nu'a} C_{\nu a}. \quad (2.17b)$$

Ein solcher Ansatz zu Berechnung der Pseudodichten ist bereits in [63,118] behandelt worden. Die Ableitungen der Pseudodichten gemäß Gl. (2.7) können nun in Gl. (2.3) durch die Ableitungen

$$\underline{\mathbf{P}}^{(\alpha)\xi} = (e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}})^{\xi} \mathbf{P}_{\text{occ}} + e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}} \mathbf{P}_{\text{occ}}^{\xi} \quad (2.18a)$$

$$\bar{\mathbf{P}}^{(\alpha)\xi} = (e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}})^{\xi} \mathbf{P}_{\text{virt}} + e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}} \mathbf{P}_{\text{virt}}^{\xi} \quad (2.18b)$$

ersetzt werden, so dass sich

$$\begin{aligned} \left( e_{MP2}^{(\alpha)} \right)^{\xi} = & 2 \mathcal{I}^{(\alpha)} + 2 \text{Tr} \left[ \bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)} \left( (e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}})^{\xi} \mathbf{P}_{\text{occ}} + e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}} \mathbf{P}_{\text{occ}}^{\xi} \right) \right] \\ & + 2 \text{Tr} \left[ \mathbf{R}^{(\alpha)} \left( (e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}})^{\xi} \mathbf{P}_{\text{virt}} + e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}} \mathbf{P}_{\text{virt}}^{\xi} \right) \right] \end{aligned} \quad (2.19)$$

ergibt. Damit wurde zunächst erreicht,  $\underline{\mathbf{P}}^{(\alpha)\xi}$  und  $\bar{\mathbf{P}}^{(\alpha)\xi}$  ohne die Ableitungen  $U_{pq}^{\xi}$  und stattdessen mit Hilfe der abgeleiteten Einteilchen-Dichtematrizen  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^{\xi}$  und  $\mathbf{P}_{\text{virt}}^{\xi}$  zu ausdrücken.

Das Ziel ist nun, Gl. (2.19) so umzuschreiben, dass sich letztendlich ein Gradientenausdruck der Form

$$\left( e_{MP2}^{(\alpha)} \right)^{\xi} = \text{Tr} \left[ \mathcal{P}^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}}^{\xi} \right] + \text{Tr} \left[ \mathcal{X}^{(\alpha)} \right] \quad (2.20)$$

ergibt, bei dem alle Terme, in die  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^{\xi}$  eingeht, separat in einem Ausdruck der Form  $\text{Tr} \left[ \mathcal{P}^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}}^{\xi} \right]$  zusammengefasst sind und alle übrigen Terme in einem Ausdruck  $\text{Tr} \left[ \mathcal{X}^{(\alpha)} \right]$  gesammelt sind, damit die Z-Vektor-Gleichungen [115, 116] ähnlich wie bei der Häser'schen Formulierung angewendet werden können, um eine explizite, aufwendige Berechnung der gestörten Dichtematrix zu umgehen. Um dies zu verwirklichen, ist eine nähere Betrachtung der Matrixexponentiale  $e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}}$  und  $e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}}$  sowie deren Ableitungen  $(e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}})^{\xi}$  und  $(e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}})^{\xi}$  notwendig.

## 2.3.2 Matrixexponentiale und deren Ableitungen

### Allgemeines zur Berechnung eines Matrixexponentialen

Allgemein ist ein Matrixexponential  $e^{\mathbf{A}}$  definiert über die konvergente Potenzreihenentwicklung [119, 120]

$$e^{\mathbf{A}} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!} \mathbf{A}^k . \quad (2.21)$$

Die Taylor-Reihe kann nach dem  $m + 1$  Term abgebrochen werden

$$e^{\mathbf{A}} = \sum_{k=0}^m \mathbf{A}^{(k)} , \quad (2.22)$$

wobei die einzelnen Beiträge rekursiv bestimmt werden können mittels

$$\mathbf{A}^{(k)} = \frac{1}{k} \mathbf{A}^{(k-1)} \mathbf{A} \quad (2.23)$$

für  $k = 0, \dots, m$  mit  $e^{\mathbf{A}^{(0)}} = \mathbf{1}$ . Zur Unterscheidung von Potenz und Ordnung der Reihenentwicklung wird letztere durch runde Klammern angezeigt, d. h. die  $k$ -te Ordnung wird mit  $\mathbf{A}^{(k)}$  bezeichnet und die  $k$ -te Potenz der Matrix mit  $\mathbf{A}^k$ . Wenn die Norm der Matrix  $\mathbf{A}$  klein genug ist, d. h. in der Regel  $\leq 1$ , konvergiert die Taylorreihe schnell und das Matrixexponential kann effizient und korrekt berechnet werden. Andernfalls, also bei Matrizen mit großer Norm, ergeben sich bei der Reihenentwicklung Probleme, da zum einen der Rechenaufwand stark ansteigt und zum anderen die Entwicklung aufgrund numerischer Unzulänglichkeiten zu einem falschen Ergebnis konvergieren kann [119]. Wie jedoch gezeigt wurde, lassen sich die Schwierigkeiten mit Hilfe von Skalierungsverfahren, sogenannte *scaling and squaring methods*, in den Griff bekommen [119, 120]. Mit dieser Technik, die nachfolgend genauer beschrieben wird, gelingt eine überaus effiziente Berechnung von Exponentialen über eine Taylorreihe.

### Berechnung eines Matrixexponentialen mittels Skalieren und Quadrieren

Bei dieser Technik wird die besondere Eigenschaft der Exponentialfunktion ausgenutzt, dass diese sehr einfach aufgespalten werden kann

$$e^{\mathbf{A}} = \left( e^{\frac{\mathbf{A}}{l}} \right)^l . \quad (2.24)$$

Gewöhnlich wird  $l$  als eine Potenz  $n$  von zwei angesetzt, so dass die Norm der Matrix  $\mathbf{A}/2^n$  unter einem gewählten Grenzwert liegt [119, 120]. Die Reihenentwicklung wird dann für die mit  $1/2^n$  skalierte Matrix durchgeführt und das Endergebnis wird schließlich durch  $n$ -maliges Quadrieren

$$e^{\mathbf{A}^{(k-1)}} = e^{\mathbf{A}^{(k)}} e^{\mathbf{A}^{(k)}} \quad (2.25)$$

für  $k = n, \dots, 1$  und  $\mathbf{A}^{(k)} = \mathbf{A}/2^k$  erhalten. Auf diese Weise kann das Exponential effizient und zuverlässig berechnet werden.

### Allgemeines zur Berechnung der Ableitung eines Matrixexponentials

Die Ableitung eines Matrixexponentials nach einem Parameter  $\xi$  ergibt sich direkt aus Gl. (2.21) zu

$$\begin{aligned} (e^{\mathbf{A}})^{\xi} &= \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!} (\mathbf{A}^k)^{\xi} \\ &= 0 + \mathbf{A}^{\xi} + \frac{1}{2!} (\mathbf{A}^{\xi} \mathbf{A} + \mathbf{A} \mathbf{A}^{\xi}) + \frac{1}{3!} (\mathbf{A}^{\xi} \mathbf{A}^2 + \mathbf{A} \mathbf{A}^{\xi} \mathbf{A} + \mathbf{A}^2 \mathbf{A}^{\xi}) + \dots \quad (2.26) \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{j=1}^n \frac{1}{n!} \mathbf{A}^{j-1} \mathbf{A}^{\xi} \mathbf{A}^{n-j} = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{(i+k+1)!} \mathbf{A}^i \mathbf{A}^{\xi} \mathbf{A}^k. \end{aligned}$$

Analog zum Matrixexponential kann auch die Reihenentwicklung für die Ableitung nach  $m+1$  Termen abgebrochen werden

$$(e^{\mathbf{A}})^{\xi} = \sum_{k=0}^m (\mathbf{A}^{(k)})^{\xi} \quad (2.27)$$

Die Rekursionsformel [120] für die einzelnen Summanden ergibt sich durch Ableiten von Gl. (2.23) zu

$$(\mathbf{A}^{(k)})^{\xi} = \frac{1}{k} \left[ (\mathbf{A}^{(k-1)})^{\xi} \mathbf{A} + \mathbf{A}^{(k-1)} \mathbf{A}^{\xi} \right]. \quad (2.28)$$

### Berechnung der Ableitung eines Matrixexponentials mittels Skalieren und Quadrieren

Für den Fall, dass die Norm der Matrix  $\mathbf{A}$  zu groß ist, berechnet sich die Ableitung des Exponentials analog zum Exponential [120]. Die Matrix  $\mathbf{A}$  wird wie oben beschrieben skaliert und die Ableitung gemäß Gl. (2.26) berechnet. Das Endergebnis wird dann rekursiv über die Ableitung von Gl. (2.25)

$$(e^{\mathbf{A}^{(k-1)}})^{\xi} = (e^{\mathbf{A}^{(k)}})^{\xi} e^{\mathbf{A}^{(k)}} + e^{\mathbf{A}^{(k)}} (e^{\mathbf{A}^{(k)}})^{\xi} \quad (2.29)$$

erhalten.

### 2.3.3 Reihenentwicklungen der Matrixexponentiale

Wie bereits erwähnt, ist das Ziel, einen Ausdruck der Form (2.20) herzuleiten, um die Z-Vektor-Technik anwenden und dadurch eine explizite Berechnung der gestörten

Einteilchen-Dichtematrizen  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$  umgehen zu können. Dazu werden nun die Terme in Gl. (2.19) betrachtet, die von  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$  bzw.  $\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi$  abhängen:

$$\text{Tr} \left[ \underbrace{\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)} (e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}})^\xi \mathbf{P}_{\text{occ}}}_{\mathcal{A}} + \underbrace{\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)} e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}} \mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi}_{\mathcal{B}} \right] \quad (2.30a)$$

$$\text{Tr} \left[ \underbrace{\mathbf{R}^{(\alpha)} (e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}})^\xi \mathbf{P}_{\text{virt}}}_{\mathcal{C}} + \underbrace{\mathbf{R}^{(\alpha)} e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}} \mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi}_{\mathcal{D}} \right]. \quad (2.30b)$$

Die Terme  $\mathcal{A}$  und  $\mathcal{B}$  sollen zunächst auf die Form  $\text{Tr}[\mathcal{P}_1^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi]$  und  $\mathcal{C}$  und  $\mathcal{D}$  auf die Form  $\text{Tr}[\mathcal{P}_2^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi]$  gebracht werden. Die Ausdrücke  $\mathcal{B}$  und  $\mathcal{D}$  besitzen schon die gewünschte Gestalt. Die darin auftretenden Matrixexponentiale  $e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}}$  und  $e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}}$  können unter Verwendung der oben beschriebenen Skalierungsverfahren geschickt berechnet werden. Die Berechnung der Terme  $\mathcal{A}$  und  $\mathcal{C}$  ist jedoch komplizierter. Die Ableitungen  $(e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}})^\xi$  und  $(e^{-t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}})^\xi$  können nicht direkt über die in Gl. (2.28) angegebene Rekursionsformel berechnet werden, da hierzu sowohl die Ableitungen der Dichtematrizen  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$  bzw.  $\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi$  wie auch diejenige der Fockmatrix  $\mathbf{F}^{(\xi)}$  bekannt sein müssten. Um nun  $\mathcal{A}$  und  $\mathcal{C}$  auf die angestrebte Form ( $\text{Tr}[\mathcal{P}_1^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi]$  bzw.  $\text{Tr}[\mathcal{P}_2^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi]$ ) zu bringen, wird die Reihenentwicklung (2.28) für  $\mathbf{A} = t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}$  bzw.  $\mathbf{A} = -t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{virt}} \mathbf{F}$  in die Terme  $\mathcal{A}$  und  $\mathcal{C}$  eingesetzt. Da Permutationen innerhalb der Spur gestattet sind, können die einzelnen Summanden nun nach  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$  bzw.  $\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi$  umgestellt werden. In Anhang C sind die ersten Glieder der Reihenentwicklung explizit aufgeführt. Nach der Durchführung geeigneter Permutation gelingt es,  $\mathcal{A}$  in der Form

$$\text{Tr} \left[ \bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)} (e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}})^\xi \mathbf{P}_{\text{occ}} \right] = \text{Tr} \left[ \bar{\mathbf{Y}}_1 \mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi \right] + \text{Tr} \left[ \bar{\mathbf{Y}}_2 \mathbf{F}^\xi \right] \quad (2.31)$$

zu schreiben, wobei  $\bar{\mathbf{Y}}_1 = \sum_{k=1}^m \bar{\mathbf{Y}}_1^{(k)}$  und  $\bar{\mathbf{Y}}_2 = \sum_{k=1}^m \bar{\mathbf{Y}}_2^{(k)}$  rekursiv aus  $m$  Termen gebildet werden. Für  $\bar{\mathbf{Y}}_1^{(k)}$  und  $\bar{\mathbf{Y}}_2^{(k)}$  wurden dabei die Rekursionsformeln

$$\bar{\mathbf{Y}}_1^{(k)} = \frac{1}{k} \left[ (t^{(\alpha)} \mathbf{F} \mathbf{P}_{\text{occ}} \bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}) (t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F})^{(k-1)} + (t^{(\alpha)} \mathbf{F} \mathbf{P}_{\text{occ}}) \bar{\mathbf{Y}}_1^{(k-1)} \right] \quad (2.32a)$$

$$\bar{\mathbf{Y}}_2^{(k)} = \frac{1}{k} \left[ (t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}}) (t^{(\alpha)} \mathbf{F} \mathbf{P}_{\text{occ}})^{(k-1)} + (t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}) \bar{\mathbf{Y}}_2^{(k-1)} \right] \quad (2.32b)$$

hergeleitet mit  $\bar{\mathbf{Y}}_1^{(0)} = 0$  und  $\bar{\mathbf{Y}}_2^{(0)} = 0$ , wobei die Rekursionen  $(t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F})^{(k-1)}$  und  $(t^{(\alpha)} \mathbf{F} \mathbf{P}_{\text{occ}})^{(k-1)}$  nach Gl. (2.22) bzw. Gl. (2.23) zu berechnen sind. Die Ableitung der Fockmatrix  $\mathbf{F}^\xi$  ist selbst auch von  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$  abhängig und wird daher aufgespalten in  $\mathbf{F}^\xi = \mathbf{F}^{(\xi)} + \underline{\underline{\mathbf{I}}} \mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$ , wobei  $\mathbf{F}^{(\xi)}$  mit  $\mathbf{F}^{(\xi)} = \mathbf{h}^\xi + \underline{\underline{\mathbf{I}}}^\xi \mathbf{P}_{\text{occ}}$  für den von  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$  unabhängigen Anteil steht. Die Zweielektronenintegrale und deren Ableitungen werden mit  $\underline{\underline{\mathbf{I}}}$  bzw.  $\underline{\underline{\mathbf{I}}}^\xi$  bezeichnet. Damit ergibt sich für  $\mathcal{A}$

$$\text{Tr} \left[ \bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)} (e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}})^\xi \mathbf{P}_{\text{occ}} \right] = \text{Tr} \left[ (\bar{\mathbf{Y}}_1 + \bar{\mathbf{Y}}_2 \underline{\underline{\mathbf{I}}}) \mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi \right] + \text{Tr} \left[ \bar{\mathbf{Y}}_2 \mathbf{F}^{(\xi)} \right]. \quad (2.33)$$

Gleichermaßen gelangt man für  $\mathcal{C}$  zu

$$\text{Tr}\left[\underline{\mathbf{R}}^{(\alpha)}\left(e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}}\right)^\xi\mathbf{P}_{\text{virt}}\right] = \text{Tr}\left[\underline{\mathbf{Y}}_1\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi\right] + \text{Tr}\left[\underline{\mathbf{Y}}_2\mathbf{F}^\xi\right] + \text{Tr}\left[\underline{\mathbf{Y}}_2\underline{\mathbf{I}}\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi\right], \quad (2.34)$$

wobei der  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$ -Anteil aus der Ableitung der Fockmatrix stammt. Für  $\underline{\mathbf{Y}}_1 = \sum_{k=1}^m \underline{\mathbf{Y}}_1^{(k)}$  und  $\underline{\mathbf{Y}}_2 = \sum_{k=1}^m \underline{\mathbf{Y}}_2^{(k)}$  gelten analog die Rekursionen

$$\underline{\mathbf{Y}}_1^{(k)} = \frac{1}{k} \left[ (-t^{(\alpha)}\mathbf{F}\mathbf{P}_{\text{virt}}\underline{\mathbf{R}}^{(\alpha)})(-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F})^{(k-1)} + (-t^{(\alpha)}\mathbf{F}\mathbf{P}_{\text{virt}})\underline{\mathbf{Y}}_1^{(k-1)} \right] \quad (2.35a)$$

$$\underline{\mathbf{Y}}_2^{(k)} = \frac{1}{k} \left[ (-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\underline{\mathbf{R}}^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}})(-t^{(\alpha)}\mathbf{F}\mathbf{P}_{\text{virt}})^{(k-1)} + (-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F})\underline{\mathbf{Y}}_2^{(k-1)} \right] \quad (2.35b)$$

mit  $\underline{\mathbf{Y}}_1^{(0)} = 0$  und  $\underline{\mathbf{Y}}_2^{(0)} = 0$ . Der Ausdruck für den Energiegradienten ergibt sich somit zu

$$\begin{aligned} \left(e_{MP2}^{(\alpha)}\right)^\xi &= 2\mathcal{I}^{(\alpha)} + 2\text{Tr}\left[\left(\bar{\mathbf{Y}}_1 + (\bar{\mathbf{Y}}_2 + \underline{\mathbf{Y}}_2)\underline{\mathbf{I}} + \bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}\right)\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi\right] \\ &\quad + 2\text{Tr}\left[\left(\underline{\mathbf{Y}}_1 + \underline{\mathbf{R}}^{(\alpha)}e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}}\right)\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi\right] + 2\text{Tr}\left[\left(\bar{\mathbf{Y}}_2 + \underline{\mathbf{Y}}_2\right)\mathbf{F}^{(\xi)}\right]. \end{aligned} \quad (2.36)$$

Die virtuelle Dichtematrix  $\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi$  in Gl. (2.36) kann umgangen werden, indem die Beziehung

$$\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{S} + \mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{S} = \mathbf{1} \quad (2.37)$$

ausgenutzt wird. Die Ableitung von Gl. (2.37)

$$\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi\mathbf{S} + \mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{S}^\xi + \mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi\mathbf{S} + \mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{S}^\xi = \mathbf{0} \quad (2.38)$$

wird dazu nach  $\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi$  umgestellt

$$\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi = -\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi - (\mathbf{P}_{\text{occ}} + \mathbf{P}_{\text{virt}})\mathbf{S}^\xi\mathbf{S}^{-1} \quad (2.39)$$

und  $\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi$  kann in Gl. (2.36) substituiert werden. Als Endform ergibt sich für den Gradientenausdruck in der AO-Basis

$$\begin{aligned} \left(e_{MP2}^{(\alpha)}\right)^\xi &= 2\mathcal{I}^{(\alpha)} \\ &\quad + 2\text{Tr}\left[\left(\bar{\mathbf{Y}}_1 - \underline{\mathbf{Y}}_1 + (\bar{\mathbf{Y}}_2 + \underline{\mathbf{Y}}_2)\underline{\mathbf{I}} + \bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}} - \underline{\mathbf{R}}^{(\alpha)}e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}}\right)\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi\right] \\ &\quad + 2\text{Tr}\left[\left(\bar{\mathbf{Y}}_2 + \underline{\mathbf{Y}}_2\right)\mathbf{F}^{(\xi)}\right] \\ &\quad + 2\text{Tr}\left[-\left(\underline{\mathbf{Y}}_1 + \underline{\mathbf{R}}^{(\alpha)}e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}}\right)(\mathbf{P}_{\text{occ}} + \mathbf{P}_{\text{virt}})\mathbf{S}^\xi\mathbf{S}^{-1}\right] \\ &= 2\mathcal{I}^{(\alpha)} + 2\text{Tr}\left[\mathcal{P}^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi\right] + 2\text{Tr}\left[\mathcal{F}^{(\alpha)}\mathbf{F}^{(\xi)}\right] + 2\text{Tr}\left[\mathcal{S}^{(\alpha)}\mathbf{S}^\xi\mathbf{S}^{-1}\right] \end{aligned} \quad (2.40)$$

mit

$$\mathcal{P}^{(\alpha)} = \bar{\mathbf{Y}}_1 - \underline{\mathbf{Y}}_1 + (\bar{\mathbf{Y}}_2 + \underline{\mathbf{Y}}_2)\underline{\mathbf{I}} + \bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}} - \underline{\mathbf{R}}^{(\alpha)}e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}} \quad (2.41a)$$

$$\mathcal{F}^{(\alpha)} = \bar{\mathbf{Y}}_2 + \underline{\mathbf{Y}}_2 \quad (2.41b)$$

$$\mathcal{S}^{(\alpha)} = \underline{\mathbf{Y}}_1 + \underline{\mathbf{R}}^{(\alpha)}e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}}. \quad (2.41c)$$

### 2.3.4 Skalierung der Matrixexponentiale

Die im Gradientenausdruck (2.19) bzw. (2.40) auftretenden Matrixexponentiale  $e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}$  und  $e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}}$  können, falls die Norm der Matrizen  $t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}$  und  $t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}$  zu groß ist, mit Hilfe der Methode des Quadrierens und Skalierens verlässlich berechnet werden.

Dieses Verfahren kann jedoch bei den Termen, die aus den abgeleiteten Matrixexponentialen  $(e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}})^\xi$  und  $(e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}})^\xi$  resultieren, nicht direkt angewendet werden, da hierzu gemäß Gl. (2.29) die Ableitungen der Matrizen  $t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}$  und  $t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}$  bekannt sein müssten. Da aber gerade die explizite Berechnung von  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$  und  $\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi$  vermieden werden soll, muss hier nach einer alternativen Möglichkeit zur Skalierung gesucht werden. Im Folgenden wird eine Modifikation des Skalierungsverfahrens für den von  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$  abhängigen Term gezeigt.

Ausgehend von

$$\text{Tr}\left[\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}(e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}})^\xi\mathbf{P}_{\text{occ}}\right] = \text{Tr}\left[\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}(e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}})^\xi\right] \quad (2.42)$$

wird ausgenutzt, dass

$$\text{Tr}\left[\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}(e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}})^\xi\right] = \text{Tr}\left[\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}(e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}/2}e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}/2})^\xi\right] \quad (2.43)$$

gilt. Die Anwendung der Produktregel für die aufgespaltene Ableitung und entsprechende Permutationen innerhalb der Spur führen zu

$$\text{Tr}\left[(\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)})'(e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}/2})^\xi\right] \quad (2.44)$$

mit  $(\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)})' = (e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}/2}\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)} + \mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}/2})$ . Auf dieselbe Weise wird  $n$  Mal so verfahren und es ergibt sich

$$\text{Tr}\left[(\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)})'^{(n)}(e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}/2^n})^\xi\right] \quad (2.45)$$

mit der Rekursion

$$(\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)})'^{(n)} = e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}/2^n}(\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)})'^{(n-1)} + (\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)})'^{(n-1)}e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}/2^n}, \quad (2.46)$$

wobei  $(\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)})'^{(0)} = \mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}$ . Somit gelingt es durch  $n$ -malige Aufspaltung der Exponentialfunktion, die Matrix  $t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}$  mit  $2^n$  zu skalieren. Für die Berechnung von  $\bar{\mathbf{Y}}_1^{(k)}$  und  $\bar{\mathbf{Y}}_2^{(k)}$  ergeben sich damit die Rekursionen

$$\bar{\mathbf{Y}}_1^{(k)} = \frac{1}{k}\left[\left(\frac{t^{(\alpha)}}{2^n}\mathbf{F}(\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)})'^{(n)}\right)\left(\frac{t^{(\alpha)}}{2^n}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}\right)^{(k-1)} + \left(\frac{t^{(\alpha)}}{2^n}\mathbf{F}\mathbf{P}_{\text{occ}}\right)\bar{\mathbf{Y}}_1^{(k-1)}\right] \quad (2.47a)$$

$$\bar{\mathbf{Y}}_2^{(k)} = \frac{1}{k}\left[\left(\frac{t^{(\alpha)}}{2^n}(\mathbf{P}_{\text{occ}}\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)})'^{(n)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\right)\left(\frac{t^{(\alpha)}}{2^n}\mathbf{F}\mathbf{P}_{\text{occ}}\right)^{(k-1)} + \left(\frac{t^{(\alpha)}}{2^n}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}\right)\bar{\mathbf{Y}}_2^{(k-1)}\right] \quad (2.47b)$$

Das Vorgehen für den von  $\mathbf{P}_{\text{virt}}^\xi$  abhängigen Ausdruck ist analog.

### 2.3.5 AO-basierte Z-Vektor-Gleichungen

Die Energiegradienten können prinzipiell gemäß Gl. (2.40) berechnet werden. Hierzu ist aber die Lösung der D-CPSCF-Gleichungen (*density matrix-based coupled-perturbed self-consistent field*) [39,24] für eine Satz von  $\xi$  Störungen erforderlich, um die für den Beitrag  $\text{Tr}[\mathcal{P}^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi]$  benötigten gestörten Einteilchen-Dichtematrizen  $\mathbf{P}_{\text{occ}}^\xi$  zu berechnen. Allerdings liegt der Gradientenausdruck in einer Form vor, die es gestattet, die Z-Vektor-Methode von Handy und Schäfer [115,116] anzuwenden, so dass anstelle von  $\xi$  nur eine D-CPSCF-artige Gleichung zu lösen ist. Bislang wurde die Z-Vektor-Methode innerhalb MO-basierter Verfahren angewendet. Daher wird im Folgenden die Erweiterung der Z-Vektor-Technik auf dichtematrixbasierte Verfahren diskutiert. Die Anwendung der Z-Vektor-Methode für den MO-basierten Fall ist in Anhang D skizziert.

Um zu einer AO-basierten Z-Vektor-Methode zu gelangen, werden die D-CPSCF Gleichungen in der Form

$$\left(\frac{\partial^2 \mathcal{L}(\mathbf{P})}{\partial \mathbf{P}^2}\right) \mathbf{P}^\xi = -\frac{\partial}{\partial \xi} \left(\frac{\partial \mathcal{L}(\mathbf{P})}{\partial \mathbf{P}}\right) \quad (2.48)$$

verwendet mit dem Lagrangian  $\mathcal{L} = \text{Tr}(\tilde{\mathbf{P}}\mathbf{H} + \frac{1}{2}\tilde{\mathbf{P}}\mathbf{I}\tilde{\mathbf{P}})$ , wobei hier  $\tilde{\mathbf{P}}$  die durch Reinheitstransformation erhaltene Dichtematrix  $\tilde{\mathbf{P}} = 3\mathbf{P}\mathbf{S}\mathbf{P} - 2\mathbf{P}\mathbf{S}\mathbf{P}\mathbf{S}\mathbf{P}$  in einer nichtorthogonalen Basis bezeichnet. Alternativ können die D-CPSCF-Gleichungen abgekürzt formuliert werden als

$$\underline{\underline{\mathbf{A}}}\mathbf{P}^\xi = \mathbf{B}^\xi, \quad (2.49)$$

wobei  $\underline{\underline{\mathbf{A}}}$  die symmetrische, positiv definite Hessematrix bezeichnet und  $\mathbf{B}^\xi$  für die rechte Seite der D-CPSCF-Gleichungen steht. An dieser Stelle sollen der Übersichtlichkeit halber die Ausdrücke allgemein gehalten werden, weiter unten aber in ausführlicher Form angegeben werden. Die Hessematrix  $\underline{\underline{\mathbf{A}}}$  ist invertierbar, so dass Gl. (2.49) von links mit  $\underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}$  multipliziert werden kann

$$\mathbf{P}^\xi = \underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}\mathbf{B}^\xi. \quad (2.50)$$

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die Z-Vektor-Technik nicht für jeden Laplace-Punkt einzeln, d. h. für jedes  $\mathcal{P}^{(\alpha)}$ , angewendet werden muss, sondern für die Summe aller Beiträge  $\mathcal{P} = \sum_\alpha \mathcal{P}^{(\alpha)}$  durchgeführt werden kann. Die Multiplikation mit dem symmetrischen AO-Lagrangian  $\mathcal{P}$  liefert dann

$$\begin{aligned} \mathcal{P} \mathbf{P}^\xi &= \mathcal{P} \underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1} \mathbf{B}^\xi. \\ &= \underbrace{\quad}_{\mathbf{Z}^T} \end{aligned} \quad (2.51)$$

Somit kann bei bekanntem  $\mathbf{Z}$  der Ausdruck  $\mathcal{P} \mathbf{P}^\xi$  in Gl. (2.40) durch  $\mathbf{Z}^T \mathbf{B}^\xi$  ersetzt werden. Aus Gl. (2.51) ergibt sich die Bestimmungsgleichung für  $\mathbf{Z}$  zu

$$\underline{\underline{\mathbf{A}}}\mathbf{Z} = \mathcal{P} \quad (2.52)$$

bzw.

$$\left( \frac{\partial^2 \mathcal{L}(\mathbf{P})}{\partial \mathbf{P}^2} \right) \mathbf{Z} = \mathcal{P}. \quad (2.53)$$

Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass zur Berechnung von  $\mathbf{Z}$  nur eine D-CPSCF-artige Gleichung gelöst werden muss. Für eine Bestimmung der gestörten Dichtematrizen  $\mathbf{P}^\xi$  müssten im Gegensatz dazu  $\xi = 3M$  D-CPSCF-Gleichungen gelöst werden, wobei  $M$  für die Anzahl an Atomkernen steht.

Gl. 2.53 stellt die allgemeine Form der erweiterten Z-Vektor-Gleichungen dar, deren linke Seite ausgeschrieben

$$\begin{aligned} \left( \frac{\partial^2 \mathcal{L}(\mathbf{P})}{\partial \mathbf{P}^2} \right) \mathbf{Z} = & 3 \mathbf{FZS} + 3 \mathbf{SZF} - 2 \mathbf{FZSPS} - 2 \mathbf{FPSZS} \\ & - 2 \mathbf{SZFPS} - 2 \mathbf{SPFZS} - 2 \mathbf{SZSPF} - 2 \mathbf{SPSZF} \\ & + \mathbf{G}(\mathbf{Z})\mathbf{PS} + \mathbf{SPG}(\mathbf{Z}) + \mathbf{SPG}(\mathbf{Z})\mathbf{PS} \end{aligned} \quad (2.54)$$

lautet mit  $\mathbf{G}(\mathbf{Z}) = (\mathbf{ZSP} + \mathbf{PSZ} + \mathbf{PSZSP})\underline{\underline{\mathbf{I}}}$ . Mit Hilfe des Lösungsvektors  $\mathbf{Z}$  kann  $\text{Tr}[\mathcal{P} \mathbf{P}^\xi]$  in Gl. (2.40) durch  $\text{Tr}[\mathbf{Z}^T \mathbf{B}^\xi]$  ersetzt werden, wobei für  $\mathbf{B}^\xi$  gilt

$$\begin{aligned} \mathbf{B}^\xi = -\frac{\partial}{\partial \xi} \left( \frac{\partial \mathcal{L}(\mathbf{P})}{\partial \mathbf{P}} \right) = & \mathbf{FPS}^\xi + \mathbf{S}^\xi \mathbf{PF} + 2 \mathbf{FPS}^\xi \mathbf{PS} + 2 \mathbf{SPS}^\xi \mathbf{PF} \\ & - \mathbf{F}^{(\xi)'} \mathbf{PS} - \mathbf{SPF}^{(\xi)'} - \mathbf{SPF}^{(\xi)'} \mathbf{PS} \end{aligned} \quad (2.55)$$

mit  $\mathbf{F}^{(\xi)'} = \mathbf{h}^\xi + \mathbf{P} \underline{\underline{\mathbf{I}}}^\xi - (\mathbf{PS}^\xi \mathbf{P})\underline{\underline{\mathbf{I}}}$ .

Es ist zu beachten, dass die Kontraktion  $(\mathbf{PS}^\xi \mathbf{P})\underline{\underline{\mathbf{I}}}$  bei den konventionellen D-CPSCF-Gleichungen auf die linke Seite verschoben werden kann, was bei den Z-Vektor-Gleichungen hingegen nicht möglich ist. Um dies zu zeigen, werden die D-CPSCF-Gleichungen in der Form

$$\underline{\underline{\mathbf{A}}}\mathbf{P}^\xi = \mathbf{B}^{\xi'} + \mathbf{S}^{\xi'} \quad (2.56)$$

mit

$$\begin{aligned} \mathbf{B}^{\xi'} = & \mathbf{FPS}^\xi + \mathbf{S}^\xi \mathbf{PF} + 2 \mathbf{FPS}^\xi \mathbf{PS} + 2 \mathbf{SPS}^\xi \mathbf{PF} \\ & - \mathbf{F}^{(\xi)} \mathbf{PS} - \mathbf{SPF}^{(\xi)} - \mathbf{SPF}^{(\xi)} \mathbf{PS} \\ \mathbf{S}^{\xi'} = & -(\mathbf{PS}^\xi \mathbf{P})\underline{\underline{\mathbf{I}}}\mathbf{PS} - \mathbf{SP}(\mathbf{PS}^\xi \mathbf{P})\underline{\underline{\mathbf{I}}} - \mathbf{SP}(\mathbf{PS}^\xi \mathbf{P})\underline{\underline{\mathbf{I}}}\mathbf{PS} \end{aligned}$$

geschrieben, so dass  $\mathbf{S}^{\xi'}$  die Terme mit den betreffenden  $(\mathbf{P}\mathbf{S}^{\xi}\mathbf{P})\mathbf{II}$ -Kontraktionen beinhaltet, die auf die linke Seite gebracht werden sollen. Ausgehend von

$$\underline{\underline{\mathbf{A}}}\mathbf{P}^{\xi} - \mathbf{S}^{\xi'} = \mathbf{B}^{\xi'} \quad (2.57)$$

werden nun die Umformungen für die Z-Vektor-Gleichung durchgeführt, wobei zunächst mit der inversen Hessematrix multipliziert wird

$$\mathbf{P}^{\xi} - \underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}\mathbf{S}^{\xi'} = \underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}\mathbf{B}^{\xi'}. \quad (2.58)$$

Die Multiplikation mit dem Lagrangian  $\mathcal{P}$  analog zu Gl. (2.51)

$$\mathcal{P}\mathbf{P}^{\xi} - \mathcal{P}\underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}\mathbf{S}^{\xi'} = \mathcal{P}\underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}\mathbf{B}^{\xi'} \quad (2.59)$$

und Umstellen nach  $\mathcal{P}\mathbf{P}^{\xi}$  ergibt

$$\begin{aligned} \mathcal{P}\mathbf{P}^{\xi} &= \mathcal{P}\underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}\mathbf{B}^{\xi'} + \mathcal{P}\underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}\mathbf{S}^{\xi'} \\ \mathcal{P}\mathbf{P}^{\xi} &= \underbrace{\mathcal{P}\underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}}_{=\mathbf{Z}^T} \underbrace{(\mathbf{B}^{\xi'} + \mathbf{S}^{\xi'})}_{=\mathbf{B}^{\xi}}. \end{aligned} \quad (2.60)$$

Damit ist letztlich trotz einer Verschiebung des Ausdrucks  $\mathbf{S}^{\xi'}$  auf die linke Seite dieselbe Bestimmungsgleichung für  $\mathbf{Z}$  mit der Hessematrix  $\underline{\underline{\mathbf{A}}}$  zu lösen, um  $\mathcal{P}\mathbf{P}^{\xi}$  mit Hilfe des Z-Vektors ersetzen zu können.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass zur Formulierung der Z-Vektor-Gleichung auch die projizierten D-CPSCF-Gleichungen von Kussmann und Ochsenfeld [39, 24] verwendet werden können, wodurch numerische Instabilitäten beim iterativen Lösungsprozess vermieden werden können. Diese Alternative wird insbesondere dann wichtig, wenn die schwache Besetztheit (*Sparsity*) von Matrizen ausgenutzt soll.

Insgesamt ist es somit gelungen, einen vollständig AO-basierten Ausdruck für den MP2-Energiegradienten herzuleiten. Das beschriebene Verfahren stellt damit eine geeignete Grundlage für eine linear skalierende Implementierung dar. Eine effiziente Umsetzung wird jedoch Inhalt zukünftiger Arbeiten sein müssen.

## 2.4 Validierung des AO-basierten Ansatzes

Im aktuellen Stadium der Implementierung ist die Anwendung des neuen AO-MP2-Verfahrens zur Berechnung von Energiegradienten auf kleine Moleküle und Basissätze beschränkt. Dennoch erlaubt die momentane Umsetzung eine Validierung der Methode und erste Untersuchungen. Hierfür wurden als Beispielsysteme eine

Auswahl unterschiedlicher Moleküle (LiH, H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>S, NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>CO, CH<sub>3</sub>OH, H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>) aus dem G2-Testsatz [121, 122] sowie lineare Alkane (Standardwerte für strukturelle Parameter: C-C-Abstand = 1.54 Å, C-H-Abstand = 1.10 Å, ∠(H-C-H, H-C-C) = 109.5°) herangezogen. Die Rechnungen wurden mit den Basissätzen STO-3G und 6-31G\*\* durchgeführt.

## 2.4.1 Untersuchungen zur Genauigkeit

### Anzahl der Laplace Punkte

Zunächst wurde untersucht, wie viele Laplace-Punkte notwendig sind, um eine Genauigkeit im  $\mu$ Hartree/Bohr-Bereich zu gewährleisten. Die Standardabweichung (*root mean square deviation*, RMSD)  $RMSD = \sqrt{\sum (g_{konv} - g_{lapl})^2 / 3M}$  der AO-MP2-Gradienten zu konventionell berechneten Gradienten bei Variation der Anzahl der Laplace-Punkte ist in Tab. 2.4.1 am Ende des Kapitels aufgelistet. Um eine Genauigkeit im  $\mu$ Hartree/Bohr-Bereich zu erreichen, sind für die vorliegenden Testsysteme bei Verwendung des 6-31G\*\*-Basissatzes zwischen vier und sechs Laplace-Punkten erforderlich. Dieses Verhalten ist damit ähnlich zu demjenigen, das bei AO-MP2-Energieberechnungen beobachtet wird [58, 59, 60].

### Konvergenzkriterium der Reihenentwicklungen

Das Konvergenzkriterium für die Reihenentwicklungen  $e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{occ}\mathbf{F}}$ ,  $e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{virt}\mathbf{F}}$ ,  $\bar{\mathbf{Y}}_1$ ,  $\mathbf{Y}_1$ ,  $\bar{\mathbf{Y}}_2$  und  $\mathbf{Y}_2$  wurde wie folgt gewählt: Die rekursive Berechnung der Reihen wird dann abgebrochen, wenn das Punktprodukt des neu hinzukommenden Beitrags unter einem gewählten Grenzwert  $\vartheta_{dot}$  liegt, d. h. wenn der aktuelle Summand der Nullmatrix entspricht. In Tab. 2.4.2 ist die Standardabweichung der AO-MP2-Gradienten zu konventionell berechneten Gradienten aufgelistet, wobei das Abbruchkriterium  $\vartheta_{dot}$  variiert wurde. Für die gewählten Beispielsysteme, die mit dem 6-31G\*\*-Basissatz berechnet wurden, zeigt sich, dass bereits bei einem Abbruchkriterium von  $\vartheta_{dot} = 10^{-8}$   $\mu$ Hartree/Bohr-Genauigkeit erreicht wird.

### Einfluss der Matrixnorm der Matrizen $t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{occ}\mathbf{F}$ und $t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{virt}\mathbf{F}$

Wie in Abschnitt 2.3.2 erläutert wurde, ist es für die Berechnung der Reihenentwicklungen nützlich und teilweise auch erforderlich, die Matrizen  $\mathbf{A}$  im Exponential  $e^{\mathbf{A}}$  zu skalieren. Es ist üblich, die Matrix  $\mathbf{A}$  mit  $1/2^n$  zu skalieren. Die Frobenius-Norm  $\|A\|_F = \sqrt{\sum a_{ij}^2}$  kann als Kriterium herangezogen werden, wie  $n$  zu wählen ist. Die Matrix  $\mathbf{A}$  wird so oft ( $n$  Mal) durch 2 dividiert, bis die Matrixnorm unter einem gewählten Grenzwert  $\vartheta_{fbn}$  liegt. Tab. 2.4.3 beinhaltet die Standardabweichung der AO-MP2-Gradienten zu konventionell berechneten Gradienten für verschiedene

$\vartheta_{fbn}$ . Für die vorliegenden Moleküle kann für jeden getesteten Grenzwert  $\vartheta_{fbn}$  der Gradient in ausreichender Genauigkeit bestimmt werden. Merkliche Einflüsse auf die Genauigkeit treten erst für  $\vartheta_{fbn} = 10.0$  und  $\vartheta_{fbn} = 20.0$  auf.

Der Einfluss der Matrixnorm auf das Konvergenzverhalten wird in Tab. 2.4.4 gezeigt. Hier wird die Anzahl der bis zur Konvergenz notwendigen Iterationen für die Reihenentwicklungen von  $e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}$ ,  $e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}}$ ,  $\bar{\mathbf{Y}}_1$ ,  $\mathbf{Y}_1$ ,  $\bar{\mathbf{Y}}_2$  und  $\mathbf{Y}_2$  am Beispiel von  $\text{CH}_3\text{OH}$  für  $\vartheta_{fbn} = 0.2$  und  $\vartheta_{fbn} = 20.0$  bei Verwendung des 6-31G\*\*-Basissatzes verglichen. Wie Tab. 2.4.4 zu entnehmen ist, sind für große Werte von  $\vartheta_{fbn}$  deutlich mehr Iterationen erforderlich als bei kleinen Werten für  $\vartheta_{fbn}$ . Am Beispiel der Reihenentwicklung von  $e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}$  mit  $t^{(\alpha)} = 0.718219$  verschaulicht Abb. 2.4.1 die Abhängigkeit der Anzahl an erforderlichen Iterationen vom Exponenten  $n$ , der für die Skalierung verwendet wird. In Abb. 2.4.2 ist das Konvergenzverhalten bei Skalierung mit  $2^7$  ( $\hat{=} \vartheta_{fbn} = 0.2$ ) und keiner Skalierung ( $\hat{=} \vartheta_{fbn} = 20.0$ ) für die Reihenentwicklung von  $e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}$  mit  $t^{(\alpha)} = 0.718219$  illustriert. Während bei Skalierung die jeweils neu hinzukommenden Beiträge zur Ergebnismatrix schnell und stetig abnehmen, konvergiert die Reihenentwicklung schlecht, wenn auf eine Skalierung verzichtet wird. Die Fakultät im Nenner der Reihe dominiert hier erst sehr spät. Beide Beispiele belegen die Nützlichkeit des Skalierungsverfahrens, wobei die numerischen Studien zeigen, dass der Exponent  $n$  so gewählt werden sollte, dass  $\vartheta_{fbn} < 1$  gilt.

### Grenzwert für Integralprodukte

Ferner wurde untersucht, wie die Genauigkeit vom Grenzwert für Integralprodukte  $\vartheta_{ip}$  abhängt. Hierzu wurde die Standardabweichung der AO-MP2-Gradienten zu konventionell berechneten Gradienten für verschiedene  $\vartheta_{ip}$  bestimmt. Tab. 2.4.5 enthält die Ergebnisse für die G2-Testsatzauswahl bei Verwendung des 6-31G\*\*-Basissatzes und in Tab. 2.4.6 sind die Resultate für lineare Alkane aufgeführt, wobei hier der STO-3G-Basissatz benutzt wurde. Um Genauigkeit im  $\mu\text{Hartree/Bohr}$ -Bereich zu garantieren, ist für die G2-Testsatzauswahl ein Grenzwert von  $\vartheta_{ip} = 10^{-8}$  bzw.  $\vartheta_{ip} = 10^{-10}$  erforderlich. Bei den linearen Alkanen ist der Gradient bereits bei  $\vartheta_{ip} = 10^{-8}$  auskonvergiert.

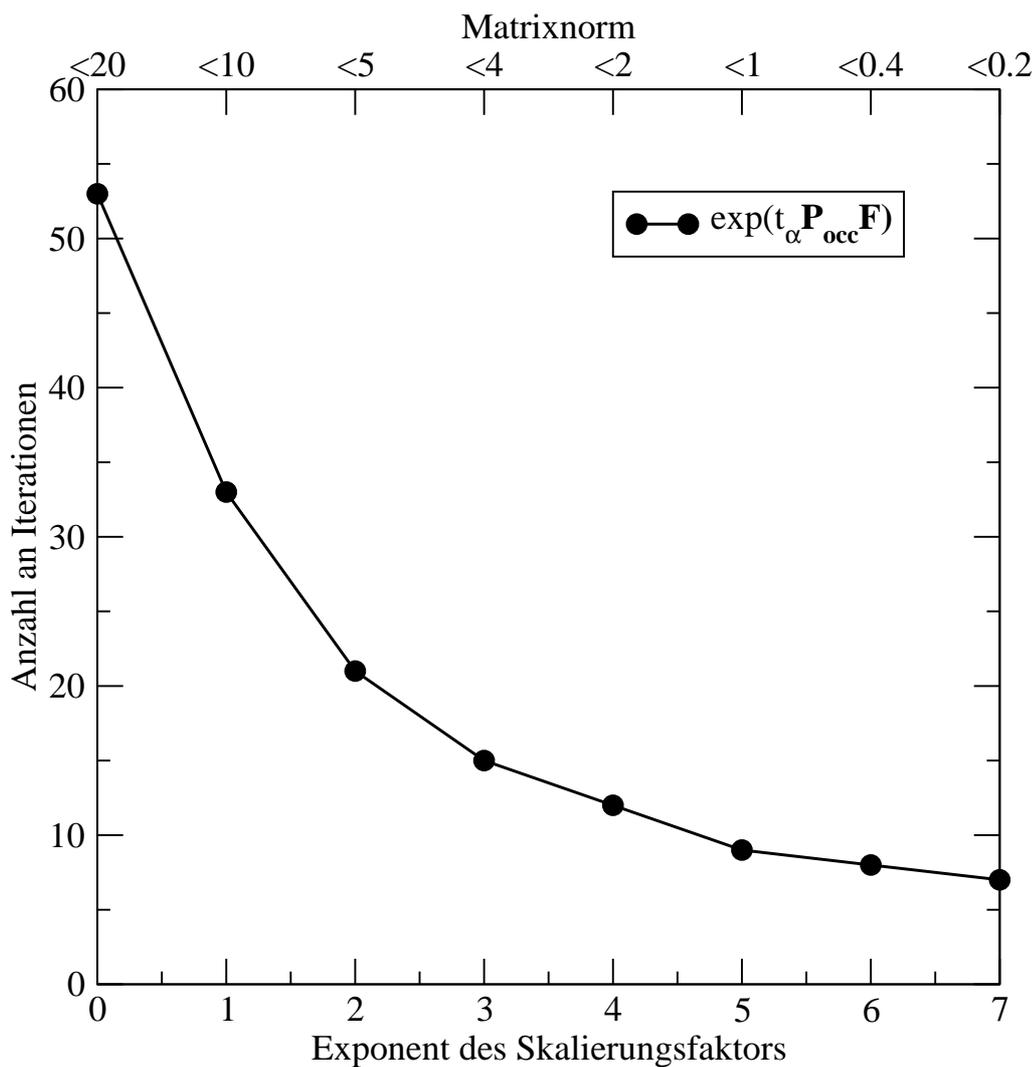
### 2.4.2 Skalenverhalten der Anzahl signifikanter Integralprodukte

Anhand der linearen Alkane  $\text{C}_2\text{H}_6$ ,  $\text{C}_4\text{H}_{10}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_{14}$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{18}$  und  $\text{C}_{10}\text{H}_{22}$  wurden bei Verwendung des STO-3G-Basissatzes die Anzahl signifikanter Integralprodukte für verschiedene Grenzwerte bestimmt. In Tab. 2.4.7 sind für die Produkte  $(\underline{\mu\nu}|\underline{\lambda\sigma})(\underline{\mu\nu}|\underline{\lambda\sigma})^\xi$  und  $(\underline{\mu\nu}|\underline{\lambda\sigma})(\underline{\mu\sigma}|\underline{\lambda\nu})^\xi$  die Anzahl signifikanter Produkte sowie das entsprechende

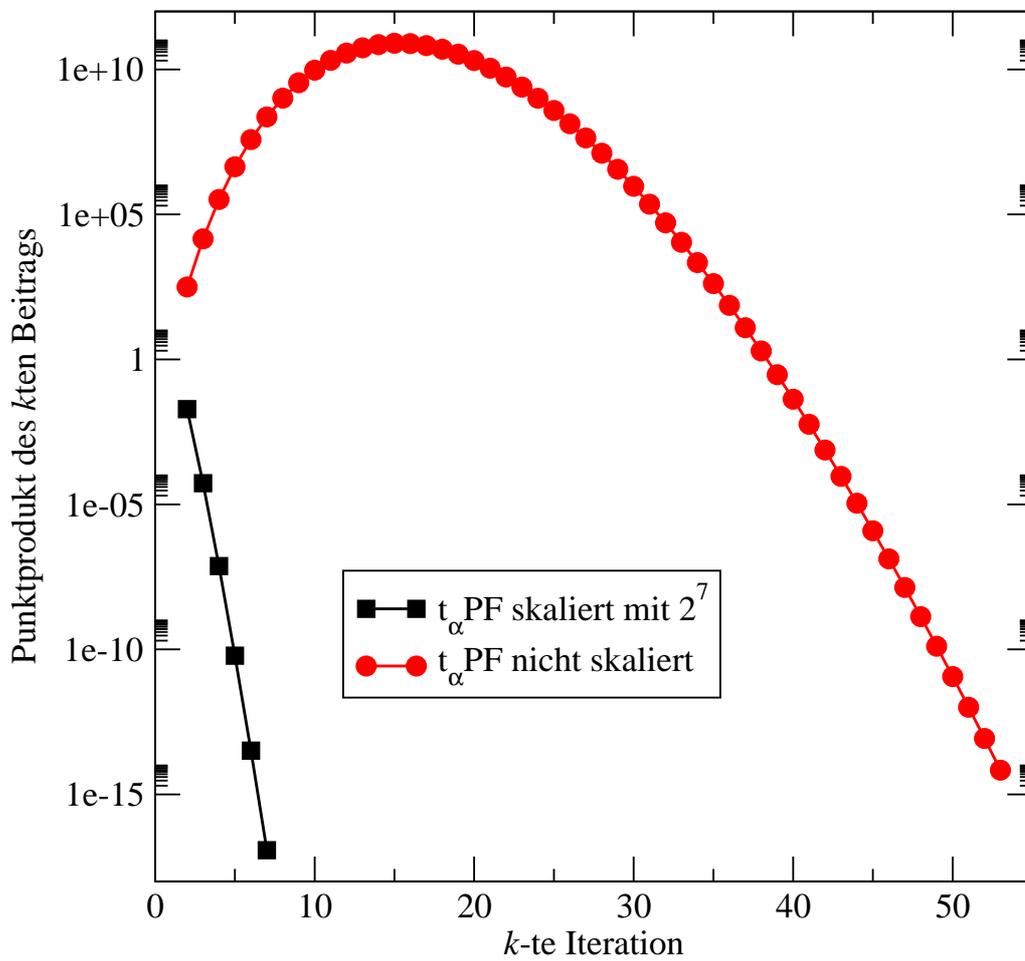
Skalenverhalten aufgeführt. Für Grenzwerte die  $\vartheta_{ip} = 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8}$  ist ein frühes Einsetzen des linearen Skalenverhaltens erkennbar. Die resultierenden Genauigkeiten können Tab. 2.4.6 entnommen werden. Die Anzahl signifikanter Produkte aus Zweielektronenintegralen und dreifach transformierten Integralen ist in Tab. 2.4.8 aufgelistet. Im Vergleich zu den Produkten aus volltransformierten und abgeleiteten Integralen setzt hier das lineare Skalenverhalten später ein.

### 2.4.3 Abbildungen und Tabellen

**Abbildung 2.4.1:** Anzahl der bis zur Konvergenz notwendigen Iterationen in Abhängigkeit unterschiedlicher Exponenten  $n$  des Skalierungsfaktors  $1/2^n$  zur Berechnung des Matrixexponentials  $e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}$  am Beispiel von  $\text{CH}_3\text{OH}$  mit  $t^{(\alpha)}=0.718219$  und bei Verwendung des 6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Basissatzes.



**Abbildung 2.4.2:** Konvergenzverhalten der Reihenentwicklung bei der Berechnung des Matrixexponentials  $e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}$  am Beispiel von  $\text{CH}_3\text{OH}$  mit  $t^{(\alpha)} = 0.718219$  und bei Verwendung des 6-31G\*\*-Basissatzes. Vergleich zwischen dem Konvergenzverhalten, wenn die Matrix  $t^{(\alpha)}\mathbf{PF}$  nicht skaliert wird, und dem Konvergenzverhalten bei Skalierung mit  $2^7$ .



**Tabelle 2.4.1:** Standardabweichung in Hartree/Bohr der AO-MP2-Energiegradienten zu konventionell berechneten MP2-Gradienten für eine unterschiedliche Anzahl an Laplace-Punkten bei Verwendung des 6-31G\*\*-Basissatzes. Die Strukturen wurden dem G2-Testsatz entnommen. Für LiH wurden zusätzlich Rechnungen für einen Li-H-Abstand von 1.0 Å durchgeführt, wobei das Molekül einmal entlang der z-Achse ausgerichtet (1.0 Å, z) und einmal frei in den Raum (1.0 Å) gelegt wurde.

Molekül	Anzahl Laplace-Punkte						
	1	2	3	4	5	6	7
LiH (G2)	1.32 10 <sup>-4</sup>	4.23 10 <sup>-6</sup>	5.51 10 <sup>-7</sup>	1.01 10 <sup>-6</sup>	2.20 10 <sup>-7</sup>	2.54 10 <sup>-7</sup>	2.58 10 <sup>-7</sup>
H <sub>2</sub> O (G2)	2.97 10 <sup>-3</sup>	6.24 10 <sup>-5</sup>	1.46 10 <sup>-4</sup>	5.21 10 <sup>-6</sup>	2.57 10 <sup>-6</sup>	2.23 10 <sup>-6</sup>	2.07 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> S (G2)	4.26 10 <sup>-3</sup>	2.72 10 <sup>-4</sup>	1.21 10 <sup>-4</sup>	9.02 10 <sup>-6</sup>	8.86 10 <sup>-7</sup>	6.87 10 <sup>-7</sup>	4.40 10 <sup>-7</sup>
NH <sub>3</sub> (G2)	2.83 10 <sup>-3</sup>	5.70 10 <sup>-5</sup>	6.94 10 <sup>-5</sup>	3.68 10 <sup>-6</sup>	1.90 10 <sup>-6</sup>	1.25 10 <sup>-6</sup>	1.18 10 <sup>-6</sup>
CH <sub>4</sub> (G2)	2.13 10 <sup>-3</sup>	7.31 10 <sup>-5</sup>	1.23 10 <sup>-7</sup>	4.22 10 <sup>-6</sup>	5.84 10 <sup>-7</sup>	3.83 10 <sup>-7</sup>	3.54 10 <sup>-7</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (G2)	5.76 10 <sup>-3</sup>	1.40 10 <sup>-3</sup>	5.09 10 <sup>-4</sup>	1.52 10 <sup>-4</sup>	3.86 10 <sup>-5</sup>	9.14 10 <sup>-6</sup>	2.27 10 <sup>-6</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> (G2)	2.51 10 <sup>-3</sup>	1.05 10 <sup>-4</sup>	3.66 10 <sup>-5</sup>	1.34 10 <sup>-5</sup>	7.77 10 <sup>-6</sup>	7.56 10 <sup>-6</sup>	7.53 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> CO (G2)	1.08 10 <sup>-3</sup>	1.92 10 <sup>-3</sup>	5.11 10 <sup>-4</sup>	1.56 10 <sup>-4</sup>	2.81 10 <sup>-5</sup>	5.69 10 <sup>-7</sup>	4.24 10 <sup>-6</sup>
CH <sub>3</sub> OH (G2)	3.95 10 <sup>-3</sup>	1.96 10 <sup>-4</sup>	8.36 10 <sup>-5</sup>	9.08 10 <sup>-6</sup>	2.96 10 <sup>-6</sup>	2.85 10 <sup>-6</sup>	2.81 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> (G2)	4.36 10 <sup>-3</sup>	9.72 10 <sup>-5</sup>	1.13 10 <sup>-4</sup>	6.05 10 <sup>-6</sup>	7.36 10 <sup>-6</sup>	6.62 10 <sup>-6</sup>	6.58 10 <sup>-6</sup>
LiH (1.0 Å)	1.37 10 <sup>-3</sup>	3.18 10 <sup>-4</sup>	1.42 10 <sup>-5</sup>	5.97 10 <sup>-7</sup>	1.19 10 <sup>-6</sup>	9.03 10 <sup>-7</sup>	-
LiH (1.0 Å, z)	1.32 10 <sup>-3</sup>	2.74 10 <sup>-4</sup>	3.60 10 <sup>-6</sup>	5.83 10 <sup>-7</sup>	9.56 10 <sup>-7</sup>	9.08 10 <sup>-6</sup>	9.04 10 <sup>-7</sup>

**Tabelle 2.4.2:** Standardabweichung in Hartree/Bohr der AO-MP2-Energiegradienten zu konventionell berechneten MP2-Gradienten bei Variation des Konvergenzkriteriums  $\vartheta_{dot}$  für die Berechnung der Rekursionen mittels Reihenentwicklungen für eine Auswahl von Testmolekülen aus dem G2-Testatz bei Verwendung des 6-31G\*\*-Basissatzes. Für LiH wurden zusätzlich Rechnungen für einen Li-H-Abstand von 1.0 Å durchgeführt, wobei das Molekül einmal entlang der z-Achse ausgerichtet (1.0 Å, z) und einmal frei in den Raum (1.0 Å) gelegt wurde.

Molekül	$\vartheta_{dot} = 10^{-4}$	$\vartheta_{dot} = 10^{-6}$	$\vartheta_{dot} = 10^{-8}$	$\vartheta_{dot} = 10^{-10}$	$\vartheta_{dot} = 10^{-12}$	$\vartheta_{dot} = 10^{-14}$
LiH (G2)	5.78 10 <sup>-6</sup>	3.29 10 <sup>-6</sup>	3.41 10 <sup>-7</sup>	2.25 10 <sup>-7</sup>	5.86 10 <sup>-8</sup>	2.58 10 <sup>-7</sup>
H <sub>2</sub> O (G2)	1.48 10 <sup>-4</sup>	1.45 10 <sup>-4</sup>	2.76 10 <sup>-6</sup>	2.04 10 <sup>-6</sup>	2.15 10 <sup>-6</sup>	2.09 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> S (G2)	2.85 10 <sup>-5</sup>	8.53 10 <sup>-7</sup>	6.83 10 <sup>-7</sup>	1.38 10 <sup>-6</sup>	3.18 10 <sup>-7</sup>	4.11 10 <sup>-7</sup>
NH <sub>3</sub> (G2)	9.16 10 <sup>-5</sup>	8.99 10 <sup>-5</sup>	2.68 10 <sup>-6</sup>	1.19 10 <sup>-6</sup>	1.22 10 <sup>-6</sup>	1.18 10 <sup>-6</sup>
CH <sub>4</sub> (G2)	4.22 10 <sup>-5</sup>	4.18 10 <sup>-5</sup>	9.23 10 <sup>-7</sup>	5.68 10 <sup>-7</sup>	3.64 10 <sup>-7</sup>	3.54 10 <sup>-7</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (G2)	3.21 10 <sup>-5</sup>	3.18 10 <sup>-5</sup>	9.45 10 <sup>-7</sup>	9.21 10 <sup>-7</sup>	8.60 10 <sup>-7</sup>	8.65 10 <sup>-7</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> (G2)	4.08 10 <sup>-5</sup>	4.05 10 <sup>-5</sup>	7.72 10 <sup>-6</sup>	7.52 10 <sup>-6</sup>	7.54 10 <sup>-6</sup>	7.53 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> CO (G2)	5.17 10 <sup>-5</sup>	5.11 10 <sup>-5</sup>	3.69 10 <sup>-6</sup>	4.21 10 <sup>-6</sup>	4.20 10 <sup>-6</sup>	4.19 10 <sup>-6</sup>
CH <sub>3</sub> OH (G2)	4.26 10 <sup>-5</sup>	4.22 10 <sup>-5</sup>	2.63 10 <sup>-6</sup>	2.72 10 <sup>-6</sup>	2.79 10 <sup>-6</sup>	2.82 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> (G2)	5.50 10 <sup>-5</sup>	5.45 10 <sup>-5</sup>	6.22 10 <sup>-6</sup>	6.71 10 <sup>-6</sup>	6.57 10 <sup>-6</sup>	6.60 10 <sup>-6</sup>
LiH (1.0 Å)	2.94 10 <sup>-5</sup>	2.87 10 <sup>-5</sup>	1.79 10 <sup>-6</sup>	1.27 10 <sup>-6</sup>	8.53 10 <sup>-6</sup>	9.04 10 <sup>-6</sup>
LiH (1.0 Å, z)	2.83 10 <sup>-5</sup>	2.77 10 <sup>-5</sup>	1.52 10 <sup>-6</sup>	1.27 10 <sup>-6</sup>	8.58 10 <sup>-6</sup>	9.04 10 <sup>-6</sup>

**Tabelle 2.4.3:** Standardabweichung in Hartree/Bohr der AO-MP2-Energiegradienten zu konventionell berechneten MP2-Gradienten bei Variation des Grenzwertes für die Frobenius-Norm  $\vartheta_{fbn}$  bei Anwendung der Skalierungsmethode für die Berechnung der Matrix-exponentiale. Die Strukturen wurden dem G2-Testsatz entnommen und es wurde der 6-31G\*\*-Basissatz verwendet. Für LiH wurden zusätzlich Rechnungen für einen Li-H-Abstand von 1.0 Å durchgeführt, wobei das Molekül einmal entlang der z-Achse ausgerichtet (1.0 Å, z) und einmal frei in den Raum (1.0 Å) gelegt wurde.

Molekül	$\vartheta_{fbn} = 0.2$	$\vartheta_{fbn} = 0.4$	$\vartheta_{fbn} = 0.6$	$\vartheta_{fbn} = 0.8$	$\vartheta_{fbn} = 1.0$	$\vartheta_{fbn} = 10.0$	$\vartheta_{fbn} = 20.0$
LiH (G2)	2.58 10 <sup>-7</sup>	2.79 10 <sup>-7</sup>	2.83 10 <sup>-7</sup>	3.79 10 <sup>-7</sup>	3.34 10 <sup>-7</sup>	2.73 10 <sup>-6</sup>	4.40 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> O (G2)	2.09 10 <sup>-6</sup>	2.08 10 <sup>-6</sup>	2.07 10 <sup>-6</sup>	2.09 10 <sup>-6</sup>	2.11 10 <sup>-6</sup>	1.25 10 <sup>-6</sup>	2.73 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> S (G2)	4.11 10 <sup>-7</sup>	4.16 10 <sup>-7</sup>	4.12 10 <sup>-7</sup>	4.15 10 <sup>-7</sup>	3.80 10 <sup>-7</sup>	8.06 10 <sup>-7</sup>	4.98 10 <sup>-7</sup>
NH <sub>3</sub> (G2)	1.18 10 <sup>-6</sup>	1.18 10 <sup>-6</sup>	1.19 10 <sup>-6</sup>	1.19 10 <sup>-6</sup>	1.20 10 <sup>-6</sup>	1.32 10 <sup>-6</sup>	3.02 10 <sup>-6</sup>
CH <sub>4</sub> (G2)	3.54 10 <sup>-7</sup>	3.48 10 <sup>-7</sup>	3.66 10 <sup>-7</sup>	3.71 10 <sup>-7</sup>	3.60 10 <sup>-7</sup>	3.53 10 <sup>-7</sup>	4.16 10 <sup>-7</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (G2)	8.65 10 <sup>-7</sup>	8.69 10 <sup>-7</sup>	8.69 10 <sup>-7</sup>	8.68 10 <sup>-7</sup>	8.57 10 <sup>-7</sup>	1.66 10 <sup>-6</sup>	1.79 10 <sup>-6</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> (G2)	6.53 10 <sup>-6</sup>	7.53 10 <sup>-6</sup>	7.53 10 <sup>-6</sup>	7.54 10 <sup>-6</sup>	7.54 10 <sup>-6</sup>	7.39 10 <sup>-6</sup>	7.58 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> CO (G2)	4.19 10 <sup>-6</sup>	4.19 10 <sup>-6</sup>	4.19 10 <sup>-6</sup>	4.20 10 <sup>-6</sup>	4.20 10 <sup>-6</sup>	3.67 10 <sup>-6</sup>	3.73 10 <sup>-6</sup>
CH <sub>3</sub> OH (G2)	2.62 10 <sup>-6</sup>	2.82 10 <sup>-6</sup>	2.82 10 <sup>-6</sup>	2.81 10 <sup>-6</sup>	2.80 10 <sup>-6</sup>	3.42 10 <sup>-6</sup>	5.80 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> (G2)	6.60 10 <sup>-6</sup>	6.59 10 <sup>-6</sup>	6.59 10 <sup>-6</sup>	6.58 10 <sup>-6</sup>	6.58 10 <sup>-6</sup>	6.76 10 <sup>-6</sup>	6.78 10 <sup>-6</sup>
LiH (1.0 Å)	9.04 10 <sup>-7</sup>	9.44 10 <sup>-7</sup>	9.55 10 <sup>-7</sup>	9.08 10 <sup>-7</sup>	9.85 10 <sup>-7</sup>	4.18 10 <sup>-7</sup>	2.62 10 <sup>-7</sup>
LiH (1.0 Å, z)	9.04 10 <sup>-7</sup>	9.52 10 <sup>-7</sup>	9.55 10 <sup>-7</sup>	9.10 10 <sup>-7</sup>	9.87 10 <sup>-7</sup>	2.96 10 <sup>-7</sup>	2.31 10 <sup>-7</sup>

**Tabelle 2.4.4:** Anzahl der bis zur Konvergenz notwendigen Iterationen in den Reihenentwicklungen von  $e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}$  und  $e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}}$  für die einzelnen Laplace-Punkte (LP) am Beispiel von  $\text{CH}_3\text{OH}$  aus dem G2-Testsatz bei Verwendung des 6-31G\*\*-Basissatzes, wobei jeweils zwei verschiedene Grenzwerte für die Frobeniusnorm ( $\vartheta_{fbn} = 0.2$  bzw.  $\vartheta_{fbn} = 20.0$ ) bei der Skalierung gewählt wurden. Der Exponent  $n$  für die mit  $1/2^n$  skalierten Matrizen  $t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}$  und  $t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}$  ist in Klammern () angegeben.

LP	$t^{(\alpha)}$	$\vartheta_{fbn}$	$e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}$		$e^{-t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{virt}}\mathbf{F}}$		$\bar{\mathbf{Y}}_1$	$\underline{\mathbf{Y}}_1$	$\bar{\mathbf{Y}}_2$	$\underline{\mathbf{Y}}_2$
1	0.012054	0.2	7	(1)	5	(1)	5	4	4	4
		20.0	8	(-)	6	(-)	8	4	5	4
2	0.066358	0.2	6	(4)	6	(3)	5	4	4	4
		20.0	13	(-)	9	(-)	9	6	8	6
3	0.177363	0.2	7	(5)	5	(5)	5	5	4	4
		20.0	21	(-)	11	(-)	15	8	13	9
4	0.374998	0.2	7	(6)	5	(6)	4	3	3	4
		20.0	33	(-)	15	(-)	25	10	22	12
5	0.718219	0.2	7	(7)	5	(7)	3	3	3	3
		20.0	53	(-)	21	(-)	39	14	41	17
6	1.313070	0.2	7	(8)	5	(8)	3	3	3	3
		20.0	50	(1)	20	(1)	36	12	36	13
7	2.357138	0.2	6	(9)	6	(8)	2	3	3	3
		20.0	46	(2)	19	(2)	27	9	29	10
8	4.315982	0.2	6	(10)	6	(9)	2	2	2	2
		20.0	43	(3)	18	(3)	24	5	18	6

**Tabelle 2.4.5:** Standardabweichung in Hartree/Bohr der AO-MP2-Energiegradienten zu konventionell berechneten MP2-Gradienten bei Variation des Grenzwertes für signifikante Integralprodukte  $\vartheta_{ip}$  für eine Auswahl von Testsystemen aus dem G2-Testsatz bei Verwendung des 6-31G\*\* Basissatzes. Für LiH wurden zusätzlich Rechnungen für einen Li–H-Abstand von 1.0 Å durchgeführt, wobei das Molekül einmal entlang der z-Achse ausgerichtet (1.0 Å, z) und einmal frei in den Raum (1.0 Å) gelegt wurde.

Molekül	$\vartheta_{ip} = 10^{-6}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-7}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-8}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-10}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-15}$
LiH (G2)	1.03 10 <sup>-4</sup>	1.61 10 <sup>-5</sup>	5.99 10 <sup>-6</sup>	3.56 10 <sup>-7</sup>	2.58 10 <sup>-7</sup>
H <sub>2</sub> O (G2)	4.25 10 <sup>-4</sup>	2.93 10 <sup>-5</sup>	4.36 10 <sup>-6</sup>	2.15 10 <sup>-6</sup>	2.09 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> S (G2)	6.98 10 <sup>-4</sup>	1.42 10 <sup>-4</sup>	6.50 10 <sup>-6</sup>	4.93 10 <sup>-7</sup>	4.11 10 <sup>-7</sup>
NH <sub>3</sub> (G2)	1.19 10 <sup>-3</sup>	1.35 10 <sup>-4</sup>	1.46 10 <sup>-5</sup>	9.19 10 <sup>-7</sup>	1.18 10 <sup>-6</sup>
CH <sub>4</sub> (G2)	1.60 10 <sup>-3</sup>	8.15 10 <sup>-5</sup>	1.10 10 <sup>-4</sup>	4.38 10 <sup>-8</sup>	3.54 10 <sup>-7</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (G2)	4.46 10 <sup>-3</sup>	8.08 10 <sup>-4</sup>	1.66 10 <sup>-4</sup>	8.65 10 <sup>-7</sup>	8.65 10 <sup>-7</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> (G2)	3.38 10 <sup>-3</sup>	1.09 10 <sup>-3</sup>	1.97 10 <sup>-4</sup>	8.15 10 <sup>-6</sup>	7.53 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> CO (G2)	6.62 10 <sup>-4</sup>	3.21 10 <sup>-4</sup>	3.97 10 <sup>-5</sup>	3.92 10 <sup>-6</sup>	4.19 10 <sup>-6</sup>
CH <sub>3</sub> OH (G2)	2.50 10 <sup>-3</sup>	3.13 10 <sup>-4</sup>	3.06 10 <sup>-5</sup>	3.13 10 <sup>-6</sup>	2.82 10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> (G2)	1.46 10 <sup>-3</sup>	7.52 10 <sup>-4</sup>	7.41 10 <sup>-5</sup>	6.58 10 <sup>-6</sup>	6.60 10 <sup>-6</sup>
LiH (1.0 Å)	3.93 10 <sup>-4</sup>	8.63 10 <sup>-5</sup>	1.26 10 <sup>-5</sup>	9.00 10 <sup>-7</sup>	9.04 10 <sup>-7</sup>
LiH (1.0 Å, z)	1.22 10 <sup>-4</sup>	9.28 10 <sup>-6</sup>	4.53 10 <sup>-6</sup>	9.09 10 <sup>-7</sup>	9.04 10 <sup>-7</sup>

**Tabelle 2.4.6:** Standardabweichung in Hartree/Bohr der AO-MP2-Energiegradienten zu konventionell berechneten MP2-Gradienten bei Variation des Grenzwertes für signifikante Integralprodukte  $\vartheta_{ip}$  für lineare Alkane bei Verwendung des STO-3G-Basissatzes.

Alkan	$\vartheta_{ip} = 10^{-6}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-7}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-8}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-10}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-15}$
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	1.41 10 <sup>-4</sup>	2.71 10 <sup>-5</sup>	4.28 10 <sup>-6</sup>	1.43 10 <sup>-6</sup>	1.41 10 <sup>-6</sup>
C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	5.04 10 <sup>-4</sup>	5.62 10 <sup>-5</sup>	8.88 10 <sup>-6</sup>	2.07 10 <sup>-6</sup>	2.04 10 <sup>-6</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	6.22 10 <sup>-4</sup>	6.58 10 <sup>-5</sup>	8.36 10 <sup>-6</sup>	1.93 10 <sup>-6</sup>	1.94 10 <sup>-6</sup>
C <sub>8</sub> H <sub>18</sub>	6.97 10 <sup>-4</sup>	6.64 10 <sup>-5</sup>	7.61 10 <sup>-6</sup>	1.84 10 <sup>-6</sup>	1.83 10 <sup>-6</sup>
C <sub>10</sub> H <sub>22</sub>	7.22 10 <sup>-4</sup>	6.99 10 <sup>-5</sup>	7.11 10 <sup>-6</sup>	1.78 10 <sup>-6</sup>	1.77 10 <sup>-6</sup>

**Tabelle 2.4.7:** Anzahl (#) signifikanter Integralprodukte  $(\mu\bar{\nu}|\lambda\bar{\sigma})(\mu\nu|\lambda\sigma)^\xi$  und  $(\mu\bar{\nu}|\lambda\bar{\sigma})(\mu\sigma|\lambda\nu)^\xi$  für verschiedene Grenzwerte  $\vartheta_{ip}$  für lineare Alkane bei Verwendung des STO-3G-Basisatzes. Mit BF ist die Anzahl an Basisfunktionen bezeichnet. Das Skalenerhalten ist in Klammern () angegeben.

Integraltyp	Alkan	BF	$\vartheta_{ip} = 10^{-6}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-7}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-8}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-10}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-15}$
$(\mu\bar{\nu} \lambda\bar{\sigma})(\mu\nu \lambda\sigma)^\xi$	$C_2H_6$	16	936500 —	1623644 —	2237940 —	2918864 —	3122076 —
	$C_4H_{10}$	30	2961162 (1.8)	6854578 (2.3)	12337368 (2.7)	24563640 (3.4)	38064414 (4.0)
	$C_6H_{14}$	44	5061204 (1.4)	12780366 (1.6)	25351906 (1.9)	60667242 (2.4)	140423922 (3.4)
	$C_8H_{18}$	58	7165372 (1.3)	18818294 (1.4)	39179112 (1.6)	104206800 (2.0)	295622736 (2.7)
	$C_{10}H_{22}$	72	9271634 (1.2)	24885328 (1.3)	53285894 (1.4)	151990400 (1.9)	493359918 (2.4)
$(\mu\bar{\nu} \lambda\bar{\sigma})(\mu\sigma \lambda\nu)^\xi$	$C_2H_6$	16	721016 —	1420104 —	2086320 —	2871788 —	3120544 —
	$C_4H_{10}$	30	1860660 (1.5)	4982068 (2.0)	10070786 (2.5)	22917202 (3.3)	37968858 (4.0)
	$C_6H_{14}$	44	2993034 (1.2)	8536924 (1.4)	18500666 (1.6)	51089084 (2.1)	139026966 (3.4)
	$C_8H_{18}$	58	4127738 (1.2)	12094874 (1.3)	26925462 (1.4)	79919974 (1.6)	283901920 (2.6)
	$C_{10}H_{22}$	72	5262892 (1.1)	15655138 (1.2)	35354372 (1.3)	108762102 (1.2)	450707178 (2.1)

**Tabelle 2.4.8:** Anzahl (#) signifikanter Integralprodukte  $(\underline{\mu}'\bar{\nu}|\underline{\lambda}\bar{\sigma})(\underline{\mu\nu}|\underline{\lambda}\sigma)$  bzw.  $(\underline{\mu\nu}'|\underline{\lambda}\bar{\sigma})(\underline{\mu\nu}|\underline{\lambda}\sigma)$  und  $(\underline{\mu}'\bar{\nu}|\underline{\lambda}\bar{\sigma})(\underline{\mu\sigma}|\underline{\lambda\nu})$  bzw.  $(\underline{\mu\nu}'|\underline{\lambda}\bar{\sigma})(\underline{\mu\sigma}|\underline{\lambda\nu})$  für verschiedene Grenzwerte  $\vartheta_{ip}$  für lineare Alkane bei Verwendung des STO-3G-Basisatzes. Mit BF ist die Anzahl an Basisfunktionen bezeichnet. Das Skalenverhalten ist in Klammern () angegeben.

Integraltyp	Alkan	BF	$\vartheta_{ip} = 10^{-6}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-7}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-8}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-10}$	$\vartheta_{ip} = 10^{-15}$						
$(\underline{\mu}'\bar{\nu} \underline{\lambda}\bar{\sigma})(\underline{\mu\nu} \underline{\lambda}\sigma)$	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	16	1560746	—	2577216	—	3371687	—	4153380	—			
	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	30	7436205	(2.5)	17780529	(3.1)	32768465	(3.6)	64610185	(4.4)	94724497	(5.0)	
	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	44	14293172	(1.7)	38866473	(2.0)	82707977	(2.4)	216782411	(3.2)	513819225	(4.4)	
	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub>	58	21284431	(1.4)	61440991	(1.7)	140844665	(1.9)	436907493	(2.5)	1391247152	(3.6)	
	C <sub>10</sub> H <sub>22</sub>	72	28305609	(1.3)	84469923	(1.5)	202289120	(1.7)	700846431	(2.2)	2775513577	(3.2)	
	$(\underline{\mu}'\bar{\nu} \underline{\lambda}\bar{\sigma})(\underline{\mu\sigma} \underline{\lambda\nu})$	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	16	1545642	—	2589054	—	3394000	—	4016579	—	4153190	—
		C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	30	6668982	(2.3)	16710147	(3.0)	31867169	(3.6)	65053231	(4.4)	94942826	(5.0)
		C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	44	12165991	(1.6)	34064721	(1.9)	74452865	(2.2)	207701141	(3.0)	519149168	(4.4)
		C <sub>8</sub> H <sub>18</sub>	58	17676047	(1.4)	51740650	(1.5)	119771401	(1.7)	390877451	(2.3)	1390416234	(3.6)
		C <sub>10</sub> H <sub>22</sub>	72	23187364	(1.3)	69451389	(1.4)	165604823	(1.5)	589381065	(1.9)	2698382561	(3.1)
$(\underline{\mu\nu}' \underline{\lambda}\bar{\sigma})(\underline{\mu\nu} \underline{\lambda}\sigma)$		C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	16	1457380	—	2504474	—	3340928	—	4006540	—	4152686	—
		C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	30	6887515	(2.5)	17143427	(3.1)	32296614	(3.6)	64630245	(4.4)	94791117	(5.0)
		C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	44	13264838	(1.7)	37603138	(2.1)	81820222	(2.4)	217203849	(3.2)	514866460	(4.4)
		C <sub>8</sub> H <sub>18</sub>	58	19782753	(1.4)	59604892	(1.7)	139850350	(1.9)	439564556	(2.6)	1395559479	(3.6)
		C <sub>10</sub> H <sub>22</sub>	72	26333226	(1.3)	82090341	(1.5)	201373716	(1.7)	707626384	(2.2)	2788438853	(3.2)
	$(\underline{\mu\nu}' \underline{\lambda}\bar{\sigma})(\underline{\mu\sigma} \underline{\lambda\nu})$	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	16	1438818	—	2524446	—	3370890	—	4015782	—	4153100	—
		C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	30	6068933	(2.3)	16028430	(2.9)	31346568	(3.5)	65099642	(4.4)	95015397	(5.0)
		C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	44	11091773	(1.6)	32838383	(1.9)	73495378	(2.2)	207782300	(3.0)	520371650	(4.4)
		C <sub>8</sub> H <sub>18</sub>	58	16145203	(1.4)	50122666	(1.5)	119051709	(1.7)	393246344	(2.3)	1394421516	(3.6)
		C <sub>10</sub> H <sub>22</sub>	72	21200773	(1.3)	67477799	(1.4)	165408859	(1.5)	596937390	(1.9)	2709048256	(3.1)



---

# Kapitel 3

## Linear skalierende Cholesky-Faktorisierung

### 3.1 Motivation

Mit der Einführung linear skalierender Verfahren (siehe hierzu die Übersichtsartikel [45, 44] und dort aufgeführte Literaturstellen) in der Quantenchemie ist es mittlerweile möglich, molekulare Systeme mit mehr als 1 000 Atomen auf HF- und DFT-Niveau zu untersuchen. In diesen SCF-(*self-consistent field*)-basierten Verfahren gibt es im Wesentlichen zwei geschwindigkeitsbestimmende Schritte: Zum einen ist dies die Bildung der Fockmatrix und zum anderen der Diagonalisierungsschritt zur Lösung des Pseudo-Eigenwertproblems. Die Bildung der Fockmatrix skaliert konventionell mit  $\mathcal{O}(N^2)$  und bestimmt die Rechenzeit über einen weiten Bereich. Hierbei steht  $\mathcal{O}()$  für die Ordnung des asymptotischen Skalenverhaltens. Ein linear skalierender Aufbau der Fockmatrix gelingt für den Coulombteil mit Hilfe der sogenannten CFMM-Methode (*continuous fast multipole method*) [33, 42] und für den Austauschteil mittels der LinK-Methode (*linear-scaling exchange*) [40, 41]. Die Diagonalisierung, die zur Lösung des Pseudo-Eigenwertproblems durchgeführt werden muss, skaliert zwar kubisch, besitzt aber nur einen kleinen Vorfaktor, so dass dieser Schritt erst bei großen Molekülen vorherrschend wird. Um die Diagonalisierung in den SCF-Iterationen zu umgehen, wurden zahlreiche Alternativen entwickelt [39, 37, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 44, 45]. Verfahren, die auf einer Neuformulierung mit der Einteilchen-Dichtematrix basieren, vermeiden dabei nicht nur den Diagonalisierungsschritt, sondern erlauben auch eine effiziente Berechnung molekularer Eigenschaften. In diesen dichtematrixbasierten Verfahren muss zwischen ko- und kontravarianten Größen transformiert werden [39, 37, 63, 62, 24, 23], wofür die inverse Metrik, d. h. die inverse Überlappungsmatrix, benötigt wird. Die Inversion der Überlappungsmatrix kann mit Hilfe einer

Cholesky-Faktorisierung [65, 135, 64] durchgeführt werden, da es sich hierbei um eine symmetrisch positiv definite Matrix handelt. Konventionelle Verfahren zur Inversion mit Hilfe der Cholesky-Faktorisierung skalieren kubisch, weisen aber einen kleinen Vorfaktor auf. Zwar ist dies bislang kein zeitlich dominierender Schritt, doch gestatten die laufenden Weiterentwicklungen in der Computertechnologie immer größere Systeme zu berechnen, so dass auch alternative Formulierung für Schritte mit kleinem Vorfaktor notwendig werden.

In der Literatur ist die Verwendung der Cholesky-Faktorisierung zur Matrixinversion schon mehrfach diskutiert [37, 136], jedoch wurde bislang noch keine linear skalierende Umsetzung gezeigt. In diesem Kapitel wird daher eine linear skalierende Implementierung der Cholesky-Faktorisierung zur Inversion symmetrisch positiver definiten Matrizen vorgestellt, wobei der hier gezeigte Algorithmus auf eigenen Vorarbeiten aufbaut [137]. Die Effizienz der linear skalierenden Routinen wird mit entsprechenden Routinen der standardmäßig verwendeten Softwarebibliothek LAPACK (*Linear Algebra PACKage*) [138] für verschiedene Testsysteme verglichen. Hierzu wurden Zeitmessungen für die Bildung der inversen Überlappungsmatrix von Amylose- und DNA-Fragmenten sowie von linearen Alkanen durchgeführt. Das nachfolgend beschriebene Verfahren eignet sich ebenso für die Anwendung in der dichtenmatrixbasierten Neuformulierung der variationellen Quanten-Monte-Carlo-Methode  $N$ -PDM VQMC ( *$N$ -particle density matrix variational quantum Monte Carlo*) [139]. Im Rahmen dieses neuen Ansatzes ist die Determinante und Inverse einer symmetrisch positiv definiten Matrix zu berechnen, wohingegen in konventionellen MO-basierten Formulierungen der variationellen Quanten-Monte-Carlo-Methode eine unsymmetrische Matrix auftritt und daher die Verwendung einer LU-Zerlegung bedingt. Von Bedeutung ist die Cholesky-Faktorisierung auch in Zusammenhang mit der Lösung linearer Gleichungssysteme, wie sie beispielsweise häufig in Finite-Element-Methoden auftreten. Zusätzlich zur Matrixinversion wird deshalb noch ein Gleichungslöser vorgestellt, der auf der linear skalierenden Implementierung der Cholesky-Faktorisierung aufbaut.

Im Folgenden werden zunächst die Grundlagen zum Cholesky-Verfahren besprochen. Daran anschließend wird die Implementierung der Algorithmen vorgestellt. Abgeschlossen wird das Kapitel mit einem Effizienzvergleich zwischen den konventionellen und asymptotisch linear skalierenden Routinen.

## 3.2 Cholesky-Verfahren

Eine symmetrisch positiv definite Matrix  $\mathbf{A}$  kann gemäß

$$\mathbf{A} = \mathbf{L} \mathbf{L}^T, \quad (3.1)$$

in zwei Dreiecksmatrizen zerlegt werden, wobei die obere Dreiecksmatrix  $\mathbf{L}^T$  der Transponierten der unteren Dreiecksmatrix  $\mathbf{L}$  entspricht [65, 64]. Die einzelnen Matrixelemente sind durch

$$l_{ij} = \frac{1}{l_{jj}} \left( a_{ji} - \sum_{k=1}^{j-1} l_{ik} l_{jk} \right) \quad (3.2a)$$

$$l_{jj} = \left( a_{jj} - \sum_{k=1}^{j-1} l_{jk}^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (3.2b)$$

gegeben.

Für die Berechnung der inversen Matrix von  $\mathbf{A}$  folgt aus Gl. 3.1

$$\mathbf{A}^{-1} = \left( \mathbf{L}^T \mathbf{L} \right)^{-1} = \left( \mathbf{L}^{-1} \right)^T \mathbf{L}^{-1}. \quad (3.3)$$

Die Beziehung

$$\mathbf{L} \mathbf{L}^{-1} = \mathbf{I} \quad (3.4)$$

mit der Einheitsmatrix  $\mathbf{I}$  führt wiederum zur Bestimmungsgleichung für die Matrixeinträge des inversen Faktors  $\mathbf{L}^{-1}$

$$l_{ij}^{-1} = \frac{1}{l_{ii}} \left( \delta_{ij} - \sum_{k=j}^{i-1} l_{ik} l_{kj}^{-1} \right) \quad (3.5a)$$

$$l_{ii}^{-1} = \frac{1}{l_{ii}}. \quad (3.5b)$$

Ein Gleichungssystem der Form

$$\mathbf{A} \vec{x} = \vec{b} \quad (3.6)$$

kann mit Hilfe der Cholesky-Faktorisierung in drei Schritten gelöst werden [65]:

1. Faktorisierung der Matrix  $\mathbf{A} = \mathbf{L} \mathbf{L}^T$  und Substitution  $\mathbf{L}^T \vec{x} = \vec{c}$
2. Lösen des Gleichungssystems  $\mathbf{L} \vec{c} = \vec{b}$  für den Hilfsvektor  $\vec{c}$  durch Vorwärtssubstitution
3. Lösen des Gleichungssystems  $\mathbf{L}^T \vec{x} = \vec{c}$  für den Vektor  $\vec{x}$  durch Rückwärtssubstitution

Die Elemente der Vektoren  $\vec{c}$  und  $\vec{x}$  lassen sich über

$$c_k = \frac{1}{l_{kk}} \left( b_k - \sum_{i=1}^{i < k} l_{ki} c_i \right) \quad (3.7)$$

und

$$x_i = \frac{1}{l_{ii}^T} \left( c_i - \sum_{k=i+1}^N l_{ik}^T x_k \right). \quad (3.8)$$

berechnen.

## 3.3 Linear skalierende Implementierung

### 3.3.1 Voraussetzungen

Um einen mit der Systemgröße linear ansteigenden Rechenaufwand zu erzielen, muss die Anzahl signifikanter Elemente, also Elemente bei denen der Absolutwert größer als ein vorgegebener Grenzwert  $\vartheta_{sp}$  ist, linear mit der Molekülgröße  $M$  skalieren. Falls diese Eigenschaft, die im Folgenden auch mit  $\mathcal{O}(N)$  bezeichnet wird, gegeben ist, bedeutet dies für eine  $N^2$ -Matrix, dass von den beiden Indizes  $i, j$ , welche die einzelnen Elemente  $a_{ij}$  adressieren, nur ein Index von der Dimension  $N$  der Matrix bzw. von der Molekülgröße  $M$  abhängt, während der zweite unabhängig ist ( $\mathcal{O}(1)$ ).

### 3.3.2 Abspeicherung

Da linear skalierende Matrizen im Allgemeinen nur dünn besetzt sind, ist folglich eine normale  $N^2$ -Abspeicherung nicht zweckmäßig. Deswegen werden alternative Formate verwendet, die gestatten, nur signifikante Elemente abzuspeichern. Für die hier vorgestellte Implementierung wurde das sogenannte CSR-Format (*compressed sparse row*) [140] verwendet, bei dem Matrizen reihenweise komprimiert abgespeichert werden. Um eine kompakte Abspeicherung zu ermöglichen, werden im CSR-Format drei Datenfelder benötigt:

- Wertefeld** enthält die signifikanten Matrixeinträge in reihenweiser Abspeicherung
- Indexfeld** enthält die zugehörigen Spaltenindizes der signifikanten Matrixeinträge
- Zeigerfeld** Datenfeld der Dimension  $N + 1$ , das Zeiger auf das erste Element einer jeden Reihe im Werte- bzw. Indexfeld enthält

Beispielsweise würde die Matrix

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 11 & 12 & 0 & 14 & 0 \\ 0 & 22 & 23 & 0 & 0 \\ 31 & 0 & 33 & 34 & 0 \\ 0 & 42 & 0 & 44 & 45 \\ 0 & 0 & 0 & 54 & 55 \end{pmatrix}$$

im CSR-Format lauten:

Zeigerfeld	0	3	5	8	11	13								
	↓	↓	↓	↓	↓	↓								
Indexfeld	0	1	3	1	2	0	2	3	1	3	4	3	4	Ende
Wertefeld	11	12	14	22	23	31	33	34	42	44	45	54	55	Ende

### 3.3.3 Cholesky-Faktor

Zunächst wird die Faktorisierung einer Matrix  $\mathbf{A}$  in zwei Dreiecksmatrizen  $\mathbf{L}$  und  $\mathbf{L}^T$  diskutiert. Der vorliegende Algorithmus ist dabei so formuliert, dass der transponierte Faktor  $\mathbf{L}^T$  reihenweise und der Cholesky-Faktor  $\mathbf{L}$  spaltenweise erstellt wird. Prinzipiell wäre es ausreichend, nur einen Faktor  $\mathbf{L}$  oder  $\mathbf{L}^T$  explizit zu bilden. Um jedoch die Schleifenstruktur effizient gestalten zu können und schnelle Zugriffe bei der Bildung der Außerdiagonalelemente zu gewährleisten, ist es letztlich zweckmäßig beide Faktoren zu bilden. Der spaltenweise Aufbau von  $\mathbf{L}$  ist allerdings im verwendeten CSR-Format, das Matrizen reihenweise abspeichert, ungünstig, da ein direktes Einsortieren der Elemente erschwert ist, weil die Länge der zu bildenden Reihe nicht bekannt ist. Um dieses technische Problem zu handhaben, wird sich eines zusätzlichen Datenfeldes bedient, dessen Verwendung weiter unten genauer beschrieben wird.

Die Schleifenstruktur zum Aufbau des Cholesky-Faktors ist nachfolgend kurz zusammengefasst:

#### Algorithmus für die Cholesky-Faktorisierung

Schleife über  $j \rightarrow \mathcal{O}(N)$

$$\begin{array}{l}
 \mathcal{A} \left[ \begin{array}{l} \text{Schleife über } k \rightarrow \mathcal{O}(1) \\ \text{Bildung der Diagonalelemente } l_{jj} = \sqrt{a_{jj} - \sum_{k=0}^{j-1} l_{jk}^2} \\ \text{Schleifenende} \end{array} \right. \\
 \\
 \mathcal{B} \left[ \begin{array}{l} \text{Schleife über } k \rightarrow \mathcal{O}(1) \\ \quad \text{Schleife über } i \rightarrow \mathcal{O}(1) \\ \quad \text{Bildung der Außerdiagonalelemente } l_{ij} = \frac{1}{l_{jj}} \left( a_{ji} - \sum_{k=1}^{j-1} l_{ki}^T l_{jk} \right) \\ \quad \text{Schleifenende} \\ \text{Schleifenende} \end{array} \right. \\
 \\
 \mathcal{C} \left[ \begin{array}{l} \text{Schleife über } k \rightarrow \mathcal{O}(1) \\ \quad \text{Einsortieren in } \mathbf{L}^T \\ \quad \text{Schleifenende} \end{array} \right. \\
 \text{Schleifenende}
 \end{array}$$

Die äußerste Schleife geht über den Spaltenindex  $j$  des Faktors  $\mathbf{L}$  und skaliert linear mit der Molekülgröße ( $\mathcal{O}(N)$ ). Innerhalb der äußeren Schleife ist der Algorithmus in drei Teile gegliedert:

In Teil  $\mathcal{A}$  wird zunächst das Diagonalelement  $l_{jj}$  berechnet und direkt in  $\mathbf{L}^T$  einsortiert. Für die Handhabung im CSR-Format stellt dies kein Problem dar, da

jede Reihe der oberen Dreiecksmatrix  $\mathbf{L}^T$  mit dem Diagonalelement beginnt. Der innere Schleifenindex  $k$  ist über die  $\mathcal{O}(N)$ -Eigenschaft der Matrix  $\mathbf{L}$  gekoppelt, so dass für die Bildung der Diagonalelemente gemäß  $l_{jj} = \sqrt{a_{jj} - \sum_{k=0}^{j-1} l_{jk}^2}$  nur auf eine konstante Anzahl an Elementen  $l_{jk}$  zugegriffen werden muss.

Die Außerdiagonalelemente werden in Teil  $\mathcal{B}$  gebildet. In zwei inneren Schleifen werden die Außerdiagonalelemente  $l_{ij}$  der  $j$ -ten Spalte von  $\mathbf{L}$  berechnet. Beide Schleifenindizes  $k$  und  $i$  sind dabei wiederum über die  $\mathcal{O}(N)$ -Eigenschaft von  $\mathbf{L}$  bzw.  $\mathbf{L}^T$  gekoppelt, so dass die Anzahl an Zugriffen innerhalb dieser Schleifen konstant gehalten werden kann und dadurch ein  $\mathcal{O}(1)$ -Verhalten gewährleistet wird. Jedes Element  $l_{jk}$  der  $j$ -ten Reihe von  $\mathbf{L}$  wird mit den Elemente  $l_{ki}^T$  der  $k$ -ten Reihe der transponierten Matrix  $\mathbf{L}^T$  multipliziert. Bei diesem Schritt besteht die Schwierigkeit, für das erste Element  $l_{jk}$  die Position des zugehörigen Elements  $l_{ki}^T$  mit  $i \geq j + 1$  zu finden. Würde nämlich bei jedem Schleifendurchlauf die bis dahin gesamte, bereits aufgebaute  $k$ -te Reihe der Dreiecksmatrix  $\mathbf{L}^T$  nach dem fraglichen Elemente durchsucht werden, so könnte der Zugriff auf dieses Element nicht mit linear skalierendem Aufwand durchgeführt werden. Da aufgrund der Bedingung  $i \geq j + 1$  das gesuchte Element  $l_{ki}^T$  jedoch auf keinem Fall vor demjenigen steht, das in der vorangegangenen Iteration als erstes verwendet wurde, wird die Position des Elements  $l_{ki}^T$  aus dem vorangegangenen Durchlauf gespeichert und als Startpunkt für die Suche im nachfolgenden Durchlauf verwendet. Die Suche nach dem betreffenden Eintrag kann so zwar nicht ganz umgangen, aber zumindest auf ein Mindestmaß reduziert werden. Die Außerdiagonalelemente  $l_{ij}$  einer Spalte werden nicht nacheinander aufgebaut, da der Spaltenindex  $j$  innerhalb von  $\mathcal{B}$  gleichbleibend ist und der Zeilenindex  $i$  der Laufindex der innersten Schleife ist, so dass die Summation  $\sum_{k=1}^{j-1} l_{ki}^T l_{jk}$  zur Berechnung der Außerdiagonalelemente simultan erfolgt. Aufgrund des verwendeten Speicherformats, das auf einer reihenweise Abspeicherung beruht, ist es deswegen nicht möglich, die neu gebildeten Elemente direkt in die Ergebnismatrix zu speichern, da nicht von vornherein bekannt ist, an welcher Position signifikante Einträge zu erwarten sind. In der Dreiecksmatrix  $\mathbf{L}$  können nämlich auch signifikante Elementen an Position auftreten, die in der Matrix  $\mathbf{A}$  nicht besetzt sind. Man spricht in diesem Zusammenhang von *fill-in*-Effekten. Deswegen wird ein zusätzliches Datenfeld verwendet, das an der  $i$ -ten Position die Spalteneinträge  $l_{ij}$  zwischenzeitlich speichert, bis die aktuelle Spalte komplett ist.

Im letzten Teil  $\mathcal{C}$  werden die Einträge aus dem erwähnten Hilfsdatenfeld in die Ergebnismatrizen sortiert. Hier ist allerdings zu beachten, dass nicht das gesamte Hilfsdatenfeld auf der Suche nach signifikanten Einträgen durchgegangen werden kann, wenn insgesamt ein linear skalierendes Verhalten gewährleistet werden soll. Um dies zu vermeiden, werden daher die Spaltenindizes der beteiligten Einträge

der Ausgangsmatrix  $\mathbf{A}$  sowie diejenigen des transformierten Cholesky-Faktors  $\mathbf{L}^T$  in aufsteigender Reihenfolge gespeichert, denn nur an diesen Positionen kann ein signifikantes Element vorliegen. Mit Hilfe dieser Positionsangaben kann dann das Hilfsdatenfeld mit einer konstanten Anzahl an Operationen nach signifikanten Elementen durchsucht werden.

### 3.3.4 Inverser Cholesky-Faktor

Die Schleifenstruktur zur Bildung des inversen Cholesky-Faktors  $\mathbf{L}^{-1}$  ist nachstehend skizziert:

#### Algorithmus zur Inversion des Cholesky-Faktors

```

Schleife über i → O(N)
  Bildung der Diagonalelemente  $l_{ii}^{-1} = \frac{1}{l_{ii}}$ 
Schleifenende

Schleife über i → O(N)
  A [
    Schleife über k → O(1)
      Schleife über j → O(1)
        Bildung der Außerdiagonalelemente  $\sum_{k=j}^{i-1} l_{ik} \cdot l_{kj}^{-1}$ 
      Schleifenende
    ] Schleifenende

  B [
    Schleife über k → O(1)
      Sortieren in  $\mathbf{L}^{-1}$ 
    ] Schleifenende
Schleifenende

```

Zur Bildung des inversen Cholesky-Faktors  $\mathbf{L}^{-1}$  werden zunächst alle Diagonalelemente gemäß  $(l^{-1})_{ii} = \frac{1}{l_{ii}}$  gebildet und zwischengespeichert. Da der inverse Faktor  $\mathbf{L}^{-1}$  die Gestalt einer unteren Dreiecksmatrix aufweist, stehen folglich die Diagonalelemente am Ende einer Reihe. Nachdem wie bei der Faktorisierung auch hier *fill-in*-Effekte auftreten können, ist die Position der Diagonalelemente in der Ergebnismatrix nicht im Vorhinein bekannt, so dass ein Einsortieren erst am Schluss erfolgen kann.

Zur Bildung der Außerdiagonalelemente  $l_{ij}^{-1}$  wird in Teil  $\mathcal{A}$  nach Skalierung mit dem entsprechenden Diagonalelement  $(l^{-1})_{ii}$  jedes Element  $l_{ik}$  des Cholesky-Faktors  $\mathbf{L}$  mit den Elementen  $l_{kj}^{-1}$  der  $k$ -ten Zeile des inversen Faktors  $\mathbf{L}^{-1}$  multipliziert. Die inneren Schleifenindizes  $k$  und  $j$  sind über die  $\mathcal{O}(N)$ -Eigenschaft der Matrizen  $\mathbf{L}$

und  $\mathbf{L}^{-1}$  an den Index  $i$  der äußeren Schleife gekoppelt, so dass hier die Anzahl an Rechenoperationen konstant gehalten werden kann. Das Einsortieren in Abschnitt  $\mathcal{B}$  erfolgt in gleicher Weise wie bei der Faktorisierung.

### 3.3.5 Bildung der inversen Matrix

Zur Bildung der inversen Matrix  $\mathbf{A}^{-1}$  muss die Matrix  $\mathbf{L}^{-1}$  transponiert werden. Die inverse Matrix  $\mathbf{A}^{-1}$  gewinnt man anschließend durch Multiplikation von  $(\mathbf{L}^{-1})^T$  mit  $\mathbf{L}^{-1}$ . Da die Inverse  $\mathbf{A}^{-1}$  wie die Ausgangsmatrix  $\mathbf{A}$  symmetrisch ist, ist es prinzipiell ausreichend, nur die nicht redundanten Einträge, also nur eine Hälfte, der Ergebnismatrix  $\mathbf{A}^{-1}$  zu bilden. Die vollständige Matrix kann bei Bedarf durch symmetrische Ergänzung erzeugt werden. Für das Transponieren und die Multiplikation wurde auf bereits existierende linear skalierende Routinen zurückgegriffen [24].

### 3.3.6 Gleichungslöser

Die Schleifenstruktur des Gleichungslösers ist nachfolgend aufgezeigt:

#### Algorithmus für den Gleichungslöser

Schleife über  $i \longrightarrow \mathcal{O}(N)$

*Skalieren des Vektors  $\underline{b} \hat{=} \underline{c}$*

Schleifenende

Schleife über  $k = 1, N \longrightarrow \mathcal{O}(N)$ [0.2cm]

$\mathcal{A} \left[ \begin{array}{l} \text{Schleife über } i \longrightarrow \mathcal{O}(1) \\ \text{Vervollständigung des Hilfsvektors : } \frac{1}{l_{kk}^T} \sum_{i=1}^{i < k} l_{ik}^T c_i \\ \text{Schleifenende} \end{array} \right.$

Schleifenende

Schleife über  $i \longrightarrow \mathcal{O}(N)$

*Skalieren des Hilfsvektors  $\underline{c} \hat{=} \underline{x}$*

Schleifenende

Schleife über  $i = N, 1 \longrightarrow \mathcal{O}(N)$

$\mathcal{B} \left[ \begin{array}{l} \text{Schleife über } k \longrightarrow \mathcal{O}(1) \\ \text{Lösen für } x : \frac{1}{l_{ii}^T} \sum_{k=i+1}^N l_{ik}^T x_k \\ \text{Schleifenende} \end{array} \right.$

Schleifenende

Für den hier vorgestellten Algorithmus wird die Matrix  $\mathbf{L}^T$  benötigt. Die Einträge des Hilfsvektors  $\vec{c}$  werden simultan gebildet. Falls der Vektor  $\vec{b}$  nicht weiter verwendet wird, kann  $\vec{b}$  mit dem Ergebnisvektor überschrieben werden. Zur Bildung von  $\vec{c}$  werden alle Elemente  $b_i$  mit dem entsprechenden Diagonalelement  $l_{ii}^T$  skaliert. In Teil  $\mathcal{A}$  wird dann jedes Außerdiagonalelement der  $i$ -ten Reihe von  $\mathbf{L}^T$  mit dem Element  $c_i$  multipliziert. Danach wird das Zwischenergebnis mit dem Diagonalelement  $l_{ii}^T$  skaliert. In Teil  $\mathcal{B}$  werden die Komponenten  $x_i$  in umgekehrter Reihenfolge durch Multiplikation der Außerdiagonalelemente der  $i$ -ten Reihe von  $\mathbf{L}^T$  mit den Elementen  $c_k$  gebildet.

## 3.4 Zeitmessungen und Diskussion der Effizienz

### 3.4.1 Technische Details

Sämtlich Rechnungen wurden auf einem Intel Xeon EM64T 3.6 GHz Prozessor ausgeführt. Zeitmessungen wurden für die Bildung der inversen Überlappungsmatrix verschiedener Testsysteme durchgeführt. Die dafür erforderlichen Überlappungsmatrizen wurden unter Verwendung einer Entwicklungsversion des Programmpaketes Q-CHEM [141] und dem 6-31G\*-Basissatz erzeugt. Das Skalenverhalten des Rechenaufwandes wird an drei Molekülklassen demonstriert:

<b>lineare Alkane</b>	$C_nH_{2n+2}$ (alk $n$ ) mit $n = 40, 100, 140, 180, 220, 260, 300$
<b>Amylose-Fragmente</b>	$\alpha(1\rightarrow4)\text{Glc}_n$ (amy $n$ ) mit $n = 16, 24, 32, 40, 48, 56$
<b>DNA-Fragmente</b>	$\beta\text{-(A-T)}_n$ -Doppelstrang (dna $n$ ) mit $n = 1, 2, 4, 8, 16, 32$ .

Das größte System, ein DNA-Fragment bestehen aus 32 Basenpaaren (dna32), entspricht dabei 2 108 Atomen und 21 442 Basisfunktionen. Die linearen Alkane wurden wie in Abschnitt 2.4 beschrieben gebildet. Zur Erzeugung und Absättigung der DNA-Fragmente wurde das Programmpaket Spartan [142] verwendet. Die Strukturen der Amylose-Fragmente wurden mit Hilfe des Programms SWEET erhalten [143, 144].

### 3.4.2 CPU-Zeiten der LAPACK-Routinen

Um die Leistungsfähigkeit der neu entwickelten Routinen zu bewerten, wurden zum Vergleich die CPU-Zeiten (*central processing unit*) für die entsprechenden Routinen (`dpotrf`, `dpotri`) der standardmäßig verwendeten Softwarebibliothek LAPACK [138] gemessen. Die Routine `dpotri` berechnet die Inverse einer mit Hilfe der Cholesky-Faktorisierung `dpotrf` zerlegten, symmetrisch positiv definiten Matrix. Die CPU-Zeiten hierfür sind in Tab. 3.4.1 am Ende des Kapitels aufgeführt.

Da die Gesamtrechenzeiten sehr klein sind, wurden Mittelwerte bestimmt: Für die linearen Alkane wurde über die Zeit von 100 Durchläufen gemittelt, für die Amylose-Fragmente und die DNA-Fragmente  $(A-T)_n$  mit  $n=1, 2, 4, 8$  über zehn Durchläufe. Die Rechenzeiten für die DNA-Fragmente  $\beta-(A-T)_n$  mit  $n=16, 32$  wurden direkt bestimmt. Wie aus den Daten in Tab. 3.4.1 ersichtlich ist, skaliert der Rechenaufwand beider LAPACK-Routinen kubisch. Der Vorfaktor von `dpotri` ist dabei deutlich größer als derjenige von `dpotrf`. Dies hängt damit zusammen, dass in `dpotrf` nur die Faktorisierung durchgeführt wird, während in `dpotri` zwei Schritte, die Inversion des Faktors und die Multiplikation  $(\mathbf{L}^{-1})^T \mathbf{L}^{-1}$ , ausgeführt werden, wobei aus Symmetriegründen nur eine Hälfte der Ergebnismatrix berechnet wird. `dpotrf` benötigt etwa 30 % und `dpotri` ca. 70 % der Gesamtzeit.

### 3.4.3 CPU-Zeiten der Sparse-Algebra-Routinen

Für die linear skalierenden Sparse-Algebra-Routinen wurden Zeitmessungen für verschiedene Grenzwerte ( $\vartheta_{sp} = 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8}$ ) durchgeführt. Das Skalenverhalten und die Rechenzeiten sind in Tab. 3.4.2 aufgeführt. Jeder Teilschritt skaliert im Limit linear mit der Molekülgröße. Der Beitrag der Faktorisierung zur Gesamtzeit ist gering. Im Vergleich dazu ist der Anteil der Inversion und der Multiplikation deutlich größer. Die Ursache hierfür ist, dass die Matrizen  $\mathbf{L}^{-1}$  und  $\mathbf{S}^{-1}$  dichter besetzt sind und daher mehr Rechenoperationen durchgeführt werden müssen. Die Anzahl signifikanter Elemente sowie deren Skalenverhalten ist in Tab. 3.4.3 aufgeführt.

Wie bei den LAPACK-Routinen wird aus Symmetriegründen nur ein Dreieck der Ergebnismatrix gebildet. Der Zeitgewinn beträgt dadurch ungefähr 20-30 %. Dennoch ist die Matrixmultiplikation zeitlich dominierend. Allerdings kann dieser Schritt durch die Verwendung eines geblockten Schemas (BCSR, *block compressed sparse row*) beschleunigt werden [24]. Die Multiplikation im BCSR-Format reduziert die Rechenzeit für  $\beta-(A-T)_{32}$  von 1 100 s auf 160 s. Prinzipiell kann auch für die anderen Teilroutinen das BCSR-Format verwendet werden. Dies würde aber aufgrund der rekursiven Bildung der Faktoren nicht zu einem ähnlich hohen Zeitgewinn führen. In Abb. 3.4.2 werden die Gesamtrechenzeiten und in Abb. 3.4.1 die Zeitmessungen der Einzelschritte verglichen.

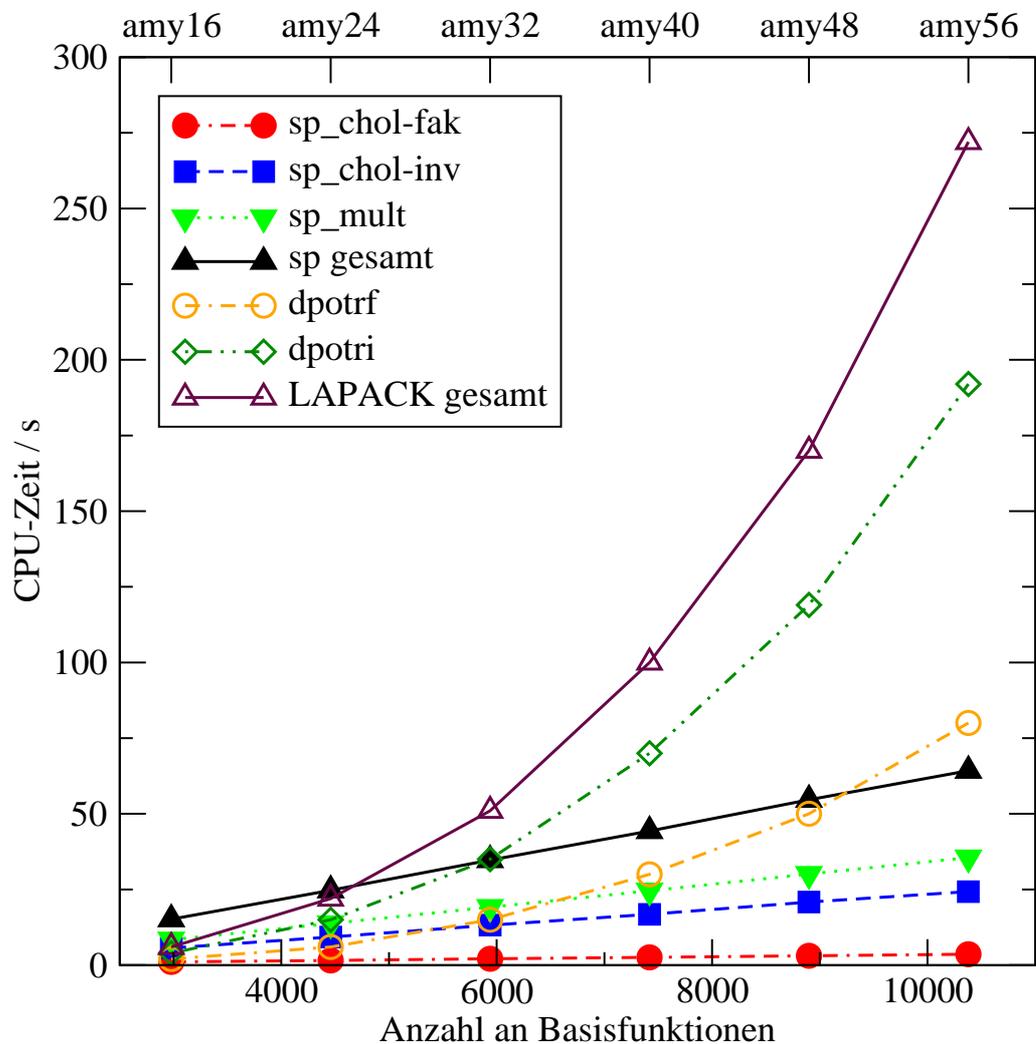
Die Standardabweichung,  $\sqrt{\sum_{ij} R_{ij}^2 / N^2}$  mit  $R = SS^{-1} - I$ , ist dabei für einen Grenzwert von  $10^{-8}$  typischerweise kleiner als  $10^{-7}$ . Für größere Basissätze, wie etwa cc-pVTZ, aug-cc-pVDZ oder aug-cc-pVTZ, sind vergleichsweise strenge Grenzwerte  $\vartheta_{sp}$  erforderlich, um numerische Stabilität zu garantieren, da ansonsten zumindest bei Verwendung der augmentierten Basissätze die Überlappungsmatrix nicht mehr positiv definit, sondern semidefinit ist. Für vollständig oder sehr dicht besetzte Matrizen wird selbstverständlich durch die komplexere Abspeicherung und Verwaltung

ein Mehraufwand gegenüber konventionellen Verfahren verursacht. In diesem Fall sind die konventionellen, kubisch skalierenden Routinen gemeinhin um einen Faktor 15 schneller. Grundsätzlich ist man, um Zeitgewinne gegenüber konventionellen Verfahren zu erzielen, auf die natürliche schwache Besetztheit der involvierten Größen angewiesen. Für Amylose Fragmente sind die Sparse-Algebra-Routinen ab ungefähr 4500 Basisfunktionen schneller. Bei linearen Alkanen liegt der Kreuzungspunkt zwischen linear skalierendem und konventionellem Verfahren bei etwa 2600 Basisfunktionen und bei den dicht besetzten Matrizen der DNA-Fragmente je nach gewähltem Grenzwert  $\vartheta_{sp}$  zwischen 10674 und 21442 Basisfunktionen.

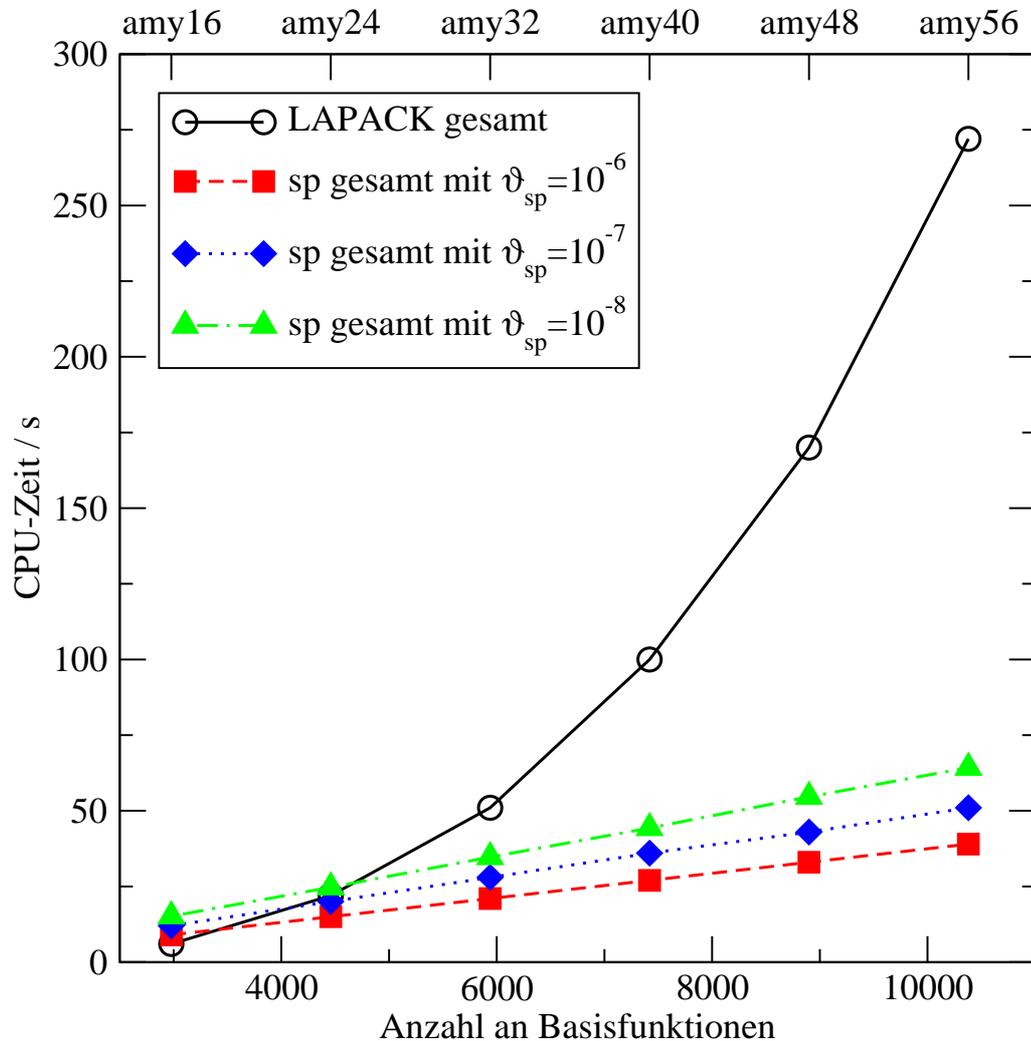
Die vorgestellten linear skalierenden Routinen für die Matrixinversion symmetrisch positiv definiten Matrizen stellen damit eine praktische Alternative zu konventionellen Verfahren dar. Die implementierten Routinen sind in Form einer Programm-bibliothek im Internet [\[67\]](#) zur Verfügung gestellt.

### 3.4.4 Abbildungen und Tabellen

**Abbildung 3.4.1:** Vergleich von Zeitmessungen der Einzelschritte und der Gesamtzeit für die Inversion der Überlappungsmatrix von Amylose-Fragmenten ( $\alpha(1\rightarrow4)\text{Glc}_n$  (amy  $n$ ) mit  $n = 16, 24, 32, 40, 48, 56$ ) bei Verwendung von Sparse-Algebra-Routinen (sp\_chol-fak, sp\_chol-inv, sp\_mult) und konventionellen LAPACK-Routinen (dpotrf, dpotri). Für die Erzeugung der Überlappungsmatrix wurde die 6-31G\*-Basis verwendet. Als Grenzwert zur Vernachlässigung nicht signifikanter Elemente wurde  $\vartheta_{sp} = 10^{-8}$  gewählt. Die Rechnungen wurden auf einem Intel Xeon EM64T 3.6 GHz Prozessor durchgeführt.



**Abbildung 3.4.2:** Vergleich der Gesamtzeiten für die Inversion der Überlappungsmatrix von Amylose-Fragmenten ( $\alpha(1\rightarrow4)\text{Glc}_n$  (amy  $n$ ) mit  $n = 16, 24, 32, 40, 48, 56$ ) für verschiedene Grenzwerte  $\vartheta_{sp} (= 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8})$  bei Verwendung von Sparse-Algebra- und konventionellen LAPACK-Routinen. Für die Erzeugung der Überlappungsmatrix wurde die 6-31G\*-Basis verwendet. Die Rechnungen wurden auf einem Intel Xeon EM64T 3.6 GHz Prozessor durchgeführt.



**Tabelle 3.4.1:** CPU-Zeiten für die Inversion der Überlappmatrix mittels konventioneller LAPACK-Routinen. Die Ausgangsmatrix  $\mathbf{S}$  wurde unter Verwendung einer 6-31G\*-Basis für lineare Alkane, Amylose- und DNA-Fragmente erzeugt (zur Nomenklatur siehe Abschnitt 3.4.1). `dpotri` invertiert den mit `dpotrf` gebildeten Cholesky-Faktor und bildet damit die inverse Überlappungsmatrix  $\mathbf{S}^{-1}$ . Das Skalenverhalten ist in Klammern () angegeben.  $M$  bezeichnet die Atomanzahl,  $N$  die Anzahl an Basisfunktion.

Molekül	$M$	$N$	dpotrf		dpotri <sup>[a]</sup>		Gesamt	
alk40 <sup>[b]</sup>	122	764	0.0	—	0.1	—	0.1	—
alk100 <sup>[b]</sup>	302	1904	0.5	(2.8)	1.2	(2.9)	1.8	(2.9)
alk140 <sup>[b]</sup>	422	2664	1.4	(2.9)	3.3	(2.9)	4.7	(2.9)
alk180 <sup>[b]</sup>	542	3424	2.9	(2.9)	6.8	(2.9)	9.7	(2.9)
alk220 <sup>[b]</sup>	662	4184	5.2	(2.9)	12.4	(3.0)	17.6	(3.0)
alk260 <sup>[b]</sup>	782	4944	8.5	(2.9)	20.1	(2.9)	28.6	(2.9)
alk300 <sup>[b]</sup>	902	5704	13.1	(3.0)	31.4	(3.1)	44.5	(3.1)
amy16 <sup>[c]</sup>	339	2979	2.1	—	4.7	—	6.8	—
amy24 <sup>[c]</sup>	507	4459	6.9	(2.9)	15.3	(2.9)	22.2	(2.9)
amy32 <sup>[c]</sup>	675	5939	15.6	(2.9)	35.7	(2.9)	51.3	(2.9)
amy40 <sup>[c]</sup>	843	7419	30.0	(3.0)	70.8	(3.1)	100.8	(3.0)
amy48 <sup>[c]</sup>	1011	8899	51.0	(2.9)	119.7	(2.9)	170.7	(2.9)
amy56 <sup>[c]</sup>	1179	10379	80.7	(3.0)	192.1	(3.1)	272.8	(3.0)
dna1 <sup>[c]</sup>	62	579	0.0	—	0.0	—	0.1	—
dna2 <sup>[c]</sup>	128	1252	0.2	(2.7)	0.4	(2.9)	0.5	(2.6)
dna4 <sup>[c]</sup>	260	2598	1.4	(3.0)	3.1	(2.9)	4.5	(2.9)
dna8 <sup>[c]</sup>	524	5290	11.0	(2.9)	25.3	(2.9)	36.3	(2.9)
dna16 <sup>[d]</sup>	1052	10674	86.3	(2.9)	204.5	(3.0)	290.8	(3.0)
dna32 <sup>[d]</sup>	2108	21442	855.3	(3.3)	1697.5	(3.0)	2552.8	(3.1)

<sup>[a]</sup> Enthält die Zeit für die Bildung des inversen Faktors sowie für die Multiplikation zu  $\mathbf{S}^{-1}$ , wobei nur eine Hälfte der Ergebnismatrix gebildet wird.

<sup>[b]</sup> Mittelung über 100 Schleifendurchläufe

<sup>[c]</sup> Mittelung über 10 Schleifendurchläufe

<sup>[d]</sup> 1 Schleifendurchlauf

**Tabelle 3.4.2:** CPU-Zeiten für die Faktorisierung der Überlappungsmatrix, die Bildung des inversen Faktors, Multiplikation der Faktoren und Gesamtzeit zur Inversion der Überlappungsmatrix für lineare Alkane, Amylose- und DNA-Fragmente (zur Nomenklatur siehe Abschnitt 3.4.1) bei einem Grenzwert von  $\vartheta_{sp} = 10^{-8}$ . Zur Erzeugung der Überlappungsmatrix wurde die 6-31G\*-Basis verwendet. Das Skalenerhalten ist in Klammern () angegeben.  $M$  bezeichnet die Atomanzahl,  $N$  die Anzahl an Basisfunktion.

Molekül	$M$	$N$	$\mathbf{L}$		$\mathbf{L}^{-1}$		$(\mathbf{L}^{-1})^T \cdot \mathbf{L}^{-1}$ <sup>[a]</sup>		Gesamt <sup>[b]</sup>	
alk40 <sup>[c]</sup>	122	764	0.1	—	0.2	—	0.3	—	0.6	—
alk100 <sup>[c]</sup>	302	1904	0.2	(1.5)	1.1	(1.8)	1.6	(1.8)	2.9	(1.8)
alk140 <sup>[c]</sup>	422	2664	0.3	(1.4)	1.7	(1.3)	2.5	(1.3)	4.6	(1.3)
alk180 <sup>[c]</sup>	542	3424	0.4	(1.0)	2.3	(1.2)	3.4	(1.2)	6.2	(1.2)
alk220 <sup>[c]</sup>	662	4184	0.5	(1.1)	2.9	(1.2)	4.4	(1.2)	7.9	(1.2)
alk260 <sup>[c]</sup>	782	4944	0.6	(1.1)	3.5	(1.1)	5.3	(1.1)	9.5	(1.1)
alk300 <sup>[c]</sup>	902	5704	0.7	(1.2)	4.1	(1.2)	6.2	(1.1)	11.2	(1.2)
amy16 <sup>[d]</sup>	339	2979	1.1	—	5.7	—	8.4	—	15.2	—
amy24 <sup>[d]</sup>	507	4459	1.6	(0.9)	9.3	(1.2)	13.8	(1.2)	24.7	(1.2)
amy32 <sup>[d]</sup>	675	5939	2.1	(1.1)	13.2	(1.2)	19.1	(1.2)	34.7	(1.2)
amy40 <sup>[d]</sup>	843	7419	2.6	(0.9)	16.8	(1.1)	24.6	(1.1)	44.3	(1.1)
amy48 <sup>[d]</sup>	1011	8899	3.1	(1.0)	20.9	(1.2)	30.1	(1.1)	54.6	(1.1)
amy56 <sup>[d]</sup>	1179	10379	3.6	(1.0)	24.3	(1.0)	35.5	(1.1)	64.2	(1.1)
dna1 <sup>[d]</sup>	62	579	0.2	—	0.2	—	0.2	—	0.6	—
dna2 <sup>[d]</sup>	128	1252	1.7	(3.1)	2.4	(3.1)	2.4	(3.0)	6.5	(3.1)
dna4 <sup>[d]</sup>	260	2598	6.4	(1.8)	13.6	(2.4)	20.4	(2.9)	40.4	(2.5)
dna8 <sup>[d]</sup>	524	5290	15.4	(1.2)	62.7	(2.2)	131.3	(2.6)	209.6	(2.3)
dna16 <sup>[e]</sup>	1052	10674	34.6	(1.2)	221.9	(1.8)	432.6	(1.7)	689.9	(1.7)
dna32 <sup>[e]</sup>	2108	21442	73.7	(1.1)	598.3	(1.4)	1085.5	(1.3)	1760.8	(1.3)

<sup>[a]</sup> Mittels Multiplikation wird nur eine Hälfte der Ergebnismatrix  $\mathbf{S}^{-1}$  gebildet. Die vollständige Matrix kann durch symmetrische Ergänzung erhalten werden. Letzteres ist nicht in der aufgeführten CPU-Zeit enthalten.

<sup>[b]</sup> Die Gesamtzeit enthält die Zeit für die Allocierung und Halbierung, d. h. das Entfernen der redundanten Matrixeinträge, der symmetrischen Überlappmatrix.

<sup>[c]</sup> Mittelung über 100 Schleifendurchläufe

<sup>[d]</sup> Mittelung über 10 Schleifendurchläufe

<sup>[e]</sup> 1 Schleifendurchlauf

**Tabelle 3.4.3:** Anzahl signifikanter Elemente der Überlappungsmatrix  $\mathbf{S}$ , des Cholesky-Faktors  $\mathbf{L}$ , des inversen Faktors  $\mathbf{L}^{-1}$  und der inversen Überlappungsmatrix  $\mathbf{S}^{-1}$  linearer Alkane, Amylose- und DNA-Fragmente (zur Nomenklatur siehe Abschnitt 3.4.1) für einen Grenzwert von  $\vartheta_{sp} = 10^{-8}$ . Für die Erzeugung der Überlappungsmatrizen wurde die 6-31G\*-Basis verwendet. Das Skalenverhalten der signifikanten Elemente ist in Klammern () angegeben.  $M$  bezeichnet die Atomanzahl,  $N$  die Anzahl an Basisfunktion.

Molekül	$M$	$N$	$\mathbf{S}$	$\mathbf{L}$	$\mathbf{L}^{-1}$	$\mathbf{S}^{-1}$
alk40	122	764	81656 —	89308 —	199649 —	408976 —
alk100	302	1904	208396 (1.0)	269528 (1.2)	697125 (1.4)	1520642 (1.4)
alk140	422	2664	292932 (1.0)	389968 (1.1)	1029902 (1.2)	2267106 (1.2)
alk180	542	3424	375204 (1.0)	509902 (1.1)	1361762 (1.1)	3009170 (1.1)
alk220	662	4184	459316 (1.0)	630020 (1.1)	1693636 (1.1)	3751166 (1.1)
alk260	782	4944	543596 (1.0)	750182 (1.0)	2025521 (1.1)	4493234 (1.1)
alk300	902	5704	627876 (1.0)	870342 (1.0)	2357401 (1.1)	5235248 (1.1)
amy16	339	2979	824035 —	796980 —	2396225 —	5203245 —
amy24	507	4459	1246149 (1.0)	1210620 (1.0)	3826438 (1.2)	8372715 (1.2)
amy32	675	5939	1668629 (1.0)	1624314 (1.0)	5254440 (1.1)	11531715 (1.1)
amy40	843	7419	2090583 (1.0)	2037725 (1.0)	6682939 (1.1)	14698749 (1.1)
amy48	1011	8899	2513181 (1.0)	2451612 (1.0)	8112230 (1.1)	17859775 (1.1)
amy56	1179	10379	2935281 (1.0)	2865061 (1.0)	9541828 (1.1)	21027293 (1.1)
dna1	62	579	117507 —	127955 —	163046 —	335187 —
dna2	128	1252	393670 (1.6)	576871 (2.0)	764486 (2.0)	1566888 (2.0)
dna4	260	2598	963372 (1.2)	1574509 (1.4)	3275021 (2.0)	6740096 (2.0)
dna8	524	5290	2093856 (1.1)	3581091 (1.2)	12188045 (1.8)	26312696 (1.9)
dna16	1052	10674	4356864 (1.0)	7631442 (1.1)	32775452 (1.4)	77185612 (1.5)
dna32	2108	21442	8902870 (1.0)	15820896 (1.0)	75164167 (1.2)	193792814 (1.3)

---

## Kapitel 4

# Untersuchungen zum Einfluss des *gauche*-Effekts auf die Konformation von Azidoprolinderivaten

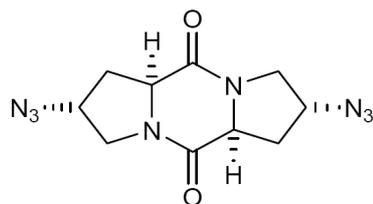
Die Konformation von Molekülen wird im Allgemeinen durch ein komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren bestimmt, zu denen z. B. sterische Hinderung, ionische Wechselwirkungen, Ausbildung von Wasserstoffbrücken oder auch stereoelektronische Effekte gehören. Verglichen mit beispielsweise elektrostatischen Wechselwirkungen gelten stereoelektronische Effekte, wie etwa der *gauche*-Effekt, als verhältnismäßig schwach, doch sind diese durchaus in der Lage in Abwesenheit starker Einflüsse die Molekülkonformation maßgeblich zu lenken.

Unter dem *gauche*-Effekt versteht man die Begünstigung der *gauche*-Konformation gegenüber der *anti*-Konformation unter dem Einfluss zweier vicinaler Gruppen X bzw. Y auf die Konformation einer X-C-C-Y-Struktureinheit [145, 146]. Bekanntestes Beispiel hierfür ist 1,2-Difluorethan, das in einer Vielzahl experimenteller und auch theoretischer Arbeiten untersucht wurde (siehe hierzu z. B. Ref. [147, 148, 149, 150]). Bei anderen Ethanderivate X-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Y wurde beobachtet, dass der *gauche*-Effekt die Konformation bestimmt, sofern wenigstens einer der beiden Substituenten X bzw. Y elektronenziehende Eigenschaften besitzt [151]. Überdies haben Untersuchungen gezeigt, dass der *gauche*-Effekt auch in größeren Systemen, wie in Fluorprolinen oder in Peptiden und Proteinen, die fluoridierte Prolineinheiten enthalten, von Bedeutung ist [152, 153, 154, 155, 156]. Zwar ist der *gauche*-Effekt in Zusammenhang mit Fluorsubstituenten vielfach untersucht worden, jedoch ist im Gegensatz dazu wenig über den *gauche*-Effekt in Verbindung mit Azidosubstituenten (N<sub>3</sub>) bekannt. Azidogruppen sind aus synthetischer Sicht nützliche funktionelle Gruppen, die sich

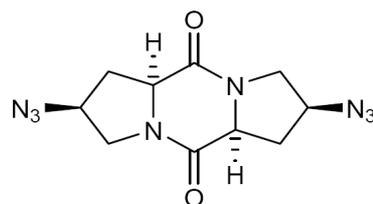
in vielfältiger Weise weiter umsetzen lassen [157].

Acetylierte Azidoprolinderivate dienen beispielsweise als Synthesebausteine für die Herstellung hoch selektiver zwei- und dreiarmer Peptidrezeptoren [158, 159, 160], wie sie in Abb. 4.0.1 dargestellt sind. Das Grundgerüst dieser Rezeptoren

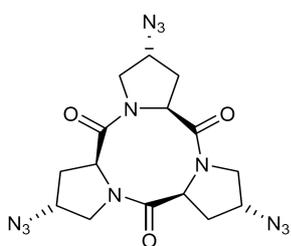
Abbildung 4.0.1: Grundgerüste zwei- und dreiarmer Peptidrezeptoren



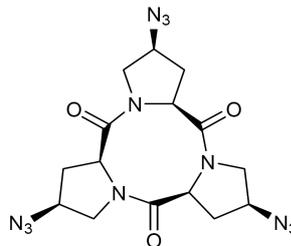
(a) Cyclodi[(4*R*)-azidoprolin]



(b) Cyclodi[(4*S*)-azidoprolin]



(c) Cyclotri[(4*R*)-azidoprolin]



(d) Cyclotri[(4*S*)-azidoprolin]

besteht aus Cyclodi- und Cyclotriprolinen, bei deren Synthese sich herausstellte, dass die Stereochemie am C<sub>γ</sub> (siehe Abb. 4.2.1) der Azidoproline eine entscheidende Rolle bei der Cyclisierungstendenz spielt. Hohe Ausbeuten werden für Edukte in (*S*)-Konfiguration erhalten, wohingegen Edukte in (*R*)-Konfiguration zu niedrigen Ausbeuten führen. Für die Cyclisierungstendenz ist das *cis/trans*-Verhältnis der Peptidgruppe ausschlaggebend, wobei der Ringschluss aus der *cis*-Stellung heraus erfolgt. Experimentell wurde daher das *cis/trans*-Verhältnis in Abhängigkeit der Konfiguration betrachtet. Es wurde dabei gefunden, dass einhergehend mit den niedrigen Ausbeuten bei (*R*)-Konfiguration der Anteil der *trans*-Konformere höher als derjenige *cis*-ständiger Konformere ist. Hingegen wird beim entsprechenden Stereoisomer ein ausgeglichenes *cis/trans*-Verhältnis beobachtet. Infolgedessen werden bei Systemen in (*S*)-Konfiguration höhere Ausbeuten erreicht. Um zu verstehen, woher dieses unterschiedliche Verhalten resultiert und wodurch die Konformation dieser Systeme bestimmt wird, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Experimentelle NMR-Studien deuten dabei eine pseudo-axiale Stellung des Azidosubstituenten am C<sub>γ</sub> des Prolinrings an, was einer *gauche*-Stellung von Azido- und Acetylrest

entspricht. Die Konformation der Azidoproline könnte daher durch einen Azido-*gauche*-Effekt beeinflusst werden.

Um das Verständnis der strukturbestimmenden Einflüsse in Azidoprolinen zu vertiefen und weitere Einblicke zu erlangen, wurden quantenchemische Untersuchungen durchgeführt. Zunächst werden grundlegende Aspekte zum *gauche*-Effekt in Verbindung mit einem Azidosubstituenten betrachtet. Die Ergebnisse hierzu werden im ersten Teil dieses Kapitels vorgestellt und im Kontext zum etablierten Fluor-*gauche*-Effekt besprochen. Daran anschließend werden Konformationsstudien zum Einfluss des *gauche*-Effekts sowie zum *cis/trans*-Verhältnis in substituierten Prolinderivaten diskutiert.

## 4.1 Der *gauche*-Effekt in Ethanderivaten

Zur Untersuchung des Azido-*gauche*-Effektes wurden zunächst kleine Modellsysteme herangezogen. Disubstituierte Ethanderivate repräsentieren hierbei die denkbar einfachsten Testsysteme, an denen der reine Azido-*gauche*-Effekt analysiert werden kann, da hier keine konformationellen Restriktionen vorhanden sind, wie sie beispielsweise in Ringsystemen bestehen oder durch Wechselwirkungen mit weiteren funktionellen Gruppen hervorgerufen werden. Zur Untersuchung des *gauche*-Effekts wurden verschiedene Substituentenkombinationen betrachtet. Die Substituenten wurden dabei so gewählt, dass einige der Modellmoleküle gleichzeitig Fragmente der oben erwähnten Rezeptorbausteine verkörpern. Neben azidosubstituierten Modellsystemen wurden zu Vergleichszwecken analoge fluorsubstituierte und hydroxysubstituierte Ethanderivate betrachtet.

### 4.1.1 Vorgehen

Die Strukturen disubstituierter Ethanderivate  $X-CH_2-CH_2-Y$  wurden mit den Substituenten  $X = F, N_3, OH$  und  $Y = X, NHCOH, NHAc, NCH_3Ac$  jeweils in *anti*- und *gauche*-Konformation erstellt. Für sämtliche Derivate wurde eine systematische Konformerensuche mit dem Kraftfeld MMFF ausgeführt<sup>1</sup>. Alle Konformere wurden anschließend auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Basierend auf dem jeweils energetisch günstigsten Konformer wurde eine zweite Konformerensuche auf Kraftfeld/MMFF-Niveau durchgeführt. Wiederum wurden sämtliche gefundenen Konformere auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Die energieärmsten Systeme wurden anschließend sowohl auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau als auch auf RI-MP2/SVP-Niveau optimiert. Basierend

<sup>1</sup>Technische Details, verwendete Programmpaket sowie Referenzen für Kraftfelder und Basesätze sind in Anhang E aufgeführt.

auf den RI-MP2-optimierten Strukturen wurden zusätzlich Einzelpunktrechnungen auf MP2/QZPP-Niveau durchgeführt.

## 4.1.2 Ergebnisse und Diskussion

In Tab. 4.1.1 sind die Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$  für die verschiedenen Substituentenkombinationen zwischen dem energetisch günstigsten *anti*- und *gauche*-Konformer auf HF/6-31G<sup>\*\*</sup>-, B3LYP/6-31G<sup>\*\*</sup>-, RI-MP2/SVP- sowie MP2/QZPP//RI-MP2/SVP-Niveau aufgelistet.

### Fluorethane

Bei den Fluorethanen (X = F und Y = X, NHCOH, NHAc, NCH<sub>3</sub>Ac) wird, von einer Ausnahme abgesehen, stets eine energetische Bevorzugung der *gauche*-Konformation gefunden.

Lediglich auf HF/6-31G<sup>\*\*</sup>-Niveau wird bei Difluorethan eine Begünstigung der *anti*-Konformation vorausgesagt. Hingegen wird auf MP2/QZPP//RI-MP2/SVP-Niveau eine Bevorzugung des *gauche*-Konformeres um 3.7 kJ/mol bzw. 4.0 kJ/mol (bei Berücksichtigung der Nullpunktskorrektur) gefunden, wobei die Nullpunktskorrekturen auf B3LYP/6-31G<sup>\*\*</sup>-Niveau bei B3LYP/6-31G<sup>\*\*</sup>-optimierter Struktur berechnet und die Einzelpunktenergien auf MP2/QZPP//RI-MP2/SVP-Niveau verwendet wurden. Die mangelnde Zuverlässigkeit bei der Beschreibung von Difluorethan auf HF/6-31G<sup>\*\*</sup>-Niveau ist auch in der Literatur belegt [147, 148]. Erst eine Vergrößerung des Basissatzes mit Hinzunahme von Polarisationsfunktionen sowie diffuser Funktionen führt zu einem Vorzeichenwechsel bei der Energiedifferenz auf HF-Niveau [147, 148]. Generell sind die Resultate für Difluorethan und für das acetylierte Fluoramin (X = F, Y = NHAc) konsistent mit Literaturwerten [147, 148, 149, 161].

Insgesamt fällt auf, dass im Vergleich zu Difluorethan der energetische Unterschied zwischen *anti*- und *gauche*-Konformer der acylaminosubstituierten Molekülen (Y = NHCOH, NHAc, NCH<sub>3</sub>Ac) größer ist.

Für Difluorethan wurde exemplarisch die Konvergenz bezüglich Basissatz und Methode untersucht. Einzelpunktrechnungen für die RI-MP2/SVP-optimierten Konformere auf MP2-Niveau mit systematischer Vergrößerung des Basissatzes (cc-pVXZ, X=4, 5, 6) belegen dabei einen geringen Basissatzeinfluss (vgl. Fußnote in Tab. 4.1.1): Innerhalb der Reihe MP2/cc-pVXZ//RI-MP2/SVP (X=4, 5, 6) ändert sich die Energiedifferenz lediglich um 0.1 kJ/mol und der Unterschied zwischen der Energiedifferenz auf MP2/QZPP//RI-MP2/SVP und derjenigen auf MP2/cc-pV6Z//RI-MP2/SVP-Niveau beträgt nur 0.3 kJ/mol. Die methodische Konvergenz wurde für

**Tabelle 4.1.1:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol 1,2-disubstituierter Ethanderivate auf HF/6-31G<sup>\*\*</sup>-, B3LYP/6-31G<sup>\*\*</sup>-, RI-MP2/SVP- und MP2/QZPP//RI-MP2/SVP-Niveau. Die Energiedifferenzen wurden zwischen energetisch günstigstem *anti*- und *gauche*-Konformer gebildet. Mit X ist der Substituent an 1-Position und mit Y derjenige an 2-Position bezeichnet. Für nullpunktskorrigierte Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche}^{ZPE}$  (siehe Fußnoten [b]-[d]) wurden die Korrekturen auf B3LYP/6-31G<sup>\*\*</sup>-Niveau bei B3LYP/6-31G<sup>\*\*</sup>-optimierter Struktur berechnet und die Einzelpunktenergien auf MP2/QZPP//RI-MP2/SVP-Niveau verwendet.

X	Y	HF/6-31G <sup>**</sup>	B3LYP/6-31G <sup>**</sup>	RI-MP2/SVP	MP2/QZPP// RI-MP2/SVP
F	F	-1.7	1.8	0.9	3.7 <sup>[b,c]</sup>
	NHCOH	5.2	7.9	6.4	6.0
	NHAc	5.1	7.9	6.1	6.0
	NCH <sub>3</sub> Ac	6.2	8.5	8.2	7.0
N <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	1.6	1.9	5.2	5.5 <sup>[d]</sup>
	NHCOH	5.6	5.8	7.1	5.3
	NHAc	5.4	5.2	7.6	6.8
	NCH <sub>3</sub> Ac	3.8	3.9	14.0	13.9
OH	OH	8.5	13.7	12.9	11.7 <sup>[e]</sup>
	NHCOH	5.9	14.6	13.0	9.5
	NHAc	6.7	15.0	13.6	10.5
	NCH <sub>3</sub> Ac	4.8	12.9	11.4	9.3

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass die *gauche*-Konformation energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

<sup>[b]</sup> Auf MP2/cc-pVXZ//RI-MP2/SVP-Niveau (X=4,5,6) werden Energiedifferenzen von 3.9 kJ/mol (X=4), 4.0 kJ/mol (X=5) und 4.0 kJ/mol (X=6) erhalten.

<sup>[c]</sup>  $\Delta E_{anti-gauche}^{ZPE} = 4.0$  kJ/mol.

<sup>[d]</sup>  $\Delta E_{anti-gauche}^{ZPE} = 4.6$  kJ/mol.

<sup>[e]</sup>  $\Delta E_{anti-gauche}^{ZPE} = 9.8$  kJ/mol.

die RI-MP2/SVP-optimierten Difluorethan-Konformere mittels Einzelpunktrechnungen auf MP2-, CCSD- und CCSD[T]-Niveau betrachtet, wobei die Basissätze SVP, TZP und QZPP verwendet wurden. Die Ergebnisse sind in Tab. 4.1.2 aufgeführt. Innerhalb eines Basissatzes unterscheiden sich die Energiedifferenzen auf MP2-Niveau von denjenigen auf CCSD[T]-Niveau um maximal 0.6 kJ/mol. Im Vergleich zur

**Tabelle 4.1.2:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}^{[a]}$  in kJ/mol zwischen Difluorethankonformeren. Einzelpunktrechnungen auf MP2, CCSD und CCSD[T] Niveau unter Verwendung der Basissätze SVP, TZP und QZPP basierend auf B3LYP/6-31G\*\*<sup>\*</sup>- und RI-MP2/SVP-optimierten Strukturen.

Basis	B3LYP-Struktur			RI-MP2-Struktur		
	MP2	CCSD	CCSD[T]	MP2	CCSD	CCSD[T]
SVP	0.9	0.3	0.4	0.9	0.2	0.4
TZP	2.7	2.0	2.1	2.9	2.1	2.3
QZPP	3.6	2.9	3.0	3.7	2.9	3.2

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass die *gauche*-Konformation energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

Energiedifferenz auf CCSD[T]/QZPP//RI-MP2/SVP-Niveau unterscheidet sich die Energiedifferenz auf MP2/QZPP//RI-MP2/SVP-Niveau um 0.5 kJ/mol. Insgesamt stellen die Berechnungen auf MP2/QZPP//RI-MP2/SVP-Niveau damit einen guten Kompromiss zwischen Aufwand und Genauigkeit dar.

Um den Unterschied zwischen den B3LYP-optimierten und den RI-MP2-optimierten Strukturen zu erfassen, wurden auch für die B3LYP-optimierten Difluorethan-Konformere Einzelpunktrechnungen auf MP2-, CCSD- und CCSD[T]-Niveau durchgeführt. Wie aus den Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche}$  in Tab. 4.1.2 ersichtlich ist, unterscheiden sich die Energiedifferenzen für die B3LYP-optimierten von denjenigen, die für RI-MP2-optimierten Strukturen erhalten werden, um maximal 0.2 kJ/mol.

## Azidoethane

Bei den Azidoethanen ( $X = N_3$  und  $Y = X, NHC(O)H, NHC(O)CH_3, NHC(O)CH_2CH_3$ ) wird für sämtliche Systeme eine energetische Begünstigung des *gauche*-Konformers gefunden. Die quantenchemischen Untersuchungen belegen damit prinzipiell die Existenz eines Azido-*gauche*-Effekts. Ein Vergleich der Energiedifferenzen der Azidoethanderivaten mit denjenigen der Fluorethanderivate zeigt, dass die Azidogruppe einen ähnlich ausgeprägten *gauche*-Effekt erzeugt wie ein Fluorsubstituent. Analog zu den fluorsubstituierten Ethanen sind im Vergleich zu Diazidoethan die Energiedifferenzen der acylaminosubstituierten Modellsysteme größer.

Auffallend bei den Azidoethanderivaten ist, dass auf RI-MP2/SVP und MP2/QZPP//RI-MP2/SVP ein vergleichsweise hoher Wert für das Derivat mit  $Y =$

NCH<sub>3</sub>Ac erhalten wird, während die relativen Energien der entsprechenden fluorsubstituierten Modellsysteme nahe beieinander liegen. Um zu prüfen, ob es sich hierbei um ein Artefakt handelt, wurden verschiedene Testrechnungen durchgeführt. Als mögliche Ursachen eines Artefakts kommen prinzipiell drei Ansatzpunkte in Betracht:

- (1) Es wurde nicht das energetisch günstigste *anti*-Konformer für das Azidoethan mit Y = NCH<sub>3</sub>Ac gefunden.

Um diese Möglichkeit zu überprüfen, wurde eine neue strukturelle Grundlage für die Azidoverbindung gewählt. Als alternative Ausgangsstruktur diente das entsprechende fluorierte System, da hier eben nur ein geringer Unterschied in den relativen Energien beobachtet wurde. Im energetisch tiefsten, auf RI-MP2/SVP-Niveau optimierten *anti*-Konformer des entsprechenden Fluorderivates (X = F, Y = NCH<sub>3</sub>Ac) wurde der Fluorsubstituent durch N<sub>3</sub> ersetzt. Für die modifizierte Struktur wurde auf Kraftfeld/MMFF-Niveau eine Konformerensuche, bei der nur die N<sub>3</sub>-C-Bindung freigegeben wurde, und des Weiteren eine Konformerensuche bei Freigabe sämtlicher Bindungen durchgeführt. Die dadurch ermittelten Konformere wurden auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau optimiert. Dieses Vorgehen führte aber zu keinem energetisch günstigeren *anti*-Konformer.

- (2) Bei der entsprechenden Fluorverbindung wurde nicht das energieärmste *gauche*-Konformer ermittelt.

In diesem Fall würde für das fragliche Fluorderivat eine größere Energiedifferenz resultieren ähnlich zu den Ergebnissen für die Azidoverbindungen. Diese Alternative wurde untersucht, indem die Azidogruppe in der energieärmsten, auf RI-MP2/SVP-Niveau optimierten Struktur des *gauche*-Konformers des Ethanderivats mit X = N<sub>3</sub> und Y = NCH<sub>3</sub>Ac durch Fluor substituiert wurde. Eine Optimierung auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau ergab allerdings kein energieärmeres *gauche*-Konformer für das entsprechende Fluorethan (X = F, Y = NCH<sub>3</sub>Ac).

- (3) Der *gauche*-Effekt wird in den übrigen azidosubstituierten acylaminoverbindungen (X = N<sub>3</sub> und Y = NHCOH, NHAc) unterschätzt.

Zur Untersuchung dieses Aspektes wurde im energetisch günstigsten, auf RI-MP2/SVP-Niveau optimierten *gauche*-Konformer von Azidoethans mit Y = NCH<sub>3</sub>Ac die Methylgruppe des Y-Substituenten durch H ersetzt, so dass als Substituent NHAc resultiert. Die modifizierte Struktur wurde auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau optimiert. Dies führt nicht zu einem energetisch günstigeren *gauche*-Konformer und damit auch zu keiner ausgeprägteren Energiedifferenz bei den

NHAc-Derivaten.

Aufgrund der beschriebenen Resultate ist es also unwahrscheinlich, dass der *gauche*-Effekt im Azidoethanderivat mit  $Y = \text{NCH}_3\text{Ac}$  artifitiell überschätzt bzw. in den übrigen acylaminosubstituierten Azidoverbindungen unterschätzt wird. Möglicherweise hat die auffallend starke Begünstigung des betreffenden *gauche*-Konformers strukturelle Ursachen, wie eine Analyse der Strukturen der acylaminosubstituierten Azidoderivate andeutet: Das *gauche*-Konformer mit  $Y = \text{NCH}_3\text{Ac}$  unterscheidet sich dahingehend von den *gauche*-Konformern mit  $Y = \text{NHCOH}$  und  $Y = \text{NHAc}$ , dass die Azidogruppe nicht vom Molekülgerüst wegzeigt, sondern sich nahezu parallel zur Acylaminogruppe orientiert. Dadurch könnten unter Umständen attraktive Wechselwirkung zwischen dem Azid und der Methylgruppe des Acylaminosubstituenten stattfinden. Dieser Punkt wurde aber im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht weiter verfolgt.

## Hydroxyethane

Für die Hydroxyethanderivate erhält man ebenfalls eine Bevorzugung der jeweiligen *gauche*-Konformere. Im Vergleich zu den fluor- und azidosubstituierten Ethanderivaten resultieren hier tendenziell größere Energiedifferenzen. Anders als bei den fluorsubstituierten und azidosubstituierten Modellsystemen sind die Energiedifferenzen der Moleküle mit Acylaminosubstituenten allerdings nicht ausgeprägter im Vergleich zu Dihydroxyethan. Die Ursache für die ausgeprägteren Energieunterschiede zwischen *anti*- und *gauche*-Konformation bei den hydroxylierten Modellen im Vergleich zu den Fluor- und Azidoethanen kann durch Wasserstoffbrückenbindungen erklärt werden: Die *gauche*-Konformere der Hydroxyethane sind in der Lage intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, so dass die *gauche*-Konformation gegenüber der *anti*-Konformation zusätzlich stabilisiert wird.

### 4.1.3 Zusammenfassung

Anhand substituierter Fluor-, Azido- und Hydroxyethanderivaten wurden Ab-initio-Untersuchungen zum *gauche*-Effekt durchgeführt, wobei MP2/QZPP//RI-MP2/SVP-Niveau für sämtliche Systeme eine energetische Begünstigung der *gauche*-Konformation gefunden wurde. Bei den hydroxylierten Ethanderivaten wurden dabei die größten Effekte beobachtet. Der Grund ist hierfür, dass bei diesen Systemen die *gauche*-Konformere gegenüber den *anti*-Isomeren durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen Hydroxylgruppe und zweitem Substituenten zusätzlich stabilisiert werden. Darüber hinaus ist im Besonderen von Bedeutung, dass mit Hilfe der quantenchemischer Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass der *gau-*

*che*-Effekt grundsätzlich auch durch einen Azidosubstituenten hervorgerufen werden kann. Die relativen Energien belegen überdies, dass der Azido-*gauche*-Effekt in seiner Ausprägung mit dem bereits bekannten Fluor-*gauche*-Effekt vergleichbar ist.

## 4.2 Der *gauche*-Effekt in Azidoprolinderivaten

Die im vorangehenden Abschnitt vorgestellten Untersuchungen demonstrieren, dass eine Azidogruppe ähnlich zu einem Fluorsubstituenten einen *gauche*-Effekt hervorgerufen kann, der die Molekülkonformation beeinflusst. In diesem Teil wird untersucht, inwiefern sich der Azido-*gauche*-Effekt auf die Konformation substituierter Prolinderivate auswirkt, da hier verglichen mit den Ethanderivaten ein komplexeres Zusammenwirken verschiedener Einflüsse besteht: Neben den konformationellen Einschränkungen aufgrund der Ringgeometrie sind weitere Effekte infolge wechselwirkender funktioneller Gruppen zu erwarten. Zusätzlich zu den Azidoverbindungen werden entsprechende Fluor- und Hydroxyproline betrachtet. Die Fluorverbindungen dienen dabei wie schon bei den Untersuchungen der Ethanderivate als Vergleichssysteme. Die hydroxylierten Verbindungen sind insbesondere aufgrund ihres Vorkommens in Kollagen, einer weit verbreiteten Proteinklasse und Hauptbestandteil des Bindegewebes, von Interesse [162, 163, 164, 165, 166, 167]. Gleichzeitig wird das *cis/trans*-Verhältnis der Moleküle betrachtet. Im Speziellen ist dies, wie bereits erwähnt, zur Erklärung von Cyclisierungstendenzen bei der Synthese peptidischer Rezeptorsysteme (siehe Abb. 4.0.1) von Interesse [158, 159, 160]. Ein grundlegendes Verständnis, durch welche Faktoren die *cis/trans*-Isomerisierung beeinflusst wird, ist dabei auch im Rahmen vieler biologisch relevanter Prozesse von genereller Bedeutung (siehe z. B. [75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82]).

### 4.2.1 Vorgehen

Untersucht wurden acetylierte Prolinverbindungen mit verschiedenen Substituenten am C $\gamma$  des Pyrrolidinringes. Analog zu den Ethanderivaten wurden am C $\gamma$  Fluor-, Azido- und Hydroxygruppen eingeführt, wobei jeweils (*R*)- und (*S*)-Stereoisomere betrachtet wurden (vgl. Abb. 4.2.1). Der Carbonsäurerest wurde dem Experiment entsprechend als Methylester (-COOCH<sub>3</sub>) abgesättigt. Bei den Azidoprolinen wurde zusätzlich die funktionelle Gruppe des Carbonsäurerestes variiert, um den Einfluss der Estergruppe abschätzen zu können. Als weitere Absättigungen wurden -COOH und -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> gewählt, wobei mit den CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-abgesättigten Systeme näherungsweise die Situation in peptidischen Systemen erfasst wird.

Die Startstrukturen dieser Moleküle wurden mit Hilfe des Programmpaketes Spartan [142] erstellt. Je Konfiguration wurden vier Konformere generiert, wobei

zwischen *trans*- und *cis*-Stellung des Acetylrestes (Ac) sowie zwischen  $\gamma$ -*endo*- und  $\gamma$ -*exo*-cyclischer Prolinringkonformation<sup>2</sup> unterschieden wurde (vgl. Abb. 4.2.1).

Für sämtliche Isomere wurde eine systematische Konformerensuche mit dem Kraftfeld MMFF durchgeführt. Die erhaltenen Konformere wurden anschließend auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau optimiert, wobei ein strenges Integrationsgrid von 110/590 Punkten gewählt wurde, da sich im Laufe der Untersuchungen herausgestellt hatte, dass das Standardgrid des verwendeten Programmpaketes [141] im vorliegenden Fall nicht ausreichend ist. Zusätzlich wurden für die B3LYP-optimierten Strukturen Einzelpunktrechnungen auf RI-MP2/TZVP-Niveau durchgeführt. Für die auf RI-MP2/TZVP-Niveau energetisch stabilsten Verbindungen wurden Schwingungsfrequenzen auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau berechnet, um abzusichern, dass die gefundenen Strukturen ein Minimum darstellen.

## 4.2.2 Ergebnisse und Diskussion

Für die Besprechung der Ergebnisse ist es sinnvoll, sich den Zusammenhang zwischen Konfiguration am  $C\gamma$  und der Ringkonformation zu vergegenwärtigen: Der Prolinring kann, wie in Abb. 4.2.1 dargestellt ist, in *endo*- oder *exo*-Konformation vorliegen. Liegt eine *endo*-Konformation vor, so nimmt ein Substituent am  $C\gamma$  bei (*R*)-Konfiguration die pseudo-äquatoriale Lage ein und bei (*S*)-Konfiguration die pseudo-axiale Lage. Somit befinden sich im (*R*)-Konfigurationsisomer der Substituent am  $C\gamma$  und die Acetylgruppe in *anti*-Stellung, wohingegen beim (*S*)-Konfigurationsisomer eine *gauche*-Stellung vorliegt. Entsprechend nimmt bei *exo*-Konformation ein Substituent am  $C\gamma$  bei (*R*)-Konfiguration die pseudo-axiale Lage und bei (*S*)-Konfiguration die pseudo-äquatoriale Lage ein. Demzufolge ergibt sich eine *gauche*-Stellung bei (*R*)-Konfiguration und eine *anti*-Stellung bei (*S*)-Konfiguration.

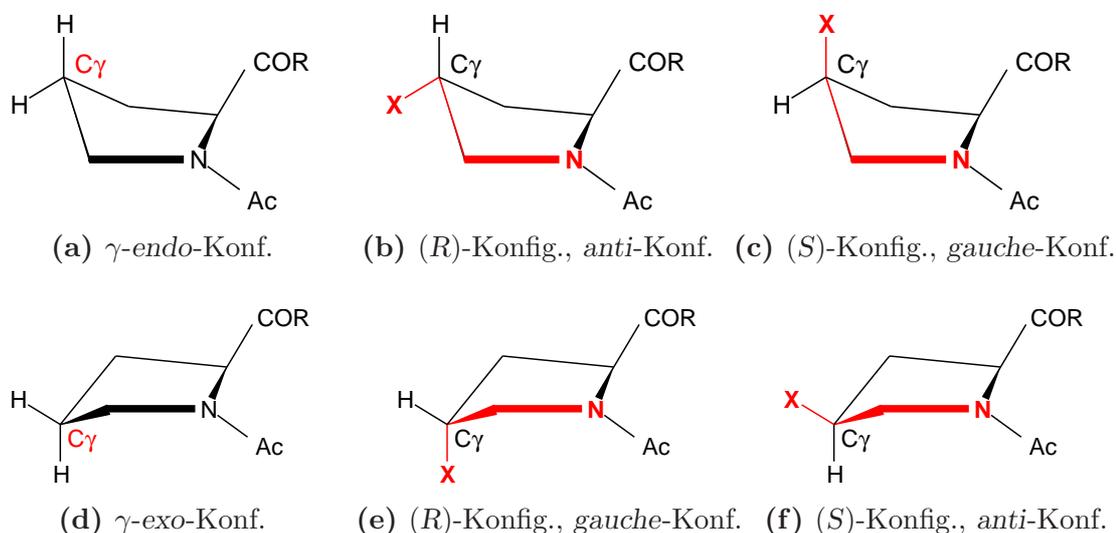
Für jedes dieser Isomere ist ein weiterer konformationeller Freiheitsgrad von Belang und betrifft die Stellung des Acetylrestes, dessen Methylgruppe in *cis*- oder *trans*-Position zum  $C\alpha$  des Prolinringes vorliegen kann.

Im Folgenden werden zunächst allgemein die Energieunterschiede zwischen *anti*- und *gauche*-Isomeren betrachtet, bevor die Verbindungen im Einzelnen diskutiert werden.

---

<sup>2</sup>Anmerkung: Aufgrund der Flexibilität fünfgliedriger Ringe ist die  $\gamma$ -*endo*-Konformation sehr ähnlich zu Konformationen wie  $\beta$ -*exo*-,  $\delta$ -*exo*- oder der *twist*-Konformation. Da eine genaue Unterscheidung zwischen diesen Konformationen für die Diskussion unerheblich ist, wird im Folgenden die Konformation der entsprechenden Ringe lediglich mit *endo* bezeichnet. Desgleichen ist die  $\gamma$ -*exo*-Stellung ähnlich zu Konformationen wie  $\beta$ -*endo*-,  $\delta$ -*endo*- oder der *twist*-Konformation, wobei nachfolgend die Bezeichnung *exo* für entsprechende Ringsysteme verwendet wird.

**Abbildung 4.2.1:** Mögliche Isomere azidosubstituierter Proline im Vergleich zum jeweils zugrunde liegenden unsubstituierten Ringsystem.



### Energieunterschied *anti/gauche*-Konformation

Die Energieunterschiede  $\Delta E_{anti-gauche}$  wurden jeweils für *trans*- und *cis*-Isomere auf RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau berechnet. In Tab. 4.2.1 sind die entsprechenden Energiedifferenzen aufgeführt. Bei sämtlichen Esterderivaten (Ac-Azp-OCH<sub>3</sub>, Ac-Flp-OCH<sub>3</sub> und Ac-Hyp-OCH<sub>3</sub>) sowie beim Säurederivat (Ac-Azp-OH) wird stets eine Begünstigung der jeweiligen *gauche*-Konformere erhalten. Abgesehen von *trans*-Ac-(4*S*)-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> findet man auch für die übrigen Dimethylamidderivate (Ac-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ebenfalls eine Bevorzugung der *gauche*-Konformation. Somit zeigen die quantenchemischen Berechnungen, dass der *gauche*-Effekt, der durch Azido-, Fluor- oder Hydroxygruppen hervorgerufen wird, grundsätzlich auch die Konformation von Systemen bestimmen kann, in denen weitere Einflüsse, wie etwa Ringsspannung, Relevanz besitzen.

### Ac-Azp-OCH<sub>3</sub>/ Ac-Flp-OCH<sub>3</sub>

Die Verbindungen Ac-Azp-OCH<sub>3</sub> und Ac-Flp-OCH<sub>3</sub> zeigen ein ähnliches Verhalten und werden daher zusammen besprochen. In beiden Esterverbindungen wird die Konformation durch den *gauche*-Effekt beeinflusst: Je nach Konfiguration am C $\gamma$  und Stellung der Acetylgruppe (*cis* oder *trans*) werden die jeweiligen *gauche*-Isomere um 2.9 bis 13.6 kJ/mol (Ac-Azp-OCH<sub>3</sub>) bzw. um 1.7 bis 12.9 kJ/mol (Ac-Flp-OCH<sub>3</sub>) energetisch bevorzugt. Somit werden wie bei den Ethanderivaten vergleichbare Effekte durch den Azido- und den Fluorsubstituenten hervorgerufen. Für die Fluorderi-

**Tabelle 4.2.1:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$ <sup>[a]</sup> und  $\Delta E_{trans-cis} = E_{trans} - E_{cis}$ <sup>[b]</sup> in kJ/mol auf RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau zwischen jeweils energetisch günstigsten Konformeren (*4R*)/(*4S*)-substituierter Prolinderivate.

Molekül	Konfig.	$\Delta E_{anti-gauche}$		$\Delta E_{trans-cis}$
		<i>trans</i> -Konf.	<i>cis</i> -Konf.	<i>gauche</i> -Konf.
Ac-Azp-OCH <sub>3</sub>	( <i>4R</i> )	3.0	6.3	-6.7
	( <i>4S</i> )	2.9	13.6	1.1
Ac-Flp-OCH <sub>3</sub>	( <i>4R</i> )	1.7	6.5	-6.4
	( <i>4S</i> )	3.1	12.9	0.2
Ac-Hyp-OCH <sub>3</sub>	( <i>4R</i> )	3.5	5.0	-6.6
	( <i>4S</i> )	20.0	14.1	-15.5
Ac-Azp-OH	( <i>4R</i> )	3.3	5.9	-11.1
	( <i>4S</i> )	13.0	11.7	-10.8
Ac-Azp-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	( <i>4R</i> )	4.4	5.8	-11.0
	( <i>4S</i> )	-4.8	6.5	-6.6 <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass die *gauche*-Konformation energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

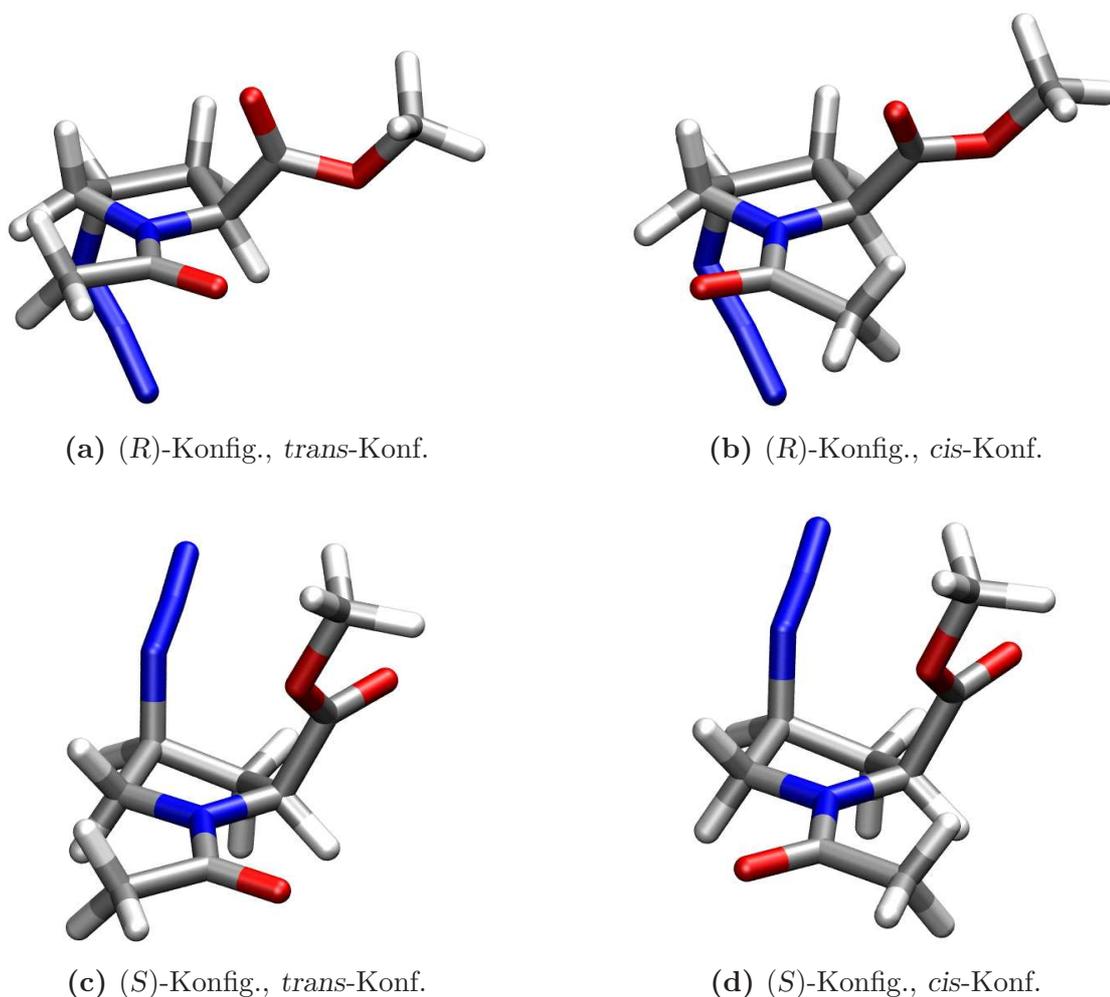
<sup>[b]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass die *trans*-Konformation energetisch begünstigt ist, und umgekehrt.

<sup>[c]</sup>  $\Delta E_{trans-cis}$  zwischen *trans*-Konformer in *anti*-Stellung, da energetisch günstiger als energieärmstes *gauche*-Isomer, und *cis*-Konformer in energetisch bevorzugter *gauche*-Stellung.

vate sind in der Literatur ähnliche Resultate dokumentiert [155,156]. Die energetisch günstigsten Azidoprolinderivate sind in Abb. 4.2.2 und die energetisch günstigsten Fluoroprolinderivate in Abb. 4.2.3 gezeigt. Bei den Azidoprolinen deckt sich die gefundene Präferenz für die *gauche*-Isomere mit spektroskopischen Befunden [168], wonach der Substituent am C $\gamma$ -Atom die pseudo-axiale Stellung einnimmt, was einer *gauche*-Konformation entspricht.

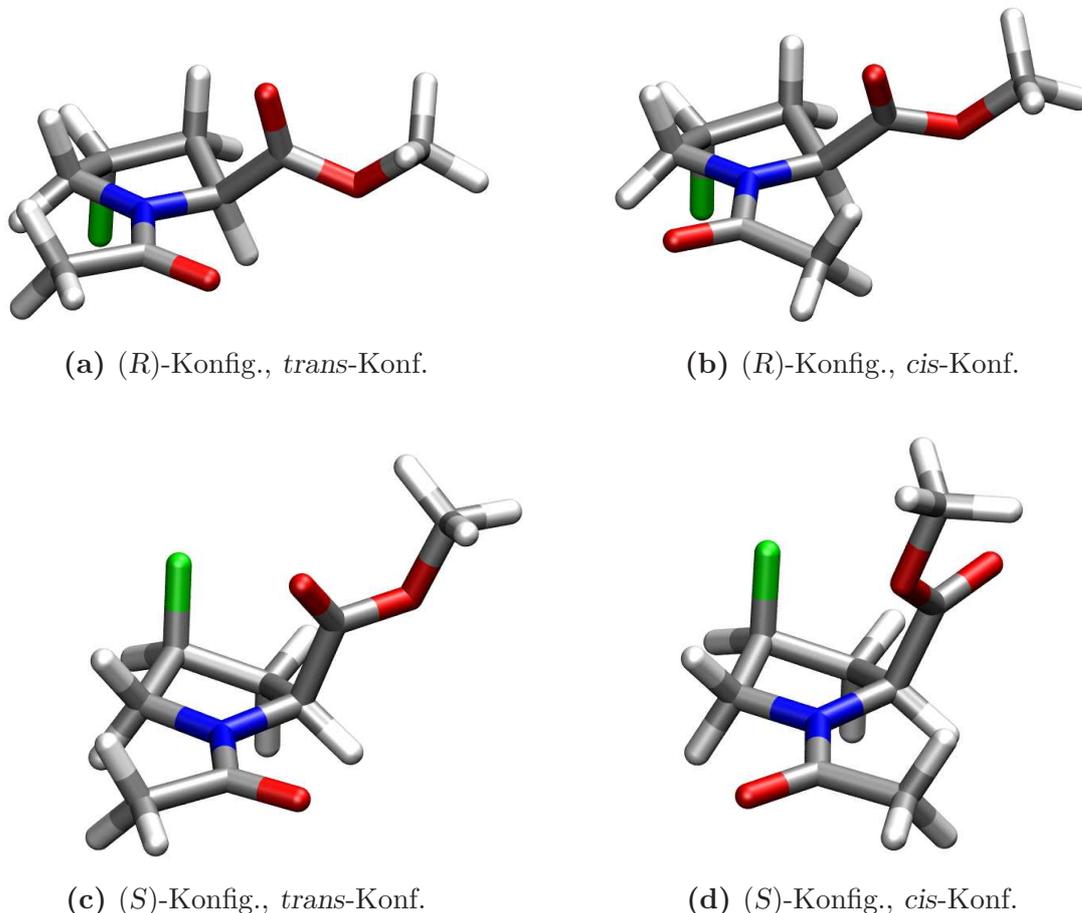
Zwischen den jeweils energetisch günstigsten Isomeren, also den *gauche*-Konformeren, wurden die Energieunterschiede  $\Delta E_{trans-cis}$  berechnet. Die relativen Energien  $\Delta E_{trans-cis}$  sind ebenfalls in Tab. 4.2.1 zu finden. Bei den Verbindungen Ac-Azp-OCH<sub>3</sub> und Ac-Flp-OCH<sub>3</sub> findet man für die Isomere in (*R*)-Konfiguration eine energetische Begünstigung der *trans*-Stellung, wohingegen sich bei (*S*)-Konfiguration am C $\gamma$  keine deutliche Präferenz für ein Isomer ergibt. Die Ergebnisse entsprechen damit den experimentell ermittelten *cis/trans*-Verhältnissen [168,155].

**Abbildung 4.2.2:** Strukturen der auf RI-MP2/SVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau energetisch günstigsten Azidoprolinisomere Ac-(4*R*)-Azp-OCH<sub>3</sub> bzw. Ac-(4*S*)-Azp-OCH<sub>3</sub>.



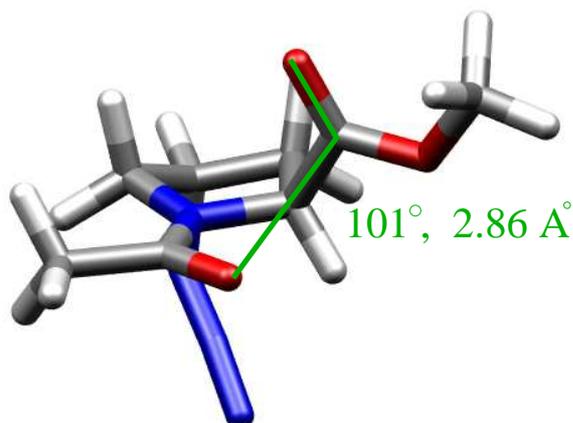
Um nun die unterschiedlichen Stabilitäten zu erklären, ist eine Betrachtung der Strukturen zweckdienlich. Beim (*R*)-Konfigurationsisomer beträgt der Winkel zwischen dem Sauerstoff der Acetylgruppe und der Carbonylgruppe des Methylesters 101° (siehe Abb. 4.2.4). Dies entspricht dem typischen Winkel beim Angriff eines Nucleophils auf eine elektrophile Carbonylgruppe (Bürgi-Dunitz-Anordnung) [169,170]. Der Abstand zwischen Acetyl-Sauerstoff und elektrophilem Carbonyl-Kohlenstoff beträgt 2.86 Å. Winkel und Abstand gestatten somit eine stabilisierende intramolekulare Wechselwirkung, die üblicherweise als  $n-\pi^*$ -Wechselwirkung bezeichnet wird [155,171]. Experimentell konnte für Ac-(4*R*)-Azp-OCH<sub>3</sub> eine Kristallstruktur erhalten werden. Bei der Analyse dieser Struktur findet man einen Bürgi-Dunitz-

**Abbildung 4.2.3:** Strukturen der auf RI-MP2/SVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau energetisch günstigsten Fluorprolinisomere Ac-(4*R*)-Flp-OCH<sub>3</sub> bzw. Ac-(4*S*)-Flp-OCH<sub>3</sub>.



Winkel von 98° und einen Abstand von 2.85 Å von Nukleophil und Elektrophil. Die Kristallstruktur und die berechnete Struktur stimmen somit sehr gut überein. Einzig in der Ausrichtung der Azidogruppe unterscheiden sich experimentell ermittelte und berechnete Struktur. Diese Diskrepanz könnte jedoch durch Packungseffekte bedingt sein. Beim (*S*)-Konfigurationsisomer ist im energieärmsten *trans*-Isomer zwischen Acetyl- und Estergruppe eine solche stabilisierende Wechselwirkung nicht möglich, da Winkel (142°) und Abstand (3.7 Å) nicht im typischen Bereich für eine Bürgi-Dunitz-Anordnung sind. Die übrigen (*S*)-Konfigurationsisomere, die mit Hilfe der Konformerensuche ermittelt wurden, sind um 2 kJ/mol ungünstiger als das auf RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau energieärmste Konformer. In diesen Isomeren liegen die entsprechenden Winkel zwischen den besagten Gruppen bei 135° bzw. 87° und damit auch außerhalb des für Bürgi-Dunitz-Anordnungen typischen

**Abbildung 4.2.4:** Bürgi-Dunitz-Anordnung in *trans*-Ac-(4*R*)-Azp-OCH<sub>3</sub> bei B3LYP/6-31G\*\*-optimierter Struktur.



Bereichs. Vermutlich ist bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren von Bedeutung, dass der Azidosubstituent und die Estergruppe auf derselben Seite der Ringfläche sind. Wahrscheinlich ist deswegen eine möglichst günstige Anordnung dieser beiden Gruppen zueinander entscheidender als die Möglichkeit eine Bürgi-Dunitz-Anordnung zwischen Acetyl- und Estergruppe auszubilden. Dieser Aspekt wurde allerdings im Rahmen der Arbeit nicht weiter verfolgt.

Für die entsprechenden Fluorverbindung wurden grundsätzlich ähnlich Ergebnisse erhalten wie die azidosubstituierten Systeme. Die Resultate stimmen mit den in der Literatur beschriebenen theoretischen und experimentellen Daten [154, 156, 155, 172] überein und etablieren damit gleichzeitig die gewählte Vorgehensweise.

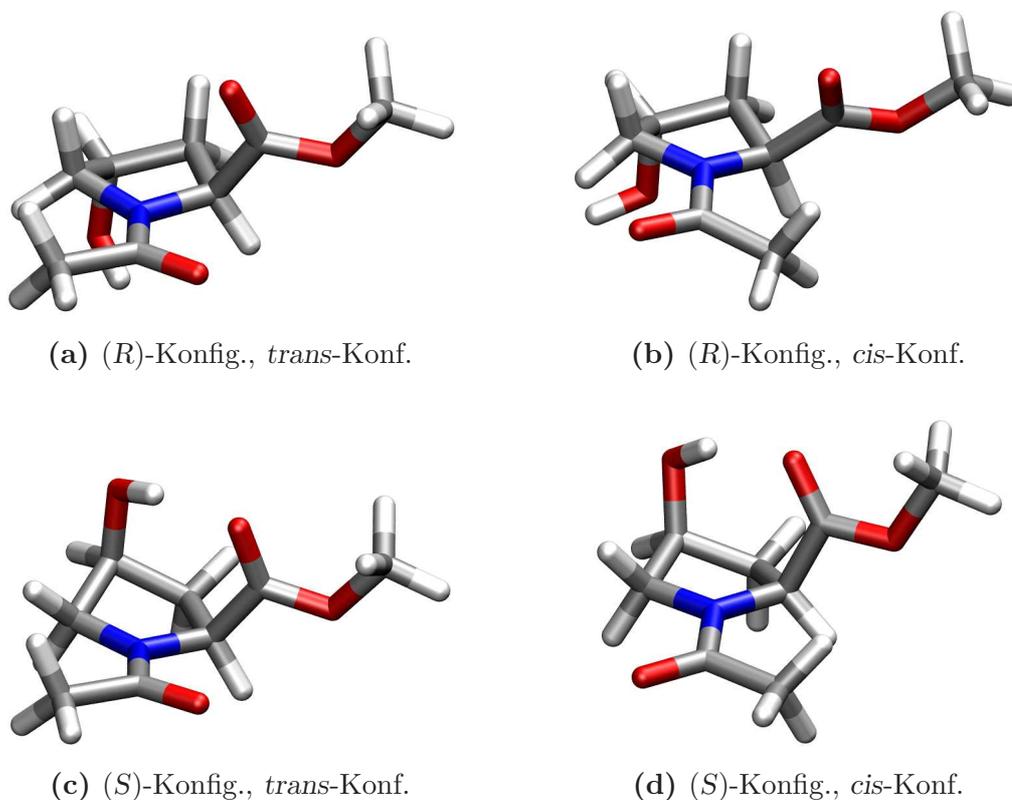
Insgesamt belegen die quantenchemischen Untersuchungen zu den azido- und fluorsubstituierten Prolinesterderivaten, dass deren Konformation durch den *gauche*-Effekt gesteuert wird. Überdies wurden bei den optimierten Strukturen der (*R*)-konfigurierten *trans*-Isomeren eine Bürgi-Dunitz-Anordnung von Acetyl- und Estergruppe festgestellt, die eine stabilisierende  $n-\pi^*$ -Wechselwirkung zulässt. Da bei *cis*-Stellung der Acetylrest von der Estergruppe abgewendet ist, ist eine entsprechende Wechselwirkung in den *cis*-Isomeren von Natur aus nicht möglich. In dem auf RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau energieärmsten *trans*-Konformeren mit (*S*)-Konfiguration ist eine äquivalente Bürgi-Dunitz-Anordnung nicht gegeben, so dass in dieser Hinsicht gegenüber dem *cis*-Isomer keine zusätzliche Stabilisierung vorhanden ist. Damit bieten die quantenchemischen Untersuchungen eine Erklärung für die experimentell gefundenen *cis/trans*-Verhältnisse. Die Berechnungen zu den Azidoprolinen sind darüber hinaus in guter Übereinstimmung mit experimentellen Befunden [168, 173].

### Ac-Hyp-OCH<sub>3</sub>

Wie die relativen Energien in Tab. 4.2.1 zeigen, wird auch die Konformation der Hydroxyprolinester wesentlich durch den *gauche*-Effekt beeinflusst. Die *gauche*-Isomere sind dadurch um bis zu 20.0 kJ/mol energetisch bevorzugt. Bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren wird ein nahezu gleiches Verhalten wie bei den analogen Azidoverbindungen beobachtet, wohingegen bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren signifikante Unterschiede auftreten: Die Energiedifferenz zwischen *anti*- und *gauche*-Konformer von *trans*-Ac-(4*S*)-Hyp-OCH<sub>3</sub> ist deutlich größer als bei der analogen Azido- und Fluorverbindung. Zudem ist der energetische Unterschied zwischen *cis*- und *trans*-Konformer sehr viel ausgeprägter, wobei das *trans*-Isomer um 15.5 kJ/mol bevorzugt ist.

Um diesen Unterschied zum Verhalten der azido- und fluorsubstituierten Esterverbindungen zu erklären, hilft eine Betrachtung der Strukturen weiter, die in Abb. 4.2.5 dargestellt sind. Bei (*S*)-Konfiguration liegen Hydroxylgruppe und Car-

**Abbildung 4.2.5:** Strukturen der auf RI-MP2/SVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau energetisch günstigsten Hydroxyprolinisomere Ac-(4*R*)-Hyp-OCH<sub>3</sub> bzw. Ac-(4*S*)-Hyp-OCH<sub>3</sub>.



bonsäureester bezogen auf den Prolinring auf derselben Seite. Da bei der energetisch bevorzugten *gauche*-Stellung der Prolinring eine *endo*-Konformation einnimmt, kommen sich Hydroxylgruppe und Estergruppe räumlich nahe und haben dadurch die Möglichkeit, eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zu ausbilden. Beim *anti*-Konformer ist dies jedoch aufgrund der *exo*-Stellung des Prolinrings nicht möglich. Somit lässt sich der vergleichsweise große Energieunterschied zwischen den *anti*- und *gauche*-Isomeren bei (*S*)-Konfiguration erklären.

Im Gegensatz zu den Verbindungen *trans*-Ac-(*4S*)-Azp-OCH<sub>3</sub> und *trans*-Ac-(*4S*)-Flp-OCH<sub>3</sub> wird bei einer Analyse der entsprechenden hydroxylierten Esterbindung ersichtlich, dass die sterischen Verhältnisse zwischen Acetyl- und Estergruppe den Anforderungen einer Bürgi-Dunitz-Anordnung genügen und damit stabilisierende n- $\pi^*$ -Wechselwirkung stattfinden können. Damit lässt sich die verhältnismäßig deutliche Präferenz für das *trans*-Isomer erklären, die bei Ac-Azp-OCH<sub>3</sub> und Ac-Flp-OCH<sub>3</sub> nicht beobachtet wird. Anzumerken ist, dass die Untersuchungen für die Gasphase durchgeführt wurden: Solvatationseffekte könnten der Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung entgegenwirken und dadurch eine Änderung in den relativen Energien bewirken.

Die Untersuchungen haben also gezeigt, dass auch bei hydroxylierten Prolinestern der *gauche*-Effekt ausschlaggebend für die Konformation ist, wobei bei *endo*-Konformation des Prolinringes und (*S*)-Konfiguration am C $\gamma$ -Atom zusätzlich intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen entscheidend sind.

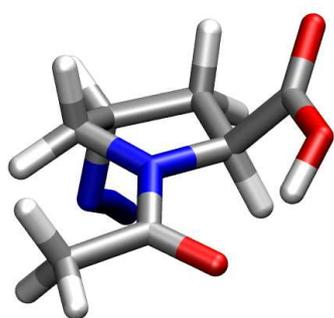
### Variation des Carbonsäurerests

Wie bereits erläutert, ist es wahrscheinlich, dass bei entsprechenden sterischen Verhältnissen stabilisierende n- $\pi^*$ -Wechselwirkungen auftreten. Diesbezüglich wurden daher weitere Untersuchungen durchgeführt. Die n- $\pi^*$ -Wechselwirkung hängt mit der Elektrophilie des angegriffenen Carbonyl-Kohlenstoffes im Carbonsäurerest zusammen. Eine solche Interaktion wird um so stärker sein, je elektrophiler der Kohlenstoff ist, d. h. je mehr Elektronen abgezogen werden. Aus diesem Grund wurde der Carbonsäurerest so variiert, dass Einflüsse auf die Elektrophilie zu erwarten sind. Hierzu wurden azidosubstituierte Modellsysteme untersucht, die anstelle einer Estergruppe mit -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und -COOH abgesättigt wurden. Die elektronenziehenden Eigenschaften der verschiedenen Carbonsäurereste nehmen in der Reihenfolge OCH<sub>3</sub> > OH > N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ab. Es ist daher zu erwarten, dass in derselben Reihenfolge stabilisierende Wechselwirkungen abnehmen, so dass der Energieunterschied zwischen *trans*- und *cis*-Konformation der (*R*)-Isomere geringer werden sollte. Da das *trans*-Isomer mit (*S*)-Konfiguration im Vergleich zum entsprechenden *cis*-Isomer keine strukturellen Besonderheiten aufweist, ist hier auch kein Einfluss auf die relative

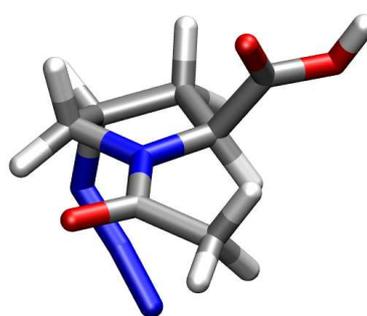
Stabilität durch Variation des Carbonsäurederivates zu erwarten.

**Ac-Azp-OH** Für Ac-Azp-OH wurde wie für die entsprechenden Esterverbindungen stets eine energetische Begünstigung der *gauche*-Konformation erhalten. Damit sind die berechneten Energieunterschiede in Einklang mit der experimentell gefundenen pseudo-axialen Stellung des Azidosubstituenten [168]. Die auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau optimierten energieärmsten Isomere sind in Abb. 4.2.6 gezeigt. Wie

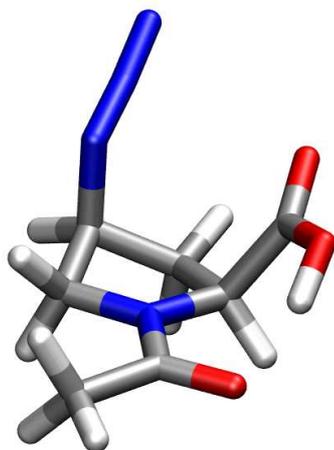
**Abbildung 4.2.6:** Strukturen der auf RI-MP2/SVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau energetisch günstigsten Azidoprolinisisomere Ac-(*4R*)-Azp-OH bzw. Ac-(*4S*)-Azp-OH.



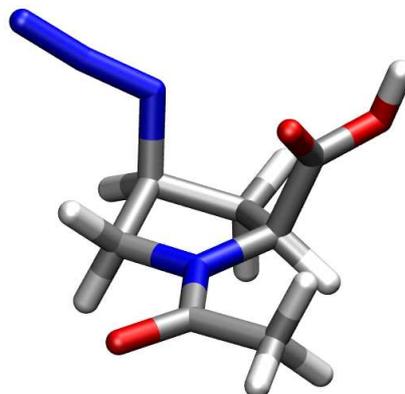
(a) (*R*)-Konfig., *trans*-Konf.



(b) (*R*)-Konfig., *cis*-Konf.



(c) (*S*)-Konfig., *trans*-Konf.



(d) (*S*)-Konfig., *cis*-Konf.

in Abb. 4.2.6 erkennbar ist, liegt in den *gauche*-Isomeren mit *trans*-Stellung der Acetylgruppe eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Carbonylgruppe des Acetylrestes und der Hydroxylgruppe der Säurefunktion vor. Diese Wasserstoffbrückenbindung ist vermutlich der Grund, weshalb bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren im Vergleich zum azidosubstituierten System *trans*-Ac-(*4S*)-Azp-OCH<sub>3</sub> eine größere Energiedifferenz zwischen den *anti*- und *gauche*-Konformer erhalten wird, da im ener-

gieärmsten *anti*-Isomer keine Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet ist und in der entsprechenden Esterverbindung das *gauche*-Isomer nicht durch eine Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert werden kann.

Für die Berechnung des energetischen Unterschiedes zwischen *trans*- und *cis*-Isomer werden die Energien der stabilsten *gauche*-Konformere verwendet. Wie im obigen Abschnitt erläutert tritt bei den *gauche*-Konformeren mit *trans*-Stellung der Acetylgruppe eine Wasserstoffbrücke auf. In den *cis*-Isomeren ist es hingegen aus sterischen Gründen nicht möglich, eine stabilisierende Wasserstoffbrücke auszubilden. Daher ist leicht verständlich, dass für die *trans*-Isomere eine starke Bevorzugung vorhergesagt wird (vgl. Tab. 4.2.1).

Da experimentell Lösungsmiteleinflüsse beobachtet werden, aber in den Ab-initio-Berechnungen nicht berücksichtigt werden, ist ein Vergleich der Aussagen von Theorie und Experiment in Bezug auf das *cis/trans*-Isomerenverhältnis schwierig: Zum einen hängt das experimentell ermittelte *cis/trans*-Verhältnis von der Wahl des Lösungsmittels ab [168]. Zu anderen ist es wahrscheinlich, dass aufgrund von Solvationseffekten eher intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen Carbonsäurerest und Lösungsmittelmolekülen ausgebildet werden, als dass eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zur Acetylgruppe auftritt. Untersuchungen von Lösungsmiteffekten auf Ab-initio-Niveau sind jedoch nach wie vor systematisch nur schlecht umsetzbar. Bezüglich der Stabilisierung der *trans*-Isomere gegenüber den *cis*-Isomeren bestätigen experimentelle Befunde [168] die vermuteten Tendenzen, wonach der Unterschied zwischen *trans*- und *cis*-Isomeren bei (*R*)-Konfiguration geringer wird und bei (*S*)-Stereoisomeren im Vergleich zu Ac-Azp-OCH<sub>3</sub> weitgehend unbeeinflusst ist. Die Resultate der Ab-initio-Berechnungen sagen für die Gasphase dagegen eine deutliche Begünstigung der *trans*-Isomere voraus, so dass der gemäß den elektronenziehenden Eigenschaften erwartete Trend nicht bestätigt werden kann. Die Ursache hierfür ist jedoch mit der bereits diskutierten intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung erklärbar, da diese zusätzliche Stabilisierung in der entsprechenden Esterverbindung (Ac-Azp-OCH<sub>3</sub>) gar nicht erst auftreten kann und in Lösung aufgrund von Solvationseffekten nicht zwingendermaßen ausgebildet wird.

Um dennoch einen Eindruck zu gewinnen, wie sich der Energieunterschied zwischen *cis*- und *trans*-Isomer verhält, wenn keine intramolekulare Wasserstoffbrücke vorhanden ist, wurden weitere Ab-initio-Rechnungen durchgeführt. Da die Strukturen der Esterderivate nicht durch Wasserstoffbrücken beeinflusst werden, wurden die energetisch günstigsten Konformere der azidosubstituierten Esterverbindungen als Ausgangsstrukturen für weitere Untersuchungen gewählt. In den optimierten Strukturen der Prolinesterderivate wurde die Methylgruppe im Carbonsäurerest durch H ersetzt, so dass eine Säurefunktion (-COOH) erhalten wurde. Hierbei wurden, ohne

weitere Optimierung der modifizierten Strukturen, Energien auf RI-MP2/TZVP-Niveau berechnet. Die relativen Energien sind in Tab. 4.2.2 zusammengestellt. Bei

**Tabelle 4.2.2:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{trans-cis} = E_{trans} - E_{cis}^{[a]}$  in kJ/mol azidosubstituierter Prolinderivate auf RI-MP2/TZVP-Niveau. In den auf RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau energieärmsten *gauche*-Strukturen der Esterderivate Ac-Azp-OCH<sub>3</sub> wurde die OCH<sub>3</sub>-Gruppe durch -OH, -NH<sub>2</sub>, -O<sup>-</sup>, und -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ersetzt und Einzelpunktenergien ohne weitere Strukturoptimierung berechnet.

Molekül	(4 <i>R</i> )	(4 <i>S</i> )
Ac-Azp-OCH <sub>3</sub>	-6.7 <sup>[b]</sup>	1.1 <sup>[b]</sup>
Ac-Azp-OH	-5.8	0.4
Ac-Azp-NH <sub>2</sub>	-4.6	0.8
Ac-Azp-O <sup>-</sup>	37.4	33.6
Ac-Azp-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-13.7	-93.0

<sup>[a]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass die *trans*-Isomere energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

<sup>[b]</sup> Energiedifferenz zwischen den optimierten Strukturen, die als strukturelle Grundlage für die übrigen Modellsysteme verwendet wurden.

beide Konfigurationen werden im Vergleich zu den Resultaten in Tab. 4.2.1, die für die optimierten, energieärmsten Isomere berechnet wurden, die Unterschiede zwischen *trans*- und *cis*-Isomer geringer, wobei bei (*S*)-Konfiguration nahezu kein Unterschied mehr vorhanden ist. Ähnliche Befunde werden experimentell in DMF beobachtet [168]. Der Energieunterschied zwischen *cis*- und *trans*-Isomer von Ac-Azp-OH ist bei (*R*)-Konfiguration verglichen mit der Energiedifferenz zwischen den entsprechenden Esterverbindungen geringer, während bei (*S*)-Konfiguration keine erhebliche Änderung durch die modifizierte funktionelle Gruppe resultiert. Damit können bei gegebener Struktur die erwarteten Tendenzen zur *trans*-Stabilisierung bei (*R*)-Konfiguration auch rechnerisch gestützt werden.

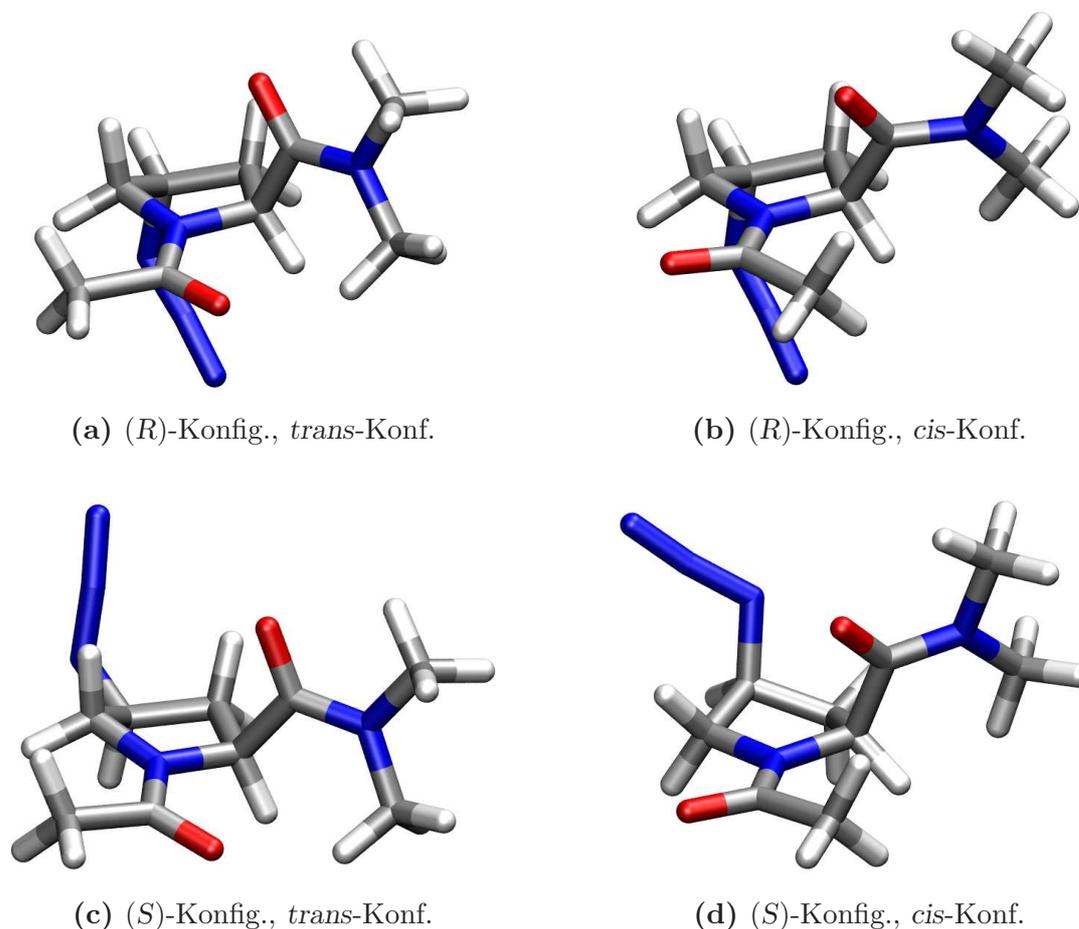
Um die bisherigen Aussagen und Ergebnisse bezüglich der n- $\pi^*$ -Wechselwirkungen in *trans*-Isomeren azidosubstituierter Prolinderivate zu untermauern, wurde anhand der deprotonierten Verbindung Ac-Azp-O<sup>-</sup> der Extremfall untersucht. Hier ist aufgrund der negativen Ladung der Carboxylatgruppe eine gänzliche Destabilisierung der *trans*-Konformation zu erwarten. Die Methylgruppe in den optimierten Strukturen der Esterderivate wurde entfernt und Einzelpunktrechnungen für die abgeänderten Strukturen durchgeführt. Die dadurch erhaltenen Energiedifferenzen (siehe

Tab. 4.2.2) zeigen mit 37.4 kJ/mol bei (*R*)-Konfiguration und 33.6 kJ/mol bei (*S*)-Konfiguration eine starke Begünstigung der *cis*-Konformere. In Einklang damit wird experimentell ebenfalls ein höherer Anteil an *cis*-Isomeren gefunden [168]. Zwar ist der experimentell beobachtete Unterschied weniger ausgeprägt, als in den Rechnungen vorhergesagt wird, da aufgrund von Lösungsmittel- bzw. Solvatationseffekten die Abstoßung zwischen angreifendem Nukleophil und negativ geladener Carboxylatgruppe verringert wird, dennoch stimmen die wesentlichen Aussagen von Theorie und Experiment überein.

**Ac-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>** Im Gegensatz zu allen anderen Prolinderivaten wird bei Absättigung mit -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> nicht immer eine Begünstigung der *gauche*-Konformation gefunden. Bei den *trans*-Konformeren von Ac-(4*S*)-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> wird eine Bevorzugung der *anti*-Konformation vorhergesagt, wobei jedoch für die anderen Isomere eine Präferenz für die *gauche*-Konformere erhalten wird. In Abb. 4.2.7 sind die optimierten Strukturen der auf RI-MP2/SVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau energieärmsten Isomere dargestellt. Das abweichende Verhalten von *trans*-Ac-(4*S*)-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> könnte eine Folge sterischen Effekte sein. Im Vergleich zu den Gruppen -COOH und -COOCH<sub>3</sub> ist der Dimethylamidrest (-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) mit den beiden Methylgruppen sterisch anspruchsvoller. Bei (*S*)-Konfiguration befinden sich sowohl der Azidorest wie auch die Dimethylamidgruppe auf derselben Ringseite. Die wechselseitige sterische Beeinflussung der Substituenten scheint in diesem Fall dem *gauche*-Effekt überlegen zu sein und die Konformation zu bestimmen. Bei *endo*-Konformation, also der Ringkonformation, bei der bei (*S*)-Konfiguration eine *gauche*-Stellung resultiert, ist bei diesen Verbindungen eine nahezu gestaffelte und damit eher ungünstige Konformation anstelle einer ekliptischen Anordnung zu beobachten. Bei *exo*-Konformation des Prolinringes hingegen deutet die Auswertung der optimierten Struktur auf eine attraktive Wechselwirkung des Carbonylsauerstoffs des Acetylrestes mit einem Wasserstoffatom aus dem Amidrest hin, da die betreffende Methylgruppe merklich zum Acetylrest hingewendet ist, wie auch in Abb. 4.2.7 ersichtlich ist. Experimentell kann für *trans*-Ac-(4*S*)-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> keine definierte Aussage bezüglich der Ringkonformation getroffen werden, da die spektroskopischen Resultate keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Ringkonformation zulassen. Wie beim Säurederivate wird auch hier eine Lösungsmittelabhängigkeit beobachtet: Messungen in D<sub>2</sub>O deuten auf eine *endo*-Konformation des Prolinrings hin, jedoch sprechen Messungen in CDCl<sub>3</sub> und DMF eher für eine *exo*-Konformation und damit einer *anti*-Stellung von Azido- und Acetylgruppe, für die bei den Berechnungen eine energetische Begünstigung ermittelt wurde.

Bei (*R*)-Konfiguration wird für die optimierten *gauche*-Isomere eine deutliche Bevorzugung für das *trans*-Konformer vorhergesagt. Die Energiedifferenz ist da-

**Abbildung 4.2.7:** Strukturen der auf RI-MP2/SVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau energetisch günstigsten Azidoprolinisomere Ac-(4*R*)-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bzw. Ac-(4*S*)-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.



bei größer als bei den entsprechenden COOCH<sub>3</sub>-abgesättigten Verbindungen. Ebenso ist bei (*S*)-Konfiguration der Unterschied zwischen energetisch stabilstem *cis*- und *trans*-Isomer ausgeprägter als bei den analogen Esterderivaten. Somit entsprechen die Resultate auch in diesem Fall nicht den aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften zu erwartenden Tendenzen bezüglich der Ausprägung der n-π\*-Wechselwirkung. Möglicherweise sind hierfür die erhöhten sterischen Ansprüche der CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe verantwortlich. Es ist anzunehmen, dass in *cis*-Isomeren voluminöse Gruppen am Carbonsäurerest tendenziell ungünstig sind, da die Methylgruppe des Acetylrestes genau in Richtung der Carbonsäuregruppe zeigt. Damit einhergehend ist sowohl bei (*R*)- als auch bei (*S*)-Konfiguration in den relaxierten *cis*-Isomeren festzustellen, dass die beiden Methylgruppen des Amidrestes soweit wie möglich vom Acetylrest weggedreht sind. Bei den *trans*-Isomeren kommt es zwar zu

keiner vollständig ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindung, allerdings weisen die relaxierten Strukturen auf die Anziehung eines Wasserstoffatoms aus der nahegelegenen Methylgruppe im Amidrest durch den Carbonylsauerstoff im Acetylrest hin. Eine Begünstigung der *trans*-Konformere erscheint daher folgerichtig. Experimentell bestimmte *cis/trans*-Verhältnisse weisen eine Lösungsmittelabhängigkeit auf, wobei aber stets ein höherer *trans*-Anteil gefunden wird.

Um die Stabilisierung der *trans*-Konformere durch die  $n-\pi^*$ -Wechselwirkung mit den Säure- und Esterderivaten vergleichen zu können, wurden auch hier Energierechnungen an modifizierten Esterstrukturen durchgeführt. Die Methoxygruppe der optimierten Esterstrukturen wurde jeweils durch  $N(CH_3)_2$  sowie durch  $NH_2$  ersetzt und Einzelpunktrechnungen wurden ohne weitere Optimierung durchgeführt. Basierend auf diesen Rechnungen wurden Energiedifferenzen zwischen *cis*- und *trans*-Isomeren bestimmt, die in Tab. 4.2.2 aufgeführt sind. Die Resultate für die mit  $CON(CH_3)_2$ -absättigten Systeme sind nur bedingt aussagekräftig: In den *cis*-Strukturen, denen die optimierten Esterstrukturen zugrunde liegen und die nach der Substitution nicht relaxiert wurden, kommen sich die Methylgruppen des Acetylrestes und der Amidfunktion räumlich sehr nahe. Aufgrund dieser ungünstigen Anordnung ist daher verständlich, dass die entsprechenden *trans*-Isomere deutlich bevorzugt sind.

Dieses Problem tritt bei  $NH_2$ -absättigten Systemen nicht auf. Die erhaltenen Energiedifferenzen liegen hier genau im erwarteten Trend und bestätigen die prognostizierten Energieunterschiede zwischen *trans*- und *cis*-Isomer.

In diesem Kontext ist auch die Betrachtung Mulliken'scher Partiaalladungen hilfreich. Basierend auf diesem konzeptionell einfachen Modell kann die Elektrophilie des Kohlenstoffs im Carbonsäurerest bei variierender Absättigung abgeschätzt werden. In Tab. 4.2.3 sind die Mulliken-Ladungen für die verschiedenen Derivate aufgelistet.

In derselben Reihenfolge wie die elektronenziehenden Eigenschaften der Substituenten abnehmen, ergibt die Analyse der Mulliken'schen Partiaalladungen eine Verringerung der positiven Partiaalladung am Kohlenstoffatom des Carbonsäurerestes.

### 4.2.3 Zusammenfassung

In Kombination von Theorie und Experiment konnte belegt werden, dass in Ac-Azp-OCH<sub>3</sub> und Ac-Flp-OCH<sub>3</sub> die Konformation von Prolinderivaten durch den *gauche*-Effekt gesteuert wird. Es wurde gezeigt, dass der Azido-*gauche*-Effekt auch in komplexeren Systemen mit dem Fluor-*gauche*-Effekt vergleichbar ist. Dies ist insbesondere aus synthetischer Sicht von Interesse, da der Azidosubstituent im Gegensatz zum Fluorsubstituent eine weitere Umsetzungen und Funktionalisierung gestattet [157].

**Tabelle 4.2.3:** Mulliken'sche Partialladungen in a. u. des Kohlenstoffs der Carbonylfunktion azidosubstituierter Prolinderivate auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau. In den auf RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau energieärmsten *gauche*-Strukturen der Esterderivate Ac-Azp-OCH<sub>3</sub> wurde die Estergruppe substituiert und Einzelpunktrechnungen auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau ohne weitere Strukturoptimierung durchgeführt.

Molekül	(4R)		(4S)	
	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>
Azp-OCH <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	0.64	0.61	0.65	0.65
Azp-OH	0.60	0.57	0.61	0.61
Azp-NH <sub>2</sub>	0.60	0.57	0.60	0.60
Azp-O <sup>-</sup>	0.53	0.50	0.54	0.54

<sup>[a]</sup> Hier liegen jeweils optimierte Strukturen zugrunde.

Ebenso wird die Konformation in Ac-Hyp-OCH<sub>3</sub> durch den *gauche*-Effekt beeinflusst, wobei hier für die konformationellen Verhältnisse zusätzlich intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen maßgeblich sind.

Neben der Bestimmung der Konformation des Prolinringes wurde der energetische Unterschied zwischen den *trans*- und *cis*-Isomeren betrachtet. Im Einklang zu experimentelle Befunden sind bei (*R*)-Konfiguration die *trans*-Isomere von Ac-Azp-OCH<sub>3</sub> und Ac-Flp-OCH<sub>3</sub> energieärmer als die korrespondierenden *cis*-Isomere, wohingegen bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren keine Präferenz für ein Isomer gefunden wurde. Zur Erklärung des unterschiedlichen Verhaltens von (*R*)- und (*S*)-Konfigurationsisomeren wurden die berechneten Strukturen analysiert: Bei (*R*)-Konfiguration wird in den *trans*-Isomeren die Ausbildung einer Bürgi-Dunitz-Anordnung zwischen dem Carbonylsauerstoff der Acetylgruppe der Carbonylgruppe der Esterfunktion beobachtet, wodurch die Möglichkeit einer stabilisierenden n- $\pi^*$ -Wechselwirkung besteht. Mit Hilfe der quantenchemisch Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass in der energetisch günstigsten Struktur des entsprechenden (*S*)-Konfigurationsisomers dagegen keine äquivalente Bürgi-Dunitz-Anordnung ausgebildet wird und das *trans*-Isomer keine strukturellen Vorzüge gegenüber dem *cis*-Konformer aufweist, so dass bei (*S*)-Konfiguration ein ausgeglichenes *cis/trans*-Verhältnis resultiert.

Zur Untersuchung der n- $\pi^*$ -Wechselwirkung wurde die Absättigung am Carbonsäurerest variiert und Säure- sowie Dimethylamidderivate betrachtet. Es konnte

gezeigt werden, dass bei gegebenem Grundgerüst die energetische Begünstigung des *trans*-Konformers in derselben Reihenfolge geringer wird, wie die elektronenziehenden Eigenschaften der Substituenten abnehmen.

Experimentell beobachtete Unterschiede in den Cyclisierungstendenzen peptidischer Rezeptorsysteme können damit schlüssig erklärt werden. Von grundsätzlicher Bedeutung ist dabei die Erkenntnis, dass der Azido-*gauche*-Effekt als strukturbestimmendes Element eingesetzt werden kann.



---

## Kapitel 5

# Quantenchemische Untersuchungen zu Oligoprolinen

Prolin bzw. Prolinderivate, für die im vorangegangenen Kapitel die Bedeutung des *gauche*-Effekts [145, 146] diskutiert wurde, sind weitverbreitet in der Natur. In vielen physiologischen Abläufen, etwa im Rahmen von Proteinfaltungsmechanismen, kommt ihnen sogar häufig eine entscheidende Bedeutung zu [84, 75, 76, 77, 78, 83, 79, 80, 81, 82, 85]. Nicht nur einzelne Proline sind dabei an wichtigen biochemischen Prozessen beteiligt, sondern auch Polyproline bzw. prolinreiche Sequenzen spielen in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle. So sind Polyproline in zahlreichen Protein-Protein-Wechselwirkungen, wie etwa bei der Signaltransduktion oder Immunabwehr [91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 105, 106, 104] involviert. Die Entwicklung von Peptidmimetika für einen gezielten Eingriff von außen in solche Prozesse stellt aufgrund der komplexen Zusammenhänge bei molekularen Wechselwirkungen ein schwieriges Unterfangen dar. Zahlreiche Beispiele belegen, dass Funktion, Aktivität und Selektivität oft von der Konformation der beteiligten Spezies abhängen [84, 77, 83, 85]. Eine detaillierte Kenntnis der Struktur ist somit unverzichtbar, um die biologische Funktion imitieren und beeinflussen zu können, indem durch gezielte Eingriffe beispielsweise eine Erhöhung der Aktivität herbeigeführt wird, die metabolischen Stabilität verbessert wird oder auch bestimmte Abläufe blockiert werden.

Der erste Teil dieses Kapitels befasst sich mit Strukturuntersuchungen unsubstituierter Oligoprolinverbindungen. Die Eigenschaften und das Verhalten der Oligoproline werden hierbei systematisch für verschiedene Kettenlängen diskutiert. Da weder aus Röntgenstruktur- noch aus NMR-Untersuchungen geeignete Ausgangsstrukturen für quantenchemischen Studien zur Verfügung standen, mussten zuerst zuverlässige Strukturen für die Oligoprolinverbindungen ermittelt werden. Die Charakterisierung und Bewertung der quantenchemisch berechneten Strukturen erfolgt durch den Vergleich der kennzeichnenden strukturellen Parameter sowie der chemi-

schen Verschiebungen mit Literaturdaten. Darauf aufbauend beschäftigen sich weiterführende Untersuchungen mit dem Einfluss geladener terminaler Gruppen auf die Konformation bzw. die Stabilität der Polyprolinhelix und der Erklärung der damit verbundenen Effekte.

Wie bei den Monomerstudien im vorigen Kapitel gezeigt wurde, kann bei Abwesenheit stärkerer Effekte, wie ionischer Wechselwirkungen oder Ähnlichem, der *gauche*-Effekt die Konformation kleiner Moleküle steuern. In der vorliegenden Arbeit wurde dabei erstmals der Einfluss von Azidosubstituenten auf die Konformation organischer Verbindungen in Zusammenhang mit dem *gauche*-Effekt, dessen Existenz in fluorierten Verbindungen bereits seit längerem bekannt ist, untersucht und das Vorhandensein eines Azido-*gauche*-Effektes belegt. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass azidosubstituierte Systeme aus synthetischer Sicht überaus vielversprechend sind, da anders als bei fluorierten Verbindungen vielfältige Möglichkeiten zur weiteren Umsetzung und Anwendung bestehen [157].

Der zweite Teil dieses Kapitels setzt sich mit der Frage auseinander, inwiefern der Azido-*gauche*-Effekt in der Lage ist, die Konformation oligomerer Prolinverbindungen zu lenken. Zusätzlich zum Substituenteneinfluss auf die Konformation wird dabei der Einfluss auf die Helixstabilität betrachtet. Die Grundlage für derartige Untersuchungen bildet die Evaluierung der energieärmsten isomeren Strukturen, was bei diesen sterisch flexiblen Systemen eine große Herausforderung darstellt. Abschließend werden die Ergebnisse zu den Azidooligoprolinen mit Untersuchungen fluorierter Oligoproline verglichen. Die geringeren sterischen Anforderungen der Fluorsubstituenten werden ausgenutzt, um einzelne Aspekte der stereoelektronischen Effekte systematisch zu betrachten.

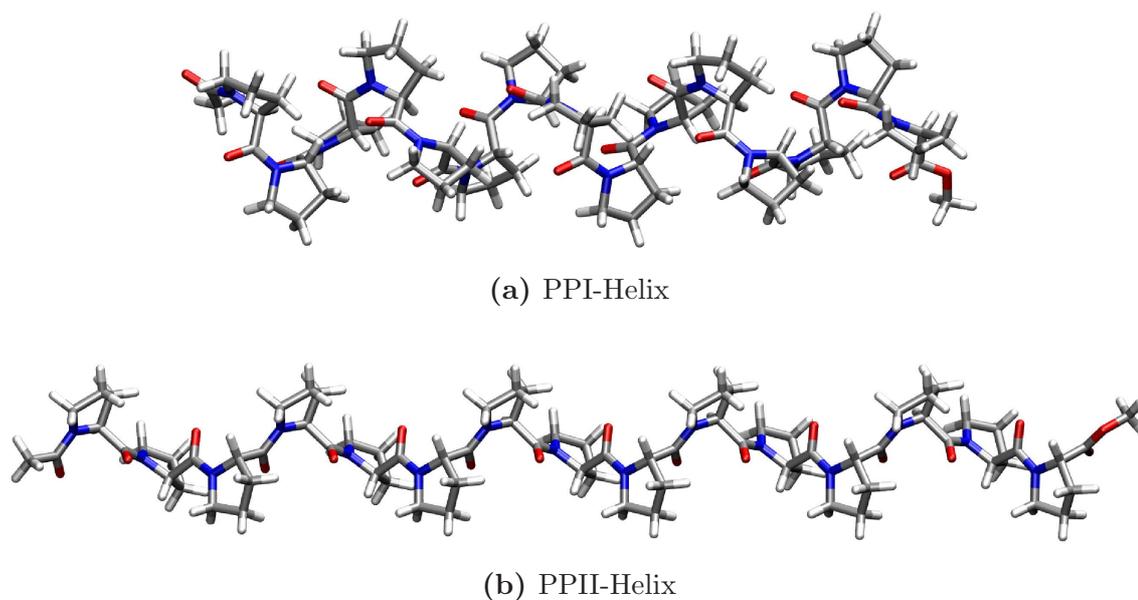
## 5.1 Unsubstituierte Oligoproline

Der zentrale Aspekt der Untersuchungen an unsubstituierten Oligoprolinen bestand darin aufzuklären, welchen Einfluss geladene Endgruppen auf die Helixstabilität besitzen. Für diesen Zweck werden Energieunterschiede zwischen den beiden etablierten Polyprolinkonformationen (PPI und PPII) betrachtet. Hierfür wurden systematisch 6-, 9-, 12- und 15-mer Systeme untersucht. Da anderweitig keine geeigneten Ausgangsstrukturen verfügbar waren, mussten zunächst entsprechende Grundgerüste auf rein rechnergestütztem Weg ermittelt werden, um darauf aufbauend weitere Untersuchungen durchführen zu können. Im Folgenden wird daher zuerst beschrieben, wie die Strukturen der Oligoproline erstellt wurden. Im Anschluss daran wird die Qualität dieser Strukturen anhand struktureller Parameter, energetischer Betrachtungen und chemischer Verschiebungen bewertet.

### 5.1.1 Strukturuntersuchungen von Oligoprolinen

Polyproline existieren in zwei helikalen Konformationen [100, 101, 102]: Die sogenannte PPI-Konformation ist durch *cisoid*e Peptidbindungen und eine Ganghöhe von 5.6 Å gekennzeichnet, wobei die Carbonylgruppen annähernd parallel zur Molekülachse ausgerichtet sind [100, 102, 174, 175, 176]. Für die PPII-Konformation, die in der Natur weit verbreitet ist, sind *transoid*e Peptidbindungen charakteristisch und die Carbonylgruppen stehen hier senkrecht zur Molekülachse. Im Vergleich zur PPI-Helix ist die PPII-Helix weniger kompakt und weist eine Ganghöhe von 9.3 Å auf [101, 177, 102, 174, 175, 176]. Die Strukturen der beiden Helices sind in Abb. 5.1.1 gegenübergestellt. Anders als bei  $\alpha$ -helikalen oder  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen

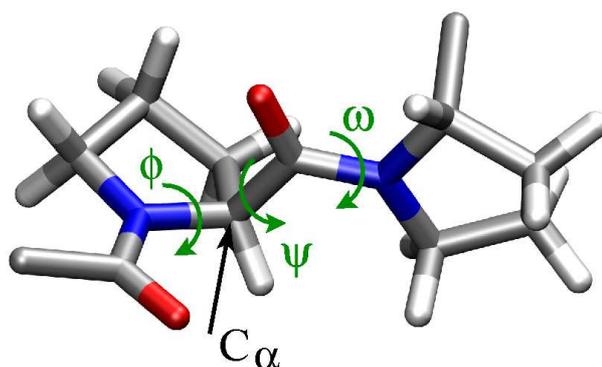
**Abbildung 5.1.1:** Vergleich der Polyprolinhelices anhand HF/6-31G\*\*-optimierter 15-mer Strukturen.



sind in den beiden Polyprolinkonformationen keine intramolekularen Wasserstoffbrücken vorhanden. Welche Konformation in Lösung vorliegt, hängt von der Wahl des Lösungsmittels ab: Da in der PPI-helikalen Struktur die Carbonylgruppen partiell vom Lösungsmittel abgeschirmt sind und an der Moleküloberfläche vorwiegend hydrophobe Pyrrolidinringe anzutreffen sind, bevorzugt die PPI-Helix unpolare, leicht hydrophobe Lösungsmittel wie beispielsweise Propanol [102, 103, 176]. Hingegen nehmen die Carbonylgruppen in der PPII-Helix eine exponierte Stellung ein, so dass PPII-helikale Strukturen vor allem in polaren Lösungsmitteln wie Wasser zu beobachten sind [102, 176]. In der Literatur sind variierende Angaben für die idealen

charakteristischen Torsionswinkel  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  des Peptidrückgrates (vgl. Abb. 5.1.2) zu finden [102, 174, 175, 176, 178, 103]. In Ref. [102, 174, 175, 176] werden die Winkel

**Abbildung 5.1.2:** Die für ein Peptidrückgrat charakteristischen Torsionwinkel  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  am Beispiel eines Ausschnittes aus der PPII-Helix.



- für die PPI-Helix mit  $\phi = -75^\circ$ ,  $\psi = 160^\circ$  und  $\omega = 0^\circ$
- und für die PPII-Helix mit  $\phi = -75^\circ$ ,  $\psi = 145^\circ$  und  $\omega = 180^\circ$

angegeben. Hiervon leicht abweichende Angaben lauten gemäß Ref. [178, 103]

- für die PPI-Helix  $\phi = -83^\circ$ ,  $\psi = 158^\circ$  und  $\omega = 0^\circ$
- und für die PPII-Helix  $\phi = -78^\circ$ ,  $\psi = 149^\circ$  und  $\omega = 180^\circ$ .

### Erzeugung der Oligomerstrukturen

Entsprechend den in Ref. [102, 174, 175, 176] angegebenen Torsionswinkeln wurden Strukturen von 15-mer Oligoprolinen in PPI- und PPII-Konformation mit dem Programm Maestro [179] generiert. Hierbei ist allerdings ein weiterer, für die quantenchemischen Untersuchungen entscheidender konformationeller Freiheitsgrad, nämlich die Ringkonformation der Prolinereinheiten, zu beachten, da die Prolinringe entweder in  $\gamma$ -endo-Konformation oder in  $\gamma$ -exo-Konformation<sup>1</sup> vorliegen können. Prinzipiell sind natürlich etliche isomere Strukturen, die sich in der Abfolge *endo*- und *exo*-cyclischer Einheiten unterscheiden, denkbar. Literaturdaten [180, 181] deuten an,

<sup>1</sup>Anmerkung: Aufgrund der Flexibilität fünfgliedriger Ringe ist die  $\gamma$ -endo-Konformation sehr ähnlich zu Konformationen wie  $\beta$ -exo-,  $\delta$ -exo- oder der *twist*-Konformation. Da eine genaue Unterscheidung zwischen diesen Konformationen für die Diskussion unerheblich ist, wird im Folgenden die Konformation der entsprechenden Ringe lediglich mit *endo* bezeichnet. Desgleichen ist die  $\gamma$ -exo-Stellung ähnlich zu Konformationen wie  $\beta$ -endo-,  $\delta$ -endo- oder der *twist*-Konformation, wobei nachfolgend die Bezeichnung *exo* für entsprechende Ringsysteme verwendet wird.

dass Oligoproline, die ausschließlich aus *endo*-cyclischen Prolineinheiten aufgebaut sind, energetisch bevorzugt sind. Um diese Aussage für die in dieser Arbeit betrachteten Systeme, die sich von den bisher in der Literatur behandelten Modellen durch Oligomergröße und der Wahl der terminalen Gruppen abheben, zu validieren, reicht daher eine repräsentative Auswahl von Konformerklassen aus. Zweckdienlicherweise wurden dabei solche Konformere gewählt, die auch für die weiterführenden Untersuchungen von Substituenteneffekten (siehe Abschnitt 5.2) von Belang sind. Je Polyprolinkonformation wurden daher drei Konformere erzeugt:

- $(endo)_x$ : Alle Ringe liegen in *endo*-Konformation (vgl. Abb. 5.1.3a bzw. 5.1.4a) vor.
- $(exo)_x$ : Sämtliche Ringe nehmen *exo*-Konformation (vgl. Abb. 5.1.3b bzw. 5.1.4b) ein.
- $(endo-exo-endo)_x$ : Hier liegen Ringe sowohl in *endo*- als auch in *exo*-Konformation vor. Die Oligomere sind dabei aus Trimereinheiten des Typs  $(endo-exo-endo)$  aufgebaut (vgl. Abb. 5.1.3c bzw. 5.1.4c).

Ausgehend von den 15-mer Strukturen wurden 6-mer, 9-mer, 12-mer Oligoproline ausgeschnitten. Der N-Terminus wurde stets mit einem Acetylrest  $\text{CH}_3\text{CO}$ - (Ac) abgesättigt. Für den C-Terminus wurden zwei verschiedene Absättigungen gewählt, nämlich  $-\text{CONH}_2$  und  $-\text{COOCH}_3$ , wobei bei den Oligoprolinen in  $(endo-exo-endo)_x$ -Konformation auf eine  $\text{CONH}_2$ -Absättigung verzichtet wurde. Da mehrere Ausrichtungen für die  $\text{COOCH}_3$ -Gruppe am C-Terminus in Frage kommen, wurde am 6-mer eine eingeschränkte Konformerensuche durchgeführt, bei der nur die Bindungen der Estergruppe freigegeben wurden. Aus den erhaltenen 6-mer Isomeren wiederum wurden jeweils die drei C-terminalen Prolineinheiten ausgeschnitten und an der N-terminalen Seite mit einer Acetylgruppe abgesättigt. Anschließend wurden diese Trimerfragmente auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Gemäß der sich daraus ergebenden energetisch günstigsten Ausrichtung wurden die Strukturen der Oligomere mit  $\text{COOCH}_3$ -Absättigung ( $\text{Ac}-[\text{Pro}]_x-\text{OCH}_3$  mit  $x = 6, 9, 12, 15$ ) erstellt. Sämtliche Systeme wurden zunächst mit dem Kraftfeld MMFF minimiert und anschließend auf HF/6-31G\*\*- sowie B3LYP/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Für die 6-mer Oligomere wurden darüber hinaus Optimierungen auf RI-MP2/SVP-Niveau durchgeführt.

### Analyse struktureller Parameter

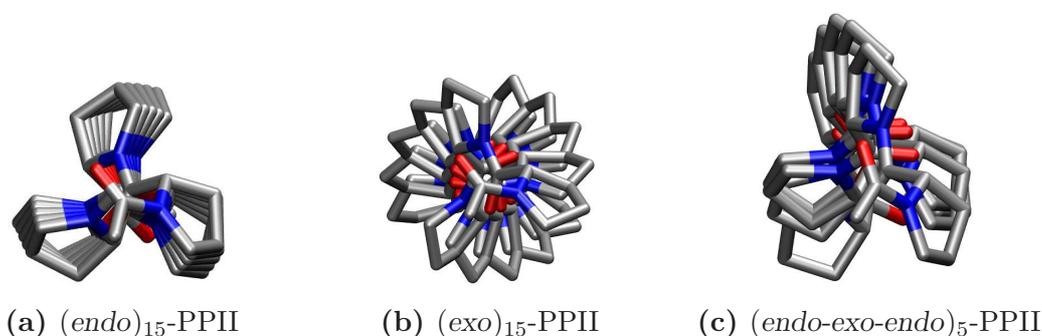
Typische Strukturkennzeichen der Polyprolinhelices sind deren jeweilige Ganghöhe sowie die Torsionswinkel des Peptidrückgrates, so dass diese Parameter als Maß für die Qualität der optimierten Strukturen herangezogen werden können. Im Folgenden

wird die Analyse und Auswertung der Strukturen sowie der Vergleich der verschiedenen Konformere hinsichtlich der genannten Strukturmerkmale diskutiert.

## Ganghöhe

**PPII** Zunächst wird die Ganghöhe der optimierten PPII-Helix betrachtet. Wie in Abb. 5.1.3a für das  $(endo)_{15}$ -Konformer illustriert ist, ist jeder dritte Prolinring nahezu deckungsgleich mit darüber- und darunterliegenden Einheiten. Zur Be-

**Abbildung 5.1.3:** Aufsicht auf die verschiedenen HF/6-31G\*\*-optimierten PPII-Konformere mit COOCH<sub>3</sub>-Absättigung.



stimmung der Ganghöhe kann daher der Abstand vom Stickstoff der ersten Einheit (N1) zum Stickstoff der vierten Einheit (N4) verwendet werden. Die entsprechenden Werte sind in Tab. 5.1.1 zusammengestellt. Die gefunden Abstände für die HF-optimierten  $(endo)_x$ -Strukturen entsprechen dabei den etablierten Literaturwerten von 9.3 bzw. 9.4 Å [101, 177, 102, 176] für die Ganghöhe der PPII-Helix. Für die B3LYP-optimierten Strukturen ergeben sich ähnliche Werte, allerdings ist bei Oligomeren mit mehr als sechs Einheiten eine leichte Krümmung der Struktur zu erkennen. Die für die RI-MP2/SVP-optimierten 6-mere ermittelte Ganghöhe von 8.7 Å ist im Vergleich zu den Literaturdaten [101, 177, 102, 176] etwas kleiner.

Bei den beiden anderen PPII-Grundgerüsten,  $(endo-exo-endo)_x$ - und  $(exo)_x$ -Konformer, liegen die Prolineinheiten nicht deckungsgleich übereinander (vgl. Abb. 5.1.3c und 5.1.3b), so dass die Ganghöhe nicht ohne Weiteres exakt bestimmt werden kann. Für eine erste Abschätzung sind in Tab. 5.1.1 die N1–N4-Abstände und für das  $(endo-exo-endo)_x$ -Isomer zusätzlich die N2–N5-Abstände angegeben.

Die Auswertung der Ganghöhe der PPII-helikalen Strukturen ergibt damit für die HF-optimierten  $(endo)_x$ -Grundgerüste die beste Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen Daten [101, 177, 102, 176].

**Tabelle 5.1.1:** Abstände vom Stickstoff der ersten Prolininheit (N1) zum Stickstoff der vierten Einheit (N4) in Å zur Abschätzung der Ganghöhe optimierter Oligoproline in PPII-Konformation mit COOCH<sub>3</sub>-Absättigung. Für das  $(endo-exo-endo)_x$ -Konformer ist in Klammern () zusätzlich der N2–N5-Abstand angegeben ist.

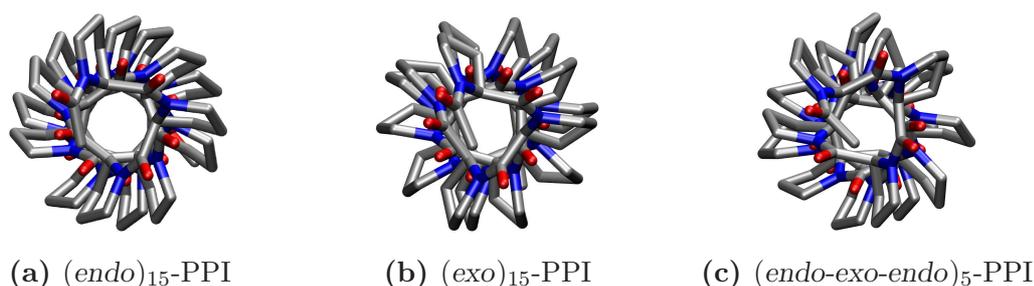
Oligomer	Methode/Basis	$(endo)_x$	$(exo)_x$	$(endo-exo-endo)_x$	
6-mer	HF/6-31G**	9.1	8.8	9.0	(9.0)
	B3LYP/6-31G**	9.1	8.8	8.9	(9.4)
	RI-MP2/SVP	8.7	8.6	8.9	(8.3)
9-mer	HF/6-31G**	9.1	8.8	9.0	(9.0)
	B3LYP/6-31G**	9.1 <sup>[a]</sup>	8.9	9.2	(8.8)
15-mer	HF/6-31G**	9.1	8.8	9.0	(9.0)
	B3LYP/6-31G**	9.1 <sup>[b]</sup>	8.9	9.0	(9.3)

<sup>[a]</sup> Leicht gekrümmte Struktur.

<sup>[b]</sup> Gekrümmte Struktur, N7–N10-Abstand = 9.3 Å.

**PPI** Bei den PPI-helikalen Strukturen sind keine deckungsgleiche Einheiten vorhanden, wie in Abb. 5.1.4 ersichtlich ist. Um zu belegen, dass die Ganghöhe

**Abbildung 5.1.4:** Aufsicht auf die verschiedenen HF/6-31G\*\*-optimierten PPI-Konformere mit COOCH<sub>3</sub>-Absättigung.



der optimierten PPI-Strukturen der Literatur entsprechend geringer ist als diejenige der PPII-Isomere, sind für die verschiedenen Konformere der PPI-Helix die N1–N4-Abstände sowie die N1–N5-Abstände in Tab. 5.1.1 aufgeführt. Eine Windung ist zwischen der vierten und fünften Einheit abgeschlossen, wobei das Ende einer Windung näher bei der vierten Einheit liegt. Die ermittelten Abstände zeigen, dass die Ganghöhe deutlich kleiner ist als bei den jeweiligen PPII-Isomeren.

**Tabelle 5.1.2:** Abstände vom Stickstoff der ersten Prolineinheit (N1) zum Stickstoff der vierten Einheit (N4) in Å zur Abschätzung der Ganghöhe optimierter Oligoprolin in PPI-Konformation mit COOCH<sub>3</sub>-Absättigung, wobei in Klammern () der N1–N5-Abstand angegeben ist. Eine Windung ist zwischen der vierten und fünften Einheit abgeschlossen, wobei das Ende näher bei der vierten Einheit liegt.

Oligomer	Methode/Basis	$(endo)_x$		$(exo)_x$		$(endo-exo-endo)_x$	
6-mer	HF/6-31G**	6.0	(8.2)	6.2	(8.3)	6.2	(8.3)
	B3LYP/6-31G**	5.6	(7.7)	5.9	(8.1)	6.0	(8.1)
	RI-MP2/SVP	5.5	(7.6)	5.5	(7.8)	5.7	(8.0)
9-mer	HF/6-31G**	6.0	(8.1)	6.1	(8.3)	6.2	(8.3)
	B3LYP/6-31G**	5.7	(7.7)	5.7	(8.0)	5.9	(8.0)
15-mer	HF/6-31G**	6.0	(8.1)	6.1	(8.3)	6.2	(8.2)
	B3LYP/6-31G**	5.7	(7.9)	5.7	(7.9)	5.9	(7.9)

**Torsionswinkel** Die charakteristischen Torsionswinkel  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  des Peptidrückgrates wurden aus den optimierten Strukturen ermittelt. Aus den Einzelwerten wurde für jeden Winkel das arithmetische Mittel berechnet. Außerdem wurde die maximale Abweichung vom jeweiligen Mittelwert als Maß für die Streuung um den Mittelwert bestimmt.

**PPI** Die Mittelwerte der Torsionswinkel der HF/6-31G\*\*- und B3LYP/6-31G\*\*-optimierten Oligoprolin sind für COOCH<sub>3</sub>-abgesättigte Systeme in Tab. 5.1.4 und für CONH<sub>2</sub>-abgesättigte Systeme in Tab. 5.1.5 am Ende des Abschnitts zusammengestellt. Generell ist bei den PPI-Isomeren ein geringer Einfluss von Methode und Basis auf die gemittelten Winkel zu beobachten. Die maximale Streuung um den Mittelwert ist bei allen Konformeren ( $(endo)_x$ ,  $(exo)_x$ ,  $(endo-exo-endo)_x$ ) ähnlich, wobei die höchste Abweichung eines Einzelwertes vom Mittelwert 15° beträgt (für den Winkel  $\omega$  beim HF/6-31G\*\*-optimierten 15-mer in *exo*-Konformation). Innerhalb einer Methode ist nahezu kein Einfluss der Oligomerlänge auf die Mittelwerte der Torsionswinkel feststellbar. Damit ist belegt, dass alle Systeme tatsächlich in derselben Helixkonformation vorliegen und für systematische Vergleiche herangezogen werden können. Insbesondere ist dabei von Vorteil, dass somit an 6-mer Oligoprolinen modellhaft Untersuchungen, die für größere Oligomere einen zu hohen Rechenaufwand erfordern würden, durchgeführt werden können, so dass Rückschlüsse auf das Verhalten längerer Prolinketten gezogen werden können. Die Absättigung am

C-Terminus mit  $-\text{CONH}_2$  bzw.  $-\text{COOCH}_3$  hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Mittelwerte der Torsionswinkel.

Bei den  $(endo)_x$ -Oligomeren werden für den Winkel  $\phi$  Werte zwischen  $-71^\circ$  und  $-76^\circ$ , für  $\psi$  zwischen  $162^\circ$  und  $169^\circ$  und für  $\omega$  zwischen  $-8^\circ$  und  $-13^\circ$  erhalten. Damit weichen die berechneten Mittelwerte von den Werten aus Ref. [102, 174, 175, 176] maximal um  $4^\circ$  für  $\phi$ ,  $9^\circ$  für  $\psi$  und  $13^\circ$  für  $\omega$  ab. Ähnliche Werte für die Torsionswinkel sind auch in der Literatur für B3LYP/COSMO/SV(P)-optimierte 9-mer Strukturen [180] sowie für B3LYP/6-31G\*-optimierte 6-mer Strukturen [181] zu finden.

Die gemittelten Torsionswinkel der  $(exo)_x$ -Strukturen zeigen generell höhere Abweichungen von den in den Literaturstellen [102, 174, 175, 176] angegebenen etablierten Werten, insbesondere für den Winkel  $\phi$ , für den Mittelwerte zwischen  $-63^\circ$  und  $-69^\circ$ , für  $\psi$  zwischen  $159^\circ$  und  $171^\circ$  und für  $\omega$  zwischen  $-6^\circ$  und  $-18^\circ$  erhalten werden. Daraus ergibt sich eine Abweichung der Mittelwerte von den Literaturwerten [102, 174, 175, 176], die zur Erstellung der Strukturen verwendet wurden, um bis zu  $12^\circ$  bei  $\phi$ , um  $11^\circ$  bei  $\psi$  und um  $18^\circ$  bei  $\omega$ . Ähnliche Unterschiede sind allerdings auch in Ref. [181] für B3LYP/6-31G\*-optimierte 6-mer Strukturen dokumentiert.

Die Mittelwerte für die Torsionswinkel der  $(endo-exo-endo)_x$ -Isomere sind aufgrund des höheren Anteils *endo*-cyclischer Einheiten ähnlich zu denjenigen des  $(endo)_x$ -Konformers. Für  $\phi$  resultieren Werte zwischen  $-69^\circ$  und  $-72^\circ$ , für  $\psi$  zwischen  $163^\circ$  und  $169^\circ$  und für  $\omega$  zwischen  $-9^\circ$  und  $-14^\circ$ . Die Einzelwerte der Torsionswinkel (nicht explizit aufgelistet) der *endo*-cyclischen Einheiten aus den  $(endo-exo-endo)_x$ -Strukturen sind dabei näherungsweise mit denjenigen der  $(endo)_x$ -Gerüste vergleichbar und die Winkel der *exo*-cyclischen Einheiten aus den  $(endo-exo-endo)_x$ -Struktur mit denjenigen der  $(exo)_x$ -Isomere.

Die Analyse der gemittelten Torsionswinkel im Vergleich zu Literaturangaben [102, 174, 175, 176] deutet an, dass die PPI-Oligomere als  $(endo)_x$ -Konformere vorliegen. Darüber hinaus ist die Güte der HF-optimierten Strukturen mit der Qualität der Strukturen, die auf B3LYP-Niveau bzw. RI-MP2-Niveau erhalten wurden, vergleichbar. Die Streuung um die Mittelwerte fällt auf HF-Niveau sogar geringer aus als auf B3LYP-Niveau, so dass demzufolge auf HF-Niveau regelmäßiger Strukturen erhalten werden als auf B3LYP-Niveau. Insgesamt zeigt die Analyse der Strukturen, dass weitere Untersuchungen auf HF-optimierten Strukturen aufbauen können.

**PPII** Die berechneten Mittelwerte der Torsionswinkel der PPII-Konformere sind in Tab. 5.1.6 und Tab. 5.1.7 am Ende des Abschnittes zu finden. Wie bei den PPI-Isomeren ist innerhalb einer Methode nur ein geringer Einfluss der Oligomerlänge auf die Mittelwerte zu beobachten, so dass auch hier sichergestellt ist, dass alle betrachteten Systeme dieselbe Helixkonformation einnehmen und für systematische Untersuchungen herangezogen werden können. Die maximale Streuung

um den Mittelwert ist bei  $(endo)_x$ - und  $(exo)_x$ -Konformeren sehr gering und beträgt maximal  $7^\circ$ . Hingegen ist bei den  $(endo-exo-endo)_x$ -Konformeren die Streuung breiter. Die größte Abweichung eines Einzelwertes vom Mittelwert beträgt  $23^\circ$  (für den Winkel  $\psi$  beim B3LYP/6-31G\*\*-optimierten 9-mer).

Im Unterschied zu den PPI-Isomeren zeigt die Absättigung des C-Terminus teilweise beträchtlichen Einfluss auf die Mittelwerte. Bei den Systemen, deren C-Terminus mit  $-\text{CONH}_2$  abgesättigt ist, weichen Einzelwerte vom Mittelwert um bis zu  $75^\circ$  ab. Die Ursache hierfür ist, dass bei den optimierten Strukturen am C-Terminus eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung von der terminalen  $\text{NH}_2$ -Gruppe zur Carbonylgruppe der vorangehenden Prolineinheit ausgebildet wird. Infolgedessen entsteht eine Verdrillung, von der die letzten beiden C-terminalen Prolyleinheiten betroffen sind. Zwar entspricht dieser Zustand Gasphasen-Bedingungen, dennoch ist davon auszugehen, dass durch Solvatationseffekte, die im Experiment auftreten, die Ausbildung dieser intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung gehindert oder sogar ganz unterbunden ist. Von diesem Standpunkt aus betrachtet, wirkt sich die Verdrehung der Endgruppen verfälschend auf die Mittelwerte der Torsionswinkel aus. Um einen sinnvollen Vergleich zu ermöglichen, sind in Tab. 5.1.6 daher zwei Mittelwerte angegeben: Ein Mittelwert M1 für das gesamte Molekül und ein Mittelwert M2, in dessen Berechnung die Werte der Torsionswinkel der beiden C-terminalen Prolineinheiten nicht eingehen. Bei PPI-helikalen Strukturen mit  $\text{CONH}_2$ -Absättigung tritt die beschriebene intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung am C-Terminus aus sterischen Gründen nicht auf: Zum einen sind in PPI-Oligomeren die Carbonylgruppen intrinsisch zum N-Terminus hin orientiert, so dass der Carbonylsauerstoff von den Wasserstoffatomen der C-terminalen  $\text{CONH}_2$ -Gruppe wegzeigt. Zum anderen ist die Helix der PPI-Konformere wesentlich zusammengedrängter als die entsprechenden PPII-Isomere, so dass eine Verdrehung sterisch gehindert ist. Bei den  $\text{COOCH}_3$ -abgesättigten Verbindungen in PPII-Konformation ist die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke nicht möglich und es tritt daher auch keine Verdrehung der C-terminalen Prolineinheiten auf. Die Mittelwerte M2 bei  $\text{CONH}_2$ -Absättigung ohne Berücksichtigung der letzten beiden C-terminalen Einheiten entsprechen denjenigen, die für  $\text{COOCH}_3$ -abgesättigte Systeme erhalten werden.

Bei den  $(endo)_x$ -Strukturen liegen die Mittelwerte auf HF- und B3LYP-Niveau für  $\phi$  zwischen  $-70^\circ$  und  $-72^\circ$ , für  $\psi$  zwischen  $152^\circ$  und  $155^\circ$  und für  $\omega$  zwischen  $170^\circ$  und  $174^\circ$ . Die maximalen Abweichungen von den etablierten Literaturwerten [102,174,175,176] betragen damit für  $\phi$   $5^\circ$ , für  $\psi$  und  $\omega$  jeweils  $10^\circ$ , wobei in den Literaturstellen [180,181] vergleichbare Werte für B3LYP-optimierte 6-mer und 9-mer zu finden sind. Für die auf RI-MP2-Niveau optimierten 6-mer in *endo*-Konformation

sind die Abweichungen tendenziell um ungefähr  $5^\circ$  größer. Ein mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass im Vergleich zu HF- und B3LYP-Optimierungen durch die Berücksichtigung von Korrelationseffekten zusammengedrücktere Strukturen resultieren. Diesbezüglich ist ferner zu beachten, dass die Rechnungen für die Gasphase durchgeführt wurden. In wässriger Lösung, in der die PPII-Konformation zu beobachten ist, wirken Solvatationseffekte vermutlich entgegen, so dass auch auf RI-MP2-Niveau ähnlich gestreckte Strukturen zu erwarten sind wie auf HF-Niveau.

Die berechneten Mittelwerte der  $(exo)_x$ -Konformere weichen stärker von den Literaturwerten [102, 174, 175, 176] ab: Für den Winkel  $\phi$  werden Werte zwischen  $-62^\circ$  und  $-67^\circ$  erhalten, für  $\psi$  zwischen  $125^\circ$  und  $133^\circ$  sowie für  $\omega$  zwischen  $175^\circ$  und  $176^\circ$ . Somit findet man für den Winkel  $\phi$  Unterschiede von bis zu  $12^\circ$ , für  $\psi$  von bis zu  $20^\circ$  und für  $\omega$  von bis zu  $5^\circ$ , wobei sich die großen Abweichungen vorwiegend für die B3LYP/6-31G\*\*-optimierten Strukturen ergeben. In Ref. [181] sind allerdings ähnliche Mittelwerte für B3LYP/6-31G\*-optimierte 6-mer Oligoproline in *exo*-Konformation dokumentiert.

Für die gemischten Strukturen ergeben sich Mittelwerte für  $\phi$  zwischen  $-65^\circ$  und  $-75^\circ$ , für  $\psi$  zwischen  $124^\circ$  und  $145^\circ$  sowie für  $\omega$  zwischen  $170^\circ$  und  $177^\circ$ . Für HF-optimierte Strukturen werden insgesamt sehr gute Übereinstimmungen der gemittelten Torsionswinkel mit Literaturangaben [102, 174, 175, 176] erhalten. Dies beruht jedoch hauptsächlich auf einem Kompensationseffekt, da die einzelnen Winkel gleichmäßig nach oben und unten vom Mittelwert abweichen. Bei B3LYP-optimierten Strukturen ist die Streuung der einzelnen Winkel zwar gering, jedoch resultieren vor allem für die Mittelwerte für  $\psi$  große Abweichungen vom entsprechenden Literaturwert [102, 174, 175, 176] (je nach Oligomerlänge  $15^\circ$ - $21^\circ$ ).

Die Auswertung der Torsionswinkel legt im Vergleich zu den Literaturwerten [102, 174, 175, 176] das Vorliegen der  $(endo)_x$ -Konformation nahe. Die berechneten mittleren Torsionswinkel der HF-optimierten Strukturen sind hierbei vergleichbar mit denjenigen, die für B3LYP- und RI-MP2-optimierte Strukturen erhalten werden, so dass daher das HF-Verfahren eine geeignete Optimierungsmethode darstellt.

Die Qualität der berechneten PPII-Strukturen mittels experimentell bestimmter Strukturdaten abzuschätzen ist dadurch erschwert, dass nur wenige geeignete Vergleichstrukturen aus Röntgenstruktur- oder NMR-Untersuchungen zur Verfügung stehen. Zwar sind polyprolinartige Strukturen ebenso wie prolinreiche Motive in Peptiden und Proteinen in PPII-Konformation weit verbreitet, jedoch sind kaum Strukturen reiner Oligoprolinketten in den betrachteten Kettenlängen zu finden. In Profilin liegt allerdings eine vergleichbare oligomere Prolinverbindung vor. Kristallstrukturen von Profilin sind in der Protein Datenbank [182] unter den Codenummern 1AWI bzw. 1CFO erhältlich. Zusätzlich hierzu wurde ein Pentamer-Kristallstruktur-

ausschnitt von Pepsin (Codenummer 1F34), einem Verdauungsenzym, untersucht. Die Oligoprolinausschnitte wurden analog zu den optimierten Strukturen ausgewertet. Die gemittelten Torsionswinkel sind in Tab. 5.1.3 aufgeführt. Ähnlich zu

**Tabelle 5.1.3:** Gemittelte Torsionswinkel in Grad von Oligoprolinausschnitten aus Kristallstrukturen von Profilin (PDB-Code: 1AWI, 1CFO) und Pepsin (PDB-Code: 1F34), die in Abb. 5.1.5 gezeigt sind. Angegeben sind die Mittelwerte für die charakteristischen Torsionswinkel  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  sowie in Klammern ( ) die maximale Abweichung vom zugehörigen Mittelwert.

PDB-Code	Mittel	$\phi$	$\psi$	$\omega$
1AWI	6 <sup>[a]</sup>	-71 (10)	160 (26)	180 (0)
	9	-63 (36) <sup>[c]</sup>	151 (70)	180 (0) <sup>[c]</sup>
1CFO	4 <sup>[b]</sup>	-67 (1)	154 (32)	180 (0) <sup>[c]</sup>
	7	-67 (2)	157 (35) <sup>[c]</sup>	179 (1) <sup>[c]</sup>
1F34	5	-63 (19)	148 (11)	179 (2) <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup> Mittelung ohne Endgruppen ( $\hat{=}$  Pro2-Pro8 des pdb-Codes, siehe auch Abb. 5.1.5a).

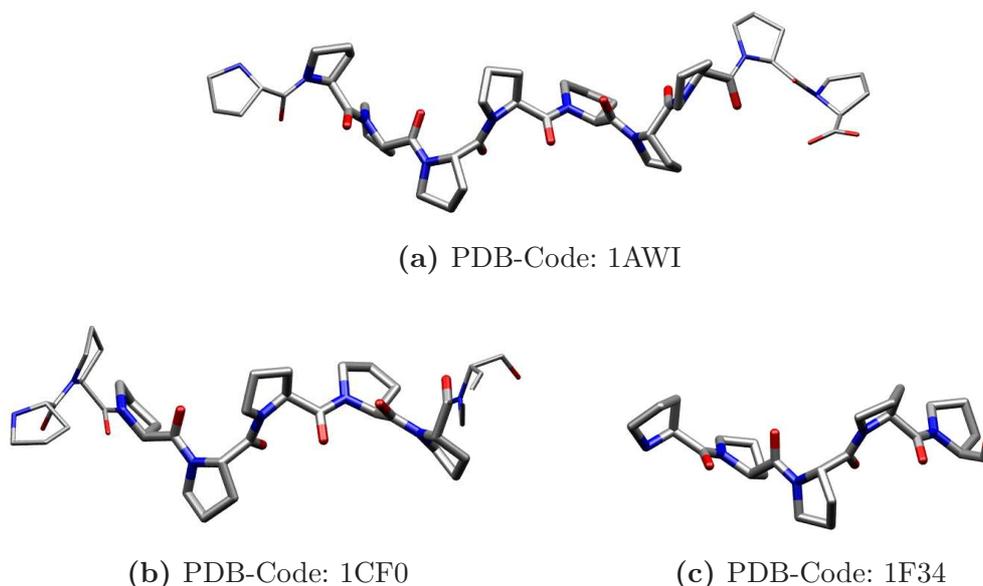
<sup>[b]</sup> Mittelung ohne Endgruppen ( $\hat{=}$  Pro5-Pro9 des pdb-Codes, siehe auch Abb. 5.1.5b).

<sup>[c]</sup> Zur Bestimmung der Mittelwerte sowie der maximalen Abweichung wurden Absolutwerte der einzelnen Winkel verwendet.

den PPII-Strukturen mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung tritt vor allem bei den Profilinausschnitten eine deutliche Verdrillung an den Termini auf. Aus diesem Grund sind Mittelwerte für den kompletten Ausschnitt sowie für die inneren Prolineinheiten angegeben. Letztere sind in Abb. 5.1.5, in der die Kristallstrukturausschnitte gezeigt sind, hervorgehoben. Die Konformation der Prolineinheiten in 1AWI ist nicht einheitlich. Hier liegen die Prolinringe sowohl in *endo*- als auch in *exo*-Konformation vor. Bei 1CFO sind die sämtliche Prolinringe in *exo*-Konformation und bei 1F34 in *endo*-Konformation. Für die Kristallstrukturen resultieren teilweise Unterschiede in den gemittelten Torsionswinkeln um mehr als 10° im Vergleich zu den Literaturwerten [102, 174, 175, 176]. Zudem streuen die Einzelwerte erheblich, wie die maximalen Abweichungen der Einzelwerte von den Mittelwerten demonstrieren. Damit zeigt die Analyse der Kristallstrukturen, dass auch experimentell bestimmte Strukturen Abweichungen von den etablierten Werte [102, 174, 175, 176] und Streuungen der Einzelwerte aufweisen.

**Fazit** Das Ziel der Auswertung der Strukturen bestand darin, die Güte der quantenchemisch berechneten Strukturen zu prüfen. Je helikaler Polyprolinstruktur wur-

**Abbildung 5.1.5:** Polyprolinausschnitte aus Kristallstrukturen von Profilin (PDB-Code: 1AWI, 1CF0) und Pepsin (PDB-Code: 1F34). Für die in Tab. 5.1.3 aufgeführten Torsionswinkel wurde über sämtliche sowie über die hervorgehobenen Prolineinheiten gemittelt.



den dabei drei Konformere betrachtet, wobei in diesem Zusammenhang untersucht wurde, inwiefern die Strukturkenngößen darüber Aufschluss geben, welches der Konformere vorliegt. Als Bewertungsgrundlage der optimierten Strukturen dienten neben der Analyse der Ganghöhe die gemittelten typischen Torsionswinkel des Peptidrückgrates.

Generell sind die aus den optimierten Strukturen ermittelten Strukturmerkmale in Einklang mit Literaturdaten [102, 174, 175, 176, 178, 103, 180, 181]. Für die charakteristischen Torsionswinkel  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  der verschiedenen Konformere sind nur teilweise Vergleichsdaten vorhanden. Diese basieren vorwiegend auf Ab-initio-Untersuchungen [180, 181]. Die für die optimierten Strukturen erhaltenen Torsionswinkel sind dabei konsistent mit den dokumentierten Literaturwerten.

Die strukturellen Parameter der HF-optimierten Strukturen sind vergleichbar mit denjenigen, die sich für B3LYP- und RI-MP2-optimierte Strukturen ergeben. Dabei resultiert sogar teilweise für die HF-optimierten Strukturen eine bessere Übereinstimmung der strukturellen Kenngrößen (Ganghöhe und Rückgratwinkel) mit den Literaturwerten als für Strukturen, die auf B3LYP- oder RI-MP2-Niveau optimiert wurden. Tendenziell werden auf HF-Niveau die gleichmäßigsten Strukturen erhalten. Die HF-optimierten Strukturen stellen somit eine vernünftige Grundlage für

weiterführende Studien dar.

Im Hinblick auf die Unterscheidung der Konformere mit gleicher helikaler Grundstruktur decken sich die Resultate der Strukturanalyse für die  $(endo)_x$ -Konformere am besten mit etablierten Literaturwerten [102, 174, 175, 176].

**Tabelle 5.1.1.4:** Torsionswinkel in Grad für Oligoproline in PPL-Konformation mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung für HF/6-31G\*\* - B3LYP/6-31G\*\* - und RI-MP2/SVP-optimierte Strukturen. Angegeben sind Mittelwerte für  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  sowie in Klammern () die maximale Abweichung vom zugehörigen Mittelwert.

Oligomer	Methode/Basis	(endo) <sub>x</sub>			(exo) <sub>x</sub>		
		$\phi$	$\psi$	$\omega$	$\phi$	$\psi$	$\omega$
6-mer	HF/6-31G**	-73 (5)	169 (5)	-10 (6)	-63 (3)	171 (5)	-15 (12)
	B3LYP/6-31G**	-75 (9)	165 (9)	-9 (7)	-66 (7)	164 (8)	-10 (8) <sup>[a]</sup>
	RI-MP2/SVP	-71 (10)	166 (6)	-14 (8)	-68 (10)	159 (7)	-6 (6) <sup>[a]</sup>
9-mer	HF/6-31G**	-73 (6)	169 (6)	-11 (7)	-63 (4)	171 (6)	-17 (14)
	B3LYP/6-31G**	-74 (11)	165 (12)	-10 (8)	-67 (9)	163 (8)	-11 (8) <sup>[a]</sup>
15-mer	HF/6-31G**	-72 (7)	169 (7)	-12 (8)	-63 (4)	171 (6)	-18 (15)
	B3LYP/6-31G**	-73 (12)	165 (8)	-12 (11)	-66 (7)	165 (8)	-15 (11) <sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup> Zur Bestimmung der Mittelwerte sowie der maximalen Abweichung wurden Absolutwerte der einzelnen Winkel verwendet.

**Tabelle 5.1.5:** Torsionswinkel in Grad für Oligoproline in PPI-Konformation mit COOCH<sub>3</sub>-Absättigung für HF/6-31G\*\*-, B3LYP/6-31G\*\*-, und RI-MP2/SVP-optimierte Strukturen. Angegeben sind Mittelwerte für  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  sowie in Klammern () die maximale Abweichung vom zugehörigen Mittelwert.

Oligomer	Methode/Basis	(endo) <sub>x</sub>			(exo) <sub>x</sub>			(endo-exo-endo) <sub>x</sub>		
		$\phi$	$\psi$	$\omega$	$\phi$	$\psi$	$\omega$	$\phi$	$\psi$	$\omega$
6-mer	HF/6-31G**	-74 (5)	168 (3)	-10 (5)	-63 (4)	171 (5)	-15 (11)	-70 (9)	169 (5)	-12 (8)
	B3LYP/6-31G**	-76 (10)	162 (6)	-8 (7)	-66 (6)	164 (6)	-10 (9) <sup>[a]</sup>	-72 (10)	164 (5)	-9 (6)
	RI-MP2/SVP	-72 (9)	167 (1)	-13 (7)	-69 (11)	160 (2)	-6 (6)	-70 (7)	165 (4)	-11 (2)
9-mer	HF/6-31G**	-73 (6)	168 (4)	-11 (7)	-63 (4)	171 (6)	-16 (14)	-70 (9)	169 (5)	-13 (8)
	B3LYP/6-31G**	-75 (12)	164 (7)	-10 (10)	-67 (7)	162 (5)	-10 (8) <sup>[a]</sup>	-72 (11)	163 (7)	-10 (6)
15-mer	HF/6-31G**	-72 (7)	169 (4)	-12 (8)	-63 (4)	171 (6)	-18 (15)	-69 (9)	169 (5)	-14 (9)
	B3LYP/6-31G**	-73 (12)	165 (7)	-12 (10)	-68 (9)	161 (6)	-11 (8) <sup>[a]</sup>	-71 (9)	164 (6)	-10 (6)

<sup>[a]</sup> Zur Bestimmung der Mittelwerte sowie der maximalen Abweichung wurden Absolutwerte der einzelnen Winkel verwendet.

**Tabelle 5.1.6:** Torsionswinkel in Grad für Oligoproline in PPII-Konformation mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung für HF/6-31G\*\*-, B3LYP/6-31G\*\*-, und RI-MP2/SVP-optimierte Strukturen. Angegeben sind Mittelwerte für  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  sowie in Klammern () die maximale Abweichung vom zugehörigen Mittelwert.

Oligomer	Methode/Basis	Mittel M1/M2	(endo) <sub>x</sub>			(exo) <sub>x</sub>		
			$\phi$	$\psi$	$\omega$	$\phi$	$\psi$	$\omega$
6-mer	HF/6-31G**	1-4	-72 (1)	153 (2)	174 (2)	-63 (2)	132 (1)	175 (1)
		1-6	-74 (14)	138 (64)	174 (1) <sup>[a]</sup>	-66 (16)	125 (39)	175 (3)
	B3LYP/6-31G**	1-4	-71 (1)	154 (2)	172 (5)	-64 (3)	127 (1)	176 (3)
		1-6	-73 (13)	136 (64)	173 (4) <sup>[a]</sup>	-67 (14)	119 (39)	177 (4) <sup>[a]</sup>
	RI-MP2/SVP	1-4	-66 (2)	159 (1)	167 (5)	-62 (4)	127 (1)	176 (1)
		1-6	-69 (20)	141 (67)	167 (4) <sup>[a]</sup>	-65 (18)	119 (27)	176 (1) <sup>[a]</sup>
9-mer	HF/6-31G**	1-7	-72 (1)	154 (2)	173 (3)	-63 (3)	132 (1)	175 (2)
	B3LYP/6-31G**	1-9	-74 (14)	144 (69)	174 (2) <sup>[a]</sup>	-65 (16)	127 (41)	175 (3)
		1-7	-71 (5)	153 (6)	171 (5)	-67 (3)	125 (1)	176 (2)
1-9	-73 (13)	141 (70)	172 (6) <sup>[a]</sup>	-69 (12)	120 (41)	177 (3) <sup>[a]</sup>		
15-mer	HF/6-31G**	1-13	-72 (1)	154 (2)	172 (3)	-63 (3)	132 (1)	175 (2)
		1-15	-73 (15)	148 (74)	173 (3) <sup>[a]</sup>	-65 (17)	129 (43)	175 (3)
	B3LYP/6-31G**	1-13	-71 (4)	154 (6)	170 (6)	-66 (2)	126 (1)	176 (3)
1-15	-72 (14)	146 (75)	171 (8) <sup>[a]</sup>	-67 (14)	123 (44)	176 (3) <sup>[a]</sup>		

<sup>[a]</sup> Zur Bestimmung der Mittelwerte sowie der maximalen Abweichung wurden Absolutwerte der einzelnen Winkel verwendet.

**Tabelle 5.1.7:** Torsionswinkel in Grad für Oligoprolinone in PPII-Konformation mit COOCH<sub>3</sub>-Absättigung für HF/6-31G\*\*-, B3LYP/6-31G\*\*-, und RI-MP2/SVP-optimierte Strukturen. Angegeben sind Mittelwerte für  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  sowie in Klammern () die maximale Abweichung vom zugehörigen Mittelwert.

Oligomer	Methode/Basis	(endo) <sub>x</sub>			(exo) <sub>x</sub>			(endo-exo-endo) <sub>x</sub>		
		$\phi$	$\psi$	$\omega$	$\phi$	$\psi$	$\omega$	$\phi$	$\psi$	$\omega$
6-mer	HF/6-31G**	-72 (1)	154 (2)	173 (2)	-63 (3)	133 (0)	175 (2)	-70 (8)	143 (9)	175 (5)
	B3LYP/6-31G**	-71 (3)	152 (5)	172 (4)	-65 (4)	125 (2)	176 (3)	-75 (14)	124 (3)	177 (3) <sup>[a]</sup>
	RI-MP2/SVP	-66 (2)	159 (1)	167 (5)	-62 (4)	127 (1)	176 (2)	-65 (16)	143 (16)	170 (7) <sup>[a]</sup>
9-mer	HF/6-31G**	-72 (1)	154 (2)	173 (3)	-63 (3)	132 (1)	175 (2)	-70 (8)	144 (8)	174 (5)
	B3LYP/6-31G**	-70 (2)	154 (3)	171 (4)	-65 (5)	125 (1)	176 (2)	-72 (10)	132 (23)	177 (4) <sup>[a]</sup>
15-mer	HF/6-31G**	-72 (1)	154 (2)	172 (3)	-64 (3)	132 (1)	175 (2)	-70 (8)	145 (9)	174 (5)
	B3LYP/6-31G**	-71 (5)	155 (5)	170 (7)	-67 (5)	125 (1)	176 (2)	-74 (14)	127 (15)	177 (3) <sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup> Zur Bestimmung der Mittelwerte sowie der maximalen Abweichung wurden Absolutwerte der einzelnen Winkel verwendet.

## Energetik

**Energieunterschiede zwischen Konformeren derselben Polyprolinkonformation** Zunächst werden innerhalb einer Polyprolinkonformation die energetischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Konformeren, also zwischen  $(endo)_x$ -,  $(exo)_x$ - und  $(endo-exo-endo)_x$ -Isomer, betrachtet. In Tab. 5.1.8 sind die Energiedifferenzen  $\Delta E_{endo-exo}$  zwischen  $(endo)_x$ - und  $(exo)_x$ -Isomeren sowie die Energieunterschiede  $\Delta E_{endo-gemischt}$  zwischen  $(endo)_x$ - und  $(endo-exo-endo)_x$ -Isomeren HF/6-31G\*\*- und B3LYP/6-31G\*\*-optimierter Strukturen zusammengestellt.

**Tabelle 5.1.8:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{endo-exo} = E_{endo} - E_{exo}$ <sup>[a]</sup> und  $\Delta E_{endo-gemischt} = E_{endo} - E_{(endo-exo-endo)}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol auf HF/6-31G\*\*- und B3LYP/6-31G\*\*-Niveau entsprechend optimierter Oligoprolinkonformere, wobei mit *gemischt* Oligomere in  $(endo-exo-endo)_x$ -Konformation (mit  $x = 2, 3, 5$ ) bezeichnet sind.

Oligomer	C-Term.	$\Delta E$	PPI		PPII	
			HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-mer	CONH <sub>2</sub>	$\Delta E_{endo-exo}$	-29.5	-23.2	-19.6	4.1
	COOCH <sub>3</sub>	$\Delta E_{endo-exo}$	-30.6	-23.4	-17.7	7.3
		$\Delta E_{endo-gemischt}$	-10.5	-7.4	-8.6	9.7
9-mer	CONH <sub>2</sub>	$\Delta E_{endo-exo}$	-42.0	-32.0	-28.3	8.9
	COOCH <sub>3</sub>	$\Delta E_{endo-exo}$	-43.1	-33.2	-26.8	11.1
		$\Delta E_{endo-gemischt}$	-14.2	-10.8	-14.1	5.8
15-mer	CONH <sub>2</sub>	$\Delta E_{endo-exo}$	-65.8	-65.8	-46.2	16.5
	COOCH <sub>3</sub>	$\Delta E_{endo-exo}$	-67.0	-51.4	-44.8	20.2
		$\Delta E_{endo-gemischt}$	-21.0	-16.0	-25.2	15.4

<sup>[a]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass das  $(endo)_x$ -Isomer energetisch bevorzugt ist, und eine positive bedeutet, dass das  $(exo)_x$ - bzw.  $(endo-exo-endo)_x$ -Isomer begünstigt ist.

Für die PPI-Konformere wird sowohl auf HF- als auch auf B3LYP-Niveau eine energetische Begünstigung der  $(endo)_x$ -Strukturen gefunden. Bei den PPII-Konformeren ergeben sich je nach Rechenniveau unterschiedliche Vorhersagen bezüglich der energetischen Präferenzen: Auf HF/6-31G\*\*-Niveau sind die  $(endo)_x$ -Konformere energetisch bevorzugt, während dies auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau die energetisch ungünstigste Konformation ist. Ähnliche Diskrepanzen zwischen Ergebnissen auf HF- und B3LYP-Niveau sind auch in der Literatur für 6-mer Oligomere zu finden [181]. Um bezüglich der konformationellen Präferenzen Aussagen mit höherer Verlässlichkeit treffen zu können, wurden daher zusätzliche Rechnungen auf RI-

MP2/SVP-Niveau durchgeführt. In Tab. 5.1.9 sind die Energiedifferenzen  $\Delta E_{endo-exo}$  zwischen Konformeren mit  $\text{COOCH}_3$ -Absättigung auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau aufgeführt. Für die 6-mer Systeme wurden zusätzlich Optimierungen auf

**Tabelle 5.1.9:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{endo-exo} = E_{endo} - E_{exo}$ <sup>[a]</sup> und  $\Delta E_{PPI-PPII} = E_{PPI} - E_{PPII}$ <sup>[b]</sup> in kJ/mol auf RI-MP2/SVP basierend auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-optimierten Strukturen. Den Energiedifferenzen  $\Delta E_{PPI-PPII}$  liegen Oligomere in  $(endo)_x$ -Konformation (mit  $x = 6, 9, 15$ ) mit  $\text{COOCH}_3$ -Absättigung zugrunde. In Klammern () sind Energiedifferenzen RI-MP2/SVP-optimierter Strukturen angegeben.

Oligomer	$\Delta E_{endo-exo}$				$\Delta E_{PPI-PPII}$	
	PPI		PPII		$(endo)_x$	
6-mer	-35.3	(-29.8)	-17.4	(-22.4)	-12.4	(-25.7)
9-mer	-50.3		-27.2		-47.8	
15-mer	-77.6		-47.2		-132.8	

<sup>[a]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass das  $(endo)_x$ -Isomer energetisch bevorzugt ist

<sup>[b]</sup> Eine negative Energiedifferenz bedeutet, dass das PPI-Isomers energetisch begünstigt ist.

RI-MP2/SVP-Niveau durchgeführt. Die Resultate sind ebenfalls in Tab. 5.1.9 zu finden. Ein Vergleich der Energiedifferenzen  $\Delta E_{endo-exo}$  auf RI-MP2-Niveau mit denjenigen auf HF- und B3LYP-Niveau aus Tab. 5.1.8 zeigt, dass in diesem Fall eine Beschreibung auf B3LYP-Niveau unzuverlässig ist, wohingegen die Ergebnisse auf HF-Niveau in guter Übereinstimmung mit den Resultaten auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau sind. Somit sollten energetische Präferenzen innerhalb einer Helixkonformation auf HF-Niveau korrekt beschrieben werden. Infolge der Unzulänglichkeiten der B3LYP-Daten bezieht sich die nachfolgende Diskussion auf HF- und, sofern vorhanden, auf RI-MP2-Resultate. Sowohl für die PPI-helikalen wie auch für die PPII-helikalen Isomere ergibt sich die energetische Reihenfolge

$$endo < (endo-exo-endo) < exo .$$

Diese Ergebnisse deuten an, dass sich ein hoher Anteil *endo*-cyclischer Einheiten günstig auf die Energie auswirkt, was in Einklang mit der Auswertung der strukturellen Parameter steht.

Darüber hinaus ist zu beobachten, dass die Energieunterschiede  $\Delta E_{endo-exo}$  bzw.  $\Delta E_{endo-gemischt}$  (vgl. Tab. 5.1.8 und Tab. 5.1.9) sich für verschiedene Oligomerlängen nicht konstant verhalten, sondern mit zunehmender Kettenlänge größer werden. Bei gegebener Oligomerlänge ist dabei die Energiedifferenz  $\Delta E_{endo-exo}$  zwischen PPI-Isomeren um 10-20 kJ/mol ausgeprägter als bei den entsprechenden PPII-Oligomeren, während sich die Energiedifferenzen  $\Delta E_{endo-gemischt}$  zwischen PPI-Kon-

formeren von denjenigen der PPII-Konformere um maximal 4.2 kJ/mol unterscheiden. Die Energiedifferenzen  $\Delta E_{endo-exo}$  für die Isomere mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung und diejenigen für COOCH<sub>3</sub>-abgesättigte Strukturen sind gering.

**Energieunterschiede zwischen Isomeren unterschiedlicher Polyprolinkonformation** Die energetische Betrachtung unterschiedlicher Konformere mit derselben Polyprolinkonformation ergab, dass Strukturen, die ausschließlich aus *endo*-cyclischen Einheiten zusammengesetzt sind, am energieärmsten sind. Deswegen werden für den Vergleich von Oligomeren mit unterschiedlicher Helixkonformation die (*endo*)<sub>x</sub>-Isomere herangezogen. Die Energiedifferenzen  $\Delta E_{PPI-PPII}$  sind in Tab. 5.1.10 zusammengestellt.

**Tabelle 5.1.10:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{PPI-PPII} = E_{PPI} - E_{PPII}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol auf HF/6-31G\*\*- und B3LYP/6-31G\*\*-Niveau entsprechend optimierter (*endo*)<sub>x</sub>-Oligoproline (mit  $x = 6, 9, 15$ ).

Oligomer	C-Term.	$\Delta E_{PPI-PPII}$	
		HF	B3LYP
6-mer	CONH <sub>2</sub>	53.6	40.6
	COOCH <sub>3</sub>	42.4	20.4
9-mer	CONH <sub>2</sub>	56.9	31.4
	COOCH <sub>3</sub>	46.6	11.1
15-mer	CONH <sub>2</sub>	53.8	0.5
	COOCH <sub>3</sub>	44.1	-20.2

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass die PPII-Konformation bevorzugt ist, und umgekehrt.

Auf HF/6-31G\*\*-Niveau wird dabei eine energetische Präferenz für die PPII-Konformere vorhergesagt: Die Energiedifferenz auf HF-Niveau beträgt bei CONH<sub>2</sub>-Absättigung etwa 55 kJ/mol und bei COOCH<sub>3</sub>-Absättigung ungefähr 45 kJ/mol. Eine Zunahme der Differenz mit steigender Oligomerlänge wird nicht beobachtet. Auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau wird für die 6-mer und 9-mer Systeme ebenfalls eine Begünstigung der PPII-Konformere gefunden. Bei den 15-meren mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung sind PPI- und PPII-Konformation energetisch nahezu gleich, wohingegen für die Isomere mit COOCH<sub>3</sub>-Absättigung auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau eine Bevorzugung der PPI-Konformation vorausgesagt wird. Im Vergleich zu den HF-Ergebnissen sind die Präferenzen auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau mit zunehmender

Oligomerlänge zugunsten der PPI-Strukturen verschoben. Dabei sind bei gegebener Oligomerlänge die Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  bei  $\text{CONH}_2$ -Absättigung etwa 20 kJ/mol höher ist als bei  $\text{COOCH}_3$ -Absättigung. In der Literatur wird für 6-mer Systeme auf HF-Niveau ebenfalls eine Begünstigung der PPII-helikalen Isomere vorhergesagt [181]. Ebenso wird in Ref. [180] für 9-mer Systeme eine energetische Bevorzugung der PPII-helikalen Isomere gefunden, wobei hier zusätzlich Lösungsmittelfekte durch das COSMO-Modell (*continuum solvation model*) [183] einbezogen wurden. Die Ausprägung der energetischen Begünstigung des PPII-Isomers wird auch bei Anwendung des COSMO-Modells auf HF- und B3LYP-Niveau unterschiedlich beschrieben. Um verlässlichere Aussagen treffen zu können, wurden daher im Rahmen dieser Arbeit weitere Berechnungen auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*-Niveau durchgeführt, wobei die entsprechenden Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  in Tab. 5.1.9 aufgeführt sind. Auf RI-MP2-Niveau wird im Gegensatz zu den Resultaten auf HF-Niveau eine Bevorzugung der PPI-Isomere gefunden, wobei die Energieunterschiede mit zunehmender Oligomerlänge größer werden. Ein Vergleich der Ergebnisse auf HF-, B3LYP- und RI-MP2-Niveau zeigt somit, dass für eine zuverlässige Beschreibung die Berücksichtigung von Elektronenkorrelation, insbesondere dispersiver Effekte, notwendig ist.

### NMR-Verschiebungen

Wie in Abschnitt 5.1.1 erläutert, stehen nur wenige experimentelle Strukturen für Vergleichszwecke zur Verfügung. Allerdings sind Oligoproline, zumindest in PPII-Konformation, NMR-spektroskopisch untersucht, so dass hier experimentelle Vergleichsdaten vorhanden sind. Im Folgenden wird die Charakterisierung der quantenchemisch berechneten Strukturen anhand chemischer Verschiebungen im Vergleich zu experimentellen Daten diskutiert. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen der einzelnen Konformere wurde unter Verwendung der GIAO-Methode (*gauge-including atomic orbitals*) auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau für HF/6-31G\*\*- und B3LYP/6-31G\*\*-optimierte Strukturen berechnet.

**Intermediäre Referenz** Während die Beschreibung von  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen auf HF-Niveau häufig gute Ergebnisse liefert [184, 185, 186], ist bei der Berechnung  $^{13}\text{C}$ -chemischer Verschiebungen häufig das Einbeziehen von Elektronenkorrelation erforderlich. Dadurch erhöht sich der Rechenaufwand allerdings beträchtlich und die Untersuchung chemischer Verschiebungen auf MP2-Niveau, das dem HF-Ansatz in der Methodenhierarchie folgende Näherungsverfahren, ist auf kleine Moleküle bzw. Molekülausschnitte beschränkt. Werden allerdings lediglich Molekülausschnitte betrachtet, wirkt sich die Vernachlässigung von Umgebungseffekten

verfälschend auf das Ergebnis aus. In diesem Zusammenhang wurden Studien in der Arbeitsgruppe Ochsenfeld durchgeführt, die gezeigt haben, dass bei der Berechnung chemischer Verschiebungen Umgebungseffekte bereits auf HF-Niveau gut beschrieben werden [187,188]. Diese Erkenntnis wurde genutzt, um das Konzept des intermediären Referenzsystems anzuwenden [187]. Hierbei werden die chemischen Verschiebungen inkrementell berechnet. So werden beispielsweise die chemischen Verschiebungen des Gesamtmoleküls  $\delta(\text{Gesamt})_{\text{Niveau1}}$  und diejenigen des interessierenden Ausschnitts  $\delta(\text{Ausschnitt})_{\text{Niveau1}}$  auf niedrigem Recheniveau bzw. mit kleinem Basissatz berechnet. Die sich dabei für den Molekülausschnitt ergebenden Unterschiede  $\Delta\delta = \delta(\text{Gesamt})_{\text{Niveau1}} - \delta(\text{Ausschnitt})_{\text{Niveau1}}$  in den chemischen Verschiebungen kommen dem Umgebungseffekt gleich. Für den Ausschnitt werden zusätzlich chemische Verschiebungen auf höherem Niveau  $\delta(\text{Ausschnitt})_{\text{Niveau2}}$  bzw. mit größerem Basissatz berechnet. Auf diese chemischen Verschiebungen wird der Umgebungseffekt  $\Delta\delta$  addiert, so dass insgesamt eine höhere Genauigkeit erreicht werden kann. Dieses Vorgehen hat sich mehrfach bewährt [187, 188, 185, 186] und wird auch im Folgenden angewendet, wobei der inkrementelle Ansatz für regelmäßige aufgebaute Systeme wie den vorliegenden Oligoprolinen besonders geeignet ist.

Um im vorliegenden Fall  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen inkrementell zu berechnen, wurde die mittlere Prolineinheit aus HF/6-31G\*\*-optimierten 15-mer Oligomere ausgeschnitten und mit  $\text{CH}_3\text{CO}$ - und  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  abgesättigt. Die chemischen Verschiebungen des Gesamtsystems wurden auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau berechnet und diejenigen des Ausschnitts auf GIAO-HF/6-31G\*\*- und GIAO-MP2/SVP-Niveau. Die chemischen Verschiebungen wurden gemäß

$$\delta_{\text{Int. Ref.}} = \delta(1\text{-mer})_{\text{MP2}} + \underbrace{\delta(15\text{-mer})_{\text{HF}} - \delta(1\text{-mer})_{\text{HF}}}_{\text{Umgebungseffekt } \Delta\delta}$$

berechnet.

## Ergebnisse und Diskussion

**PPI** In Tab. 5.1.11 sind die auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau berechneten gemittelten  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen HF/6-31G\*\*- und B3LYP/6-31G\*\*-optimierter 6-mer PPI-Isomere in *endo*- und *exo*-Konformation zusammengestellt. Es wurde hierbei über sämtliche Einheiten gemittelt. Bei  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen weichen Einzelwerte vom Mittelwert um maximal 0.3 ppm (*parts per million*) ab und bei  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen um maximal 3.6 ppm, wobei derartige Abweichung lediglich für die N-terminale Carbonylgruppe erhalten werden. Die berechneten chemischen Verschiebungen für das (*endo*)<sub>6</sub>-Grundgerüst der HF-optimierten Struktur entsprechen nahezu denjenigen, die für die B3LYP-optimierte

**Tabelle 5.1.11:** Gemittelte  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau basierend auf HF/6-31G\*\*- und B3LYP/6-31G\*\*-optimierten Strukturen unsubstituierter 6-mer Oligoproline in PPI-Konformation und mit  $\text{COOCH}_3$ -Absättigung am C-Terminus. Alle Verschiebungen sind in ppm und relativ zu TMS.

Atomtyp	$(endo)_6$		$(exo)_6$	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP
$\text{C}\alpha$	53.2	53.2	52.2	53.6
$\text{C}\beta$	28.4	28.4	28.4	28.8
$\text{C}\gamma$	20.1	20.1	22.9	23.2
$\text{C}\delta$	42.4	42.4	42.8	43.4
$\text{C}_{\text{C=O}}$	170.2	170.2	171.5	177.3
$\text{H}\alpha$	3.6	3.6	3.7	3.7
$\text{H}\beta, ax$	1.8	1.8	2.2	2.2
$\text{H}\beta, eq$	1.6	1.6	1.4	1.5
$\text{H}\gamma, ax$	1.6	1.6	1.4	1.5
$\text{H}\gamma, eq$	1.5	1.5	1.4	1.5
$\text{H}\delta, ax$	3.0	3.0	3.8	4.0
$\text{H}\delta, eq$	3.7	3.7	3.0	3.1

Struktur erhalten werden. Dasselbe ist auch bei den chemischen Verschiebungen des  $(exo)_6$ -Konformer zu beobachten. Die  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen der  $(endo)_6$ - und der  $(exo)_6$ -Konformere unterscheiden sich nur in geringem Maße, d. h. die Unterschiede liegen innerhalb des für  $^1\text{H}$ -Verschiebungen typischen Fehlerbalkens von 0.5 ppm. Bei diesem Vergleich ist zu beachten, dass ein Proton, das in *endo*-cyclischen Einheiten eine pseudo-axiale Position einnimmt, in *exo*-cyclischen Einheiten in pseudo-äquatorialer Lage ist. Für  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen liegen zwar keine experimentellen Vergleichsspektren vor, doch für die Kohlenstoffatome  $\text{C}\beta$  und  $\text{C}\gamma$  sind  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen dokumentiert [189].

In Tab. 5.1.12 sind die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen unter Verwendung des intermediären Referenzsystems für eine *endo*- und *exo*-cyclische Prolineinheit aufgeführt. Die Anwendung des inkrementellen Ansatzes wurde anhand des HF/6-31G\*\*-optimierten 15-mer Oligoprolins mit  $\text{CONH}_2$ -Absättigung durchgeführt. Hier ist von Vorteil, dass als Referenzsystem eine Einheit aus der Molekülmitte entnommen werden kann, wo Umgebungseffekte vorwiegend durch benachbarte Pro-

**Tabelle 5.1.12:**  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen des jeweils mittleren, mit  $\text{CH}_3\text{CO}$ - bzw.  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ -abgesättigten Rings aus einem HF/6-31G\*\*-optimierten, unsubstituierten 15-mer Oligoprolin mit  $\text{CONH}_2$ -Absättigung am C-Terminus unter Verwendung des intermediären Referenzsystems. Die  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen wurden auf GIAO-MP2/SVP-Niveau berechnet, wobei Umgebungseffekte auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau berücksichtigt wurden. Alle Verschiebungen sind in ppm und relativ zu TMS. Die experimentellen Daten wurden [190] entnommen bzw. stammen von [168]<sup>[a]</sup>.

Atomtyp	PPI			PPII			
	<i>endo</i>	<i>exo</i>	exp. <sup>[b]</sup>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	exp. <sup>[b]</sup>	exp. <sup>[c]</sup>
$\text{C}\alpha$	59.3	57.8		58.5	60.0		58.9
$\text{C}\beta$	32.9	32.8	32.2	28.6	31.9	28.6	28.3
$\text{C}\gamma$	21.8	25.0	22.5	24.8	26.9	25.4	24.9
$\text{C}\delta$	47.3	48.2		46.8	48.4		48.0
$\text{C}_{\text{C=O}}$	159.7	161.9		159.0	160.6		172.0

<sup>[a]</sup> Hauptsignale von Ac-[Pro]<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> in D<sub>2</sub>O.

<sup>[b]</sup> Ref. [190].

<sup>[c]</sup> Ref. [168].

lineinheiten und nicht durch Endgruppen hervorgerufen werden, so dass die mittlere Einheit eine repräsentative Einheit darstellt. Bei beiden Ringkonformation stimmt die berechnete Verschiebung für das  $\text{C}\beta$ -Atom mit dem experimentell ermittelten Wert von 32 ppm sehr gut überein. Unterschiedliche Verschiebungen werden für das  $\text{C}\gamma$ -Atom erhalten, wobei für die *endo*-cyclische Einheit einer Verschiebung von 22 ppm und bei der *exo*-cyclischen Einheit von 25 ppm erhalten wird. Im Rahmen des Fehlerbalkens der quantenchemischen Rechnungen von 3 ppm für  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen kann zwar keine eindeutige Aussage getroffen werden, welche Konformation vorherrschend ist, jedoch zeigt zur experimentell ermittelten Verschiebung von 22.5 ppm [189] die (*endo*)<sub>x</sub>-Konformation die leicht bessere Übereinstimmung.

**PPII** Die auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau berechneten gemittelten  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen HF/6-31G\*\*, B3LYP/6-31G\*\*- und RI-MP2/SVP-optimierter 6-mer PPII-Isomere in *endo*- und *exo*-Konformation sind in Tab. 5.1.13 aufgeführt. Die  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen der unterschiedlich optimierten Strukturen unterscheiden sich innerhalb einer Konformation, also (*endo*)<sub>6</sub> oder (*exo*)<sub>6</sub>, nur unwesentlich. Unterschiede in den Verschiebungen treten jedoch zwischen den

**Tabelle 5.1.13:** Gemittelte  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau basierend auf HF/6-31G\*\*-, B3LYP/6-31G\*\*- und RI-MP2/SVP-optimierten Strukturen unsubstituierter 6-mer Oligoprolin in PPII-Konformation und mit  $\text{COOCH}_3$ -Absättigung am C-Terminus. Alle Verschiebungen sind in ppm und relativ zu TMS.

Experimentelle Vergleichsdaten [168] (Hauptsignale, Ac-[Pro] $_6$ -NH $_2$  in D $_2$ O):  $\delta(\text{H}\alpha) = 4.6$  ppm,  $\delta(\text{H}\beta) = 1.8$ -1.9 ppm, 2.2 ppm,  $\delta(\text{H}\gamma) = 1.8$ -1.9 ppm,  $\delta(\text{H}\delta) = 3.5$  ppm, 3.7 ppm. Signale der Kohlenstoffatome siehe Tab. 5.1.12.

Atomtyp	<i>endo</i>			<i>exo</i>		
	HF	B3LYP	RI-MP2	HF	B3LYP	RI-MP2
C $\alpha$	52.8	54.1	53.1	54.0	55.2	53.0
C $\beta$	24.7	24.8	24.0	27.5	27.8	27.3
C $\gamma$	22.7	23.1	22.2	24.8	25.1	25.1
C $\delta$	41.9	42.9	41.6	42.9	43.9	42.8
C $_{\text{C=O}}$	170.2	176.4	175.7	171.6	177.7	176.3
H $\alpha$	4.0	4.1	4.1	3.6	3.8	3.7
H $\beta, ax$	1.7	1.7	1.6	1.8	2.1	2.0
H $\beta, eq$	1.8	1.9	2.2	1.8	1.8	1.8
H $\gamma, ax$	2.1	2.2	2.1	1.7	1.7	1.7
H $\gamma, eq$	1.5	1.5	1.5	1.6	1.6	1.6
H $\delta, ax$	3.2	3.2	3.1	3.1	3.2	3.1
H $\delta, eq$	3.2	3.3	3.3	3.9	4.4	4.2

beiden Konformeren auf, wobei die verschieden starke Aufspaltung der H $\delta$ -Protonen am auffälligsten ist: Während bei (*endo*) $_6$ -Konformation je nach zugrundeliegender Struktur, d. h. HF- oder B3LYP-optimiert, die Aufspaltung zwischen pseudo-axialen und pseudo-äquatorialen Protonen 0.0 - 0.2 ppm beträgt, ist bei der (*exo*) $_6$ -Konformation eine Aufspaltung um 0.8 - 1.2 ppm zu beobachten. Im Vergleich zum Experiment [168], bei dem eine Aufspaltung der H $\delta$ -Protonen um 0.2 ppm beobachtet wird, ergibt sich damit für das (*endo*) $_6$ -Konformer die bessere Übereinstimmung. Zwar sind die berechneten chemischen Verschiebungen verglichen mit den experimentellen Daten insgesamt hochfeldverschoben, jedoch stimmt die relative Lage beim (*endo*) $_6$ -Konformer tendenziell besser mit dem Experiment überein als beim (*exo*) $_6$ -Konformer. Im Unterschied zum Experiment wird beim (*endo*) $_6$ -Konformer eine Aufspaltung der H $\gamma$ -Protonen um 0.6 - 0.7 ppm vorausgesagt, wohingegen ex-

perimentell eine Aufspaltung der  $H\beta$ -Protonen um etwa 0.4 ppm gefunden wird.

Das Vorgehen für die Berechnung der  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen war analog wie bei den entsprechenden PPI-Isomeren. Die unter Verwendung des intermediären Referenzsystems berechneten  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen sind in Tab. 5.1.12 aufgeführt. Beim Vergleich der berechneten Verschiebungen der  $C\beta$  und  $C\gamma$  mit den Angaben aus Ref. [189] und den experimentellen Befunden aus [168] findet man die bessere Übereinstimmung wiederum für die *endo*-cyclischen Einheit, wobei anzumerken ist, dass im Rahmen des Fehlerbalkens eindeutige Aussagen bezüglich der konformationellen Präferenz hier nicht möglich sind.

Insgesamt wird für die berechneten  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen, sofern experimentelle Vergleichsdaten zur Verfügung stehen, prinzipiell eine gute Übereinstimmung mit experimentellen Daten erzielt. Die Qualität der berechneten Strukturen wird damit weiter untermauert. Da die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen zwischen den Konformeren einer Polyprolinhelix vergleichsweise gering sind, ist es schwierig, eindeutige Aussagen bezüglich der Ringkonformation zu treffen. Tendenziell wird aber die besser Übereinstimmung für die  $(endo)_x$ -Oligomere erhalten. Um die Aussagekraft der quantenchemischen Resultate zu verbessern, ist im Rahmen künftiger Studien insbesondere für die inkrementelle Berechnung der chemischen Verschiebungen die Verwendung größerer Basissätze vorgesehen. Die Berücksichtigung von Lösungsmiteleinflüssen ist ebenfalls angedacht.

## Zusammenfassung

Die Strukturen von Oligoprolinen unterschiedlicher Länge und Konformation wurden mit verschiedenen Methoden optimiert. Die Güte der Strukturen wurde zunächst anhand der für die beiden Polyprolinhelices typischen Rückgratwinkel und Ganghöhen untersucht. Sowohl für die PPI- wie auch für die PPII-Isomere wurde dabei gezeigt, dass die Qualität HF-optimierter Strukturen mit derjenigen von B3LYP- und RI-MP2-optimierten Strukturen vergleichbar ist. Ferner wurde festgestellt, dass sich für Oligomere, die ausschließlich aus *endo*-cyclischen Einheiten zusammengesetzt sind, die beste Übereinstimmung mit etablierten Strukturdaten [102, 174, 175, 176] ergibt. Dies wird auch durch die energetische Betrachtung untermauert: Innerhalb einer Helixkonformation besitzt das  $(endo)_x$ -Oligomer eine niedrigere Energie als das entsprechende  $(endo-exo-endo)_x$ - und  $(exo)_x$ -Konformer. Es hat sich darüber hinaus gezeigt, dass für eine zuverlässige Beschreibung der relativen Energien die B3LYP-Methode nicht zuverlässig ist, wohingegen Energiedifferenzen, die auf HF- und RI-MP2-Niveau berechnet wurden, in Einklang sind. Ergänzt wurde die Charakterisierung der Struktur durch die Berechnung chemischer Verschiebungen. Prinzipiell stimmen die berechneten Verschiebungen gut mit experimentellen Vergleichs-

daten [189,168] überein. Die Zuordnung der Prolinringkonformation anhand der chemischen Verschiebungen ist zwar nicht eindeutig, jedoch werden tendenziell bessere Übereinstimmungen mit experimentellen Daten für  $(endo)_x$ -Grundgerüste erhalten.

Somit zeigt die Analyse der Strukturen, dass es sich um geeignete Strukturen für weiterführende Untersuchungen handelt. Die Auswertung der strukturellen Parameter, der relativen Energien und die Betrachtung der chemischen Verschiebungen deuten übereinstimmend darauf hin, dass Oligoproline grundsätzlich eine  $(endo)_x$ -Konformation bevorzugen.

### 5.1.2 Einfluss geladener Endgruppen auf die Helixstabilität

Neben der Bedeutung als Erkennungsmotiv in zahlreichen Protein-Protein-Wechselwirkungsprozessen ist die Relevanz der PPII-Helix als Sekundärstrukturelement von Proteinen vielfach herausgestellt worden [191,192,193,194,93]. Im Gegensatz zu den klassischen Sekundärstrukturen wie  $\alpha$ -Helix oder  $\beta$ -Faltblatt ist bei polyprolinartigen Strukturen bisher vergleichsweise wenig über den Zusammenhang von dipolaren Eigenschaften und die Helixstabilität bekannt [195,196,197,198,199].

In aktuellen experimentellen Studien der Arbeitsgruppe von Prof. Helma Wennemers (Universität Basel) wurde beobachtet, dass die relative Helixstabilität wesentlich durch Ladungen an N- und C-Terminus beeinflusst wird. Untersucht wurden dabei Oligoproline mit

- A ungeladenen Termini (Ac/CONH<sub>2</sub>),
- B einer positiven Ladung am N-Terminus (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>/CONH<sub>2</sub>),
- C einer negativen Ladung am C-Terminus (Ac/COO<sup>-</sup>) sowie
- D einer positiven Ladung am N- und einer negativen am C-Terminus (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>/COO<sup>-</sup>).

Dabei wurde mittels CD-Studien festgestellt, dass die Neigung eine PPI-Konformation einzunehmen in der Reihenfolge

$$\text{Peptid A} < \text{Peptid B} < \text{Peptid C} < \text{Peptid D}$$

ansteigt. Darüber hinaus deuten die experimentellen Befunde an, dass bei längerkettigen Oligomeren die Tendenz eine PPI-Konformation einzunehmen ebenfalls zunimmt. Um die unterschiedlichen Neigungen hinsichtlich des Konformationswechsels besser zu verstehen und einen Zusammenhang zu den dipolaren Eigenschaften herstellen zu können, wurden quantenchemische Untersuchungen durchgeführt.

#### Relative Energien

Zunächst wurde der Energieunterschied zwischen den beiden helikalen Polyprolin-konformationen der 6-mer, 9-mer und 12-mer Oligoproline mit den Absättigungen

(Ac/CONH<sub>2</sub>), (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>/CONH<sub>2</sub>), (Ac/COO<sup>-</sup>) und (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>/COO<sup>-</sup>) ermittelt. Zusätzlich zu den Kombinationen (Ac/CONH<sub>2</sub>) und (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>/CONH<sub>2</sub>) wurden Verbindungen mit (Ac/COOCH<sub>3</sub>)- und (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>/COOCH<sub>3</sub>)-Absättigung betrachtet, um eventuelle Artefakte durch die intramolekulare Wasserstoffbrücke, die bei den mit CONH<sub>2</sub>-abgesättigten Systemen vom C-Terminus zur benachbarten Amidgruppe gebildet wird (vgl. Diskussion in Abschnitt 5.1.1), zu vermeiden. Basierend auf den Erkenntnissen aus Abschnitt 5.1.1 wurden für die Ab-initio-Untersuchungen Oligoprolin-Grundgerüste verwendet, bei denen sämtliche Prolinringe in *endo*-Konformation vorliegen, da sich diese Isomere als am energetisch günstigsten erwiesen haben. Die Strukturen der Oligoproline wurden mit den oben beschriebenen Absättigungsvarianten versehen und auf HF/6-31G\*\*-Niveau relaxiert. Für diese optimierten Strukturen wurden im Anschluss Einzelpunktrechnungen auf RI-MP2/SVP-Niveau durchgeführt.

Die Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  zwischen den PPI- und PPII-Konformeren sind in Tab. 5.1.14 zusammengestellt. Auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*-Niveau deu-

**Tabelle 5.1.14:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}} = E_{\text{PPI}} - E_{\text{PPII}}^{[a]}$  in kJ/mol auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*-Niveau für unterschiedlich abgesättigte, unsubstituierte Oligoproline. Energiedifferenzen auf HF/SVP//HF/6-31G\*\*-Niveau sind in Klammern () aufgeführt.

(N-/C-Terminus)	6-mer		9-mer		12-mer	
(Ac/CONH <sub>2</sub> )	0.0	(52.2)	-36.7	(56.1)	-78.5	(56.0)
(Ac/COOCH <sub>3</sub> )	-12.4	(43.7) <sup>[b]</sup>	-47.8	(48.4) <sup>[c]</sup>	-88.8	(48.7)
(NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> /CONH <sub>2</sub> )	-77.4	(-39.6)	-119.6	(-41.2)	-172.7	(-51.4)
(NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> /COOCH <sub>3</sub> )	-78.2	(-38.3)	-124.9	(-44.1)	-179.8	(-56.0)
(Ac/COO <sup>-</sup> )	-113.5	(-69.0)	-169.8	(-83.5)	-223.5	(-94.4)
(NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> /COO <sup>-</sup> )	-258.4	(-215.0) <sup>[d]</sup>	-304.8	(-222.8) <sup>[e]</sup>	-346.1	(-227.1)

<sup>[a]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass das PPI-Isomer energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

<sup>[b]</sup>  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}(\text{HF/TZP}) = 51.6$  kJ/mol und  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}(\text{HF/QZPP}) = 53.4$  kJ/mol.

<sup>[c]</sup>  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}(\text{HF/TZP}) = 61.2$  kJ/mol.

<sup>[d]</sup>  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}(\text{HF/TZP}) = -201.4$  kJ/mol.

<sup>[e]</sup>  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}(\text{HF/TZP}) = -206.3$  kJ/mol.

ten die Rechnungen in Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden [168] an, dass unabhängig von der Wahl der Endgruppen PPI-helikale Strukturen mit zunehmender Oligomerlänge immer günstiger werden. Darüber hinaus zeigt sich, dass

für eine bestimmte Kettenlänge je nach Wahl der Absättigung der Unterschied zwischen PPI- und PPII-Isomeren immer größer wird: Bei den neutral abgesättigten 6-meren resultiert nahezu kein Energieunterschied, während sich bei positiver Ladung am N-Terminus bereits eine Energiedifferenz von 77 bzw. 78 kJ/mol und bei negativer Ladung am C-Terminus von 114 kJ/mol zugunsten der PPI-Konformation ergibt. Für die zwitterionische Struktur wird der größte Unterschied mit 258 kJ/mol gefunden, wobei die PPI-Konformation die energieärmere Form darstellt. Gleichartige Tendenzen werden für die 9-mer und 12-mer Systeme erhalten. Hierbei ist zu beobachten, dass sich pro hinzukommender Trimereinheit die Unterschiede in den Korrelationsenergien um ungefähr 40 kJ/mol erhöhen. Um den Einfluss des Basisatzes auf die relative Energie abzuschätzen, wurden auf HF/TZP-Niveau für die mit (Ac/COOCH<sub>3</sub>)-abgesättigte Spezies und die zwitterionische Struktur weitere Rechnungen durchgeführt: Beim neutral abgesättigten 6-mer ändert sich die Energiedifferenz um 8 kJ/mol und beim 9-mer um 13 kJ/mol zugunsten der PPII-Isomere. Die Vergrößerung der Basis wirkt sich bei den Zwitterionen stärker aus. Beim 6-mer ändert sich die Energieunterschied um 14 kJ/mol und beim 9-mer um 17 kJ/mol zugunsten der PPII-Konformere. Für das (Ac/COOCH<sub>3</sub>)-abgesättigte 6-mer wurde zusätzlich die Energiedifferenz auf HF/QZPP-Niveau berechnet. Im Vergleich zu der auf HF/TZP-Niveau berechneten Energiedifferenz ist die Änderung kleiner als 2 kJ/mol.

Insgesamt beschreiben Theorie und Experiment [168] bei Einführung von geladenen terminalen Gruppen übereinstimmend eine Änderung in den relativen Stabilitäten von PPI- und PPII-Isomeren im Vergleich zu neutral abgesättigten Systemen. In derselben Reihenfolge wie experimentell eine zunehmende Neigung zum Konformationswechsel aus der PPII- in die PPI-Konformation gefunden wird, verschieben sich die Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  zwischen PPI- und PPII-Konformer zugunsten der PPI-Struktur.

### Lösungsmiteleinfluss auf die relative Energien

Bei den im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Untersuchungen wurde auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*-Niveau für die Gasphase eine energetische Begünstigung der PPI-helikalen Strukturen gefunden. Hieraus ergibt sich eine gewisse Diskrepanz zum Experiment, bei dem von einer wässriger Lösung ausgegangen wurde. Unter diesen Bedingungen liegt jede der betrachteten Peptidspezies (A, B, C, D) zunächst in PPII-Konformation vor, ehe durch Zugabe von Propanol ein Konformationswechsel herbeigeführt wird. Um abzuschätzen, wie sich die relativen Energien infolge von Lösungsmiteleinflüssen ändern, wurden hierzu anhand der 6-mer Systeme Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden zwei Ansätze verfolgt: Die Einbeziehung von

Lösungsmittelleffekten erfolgte zum einen durch das COSMO-Modell (*Conductor-like screening model*) [183] und zum anderen durch die Hinzunahme expliziter Solvensmoleküle.

**COSMO** Mit Hilfe des Kontinuumsmodells COSMO [183] können auf vergleichsweise einfachem Weg Lösungsmittelleffekte abgeschätzt werden. Zunächst wurden daher unter Anwendung des COSMO-Modells Energiedifferenzen für das neutral abgesättigte Oligomer berechnet. Dabei wurden durch Vorgabe entsprechender Dielektrizitätskonstanten  $\epsilon$  verschiedene Lösungsumgebungen betrachtet: Propanol ( $\epsilon = 20.1$  [200]), Wasser ( $\epsilon = 80.4$  [200]) und der Idealfall ( $\epsilon = \infty$  [201]). Die Energiedifferenzen, die sich bei Anwendung des COSMO-Modells ergeben, sind in Tab. 5.1.15 zusammengestellt. Im Vergleich zu den Gasphasenrechnungen wird

**Tabelle 5.1.15:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}} = E_{\text{PPI}} - E_{\text{PPII}}^{\text{[a]}}$  in kJ/mol für 6-mer Oligoproline (Ac-[Pro]<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub>) in *endo*-Konformation auf RI-MP2/COSMO/SVP//HF/6-31G\*\*<sup>-</sup>- und HF/COSMO/SVP//HF/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau. Rechnungen wurden für die Dielektrizitätskonstanten  $\epsilon = \infty$  (ideales Lösungsmittel [201]),  $\epsilon = 20.1$  (Propanol) [200] und  $\epsilon = 80.4$  (Wasser) [200] durchgeführt. Zur Bildung der Energiedifferenzen wurden OC-korrigierte Energien herangezogen und für die Berechnung auf RI-MP2-Niveau wurde die PTE-Näherung angewendet (siehe hierzu [201]).

	$\epsilon = 1$ (Gasphase)	$\epsilon = \infty$ (ideales Lsgm.)	$\epsilon = 20.1$ (Propanol)	$\epsilon = 80.4$ (Wasser)
RI-MP2/SVP	-12.4	-19.7	-19.0	-13.7
HF/SVP	43.7	35.3	36.1	46.3

<sup>[a]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass die PPI-Konformation energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

jedoch hinsichtlich des Energieunterschieds zwischen PPI- und PPII-Struktur kein wesentlicher Unterschied in der Beschreibung erhalten: Für sämtliche gewählte Dielektrizitätskonstanten ergibt sich nach wie vor eine Begünstigung der PPI-Helix, die mit 13.4 und 19.7 kJ/mol sogar in derselben Größenordnung liegt wie bei den Gasphasenberechnungen. Zwar wird für Propanol, in dem experimentell die PPI-helikale Struktur beobachtet wird, eine deutlichere Bevorzugung der PPI-Helix gegenüber der PPII-Helix gefunden als in der Gasphase, jedoch wird die Wasserumgebung nicht adäquat durch das COSMO-Modell beschrieben, denn hier hätte zumindest eine Verschiebung der Energiedifferenz zugunsten der PPII-Struktur resultieren müssen,

während tatsächlich sogar eine leichte Verschiebung zugunsten des PPI-Isomers gefunden wird. Die Ursache hierfür ist wohl in der mangelhaften oder fehlenden Beschreibung von Wasserstoffbrückenbindungen durch das COSMO-Modell zu suchen. Für die vorliegenden Systeme signalisiert dies, dass eine explizite Berücksichtigung der Wasserstoffbrückenbindungen erforderlich ist.

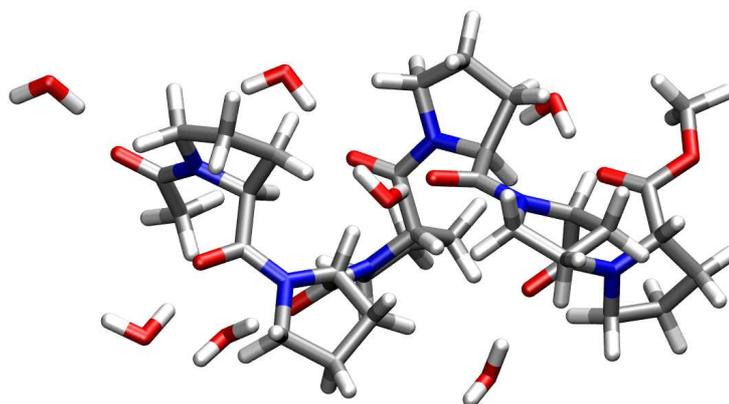
**Explizite Solvensmoleküle** Aufgrund des oben beschriebenen Defizits des COSMO-Ansatzes wurden modellhaft Wassermoleküle in die Struktur der 6-mer Oligoprolin eingebaut. Die Position der Wassermoleküle wurde mit Hilfe von MMFF-Kraftfeldrechnungen ermittelt. Dabei wurde wie folgt vorgegangen: Ein Wassermolekül wurde im Abstand von 1.7 Å an der fünften Carbonyleinheit<sup>2</sup> des neutral abgesättigten 6-mers ( $[\text{Ac}-(\text{Pro})_6-\text{OCH}_3]_{1\text{H}_2\text{O}}$ ) in verschiedenen Orientierungen platziert. Davon ausgehend wurde jeweils die Position des Wassermoleküls auf Kraftfeld/MMFF-Niveau bei fixiertem Oligomergrundgerüst minimiert. Anschließend wurden Einzelpunktrechnungen auf RI-MP2/SVP-Niveau durchgeführt. Die energieärmste Ausrichtung wurde als Grundlage für den Einbau der weiteren Wassermoleküle verwendet. Nachdem in der neutral abgesättigte Struktur insgesamt sieben Wassermoleküle ( $[\text{Ac}-(\text{Pro})_6-\text{OCH}_3]_{7\text{H}_2\text{O}}$ ) gemäß der energieärmsten Orientierung, die für das System  $[\text{Ac}-(\text{Pro})_6-\text{OCH}_3]_{1\text{H}_2\text{O}}$  ermittelt wurde, platziert wurden, wurde die Position sämtlicher Wassermoleküle nochmals auf Kraftfeld/MMFF-Niveau minimiert, wobei das Oligomergrundgerüst festgehalten wurde. Die sich daraus ergebenden hydratisierten Strukturen sind in Abb. 5.1.6 illustriert. Hierauf aufbauend wurden die hydratisierten Modellstrukturen mit geladenen Endgruppen erstellt.

Für die Erzeugung der einfach geladenen Systeme ( $[\text{H}_2-(\text{Pro})_6-\text{OCH}_3]_{7\text{H}_2\text{O}}^+$ ,  $[\text{Ac}-(\text{Pro})_6-\text{O}]_{7\text{H}_2\text{O}}^-$ ) wurde der betreffende Terminus der kraftfeldminimierten hydratisierten Modellstruktur mit (Ac/COOCH<sub>3</sub>)-Absättigung modifiziert und die Position des betreffenden Wassermoleküls wurde wiederum auf Kraftfeld/MMFF-Niveau nachoptimiert. Zur Generierung der hydratisierten zwitterionischen Struktur ( $[\text{H}_2-(\text{Pro})_6-\text{O}]_{7\text{H}_2\text{O}}^\pm$ ) wurden die neutral abgesättigte sowie die beiden einfach geladenen Modelle verwendet. In der neutralen Struktur wurden C- und N-Terminus abgeändert und die Positionen beider zugehörigen Wassermoleküle gleichzeitig mit dem Kraftfeld MMFF minimiert. Ausgehend vom positiv geladenen System ( $[\text{H}_2-(\text{Pro})_6-\text{OCH}_3]_{7\text{H}_2\text{O}}^+$ ) wurde der C-Terminus und ausgehend vom negativ geladenen System ( $[\text{Ac}-(\text{Pro})_6-\text{O}]_{7\text{H}_2\text{O}}^-$ ) der N-Terminus entsprechend modifiziert, wobei auch hier die Position des betreffenden Wassermoleküls auf Kraftfeld/MMFF-Niveau nachminimiert wurden. Einzelpunktenergien wurden für alle drei hydratisierten zwitterionischen Modellsysteme auf RI-MP2/SVP-Niveau berechnet. Das energieärmste Modell

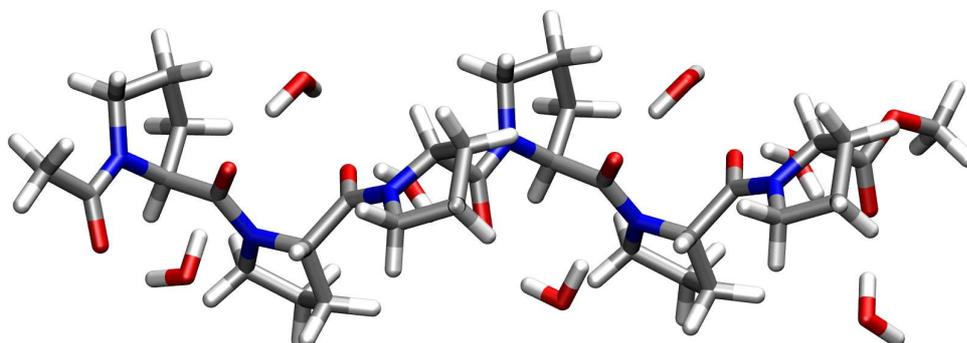
---

<sup>2</sup>Die Carbonylgruppe des N-terminalen Acetylrestes wird hierbei mitgezählt.

**Abbildung 5.1.6:** Strukturen hydratisierter 6-mer Oligoproline (Ac-[Pro]<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub>) in PPI- und PPII-Konformation. Die Grundgerüste wurden auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert und die Position der Wassermolekül mittels Kraftfeldrechnungen (MMFF) ermittelt (für eine detaillierte Beschreibung des Vorgehens siehe Text in Abschnitt 5.1.2).



(a) Hydratisiertes 6-mer Oligoprolin in PPI-Konformation



(b) Hydratisiertes 6-mer Oligoprolin in PPII-Konformation

ergab sich dabei aus der negativ geladenen Struktur ( $[\text{Ac}-(\text{Pro})_6-\text{O}]_{7\text{H}_2\text{O}}^-$ ).

Obgleich das benützte Solvationsmodell sehr einfach und grob ist, kann dadurch dennoch ein Eindruck bezüglich der Hydratisierungseffekte gewonnen werden. Es ist davon auszugehen, dass die gravierendsten Effekte durch die erste Hydratschicht hervorgerufen werden. Insbesondere sind dabei die Wasserstoffbrücken zu den Carbonylgruppen von Belang, für die das gewählte Modell eine akzeptable Näherung darstellt, so dass zumindest eine einfache Abschätzung der Effekte erlangt werden kann. Verbesserte Ansätze zur Erfassung von Lösungsmittelleffekten sind für die Zukunft geplant, allerdings stellen systematisch durchgeführte, gründliche Lösungsmittelstudien nach wie vor eine große Herausforderung für die Quantenchemie dar.

Die Energiedifferenzen der hydratisierten Systeme sind in Tab. 5.1.16 aufgelistet. Die mit den beschriebene Modellen berechneten Energiedifferenzen zeigen eine

**Tabelle 5.1.16:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}} = E_{\text{PPI}} - E_{\text{PPII}}^{[\text{a}]}$  in kJ/mol auf RI-MP2/SVP-Niveau unterschiedlich abgesättigter 6-mer Oligoproline in  $(endo)_6$ -Konformation mit umgebenden Wassermolekülen. Für ein detaillierte Beschreibung der Strukturen siehe Abschnitt 5.1.2. Zum Vergleich sind die Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  der unhydratisierten Systemen aufgeführt (vgl. Tab. 5.1.14).

	(Ac/COOCH <sub>3</sub> )	(NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> /COOCH <sub>3</sub> )	(Ac/COO <sup>-</sup> )	(NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> /COO <sup>-</sup> )
ohne H <sub>2</sub> O	-12.4	-78.2	-113.5	-258.4
mit H <sub>2</sub> O	71.2	4.3	-53.8	-149.7

<sup>[a]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass die PPI-Konformation energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

Stabilisierung der PPII-Helix durch die Wasserstoffbrücken, die je nach terminaler Absättigung zwischen 60 und 110 kJ/mol beträgt. Daraus folgt für die neutralen und positiv geladenen Spezies, dass die PPII-Konformation energieärmer wird als die PPI-Konformation, während für die übrigen Modelle weiterhin eine Begünstigung, aber in merklich abgeschwächter Form, für die PPI-helikalen Isomere gefunden wird. Die Änderungen in den relativen Stabilitäten durch modifizierte terminalen Gruppen, also die Tendenz, dass in geladenen Systemen die PPI-Helix zunehmend günstiger wird, bleiben aber auch bei den hydratisierten Modellsystemen erhalten, so dass die Ursachen hierfür auch anhand der nicht solvatisierten Moleküle untersucht werden kann.

Zusätzlich zu den Energiedifferenzen wurden Wechselwirkungsenergien zwischen Wasserhülle und Oligoprolin berechnet. Die Wechselwirkungsenergien auf RI-MP2/SVP-Niveau sind in Tab. 5.1.17 zusammengestellt. Für die PPII-Helix wird eine um 27 kJ/mol (BSSE-korrigiert, *basis set superposition error*) ausgeprägtere Wechselwirkung vorhergesagt als für die PPI-Helix. Die Gesamtwechselwirkung der Hydrathülle mit dem Oligomer setzt sich dabei nahezu additiv aus den Einzelwechselwirkungen zusammen (siehe Tab. 5.1.18). Auf HF-Niveau werden ähnliche, etwas geringere Wechselwirkungen vorhergesagt. Für die PPII-Helix wird hier ebenfalls eine stärkere Wechselwirkung ermittelt. Der Unterschied zwischen den Wechselwirkungsenergien des PPI- und des PPII-Modells beträgt auf HF/SVP-Niveau 18 kJ/mol. Auf HF/TZP-Niveau verringert sich dieser Unterschied nochmals auf einen Wert von 13 kJ/mol. Die BSSE-korrigierten Wechselwirkungsenergien der PPI-Helix unterscheiden sich verhältnismäßig wenig von denjenigen der PPII-Helix, und zwar sowohl die

**Tabelle 5.1.17:** Wechselwirkungsenergien  $\Delta E_{\text{WW}}(\text{PP}/7\text{H}_2\text{O}) = E(\text{PP} + 7\text{H}_2\text{O}) - E(\text{PP}) - E(7\text{H}_2\text{O})^{[a]}$  in kJ/mol zwischen 6-mer Oligoprolinen und umgebenden Wassermolekülen mit und ohne BSSE-Korrektur. Die Strukturen der Oligoprolin wurden auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Für eine detaillierte Beschreibung der Positionierung der Wassermoleküle siehe Abschnitt 5.1.2.

	Helix	RI-MP2/SVP	HF/SVP	HF/TZP
mit BSSE-Korr.	PPI	-126.8	-108.1	-124.8
	PPII	-154.2	-126.3	-137.5
ohne BSSE-Korr.	PPI	-291.9	-195.5	-151.2
	PPII	-385.1	-257.3	-178.2

<sup>[a]</sup> Eine negative Wechselwirkungsenergie entspricht einer attraktiven Wechselwirkung.

**Tabelle 5.1.18:** BSSE-korrigierte Wechselwirkungsenergien  $\Delta E_{\text{WW}}(\text{PP}/1\text{H}_2\text{O}) = E(\text{PP} + 1\text{H}_2\text{O}) - E(\text{PP}) - E(1\text{H}_2\text{O})^{[a]}$  in kJ/mol zwischen 6-mer Oligoprolin in (*endo*)<sub>6</sub>-Konformation und einzelnen Wassermolekülen auf RI-MP2/SVP- und HF/6-31G\*\*-Niveau. Für eine detaillierte Beschreibung der Struktur siehe Abschnitt 5.1.2. Die Strukturen der Oligoprolin wurden auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Die Nummerierung der Carbonylgruppen beginnt am N-Terminus.

Carbonylgruppe	PPI		PPII	
	RI-MP2/SVP	HF/SVP	RI-MP2/SVP	HF/SVP
1	-23.2	-24.3	-26.0	-22.0
2	-20.8	-21.3	-24.3	-19.0
3	-16.6	-16.0	-22.7	-17.6
4	-22.3	-17.2	-21.5	-16.8
5	-18.1	-13.3	-20.9	-16.9
6	-17.0	-11.6	-18.2	-15.4
7	-13.1	-8.5	-19.3	-17.6

<sup>[a]</sup> Eine negative Wechselwirkungsenergie entspricht einer attraktiven Wechselwirkung.

Gesamtwechselwirkungsenergien als auch die Einzelwechselwirkungsenergien.

Um die Polyprolin-Wasser-Wechselwirkung näher zu untersuchen, wurde die Wechselwirkung des Wassermoleküls der vierten Carbonylgruppe mit der zugehörigen Prolineinheit betrachtet. Die Wechselwirkung wurde zusätzlich für ein Dimerfragment

(4.-5. Einheit) sowie für eine Trimerfragment (3.-5. Einheit) berechnet. Sämtliche Fragmente wurden dabei mit Ac/H (also ohne Carbonylfunktion am C $\alpha$ -Atom, sondern stattdessen ein zweites H-Atom) abgesättigt. Die Wechselwirkungsenergien sind in Tab. 5.1.19 aufgelistet. Auffällig ist dabei, dass, wenn nur die Wechselwirkung von

**Tabelle 5.1.19:** BSSE-korrigierte Wechselwirkungsenergien  $\Delta E_{\text{WW}}(\text{Frag.}/\text{H}_2\text{O})^{[a]}$  in kJ/mol auf RI-MP2/SVP-Niveau zwischen Fragmenten aus 6-mer Oligoprolinen und dem Wassermolekül der vierten Carbonylgruppe. Die zugrundeliegenden Oligoprolin wurden auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert, wobei die entnommenen Fragmente nach Absättigung nicht nachoptimiert wurden. Die Nummerierung der Prolineinheiten beginnt am N-Terminus.

Helix	4. Ring	4.-5. Ring	3.-5. Ring
PPI	-21.2	-20.9	-20.1
PPII	-11.2 <sup>[a]</sup>	-21.2	-21.6

<sup>[a]</sup> Eine negative Wechselwirkungsenergie entspricht einer attraktiven Wechselwirkung.

<sup>[b]</sup> Nach Kraftfeldminimierung der Position des Wassermoleküls mit MMFF ergibt sich die Wechselwirkungsenergie zu -19.6 kJ/mol.

Wasser zur vierten Carbonyleinheit betrachtet wird, die stärkere Wechselwirkung für die PPI-helikale Struktur resultiert. Wird hingegen die nachfolgende Carbonyleinheit hinzugenommen, so findet man eine leicht stärkere Wechselwirkung für das Fragment aus der PPII-Helix. Mit der Hinzunahme der vorangehenden Einheit geht keine weitere Änderung einher. Eine Strukturanalyse bietet eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten: (vgl. Abb. 5.1.6): Basierend auf der Kraftfeldminimierung sind Wassermoleküle in der PPII-Helix so orientiert, dass ein Wasserstoffatom zur zugehörigen Carbonylgruppe zeigt und das andere Wasserstoffatom zur darauf folgenden. Diese Beobachtung deutet an, dass die Carbonylgruppen in der PPII-Helix Wechselwirkungen mit mehr als einem Wassermolekül eingehen können, was bei der PPI-Helix aufgrund der zusammengedrängteren Struktur aus sterischen Gründen gehindert ist. Wird die Position des Wassermoleküls für den kleinsten Ausschnitt (vierte Einheit + H<sub>2</sub>O) aus der PPII-Helix kraftfeldminimiert und dann die Wechselwirkung berechnet, wird eine ähnliche Wechselwirkungsenergie erhalten wie für das PPI-Fragment. Die stärkere Interaktion der PPII-Helix mit der Hydrathülle beruht also vermutlich darauf, dass die Carbonylgruppen in der PPII-Helix wesentlich exponierter und damit auch besser zugänglich sind als diejenigen in der PPI-Helix. Damit ist auch verständlich, dass sich die Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  bei Einbeziehung von Lösungsmittelleffekten zugunsten der PPII-helikalen Konformation

verschieben.

**Dipolmomente** Um hinsichtlich der unterschiedlichen Tendenzen zum Konformationswechsel PPI- und PPII-helikaler Strukturen ein tieferes Verständnis zu entwickeln, wurden weitere Untersuchungen angestellt. Dabei wurden zunächst die Dipolmomente der unterschiedlich abgesättigten Oligoprolin betrachtet. Wie zahlreiche Studien an  $\alpha$ -Helices und bestimmten helikalen  $\beta$ -Peptiden zeigen, beeinflusst die Einführung von Ladungen die Helixstabilität [195, 196, 197, 198, 199]. Dabei wurde eine Stabilisierung beobachtet, wenn Ladungen an den Endgruppen entgegen der Polarität des Moleküls vorhanden waren. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden die Dipolmomente der Oligoprolin auf HF/6-31G\*\*-Niveau betrachtet, wobei Voruntersuchungen an Monomerausschnitten gezeigt haben, dass die Dipolmomente auf HF/6-31G\*\*-Niveau bereits gut beschrieben werden (siehe Tab. 5.1.20).

**Tabelle 5.1.20:** Betrag der Dipolmomentvektoren in Debye auf unterschiedlichen Niveaus für HF/6-31G\*\*-optimierte, mit Ac/COOCH<sub>3</sub>-abgesättigte Prolinmonomere. Die N-terminale Einheit der unsubstituierten (*endo*)<sub>6</sub>-Grundgerüste diente dabei als Ausgangsstruktur. Mit *cis*-Ac-Pro-OCH<sub>3</sub> ist der optimierte N-Terminus aus der PPI-Helix bezeichnet und mit *trans*-Ac-Pro-OCH<sub>3</sub> derjenige aus der PPII-Helix.

Methode/Basis	<i>cis</i> -Ac-Pro-OCH <sub>3</sub>	<i>trans</i> -Ac-Pro-OCH <sub>3</sub>
HF/6-31G**	5.6	3.8
MP2/6-31G**	5.0	3.3
MP2/DZP	5.0	3.3
MP2/TZP	5.2	3.5
MP2/QZPP	5.3	3.5
MP2/cc-pVDZ	4.8	3.1
MP2/cc-pVTZ	5.1	3.4

**Anmerkung zur Dipolmomentberechnung geladener Moleküle** Das Dipolmoment wird im Rahmen der Multipolentwicklung definiert [202, 203, 204]. Der Koeffizient im ersten Term der Reihe entspricht dem Monopolmoment, also der Gesamtladung, der zweite Koeffizient dem Dipolmoment, der dritte dem Quadrupolmoment usw. Allgemein gilt, dass der führende Term der Multipolentwicklung translationsinvariant ist. Bei ungeladenen Molekülen ist demnach das Dipolmoment

unabhängig von der Wahl des Koordinatensystems, aber nicht, wenn das betrachtete System eine Nettoladung aufweist. Da der Betrag des Dipolmoments bei geladenen Molekülen ortsabhängig ist, kann durch Verschiebung des Ursprungs im Prinzip jeder beliebige Wert für das Dipolmoment erhalten werden. Für einen Vergleich von Dipolmomenten in Verbindung mit geladenen Systemen ist daher die Wahl des Ursprungs zu beachten. Dennoch bedeutet das nicht, dass die Berechnung und Diskussion des Dipolmoments geladener Systeme nicht möglich ist. Beispielsweise werden auch andere ortsabhängige Größen, wie etwa das Quadrupolmoment, untersucht. Das Dipolmoment ist auch für geladene Systeme definiert und bezogen auf einen festgesetzten Ursprung eindeutig. Allerdings ist nicht jede beliebige Wahl für den Ursprung sinnvoll und für die jeweilige Problemstellung geeignet. Für eine ausführliche Diskussion dieses Punktes sei auf [205] verwiesen. Um im vorliegenden Fall ein definiertes Vorgehen zu gewährleisten, wurden die Oligoproline für die Berechnung in die vom verwendeten Programmpaket (Q-CHEM) vorgegebene Standardorientierung gebracht. Der Ursprung wird hier in das Zentrum der positiven Kernladung des Moleküls gesetzt, so dass ein definierter, molekülspezifischer Bezugspunkt gegeben ist.

**Dipolmomente der Oligoproline** Am Ende des Abschnitts in Tab. 5.1.24 sind die Dipolmomenten der unterschiedlichen Peptidtypen für verschiedene Oligomerlängen aufgeführt. Die Dipolmomente der geladenen Spezies sind zu Vergleichszwecken aufgelistet, allerdings konzentriert sich die nachfolgende Diskussion, sofern nicht ausdrücklich erwähnt, auf die Resultate der ladungsneutralen Oligomere, also der Systeme mit (Ac/COOCH<sub>3</sub>)- und (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>/COO<sup>-</sup>)-Absättigung.

Für die neutral, mit (Ac/COOCH<sub>3</sub>)-abgesättigten Verbindungen ergibt sich unabhängig von der Oligomerlänge für die PPI-helikalen Strukturen ein ungefähr fünfmal so großes Dipolmoment wie für die entsprechenden PPII-Isomere. Erklären lässt sich dieser Befund anhand der unterschiedlichen Ausrichtung der Peptidbindungen in den beiden Helices: Während in der PPI-Helix die Carbonylgruppen nahezu parallel zur Molekülachse orientiert sind, stehen die Carbonyle in der PPII-Helix senkrecht zur Achse. Folglich heben sich bei der PPII-Helix die einzelnen Dipolmomente der Amidbindungen nahezu gegenseitig auf, wohingegen sich die Dipolmomente in der PPI-Helix in etwa addieren. Das Dipolmoment in den PPI-Konformeren ist näherungsweise vom N- zum C-Terminus gerichtet, d. h. der negative Ladungsschwerpunkt liegt somit beim N-Terminus und der positive beim C-Terminus. Durch Einführung der Ladungen an den Endgruppen wird das Dipolmoment mehr als kompensiert. Da hingegen bei den neutral abgesättigten PPII-Isomeren kein Dipolmoment vorhanden ist, wird durch die Ladungen der Endgruppen bei den Zwitterionen ein starkes Dipolmoment induziert, welches rund vier bis fünfmal so groß ist wie

dasjenige der zwitterionischen PPI-Isomere. Die Lage der Dipolmomentvektoren in den Helices ist zur Veranschaulichung in Abb. 5.1.7 gezeigt.

Diese Resultate legen in Verbindung mit den energetischen Betrachtungen die Vermutung nahe, dass die zwitterionischen PPI-Isomere durch Dipol-Ladungswechselwirkungen stabilisiert werden. Bei den PPII-Konformeren ist dabei jedoch unklar, inwiefern dort Wechselwirkungen auftreten. Die diesbezüglich durchgeführten Untersuchungen werden im Folgenden vorgestellt.

**Wechselwirkungsenergien** Bei den zwitterionischen Systemen können innerhalb einer Helixstruktur verschiedene Wechselwirkungen betrachtet werden: (1) die Wechselwirkung zwischen geladenem N- und C-Terminus und (2) die Wechselwirkung zwischen den geladenen Endgruppen und den einzelnen Amidgruppen, aus denen sich das Dipolmoment der Helix nahezu additiv zusammensetzt. Zur Untersuchung der Wechselwirkung zwischen geladenem N- und C-Terminus wurden die Termini aus den zwitterionischen Oligomeren ausgeschnitten und an der durchtrennten Bindung mit einem Wasserstoffatom abgesättigt. Die BSSE-korrigierten Wechselwirkungsenergien sind für verschiedene Oligomerlängen in Tab. 5.1.21 aufgelistet. Für

**Tabelle 5.1.21:** BSSE-korrigierte Wechselwirkungsenergien  $\Delta E_{\text{WW}}(\text{N-Term./C-Term.})^{[a]}$  in kJ/mol zwischen den geladenen Endgruppen für verschiedene Oligomerlängen auf RI-MP2/SVP-Niveau. Die Abstände in Å zwischen dem Stickstoff des N-Terminus und dem Kohlenstoff des C-Terminus sind in Klammern () angegeben. Die zugrundeliegenden Strukturen wurden auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau optimiert, wobei die entnommenen Fragmente nach Absättigung nicht nachoptimiert wurden.

Helix	6-mer		9-mer		12-mer		15-mer	
PPI	-161.0	(9.0)	-92.6	(15.2)	-65.2	(21.5)	-51.5	(27.1)
PPII	-82.3	(16.6)	-53.4	(25.8)	-39.5	(34.9)	-31.4	(44.0)

<sup>[a]</sup> Eine negative Wechselwirkungsenergie entspricht einer attraktiven Wechselwirkung.

die PPI-helikalen Strukturen werden anderthalb (15-mer) bis doppelt (6-mer) so große Wechselwirkungsenergien erhalten wie für die entsprechenden PPII-Isomere. Der Grund hierfür besteht in der unterschiedlichen Kompaktheit der Helixstrukturen: Während in der eher zusammengedrängten PPI-Struktur die Endgruppen näher beieinander liegen und folglich besser wechselwirken können, ist die PPII-Konformation weitaus gestreckter, weswegen schwächere Wechselwirkungen resultieren. Obwohl es sich bei den betreffenden Gruppen nur näherungsweise um eine

Punktladung handelt, wird gemäß dem Coulombschen Gesetz eine  $1/R$ -Abhängigkeit der Wechselwirkungsenergie gefunden, wobei  $R$  in diesem Fall den N-C-Abstand bezeichnet. Aufgrund des elektrostatischen Charakters dieser Wechselwirkungen wird bereits auf HF/SVP-Niveau eine zuverlässige Beschreibung erhalten.

Neben den bisher betrachteten Interaktionen sind allerdings noch weitere Wechselwirkungen von Belang. Untersucht wurde die Wechselwirkung der einzelnen Amide mit den Endgruppen. Entsprechende trimolekulare Fragmente wurden sowohl für die neutral abgesättigten Spezies wie auch für die zwitterionischen Systemen aus den 9-mer Oligoprolinen generiert, wobei durchtrennte Bindungen stets mit Wasserstoff abgesättigt wurden. Infolge der erforderlichen Absättigung konnte aus sterischen Gründen die Wechselwirkung der Endgruppen mit der ersten sowie mit der letzten Gruppe nicht betrachtet werden. Für Fragmente aus den zwitterionischen Systemen wurden die Wechselwirkungen der Amidgruppen mit beiden Termini gleichzeitig ( $\Delta E_{\text{WW}}(\text{Termini}/\text{Amid})$ ) sowie mit jeweils nur einem Terminus ( $\Delta E_{\text{WW}}(\text{N-Term.}/\text{Amid})$  bzw.  $\Delta E_{\text{WW}}(\text{C-Term.}/\text{Amid})$ ) untersucht. Die Wechselwirkungsenergien (BSSE-korrigiert) wurden auf HF/6-31G\*\*- und RI-MP2/SVP-Niveau berechnet und sind am Ende des Abschnitts in Tab. 5.1.25 zusammengestellt. Die Wechselwirkungsenergien der Fragmente, die den neutral abgesättigten Systemen entnommen wurden und die in Tab. 5.1.22 zusammengefasst sind, sind für beide helikalen Strukturen gering. Für Fragmente aus der PPI-Helix werden auf RI-MP2/SVP-Niveau stabilisierende Effekte im Bereich von 2.2 - 4.9 kJ/mol gefunden. Für Ausschnitte aus den PPII-helikalen Strukturen wurden auf RI-MP2/SVP-Niveau stabilisierende Wechselwirkungen bis 3.3 kJ/mol, aber auch abstoßende Wechselwirkungen bis 0.9 kJ/mol ermittelt. Anders verhält es sich für die Fragmente aus den zwitterionischen Systemen. Die Wechselwirkungsenergien  $\Delta E_{\text{WW}}(\text{Termini}/\text{Amid})$  der PPI-Fragmente sind deutlich größer (je nach Position der Amidgruppe um einen Faktor 2 bis 15) als die entsprechenden Wechselwirkungsenergien der PPII-Fragmente, wobei bei beiden Helices eine stabilisierende Wechselwirkung beobachtet wird. Diese Wechselwirkungsenergien  $\Delta E_{\text{WW}}(\text{Termini}/\text{Amid})$  lassen sich dabei nahezu additiv aus den für jeden Terminus getrennt berechneten Wechselwirkungsenergien  $\Delta E_{\text{WW}}(\text{N-Term.}/\text{Amid})$  und  $\Delta E_{\text{WW}}(\text{C-Term.}/\text{Amid})$  zusammensetzen. Die Ursache für die ausgeprägtere Wechselwirkung innerhalb der PPI-Helix beruht zum einen auf den kleineren Abständen zwischen den betreffenden Gruppen und zum anderen auf der Orientierung der Amidgruppen, die in der PPI-Helix zum N-Terminus hinzeigen und damit hinsichtlich Ladung-Dipolwechselwirkungen günstiger orientiert sind als die in der PPII-Helix senkrecht zur Molekülachse stehenden Carbonylgruppen.

Insgesamt deuten die Berechnungen an, dass Ladungen ein Stabilisierung der PPI-Helix bewirken. Intramolekulare elektrostatische Wechselwirkung sind infolge

**Tabelle 5.1.22:** BSSE-korrigierte Wechselwirkungsenergien  $\Delta E_{\text{WW}}(\text{Termini}/\text{Amid})^{[a]}$  in kJ/mol zwischen neutralen Endgruppen und den einzelnen Amidbindungen der 9-mer Oligoproline auf RI-MP2/SVP-Niveau. Wechselwirkungsenergien auf HF/6-31G\*\*-Niveau sind in Klammern () angegeben. Die zugrundeliegenden Strukturen wurden auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert, wobei die entnommenen Fragmente nach Absättigung nicht nachoptimiert wurden. Die Abstandsangaben sind in Å und beziehen sich auf den Abstand vom Stickstoff des N-Terminus zum jeweiligen Kohlenstoff der Amidbindung. Die Nummerierung der Amideinheiten beginnt am N-Terminus.

Helix	Amideinheit	Abstand N–C	$\Delta E_{\text{WW}}(\text{Termini}/\text{Amid})$	
PPI	2	4.6	-2.4	(-0.8)
	3	5.3	-4.9	(-5.6)
	4	6.9	-4.1	(-4.9)
	5	9.4	-3.5	(-4.3)
	6	11.2	-3.9	(-4.7)
	7	12.8	-2.2	(-2.4)
	PPII	2	5.4	-3.3
3		8.4	0.9	(1.4)
4		11.4	-0.2	(-0.3)
5		14.4	-0.2	(-0.2)
6		17.4	0.5	(0.8)
7		20.4	-2.2	(-2.7)

<sup>[a]</sup> Eine negative Wechselwirkungsenergie entspricht einer attraktiven Wechselwirkung und umgekehrt.

der Kompaktheit der PPI-Helix und der Orientierung der Amidgruppen parallel zur Molekülachse deutlich ausgeprägter als in entsprechenden PPII-Isomeren.

**Einfluss des negativ geladenen C-Terminus** Experimentell wird gefunden, dass eine negative Ladung am C-Terminus einen stärkeren Einfluss auf die Helixstabilität besitzt als eine positive Ladung am N-Terminus. Die Energierechnungen stützen diese Beobachtung, jedoch würde man aufgrund der berechneten Wechselwirkungsenergien aus dem vorangegangenen Abschnitt eher den gegenteiligen Effekt erwarten. Bei den Wechselwirkungsstudien wurden die terminalen Einheiten aus sterischen Gründen (Zusammenstoß der Fragmente infolge Absättigung) vernachlässigt. Deswegen wurden die beiden endständigen Prolineinheiten nochmals separat be-

trachtet. Die jeweiligen Endgruppen einschließlich angrenzender Prolineinheit wurden aus optimierten 12-mer Strukturen ausgeschnitten und an den durchtrennten Bindungen abgesättigt. Die auf RI-MP2/SVP- und HF/SVP-Niveau berechneten Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  zwischen den Ausschnitten aus der PPI- und der PPII-Struktur sind in Tab. 5.1.23 aufgelistet. Zusätzlich sind Energiedifferenzen

**Tabelle 5.1.23:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}} = E_{\text{PPI}} - E_{\text{PPII}}^{[a]}$  in kJ/mol der terminalen Einheiten unterschiedlich abgesättigter 12-mer Oligoproline auf RI-MP2/SVP- und HF/SVP-Niveau. Die zugrundeliegenden Strukturen wurden auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert, wobei die abgesättigten Ausschnitte nicht nachoptimiert wurden. Zusätzlich sind Energiedifferenzen für geladene Fragmente aufgeführt, die auf der optimierten Struktur von Ac-[Pro]<sub>12</sub>-OCH<sub>3</sub> basieren.

Struktur	Methode	N-Terminus		C-Terminus	
		Ac/CONH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> /CONH <sub>2</sub>	Ac/COOCH <sub>3</sub>	Ac/COO <sup>-</sup>
opt. 12-mer	RI-MP2	8.7	2.1	6.4	-21.8
	HF	12.4	1.9	8.5	-23.7
Ac/COOCH <sub>3</sub>	RI-MP2	s. o.	-1.9	s. o.	-37.7 <sup>[b]</sup>
	HF	s. o.	-2.8	s. o.	-42.0 <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass die PPI-Konformation energetische bevorzugt ist.

<sup>[b]</sup>  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}} = -33.0$  kJ/mol auf RI-MP2/aug-cc-pVTZ-Niveau.

<sup>[c]</sup>  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}} = -38.3$  kJ/mol auf HF/6-31G++G\*\*-Niveau.

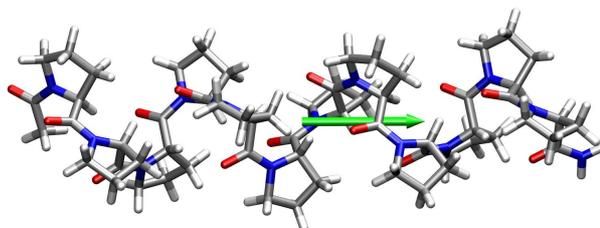
für geladene Fragmente aufgeführt, die nicht auf der optimierten Struktur des entsprechenden Oligomers, sondern auf der optimierten Struktur von Ac-[Pro]<sub>12</sub>-OCH<sub>3</sub> basieren, d. h. die geladenen Gruppen wurden nachträglich aus der optimierten neutralen Einheiten generiert, um bei gegebener Struktur einen direkten Vergleich der Energieunterschiede zu ermöglichen. Für den PPII-Ausschnitt der terminalen Einheiten mit COO<sup>-</sup>-Absättigung ergibt sich dabei ein erheblicher Energieunterschied, der auf eine starke Abstoßung zwischen negativ geladenem Terminus und angrenzender Amidgruppe zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu wird für die mit COOCH<sub>3</sub>-abgesättigten Fragmenten eine energetische Bevorzugung des PPII-Fragments gefunden. Dieser Befund resultiert vermutlich aus einem stereoelektronischen Effekt, nämlich einer Bürgi-Dunitz-Anordnung mit stabilisierender n- $\pi^*$ -Wechselwirkung, wie sie in Zusammenhang mit den Monomerstudien bereits diskutiert wurde (siehe Abschnitt 4.2). Dies erklärt das unterschiedliche Verhalten der positiv und negativ abgesättigten Systeme. Für die negativ geladenen Fragmente wurde zusätzlich der Einfluss diffuser Basisfunktionen untersucht. Auf RI-MP2/aug-cc-pVTZ-Niveau

bzw. HF/6-311++G\*\* ergaben sich dabei Änderungen in den relativen Energien von 4-5 kJ/mol.

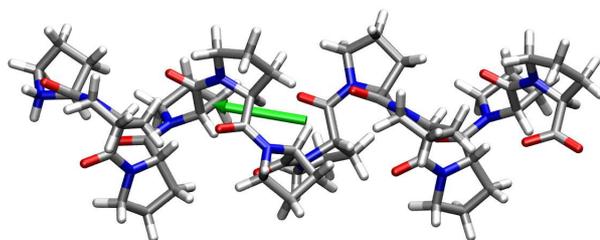
### **Zusammenfassung**

Die quantenchemischen Rechnungen belegen, dass die Helixstabilität polyprolinartiger Strukturen durch Ladungen an den Endgruppen beeinflusst wird. Eine genauere Analyse zeigte, dass elektrostatische Wechselwirkungen die PPI-Helix im Vergleich zur PPII-Helix stabilisieren. Die Ursache liegt zum einen an der Ausrichtung der Carbonylgruppen und zum anderen an der unterschiedlichen Kompaktheit der Helices: In PPI-helikalen Isomeren wirkt sich sowohl die zur Molekülachse nahezu parallele Ausrichtung der Carbonylgruppen wie auch die kompaktere Struktur günstig auf intramolekulare Wechselwirkungen aus (Coulomb'sche Wechselwirkungen zwischen den Ladungen der Endgruppen bzw. Dipol-Ladungswechselwirkungen zwischen den Amidgruppen und den geladenen Termini). Die vorgestellten Ergebnisse stimmen mit der experimentell beobachteten Neigung zum Konformationswechsel überein und können diese schlüssig erklären. Ferner konnte anhand einfacher Solvationsmodelle gezeigt werden, dass durch Hydratisierungseffekte eine Stabilisierung der PPII-Strukturen erfolgt.

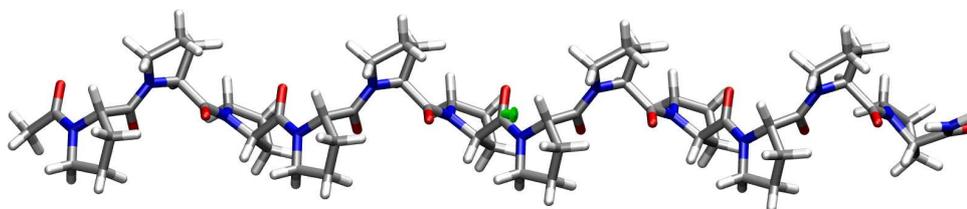
**Abbildung 5.1.7:** Vergleich der Dipolmomente  $|\vec{p}|$  bzw. der Dipolmomentvektoren  $\vec{p}$  unsubstituierter PPI- und PPII-Oligoproline mit Ac/CONH<sub>2</sub>- und NH<sub>2</sub><sup>+</sup>/COO<sup>-</sup>-Absättigung. Die in grün eingezeichneten Dipolmomentvektoren wurde um den Faktor 0.1 gestaucht. Die Dipolmomente wurden auf HF/6-31G\*\*-Niveau basierend auf HF/6-31G\*\*-optimierten 12-mer Strukturen berechnet.



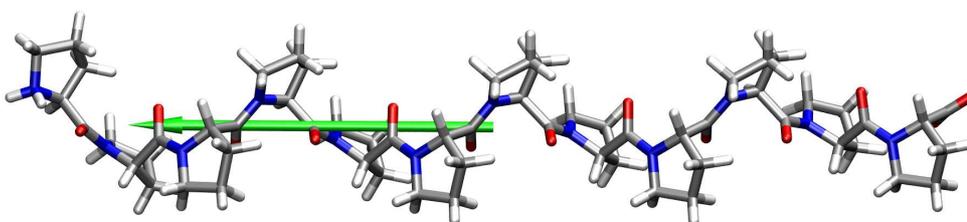
(a) 12-mer in PPI-Konformation mit Ac/CONH<sub>2</sub>-Absättigung,  $\vec{p} = (55.6, -0.6, 0.5)$ ,  $|\vec{p}| = 55.6$



(b) 12-mer in PPI-Konformation mit NH<sub>2</sub><sup>+</sup>/COO<sup>-</sup>-Absättigung,  $\vec{p} = (-38.6, 8.4, 7.5)$ ,  $|\vec{p}| = 40.3$



(c) 12-mer in PPII-Konformation mit Ac/CONH<sub>2</sub>-Absättigung,  $\vec{p} = (-5, 0, 2.5, -1.7)$ ,  $|\vec{p}| = 5.8$



(d) 12-mer in PPII-Konformation mit NH<sub>2</sub><sup>+</sup>/COO<sup>-</sup>-Absättigung,  $\vec{p} = (-140.1, 0.3, -0.6)$ ,  $|\vec{p}| = 140.1$

**Tabelle 5.1.24:** Betrag der Dipolmomentvektoren in Debye auf HF/6-31G\*\*-Niveau für unterschiedlich abgesättigte, unsubstituierte Oligoproline (N-/C-Terminus). Sämtliche geladenen Moleküle wurden in Q-CHEM [141] in Standardorientierung gebracht, wobei der positive Ladungsschwerpunkt den Bezugspunkt für den Dipolmomentvektor darstellt.

Oligomer	Helix	(Ac/CONH <sub>2</sub> )	(Ac/COOCH <sub>3</sub> )	(NH <sub>2</sub> /CONH <sub>2</sub> )	(NH <sub>2</sub> /COOCH <sub>3</sub> )	(Ac/COO <sup>-</sup> )	(NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> /COO <sup>-</sup> )
6-mer	PPI	27.5	25.7	5.5	4.7	8.2	12.9
	PPH	2.7	4.8	33.3	29.6	33.2	60.7
9-mer	PPI	41.4	39.5	6.1	5.0	7.9	25.7
	PPH	3.6	7.4	51.1	47.3	51.5	99.9
12-mer	PPI	55.6	53.8	7.2	5.3	8.0	40.3
	PPH	5.8	10.2	69.4	65.6	70.1	140.1
15-mer	PPI	70.1	68.3	8.5	6.3	8.9	51.8
	PPH	8.4	13.0	88.0	84.2	88.8	180.5

**Tabelle 5.1.25:** BSSE-korrigierte Wechselwirkungsenergien  $\Delta E_{\text{ww}}(\text{Termini}/\text{Amid})$  in kJ/mol zwischen geladenen Endgruppen und den einzelnen Amidbindungen der 9-mer Oligoprolin auf RI-MP2/SVP-Niveau. Wechselwirkungsenergien auf HF/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau sind in Klammern () angegeben. Die zugrunde liegenden Strukturen wurden auf HF/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau optimiert, wobei die entnommenen Fragmente nach Absättigung nicht nachoptimiert wurden. Die Abstandsangaben  $d(\text{N}-\text{C})$  bzw.  $d(\text{C}-\text{C})$  sind in Å, wobei sich  $d(\text{N}-\text{C})$  auf den Abstand vom Stickstoff des N-Terminus zum jeweiligen Kohlenstoff der Amidbindung bezieht und  $d(\text{C}-\text{C})$  auf den Abstand des jeweiligen Kohlenstoff der Amidbindung zum Kohlenstoff des C-Terminus. Die Nummerierung der Amideinheiten beginnt am N-Terminus.

Helix	Amideinheit	$d(\text{N}-\text{C})$	$d(\text{C}-\text{C})$	$\Delta E_{\text{ww}}(\text{Termini}/\text{Amid})$	$\Delta E_{\text{ww}}(\text{N-Term.}/\text{Amid})$	$\Delta E_{\text{ww}}(\text{C-Term.}/\text{Amid})$
PPI	2	3.3	12.7	-67.5 (-68.8)	-59.0 (-59.8)	-6.1 (-6.9)
	3	4.2	11.3	-70.0 (-74.7)	-60.1 (-63.9)	-7.6 (-8.7)
	4	6.0	9.7	-45.0 (-49.8)	-31.7 (-35.0)	-11.8 (-13.3)
	5	8.1	7.4	-40.0 (-43.6)	-14.3 (-15.7)	-24.1 (-26.3)
	6	9.8	5.7	-43.8 (-48.4)	-10.2 (-11.4)	-31.9 (-35.3)
	7	11.5	4.9	-44.9 (-50.7)	-7.4 (-8.3)	-36.4 (-41.4)
	PPII	2	5.1	21.0	-25.5 (-25.9)	-24.5 (-24.9)
3		7.8	18.1	-4.9 (-4.1)	-3.6 (-2.8)	-1.2 (-1.1)
4		10.8	15.1	-4.2 (-3.6)	-2.0 (-1.5)	-2.0 (-2.0)
5		13.8	12.1	-4.8 (-4.4)	-2.4 (-2.3)	-2.3 (-2.0)
6		16.7	9.2	-5.7 (-5.0)	-1.0 (-0.9)	-4.5 (-3.9)
7		19.7	6.1	-19.5 (-19.6)	-0.8 (-0.6)	-18.5 (-18.7)

<sup>[a]</sup> Eine negative Wechselwirkungsenergie entspricht einer attraktiven Wechselwirkung.

## 5.2 Azidosubstituierte Oligoproline

In Bezug auf die Entwicklung von Polyprolinmimetica ist eine einfache Funktionalisierbarkeit eine wünschenswerte Eigenschaft, die durch die gezielte Einführung von Azidosubstituenten in die Polyprolinhelix erreicht werden kann. Die PPII-Helix ist so gewunden, dass beim Blick entlang der Molekülachse jeder dritte Ring über einem anderen zur Deckung kommt (vgl. Abb. 5.1.3). Üblicherweise wird in diesem Zusammenhang von einer Pseudo- $C_3$ -Symmetrie gesprochen. Hieraus ergeben sich interessante Ansatzpunkte für Substitutionsmuster, wie etwa die Funktionalisierung von nur einer Seite der Polyprolinhelix, was der Einführung von Substituenten an jedem dritten Prolinring entspricht. Beispielsweise bietet ein solches Substitutionsmuster die Möglichkeit, die Wechselwirkung einseitig modifizierter Polyproline mit Rezeptoren oder auch ganz allgemein mit Oberflächen zu erforschen. Daneben besteht die Möglichkeit, durch geeignete Substitution auf die Stabilität von Verbindungen Einfluss zu nehmen und so spezifisch in Wechselwirkungsprozesse einzugreifen. Hierfür ist es jedoch unerlässlich zu verstehen, wodurch Struktur und Stabilität dieser Verbindungen beeinflusst werden.

Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, einen Beitrag zum Verständnis der struktur- und stabilitätsbestimmenden Effekte in Azidooligoprolinen zu leisten. Um Aussagen über etwaige Substituenteneinflüsse treffen zu können, muss jedoch zuerst die Struktur der substituierten Systeme bestimmt werden. Die Strukturen mussten rein rechnergestützt ermittelt werden, da für die zu betrachtenden Moleküle keine experimentellen Ausgangsstrukturen aus Röntgenstruktur- oder NMR-Studien zur Verfügung standen. Azidosubstituierte Poly- bzw. Oligoproline sind allerdings sterisch anspruchsvolle und komplexe Systeme, so dass die rein rechnergestützte Strukturbestimmung eine große Herausforderung darstellte. Da eine systematische Abtastung des Konformationsraumes, insbesondere für langkettige Oligomere wie den 15-meren, derzeit aufgrund der hohen Ressourcenanforderungen nicht umsetzbar ist, wurde versucht, durch Anwendung unterschiedlicher Strategien den Konformationsraum sinnvoll einzugrenzen. Die Bestimmung geeigneter Strukturen ist daher ein zentraler Aspekt in den nachfolgend vorgestellten Untersuchungen.

### 5.2.1 Ausgangsstrukturen

Detaillierte Untersuchungen wurden an azidosubstituierten Strukturen des Typs Ac-(Pro-Azp-Pro)<sub>x</sub>-OCH<sub>3</sub> bzw. Ac-(Pro-Azp-Pro)<sub>x</sub>-NH<sub>2</sub> durchgeführt, wobei das C $\gamma$ -Kohlenstoffatom jeder dritten Prolineinheit substituiert ist. Betrachtet wurden einheitliche Konfigurations- und Konformationsisomere, d. h. innerhalb eines Moleküls sind die stereogenen C $\gamma$ -Atom entweder jeweils alle (*R*)- oder alle (*S*)-konfiguriert

und die Azidosubstituenten befinden sich entweder alle in *anti*- oder alle in *gauche*-Stellung zur vorangehenden Peptidbindung. Im Folgenden beziehen sich alle Konformationsangaben zu *anti* und *gauche* auf ebendiese Stellung.

Zur Erstellung der Strukturen wurde auf die Erkenntnisse aus den Untersuchungen der Rückgratstrukturen aus Abschnitt 5.1 zurückgegriffen. Wie dort gezeigt wurde, ist die Energie der Rückgratstrukturen um so niedriger, je höher der Anteil an *endo*-cyclischen Prolineinheiten ist, woraus sich eine sinnvolle Randbedingung für die Wahl geeigneter Ausgangsstrukturen ergibt. Deswegen wurde die Anzahl *endo*-cyclischer Prolineinheiten in jedem zu erzeugenden Isomer größtmöglich gehalten. Aus dem energieärmsten Grundgerüst, dem  $(endo)_x$ -Konformer, lassen sich durch Substitution (*R*)-Konfigurationsisomere mit *anti*-Konformation und (*S*)-Konfigurationsisomere mit *gauche*-Stellung erzeugen. Um die entsprechenden Isomere, also bei (*R*)-Konfiguration das *gauche*-Konformer und bei (*S*)-Konformation das *anti*-Konformer, zu erstellen, müssen wenigstens diejenigen Prolineinheiten, in denen der Azidosubstituent eingeführt wird, in *exo*-Konformation vorliegen. Als Ausgangsstruktur bietet sich daher das  $(endo-exo-endo)_x$ -Grundgerüst an. Für Vergleichszwecke wurden zusätzlich substituierte Strukturen erzeugt, die auf dem  $(exo)_x$ -Grundgerüst beruhen, so dass die Annahme, wonach eine möglichst große Zahl an *endo*-cyclischen Prolineinheiten anzustreben ist, auch für die substituierten Systeme validiert werden kann.

Zwar gelingt durch diese zweckmäßige Wahl der Grundgerüste bereits ein sinnvolle Einschränkung der Anzahl denkbarer Konformere, dennoch bedingt die freie Drehbarkeit der Azidogruppen nach wie vor eine beträchtliche Zahl an Konformeren. Vereinfachend wurde zunächst angenommen, dass die Ausrichtung der Azidogruppen innerhalb eines Isomers gleich ist und einzelne Azidogruppen nicht gegeneinander verdreht sind. Im Laufe der Untersuchungen wurde dabei überprüft, inwieweit diese Annahme gerechtfertigt ist. Die mögliche Ausrichtung der Azidogruppen wurde durch Anwendung verschiedener Strategien bestimmt, die nachstehend besprochen werden.

### Simuliertes Abkühlen

Die Methode des simulierten Abkühlens (*simulated annealing*) ist ein nichtlineares globales Optimierungsverfahren. Das Verfahren beruht auf der Nachahmung des Abkühlungsprozesses von Stoffen: Wenn ein Stoff nach Erhitzen ausreichend langsam abgekühlt wird, wird dieser den energieärmsten Zustand oder nahezu den Idealzustand erreichen.

Für die Anwendung dieses Verfahrens wurde in der vorliegenden Arbeit das Programm Macromodel [206] verwendet. Angewendet wurde die Methode auf azido-

substituierte Oligomere, die auf den (*endo*)<sub>15</sub>- und (*exo*)<sub>15</sub>-Rückgratstrukturen mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung am C-Terminus basierten. Nach einer vorausgehenden Kraftfeld/MMFF-Minimierung wurde eine Erwärmung auf 300 K mit anschließendem stufenweisen Abkühlvorgang simuliert. Die so erhaltenen Strukturen wurden nochmals mit dem Kraftfeld MMFF minimiert. Je Isomerenklasse, also je Konfiguration-Konformation-Kombination, ergeben sich somit für weitere Untersuchungen auf Ab-initio-Niveau prinzipiell zwei Ausgangsstrukturen, nämlich die direkt relaxierte sowie die nach dem Abkühlvorgang minimierte Struktur.

Wie eine nähere Betrachtung der einzelnen Isomere zeigt, kommt es bei denjenigen Isomeren, die auf den (*exo*)<sub>15</sub>-Rückgratstrukturen beruhen, durch den simulierten Abkühlvorgang zu unerwünschten Konformationswechseln. Bei Prolinringen mit Azidosubstituent am C $\gamma$ -Atom findet teilweise eine Änderung der Ringkonformation und damit ein Wechsel von *anti*- zu *gauche*-Konformation bzw. umgekehrt statt. Da ein Vergleich zwischen Isomeren einheitlicher Konformation angestrebt ist, wurden die fraglichen Isomere nochmals mit entsprechenden Randbedingungen, d. h. Fixierung der Prolinringkonformation, simuliert. Zwei Möglichkeiten wurden hierbei umgesetzt: Zum einen wurde nur die Konformation der substituierten Prolineinheiten festgehalten und zum anderen wurde die Konformation aller Prolinringe fixiert. Aus der ersten Variante ergaben sich Strukturen, bei denen die unsubstituierten Ringe vorwiegend in eine *endo*-Konformation gewechselt sind. In diesem Fall wäre jedoch gemäß den Ergebnissen aus Abschnitt 5.1 zu erwarten gewesen, dass eigentlich sämtliche unsubstituierten Prolineinheiten eine *endo*-Konformation einnehmen.

Zwar handelt es sich bei der Methode des simulierten Abkühlens um eines der am besten untersuchten Verfahren, dennoch ist, wie auch die obige Diskussion bereits andeutet, die Parameterfindung äußerst schwierig. Bei optimaler Parameterwahl hätte das Verfahren bei gegebener Konfiguration für *anti*- und *gauche*-Isomere dieselbe Minimalstruktur liefern müssen, da beide Isomere demselben Konformationsraum angehören. Die Wahl der Parameter für die betrachteten Systeme entspricht daher nicht der bestmöglichen. Auf eine weitere Verfeinerung der Parameter wurde aber verzichtet, da eine verbesserte Parameterwahl den Rechenaufwand erheblich gesteigert hätte bei ungewisser Aussicht auf eine wesentliche Verbesserung der Ergebnisse. Die mit Hilfe der Simulation ermittelten Strukturen dienen daher trotz der genannten Unzulänglichkeiten der Vorgehensweise als Ausgangsstrukturen für Optimierungsrechnungen unter Verwendung von Ab-initio-Verfahren. Um das Vorgehen jedoch abzusichern, wurde statt einer Verfeinerung der Parameter eine alternative Herangehensweise zur Strukturfindung verfolgt, die nachfolgend diskutiert wird.

### Azidosubstituierte Prolinmonomere

Ausgehend von azidosubstituierten Prolinmonomeren wurden Untersuchungen zur Ausrichtung der Azidogruppe angestellt. Die Grundidee war hierbei, die Ausrichtung, die durch systematische Konformerensuche bei Monomerverbindungen gefunden wird, auf die Oligomere zu übertragen. Hierzu wurden aus den optimierten (*endo*)<sub>15</sub>- und (*exo*)<sub>15</sub>-Grundgerüsten die mittleren Ringe ausgeschnitten, wobei der Stickstoff des Prolinrings mit einem Acetylrest (CH<sub>3</sub>CO-) und der Carbonylrest als Dimethylamid (-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) abgesättigt wurde. Am C $\gamma$ -Atom wurde jeweils in pseudo-axialer bzw. pseudo-äquatorialer Lage der Azidosubstituent eingeführt. Für diese Monomerstrukturen wurde eine eingeschränkte Konformerensuche auf Kraftfeld/MMFF-Niveau durchgeführt, bei der nur die C $\gamma$ -N<sub>3</sub>-Bindung freigegeben wurde.

Für die *cisoiden* Monomere, also diejenigen, die aus der PPI-Helix erzeugt wurden, ergaben sich je Konfiguration zwei Konformere<sup>3</sup> für den *exo*-cyclischen Prolinring und jeweils ein Isomer für den *endo*-cyclischen. Bei den *transoiden* Isomeren ergab die Konformerensuche für den *endo*-cyclischen Prolinring je Stereoisomer drei Konformere sowie für die *exo*-cyclischen Systeme drei Konformere bei (*R*)-Konfiguration bzw. zwei bei (*S*)-Konfiguration. Sämtliche Konformere wurden auf HF/6-31G\*\*<sup>-</sup> und B3LYP/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau optimiert. Bei zwei von drei (*S*)-konfigurierten, *transoiden* Isomeren führte die Optimierung zu einer Änderung der Prolinringkonformation, so dass sich letztendlich *anti*-Konformere ergaben. Ähnliches wurde schon bei den Monomerstudien aus Kapitel 4.2 beobachtet. Die aus den optimierten Strukturen resultierenden Torsionswinkel (H<sub>C $\gamma$</sub> -C $\gamma$ -N<sub>1</sub>-N<sub>2</sub>) sind in Tab. 5.2.1 aufgelistet. Mit den so gefundenen Ausrichtungen der Azidosubstituenten wurden entsprechende Konformere für die Oligomeruntersuchungen generiert.

Die Monomerstrukturen wurden indes noch genauer untersucht, um eine Verbindung zu den Monomeruntersuchungen aus Kapitel 4 herzustellen. Basierend auf den relaxierten Monomerstrukturen wurden Einzelpunktrechnungen auf RI-MP2/TZVP-Niveau durchgeführt. Die zugehörigen Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche}$  zwischen den energetisch günstigsten Konformeren sind in Tab. 5.2.2 zusammengestellt. Zusätzlich sind in Tab. 5.2.3 zum Vergleich die entsprechenden Resultate auf HF- und B3LYP-Niveau gegeben. Auf HF/6-31G\*\*<sup>-</sup> und B3LYP/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau wird eine Begünstigung der *anti*-Isomere gefunden. Dagegen wird auf RI-MP2/TZVP//HF/6-31G\*\*<sup>-</sup> bzw. RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau bei beiden *cisoiden* Strukturen, also bei (*4R*)- und (*4S*)-Konfigurationsisomer, ebenso wie bei den (*4R*)-konfigurierten *trans*-Isomeren eine Bevorzugung der *gauche*-Isomere gefunden, wohingegen beim

---

<sup>3</sup>Die verschiedenen Konformere sind innerhalb einer Molekülklasse mit K1, K2, etc. durchnummeriert.

**Tabelle 5.2.1:** Torsionswinkel  $H_{C\gamma}-C\gamma-N_1-N_2$  in Grad von Ac-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Konformeren (K1, K2, K3)<sup>[a]</sup>, die aus einer eingeschränkten Konformerensuche auf Kraftfeld/MMFF-Niveau erhalten und anschließend auf HF/6-31G\*\*<sup>-</sup>- und B3LYP/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau optimiert wurden. Die mittlere, mit Ac/CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-abgesättigte Prolineinheit aus Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>-Oligoprolinen diente dabei als Ausgangsstruktur.

Konf. (Helix)	Konfig.	Konf.	HF			B3LYP		
			K1	K2	K3	K1	K2	K3
<i>cis</i> (PPI)	(4 <i>R</i> )	<i>anti</i>	-26	—	—	-31	—	—
		<i>gauche</i>	-58	173	—	-58	171	—
	(4 <i>S</i> )	<i>anti</i>	34	179	—	34	180	—
		<i>gauche</i>	69	—	—	72	—	—
<i>trans</i> (PPII)	(4 <i>R</i> )	<i>anti</i>	22	22	177	27	27	178
		<i>gauche</i>	54	162	-51	61	165	-54
	(4 <i>S</i> )	<i>anti</i>	18	-176	—	5	-176	—
		<i>gauche</i>	64	-35 <sup>[b]</sup>	-176 <sup>[a]</sup>	68	-39 <sup>[a]</sup>	-176 <sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup> Die verschiedenen Konformere sind innerhalb einer Molekülklasse mit K1, K2, etc. durchnummeriert.

<sup>[b]</sup> Nach Optimierung *anti*-Konformation.

*trans*-Isomer mit (4*S*)-Konfiguration das *anti*-Konformer begünstigt ist. Diese Ergebnisse sind mit den Resultaten der Monomerstudien aus Abschnitt 4.2 konsistent. Zu erwähnen ist, dass sich auf HF/6-31G\*\*<sup>-</sup>- und B3LYP/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau teilweise andere Konformere als am energieärmsten erweisen als auf RI-MP2/TZVP-Niveau.

Um einen Eindruck zu gewinnen, wie stark der Einfluss der Azidausrichtung auf die relative Energie ist, können Energiedifferenzen zwischen Isomeren einer Isomerenklasse (gegebene Konfiguration und Konformation) betrachtet werden. Bei den *cis*-Isomeren beträgt der maximale Unterschied zwischen den Isomeren einer Molekülsorte max. 1.4 kJ/mol auf RI-MP2/TZVP//HF/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau bzw. 2.4 kJ/mol auf RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau. Ein stärkerer Einfluss durch die Azidorientierung ergibt sich bei den *trans*-Isomeren: Hier werden Unterschiede von bis zu 3.4 kJ/mol auf RI-MP2/TZVP//HF/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau bzw. 4.1 kJ/mol auf RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau erhalten.

Von Interesse ist noch ein Vergleich der relativen Energien, die auf HF-optimierten Strukturen beruhen, und denjenigen, die für B3LYP-optimierten Strukturen resultieren. Die Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche}$  auf RI-MP2/TZVP//HF/6-31G\*\*<sup>-</sup>- und

**Tabelle 5.2.2:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}^{[a]}$  in kJ/mol auf RI-MP2/TZVP//HF/6-31G\*\*- und RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau zwischen den jeweils energetisch günstigsten Konformeren von Ac-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Die Isomere wurden aus einer eingeschränkten Konformerensuche auf Kraftfeld/MMFF-Niveau erhalten und anschließend auf HF/6-31G\*\*- und B3LYP/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Als Ausgangsstruktur diente die mittlere, mit Ac/CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-abgesättigte Prolineinheit aus Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>-Oligoprolinen.

Konf. (Helix)	Konfig.	RI-MP2/TZVP// HF/6-31G**	RI-MP2/TZVP// B3LYP/6-31G**
<i>cis</i> (PPI)	(4 <i>R</i> )	5.2	6.3
	(4 <i>S</i> )	6.3	6.0
<i>trans</i> (PPII)	(4 <i>R</i> )	4.7	5.0
	(4 <i>S</i> )	-6.4	-4.7

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass die *gauche*-Konformation energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

**Tabelle 5.2.3:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}^{[a]}$  in kJ/mol auf HF/6-31G\*\*- und B3LYP/6-31G\*\*-Niveau zwischen den jeweils energetisch günstigsten Konformeren von Ac-Azp-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Die Isomere wurden aus einer eingeschränkten Konformerensuche auf Kraftfeld/MMFF-Niveau erhalten und anschließend auf HF/6-31G\*\*- und B3LYP/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Als Ausgangsstruktur diente die mittlere, mit Ac/CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-abgesättigte Prolineinheit aus Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>-Oligoprolinen.

Konf. (Helix)	Konfig.	HF/6-31G**	B3LYP/6-31G**
<i>cis</i> (PPI)	(4 <i>R</i> )	-2.6	-1.3
	(4 <i>S</i> )	-1.4	-1.6
<i>trans</i> (PPII)	(4 <i>R</i> )	-6.4	-4.8
	(4 <i>S</i> )	-11.6	-12.9

<sup>[a]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass die *anti*-Konformation energetisch bevorzugt ist.

RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G\*\*-Niveau unterscheiden sich bei den *cisoiden* Systemen um max. 1.2 kJ/mol und bei den *transoiden* um 1.8 kJ/mol. Diese Ergebnisse deuten an, dass eine Optimierung auf B3LYP-Niveau keine entscheidenden Vorteile

gegenüber einer Relaxation auf HF-Niveau mit sich bringt, so dass für weitere Untersuchungen HF als Optimierungsmethode verwendet wurde. Dies ist von Vorteil, da der Zeitaufwand für Berechnungen auf HF-Niveau geringer ist als auf B3LYP-Niveau, denn wie bei den Monomerstudien in Abschnitt 4.2 festgestellt wurde, ist für eine wirklich zuverlässige Optimierung auf B3LYP/6-31G\*\*-Niveau ein dichtes Integrationsgrid zu verwenden, was den Rechenaufwand erheblich erhöhen würde.

### 5.2.2 Optimierte Strukturen

Basierend auf den Ergebnissen zu den azidosubstituierten Monomeren aus Abschnitt 5.2.1 wurden substituierte 15-mer Oligomere erzeugt. Hierbei wurden in den eingangs erwähnten Rückgratstrukturen der unsubstituierten 15-mer Oligoproline mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung an jedem dritten Prolinring Azidosubstituenten eingeführt, so dass sich Strukturen des Typs Ac-(Pro-Azp-Pro)<sub>x</sub>-NH<sub>2</sub> ergaben. Für die Ausrichtung der Azidogruppen wurden die Torsionswinkel der B3LYP/6-31G\*\*-optimierten Azidomonomere verwendet, wobei nur nicht redundante Ausrichtungen in die weiteren Untersuchungen einbezogen wurden und eine parallele Ausrichtung der Azidogruppen innerhalb eines Moleküls angenommen wurde. Zur Erstellung der (*R*)-konfigurierten *anti*- und (*S*)-konfigurierten *gauche*-Isomere wurde das aus ausschließlich *endo*-cyclischen Prolinringen bestehende Grundgerüst verwendet und für die (*R*)-konfigurierten *gauche*- und (*S*)-konfigurierten *anti*-Isomere wurden jeweils die (*exo*)<sub>15</sub>- sowie die (*endo-exo-endo*)<sub>5</sub>-Rückgratstruktur zugrundegelegt. Die Optimierung dieser Strukturen wurde auf HF/6-31G\*\*-Niveau durchgeführt. Darüber hinaus wurden die mit Hilfe des simulierten Abkühlvorganges erhaltenen und mit dem Kraftfeld MMFF relaxierten Strukturen ebenfalls auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert.

#### Strukturen aus dem Simulationsverfahren

Die nachfolgende Besprechung der aus dem Simulationsprozess erhaltenen Strukturen ist nach zugrundeliegender Rückgratstruktur gegliedert.

Bei den auf dem (*endo*)<sub>15</sub>-Grundgerüst aufgebauten Azidooligoprolinen in PPI-Konformation sind nach HF-Optimierung die auf der direkten Kraftfeldminimierung basierende Struktur und die auf dem Simulationsprozess beruhende Struktur gleich. Dasselbe wird auch beim (*R*)-konfigurierten PPII-Isomer beobachtet. Für das (*S*)-Konfigurationsisomer in PPII-Konformation wird durch das simulierte Abkühlen ein energetisch tiefer liegendes Isomer erhalten.

Bei den auf den (*exo*)<sub>15</sub>-Grundgerüsten basierenden substituierten Oligoprolinen führte der Simulationsschritt in allen Fällen zu unerwünschten Konformationswechseln bei den Prolinringen, weswegen, wie in Abschnitt 5.2.1 bereits erläutert

wurde, weitere Simulationen mit verschiedenen Randbedingungen für PPII-helikale Strukturen durchgeführt wurden. Nach einer Optimierung auf HF-Niveau war bei der Analyse der Strukturen nur ein geringer Einfluss der unterschiedlich gewählten Randbedingungen in Bezug auf die Orientierung der Azidogruppen feststellbar. Da sich die Strukturen jedoch in der Anzahl *endo*-cyclischer Prolineinheiten unterscheiden, konnte anhand dieser Systeme überprüft werden, ob auch bei substituierten Oligoprolinen ein höherer *endo*-cyclischer Anteil mit einem energieärmeren Zustand einhergeht. Dieses Verhalten konnte auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau für die Azidooligoprolin bestätigt werden.

### Strukturen basierend auf Monomeruntersuchungen

Von Vorteil bei der auf den Monomervoruntersuchungen basierenden Vorgehensweise zur Strukturfindung ist, dass hierbei die Anzahl *exo*-cyclischer Prolineinheiten in der Rückgratstruktur direkt vorgegeben werden kann. Somit kann für die (*R*)-konfigurierten *gauche*-Konformere und (*S*)-konfigurierten *anti*-Konformere eine maximale Anzahl *endo*-cyclischer Einheiten verwirklicht werden. Zum Vergleich wurden hier zusätzlich Strukturen erstellt, die gänzlich aus *exo*-cyclischen Prolineinheiten aufgebaut sind. Sowohl bei PPI- als auch bei PPII-Konformation wird bei den entsprechenden Isomeren auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau vorausgesagt, dass, ebenso wie bei den unsubstituierten Spezies, die Struktur mit dem höheren *endo*-cyclischen Anteil energetisch bevorzugt ist. Bei PPI-Konformation sind Isomere, die auf dem (*endo-exo-endo*)<sub>x</sub>-Rückgrat beruhen, zwischen 42 und 50 kJ/mol günstiger als Strukturen, die ausschließlich aus *exo*-cyclischen Einheiten aufgebaut sind, und bei PPII-Konformation ergibt sich eine Präferenz zwischen 21 und 31 kJ/mol.

### Vergleich der verschiedenen Herangehensweisen

Gemäß den HF-Energien ergeben beide Vorgehensweise in nahezu allen Fällen gleichwertige Strukturen. Ausnahme bilden hierbei das (*S*)-konfigurierte *gauche*-Isomer in PPII-Konformation sowie das (*S*)-konfigurierte *anti*-Isomer in PPI-Konformation, bei denen die Ausgangsstrukturen aus der Simulation nach der Optimierung energieärmere Isomere ergeben. Die jeweilige Ausrichtung des mittleren Azides aus diesen Strukturen wurde Modellen mit parallel ausgerichteten Azidogruppen zugrunde gelegt.

So wurde aus der (*endo*)<sub>15</sub>-Rückgratstruktur ein entsprechendes (*S*)-konfiguriertes *gauche*-Konformer mit parallelen Azidogruppen erstellt und auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau optimiert. Hierdurch ergibt sich eine Struktur, die sich lediglich in der Ausrichtung desjenigen Azids, das dem C-Terminus am nächsten liegt, von der aus der Simulation gewonnenen Struktur unterscheidet. Die Orientierung der betreffenden Gruppen

unterscheidet sich um etwa  $90^\circ$ . Daraus resultiert ein geringer Energieunterschied von 0.6 kJ/mol zugunsten der Struktur mit nicht durchweg parallel ausgerichteten Azidogruppen. Um die Vorgehensweise für anschließende Studien einheitlich halten zu können, wurde für weitere Untersuchungen dennoch die energetisch leicht ungünstigere Struktur verwendet. Wie aus dem Nachfolgenden ersichtlich werden wird, ist dieses Vorgehen tragbar, denn die angesprochene Diskrepanz ist für Fragmentuntersuchungen unerheblich, da die betreffende terminale Einheit nicht in den gewählten Molekülausschnitten vorkommt. Außerdem handelt es sich hier sehr wahrscheinlich um artifizielle Effekte aufgrund der schon mehrfach erwähnten intramolekularen Wasserstoffbrücke und der dadurch bedingten Verdrehung der C-terminalen Gruppe, was durch eine Modifikation derselben umgangen werden kann (siehe auch unten beschriebene Vorgehensweise). Für das (S)-konfigurierte *gauche*-Konformer ergibt sich infolge der geänderten Azidausrichtung, durch die jedoch auch die Gesamtstruktur stark beeinflusst wird, eine Energiegewinn um 23.0 kJ/mol.

Analog dazu wurde auch die aus der Simulation gewonnene Ausrichtung des (S)-konfigurierten *anti*-Isomers in PPI-Konformation übertragen, wobei die Substituenten direkt in das (*endo-exo-endo*)<sub>5</sub>-Grundgerüst eingebaut wurden. Der daraus resultierende Energiegewinn für das *anti*-Isomer ist mit 1.7 kJ/mol vergleichsweise gering. Anders als im vorangegangenen Fall wird hier das Grundgerüst durch die geänderte Azidausrichtung kaum beeinflusst.

Das Konzept, beide Vorgehensweisen zu kombinieren, hat sich insgesamt als sehr zweckmäßig erwiesen. Die Ausrichtung der Azidogruppen von systematisch untersuchten Monomeren auf Oligomere zu übertragen, gestattet ein unkompliziertes und definiertes Vorgehen, welches mit Hilfe eines alternativen Ansatzes abgesichert wurde. Für weitere Untersuchungen werden die jeweils energetisch günstigsten Isomere mit parallel ausgerichteten Substituentengruppen herangezogen.

### 5.2.3 Konformationsanalyse

Die Bestimmung der genauen Konformation ist ausgesprochen schwierig. Im Rahmen der durchgeführten Studien wurde versucht, mittels Energierechnungen und Berechnungen chemischer Verschiebungen möglichst genaue Kenntnisse über die konformationellen Gegebenheiten zu erlangen.

#### Energetik

Grundlegend für weiterführende Studien ist die Bestimmung des energieärmsten Konformers bei vorgegebener Konfiguration und Helixkonformation. Von besonderem Interesse ist in diesem Kontext, inwiefern der in Kapitel 4 vorgestellte Azido-

*gauche*-Effekt die Oligomerstruktur bestimmt. Wie dort gezeigt wurde, ist der vergleichsweise schwache *gauche*-Effekt in der Lage, die Struktur kleiner Molekül maßgeblich zu beeinflussen. Detailliert wurden in hierbei substituierte Prolinmonomerderivate untersucht. Der Einfluss des *gauche*-Effekts in den verwandten, aber erheblich komplexeren Azidooligoprolinverbindungen wird nachfolgend vorgestellt und besprochen.

Um die Diskussion zu erleichtern, seien vorweg allgemeine Bemerkungen und Erläuterungen zu konformationellen Zusammenhängen gestellt. Bei *endo*-cyclischen Prolinringen resultiert aus einer Substitution in pseudo-axialer Position ein (*S*)-konfiguriertes *gauche*-Isomer und bei Substitution in pseudo-äquatorialer zu einem (*R*)-konfigurierten *anti*-Isomer. Folglich führt bei *exo*-cyclischen Ringen die Einführung des Substituenten in pseudo-axialer Position zu einem (*R*)-Konfigurationsisomer mit *gauche*-Stellung von Peptidbindung und Substituent und entsprechend in pseudo-äquatorialer zu einem *S*-Konfigurationsisomer mit *anti*-Stellung (siehe auch Abb. 4.2.1). In Verbindung mit der Tatsache, dass unsubstituierte Systeme, die aus *endo*-cyclischen Prolineinheiten aufgebaut sind, energieärmer sind als solche, die aus *exo*-cyclischen Prolinringen bestehen, ergeben sich folgende Implikationen: (1) Bei (*R*)-konfigurierten Isomeren müsste der *gauche*-Effekte dazu führen, dass Strukturen, die auf dem eigentlich energiereicheren (*exo*)<sub>x</sub>- bzw. (*endo-exo-endo*)<sub>x</sub>-Grundgerüst basieren, stabilisiert werden. (2) Hingegen sollte bei (*S*)-konfigurierten Isomeren der *gauche*-Effekte eine zusätzliche Stabilisierung im Vergleich zu den unsubstituierten Systemen bewirken.

**15-mer Azidooligoproline mit CONH<sub>2</sub>-Terminus** Zunächst wird der Energieunterschied zwischen den jeweils energieärmsten *anti*- und *gauche*-Isomeren betrachtet. Die zugehörigen Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche}$  auf HF/6-31G\*\*-Niveau sind in Tab. 5.2.4 zu finden. Für die jeweils energetisch günstigsten Konformere wird unabhängig von Konfiguration und Polyprolinkonformation eine Bevorzugung der *anti*-Isomere erhalten.

Die Untersuchungen an den unsubstituierten Rückgratkonformeren hatten zwar gezeigt, dass die energetischen Unterschiede zwischen (*endo*)<sub>x</sub>- und (*exo*)<sub>x</sub>- bzw. (*endo-exo-endo*)<sub>x</sub>-Strukturen auf HF/6-31G\*\*-Niveau im Vergleich zu RI-MP2/SVP-Berechnungen richtig beschrieben werden. Hingegen zeigen die Ergebnisse der Monomerstudien aus Abschnitt 4.2 und der Voruntersuchungen an azidosubstituierten Monomeren, die in Abschnitt 5.2.1 besprochen wurden, dass bei substituierten Systemen Korrelationseffekte eine wichtige Rolle spielen. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde untersucht, inwiefern die Beschreibung der azidosubstituierten 15-mer Oligoproline auf HF/6-31G\*\*-Niveau verlässliche Aussagen liefert. Dazu wurden verschiedene Ansatzpunkte verfolgt. Dabei bestand eine Vorgehensweise in Frag-

**Tabelle 5.2.4:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol zwischen den jeweils energetisch günstigsten Konformeren HF/6-31G\*\*-optimierter, azidosubstituierter 15-mer Oligoprolin (Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub> bzw. Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>5</sub>-OCH<sub>3</sub>) auf HF/6-31G\*\*-Niveau.

C-Terminus	Helix	(R)-Konfig.	(S)-Konfig.
CONH <sub>2</sub>	PPI	-17.7	-17.0
	PPII	-27.1	-43.7
COOCH <sub>3</sub>	PPII	-31.8	-42.6

<sup>[a]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass das *anti*-Isomer energetisch bevorzugt ist. Die Rückgratstrukturen liegen in (*endo*)<sub>15</sub>- bzw. (*endo-exo-endo*)<sub>5</sub>-Konformation vor.

mentuntersuchungen. Aus den optimierten azidosubstituierten 15-mer Oligoprolinen wurden kleinere Fragmente (1-, 3- und 6-mer) mit CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Absättigung am C-Terminus und einem Acetylrest am N-Terminus erzeugt. Ohne weitere Relaxation der Strukturen wurden Einzelpunktenergien auf HF/6-31G\*\*- und RI-MP2/SVP-Niveau berechnet. Die relativen Energien  $\Delta E_{anti-gauche}$  sind in Tab. 5.2.5 aufgelistet. In sämtlichen Fällen ist bei Berücksichtigung von Korrelationseffekten eine Verschiebung der relativen Energien zugunsten der *gauche*-Isomere zu beobachten.

**Azidosubstituierte Hexamere** Aufgrund des bei den Fragmentuntersuchungen gefundenen Einflusses von Korrelationseffekten wurden azidosubstituierte 6-mer Oligoprolin genauer betrachtet. Diese Fragmentgröße gestattet noch die Anwendung von Korrelationsmethoden, wobei gleichzeitig eine Oligomerlänge gegeben ist, bei der laut experimentellen Befunden in jedem Fall eine typische Polyprolinhelix vorliegt. Aufgrund der hohen Relevanz der PPII-Helix, die anders als PPI-helikale Strukturen sehr häufig in biologischen Systemen anzutreffen ist, beschränkten sich die systematischen Studien mit Methoden, die Elektronenkorrelation berücksichtigen und deswegen einen hohen Rechenaufwand erfordern, vorwiegend auf PPII-Modellsysteme.

Zunächst werden die Ergebnisse für die (R)-Konfigurationsisomere vorgestellt. Substituierte 6-mer Oligoprolin mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung am C-Terminus und unterschiedlicher Azidorientierung wurden auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Dabei entspricht die Ausrichtung der Azidogruppen den in den Voruntersuchungen ermittelten Orientierungen. Basierend auf diesen Strukturen wurden Einzelpunktrechnungen auf RI-MP2/SVP-Niveau durchgeführt. Ein Vergleich der Absolutenergien der Konformere einer Molekülattung, also Isomere gleicher Konfiguration und Konfor-

**Tabelle 5.2.5:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol auf RI-MP2/SVP-Niveau zwischen Fragmentausschnitten mit Ac/CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Absättigung aus HF/6-31G\*\*-optimierten, azidosubstituierten 15-mer Oligoprolinen (Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>). Energiedifferenzen auf HF/6-31G\*\*-Niveau sind in Klammern () angegeben. Die Nummerierung der Prolineinheiten beginnt am N-Terminus des 15-mers.

Fragment	Konfig.	PPI		PPII	
8. Ring	(R)	-1.4	(-3.4)	-7.3	(-11.8)
	(S)	8.1	(-0.7)	-4.5	(-12.7)
7.-9. Ring	(R)	-3.2	(-5.0)	0.3	(-5.3)
	(S)	9.1	(0.7)	1.3	(-11.3)
4.-9. Ring	(R)	1.4	(-8.0)	0.7	(-11.9)
	(S)	14.2	(-2.5)	10.0	(-19.1)

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass das *gauche*-Isomer energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

mation der Prolinringe, zeigt, dass auf HF/6-31G\*\*- und auf RI-MP2/SVP-Niveau dasselbe Konformer als jeweils energieärmstes Konformer identifiziert wird. Allerdings ist zu erwähnen, dass die energetische Reihenfolge innerhalb einer Molekülklasse auf HF/6-31G\*\*- und auf RI-MP2/SVP-Niveau unterschiedlich wiedergegeben wird. Hier deutet sich an, dass für eine zuverlässige Beschreibung der energetischen Verhältnisse die Berücksichtigung von Korrelationseffekten wichtig ist. Auch wird auf beiden Niveaus übereinstimmend gefunden, dass Strukturen, die alternierend aus *endo*- und *exo*-cyclischen Prolinringen zusammengesetzt sind, energieärmer sind als Strukturen, die lediglich aus *exo*-cyclischen Prolinringen aufgebaut sind. Die Ermittlung des energieärmsten Isomers scheint somit auf HF/6-31G\*\*-Niveau trotz fehlender Berücksichtigung von Korrelationseffekten weitgehend möglich zu sein.

Insbesondere bei der Berechnung der relativen Energien  $\Delta E_{anti-gauche}$  zwischen dem energieärmsten *anti*- und *gauche*-Isomer zeigt sich jedoch, dass das Einbeziehen von Korrelationseffekten für die vorliegenden Systeme entscheidend ist. Während auf HF/6-31G\*\*-Niveau der Energieunterschied  $\Delta E_{anti-gauche}$  mit 0.4 kJ/mol nahezu ausgeglichen ist, erhält man auf RI-MP2/SVP-Niveau mit 18.6 kJ/mol eine deutliche Bevorzugung des *gauche*-Isomers. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass die angegebenen Energiedifferenzen nur begrenzt aussagekräftig sind: Die 6-mer Modelle wurden als Fragmente aus optimierten 15-meren erzeugt. Wie bereits

mehrfach erwähnt, wurde bisher stets bei CONH<sub>2</sub>-Absättigung eine Verdrehung der C-terminalen Gruppe und daraus resultierend die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke beobachtet. Bei den betrachteten 6-mer Fragmenten wird dieses Verhalten nur beim *gauche*-Isomer, aber nicht beim *anti*-Isomer festgestellt. Dies führt zur einer artifiziellen Begünstigung der *gauche*-Konformation. Deswegen wurde die Berechnung für das *anti*-Isomer wiederholt, wobei zur Erzeugung der Struktur aber das optimierte 6-mer Grundgerüst verwendet wurde. Bei diesen Strukturen ist in beiden Isomeren, also in *anti*- und *gauche*-Konformer, eine Wasserstoffbrücke am C-Terminus ausgebildet. Die sich ergebenden relativen Energien sind in Tab. 5.2.6 aufgeführt. Wie erwartet verschieben sich die Energiedifferenzen

**Tabelle 5.2.6:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol zwischen den jeweils energetisch günstigsten Konformere azidosubstituierter 6-mer Oligoprolin (Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> bzw. Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>) auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*-Niveau. Energiedifferenzen auf HF/6-31G\*\*-Niveau sind in Klammern () aufgeführt.

C-Terminus	Helix		(R)-Konfig.		(S)-Konfig.
CONH <sub>2</sub>	PPII	8.0	(-7.2)	0.9	(-20.9)
COOCH <sub>3</sub>	PPI	7.2	(-5.9)	11.3	(-3.9)
	PPII	1.8	(-11.5)	4.9	(-19.8)

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass das *gauche*-Isomer energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt. Die Rückgratstrukturen liegen in (*endo*)<sub>6</sub>- bzw. (*endo-exo-endo*)<sub>2</sub>-Konformation vor.

zugunsten der *anti*-Konformation, dennoch unterscheidet sich auch hier das Ergebnis auf RI-MP2/SVP-Niveau von demjenigen auf HF/6-31G\*\*-Niveau um mehr als 10 kJ/mol: Auf HF/6-31G\*\*-Niveau wird eine Begünstigung des *anti*-Isomers von 7 kJ/mol gefunden, aber auf RI-MP2/SVP-Niveau eine Bevorzugung des *gauche*-Isomers um 8 kJ/mol.

Um den beschriebenen Schwierigkeiten aber generell zu entgehen, wurde für weitere Untersuchungen auf Strukturen mit COOCH<sub>3</sub>-Absättigung am C-Terminus zurückgegriffen. Die entsprechenden Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche}$  sind ebenfalls in Tab. 5.2.6 zu finden. Im Wesentlichen ergibt sich hier ein ähnliches Bild wie für die mit CONH<sub>2</sub>- abgesättigten Systeme. Der Unterschied in den Energiedifferenzen auf HF/6-31G\*\*- und RI-MP2/SVP-Niveau beträgt auch bei COOCH<sub>3</sub>-Absättigung mehr als 10 kJ/mol: Auf HF/6-31G\*\*-Niveau wird eine Begünstigung der *anti*-Konformation um 11.5 kJ/mol vorausgesagt, während auf RI-MP2/SVP-Niveau

eine leichte Präferenz (1.8 kJ/mol) für das *gauche*-Isomer erhalten wird.

Anhand dieser Systeme wurden zusätzlich verschiedene Testrechnungen durchgeführt. Es wurde überprüft, ob die Substitution das zugrundeliegende Rückgrat irreversibel ändert. Dies ist nicht der Fall, da nach Entfernen der  $N_3$ -Gruppen und Absättigen mit Wasserstoff durch anschließende Optimierung wieder das ursprüngliche Grundgerüst erhalten wurde.

Ferner wurde der Unterschied zwischen Monomerfragmenten in *anti*- und *gauche*-Konformation berechnet, um zu untersuchen, ob bei der durch das Rückgrat vorgegebenen Geometrie auch für die Monomerausschnitte ein *gauche*-Effekt gefunden wird. Dazu wurde der zweite Ring (vom N-Terminus aus gesehen) ausgeschnitten und mit einem Acetyl- und  $CONH_2$ -Rest versehen. Zusätzlich wurden Monomerfragmente mit  $CH_3/CH_3$ -Absättigung erzeugt. Bei  $Ac/CONH_2$ -Absättigung ergibt sich auf RI-MP2/SVP-Niveau eine Begünstigung der *anti*-Konformation um 8.7 kJ/mol, wohingegen bei  $CH_3/CH_3$ -Absättigung das *gauche*-Isomer um 4.6 kJ/mol günstiger ist. Dieser Befund signalisiert, dass Umgebungseffekte von Bedeutung sind, da für das Gesamtsystem eine Begünstigung der *gauche*-Konformation erhalten wurde. Um dies zu validieren, wurden Trimer Fragmente mit  $Ac/CONH_2$ -Absättigung betrachtet. Auf RI-MP2/SVP-Niveau sind *gauche*- und *anti*-Isomer nahezu gleich ( $\Delta E_{anti-gauche} = -0.7$  kJ/mol), wodurch eine Stabilisierung der *gauche*-Konformation mit zunehmender Kettenlänge angedeutet wird.

Für die energieärmsten 6-mer Isomere wurden Optimierungen zusätzlich auf RI-MP2/SVP-Niveau durchgeführt. Dabei wird wie auf HF/6-31G\*\*-Niveau gefunden, dass das *gauche*-Isomer energetisch tiefer liegt als das *anti*-Isomer. Die optimierten Strukturen sind verglichen mit HF-optimierten Strukturen allerdings deutlich verzerrt. Dabei ist analog zur Diskussion der RI-MP2-optimierten unsubstituierten Systeme in Abschnitt 5.1.1 zu beachten, dass die Berechnungen für die Gasphase durchgeführt wurden. Für einen Vergleich mit dem Experiment sind die RI-MP2-optimierten Strukturen daher nicht zwingendermaßen den HF-optimierten Strukturen überlegen. Es ist anzunehmen, dass Solvatationseffekte intramolekulare Wechselwirkungen unter Beteiligung der Azidogruppen, die hier als mögliche Ursache der Verzerrung in Betracht kommen, zumindest teilweise kompensieren, wodurch gleichmäßigere Molekülstrukturen, wie sie aus der HF-Optimierung erhalten werden, erhalten würden. Aufgrund des enormen Rechenaufwandes wurde dieser Aspekt allerdings nicht weiter verfolgt und weiterhin HF als Optimierungsverfahren verwendet.

Anhand der 6-mer Oligoproline wurde das Konzept bezüglich der Ausrichtung der Azidogruppen mit einem systematischen Ansatz überprüft. Dazu wurde eine eingeschränkte Konformerensuche auf Kraftfeld/MMFF-Niveau durchgeführt, wobei

nur die beiden C $\gamma$ -N<sub>3</sub>-Bindung freigegeben wurde. Sämtliche daraus resultierenden Isomere wurden auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Die Konformerensuche ergab auf HF/6-31G\*\*-Niveau weder bei *anti*- noch bei *gauche*-Konformation ein energieärmeres Isomer. Das jeweils energieärmste *anti*- bzw. *gauche*-Konformer aus der Konformerensuche stimmt mit den alternativ ermittelten Isomeren überein. Ferner bestätigt sich, dass eine parallele Ausrichtung der Azidogruppen energetisch bevorzugt ist. Bei *anti*-Konformation unterscheiden sich auf HF/6-31G\*\*-Niveau die energetisch höher liegenden Konformere vom energetisch günstigsten um 6.2 - 12.9 kJ/mol und bei *gauche*-Konformation um 8.5 - 17.1 kJ/mol.

Gleichermaßen wurden die (*S*)-Konfigurationsisomere untersucht. Insgesamt werden grundsätzlich ähnlich Resultate wie für die (*R*)-Konfigurationsisomere erhalten. Auch hier liegen Konformere, die aus konformationell alternierenden Prolinringen aufgebaut sind, energetisch tiefer als Isomere, die ausschließlich aus *exo*-cyclischen Einheiten aufgebaut sind. Die Energiedifferenz zwischen energetisch günstigstem *anti*- und *gauche*-Isomer unterstreichen wiederum den Einfluss von Korrelationseffekten auf die relative Energie. Hier ergeben sich Unterschiede von über 20 kJ/mol in den relativen Energien  $\Delta E_{anti-gauche}$ : Während auf HF/6-31G\*\*-Niveau das *anti*-Konformer um 19.8 kJ/mol günstiger ist, wird auf RI-MP2/SVP eine Bevorzugung des *gauche*-Isomers um 4.9 kJ/mol erhalten. Für (*S*)-Konfigurationsisomere wurde ebenso wie bei dem (*R*)-Konfigurationsisomeren eine eingeschränkte Konformerensuche unter Verwendung des MMFF-Kraftfeldes ausgeführt. Anschließend wurden sämtliche Konformere auf HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert. Im Gegensatz zu (*R*)-Konfigurationsisomeren liegen die einzelnen Konformere energetisch enger beieinander. Bei den *anti*-Konformeren betragen auf HF/6-31G\*\*-Niveau die Unterschiede zum energetisch günstigsten Isomer zwischen 0.3 und 8.8 kJ/mol und bei *gauche*-Konformation zwischen 3.4 und 9.3 kJ/mol. Anzumerken ist, dass es bei der Optimierung zweier *gauche*-Konformere teilweise zu einem Wechsel der Prolinringkonformation kommt. Ähnliches wurde auch schon bei den Untersuchungen azidosubstituierter Proline mit CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Absättigung in Abschnitt 4.2 und im Rahmen der in Abschnitt 5.2.1 beschriebenen Voruntersuchungen beobachtet. Beides deutet an, dass das Zusammenspiel stereoelektronischer und sterischer Effekte besonders bei (*S*)-konfigurierten *gauche*-Konformeren im Kombination mit einer mit einem als Amid abgesättigten C-Terminus sehr komplex ist.

Für PPI-Isomere wurden weniger ausführliche Untersuchungen durchgeführt. Aus den energetisch günstigsten 15-mer Azidooligoprolinen wurden 6-merer ausgeschnitten und mit Ac/COOCH<sub>3</sub> abgesättigt. Der Optimierung auf HF/6-31G\*\*-Niveau wurden Einzelpunktrechnungen auf RI-MP2/SVP-Niveau angeschlossen. Die zugehörigen Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche}$  sind in Tab. 5.2.6 aufgelistet. Ähnlich

zu den PII-Isomeren sind auch hier Korrelationseffekte zu beobachten. Während auf HF-Niveau eine Begünstigung der *anti*-Konformere um 5.9 kJ/mol (*(R)*-Konfiguration) bzw. 3.9 kJ/mol (*(S)*-Konfiguration) vorhergesagt wird, ergibt sich auf RI-MP2-Niveau eine Bevorzugung der *gauche*-Isomere um 7.2 kJ/mol (*(R)*-Konfiguration) bzw. 11.3 kJ/mol (*(S)*-Konfiguration)).

**15-mer Azidooligoprolin mit COOCH<sub>3</sub>-Terminus** Basierend auf den Erkenntnissen aus den oben beschriebenen 6-mer Studien wurden weitere Untersuchungen an den 15-mer Systemen durchgeführt, wobei hierfür lediglich die jeweils auf HF-Niveau energetisch tiefsten Isomere mit PII-Konformation betrachtet wurden. Zunächst wurden die Strukturen dahingehend modifiziert, dass am Terminus CONH<sub>2</sub> gegen COOCH<sub>3</sub> ausgetauscht wurden. Die anschließende Optimierung wurde auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau durchgeführt. Die relativen Energie  $\Delta E_{anti-gauche}$  sind in Tab. 5.2.4 aufgeführt. Die Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche}$  liegen für die modifizierten Systeme in derselben Größenordnung wie diejenigen, der ursprünglich betrachteten Oligomere mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung. Aufgrund des hohen Rechenaufwandes und der anspruchsvollen Ressourcenanforderungen wurde auf Einzelpunktrechnungen auf RI-MP2/SVP-Niveau verzichtet.

Jedoch wurden Fragmentuntersuchungen auf RI-MP2-Niveau durchgeführt. Zunächst wurden aus den optimierten 15-meren Monomerfragmente erzeugt, die aus der Mitte des Moleküls entnommen wurden. Sowohl ein azidosubstituierter (8. Ring vom N-Terminus aus gesehen) als auch ein unsubstituierter Prolinring (7. Ring vom N-Terminus aus gesehen) wurden ausgeschnitten und mit HCO bzw. CONH<sub>2</sub> abgesättigt, wobei im Rahmen der Absättigung die Atompositionen der Überstruktur verwendet wurden. Ohne weitere Relaxation dieser Fragmente wurden Einzelpunktrechnungen auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>- und RI-MP2/SVP-Niveau ausgeführt. Um den Basisatzeeinfluss auf die relativen Energien abschätzen zu können, wurden diese zusätzlich auf RI-MP2/TZVP-Niveau berechnet. Die Ergebnisse sind in Tab. 5.2.7 zusammengestellt. Verglichen mit den RI-MP2/TZVP-Ergebnissen wird für die unsubstituierten Ringe bereits auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau eine hinreichend gute Beschreibung des Energieunterschieds zwischen *endo*- und *exo*-Prolinringkonformation erhalten.

Anders verhält es sich bei den substituierten Monomerausschnitten. Bei beiden Konfigurationen sind auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau die *anti*-Isomere mit 9.6 kJ/mol bei (*R*)-Konfiguration bzw. 11.1 kJ/mol bei (*S*)-Konfiguration deutlich begünstigt. Diese relativen Energien verschieben sich aber auf RI-MP2/SVP-Niveau zugunsten der *gauche*-Isomere um 4.2 (*R*)-Konfiguration bzw. 6.9 (*S*)-Konfiguration kJ/mol. Die Verwendung einer größeren Basis (TZVP) führt zu einer zusätzlichen Verschiebung der relativen Energien ebenfalls zugunsten der *gauche*-Konformation, so dass für die *anti*-Konformere mit 0.8 kJ/mol bei (*R*)-Konfiguration bzw. 2.9 kJ/mol bei (*S*)-

**Tabelle 5.2.7:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}^{[a,b]}$  in kJ/mol zwischen Fragmentausschnitten mit HCO/CONH<sub>2</sub>-Absättigung aus HF/6-31G\*\*-optimierten, azidosubstituierten 15-mer Oligoprolinen (Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>5</sub>-OCH<sub>3</sub>) in PPII-Konformation. Die Nummerierung der Prolineinheiten beginnt am N-Terminus des 15-mers.

Fragment	Konfig.	RI-MP2/TZVP	RI-MP2/SVP	HF/6-31G**
7. Ring	( <i>R</i> ) <sup>[c]</sup>	1.9	1.0	1.3
	( <i>S</i> ) <sup>[c]</sup>	0.2	1.0	0.7
8. Ring	( <i>R</i> )	-0.8	-5.4	-9.6
	( <i>S</i> )	-2.9	-4.2	-11.1
7.-9. Ring	( <i>R</i> )	5.5	0.2	-5.9
	( <i>S</i> )	0.1	-0.7	-11.8
4.-9. Ring	( <i>R</i> )	—	0.5	-12.5
	( <i>S</i> )	—	8.0	-19.6
4.-12. Ring	( <i>R</i> )	—	0.6	-19.2
	( <i>S</i> )	—	16.9	-27.1

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass das *gauche*-Isomer energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

<sup>[b]</sup> Bei den unsubstituierten Einheiten entspricht dies bei (*R*)-Konfiguration einer Energiedifferenz  $\Delta E_{endo-exo}$  und bei (*S*)-Konfiguration  $\Delta E_{exo-endo}$ .

<sup>[c]</sup> Die Konfigurationsangabe bezieht sich auf die Konfiguration des zugehörigen 15-mers, wobei die Einheit selbst unsubstituiert ist.

Konfiguration nur noch eine schwache Begünstigung der *anti*-Isomere erhalten wird.

Neben den ausgewählten Monomeren wurde zusätzlich ein Trimerausschnitt bestehend aus dem 7., 8. und 9. Ring (vom N-Terminus aus gesehen) untersucht. Die Energieunterschiede sind in Tab. 5.2.7 zu finden. Auf HF/6-31G\*\*-Niveau sind die *anti*-Isomere gegenüber den *gauche*-Isomeren bevorzugt. Verglichen mit den azidosubstituierten Monomerfragmenten zeigt sich bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren eine Verschiebung der relativen Energie hin zum *gauche*-Isomer, während die relative Energie der (*S*)-Konfigurationsisomere bei Hinzunahme der Nachbarn fast gleich bleibt. Die Berücksichtigung von Korrelationseffekten (RI-MP2/SVP-Niveau) führt auch bei den Trimeren zu einer Verschiebung der relativen Energien zugunsten der *gauche*-Konformere. Bemerkenswert ist hierbei, dass dies, wie schon bei den azidosubstituierten Monomerausschnitten, bei (*S*)-Konfiguration größere Auswirkung hat

als bei (*R*)-Konfiguration. Dagegen hat die Vergrößerung des Basissatzes bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren einen stärkeren Einfluss auf die relativen Energien als bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren. Beide Effekte, sowohl die Einbeziehung von Elektronenkorrelation wie auch die Basissatzvergrößerung, wirken dabei in dieselbe Richtung, d. h. sie führen beide bei den betrachteten Systemen zu einer Verschiebung der Energiedifferenzen zugunsten der *gauche*-Konformation. Insgesamt resultiert für die Trimerfragmente auf RI-MP2/TZVP-Niveau bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren eine Bevorzugung der *gauche*-Isomere um 5.5 kJ/mol. Bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren sind die Konformere energetisch nahezu gleich ( $\Delta E_{anti-gauche} = 0.1$  kJ/mol), wobei die Verwendung des größeren Basissatzes TZVP im Vergleich zu SVP eine Änderung der relativen Energie von unter 1 kJ/mol bewirkt.

**Fazit** Die auf RI-MP2/SVP-Niveau berechneten Energiedifferenzen deuten bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren auf eine Stabilisierung der *gauche*-Konformation hin, wofür der Azido-*gauche*-Effekt verantwortlich sein könnte. Ein Vergleich der relativen Energien der unsubstituierten 6-mere mit denjenigen der azidosubstituierten 6-mere in PPII-Konformation legt dies nahe: Das unsubstituierte (*endo*)<sub>x</sub>-Rückgrat, welches dem (*R*)-konfigurierten *anti*-Konformer zugrunde liegt, ist gegenüber demjenigen, bei dem jede dritte Einheit aus einem *exo*-cyclischen Prolinring besteht und auf dem das (*R*)-konfigurierte *gauche*-Konformer basiert, um 11.9 kJ/mol energieärmer. Die Einführung der Azidogruppen führt zu einer Verschiebung dieses Energieunterschiedes zugunsten der (*endo-exo-endo*)<sub>x</sub>-Rückgratstruktur. Das *gauche*-Isomer liegt um 1.8 kJ/mol energetisch tiefer als das entsprechende *anti*-Isomer, so dass sich somit die relative Energie um 12.7 kJ/mol ändert.

Bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren ist dagegen keine Stabilisierung der *gauche*-Konformation zu erkennen. Anders als bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren basiert hier die *gauche*-Konformation auf dem aus *endo*-cyclischen Ringen zusammengesetzten Grundgerüst und das *anti*-Isomer auf dem gemischt aufgebauten (*endo-exo-endo*)<sub>x</sub>-Rückgrat. Der *gauche*-Effekt müsste daher eigentlich für die substituierten Systeme zu einer Energiedifferenz von mehr als 11.9 kJ/mol führen. Tatsächlich wird aber bei den azidosubstituierten 6-meren eine Begünstigung des *gauche*-Isomers von nur 4.9 kJ/mol gefunden. Dies geht einher mit den Ergebnissen der in Abschnitt 4.2 vorgestellten Untersuchungen zu azidosubstituierten Prolinmonomeren mit CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Absättigung. Diese Funktionalisierung entspricht in erster Näherung den Verhältnissen in eine Polyprolinhelix. Auch hier wurde bei den (*S*)-konfigurierten *transoiden* Isomeren keine Begünstigung der *gauche*-Konformation durch den Azido-*gauche*-Effekt gefunden. Zwar können die Aussagen, die sich aus den Untersuchungen der Fragmente ergeben haben, nicht ohne Vorbehalt auf größere Oligomersysteme übertragen werden, dennoch sind ähnliche Befunde wahrschein-

lich.

### Chemische Verschiebungen

Die auf RI-MP2/SVP-Niveau berechneten Energieunterschiede  $\Delta E_{anti-gauche}$  sind verhältnismäßig klein. Deswegen wurde untersucht, ob durch die Berechnung chemischer Verschiebungen weitere Anhaltspunkte für konformationelle Präferenzen erhalten werden können. Dabei ist von Vorteil, dass experimentelle NMR-Spektren zum Vergleich vorliegen [168]. Da jedoch nur experimentelle Vergleichsdaten von PPII-helikalen Oligomeren vorliegen, konzentrierten sich die quantenchemischen Untersuchungen daher auf PPII-Konformere. Im Mittelpunkt dieser Studien standen zwei Fragestellungen: (1) Zum einen sollte geklärt werden, inwieweit chemische Verschiebungen Aufschluss bezüglich der Ausrichtung der Azidogruppen geben können. (2) Zum anderen wurde untersucht, ob durch die Berechnung der chemischen Verschiebungen eine Möglichkeit gegeben ist, zwischen Prolinringkonformationen zu unterscheiden und damit eine Präferenz für die *anti*- oder *gauche*-Konformation anzugeben.

Anhand der  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen der azidosubstituierten Oligomere wurde untersucht, ob sich die Verschiebungen von *anti*- und *gauche*-Konformer in charakteristischer Weise unterscheiden und damit die Möglichkeit gegeben ist, die Ergebnisse aus dem vorigen Abschnitt zu festigen. Für die HF-optimierten Strukturen des jeweils energetisch günstigsten Isomers wurden NMR-Verschiebungen auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau berechnet. Betrachtet wurden hierbei 6-mer und 15-mer Azidooligoproline, wobei ein Vergleich der berechneten chemischen Verschiebungen von 6-mer und 15-mer (nicht explizit aufgelistet) zeigt, dass die einzelnen Atomtypen nahezu keine Abhängigkeiten von der Oligomerlänge aufweisen, so dass an beiden Systemen jeweils repräsentative Untersuchungen durchgeführt werden können. Die chemischen Verschiebungen der 6-mer Systeme sind in Tab. 5.2.8 und Tab. 5.2.9 am Ende des Abschnitts zusammengestellt.

Der Einfluss der Azidosubstituenten auf die chemischen Verschiebungen ist in erster Näherung auf die zugehörige Prolineinheit beschränkt, d. h. die chemischen Verschiebungen der einzelnen Atomtypen in unsubstituierten Einheiten sind jeweils ähnlich und diejenigen der Atomtypen der substituierten Prolineinheiten. Im Vergleich zu den unsubstituierten Systemen resultieren die größten Unterschiede für die  $\text{H}\gamma$ -Protonen der substituierten Einheiten. Wie bei den unsubstituierten Oligoprolinen wird bei den *exo*-cyclischen Einheiten eine Aufspaltung der  $\text{H}\delta$ -Protonen um 1.0 ppm gefunden, die jedoch experimentell [168] nicht beobachtet wird. Im Vergleich zum Experiment ergibt sich daher für die  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen des (*R*)-konfigurierten *anti*-Isomers die bessere Übereinstimmung als für das *gauche*-

Isomer. Entsprechend ist die Übereinstimmung für (*S*)-konfigurierte *gauche*-Isomere besser als für das *anti*-Isomer. Allerdings ist eine eindeutige Aussage infolge des Fehlerbalkens von 0.5 ppm für die Berechnung  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebungen auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau schwierig.

Um ein besseres Verständnis für diese Ergebnisse zu entwickeln, wurden weitere Untersuchungen zu den  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen durchgeführt. Dazu wurde auch das in Abschnitt 5.1.1 erläuterte inkrementelle Verfahren angewendet. Da in diesem Zusammenhang Fragmentuntersuchungen erforderlich sind, wurden die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen an 15-mer Systemen durchgeführt. Hier können die für das inkrementelle Verfahren benötigten Ausschnitte aus der Molekülmitte entnommen werden, wo eventuelle Endgruppeneffekte, wie etwa die intramolekulare Wasserstoffbrücke am N-Terminus bei  $\text{CONH}_2$ -Absättigung, keine Rolle spielen.

Zunächst werden die Ergebnisse zu den (*R*)-Konfigurationsisomeren vorgestellt. Stellvertretend für das Gesamtsystem werden die chemischen Verschiebungen der mittleren drei Prolineinheiten diskutiert, die das redundante Strukturmotiv adäquat repräsentieren. Im *anti*-Isomer sind dabei alle drei Einheiten in *endo*-Stellung, während im *gauche*-Isomer die substituierte Einheit in *exo*-Konformation vorliegt und die beiden umgebenden unsubstituierten Einheiten eine *endo*-Konformation einnehmen. Die chemischen Verschiebungen dieser drei Prolineinheiten des 15-mers sind am Ende des Abschnitts in Tab. 5.2.10 zusammengestellt. Im Vergleich zum Experiment [168] ergibt sich für keines der beiden Konformere eine optimale Übereinstimmung. Die berechneten Verschiebungen erscheinen tendenziell hochfeldverschoben im Vergleich zum experimentellen Spektrum. Im Gegensatz zu den experimentellen Daten werden bei beiden Konformeren (*anti* und *gauche*) um 0.5 ppm getrennte Signale für die pseudo-äquatorialen und pseudo-axialen  $\text{H}\gamma$ -Protonen der unsubstituierten Ringe (7. und 9. Ring vom N-Terminus aus gesehen) erhalten, wobei die pseudo-axialen  $\text{H}\gamma$ -Protonen gegenüber den pseudo-äquatorialen tieffeldverschoben sind. Größtenteils unterscheiden sich die  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen der unsubstituierten Ringe nur in geringem Maße. Jedoch wird beim 7. Ring des *gauche*-Konformers eine stärkere Tieffeldverschiebung des pseudo-axialen  $\text{H}\gamma$ -Protons gefunden als beim *anti*-Isomer.

Um diese Beobachtung besser zu verstehen, wurden Monomerfragmente aus den entsprechenden 15-meren untersucht. Dazu wurden der 7. und 9. Ring (vom N-Terminus aus gesehen) ausgeschnitten und jeweils mit  $\text{Ac}/\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  abgesättigt. Die chemischen Verschiebungen der Fragmente sind ebenfalls in Tab. 5.2.10 aufgeführt. Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen der Fragmente mit den entsprechenden Verschiebungen des Gesamtmoleküls belegt, dass es sich bei der erwähnten Aufspaltung nicht um einen durch benachbarte Prolineinheiten hervorgerufenen

Umgebungseffekt handelt, da in beiden Fällen, also im 15-mer wie auch im Monomerfragment, getrennte Signale erhalten werden. Auch sind die HF-Verschiebungen dieser Monomerausschnitte auf GIAO-MP2/SVP-Niveau reproduzierbar. Die maximale Abweichung der HF-Resultate von den MP2-Verschiebungen beträgt nur 0.2 ppm. Eine nähere Analyse der Struktur deutet darauf hin, dass die räumliche Nähe der pseudo-axialen H $\gamma$ -Protonen zum nachfolgenden Carbonylsauerstoff dafür ausschlaggebend ist. Der Abstand zwischen den betreffenden Atomen ist im *anti*-Konformer bei beiden Ringen gleich und beträgt 2.8 Å. Beim *gauche*-Konformer wird im 9. Ring ebenfalls ein Abstand von 2.8 Å gefunden, aber im 7. Ring ist der fragliche Abstand kürzer und beträgt 2.6 Å. Für diese Abstände sind Wechselwirkungen durchaus noch denkbar und es wäre damit eine mögliche Erklärung für die erhaltenen und teilweise unterschiedlich stark ausgeprägten Tieffeldverschiebungen der pseudo-axialen H $\gamma$ -Protonen gegeben.

Das *gauche*-Isomer weist im Gegensatz zum *anti*-Isomer noch eine zusätzliche Diskrepanz zum experimentellen Spektrum auf. Die pseudo-axialen und pseudo-äquatorialen H $\delta$ -Protonen der substituierten Prolineinheiten sind um 1.2 ppm getrennt, wohingegen beim *anti*-Isomer die Signale wie im Experiment um 0.5 ppm getrennt sind. Hier zeigt ein Vergleich der  $^1\text{H}$ -Verschiebungen des azidosubstituierten Monomerfragments (8. Ring) mit den entsprechenden Verschiebungen im Gesamtsystem, dass es sich dabei um einen Umgebungseffekt durch Nachbargruppen handelt. Das unterschiedliche Verhalten bei *anti*- und *gauche*-Isomer dürfte im Wesentlichen daran liegen, dass sich die betreffenden Prolineinheiten in der Ringkonformation unterscheiden. Beim *gauche*-Isomer entsteht aufgrund der *exo*-Konformation der fraglichen Ringe eine räumliche Nähe von pseudo-äquatorialen H $\delta$ -Protonen zur vorausgehenden Carbonylgruppe.

Um dies genauer zu analysieren, werden die chemischen Verschiebungen der beiden energiereicheren *gauche*-Isomere mit in die Betrachtung einbezogen. Vergleicht man die  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen aller drei untersuchten *gauche*-Isomere, so scheint hier ebenfalls der Abstand zwischen H $\delta$ -Proton und zugehöriger Carbonylgruppe Auswirkungen auf die Verschiebungen zu haben. Bei zwei der drei Isomere betragen die fraglichen Abstände 2.4 Å (energieärmstes *gauche*-Isomer) bzw. 2.7 Å. Bei beiden wird die eigentlich zu große Tieffeldverschiebung der pseudo-äquatorialen H $\delta$ -Protonen beobachtet. Hingegen ist der Abstand beim dritten Isomer mit 3.6 Å deutlich größer, was mit einer weniger starken Tieffeldverschiebung einhergeht. Beim *anti*-Isomer sind die Abstände der H $\delta$ -Protonen zur jeweils benachbarten Carbonylgruppe infolge der *endo*-Konformation der Prolinringe von Natur aus größer. Die Unterschiede zwischen pseudo-axialen und pseudo-äquatorialen H $\delta$ -Protonen entspricht hier den experimentellen Befunden. Die Ursache für die beobachteten Dis-

krepanzen zum Experiment sind vermutlich auf vernachlässigte Lösungsmittelleffekte zurückzuführen. Es ist denkbar, dass vor allem durch die Solvatation der Carbonylgruppen, die in der PPII-Konformation besonders exponiert sind, die beschriebenen intramolekulare Wechselwirkungen gehemmt oder sogar ganz verhindert werden. Die Berücksichtigung von Solvatationseffekten stellt jedoch ein aufwendiges und schwieriges Unterfangen dar und wird daher Inhalt künftiger Untersuchungen sein müssen.

Abgesehen von der diskutierten Tieffeldverschiebung der pseudo-äquatorialen  $\text{H}\delta$ -Protonen ergibt sich aus den  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen kein signifikantes Unterscheidungsmerkmal zwischen *gauche*- und *anti*-Konformation. Die berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der beiden Konformere zeigen aber im Rahmen der Fehlerbalken eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten, womit die Tauglichkeit der ermittelten Strukturen prinzipiell gestützt wird. Nach der Diskussion der berechneten  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen werden nun die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen der (*R*)-Konfigurationsisomere besprochen.

Zwar ergeben sich wie bei den  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen für die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen, die in Tab. 5.2.10 am Ende des Abschnitts aufgeführt sind, keine charakteristischen Unterschiede zwischen dem jeweils energetisch günstigsten *anti*- und *gauche*-Isomer. Jedoch wird eine sehr gute Übereinstimmung mit dem experimentellen Spektrum erzielt, so dass hier ein weiteres Indiz für die Güte der Strukturen gegeben ist.

Stellvertretend für die anderen Isomere wurde am Beispiel des (*R*)-Konfigurationsisomers mit *anti*-Konformation untersucht, ob aus den  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen auf die Ausrichtung des Azidosubstituenten geschlossen werden kann. Ausgehend von der HF/6-31G\*\*-optimierten Struktur des energieärmsten *anti*-Konformers wurden weitere Konformere generiert, indem die Ausrichtung der Azidogruppen systematisch variiert wurden, aber innerhalb einer Struktur die parallele Orientierung sämtlicher Azidosubstituenten beibehalten wurde. Insgesamt wurden so sechs Isomere untersucht, wobei als Torsionswinkel für die Azidogruppen  $\theta = 26^\circ, 86^\circ, 146^\circ, -166^\circ, -106^\circ, -46^\circ$  gewählt wurden. Der Torsionswinkel von  $26^\circ$  entspricht dem Winkel der Originalstruktur. Als intermediäre Referenz (zur Beschreibung der Methode siehe Abschnitt 5.1.1) diente die mit  $\text{Ac}/\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  abgesättigte mittlere Azidoprolinereinheit. Der Umgebungseffekt wurde auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau und das Referenzsystem auf GIAO-MP2/SVP-Niveau berechnet. Die entsprechenden chemischen Verschiebungen sind in Tab. 5.2.11 aufgeführt. Während die  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen und der Großteil der  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen durch die Orientierung unbeeinflusst sind, ist tatsächlich ein deutlicher Einfluss auf die chemischen Verschiebungen der  $\text{C}\gamma$ -Atome zu erkennen. Bezogen auf das Isomer  $\theta = 26^\circ$  betragen die Abweichungen für den  $\text{C}\gamma$ -Kohlenstoff bis zu 7.9 ppm. Unterschiede

in derselben Größenordnung werden auch ohne intermediären Referenz für den betreffenden Ausschnitt erhalten, und zwar sowohl auf HF- als auch auf MP2-Niveau. Der Umgebungseinfluss auf den fraglichen Ring ist gering und beträgt maximal 1.7 ppm. Die Untersuchungen haben somit gezeigt, dass für das betrachtete System die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen des  $\text{C}\gamma$ -Kohlenstoffatoms durch die Orientierung der Azidogruppe beeinflusst wird. Zwar ist es im Rahmen der Fehlergrenzen nicht möglich die exakte Richtung anzugeben, doch kann diese durchaus auf einen engeren Bereich eingegrenzt werden.

In diesem Zusammenhang ergibt sich noch eine weitere, wichtige Erkenntnis. Die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen bestätigen die Annahme, wonach die Azidosubstituenten nahezu parallel angeordnet sind. Wäre dies nicht der Fall, so würden im experimentellen Spektrum verschiedene Signale für den  $\text{C}\gamma$ -Kohlenstoff auftauchen.

Die NMR-Untersuchungen der (*S*)-Konfigurationsisomere wurden in gleicher Weise durchgeführt. Die berechneten chemischen Verschiebungen sind am Ende des Abschnitts in Tab. 5.2.12 aufgeführt. Da sich im Wesentlichen ein ähnliches Bild ergibt wie bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren, ist die Besprechung der Resultate im Folgenden kurz gehalten. Bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren ist anhand der  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen ebenfalls nicht eindeutig zwischen *gauche*- und *anti*-Konformer zu unterscheiden. Auch werden ähnliche Abweichungen zum experimentellen Spektrum erhalten. Die Analyse der Strukturen lässt dabei auf dieselben mutmaßlichen Ursachen schließen, die auch bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren aufgeführt wurden. Die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen wurden mit Hilfe der intermediären Referenzmethode für den mittleren, azidosubstituierten Ring berechnet. Hier ergibt sich zumindest für den  $\text{C}\beta$ -Kohlenstoff ein einigermaßen aussagekräftiger Unterschied von 3.4 ppm, so dass sich insgesamt die berechneten Verschiebungen des *gauche*-Isomers besser mit den experimentellen Daten decken als diejenigen des *anti*-Konformers.

**Tabelle 5.2.8:**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebungen auf GIAO-HF/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\*-Niveau azidosubstituierter, mit  $\text{COOCH}_3$ -abgesättigter 6-mer Oligoproline in PPII-Konformation. Die jeweiligen Verschiebungen sind vom N- zum C-Terminus hin sortiert aufgelistet. Alle Verschiebungen sind in ppm und relativ zu TMS.

Atomtyp	(R)-Konfig.		(S)-Konfig.	
	<i>anti</i> -Konf.	<i>gauche</i> -Konf.	<i>anti</i> -Konf.	<i>gauche</i> -Konf.
$\text{H}\alpha$	3.9	3.7	3.7	3.8
	4.0	4.0	3.7	4.1
	4.0	4.0	4.0	4.1
	3.9	3.7	3.8	3.9
	4.0	4.0	3.7	4.1
	4.0	4.0	4.0	4.1
$\text{H}\beta, ax$	1.6	1.5	1.5	1.6
	1.7	1.5	1.8	1.8
	1.6	1.7	1.6	1.7
	1.7	1.6	1.6	1.7
	1.8	1.7	1.9	1.8
	1.8	1.7	1.7	1.8
$\text{H}\beta, eq$	1.8	1.8	1.8	2.1
	2.1	1.9	2.1	2.1
	1.9	1.6	1.6	1.9
	1.8	1.7	1.8	2.1
	2.1	1.8	2.1	2.0
	1.6	1.6	1.6	1.6
$\text{H}\gamma, ax$	2.1	2.7	2.5	2.3
	3.7	—	3.2	—
	2.0	2.1	2.0	2.0
	2.0	2.6	2.3	2.1
	3.7	—	3.2	—
	1.8	1.8	1.9	1.9
$\text{H}\gamma, eq$	1.5	1.5	1.5	1.5
	—	3.3	—	3.4
	1.5	1.5	1.5	1.5

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung:  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebungen

Atomtyp	<i>(R)</i> -Konfig.		<i>(S)</i> -Konfig.	
	<i>anti</i> -Konf.	<i>gauche</i> -Konf.	<i>anti</i> -Konf.	<i>gauche</i> -Konf.
$\text{H}\delta, ax$	1.5	1.5	1.5	1.5
	—	3.4	—	3.4
	1.6	1.6	1.6	1.6
	2.9	2.9	2.9	2.9
	3.0	3.1	2.9	3.6
	3.2	3.3	3.3	3.1
	3.2	3.2	3.2	3.2
	3.0	3.1	3.0	3.6
	3.2	3.4	3.3	3.1
$\text{H}\delta, eq$	3.2	3.2	3.2	3.2
	3.4	4.3	4.2	3.2
	3.2	3.3	3.2	3.2
	3.2	3.2	3.2	3.2
	3.4	4.3	4.0	3.2
	3.2	3.3	3.2	3.2

**Tabelle 5.2.9:**  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen auf GIAO-HF/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\*-Niveau azidosubstituierter, mit  $\text{COOCH}_3$ -abgesättigter 6-mer Oligoproline in PPII-Konformation. Die jeweiligen Verschiebungen sind vom N- zum C-Terminus hin sortiert aufgelistet. Alle Verschiebungen sind in ppm und relativ zu TMS.

Atomtyp	<i>(R)</i> -Konfig.		<i>(S)</i> -Konfig.	
	<i>anti</i> -Konf.	<i>gauche</i> -Konf.	<i>anti</i> -Konf.	<i>gauche</i> -Konf.
$\text{C}\alpha$	52.7	52.3	52.2	52.7
	51.8	52.7	51.9	52.9
	52.9	52.7	52.5	53.0
	52.7	52.2	52.1	52.9
	51.7	52.4	51.9	52.8
	53.3	53.1	53.2	53.3
$\text{C}\beta$	24.7	26.5	26.0	24.8

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung:  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen
 

---

Atomtyp	(R)-Konfig.		(S)-Konfig.	
	<i>anti</i> -Konf.	<i>gauche</i> -Konf.	<i>anti</i> -Konf.	<i>gauche</i> -Konf.
$\text{C}\gamma$	30.9	32.0	32.7	29.7
	24.4	24.9	24.7	24.4
	24.3	26.1	25.2	24.2
	31.3	32.4	32.8	30.3
	25.2	25.4	25.3	25.2
	22.5	23.7	23.5	22.7
	53.4	55.3	54.9	54.8
	22.5	22.7	22.9	22.7
	22.6	24.0	23.5	22.8
	53.4	55.4	54.9	54.8
$\text{C}\delta$	22.8	22.9	22.9	23.0
	42.3	42.8	42.8	42.6
	46.1	47.5	46.3	48.7
	41.9	42.1	42.2	41.6
	41.8	42.3	42.3	42.0
	46.1	47.4	46.2	48.3
$\text{C}_{\text{C=O}}$	41.5	42.0	41.9	41.2
	167.9	167.7	167.9	167.4
	167.1	168.0	172.3	171.2
	170.9	172.3	170.4	169.3
	171.5	171.3	171.8	171.9
	171.3	172.4	172.8	171.4
	171.3	172.7	170.6	168.8
171.5	171.4	167.7	168.4	

---

**Tabelle 5.2.10:**  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen der drei mittleren Prolineinheiten auf GIAO-HF/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\*-Niveau der jeweils energieärmsten Isomere azidosubstituierter 15-mer Oligoproline ( $\text{Ac}[\text{Pro-Azp-Pro}]_5\text{-NH}_2$ ) in PPII-Konformation mit (*R*)-Konfiguration. Chemischen Verschiebungen von Monomerausschnitten mit  $\text{Ac}/\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ -Absättigung auf GIAO-HF/6-31G\*\*- und GIAO-MP2/SVP-Niveau sind in Klammern (HF-Verschiebung/MP2-Verschiebung) angegeben. Alle Verschiebungen sind in ppm und relativ zu TMS.

Atomtyp	<i>anti</i> -Konf.			<i>gauche</i> -Konf.		
	7. Ring	8. Ring	9. Ring	7. Ring	8. Ring	9. Ring
C $\alpha$	52.8 (51.6/57.2)	52.0 (50.6/56.3)	53.1 (51.7/57.3)	52.2 (50.3/56.2)	52.6 (51.1/56.6)	52.7 (51.2/56.8)
C $\beta$	24.4 (25.5/29.7)	30.9 (32.2/36.9)	24.4 (25.5/29.7)	26.1 (26.9/31.1)	32.0 (31.9/37.6)	24.9 (25.7/29.9)
C $\gamma$	22.6 (22.6/24.8)	53.3 (53.2/60.6)	22.5 (22.5/24.6)	23.9 (23.9/26.4)	55.3 (55.0/63.0)	22.8 (22.7/24.9)
C $\delta$	41.8 (43.0/47.9)	46.1 (47.2/53.3)	41.9 (43.1/48.1)	42.3 (43.5/48.5)	47.4 (48.6/54.2)	42.1 (43.4/48.3)
H $\alpha$	4.0 (4.0/3.9)	4.0 (4.0/3.9)	4.0 (4.0/3.8)	3.7 (3.8/3.7)	4.0 (4.0/3.8)	4.0 (3.9/3.8)
H $\beta$ , <i>eq</i>	1.9 (1.4/1.4)	2.2 (1.6/1.6)	1.9 (1.4/1.4)	1.8 (1.6/1.5)	1.9 (1.7/1.8)	1.6 (1.4/1.4)
H $\beta$ , <i>ax</i>	1.7 (1.6/1.7)	1.7 (1.7/1.7)	1.6 (1.7/1.7)	1.6 (1.5/1.6)	1.5 (1.6/1.5)	1.7 (1.6/1.6)
H $\gamma$ , <i>ax</i>	2.0 (2.1/2.0)	3.6 (3.7/3.8)	2.0 (2.1/2.0)	2.6 (2.7/2.6)	—	2.1 (2.2/2.0)
H $\gamma$ , <i>eq</i>	1.5 (1.5/1.5)	—	1.5 (1.5/1.5)	1.5 (1.5/1.5)	3.3 (3.4/3.5)	1.5 (1.5/1.5)
H $\delta$ , <i>eq</i>	3.2 (3.4/3.3)	3.4 (3.6/3.6)	3.2 (3.4/3.3)	3.2 (3.3/3.3)	4.3 (3.1/3.2)	3.3 (3.5/3.4)
H $\delta$ , <i>ax</i>	3.1 (2.9/3.0)	2.9 (2.7/2.8)	3.2 (3.0/3.0)	3.2 (2.9/3.0)	3.1 (3.4/3.4)	3.3 (3.0/3.0)

**Tabelle 5.2.11:**  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen der mittleren Prolineneinheit azidosubstituierter 15-mer Oligoprolinone (Ac-[Pro-Azp-Pro] $_5$ -NH $_2$ ). Am energieärmsten, (*R*)-konfigurierten *anti*-Konformer wurde die Ausrichtung der Azidgruppen modifiziert. Die NMR-Verschiebungen wurden unter Verwendung der intermediären Referenzsystems auf MP2/SVP-Niveau berechnet, wobei Umgebungseffekt auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau berücksichtigt wurden. NMR-Verschiebungen auf GIAO-HF/6-31G\*\*-Niveau sind in Klammern () aufgeführt. Experimentelle Daten wurden von Prof. H. Wennemers und M. Kümin (Universität Basel) zur Verfügung gestellt. Alle Verschiebungen sind in ppm und relativ zu TMS.

Atomtyp	Torsionswinkel $\text{H}_{\text{C}\gamma}\text{-C}_\gamma\text{-N}_1\text{-N}_2$ [°]						Exp.
	26	146	86	-106	-166	-46	
C $\alpha$	57.8 (52.0)	57.7 (51.9)	57.8 (52.2)	58.8 (53.1)	58.1 (52.5)	57.5 (51.8)	57.0
C $\beta$	35.6 (30.9)	30.4 (25.5)	32.9 (28.3)	35.7 (30.7)	33.5 (29.6)	33.8 (28.5)	33.1
C $\gamma$	60.7 (53.3)	53.9 (47.1)	56.0 (48.9)	52.8 (46.2)	55.7 (48.5)	58.8 (51.3)	60.1
C $\delta$	52.3 (46.1)	54.5 (49.6)	53.2 (47.2)	51.7 (45.8)	48.9 (43.6)	52.8 (47.6)	52.2
C $\text{C}=\text{O}$	159.1 (171.2)	159.0 (171.1)	158.9 (171.0)	159.0 (171.1)	158.9 (171.0)	159.1 (171.2)	171.6
H $\alpha$	3.9 (4.0)	3.9 (4.1)	3.9 (4.1)	3.9 (4.1)	3.9 (4.0)	3.9 (4.0)	
H $\beta, ax$	1.7 (1.7)	1.8 (1.8)	1.6 (1.6)	1.6 (1.7)	1.6 (1.5)	1.6 (1.6)	
H $\beta, eq$	2.2 (2.2)	2.0 (2.0)	2.2 (2.2)	2.2 (2.2)	2.2 (2.3)	2.1 (2.2)	
H $\gamma, ax$	3.7 (3.6)	3.7 (3.8)	3.9 (4.0)	3.8 (3.9)	3.7 (3.8)	3.8 (3.8)	
H $\delta, ax$	3.0 (2.9)	2.9 (2.9)	3.1 (3.0)	3.4 (3.2)	3.2 (3.1)	3.2 (3.1)	
H $\delta, eq$	3.4 (3.4)	3.5 (3.6)	3.4 (3.4)	3.4 (3.4)	3.3 (3.4)	3.5 (3.5)	

**Tabelle 5.2.12:**  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen der drei mittleren Prolineinheiten auf GIAO-HF/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\*-Niveau der jeweils energieärmsten Isomere azidosubstituierter 15-mer Oligoproline ( $\text{Ac}[\text{Pro-Azp-Pro}]_5\text{-NH}_2$ ) in PPII-Konformation mit (*S*)-Konfiguration. Chemischen Verschiebungen von Monomerausschnitten mit  $\text{Ac}/\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ -Absättigung auf GIAO-HF/6-31G\*\*- und GIAO-MP2/SVP-Niveau sind in Klammern (HF-Verschiebung/MP2-Verschiebung) angegeben. Alle Verschiebungen sind in ppm und relativ zu TMS.

Atomtyp	<i>anti</i> -Konf.				<i>gauche</i> -Konf.			
	7. Ring	8. Ring	9. Ring	9. Ring	7. Ring	8. Ring	9. Ring	9. Ring
C $\alpha$	—	51.9	(50.5/56.2)	—	—	53.0	(51.7/57.2)	—
C $\beta$	—	32.6	(32.8/37.2)	—	—	29.9	(31.1/34.9)	—
C $\gamma$	—	55.0	(54.9/62.3)	—	—	54.8	(54.4/62.4)	—
C $\delta$	—	46.2	(47.5/54.2)	—	—	48.4	(49.7/56.1)	—
H $\alpha$	3.8	3.7	(3.7/3.6)	4.0	3.9	4.1	(4.1/4.0)	4.1
H $\beta$ , <i>eq</i>	1.8	2.1	(2.0/2.0)	1.6	2.1	2.1	(1.5/1.4)	1.9
H $\beta$ , <i>ax</i>	1.6	1.8	(1.7/1.6)	1.6	1.7	1.7	(1.8/1.9)	1.7
H $\gamma$ , <i>ax</i>	2.4	—	—	2.1	2.2	3.4	(3.4/3.6)	2.0
H $\gamma$ , <i>eq</i>	1.5	3.2	(3.1/3.2)	1.5	1.5	—	—	1.5
H $\delta$ , <i>eq</i>	3.2	4.0	(3.3/3.4)	3.2	3.2	3.1	(3.4/3.3)	3.1
H $\delta$ , <i>ax</i>	3.2	2.9	(3.2/3.2)	3.3	3.2	3.5	(3.2/3.4)	3.1

### 5.2.4 Relative Stabilitäten

Im vorangehenden Abschnitt wurde untersucht, welches Konformer, also *anti* oder *gauche*, bei gegebener Polyprolinkonformation vorliegt. Nachdem die berechneten chemischen Verschiebung diesbezüglich keine klaren Aussagen zulassen, werden für die folgenden Betrachtungen die Ergebnisse der Energierechnungen als maßgeblich angesehen. Sowohl bei PPI- als auch bei PPII-Konformation haben sich auf RI-MP2/SVP-Niveau die 6-mer in *gauche*-Konformation als energieärmer erwiesen. Ein merklicher Einfluss des *gauche*-Effekts ist dabei den bisherigen Ergebnissen zufolge nur bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren erkennbar. Aufbauend auf diesen Resultaten soll im Folgenden der Einfluss der Substituenten auf den Unterschied zwischen PPI- und PPII-helikalen Strukturen betrachtet werden. Experimentell wurde festgestellt, dass im Vergleich zur unsubstituierten Spezies die PPII-Helix durch (*R*)-konfigurierte Prolineinheiten stabilisiert und durch (*S*)-konfigurierte Prolineinheiten destabilisiert wird, wobei der Effekt um so ausgeprägter ist, je mehr Azidogruppen eingeführt werden und damit auch je länger das betrachtete Oligomer ist [207]. Hierzu wurde der Konformationswechsel von PPII zu PPI CD-spektroskopisch verfolgt analog zu den Studien in Abschnitt 5.1.2. Entsprechende Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  wurden für die HF-optimierten azidosubstituierten 6-mer mit COOCH<sub>3</sub>-Absättigung auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tab. 5.2.13 aufgeführt. In sämtlichen Fällen wird ei-

**Tabelle 5.2.13:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}} = E_{\text{PPI}} - E_{\text{PPII}}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol zwischen den jeweils energieärmsten Isomeren (= *gauche*-Konformere) azidosubstituierter 6-mer Oligoproline (Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> bzw. Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) auf RI-MP2/SVP-Niveau. Zum Vergleich sind entsprechende Energiedifferenzen der unsubstituierten Rückgratstrukturen mit (*endo*)<sub>6</sub>-Konformation aufgeführt. Die Strukturen der mit COOCH<sub>3</sub>-absättigten Systeme wurden auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau optimiert. Die mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung versehenen Modelle wurden aus HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-optimierten 15-mer Oligoprolinen (Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>) ausgeschnitten und nicht nachoptimiert.

C-Terminus	( <i>R</i> )-Konfig.	( <i>S</i> )-Konfig.	( <i>endo</i> ) <sub>6</sub> -Rückgrat
COOCH <sub>3</sub>	-12.9	-17.6	-12.4
CONH <sub>2</sub>	-13.8	-24.3	-17.1

<sup>[a]</sup> Eine negative Energiedifferenz besagt, dass das PPI-Isomer energetisch bevorzugt ist.

ne Bevorzugung der PPI-Konformere gefunden. Dabei ist aber zu berücksichtigen,

dass Lösungsmittelleffekte vernachlässigt wurden. Ein erster, einfacher Ansatz zur Berücksichtigung von Solvatationseffekten wurde im Rahmen der Untersuchungen der Rückgratstrukturen in Abschnitt 5.1.2 bereits vorgestellt und diskutiert. Hierbei wurde festgestellt, dass aufgrund von Lösungsmittelleinflüssen sich die relativen Energien zugunsten der PPII-helikalen Isomere verschieben. Ähnliches ist auch für die substituierten Modellsysteme zu erwarten. Die Durchführung analoger Studien ist in künftigen Untersuchungen geplant. Trotz der Vernachlässigung von Solvatationseffekten können aber auch für die azidosubstituierten Systeme Aussagen über die relativen Stabilitäten getroffen werden. Für den Vergleich der Energiedifferenz  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  zwischen PPI- und PPII-Konformeren werden jeweils die energetisch günstigsten Isomere herangezogen, d. h. bei den unsubstituierten Systemen werden die (*endo*)<sub>6</sub>-Rückgratstrukturen betrachtet und bei den azidosubstituierten Systemen die *gauche*-Konformere. Die Energiedifferenz  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  ist bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren fast identisch mit derjenigen der unsubstituierten Isomere. Hingegen wird bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren eine Änderung in der relativen Energie um 5.2 kJ/mol beobachtet. Im Unterschied zum Experiment deuten die Berechnungen auf geringere Effekte hinsichtlich Stabilisierung bzw. Destabilisierung an. Beim Vergleich von Experiment und Theorie muss aber in die Betrachtung miteinbezogen werden, dass die berechneten Systeme gewissermaßen nur eine untere Schranke für die besagten Effekte liefern können, da es sich dabei um die kleinste untersuchte Oligomerspezies handelt und gleichzeitig die geringste Zahl an Substituenten enthält. Sowohl eine längere Kettenlänge als auch der Einbau von mehr Azidosubstituenten sollten die Effekte verstärken. Entsprechende Aspekte werden anhand fluorierter Oligoproline im nachfolgenden Abschnitt 5.3 untersucht.

Um das unterschiedliche Verhalten der (*R*)- und (*S*)-Konfigurationsisomere zu verstehen, wurden die HF-optimierten Strukturen analysiert. Im Speziellen wurde untersucht, ob innerhalb der PPII-Helices Bürgi-Dunitz-Anordnungen [169,170] vorliegt, also ob der Winkel ( $\text{O} \cdots \text{C}=\text{O}$ ) zwischen benachbarten Carbonyleinheiten im typischen Bereich liegt, so dass wie bei den Azidoprolinmonomeren aus Abschnitt 4.2 eine stabilisierende  $n-\pi^*$ -Wechselwirkung stattfinden kann. Die ermittelten Winkel an den substituierten Prolinringen sind in Tab. 5.2.14 aufgeführt. Während bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren die entsprechenden Winkel im charakteristischen Bereich sind, ergeben sich bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren zu kleine Winkel für eine stabilisierende Anordnung. Dies bietet nun auch eine mögliche Erklärung, weshalb für die (*S*)-Konfigurationsisomere in PPII-Konformation keine zusätzliche Stabilisierung der *gauche*-Isomere im Vergleich zu den *anti*-Konformeren gefunden wurde (siehe Diskussion im vorangehenden Abschnitt 5.2.3).

Auffällig beim (*R*)-konfigurierten *gauche*-Isomer ist, dass die beiden fraglichen

**Tabelle 5.2.14:** Bürgi-Dunitz-Winkel in Grad zwischen Carbonyl-Sauerstoff und benachbarter, nachfolgender Carbonylgruppe ( $O \cdots C=O$ ) der azidosubstituierten Prolineinheiten HF/6-31G\*\*-optimierter 6-mer und 15-mer Oligoproline (Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> bzw. Ac-[Pro-Azp-Pro]<sub>5</sub>-OCH<sub>3</sub>).

Oligomer	Konfig.	Konf.	2. Ring	5. Ring	8. Ring	11. Ring	14. Ring
6-mer	(R)	<i>anti</i>	99.8	100.4	—	—	—
		<i>gauche</i>	100.4	105.4	—	—	—
	(S)	<i>anti</i>	100.0	101.6	—	—	—
		<i>gauche</i>	92.7	91.9	—	—	—
15-mer	(R)	<i>anti</i>	99.5	98.8	98.7	98.8	99.9
		<i>gauche</i>	100.1	101.1	101.2	101.3	105.4
	(S)	<i>anti</i>	100.1	99.6	99.4	99.4	101.3
		<i>gauche</i>	92.6	92.2	92.1	92.1	91.8

Winkel leicht differieren. Deswegen wurde mit den entsprechenden Winkeln im 15-mer verglichen, die ebenfalls in Tab. 5.2.14 aufgeführt sind. Dabei zeigte sich, dass beim 6-mer und beim 15-mer der Winkel, der dem C-Terminus am nächsten liegt, von den anderen abweicht. Dies signalisiert, dass durch die Endgruppe am C-Terminus eine leichte Geometrieänderung hervorgerufen wird.

Um ein von der Endgruppe unbeeinflusstes, gleichmäßiges 6-mer System zu untersuchen, wurde aus dem optimierten 15-mer mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung ein 6-mer Fragment (4.-9. Ring vom N-Terminus aus gesehen) ausgeschnitten und mit einer Ac/CONH<sub>2</sub>-Absättigung versehen. Ohne weitere Relaxation der Struktur wurden Einzelpunktenergien auf RI-MP2/SVP-Niveau berechnet. Die resultierenden Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  sind in Tab. 5.2.13 aufgeführt. In diesem Fall findet man bei (R)-Konfiguration eine Stabilisierung der PPII-Helix um 3.2 kJ/mol und bei (S)-Konfiguration eine Destabilisierung der PPII-Helix um 7.2 kJ/mol im Vergleich zu den (*endo*)<sub>6</sub>-Grundgerüsten. Prinzipiell könnte Letzteres auch als eine Stabilisierung der PPI-helikalen Struktur angesehen werden. Dagegen spricht jedoch, dass das *gauche*-Isomer in PPII-Konformation im Vergleich zum entsprechenden *anti*-Isomer destabilisiert wird.

Diese Ergebnisse sind somit mit den experimentellen Befunden in Einklang und unterstützen die These, dass bei (R)-Konfigurationsisomeren durch die Azidosubstituenten bzw. den Azido-*gauche*-Effekt eine stabilisierende Bürgi-Dunitz-Anordnung herbeigeführt wird, wohingegen dies bei (S)-Konfigurationsisomeren nicht zu beob-

achten ist.

### 5.2.5 Zusammenfassung

Ein Hauptziel bestand in einer möglichst detaillierten Strukturbestimmung azidosubstituierter Oligoproline. Die rein computergestützte Strukturfindung und Konformationsanalyse stellte aufgrund der Komplexität der Systeme ein schwieriges Unterfangen dar. Eine systematische Abtastung des Konformationsraumes mit anschließender Verfeinerung unter Verwendung von Ab-initio-Methoden war wegen der großen Zahl an Freiheitsgraden und auch aufgrund der daraus folgenden technischen Anforderungen nicht umsetzbar, weswegen alternativ dazu eine Kombination verschiedener Strategien verfolgt wurde, um ein effizientes, aber dennoch akkurates Vorgehen zu gewährleisten. Zur Konformerfindung wurde einerseits die Methode des simulierten Abkühlens, einem heuristischen globalen Optimierungsverfahren, angewendet. Alternativ hierzu dienten Voruntersuchungen an unsubstituierten Rückgratstrukturen in Kombination mit Konformationsuntersuchungen an azidosubstituierten Monomeren als Grundlage zur Erzeugung azidosubstituierter Oligomerstrukturen. Eine eingeschränkte, aber systematische Konformerstudie an 6-mer Fragmenten belegte dabei, dass das kombinierte Vorgehen seinen Zweck erfüllt hat.

Um klären zu können, inwiefern die Einführung von Azidosubstituenten die relativen Stabilitäten beeinflusst, war die Bestimmung der energieärmsten Isomere erforderlich. Im Zuge dieser Betrachtungen stellte sich heraus, dass für die zuverlässige Berechnung von Energiedifferenzen zwischen *gauche*- und *anti*-Isomeren Korrelationseffekte zu berücksichtigen sind. Anders als bei unsubstituierten Oligoprolinen reicht hier die Beschreibung auf HF-Niveau nicht aus, um bei gleicher Polyprolinkonformation, aber unterschiedlicher Rückgratstruktur zuverlässige Aussagen zu treffen. Da die Anwendung von Verfahren, welche Elektronenkorrelation einbeziehen, jedoch gegenwärtig aufgrund des hohen Rechenaufwandes und Ressourcenbedarfs für azidosubstituierte 15-mer Oligoproline nicht systematisch umsetzbar ist, wurden stattdessen Fragmente untersucht. Azidosubstituierte 6-mer waren dabei die größten, auf korreliertem Niveau betrachteten Systeme im Rahmen der vorliegenden Arbeit. Für beide Polyprolinkonformationen und jeweils beide Konfigurationen wird eine Bevorzugung der *gauche*-Isomere erhalten. Während die Untersuchungen bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren andeuten, dass der *gauche*-Effekt die Konformation maßgeblich beeinflusst, trifft dies bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren nicht zu. Neben der energetischen Betrachtung wurden zusätzlich chemische Verschiebungen berechnet. Zwar konnte auf diesem Weg keine weitere Erkenntnis in Bezug auf die Konformation der Prolinringe und damit zur Frage, ob *anti* oder *gauche* vorliegt, ge-

wonnen werden. Gleichwohl zeigen die Untersuchungen an, dass die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen in begrenztem Maß Aufschluss über die Orientierung der Azidosubstituenten geben können. Ferner untermauern die mit dem Experiment im Wesentlichen gut übereinstimmenden NMR-Verschiebungen die Tauglichkeit der ermittelten Strukturen.

Basierend auf den energieärmsten Isomeren wurden weiterführende Untersuchungen zum Einfluss der Azidogruppen auf die Stabilität der helikalen Konformation durchgeführt. In Einklang mit experimentellen Daten wurde beobachtet, dass verglichen mit der unsubstituierten Spezies die Einführung von Azidosubstituenten in (*R*)-Position eine Stabilisierung der PPII-Helix bewirkt, wohingegen mit Substituenten in (*S*)-Position eine Destabilisierung der PPII-Helix verbunden ist. In Zusammenhang mit den Erkenntnissen aus den Monomerstudien liegt der Schluss nahe, dass  $n-\pi^*$ -Wechselwirkungen für die Stabilisierung verantwortlich sein könnten. Anhand der Strukturanalyse der PPII-Isomere konnte gezeigt werden, dass nur die (*R*)-Konfigurationsisomere die erforderlichen strukturellen Gegebenheiten (Bürgi-Dunitz-Anordnung) für eine solche Wechselwirkung besitzen, wohingegen die Molekülstrukturen der (*S*)-Konfigurationsisomere derartiges nicht gestatten. Somit konnten die experimentellen Befunde bestätigt und erklärt werden.

## 5.3 Fluorsubstituierte Oligoproline

Im vorangegangenen Abschnitt wurden Strukturuntersuchungen zu azidosubstituierten Oligoprolinen vorgestellt. Es wurde dargelegt, dass die rein rechnergestützte Strukturbestimmung kein leichtes Unterfangen darstellt. Dies ist vorwiegend auf die große Zahl an möglichen Konformeren zurückzuführen, welche teilweise energetisch nahe beieinander liegen und infolgedessen eindeutige Aussagen über Struktur sowie weiterführende Untersuchungen erschwert sind. Mitverantwortlich dafür sind die freie Drehbarkeit und die sterischen Anforderungen der Azidogruppen. Durch die Wahl eines alternativen Substituenten kann ein Teil der Erschwernisse bei der quantenchemischen Untersuchung umgangen werden. Eine ideale Alternative stellen hierfür Fluoratome dar. Als kleine, sterisch anspruchslose Substituenten bedingt ihre Einführung keine zusätzlichen Konformere. Etwaige Lösungsmittelleffekte auf die Struktur könnten aufgrund der im Vergleich zu den Azidogruppen kleineren sterischen Ausdehnung geringere Auswirkungen haben. Denn bei den azidosubstituierten Systemen besteht eher die Möglichkeit einer artifiziellen Verzerrung, die durch intramolekulare Wechselwirkungen der Azidogruppen mit dem Grundgerüst hervorgerufen werden könnte. Insbesondere rechtfertigen die Ergebnisse aus Kapitel 4.2 eine derartige Modifikation. Dort wurde anhand von Prolinmonomerderivaten gezeigt, dass F- und N<sub>3</sub>-Substituenten vergleichbare Effekte hervorrufen, so dass diesbezüglich nichts gegen einen Substituententausch spricht. Um systematische Untersuchungen zu Substituenteneinflüssen zu erleichtern und zu vereinfachen, wurden daher fluorsubstituierte Oligoproline betrachtet. Insbesondere wurde hier ausgenutzt, dass aufgrund der geringen sterischen Ansprüche problemlos jede Einheit substituiert werden kann, ohne dass der Rechenaufwand dadurch gleichzeitig drastisch ansteigt.

### 5.3.1 Ausgangsstrukturen

Zur Erstellung der Ausgangsstrukturen der fluorierten Oligoproline wurde eine ähnliche Vorgehensweise wie bei den Azidooligoprolinen gewählt. Die Ausgangsstrukturen basierten auf den HF/6-31G\*\*-optimierten Grundgerüsten der unsubstituierten Oligoproline. Anders als bei den azidosubstituierten Systemen standen nicht Verbindungen des Typs Ac-(Pro-Flp-Pro)<sub>x</sub>-OCH<sub>3</sub> im Fokus, sondern Modelle mit Substituent in jeder Einheit (Ac-(Flp)<sub>x</sub>-OCH<sub>3</sub>). Betrachtet wurden Isomere mit jeweils einheitlicher Konfiguration und Konformation. Zur Erzeugung des gewünschten Strukturtyps (Ac-(Flp)<sub>x</sub>-OCH<sub>3</sub>) wurden daher Rückgratstrukturen verwendet, deren Prolineinheiten alle dieselbe Ringkonformation besitzen, also die (*endo*)<sub>x</sub>- und (*exo*)<sub>x</sub>-Grundgerüste. Erstellt wurden Oligomere mit sechs und neun fluorierten Ein-

heiten. Um abschätzen zu können, wie sich die Anzahl an Substituenten auf die entsprechenden Effekte auswirkt, wurden für die 6-mere zusätzlich Strukturen generiert, bei denen analog zu den azidosubstituierten Systemen nur jede dritte Einheit mit einem Substituenten versehen ist.

Zunächst wurden ohne vorangehende Relaxation der modifizierten Strukturen für sämtliche 6-mere Einzelpunktrechnungen auf HF/6-31G\*\*- und auf RI-MP2/SVP-Niveau durchgeführt. Die entsprechenden Energiedifferenzen sind in Tab. 5.3.1 aufgeführt. Die Strukturen des Typs Ac-(Flp)<sub>x</sub>-OCH<sub>3</sub> mit x = 6, 9 wurden dann auf

**Tabelle 5.3.1:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol fluorierter 6-mer Oligoproline (Ac-[Pro-Flp-Pro]<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> bzw. Ac-[Flp]<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub>) auf RI-MP2/SVP-Niveau. In den HF/6-31G\*\*-optimierten Grundgerüsten wurden Fluor-substituenten eingeführt und anschließend Einzelpunktrechnungen ohne vorangehende Strukturoptimierung durchgeführt. Energiedifferenzen auf HF/6-31G\*\*-Niveau sind in Klammern ( ) aufgeführt.

Helix	Konfig.	Ac-[Pro-Flp-Pro] <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>		Ac-[Flp] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub>	
PPI	(R)	-21.1	(-19.7)	11.5	(7.5)
	(S)	37.8	(32.1)	56.4	(23.4)
PPII	(R)	-8.2	(-14.2)	16.5	(2.1)
	(S)	1.9	(-9.6)	-18.9	(-51.8)

[a] Eine positive Energiedifferenz besagt, dass das *gauche*-Isomer energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

HF/6-31G\*\*-Niveau optimiert, woran sich Einzelpunktrechnungen auf RI-MP2/SVP-Niveau anschlossen (siehe hierzu Tab. 5.3.2).

### 5.3.2 Einfluss des *gauche*-Effekts

Zunächst soll der Einfluss der Substituenten auf die Konformation innerhalb einer Polyprolinkonformation betrachtet werden. Völlig analog zu den azidosubstituierten Systemen ist auch hier prinzipiell zu erwarten, dass bei (R)-konfigurierten Isomeren der *gauche*-Effekt das eigentlich energiereichere Grundgerüst stabilisiert und bei (S)-konfigurierten Isomeren eine zusätzliche Stabilisierung hervorruft.

Tatsächlich verschieben sich bei den PPI-helikalen (R)-Konfigurationsisomeren der 6-mere vom Typ Ac-(Flp)<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub> die relativen Energien auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*-Niveau um rund 57 kJ/mol zugunsten des auf der (exo)<sub>6</sub>-Rückgratstruktur basierenden *gauche*-Konformers. Wie erwartet wird auch bei den entspre-

**Tabelle 5.3.2:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol fluorierter 6-mer und 9-mer Oligoproline (Ac-[Flp]<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub> bzw. Ac-[Flp]<sub>9</sub>-OCH<sub>3</sub>) auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*-Niveau. Energiedifferenzen auf HF/6-31G\*\*-Niveau sind in Klammern ( ) aufgeführt.

Helix	Konfig.	Ac-[Flp] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub>		Ac-[Flp] <sub>9</sub> -OCH <sub>3</sub>	
PPI	( <i>R</i> )	22.1	(10.2)	34.6	(16.8)
	( <i>S</i> )	72.5	(47.0)	104.7	(67.1)
PPII	( <i>R</i> )	17.1	(-0.1)	24.3	(-0.8)
	( <i>S</i> )	-4.3	(-17.8)	-11.1	(-29.7)

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass das *gauche*-Isomer energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

chenden (*S*)-Konfigurationsisomeren eine Stabilisierung von 37 kJ/mol beobachtet, was einer energetischen Bevorzugung des *gauche*-Isomers um 73 kJ/mol gleichkommt. Die entsprechenden 9-meren zeigen analoge, aber stärkere Einflüsse. Die stärkere Ausprägung der Effekte resultiert wahrscheinlich aus der größeren Zahl an Substituenten und damit der durch die Substituenten hervorgerufenen Einflüsse. Dies wird auch durch die Energierechnungen auf RI-MP2/SVP-Niveau für die nicht relaxierten Strukturen der 6-meren vom Typ Ac-(Pro-Flp-Pro)<sub>x</sub>-OCH<sub>3</sub> und Ac-(Flp)<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub> impliziert. Insgesamt lässt sich aus den Resultaten schließen, dass der *gauche*-Effekt einen wesentlichen Einfluss auf die Konformation der PPI-Isomere hat.

Ebenso wie bei den PPI-Isomeren wird für die (*R*)-konfigurierten PPII-Isomere vom Typ Ac-(Flp)<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub> eine Stabilisierung des aus der (*exo*)<sub>6</sub>-Rückgratstruktur aufgebauten *gauche*-Konformers erhalten. Die Stabilisierung ist im Vergleich zu den PPI-Isomeren auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*-Niveau um rund 23 kJ/mol geringer. Anders verhält es sich für die (*S*)-Konfigurationsisomere. Hier wird eine Destabilisierung des *gauche*-Konformers von etwa 22 kJ/mol beobachtet. Zwar würden sowohl die energetische Begünstigung des *endo*-Grundgerüsts als auch der *gauche*-Effekt selbst eine Bevorzugung des *gauche*-Konformers gegenüber dem *anti*-Isomer nahelegen, aber ebenso wie bei den verwandten azidosubstituierten Verbindungen ist dies nicht der Fall. Dieselben, nur stärker ausgeprägten Tendenzen ergeben sich für die entsprechenden 9-meren Verbindungen. Demgemäß hat der *gauche*-Effekt in PPII-helikalen Strukturen zwar starke Auswirkung auf die Konformation der (*R*)-Konfigurationsisomere, aber bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren führt die Substitu-

tion zu einer Destabilisierung im Vergleich zu den unsubstituierten Systemen.

Bei den korrespondierenden Azidooligoprolinen wurde in Kombination mit den Untersuchungsergebnissen der verwandten Monomere vermutet, dass sterische Gesichtspunkte im Wesentlichen für das unterschiedliche Verhalten verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang wurden die Strukturen danach untersucht, inwiefern die strukturellen Gegebenheiten stabilisierende  $n-\pi^*$ -Wechselwirkungen zulassen. Die dafür charakteristischen Bürgi-Dunitz-Anordnungen [169, 170] wurden dabei nur bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren gefunden. Eine Analyse der fluorierten PII-Isomere untermauert die Annahme, dass infolge von Bürgi-Dunitz-Anordnungen stabilisierende Wechselwirkungen vorhanden sind. Die entscheidenden Winkel der fluorierten Strukturen sind für die 6-mer in Tab. 5.3.3 zusammengestellt. Während

**Tabelle 5.3.3:** Bürgi-Dunitz-Winkel in Grad zwischen Carbonyl-Sauerstoff und benachbarter, nachfolgender Carbonylgruppe ( $O \cdots C=O$ ) fluorsubstituierter Prolineinheiten von HF/6-31G\*\*-optimierten 6-mer Oligoprolinen ( $Ac-[Flp]_6-OCH_3$ ). Zum Vergleich sind auch die entsprechenden Winkel der zugrundeliegenden HF/6-31G\*\*-optimierten Grundgerüste angegeben. Die Nummerierung der Prolineinheiten beginnt am N-Terminus.

Konfig.	Konf.	Gruppe					
		1	2	3	4	5	6
—	<i>endo</i>	99.7	98.5	98.3	98.3	99.1	94.9
( <i>R</i> )	<i>anti</i>	104.0	100.6	99.6	99.3	99.7	95.2
( <i>S</i> )	<i>gauche</i>	96.1	96.7	96.6	96.9	98.2	87.8
—	<i>exo</i>	96.1	110.9	110.6	110.6	109.0	109.9
( <i>R</i> )	<i>gauche</i>	96.1	109.0	108.5	108.7	110.0	107.9
( <i>S</i> )	<i>anti</i>	94.3	111.7	111.8	112.1	110.5	111.8

bei den (*R*)-konfigurierten *gauche*-Isomeren die Winkel im typischen Bereich liegen, sind die Winkel beim (*S*)-konfigurierten *gauche*-Isomer tendenziell zu klein, um eine Stabilisierung zu gestatten. Ähnliche strukturelle Parameter werden auch für die 9-mer Oligomere erhalten (siehe Tab. 5.3.4).

Um ein tieferes Verständnis für die stabilisierenden bzw. destabilisierenden Effekte zu erhalten, wurden Fragmentuntersuchungen durchgeführt, die im Folgenden vorgestellt werden.

**Tabelle 5.3.4:** Bürgi-Dunitz-Winkel in Grad zwischen Carbonyl-Sauerstoff und benachbarter, nachfolgender Carbonylgruppe ( $O \cdots C=O$ ) fluorsubstituierter Prolineinheiten von HF/6-31G\*\*-optimierten 9-mer Oligoproline (Ac-[Flp]<sub>9</sub>-OCH<sub>3</sub>). Zum Vergleich sind auch die entsprechenden Winkel der zugrundeliegenden HF/6-31G\*\*-optimierten Grundgerüste angegeben. Die Nummerierung der Prolineinheiten beginnt am N-Terminus.

Konfig.	Konf.	Gruppe								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
(R)	<i>anti</i>	103.7	100.3	99.7	99.2	99.1	99.0	98.9	99.5	95.1
(S)	<i>gauche</i>	96.1	96.9	96.8	96.9	96.8	96.8	96.9	98.2	87.9
(R)	<i>gauche</i>	110.0	108.0	108.0	108.7	108.7	108.7	108.6	109.1	96.1
(S)	<i>anti</i>	110.5	111.8	112.2	112.1	112.1	112.1	111.9	111.8	94.3

### 5.3.3 Fragmentstudien

#### Systematische Fragmentvergrößerung

Aus den HF/6-31G\*\*-optimierten fluorinierten Strukturen der 6-mere wurden Fragmente bestehend aus einer bis hin zu sechs Prolineinheiten erzeugt. Dabei wurde am N-Terminus die Acetylgruppe belassen und das C-terminale Ende als CONH<sub>2</sub> abgesättigt. Für die Fragmente wurden ohne weitere Relaxation der Struktur Einzel-punktenergien auf RI-MP2/SVP-Niveau durchgeführt. Die dazugehörigen Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche}$  zwischen *anti*- und *gauche*-Fragmenten sind in Tab. 5.3.5 zusammengefasst.

**Tabelle 5.3.5:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol zwischen Fragmenten aus fluorsubstituierten 6-mer Oligoprolinen (Ac-[Flp]<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub>) auf RI-MP2/SVP-Niveau. Die Fragmente wurden aus HF/6-31G\*\*-optimierten Strukturen ausgeschnitten und mit Ac/CONH<sub>2</sub> abgesättigt. Einzelpunktrechnungen wurden ohne vorausgehende Strukturoptimierung durchgeführt. Die Nummerierung der Prolineinheiten beginnt am N-Terminus.

Helix	Konfig.	Fragment					
		1. Ring	1.-2. Ring	1.-3. Ring	1.-4. Ring	1.-5. Ring	1.-6. Ring
PPI	( <i>R</i> )	0.4	-4.1	-0.9	5.5	8.0	23.2
	( <i>S</i> )	9.1	21.0	32.8	42.8	52.9	65.6
PPII	( <i>R</i> )	2.0	5.5	8.3	10.9	13.4	15.9 <sup>[b]</sup>
	( <i>S</i> )	-1.8	-4.3	-5.9	-8.1	-10.7	-6.6 <sup>[c,d]</sup>

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass das *gauche*-Isomer energetisch begünstigt ist, und umgekehrt.

<sup>[b]</sup> Bei Absättigung des C-Terminus mit -COH ergibt sich  $\Delta E_{anti-gauche} = 17.6$  kJ/mol.

<sup>[c]</sup> Bei Absättigung des C-Terminus mit -COH ergibt sich  $\Delta E_{anti-gauche} = -3.2$  kJ/mol.

<sup>[d]</sup> Bei Absättigung der C-terminalen Prolineinheit mit -H ergibt sich  $\Delta E_{anti-gauche} = -9.8$  kJ/mol.

Bei systematischer Vergrößerung der Oligomerlänge findet man bei den PPI-Isomeren mit (*R*)-Konfiguration von der Dimereinheit an eine zunehmende Verschiebung der relativen Energien hin zum *gauche*-Isomer. Während beim Dimer noch das *anti*-Isomer um 4 kJ/mol bevorzugt ist, wird ab dem Tetramer eine Bevorzugung der *gauche*-Isomere vorhergesagt. Lediglich die Energiedifferenz von 0.4 kJ/mol zwischen den Monomereinheiten weicht vom allgemeinen Trend etwas ab, was vermutlich auf die Randständigkeit der Gruppen zurückzuführen ist. Bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren ist eine systematische Zunahme der Energiedifferenzen

zugunsten der *gauche*-Fragmente zu beobachten, wobei für das Monomer bereits ein Begünstigung von 9.1 kJ/mol für das *gauche*-Konformer gefunden wird. Ebenso zeigen die (*R*)-konfigurierten PPII-Isomere ein systematisches Verhalten, bei dem die Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$  mit zunehmender Kettenlänge größer werden. Im Gegensatz zu den PPI-Isomeren wird schon für das Monomer eine Bevorzugung des *gauche*-Konformers um 2 kJ/mol erhalten. Von besonderem Interesse sind die Ergebnisse zu den (*S*)-Konfigurationsisomeren, für welche die bisherigen Untersuchungen eine Destabilisierung der *gauche*-Struktur bzw. der *endo*-Rückgratstruktur anzeigen. Vom Monomer hin zum Pentamer wird ein zunehmende Destabilisierung des *gauche*-Isomers gefunden. Bei den Monomerfragmenten ist dabei das *anti*-Isomer um 1.8 kJ/mol begünstigt. Die Hinzunahme der letzten Einheit wirkt der Destabilisierung allerdings merklich entgegen. Je nach verwendeter Absättigung ändert nimmt die Energiedifferenz um 4 kJ/mol (CONH<sub>2</sub> = Fragmentabsättigung) bzw. 6 kJ/mol (COOCH<sub>3</sub> = Oligomerabsättigung) ab. Offensichtlich kommt der C-terminalen Einheit ein Sonderrolle zu. Um diesen Aspekt näher zu betrachten, wurden am Hexamer zunächst die Absättigung am C-terminalen Ende modifiziert. Sättigt man den C-Terminus als Aldehyd mit -COH ab, so ist der gegenläufige Effekt um rund 3 kJ/mol ausgeprägter. Wird hingegen die Carbonylfunktion vollständig umgangen und die Prolineinheit nur mit Wasserstoff abgesättigt, ändert sich die relative Energie vom Pentamer zum Hexamer um weniger als 1 kJ/mol. Um sicherzustellen, dass es sich hierbei nicht um ein Artefakt handelt, wurden auch Fragmentrechnungen für die fluorsubstituierten 9-meren durchgeführt. Die Ergebnisse hierzu sind in Tab. 5.3.6 aufgelistet. Für das Trimerfragment aus den 9-meren wurde eine ähnliche Energiedifferenz erhalten wie für die Trimerfragmente aus den 6-meren. Infolgedessen ist anzunehmen, dass sich die Energiedifferenz der übrigen Fragmente (Monomer - Pentamer) ebenfalls nicht unterscheiden, so dass sich die Fragmentuntersuchungen für das 9-mer auf Hexamer, Heptamer und Octamer beschränken. Hier liegt der Energieunterschied für das Hexamer im Trend. Ferner zeigt ein Vergleich, dass analog zu den 6-meren die Energiedifferenz des 9-mers (COOCH<sub>3</sub>-Absättigung) um 6 kJ/mol geringer ist als die des nächst kleineren Fragments (Octamer mit CONH<sub>2</sub>-Absättigung.) Damit wird der stabilisierende Einfluss der C-terminalen Einheit bestätigt. Dieser Aspekt wird anhand von Monomerfragmentstudien, die weiter unten vorgestellt werden nochmals genauer betrachtet und diskutiert.

Generell findet man also abgesehen von Endgruppeneffekten ein systematisches Verhalten bei Änderung der Fragment- bzw. Oligomergröße, wobei mit einer größeren Zahl an Substituenten auch ausgeprägtere Effekte einhergehen.

**Tabelle 5.3.6:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol zwischen Fragmenten aus fluorsubstituierten 9-mer Oligoprolinen (Ac-[Flp]<sub>9</sub>-OCH<sub>3</sub>) in PPII-Konformation auf RI-MP2/SVP-Niveau. Die Fragmente wurden aus HF/6-31G\*\*-optimierten Strukturen ausgeschnitten und mit Ac/CONH<sub>2</sub> abgesättigt. Einzelpunktrechnungen wurden ohne vorausgehende Strukturoptimierung durchgeführt. Die Nummerierung der Prolineinheiten beginnt am N-Terminus.

Konfig.	Fragment				
	1.-3. Ring	1.-6. Ring	1.-7. Ring	1.-8. Ring	1.-9. Ring <sup>[b]</sup>
( <i>R</i> )	8.3	15.9	18.3	20.6	24.3
( <i>S</i> )	-6.2	-12.4	-14.6	-17.3	-11.1

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass das *gauche*-Isomer energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

<sup>[b]</sup> Der C-Terminus des 9-mers wurde mit -COOCH<sub>3</sub> abgesättigt.

### Monomerausschnitte

Um zu untersuchen, ob sich die beobachteten Tendenzen additiv aus den einzelnen Einheiten zusammensetzen, wurden Monomerausschnitte untersucht. Dazu wurden aus den HF/6-31G\*\*-optimierten fluorierten 6-meren die einzelnen Prolineinheiten ausgeschnitten. Die Monomerausschnitte wurden mit HCO- und -CONH<sub>2</sub> abgesättigt, so dass beim Absättigen vollständig auf Atompositionen der oligomeren Überstruktur zurückgegriffen werden konnte, da die Fragmente nicht nachoptimiert wurden. Zur Vermeidung von Artefakten hatte sich dies im Laufe der Untersuchungen als wichtig erwiesen. Die Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche}$  zwischen *anti*- und *gauche*-Monomerfragmenten wurden auf RI-MP2/SVP-Niveau berechnet und sind in Tab. 5.3.7 aufgelistet.

Da den Fragmenten der endständigen Prolineinheiten durch die Randständigkeit eine gewisse Sonderrolle zukommt, sind diese zunächst von der folgenden Diskussion ausgenommen und es werden nur die innenliegenden Prolineinheiten betrachtet. Für letztere wird bei (*R*)-Konfiguration eine Begünstigung der *anti*-Konformere vorhergesagt, und zwar bei denjenigen aus den PPI-helikalen Strukturen im Mittel um rund 5 kJ/mol und bei denjenigen aus den PPII-helikalen Strukturen im Mittel um rund 0.5 kJ/mol. Diese Befunde würden damit für die oligomeren Überstrukturen eher eine Begünstigung der *anti*-Konformere nahelegen. Somit scheinen Umgebungs- oder Nachbargruppeneffekte für die tatsächlich gefundene Bevorzugung der *gauche*-Fragmente verantwortlich zu sein. Bei den (*S*)-konfigurierten Monomerfragmenten

**Tabelle 5.3.7:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol zwischen Fragmenten aus fluorsubstituierten 6-mer Oligoprolinen (Ac-[Flp]<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub>) auf RI-MP2/SVP-Niveau. Die Monomere wurden aus HF/6-31G\*\*-optimierten Strukturen ausgeschnitten und mit HCO/CONH<sub>2</sub> abgesättigt. Einzelpunktrechnungen wurden ohne vorausgehende Strukturoptimierung durchgeführt. Die Nummerierung der Prolineinheiten beginnt am N-Terminus.

Helix	Konfig.	1. Ring	2. Ring	3. Ring	4. Ring	5. Ring	6. Ring
PPI	(R)	-1.9	-6.1	-3.1	-4.8	-6.5	3.3
	(S)	11.5	11.5	12.8	12.7	12.4	10.1
PPII	(R)	2.4	0.0	-0.5	-0.5	-0.8	-3.1
	(S)	-2.2	1.2	1.2	1.3	0.5	9.0 <sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass das *gauche*-Isomer energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

<sup>[b]</sup> Bei Absättigung des C-Terminus mit -COOCH<sub>3</sub> ergibt sich  $\Delta E_{anti-gauche} = 12.9$  kJ/mol.

aus der PPI-Helix wird eine Begünstigung der *gauche*-Konformere im Schnitt von rund 12 kJ/mol gefunden. In der Summe kommt dies fast dem Energieunterschied zwischen den Gesamtsystemen (6-mer) gleich, aus denen die Fragmente generiert wurden. Demnach kann hier von einer Additivität der Monomereigenschaften ausgegangen werden. Zwar wird auch bei den aus der PPII-Helix entnommenen Monomerausschnitten eine leichte Begünstigung (im Mittel 1 kJ/mol) der *gauche*-Isomere erhalten, aber in diesem Fall scheinen wie bei den (R)-Isomeren Umgebungseffekte gegenläufig zu sein, da eine systematische Destabilisierung der *gauche*-Konformere innerhalb der Oligomere ermittelt wurde.

Zwar wurden auch die randständigen Einheiten untersucht, aber insbesondere bei den C-terminalen Gruppen besteht aufgrund der Absättigung die Gefahr von Artefakten. Die Absättigung mit -CONH<sub>2</sub> stellt für alle anderen Prolineinheiten eine gute Näherung für die Verhältnisse in der Überstruktur dar. Da jedoch der C-Terminus in der Oligomerstruktur als Ester abgesättigt worden ist, können bei der Modifikation zu -CONH<sub>2</sub> nicht Atompositionen der Überstruktur verwendet werden. Deswegen wurden zur Untersuchung des unsystematischen Verhaltens der (S)-konfigurierten PPII-Isomere die Absättigung des Fragments am C-Terminus bei -COOCH<sub>3</sub> belassen. Für diese terminalen Ausschnitte wird eine Bevorzugung des *gauche*-Isomers um 13 kJ/mol ermittelt. Dieser Wert ist erheblich höher als die entsprechenden Energiedifferenzen für die übrigen Prolineinheiten dieser Oligomere. Damit ist eine Ursache

gefunden, die dem Destabilisierungstrend entgegenwirkt. Allerdings lässt sich die Bevorzugung des *gauche*-Isomers nicht auf eine stabilisierende  $n-\pi^*$ -Wechselwirkung zurückführen, da keine typische Bürgi-Dunitz-Anordnung gegeben ist. Der fragliche Winkel ( $O \cdots C=O$ ) beträgt im *gauche*-Isomer  $88^\circ$ . Dieses Resultat steht damit in Einklang zu den Ergebnissen der Monomerstudien zum *gauche*-Effekt aus Kapitel 4, bei denen im vergleichbaren Monomersystem *trans*-Ac-Flp-OCH<sub>3</sub> im energieärmsten Isomer ebenfalls keine Bürgi-Dunitz-Anordnung gefunden und ein Winkel von  $86^\circ$  ermittelt wurde.

Insgesamt zeigen die Betrachtungen, dass prinzipiell nicht vom energetischen Verhalten der Monomerausschnitten auf das der Oligomere geschlossen werden kann. Nur bei den (*S*)-konfigurierten PPI-Ausschnitten sind Anzeichen eines additiven Verhaltens gegeben.

### Trimer- und Tetramerfragmente

Nachdem die Untersuchungen der Monomerausschnitte gezeigt haben, dass vorwiegend Umgebungseffekte die relativen Stabilitäten in den zugehörigen Überstrukturen bestimmen, werden in diesem Kontext Trimerfragmente untersucht. Wenn tatsächlich Umgebungseffekte eine wesentliche Rolle spielen, sollten im Vergleich zu den Monomeren entsprechende Effekte bei den Trimeren sichtbar sein, d. h. beispielsweise sollte bei den (*R*)-Konfigurationsisomeren eine Verschiebung der relativen Energien hin zu den *gauche*-Isomeren zu beobachten sein. Da bereits mehrfach angesprochen wurde, dass randständige Gruppen teilweise bedeutende Einflüsse bewirken, wurden zur Erstellung der Trimerfragmente die Gruppen 2-4 und 3-5 verwendet. Die Absättigung erfolgte konsequenterweise gleich wie bei den Monomeren. Ebenso wurden Tetramere aus den mittleren Gruppe 2-5 erzeugt. Die Einzelpunktenergien der Strukturen wurden ohne weitere Relaxation auf RI-MP2/SVP Niveau berechnet (siehe Tab. 5.3.8).

Bei den (*R*)-konfigurierten PPII-Isomeren ist bei den Trimersystemen eine Stabilisierung und bei (*S*)-Konfiguration eine Destabilisierung der *gauche*-Konformere zu beobachten. Bei (*R*)-Konfiguration ist das *gauche*-Konformer des Trimers energetisch bevorzugt und bei den (*S*)-Isomeren sind die *anti*-Konformere begünstigt. Im Vergleich zum Trimer sind beim Tetramer die Effekte noch verstärkt. Somit konnte gezeigt werden, dass innerhalb der PPII-helikalen Strukturen Umgebungseffekte wichtig für die Stabilitäten sind. Bei den PPI-Isomeren bestätigen die Betrachtung der Trimer- und Tetramerfragmente die Additivität der Monomereigenschaften der (*S*)-Konformere. Bei den (*R*)-Isomeren ergibt sich wiederum ein ganz anderes Bild. Hier kann nicht in eindeutiger Form von einer Stabilisierung der *gauche*-Isomere gesprochen werden. Die einzelnen Monomerfragmente zeigen eine verhält-

**Tabelle 5.3.8:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{anti-gauche} = E_{anti} - E_{gauche}^{[a]}$  in kJ/mol zwischen Trimer- und Tetramerfragmenten aus fluorsubstituierten 6-mer Oligoprolinen (Ac-[Flp]<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub>) auf RI-MP2/SVP-Niveau. Die Fragmente wurden aus HF/6-31G\*\*-optimierten Strukturen ausgeschnitten und mit HCO/CONH<sub>2</sub> abgesättigt. Einzelpunktrechnungen wurden ohne vorausgehende Strukturoptimierung durchgeführt. Die Nummerierung der Prolineinheiten beginnt am N-Terminus.

Helix	Konfig.	Trimer		Tetramer
		2.-4. Ring	3.-5. Ring	2.-5. Ring
PPI	( <i>R</i> )	-7.5	-5.1	-5.2
	( <i>S</i> )	35.5	35.3	46.1
PPII	( <i>R</i> )	4.2	3.4	6.8
	( <i>S</i> )	-2.5	-3.3	-5.2

<sup>[a]</sup> Eine positive Energiedifferenz besagt, dass das *gauche*-Isomer energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

nismäßig deutliche Begünstigung der *anti*-Isomere. Dementsprechend wäre zu erwarten, dass Umgebungseffekt auch erst für größere Fragmente als bei den entsprechenden PPII-Isomeren eine Begünstigung der *gauche*-Isomere bewirken. Allerdings wird eine Begünstigung weder für die Trimere noch für das Tetramer gefunden. In allen Fällen wird das *anti*-Isomer um 5-7 kJ/mol bevorzugt. Dies entspricht in etwa auch dem mittleren Energieunterschied bei den Monomeren. Möglicherweise ist in diesem Fall die gesamte Oligomerlänge von sechs Einheiten noch zu gering um eine gleichmäßige Struktur in der Molekülmitte zu gestatten. Deswegen wurden aus den 9-meren die mittleren drei Einheiten als Trimer ausgeschnitten, wobei allerdings das Verhalten analog ist zu demjenigen der Trimerfragmente aus den 6-meren. Auch hier wird im Vergleich zum Monomer noch keine wirkliche Stabilisierung gefunden. Unter Umständen sind hier die Endgruppen von entscheidender Bedeutung für das Gesamtverhalten.

### 5.3.4 Substituenteneinfluss auf die Helixstabilität

Im Vorangegangenen wurde diskutiert, inwiefern der *gauche*-Effekt die Konformation der fluorierten Oligoproline beeinflusst. Dadurch wurden gleichzeitig die innerhalb einer Polyprolinstruktur energieärmsten Konformere bestimmt. In diesem Zusammenhang wurde von Stabilisierung und Destabilisierung der zugrundeliegenden Rückgratstrukturen gesprochen. Bei diesen Vergleichen ging es darum, bei gegebener

Helixkonformation Unterschiede in der Prolinringkonformation. In diesem Abschnitt soll nun der Einfluss der Substituenten in Bezug auf die Helixstabilität diskutiert werden. Diese sind auch experimentell bestimmbar. Dazu werden die Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$  zwischen den energieärmsten PPI- und PPII-Isomeren bei gleicher Konfiguration betrachtet. Für die 6-mer sind die Ergebnisse in Tab. 5.3.9 zusammengestellt. Im Vergleich zu den unsubstituierten (*endo*)<sub>x</sub>-Systemen ergibt sich bei

**Tabelle 5.3.9:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}} = E_{\text{PPI}} - E_{\text{PPII}}$ <sup>[a]</sup> in kJ/mol zwischen den jeweils energetisch günstigsten Isomeren fluorsubstituierter 6-mer Oligoprolinone (Ac-[Pro-Flp-Pro]<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> bzw. Ac-[Flp]<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub>) auf RI-MP2/SVP-Niveau. In den HF/6-31G\*\*-optimierten Grundgerüsten wurden Fluorsubstituenten eingeführt und anschließend Einzelpunktrechnungen ohne vorangehende Strukturoptimierung durchgeführt. Für die Systeme Ac-[Flp]<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub> wurden zusätzlich Energiedifferenzen auf RI-MP2/SVP-Niveau für HF/6-31G\*\*-optimierte Strukturen berechnet. In Klammern ( ) sind Energiedifferenzen zwischen den jeweils energetisch günstigsten Isomeren auf HF/6-31G\*\*-Niveau aufgeführt.

Konfig.	Ac-[Pro-Flp-Pro] <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>		Ac-[Flp] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub>			
	unopt.		unopt.		opt.	
(R)	-9.3 <sup>[b]</sup>	(45.9) <sup>[b]</sup>	1.8 <sup>[c]</sup>	(47.6) <sup>[c]</sup>	-8.9 <sup>[c]</sup>	(43.6) <sup>[d]</sup>
(S)	-28.8 <sup>[c]</sup>	(33.1) <sup>[d]</sup>	-46.4 <sup>[d]</sup>	(34.0) <sup>[d]</sup>	-60.5 <sup>[d]</sup>	(8.7) <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup> Eine neagtive Energiedifferenz besagt, dass die PPI-Konformation energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

<sup>[b]</sup> In beide Helices (PPI und PPII) sind die Substituenten in *anti*-Stellung.

<sup>[c]</sup> In beide Helices (PPI und PPII) sind die Substituenten in *gauche*-Stellung.

<sup>[d]</sup> In der PPI-Helix sind die Substituenten *gauche*-Stellung und in der PPII-Helix in *anti*-Stellung.

(R)-Konfiguration eine Stabilisierung der PPII-helikalen Struktur. Hingegen wird bei (S)-Konfiguration die PPII-Helix destabilisiert. Bei den 9-meren (siehe Tab. 5.3.10) findet man bei (R)-Konfiguration weder eine Stabilisierung noch ein Destabilisierung der PPII-Helix, wohingegen bei den (S)-Konfigurationsisomeren nach wie vor eine erhebliche Destabilisierung beobachtet wird.

Die bisher besprochenen Daten beziehen sich auf HF/6-31G\*\*-optimierte Strukturen, bei denen in jeder Prolineinheit ein Substituent vorhanden ist. Allerdings wurden auch für die 6-mer Einzelpunktrechnungen für substituierte Oligomere des Typs Ac-(Pro-Flp-Pro)<sub>x</sub>-OCH<sub>3</sub> und Ac-(Flp)<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub> berechnet, bei denen nur die zugrundeliegende Rückgratstruktur optimiert wurde, aber nach Einführung der Substituenten nicht nachoptimiert wurde. Anhand dieser Strukturen werden die He-

**Tabelle 5.3.10:** Energiedifferenzen  $\Delta E_{\text{PPI-PPII}} = E_{\text{PPI}} - E_{\text{PPII}}^{[a]}$  in kJ/mol zwischen den jeweils energetisch günstigsten Isomeren fluorsubstituierter 9-mer Oligoproline (Ac-[Flp]<sub>9</sub>-OCH<sub>3</sub>) auf RI-MP2/SVP//HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau. In Klammern () sind Energiedifferenzen zwischen den jeweils energetisch günstigsten Isomeren auf HF/6-31G\*\*<sup>\*</sup>-Niveau aufgeführt.

Konfig.	Ac-[Flp] <sub>9</sub> -OCH <sub>3</sub>	
( <i>R</i> )	-46.9 <sup>[b]</sup>	(46.7) <sup>[c]</sup>
( <i>S</i> )	-120.7 <sup>[c]</sup>	(-3.8) <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup> Eine neagtive Energiedifferenz besagt, dass die PPI-Konformation energetisch bevorzugt ist, und umgekehrt.

<sup>[b]</sup> In beide Helices (PPI und PPII) sind die Substituenten in *gauche*-Stellung.

<sup>[c]</sup> In der PPI-Helix sind die Substituenten *gauche*-Stellung und in der PPII-Helix in *anti*-Stellung.

lixstabilität in Bezug auf Einfluss der Anzahl der Substituenten untersucht. Die Rechnungen zeigen, dass innerhalb der 6-mer Struktur bei steigender Anzahl an Substituenten eine zunehmende Stabilisierung der PPII-Helix gegenüber der PPI-Helix im Vergleich zu den unsubstituierten Modellen stattfindet, wenn (*R*)-Konfiguration vorliegt. Bei den (*S*)-Konfigurationsisomere findet man eine zunehmende Destabilisierung.

### 5.3.5 Zusammenfassung

Für die fluorierten Modelle wurde prinzipiell dasselbe Verhalten und dieselben Effekte beobachtet wie für die entsprechenden Azidoverbindungen. Damit erfahren die Untersuchungen zu den azidosubstituierten Systemen eine gewisse Form von Bestätigung. Für zwei sterisch unterschiedlich anspruchsvolle Substituenten wurden jeweils ähnliche Resultate erhalten. Ferner ist dadurch ein Ausweichsystem gefunden worden, dass gleiche Effekte zeigt, aber computergestützt einfacher untersucht werden kann. An diesen Modellen wurden detaillierte Fragmentuntersuchungen durchgeführt. Zum einen wurde demonstriert, dass, sofern Endgruppeneffekte vernachlässigt werden, sich Energiedifferenzen bzw. Stabilisierungstendenzen systematisch mit zunehmender Oligomerlänge verhalten. Dabei wurde auch gezeigt, dass Umgebungseffekte eine bedeutende Rolle spielen, da nicht von Fragmenten auf das Verhalten der Oligomeren Überstruktur geschlossen werden kann. Insbesondere wurde in diesem Zusammenhang auf Monomerausschnitte eingegangen. Hier wurde festgestellt, dass je nach Helixkonformation und vorgegebener Konfiguration je-

weils unterschiedliche Effekte das Verhalten dominieren. Die Ausprägung sämtliche beobachteten Tendenzen konnten in Zusammenhang mit der eingeführten Zahl an Substituenten gebracht werden.

---

# Kapitel 6

## Strukturuntersuchungen an Benzotriazolderivaten

### 6.1 Motivation

Benzotriazol (siehe Abb. 6.5.1) hat sich in der organischen Synthese als nützliches Auxiliar bewährt, da es zahlreiche vorteilhafte Eigenschaften in sich vereinigt: So wirkt Benzotriazol aktivierend für eine Vielzahl von Reaktionen, wobei es sich gleichzeitig leicht einführen und nach der Umsetzung auch wieder einfach entfernen lässt. Darüber hinaus handelt es sich bei Benzotriazol um eine stabile und sogar preiswerte Verbindung, die sich fernerhin durch biologische Unbedenklichkeit auszeichnet [208]. Infolge der Stabilität des Benzotriazolrings sind bisher nur wenige Reaktionen bekannt, die mit einer Ringöffnung bzw. mit N<sub>2</sub>-Abspaltung einhergehen [209].

Jedoch stellte sich im Rahmen synthetischer Studien zu Transferreaktionen heraus, dass der Einsatz von Benzotriazolderivaten ermöglicht, auf direktem Weg *ortho*-Azobenzole herzustellen [70]. Aromatische Azoverbindungen stellen die größte und wichtigste Gruppe von Farbstoffen dar, die industriell von Bedeutung sind [210,211]. Die zur Herstellung angewendeten klassische Azokupplungsreaktionen führen dabei typischerweise zu *para*-substituierten Produkten. Zwar sind auch Verfahren für die Synthese von *ortho*-Azobenzolen bekannt, allerdings sind diese Vorgehensweise mit Nachteilen, wie beispielsweise schlechten Umsetzungsraten oder harten Reaktionsbedingungen, verbunden. Daher sind alternative Synthesestrategien für Azokupplungsreaktionen in *ortho*-Position von großer Relevanz. Wie in Ref. [70] gezeigt wurde, ist dabei die Verwendung von Benzotriazolderivaten überaus zweckdienlich.

Im Rahmen der experimentellen Studien der in [70] vorgestellten neue Synthesesequenz wurde die Azokupplungsreaktion für unterschiedlich substituierte Benzotriazole untersucht. Dabei zeigte sich, dass insbesondere durch einen SO<sub>2</sub>C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>-Rest (Nonaflyl, Nf) am N1 der Triazolgruppe (vgl. Abb. 6.5.1) die Umsetzung zu

Azoverbindungen begünstigt wird. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus ist in Abb. 6.5.2 skizziert: Hierbei wird angenommen, dass durch die stark elektronenziehenden Eigenschaften des Nf-Substituenten die N1–N2-Bindung geschwächt wird und dadurch eine Ringöffnung nach nukleophilem Angriff auf die N2-Position stattfinden kann. Alternativen zu dem in Abb. 6.5.2 gezeigten Mechanismus werden ebenfalls diskutiert, die aber letztlich auch von einer Destabilisierung der N1–N2-Bindung (siehe Abb. 6.5.3 und 6.5.4) [70] ausgehen.

Inwiefern durch die Wahl des Substituenten am N1 die Bindungslängen im Benzotriazol beeinflusst werden, wurde im Rahmen dieser Arbeit mittels quantenchemischer Strukturberechnungen untersucht. Zusätzlich wurde im Hinblick auf einen nukleophilen Angriff am N2 die Ladungsverteilung der Benzotriazolderivate mittels Mulliken'scher Partialladungen [212] analysiert.

## 6.2 Untersuchung der Bindungslängen

Die Strukturen der Benzotriazolderivate wurden mit dem Programmpaket Spartan generiert [142]. Als Substituent R am N1 wurden H, CH<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (Triflyl, Tf) und SO<sub>2</sub>C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> eingeführt. Für alle Derivate wurde eine Konformerensuche unter Verwendung des Kraftfeldes MMFF durchgeführt. Sämtliche Isomere wurden anschließend auf HF/6-31G\*\*<sup>-</sup>- und B3LYP/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau relaxiert, wobei für die energieärmsten, B3LYP/6-31G\*\*<sup>-</sup>-optimierten Isomere Schwingungsfrequenzen auf B3LYP/6-31G\*\*<sup>-</sup>-Niveau berechnet wurden. Die jeweils energetisch tiefsten Konformere wurden zusätzlich auf MP2/cc-pVDZ- sowie MP2/cc-pVTZ-Niveau optimiert, wobei für das Derivat mit R = SO<sub>2</sub>C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> auf eine Optimierung auf MP2/cc-pVTZ-Niveau verzichtet wurde.

Die berechneten Bindungslängen R–N1, N1–N2 sowie N2–N3 sind in Tab. 6.5.1 aufgeführt. Unabhängig vom gewählten Rechenniveau zeichnet sich bei Einführung von Nf am N1 eine Verlängerung der N1–N2-Bindung im Vergleich zur unsubstituierten Spezies ab. Gleichzeitig geht mit der Substitution auch eine Verkürzung der N2–N3-Bindung einher. Somit führt der Nf-Rest zu einer Schwächung der N1–N2-Bindung, so dass eine Ringöffnung an dieser Stelle begünstigt wird. Insgesamt werden die stärksten Einflüsse auf die Bindungslängen bei den perfluorierten Substituenten (Tf und Nf) und bei der CN-Gruppe beobachtet.

## 6.3 Analyse der Mulliken'schen Partialladungen

Die in Abb. 6.5.2 und 6.5.3 illustrierten denkbaren Reaktionsmechanismen unterscheiden sich in der durch das Phenolat-Anion angegriffenen Position im Benzotria-

zol: In der einen Variante (Abb. 6.5.2) wird der N2-Stickstoff angegriffen, wohingegen der alternative Vorschlag von einem nukleophilen Angriff auf den Schwefel ausgeht. Während der Mechanismus in Abb. 6.5.2 auch die Bildung *para*-substituierter Produkte erlaubt, welche experimentell in geringen Mengen erhalten werden, würden gemäß dem in Abb. 6.5.3 dargestellten Mechanismus nur *ortho*-substituierte Azobenzole entstehen.

Die in Tab. 6.5.2 zusammengestellten Mulliken'schen Partialladungen können in diesem Zusammenhang einen Ansatzpunkt liefern, inwiefern ein nukleophiler Angriff auf die N2-Position aufgrund von Substituenteneinflüssen begünstigt wird. Die aufgeführten Daten zeigen, dass die Einführung von Nf zu einer Erhöhung der positiven Partialladung des N2-Stickstoffs im Vergleich zum unsubstituierten Benzotriazol führt, während zugleich der N1-Stickstoff stärker negativiert wird. Somit ist eine Aktivierung des N2-Stickstoffs im Triazolring durch den Nf-Rest erkennbar und ein Angriff auf diese Position denkbar. Allerdings ist ein Angriff auf den Schwefel in den Sulfonylgruppen nicht auszuschließen, da dieser sogar eine höhere positive Partialladung trägt als der N2-Stickstoff. Dennoch sprechen sterische Gründe eher für einen Angriff des N2, da dieser einfacher zugänglich ist als der Schwefel in der Sulfonylgruppe.

## 6.4 Zusammenfassung

Der genaue Reaktionsmechanismus einer neuartigen Azokupplungsreaktion unter Verwendung von Nf-Benzotriazol [70] ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Um einen besseres Verständnis für den Reaktionsablauf zu entwickeln, wurden Ab-initio-Berechnungen durchgeführt. Dazu wurden die Strukturen verschieden substituierter Benzotriazolderivate untersucht. Insbesondere wurde der Einfluss der unterschiedlichen Substituenten auf die Bindungslängen im Triazolring betrachtet. Dabei wurde im Vergleich zum unsubstituierten Benzotriazol eine Verlängerung der N1–N2-Bindung bei Einführung stark elektronenziehender Reste wie Nf beobachtet. Aufgrund der Destabilisierung der N1–N2-Bindung in Benzotriazol durch den Nf-Substituenten wird eine Öffnung des Triazolringes begünstigt. Ferner deutet die Analyse Mulliken'scher Partialladungen eine Aktivierung des N2-Stickstoffs für einen nukleophilen Angriff an. Insgesamt unterstützen die quantenchemischen Untersuchungen damit den in Abb. 6.5.2 [70] vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus.

## 6.5 Abbildungen und Tabellen

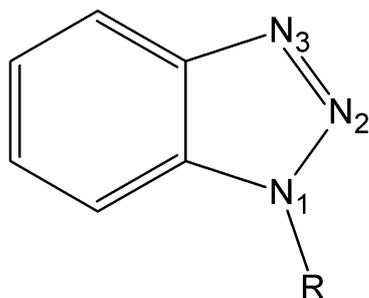
**Tabelle 6.5.1:** Bindungslängen in pm der Bindungen R–N1, wobei R den Substituenten bezeichnet, N1–N2 und N2–N3 verschieden optimierter Benzotriazolderivate. Zur Nummerierung siehe Abb. 6.5.1.

Methode/Basis	R	R–N1	N1–N2	N2–N3
HF/6-31G**	H	99.2	133.2	125.3
	CH <sub>3</sub>	144.2	133.2	125.5
	CN	133.9	136.8	123.7
	NO <sub>2</sub>	136.4	135.8	123.7
	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	168.1	135.6	124.1
	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	165.3	137.3	123.4
	SO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	165.2	137.4	123.3
B3LYP/6-31G**	H	100.8	136.6	129.1
	CH <sub>3</sub>	144.7	136.8	129.3
	CN	134.1	142.2	127.1
	NO <sub>2</sub>	141.9	138.7	127.8
	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	174.2	138.6	128.2
	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	170.9	140.6	127.4
	SO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	171.0	140.7	127.3
MP2/cc-pVDZ	H	101.5	135.8	131.9
	CH <sub>3</sub>	144.9	136.0	132.2
	CN	135.6	139.1	130.4
	NO <sub>2</sub>	144.5	136.3	131.2
	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	176.4	136.8	131.6
	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	172.6	138.3	130.7
	SO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	172.6	138.4	130.7
MP2/cc-pVTZ	H	100.5	134.7	130.9
	CH <sub>3</sub>	143.8	134.9	131.3
	CN	133.9	138.0	129.4
	NO <sub>2</sub>	142.5	135.2	130.1
	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	171.5	136.0	130.4
	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	168.2	137.8	129.3
	SO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	—	—	—

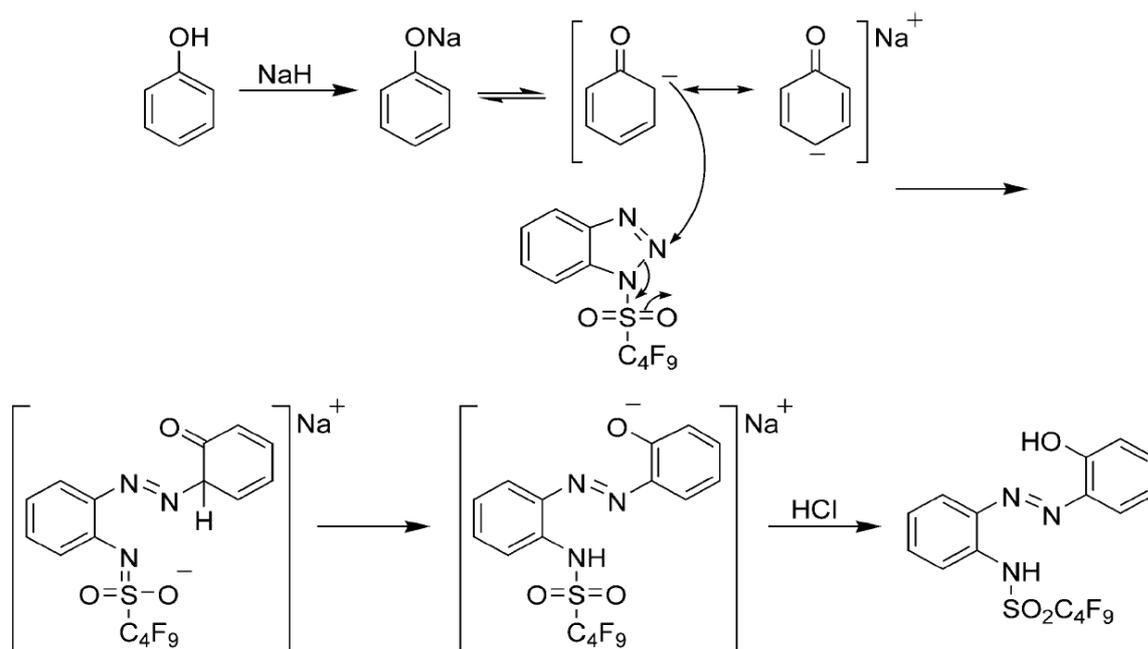
**Tabelle 6.5.2:** Mulliken'sche Partialladung in a. u. der Stickstoffatome des Triazolringes verschieden optimierter Benzotriazolenderivate. Zur Nummerierung siehe Abb. 6.5.1.

Methode/Basis	R	N1	N2	N3
HF/6-31G**	H	-0.57	0.02	-0.36
	CH <sub>3</sub>	-0.57	0.02	-0.37
	CN	-0.69	0.06	-0.31
	NO <sub>2</sub>	-0.55	0.10	-0.31
	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-0.75	0.04	-0.33
	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-0.77	0.07	-0.31
	SO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	-0.77	0.08	-0.31
B3LYP/6-31G**	H	-0.47	-0.04	-0.36
	CH <sub>3</sub>	-0.40	-0.05	-0.37
	CN	-0.51	-0.01	-0.32
	NO <sub>2</sub>	-0.37	0.01	-0.32
	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-0.58	-0.03	-0.34
	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-0.59	0.00	-0.32
	SO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	-0.60	0.00	-0.32
MP2/cc-pVDZ	H	-0.13	-0.05	-0.20
	CH <sub>3</sub>	-0.29	-0.05	-0.20
	CN	-0.29	0.00	-0.17
	NO <sub>2</sub>	-0.26	0.02	-0.18
	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-0.46	-0.03	-0.18
	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-0.48	0.01	-0.17
	SO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	-0.47	0.01	-0.17
MP2/cc-pVTZ	H	-0.02	-0.08	-0.11
	CH <sub>3</sub>	0.10	-0.10	-0.12
	CN	0.13	-0.06	-0.09
	NO <sub>2</sub>	0.02	-0.05	-0.10
	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-0.02	-0.09	-0.10
	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-0.05	-0.05	-0.08
	SO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	—	—	—

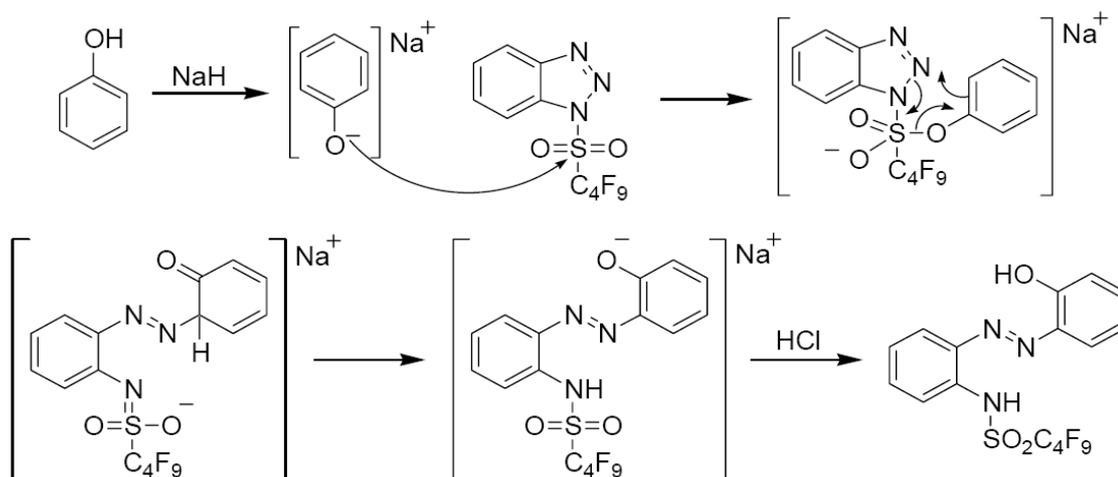
**Abbildung 6.5.1:** Nummerierung der Heteroatome in R-1*H*-1,2,3-benzotriazol (Bt) mit R = H, CH<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> und SO<sub>2</sub>C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>.



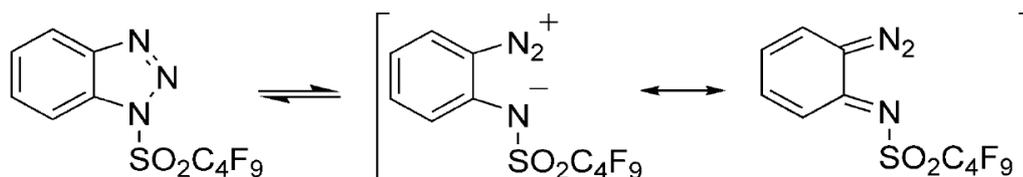
**Abbildung 6.5.2:** Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von Azoverbindungen mittels 1-[(Nonafluorobutyl)sulfonyl]-1*H*-1,2,3-benzotriazol (NfBt) [70].



**Abbildung 6.5.3:** Alternativer Reaktionsmechanismus zur Bildung von Azoverbindungen mittels NfBt [70].



**Abbildung 6.5.4:** Mögliches Intermediat bei der Azokuppungsreaktion mittels NfBt [70].





## Kapitel 7

# Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde eine neue Formulierung analytischer Energiegradienten im Rahmen der Møller-Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung hergeleitet und implementiert. Ausgangspunkt hierfür war der von Häser und Almlöf eingeführte Laplace-Ansatz [52, 53, 54]. Im Gegensatz zur Formulierung nach Häser [54] sind die hier vorgestellte Herleitung und der resultierende Gradientenausdruck vollständig in der AO-Basis gehalten. Dadurch wird es grundsätzlich erstmals möglich, die natürliche Lokalisierung AO-basierter Größen auszunutzen, so dass der Rechenaufwand für die Gradientenberechnung innerhalb der MP2-Näherung ohne Verlust an Genauigkeit reduziert werden kann. Prinzipiell beinhaltet der AO-MP2-Gradientenausdruck die gestörten Einteilchendichtematrizen, deren explizite Berechnung jedoch durch eine Neuformulierung der bislang nur im MO-basierten Kontext verwendeten Z-Vektor-Methode von Handy und Schaefer [115] vermieden werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmalig die Dichtematrix-basierte Reformulierung dieses Verfahrens beschrieben und angewendet. Bei der Anwendung der Dichtematrix-basierten Z-Vektor-Methode [61] können allerdings die für den Gradientenausdruck benötigten abgeleiteten Matrixexponentiale infolge einer notwendigen Aufspaltung der betreffenden Ausdrücke nicht mehr über konventionelle Rekursionen [120] berechnet werden. Daher war im Rahmen dieser Arbeit die Herleitung alternativer Rekursionsformeln für die Berechnung der entsprechenden Terme erforderlich. In Kombination mit der MBIE-Integralabschätzung [56, 57] bildet die neu entwickelte Formulierung der MP2-Energiegradienten damit die Grundlage für eine linear skalierende Umsetzung.

Die Validierung des Ansatzes erfolgte an einer Auswahl kleiner Moleküle. Analysen deuten an, dass zur Berechnung der Gradienten vier bis sechs Laplace-Punkte erforderlich sind, um Genauigkeiten im  $\mu$ Hartree/Bohr-Bereich zu erreichen. Dieses Verhalten ist damit ähnlich zu demjenigen, das bei AO-MP2-Energieberechnungen beobachtet wird. Ferner deutet sich bei der Anzahl signifikanter Integralprodukte

ein ähnlich frühes Einsetzen des linearen Skalenverhaltens an wie bei den verwandten Integralprodukten des AO-MP2-Energieausdrucks [58, 59, 60]. Die vorgestellten Energiegradienten [61] bieten damit eine Perspektive für die Strukturberechnung großer Moleküle. Da die Bestimmung der Molekülstruktur häufig zentraler Bestandteil quantenchemischer Studien ist, kann durch den vorliegenden Ansatz bei effizienter Umsetzung ein breites Anwendungsspektrum eröffnet werden.

In der vorliegenden Arbeit bestand eine zweite methodische Entwicklung in einer linear skalierenden Implementierung der Cholesky-Faktorisierung zur Inversion positiv definiten Matrizen [64, 65], wobei der Rechenaufwand gegenüber konventionellen Verfahren von kubisch auf linear reduziert wurde [66]. Im Rahmen quantenchemischer Verfahren ist eine derartige Matrixinversion vor allem für die Bildung der inversen Überlappungsmatrix zur Transformation zwischen co- und contravarianten Größen bei linear skalierenden HF- und DFT-Verfahren von Nutzen. Zwar ist die Inversion der Überlappungsmatrix mit konventionellen Verfahren aufgrund des kleinen Vorfaktors bislang kein zeitlich dominierender Schritt, dennoch ist zu erwarten, dass infolge der großen Fortschritte in der Computertechnologie Alternativen auch für Schritte mit kleinem Vorfaktor notwendig werden. Die hier vorgestellte Implementierung der Cholesky-Faktorisierung kann auch in anderen Zusammenhängen, wie beispielsweise in der Dichtematrix-basierten Reformulierung des variationellen Quanten-Monte-Carlo-Verfahrens [139], direkt angewendet werden, sofern eine positive Definitheit der zugrundeliegenden Matrix gegeben ist. Darüber hinaus ist ein Einsatz der Cholesky-Zerlegung in Kombination mit einem hier ebenfalls diskutierten linearen Gleichungslöser für Finite-Element-Methoden interessant. Die implementierten Routinen sind in Form einer freien Programmbibliothek im Internet [67] zur Verfügung gestellt.

Zusätzlich zu diesen methodischen Entwicklungen wurden quantenchemische Untersuchungen an substituierten Derivaten von Benzotriazol, verschiedenen Nukleobasen und insbesondere an Prolin- und Polyprolinderivaten durchgeführt.

In Benzotriazolderivaten wurde der Einfluss verschiedener Substituenten auf die Bindungslängen im Triazolring betrachtet. In Verbindung mit der Analyse Mulliken'scher Partialladungen trugen diese Untersuchungen zu einem besseren Verständnis des Reaktionsablaufes einer neu entdeckten Synthese von *ortho*-Azobenzolen bei [70].

Des Weiteren wurden Ab-initio-Untersuchungen zu den Nukleobasen Cytosin, Thymin und Uracil durchgeführt. Hierbei wurden neben den relativen Energien der tautomeren Formen auch deren Ionisierungsenergien zur Interpretation von XPS-Spektren berechnet. Die Kombination experimenteller und berechneter Daten erlaubte dabei Rückschlüsse auf die Eigenschaften der betrachteten Nukleobasen in

dünnen Schichten auf einer Gold-Oberfläche. Die Besprechung hierzu wurde nicht explizit in die Dissertation aufgenommen, ist aber vollständig in Ref. [71] zu finden.

Der zweite thematische Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bestand in der Strukturanalyse von Prolin- und Oligoprolinderivaten. Im Speziellen wurde der Einfluss des *gauche*-Effekts auf ihre Konformation in einer Kollaboration mit der experimentell arbeitenden Gruppe von Prof. Dr. Helma Wennemers, Universität Basel, untersucht. Zunächst wurde anhand von systematischen Studien an substituierten Ethanderivaten die Existenz eines Azido-*gauche*-Effekts aufgezeigt und, dass dessen Einfluss mit demjenigen des wohlbekanntes Fluor-*gauche*-Effekts [145, 148, 149] vergleichbar ist. Dies ist insbesondere aus synthetischer Sicht von Interesse, da im Gegensatz zu fluorierten Molekülen azidosubstituierte Verbindungen eine einfache weitere Umsetzung erlauben [157].

An verschiedenen substituierten Prolinderivaten wurde mittels systematischer Konformationsanalysen untersucht, inwiefern der als vergleichsweise schwach geltende stereoelektronische *gauche*-Effekt die Struktur sterisch anspruchsvollerer Moleküle bestimmt. Im Blickpunkt stand hierbei auch die Frage, wie Wechselwirkungen im Molekül zwischen den verschiedenen funktionellen Gruppen von der Wahl des Substituenten und der Carbonylfunktion abhängen. Es stellte sich heraus, dass in fast allen betrachteten Verbindungen die Konformation durch den *gauche*-Effekt wesentlich beeinflusst wird und somit als strukturdirigierende Komponente in der Synthese eingesetzt werden kann.

Darüber hinaus wurde an diesen Systemen die Prolyl-*cis/trans*-Isomerisierung in Abhängigkeit von der Konfiguration am substituierten C $\gamma$ -Kohlenstoffatom betrachtet. Im Vordergrund stand dabei die Untersuchung azidosubstituierter Prolinester, um die bei der Synthese neuartiger Rezeptorsysteme beobachteten Stabilitätsunterschiede zwischen *cis*- und *trans*-Isomeren zu erklären. Neben der energetischen Betrachtung vermochte dabei die Strukturanalyse der energieärmsten Konformere einen wichtigen Beitrag zu leisten, indem gezeigt werden konnte, dass bei (*R*)-Konfigurationsisomeren das *trans*-Konformer gegenüber den *cis*-Konformer besondere sterische Gegebenheiten, nämlich eine stabilisierende Bürgi-Dunitz-Anordnung zwischen Acetyl- und Estergruppe, aufweist, während derartige Unterschiede bei den entsprechenden (*S*)-Isomeren nicht zu finden ist [173]. Da somit eine Möglichkeit aufgezeigt wurde, das *cis/trans*-Verhältnis gezielt zu beeinflussen, können die in Verbindung von Theorie und Experiment gewonnenen Erkenntnisse hilfreich sein für das Design von Polypeptiden und Proteinen, da Prolin aufgrund seiner Eigenschaft, Peptidbindung in *trans*- und *cis*-Konformation knüpfen zu können, häufig bedeutsam für die Sekundärstruktur und damit auch für die Eigenschaften von Peptiden ist.

Des Weiteren wurden die verwandten, aber erheblich komplexeren Oligoproline betrachtet. Infolge der großen Zahl konformationeller Freiheitsgrad bestand dabei eine große Herausforderung darin, zuverlässige Strukturen auf rein rechnergestütztem Weg für weiterführende Studien zu erhalten. Die Güte der berechneten Oligoprolinstrukturen wurde anhand charakteristischer Strukturmerkmale und chemischer NMR-Verschiebungen überprüft, wobei zum Vergleich experimentelle und quantenchemische Daten herangezogen wurden. Die auf diesen Strukturen aufbauenden Studien beinhalteten eine Untersuchung zum Einfluss der Ladung von N- und C-terminaler Gruppe auf die Helixstabilität. Von Vorteil bei Polyprolinverbindungen ist, dass hier der Übergang zwischen zwei wohldefinierten helikalen Strukturen (PPI und PPII) betrachtet werden kann. Es erwies sich im Zuge der Untersuchungen, dass eine korrekte Beschreibung des energetischen Unterschieds zwischen den beiden Helixstrukturen die Berücksichtigung von Elektronenkorrelation erfordert. Eine solche Betrachtung wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals systematisch für oligomere Prolinverbindungen durchgeführt. Die berechneten Energiedifferenzen in Verbindung mit spektroskopischen Untersuchungen zeigen bei Einführung von Ladungen an den Endgruppen eine Stabilisierung der PPI-helikalen Struktur. Mit Hilfe einer Kombination von Dipolmomentberechnungen und systematischen Fragmentuntersuchungen konnte dies erklärt werden. Es wurde dabei festgestellt, dass vor allem elektrostatische Wechselwirkungen, insbesondere Ladung-Dipol-Wechselwirkungen, für die Stabilisierung der PPI-Helix verantwortlich sind.

Der bei den Monomerstudien festgestellte Einfluss des *gauche*-Effekts wurden auch in azidosubstituierten oligomeren Verbindungen untersucht. Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass zumeist ein strukturlenkender Einfluss durch den *gauche*-Effekt besteht. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Einführung von Azidosubstituenten eine Änderung in den Helixstabilitäten bewirkt: Im Vergleich zu den unsubstituierten Oligoprolinen wird die PPII-helikale Struktur der (*R*)-Konfigurationsisomere stabilisiert, wohingegen bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren eine Destabilisierung beobachtet wird. Die Strukturanalyse der azidosubstituierten Oligomere bot dafür eine mögliche Erklärung. Es zeigte sich, dass in der PPII-helikalen Struktur des (*R*)-Konfigurationsisomers nahezu ideale Bürgi-Dunitz-Anordnungen [169, 170] vorliegen, die zur Stabilisierung beitragen können. Im Gegensatz dazu wurden bei den (*S*)-Konfigurationsisomeren nicht die entsprechenden sterischen Merkmale gefunden. Abschließend zu diesem Themenkomplex wurden fluorierte Oligoproline untersucht. Verglichen mit Azidogruppen haben Fluorsubstituenten einen geringeren sterischen Anspruch, wobei sie aber dennoch ähnliche stereoelektronische Eigenschaften aufweisen, wie in den Monomerstudien zu substituierten Prolinderivaten gezeigt werden konnte. Die konformationell weniger komplexen fluorsubstituierte

Systeme repräsentieren daher zweckdienliche Alternativmodelle zu Azidooligoprolinverbindungen. Anhand der fluorierten Modellsysteme wurden systematische Fragmentstudien durchgeführt, wobei gezeigt werden konnte, dass die bestimmenden Effekte sich systematisch mit der Größe verändern. Insgesamt konnten die quantenchemischen Untersuchungen einen Beitrag zum Verständnis der struktur- und stabilitätsbestimmenden Einflüsse in Prolin- und Oligoprolinverbindungen leisten, wobei die gewonnenen Erkenntnisse auch im Rahmen der Entwicklung neuer Peptidmimetika hilfreich sein können.



# Tabellenverzeichnis

2.4.1:	Standardabweichung der AO-MP2-Gradienten zu MO-MP2-Gradienten bei unterschiedlicher Anzahl an Laplace-Punkten . . . . .	31
2.4.2:	Standardabweichung der AO-MP2-Gradienten zu MO-MP2-Gradienten bei Variation des Konvergenzkriteriums ( $\vartheta_{dot}$ ) für die Reihenentwicklungen . . . . .	32
2.4.3:	Standardabweichung der AO-MP2-Gradienten zu MO-MP2-Gradienten bei Variation des Grenzwertes für die Frobenius-Norm ( $\vartheta_{fbn}$ ) . . . . .	33
2.4.4:	Anzahl notwendiger Iteration für verschiedene $\vartheta_{fbn}$ . . . . .	34
2.4.5:	Standardabweichung der AO-MP2-Gradienten zu MO-MP2-Gradienten bei Variation des Grenzwertes für signifikante Integralprodukte ( $\vartheta_{ip}$ ) für G2-Testsatz Modellsysteme . . . . .	35
2.4.6:	Standardabweichung der AO-MP2-Gradienten zu MO-MP2-Gradienten bei Variation des Grenzwertes für signifikante Integralprodukte ( $\vartheta_{ip}$ ) für lineare Alkane . . . . .	35
2.4.7:	Anzahl signifikanter Integralprodukte (Produkt aus vierfach transformierten und untransformierten Integralen) . . . . .	36
2.4.8:	Anzahl signifikanter Integralprodukte (Produkt aus dreifach transformierten und untransformierten Integralen) . . . . .	37
3.4.1:	CPU-Zeiten für die Matrixinversion mittels konventioneller LAPACK-Routinen . . . . .	52
3.4.2:	CPU-Zeiten für die Matrixinversion mittels Sparse-Algebra-Routinen . . . . .	53
3.4.3:	Anzahl signifikanter Elemente von $\mathbf{S}$ , $\mathbf{L}$ , $\mathbf{L}^{-1}$ und $\mathbf{S}^{-1}$ . . . . .	54
4.1.1:	Energiedifferenzen $\Delta E_{anti-gauche}$ 1,2-disubstituierter Ethanderivate . . . . .	59
4.1.2:	Energiedifferenzen $\Delta E_{anti-gauche}$ von 1,2-Difluorethan . . . . .	60
4.2.1:	Energiedifferenzen $\Delta E_{anti-gauche}$ und $\Delta E_{trans-cis}$ (4R)/(4S)-substituierter Prolinderivate . . . . .	66
4.2.2:	Energiedifferenzen $\Delta E_{trans-cis}$ azidosubstituierter Prolinderivate . . . . .	74
4.2.3:	Mulliken'sche Partialladungen des Kohlenstoffs der Carbonylfunktion (4R)/(4S)-azidosubstituierter Prolinderivate . . . . .	78

5.1.1:	Ganghöhe optimierter Oligoproline in PPII-Konformation mit COOCH <sub>3</sub> -Absättigung . . . . .	87
5.1.2:	Ganghöhe optimierter Oligoproline in PPI-Konformation mit COOCH <sub>3</sub> -Absättigung . . . . .	88
5.1.3:	Gemittelte Torsionswinkel von Oligoprolinausschnitten aus Kristallstrukturen . . . . .	92
5.1.4:	Gemittelte Torsionswinkel optimierter Oligoproline in PPI-Konformation mit CONH <sub>2</sub> -Absättigung . . . . .	95
5.1.5:	Gemittelte Torsionswinkel optimierter Oligoproline in PPI-Konformation mit COOCH <sub>3</sub> -Absättigung . . . . .	96
5.1.6:	Gemittelte Torsionswinkel optimierter Oligoproline in PPII-Konformation mit CONH <sub>2</sub> -Absättigung . . . . .	97
5.1.7:	Gemittelte Torsionswinkel optimierter Oligoproline in PPII-Konformation mit COOCH <sub>3</sub> -Absättigung . . . . .	98
5.1.8:	Energiedifferenzen $\Delta E_{endo-exo}$ und $\Delta E_{endo-gemischt}$ unsubstituierter Oligoprolinkonformere . . . . .	99
5.1.9:	Energiedifferenzen $\Delta E_{endo-exo}$ und $\Delta E_{PPI-PPII}$ unsubstituierter Oligoproline auf RI-MP2/SVP-Niveau . . . . .	100
5.1.10:	Energiedifferenzen $\Delta E_{PPI-PPII}$ unsubstituierter ( <i>endo</i> ) <sub>x</sub> -Oligoproline	101
5.1.11:	Gemittelte <sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-chemische Verschiebungen unsubstituierter 6-mer Oligoproline in PPI-Konformation . . . . .	104
5.1.12:	<sup>13</sup> C-chemische Verschiebungen unter Verwendung des intermediären Referenzsystems . . . . .	105
5.1.13:	Gemittelte <sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-chemische Verschiebungen unsubstituierter 6-mer Oligoproline in PPII-Konformation . . . . .	106
5.1.14:	Energiedifferenzen $\Delta E_{PPI-PPII}$ unsubstituierter Oligoproline bei unterschiedlicher Absättigung . . . . .	109
5.1.15:	Energiedifferenzen $\Delta E_{PPI-PPII}$ für 6-mer Oligoproline unter Verwendung des COSMO-Modells. . . . .	111
5.1.16:	Energiedifferenzen $\Delta E_{PPI-PPII}$ unterschiedlich abgesättigter 6-mer Oligoproline mit umgebenden Wassermolekülen. . . . .	114
5.1.17:	Wechselwirkungsenergien $\Delta E_{WW}(PP/7H_2O)$ zwischen 6-mer Oligoprolinen und umgebenden Wassermolekülen. . . . .	115
5.1.18:	BSSE-korrigierte Wechselwirkungsenergien $\Delta E_{WW}(PP/1H_2O)$ zwischen 6-mer Oligoprolinen und einzelnen Wassermolekülen. . . . .	115
5.1.19:	BSSE-korrigierte Wechselwirkungsenergien $\Delta E_{WW}(Frag./H_2O)$ in Fragmenten von 6-mer Oligoprolinen mit umgebenden Wassermolekülen.	116
5.1.20:	Dipolmomente von Prolinmonomeren ( <i>trans</i> - und <i>cis</i> -Ac-Pro-OCH <sub>3</sub> )	117

5.1.21:	BSSE-korrigierte Wechselwirkungsenergien $\Delta E_{\text{WW}}(\text{N-Term./C-Term.})$ zwischen den geladenen Endgruppen für verschiedene Oligomerlängen.	119
5.1.22:	BSSE-korrigierte Wechselwirkungsenergien $\Delta E_{\text{WW}}(\text{Termini/Amid})$ zwischen neutralen Endgruppen und den einzelnen Amidbindungen der 9-mer Oligoproline . . . . .	121
5.1.23:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{PPI-PPII}}$ der terminalen Einheiten unterschiedlich abgesättigter Oligoproline. . . . .	122
5.1.24:	Dipolmomente unsubstituierter Oligoproline bei unterschiedlicher Absättigung der Endgruppen . . . . .	125
5.1.25:	BSSE-korrigierte Wechselwirkungsenergien $\Delta E_{\text{WW}}(\text{Termini/Amid})$ zwischen geladenen Endgruppen und den einzelnen Amidbindungen der 9-mer Oligoproline . . . . .	126
5.2.1:	Torsionswinkel $H_{C\gamma}\text{-}C\gamma\text{-}N_1\text{-}N_2$ der Konformere von $\text{Ac-Azp-N}(\text{CH}_3)_2$ nach eingeschränkter Konformerensuche . . . . .	131
5.2.2:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ zwischen Isomeren von $\text{Ac-Azp-N}(\text{CH}_3)_2$ auf RI-MP2/TZVP//HF/6-31G** <sup>-</sup> - und RI-MP2/TZVP//B3LYP/6-31G** <sup>-</sup> - Niveau. . . . .	132
5.2.3:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ zwischen Isomeren von $\text{Ac-Azp-N}(\text{CH}_3)_2$ auf HF/6-31G** <sup>-</sup> - und B3LYP/6-31G** <sup>-</sup> -Niveau. . . . .	132
5.2.4:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ azidosubstituierter 15-mer Oligoproline ( $\text{Ac-[Pro-Azp-Pro]}_5\text{-NH}_2$ bzw. $\text{Ac-[Pro-Azp-Pro]}_5\text{-OCH}_3$ ) . . . . .	137
5.2.5:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ zwischen Fragmentausschnitten mit $\text{Ac/CON}(\text{CH}_3)_2$ -Absättigung aus azidosubstituierten 15-mer Oligoprolinen . . . . .	138
5.2.6:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ azidosubstituierter 6-mer Oligoproline ( $\text{Ac-[Pro-Azp-Pro]}_2\text{-NH}_2$ bzw. $\text{Ac-[Pro-Azp-Pro]}_2\text{-OCH}_3$ ) . . . . .	139
5.2.7:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ zwischen Fragmentausschnitten mit $\text{HCO/CONH}_2$ -Absättigung aus azidosubstituierten 15-mer Oligoprolinen . . . . .	143
5.2.8:	$^1\text{H}$ -chemische Verschiebungen azidosubstituierter 6-mer Oligoproline	150
5.2.9:	$^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen azidosubstituierter 6-mer Oligoproline	151
5.2.10:	$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen der drei mittleren Prolineinheiten ( <i>R</i> )-konfigurierter, azidosubstituierter 15-mer Oligoproline in PPII-Konformation . . . . .	153
5.2.11:	$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen der mittleren Prolineinheit azidosubstituierter 15-mer Oligoproline mit unterschiedlicher Substituentenausrichtung . . . . .	154

5.2.12:	$^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen der drei mittleren Prolineinheiten ( <i>S</i> )-konfigurierter, azidosubstituierter 15-mer Oligoproline in PPII-Konformation . . . . .	155
5.2.13:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{PPI}-\text{PPII}}$ azidosubstituierter 6-mer Oligoproline	156
5.2.14:	Bürgi-Dunitz-Winkel azidosubstituierter 6-mer und 15-mer Oligoproline	158
5.3.1:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ fluorierter 6-mer Oligoproline (Ac-[Pro-Flp-Pro] <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> bzw. Ac-[Flp] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	162
5.3.2:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ fluorierter 6-mer und 9-mer Oligoproline (Ac-[Flp] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> bzw. Ac-[Flp] <sub>9</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	163
5.3.3:	Bürgi-Dunitz-Winkel in fluorsubstituierten 6-mer Oligoprolinen (Ac-[Flp] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	164
5.3.4:	Bürgi-Dunitz-Winkel in fluorsubstituierten 9-mer Oligoprolinen (Ac-[Flp] <sub>9</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	165
5.3.5:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ zwischen Fragmenten aus fluorsubstituierten 6-mer Oligoprolinen (Ac-[Flp] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	166
5.3.6:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ zwischen Fragmenten aus fluorsubstituierten 9-mer Oligoprolinen (Ac-[Flp] <sub>9</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	168
5.3.7:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ zwischen Monomerfragmenten aus fluorsubstituierten 6-mer Oligoprolinen (Ac-[Flp] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	169
5.3.8:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{anti-gauche}}$ zwischen Trimer- und Tetramerfragmenten fluorsubstituierter Oligoproline (Ac-[Flp] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	171
5.3.9:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{PPI}-\text{PPII}}$ fluorsubstituierter 6-mer Oligoproline (Ac-[Pro-Flp-Pro] <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> bzw. Ac-[Flp] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	172
5.3.10:	Energiedifferenzen $\Delta E_{\text{PPI}-\text{PPII}}$ fluorsubstituierter 9-mer Oligoproline (Ac-[Flp] <sub>9</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	173
6.5.1:	Bindungslängen in Benzotriazolderivaten . . . . .	178
6.5.2:	Mulliken'sche Partialladung in Benzotriazolderivaten . . . . .	179
E.1:	Verwendete Methoden . . . . .	207
E.2:	Verwendete Basissätze. . . . .	208

# Abbildungsverzeichnis

2.4.1:	Anzahl notwendiger Iteration in Abhängigkeit des Skalierungsfaktors des Matrixexponentials $e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}$ . . . . .	29
2.4.2:	Konvergenzverhalten der Reihenentwicklung von $e^{t^{(\alpha)}\mathbf{P}_{\text{occ}}\mathbf{F}}$ bei unterschiedlicher Skalierung . . . . .	30
3.4.1:	Zeitmessungen der Einzelschritte und der Gesamtzeit für die Inversion der Überlappungsmatrix von Amylose-Fragmenten . . . . .	50
3.4.2:	Zeitmessungen der Gesamtzeit für die Inversion der Überlappungsmatrix von Amylose-Fragmenten für verschiedene Grenzwerte $\vartheta_{sp}$ . . . . .	51
4.0.1:	Grundgerüste zwei- und dreiarmer Peptidrezeptoren . . . . .	56
4.2.1:	Mögliche Isomere azidosubstituierter Proline . . . . .	65
4.2.2:	Strukturen energetisch günstigster Isomere von Ac-(4 <i>R</i> )-Azp-OCH <sub>3</sub> und Ac-(4 <i>S</i> )-Azp-OCH <sub>3</sub> . . . . .	67
4.2.3:	Strukturen energetisch günstigster Isomere von Ac-(4 <i>R</i> )-Flp-OCH <sub>3</sub> und Ac-(4 <i>S</i> )-Flp-OCH <sub>3</sub> . . . . .	68
4.2.4:	Bürgi-Dunitz-Anordnung in <i>trans</i> -Ac-(4 <i>R</i> )-Azp-OCH <sub>3</sub> . . . . .	69
4.2.5:	Strukturen energetisch günstigster Isomere von Ac-(4 <i>R</i> )-Hyp-OCH <sub>3</sub> und Ac-(4 <i>S</i> )-Hyp-OCH <sub>3</sub> . . . . .	70
4.2.6:	Strukturen energetisch günstigster Isomere von Ac-(4 <i>R</i> )-Azp-OH und Ac-(4 <i>S</i> )-Azp-OH . . . . .	72
4.2.7:	Strukturen energetisch günstigster Isomere von Ac-(4 <i>R</i> )-Azp-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> und Ac-(4 <i>S</i> )-Azp-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> . . . . .	76
5.1.1:	Vergleich der Polyprolinhelices . . . . .	83
5.1.2:	Torsionwinkel $\phi$ , $\psi$ und $\omega$ eines Peptidrückgrates . . . . .	84
5.1.3:	Aufsicht auf die verschiedenen Konformere in PPII-Struktur . . . . .	86
5.1.4:	Aufsicht auf die verschiedenen Konformere in PPI-Struktur . . . . .	87
5.1.5:	Polyprolinausschnitte aus Kristallstrukturen von Profilin und Pepsin . . . . .	93
5.1.6:	Strukturen hydratisierter 6-mer Oligoproline (Ac-[Pro] <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> ) . . . . .	113
5.1.7:	Vergleich der Dipolmomente unsubstituierter PPI- und PPII-Oligoproline mit Ac/CONH <sub>2</sub> - und NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> /COO <sup>-</sup> -Absättigung . . . . .	124

6.5.1:	Nummerierung der Heteroatome in 1,2,3-Benzotriazol . . . . .	180
6.5.2:	Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von Azoverbindungen mittels 1-[(Nonafluorobutyl)sulfonyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol . . . . .	180
6.5.3:	Alternativer Reaktionsmechanismus von Azoverbindungen mittels 1-[(Nonafluorobutyl)sulfonyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol . . . . .	181
6.5.4:	Mögliches Intermediat bei der Azokuppungsreaktion mittels 1-[(Nonafluorobutyl)sulfonyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol . . . . .	181

## Anhang A

# Ableitung der Pseudodichten

Die Ableitung der besetzten Pseudodichte

$$\underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} = \sum_i C_{\mu'i} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} \quad (\text{A.1})$$

lautet formal

$$\underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} = \sum_i [C_{\mu'i}^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} + C_{\mu'i} (e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}})^\xi C_{\mu i} + C_{\mu'i} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i}^\xi]. \quad (\text{A.2})$$

Mit

$$C_{\mu q}^\xi = \sum_p C_{\mu p} U_{pq}^\xi \quad (\text{A.3})$$

folgt

$$\underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi} = \sum_i \left[ \sum_p C_{\mu'p} U_{pi}^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} + C_{\mu'i} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} + \sum_p C_{\mu'i} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu p} U_{pi}^\xi \right]. \quad (\text{A.4})$$

Die Aufspaltung der Summen über  $p$  in Summen über den besetzten und virtuellen Raum ergibt

$$\begin{aligned} \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi} &= \sum_i \left( \sum_j C_{\mu'j} U_{ji}^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} + \sum_a C_{\mu'a} U_{ai}^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} \right) + \sum_i C_{\mu'i} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} \\ &+ \sum_i \left( \sum_j C_{\mu'i} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu j} U_{ji}^\xi + \sum_a C_{\mu'i} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu a} U_{ai}^\xi \right). \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

Umsortieren liefert

$$\begin{aligned} \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi} &= \sum_{ij} (C_{\mu'j} C_{\mu i} + C_{\mu'i} C_{\mu j}) e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ji}^\xi + \sum_{ia} (C_{\mu'a} C_{\mu i} + C_{\mu'i} C_{\mu a}) e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ai}^\xi \\ &+ \sum_i C_{\mu'i} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i}. \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

Analog ergibt sich die Ableitung der virtuelle Pseudodichte

$$\bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} = \sum_a C_{\nu'a} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} C_{\nu a} \quad (\text{A.7})$$

zu

$$\begin{aligned} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)\xi} = & \sum_{ai} \left( C_{\nu'i} C_{\nu a} + C_{\nu'a} C_{\nu i} \right) e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ia}^\xi + \sum_{ab} \left( C_{\nu'b} C_{\nu a} + C_{\nu'a} C_{\nu b} \right) e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ba}^\xi \\ & - \sum_a C_{\nu'a} t^{(\alpha)} \varepsilon_a^\xi e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} C_{\nu a} . \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

## Anhang B

# Details zur Herleitung der MP2-Energiegradienten nach Häser

Die Ableitung des AO-MP2 Energieausdrucks nach einer Störung  $\xi$  ergibt sich zu

$$\begin{aligned}
 E_{MP2}^{\xi} = & - \sum_{\alpha} w^{(\alpha)} \sum_{\substack{\mu'\nu'\lambda'\sigma' \\ \mu\nu\lambda\sigma}} \left[ \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma')^{\xi} P_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} P_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]}_{\mathcal{A}_1} \right. \\
 & + \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') P_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} P_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]}_{\mathcal{B}_1} \\
 & + \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') P_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)\xi} P_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]}_{\mathcal{C}_1} \\
 & + \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') P_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} P_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)\xi} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]}_{\mathcal{B}_2} \\
 & + \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') P_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} P_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)\xi} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)]}_{\mathcal{C}_2} \\
 & \left. + \underbrace{(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') P_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} P_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma)^{\xi} - (\mu\sigma|\lambda\nu)^{\xi}]}_{\mathcal{A}_2} \right].
 \end{aligned} \tag{B.1}$$

Die Terme  $\mathcal{A}_1$  und  $\mathcal{A}_2$ ,  $\mathcal{B}_1$  und  $\mathcal{B}_2$  sowie  $\mathcal{C}_1$  und  $\mathcal{C}_2$  sind in der Summe jeweils gleich, so dass

$$\begin{aligned}
 E_{MP2}^\xi = - \sum_{\alpha} w^{(\alpha)} \sum_{\substack{\mu'\nu'\lambda'\sigma' \\ \mu\nu\lambda\sigma}} \left[ \right. & 2(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma)^\xi - (\mu\sigma|\lambda\nu)^\xi] \\
 & + 2(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \\
 & \left. + 2(\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)\xi} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \right] \quad (B.2)
 \end{aligned}$$

folgt. Mit

$$\begin{aligned}
 \mathcal{I}^{(\alpha)} &= \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} \sum_{\mu'\sigma'\lambda'\nu'} (\mu\nu|\lambda\sigma) \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma)^\xi - (\mu\sigma|\lambda\nu)^\xi] \\
 &= \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} (\underline{\mu}\bar{\nu}|\underline{\lambda}\bar{\sigma})^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma)^\xi - (\mu\sigma|\lambda\nu)^\xi] \quad (B.3)
 \end{aligned}$$

und

$$\begin{aligned}
 \bar{R}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} &= \sum_{\nu\lambda\sigma} \sum_{\nu'\lambda'\sigma'} (\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \\
 &= \sum_{\nu\lambda\sigma} (\underline{\mu}'\bar{\nu}'|\underline{\lambda}\bar{\sigma})^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \quad (B.4a)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \underline{R}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} &= \sum_{\mu\lambda\sigma} \sum_{\mu'\lambda'\sigma'} (\mu'\nu'|\lambda'\sigma') \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\lambda'\lambda}^{(\alpha)} \bar{P}_{\sigma'\sigma}^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \\
 &= \sum_{\mu\lambda\sigma} (\underline{\mu}\nu'|\underline{\lambda}\bar{\sigma})^{(\alpha)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \quad (B.4b)
 \end{aligned}$$

ergibt sich für den Gradienten

$$\begin{aligned}
 E_{MP2}^\xi &= - \sum_{\alpha} w^{(\alpha)} \left( e_{MP2}^{(\alpha)} \right)^\xi \\
 &\quad - \underbrace{\sum_{\alpha} w^{(\alpha)} 2 \left[ \mathcal{I}^{(\alpha)} + \sum_{\mu'\mu} \bar{R}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \underline{P}_{\mu'\mu}^{(\alpha)\xi} + \sum_{\nu'\nu} \underline{R}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \bar{P}_{\nu'\nu}^{(\alpha)\xi} \right]}_{\mathcal{RP}}. \quad (B.5)
 \end{aligned}$$

Einsetzen der abgeleiteten Pseudodichten liefert für  $\mathcal{RP}$

$$\begin{aligned}
 \mathcal{RP} &= \sum_{\mu'\mu} \bar{R}_{\mu'\mu}^{(\alpha)} \left( \sum_{ij} (C_{\mu'j} C_{\mu i} + C_{\mu'i} C_{\mu j}) e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ji}^\xi \right. \\
 &\quad \left. + \sum_{ia} (C_{\mu'a} C_{\mu i} + C_{\mu'i} C_{\mu a}) e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ai}^\xi + \sum_i C_{\mu'i} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} C_{\mu i} \right) \\
 &+ \sum_{\nu'\nu} \underline{R}_{\nu'\nu}^{(\alpha)} \left( \sum_{ai} (C_{\nu'i} C_{\nu a} + C_{\nu'a} C_{\nu i}) e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ia}^\xi \right. \\
 &\quad \left. + \sum_{ab} (C_{\nu'b} C_{\nu a} + C_{\nu'a} C_{\nu b}) e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ba}^\xi - \sum_a C_{\nu'a} t^{(\alpha)} \varepsilon_a^\xi e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} C_{\nu a} \right). \quad (B.6)
 \end{aligned}$$

Die Transformation von  $\bar{R}_{\mu'\mu}^{(\alpha)}$  und  $\underline{R}_{\nu'\nu}^{(\alpha)}$  in die MO-Basis ergibt

$$\begin{aligned} \mathcal{RP} = & \sum_{ij} (\bar{R}_{ji}^{(\alpha)} + \bar{R}_{ij}^{(\alpha)}) e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ji}^\xi + \sum_{ia} (\bar{R}_{ai}^{(\alpha)} + \bar{R}_{ia}^{(\alpha)}) e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ai}^\xi \\ & + \sum_i \bar{R}_{ii}^{(\alpha)} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} \\ & + \sum_{ia} (\underline{R}_{ia}^{(\alpha)} + \underline{R}_{ai}^{(\alpha)}) e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ia}^\xi + \sum_{ba} (\underline{R}_{ba}^{(\alpha)} + \underline{R}_{ab}^{(\alpha)}) e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ba}^\xi \\ & - \sum_a \underline{R}_{aa}^{(\alpha)} t^{(\alpha)} \varepsilon_a^\xi e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}}. \end{aligned} \quad (\text{B.7})$$

Das Ausnutzen verschiedener Indexsymmetrien und  $\bar{R}_{ii}^{(\alpha)} = \delta_{ji} \bar{R}_{ji}^{(\alpha)}$  führt zu

$$\begin{aligned} \mathcal{RP} = & \sum_{ij} (\bar{R}_{ji}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ji}^\xi + \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}} U_{ij}^\xi) + \sum_{ij} \delta_{ji} \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} \\ & + \sum_{ba} (\underline{R}_{ba}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ba}^\xi + \underline{R}_{ba}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_b t^{(\alpha)}} U_{ab}^\xi) + \sum_{ab} \delta_{ba} \underline{R}_{ba}^{(\alpha)} t^{(\alpha)} \varepsilon_a^\xi e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} \\ & + \sum_{ia} (2\bar{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ai}^\xi + 2\underline{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ia}^\xi). \end{aligned} \quad (\text{B.8})$$

Mit Hilfe der abgeleiteten Orthogonalität

$$U_{pq}^\xi + S_{pq}^{(\xi)} + U_{qp}^\xi = 0 \quad (\text{B.9})$$

ergibt sich

$$\begin{aligned} \mathcal{RP} = & \sum_{ij} \left( \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ji}^\xi + \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}} (-U_{ji}^\xi - S_{ji}^{(\xi)}) + \delta_{ji} \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} \right) \\ & + \sum_{ba} \left( \underline{R}_{ba}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} U_{ba}^\xi + \underline{R}_{ba}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_b t^{(\alpha)}} (-U_{ba}^\xi - S_{ba}^{(\xi)}) + \delta_{ba} \underline{R}_{ba}^{(\alpha)} t^{(\alpha)} \varepsilon_a^\xi e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} \right) \\ & + 2 \sum_{ia} \left( \bar{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} U_{ai}^\xi + \underline{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} (-U_{ai}^\xi - S_{ai}^{(\xi)}) \right) \end{aligned} \quad (\text{B.10})$$

oder umgestellt

$$\begin{aligned} \mathcal{RP} = & \sum_{ij} \underbrace{\bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \left( (e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} - e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}}) U_{ji}^\xi + \delta_{ji} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} \right)}_{\mathcal{A}} \\ & + \sum_{ba} \underbrace{\underline{R}_{ba}^{(\alpha)} \left( (e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} - e^{-\varepsilon_b t^{(\alpha)}}) U_{ba}^\xi + \delta_{ba} t^{(\alpha)} \varepsilon_a^\xi e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} \right)}_{\mathcal{B}} \\ & - \sum_{ij} \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}} S_{ji}^{(\xi)} - \sum_{ba} \underline{R}_{ba}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_b t^{(\alpha)}} S_{ba}^{(\xi)} - 2 \sum_{ia} \underline{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} S_{ai}^{(\xi)} \\ & + 2 \sum_{ia} (\bar{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} - \underline{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}}) U_{ai}^\xi. \end{aligned} \quad (\text{B.11})$$

Die CPHF-Gleichungen

$$\varepsilon_p^\xi \delta_{pq} = F_{pq}^{(\xi)} - S_{pq}^{(\xi)} \varepsilon_q + (\varepsilon_p - \varepsilon_q) U_{pq}^\xi + \sum_{ck} A_{pqck} U_{ck}^\xi - \frac{1}{2} \sum_{kl} A_{pqkl} S_{lk}^{(\xi)} \quad (\text{B.12})$$

werden in der Form

$$U_{pq}^\xi = \frac{1}{(\varepsilon_q - \varepsilon_p)} \left( F_{pq}^{(\xi)} - S_{pq}^{(\xi)} \varepsilon_q + \sum_{ck} A_{pqck} U_{ck}^\xi - \frac{1}{2} \sum_{kl} A_{pqkl} S_{lk}^{(\xi)} - \varepsilon_p^\xi \delta_{pq} \right) \quad (\text{B.13})$$

für  $U_{ji}^\xi$  und  $U_{ba}^\xi$  eingesetzt. Für den Ausdruck  $\mathcal{A}$  ergibt sich dann

$$\begin{aligned} \mathcal{A} = & \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \frac{(e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} - e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}})}{(\varepsilon_i - \varepsilon_j)} \left( F_{ji}^{(\xi)} - S_{ji}^{(\xi)} \varepsilon_i + \sum_{ck} A_{jick} U_{ck}^\xi - \frac{1}{2} \sum_{kl} A_{jilk} S_{lk}^{(\xi)} - \varepsilon_j^\xi \delta_{ji} \right) \\ & + \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \delta_{ji} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}}. \end{aligned} \quad (\text{B.14})$$

Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wird

$$\frac{(e^{\varepsilon_p t^{(\alpha)}} - e^{\varepsilon_q t^{(\alpha)}})}{(\varepsilon_p - \varepsilon_q)} = \Gamma_{pq} \quad (\text{B.15})$$

gesetzt. Für  $\mathcal{A}$  resultiert dann

$$\begin{aligned} \mathcal{A} = & \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} F_{ji}^{(\xi)} - \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} S_{ji}^{(\xi)} \varepsilon_i + \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} \sum_{ck} A_{jick} U_{ck}^\xi - \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} \frac{1}{2} \sum_{kl} A_{jilk} S_{lk}^{(\xi)} \\ & - \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \delta_{ji} \Gamma_{ij} \varepsilon_j^\xi + \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \delta_{ji} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}}. \end{aligned} \quad (\text{B.16})$$

Nun wird der Grenzwert von  $\bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} \varepsilon_j^\xi \delta_{ji}$  für  $\varepsilon_j = \varepsilon_i$  unter Verwendung der Bernoulli-L'Hospitalschen Regel

$$\lim_{x \rightarrow a} \frac{f(x)}{g(x)} = \lim_{x \rightarrow a} \frac{f'(x)}{g'(x)} \quad (\text{B.17})$$

bestimmt. Für  $x = \varepsilon_i$  und  $a = \varepsilon_j$  folgt

$$\lim_{\varepsilon_i \rightarrow \varepsilon_j} \frac{(e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} - e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}})}{(\varepsilon_i - \varepsilon_j)} = \lim_{\varepsilon_i \rightarrow \varepsilon_j} \frac{t^{(\alpha)} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}}}{1} = t^{(\alpha)} e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}}. \quad (\text{B.18})$$

Damit ergibt sich

$$\bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \delta_{ji} \Gamma_{ij} \varepsilon_j^\xi = \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \delta_{ji} t^{(\alpha)} e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}} \varepsilon_j^\xi. \quad (\text{B.19})$$

Somit heben sich die letzten beiden beiden Terme in Gl. B.16 auf

$$- \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \delta_{ji} t^{(\alpha)} e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}} \varepsilon_j^\xi + \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \delta_{ji} t^{(\alpha)} \varepsilon_i^\xi e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} = 0. \quad (\text{B.20})$$

Für den Ausdruck  $\mathcal{B}$  wird gleichermaßen verfahren. Insgesamt ergibt sich dann

$$\begin{aligned}
\left(e_{MP2}^{(\alpha)}\right)^\xi &= 2 \left[ \mathcal{I}^{(\alpha)} + \sum_{ij} \left( \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} F_{ji}^{(\xi)} - \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} S_{ji}^{(\xi)} \varepsilon_i \right. \right. \\
&\quad \left. \left. + \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} \sum_{ck} A_{jick} U_{ck}^\xi - \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} \frac{1}{2} \sum_{kl} A_{jilk} S_{lk}^{(\xi)} \right) \right. \\
&\quad \left. + \sum_{ba} \left( R_{ba}^{(\alpha)} \Gamma_{ab} F_{ba}^{(\xi)} - R_{ba}^{(\alpha)} \Gamma_{ab} S_{ba}^{(\xi)} \varepsilon_a \right. \right. \\
&\quad \left. \left. + R_{ba}^{(\alpha)} \Gamma_{ab} \sum_{ck} A_{back} U_{ck}^\xi - R_{ba}^{(\alpha)} \Gamma_{ab} \frac{1}{2} \sum_{kl} A_{balk} S_{lk}^{(\xi)} \right) \right. \quad (\text{B.21}) \\
&\quad - \sum_{ij} \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}} S_{ji}^{(\xi)} - \sum_{ba} R_{ba}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_b t^{(\alpha)}} S_{ba}^{(\xi)} \\
&\quad - 2 \sum_{ia} R_{ai}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} S_{ai}^{(\xi)} \\
&\quad \left. + 2 \sum_{ia} \left( \bar{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} - R_{ai}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} \right) U_{ai}^\xi \right].
\end{aligned}$$

Austauschen von Indices und Umstellen führt zur finalen Form nach Häser

$$\begin{aligned}
\left(e_{MP2}^{(\alpha)}\right)^\xi &= 2 \left[ \mathcal{I}^{(\alpha)} + \sum_{ij} \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} F_{ji}^{(\xi)} + \sum_{ba} R_{ba}^{(\alpha)} \Gamma_{ab} F_{ba}^{(\xi)} \right. \\
&\quad - \sum_{ij} \left( \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} \Gamma_{ij} \varepsilon_i + \bar{R}_{ji}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_j t^{(\alpha)}} + \sum_{kl} \bar{R}_{lk}^{(\alpha)} \Gamma_{lk} \frac{1}{2} A_{lkji} \right. \\
&\quad \left. \left. + \sum_{ba} R_{ba}^{(\alpha)} \Gamma_{ab} \frac{1}{2} A_{baji} \right) S_{ji}^{(\xi)} \right. \\
&\quad - \sum_{ba} \left( R_{ba}^{(\alpha)} \Gamma_{ab} \varepsilon_a + R_{ba}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_b t^{(\alpha)}} \right) S_{ba}^{(\xi)} - 2 \sum_{ia} R_{ai}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} S_{ai}^{(\xi)} \\
&\quad \left. + \sum_{ia} \left( \sum_{lk} \bar{R}_{lk}^{(\alpha)} \Gamma_{lk} A_{lkai} + \sum_{dc} R_{dc}^{(\alpha)} \Gamma_{cd} A_{dcai} \right. \right. \\
&\quad \left. \left. + 2 \bar{R}_{ai}^{(\alpha)} e^{\varepsilon_i t^{(\alpha)}} - 2 R_{ai}^{(\alpha)} e^{-\varepsilon_a t^{(\alpha)}} \right) U_{ai}^\xi \right]. \quad (\text{B.22})
\end{aligned}$$



## Anhang C

### Herleitung der Rekursionsformeln

Zur Herleitung der Rekursionsformel  $\mathbf{Y}_1$  und  $\mathbf{Y}_2$  für die Ableitungen der Matrix-exponential seien hier die ersten Glieder der Reihenentwicklung explizit aufgeführt. Für den Ausdruck

$$\text{Tr} \left[ \mathbf{P}_{\text{occ}} \bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)} (e^{t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}})^{\xi} \right] \quad (\text{C.1})$$

lauten die ersten Glieder der Reihe gemäß

$$(e^{\mathbf{A}})^{\xi} = \sum_{k=0}^{\infty} (\mathbf{A}^{(k)})^{\xi} \quad (\text{C.2})$$

mit

$$(\mathbf{A}^{(k)})^{\xi} = \frac{1}{k} \left[ (\mathbf{A}^{(k-1)})^{\xi} \mathbf{A} + \mathbf{A}^{(k-1)} \mathbf{A}^{\xi} \right] \quad (\text{C.3})$$

und  $\mathbf{A} = t^{(\alpha)} \mathbf{P}_{\text{occ}} \mathbf{F}$ , wobei die Indices der Matrizen  $\mathbf{P}_{\text{occ}}$  und  $\bar{\mathbf{R}}^{(\alpha)}$  im Folgenden fallengelassen werden, wie folgt:

$k = 0$ :

$$\mathbf{0}$$

$k = 1$ :

mit  $((\mathbf{P}\mathbf{F})^{(0)})^{\xi} = \mathbf{0}$  und  $(\mathbf{P}\mathbf{F})^{(0)} = \mathbf{1}$

$$\text{Tr} \left[ \mathbf{P}\mathbf{R} \left\{ t^{(\alpha)} \mathbf{P}^{\xi} \mathbf{F} + t^{(\alpha)} \mathbf{P}\mathbf{F}^{\xi} \right\} \right]$$

$$= \text{Tr} \left[ t^{(\alpha)} (\mathbf{F}\mathbf{P}\mathbf{R}) \mathbf{P}^{\xi} + t^{(\alpha)} (\mathbf{P}\mathbf{R}\mathbf{P}) \mathbf{F}^{\xi} \right]$$

$k = 2$ :

$$\text{Tr} \left[ \mathbf{P}\mathbf{R} \frac{1}{2!} \left\{ [t^{(\alpha)} \mathbf{P}^{\xi} \mathbf{F} + t^{(\alpha)} \mathbf{P}\mathbf{F}^{\xi}] t^{(\alpha)} \mathbf{P}\mathbf{F} + t^{(\alpha)} (\mathbf{P}\mathbf{F})^1 [t^{(\alpha)} \mathbf{P}^{\xi} \mathbf{F} + t^{(\alpha)} \mathbf{P}\mathbf{F}^{\xi}] \right\} \right]$$

$$= \text{Tr} \left[ \frac{t^{(\alpha)2}}{2!} [\mathbf{F}\mathbf{P}(\mathbf{F}\mathbf{P}\mathbf{R}) + (\mathbf{F}\mathbf{P}\mathbf{R})\mathbf{P}\mathbf{F}] \mathbf{P}^{\xi} + [\mathbf{P}\mathbf{F}(\mathbf{P}\mathbf{R}\mathbf{P}) + (\mathbf{P}\mathbf{R}\mathbf{P})\mathbf{P}\mathbf{F}] \mathbf{F}^{\xi} \right]$$

$k = 3$ :

$$\begin{aligned}
 & \text{Tr} \left[ \mathbf{PR} \frac{1}{3} \left\{ \frac{t^{(\alpha)^2}}{2!} [\mathbf{P}^\xi \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} + \mathbf{P} \mathbf{F}^\xi \mathbf{P} \mathbf{F} + \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F}^\xi \mathbf{F} + \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{F}^\xi] t^{(\alpha)} \mathbf{P} \mathbf{F} \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{t^{(\alpha)^2}}{2!} (\mathbf{P} \mathbf{F})^2 [t^{(\alpha)} \mathbf{P}^\xi \mathbf{F} + t^{(\alpha)} \mathbf{P} \mathbf{F}^\xi] \right\} \right] \\
 &= \text{Tr} \left[ \frac{t^{(\alpha)^3}}{3!} \left\{ \mathbf{F} \mathbf{P} (\mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R}) \mathbf{P}^\xi + \mathbf{P} \mathbf{F} (\mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P}) \mathbf{F}^\xi + \mathbf{F} \mathbf{P} (\mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F}) \mathbf{P}^\xi \right. \right. \\
 & \left. \left. + \mathbf{P} \mathbf{F} (\mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P}) \mathbf{F}^\xi + \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} (\mathbf{P} \mathbf{F})^2 \mathbf{P}^\xi + \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} (\mathbf{F} \mathbf{P})^2 \mathbf{F}^\xi \right\} \right] \\
 &= \text{Tr} \left[ \frac{t^{(\alpha)^3}}{3!} \left\{ (\mathbf{F} \mathbf{P} [(\mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R}) + (\mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F})] + \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} (\mathbf{P} \mathbf{F})^2) \mathbf{P}^\xi + (\mathbf{P} \mathbf{F} [(\mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P}) \right. \right. \\
 & \left. \left. + (\mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P})] + \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} (\mathbf{F} \mathbf{P})^2) \mathbf{F}^\xi \right\} \right]
 \end{aligned}$$

$k = 4$ :

$$\begin{aligned}
 & \text{Tr} \left[ \mathbf{PR} \frac{1}{4} \left\{ \frac{t^{(\alpha)^3}}{3!} [\mathbf{P}^\xi \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} + \mathbf{P} \mathbf{F}^\xi \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} + \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F}^\xi \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} + \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{F}^\xi \mathbf{P} \mathbf{F} \right. \right. \\
 & \left. \left. + \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P}^\xi \mathbf{F} + \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F}^\xi] t^{(\alpha)} \mathbf{P} \mathbf{F} + \frac{t^{(\alpha)^3}}{3!} (\mathbf{P} \mathbf{F})^3 [t^{(\alpha)} \mathbf{P}^\xi \mathbf{F} + t^{(\alpha)} \mathbf{P} \mathbf{F}^\xi] \right\} \right] \\
 &= \text{Tr} \left[ \frac{t^{(\alpha)^4}}{4!} \left\{ \mathbf{F} \mathbf{P} (\mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R}) \mathbf{P}^\xi + \mathbf{P} \mathbf{F} (\mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P}) \mathbf{F}^\xi + \mathbf{F} \mathbf{P} (\mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F}) \mathbf{P}^\xi \right. \right. \\
 & \left. \left. + \mathbf{P} \mathbf{F} (\mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P}) \mathbf{F}^\xi + \mathbf{F} \mathbf{P} (\mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F}) \mathbf{P}^\xi + \mathbf{P} \mathbf{F} (\mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P}) \mathbf{F}^\xi \right. \right. \\
 & \left. \left. + \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} (\mathbf{P} \mathbf{F})^3 \mathbf{P}^\xi + \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} (\mathbf{F} \mathbf{P})^3 \mathbf{F}^\xi \right\} \right] \\
 &= \text{Tr} \left[ \frac{t^{(\alpha)^4}}{4!} \left\{ (\mathbf{F} \mathbf{P} [(\mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R}) + (\mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F})] + (\mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F}) + (\mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P})] \right. \right. \\
 & \left. \left. + \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} (\mathbf{P} \mathbf{F})^3) \mathbf{P}^\xi + (\mathbf{P} \mathbf{F} [(\mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P}) + (\mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} \mathbf{F} \mathbf{P})] + \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} (\mathbf{F} \mathbf{P})^3) \mathbf{F}^\xi \right\} \right]
 \end{aligned}$$

...

$k = m$ :

$$\text{Tr} \left[ \frac{t^{(\alpha)^m}}{m!} \left\{ [(\mathbf{F} \mathbf{P}) \mathbf{Y}_1^{(m-1)} + \mathbf{F} \mathbf{P} \mathbf{R} (\mathbf{P} \mathbf{F})^{(m-1)}] \mathbf{P}^\xi + [(\mathbf{P} \mathbf{F}) \mathbf{Y}_2^{(m-1)} + \mathbf{P} \mathbf{R} \mathbf{P} (\mathbf{F} \mathbf{P})^{(m-1)}] \mathbf{F}^\xi \right\} \right]$$

# Anhang D

## Z-Vektor-Methode

Die Koeffizientenmatrizen  $\mathbf{U}^\xi$ , die gemäß

$$C_{\mu q}^\xi = \sum_p C_{\mu p} U_{pq}^\xi \quad (\text{D.1})$$

die Antwort der MO-Koeffizienten  $C_{\mu q}$  auf eine Störung  $\xi$  definieren, können durch Lösen der CPHF-Gleichungen

$$\underline{\underline{\mathbf{A}}}\mathbf{U}^\xi = \mathbf{B}^\xi \quad (\text{D.2})$$

ermittelt werden. Für  $M$  Kerne ist allerdings die Lösung von  $3M$ -CPHF-Gleichungen erforderlich. Mit Hilfe der Z-Vektor-Methode von Handy und Schäfer [115, 116] kann die Anzahl der zu lösenden Gleichungen von  $3M$  auf eine reduziert werden.

Anhand der Ableitung der MO-MP2-Energie soll das Vorgehen kurz gezeigt werden. Die Ableitung der MP2-Energie kann als

$$E_{MP2}^\xi = \sum_{ai} U_{ai}^\xi L_{ai} + \mathbf{G}^\xi \quad (\text{D.3})$$

formuliert werden.  $L_{ai}$  ist der sogenannte MP2-Lagrangian, der sich aus Integralprodukten zusammensetzt, und  $\mathbf{G}^\xi$  beinhaltet alle Terme, die von abgeleiteten Integralen abhängen. Um die explizite Lösung für die Koeffizientenmatrizen  $\mathbf{U}^\xi$  zu umgehen, wird in Gl. (D.2) der Tensor  $\underline{\underline{\mathbf{A}}}$  auf die rechte Seite gebracht und mit dem transponierten Lagrangian durchmultipliziert:

$$\begin{aligned} \underline{\underline{\mathbf{A}}}\mathbf{U}^\xi &= \mathbf{B}^\xi \\ \mathbf{U}^\xi &= \underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}\mathbf{B}^\xi \\ \mathbf{L}^T\mathbf{U}^\xi &= \mathbf{L}^T\underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1}\mathbf{B}^\xi \\ \mathbf{L}^T\mathbf{U}^\xi &= \mathbf{Z}^T\mathbf{B}^\xi. \end{aligned} \quad (\text{D.4})$$

Für  $\mathbf{Z}^T$  ergeben sich daraus die Bestimmungsgleichungen:

$$\begin{aligned}\mathbf{Z}^T &= \mathbf{L}^T \underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1} \\ \mathbf{Z} &= (\underline{\underline{\mathbf{A}}}^{-1})^T \mathbf{L} \\ \underline{\underline{\mathbf{A}}}^T \mathbf{Z} &= \mathbf{L}.\end{aligned}\tag{D.5}$$

Aufgrund der Symmetrie von  $\underline{\underline{\mathbf{A}}}$  kann auch vereinfacht

$$\underline{\underline{\mathbf{A}}}\mathbf{Z} = \mathbf{L}\tag{D.6}$$

geschrieben werden. Die explizite Berechnung der Koeffizienten  $\mathbf{U}^\xi$  kann somit umgangen werden, da die Summe  $\sum_{ai} U_{ai}^\xi L_{ai}$  in Gl. D.3 durch  $\sum_{ai} B_{ai}^\xi Z_{ai}$  ersetzt werden kann. Zur Bestimmung von  $\mathbf{Z}$  ist nun lediglich die Lösung einer CPHF-artigen Gleichung erforderlich. Im Rahmen der konventionellen Berechnung der MP2-Gradienten wird über  $Z_{ai}$  die Korrektur für den virtuell-besetzten Teil der Dichtematrix ( $\sum_{ai} B_{ai}^\xi Z_{ai} = \sum_{ai} B_{ai}^\xi P_{ai}^{(2)}$ ) definiert.

# Anhang E

## Technische Details

### Programmpakete

Die Ab-initio-Berechnungen wurden mit den Programmpaketen Q-CHEM [141], TURBOMOLE [213] und ACESII [214] durchgeführt. Für Kraffeldrechnungen wurden die Programmpakete Spartan [142] und Macromodel [206] verwendet. Molekülstrukturen wurden mit Hilfe der Programmpakete Maestro [179] und Spartan [142] erzeugt.

### Methoden

**Tabelle E.1:** Verwendete Methoden

Methode	Referenz
HF	[27, 28]
MP2	[46]
RI-MP2	[215, 216, 217]
CCSD	[218, 219]
CCSD[T]	[218, 219]
B3LYP	[220, 221, 222]

## Basissätze und Kraftfelder

**Tabelle E.2:** Verwendete Basissätze.

Basissatz	Referenz
STO-3G	[223]
6-31G*	[224, 225]
6-31G**	[224, 225]
6-311++G**	[224, 225, 226]
SVP	[227]
TZP	[227]
TZVP	[227]
QZPP	[227, 228]
cc-pVDZ	[229]
cc-pVTZ	[229]
cc-pVQZ	[229]
cc-pV5Z	[229]
cc-pV6Z	[230, 231, 232, 233]
aug-cc-pVDZ	[229]
aug-cc-pVTZ	[229]

Darüber hinaus wurde das Kraftfeld MMFF verwendet [234, 235, 236, 237, 238, 239, 240].

### Sonstiges

Im Allgemeinen wurde bei Berechnungen auf DFT-Niveau mittels Q-CHEM [141] das Integrationsgrid SG-1 verwendet. Bei den Untersuchungen in Kapitel 4 wurde ein strengeres Integrationsgrid (110/590) gewählt. Für die Berechnung von NMR-Verschiebungen wurde stets die GIAO-Methode [241, 242, 243] verwendet. Rechnungen mit dem COSMO-Modell wurden mit den Standardeinstellungen von TURBOMOLE [213] durchgeführt, wobei zur Bildung von Energiedifferenzen OC-korrigierte Energien verwendet wurden und in Verbindung mit Berechnung auf RI-MP2/-Niveau die PTE-Näherung angewendet wurde [201]. BSSE-Korrekturen wurden mit Hilfe der *Counterpoise*-Methode berechnet [112]. Torsionswinkel wurden mit Hilfe des Programms „tors“ aus dem TURBOMOLE-PAKET [213] bestimmt.

# Anhang F

## Abkürzungen, Symbole, Notation

ACE	<i>angiotensin-converting enzyme</i>
alk	lineares Alkan, $C_nH_{2n+2}$
amy	Amylose-Fragment, $\alpha(1\rightarrow4)Glc_p_n$
AO	Atomorbital
a. u.	<i>atomic unit</i>
Azp	Azidoprolin
B3LYP	Becke (3. Funktional) Lee-Yang-Parr
BCSR	<i>block compressed sparse row</i>
BSSE	<i>basis set superposition error</i>
CCSD	<i>coupled-cluster singles doubles</i>
CCSD[T]	<i>coupled-cluster singles doubles [perturbative triples]</i>
CFMM	<i>continous fast multipole method</i>
COSMO	<i>continuum solvation model</i>
CPHF	<i>coupled-perturbed Hartree-Fock</i>
CSR	<i>compressed sparse row</i>
D-CPSCF	<i>density matrix-based coupled-perturbed self-consistent field</i>
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
dna	DNA-Fragment, $\beta-(A-T)_n$ -Doppelstrang
Flp	Fluorprolin
G2	Testsatz mit 55 theoretisch und experimentell charakterisierten Molekülen [121, 122]
GIAO	<i>gauge-including atomic orbital</i>
HF	Hartree-Fock
Hyp	Hydroxyprolin
LAPACK	<i>linear algebra package</i>
LinK	<i>linear-scaling exchange</i>

MMFF	<i>merck molecular force field</i>
MBIE	<i>multipole-based integral estimate</i>
MKL	<i>math kernel library</i>
MO	Molekülorbital
MP	Møller-Plesset Störungstheorie
MP2	Møller-Plesset Störungstheorie 2. Ordnung
<i>N</i> -PDM VQMC	<i>N-particle density matrix-based variational quantum Monte Carlo</i>
Nf	Nonaflyl, SO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>
NfBt	1-[(Nonafluorobutyl)sulfonyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
$\mathcal{O}()$	Ordnung des asymptotischen Skalenverhalten
Pro	Prolin
PPI	Polyprolin I
PPII	Polyprolin II
pm	Picometer
ppm	<i>parts per million</i>
RI	<i>resolution of the idendity</i>
RMSD	<i>root mean square deviation</i>
SCF	<i>self-consistent field</i>
Tf	Triflyl, SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
TMS	Tetramethylsilan
XPS	<i>X-ray photoelectron spectroscopy</i>
$\mu, \nu, \lambda, \sigma$ bzw. $\mu', \nu', \lambda', \sigma'$	Atomorbitale
$\underline{\mu}$	mit besetzter Pseudodichte transformierter Index
$\bar{\mu}$	mit virtueller Pseudodichte transformierter Index
$\vartheta_{sp}$	Grenzwert zur Vernachlässigung nicht signifikanter Elemente bei Sparse-Algebra-Routinen
<i>a, b, c, d</i>	virtuelle Molekülorbitale
A	Adenosin
Å	Ångstrom
<b>A</b>	beliebige Matrix
<u><b>A</b></u>	Hessematrix
<b>B</b> <sup>ξ</sup>	rechte Seite der D-CPSCF-Gleichungen
<i>C</i>	MO-Koeffizientenmatrix
$\varepsilon_p$	Molekülorbital

$\epsilon$	Dielektrizitätskonstante
<b>F</b>	Fockmatrix
$i, j, k, l$	besetzte Molekülorbitale
$\langle pq rs \rangle$	Zweielektronenintegrale in Dirac-Schreibweise: $\langle pq rs \rangle = \int d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \chi_p^*(\mathbf{x}_1) \chi_q^*(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} \chi_r(\mathbf{x}_1) \chi_s(\mathbf{x}_2)$
$(pq rs)$	Zweielektronenintegrale in Mulliken-Schreibweise: $(pq rs) = \int d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \chi_p^*(\mathbf{x}_1) \chi_q(\mathbf{x}_1) r_{12}^{-1} \chi_r^*(\mathbf{x}_2) \chi_s(\mathbf{x}_2)$
$\mathcal{I}^{(\alpha)}$	Integralprodukt aus volltransformierten und abgeleiteten Integralen
<b>I</b>	Einheitsmatrix
<b><u>II</u></b>	Zweielektronenintegrale
<b>K</b>	Kelvin
<b>L</b>	Cholesky-Faktor
$\mathcal{L}$	Laplace-Transformation
$\mathcal{L}$	Lagrangian
$M$	Anzahl an Atomen
$N$	Anzahl an Basisfunktionen
$p, q, r, s$	Molekülorbitale allgemein
$\mathcal{P}^{(\alpha)}$	AO-MP2-Lagrangian
$\tilde{\mathbf{P}}$	reinheitstransformierte Dichtematrix
$\mathbf{P}_{\text{occ}}$	besetzte Einteilchendichtematrix
$\mathbf{P}_{\text{virt}}$	virtuelle Einteilchendichtematrix
$\bar{\mathbf{P}}$	besetzte Pseudodichte
$\mathbf{P}$	virtuelle Pseudodichte
$\bar{\mathbf{R}}$ bzw. $\underline{\mathbf{R}}$	Integralprodukte aus dreifach transformierten und untransformierten Integralen
<b>S</b>	Überlappungsmatrix
<b>T</b>	Thymin
$t^{(\alpha)}$	Laplace-Punkt
$\mathbf{U}^\xi$	Koeffizientenmatrix zur Berechnung gestörter MOs
$w^{(\alpha)}$	Wichtungskoeffizient
$W$	energiegewichtete Dichtematrix
$\bar{\mathbf{Y}}_1, \underline{\mathbf{Y}}_1, \bar{\mathbf{Y}}_2, \underline{\mathbf{Y}}_2$	Rekursionsentwicklungen
<b>Z</b>	Z-Vektor



# Literaturverzeichnis

- [1] P. Pulay, *Ab initio calculation of force constants and equilibrium geometries in polyatomic molecules*, *Mol. Phys.* **17**, 197 (1969).
- [2] J. A. Pople, R. Krishnan, H. B. Schlegel und J. S. Binkley, *Derivative Studies in Hartree-Fock and Møller-Plesset Theories*, *Int. J. Quant. Chem. Symp.* **13**, 225 (1979).
- [3] B. R. Brooks, W. D. Laidig, P. Saxe, J. D. Goddard, Y. Yamaguchi und H. F. Schaefer III, *Analytic gradients from correlated wave functions via the two-particle density matrix and the unitary group approach*, *J. Chem. Phys.* **72**, 4652 (1980).
- [4] R. Krishnan, H. B. Schlegel und J. A. Pople, *Derivative studies in configuration-interaction theory*, *J. Chem. Phys.* **72**, 4654 (1980).
- [5] N. C. Handy, R. D. Amos, J. F. Gaw, J. E. Rice und E. D. Simandiras, *The elimination of singularities in derivative calculations*, *Chem. Phys. Lett.* **120**, 151 (1985).
- [6] G. Fitzgerald, R. Harrison, W. D. Laidig und R. J. Bartlett, *Third-order MBPT gradients*, *J. Chem. Phys.* **82**, 4379 (1985).
- [7] P. Pulay und S. Saebø, *Orbital-invariant formulation and second-order gradient evaluation in Møller-Plesset perturbation theory*, *Theor. Chim. Acta* **69**, 357 (1986).
- [8] R. J. Harrison, G. B. Fitzgerald, W. D. Laidig und R. J. Bartlett, *Analytic MBPT(2) second derivatives*, *Chem. Phys. Lett.* **124**, 291 (1986).
- [9] E. D. Simandiras, R. D. Amos und N. C. Handy, *The analytic evaluation of second-order møller-plesset (MP2) dipole moment derivatives*, *Chem. Phys.* **114**, 9 (1987).

- [10] J. Gauss und D. Cremer, *Analytical differentiation of the energy contribution due to triple excitations in fourth-order Møller-Plesset perturbation theory*, *Chem. Phys. Lett.* **153**, 303 (1988).
- [11] J. Gauss und D. Cremer, *Analytical evaluation of energy gradients in quadratic configuration interaction theory*, *Chem. Phys. Lett.* **150**, 280 (1988).
- [12] J. Gauss und D. Cremer, *Analytical differentiation of the energy contribution due to triple excitations in quadratic configuration interaction theory*, *Chem. Phys. Lett.* **163**, 549 (1989).
- [13] A. C. Scheiner, G. E. Scuseria, J. E. Rice, T. J. Lee und H. F. Schaefer III, *Analytic evaluation of energy gradients for the single and double excitation coupled cluster (CCSD) wave function: Theory and application*, *J. Chem. Phys.* **87**, 5361 (1987).
- [14] G. E. Scuseria, *Analytic evaluation of energy gradients for the singles and doubles coupled cluster method including perturbative triple excitations: Theory and applications to FOOF and Cr<sub>2</sub>*, *J. Chem. Phys.* **94**, 442 (1991).
- [15] T. J. Lee und A. P. Rendell, *Analytic gradients for coupled-cluster energies that include noniterative connected triple excitations: Application to cis- and trans-HONO*, *J. Chem. Phys.* **94**, 6229 (1991).
- [16] F. Haase und R. Ahlrichs, *Semidirect MP2 gradient evaluation on workstation computers: The MPGRAD program*, *J. Comput. Chem.* **14**, 907 (1993).
- [17] G. D. Fletcher, A. P. Rendell und P. Sherwood, *A parallel second-order Møller-Plesset gradient*, *Mol. Phys.* **91**, 431 (1997).
- [18] T. Helgaker, *Gradient Theory*, Band 2: E - L der Encyclopedia of computational chemistry, Wiley, Chichester, 1998.
- [19] M. Head-Gordon, *An improved semidirect MP2 gradient method*, *Mol. Phys.* **96**, 673 (1999).
- [20] J. Gauss, *Molecular Properties*, in *Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry*, Hrsg.: J. Grotendorst, Band 3 der NIC Series, S. 541–592, Jülich, 2000, John von Neumann Institute for Computing.
- [21] J. Gauss und J. F. Stanton, *Analytic first and second derivatives for the CCSDT-*n* (*n*=1-3) models: a first step towards the efficient calculation of CCSDT properties*, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2**, 2047 (2000).

- [22] C. M. Aikens, S. P. Webb, R. L. Bell, G. D. Fletcher, M. W. Schmidt und M. S. Gordon, *A derivation of the frozen-orbital unrestricted open-shell and restricted closed-shell second-order perturbation theory analytic gradient expressions*, *Theor. Chem. Acc.* **110**, 233 (2003).
- [23] C. Ochsenfeld, J. Kussmann und F. Koziol, *Ab Initio NMR Spectra for Molecular Systems with a Thousand and More Atoms: A Linear-Scaling Method*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 4485 (2004).
- [24] J. Kussmann und C. Ochsenfeld, *Linear-scaling method for calculating nuclear magnetic resonance chemical shifts using gauge-including atomic orbitals within Hartree-Fock and density-functional theory*, *J. Chem. Phys.* **127**, 054103 (2007).
- [25] J. Kussmann und C. Ochsenfeld, *A density matrix-based method for the linear-scaling calculation of dynamic second- and third-order properties at the Hartree-Fock and Kohn-Sham density functional theory levels*, *J. Chem. Phys.* **127**, 204103 (2007).
- [26] R. C. Lochan, Y. Shao und M. Head-Gordon, *Quartic-Scaling Analytical Energy Gradient of Scaled Opposite-Spin Second-Order Møller-Plesset Perturbation Theory*, *J. Chem. Theory Comput.* **3**, 988 (2007).
- [27] D. R. Hartree, *The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods*, *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **24**, 89 (1928).
- [28] V. Fock, *Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems*, *Z. Phys. A* **61**, 126 (1930).
- [29] P. Hohenberg und W. Kohn, *Inhomogeneous Electron Gas*, *Phys. Rev.* **136**, B864 (1964).
- [30] W. Kohn und L. J. Sham, *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*, *Phys. Rev.* **140**, A1133 (1965).
- [31] R. G. Parr und W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Band 16 der International Series of Monographs on Chemistry, Oxford Science Publications, 1989, ISBN: 0195092767.
- [32] W. Yang, *Direct calculation of electron density in density-functional theory*, *Phys. Rev. Lett.* **66**, 1438 (1991).

- [33] C. A. White, B. G. Johnson, P. M. W. Gill und M. Head-Gordon, *The continuous fast multipole method*, *Chem. Phys. Lett.* **230**, 8 (1994).
- [34] M. C. Strain, G. E. Scuseria und M. J. Frisch, *Achieving Linear Scaling for the Electronic Quantum Coulomb Problem*, *Science* **271**, 51 (1996).
- [35] M. Challacombe, E. Schwegler und J. Almlöf, *Fast assembly of the Coulomb matrix: A quantum chemical tree code*, *J. Chem. Phys.* **104**, 4685 (1996).
- [36] J. C. Burant, G. E. Scuseria und M. J. Frisch, *A linear scaling method for Hartree-Fock exchange calculations of large molecules*, *J. Chem. Phys.* **105**, 8969 (1996).
- [37] J. M. Millam und G. E. Scuseria, *Linear scaling conjugate gradient density matrix search as an alternative to diagonalization for first principles electronic structure calculations*, *J. Chem. Phys.* **106**, 5569 (1996).
- [38] E. Schwegler, M. Challacombe und M. Head-Gordon, *Linear scaling computation of the Fock matrix. II. Rigorous bounds on exchange integrals and incremental Fock build*, *J. Chem. Phys.* **106**, 9708 (1997).
- [39] C. Ochsenfeld und M. Head-Gordon, *A reformulation of the coupled perturbed self-consistentfield equations entirely within a local atomic orbital density matrix-based scheme*, *Chem. Phys. Lett.* **270**, 399 (1997).
- [40] C. Ochsenfeld, C. A. White und M. Head-Gordon, *Linear and sublinear scaling formation of Hartree-Fock-type exchange matrices*, *J. Chem. Phys.* **109**, 1663 (1998).
- [41] C. Ochsenfeld, *Linear scaling exchange gradients for Hartree-Fock and hybrid density functional theory*, *Chem. Phys. Lett.* **327**, 216 (2000).
- [42] Y. Shao, C. A. White und M. Head-Gordon, *Efficient evaluation of the Coulomb force in density-functional theory calculations*, *J. Chem. Phys.* **114**, 6572 (2001).
- [43] H. Larsen, J. Olsen, P. Jørgensen und T. Helgaker, *Direct optimization of the atomic-orbital density matrix using the conjugate-gradient method with a multilevel preconditioner*, *J. Chem. Phys.* **115**, 9685 (2001).
- [44] S. Goedecker und G. E. Scuseria, *Linear scaling electronic structure methods in chemistry and physics*, *Comput. Sci. Eng.* **5**, 14 (2003).

- 
- [45] C. Ochsenfeld, J. Kussmann und D. S. Lambrecht, *Linear-Scaling Methods in Quantum Chemistry*, in *Reviews in Computational Chemistry*, Hrsg.: K. B. Lipkowitz, T. R. Cundari und D. B. Boyd, Band 23, S. 1–82, VCH Publishers, New York, 2007, ISBN: 9780470082010.
- [46] C. Møller und M. S. Plesset, *Note on an Approximation Treatment for Many-electron Systems*, *Phys. Rev.* **46**, 618 (1934).
- [47] A. E. Azhary, G. Rauhut, P. Pulay und H.-J. Werner, *Analytical energy gradients for local second-order Møller-Plesset perturbation theory*, *J. Chem. Phys.* **108**, 5185 (1997).
- [48] S. Saebø, J. Baker, K. Wolinski und P. Pulay, *An efficient atomic orbital based second-order Møller-Plesset gradient program*, *J. Chem. Phys.* **120**, 11423 (2004).
- [49] M. Schütz, H.-J. Werner, R. Lindh und F. R. Manb, *Analytical energy gradients for local second-order Møller-Plesset perturbation theory using density fitting approximations*, *J. Chem. Phys.* **121**, 737 (2004).
- [50] N. J. Russ und T. D. Crawford, *Potential energy surface discontinuities in local correlation methods*, *J. Chem. Phys.* **121**, 691 (2004).
- [51] J. E. Subotnik und M. Head-Gordon, *A localized basis that allows fast and accurate second-order Møller-Plesset calculations*, *J. Chem. Phys.* **122**, 034109 (2005).
- [52] J. Almlöf, *Elimination of energy denominators in Møller-Plesset perturbation theory by a Laplace transform approach*, *Chem. Phys. Lett.* **181**, 319 (1991).
- [53] M. Häser und J. Almlöf, *Laplace transform techniques in Møller-Plesset perturbation theory*, *J. Chem. Phys.* **96**, 489 (1992).
- [54] M. Häser, *Møller-Plesset (MP2) perturbation theory for large molecules*, *Theor. Chim. Acta* **87**, 147 (1993).
- [55] P. Y. Ayala und G. E. Scuseria, *Linear scaling second-order Møller-Plesset theory in the atomic orbital basis for large molecular systems*, *J. Chem. Phys.* **110**, 3660 (1999).
- [56] D. S. Lambrecht und C. Ochsenfeld, *Multipole-Based Integral Estimates for the Rigorous Description of Distance Dependence in Two-Electron Integrals*, *J. Chem. Phys.* **123**, 184101 (2005).

- [57] D. S. Lambrecht, B. Doser und C. Ochsenfeld, *Rigorous Integral Screening for Electron Correlation Methods*, *J. Chem. Phys.* **123**, 184102 (2005).
- [58] B. Doser, D. S. Lambrecht und C. Ochsenfeld, *Tighter Multipole-Based Integral Estimates and Parallel Implementation of Linear-Scaling AO-MP2 Theory*, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **10**, 3335 (2008).
- [59] B. Doser, D. S. Lambrecht, J. Kussmann und C. Ochsenfeld, *Linear-scaling atomic orbital-based second-order Møller–Plesset perturbation theory by rigorous integral screening criteria*, *J. Chem. Phys.* **130**, 064107 (2009).
- [60] B. Doser, *Linear skalierende Møller-Plesset-Störungstheorie zur Berechnung der Elektronenkorrelation in großen Molekülen*, Dissertation, Universität Tübingen, 2009.
- [61] S. Schweizer, B. Doser und C. Ochsenfeld, *An atomic orbital-based reformulation of energy gradients in second-order Møller–Plesset perturbation theory*, *J. Chem. Phys.* **128**, 154101 (2008).
- [62] M. Head-Gordon, P. E. Maslen und C. A. White, *A tensor formulation of many-electron theory in an nonorthogonal single-particle basis*, *J. Chem. Phys.* **108**, 616 (1998).
- [63] G. E. Scuseria, *Linear Scaling Density Functional Calculations with Gaussian Orbitals*, *J. Phys. Chem. A* **103**, 4782 (1999).
- [64] Å. Björck und G. Dahlquist, *Numerische Methoden*, Oldenbourg, München, 1979.
- [65] I. N. Bronstein, K. A. Semendjajew, G. Musiol und H. Mühlig, *Taschenbuch der Mathematik*, Verlag Harri Deutsch, 2001.
- [66] S. Schweizer, J. Kussmann, B. Doser und C. Ochsenfeld, *Linear-scaling Cholesky decomposition*, *J. Comput. Chem.* **29**, 1004 (2008).
- [67] *SparseCholesky*, <http://www.uni-tuebingen.de/qc>, 2008.
- [68] R. Jaquet, *Investigations with the finite element method on the Cyber 205*, *Theor. Chem. Acc.* **71**, 425 (1987).
- [69] K.-J. Bathe, *Finite-Elemente-Methoden*, Springer-Verlag, Berlin, 2002.
- [70] X. À. Micó, T. Ziegler und L. R. Subramanian, *A Versatile Direct Approach to ortho-Substituted Azobenzenes from Benzotriazoles*, *Angew. Chem.* **116**, 1424 (2004).

- [71] A. Haug, S. Schweizer, F. Latteyer, M. B. Casu, H. Peisert, C. Ochsenfeld und T. Chassé, *Thin-film properties of DNA and RNA bases: a combined experimental and theoretical study.*, *Chem. Phys. Chem.* **9**, 740 (2008).
- [72] J. Falbe und M. Regitz, Hrsg., *Römpf Lexikon Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 9. Auflage, 1997.
- [73] H.-D. Belitz, W. Grosch und P. Schieberle, *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*, Springer, Berlin, 6. Auflage, 2008.
- [74] G. Fischer und F. Bordusa, *Zusammenhang zwischen biologischer Aktivität und lokalen Konformationsänderungen in Proteinen*, Tätigkeitsbericht, Max-Planck-Gesellschaft, 2005.
- [75] A. H. Andreotti, *Native State Proline Isomerization: An Intrinsic Molecular Switch*, *Biochemistry* **42**, 9515 (2003).
- [76] P. J. Breheny, A. Laederach, D. B. Fulton und A. H. Andreotti, *Ligand Specificity Modulated by Prolyl Imide Bond Cis/Trans Isomerization in the Itk SH2 Domain: A Quantitative NMR Study*, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 15706 (2003).
- [77] C. Nathaniel, L. A. Wallace, J. Burke und H. W. Dirr, *The role of an evolutionarily conserved cis-proline in the thioredoxin-like domain of human class Alpha glutathione transferase A1-1*, *Biochem. J.* **372**, 241 (2003).
- [78] S. C. R. Lummis, D. L. Beene, L. W. Lee, H. A. Lester, R. W. Broadhurst und D. A. Dougherty, *Cis-trans isomerization at a proline opens the pore of a neurotransmitter-gated ion channel*, *Nature* **438**, 248 (2005).
- [79] G. Wulf, G. Finn, F. Suizu und K. P. Lu, *Phosphorylation-specific prolyl isomerization: is there an underlying theme?*, *Nat. Cell Biol.* **7**, 435 (2005).
- [80] C. J. Nelson, H. Santos-Rosa und T. Kouzarides, *Proline Isomerization of Histone H3 Regulates Lysine Methylation and Gene Expression*, *Cell* **126**, 905 (2006).
- [81] P. Sarkar, C. Reichman, T. Saleh, R. B. Birge und C. G. Kalodimos, *Proline cis-trans Isomerization Controls Autoinhibition of a Signaling Protein*, **25**, 413 (2007).
- [82] K. P. Lu, G. Finn, T. H. Lee und L. K. Nicholson, *Prolyl cis-trans isomerization as a molecular timer*, **3**, 619 (2007).

- [83] T. Lüders, G. A. Birkemo, J. Nissen-Meyer, O. Andersen und I. F. Nes, *Proline Conformation-Dependent Antimicrobial Activity of a Proline-Rich Histone H1 N-Terminal Peptide Fragment Isolated from the Skin Mucus of Atlantic Salmon*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 2399 (2005).
- [84] L. Perera, T. A. Darden und L. G. Pedersen, *Trans-Cis Isomerization of Proline 22 in Bovine Prothrombin Fragment 1: A Surprising Result of Structural Characterization*, *Biochemistry* **37**, 10920 (1998).
- [85] B. Eckert und F.-X. Schmid, *Prolin als molekularer Schalter*, *BIOspektrum* **2**, 151 (2006).
- [86] D. E. Stewart, A. Sarkar und J. E. Wampler, *Occurrence and role of cis peptide bonds in protein structures*, *J. Mol. Biol.* **214**, 253 (1990).
- [87] M. S. Weiss, A. Jabs und R. Hilgenfeld, *Peptide bonds revisited*, **5**, 676 (1998).
- [88] D. Pal und P. Chakrabarti, *Cis peptide bonds in proteins: residues involved, their conformations, interactions and locations*, *J. Mol. Biol.* **294**, 271 (1999).
- [89] D. Voet und J. G. Voet, *Biochemie*, VCH, Weinheim, 1992.
- [90] U. Groeger, K. Drauz und H. Klenk, *Isolierung einer L-stereospezifischen N-Acyl-L-prolin-Acylase und ihre Verwendung als Katalysator in der Organischen Synthese*, *Angew. Chem.* **102**, 428 (1990).
- [91] G. Tuchscherer, D. Grell, Y. Tatsu, P. Durieux, J. Fernandez-Carneado, B. Hengst, C. Kardinal und S. Feller, *Der molekularen Erkennung auf der Spur: die duale Funktion von Pseudoprolinen für das Design von SH3-Liganden*, *Angew. Chem.* **113**, 2930 (2001).
- [92] L. J. Ball, R. Kühne, J. Schneider-Mergener und H. Oschkinat, *Erkennung Prolin-reicher Motive (PRMs) durch Protein-Protein-Wechselwirkungsdomänen*, *Angew. Chem.* **117**, 2912 (2005).
- [93] A. Rath, A. R. Davidson und C. M. Deber, *The Structure of "Unstructured" Regions in Peptides and Proteins: Role of the Polyproline II Helix in Protein Folding and Recognition*, *Biopolymers* **80**, 179 (2005).
- [94] C. Freund, V. Dötsch, K. Nishizawa, E. L. Reinherz und G. Wagner, *The GYF domain is a novel structural fold that is involved in lymphoid signaling through proline-rich sequences*, **6**, 656 (1999).

- [95] M. J. Macias, M. Hyvönen, E. Baraldi, J. Schultz, M. Sudol, M. Saraste und H. Oschkinat, *Structure of the WW domain of a kinase-associated protein complexed with a proline-rich peptide*, *Nature* **382**, 646 (1996).
- [96] N. M. Mahoney, P. A. Janmey und S. C. Almo, *Structure of the profilin-poly-L-proline complex involved in morphogenesis and cytoskeletal regulation*, **4**, 953 (1997).
- [97] M. Reinhard, M. Rüdiger, B. M. Jockusch und U. Walter, *VASP interaction with vinculin: a recurring theme of interactions with proline-rich motifs*, *FEBS Lett.* **399**, 103 (1996).
- [98] C. E. Schutt, J. C. Myslik, M. D. Rozycki, N. C. W. Goonesekere und U. Lindberg, *The structure of crystalline profilin-beta-actin*, *Nature* **365**, 810 (1993).
- [99] H. Yu, J. K. Chen, S. Feng, D. C. Dalgarno, A. W. Brauer und S. L. Schrelber, *Structural basis for the binding of proline-rich peptides to SH3 domains*, *Cell* **76**, 933 (1994).
- [100] W. Traub und U. Shmueli, *Structure of Poly-L-Proline I*, *Nature* **198**, 1165 (1963).
- [101] P. M. Cowan und S. McGavin, *Structure of Poly-L-Proline*, *Nature* **176**, 501 (1955).
- [102] A. J. Hopfinger, *Conformational properties of Macromolecules*, Academic Press, Inc., New York, 1973, polyproline, structural parameters.
- [103] T. E. Creighton, *Proteins Structures and Molecular Properties*, W. H. Freeman and Company, New York, 1993.
- [104] B. K. Kay, M. P. Williamson und M. Sudol, *The importance of being proline: the interaction of proline-rich motifs in signaling proteins with their cognate domains*, *FASEB J.* **14**, 231 (2000).
- [105] G. Siligardi und A. F. Drake, *The Importance of Extended Conformations and, in Particular, the P<sub>II</sub> Conformation for the Molecular Recognition of Peptides*, *Biopolymers* **37**, 281 (1995).
- [106] B. J. Stapley und T. P. Creamer, *A survey of left-handed polyproline II helices*, *Protein Science* **8**, 587 (1999).
- [107] E. Schrödinger, *Quantisierung als Eigenwertproblem (erste Mitteilung)*, *Ann. Phys.* **384**, 361 (1926).

- [108] C. C. J. Roothaan, *New Developments in Molecular Orbital Theory*, *Rev. Mod. Phys.* **23**, 69 (1951).
- [109] A. Szabo und N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, Dover Publications, New York, 1996.
- [110] J. O. Hirschfelder, *Formal Rayleigh-Schrödinger Perturbation Theory for Both Degenerate and Non-Degenerate Energy States*, *Int. J. Quantum Chem.* **111**, 731 (1969).
- [111] K. Raghavachari und J. B. Anderson, *Electron Correlation Effects in Molecules*, *J. Phys. Chem.* **100**, 12960 (1996).
- [112] F. Jensen, *Introduction to computational chemistry*, John Wiley & Sons, 2007.
- [113] A. K. Wilson und J. Almlöf, *Møller-Plesset correlation energies in a localized orbital basis using a Laplace transform technique*, *Theor. Chim. Acta* **95**, 49 (1997).
- [114] J. Gerratt und I. M. Mills, *Force Constants and Dipole-Moment Derivatives of Molecules from Perturbed Hartree-Fock Calculations. I*, *J. Chem. Phys.* **49**, 1719 (1968).
- [115] N. C. Handy und H. F. Schaefer III, *On the evaluation of analytic energy derivatives for correlated wave functions*, *J. Chem. Phys.* **81**, 5031 (1984).
- [116] Y. Yamaguchi, J. D. Goddard, Y. Osamura und H. F. Schaefer III, *A New Dimension to Quantum Chemistry: Analytic Derivative Methods in Ab Initio Molecular Electronic Structure Theory*, Oxford University Press Inc, 1994.
- [117] M. J. Frisch, M. Head-Gordon und J. A. Pople, *A direct MP2 gradient method*, *Chem. Phys. Lett.* **166**, 275 (1990).
- [118] P. R. Surján, *The MP2 energy as a functional of the Hartree-Fock density matrix*, *Chem. Phys. Lett.* **406**, 318 (2005).
- [119] C. Moler und C. van Loan, *Nineteen Dubious Ways to Compute the Exponential of a Matrix*, *SIAM Review* **20**, 801 (1978).
- [120] T. C. Fung, *Computation of the matrix exponential and its derivatives by scaling and squaring*, *Int. J. Numer. Meth. Engng.* **59**, 1273 (2004).
- [121] L. A. Curtiss, K. Raghavachari, G. W. Trucks und J. A. Pople, *Gaussian-2 theory for molecular energies of first- and second-row compounds*, *J. Chem. Phys.* **94**, 7221 (1991).

- 
- [122] L. A. Curtiss, K. Raghavachari, P. Redfern und J. A. Pople, *Assessment of Gaussian-2 and Density Functional Theories for the Computation of Enthalpies of Formation*, *J. Chem. Phys.* **106**, 1063 (1997).
- [123] R. W. Nunes und D. Vanderbilt, *Generalization of the density-matrix method to a nonorthogonal basis*, *Phys. Rev. B* **50**, 17611 (1994).
- [124] X.-P. Li, R. W. Nunes und D. Vanderbilt, *Density-matrix electronic-structure method with linear system-size scaling*, *Phys. Rev. B* **47**, 10891 (1993).
- [125] A. D. Daniels und G. E. Scuseria, *What is the best alternative to diagonalization of the Hamiltonian in large scale semiempirical calculations?*, *J. Chem. Phys.* **110**, 1321 (1999).
- [126] K. R. Bates, A. D. Daniels und G. E. Scuseria, *Comparison of conjugate gradient density matrix search and Chebyshev expansion methods for avoiding diagonalization in large-scale electronic structure calculations*, *J. Chem. Phys.* **109**, 3308 (1998).
- [127] M. Head-Gordon, Y. Shao, C. Saravanan und C. A. White, *Curvy steps for density matrix based energy minimization: tensor formulation and toy applications*, *Mol. Phys.* **101**, 37 (2003).
- [128] T. Helgaker, H. Larsen, J. Olsen und P. Jørgensen, *Direct Optimization of the AO Density Matrix in Hartree-Fock and Kohn-Sham Theories*, *Chem. Phys. Lett.* **327**, 397 (2000).
- [129] H. Larsen, T. Helgaker, J. Olsen und P. Jørgensen, *Geometrical derivatives and magnetic properties in atomic-orbital density-based Hartree-Fock theory*, *J. Chem. Phys.* **115**, 10344 (2001).
- [130] S. Goedecker, *Linear scaling electronic structure methods*, *Rev. Mod. Phys.* **71**, 1085 (1999).
- [131] D. R. Bowler, T. Miyazaki und M. J. Gillan, *Recent progress in linear scaling ab initio electronic structure techniques*, *J. Phys.: Condens. Matter* **14**, 2781 (2002).
- [132] D. R. Bowler, I. J. Bush und M. J. Gillan, *Practical methods for ab initio calculations on thousands of atoms*, *Int. J. Quantum Chem.* **77**, 831 (2000).
- [133] T. Ozaki, *Efficient recursion method for inverting an overlap matrix*, *Phys. Rev. B* **64**, 195110 (2001).

- [134] A. M. N. Niklasson, *Iterative refinement method for the approximate factorization of a matrix inverse*, *Phys. Rev. B* **70**, 193102 (2004).
- [135] W. H. Press, B. P. Flannery, S. A. Teukolsky und W. T. Vetterling, *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing (2nd edition)*, Cambridge University Press, 2002.
- [136] M. Challacombe, *A simplified density matrix minimization for linear scaling self-consistent field theory*, *J. Chem. Phys.* **110**, 2332 (1999).
- [137] S. Schweizer, *Quantenchemische Untersuchungen zum gauche-Effekt an Pro-linderivaten und Implementierung einer linear skalierenden Matrixinversion mittels Cholesky-Faktorisierung*, Diplomarbeit, Universität Tübingen, 2004.
- [138] E. Anderson, Z. Bai, C. Bischof, S. Blackford, J. Demmel, J. Dongarra, J. Du Croz, A. Greenbaum, S. Hammarling, A. McKenney und D. Sorensen, *LAPACK Users' Guide*, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA, 3. Auflage, 1999.
- [139] J. Kussmann, H. Riede und C. Ochsenfeld, *Density matrix-based variational quantum Monte Carlo providing an asymptotically linear scaling behavior for the local energy*, *Phys. Rev. B* **75**, 165107 (2007).
- [140] F. G. Gustavson, *Two Fast Algorithms for Sparse Matrices: Multiplication and Permuted Transposition*, *ACM Trans. Math. Softw.* **4**, 250 (1978).
- [141] *Es wurde ein Entwicklungsversion des Programmpaketes Q-Chem verwendet.*, <http://www.q-chem.com/>.
- [142] *Spartan'02*, Wavefunction, Inc., Irvine, CA.
- [143] A. Bohne, E. Lang und C. W. von der Lieth, *W3-SWEET: Carbohydrate modeling by internet.*, *J. Mol. Model.* **4**, 33 (1998).
- [144] A. Bohne, E. Lang und C. W. von der Lieth, *SWEET – WWW-based rapid 3D construction of oligo- and polysaccharides*, *Bioinformatics* **15**, 767 (1999).
- [145] S. Wolfe, *Gauche effect. Stereochemical consequences of adjacent electron pairs and polar bonds*, *Acc. Chem. Res.* **5**, 102 (1972).
- [146] K. B. Wiberg, *Bent Bonds in Organic Compounds*, *Acc. Chem. Res.* **29**, 229 (1996).

- [147] K. B. Wiberg, M. A. Murcko, K. E. Laidig und P. J. MacDougall, *Origin of the Gauche Effect in substituted ethanes and ethenes*, *J. Phys. Chem.* **94**, 6956 (1990).
- [148] J. R. Durig, J. Liu, T. S. Little und V. F. Kalasinsky, *Conformational analysis, barriers to internal rotation, vibrational assignment, and ab initio calculations of 1,2-difluoroethane*, *J. Phys. Chem.* **96**, 8224 (1992).
- [149] M. Muir und J. Baker, *A systematic density functional study of fluorination in methane, ethane and ethylene*, *Mol. Phys.* **89**, 211 (1996).
- [150] N. C. Craig, A. Chen, K. H. Suh, S. Klee, G. C. Mellau, B. P. Winnewisser und M. Winnewisser, *Contribution to the Study of the Gauche Effect. The Complete Structure of the Anti Rotamer of 1,2-Difluoroethane*, *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 4789 (1997).
- [151] P. R. Rablen, R. W. Hoffmann, D. A. Hrovat und W. T. Borden, *Is hyperconjugation responsible for the gauche effect in 1-fluoropropane and other 2-substituted-1-fluoroethanes?*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1719 (1999).
- [152] J. N. Panasik, E. S. Eberhardt, A. S. Edison, D. R. Powell und R. T. Raines, *Inductive effects on the structure of proline residues*, *Int. J. Pept. Protein Res.* **44**, 262 (1994).
- [153] E. S. Eberhardt, N. Panasik und R. T. Raines, *Inductive Effects on the Energetics of Prolyl Peptide Bond Isomerization: Implications for Collagen Folding and Stability*, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 12261 (1996).
- [154] L. E. Bretscher, C. L. Jenkins, K. M. Taylor, M. L. DeRider und R. T. Raines, *Conformational Stability of Collagen Relies on a Stereoelectronic Effect*, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 777 (2001).
- [155] M. L. DeRider, S. J. Wilkens, M. J. Waddell, L. E. Bretscher, F. Weinhold, R. T. Raines und J. L. Markley, *Collagen Stability: Insights from NMR Spectroscopic and Hybrid Density Functional Computational Investigations of the Effect of Electronegative Substituents on Prolyl Ring Conformations*, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 2497 (2002).
- [156] J. A. Hodges und R. T. Raines, *Stereoelectronic Effects on Collagen Stability: The Dichotomy of 4-Fluoroproline Diastereomers*, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 9262 (2003).

- [157] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper und V. Zimmermann, *Organische Azide - explodierende Vielfalt bei einer einzigartigen Substanzklasse*, *Angew. Chem.* **117**, 5320 (2005).
- [158] H. Wennemers, M. M. Conza, M. C. Nold und P. Krattiger, *Diketopiperazine Receptors: A Novel Class of Highly Selective Receptors for Binding Small Peptides*, *Chem. Eur. J.* **7**, 3342 (2001).
- [159] M. M. Conza und H. Wennemers, *Selective Binding of Two-Armed Diketopiperazine Receptors to Side-Chain-Protected Peptides*, *J. Org. Chem.* **67**, 2696 (2002).
- [160] H. Wennemers, M. C. Nold, M. M. Conza, K. J. Kulicke und M. Neuburger, *Flexible but with a Defined Turn - Influence of the Template on the Binding Properties of Two-Armed Receptors*, *Chem. Eur. J.* **9**, 442 (2003).
- [161] C. R. S. Briggs, M. J. Allen, D. O. D. J. Tozer, A. M. Z. Slawin, A. E. Goeta und J. K. Howard, *The observation of a large gauche preference when 2-fluoroethylamine and 2-fluoroethanol become protonated*, *Org. Biomol. Chem.* **2**, 732 (2004).
- [162] P. P. Fietzek und K. Kühn, *Information contained in the amino acid sequence of the  $\alpha 1(I)$ -chain of collagen and its consequences upon the formation of the triple helix, of fibrils and crosslinks*, **8**, 141 (1975).
- [163] K. H. Gustavson, *The function of hydroxyproline in collagens*, *Nature* **175**, 70 (1955).
- [164] B. J. Rigby und J. D. Spikes, *Hydroxyproline and the Shrinkage Temperature of Collagen*, *Nature* **188**, 1120 (1960).
- [165] R. A. Berg und D. J. Prockop, *The thermal transition of a non-hydroxylated form of collagen. Evidence for a role for hydroxyproline in stabilizing the triple-helix of collagen*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **52**, 115 (1973).
- [166] S. Sakakibara, K. Inouye, K. Shudo, Y. Kishida, Y. Kobayashi und D. J. Prockop, *Synthesis of (Pro-Hyp-Gly) $_n$  of defined molecular weights Evidence for the stabilization of collagen triple helix by hydroxyproline*, *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Protein Structure* **303**, 198 (1973).
- [167] L. Vitagliano, R. Berisio, L. Mazzarella und A. Zagari, *Structural bases of collagen stabilization induced by proline hydroxylation*, *Biopolymers* **58**, 459 (2001).

- [168] Experimentelle Daten wurden freundlicherweise von Prof. H. Wennemers, M. Kümin und Dr. L.-S. Sonntag zur Verfügung gestellt.
- [169] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz und E. Shefter, *Geometrical reaction coordinates. II. Nucleophilic addition to a carbonyl group*, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5065 (1973).
- [170] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn und G. Wipff, *Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres*, *Tetrahedron* **30**, 1563 (1974).
- [171] J. A. Hodges und R. T. Raines, *Energetics of an  $n \rightarrow \pi^*$  Interaction that Impacts Protein Structure*, *Org. Lett.* **8**, 4695 (2006).
- [172] R. T. Raines, *2005 Emil Thomas Kaiser Award*, *Protein Science* **15**, 1219 (2006).
- [173] L.-S. Sonntag, S. Schweizer, C. Ochsenfeld und H. Wennemers, *The "Azido Gauche Effect"-Implications for the Conformation of Azidoproline*, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 14697 (2006).
- [174] B. Bochicchio und A. M. Tamburro, *Polyproline II structure in proteins: Identification by chiroptical spectroscopies, stability, and functions*, *Chirality* **14**, 782 (2002).
- [175] S. Kakinoki, Y. Hirano und M. Oka, *On the Stability of Polyproline-I and II Structures of Proline Oligopeptides*, *Polymer Bulletin* **53**, 109 (2005).
- [176] J.-C. Horng und R. T. Raines, *Stereoelectronic effects on polyproline conformation*, *Protein Science* **15**, 74 (2006).
- [177] V. Sasisekharan, *Structure of poly-L-proline. II.*, *Acta Cryst.* **12**, 897 (1959).
- [178] I.-I. C. on Biochem. Nomenclature, *IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. Abbreviations and symbols for the description of the conformation of polypeptide chains. Tentative rules (1969)*, *Biochemistry* **9**, 3471 (1970).
- [179] L. Schrödinger, *Maestro 5.1*, 2003.
- [180] P. Bour, J. Kubelka und T. A. Keiderling, *Ab initio quantum mechanical models of peptide helices and their vibrational spectra*, *Biopolymers* **65**, 45 (2002).
- [181] H. Zhong und H. A. Carlson, *Conformational Studies of Polyprolines*, *J. Chem. Theory Comput.* **2**, 342 (2006).

- [182] Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank, <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>, 2008.
- [183] A. Klamt und 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*, 799 (1993).
- [184] C. Ochsenfeld, S. P. Brown, I. Schnell, J. Gauss und H. W. Spiess, *Structure Assignment in the Solid State by the Coupling of Quantum Chemical Calculations with NMR Experiments: A Columnar Hexabenzocoronene Derivative*, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 2597 (2001).
- [185] C. Ochsenfeld, F. Koziol, S. P. Brown, T. Schaller, U. P. Seelbach und F.-G. Klärner, *A Study of a Molecular Tweezer Host–Guest System by a Combination of Quantum-Chemical Calculations and Solid-State NMR Experiments*, *Solid State. Nucl. Magn. Reson.* **22**, 128 (2002).
- [186] J. Zienau, J. Kussmann, F. Koziol und C. Ochsenfeld, *Molecular recognition in molecular tweezers systems: quantum-chemical calculation of NMR chemical shifts*, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **9**, 4552 (2007).
- [187] F. Koziol, *Quantenchemische Untersuchung zur molekularen Erkennung in pinzettenförmigen Wirt-Gast-Komplexen*, Dissertation, Universität Tübingen, 2004.
- [188] C. V. Sumowski, *Quantenchemische Berechnung von NMR-Verschiebungen an Peptiden in Ionenkanälen*, Diplomarbeit, Universität Tübingen, 2005.
- [189] E. Beausoleil und W. D. Lubell, *An Examination of the Steric Effects of 5-tert-Butylproline on the Conformation of Polyproline and the Cooperative Nature of Type II to Type I Helical Interconversion*, *Biopolymers* **53**, 249 (2000).
- [190] D. E. Dorman, D. A. Torchia und F. A. Bovey, *Carbon-13 and Proton Nuclear Magnetic Resonance Observations of the Conformation of Poly(L-proline) in Aqueous Salt Solutions*, *Macromolecules* **6**, 80 (1973).
- [191] A. A. Adzhubei und M. J. E. Sternberg, *Left-handed Polyproline II Helices Commonly Occur in Globular Proteins*, *J. Mol. Biol.* **229**, 472 (1993).
- [192] M. P. Williamson, *The structure and function of proline-rich regions in proteins*, *Biochem. J.* **297**, 249 (1994).

- [193] M. A. Kelly, B. W. Chellgren, A. L. Rucker, J. M. Troutman, M. G. Fried, A.-F. Miller und T. P. Creamer, *Host-Guest Study of Left-Handed Polyproline II Helix Formation*, *Biochemistry* **40**, 14376 (2001).
- [194] A. L. Rucker, C. T. Pager, M. N. Campbell, J. E. Qualls und T. P. Creamer, *Host-guest scale of left-handed polyproline II helix formation*, *Proteins* **53**, 68 (2003).
- [195] G. M. Holzwarth und K. Backman, *Electrostatic effects on polyproline I-II transitions*, *Biochemistry* **8**, 883 (1969).
- [196] W. G. J. Hol, P. van Duijnen und H. J. C. Berendsen, *The  $\alpha$ -helix dipole and the properties of proteins*, *Nature* **273**, 443 (1978).
- [197] K. R. Shoemaker, P. S. Kim, E. J. York, J. M. Stewart und R. L. Baldwin, *Test of the helix dipole model for stabilization of  $\alpha$ -helices*, *Nature* **326**, 563 (1987).
- [198] S. A. Hart, A. B. F. Bahadoor, E. E. Matthews, X. J. Qiu und A. Schepartz, *Helix Macrodipole Control of  $\beta$ -Peptide 14-Helix Stability in Water*, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 4022 (2003).
- [199] P. J. Gee und W. F. van Gunsteren, *Terminal-group effects on the folding behavior of selected beta-peptides*, *Proteins* **63**, 136 (2006).
- [200] *Dielectric Constants Chart*, <http://www.asiainstruments.com/technical/-Dielectric%20Constants.htm>, 2008.
- [201] *Turbomole - Program Package for ab initio Electronic Structure Calculations - User's Manual*, 2006, Turbomole Version 5.9.
- [202] J. D. Jackson, *Klassische Elektrodynamik*, Walter de Gruyter, Berlin, 2006.
- [203] T. Fließbach, *Elektrodynamik, Lehrbuch zur Theoretischen Physik II*, Spektrum, Akademischer Verlag, Berlin, 2005.
- [204] A. D. Buckingham, *Molecular quadrupole moments*, *Q. Rev. Chem. Soc.* **13**, 183 (1959).
- [205] *Summary charged species dipole moments*, <http://www.ccl.net/chemistry/-resources/messages/1995/01/13.002-dir/index.html>, 2008.
- [206] F. Mohamadi, M. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Cauffield, G. Chang, T. Hendrickson und W. C. Still, *MacroModel — an integrated*

- software system for modeling organic and bioorganic molecules using molecular mechanics, *J. Comput. Chem.* **11**, 440 (1990).
- [207] M. Kümin, L.-S. Sonntag und H. Wennemers, *Azidoproline Containing Helices: Stabilization of the Polyproline II Structure by a Functionalizable Group*, *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 466 (2007).
- [208] A. R. Katritzky und B. V. Rogovoy, *Benzotriazole: An Ideal Synthetic Auxiliary*, *Chem. Eur. J.* **9**, 4586 (2003).
- [209] A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang und O. V. Denisko, *Properties and Synthetic Utility of N-Substituted Benzotriazoles*, *Chem. Rev.* **98**, 409 (1998).
- [210] E. R. Riegel, *Riegel's handbook of industrial chemistry*, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 9. Auflage, 1992.
- [211] K. Winnacker und L. Küchler, *Chemische Technik: Prozesse und Produkte*, in *Industrieprodukte*, Hrsg.: R. Dittmeyer, W. Keim und G. Kreysa, Band 7, Wiley-VCH, Weinheim, 5. Auflage, 2004.
- [212] R. S. Mulliken, *Electronic Population Analysis on LCAO[Single Bond]MO Molecular Wave Functions. I*, *J. Chem. Phys.* **23**, 1833 (1955).
- [213] R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn und C. Kölmel, *Electronic structure calculations on workstation computers: The program system turbomole*, *Chem. Phys. Lett.* **162**, 165 (1989).
- [214] J. F. Stanton, J. Gauss, J. D. Watts, J. Lauderdale und R. J. Bartlett, *The ACES II program system*, *Int. J. Quantum Chem.* **44**, 879 (1992).
- [215] B. I. Dunlap, J. W. D. Connolly und J. R. Sabin, *On some approximations in applications of X alpha theory*, *J. Chem. Phys.* **71**, 3396 (1979).
- [216] O. Vahtras, J. Almlöf und M. W. Feyereisen, *Integral approximations for LCAO-SCF calculations*, *Chem. Phys. Lett.* **213**, 514 (1993).
- [217] K. Eichkorn, O. Treutler, H. Oehm, M. Häser und R. Ahlrichs, *Auxiliary basis sets to approximate Coulomb potentials*, *Chem. Phys. Lett.* **240**, 283 (1995).
- [218] R. J. Bartlett, *Coupled-cluster approach to molecular structure and spectra: a step toward predictive quantum chemistry*, *J. Phys. Chem.* **93**, 1697 (1989).
- [219] R. J. Bartlett und J. F. Stanton, *Applications of Post-Hartree-Fock Methods: A Tutorial*, in *Reviews in Computational Chemistry*, Hrsg.: K. B. Lipkowitz,

- T. R. Cundari und D. B. Boyd, Band 5, S. 65–169, VCH Publishers, New York, 1994.
- [220] C. Lee, W. Yang und R. G. Parr, *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*, *Phys. Rev. B* **37**, 785 (1988).
- [221] A. D. Becke, *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*, *J. Chem. Phys.* **98**, 5648 (1993).
- [222] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski und M. J. Frisch, *Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields*, *J. Chem. Phys.* **98**, 11623 (1994).
- [223] W. J. Hehre, R. F. Stewart und J. A. Pople, *Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Atomic Orbitals*, *J. Chem. Phys.* **51**, 2657 (1969).
- [224] W. J. Hehre, R. Ditchfield und 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.* **56**, 2257 (1972).
- [225] P. C. Hariharan und J. A. Pople, *The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies*, *Theor. Chim. Acta* **28**, 213 (1973).
- [226] T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel und P. von Ragué Schleyer, *Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li-F*, *J. Comput. Chem.* **4**, 294 (1983).
- [227] A. Schäfer, H. Horn und R. Ahlrichs, *Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr*, *J. Chem. Phys.* **97**, 2571 (1992).
- [228] R. I. Kaiser, C. Ochsenfeld, M. Head-Gordon und Y. T. Lee, *The Formation of HCS and HCSH Molecules and Their Role in the Collision of Comet Shoemaker-Levy 9 with Jupiter*, *Science* **279**, 1181 (1998).
- [229] T. H. Dunning, Jr., *Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen*, *J. Chem. Phys.* **90**, 1007 (1989).
- [230] K. A. Peterson, D. E. Woon und T. H. Dunning, <https://bse.pnl.gov/bse/portal>.

- [231] D. Feller, *The role of databases in support of computational chemistry calculations*, *J. Comput. Chem.* **17**, 1571 (1998).
- [232] K. L. Schuchardt, B. T. Didier, T. Elsethagen, L. Sun, V. Gurumoorthi, J. Chase, J. Li und T. L. Windus, *Basis Set Exchange: A Community Database for Computational Sciences*, *J. Chem. Inf. Model.* **47**, 1045 (2007).
- [233] A. K. Wilson, T. van Mourik und T. H. Dunning, *Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. VI. Sextuple zeta correlation consistent basis sets for boron through neon*, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **388**, 339 (1996).
- [234] T. A. Halgren, *Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94*, *J. Comput. Chem.* **17**, 490 (1996).
- [235] T. A. Halgren, *Merck molecular force field. II. MMFF94 van der Waals and electrostatic parameters for intermolecular interactions*, *J. Comput. Chem.* **17**, 520 (1996).
- [236] T. A. Halgren, *Merck molecular force field. III. Molecular geometries and vibrational frequencies for MMFF94*, *J. Comput. Chem.* **17**, 553 (1996).
- [237] T. A. Halgren, *Merck molecular force field. IV. Conformational energies and geometries for MMFF94*, *J. Comput. Chem.* **17**, 587 (1996).
- [238] T. A. Halgren, *Merck molecular force field. V. Extension of MMFF94 using experimental data, additional computational data, and empirical rules*, *J. Comput. Chem.* **17**, 616 (1996).
- [239] T. A. Halgren, *MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies*, *J. Comput. Chem.* **20**, 720 (1999).
- [240] T. A. Halgren, *MMFF VII. Characterization of MMFF94, MMFF94s, and other widely available force fields for conformational energies and for intermolecular-interaction energies and geometries*, *J. Comput. Chem.* **20**, 730 (1999).
- [241] F. London, *Théorie quantique des courants interatomiques dans les combinaisons aromatiques*, *J. Phys. Radium* **8**, 397 (1937).
- [242] R. Ditchfield, *Self-consistent perturbation theory of diamagnetism I. A gauge-invariant LCAO method for N.M.R. chemical shifts*, *Mol. Phys.* **27**, 789 (1974).

- [243] K. Wolinski, J. F. Hinton und P. Pulay, *Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations*, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 8251 (1990).



## Liste der eigenen Publikationen

- [1] J. Gierschner, H.-G. Mack, H.-J. Egelhaaf, S. Schweizer, B. Doser und D. Oelkrug, *Optical Spectra of Oligothiophenes: Vibronic States, Torsional Motions, and Solvent Shifts*, *Synthetic Metals*, **138**, 311-315 (2003).
- [2] L.-S. Sonntag, S. Schweizer, C. Ochsenfeld und H. Wennemers, *The "Azido gauche Effect" – Implications for the Conformation of Azidoproline*, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 14697-14703 (2006).
- [3] S. Schweizer, J. Kussmann, B. Doser und C. Ochsenfeld, *Linear-Scaling Cholesky Decomposition*, *J. Comput. Chem.*, **29**, 1004-1010 (2008).
- [4] A. Haug, S. Schweizer, F. Latteyer, M. B. Casu, H. Peisert, C. Ochsenfeld und T. Chassé, *Thin-Film Properties of DNA and RNA Bases: A Combined Experimental and Theoretical Study*, *Chem. Phys. Chem.*, **9**, 740-747 (2008).
- [5] S. Schweizer, B. Doser und C. Ochsenfeld, *An Atomic Orbital-Based Reformulation of Energy Gradients in Second-order Møller-Plesset Perturbation Theory*, *J. Chem. Phys.*, **128**, 154101-154109 (2008).
- [6] B. D. Persson, S. Müller, D. M. Reiter, B. B. T. Schmitt, M. Marttila, C. V. Sumowski, S. Schweizer, U. Scheu, C. Ochsenfeld, N. Arnberg und T. Stehle, *An Arginine Switch in the Adenovirus Knob Determines High-Affinity Engagement of the Cellular Receptor CD46*, *J. Virol.*, **83**, 673-686 (2009).
- [7] M. Kümin, S. Schweizer, C. Ochsenfeld und H. Wennemers, *Effects of Terminal Functional Groups on the Stability of the Polyproline II Structure - A Combined Experimental and Theoretical Study*, zur Publikation eingereicht (2009).
- In Vorbereitung:**
- [8] S. Schweizer, C. Ochsenfeld in Zusammenarbeit mit M. Kümin, Y. A. Nagel, F. W. Monnard, H. Wennemers, *Hydrogen Bond Donating Substituents in the  $\gamma$ -Position of Proline Influence the cis:trans Conformer Ratio of Xaa-Pro Amide Bonds*.
- [9] S. Schweizer, C. Ochsenfeld in Zusammenarbeit mit M. Kümin, L.-S. Sonntag, H. Wennemers, *The Impact of Stereoelectronic Effects on the Cis/Trans-Ratio in Azidoproline Derivatives*.
- [10] S. Schweizer, C. Ochsenfeld in Zusammenarbeit mit M. Kümin, H. Wennemers, *Quantum Chemical Study of the Influence of Stereoelectronic Effects on the Conformation and Stability of the Polyproline I and II Structure*.

- [11] C. V. Sumowski, S. Schweizer und C. Ochsenfeld, *Systematic Studies on the Accuracy of Quantum Chemical NMR Shift Calculations for Large Systems*.
- [12] C. V. Sumowski, B. B. T. Schmitt, S. Schweizer und C. Ochsenfeld, *QM and QM/MM Studies on the Stabilization of a Twin Arginine Pair in Adenovirus Ad11*.
- [13] B. B. T. Schmitt, S. Schweizer, C. V. Sumowski, C. Ochsenfeld in Zusammenarbeit mit E. Kirchner, T. Stehle, *The Role of Protonated Aspartic Acid in the Reovirus Sigma1*.

## Liste der akademischen Lehrer

- Prof. Dr. Albert
- Prof. Dr. Christen
- Prof. Dr. Eckstein
- PD. Dr. Egelhaaf
- Prof. Dr. Gauglitz
- Dr. Gierschner
- Prof. Dr. Gönnenwein
- Prof. Dr. Häfelinger
- Prof. Dr. Hanack
- Prof. Dr. Hoffmann
- Prof. Dr. Jäger
- Prof. Dr. Jung
- Prof. Dr. Kleiner
- Prof. Dr. Krug
- Prof. Dr. Kuhn
- Prof. Dr. Lindner
- PD Dr. Mack
- Prof. Dr. Maier
- Prof. Dr. Mayer
- Prof. Dr. Meyer
- Prof. Dr. Nagel
- Prof. Dr. Oberhammer
- Prof. Dr. Ochsenfeld
- Prof. Dr. Oelkrug
- Prof. Dr. Plies
- Prof. Dr. Pommer
- PD Dr. Reinhard
- Prof. Dr. Schwarz
- Prof. Dr. Schurig
- Prof. Dr. Strähle
- Prof. Dr. Wagner
- PD Dr. Weimar
- Prof. Dr. Wharam
- Prof. Dr. Zeller