

# **Entwicklung von Methoden zur Konformationsanalyse Supramolekularer Komplexe in Kraftfeldprogrammen**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
in Frankfurt am Main

von

**Olaf Söntgen**

aus

Frankfurt am Main

Frankfurt am Main

2003

(DF 1)

vom Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften der Johann Wolfgang  
Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. H. Schwalbe

1. Gutachter: Prof. Dr. E. Egert
2. Gutachter: Prof. Dr. M. U. Schmidt

Datum der Disputation: 24. Oktober 2003

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1997 bis Juli 2003 im Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main unter Anleitung von Prof. Dr. Ernst Egert angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ernst Egert für die Überlassung des interessanten Themas, sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit und die hervorragenden Arbeitsbedingungen.

Mein Dank gilt außerdem

- Herrn Dipl.-Chem. Oliver Bretz, Herrn Dipl.-Chem. Alexander Degen und Herrn Dr. Stephan Rühl für die zahlreichen anregenden Diskussionen,
- Herrn Dr. Egon Gemmel für die unzähligen Tipps, Hilfen und Anregungen während der Einarbeitungsphase,
- allen nicht namentlich genannten Mitgliedern der Arbeitsgruppe Egert für das angenehme Betriebsklima und die gute Zusammenarbeit.

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theoretische Grundlagen</b> .....	<b>4</b>
2.1	<i>Quantenchemische und semi-empirische Methoden</i> .....	4
2.2	<i>Kraftfeldmethoden</i> .....	4
2.3	<i>Das MOMO-Kraftfeld</i> .....	5
2.3.1	Sterische Energie.....	5
2.3.2	Bindungslängen, Bindungswinkel, Torsionswinkel .....	6
2.3.3	Nichtkovalente Wechselwirkungen.....	8
2.3.4	SCF-Rechnung .....	13
2.3.5	Optimierungsmethoden .....	13
2.3.6	Konformationsanalyse.....	14
<b>3</b>	<b>Die Wasserstoffbrückenbindung</b> .....	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>Vorhersage von Kristallstrukturen</b> .....	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>Docking</b> .....	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>Basenpaarung</b> .....	<b>28</b>
<b>7</b>	<b>Der SUPRA-Algorithmus</b> .....	<b>34</b>
<b>8</b>	<b>Berechnung des Paarungsmusters natürlicher und modifizierter Nucleobasen</b> .....	<b>40</b>
8.1	<i>Adenin - Uracil</i> .....	40
8.2	<i>Cytosin - Guanin</i> .....	48
8.3	<i>Modifizierte Nucleobasen</i> .....	52
8.4	<i>Berechnung eines RNA-Duplex</i> .....	57
8.5	<i>Zusammenfassung</i> .....	64
<b>9</b>	<b>Berechnung von Supramolekularen Komplexen bekannter Struktur</b> .....	<b>65</b>
9.1	<i>Berechnung eines Dipyridon-Komplexes</i> .....	65
9.2	<i>Berechnung zweier Diketopiperazin-Komplexe</i> .....	69
9.2.1	<i>Berechnung von 4,9-Diaza-dispiro[2.2.2.2]decan-5,10-dion</i> .....	69

9.2.2	Berechnung von 5,11-Diaza-dispiro[3.2.3.2]dodecan-6,12-dion .....	72
9.3	<i>Melamin-Barbitursäure-Komplexe</i> .....	77
9.3.1	Melamin-Cyanursäure .....	78
9.3.2	5,5-Dimethylbarbitursäure und <i>N,N'</i> -Di(tert-butyl)-melamin .....	79
9.4	<i>Zusammenfassung</i> .....	83
<b>10</b>	<b>Vorhersage unbekannter Supramolekularer Komplexe .....</b>	<b>84</b>
10.1	<i>Diketon-Diol-Komplexe</i> .....	84
10.1.1	Konformationsanalyse von 1-Phenyl-butan-1,3-dion .....	86
10.1.2	Konformationsanalyse von 3-Hydroxymethyl-phenol .....	87
10.1.3	Konformationsanalyse von 2-Hydroxymethyl-phenol .....	88
10.1.4	Konformationsanalyse von Hex-3-in-2,5-diol .....	89
10.1.5	Berechnung der supramolekularen Komplexe .....	90
10.1.6	Berechnung des Diketon-Diol-Komplexes 11·12 .....	90
10.1.7	Berechnung des Diketon-Diol-Komplexes 11·13 .....	92
10.1.8	Berechnung des Diketon-Diol-Komplexes 11·14 .....	95
10.2	<i>Komplexverbindungen zwischen selbstkomplementären Acetylhydrazonen</i> .....	97
10.2.1	Berechnung des Acetylhydrazon-Komplexes 15·15 .....	98
10.2.2	Berechnung des Acetylhydrazon-Komplexes 16·16 .....	101
10.2.3	Vergleich mit experimentellen Daten .....	104
<b>11</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>107</b>
<b>Anhang A</b>	<b>- Verwendete Rechner und Software .....</b>	<b>110</b>
<b>Anhang B</b>	<b>- SUPRA-Befehle .....</b>	<b>111</b>
<b>Anhang C</b>	<b>- Literaturverzeichnis .....</b>	<b>112</b>

# 1 Einleitung

Im Jahre 1828 gelang Friedrich Wöhler mit der Synthese des Harnstoffs erstmals die Darstellung einer organischen Verbindung aus anorganischen Edukten<sup>1</sup>. Von diesem Zeitpunkt an hat sich die organische Synthese rasch weiter entwickelt, so dass heute eine große Menge sehr wirkungsvoller und spezifischer Methoden zur Herstellung neuer Verbindungen zur Verfügung steht. Die Möglichkeit zur Synthese einer Vielfalt völlig neuartiger Verbindungen ergibt sich aus der fast unendlichen Anzahl von Kombinationsmöglichkeiten einzelner Molekülbausteine. Grundlage jeder organischen Synthese ist das gezielte und kontrollierte Brechen oder Knüpfen kovalenter Bindungen zwischen den Atomen eines Moleküls.

Als nächster Schritt in Richtung zunehmender Komplexität der Materie kann die Kontrolle und die gezielte Ausnutzung nichtkovalenter Wechselwirkungen zwischen einzelnen Molekülen gesehen werden<sup>2</sup>. Für das Gebiet, welches sich der Erforschung dieser nichtkovalenten intermolekularen Wechselwirkungen widmet, zu denen man unter anderem van-der-Waals-Kräfte, elektrostatische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen zählt, wurde im Jahr 1978 von Jean-Marie Lehn die Bezeichnung *Supramolekulare Chemie* geprägt<sup>3</sup>. Bereits 1906 erkannte Paul Ehrlich, dass Moleküle nur dann eine physiologische Wirkung entfalten können, wenn sie in irgendeiner Weise an ein anderes Molekül binden, und führte somit die Idee des *Rezeptors* ein<sup>4</sup>. Der Gedanke der selektiven Bindung stammt von Emil Fischer<sup>5</sup>. Sein Schlüssel-Schloss-Prinzip veranschaulicht bildhaft die der *Molekularen Erkennung* zugrunde liegende geometrische Komplementarität der beteiligten Moleküle. Bindung setzt das Bestehen einer Wechselwirkung voraus, die Bindungspartner müssen eine gewisse Affinität zueinander aufweisen. Diese Bedingungen wurden erstmals von Alfred Werner unter dem Konzept der *Koordination* formuliert<sup>6</sup>. Diese drei Vorstellungen – Bindung an einen Rezeptor, Molekulare Erkennung und Koordination – bilden die Grundlage der Supramolekularen Chemie.

Intermolekulare Wechselwirkungen sind verantwortlich für hochspezifische Prozesse in biologischen Systemen. Als Beispiele wären hier zu nennen: Bindung eines Substrats an ein Rezeptorprotein; enzymatische Reaktionen; Antigen-Antikörper-Bindung; Ablesen, Transkription und Translation des genetischen Codes; Regulation der Protein-Biosynthese; Signalübertragung durch Neurotransmitter; Eintritt eines Virus in eine Zelle; Transportmechanismen durch Zellmembranen.

Zum Teil werden diese Prozesse in künstlichen Modellsystemen nachgebildet. So kann man anhand des Vorbilds enzymatischer Reaktionen abiotische Verbindungen herstellen, welche das Verhalten eines Enzyms simulieren und als Katalysator in der Organischen Synthese eingesetzt werden können.

Supramolekulare Chemie beschränkt sich aber nicht nur auf biologische Systeme, sondern erstreckt sich auch auf andere Bereiche. In der Chemie der Wirt-Gast-Komplexe dienen unter anderem Kryptanden oder Kronenether als Rezeptoren, die mehr oder weniger selektiv anorganische Ionen (Kationen der Alkalimetalle, Halogenide,  $\text{NH}_4^+$ ) oder kleinere organische Moleküle binden. Molekulare Erkennung bildet die Grundlage chemischer Signalverarbeitung, und so widmet sich die *Semiochemie* (von griechisch  $\sigma\eta\mu\epsilon\iota\omicron\nu$ , Signal) der Weiterleitung elektronischer, ionischer, molekularer oder optischer Signale beziehungsweise ihrer Umwandlung mittels molekularer Schalter.

Nichtkovalente Wechselwirkungen bestimmen Eigenschaften und Verhalten eines Ensembles von Molekülen, wie zum Beispiel die Fähigkeit zur Aggregation oder spontanen Selbstorganisation. Dadurch können sich Ketten, Schichten oder dreidimensionale Netzwerke ausbilden. Das Teilgebiet des *Crystal Engineering* beschäftigt sich mit dem gezielten Herstellen eines Kristalls mit vorgegebener Struktur oder mit bestimmten Eigenschaften. Als einer der Pioniere in diesem Bereich gilt G. M. J. Schmidt, welcher auch 1971 den Begriff Crystal Engineering prägte<sup>7</sup>. Hier kann man, anders als in der synthetischen Chemie, wo das gezielte Verknüpfen bestimmter funktioneller Gruppen zum gewünschten Ergebnis führt, nicht ohne weiteres aus den Eigenschaften des einzelnen Moleküls auf das Ergebnis, also die Struktur des Kristalls, schließen. Die vielfältigen wechselseitigen Einflüsse der einzelnen Faktoren, welche schließlich die Gesamtgeometrie des Kristalls entstehen lassen, sind noch nicht geklärt. Ein viel versprechender Weg ist die Einführung des *Supramolekularen Synthons* als Deskriptor für eine Struktureinheit durch Desiraju<sup>8</sup>. Ein solches Supramolekulares Synthon umfasst sowohl die entscheidenden Strukturelemente und funktionellen Gruppen eines Moleküls als auch deren geometrische Anordnung zueinander.

Wie in anderen Gebieten der Chemie, so gewann in den letzten Jahren auch im Bereich der Supramolekularen Chemie der Computer als Werkzeug immer mehr an Bedeutung, ja hat manche Methoden erst möglich gemacht. Beispiele hierfür sind das *Virtuelle Screening*, bei dem eine große Zahl von Liganden in silico daraufhin untersucht wird, wie sie an einen Rezeptor binden, oder die Vorhersage von Kristallstrukturen, wobei die einzelnen möglichen Strukturen rechnergesteuert generiert und auf Plausibilität überprüft werden.

Während für das Virtuelle Screening und die Kristallstrukturvorhersage eine Reihe von Computerprogrammen existiert, so ist dies für die Konformationsanalyse eines aus zwei oder mehreren organischen Molekülen gebildeten Supramolekularen Komplexes bisher nicht der Fall. Es ist zwar möglich, für einen Komplex bekannter Struktur eine Energieoptimierung durchzuführen, doch das Absuchen des gesamten Konformationsraumes nach energetisch günstigen Konformeren scheitert auf Grund des hohen Rechenaufwandes, da die Anzahl der Rechenschritte exponentiell mit der Zahl der konformationellen Freiheitsgrade ansteigt. Es war deshalb Ziel der vorliegenden Arbeit, ein anwenderfreundliches Verfahren zu finden, welches die energetisch günstigen Konformationen eines Supramolekularen Komplexes innerhalb vertretbarer Rechenzeit vorhersagt. Der zu diesem Zweck entwickelte und in das Kraftfeldprogramm MOMO integrierte SUPRA-Algorithmus wird in Kapitel 7 vorgestellt. Angewendet wurde dieses Verfahren zunächst auf die Untersuchung des Wasserstoffbrücken-Bindungsmusters natürlicher und modifizierter Nukleotide (Kapitel 8), wobei eine allgemeine Suchstrategie herausgearbeitet wurde. Mit deren Hilfe gelang es, die Struktur von Komplexen zu reproduzieren, deren Komponenten konformationelle Flexibilität aufwiesen oder die aus mehr als zwei Einzelmolekülen bestanden (Kapitel 9). Weiterhin wurden, ausgehend von der Strukturberechnung kleinerer Molekülaggregationen, Überlegungen zur Anwendung des Verfahrens im Bereich des Crystal Engineering und der Kristallstrukturvorhersage angestellt (Kapitel 10).

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Quantenchemische und semi-empirische Methoden

Chemische und physikalische Eigenschaften eines Moleküls, zum Beispiel Struktur und Energie, können mit Hilfe quantenmechanischer Gleichungen beschrieben werden. Deren exakte Lösung ist allerdings nur in den einfachsten Fällen möglich, wie für ein Teilchen im Kasten oder das Wasserstoff-Atom. Für die Berechnung größerer Systeme wie Moleküle ist daher die Einführung von Näherungen erforderlich. Am wichtigsten dürfte hier wohl die im Jahr 1927 von Max Born und Robert Oppenheimer angestellte Überlegung sein, die Bewegung der Elektronen als unabhängig von den Atomkernen zu betrachten<sup>9</sup>. Die Masse der Kerne ist nämlich um ein vielfaches höher als die der Elektronen, im betrachteten Zeitintervall erscheinen sie darum gegenüber den leichteren und damit schnelleren Elektronen als unbeweglich. Auf diese Weise erhält man die elektronische Schrödinger-Gleichung. Diesen ab-initio-Methoden sind jedoch, auch nach Einführung einiger weiterer Näherungen, in ihrer praktischen Anwendung Grenzen gesetzt, welche vor allem durch den enormen Rechenaufwand, den diese Verfahren benötigen, gezogen werden. Eine Vereinfachung bringen hier die semi-empirischen Methoden, bei denen bestimmte Integrale nicht mehr berechnet werden, sondern bei denen statt dessen aus experimentellen Untersuchungen bekannte Daten verwendet werden.

### 2.2 Kraftfeldmethoden

Einen anderen Weg wählt man bei den Kraftfeldmethoden. Hier werden die Moleküleigenschaften anhand der Position der Atomkerne berechnet. Im Gegensatz zu den ab-initio- und semi-empirischen Verfahren, bei denen die Rechenzeit von der fünften bzw. dritten Potenz der Zahl der Elektronen abhängt, ist sie bei den Kraftfeldmethoden nur vom Quadrat der Zahl der Atomkerne abhängig. Wegen dieser Einsparung an Rechenzeit verwendet man Kraftfeldmethoden vor allem für Berechnungen größerer Moleküle, was sie auch für den organischen Chemiker interessant macht.

Beim Kraftfeldmodell geht man davon aus, dass es abhängig vom Atomtyp bestimmte Idealwerte für Bindungslängen und -winkel gibt. Aus molekülbautechnischen Gründen kommt es zu Abweichungen von diesen idealen Werten, und somit zu Spannung und einer damit verbundenen Erhöhung der *sterischen Energie*. Diese Energiedifferenz lässt sich

berechnen. Die verwendeten Potentialfunktionen entstammen größtenteils der klassischen Mechanik, wobei sowohl kovalente als auch nichtkovalente Wechselwirkungen mit einbezogen werden.

Abhängig vom Anwendungsgebiet existieren unterschiedliche Kraftfelder. So gibt es Kraftfelder, die jeweils speziell zur Berechnung von organischen Molekülen (MM2, MM3)<sup>10,11</sup>, von metallorganischen Komplexen oder von Proteinen (AMBER, CHARMM)<sup>12,13</sup> entwickelt wurden. Andere Kraftfelder wiederum eignen sich beispielsweise besonders gut zur Berechnung von Molekül-Schwingungsspektren.

Im Folgenden wird das erweiterte PIMM-Kraftfeld<sup>14,15</sup> vorgestellt, welches in dem in unserer Arbeitsgruppe entwickelten und im Rahmen dieser Arbeit hauptsächlich verwendeten Programm MOMO<sup>16,17</sup> enthalten ist.

## 2.3 Das MOMO-Kraftfeld

### 2.3.1 Sterische Energie

Die sterische Energie (Gleichung 2-1) setzt sich aus der Summe verschiedener Einzelenergien zusammen. In Abhängigkeit von den internen Koordinaten eines Moleküls ergibt sich daraus die Energie-Hyperfläche. Minima auf der Hyperfläche stellen stabile Konformationen des Moleküls dar. Der Betrag der sterischen Energie ist abhängig vom verwendeten Kraftfeld, und hat physikalisch keine Bedeutung. Er kann deshalb nur zum Vergleich verschiedener Konformationen desselben Moleküls herangezogen werden, Energien unterschiedlicher Moleküle lassen sich damit nicht vergleichen.

$$E_{ster} = \sum E_r + \sum E_\theta + \sum E_{oop} + \sum E_\omega + \sum E_{Coul} + \sum E_{vdW} + \sum E_{HB} \quad (2-1)$$

$E_{ster}$	sterische Energie
$E_r$	Energie für die Deformation einer Bindungslänge
$E_\theta$	Energie für die Deformation eines Bindungswinkels
$E_{oop}$	Energie der out-of-plane-Deformationen am trigonal-planar koordinierten C- oder N-Atom
$E_\omega$	Torsionsenergie
$E_{Coul}$	Coulomb-Energie
$E_{vdW}$	van der Waals-Energie
$E_{HB}$	Energie einer Wasserstoffbrückenbindung

### 2.3.2 Bindungslängen, Bindungswinkel, Torsionswinkel

Die Deformationsenergie der Bindungslänge (Gleichung 2-2) lässt sich mit dem Hooke'schen Gesetz berechnen.

$$E_r = k_r(r - r_0)^2 \quad (2-2)$$

$r_0$	Idealwert der Bindungslänge
$r$	aktueller Wert der Bindungslänge
$k_r$	Kraftkonstante

Der Idealwert einer Bindungslänge ist abhängig von der  $\pi$ -Bindungsordnung, Bindungen mit partiellem oder vollständigem  $\pi$ -Charakter sind kürzer als  $\sigma$ -Bindungen. Auch die Länge der C-C-Bindung in Benzol unterscheidet sich aufgrund der  $\pi$ -Bindungsordnung beispielsweise von denen des Naphthalins, obwohl aus der Sicht des Kraftfeldes jeweils die gleichen Atomtypen beteiligt sind. Die  $\pi$ -Bindungsordnung wird deshalb durch eine semi-empirische  $\pi$ -SCF-Rechnung ermittelt und bei der Berechnung von  $r_0$  berücksichtigt (Gleichung 2-3). Ergeben sich im Verlauf der Energieminimierung Strukturänderungen, so kann sich dadurch auch die  $\pi$ -Bindungsordnung verändern. Minimierungszyklen für die sterische Energie und  $\pi$ -SCF-Rechnung werden darum alternierend durchgeführt.

$$r_0 = a - bp_{ij} \quad (2-3)$$

$a, b$	Parameter
$p_{ij}$	$\pi$ -Bindungsordnung

Genau wie das Bindungslängen-Deformationspotenzial lassen sich auch die Deformationsenergien für Bindungswinkel (Gleichung 2-4) und out-of-plane-Schwingungen an trigonal-planar koordinierten Kohlenstoff- beziehungsweise Stickstoffatomen (Gleichung 2-5) mittels eines harmonischen Potenzials beschreiben.

$$E_\theta = k_\theta(\theta - \theta_0)^2 \quad (2-4)$$

$\theta_0$	Idealwert des Bindungswinkels
$\theta$	aktueller Wert des Bindungswinkels
$k_\theta$	Kraftkonstante

$$E_{oop} = k_{oop}\delta^2 \quad (2-5)$$

$\delta$	Winkel der Ebene des dreifach koordinierten Zentrums und zweier Substituenten zur Bindung des dritten Substituenten
$k_{oop}$	Kraftkonstante

Die Torsionsenergie wird durch eine Fourier-Reihe beschrieben (Gleichung 2-6). Deren einzelne Glieder lassen sich physikalisch interpretieren, wie ab-initio-Rechnungen an einfach fluorierten Kohlenwasserstoffen gezeigt haben<sup>18</sup>. Der erste Term korrespondiert dabei mit Wechselwirkungen zwischen den Dipolen einander gegenüberliegender Bindungen. Der zweite Term beschreibt Konjugationseffekte in Alkenen, verleiht also einer formalen Einfachbindung einen partiellen Doppelbindungscharakter. Der dritte Term berücksichtigt sterische Wechselwirkungen zwischen den Atomen in 1,4-Position.

$$E_{\omega} = v_1(\cos\omega + 1) + v_2(\cos 2\omega - 1) + v_3(\cos 3\omega + 1) \quad (2-6)$$

$\omega$             Torsionswinkel  
 $v_1, v_2, v_3$     Kraftkonstanten

In der in Gleichung 2-6 dargestellten Form wird die Funktion in MOMO lediglich zur Berechnung von solchen Torsionspotenzialen verwendet, bei denen um eine zentrale P-O- oder S-S-Einfachbindung gedreht wird. Für andere Atomtypen kommen abgewandelte Potenzialfunktionen zum Einsatz.

Bei reinen  $\sigma$ -Bindungen wird lediglich der dritte Term der Fourier-Reihe verwendet (Gleichung 2-7). Es werden zwei Kraftkonstanten benötigt, zum einen zur Beschreibung der 1,4-Wechselwirkung, zum anderen zur Beschreibung der 2,3-Wechselwirkung. Dieser Weg wurde gewählt, um den Parametersatz an Kraftkonstanten möglichst klein zu halten, denn im Gegensatz dazu benötigen andere Kraftfelder für jede mögliche Vierer-Kombination von Atomtypen eine eigene Kraftkonstante.

$$E_{\omega} = k_{\sigma}k_{\sigma}^{23}(\cos 3\omega + 1) \quad (2-7)$$

$k_{\sigma}$             Kraftkonstante für die 1,4-Wechselwirkung  
 $k_{\sigma}^{23}$         Kraftkonstante für die 2,3-Wechselwirkung

Hat die zentrale Bindung  $\pi$ -Bindungscharakter, dann wird Gleichung 2-8 verwendet. Mit zunehmender  $\pi$ -Bindungsordnung wird eine planare Anordnung bevorzugt.

$$E_{\omega} = k_{\pi}(\cos 2\omega - 1) + 45.16(p_{ij} + 0.15p_{ij}^2)\sin^2 \omega + k_4 \sin^4 \omega \quad (2-8)$$

$k_{\pi}$             Kraftkonstante für die 1,4-Wechselwirkung  
 $k_4$             Kraftkonstante für die 2,3-Wechselwirkung

### 2.3.3 Nichtkovalente Wechselwirkungen

Neben den bisher vorgestellten Potenzialfunktionen, die Wechselwirkungen zwischen kovalent gebundenen Atomen beschreiben, enthält das MOMO-Kraftfeld auch Funktionen zur Berechnung nichtkovalenter Wechselwirkungen: Coulomb- und van-der-Waals-Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrücken-Bindungen.

#### 2.3.3.1 Van-der-Waals-Wechselwirkungen

Das beobachtete Verhalten von Edelgasen weicht von dem für ideale Gase vorhergesagten Verhalten ab, auch können Edelgase feste und flüssige Phasen ausbilden. Van der Waals fand 1873 zwei Gründe, attraktive und repulsive Kräfte, die er hauptsächlich dafür verantwortlich machte<sup>19</sup>.

Zum einen sind die Gasatome nicht punktförmig, sondern weisen ein Eigenvolumen auf, das so genannte Ausschlussvolumen, welches durch den van-der-Waals-Radius beschrieben wird. Es kommt zur Abstoßung, falls zwei Atome sich näher kommen als die Summe ihrer van-der-Waals-Radien. Diese Abstoßung geht über die Coulomb-Wechselwirkung der Elektronenhüllen hinaus. Sie lässt sich auf die Verletzung des Pauli-Prinzips durch Überlappung von Orbitalen nicht miteinander verbundener Atome zurückführen, wenn diese Elektronen dieselben Spins aufweisen. Man spricht hier auch von Austauschabstoßung. Die Repulsionskraft hat nur eine geringe Reichweite und fällt mit zunehmendem Abstand ab, was mathematisch durch die Terme  $1/r^n$  oder  $e^{-r}$  ausgedrückt wird.

Zum anderen bilden sich durch Fluktuation der Elektronenverteilung zeitweise atomare Dipole, die zueinander in Wechselwirkung treten können, wodurch die so genannte Dispersionskraft hervorgerufen wird. Ein Modell zur Beschreibung dieses Phänomens wurde von Drude aufgestellt<sup>20</sup>. Ein „Molekül“ besteht demnach aus einer stationären positiven Ladung  $+q$  und einer negativen Ladung  $-q$ , die sich auf einer Kreisbahn im Abstand  $r$  mit der Frequenz  $\omega$  um die positive Ladung bewegt. Quantenmechanisch lässt sich ein solches „Molekül“ als harmonischer Oszillator beschreiben. Sind zwei Drude-„Moleküle“ unendlich weit voneinander entfernt, so hat das System eine Gesamtenergie, welche der Summe der Nullpunktenergien beider Moleküle entspricht. Nähern sich die Moleküle einander und treten in Wechselwirkung, so ist die Gesamtenergie des Systems proportional zu  $-1/r^6$ . Erweitert man das Drude-Modell um Multipol-Wechselwirkungen, so ergibt sich eine Gesamtenergie gemäß der in Gleichung 2-9 aufgestellten Reihenentwicklung. In der Praxis verwendet man allerdings lediglich den ersten Term.

$$E_{Disp} = -\frac{C_6}{r^6} - \frac{C_8}{r^8} - \frac{C_{10}}{r^{10}} - \frac{C_{12}}{r^{12}} - \dots$$

(2-9)

$C_6, C_8, C_{10}, C_{12} \dots$  Koeffizienten

Die van-der-Waals-Energie, also die Summe von repulsiven und dispersiven Kräften, wird meist über das Lennard-Jones-Potenzial<sup>21,22,23</sup> (Gleichung 2-10) oder das Buckingham-Potenzial<sup>24</sup> (Gleichung 2-11) beschrieben. Der erste Term bildet dabei jeweils den repulsiven Teil, der zweite den dispersiven.

$$E_{vdW} = \varepsilon \left[ \left( \frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left( \frac{r_0}{r} \right)^6 \right] = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6} \quad (2-10)$$

$r_0$       Summe der van-der-Waals-Radien  
 $\varepsilon$       Tiefe des Potenzialtopfes  
 $A, B$     van-der-Waals-Koeffizienten

$$E_{vdW} = ae^{-b(r-r_0)} - \frac{c}{r^6} \quad (2-11)$$

$a, b, c$       Konstanten

Die in MOMO verwendete Funktion (Gleichung 2-12) stellt eine Mischform aus beiden Potenzialen dar. Je nach Wahl der Parameter erhält man ein reines Lennard-Jones-Potenzial, ein reines Buckingham-Potenzial oder ein gemischtes Potenzial.

$$E_{vdW} = \frac{ae^{-b(r-r_0)}}{r^n} - \frac{c}{r^6} \quad (2-12)$$

$n$       Konstante

Beim Buckingham-Potenzial fällt bei sehr kleinem  $r$  der Dispersionsterm schneller ab, als der repulsive Term ansteigt, sodass insgesamt eine attraktive Kraft resultiert. Um dies zu vermeiden, wurde im MOMO-Kraftfeld eine Switch-Funktion implementiert, die bei geringen Abständen den attraktiven Anteil abschaltet. Weiterhin werden in MOMO zur Vermeidung unnötigen Rechenaufwandes nur solche Atompaaire berücksichtigt, deren Distanz einen gewissen Wert nicht übersteigt. Dieser Wert lässt sich mittels des Befehls CUTOFF festlegen, standardmäßig ist er auf 6 Å eingestellt, da oberhalb dieses Abstandes die van-der-Waals-Kräfte vernachlässigbar klein werden.

### 2.3.3.2 Elektrostatische Wechselwirkungen

Elektrostatische Wechselwirkungen können entweder durch ein Multipol-Modell beschrieben werden<sup>25</sup>, welches die Anisotropie der atomaren Ladungsdichte abbildet, oder mit Hilfe von lokalisierten Punktladungen. Zurzeit wird im MOMO-Kraftfeld nur ein Punktladungsmodell verwendet. Ein Multipol-Ansatz existiert zwar in einer Beta-Version des Programms<sup>26</sup>, wurde bisher aber noch nicht in die aktuelle Programmversion implementiert.

$$E_{Coul} = \frac{N_L}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad (2-13)$$

$N_L$	Avogadro-Konstante
$q_i, q_j$	Ladungen an den Atomen i bzw. j
$r_{ij}$	interatomarer Abstand
$\epsilon$	Dielektrizitätskonstante
$\epsilon_0$	Dielektrizitätskonstante des Vakuums

Beim Punktladungsmodell wird für jedes Atompaar (i, j) das Coulomb-Potenzial (Gleichung 2-13) berechnet. Dafür wird jedem Atom eine Punktladung zugeordnet, welche sich additiv aus einem  $\sigma$ -Anteil und, falls das Atom Teil eines  $\pi$ -Systems ist, einem  $\pi$ -Anteil zusammensetzt. Der  $\pi$ -Anteil der Punktladung wird mittels  $\pi$ -SCF-Rechnung bestimmt.

Zur Berechnung des  $\sigma$ -Anteils kommt in MOMO standardmäßig die von Gasteiger und Marsili entwickelte PEOE-Methode (Partial Equalization of Orbital Electronegativity) zum Einsatz<sup>27</sup>. Dieser Methode liegt die Annahme zugrunde, dass es aufgrund unterschiedlicher Elektronegativitäten zwischen zwei kovalent gebundenen Atomen zu einer Ladungsverschiebung vom elektropositiveren zum elektronegativeren Zentrum kommt. Dieser Ladungsfluss erzeugt ein elektromagnetisches Feld, wodurch die weitere Ladungsverschiebung erschwert wird und schließlich zum Stillstand kommt. Die Ladungsberechnung erfolgt deshalb iterativ. Als Elektronegativität wird die Orbitalelektronegativität  $\chi_v$  des Atoms  $A$  im Valenzzustand  $v$  verwendet, welche man als arithmetisches Mittel aus Ionisierungsenergie  $I_{Av}$  und Elektronenaffinität  $EA_{Av}$  berechnet. Um die Abhängigkeit von der atomaren Ladung zu berücksichtigen, wird ein Polynom zweiten Grades verwendet (Gleichung 2-14), dessen Koeffizienten aus Ionisierungsenergien und Elektronenaffinitäten im neutralen beziehungsweise im positiv und negativ geladenen Zustand abgeleitet werden.

$$\chi_{Av} = a_{Av} + b_{Av}q_A + c_{Av}q_A^2 \quad (2-14)$$

$\chi_{Av}$  Orbitalelektro negativität  
 $q_A$  atomare Ladung  
 $a, b, c$  Koeffizienten

Durch eine Neuparametrisierung des Gasteiger-Marsili-Verfahrens ist es gelungen, die Qualität der berechneten Punktladungen gegenüber denen in der Literatur erheblich zu steigern<sup>28</sup>.

Eine weitere Methode zur Herleitung von Punktladungen ist das Modell von Abraham<sup>29</sup>. Es beruht zum einen auf dem Induktiven Effekt für gesättigte Moleküle, zum anderen auf einer Hückel-MO-Rechnung für  $\pi$ -Atome.  $\sigma$ - und  $\pi$ -System werden dabei separat voneinander behandelt. Die  $\sigma$ -Ladungen werden nach einem Inkrementsystem ermittelt, wobei  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Substituenten additiv zum atomaren Monopol eines Zentrums beitragen. Im MOMO-Kraftfeld wird die ursprünglich von Abraham verwendete HMO-Rechnung ersetzt durch eine  $\pi$ -SCF-Rechnung, da diese ohnehin durchgeführt wird. Laut Vergleichsrechnung zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der in MOMO implementierten  $\pi$ -SCF-Routine und den HMO-Rechnungen von Abraham.

MOMO verwendet ein verbessertes Abraham-Modell, welches in der Lage ist, durch rein empirische Methoden Punktladungen zu ermitteln, die in ihrer Qualität an die Ergebnisse quantenchemischer Untersuchungen heranreichen.

Als weiteren Koeffizienten enthält die Coulomb-Gleichung die Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$ . Diese ist im MOMO-Kraftfeld standardmäßig  $\epsilon = 1$  gesetzt, lässt sich aber im Prinzip beliebig wählen. Außerdem besteht die Option, die Dielektrizitätskonstante so zu modulieren, dass sie mit zunehmendem Abstand der Ladungen größer wird (Gleichung 2-15), wodurch die elektrostatische Wechselwirkung zwischen weit voneinander entfernten Zentren abgeschwächt wird. Diese Vorgehensweise stellt eine einfache Möglichkeit zur Simulation von Solvatationseffekten dar.

$$\epsilon = \epsilon_{lin} r_{ij}^n \quad (2-15)$$

$\epsilon_{lin}$  linearer Anteil der Dielektrizitätskonstanten  
 $n$  Koeffizient

### 2.3.3.3 Wasserstoffbrücken

Neben Coulomb- und van-der-Waals-Potenzial werden als dritte Form der nichtkovalenten Wechselwirkungen in Kraftfeldern oft spezielle Funktionen zur Beschreibung von Wasserstoffbrücken verwendet. Doch stellt das Wasserstoffbrücken-Potenzial eigentlich kein eigenständiges Potenzial dar, sondern es lässt sich nach Morokuma<sup>30</sup> in einzelne Terme aufspalten (Gleichung 2-16), von denen einige im MOMO-Kraftfeld unberücksichtigt bleiben.

$$E_{HB} = E_{Coul} + E_{Pol} + E_{ct} + E_{Disp} + E_{er} \quad (2-16)$$

$E_{Pol}$	Polarisationsenergie
$E_{ct}$	Ladungstransfer-Energie (charge transfer)
$E_{er}$	Energie der Austauschabstoßung (exchange repulsion)

Die Polarisationsenergie nimmt mit zunehmendem Abstand um den Faktor  $r^{-4}$  ab. Der Ladungstransfer geschieht dem Natural-Bond-Orbital-Model zufolge von einem freien Elektronenpaar des H-Brücken-Akzeptors A aus zu einem antibindenden Orbital des H-Brücken-Donors X-H, also  $n_A \rightarrow \sigma_{X-H}^*$ . Man beobachtet einen distanzabhängigen Abfall der Energie um  $e^{-r}$ . Auf die weiteren Terme, Coulomb-Wechselwirkung sowie die unter dem Begriff van-der-Waals-Wechselwirkung zusammengefassten Energien der Dispersion und Austauschabstoßung, wurde oben bereits eingegangen.

Da sich die bevorzugte geometrische Anordnung von Wasserstoffbrückenbindungen durch einen auf atomaren Punktladungen beruhenden Ansatz nur ungenügend reproduzieren lässt, verfügen die H-Brücken-Potenziale vieler Kraftfeldprogramme außerdem über einen winkelabhängigen Anteil.

Die Potenzialfunktion von Vedani und Dunitz<sup>31</sup> (Gleichung 2-17) beschreibt die Energie der Wasserstoffbrücke in Abhängigkeit von der geometrischen Orientierung von Donor (D), H-Atom (H), Akzeptor (A), eines Substituenten des Akzeptors (AA) sowie dessen Bindungspartner (AB).

$$E_{HB} = \left( \frac{A}{r^i} - \frac{B}{r^j} \right) \cos^k(\theta_{(D-H \dots A)}) \cos^m(\theta_{(H \dots A-AA)} - \theta_{(H \dots A-AA)}^0) \cos^n(\omega - \omega^0) \quad (2-17)$$

$A, B$	atomabhängige Parameter der Potenzialfunktion
$r$	Distanz D...A
$i, j$	Exponenten, meist 12 oder 10
$k, m, n$	Exponenten, meist 2
$\theta$	Bindungswinkel
$\omega$	Torsionswinkel H...A-AA-AB
$\theta^0, \omega^0$	ideale Werte für $\theta$ und $\omega$

Als weitere Möglichkeit enthält MOMO ein richtungsunabhängiges Wasserstoffbrücken-Potenzial (Gleichungen 2-18 und 2-19), welches die attraktiven Coulomb-Kräfte zwischen H-Atom und Akzeptor erhöht. Hierbei wird, wenn ein gewisser Schwellenwert für die Distanz zwischen Wasserstoffatom und Akzeptor unterschritten wird, eine Ladung von 0,0125 e vom H-Atom auf den Akzeptor verschoben.

$$q_H^\sigma(HB) = q_H^\sigma + 0,0125C_{HB} \quad (2-18)$$

$$q_A^\sigma(HB) = q_A^\sigma - 0,0125C_{HB} \quad (2-19)$$

Der Skalierungsfaktor  $C_{HB}$  beträgt  $C_{HB} = 1/2$ , wenn sowohl Donor als auch Akzeptor Teil eines  $\pi$ -Systems sind, andernfalls beträgt  $C_{HB} = 1$ .

Um der Ausbildung einer Wasserstoffbrücke nicht durch repulsive Kräfte entgegenzuwirken, kann die Berechnung der van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen dem beteiligten H-Atom und den anderen Atomen abgeschaltet werden.

### 2.3.4 SCF-Rechnung

Wie bereits erwähnt, werden die  $\pi$ -Bindungsordnungen mit Hilfe quantenchemischer Methoden im Zuge einer  $\pi$ -SCF-Rechnung ermittelt, also durch numerisch-iterative Lösung der Schrödinger-Gleichung. Dazu wird eine Anzahl von Näherungen eingeführt, um den Rechenaufwand auf ein handhabbares Maß zu reduzieren. So werden zum Beispiel die  $\pi$ -Molekülorbitale als Linearkombination von  $p_z$ -Orbitalen gebildet (LCAO-Ansatz, *Linear Combination of Atomic Orbitals*). Der Berechnung der Zweizentrenintegrale liegt die ZDO-Näherung (*Zero Differential Overlap*) zugrunde. Die Energien der verbleibenden Orbitale werden unter Zuhilfenahme experimentell ermittelter Werte bestimmt, beispielsweise Ionisierungsenergien oder Elektronenaffinitäten der  $2p_z$ -Orbitale.

### 2.3.5 Optimierungsmethoden

Das Kraftfeld beschreibt die Energiehyperfläche des betrachteten Moleküls. Ziel eines Kraftfeldprogramms ist allerdings nicht nur, die Energie einer gegebenen Konformation zu ermitteln, sondern die Minima der Hyperfläche, also die stabilen Konformere eines Moleküls.

Zu diesem Zweck existieren mehrere Methoden, die von einem Punkt auf der Hyperfläche ausgehend das nächstgelegene Minimum bestimmen.

Variiert man von einem gegebenen Punkt ausgehend sukzessive die Variablen der Potenzialfunktion, so kann man auf diese Weise die Umgebung des Punktes abtasten und den Weg des steilsten Abstiegs auf der Hyperfläche finden. Dieses Verfahren ist die einfachste Methode der Optimierung, da es nur die Energiefunktion selbst benötigt. Allerdings ist dies auch die rechenzeitintensivste Methode.

Eine deutliche Verringerung der benötigten Zeit ergibt sich durch die analytische Ermittlung der Suchrichtung. Die Richtung des steilsten Abstiegs ergibt sich aus der Summe aller Kraftvektoren, also den Gradienten der einzelnen Potenzialfunktionen. Diese Optimierungsverfahren, die auf den ersten Ableitungen beruhen, heißen Steepest-Descent-Verfahren. Conjugate-Gradient-Verfahren berücksichtigen zusätzlich den bisherigen Verlauf der Minimierung.

Die Newton-Verfahren verwenden darüber hinaus auch die zweiten Ableitungen. Auf diese Weise können Informationen zur Bestimmung der Schrittweite gewonnen werden, wodurch sich die Zahl der Iterationszyklen reduziert. Das in MOMO verwendete Quasi-Newton-Verfahren nähert die zweiten Ableitungen mit Hilfe der Gradienten an.

Da es sich bei den Optimierungsmethoden um iterative Verfahren handelt, ist die Festlegung von Konvergenzkriterien notwendig, es wird also ein Kompromiss zwischen Optimierungsdauer und -genauigkeit geschlossen. Als Abbruchkriterium kann die Energieänderung zwischen zwei aufeinander folgenden Optimierungsschritten herangezogen werden, oder auch die Änderung der Koordinaten oder des Gradienten. Weiterhin kann die Anzahl der Optimierungsschritte begrenzt werden.

### **2.3.6 Konformationsanalyse**

In vielen Fällen weist die Energiehyperfläche nicht nur ein globales Minimum auf, sondern es existieren daneben noch mehrere lokale Minima. Es ist die Aufgabe der Konformationsanalyse, möglichst viele dieser Minima zu finden<sup>32</sup>. Im Folgenden werden die vier wichtigsten in MOMO integrierten Verfahren vorgestellt.

### 2.3.6.1 Systematische Konformationsanalyse

Die von einem beliebigen Startpunkt auf der Hyperfläche ausgehende Energieoptimierung findet, dem Gradienten folgend, das nächstgelegene Minimum. Zum Auffinden mehrerer Minima legt man nun ein gleichmäßiges Gitter mehrerer Ausgangspunkte auf die Energiehyperfläche und führt sukzessive Energieminimierungen durch. Dabei ist darauf zu achten, das Gitternetz einerseits nicht zu grobmaschig zu wählen, damit möglichst alle Minima abgedeckt werden können, andererseits aber auch zur Einsparung von Rechenzeit das Gitter nicht zu eng werden zu lassen. Die Startgeometrien der Minimierung werden durch systematische Variation der internen Koordinaten einer Ausgangskonformation erzeugt. Da sich Bindungslängen und -winkel im Zuge der Energieoptimierung nur unwesentlich verändern, lässt man sie bei der Erzeugung der Startgeometrien unberücksichtigt. Lediglich die Torsionswinkel werden variiert, wobei aber in der Regel nur solche Winkel einbezogen werden, deren Variation auch eine Veränderung der Konformation mit sich bringt. Endständige Methylgruppen fallen also aus der Betrachtung heraus. Die Inkrementgröße der Drehung um eine Bindung ist unter Rücksichtnahme auf die obigen Ausführungen zur Maschengröße des Suchgitters zu wählen. Ausschlaggebend sind die Art der Atome, die den Torsionswinkel bilden, und die molekulare Umgebung. So wird zum Beispiel für die Rotation um eine Bindung zwischen zwei  $sp^3$ -Kohlenstoffatomen eine Schrittweite von  $120^\circ$  gewählt und inkrementell von  $60$  bis  $300^\circ$  gedreht, um somit die drei möglichen gestaffelten Konformationen abzudecken. Bei  $n$  betrachteten Torsionswinkeln und einer Schrittweite  $x_i$  für den  $i$ -ten Torsionswinkel steigt die Zahl der Startgeometrien nach der Formel  $\prod_{i=1}^n \frac{360}{x_i}$  exponentiell an.

Bei der Konformationsanalyse zyklischer Verbindungen wird zuerst ein pseudo-azyklisches Molekül erzeugt, indem der Ring an einer Bindung temporär geöffnet wird. So können die Startgeometrien auf die gleiche Weise generiert werden wie bei offenkettigen Verbindungen. Es werden allerdings nur solche Geometrien akzeptiert, bei denen sich nach Einstellen der Torsionswinkel die beiden Enden der aufgeschnittenen Bindung innerhalb eines chemisch sinnvollen Abstandes befinden, der das Schließen des Ringes erlaubt.

### **2.3.6.2 Stochastische Konformationsanalyse**

Die stochastische Konformationsanalyse unterscheidet sich von der systematischen dadurch, dass die Startgeometrien für die Optimierung nicht systematisch erzeugt werden sondern per Zufallsgenerator. Die Konformationssuche wird beendet, wenn eine vorgegebene Anzahl von Startgeometrien minimiert worden ist oder wenn der weitere Verlauf der Minimierungen keine neuen Konformationen mehr liefert.

In einer vorläufigen Testversion von MOMO besteht die Möglichkeit, die Torsionswinkelwerte nicht rein zufällig, sondern gewichtet nach der Häufigkeit ihres Vorkommens in der Cambridge Structural Database<sup>33</sup> auszuwählen.

### **2.3.6.3 Genetische Algorithmen**

Genetische Algorithmen<sup>34</sup> versuchen die Prinzipien der biologischen Evolution nachzubilden. Eine Anzahl zufälliger Startgeometrien wird als Population von Individuen betrachtet, wobei die Konformationen der einzelnen Individuen jeweils auf „Chromosomen“ binär codiert sind. Ein „Chromosom“ ist in Abschnitte unterteilt, wovon jeder einen bestimmten Torsionswinkel des Individuums beschreibt. Für jedes Individuum wird die sterische Energie berechnet, die als Fitnesskriterium dient. Unter Anwendung von Mutations- und Rekombinationsoperatoren wird aus der Anfangspopulation eine Tochtergeneration erzeugt. Je höher die Fitness eines Individuums, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass es zur Erzeugung der neuen Generation beiträgt. Die fittesten Individuen einer Population werden als Elite unverändert in die nächste Generation übernommen, um qualitativ sehr gute Individuen nicht wieder zu verlieren. Auf diese Art werden mehrere Generationen erzeugt. Damit die Individuen nicht alle in Richtung auf das globale Minimum hin konvergieren, muss eine gewisse Diversität innerhalb der Population künstlich aufrechterhalten werden. Die auf diese Weise ausgebildeten Nischen entsprechen den verschiedenen lokalen Minima. Der Algorithmus wird nach einer bestimmten Zeit beendet, wobei die Abbruchkriterien analog denen der stochastischen Suche sind.

### **2.3.6.4 Simulated Annealing**

Erhitzt man eine Substanz bis zur Schmelze, und kühlt sie anschließend langsam wieder ab, um sie in einem perfekten Kristallgitter zum Erstarren zu bringen, so wird dieser Vorgang technisch als Annealing bezeichnet. Dabei kann es zu Gitterstörungen kommen, also zur

Ausbildung lokaler, geordneter Strukturen, die aber energetisch oberhalb des Minimums der Freien Energie liegen, welches durch das perfekte Gitter erreicht wird. Durch die Wahl eines geeigneten Abkühlschemas lässt sich die Bildung solcher Gitterstörungen vermeiden.

Eine analoge Vorgehensweise kann man anwenden, um das globale Minimum einer Energiehyperfläche aufzufinden<sup>35</sup>. Als Kontrollparameter dienen dabei eine fiktive Temperatur und die sterische Energie. Im Laufe der Temperaturniedrigung werden zufallsgesteuert neue Konformationen erzeugt. Dabei wird die sterische Energie jeder neuen Konformation mit der ihres Vorgängers verglichen. Ist sie niedriger, wird die neue Konformation akzeptiert. Ist die Energie allerdings höher, wird mit Hilfe des Metropolis-Kriteriums überprüft, ob die Konformation trotzdem akzeptiert werden kann. Dazu wird der Boltzmann-Faktor  $e^{-(E_{neu}-E_{alt})/kT}$  mit einer Zufallszahl zwischen Null und Eins verglichen. Ist er größer, wird die neue Konformation akzeptiert, andernfalls verworfen.

Da eine lineare Abkühlung nicht immer die besten Ergebnisse liefert, existiert eine Reihe verschiedener Verfahren. Teilweise geht man auch so vor, dass man die Temperatur zwischendurch wieder erhöht. Der in MOMO implementierte Algorithmus erniedrigt die Temperatur prozentual.

### 3 Die Wasserstoffbrückenbindung

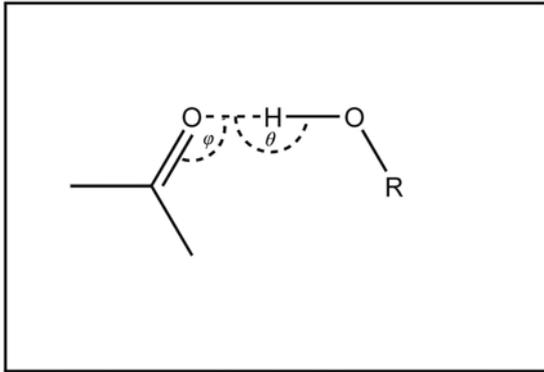
Die Wasserstoffbrückenbindung spielt bei vielen supramolekularen Komplexen eine wichtige Rolle. Sie ist häufig vorzufinden in Kristallen, bei gelösten Molekülen in entsprechendem Lösungsmittel oder bei der Bindung eines Liganden an einen Rezeptor. Sie ist strukturbestimmend bei Biomolekülen wie Nukleinsäuren oder Proteinen. Bei Überlegungen auf dem Gebiet des Crystal Engineering oder des Rational Drug Design wird sie oft als ein wichtiges Element mit einbezogen.

Zunächst soll hier die klassische Wasserstoffbrücke zwischen zwei Molekülen  $\text{H}_2\text{O}$  betrachtet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Elektronegativitäten ist die  $\text{O}^{\delta-}-\text{H}^{\delta+}$ -Bindung im Wassermolekül polarisiert, man kann dem Sauerstoff-Atom eine Partiaalladung von ungefähr  $-0,8$  und dem Wasserstoff-Atom eine Partiaalladung von zirka  $+0,4$  zuordnen. Die negative Partiaalladung des Sauerstoffs ist in seinen zwei freien Elektronenpaaren lokalisiert.

Zwei Moleküle Wasser ordnen sich nun derart zueinander an, dass der O-H-Bindungsdipol des ersten Moleküls sich in Richtung der negativen Partiaalladung des zweiten Moleküls orientiert. Die Dissoziationsenergie einer solchen Bindung liegt im Bereich von 15 bis 20 kJ/mol. Die intermolekulare  $\text{O}\cdots\text{H}$ -Distanz beträgt dabei  $1,72 \text{ \AA}$ , was um zirka  $1 \text{ \AA}$  kürzer ist als die Summe der van-der-Waals-Radien. Es kommt zu einer Orbitalüberlappung und zu einem Ladungstransfer, man könnte also von der Ausbildung einer Drei-Zentren-Vier-Elektronen-Bindung sprechen. Trotzdem überwiegt der elektrostatische Anteil gegenüber dem kovalenten, was zu einer enormen Flexibilität von Bindungswinkeln und -längen führt.

Zu den für Wasser gemachten Betrachtungen analog können Überlegungen angestellt werden für andere Molekülpaare mit polarisierter  $\text{X}^{\delta-}-\text{H}^{\delta+}$ -Gruppe als Donor auf der einen und elektronegativerem  $\text{A}^{\delta-}$  als Akzeptor auf der anderen Seite. Als Donor X kommen zum Beispiel O, N oder Halogene in Frage, und als Akzeptor A beispielsweise O, N, S oder Halogenide.

Abweichend von dieser Beschreibung gibt es noch eine Reihe weiterer Phänomene, die unter dem Begriff Wasserstoffbrücke subsumiert werden. So muss es nicht immer zu einer Distanzverringering gegenüber der Summe der van-der-Waals-Radien kommen. An gegabelten Wasserstoffbrücken sind mehr als drei Atome als Bindungspartner beteiligt. Auch weist die Donor-Gruppe nicht in jedem Fall eine stark polarisierte Bindung auf, es werden zum Beispiel C-H- oder P-H-Gruppen als Donor diskutiert. Eine Definition des Phänomens Wasserstoffbrücke scheint also notwendig. In der Kristallographie wird diese Definition durch Vorgabe bestimmter Bereiche für Bindungslänge und -winkel vorgenommen. Eine allgemeinere Definition aus dem Jahr 1960 stammt von Pimentel und McClellan<sup>36</sup>: „Eine



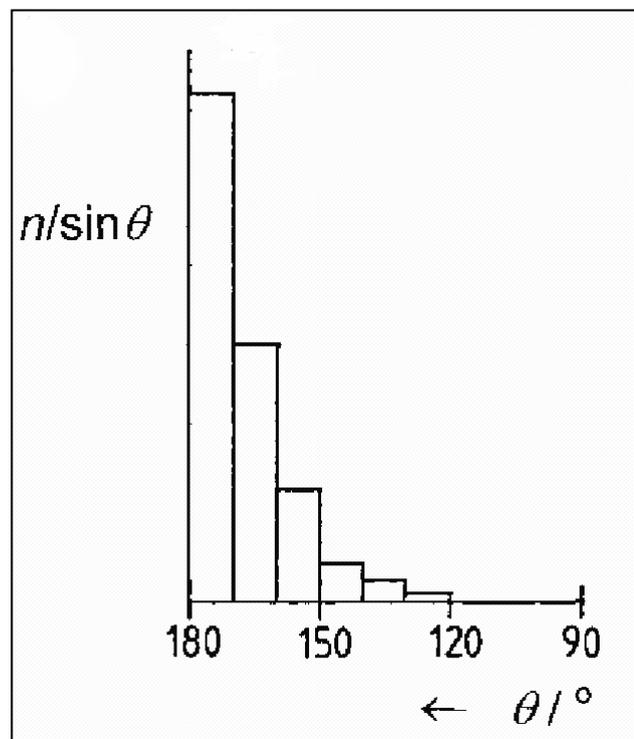
**Abbildung 3-1**

Benennung der Winkel  $\theta$  und  $\varphi$

Wasserstoffbrücke ist gegeben, wenn (1) eine Bindung vorliegt und wenn (2) an dieser Bindung ein H-Atom beteiligt ist, welches bereits an ein weiteres Atom gebunden ist.“ Diese Definition hat aber den Nachteil, dass sie Drei-Zentren-Zwei-Elektronen-Bindungen wie B–H–B mit einschließt. Eine neuere Definition von Steiner schlägt deshalb die Modifizierung des zweiten Halbsatzes vor<sup>37</sup>: „[...] und wenn (2) X–H als

Protonendonor gegenüber A agiert.“ Diese Betrachtungsweise fasst die Wasserstoffbrücke als eine beginnende Protonentransfer-Reaktion von X–H zu A auf und ist eng verknüpft mit den Säure-Base-Eigenschaften von Donor und Akzeptor.

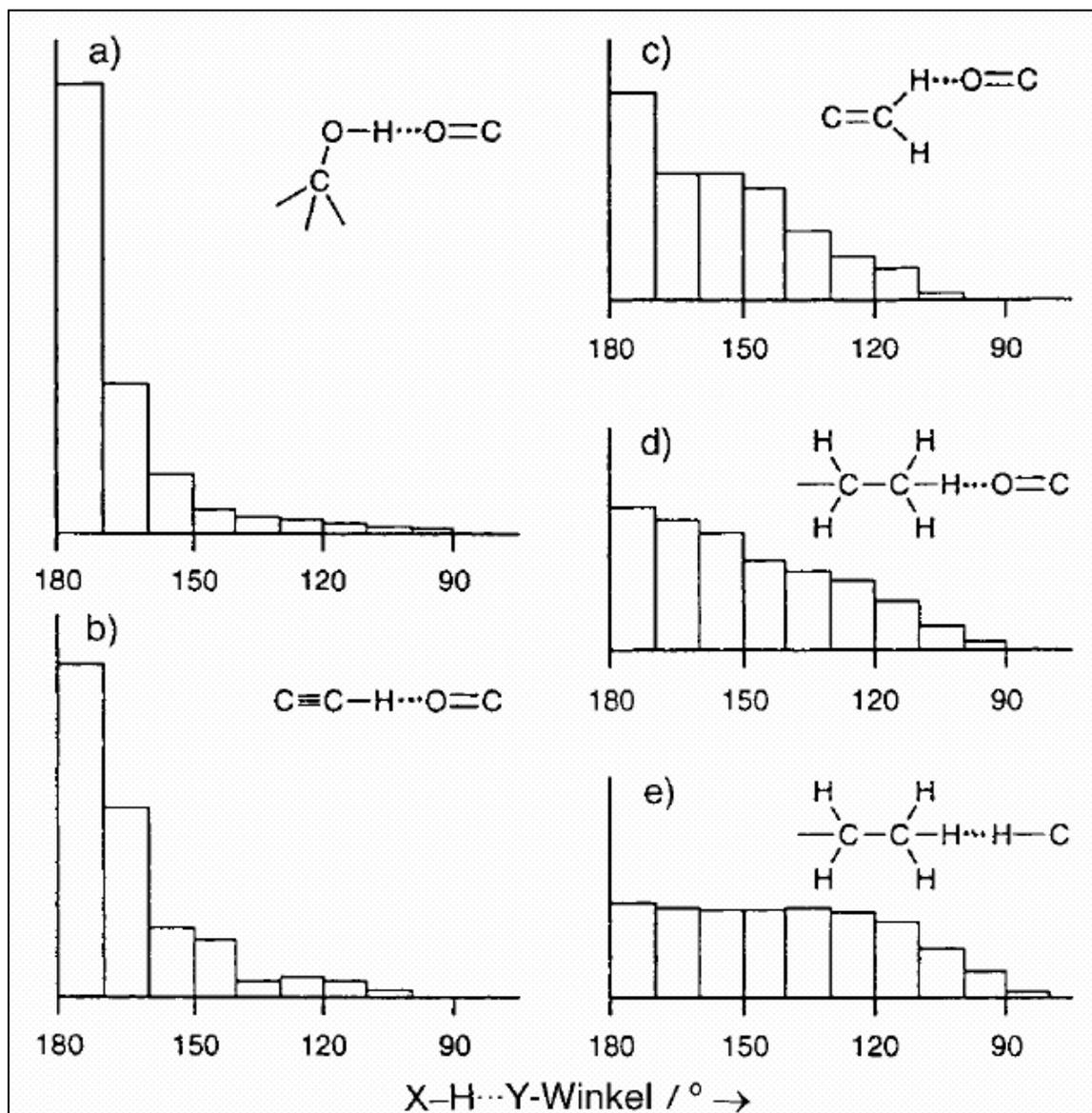
Die Abgrenzung der Wasserstoffbrücke gegenüber anderen Bindungsarten wie elektrostatische, dispersive oder kovalente Wechselwirkung ist fließend. Die Dissoziationsenergie von Wasserstoffbrückenbindungen liegt im Bereich von 1 bis 170 kJ/mol, bedingt durch die vielfältigen Möglichkeiten von Donor- und Akzeptorkombination. Außerdem tragen Einflüsse der näheren aber auch der ferneren Umgebung, so genannte Kristallfeldeffekte, zur Energie der Wasserstoffbrücke bei. Unter energetischen Gesichtspunkten kann man unterteilen in schwache, mäßig starke und starke Wasserstoffbrücken. Mäßig starke Wasserstoffbrücken sind beispielsweise solche zwischen zwei Wassermolekülen. Ihre Dissoziationsenergie liegt im Bereich von 15 bis 60 kJ/mol. H-Brücken mit Dissoziationsenergien oberhalb beziehungsweise unterhalb dieses Bereichs werden als stark beziehungsweise als schwach bezeichnet. Starke Wasserstoffbrücken weisen große kovalente Bindungsanteile auf, wogegen mäßig starke H-Brücken elektrostatisch dominiert werden, und bei schwachen H-Brücken die dispersiven Kräfte hauptsächlich verantwortlich sind.



**Abbildung 3-2**

Relative Häufigkeitsverteilung des O...H–O-Bindungswinkels  $\theta$  in Kohlenhydraten

Abbildung 3-2 zeigt die Häufigkeitsverteilung des O...H-O-Bindungswinkels  $\theta$  in Kohlenhydraten als Ergebnis einer CSD-Suche<sup>37</sup>. Auf der Ordinate sind relativen Häufigkeiten pro Raumwinkeleinheit aufgetragen. Diese erhält man aus den absoluten Häufigkeiten  $n$  durch Wichtung mit dem Faktor  $1/\sin\theta$  gemäß der Kegelkorrektur nach Kroon<sup>38</sup>. Das Maximum der gewichteten Häufigkeiten liegt im Bereich um 180°, die Wasserstoffbrücke ist also nahezu linear.

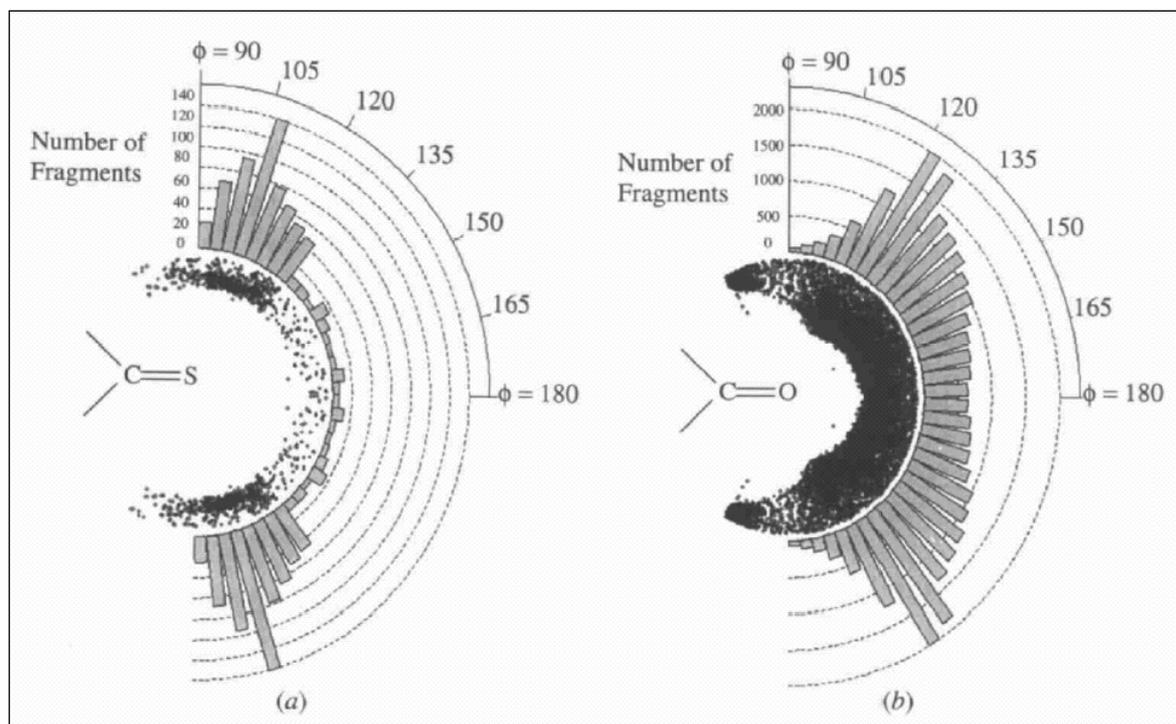


**Abbildung 3-3**

Relative Häufigkeit des Winkels  $\theta$  für Donoren unterschiedlicher Polarität

Abbildung 3-3 a) bis d) stellt die relative Häufigkeitsverteilung des Winkels  $\theta$  für verschiedene H-Brücken-Donoren dar<sup>39</sup>. Als Akzeptor fungiert in allen Fällen C=O. Die Polarität des Donors fällt dabei von O-H über C=C-H und C≡CH hin zu -CH<sub>3</sub> immer stärker ab. Parallel dazu stellt man fest, dass das Maximum bei 180° immer kleiner und breiter wird, so dass zunehmend andere Winkelbereiche stärker besetzt werden. Als Vergleich dazu

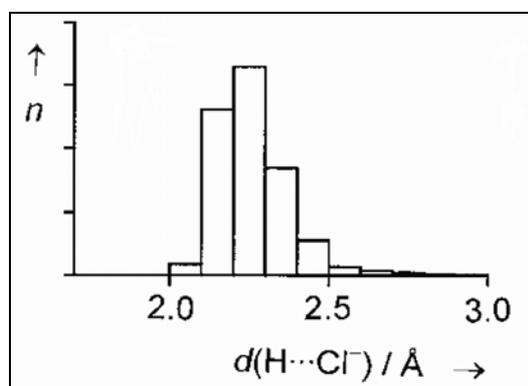
veranschaulicht Abbildung 3-3 e) einen reinen van-der-Waals-Kontakt zweier C-H-Gruppen. Hier existiert kein eindeutiges Maximum mehr, sondern die Winkelhäufigkeit ist über einen großen Bereich gleichförmig verteilt. Der Unterschied in der Häufigkeitsverteilung zwischen C-H...O und C-H...H-C gilt als Argument dafür, den C-H...O-Kontakt als Wasserstoffbrücke einzustufen, da dieser gegenüber dem reinen van-der-Waals-Kontakt eine –wenn auch geringe– Richtungspräferenz aufweist.



**Abbildung 3-4**  
Akzeptor-Richtungspräferenz von C=S und C=O

Der Einfluss der Akzeptoren auf die Richtungspräferenz ist in Abbildung 3-4 a) und b) dargestellt<sup>40</sup>. Man erkennt ein Maximum des Bindungswinkels in den Bereichen, wo die freien Elektronenpaare des Akzeptors liegen.

Für die Länge der Wasserstoffbrückenbindung lässt sich kein eindeutig bevorzugter Wertebereich bestimmen. Man erkennt zwar in der Häufigkeitsverteilung ein Maximum, doch fällt die Verteilung bei zunehmendem Abstand nicht gegen Null. Dieser Häufigkeitsanteil bei großen Abständen rührt unter anderem von gegabelten Wasserstoffbrücken her. Um einen Kurvenverlauf wie in Abbildung 3-5 dargestellt zu erhalten<sup>37</sup>, muss man sich auf relativ lineare Wasserstoffbrücken beschränken, indem man den



**Abbildung 3-5**  
H...A-Bindungslänge

Winkelbereich gemäß  $135^\circ < \theta < 180^\circ$  festlegt.

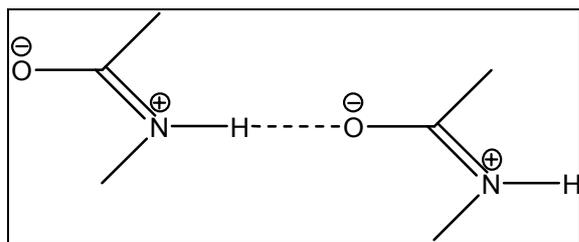
Außerdem kann man feststellen, dass bei Bildung einer Wasserstoffbrücke die X–H-Bindung gestreckt wird. Dabei wird die X–H-Bindungslänge umso größer, je geringer die H...A-Distanz ist.

Auf der Grundlage von Datenbanksuchen in der CSD lassen sich Tabellen erstellen, aus denen man ablesen kann, inwiefern der Donor die Länge der Wasserstoffbrücke bestimmt. Die Donoren werden in verschiedene Typen unterteilt, und zwar aufgrund der X–H-Gruppe (X = O, N, S, C) und der elektronenziehenden oder elektronenschiebenden Gruppen in deren unmittelbarer Nachbarschaft, denn diese Liganden nehmen Einfluss auf das Verhalten der X–H-Gruppe. Man listet die Abstände verschiedener Typen von Donoren gegenüber dem jeweils gleichen Akzeptor auf, nämlich dem Sauerstoffatom eines H<sub>2</sub>O-Moleküls.

Analog dazu lässt sich eine Tabelle von Abständen verschiedener Akzeptoren gegenüber der O–H-Gruppe eines Wassermoleküls aufstellen. Die tabellarische Auftragung sämtlicher Donoren gegenüber sämtlichen Akzeptoren würde zu sehr umfangreichen Matrizen führen und wird deshalb in der Regel nicht vorgenommen.

Durch Bildung einer Wasserstoffbrücke  $X^{\delta-}-H^{\delta+}\cdots A^{\delta-}$  wird die  $X^{\delta-}-H^{\delta+}$ -Bindung polarisiert. Für den Fall, dass  $X^{\delta-}$  selber als Akzeptor gegenüber eine Gruppe  $Y^{\delta-}-H^{\delta+}$  fungieren kann, kommt es zur Bildung einer Kette  $Y^{\delta-}-H^{\delta+}\cdots X^{\delta-}-H^{\delta+}\cdots A^{\delta-}$ , wobei  $Y^{\delta-}-H^{\delta+}$  dann auch wieder polarisiert wird. Dabei kommt es zu einer Verstärkung der Bindungen, das heißt die beiden Bindungen gemeinsam sind stärker als die Summe der beiden einzelnen Bindungen wäre. Diesen Effekt nennt man  $\sigma$ -Bindungs-Kooperativität.

Ein weiterer auf Polarisation beruhender Effekt ist die  $\pi$ -Bindungs-Kooperativität. Abbildung 3-6 verdeutlicht die Wirkweise dieses Effekts am Beispiel eines Amids. Im Normalfall wird von beiden Resonanzstrukturen die neutrale Form bevorzugt, wogegen durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke sowohl beim Donor als auch beim Akzeptor das Zwitterion begünstigt wird. Dadurch wiederum wird die Bildung einer zweiten Wasserstoffbrücke erleichtert.



**Abbildung 3-6**  
 $\pi$ -Bindungs-Kooperativität

## 4 Vorhersage von Kristallstrukturen

Während die Energieberechnung einer bekannten Kristallstruktur in einem Kraftfeldprogramm kein Problem darstellt, so ist es um einiges schwieriger, eine Kristallstruktur vorauszusagen, wenn lediglich die Konstitution des einzelnen Moleküls bekannt ist, aber keinerlei Informationen über die Parameter der Elementarzelle vorliegen. Es existiert bisher keine Methode, die Struktur eines organischen Molekülkristalls sicher vorherzusagen. Gründe für diese Schwierigkeiten sind unter anderem die gegenüber dem Einzelmolekül sehr viel größere Anzahl von Freiheitsgraden der Energiehyperfläche, wodurch die Minimumssuche erschwert wird, oder aber die Unsicherheit, ob die reale Kristallstruktur überhaupt mit dem globalen Minimum übereinstimmt. Das globale Minimum kann einem bisher noch nicht kristallisierten Polymorph entsprechen, und kinetische Faktoren während des Kristallisationsprozesses können zur Ausbildung von energetisch oberhalb des globalen Minimums liegenden Strukturen führen.

Die existierenden Ansätze zur Vorhersage von Kristallstrukturen, wenn keinerlei Informationen über die Beschaffenheit der Elementarzelle vorliegen, kann man grob in zwei Hauptrichtungen unterteilen: Die erste Herangehensweise baut den Kristall schrittweise mit zunehmender Dimensionalität systematisch auf, während die zweite nach der Brute-Force-Methode unzählige zufällige Strukturen erzeugt und auf Plausibilität überprüft.

Ältester Vertreter der ersten Methode ist das Prinzip von Kitaigorodsky<sup>41</sup>. Dieses Verfahren wurde noch für manuelle Berechnungen entwickelt, später veröffentlichte Gavezzotti<sup>42</sup> das auf der gleichen Idee basierende Computerprogramm PROMET. Zu Beginn werden in PROMET endlich große molekulare Cluster, bestehend aus zwei bis vier Molekülen, unter Berücksichtigung eines einzelnen kristallographischen Symmetrieelements aufgebaut. Es folgt eine Energieoptimierung unter Verwendung eines Lennard-Jones-Potenzials. Diese Optimierung wird mehrmals wiederholt, jedes Mal unter Einbeziehung eines anderen Symmetrieelements. Die vom Programm verwendeten Symmetrieelemente sind Translation, Inversion, Schraubenachse und Gleitspiegelebene. Damit werden die am häufigsten vorkommenden Raumgruppen abgedeckt. Außerdem wird die räumliche Orientierung der Moleküle variiert, wobei das Programm auf ein Molekül in der asymmetrischen Einheit beschränkt ist. Die erhaltenen Geometrien mit niedriger Energie werden in den nächsten Schritt übernommen. Sie dienen als starre Bausteine zur Errichtung eines zweidimensionalen Gitters, wobei analog zum ersten Schritt vorgegangen wird. Die besten Strukturen werden wiederum im dritten Schritt verwendet, um ein dreidimensionales Gitter aufzubauen.

Die zweite erwähnte Herangehensweise wurde von Gdanitz eingeführt<sup>43</sup>. Im ersten Schritt wird eine stochastische Konformationssuche durchgeführt. Als Ausgangspunkt wird lediglich die Konstitutionsformel des Moleküls benötigt. In die Suche einbezogen werden die Zellkonstanten, Lage und Orientierung der Moleküle innerhalb der Elementarzelle. Auch die Torsionswinkel der unabhängigen Moleküle werden im Verlauf der Suche variiert, alle anderen internen Koordinaten werden aber starr gehalten. Der zweite Schritt beinhaltet eine Clusteranalyse, wo die Ergebnisse aus Schritt Eins anhand ihres RMSD-Wertes verglichen werden, um äquivalente Strukturen zu erkennen und herauszufiltern. Abschließend wird in Schritt Drei eine Optimierung im CHARMM-Kraftfeld mittels Simulated Annealing durchgeführt. Prinzipiell können durch dieses Verfahren alle Raumgruppen abgedeckt werden, wenn die Suche in P1 mit einer genügend großen Anzahl Molekülen in der Elementarzelle begonnen wird. Da meist aber nur eine begrenzte Rechenzeit zur Verfügung steht, beschränkt man sich auf die am häufigsten vorkommenden Raumgruppen.

In der beschriebenen Form ist der Algorithmus als Modul POLYMORPH im Programmpaket Cerius<sup>2</sup> enthalten<sup>44</sup>. Ein ähnlich aufgebautes Programm ist zum Beispiel CRYSCA von M. U. Schmidt<sup>45</sup>.

Von beiden vorgestellten Verfahren gibt es noch eine Reihe von Modifikationen, Weiterentwicklungen oder auch Kombinationsmöglichkeiten.

## 5 Docking

Wechselwirkungen zwischen Biomolekülen, wie die Bindung eines Liganden an einen Rezeptor, bilden die Grundlage einer Vielzahl biologischer Prozesse. Es ist deshalb wünschenswert, diese Prozesse zu untersuchen und biologisch aktive Substanzen zu finden, welche diese Prozesse beeinflussen oder kontrollieren können. Computer werden dabei als Hilfsmittel eingesetzt, um durch Suche in einer umfangreichen Datenmenge aus einer großen Anzahl Substanzen solche auszuwählen, die geeignet erscheinen. Diese Datenbanksuchen lassen sich in zwei Bereiche unterteilen: Zum einen existieren Methoden, die von einem Satz gegebener geometrischer Eigenschaften des Liganden ausgehen, wie zum Beispiel Bindungswinkel oder -längen zwischen Teilen des Moleküls oder funktionellen Gruppen, um aus einer Datenbank passende Moleküle herauszusuchen oder diese de-novo aufzubauen<sup>46</sup>.

Zum anderen stehen dagegen die Docking-Methoden, welche einen Liganden unter Optimierung der Wechselwirkungsenergie in eine Bindungstasche einpassen. Die Vorgehensweise entspricht einem Screening *in silico*. Mehrere aus einer Strukturdatenbank stammende organische Moleküle werden nacheinander in die Bindungstasche gelegt. Strukturen aus 2D-Datenbanken werden, beispielsweise mit Hilfe des Programms CORINA<sup>47</sup>, unter Berücksichtigung der konformationellen Flexibilität in 3D-Strukturen umgerechnet.

Als Beispiel soll hier kurz auf eines der am weitesten verbreiteten Docking-Programme, nämlich das Programm DOCK von Kuntz, eingegangen werden. Es liegt inzwischen in der Version 4.0 vor<sup>48</sup>.

Als Ausgangspunkt des Dockings dient die Kristallstruktur eines Rezeptors, beispielsweise eines Enzyms. Der Dockingprozess gliedert sich grob in zwei voneinander unabhängige Teile: Einerseits die Bestimmung der Orientierung des Liganden relativ zum Rezeptor, und andererseits die Auswertung der gefundenen Orientierungen, das so genannte *Scoring*. Das Einpassen des Liganden geschieht in mehreren Stufen. Zuerst muss, falls diese noch nicht bekannt ist, eine potentielle Bindungsstelle des Rezeptors identifiziert werden. Dazu werden auf der gesamten Moleküloberfläche Kugeln generiert. Diese können zwar untereinander überlappen, sie überschneiden sich aber nicht mit dem Rezeptor. Jede Kugel tangiert die Oberfläche an genau zwei Punkten. Dadurch ist der Kugelradius festgelegt. Die größte Ansammlung sich überlappender Kugeln markiert die Bindungsstelle des Rezeptors. Innerhalb der Bindungsstelle müssen nun Punkte gefunden werden, an denen man die Atome des Liganden platzieren kann. Einige der in der Bindungsstelle befindlichen Kugeln werden deshalb nun in ihrem Zentrum mit Ligandenatomen besetzt, wobei aber ein Großteil der

Kugeln unbesetzt bleibt. Es werden viele verschiedene Kombinationen solcher Kugel-Atom-Paarungen erzeugt, wobei man sich auf chemisch sinnvolle Kombinationsmöglichkeiten beschränkt, indem man die Kugel-Kugel-Abstände, entsprechend den intramolekularen Atom-Atom-Abständen, berücksichtigt.

An dieser Stelle lassen sich einige Filter zuschalten, um die Zahl der möglichen Kombinationen weiter zu reduzieren, oder aber um zu einem plausibleren Endergebnis zu gelangen. So ist es möglich, den Kugel „Farben“ zuzuweisen, die jeweils für eine bestimmte Eigenschaft der Rezeptoroberfläche stehen wie zum Beispiel hydrophob, hydrophil, elektropositiv, elektronegativ und so weiter. Von der Kugelfarbe ist dann die Art des hineinplatzierten Ligandenatoms abhängig.

Anhand der auf diese Weise in die Bindungsstelle hineinplatzierten Ligandenatome berechnet man nun die Orientierung des gesamten Liganden. Gibt es zu starke räumliche Überschneidungen mit dem Rezeptor, so wird das Ergebnis verworfen, andernfalls akzeptiert. Der so gefundene Treffer wird nun mittels einer Scoring-Funktion bewertet. Dabei wird zu Beginn zur Einsparung von Rechenzeit ein Gitternetz über die Bindungsstelle gelegt und für jeden Gitterpunkt der Beitrag des Rezeptors zur Scoring-Funktion berechnet und abgespeichert. Dadurch entfällt die sich ständig wiederholende Neuberechnung. In DOCK stehen zwei mögliche Scoring-Funktionen zur Auswahl: Einmal eine geometrische Scoring-Funktion, zum anderen die angenäherte Enzym-Ligand-Bindungsenergie.

Für die geometrische Scoring-Funktion werden von denjenigen Gitterpunkten, welche den Nicht-Wasserstoffatomen des Liganden am nächsten liegen, die berechneten Energieterme aufaddiert. Das Ergebnis gibt also lediglich die räumliche Orientierung des Liganden und somit die sterische Komplementarität von Ligand und Rezeptor wieder.

Die auf dem Bindungspotenzial basierende Scoring-Funktion beinhaltet attraktive und repulsive van-der-Waals-Kräfte sowie Coulomb-Energie. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Liganden-Atomtyps werden die entsprechenden Energieterme der nächstgelegenen Gitterpunkte aufaddiert. Das Ergebnis beinhaltet hier also sowohl räumliche Orientierung des Liganden als auch die Art der beteiligten Atome.

Im letzten Schritt erfolgt eine Energieminimierung, um die durch die Kugelposition nur annäherungsweise beschriebene Orientierung des Liganden zu optimieren.

Beim Docking unberücksichtigt bleiben durch den Bindungsprozess induzierte Strukturänderungen des Rezeptors.

Die Wahl der Scoringfunktion stellt immer einen Kompromiss aus Aufwand und Rechengenauigkeit dar. Je genauer die Scoring-Funktion, desto länger die benötigte

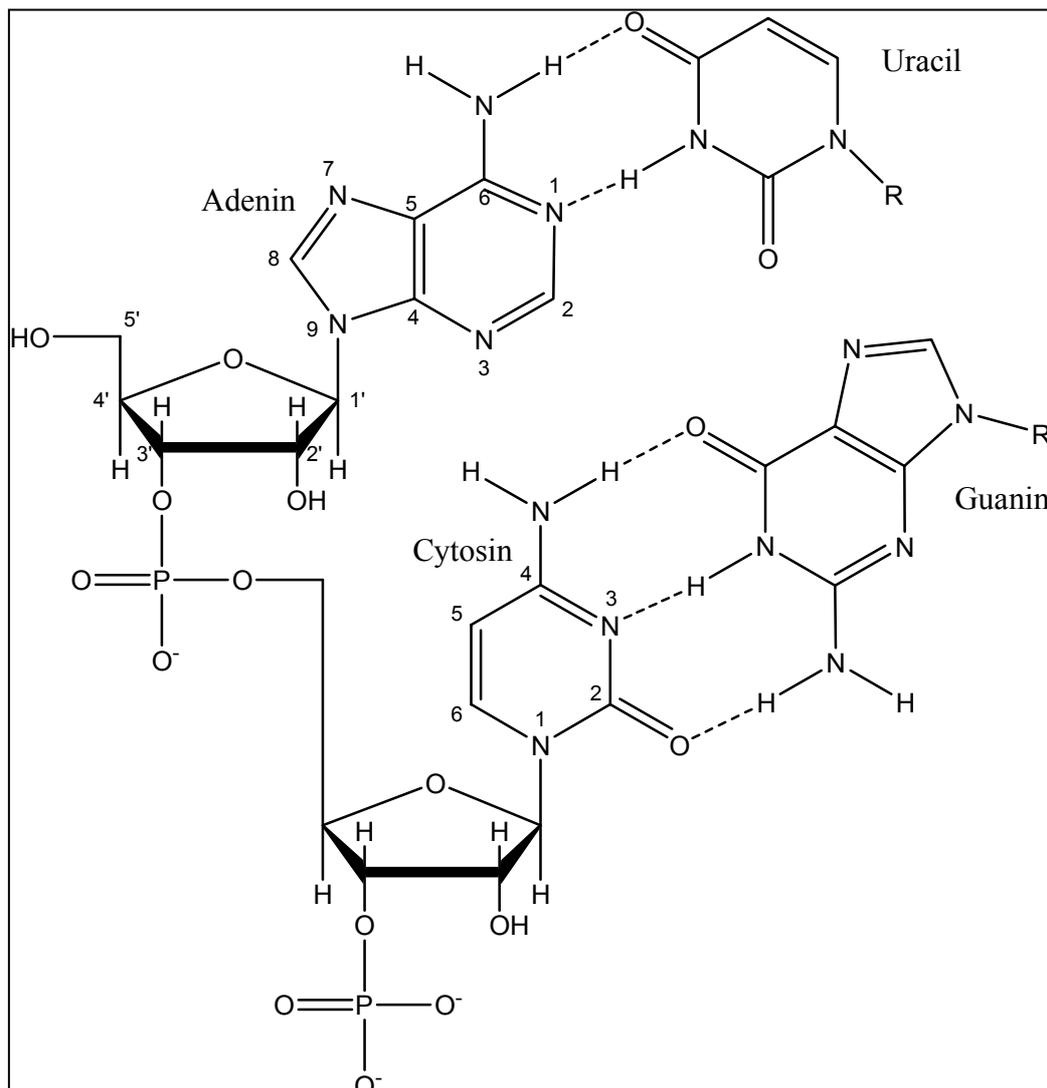
Rechenzeit. Über die im Programmpaket DOCK enthaltenen Funktionen hinaus existiert deshalb noch eine Vielzahl weiterer Scoring-Funktionen, zum Beispiel die von Böhm<sup>49</sup> (Gleichung 5-1).

$$Score = \left[ \sum_{hbonds} 100 f(\Delta R) f(\Delta \alpha) \right] + \frac{5}{3} A_{lipo} \quad (5-1)$$

- $\Delta R$       Abweichung von der idealen Bindungslänge,  $0 \leq f(\Delta R) \leq 1$   
 $\Delta \alpha$       Abweichung vom idealen Bindungswinkel,  $0 \leq f(\Delta \alpha) \leq 1$   
 $A_{lipo}$       hydrophobe Kontaktfläche

## 6 Basenpaarung

Nukleinsäuren sind die Träger der genetischen Information, sie steuern die Proteinbiosynthese und sind somit grundlegend für die Existenz von Leben überhaupt. Es ist deshalb für die Wissenschaft von großem Interesse, diese Vorgänge zu verstehen und zu kontrollieren. Dabei spielt die Supramolekulare Chemie eine wichtige Rolle, denn sowohl bei der Replikation der Nukleinsäuren durch Basenpaarung als auch bei der Interaktion zwischen Liganden und Nukleinsäuren sind supramolekulare Prozesse beteiligt.



**Abbildung 6-1**

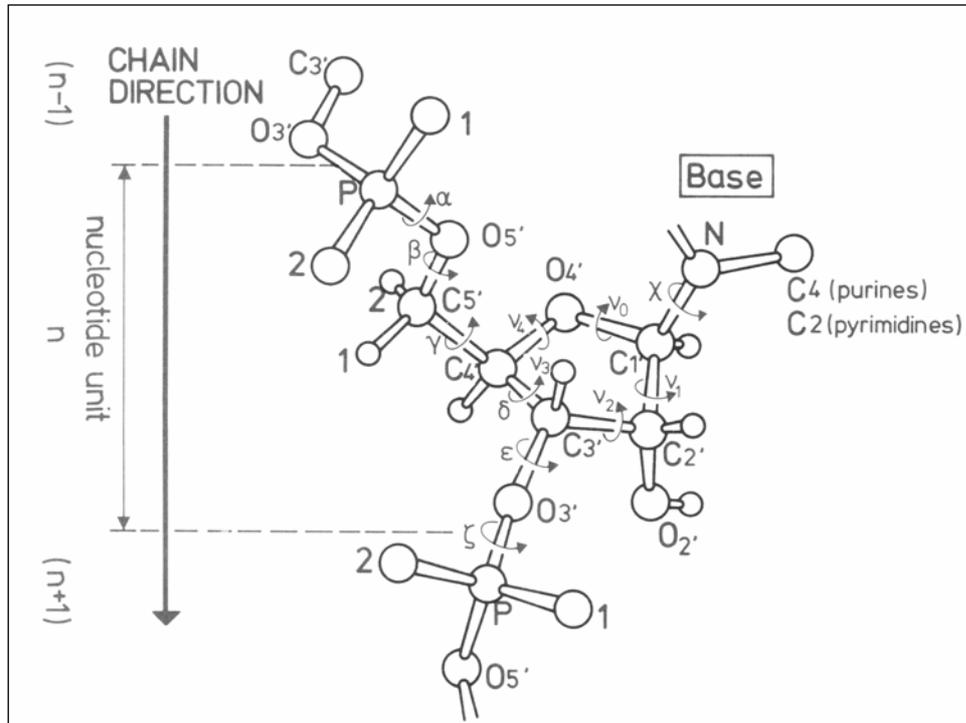
Aufbau der RNA, Nummerierung der Atome, Watson-Crick-Paarung

Die natürlich vorkommenden Nukleinsäuren sind DNA (*2'-Deoxyribonucleic Acid*) und RNA (*Ribonucleic Acid*). DNA und RNA sind lineare Biopolymere, deren monomere Bausteine die Nukleotide sind. Ein Nukleotid wiederum lässt sich in drei Fragmente zerlegen: Phosphat, Zucker und Base. Der als Furanose vorliegende Zucker ist  $\beta$ -glykosidisch mit der Base verbunden und bildet so ein Nukleosid. Ist der Zucker in 3'- oder 5'-Position mit einer

Phosphatgruppe verestert, erhält man das Nukleotid. DNA enthält den Zucker 2-Deoxy- $\beta$ -D-ribofuranose und die heterocyclischen Basen Thymin, Cytosin, Adenin und Guanin. RNA weist stattdessen  $\beta$ -D-Ribofuranose auf, und Thymin ist durch Uracil ersetzt. Thymin, Cytosin und Uracil leiten sich vom Pyrimidin ab, Adenin und Guanin vom Purin.

Während die Phosphat- und Zuckergruppen eine strukturelle Aufgabe erfüllen, wird durch die Abfolge der Basen die genetische Information codiert.

1953 gelang Watson und Crick die Aufklärung der Doppelhelix-Struktur der B-DNA mittels Röntgenstrukturanalyse<sup>50</sup>. Die Helix ist rechtsgängig und aus zwei antiparallel angeordneten Nukleotidsträngen aufgebaut. Das durch Phosphat- und Zuckergruppen gebildete Rückgrat verläuft auf der Außenseite der Helix, während die Basen nach innen gerichtet sind. Die Helixachse steht als zweizählige Pseudorotationsachse nahezu senkrecht auf der Ringebene der Nukleobasen. Die beiden Einzelstränge werden durch Wasserstoffbrücken zwischen jeweils zueinander komplementären Basen zusammengehalten, wobei Adenin mit Thymin paart und Cytosin mit Guanin. Zwischen den Basen eines Stranges kommt es zu  $\pi$ - $\pi$ -Basenstapelungswechselwirkungen, wodurch eine weitere Stabilisierung der Struktur erreicht wird.



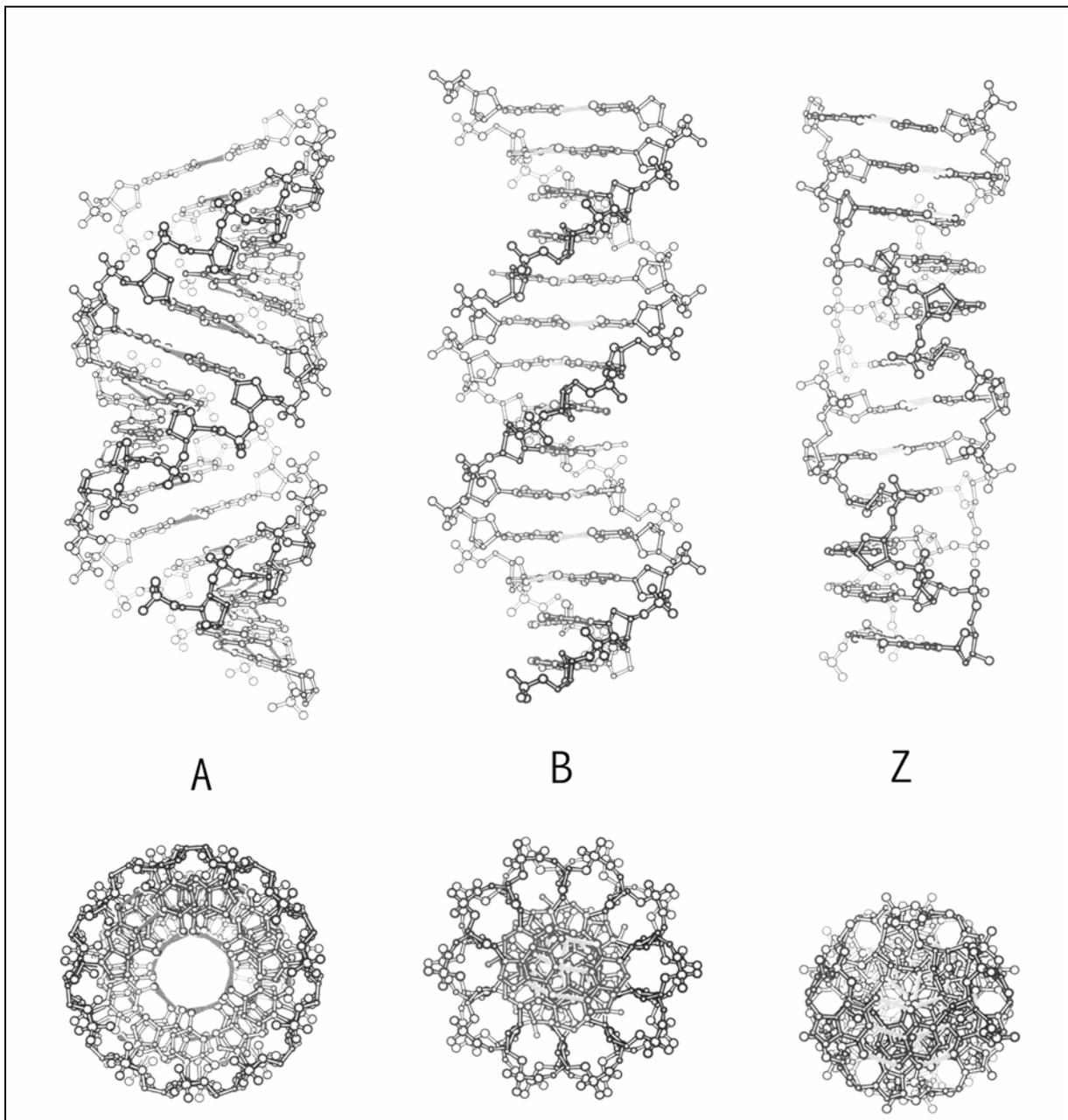
**Abbildung 6-2**

Charakteristische Torsionswinkel des Rückgrats<sup>51</sup>

Charakteristisch für die Struktur sind die Torsionswinkel des Rückgrats  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ , die Torsionswinkel innerhalb des Furanoserings  $\nu_0$ ,  $\nu_1$ ,  $\nu_2$ ,  $\nu_3$ ,  $\nu_4$  und der Torsionswinkel der

glykosidischen Bindung  $\chi$  (Abbildung 6-2). Der Winkel  $\chi$  kann syn- oder anti-Stellung einnehmen, wobei in anti-Position die für das Zustandekommen der Basenpaarung verantwortlichen funktionellen Gruppen vom Zucker weg gerichtet sind.

Der Furanosering kann in Envelope- oder Twist-Konformation vorliegen. Steht ein aus der Ebene herausragendes Ringatom auf derselben Seite wie C(5'), so spricht man von endo-, andernfalls von exo-Orientierung.



**Abbildung 6-3**  
A-, B- und Z-DNA

Neben der von Watson und Crick gefundenen B-DNA-Struktur sind noch weitere Konformationstypen bekannt<sup>51</sup>, deren wichtigste Vertreter A-DNA und Z-DNA sind. Die einzelnen Typen sind in Tabelle 6-1 sowie Abbildung 6-3 gegenüber gestellt. Bei der B-DNA

nehmen der Torsionswinkel der glykosidischen Bindung anti-Stellung und der Zucker C(2')-endo-Konformation ein. Die A-DNA entsteht durch Dehydratisierung der B-DNA. Hier liegt der Zucker in C(3')-endo-Form vor,  $\chi$  wiederum in anti-Stellung, und die Basenpaare sind zur Helixachse hin geneigt. In der Z-DNA alternieren Pyrimidin- und Purin-Nukleoside. Erstere liegen in (anti/C(2')-endo)-Konformation vor, letztere in (syn/C(3')-endo)-Konformation. Die Repeatingeinheit ist hier ein Dinukleotid. Während die Helices des A- und B-DNA-Typs rechtsgängig sind, handelt es sich bei der Z-DNA um eine linksgängige Helix.

	A-DNA	B-DNA	Z-DNA
Gestalt	am breitesten	zwischen A- und Z-Typ	am längsten
Höhe pro Basenpaar	0,23 nm	0,34 nm	0,38 nm
Helixdurchmesser	2,55 nm	2,37 nm	1,84 nm
Verwindungsrichtung	rechtsgängig	rechtsgängig	linksgängig
Konformation der glykosidischen Bindung	anti	anti	anti für C und T syn für G und A
Anzahl der Basenpaare pro Helixwindung	11	10,4	12
Ganghöhe	2,46 nm	3,32 nm	4,56 nm
Neigung der Basenpaare zur Helixachse	19°	1°	9°

**Tabelle 6-1**

Vergleich unterschiedlicher DNA-Typen<sup>52</sup>

In Tabelle 6-2 sind aus verschiedenen Strukturbestimmungen stammende Zahlenwerte für die Torsionswinkel des Rückgrats zusammengestellt, welche stark von den experimentellen Bedingungen abhängig sind und deshalb eine entsprechende Variationsbreite aufweisen. Diese ist bei der B-DNA noch stärker als bei der A-DNA.

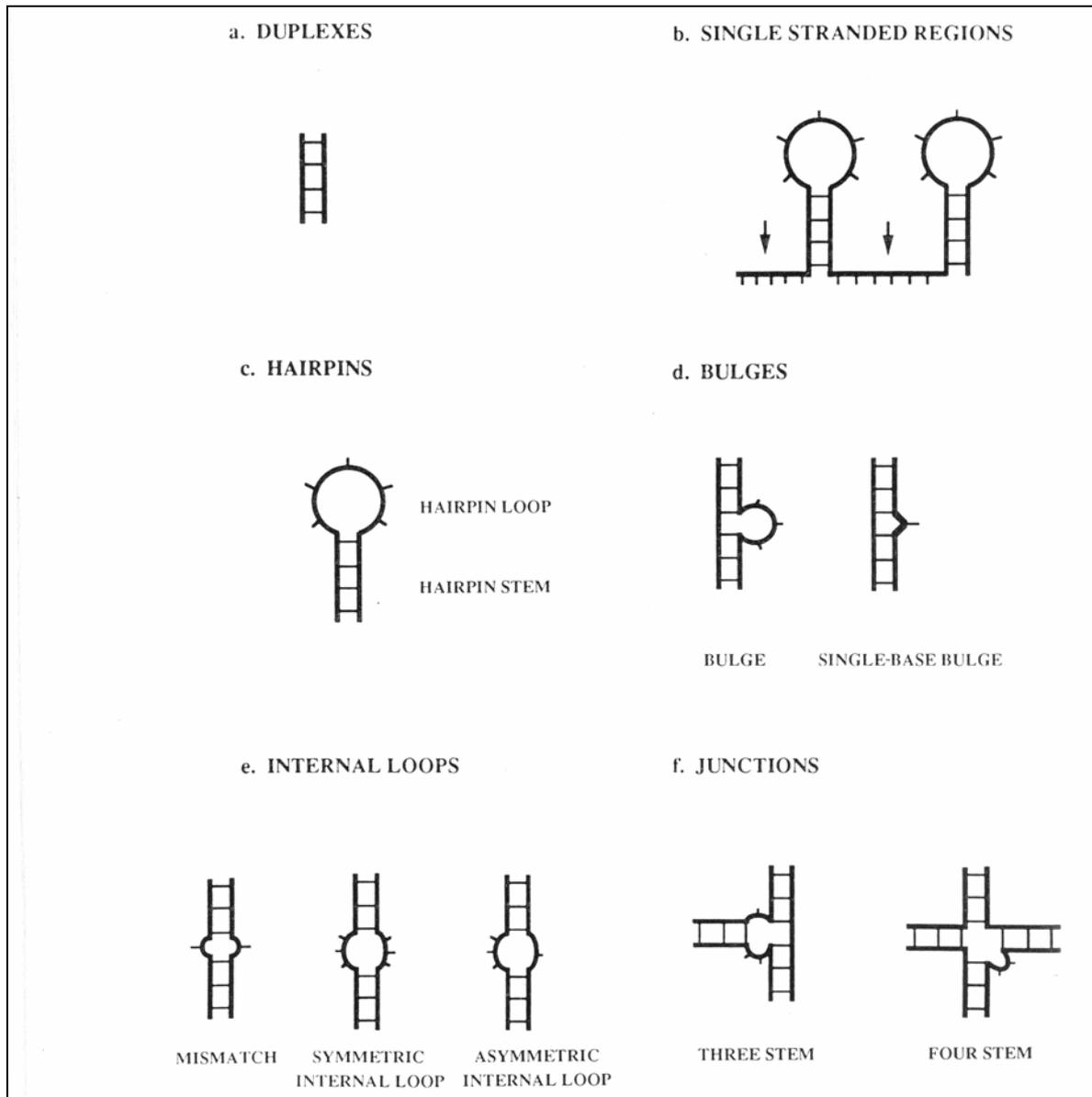
Typ	$\alpha$ [°]	$\beta$ [°]	$\gamma$ [°]	$\delta$ [°]	$\epsilon$ [°]	$\zeta$ [°]
A <sup>53</sup>	-50	172	41	79	-146	-78
A <sup>54</sup>	-90	-149	47	83	-175	-45
A <sup>55</sup>	-75	-179	59	79	-155	-67
B <sup>56</sup>	-46	-147	36	157	155	-96
B	-41	136	38	139	-133	-157
idealisiert <sup>57</sup>	-sc	ap	+sc	+sc	ap	-sc

**Tabelle 6-2**

Torsionswinkel des Rückgrats

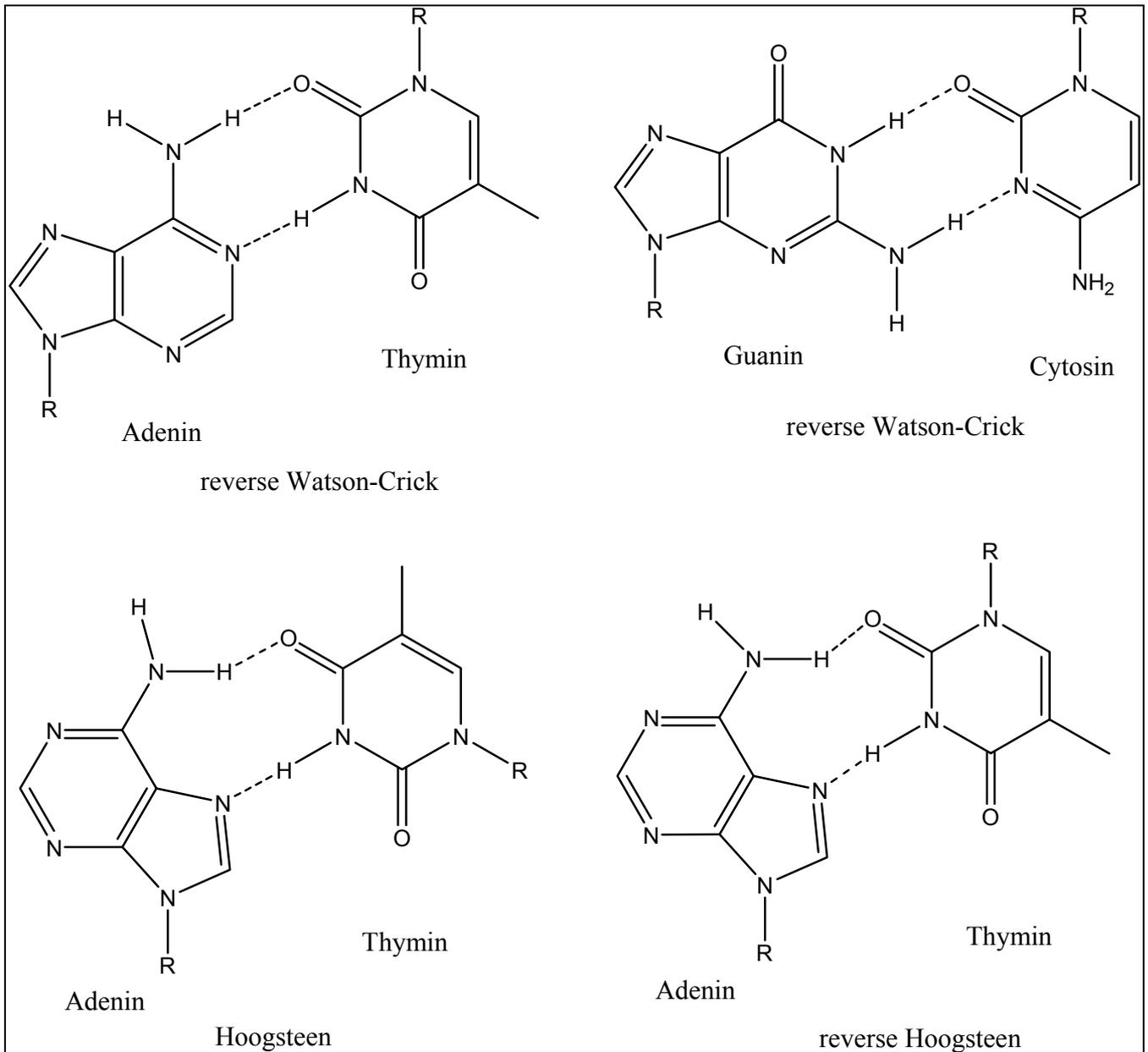
Im Gegensatz zur DNA liegt die RNA im lebenden Organismus als Einzelstrang vor. Man unterteilt in mRNA (*messenger RNA*), tRNA (*transfer RNA*) und rRNA (*ribosomale RNA*). Entsprechend ihrer vielfältigen, stark spezialisierten Aufgaben in biologischen Systemen kann die RNA eine Vielzahl von Sekundär- und Tertiärstrukturen ausbilden (Abbildung 6-4).

Typische Sekundärstrukturen sind Auswölbungen (*bulges*), interne Schleifen (*internal loops*), Haarnadelschleifen (*hairpin loops*) oder Kreuzungen (*junctions*). Eine Doppelhelix kann nur entstehen, wenn zwei komplementäre Bereiche des Einzelstrangs aufeinander treffen. Die Helix kann dabei nur in der A-Form vorliegen, die Ausbildung der B-Form wird durch die Nähe der 2'-Hydroxygruppe zur Phosphatgruppe sterisch verhindert.



**Abbildung 6-4**  
RNA-Sekundärstrukturen<sup>58</sup>

Neben den bereits erwähnten Watson-Crick-Basenpaaren existieren noch weitere Möglichkeiten der Basenpaarung, am wichtigsten sind hier reverse Watson-Crick, Hoogsteen<sup>59</sup> und reverse Hoogsteen zu nennen (Abbildung 6-5).



**Abbildung 6-5**  
Basenpaarungen

## 7 Der SUPRA-Algorithmus

Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines Algorithmus zur Konformationsanalyse Supramolekularer Komplexe auf der Grundlage der im Programm MOMO enthaltenen Möglichkeiten. Der Algorithmus sollte ein möglichst flexibles, an die Erfordernisse der jeweiligen Aufgabestellung angepasstes Vorgehen ermöglichen. Er sollte deshalb unabhängig von der Beschaffenheit des gebildeten Komplexes sein, und zum Beispiel keine Vorannahmen über Art und Geometrie der beteiligten Bindungen machen. So wurde darauf verzichtet, bei einem auf Grund einer Wasserstoffbrücken-Bindung gebildeten Komplex diese Bindung von vorne herein als gegeben anzunehmen und sie im Verlauf der Konformationsanalyse wie eine interne Bindung mit Rotationsfreiheitsgraden zu behandeln. Ebenso sollte offen bleiben, ob der Komplex von zwei gleichen oder von zwei voneinander verschiedenen Einzelmolekülen gebildet wird.

Für das Verfahren sollten sowohl die internen Freiheitsgrade der Einzelmoleküle berücksichtigt werden als auch die geometrische Anordnung der Moleküle zueinander. Diese können natürlich einander bedingen. Wie bereits in Kapitel 2.3.6.1 hergeleitet, ergibt sich bei der systematischen Konformationssuche die Anzahl  $N$  der Startgeometrien pro Molekül aus

der Formel  $N = \prod_{i=1}^n \frac{360}{x_i}$ . Zur Betrachtung eines Komplexes aus zwei Molekülen wird zunächst

angenommen, dass die Ortskoordinaten des ersten Moleküls unverändert bleiben, während das zweite Molekül durch Translation und Rotation in beliebiger Position zum ersten angeordnet werden kann. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Startgeometrien einer systematischen Konformationssuche gemäß Gleichung (7-1). Es wird sowohl die Anzahl der Startgeometrien beider Moleküle beachtet, als auch die verschiedenen Möglichkeiten der Anordnung der Moleküle zueinander.

$$N_{\text{Komplex}} = N_A * N_B * t_x t_y t_z * r_x r_y r_z \quad (7-1)$$

$N_A, N_B$  Anzahl der Startgeometrien für Molekül A bzw. Molekül B  
 $t_x, t_y, t_z$  Anzahl der Translationsschritte in x-, y- und z-Richtung  
 $r_x, r_y, r_z$  Anzahl der Drehungen um die x-, y- und z-Achse

Diese „kombinatorische Explosion“ führt zu einer sehr großen Zahl von Einzelrechnungen, bei größeren Molekülen sind die durch die Rechenkapazität gesetzten Grenzen schnell erreicht. Es müssen also Verfahren gefunden werden, den Rechenaufwand zu verringern, möglichst ohne dabei die Qualität des Ergebnisses zu gefährden.

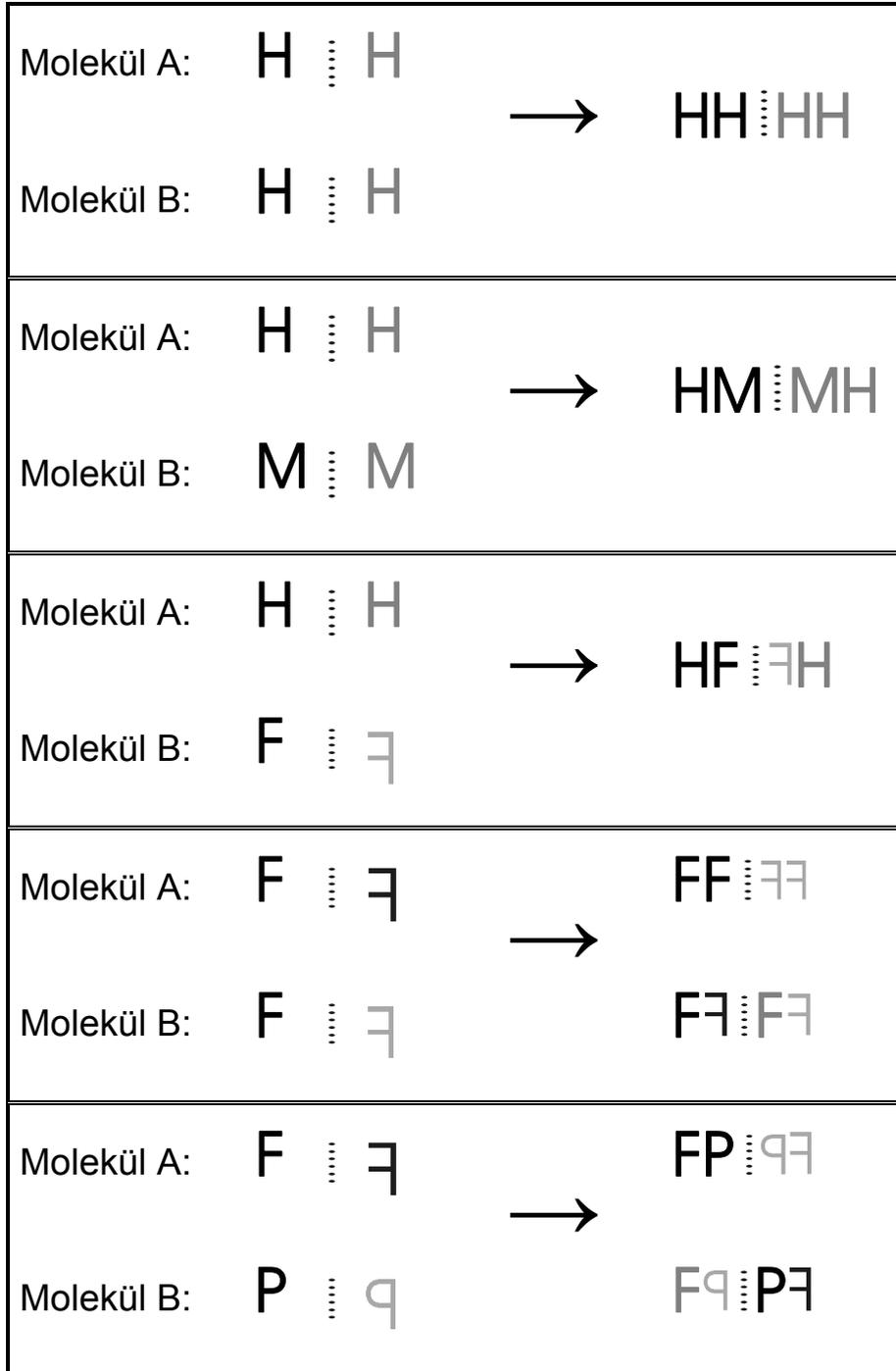
Die stochastische Konformationsanalyse birgt die Gefahr der unvollständigen Suche, ebenso wie die Wahl sehr großer Schrittweiten bei der systematischen Konformationsuche nicht alle Bereiche des Konformationsraumes abdeckt.

Für den SUPRA-Algorithmus wurde deshalb ein anderer Weg gewählt. Die Konformationsuche wird in zwei Schritten vorgenommen. Zuerst werden die Konformationen der Einzelmoleküle bestimmt. Diese werden dann unter Einbeziehung von Translations- und Rotationsoperatoren zu einem Komplex zusammengefügt. Auf systematischem oder stochastischem Weg wird eine Vielzahl solcher Komplexe generiert und anschliessend im MOMO-Kraftfeld minimiert.

Die Ermittlung der Konformationen der Einzelmoleküle kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Zum einen stehen die herkömmlichen Methoden der Konformationsanalyse zur Verfügung. Die Ausgabedatei der MOMO-Konformationsrechnung kann direkt als Eingabedatei für den SUPRA-Algorithmus verwendet werden. In der Regel wird der Anwender die ausgegebenen Konformationen jedoch zuvor sichten und nur solche weiter verwenden, die innerhalb eines gewissen Energiefensters liegen, nämlich das globale Minimum und einige energetisch günstige lokale Minima. Es wird bei diesem Vorgehen also davon ausgegangen, dass die Konformation des Einzelmoleküls im Komplex einem Energieminimum entspricht. Dies ist natürlich eine gewisse Einschränkung des Verfahrens, die man zu Gunsten kürzerer Rechenzeiten in Kauf nimmt. Um diese Einschränkung zumindest teilweise wieder auszugleichen, bietet der Algorithmus die Möglichkeit, zusätzlich beliebige Konformationen der Einzelmoleküle als Ausgangspunkt zu verwenden. Falls also der Anwender auf Grund chemischen Sachverstandes eine Konformation des Einzelmoleküls im Komplex vermutet, die nicht einem Minimum im Vakuum entspricht, so kann er diese Konformation statt der oder zusätzlich zu den Minimumskonformationen als Eingabe verwenden. Weiterhin können natürlich auch Koordinaten aus einer Kristallstrukturbestimmung als Eingabe dienen.

Besonders erwähnt werden soll hier noch der Fall, dass das Einzelmolekül chiral ist. Im Verlauf der herkömmlichen Konformationsanalyse wird dann immer nur eines der möglichen Enantiomere betrachtet, denn es interessieren nur die Energie und die relative Konfiguration des Minimums, nicht die absolute Konfiguration. Gleiches gilt, wenn die Konformationsanalyse des Einzelmoleküls als Ergebnis enantiomorphe Konformationen

liefert, also zwei Konformationen gleicher Energie, deren Torsionswinkel sich im Betrag gleichen, aber im Vorzeichen unterscheiden, so dass sie sich durch Spiegelung ineinander überführen lassen. Solche Konformationen werden üblicherweise als ein einziges Minimum zusammengefasst.



**Abbildung 7-1**

Abhängigkeit des Supramolekularen Komplexes von der absoluten Konfiguration der Einzelmoleküle. Die grau gezeichneten Konfigurationen werden für die Rechnung nicht benötigt. Als Ergebnis erhält man eine der enantiomeren Formen des Komplexes.

Anders im Fall der Berechnung eines Supramolekularen Komplexes. Hier müssen für eines der zwei beteiligten Moleküle beide enantiomeren Formen als Startgeometrien verwendet werden, da der Komplex je nach absoluter Konfiguration der Einzelmoleküle unterschiedlich ist (Abbildung 7-1).

Zur Berechnung des Komplexes benötigt der Algorithmus zwei Eingabedateien, jede davon enthält die zu verwendenden Konformationen eines der Moleküle. Liegen  $N_A$  Konformationen von Molekül **A** und  $N_B$  Konformationen von Molekül **B** vor, so ergibt sich eine Zahl von insgesamt  $N_A * N_B$  möglichen Kombinationen. Für jede Kombination werden nun eine Reihe von Startgeometrien des Molekülkomplexes erzeugt, welche als Ausgangspunkt einer Minimierung dienen. Zur Erzeugung dieser Startgeometrien werden die Ortskoordinaten von Molekül **A** unverändert gelassen, während Molekül **B** in verschiedenen Positionen dazu angeordnet wird. Außerdem wird Molekül **B** dabei um die drei Raumachsen gedreht. Dies kann nach Wahl des Benutzers entweder stochastisch oder systematisch geschehen. Bei der systematischen Methode ist die Anzahl der Schritte beziehungsweise die Schrittweite für Rotation und Translation frei wählbar.

Bei Verbindungen mit Rotationssymmetrie ist durch geeignete Wahl des Rotationsbereiches darauf zu achten, dass die Verbindungen nicht mehrfach in der gleichen Position zueinander zu liegen kommen, um überflüssige Rechnungen zu vermeiden.

Die Anordnung beider Moleküle zueinander sollte möglichst sinnvoll sein, das heisst beide Moleküle dürfen weder zu weit voneinander entfernt sein, noch sollten sie sich gegenseitig überschneiden. Dazu werden beide Moleküle als Quader angenommen. Molekül **B** wird nur so weit entlang der drei Raumrichtungen verschoben, dass sich die Quader mindestens an den Flächen oder Kanten noch berühren. Auch ein Durchdringen der Quader ist möglich. Um jedoch zu verhindern, dass sich die beiden Moleküle allzusehr überschneiden, kann ein Geometrietest durchgeführt werden. Zur Einsparung von Rechenzeit ist dieser möglichst einfach gehalten. Dazu wird ein Raumgitter durch beide Moleküle gelegt, der Abstand der Gitterpunkte ist frei wählbar und beträgt per Voreinstellung 1 Å entlang jeder Raumachse. Jedes Atom wird nun dem nächstgelegenen Gitterpunkt zugeordnet. Ist eine bestimmte Anzahl von Gitterpunkten überschritten, die von zwei Atomen unterschiedlicher Moleküle belegt werden, wird die Startgeometrie verworfen.

Ob dieser Geometrietest durchgeführt werden soll, bleibt der Entscheidung des Anwenders überlassen. Hier ist die für den Test verbrauchte Rechenzeit abzuwägen gegen die Zeit, die für eine eventuelle Minimierung einer nicht sinnvollen Startgeometrie benötigt wird.

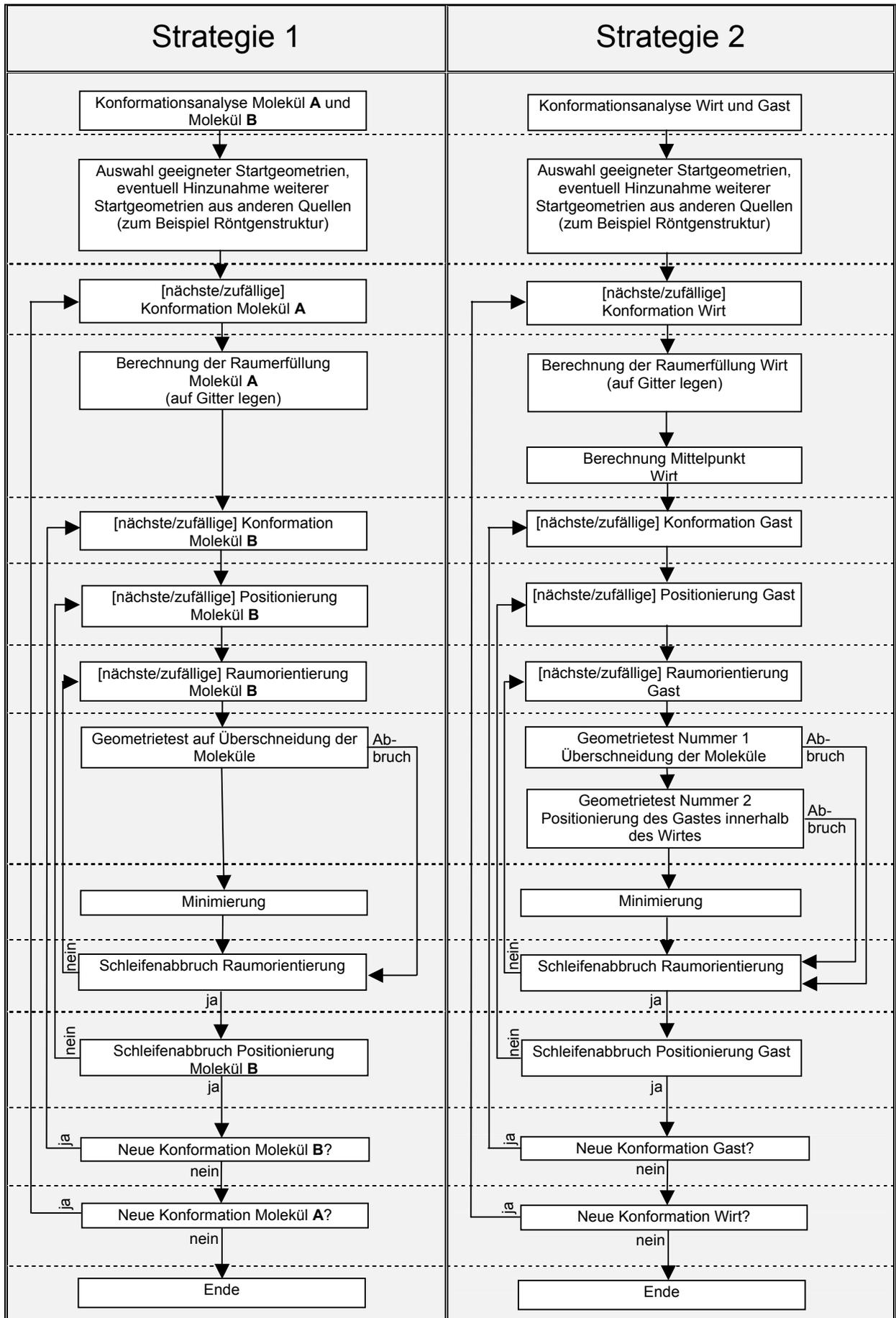


Abbildung 7-2, Flussdiagramm des SUPRA-Algorithmus

An dieser Stelle kann auch ein weiterer Test durchgeführt werden, falls es um die Berechnung eines Wirt-Gast-Komplexes geht. Es soll geprüft werden, ob sich Molekül **B** innerhalb von Molekül **A** befindet. Dazu wird ermittelt, ob die Mittelpunkte beider Moleküle innerhalb gewisser Grenzen zusammenfallen.

Die erzeugten und akzeptierten Startgeometrien werden schließlich einer Energieminimierung unterzogen. Dabei sind sämtliche Freiheitsgrade variabel, das heisst auch die internen Freiheitsgrade der Einzelmoleküle können sich im Verlauf der Minimierung noch verändern. Das MOMO-Kraftfeld unterscheidet dabei nicht zwischen intra- und intermolekularen Wechselwirkungen.

Abbildung 7-2 stellt zwei Strategien, die Berechnung eines Supramolekularen Komplexes (Strategie 1) und die Berechnung eines Wirt-Gast-Komplexes (Strategie 2), mit Hilfe eines Flussdiagramms gegenüber. Man erkennt, dass beide Strategien im Großen und Ganzen identisch sind. Für Strategie 2 ist nur eine geringfügige Modifikation des Programmcodes notwendig, nämlich das Hinzunehmen eines weiteren Geometrietests. Das Programm ist so aufgebaut, dass es sich an dieser Stelle um beliebige Elemente erweitern lässt. Zum Beispiel wäre es denkbar, eine dritte Strategie zu entwickeln, bei der speziell nach wasserstoffbrücken- gebundenen Komplexen gesucht werden soll. Zu diesem Zweck könnte ein Algorithmus programmiert und eingefügt werden, der die Startgeometrien darauf testet, ob die Anordnung der Moleküle zueinander die Ausbildung von Wasserstoffbrücken erlaubt.

## 8 Berechnung des Paarungsmusters natürlicher und modifizierter Nukleobasen

Nukleobasen sind nicht nur wegen ihrer biologischen Rolle von Interesse, sie eignen sich auch als einfache Testmoleküle für den SUPRA-Algorithmus. Zum einen ist die Struktur des als Ergebnis erwarteten Komplexes bekannt. Zum anderen lassen sich die Rechnungen in relativ kurzer Zeit durchführen, da die Moleküle keine konformationelle Flexibilität besitzen und außerdem in der RNA planar angeordnet sind, wodurch sich die Suche auf zwei Raumdimensionen beschränken lässt. Weiterhin konnten im Verlauf dieser Rechnungen auch Strategien entwickelt und Parameter gefunden werden, um den SUPRA-Algorithmus optimal einzusetzen.

Strukturbestimmender Faktor bei der Bildung von Basenpaaren sind Wasserstoffbrückenbindungen. Es sollte daher getestet werden, welches der in MOMO implementierten Verfahren zur Beschreibung dieser Bindungen am besten geeignet ist, also einerseits das durch Ladungsverschiebung erhaltene richtungsunabhängige Potenzial, oder andererseits die Funktion von Vedani und Dunitz. Außerdem sollte geprüft werden, welches der Ladungsmodelle, Gasteiger-Marsili oder verbessertes Abraham-Modell, als Grundlage zur Beschreibung der Coulomb-Wechselwirkungen zweckmäßig erscheint. Zum Dritten sollten untersucht werden, welchen Einfluss Hinzunahme beziehungsweise Nichtberücksichtigung der van-der-Waals-Wechselwirkungen bei der Berechnung des Wasserstoffbrücken-Potenzials haben. Insgesamt ergeben sich also acht Kombinationsmöglichkeiten (Tabelle 8-2).

### 8.1 Adenin - Uracil

Es wurden zunächst für alle acht Kombinationen Rechnungen für den Komplex Adenin-Uracil durchgeführt. Dabei wurde für beide Verbindungen die Bindung zum Zucker jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt.

Eine Konformationsanalyse der Einzelmoleküle war wegen nicht vorhandener konformationeller Flexibilität nicht nötig. Als fixes Molekül diente Adenin, als Molekül mit variabler Position und Orientierung Uracil. Beide Moleküle lagen in der Startgeometrie in der x-y-Ebene. Die Verschiebung der Position des Uracils erfolgte entlang der x- und y-Achse in jeweils acht Schritten (Tabelle 8-1). Uracil wurde um die z-Achse in sechs Schritten à 60°

gedreht und um die x- und y-Achse jeweils einmal um 180°. (Hier hätte eine Drehung entweder um die x- oder um die y-Achse ausgereicht. Angesichts der ohnehin geringen Rechenzeit von 1 Stunde 20 Minuten fiel der zusätzliche Rechenaufwand allerdings nicht weiter ins Gewicht.)

<b>Adenin-Uracil</b>	
Adenin	1 Konformation
Uracil	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	180° um x-Achse 180° um y-Achse 60° um z-Achse
Translationsschritte	8 in x-Richtung 8 in y-Richtung 1 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	01:20

**Tabelle 8-1**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Adenin-Uracil-Komplexes

Die Ergebnisse wurden jeweils daraufhin untersucht, ob das globale Minimum einer Basenpaarung bekannten Musters entspricht, also Watson-Crick oder Hoogsteen beziehungsweise reverse Watson-Crick oder reverse Hoogsteen. In Tabelle 8-2 sind die Resultate zusammengestellt. Man erkennt, dass nur in einem der acht Fälle die vier tiefsten Minima von den gesuchten Basenpaaren gebildet werden (Abbildung 8-1 bis Abbildung 8-4), nämlich in *Rechnung 6*, welche das Ladungsmodell von Gasteiger und Marsili sowie die Vedani-Dunitz-Potenzialfunktion verwendet, und zwar ohne Berücksichtigung der van-der-Waals-Wechselwirkungen. Die vier besten Minima liegen in einem Energiebereich von 2,5 kJ/mol. Die Strukturen der höher liegenden Minima ergeben unterschiedliche Muster, von denen im Folgenden einige repräsentativ herausgegriffen und vorgestellt werden sollen:

Hauptsächlich findet man gestapelte Anordnungen wie zum Beispiel *Minimum Nummer 5* mit einer Energie von 7,5 kJ/mol über dem globalen Minimum (Abbildung 8-5). Die beiden Molekülebenen bilden einen Winkel von etwa 12° und liegen somit nahezu planar übereinander. Der Abstand der Ebenen liegt ungefähr bei 3,6 Å. Bei weiteren, höher liegenden Minima findet man Paarungsmuster, die um einen noch geringeren Winkel von der planaren Anordnung abweichen.

Abbildung 8-6 zeigt *Minimum Nummer 12* mit einer Energiedifferenz von 10,1 kJ/mol zum globalen Minimum. Die beiden Moleküle des Komplexes sind durch eine einzelne Wasserstoffbrücke verbunden, die beiden Molekülebenen sind um 66° entlang der Wasserstoffbrückenbindung gegeneinander verdreht.

*Minimum Nummer 20* mit einer Energie von 14,8 kJ/mol über dem globalen Minimum zeigt einen über zwei Wasserstoff-Brückenbindungen verknüpften planaren Komplex. Neben einer

N-H...O-Brücke liegt auch ein C-H...N-Kontakt vor (Abbildung 8-7). Diese Struktur lässt sich aus einem Watson-Crick-Paar herleiten, wenn man das Uracil entlang der N1A-C4A-Achse um 180° drehen würde. Die O4A-H6-Wasserstoffbrücke bleibt erhalten, der Stickstoff N1 bildet nun einen neuen Kontakt zum aromatischen Wasserstoff H5A aus, und zum Wasserstoff H3A besteht keine Brückenbindung mehr.

In *Minimum Nummer 45*, welches eine Energiedifferenz von 26,0 kJ/mol zum globalen Minimum aufweist, findet man zwei im Winkel von 118° zueinander angeordnete Moleküle, welche durch keinerlei Wasserstoffbrücken miteinander verknüpft sind (Abbildung 8-8).

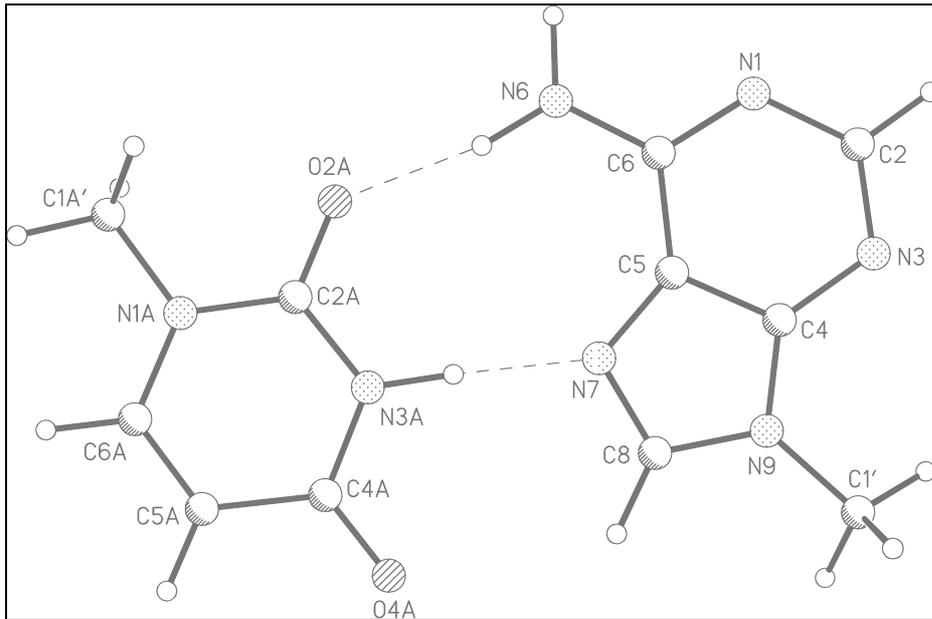
Hier sei noch angemerkt, dass solche von MOMO berechnete Paarungsmuster, die auf  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen aromatischer Systeme beruhen, keine hohe Aussagekraft besitzen, denn das Ladungsmodell ist prinzipiell ungeeignet für die Berechnung dieser Wechselwirkungen. Dieser Umstand führte letztendlich zur Entwicklung des Multipolmodells. Auf derartige Komplexe wird deshalb im weiteren Verlauf dieser Arbeit nicht mehr im Einzelnen eingegangen.

Nr.	verwendete Parameter	Watson-Crick	reverse Watson-Crick	Hoogsteen	reverse Hoogsteen
1	CHARGE ABR HYBOND FUNCTION VDW	0,0 (1)	5,1 (5)	8,2 (instabil) (7)	8,8 (instabil) (11)
2	CHARGE ABR HYBOND FUNCTION NOVDW	0,0 (1)	6,0 (2)	19,1 (3)	19,8 (-)
3	CHARGE ABR HYBOND CHARGE VDW	7,6 (13)	13,1 (36)	8,8 (instabil) (17)	10,0 (instabil) (22)
4	CHARGE ABR HYBOND CHARGE NOVDW	0,0 (1)	8,2 (2)	21,2 (3)	24,9 (5)
5	CHARGE GM HYBOND FUNCTION VDW	19,0 (-)	20,0 (-)	12,1 (-)	14,7 (-)
6	CHARGE GM HYBOND FUNCTION NOVDW	2,5 (4)	1,5 (3)	1,2 (2)	0 (1)
7	CHARGE GM HYBOND CHARGE VDW	24,9 (instabil) (-)	25,1 (instabil) (-)	4,3 (instabil) (-)	10,5 (instabil) (-)
8	CHARGE GM HYBOND CHARGE NOVDW	18,3 (-)	16,7 (40)	-0,7 (-)	-0,9 (-)

**Tabelle 8-2**

- CHARGE GM : Ladungsmodell von Gasteiger und Marsili  
 CHARGE ABR : verbessertes Ladungsmodell nach Abraham  
 HYBOND FUNCTION VDW : Vedani-Dunitz-Potenzialfunktion unter Berücksichtigung von van-der-Waals-Wechselwirkungen  
 HYBOND FUNCTION NOVDW : Vedani-Dunitz-Potenzialfunktion ohne Berücksichtigung von van-der-Waals-Wechselwirkungen  
 HYBOND CHARGE VDW : Wasserstoffbrücken-Potenzial durch Ladungsverschiebung unter Berücksichtigung von van-der-Waals-Wechselwirkungen  
 HYBOND CHARGE NOVDW : Wasserstoffbrücken-Potenzial durch Ladungsverschiebung ohne Berücksichtigung von van-der-Waals-Wechselwirkungen

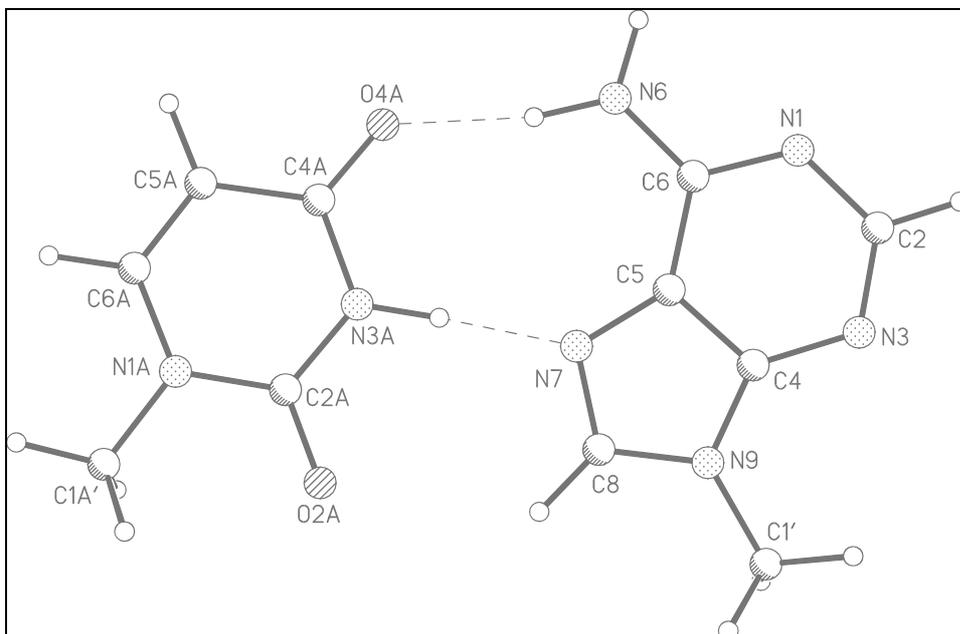
In den Spalten drei bis sechs ist die Energiedifferenz zum globalen Minimum in kJ/mol aufgeführt. In Klammern ist die Nummer des jeweiligen Minimums angegeben, nicht aufgefundene Minima sind durch (-) gekennzeichnet.



**Abbildung 8-1**

Rechnung 6, Minimum 1 (reverse Hoogsteen)

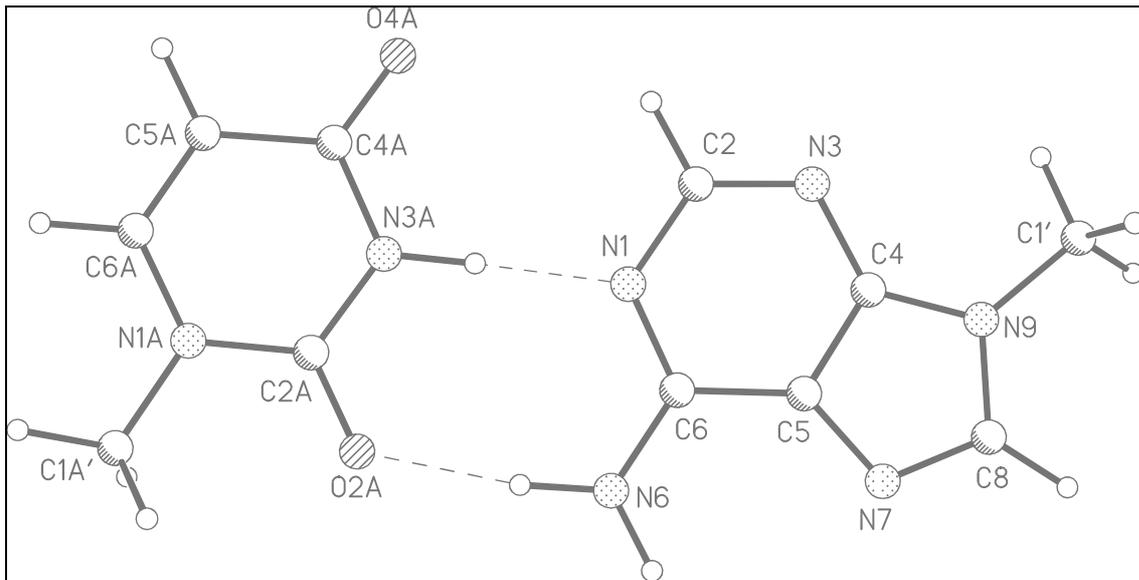
$d(\text{O2A}\cdots\text{H6})$	1,89 Å	$d(\text{N7}\cdots\text{H3A})$	1,75 Å
$d(\text{O2A}\cdots\text{N6})$	2,89 Å	$d(\text{N7}\cdots\text{N3A})$	2,79 Å
$\theta(\text{O2A}\cdots\text{H6-N6})$	170°	$\theta(\text{N7}\cdots\text{H3A-N3A})$	177°



**Abbildung 8-2**

Rechnung 6, Minimum 2 (Hoogsteen)

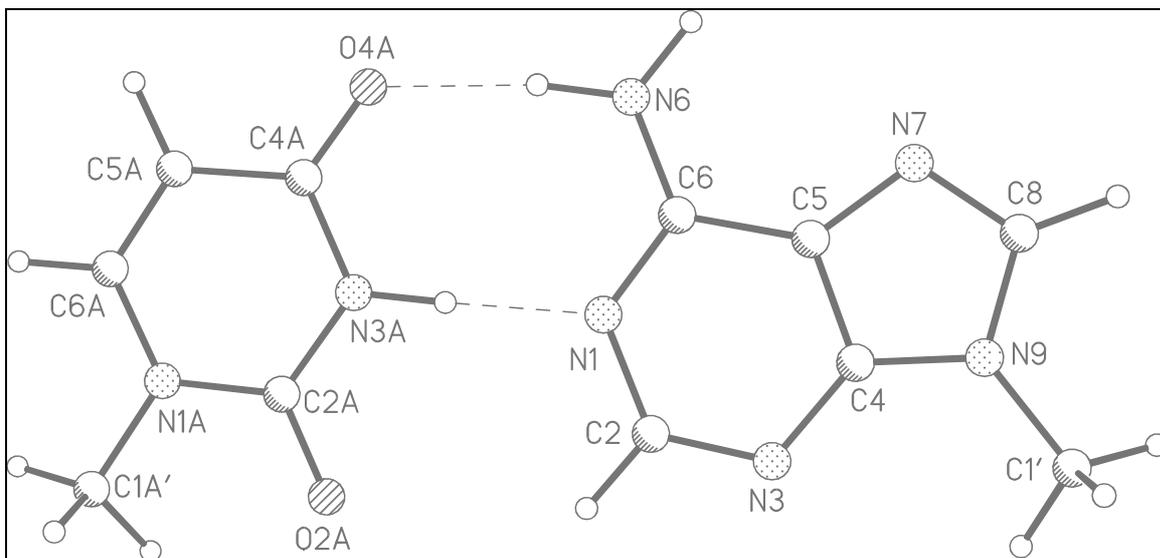
$d(\text{O4A}\cdots\text{H6})$	1,89 Å	$d(\text{N7}\cdots\text{H3A})$	1,74 Å
$d(\text{O4A}\cdots\text{N6})$	2,91 Å	$d(\text{N7}\cdots\text{N3A})$	2,79 Å
$\theta(\text{O4A}\cdots\text{H6-N6})$	170°	$\theta(\text{N7}\cdots\text{H3A-N3A})$	178°



**Abbildung 8-3**

Rechnung 6, Minimum 3 (reverse Watson-Crick)

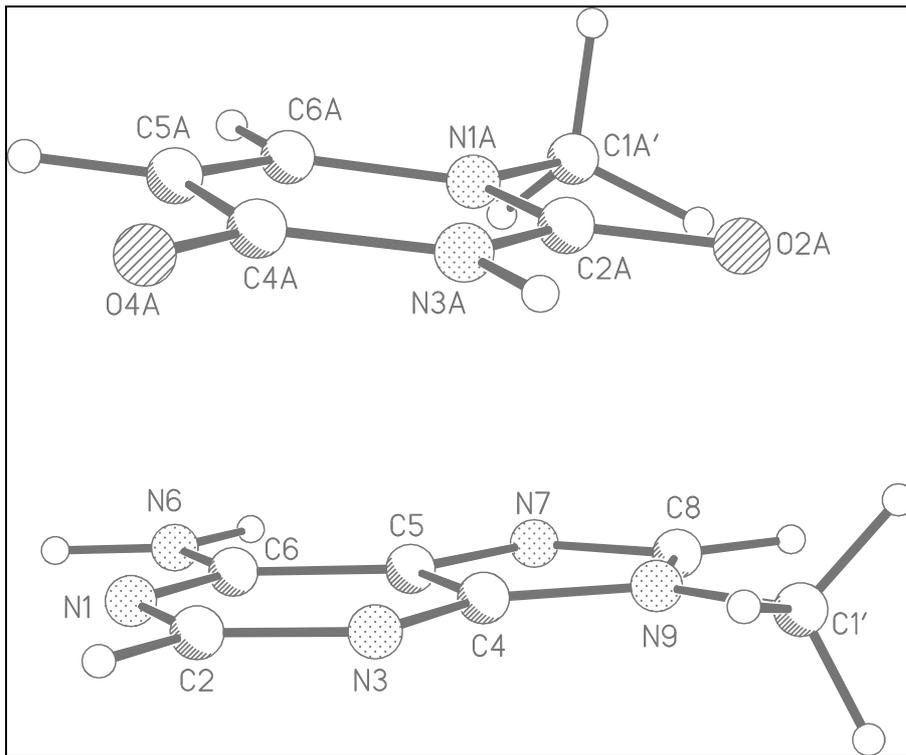
$d(O2A \cdots H6)$	1,88 Å	$d(N1 \cdots H3A)$	1,76 Å
$d(O2A \cdots N6)$	2,91 Å	$d(N1 \cdots N3A)$	2,79 Å
$\theta(O2A \cdots H6-N6)$	172°	$\theta(N1 \cdots H3A-N3A)$	178°



**Abbildung 8-4**

Rechnung 6, Minimum 4 (Watson-Crick)

$d(O4A \cdots H6)$	1,89 Å	$d(N1 \cdots H3A)$	1,75 Å
$d(O4A \cdots N6)$	2,92 Å	$d(N1 \cdots N3A)$	2,79 Å
$\theta(O4A \cdots H6-N6)$	172°	$\theta(N1 \cdots H3A-N3A)$	178°

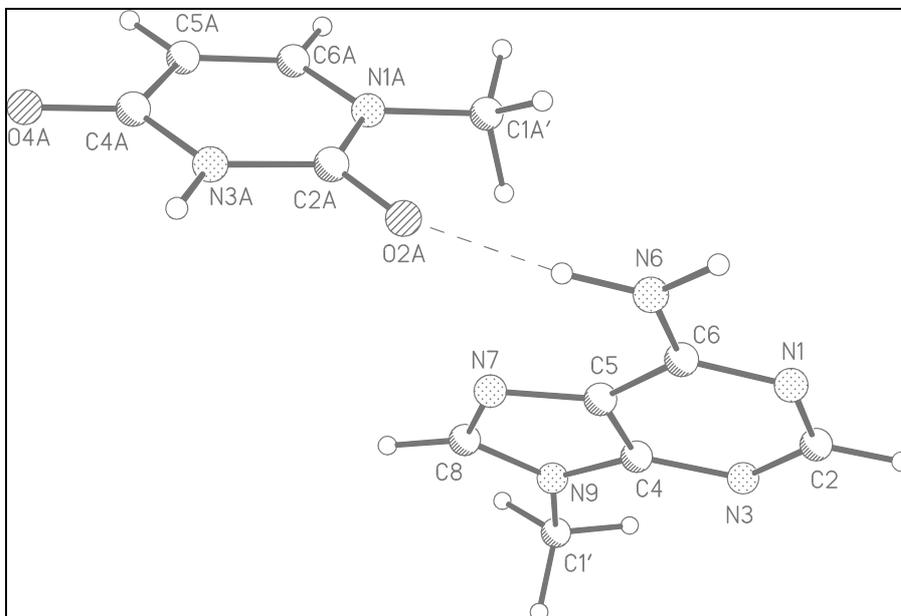


**Abbildung 8-5**

Rechnung 6, Minimum 5

Winkel zwischen den Molekülebenen:  $11,8^\circ$

Abstand zwischen den Molekülebenen: zirka  $3,6 \text{ \AA}$



**Abbildung 8-6**

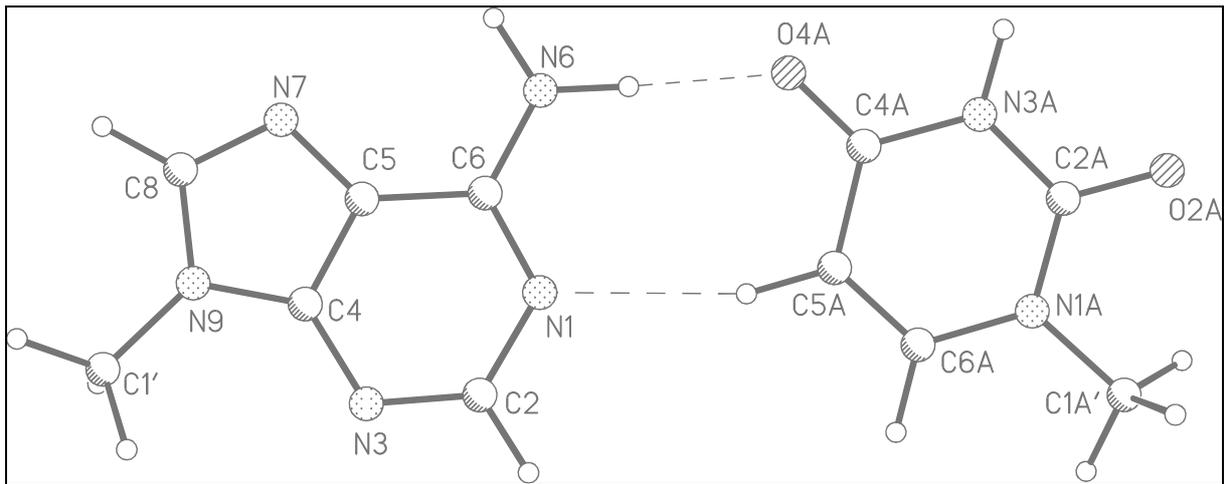
Rechnung 6, Minimum 12

Winkel zwischen den Molekülebenen:  $65,8^\circ$

$d(\text{O2A}\cdots\text{H6})$  1,87  $\text{\AA}$

$d(\text{O2A}\cdots\text{N6})$  2,91  $\text{\AA}$

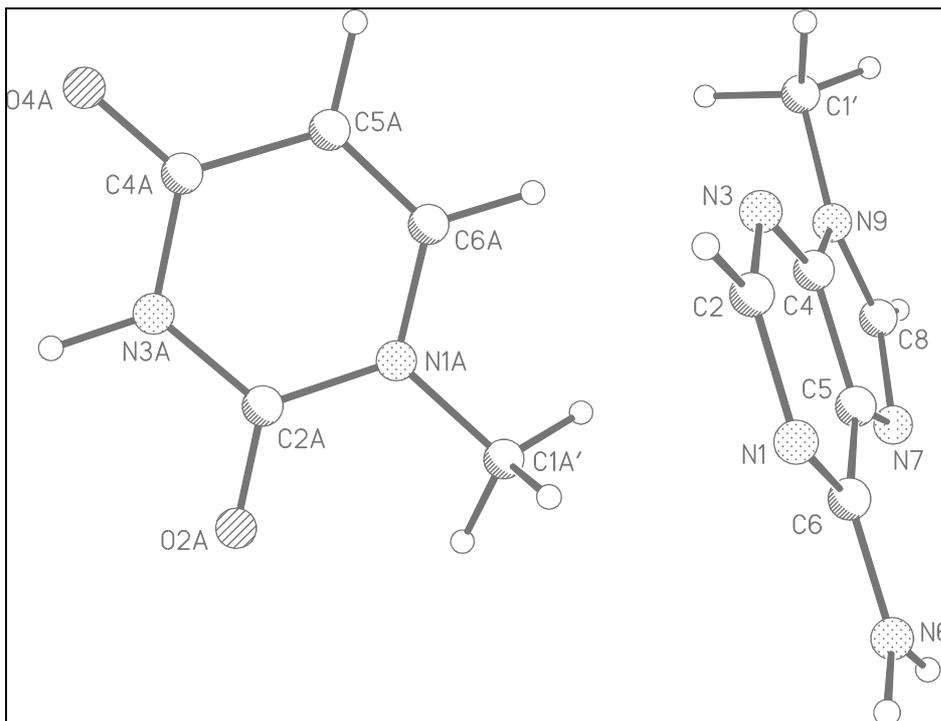
$\theta(\text{O2A}\cdots\text{H6-N6})$   $174^\circ$



**Abbildung 8-7**

Rechnung 6, Minimum 20

$d(O4A \cdots H6)$	1,88 Å	$d(N1 \cdots H5A)$	2,45 Å
$d(O4A \cdots N6)$	2,92 Å	$d(N1 \cdots C5A)$	3,48 Å
$\theta(O4A \cdots H6-N6)$	178°	$\theta(N1 \cdots H5A-C5A)$	161°



**Abbildung 8-8**

Rechnung 6, Minimum 45

Winkel zwischen den Molekülebenen: 118°

Neben *Rechnung 6* gibt es nur noch *Rechnung 4*, wo alle vier Basenpaarungsmuster gefunden wurden. Die entsprechenden Strukturen sind zwar auch unter den fünf niedrigsten gefundenen Minima, allerdings ist das Energiefenster, in dem sie liegen, sehr groß, nämlich 24,9 kJ/mol. Überhaupt liefern die mit dem verbesserten Abraham-Modell berechneten Strukturen für das MOMO-Kraftfeld ungewöhnlich hohe Energiewerte. Dies rührt daher, dass die Parameter des Ladungsmodells noch nicht in ausreichender Weise dem übrigen Kraftfeld angeglichen sind, geschweige denn getestet. Erwähnenswert bei den Ergebnissen von *Rechnung 4* ist auch das an vierter Stelle gefundene Minimum mit einer Energiedifferenz zum globalen Minimum von 24,3 kJ/mol. Dessen Struktur entspricht dem Minimum 20 aus *Rechnung 6* (Abbildung 8-7) mit leicht unterschiedlichen Bindungslängen und -winkeln (Tabelle 8-3). Dass die Bindungslängen der Wasserstoffbrücke O4A...H6-N6 hier deutlich kürzer sind als üblich, liegt an der bereits angesprochenen zurzeit noch unzureichenden Parametrisierung des verwendeten Ladungsmodells.

d(O4A...H6)	1,44 Å	d(N1...H5A)	2,25 Å
d(O4A...N6)	2,52 Å	d(N1...C5A)	3,27 Å
$\theta$ (O4A...H6-N6)	177°	$\theta$ (N1...H5A-C5A)	154°

**Tabelle 8-3**

Rechnung 4, Minimum 4

Mit den MOMO Default-Einstellungen (*Rechnung 8*) wurde nur ein einziges Minimum aufgefunden, nämlich die reverse Watson-Crick-Paarung an 40. Stelle mit einer Energie von 16,7 kJ/mol über dem globalen Minimum. Auch die anderen Rechnungen ergaben nicht alle gesuchten Paarungsmuster, in *Rechnung 5* fand sich nicht einmal ein einziges. In solchen Fällen ist in Tabelle 8-2 ein (-) angegeben, und die aufgeführte Energie wurde aus einer manuell aufgebauten Struktur ermittelt. Teilweise stellt der gesuchte Komplex unter den vorgegebenen Bedingungen im Kraftfeld gar kein Minimum dar und konnte somit auch gar nicht gefunden werden. In der Tabelle ist dann an dieser Stelle die Energie des nächstgelegenen Minimums angegeben, zu dem hin die Struktur konvergiert, und mit dem Kommentar „instabil“ gekennzeichnet.

Auf Grund der oben durchgeführten Betrachtungen ergab sich als einzig praktikable Kombination für die Bedingungen der Rechnung:

*CHARGE GM*

*HYBOND FUNCTION NOVDW*

Alle weiteren Rechnungen dieser Arbeit wurden deshalb unter Verwendung dieser Einstellungen durchgeführt, sofern nicht im Einzelfall anderes erforderlich war. Nicht auszuschließen ist aber, dass bei anderen Startgeometrien, beispielsweise solchen, die durch Verwendung kleinerer Schrittweiten für Translation oder Rotation näher am entsprechenden Minimum liegen, auch der Gebrauch anderer Parameter Erfolg haben könnte. Aus Gründen der Einsparung von Rechenzeit sollte aber die Schrittweite möglichst groß gewählt werden.

## 8.2 Cytosin - Guanin

Als zweites Basenpaar sollte Cytosin-Guanin unter Verwendung der zuvor gefundenen Parameter berechnet werden, wobei analog zur vorhergehenden Rechnung des Adenin-Uracil-Komplexes für beide Verbindungen der Zucker jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt wurde. Wegen der Starrheit der Einzelmoleküle war auch hier eine vorangestellte Konformationsanalyse nicht nötig. Als fixes Molekül diente Cytosin, als Molekül mit variabler Position und Orientierung Guanin. Beide Moleküle lagen in der Startgeometrie in x-y-Ebene. Guanin wurde um die z-Achse in sechs Schritten à 60° gedreht, und um die x- und y-Achse jeweils einmal um 180°, die Verschiebung des Guanins erfolgte entlang der x- und y-Achse jeweils in acht Schritten (Tabelle 8-4).

<b>Cytosin-Guanin, erste Rechnung</b>	
Cytosin	1 Konformation
Guanin	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	180° um x-Achse 180° um y-Achse 60° um z-Achse
Translationsschritte	8 in x-Richtung 8 in y-Richtung 1 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	01:20

**Tabelle 8-4**

Parameter der ersten SUPRA-Rechnung des Cytosin-Guanin-Komplexes

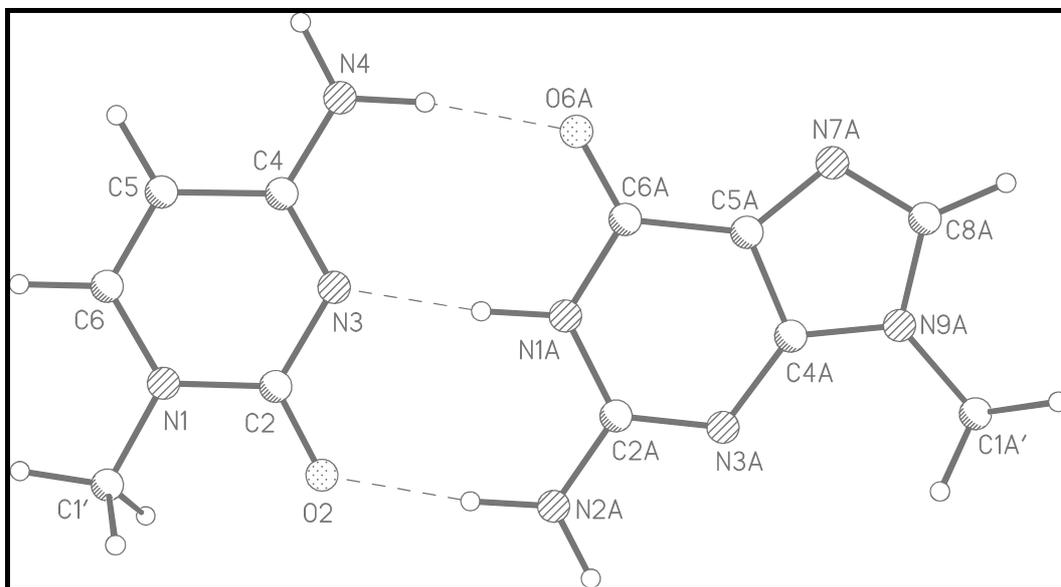
Die Ergebnisse der Rechnung sind in Tabelle 8-5 zusammengefasst. Als globales Minimum wurde das Watson-Crick-Paar gefunden (Abbildung 8-9), das reverse Watson-Crick-Paar wurde als *Minimum Nummer 5* mit einer um 41,2 kJ/mol höheren Energie berechnet (Abbildung 8-13). Dazwischen befanden sich als zweites und drittes Minimum ein „verschobener“ reverse Watson-Crick-Komplex (Abbildung 8-10) mit 21,7 kJ/mol beziehungsweise eine „verschobene“ Watson-Crick-Struktur (Abbildung 8-11) mit 38,1 kJ/mol über dem globalen Minimum. In *Minimum Nummer 2* fehlt gegenüber der reverse

Watson-Crick-Paarung die H2A...N3-Brücke, stattdessen bildet der Sauerstoff O2 eine gegabelte Wasserstoffbrücke aus, und zwar nicht nur zu H1A sondern auch zu H2A. *Minimum Nummer 3* erhält man aus *Nummer 2* durch Drehung eines der beiden Moleküle um 180° unter Beibehaltung des Wasserstoffbrücken-Musters. Gegenüber der Watson-Crick-Struktur fehlen hier die Wasserstoffbrücken H1A...N3 und H4...O6A. *Minimum Nummer 4* (Abbildung 8-12) mit 38,8 kJ/mol Energiedifferenz zum globalen Minimum besitzt das gleiche Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster wie die beiden vorherigen Minima, die Ebenen der beiden Moleküle sind jedoch um 90° zueinander verdreht.

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Geometrie
1	0,0	Watson-Crick
2	21,7	„verschobenes“ reverse Watson-Crick-Paar
3	38,1	„verschobenes“ Watson-Crick-Paar
4	38,8	um 90° verdrehte Anordnung
5	41,2	reverse Watson-Crick

**Tabelle 8-5**

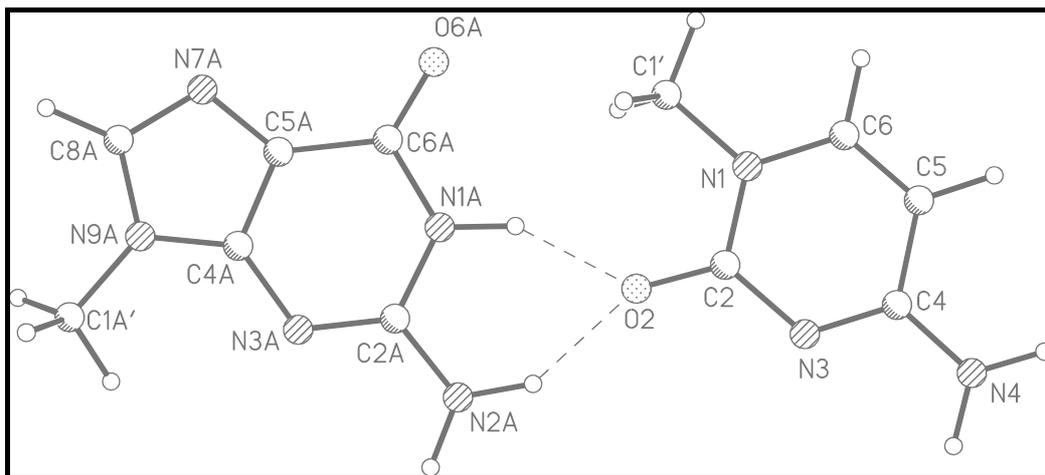
Ergebnisse für das Basenpaar Cytosin-Guanin (erste Rechnung)



**Abbildung 8-9**

Rechnung 1, Minimum 1 (Watson-Crick)

d(O2...H2A)	1,87 Å	d(N3...H1A)	1,83 Å	d(O6A...H4)	1,88 Å
d(O2...N2A)	2,90 Å	d(N3...N1A)	2,86 Å	d(O6A...N4)	2,90 Å
θ(O2...H2A-N2A)	173°	θ(N3...H1A-N1A)	174°	θ(O6A...H4-N4)	172°



**Abbildung 8-10**

Rechnung 1, Minimum 2

$d(O2 \cdots H1A)$  1,86 Å

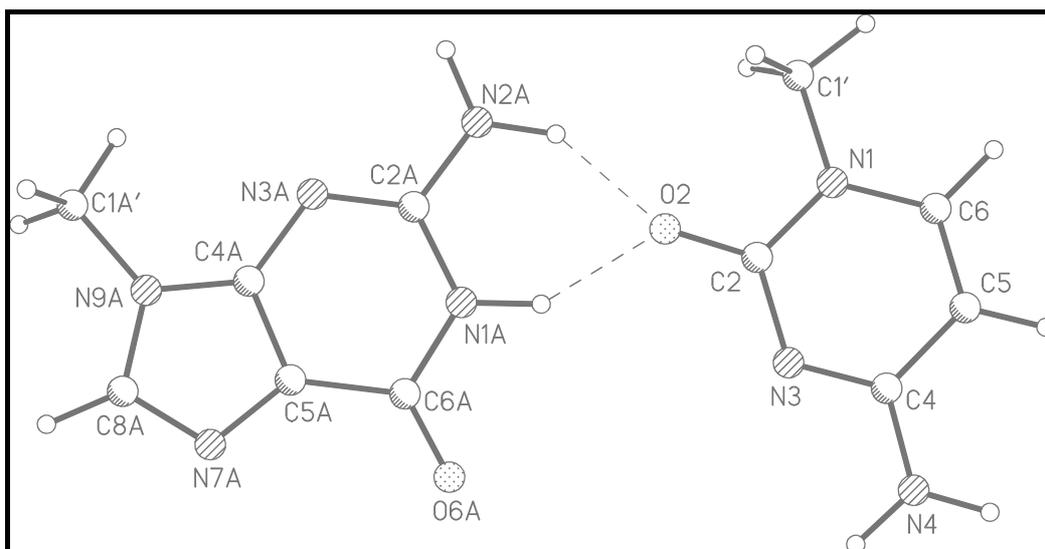
$d(O2 \cdots N1A)$  2,80 Å

$\theta(O2 \cdots H1A-N1A)$  152°

$d(O2 \cdots H2A)$  1,92 Å

$d(O2 \cdots N2A)$  2,85 Å

$\theta(O2 \cdots H2A-N2A)$  147°



**Abbildung 8-11**

Rechnung 1, Minimum 3

$d(O2 \cdots H1A)$  1,89 Å

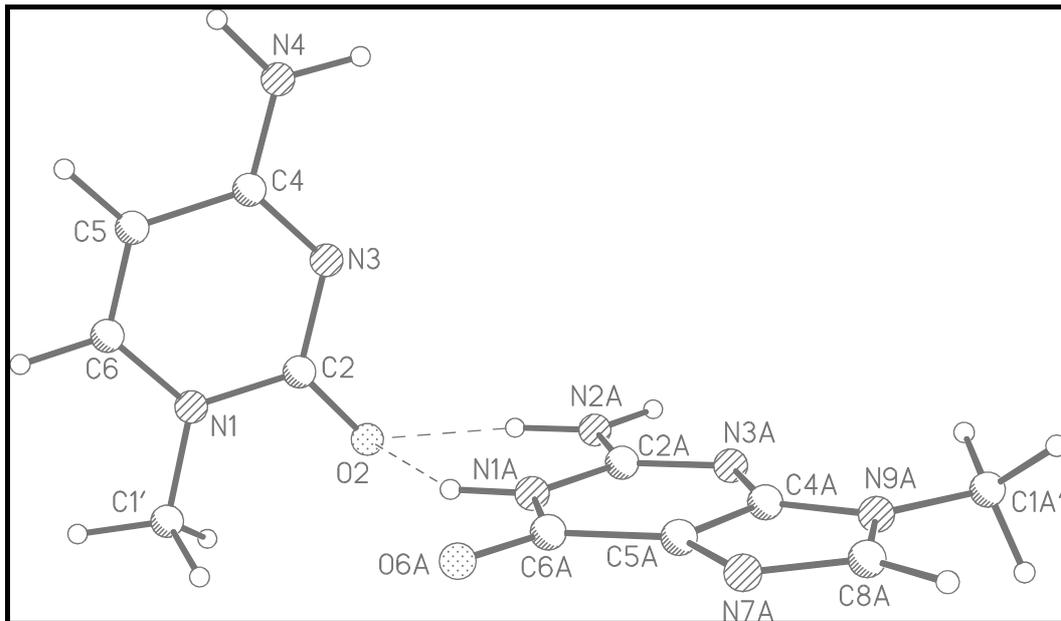
$d(O2 \cdots N1A)$  2,82 Å

$\theta(O2 \cdots H1A-N1A)$  147°

$d(O2 \cdots H2A)$  1,86 Å

$d(O2 \cdots N2A)$  2,81 Å

$\theta(O2 \cdots H2A-N2A)$  147°



**Abbildung 8-12**

Rechnung 1, Minimum 4

$d(O2 \cdots H1A)$  2,04 Å

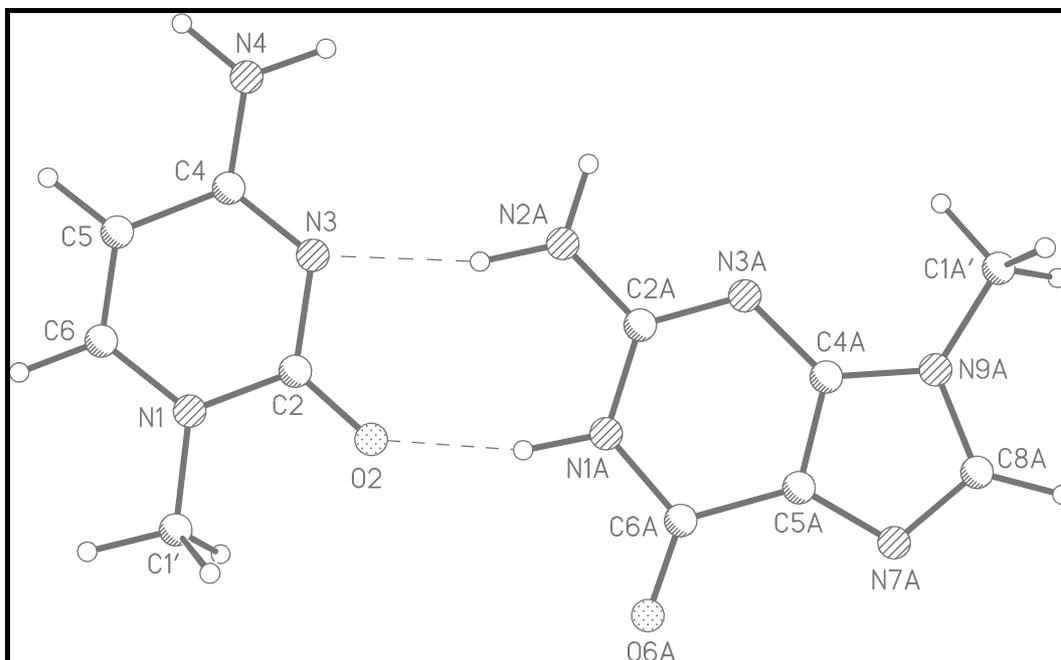
$d(O2 \cdots N1A)$  2,93 Å

$\theta(O2 \cdots H1A-N1A)$  143°

$d(O2 \cdots H2A)$  1,88 Å

$d(O2 \cdots N2A)$  2,83 Å

$\theta(O2 \cdots H2A-N2A)$  151°



**Abbildung 8-13**

Rechnung 1, Minimum 5 (reverse Watson-Crick)

$d(O2 \cdots H1A)$  1,86 Å

$d(O2 \cdots N1A)$  2,87 Å

$\theta(O2 \cdots H1A-N1A)$  165°

$d(N3 \cdots H2A)$  2,05 Å

$d(N3 \cdots N2A)$  3,06 Å

$\theta(N3 \cdots H2A-N2A)$  165°

Um die Abhängigkeit des Ergebnisses von der Schrittweite der Translation zu überprüfen, wurde die Rechnung des Cytosin-Guanin-Komplexes wiederholt, diesmal mit nur sechs Schritten in x- und y-Richtung, im Gegensatz zu vorher acht (Tabelle 8-6).

<b>Cytosin-Guanin, zweite Rechnung</b>	
Cytosin	1 Konformation
Guanin	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	180° um x-Achse 180° um y-Achse 60° um z-Achse
Translationsschritte	6 in x-Richtung 6 in y-Richtung 1 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	01:15

**Tabelle 8-6**

Parameter der zweiten SUPRA-Rechnung des Cytosin-Guanin-Komplexes

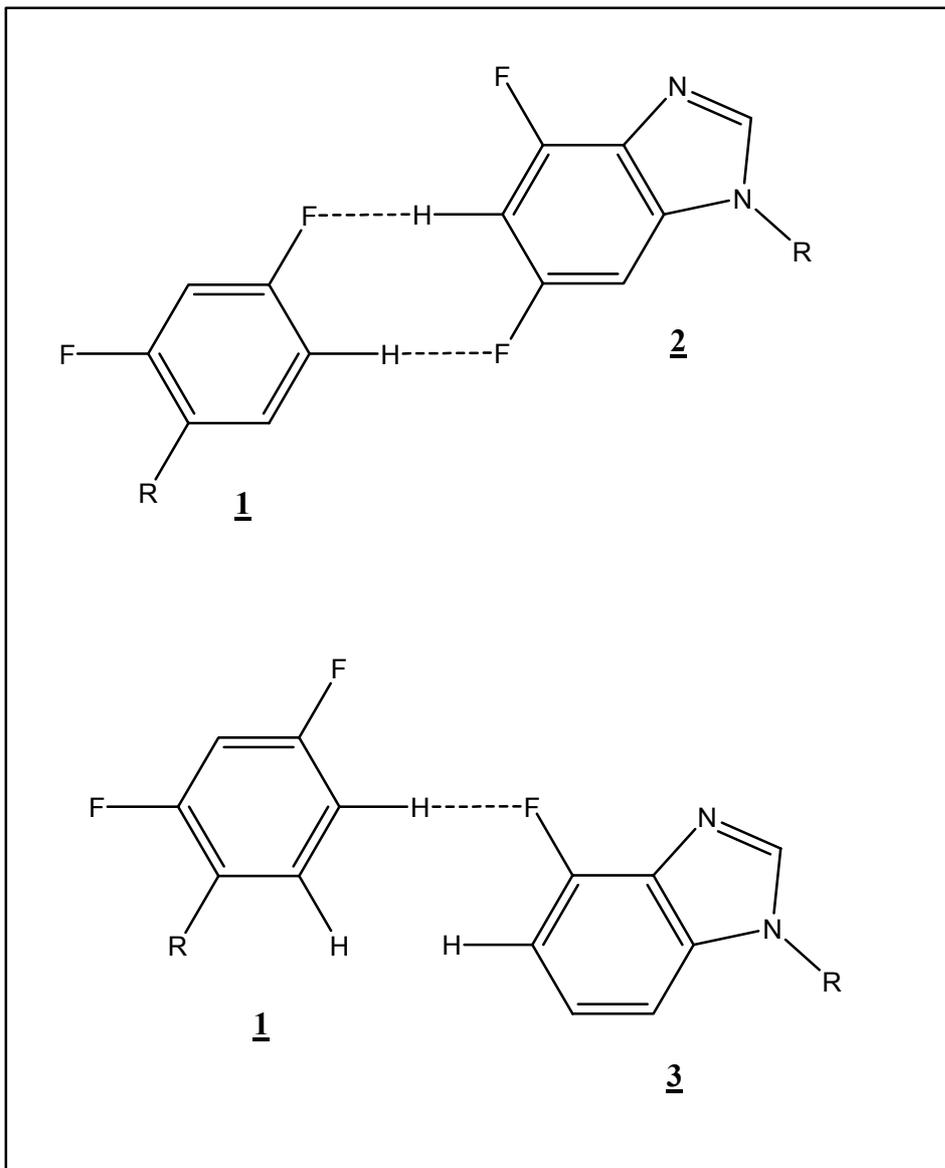
Als globales Minimum wurde die Watson-Crick-Paarung gefunden, reverse Watson-Crick dagegen wurde nicht gefunden. Es war also offenbar die Schrittweite zu groß gewählt. Der Rechenzeitgewinn war minimal.

Die Rechnungen für den Cytosin-Guanin-Komplex bestätigen die zuvor getroffene Wahl der Suchstrategie. Das verwendete Ladungsmodell und Wasserstoffbrücken-Potenzial liefern die gesuchten Komplexe innerhalb der fünf tiefsten Minima. Die Anzahl der Translationsschritte von acht ist ausreichend für ein zufrieden stellendes Ergebnis, hält aber trotzdem die Rechenzeit in erträglichem Rahmen.

### **8.3 Modifizierte Nukleobasen**

Fluorsubstituierte Nukleobasen können eine Reihe pharmakologischer Eigenschaften aufweisen, beispielsweise antivirale, antimykotische oder cytostatische Wirkung besitzen. Die Untersuchung dieser Verbindungen ist also für die Wissenschaft von großem Interesse. Aus diesem Grunde wurden in der Arbeitsgruppe Engels Fluorbenzol- und Fluorbenzimidazol-Nukleoside synthetisiert und in RNA-Oligonukleotide eingebaut<sup>60,61</sup>. Duplexe dieser Oligonukleotide, die ein einzelnes modifiziertes Nukleosid beziehungsweise ein Paar aus modifizierten Nukleosiden enthielten, wurden auf ihre Stabilität untersucht, um Vergleiche einerseits zu den natürlichen Nukleosiden und andererseits zwischen den modifizierten Nukleosiden untereinander anstellen zu können. Stabilitätsunterschiede rühren zum einen von unterschiedlichen Basenstapelungswechselwirkungen her, zum anderen von Solvatationseffekten, die durch das Fehlen oder Vorhandensein von Wasserstoffbrücken

zwischen den Basen zustande kommen. Die Messung der Stabilität erfolgte durch Bestimmung des Schmelzpunktes, wobei als Schmelzpunkt die Temperatur verstanden wird, bei der genau die Hälfte der Duplexe bereits in Einzelstränge aufgespalten ist. Die Einzelstränge liegen im Gegensatz zur geordneten Struktur des Duplexes in ungeordneten Knäueln vor. Deshalb läßt sich UV-spektroskopisch eine Änderung der Extinktion bei 260 nm detektieren, wobei die Lage des Peaks aber unverändert bleibt. Dieser Vorgang wird hyperchromer Effekt genannt. Aus den Schmelzkurven lassen sich noch weitere thermodynamische Größen ableiten, zum Beispiel die Freie Enthalpie  $\Delta G^0$ .



**Abbildung 8-14**  
 Modifizierte Nucleobasen  
 R = Zucker

Kennt man nun die Schmelzpunkte einiger Paarungen, so lassen sich daraus die Schmelzpunkte anderer Paare vorhersagen. Solche Rechnungen wurden unter anderem durchgeführt für Duplexe, die ein Paar aus 1 und 2 beziehungsweise aus 1 und 3 enthielten. Dabei wurde festgestellt, dass der berechnete Schmelzpunkt im ersten Fall um 0,9 °C und im zweiten Fall um 0,6 °C unter den gemessenen Werten lag.

Es liegt die Vermutung nahe, dass der aufgefundene Energieunterschied auf die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen den modifizierten Basen zurückzuführen ist (Abbildung 8-14). Deshalb sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit getestet werden, ob diese Wasserstoffbrücken im MOMO-Kraftfeld gefunden und berechnet werden können. Dazu sollten die Komplexe 1·2 und 1·3 untersucht werden, wobei der Zucker jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt wurde.

Das im vorhergehenden Abschnitt verwendete Potenzial nach Vedani und Dunitz konnte hier nicht verwendet werden, da dadurch die Geometrie der Wasserstoffbrücke, die ja erst geprüft werden soll, explizit vorgegeben wird. Ein Blick in Tabelle 8-2 liefert eine weitere mögliche Vorgehensweise: das auf Ladungsverschiebung beruhende Wasserstoffbrücken-Potenzial ohne Einbeziehung der van-der-Waals-Kräfte mit dem verbesserten Ladungsmodell nach Abraham (*HYBOND CHARGE NOVDW, CHARGE ABR*).

<b>Komplex <u>1·2</u></b>	
<b>1</b>	1 Konformation
<b>2</b>	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	180° um x-Achse 180° um y-Achse 60° um z-Achse
Translationsschritte	8 in x-Richtung 8 in y-Richtung 1 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	02:10

**Tabelle 8-7**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes 1·2

Für die Rechnung von 1·2 wurden beide Moleküle in die x-y-Ebene gelegt, die Parameter der Rechnung sind in Tabelle 8-7 zusammengefasst. Es ergab sich als globales Minimum nicht die vermutete Geometrie, sondern eine gestapelte Anordnung beider Verbindungen zueinander. Erst als *Minimum Nummer 58* findet man ein Dimer mit einer um 18,3 kJ/mol höheren Energie, welches die gesuchte Struktur mit zwei C–H···F-Brücken aufweist (Abbildung 8-15).

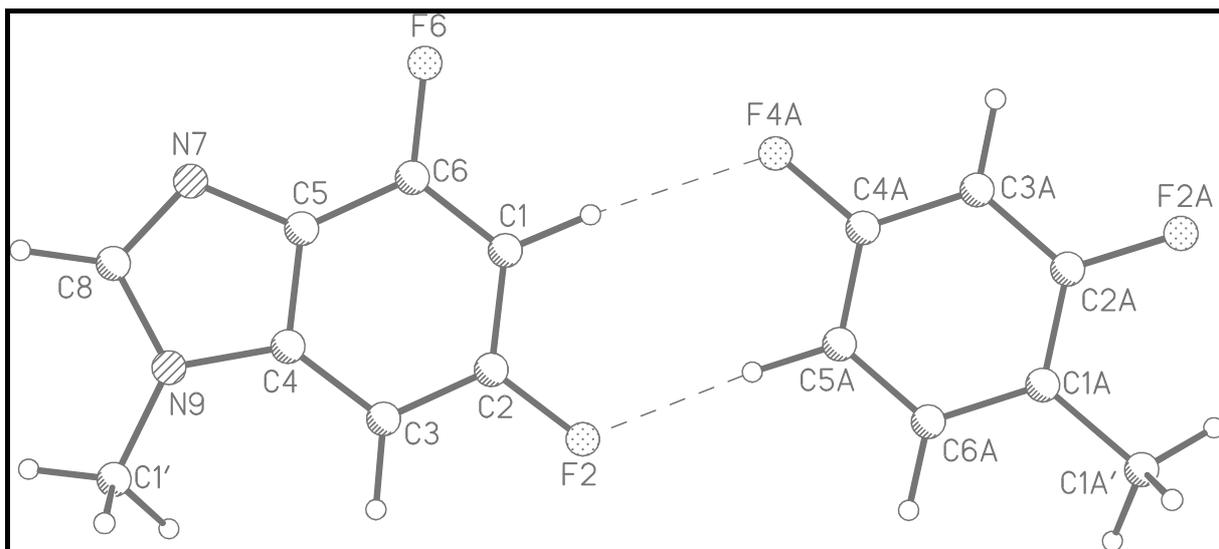
<b>Komplex 1·3, erste Rechnung</b>	
<b>1</b>	1 Konformation
<b>3</b>	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	180° um x-Achse 180° um y-Achse 60° um z-Achse
Translationsschritte	8 in x-Richtung 8 in y-Richtung 1 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	01:50

**Tabelle 8-8**

Parameter der ersten SUPRA-Rechnung des Komplexes 1·3

Zur Berechnung des Komplexes 1·3 wurde zunächst die gleiche Vorgehensweise angewendet (Tabelle 8-8). Weder als globales Minimum noch in den weiteren lokalen Minima fand sich aber ein Komplex der gesuchten Art. Es wurde deshalb ein entsprechender Komplex mit dem graphischen Editor in MOMO manuell aufgebaut. Eine Minimierung ergab, dass dieser Komplex im Kraftfeld nicht stabil ist, er konvergiert zu einer Struktur, welche während der SUPRA-Rechnung als *Minimum Nummer 3* gefunden worden ist und eine Energie von 0,9 kJ/mol über dem globalen Minimum aufweist. Eine einzelne Wasserstoffbrücke ist hier wohl zu schwach, um den Komplex in der gewünschten Struktur zu erhalten. Destabilisierend auf die Struktur könnte die Tatsache wirken, dass sich zwei H-Atome relativ nahe kommen.

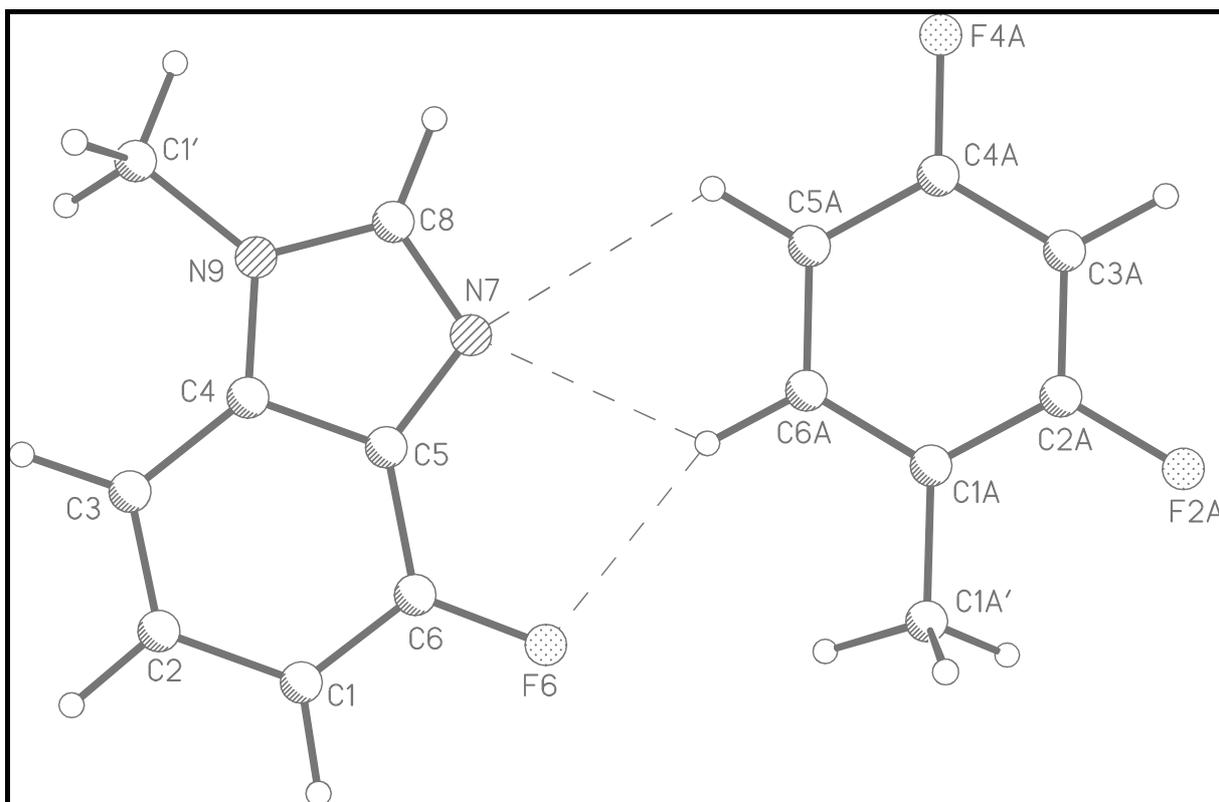
Da der Komplex unter den gewählten Einstellungen des Kraftfeldes also nicht existent ist, wurde für eine weitere Rechnung zum Ladungsmodell von Gasteiger und Marsili gewechselt. Um zunächst zu testen, ob das gesuchte Basenpaar unter den neuen Bedingungen stabil ist, wurde es manuell im MOMO-Editor aufgebaut und minimiert. Dabei wurde festgestellt, dass bereits bei kleinen Änderungen der Startgeometrie der Minimierungsprozess ein anderes Ergebnis hervorbringt. Eine Startgeometrie, die in etwa dem in Abbildung 8-14 vorgeschlagenen Wasserstoffbrücken-Muster entspricht, führt zu einer gestapelten Anordnung der Komponenten im Minimum. Nimmt man dagegen die C–H···F-Brücke in der Startgeometrie ungefähr linear an, so gelangt man zu einem planaren wasserstoffbrücken-gebundenen Komplex (Abbildung 8-16). Der Stickstoff N7 bildet zwei Brücken zu den aromatischen Wasserstoffen H5A und H6A aus, außerdem kann sich eine Wasserstoffbrücke zwischen F6 und H6A bilden. Das Dimer entspricht damit also nicht der vermuteten Anordnung im RNA-Duplex. Dieses zweite Minimum liegt 13,4 kJ/mol höher als das erste.



**Abbildung 8-15**

Komplex **1·2**, Minimum 58

$d(\text{F4A}\cdots\text{H1})$	2,31 Å	$d(\text{F2}\cdots\text{H5A})$	2,16 Å
$d(\text{F4A}\cdots\text{C1})$	3,39 Å	$d(\text{F2}\cdots\text{C5A})$	3,24 Å
$\theta(\text{F4A}\cdots\text{H1-C1})$	176°	$\theta(\text{F2}\cdots\text{H5A-C5A})$	171°



**Abbildung 8-16**

Komplex **1·3**, Minimum einer manuell aufgebauten Startgeometrie

$d(\text{F6}\cdots\text{H6A})$	2,50 Å	$d(\text{N7}\cdots\text{H5A})$	2,72 Å	$d(\text{N7}\cdots\text{H6A})$	2,51 Å
$d(\text{F6}\cdots\text{C6A})$	3,51 Å	$d(\text{N7}\cdots\text{C5A})$	3,36 Å	$d(\text{N7}\cdots\text{C6A})$	3,27 Å
$\theta(\text{F6}\cdots\text{H6A-C6A})$	157°	$\theta(\text{N7}\cdots\text{H5A-C5A})$	118°	$\theta(\text{N7}\cdots\text{H6A-C6A})$	127°

Es wurde anschließend mit dem geänderten Ladungsmodell eine SUPRA-Rechnung durchgeführt, die übrigen Bedingungen wurden nicht verändert. Dabei wurde keines der beiden zuvor erhaltenen Minima gefunden. Deshalb wurde die Rechnung mit kleineren Schrittweiten für Translation und Rotation wiederholt (Tabelle 8-9). Auch hier wurden die durch manuellen Aufbau erhaltenen Minimumstrukturen nicht gefunden. Es ist also davon auszugehen, dass die entsprechenden Minima in einem sehr kleinen Bereich liegen. Dieser würde wahrscheinlich erst bei abermaliger Verkleinerung der Schrittweiten gefunden, worauf aber im Weiteren aus Gründen der Rechenzeit verzichtet wurde.

<b>Komplex 1·3, zweite Rechnung</b>	
<b>1</b>	1 Konformation
<b>3</b>	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	180° um x-Achse 30° um z-Achse
Translationsschritte	15 in x-Richtung 15 in y-Richtung 3 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	18:40

**Tabelle 8-9**

Parameter der zweiten SUPRA-Rechnung des Komplexes **1·3**

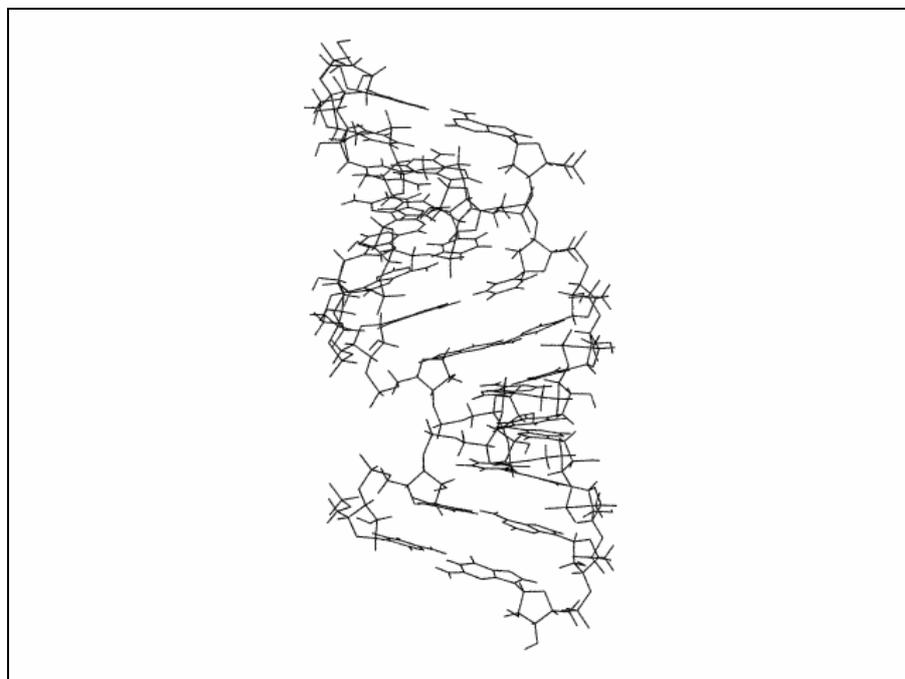
## **8.4 Berechnung eines RNA-Duplex**

Während der Komplex **1·2** im Vakuum des MOMO-Kraftfeldes stabil ist, konnte für **1·3** kein solches Ergebnis erzielt werden. Es sollte daher der die modifizierten Nukleoside **1** und **3** enthaltende RNA-Duplex berechnet werden, um zu untersuchen, ob die Paarung der fluorsubstituierten Basen von der Gesamtstruktur des Duplex erzwungen wird. Der Duplex ist aus einem 12mer der Sequenz 5'-CUU UUC XUU CUU-3' und dem entsprechenden Komplementärstrang aufgebaut, wobei das X für Verbindung **1** steht. Außerdem sollte durch diese Vorgehensweise getestet werden, ob das Programm MOMO überhaupt für die Berechnung derartiger Biomakromoleküle geeignet ist.

Als erste Hürde stellte sich der Aufbau des Duplex heraus, der aus mehr als 750 Atomen besteht. Da die graphische Benutzerschnittstelle von MOMO keine Hilfsmittel zur Konstruktion von Biopolymeren bereitstellt, musste jedes einzelne Atom über die Kommandozeile eingegeben werden, teilweise unter Angabe von Bindungslänge, Bindungswinkel und Torsionswinkel. Dies wurde bei einer derart komplexen Struktur schnell unübersichtlich, so dass der manuelle Aufbau in MOMO letztendlich misslang. Zur Lösung des Problems wurde die Verbindung im Editor des Programms SPARTAN aufgebaut<sup>62</sup>,

allerdings zunächst ohne die modifizierten Basen. An deren Stelle stand zunächst zur Vereinfachung des Aufbaus ein natürliches Basenpaar Adenin-Uracil, welches im späteren Verlauf ersetzt werden sollte. Die so erzeugte Koordinatendatei wurde in ein von MOMO lesbares Format konvertiert.

Für die Energieoptimierung im MOMO-Kraftfeld mussten die einzelnen  $\pi$ -Systeme separat berechnet werden (Befehl PSCF SINGLE). Mit den Standardeinstellungen, bei denen für die gesamte Struktur nur ein einziges  $\pi$ -System berechnet wird, misslang die Rechnung, das Programm war mit der Größe des  $\pi$ -Systems überfordert. Weiterhin mussten die Torsionswinkel des Rückgrats der beiden endständigen Nukleotide eines der Einzelstränge fixiert werden, um eine Verzerrung der Struktur an dieser Stelle zu verhindern. Für den Komplementärstrang war eine solche Fixierung nicht nötig, er wurde durch den ersten Strang automatisch in der gewünschten Form gehalten. Eine Anwendung des modifizierten Abraham-Modells war für diese Struktur nicht möglich: Die SCF-Rechnung kann nicht durchgeführt werden, wenn sich zwei  $\pi$ -Zentren näher als 1,5 Å kommen. Das dieser Fall aber im Verlauf der Minimierung eintritt, bricht das Programm die Rechnung mit einer Fehlermeldung ab. Für die Berechnung der Wasserstoffbrücken wurde deshalb das Ladungsmodell von Gasteiger und Marsili in Verbindung mit der Potenzialfunktion von Dunitz verwendet (*CHARGE GM, HYBOND FUNCTION NOVDW*).

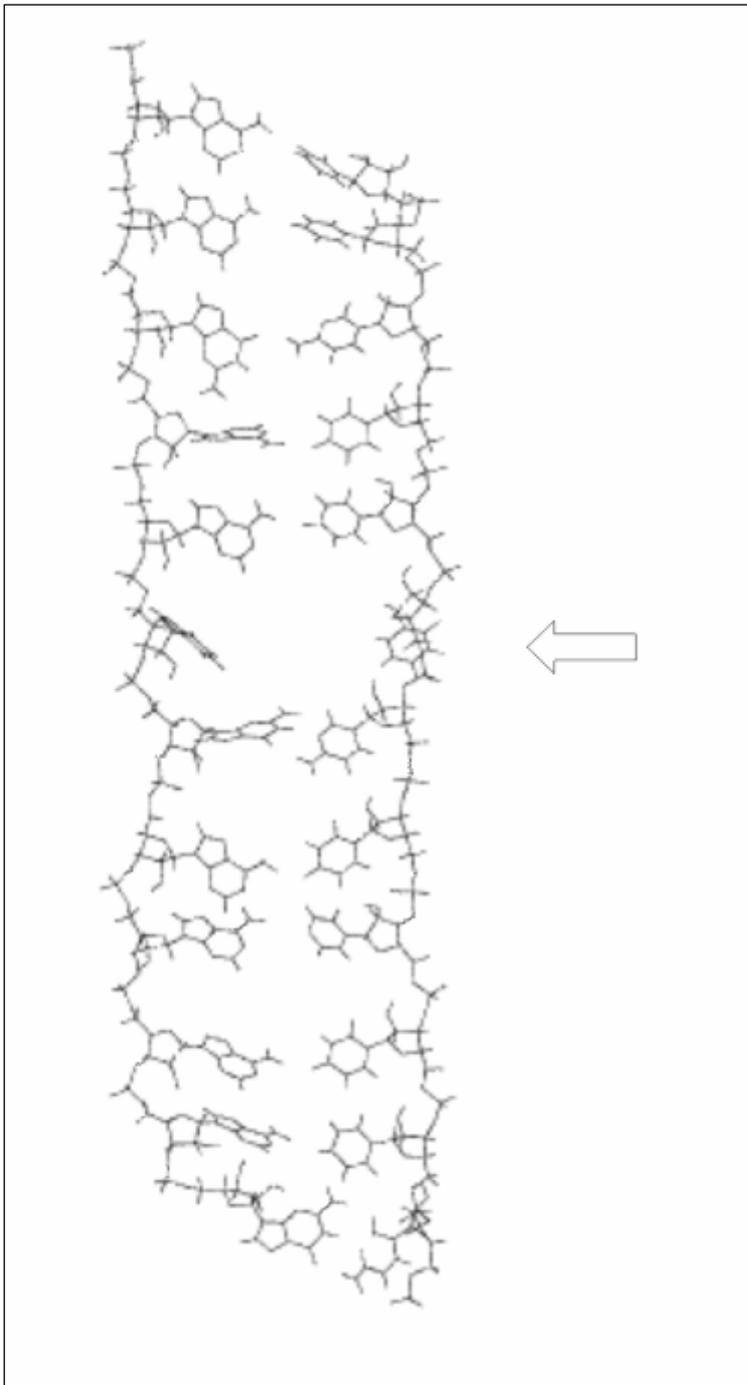


**Abbildung 8-17**

Mit SPARTAN aufgebaute und im MOMO-Kraftfeld minimierter RNA-Duplex

$\alpha$ [°]	$\beta$ [°]	$\gamma$ [°]	$\delta$ [°]	$\epsilon$ [°]	$\zeta$ [°]	$\chi$ [°]
-62	179	48	84	-153	-73	-166

Das Ergebnis der Optimierung lag relativ nahe an der Startstruktur (Abbildung 8-17). Der Duplex stellt also im MOMO-Kraftfeld ein stabiles Minimum dar. Allerdings ist zu erkennen, dass die Basenpaare nicht planar zueinander angeordnet sind. Die Optimierung der Wasserstoffbrücken-Geometrie spielt also anscheinend nur eine geringe Rolle bei der Minimierung der Gesamtstruktur. Bestätigt wird dieser Eindruck durch einen Vergleich der



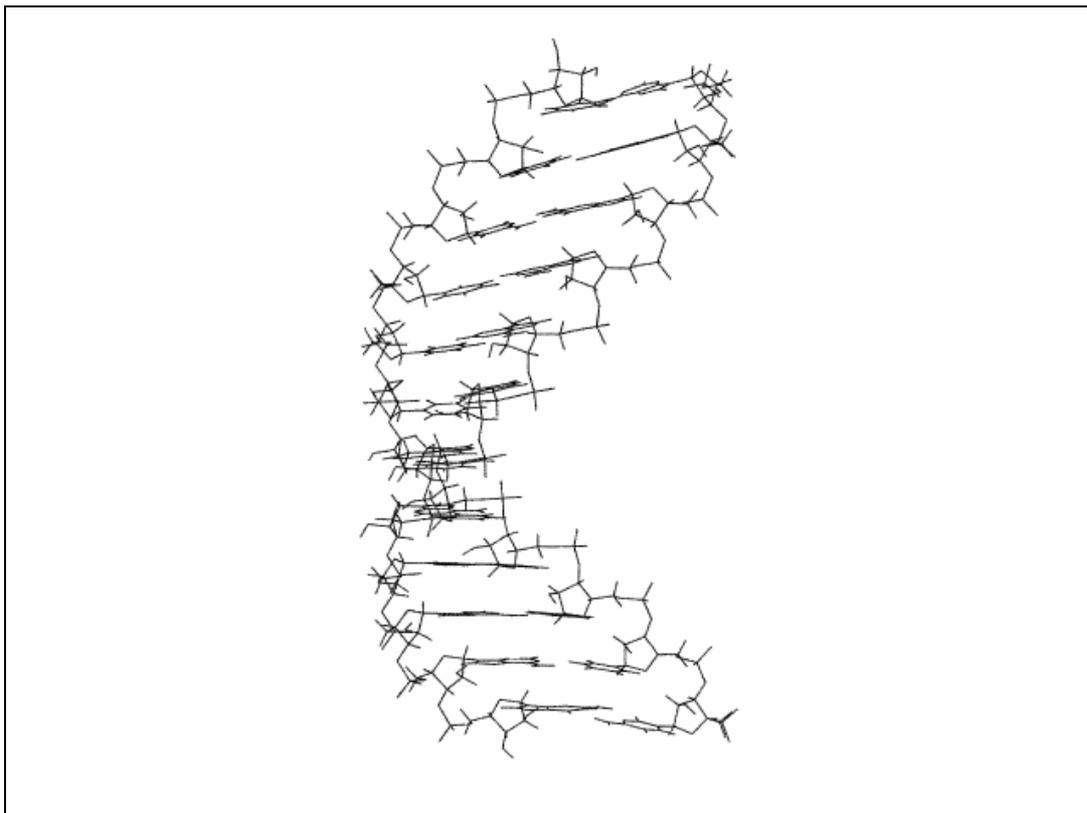
**Abbildung 8-18**  
modifizierter RNA-Duplex nach der Energieminimierung,  $\epsilon = 1$ . Der Pfeil markiert das modifizierte Basenpaar.

sterischen Energie  $E_{ster} = 52761,9 \text{ kJ/mol}$  mit der Energie, die durch die Basenpaarung erhalten wird,  $E_{Basenpaarung} = E_{Coul} + E_{vdW} + E_{Dunitz} = -1972,58 \text{ kJ/mol}$ .

Im Anschluss wurde an der entsprechenden Position das natürliche Basenpaar gegen die fluorsubstituierten Basen **1** und **3** ausgetauscht. Eine Kraftfeldoptimierung mit den auch zuvor verwendeten Einstellungen für die Ladungsberechnung und Wasserstoffbrücken-Funktion lieferte als Ergebnis einen lang gestreckten Doppelstrang, der seine Helixform vollständig verloren hat (Abbildung 8-18). Die gepaarten Basen sind gegeneinander verdreht und nur noch vereinzelt durch Wasserstoffbrücken verbunden. Die modifizierten Basen haben sich weit voneinander weggedreht. Die offenbar zwischen diesen beiden Basen wirkenden stark repulsiven Kräfte haben also eine Deformation des gesamten

Rückgrats bewirkt. Es wurde deshalb versucht, das Ergebnis durch Variation der Rechenbedingungen zu beeinflussen.

Durch in den folgenden Rechnungen schrittweise Erhöhung des Wertes für die Dielektrizitätskonstante und der damit einhergehenden Abschwächung der Coulomb-Abstoßung konnte eine helikale Struktur des Duplex erzielt werden. Diese Helix war aber gegenüber der Startstruktur stark in die Länge gezogen und aufgeweitet. Abbildung 8-19 zeigt dies am Beispiel für  $\epsilon = 20$ . Ein weiteres Erhöhen der Dielektrizitätskonstanten über den Wert von  $\epsilon = 20$  hinaus, wie er im Rahmen eines Kontinuumsmodells zur Simulation von Lösungsmittel eingesetzt wird, erschien nicht angebracht. Dadurch würde das Coulomb-Potenzial so weit abgeschwächt, dass es letztendlich keinen Einfluss mehr auf die intermolekularen Wechselwirkungen haben würde, was aber bei einer Rechnung zur Untersuchung eben dieser Wechselwirkungen wenig sinnvoll ist.



**Abbildung 8-19**  
modifizierter RNA-Duplex nach der Energieminimierung,  $\epsilon = 20$

Betrachtet man die Torsionswinkel der unter diesen Bedingungen minimierten modifizierten Helix, fällt auf, dass die jeweils äquivalenten Winkel des Rückgrats nicht alle den gleichen Zahlenwert annehmen, sondern um etwa  $2^\circ$  schwanken. Weiterhin lassen sich die

Torsionswinkel der minimierten Struktur denen der Startgeometrie gegenüberstellen. Aufgrund der Größe der Struktur konnte zwar hier keine exakte statistische Analyse vorgenommen werden, bei der jeder einzelne Winkel vor und nach der Energieminimierung verglichen wird, aber es lässt sich die allgemeine Aussage treffen, dass lediglich der Winkel  $\gamma$  nach der Minimierung stark vom Ausgangswert verschieden ist, nämlich um etwa  $20^\circ$ . Drei Winkel,  $\beta$ ,  $\delta$  und  $\chi$ , verändern sich um etwa  $10^\circ$ , alle übrigen Torsionswinkel des Rückgrats einschließlich der des Zuckers um höchstens  $5^\circ$ . Was für sich alleine betrachtet als keine große Abweichung erscheint, führt dann in der Summe zur Aufweitung der Helix.

Der Winkel  $\gamma$  hat hier die größte Veränderung gegenüber der Startstruktur erfahren. Es wurde deshalb eine Rechnung unter Verwendung von Restraints durchgeführt, bei der  $\gamma$  auf den Wert der Startstruktur fixiert wurde. Dies führte jedoch lediglich dazu, dass nun die anderen Winkel des Rückgrats stärker von ihren Startwerten abwichen, die Aufweitung der Helix blieb erhalten. Daraufhin wurden Rechnungen mit verschiedenen Restraints für einzelne interne Freiheitsgrade des Rückgrades durchgeführt, außerdem wurden noch Versuche unternommen, einige andere Parameter des Kraftfeldes zu variieren. Die Ergebnisse dieser Rechnungen sind in Tabelle 8-11 zusammen gefasst, letztendlich konnte aber keine zufrieden stellende Struktur für den Duplex berechnet werden.

Obwohl es nicht gelang, den RNA-Doppelstrang in Helixform zu berechnen, lassen sich Aussagen bezüglich der ursprünglichen Fragestellung treffen, nämlich ob es zu einem C-H...F-gebundenen Basenpaar **1•3** kommt. Dazu sollen an dieser Stelle die Ergebnisse der unter MOMO-Standard Einstellungen für Ladungsmodell und Wasserstoffbrücken-Potenzial mit Heraufsetzen der Dielektrizitätskonstanten (*CHARGE GM, HYBOND CHARGE NOVDW, DICONS 0 20*) vorgenommenen Rechnung betrachtet werden. Während die Geometrie des C-H...F-Kontaktes für das Vorhandensein einer Wasserstoffbrücke spricht (Tabelle 8-10), berechnet das Kraftfeld nur eine sehr geringe attraktive Wechselwirkung von  $E_{C-H...F} = E_{Coul} + E_{vdW} = -0,23 \text{ kJ/mol}$ . Dagegen liegen andere Wasserstoffbrückenbindungs-Potenziale im Bereich von ungefähr  $E_{O-H...N} \approx -3,5 \text{ kJ/mol}$  beziehungsweise  $E_{N-H...O} \approx -2,0 \text{ kJ/mol}$ .

d(F...H)	d(F...C)	$\theta$ (F...H-C)
2,46 Å	3,23 Å	128°

**Tabelle 8-10**

Geometrie des C-H...F-Kontaktes des modifizierten Basenpaars

Restraints	MOMO-Befehle	Struktur
keine	HYBOND FUNCTION NOVDW	- durch wenige Wasserstoffbrücken verbundener Doppelstrang - Basen gegeneinander verdreht - keine Helix - modifizierte Basen weit voneinander weg gedreht
Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten	HYBOND FUNCTION NOVDW DICONS 0 2	:
Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten	HYBOND FUNCTION NOVDW DICONS 0 5	schrittweise Übergang in die Helixform
Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten	HYBOND FUNCTION NOVDW DICONS 0 10	:
Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten	HYBOND FUNCTION NOVDW DICONS 0 20	- stark aufgeweitete, langgestreckte Helix - modifizierte Basen bilden ein Paar
- Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten - Restraints für den Winkel $\gamma$ (für einen Einzelstrang)	HYBOND FUNCTION NOVDW DICONS 0 20 TFIX {Parameter}	- stark aufgeweitete, langgestreckte Helix - modifizierte Basen bilden ein Paar
- Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten - Restraints für die Distanz zwischen den Phosphor-Atomen (für einen Einzelstrang)	HYBOND FUNCTION NOVDW DICONS 0 20 DFIX {Parameter}	- stark aufgeweitete, langgestreckte Helix - modifizierte Basen bilden ein Paar
- Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten - Restraints für den Winkel $\gamma$ (für einen Einzelstrang) - Restraints für die Distanz zwischen den Phosphor-Atomen (für einen Einzelstrang)	HYBOND FUNCTION NOVDW DICONS 0 20 TFIX {Parameter} DFIX {Parameter}	- stark aufgeweitete, langgestreckte Helix - modifizierte Basen bilden ein Paar
Änderung des Ladungsmodells und der Potenzialfunktion für die Wasserstoffbrücken	CHARGE ABR HYBOND CHARGE NOVDW	keine Berechnung möglich: das Programm bricht mit einer Fehlermeldung ab, da sich im Verlauf der Minimierung zwei Atome näher als 1,5 Å kommen
MOMO-Standard Einstellungen für Ladungsmodell und Wasserstoffbrücken-Potenzialfunktion	HYBOND CHARGE NOVDW	der Duplex zerfällt in Einzelstränge, welche auseinander driften
- MOMO-Standard Einstellungen für Ladungsmodell und Wasserstoffbrücken-Potenzialfunktion - Restraints für die Distanz zwischen den Strängen am ersten und letzten Basenpaar	HYBOND CHARGE NOVDW DFIX {Parameter}	O-förmige Anordnung: Die Einzelstränge driften auseinander und werden nur noch an den beiden Enden durch Restraints zusammengehalten

**Tabelle 8-11 (auf der nächsten Seite fortgesetzt)**

Variation der Kraftfeldbedingungen zur Berechnung der RNA-Doppelhelix

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Standardeinstellungen für Ladungsmodell und Wasserstoffbrücken-Potenzialfunktion</li> <li>- Restraints für die Distanz zwischen den Strängen am ersten und letzten sowie dem modifizierten Basenpaar</li> </ul>	HYBOND CHARGE NOVDW DFIX { <i>Parameter</i> }	8-förmige Anordnung: Die Einzelstränge driften auseinander und werden nur noch an den beiden Enden und in der Mitte durch Restraints zusammengehalten
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Standardeinstellungen für Ladungsmodell und Wasserstoffbrücken-Potenzialfunktion</li> <li>- Restraints für die Distanz zwischen den Strängen am ersten und letzten Basenpaar</li> <li>- Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten</li> </ul>	HYBOND CHARGE NOVDW DFIX { <i>Parameter</i> } DICONS 0 20	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stark aufgeweitete, langgestreckte Helix</li> <li>- modifizierte Basen bilden ein Paar</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Standardeinstellungen für Ladungsmodell und Wasserstoffbrücken-Potenzialfunktion</li> <li>- Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten</li> <li>- Restraints für den Winkel <math>\gamma</math> (für einen Einzelstrang)</li> </ul>	HYBOND CHARGE NOVDW DICONS 0 20 TFIX { <i>Parameter</i> }	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stark aufgeweitete, langgestreckte Helix</li> <li>- modifizierte Basen bilden ein Paar</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Standardeinstellungen für Ladungsmodell und Wasserstoffbrücken-Potenzialfunktion</li> <li>- Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten</li> <li>- Restraints für die Distanz zwischen den Phosphor-Atomen (für einen Einzelstrang)</li> </ul>	HYBOND CHARGE NOVDW DICONS 0 20 DFIX { <i>Parameter</i> }	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stark aufgeweitete, langgestreckte Helix</li> <li>- modifizierte Basen bilden ein Paar</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Standardeinstellungen für Ladungsmodell und Wasserstoffbrücken-Potenzialfunktion</li> <li>- Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten</li> <li>- Restraints für den Winkel <math>\gamma</math> (für einen Einzelstrang)</li> <li>- Restraints für die Distanz zwischen den Phosphor-Atomen (für einen Einzelstrang)</li> </ul>	HYBOND CHARGE NOVDW DICONS 0 20 DFIX { <i>Parameter</i> } TFIX { <i>Parameter</i> }	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stark aufgeweitete, langgestreckte Helix</li> <li>- modifizierte Basen bilden ein Paar</li> </ul>

**Tabelle 8-11, Fortsetzung**

Variation der Kraftfeldbedingungen zur Berechnung der RNA-Doppelhelix

## 8.5 Zusammenfassung

Es wurden Testrechnungen durchgeführt, um für durch Wasserstoffbrücken gebildete Supramolekulare Komplexe die geeigneten Potenzialfunktionen zur Beschreibung nichtkovalenter Wechselwirkungen zu ermitteln. Die MOMO-Standard Einstellungen (*CHARGE GM, HYBOND CHARGE NOVDW*) erwiesen sich als unzureichend. Stattdessen werden die Parameter *CHARGE GM, HYBOND FUNCTION NOVDW* vorgeschlagen. Als potenziell Erfolg versprechend erscheinen auch die Parameter *CHARGE ABR, HYBOND CHARGE NOVDW*, allerdings steht hier noch die Parametrisierung für das verbesserte Ladungsmodell nach Abraham aus.

Bei der Berechnung der Geometrie natürlicher und fluorsubstituierter Nukleobasenpaare konnte der SUPRA-Algorithmus in allen Fällen bis auf einen die erwartete Struktur reproduzieren. In diesem letzten Fall wurde zwischen den durch das starre Rückgrat der RNA fixierten Basen eine einzelne Wasserstoffbrücke erwartet, die der SUPRA-Algorithmus für die nicht fixierten, freien Basen nicht auffand. Für sämtliche Basenpaare wurden neben den von Wasserstoffbrückenbindungen bestimmten Geometrien auch solche gefunden, die durch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zustande kommen. Da diese Wechselwirkungen vom Punktladungsmodell nur unzureichend beschrieben werden, ist zu befürchten, dass auf der einen Seite die im Kristall vorhandenen  $\pi$ -Komplexe im Kraftfeld nicht aufgefunden werden, und auf der anderen Seite das Kraftfeld eine Reihe von Komplexen liefert, die im Kristall nicht vorkommen. Die Verwendung des Multipolmodells an Stelle des Ladungsmodells könnte hier Verbesserung bringen.

Zur Berechnung von RNA-Duplexen erscheint das Programm MOMO nur bedingt geeignet, und zwar sowohl was den Aufbau der Struktur am Bildschirm betrifft als auch in Bezug auf das Kraftfeld. Ein zufrieden stellendes Ergebnis wurde nur erzielt, wenn die Startstruktur, wie im Falle des nicht modifizierten Doppelstranges, nahe am Minimum lag.

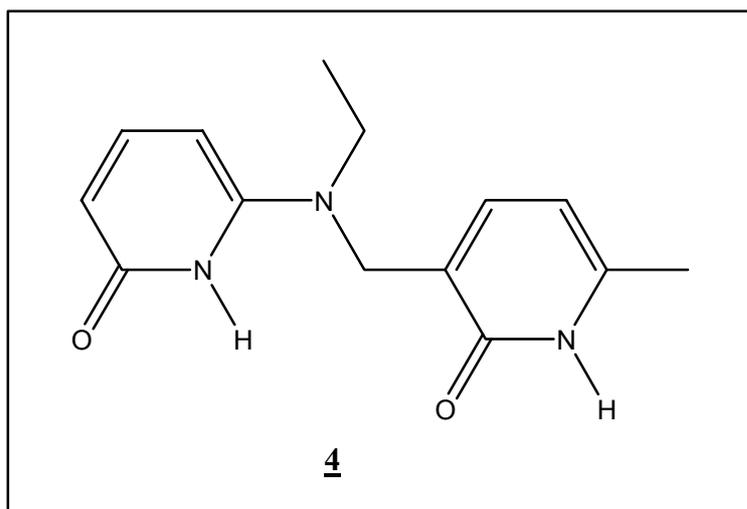
## 9 Berechnung von Supramolekularen Komplexen bekannter Struktur

Um die Leistungsfähigkeit des SUPRA-Algorithmus zu testen, wurden einige Supramolekulare Komplexe berechnet, deren Geometrie bekannt war, und das Ergebnis mit den experimentell ermittelten Strukturen verglichen. Dabei wurden verschiedene Anforderungen an den Algorithmus gestellt:

- Berechnung eines Komplexes zwischen Verbindungen mit konformationeller Flexibilität,
- Berechnung eines Komplexes von mehr als zwei Komponenten,
- Berechnung eines Komplexes, bei dem die Struktur des Einzelmoleküls im Komplex nicht einem Minimum des Moleküls in ungebundener Form entspricht.

### 9.1 Berechnung eines Dipyridon-Komplexes

Vom Dipyridon **4** (Abbildung 9-1) war die Kristallstruktur sowie aus NMR-Untersuchungen eine Struktur in Lösung<sup>63</sup> bekannt. Während die Verbindung im Kristall eine intramolekulare und zwei intermolekulare Wasserstoffbrücken ausbildet, formt sich in Lösung ein über vier Wasserstoffbrücken gebundenes Dimer. Diesen Komplex zu reproduzieren sollte Ziel der SUPRA-Rechnung sein.



**Abbildung 9-1**

3-[[Ethyl-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl]-6-methyl-1H-pyridin-2-on

Die Verbindung weist konformationelle Flexibilität auf, sie besitzt vier frei drehbare Torsionswinkel. Es wurde deshalb zuerst eine systematische Konformationsanalyse eines

Einzelmoleküls durchgeführt. Als Ergebnis davon sind in Tabelle 9-1 die fünf niedrigsten Minima aufgeführt, welche in einem Energiefenster von 10 kJ/mol oberhalb des globalen Minimums liegen. *Minimum Nummer 1* entspricht der Kristallstruktur.

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel C3-C4-C7-N2 [°]	Torsionswinkel C4-C7-N2-C10 [°]	Torsionswinkel C7-N2-C10-C14 [°]	Torsionswinkel C7-N2-C8-C9 [°]
1	0,0	-83,0	-90,0	-172,8	93,8
2	0,0	83,8	90,1	172,7	-93,7
3	2,5	84,9	92,3	172,5	105,9
4	9,6	-87,0	92,6	0,9	102,5
5	9,6	87,0	-92,6	-0,9	102,5

**Tabelle 9-1**

Minima des Einzelmoleküls (Die Nummerierung der Atome entspricht Abbildung 9-2)

Bei einer herkömmlichen Konformationsanalyse eines Einzelmoleküls, also wenn es nicht um die Berechnung Supramolekularer Komplexe geht, hätte man *Minimum Nummer 1* und *Nummer 2* sowie *Minimum Nummer 4* und *Nummer 5* zu jeweils einem Minimum zusammengefasst, denn es handelt sich hier jeweils um enantiomorphe Konformationen. Für die SUPRA-Rechnung benötigt man allerdings beide enantiomorphe Konformationen. Wie Tabelle 9-2 zu entnehmen ist, enthält darum eine der beiden Eingabedateien jeweils beide spiegelbildlichen Strukturen. Zu *Minimum Nummer 3* wurde kein entsprechendes Gegenstück gefunden, dieses wurde deshalb manuell aufgebaut und auch in die Eingabedatei mit aufgenommen. Mit diesen sechs beziehungsweise drei Startstrukturen wurde eine SUPRA-Rechnung durchgeführt (Tabelle 9-2).

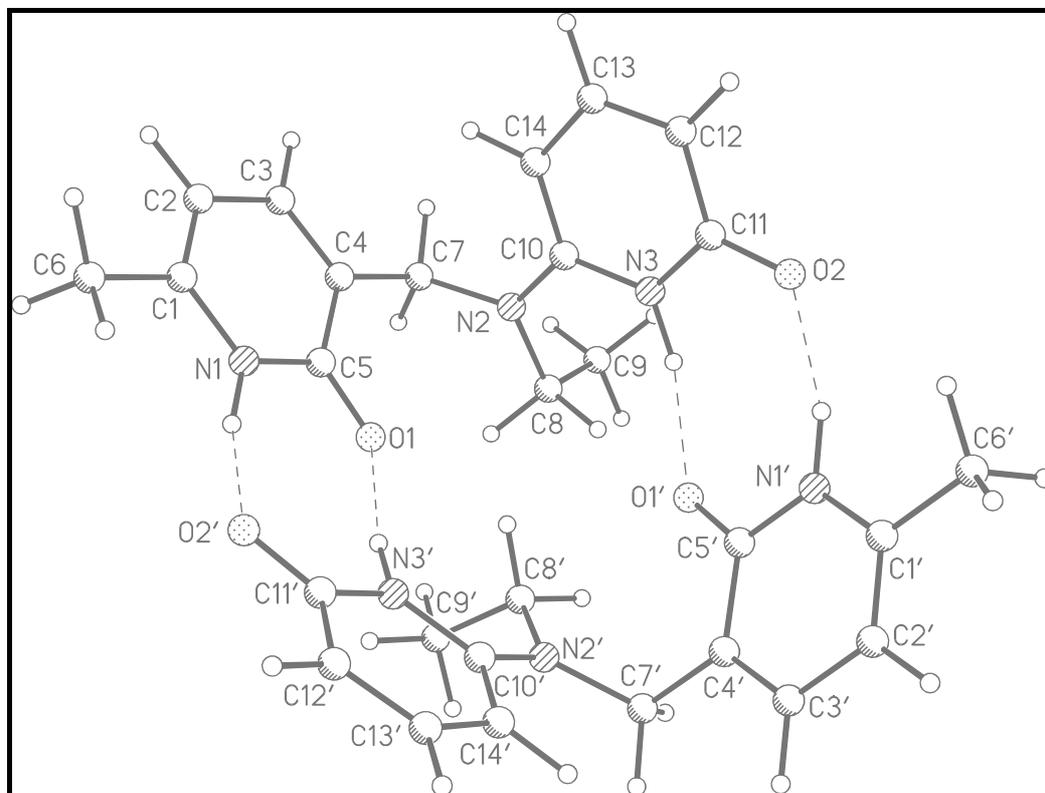
<b>4·4, 4·ent-4</b>	
<b>4, ent-4</b>	3 * 2 Enantiomorphe
<b>4</b>	3 Konformationen
Schrittweite der Rotation	72° um x-Achse 72° um y-Achse 72° um z-Achse
Translationsschritte	4 in x-Richtung 4 in y-Richtung 4 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	580:00

**Tabelle 9-2**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **4·4**

Als Ergebnis der Suche wurde ein globales Minimum (Abbildung 9-2) gefunden, welches dem bekannten Strukturvorschlag in Lösung entspricht. Es weist vier N-H...O-Wasserstoffbrücken auf. Interessant ist hier, dass die Konformation des Einzelmoleküls

(Tabelle 9-3) keiner der als Eingabe verwendeten Konformationen entspricht. Diese Tatsache bestätigt das Funktionieren des SUPRA-Algorithmus trotz der zugrunde liegenden Vereinfachungen, nämlich die Anzahl der Eingabekonformationen zu begrenzen.

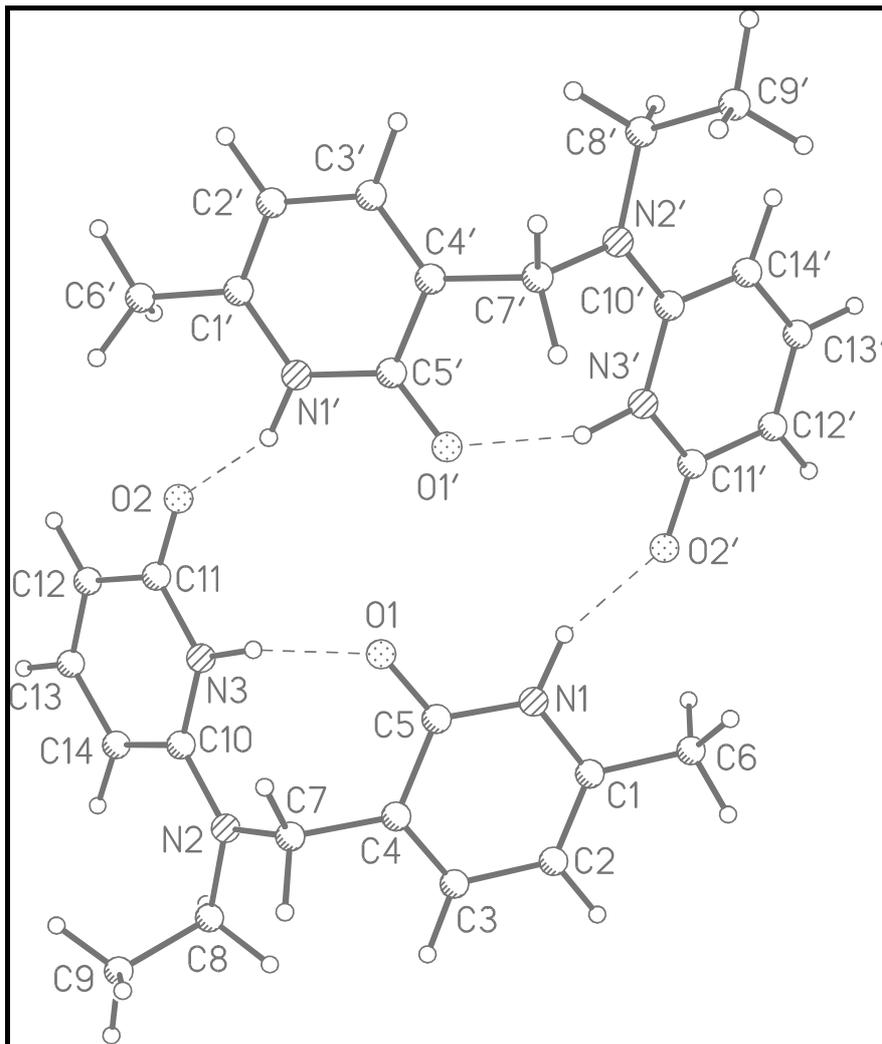


**Abbildung 9-2**

Komplex **4-4**, Minimum 1

$d(O2 \cdots H1')$	1,86 Å	$d(O2' \cdots H1)$	1,86 Å
$d(O2 \cdots N1')$	2,87 Å	$d(O2' \cdots N1)$	2,85 Å
$\theta(O2 \cdots H1' - N1')$	164°	$\theta(O2' \cdots H1 - N1)$	159°
$d(O1' \cdots H3)$	1,80 Å	$d(O1 \cdots H3')$	1,89 Å
$d(O1' \cdots N3)$	2,90 Å	$d(O1 \cdots N3')$	2,90 Å
$\theta(O1' \cdots H3 - N3)$	167°	$\theta(O1 \cdots H3' - N3')$	158°

Ein weiterer Strukturvorschlag, bei dem die ursprünglichen intramolekularen Wasserstoffbrücken erhalten bleiben, und der Komplex lediglich durch zwei N-H $\cdots$ O-Brücken gebildet wird, wurde als *Minimum Nummer 36* mit einer Energiedifferenz zum globalen Minimum von 28,7 kJ/mol gefunden (Abbildung 9-3). Hier entspricht die Struktur des Einzelmoleküls derjenigen im Kristall (Tabelle 9-3).



**Abbildung 9-3**

Komplex **4-4**, Minimum 36

$d(O2 \cdots H1')$	1,86 Å	$d(O2' \cdots H1)$	1,86 Å
$d(O2 \cdots N1')$	2,83 Å	$d(O2' \cdots N1)$	2,83 Å
$\theta(O2 \cdots H1' - N1')$	152°	$\theta(O2' \cdots H1 - N1)$	152°
$d(O1' \cdots H3')$	1,85 Å	$d(O1 \cdots H3)$	1,85 Å
$d(O1' \cdots N3')$	2,81 Å	$d(O1 \cdots N3)$	2,81 Å
$\theta(O1' \cdots H3' - N3')$	153°	$\theta(O1 \cdots H3 - N3)$	153°

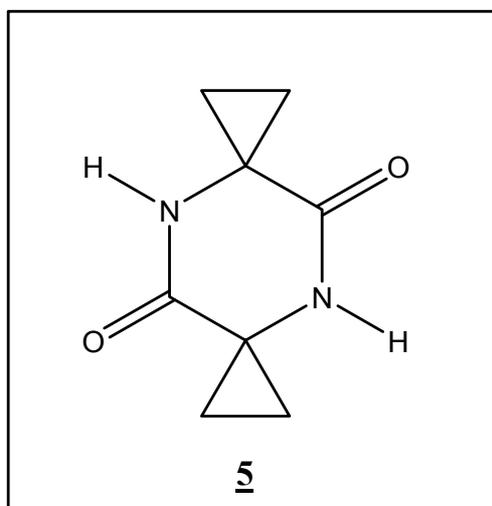
Nummer des Minimums	Torsionswinkel C3-C4-C7-N2 [°]	Torsionswinkel C4-C7-N2-C10 [°]	Torsionswinkel C7-N2-C10-C14 [°]	Torsionswinkel C7-N2-C8-C9 [°]
Minimum 1, Molekül 1	128,7	-74,7	-9,7	114,9
Minimum 1, Molekül 2	131,3	-66,0	-9,3	85,3
Minimum 36, beide Moleküle	-83,2	-90,4	-171,8	93,1

**Tabelle 9-3**

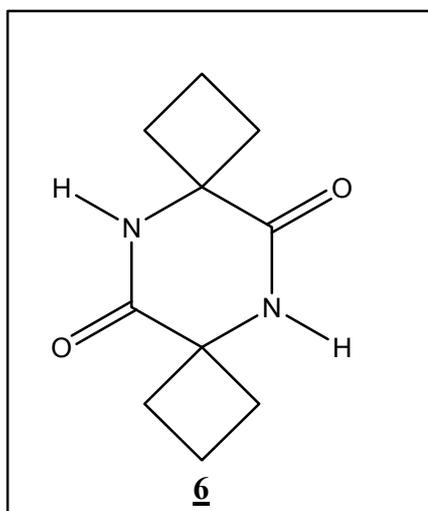
Konformationen der Moleküle im Komplex **4-4**

## 9.2 Berechnung zweier Diketopiperazin-Komplexe

Die Diketopiperazine 5 (Abbildung 9-4) und 6 (Abbildung 9-5) bilden im Kristall jeweils eine Kettenstruktur aus<sup>64</sup>. Ein Molekül ist mit seinem rechten und linken Nachbarn über je zwei Wasserstoffbrücken verknüpft. Mit dem SUPRA-Algorithmus sollte ein aus drei Molekülen bestehender Komplex berechnet werden, um zu testen, ob die Kettenstruktur reproduziert werden kann. Bei Verbindung 6, die in zwei enantiomorphen Konformationen vorliegen kann, kommt es dabei neben der Berechnung des Wasserstoffbrückenbindungs-Musters auch noch auf die Kombination der richtigen Enantiomorphie an.



**Abbildung 9-4**  
4,9-Diaza-dispiro[2.2.2.2]decan-5,10-dion



**Abbildung 9-5**  
5,11-Diaza-dispiro[3.2.3.2]dodecan-6,12-dion

### 9.2.1 Berechnung von 4,9-Diaza-dispiro[2.2.2.2]decan-5,10-dion

Eine Konformationsanalyse der Einzelkomponente war nicht nötig, der zentrale Sechsering ist planar. Es wurde eine SUPRA-Rechnung mit den in Tabelle 9-4 zusammengestellten Parametern durchgeführt. Als Ergebnis wurde für das globale Minimum ein über zwei Wasserstoffbrücken verknüpftes Dimer erhalten, was der Anordnung in der Kristallstruktur entspricht (Abbildung 9-6).

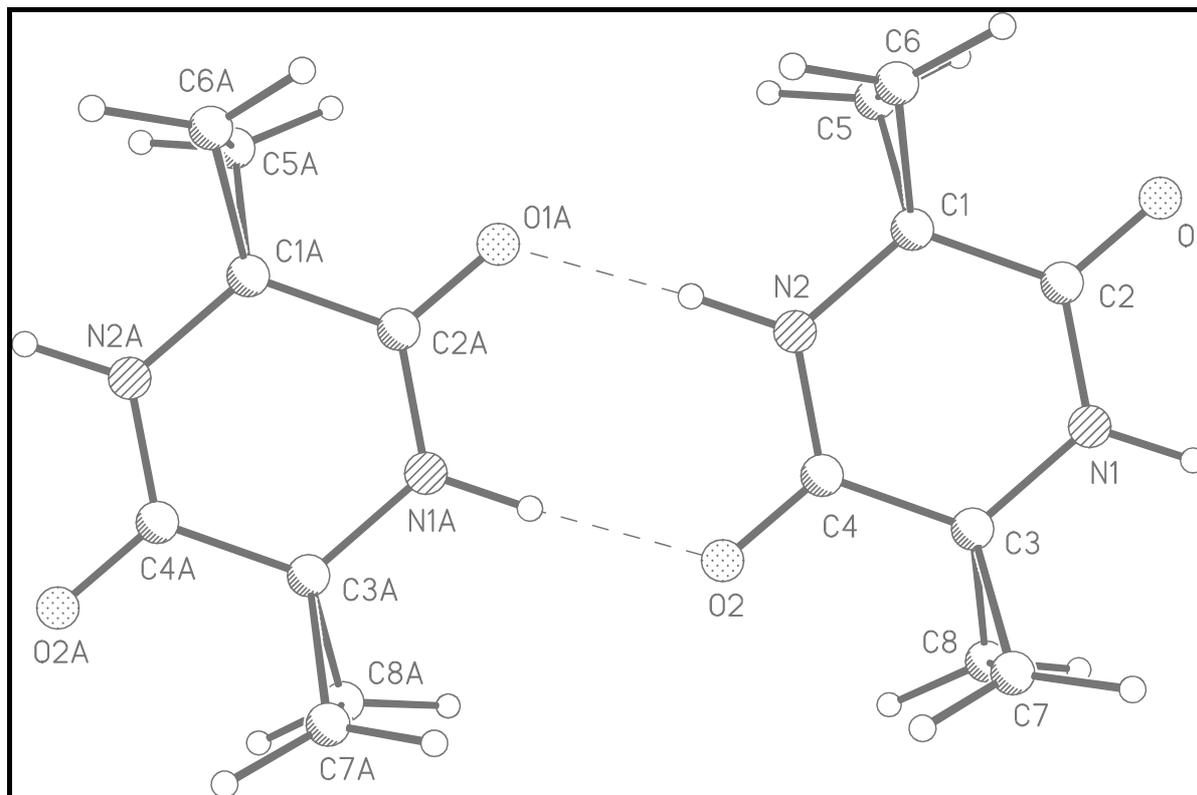
Es wurde nun erneut eine SUPRA-Rechnung vorgenommen, deren Eingabestrukturen zum einen der Komplex 5·5, zum anderen ein einzelnes Molekül 5 waren (Tabelle 9-5). Als globales Minimum wurde eine gestapelte Anordnung gefunden (Abbildung 9-7), die Position des dritten Moleküls entspricht allerdings nicht der Anordnung in der Kristallstruktur, wenn man zwei übereinander liegende Ketten betrachtet. Mit einer um 6,4 kJ/mol höheren Energie

wurde als *Minimum Nummer 2* die gesuchte Kettenstruktur gefunden (Abbildung 9-8). Die Bevorzugung der gestapelten Anordnung (*Minimum Nummer 1*) gegenüber der kettenförmigen (*Minimum Nummer 2*) erklärt sich damit, dass der hier der Energiegewinn durch van-der-Waals-Wechselwirkungen größer ist als durch die Ausbildung zweier neuer Wasserstoffbrücken.

<b>5·5</b>	
<b>5</b>	1 Konformation
<b>5</b>	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	120° um x-Achse 120° um y-Achse 120° um z-Achse
Translationsschritte	4 in x-Richtung 4 in y-Richtung 4 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	01:50

**Tabelle 9-4**

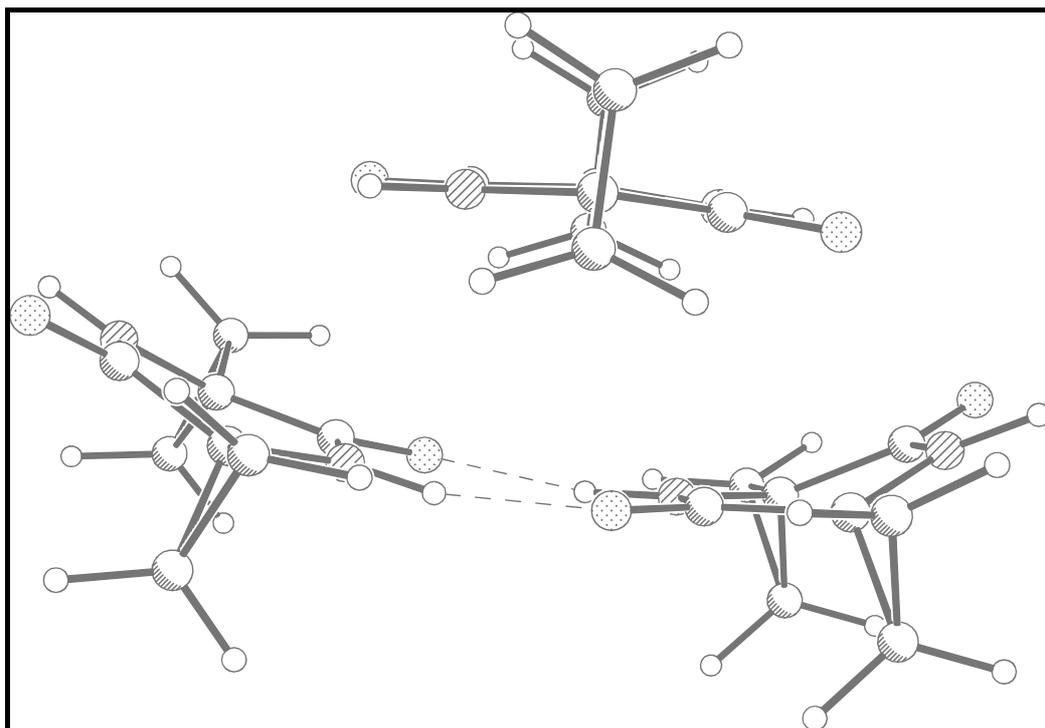
Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **5·5**



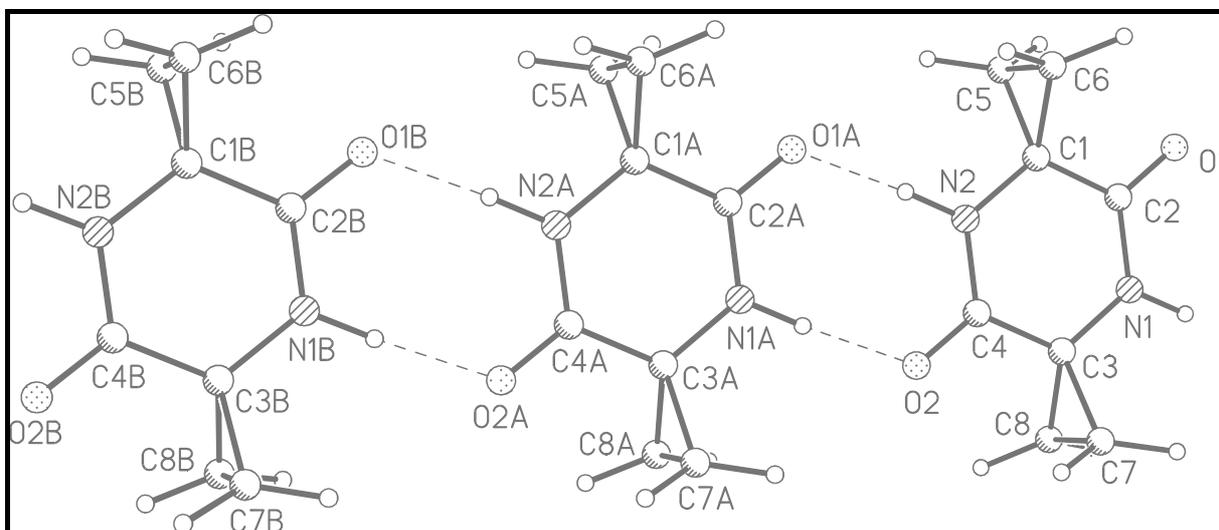
**Abbildung 9-6**

Komplex **5·5**, globales Minimum

$d(\text{O1A}\cdots\text{H2})$	1,88 Å	$d(\text{O2}\cdots\text{H1A})$	1,88 Å
$d(\text{O1A}\cdots\text{N2})$	2,91 Å	$d(\text{O2}\cdots\text{N1A})$	2,91 Å
$\theta(\text{O1A}\cdots\text{H2-N2})$	176°	$\theta(\text{O2}\cdots\text{H1A-N1A})$	176°



**Abbildung 9-7**  
Komplex **5-5-5**, Minimum 1



**Abbildung 9-8**  
Komplex **5-5-5**, Minimum 2

$d(O1A \cdots H2)$	1,87 Å	$d(O2 \cdots H1A)$	1,88 Å
$d(O1A \cdots N2)$	2,91 Å	$d(O2 \cdots N1A)$	2,91 Å
$\theta(O1A \cdots H2-N2)$	176°	$\theta(O2 \cdots H1A-N1A)$	177°
$d(O1B \cdots H2A)$	1,88 Å	$d(O2A \cdots H1B)$	1,87 Å
$d(O1B \cdots N2A)$	2,91 Å	$d(O2A \cdots N1B)$	2,91 Å
$\theta(O1B \cdots H2A-N2A)$	177°	$\theta(O2A \cdots H1B-N1B)$	176°

<b>5·5·5</b>	
<b>5</b>	1 Konformation
<b>5·5</b>	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	120° um x-Achse 120° um y-Achse 120° um z-Achse
Translationsschritte	4 in x-Richtung 4 in y-Richtung 4 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	02:10

**Tabelle 9-5**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **5·5·5**

### 9.2.2 Berechnung von 5,11-Diaza-dispiro[3.2.3.2]dodecan-6,12-dion

Im Gegensatz zur vorherigen Verbindung ist der zentrale Sechsring von Verbindung **6** nicht planar, sondern liegt, bedingt durch die veränderte Ringgröße der Substituenten und der damit einher gehenden Veränderung der Bindungswinkel an den Brückenkopfatomem, in der Bootkonformation vor. Dadurch ergeben sich zwei Enantiomorphe.

Der SUPRA-Algorithmus bietet die Möglichkeit, eine Gesamtrechnung in mehrere kleine Einzelrechnungen aufzuteilen. Dies kann sinnvoll sein, wenn man die Ausgabedateien nicht zu groß werden lassen will, um sie übersichtlicher zu halten, oder aber wenn man aus Zeitgründen eine Rechnung auf mehreren Computern parallel ausführen möchte.

<b>6·6</b>	
<b>6</b>	1 Konformation
<b>6</b>	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	120° um x-Achse 120° um y-Achse 120° um z-Achse
Translationsschritte	4 in x-Richtung 4 in y-Richtung 4 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	01:45

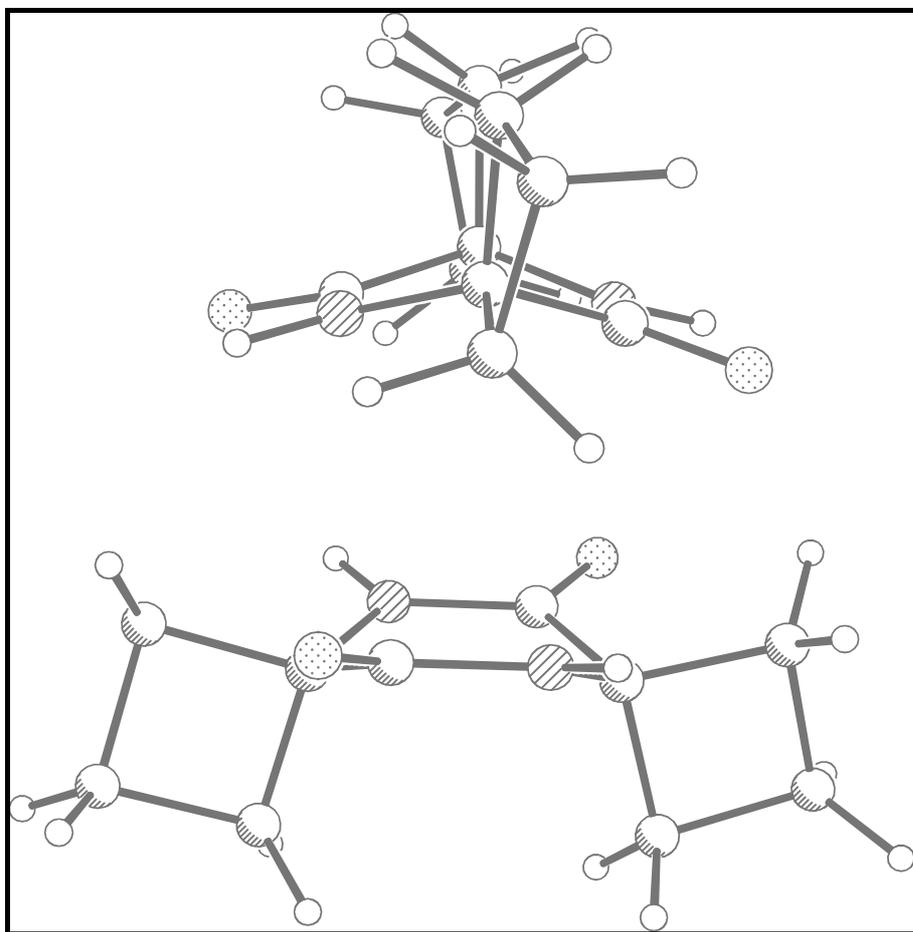
**Tabelle 9-6**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **6·6**

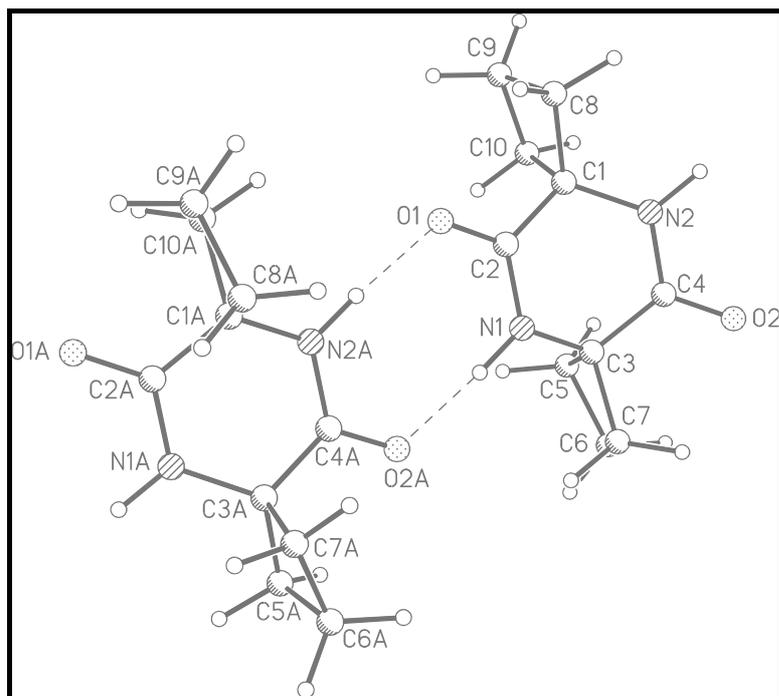
Im vorliegenden Fall wurde eine solche Aufteilung der Rechnung vorgenommen, es sollte zuerst der Komplex **6·6** (Tabelle 9-6), später dann der Komplex **6·ent-6** gerechnet werden. Überraschenderweise wurden als Ergebnis der SUPRA-Rechnung für den Komplex **6·6** auch mehrere Komplexe der Form **6·ent-6** gefunden. Während der Konformationsuche muss es also wiederholt zu einer zufälligen Ringinversion gekommen sein, möglicherweise dadurch, dass zwei Moleküle sehr nahe beieinander platziert wurden und eines der Moleküle den daraus resultierenden Spannungen am ehesten durch Ringinversion ausweichen konnte. Die

Inversionsbarriere beträgt im Kraftfeld 4 kJ/mol, ist also nicht besonders hoch. Dieser Vorfall bestätigt abermals den Ansatz der SUPRA-Strategie, mit einer eingeschränkten Anzahl an Startgeometrien trotzdem möglichst alle Ergebnisse zu berechnen.

Als globales Minimum der Rechnung wurde 6·ent-6 in einer gestapelten Anordnung berechnet (Abbildung 9-9). Die beiden zentralen Sechsringe liegen übereinander, jedoch um 90° gegeneinander verdreht, sodass sich eine S<sub>4</sub>-Symmetrie ergibt. Als *Minimum Nummer 2a* mit einer um 0,5 kJ/mol höheren Energie wurde ein wasserstoffbrücken-gebundenes Dimer 6·6 erhalten, mit der gleichen Energie gibt es noch ein *Minimum Nummer 2b* (Abbildung 9-10), welches dem das gleiche Wasserstoffbrückenbindungs-Muster aufweisenden Komplex 6·ent-6 entspricht.



**Abbildung 9-9**  
Komplex 6·ent-6, Minimum 1



**Abbildung 9-10**

Komplex **6·6·6**, Minimum 2b

d(O1...H2A)	1,87 Å	d(O2A...H1)	1,87 Å
d(O1...N2A)	2,91 Å	d(O2A...N1)	2,91 Å
θ(O1...H2A-N2A)	175°	θ(O2A...H1-N1)	175°

Die Struktur des Trimers **6·6·6** beziehungsweise **6·6·6-ent-6** sollte nun wieder in einer einzigen Gesamtrechnung ermittelt werden. Als Startgeometrien für die SUPRA-Rechnung wurden dazu einerseits die beiden Enantiomorphe von **6**, andererseits die beiden Dimere **6·6** und **6·ent-6** verwendet (Tabelle 9-7).

<b>6·6·6, 6·6·ent-6</b>	
<b>6, ent-6</b>	2 Enantiomorphe
<b>6·6, 6·ent-6</b>	2 *1 Konformation
Schrittweite der Rotation	120° um x-Achse 120° um y-Achse 120° um z-Achse
Translationsschritte	4 in x-Richtung 4 in y-Richtung 4 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	07:05

**Tabelle 9-7**

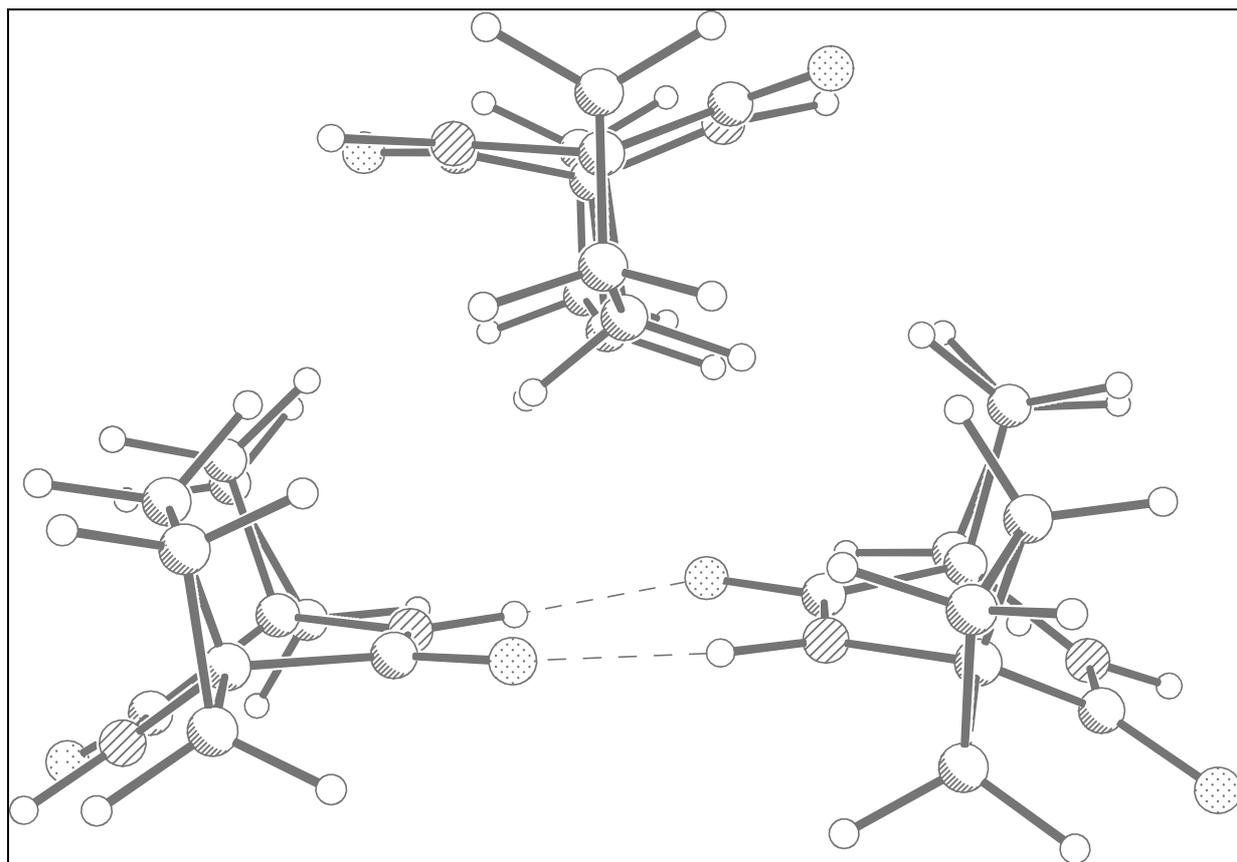
Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **6·6·6**

Das globale Minimum (Abbildung 9-11) sowie die weiteren lokalen Minima niedriger Energie sind gestapelte Konformationen, bei denen das dritte Molekül unterhalb beziehungsweise oberhalb der durch das wasserstoffbrücken-gebundene Dimer gebildeten Ebene liegt. Erst ab einer Energie von 20,5 kJ/mol über dem globalen Minimum finden sich

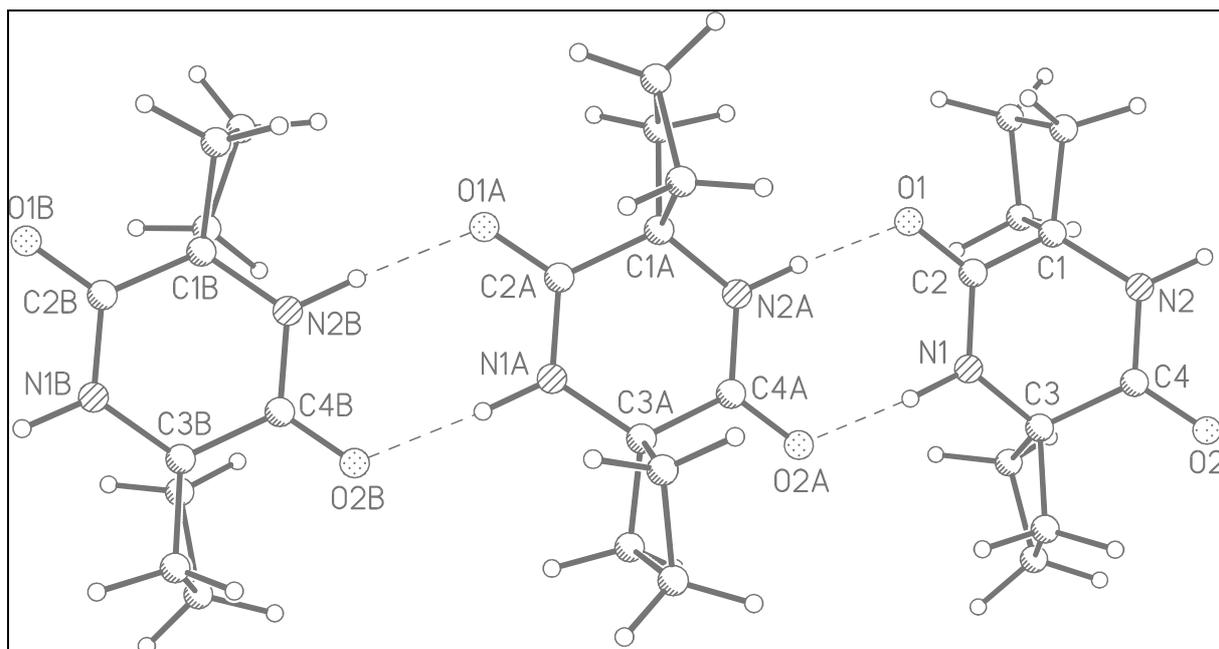
Komplexe mit Kettenstruktur (Tabelle 9-8), bei der alle drei Moleküle in einer Ebene liegen, wie zum Beispiel *Minimum Nummer 73* (Abbildung 9-12). Auch hier erhält man also –analog zum Komplex 5·5·5– eine Bevorzugung gestapelter Anordnungen vor den kettenförmigen aufgrund des höheren Energiegewinns durch die van-der-Waals-Wechselwirkungen gegenüber den Wasserstoffbrücken.

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Struktur
1	0,0	gestapelt, <u>6·6</u> und ent- <u>6</u>
73	20,5	<u>6·ent-6·6</u>
74	20,7	<u>6·6·ent-6</u>
75	20,8	<u>6·6·6</u>

**Tabelle 9-8**  
Minima des Trimers



**Abbildung 9-11**  
gestapelte Anordnung von 6·6 und ent-6, Minimum 1



**Abbildung 9-12**

Komplex **6**-ent-**6**, Minimum 73

d(O1A...H2B) 1,87 Å

d(O1A...N2B) 2,90 Å

$\theta$ (O1A...H2B-N2B) 177°

d(O2B...H1A) 1,88 Å

d(O2B...N1A) 2,91 Å

$\theta$ (O2B...H1A-N1A) 176°

d(O1...H2A) 1,88 Å

d(O1...N2A) 2,91 Å

$\theta$ (O1...H2A-N2A) 176°

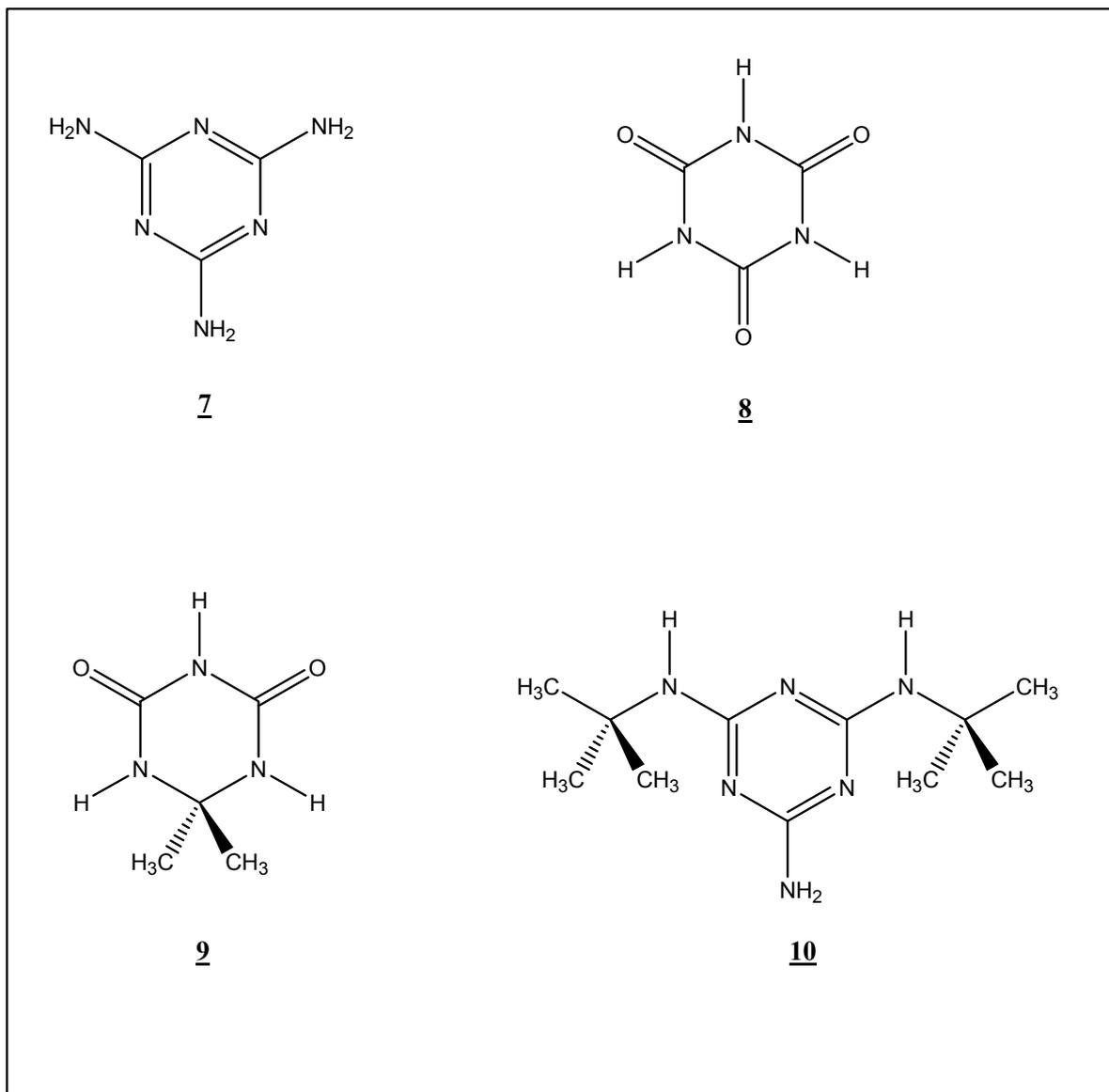
d(O2A...H1) 1,87 Å

d(O2A...N1) 2,91 Å

$\theta$ (O2A...H1-N1) 176°

### 9.3 Melamin-Barbitursäure-Komplexe

Das Bindungsmuster des Melamin-Cyanursäure-Komplexes, dessen Kristallisation erst vor kurzem gelang<sup>65</sup>, ist Ausgangspunkt einiger Arbeiten zum Crystal Engineering, bei denen Derivate der Barbitursäure und des Melamins verwendet werden<sup>66,67</sup>. Mit dem SUPRA-Algorithmus sollte deshalb zum einen der Melamin-Cyanursäure-Komplex **7·8** berechnet und zum anderen die Aggregation von 5,5-Dimethylbarbitursäure **9** und *N,N'*-Di(tert-butyl)-melamin **10** untersucht werden<sup>68,69</sup> (Abbildung 9-13).

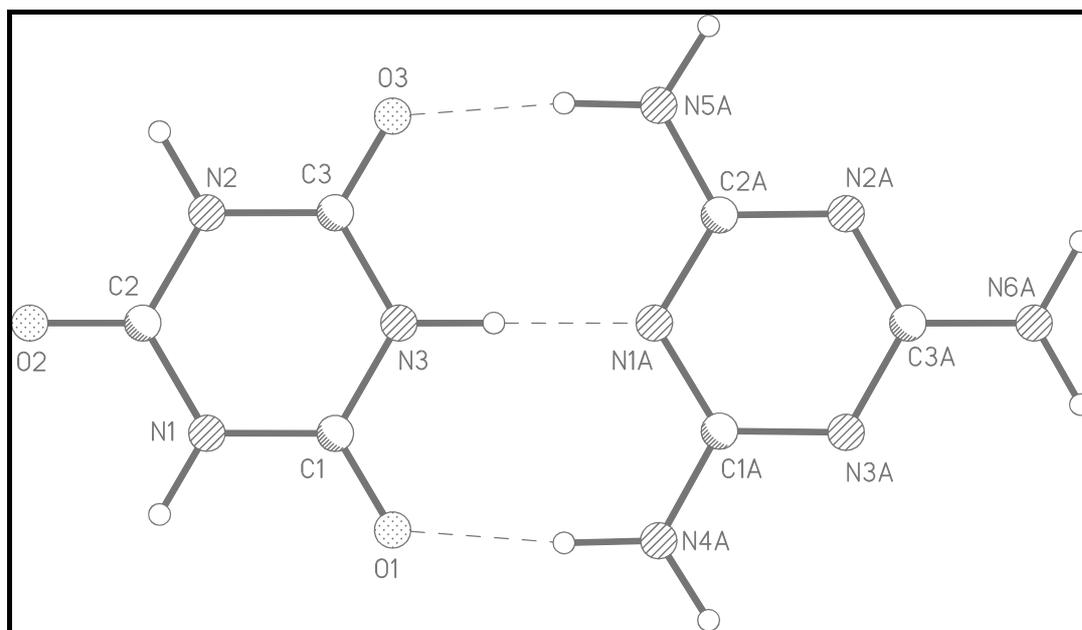


**Abbildung 9-13**

Melamin **7**, Cyanursäure **8**, 5,5-Dimethylbarbitursäure **9**, *N,N'*-Di(tert-butyl)-melamin **10**

### 9.3.1 Melamin-Cyanursäure

Für die starren einzelnen Moleküle des Melamins **7** und der Cyanursäure **8** war keine Konformationsanalyse notwendig. Die SUPRA-Rechnung des Komplexes (Tabelle 9-9) lieferte als Ergebnis ein globales Minimum, welches dem Bindungsmuster in der Kristallstruktur entspricht (Abbildung 9-14).



**Abbildung 9-14**

Melamin·Cyanursäure, globales Minimum

d(O1...H4A)	1,88 Å	d(O3...H5A)	1,88 Å	d(N1A...H3)	1,76 Å
d(O1...N4A)	2,92 Å	d(O3...N5A)	2,92 Å	d(N1A...N3)	2,80 Å
$\theta$ (O1...H4A-N4A)	174°	$\theta$ (O3...H5A-N5A)	174°	$\theta$ (N1A...H3-N3)	180°

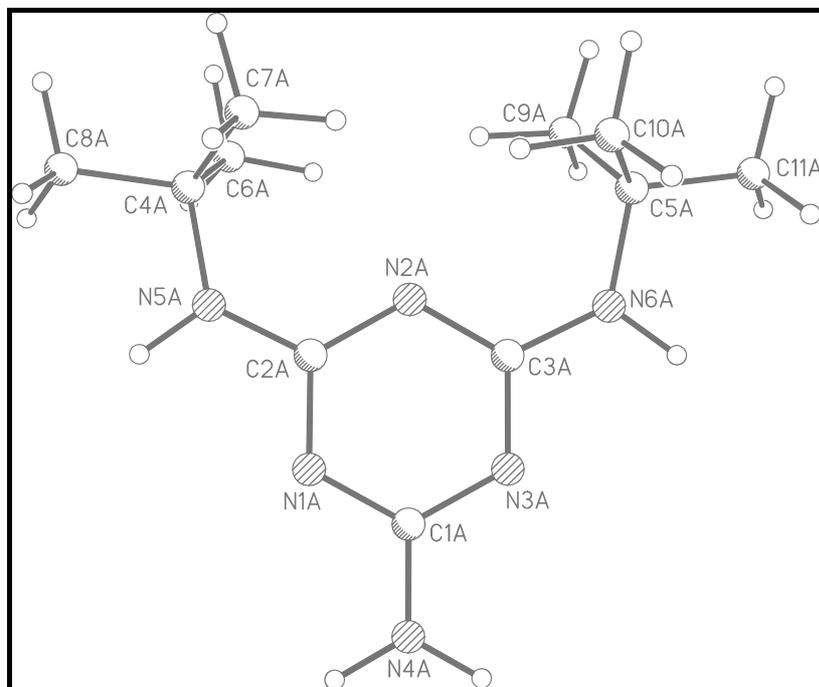
Melamin·Cyanursäure	
Melamin <b>7</b>	1 Konformation
Cyanursäure <b>8</b>	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	90° um z-Achse
Translationsschritte	6 in x-Richtung 6 in y-Richtung 1 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	00:05

**Tabelle 9-9**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Melamin-Cyanursäure-Komplexes

### 9.3.2 5,5-Dimethylbarbitursäure und *N,N'*-Di(tert-butyl)-melamin

Für die starre Verbindung **9** war keine Konformationsanalyse nötig. Für Verbindung **10** (Abbildung 9-15) wurde eine solche durchgeführt, welche vier Minima ergab (Tabelle 9-10). *Minimum Nummer 2a* und *Minimum Nummer 2b* sind identisch.



**Abbildung 9-15**  
globales Minimum der Konformationsanalyse von *N,N'*-Di(tert-butyl)-melamin

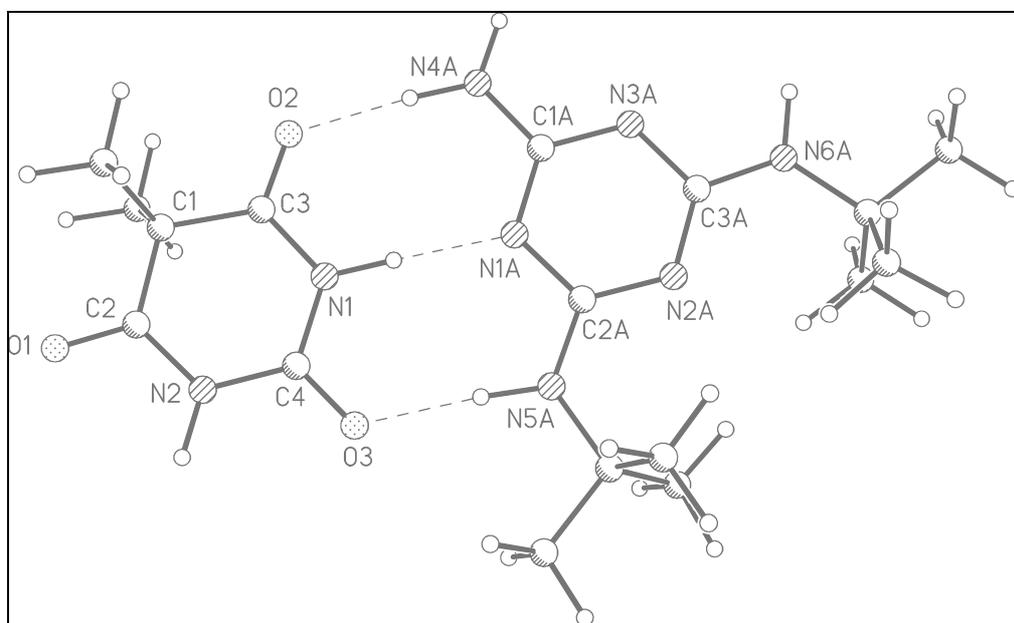
Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel N1A-C2A-N5A-C4A [°]	Torsionswinkel N3A-C3A-N6A-C5A [°]
1	0,0	180	180
2a	6,7	0	180
2b	6,7	180	0
3	11,6	0	0

**Tabelle 9-10**  
Ergebnisse der Konformationsanalyse von *N,N'*-Di(tert-butyl)-melamin

<b>9-10</b>	
<i>N,N'</i> -Di(tert-butyl)-melamin <b>10</b>	3 Konformationen
5,5-Dimethylbarbitursäure <b>9</b>	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	180° um x-Achse 180° um y-Achse 60° um z-Achse
Translationsschritte	3 in x-Richtung 3 in y-Richtung 1 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	01:10

**Tabelle 9-11**  
Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **9-10**

Es wurden also für die SUPRA-Rechnung eine Startstruktur von **9** und drei Startstrukturen von **10** verwendet (Tabelle 9-11). Als Ergebnis wurde für das globale Minimum (Abbildung 9-16) ein über drei Wasserstoffbrücken verknüpftes, planares Dimer nach Muster des Melamin-Cyanursäure-Komplexes **7-8** erhalten. Die Anordnung der tertiären Butylgruppen in **10** entspricht der des globalen Minimums für ein einzelnes Molekül, so dass das der Wasserstoff H5A eine Brückenbindung ausbildet beziehungsweise der Wasserstoff H6A bei Anlagerung eines weiteren Moleküls für eine Wasserstoffbrücke zur Verfügung steht. Die Struktur globalen Minimums entspricht der Kristallstruktur. *Minimum Nummer 2* mit einer um 0,2 kJ/mol höheren Energie ergibt sich durch eine 180°-Drehung um die N–H···N-Bindung. Für die folgende SUPRA-Rechnung wurde allerdings nur *Minimum Nummer 1* eingesetzt.



**Abbildung 9-16**

Komplex **9-10**, globales Minimum

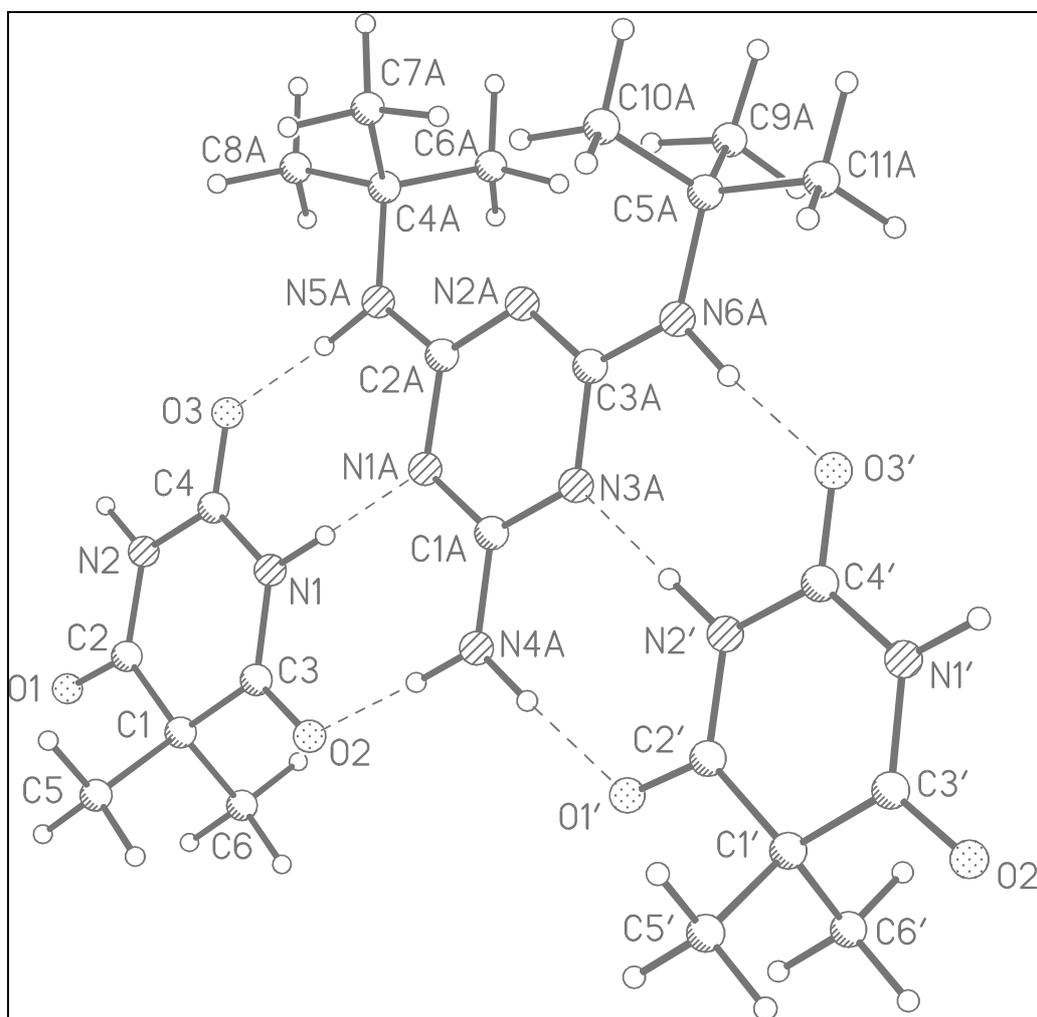
d(O2···H4A)	1,88 Å	d(O3···H5A)	1,87 Å	d(N1A···H1)	1,82 Å
d(O2···N4A)	2,91 Å	d(O3···N5A)	2,90 Å	d(N1A···N1)	2,86 Å
θ(O2···H4A-N4A)	176°	θ(O3···H5A-N5A)	176°	θ(N1A···H1-N1)	179°

Die Rechnung (Tabelle 9-12) mit dem Dimer **9-10** und einem Einzelmolekül **9** ergab als globales Minimum die in Abbildung 9-17 dargestellte Struktur. *Minimum Nummer 2* mit einer um 0,4 kJ/mol höheren Energie lieferte eine ähnliche Struktur, wobei eines der beiden 5,5-Dimethylbarbitursäure-Moleküle entlang der N–H···N-Bindung um 180° gedreht ist.

<b>9·10·9</b>	
<b>9·10</b>	1 Konformation
<b>9</b>	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	180° um x-Achse 180° um y-Achse 60° um z-Achse
Translationsschritte	3 in x-Richtung 3 in y-Richtung 1 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	01:15

**Tabelle 9-12**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **9·10·9**



**Abbildung 9-17**

Komplex **9·10·9**, globales Minimum

d(O3...H5A)	1,87 Å	d(O2...H4A)	1,88 Å	d(N3A...H2')	1,83 Å
d(O3...N5A)	2,90 Å	d(O2...N4A)	2,91 Å	d(N3A...N2')	2,87 Å
θ(O3...H5A-N5A)	175°	θ(O2...H4A-N4A)	178°	θ(N3A...H2'-N2')	179°
d(N1A...H1)	1,84 Å	d(O3'...H6A)	1,87 Å	d(O1'...H4A)	1,87 Å
d(N1A...N1)	2,87 Å	d(O3'...N6A)	2,90 Å	d(O1'...N4A)	2,91 Å
θ(N1A...H1-N1)	179°	θ(O3'...H6A-N6A)	175°	θ(O1'...H4A-N4A)	178°

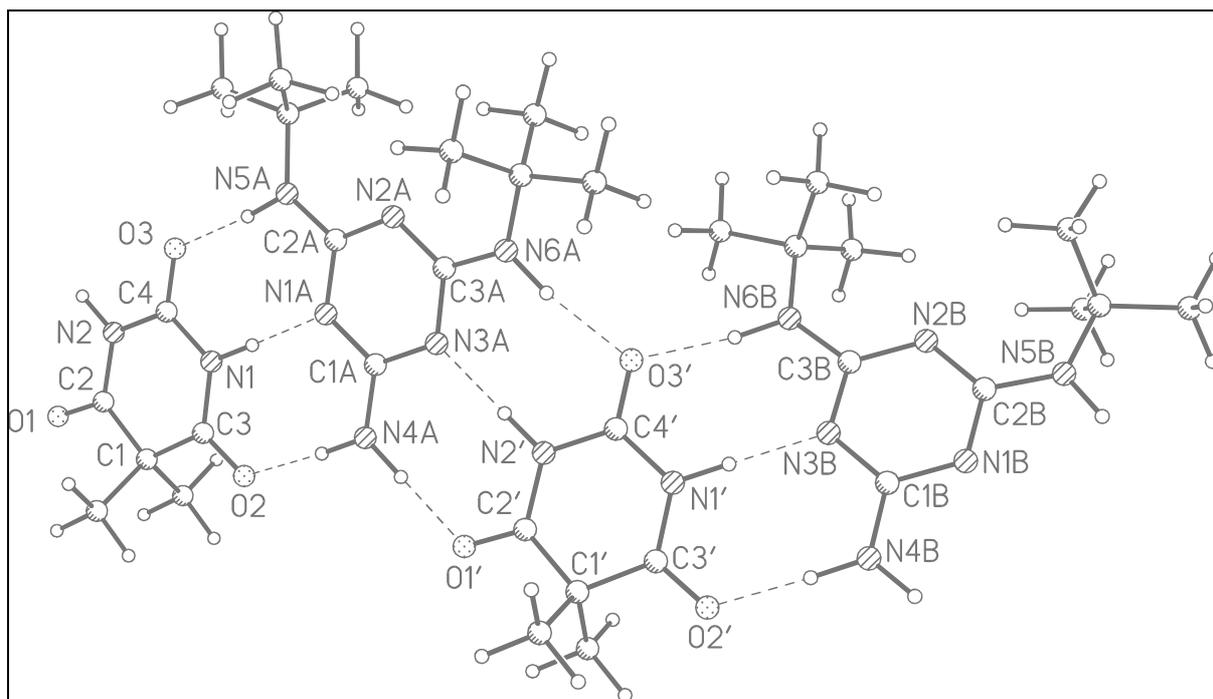
Mit einer weiteren Rechnung sollte nun der Komplex **9·10·9·10** aus dem Trimer und einem Einzelmolekül **10** berechnet werden (Tabelle 9-13). Als globales Minimum wurde allerdings eine gestapelte Anordnung erhalten. Der gesuchte Komplex fand sich als *Minimum Nummer 49* mit einer 32,5 kJ/mol höheren Energie (Abbildung 9-18). Eine weitere bandförmige Struktur fand sich als *Minimum Nummer 82* mit einer Energie von 39,3 kJ/mol über dem globalen Minimum. Hier war eines der *N,N'*-Di(tert-butyl)-melamin-Moleküle entlang der N–H···N-Bindung um 180° gedreht. Die Bevorzugung gestapelter Anordnungen vor den bandförmigen lässt sich mit dem höheren Energiegewinn durch die van-der-Waals-Wechselwirkungen gegenüber den Wasserstoffbrücken erklären.

In den vorangegangenen Rechnungen, die schließlich zur Struktur des Komplexes **9·10·9·10** führten, wurden lediglich die globalen Minima des Dimers beziehungsweise des Trimers eingesetzt, obwohl jeweils weitere Minima existierten, die energetisch ähnlich günstig bewertet wurden, nämlich diejenigen Strukturen, die entlang der N–H···N-Bindung um 180° gedreht waren. Diese wurden jedoch nicht weiter berücksichtigt, um die Rechnungen nicht zu komplex werden zu lassen. Im Kristall liegen beide Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster alternierend vor.

<b>9·10·9·10</b>	
<b>9·10·9</b>	1 Konformation
<b>10</b>	1 Konformation
Schrittweite der Rotation	60° um x-Achse 90° um y-Achse 51° um z-Achse
Translationsschritte	4 in x-Richtung 4 in y-Richtung 4 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	118:40

**Tabelle 9-13**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **9·10·9·10**



**Abbildung 9-18**

Komplex **9-10-9-10**, Minimum 49

d(O3...H5A)	1,87 Å	d(O3'...H6A)	1,90 Å	d(O3'...H6B)	1,90 Å
d(O3...N5A)	2,90 Å	d(O3'...N6A)	2,92 Å	d(O3'...N6B)	2,93 Å
$\theta$ (O3...H5A-N5A)	175°	$\theta$ (O3'...H6A-N6A)	172°	$\theta$ (O3'...H6B-N6B)	173°
d(N1...H1A)	1,83 Å	d(N3A...H2')	1,80 Å	d(N3B...H1')	1,78 Å
d(N1...N1A)	2,87 Å	d(N3A...N2')	2,82 Å	d(N3B...N1')	2,89 Å
$\theta$ (N1...H1A-N1A)	179°	$\theta$ (N3A...H2'-N2')	167°	$\theta$ (N3B...H1'-N1')	170°
d(O2...H4A)	1,88 Å	d(O1'...H4A)	1,88 Å	d(O2'...H4B)	1,88 Å
d(O2...N4A)	2,91 Å	d(O1'...N4A)	2,91 Å	d(O2'...N4B)	2,91 Å
$\theta$ (O2...H4A-N4A)	177°	$\theta$ (O1'...H4A-N4A)	169°	$\theta$ (O2'...H4B-N4B)	169°

## 9.4 Zusammenfassung

Die vorgenommenen Rechnungen haben gezeigt, dass der SUPRA-Algorithmus für verschiedene Anwendungsgebiete geeignet ist, zum Beispiel zur Berechnung eines Komplexes zwischen Verbindungen mit konformationeller Flexibilität, zur Berechnung von Komplexen aus mehr als zwei Komponenten oder zur Berechnung eines Komplexes, bei dem die Struktur des gebundenen Einzelmoleküls kein Minimum „im Vakuum“ darstellt.

Wasserstoffbrücken-gebundene Komplexe waren nicht immer unter den energetisch günstigsten Minima. Prinzipiell wären auch solche Komplexe einer näheren Betrachtung wert, wenn nicht von vorne herein zu vermuten wäre, dass die produzierten Strukturen Artefakte des verwendeten Punktladungsmodells sind.

## **10 Vorhersage unbekannter Supramolekularer Komplexe**

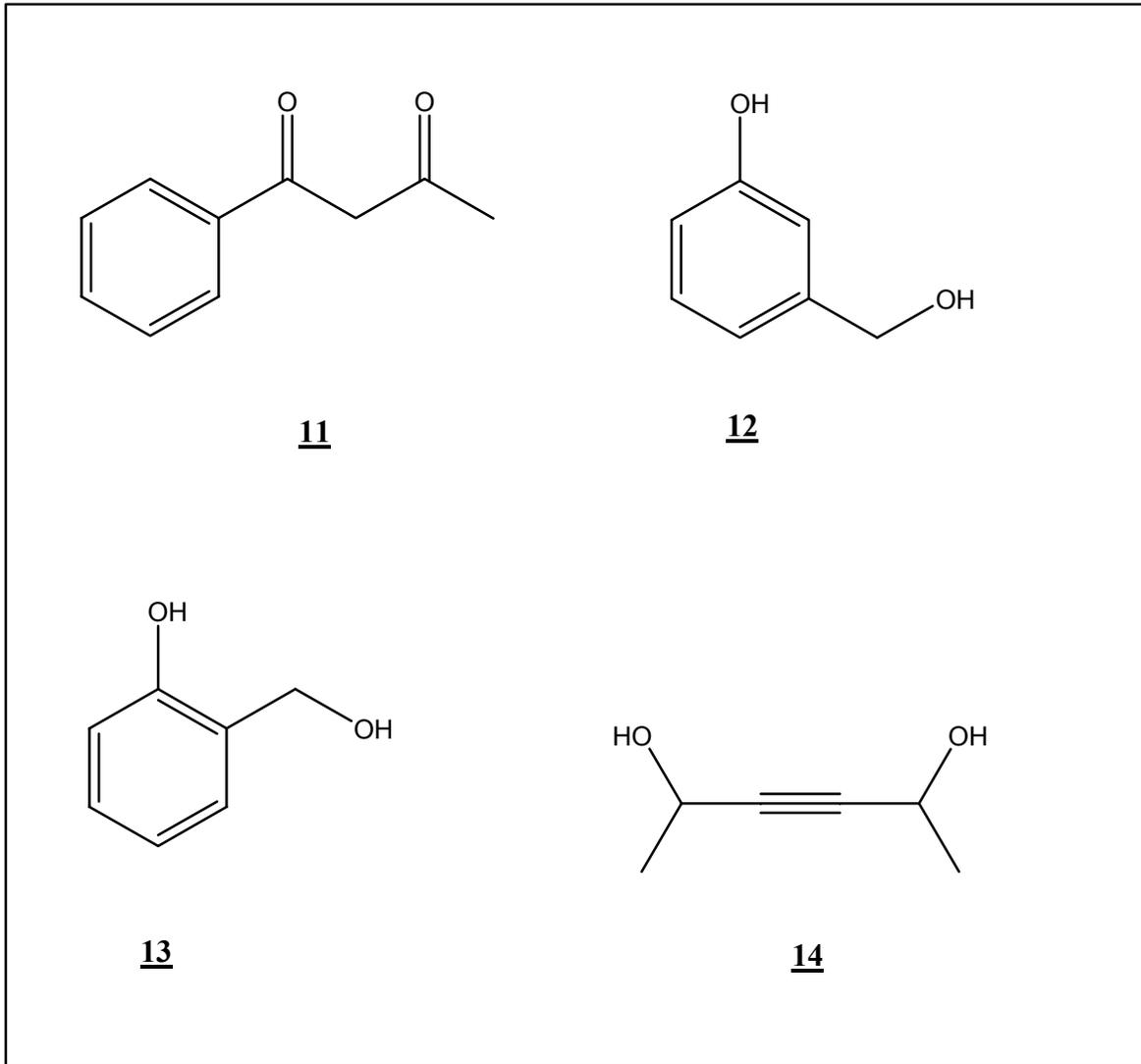
Ein Teil der Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit war es, die Struktur unbekannter Dimere vorherzusagen. Für den Fall, dass ein Dimer aufgrund von Wasserstoffbrücken zustande kommt, sollte es als wahrscheinlich gelten, dass diese Wasserstoffbrücken auch in einer Kristallstruktur der Verbindung gefunden werden. Viel versprechende Dimere sollten also zur Kristallisation und anschließender Kristallstrukturbestimmung vorgeschlagen werden.

Für die Rechnungen wurden solche Verbindungen ausgesucht, die leicht zugänglich waren, weil sie entweder im Chemikalienhandel erhältlich oder durch einfache Synthese herzustellen sind. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass die Verbindungen zwar einige frei drehbare Torsionswinkel aufwiesen, aber andererseits deren Zahl nicht zu groß wurde, um die Rechenzeit in einem überschaubaren Rahmen zu halten. Als Besonderheit gegenüber der Konformationsanalyse einer einzelnen Verbindung muss hier, falls eine Hydroxy-Gruppe als Donor fungiert, auch der Torsionswinkel zum endständigen Wasserstoffatom dieser Gruppe in die Konformationsanalyse einbezogen werden. Es wurden zwei Verbindungsklassen ausgewählt, zum ersten Komplexe aus Diketonen und Diolen und zum zweiten die selbstkomplementären Acetylhydrazone.

### **10.1 Diketon-Diol-Komplexe**

Für ein als Wasserstoffbrücken-Akzeptor fungierendes 1,3-Diketon wurden nacheinander Rechnungen mit verschiedenen Diolen als Donor durchgeführt, die jeweils unterschiedliche Abstände zwischen den Hydroxy-Gruppen aufwiesen. Das 1,3-Diketon kann sich zwar während der Kristallisation in die Enolform umlagern, doch sollte hier auch untersucht werden, ob die Cokristallisation mit einem Wasserstoffbrücken-Donor die Ketoform erzwingt. Als Ergebnis wurde ein über zwei Wasserstoffbrücken verbundenes Dimer erwartet.

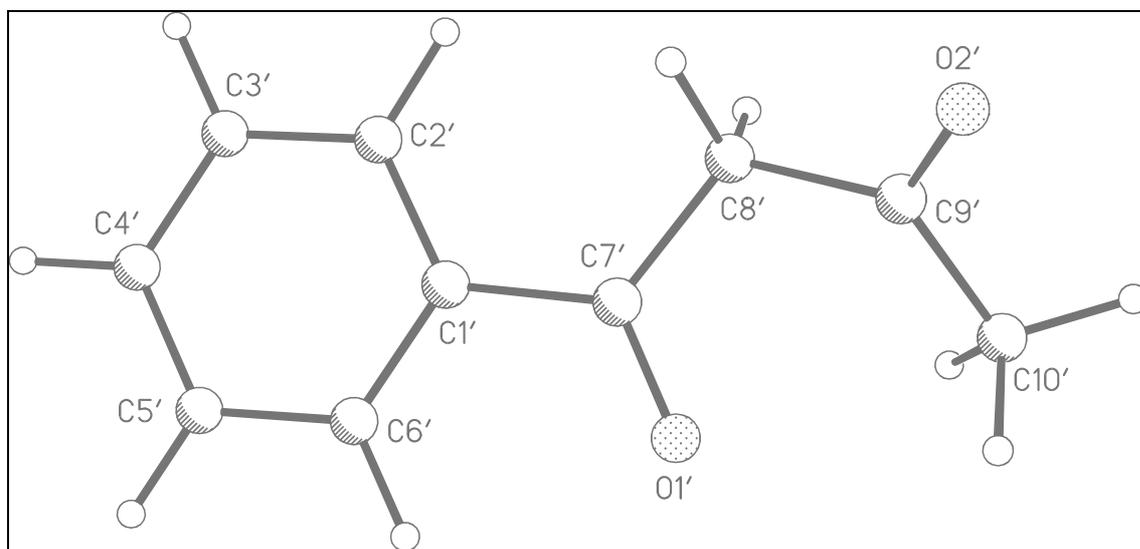
Zu Beginn wurden Konformationsanalysen für die Einzelverbindungen durchgeführt. Da für die nachfolgende SUPRA-Rechnung nur bei einem der beiden beteiligten Moleküle die enantiomorphen Konformationen berücksichtigt werden müssen, blieben diese bei den Diolen außer Acht und wurden nur für das 1,3-Diketon in das Ergebnis mit einbezogen.



**Abbildung 10-1**

Diketon 11 als Akzeptor, Diole 12 - 14 als Donoren

### 10.1.1 Konformationsanalyse von 1-Phenyl-butan-1,3-dion



**Abbildung 10-2**

Minimum Nummer 2 der Konformationsanalyse von 1-Phenyl-butan-1,3-dion **11**

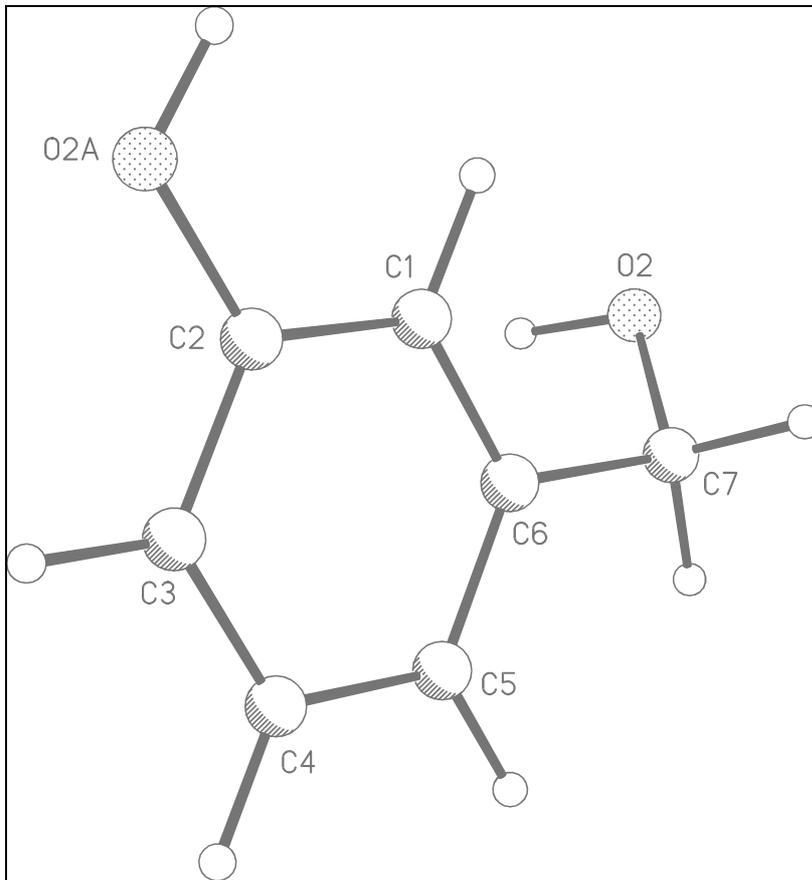
Für 1-Phenyl-butan-1,3-dion **11** (Abbildung 10-2) wurden durch systematische Konformationsanalyse zwei Minima aufgefunden (Tabelle 10-1). Jede dieser Minimalsstrukturen kann in zwei enantiomorphen Konformationen vorliegen. Alle vier Konformationen dienen als Eingabe für die später folgenden SUPRA-Rechnungen.

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel C1'-C7'-C8'-C9' [°]	Torsionswinkel C7'-C8'-C9'-C10' [°]
1 a	0,0	74,7	70,0
1 b	0,0	-74,7	-70,0
2 a	2,1	169,1	51,3
2 b	2,1	-169,1	-51,3

**Tabelle 10-1**

Ergebnis der Konformationsanalyse von 1-Phenyl-butan-1,3-dion **11**

## 10.1.2 Konformationsanalyse von 3-Hydroxymethyl-phenol



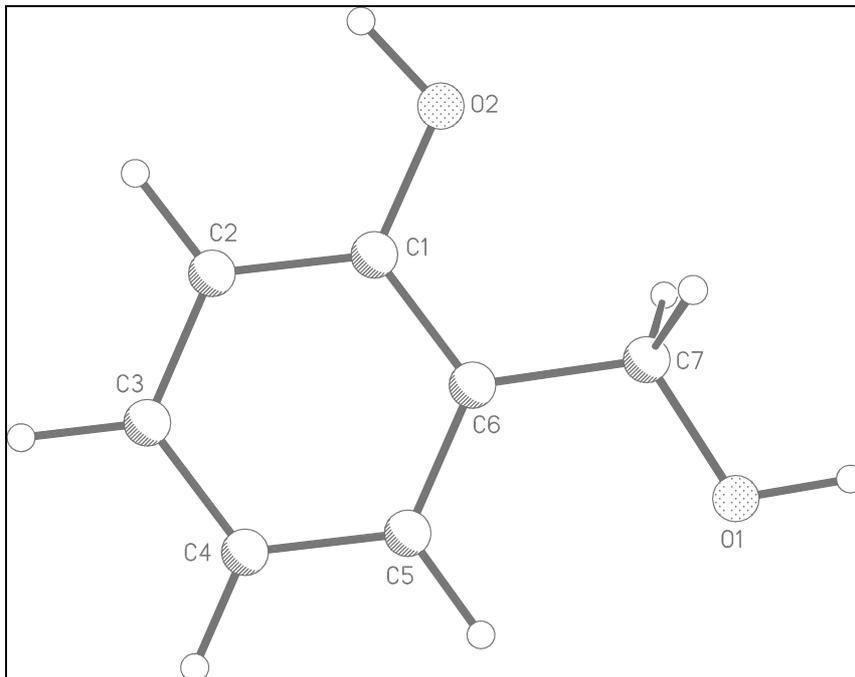
**Abbildung 10-3**  
globales Minimum der Konformationsanalyse von 3-Hydroxymethyl-phenol

Für 3-Hydroxymethyl-phenol **12** (Abbildung 10-3) wurden durch Konformationsanalyse die 11 in Tabelle 10-2 aufgelisteten Minima berechnet.

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel C1-C2-O2A-H2A [°]	Torsionswinkel C5-C6-C7-O2 [°]	Torsionswinkel C6-C7-O2-H2 [°]
1	0,0	0,1	136,4	-54,8
2	0,1	180,0	137,2	-53,3
3	2,0	-179,8	-94,3	51,2
4	2,2	180,0	45,3	54,9
5	2,5	0,5	146,2	-179,1
6	2,6	0,0	-45,6	-54,2
7	2,6	-179,9	-77,3	-52,7
8	2,7	-179,8	-142,3	180,0
9	3,2	0,0	78,3	51,6
10	5,2	-179,9	-36,0	-179,0
11	5,8	0,3	37,7	179,4

**Tabelle 10-2**  
Ergebnis der Konformationsanalyse von 3-Hydroxymethyl-phenol

### 10.1.3 Konformationsanalyse von 2-Hydroxymethyl-phenol



**Abbildung 10-4**  
Minimum Nummer 2 der Konformationsanalyse von 2-Hydroxymethyl-phenol

Durch systematische Konformationsanalyse von 2-Hydroxymethyl-phenol **13** (Abbildung 10-4) wurden zehn lokale Minima ermittelt, welche in Tabelle 10-3 aufgeführt sind. Einige der Minima enthalten intramolekulare Wasserstoffbrücken (Tabelle 10-4).

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel H2-O2-C1-C2 [°]	Torsionswinkel H1-O1-C7-C6 [°]	Torsionswinkel O1-C7-C6-C5 [°]
1	0,0	0,0	-57,1	-93,7
2	0,2	0,0	180,0	0,0
3	0,3	0,0	-59,9	-30,9
4	0,8	-2,7	-46,8	-138,4
5	2,7	180,0	180,0	180,0
6	4,0	-0,9	-50,0	81,3
7	6,4	178,6	-44,4	-100,0
8	6,4	176,1	56,9	-135,5
9	8,6	-176,5	-61,7	-19,7
10	9,5	180,0	180,0	0,0

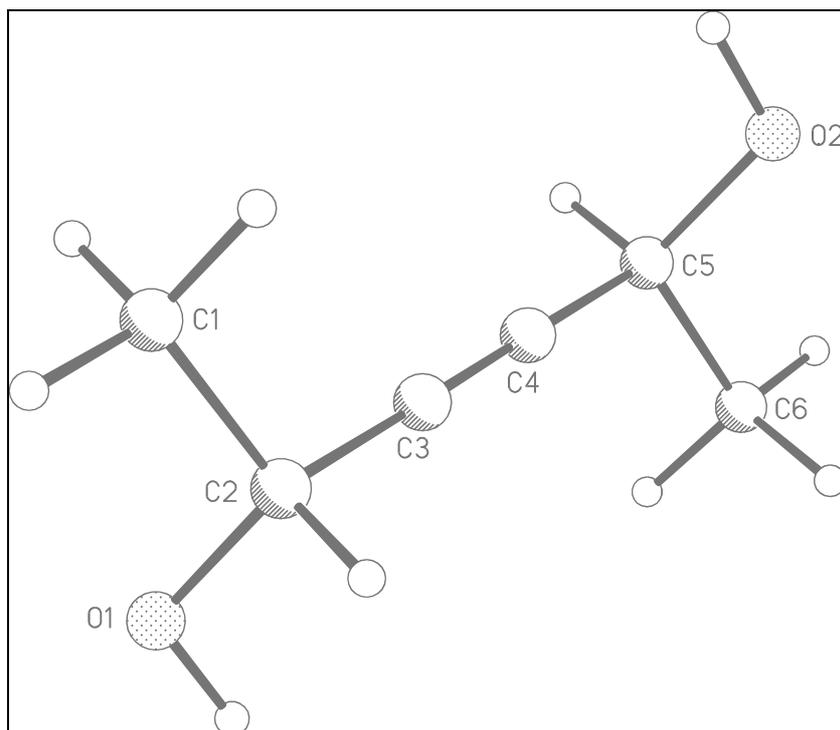
**Tabelle 10-3**  
Ergebnis der Konformationsanalyse von 2-Hydroxymethyl-phenol

Minimum Nummer 4		Minimum Nummer 5		Minimum Nummer 8	
d(O2...H1)	1,97 Å	d(O1...H2)	1,83 Å	d(O1...H2)	2,24 Å
d(O2...O1)	2,78 Å	d(O1...O2)	2,71 Å	d(O1...O2)	2,94 Å
$\theta(O2...H1-O1)$	136°	$\theta(O1...H2-O2)$	143°	$\theta(O1A...H2-O2)$	126°

**Tabelle 10-4**

Wasserstoffbrücken der Minima von 2-Hydroxymethyl-phenol

### 10.1.4 Konformationsanalyse von Hex-3-in-2,5-diol



**Abbildung 10-5**

Minimum Nummer 4 der Konformationsanalyse von Hex-3-in-2,5-diol

Für Hex-3-in-2,5-diol **14** (Abbildung 10-5) wurden die sieben in Tabelle 10-5 aufgelisteten Minima berechnet.

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel H1-O1-C2-C3 [°]	Torsionswinkel O1-C2...C5-O2 [°]	Torsionswinkel H2-O2-C5-C4 [°]
1	0,0	-60,4	180,0	60,4
2	1,0	55,5	-93,4	60,5
3	1,6	-60,1	135,4	-179,2
4	2,0	55,5	179,9	-55,5
5	2,5	179,3	129,9	-55,2
6	3,3	177,9	180,0	-179,2
7	6,2	-14,1	0,1	-179,2

**Tabelle 10-5**

Ergebnis der Konformationsanalyse von Hex-3-in-2,5-diol

### 10.1.5 Berechnung der supramolekularen Komplexe

Mit den zuvor gefundenen Minima der Einzelkomponenten wurden nun insgesamt drei SUPRA-Rechnungen durchgeführt, wobei das Diketon jeweils mit einem der drei Diole kombiniert wurde. Da für jede der SUPRA-Rechnungen eine Vielzahl von Konformationen als Eingabe diente, ergab sich daraus eine große Menge an Kombinationsmöglichkeiten. Dies führte zu Rechenläufen, aus denen mehrere hundert Strukturen als Ergebnis resultierten. Die Auswertung dieser Ergebnisse gestaltete sich dem entsprechend komplex. Es werden deshalb im Folgenden hauptsächlich solche Ergebnisse betrachtet, die der erwarteten Struktur entsprechen, nämlich dem doppelt wasserstoffbrücken-gebundenen Dimer.

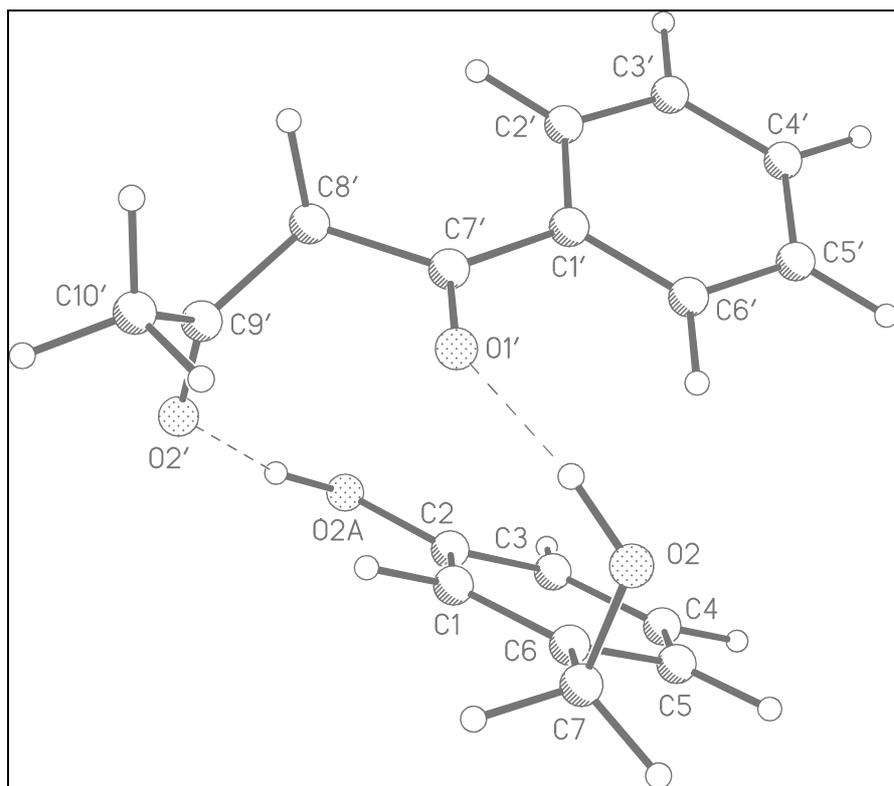
### 10.1.6 Berechnung des Diketon-Diol-Komplexes 11·12

<b>11·12</b>	
<b>11</b>	2*2 Enantiomorphe
<b>12</b>	11 Konformationen
Schrittweite der Rotation	72° um x-Achse 72° um y-Achse 72° um z-Achse
Translationsschritte	3 in x-Richtung 3 in y-Richtung 3 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	210:40

**Tabelle 10-6**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes 11·12

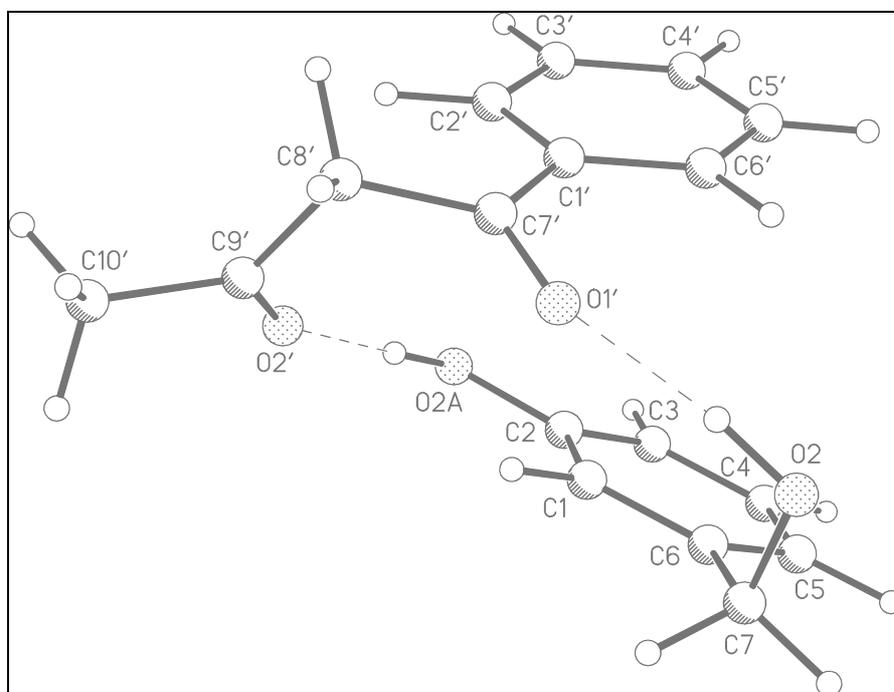
Tabelle 10-6 fasst die Bedingungen der SUPRA-Rechnung für den Komplex 11·12 zusammen. Als Ergebnis wurden in einem Energiefenster von 5 kJ/mol oberhalb des globalen Minimums zwei Strukturen gefunden (Abbildung 10-6 und Abbildung 10-7). Beide Strukturen lagen in der erwarteten zweifach wasserstoffbrücken-gebundenen dimeren Form vor, ebenso das energetisch nächst höhere Minimum. Tabelle 10-7 stellt diese drei Strukturen gegenüber. Das Diol weist in allen Komplexen eine ähnliche Struktur auf. Betrachtet man das Verhalten der relevanten Torsionswinkel des Diketons, so fällt auf, dass bei *Minimum Nummer 2* gegenüber *Minimum Nummer 1* die Winkel vom Zahlenwert vertauscht sind, wogegen sie sich bei *Minimum Nummer 3* auf einen ungefähren Mittelwert eingependelt haben. Auf diese Weise kann der Abstand zwischen den als Akzeptor fungierenden Ketogruppen bei allen drei Strukturen in etwa gleich gehalten werden.



**Abbildung 10-6**

Komplex **11-12**, Minimum 1

$d(O1' \cdots H2)$	1,79 Å	$d(O2' \cdots H2A)$	1,70 Å
$d(O1' \cdots O2)$	2,78 Å	$d(O2' \cdots O2A)$	2,78 Å
$\theta(O1' \cdots H2-O2)$	166°	$\theta(O2' \cdots H2A-O2A)$	165°



**Abbildung 10-7**

Komplex **11-12**, Minimum 2

$d(O1' \cdots H2)$	1,79 Å	$d(O2' \cdots H2A)$	1,79 Å
$d(O1' \cdots O2)$	2,79 Å	$d(O2' \cdots O2A)$	2,80 Å
$\theta(O1' \cdots H2-O2)$	172°	$\theta(O2' \cdots H2A-O2A)$	179°

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel C1-C2-O2A-H2A [°]	Torsionswinkel C5-C6-C7-O2 [°]	Torsionswinkel C6-C7-O2-H2 [°]	Torsionswinkel C1'-C7'-C8'-C9' [°]	Torsionswinkel C7'-C8'-C9'-C10' [°]	d(O1'...O2') [Å]
1	0,0	4,2	91,1	50,8	158,1	83,3	3,22
2	2,7	3,9	98,2	63,7	86,8	158,2	3,42
3	5,1	3,3	94,5	61,4	117,9	111,6	3,36

**Tabelle 10-7**

Konformationen der Moleküle im Komplex **11·12**

### 10.1.7 Berechnung des Diketon-Diol-Komplexes **11·13**

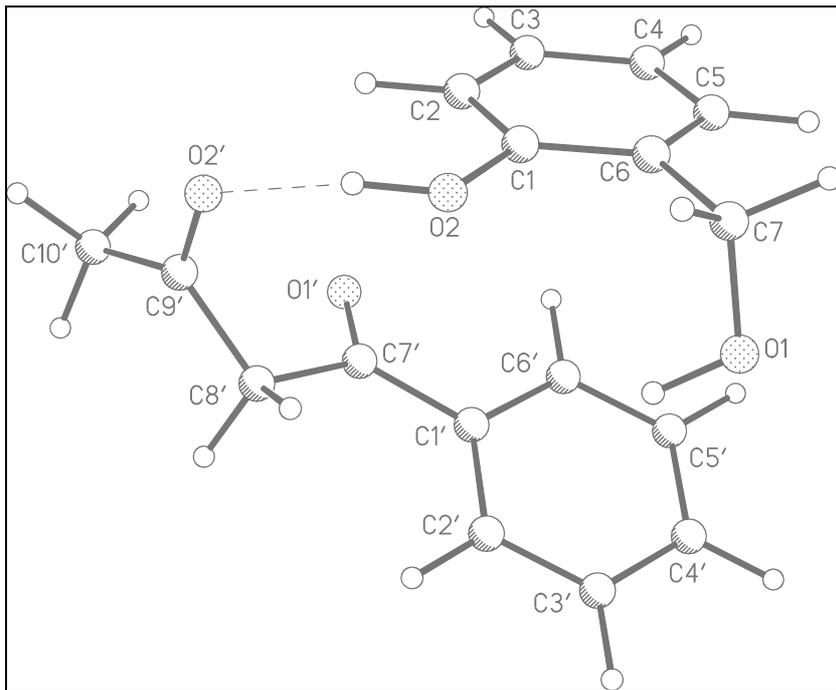
<b>11·13</b>	
<b>11</b>	2*2 Enantiomorphe
<b>13</b>	10 Konformationen
Schrittweite der Rotation	72° um x-Achse 72° um y-Achse 72° um z-Achse
Translationsschritte	3 in x-Richtung 3 in y-Richtung 3 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	202:00

**Tabelle 10-8**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **11·13**

Die SUPRA-Rechnung für den Komplex **11·13** wurde gemäß den Angaben in Tabelle 10-8 durchgeführt. Als Ergebnis wurden in einem Energiefenster von 5 kJ/mol oberhalb des globalen Minimums vier Strukturen gefunden (Tabelle 10-9). Davon liegen *Minimum Nummer 3* (Abbildung 10-10) und *Minimum Nummer 4* (Abbildung 10-11) in der erwarteten zweifach wasserstoffbrücken-gebundenen dimeren Form vor. Das globale Minimum (Abbildung 10-8) weist eine Struktur auf, bei der die aromatischen Ringe übereinander gestapelt vorliegen und beide Moleküle über eine einzelne Wasserstoffbrücke miteinander verbunden sind. Auch *Minimum Nummer 2* (Abbildung 10-9) liegt als Dimer vor, wobei das Sauerstoffatom O1' zwei Wasserstoffbrückenbindungen ausbildet.

Tabelle 10-9 zeigt die bei der Bildung des Dimers beteiligten Torsionswinkel. Bei fast allen Minima weicht die Struktur des Ergebnisses erheblich von den als Eingabe verwendeten Strukturen ab. Lediglich bei *Minimum Nummer 1* entspricht die Struktur des Diols im Komplex einer der Eingabestrukturen, sie ist also in nicht gebundener Form eine Minimumsstruktur. Die sich daraus ergebende geringe intramolekulare Torsionsenergie trägt dazu bei, dass die Struktur des Komplexes energetisch günstig bewertet wird, obwohl nur eine einzelne Wasserstoffbrücke ausgebildet wird.



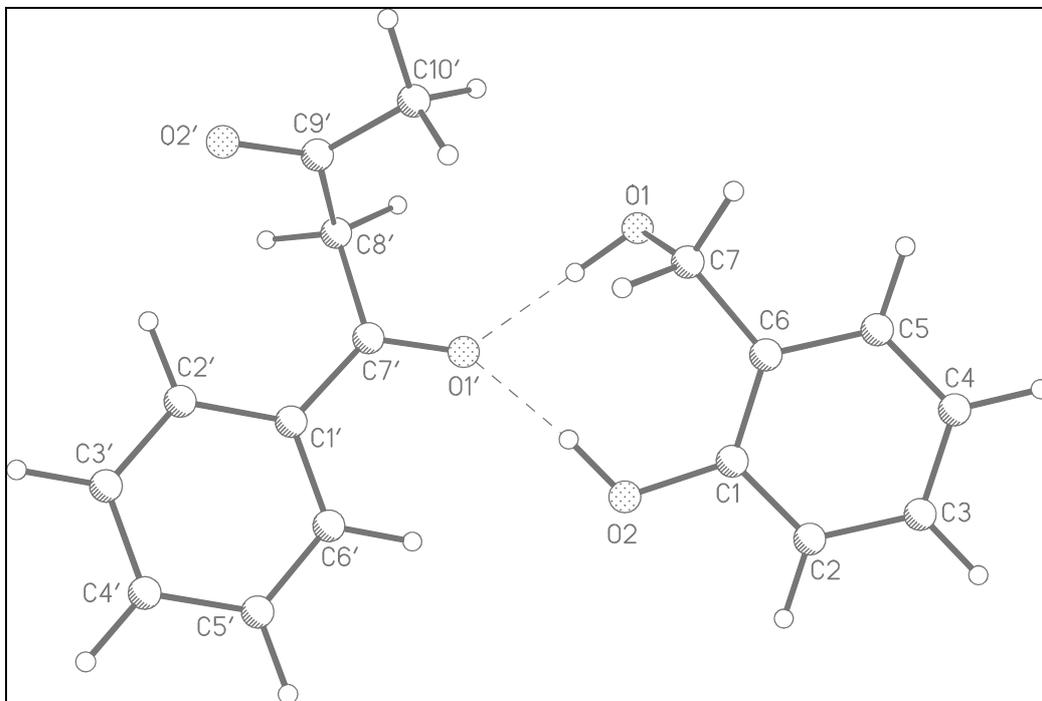
**Abbildung 10-8**

Komplex **11-13**, Minimum 1

$d(O2' \cdots H2)$  1,79 Å

$d(O2' \cdots O2)$  2,77 Å

$\theta(O2' \cdots H2-O2)$  163°



**Abbildung 10-9**

Komplex **11-13**, Minimum 2

$d(O1' \cdots H1)$  1,79 Å

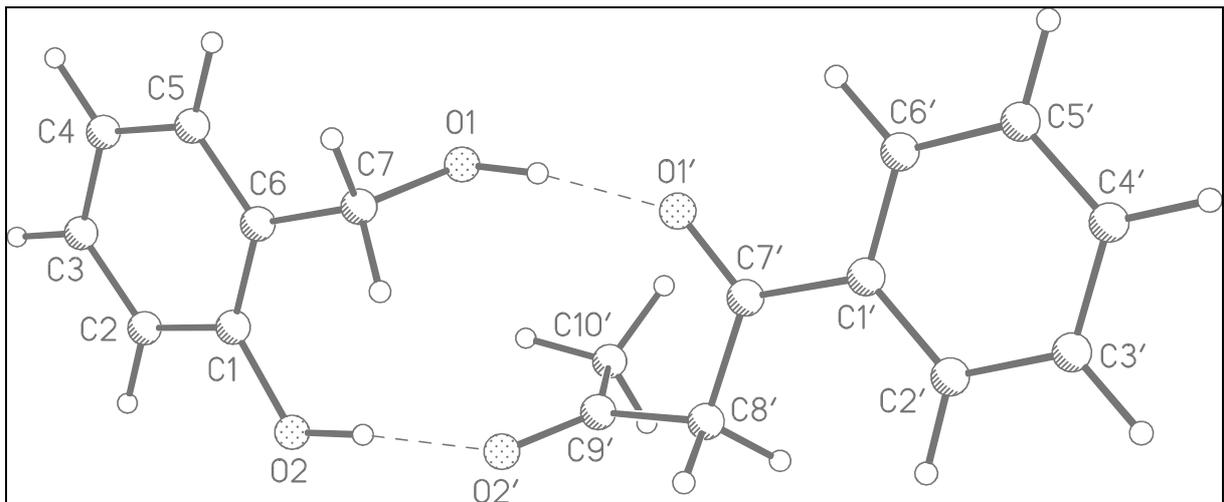
$d(O1' \cdots O1)$  2,73 Å

$\theta(O1' \cdots H1-O1)$  155°

$d(O1' \cdots H2)$  1,79 Å

$d(O1' \cdots O2)$  2,78 Å

$\theta(O1' \cdots H2-O2)$  168°



**Abbildung 10-10**

Komplex 11-13, Minimum 3

$d(O1' \cdots H1)$  1,79 Å

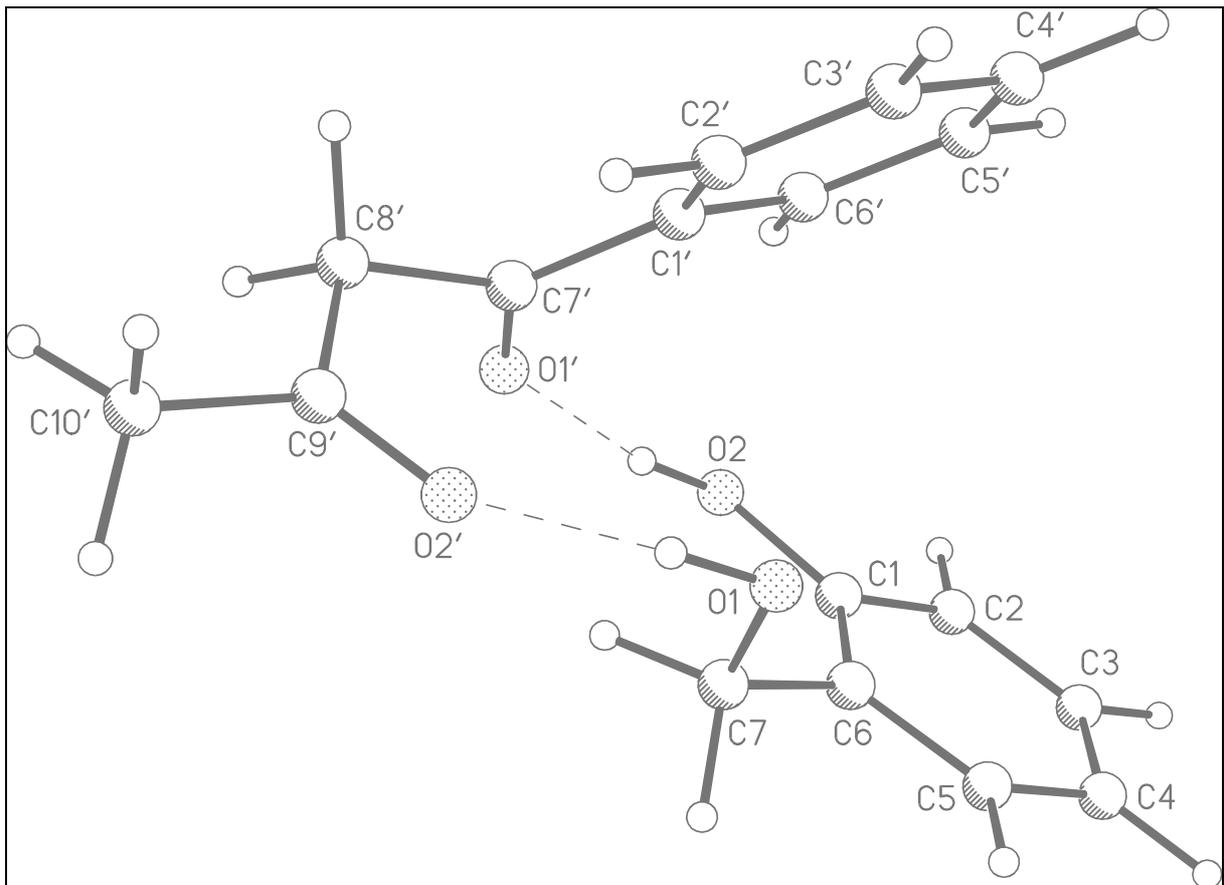
$d(O1' \cdots O1)$  2,79 Å

$\theta(O1' \cdots H1-O1)$  172°

$d(O2' \cdots H2)$  1,79 Å

$d(O2' \cdots O2)$  2,79 Å

$\theta(O2' \cdots H2-O2)$  172°



**Abbildung 10-11**

Komplex 11-13, Minimum 4

$d(O1' \cdots H2)$  1,79 Å

$d(O1' \cdots O2)$  2,79 Å

$\theta(O1' \cdots H2-O2)$  171°

$d(O2' \cdots H1)$  1,80 Å

$d(O2' \cdots O1)$  2,79 Å

$\theta(O2' \cdots H1-O1)$  169°

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel H2-O2-C1-C2 [°]	Torsionswinkel H1-O1-C7-C6 [°]	Torsionswinkel O1-C7-C6-C5 [°]	Torsionswinkel C1'-C7'-C8'-C9' [°]	Torsionswinkel C7'-C8'-C9'-C10' [°]	d(O1'...O2') [Å]
1	0,0	2,7	-51,3	-87,4	152,6	82,8	3,34
2	2,3	-168,2	84,6	101,4	85,7	77,6	4,07
3	2,7	176,6	-164,1	-84,1	-172,9	71,9	3,40
4	3,2	-169,6	162,4	75,6	-80,6	-175,5	3,35

**Tabelle 10-9**

Konformationen der Moleküle im Komplex **11·13**

### 10.1.8 Berechnung des Diketon-Diol-Komplexes **11·14**

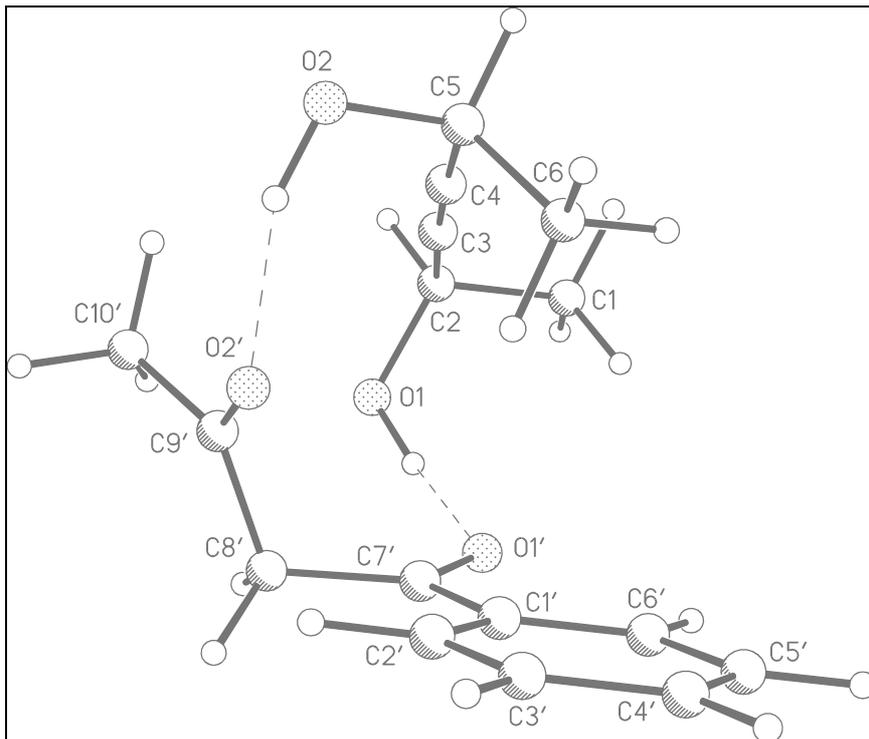
Die SUPRA-Rechnung wurde gemäß den in Tabelle 10-10 dargestellten Parametern durchgeführt. Das als Ergebnis erhaltene globale Minimum (Abbildung 10-12) sowie das um 2,5 kJ/mol höher liegende *Minimum Nummer 2* (Abbildung 10-13) entsprechen der erwarteten Struktur eines durch zwei Wasserstoffbrücken verbundenen Dimers. Tabelle 10-11 stellt die für die Bildung des Dimers relevanten Torsionswinkel dar.

Bei keinem der beiden als Ergebnis gefundenen Komplexe entspricht die Struktur einer der verwendeten Eingabestrukturen. Beim Diketon ist, wie bereits bei Komplex **11·12**, eine Vertauschung der Zahlenwerte zwischen den beteiligten Torsionswinkel zu beobachten, so dass insgesamt der Abstand O1'...O2' in etwa gleich bleibt. Das Diol liegt in beiden Komplexen in ähnlicher Konformation vor, die Torsionswinkel unterscheiden sich jeweils nur um höchstens 10°. Allerdings sind bei *Minimum Nummer 2* die miteinander wechselwirkenden Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren gegenüber *Minimum Nummer 1* vertauscht.

<b>11·14</b>	
<b>11</b>	2*2 Enantiomorphe
<b>14</b>	7 Konformationen
Schrittweite der Rotation	72° um x-Achse 72° um y-Achse 72° um z-Achse
Translationsschritte	3 in x-Richtung 3 in y-Richtung 3 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	133:20

**Tabelle 10-10**

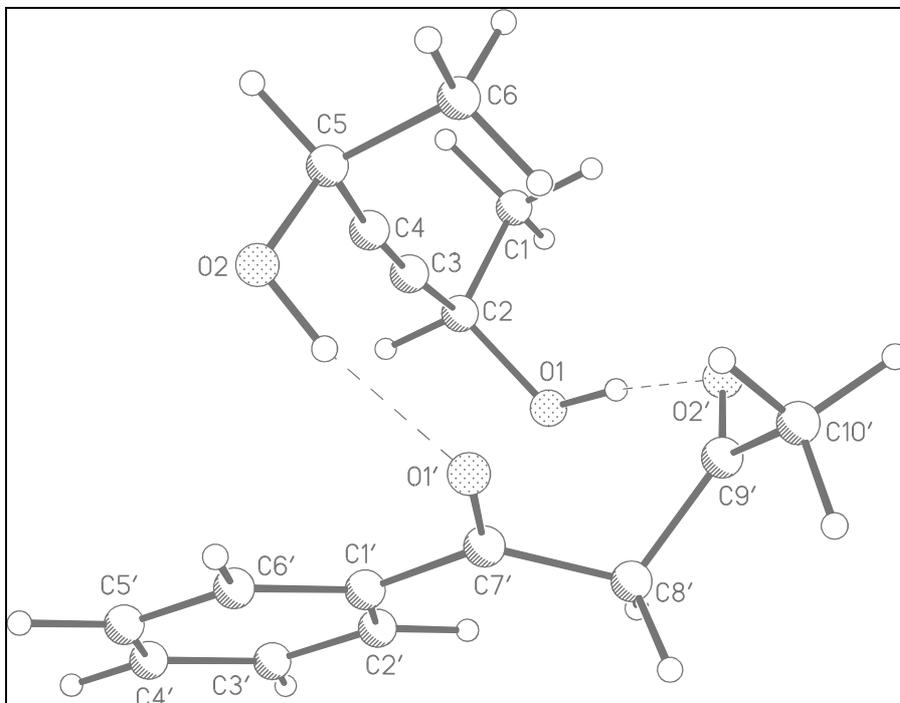
Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **11·14**



**Abbildung 10-12**

Komplex **11-14**, Minimum 1

$d(O1' \cdots H1)$	1,79 Å	$d(O2' \cdots H2)$	1,80 Å
$d(O1' \cdots O1)$	2,76 Å	$d(O2' \cdots O2)$	2,75 Å
$\theta(O1' \cdots H1-O1)$	162°	$\theta(O2' \cdots H2-O2)$	156°



**Abbildung 10-13**

Komplex **11-14**, Minimum 2

$d(O1' \cdots H2)$	1,79 Å	$d(O2' \cdots H1)$	1,79 Å
$d(O1' \cdots O2)$	2,76 Å	$d(O2' \cdots O1)$	2,78 Å
$\theta(O1' \cdots H2-O2)$	160°	$\theta(O2' \cdots H1-O1)$	166°

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel H1-O1-C2-C3 [°]	Torsionswinkel O1-C2...C5-O2 [°]	Torsionswinkel H2-O2-C5-C4 [°]	Torsionswinkel C1'-C7'-C8'-C9' [°]	Torsionswinkel C7'-C8'-C9'-C10' [°]	d(O1'...O2') [Å]
1	0,0	-60,8	-56,3	64,3	82,5	130,6	3,68
2	2,5	-49,2	-59,4	58,8	140,2	86,9	3,37

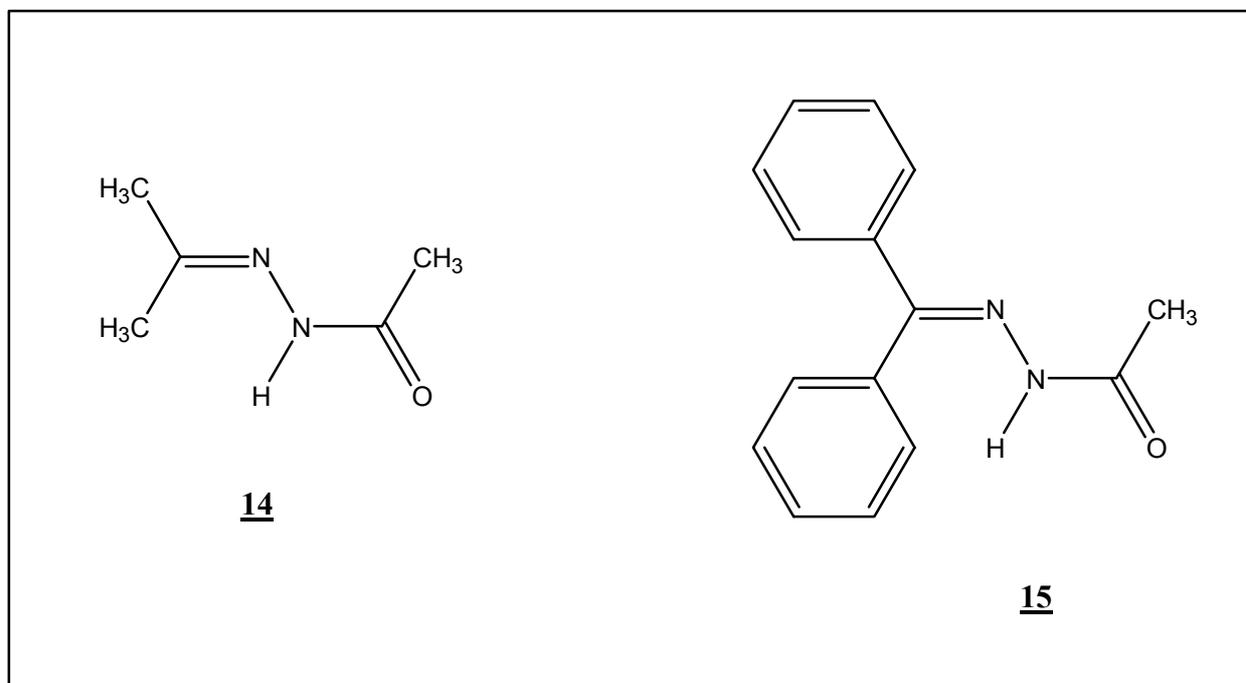
**Tabelle 10-11**

Konformationen der Moleküle im Komplex **11·14**

## 10.2 Komplexverbindungen zwischen selbstkomplementären

### Acetylhydrazonen

Es sollten supramolekulare Komplexe der selbstkomplementären Verbindungen 1-Acetyl-2-(2-propyliden)-hydrazon **14** und 1-Acetyl-2-(1,1-diphenyl-methyliden)-hydrazon **16** berechnet werden (Abbildung 8-14). Auch hier wurde als Ergebnis jeweils ein durch zwei Wasserstoffbrücken gebildetes Dimer erwartet, was aber nur in einer von zwei Konformationen des Acetylhydrazons möglich ist, nämlich wenn der Akzeptor-Sauerstoff O1 und der Donor-Wasserstoff H1 zueinander in syn-Konformation angeordnet sind.



**Abbildung 10-14**

Acetylhydrazone **14** und **15**

## 10.2.1 Berechnung des Acetylhydrazon-Komplexes 15·15

Die zuerst durchgeführte Konformationsanalyse des Einzelmoleküls (Abbildung 10-15) ergab zwei Minima sowie deren enantiomorphe Konformationen (Tabelle 10-12). Die syn-Anordnung der Atome O1 und H1 ist dabei die bevorzugte Konformation.

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel O1-C2-N1-N2 [°]	Torsionswinkel C2-N1-N2-C3 [°]	Torsionswinkel N1-N2-C3-C4 [°]
1	0,0	177,8	-102,5	-177,9
2	14,1	5,8	-69,7	176,0

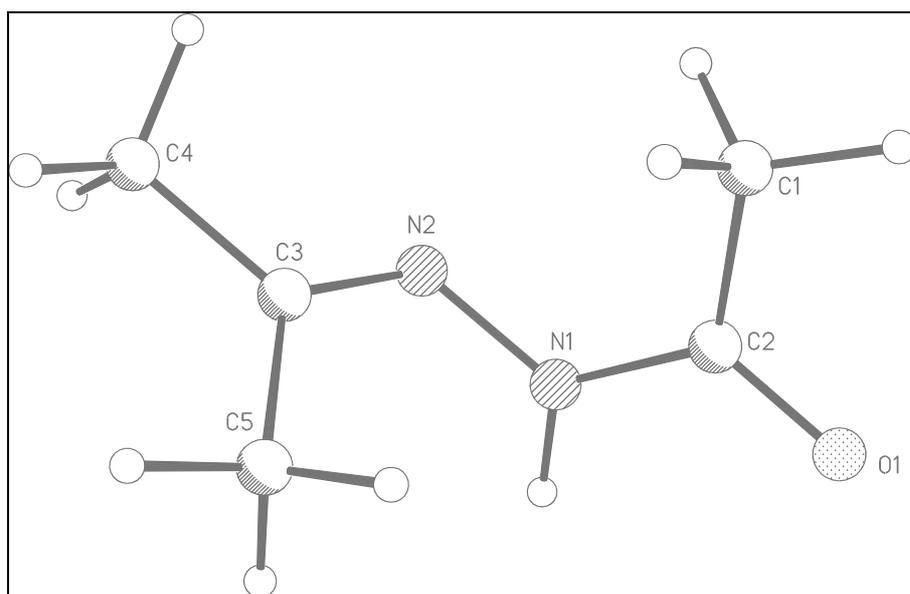
**Tabelle 10-12**

Ergebnis der Konformationsanalyse von 15

<b>15·15</b>	
<b>15</b>	2*2 Enantiomorphe
<b>15</b>	2 Konformationen
Schrittweite der Rotation	120° um x-Achse 120° um y-Achse 120° um z-Achse
Translationsschritte	3 in x-Richtung 3 in y-Richtung 3 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	6:10

**Tabelle 10-13**

Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes 15·15



**Abbildung 10-15**

globales Minimum der Konformationsanalyse von 15

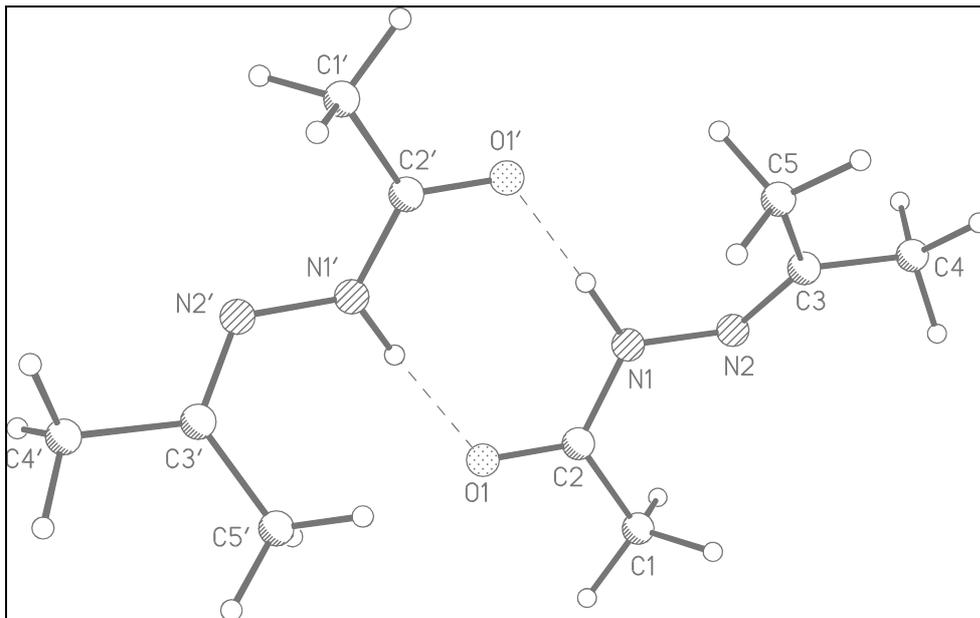
Tabelle 10-13 führt die Bedingungen der durchgeführten SUPRA-Rechnung auf. Als *Minimum Nummer 1* und *Minimum Nummer 2* wurden nach dem erwarteten Muster gebildete Dimere gefunden, der Akzeptor-Sauerstoff O1 und der Donor-Wasserstoff H1 sind zueinander in syn-Konformation angeordnet. Aus Tabelle 10-14, wo die relevanten Torsionswinkel aufgeführt werden, erkennt man, dass beim globalen Minimum (Abbildung 10-16) der Komplex aus zwei gleichen Strukturen gebildet wird. *Minimum Nummer 2* setzt sich dagegen aus zwei Strukturen zusammen, die sich spiegelbildlich zueinander verhalten. Daraus ergibt sich für *Minimum Nummer 1* C<sub>2</sub>-Symmetrie, für *Minimum Nummer 2* Inversionssymmetrie.

*Minimum Nummer 3* (Abbildung 10-17) mit einer Energie von 24,4 kJ/mol über dem globalen Minimum weist eine einzelne Wasserstoffbrücke N1–H1···O1' auf. In einem der am Komplex beteiligten Moleküle stehen der Akzeptor-Sauerstoff O1 und der Donor-Wasserstoff H1 in syn-Stellung zueinander, in dem anderen dagegen in anti-Stellung. Wegen der hohen Energie würde man erwarten, diese Struktur –ebenso wie die energetisch noch höher liegenden– nicht in einem Kristall vorzufinden.

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel O1-C2-N1-N2 [°]	Torsionswinkel C2-N1-N2-C3 [°]	Torsionswinkel N1-N2-C3-C4 [°]
Minimum 1, beide Moleküle	0,0	178,5	-146,6	-177,3
Minimum 2, Molekül 1	0,2	179,3	-151,4	-177,3
Minimum 2, Molekül 2		-179,3	151,6	177,4
Minimum 3, Molekül 1	24,4	177,0	-137,8	-177,2
Minimum 3, Molekül 2		4,3	-73,3	178,3

**Tabelle 10-14**

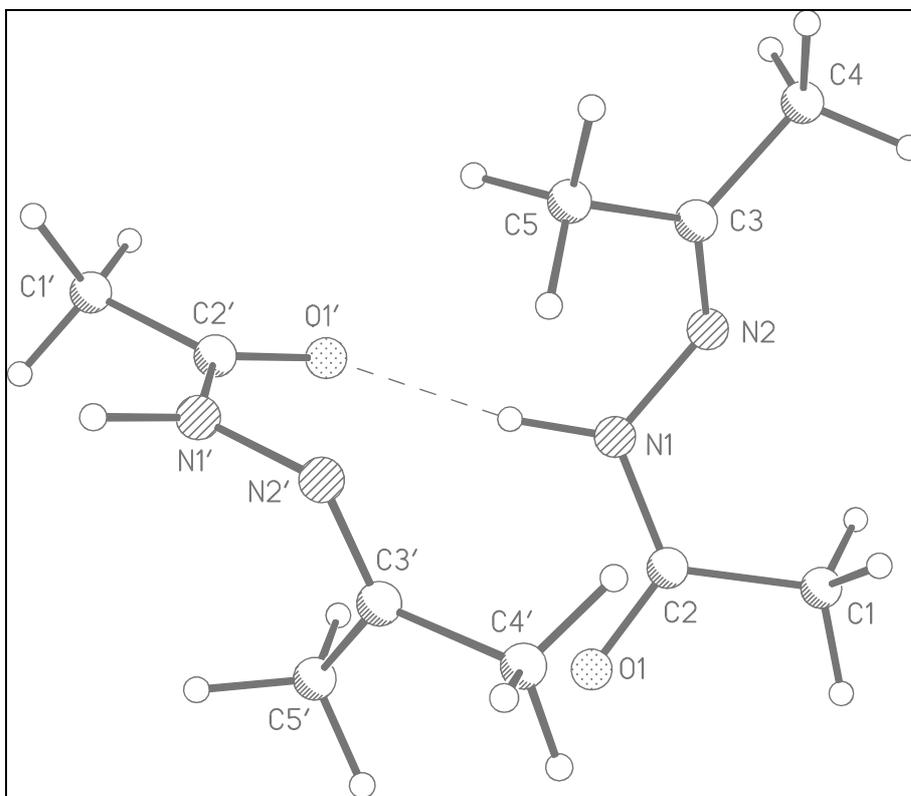
Konformationen der Moleküle im Komplex **15·15**



**Abbildung 10-16**

Komplex **15·15**, globales Minimum

$d(O1' \cdots H1)$	1,87 Å	$d(O1 \cdots H1')$	1,87 Å
$d(O1' \cdots N1)$	2,90 Å	$d(O1 \cdots N1')$	2,90 Å
$\theta(O1' \cdots H1-N1)$	170°	$\theta(O1 \cdots H1'-N1')$	171°



**Abbildung 10-17**

Komplex **15·15**, Minimum 3

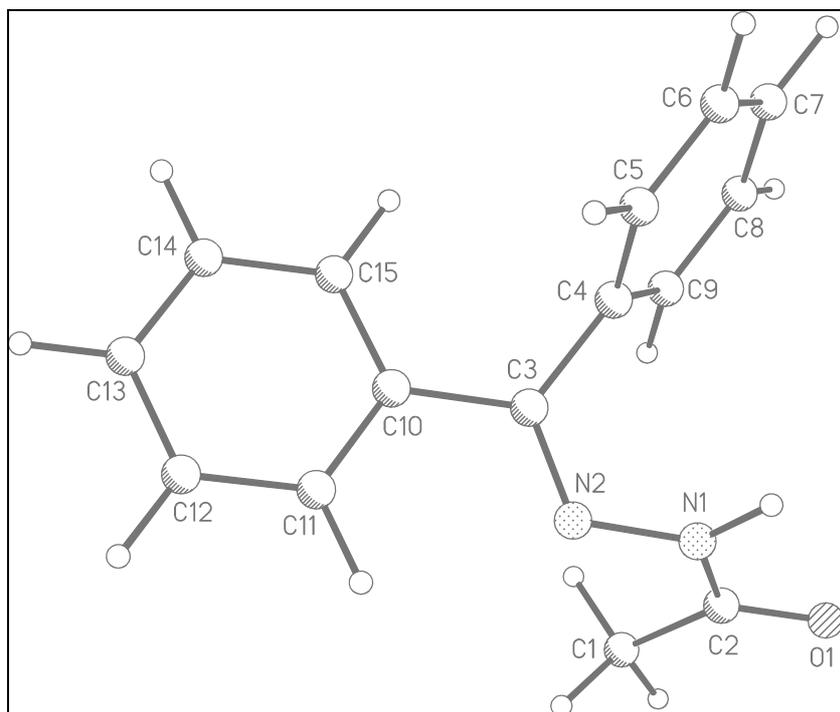
$d(O1' \cdots H1)$	1,89 Å
$d(O1' \cdots N1)$	2,90 Å
$\theta(O1' \cdots H1-N1)$	171°

## 10.2.2 Berechnung des Acetylhydrazon-Komplexes 16-16

Als Ergebnis der Konformationsanalyse für Verbindung **16** (Abbildung 10-18) wurden in einem Energiebereich von bis zu 10 kJ/mol über dem globalen Minimum drei Konformationen gefunden (Tabelle 10-15). Ein Enantiomorph existiert nur zu *Minimum Nummer 1*, die beiden anderen Minima sind bis auf die im Winkel von zirka 90° angeordneten Phenylreste nahezu planar und enthalten deshalb eine Spiegelebene in der Molekülebene.

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel O1-C2-N1-N2 [°]	Torsionswinkel C2-N1-N2-C3 [°]	Torsionswinkel N1-N2-C3-C4 [°]	Torsionswinkel N2-C3-C4-C5 [°]	Torsionswinkel N2-C3-C10-C11 [°]
1a	0,0	177,6	-122,2	0,4	-166,3	16,1
1b	0,0	-177,6	122,2	-0,4	166,3	-16,1
2	2,2	180,0	-178,4	0,0	-90,2	179,9
3	10,0	180,0	-179,5	0,1	-90,8	-89,3

**Tabelle 10-15**  
Ergebnis der Konformationsanalyse von **16**



**Abbildung 10-18**  
globales Minimum der Konformationsanalyse von **16**

Es wurde eine SUPRA-Rechnung mit den in Tabelle 10-16 aufgelisteten Parametern durchgeführt. Im Bereich bis zu einer Energie von 10 kJ/mol über dem globalen Minimum finden sich sechs Strukturen, welche alle in Form von doppelt wasserstoffbrücken-

verknüpften Dimeren vorlagen. *Minimum Nummer 7* mit einer Energiedifferenz von 23,6 kJ/mol zum globalen Minimum wies dagegen nur eine einzelne Wasserstoffbrückenbindung auf. Die sechs niedrigsten Minima unterscheiden sich nur durch den Torsionswinkel C2–N1–N2–C3 und durch eine der Phenylgruppen, die aus der Molekülebene herausgedreht ist (beschrieben durch den Torsionswinkel N2–C3–C4–C5). Sie lassen sich in zwei Gruppen aufteilen: Während bei den *Minima Nummer 1* bis 3 die aus der Ebene stehenden Phenylreste im spitzen Winkel gegeneinander gekippt sind, sind sie bei den *Minima Nummer 4* bis 6 nahezu parallel zueinander angeordnet (Tabelle 10-17).

*Minimum Nummer 1* (Abbildung 10-19) könnte man als zusammengesetzte Struktur aus jeweils einem Einzelmolekül der *Minima Nummer 2* und 3 beschreiben. Die beiden aus der Ebene gedrehten Phenylringe kommen sich sehr nah und stehen in einem Winkel von 81° aufeinander. Die nur leicht voneinander verschiedenen Strukturen der drei günstigsten Minima kommen vermutlich aufgrund der unterschiedlichen Wechselwirkungen zwischen diesen Phenylringen zustande. Interessant wäre hier eine Rechnung unter Verwendung des Multipolmodells, welches die  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen exakter beschreibt. Eventuell würden dann die drei verschiedenen Minima zu einer einzigen Struktur hin konvergieren.

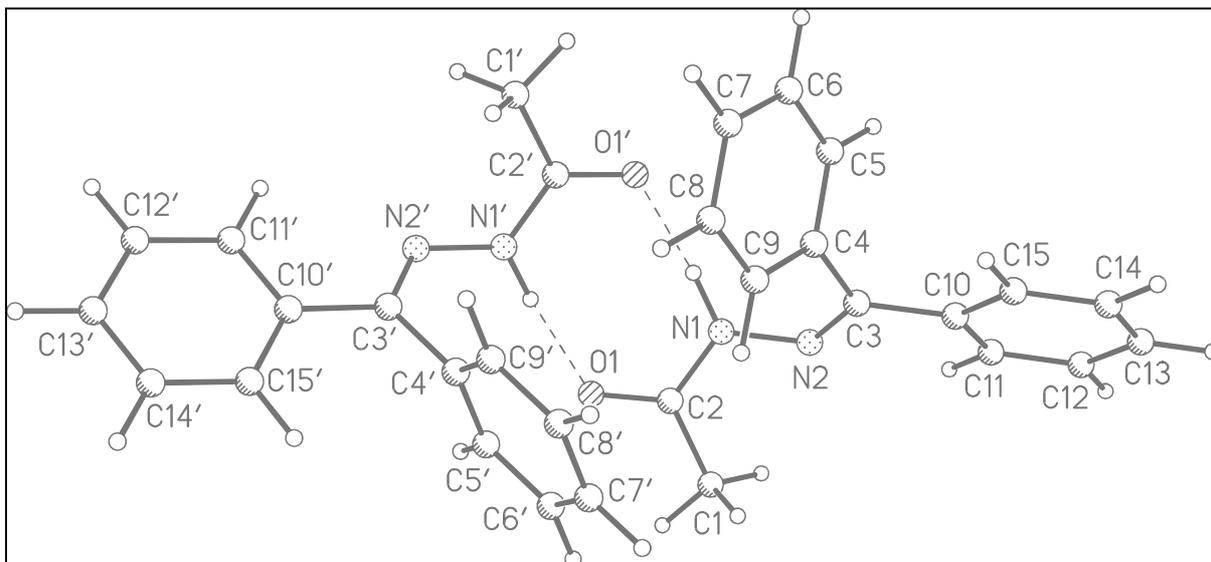
Auch *Minimum Nummer 5* kann man wieder als zusammengesetzte Struktur beschreiben, sie besteht jeweils aus einem Einzelmolekül der *Minima Nummer 4* (Abbildung 10-20) und 6. Die unterschiedlichen Stellungen der Phenylreste werden durch verschiedene Torsionswinkel C2–N1–N2–C3 ausgeglichen, sodass sich insgesamt wieder eine nahezu parallele Anordnung der Ringe ergeben kann.

Die *Minima Nummer 2* und 3 weisen C<sub>2</sub>-Symmetrie auf, wogegen sich bei den *Minima Nummer 4* und 6 Inversionssymmetrie feststellen lässt.

<b>16·16</b>	
<b>16</b>	3 Konformationen +1 Enantiomorph
<b>16</b>	3 Konformationen
Schrittweite der Rotation	120° um x-Achse 120° um y-Achse 120° um z-Achse
Translationsschritte	3 in x-Richtung 3 in y-Richtung 3 in z-Richtung
Rechenzeit [hh:mm]	38:00

**Table 10-16**

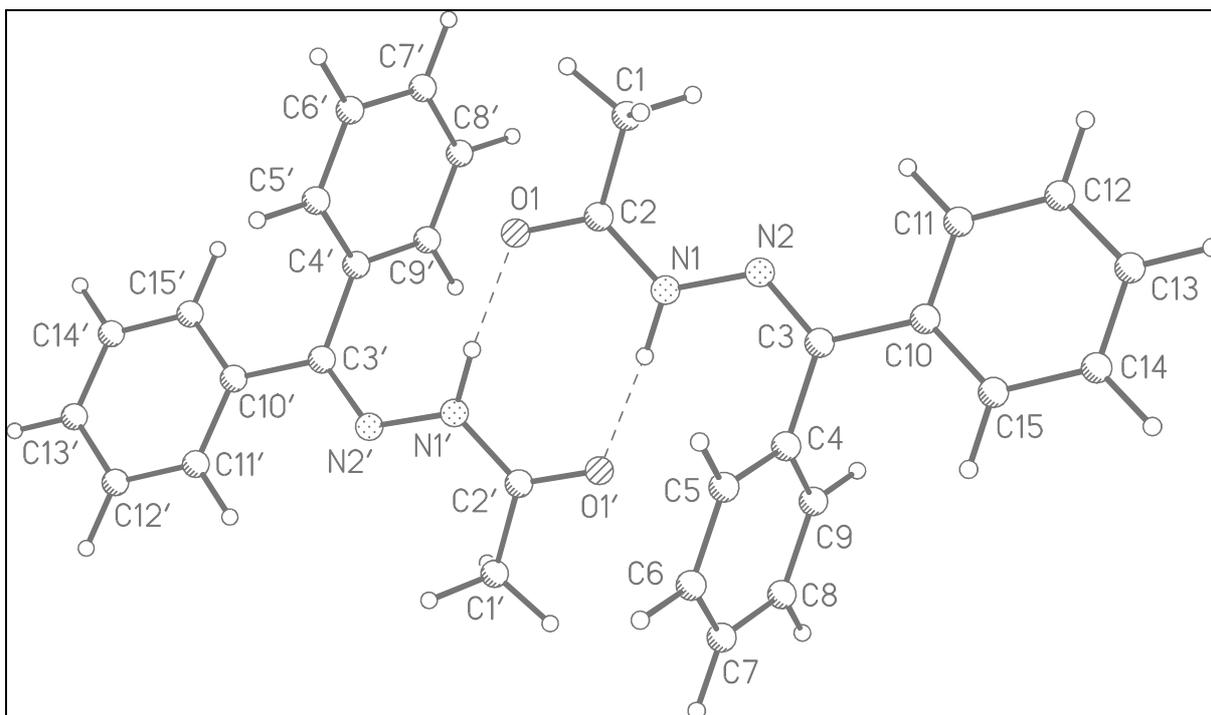
Parameter der SUPRA-Rechnung des Komplexes **16·16**



**Abbildung 10-19**

Komplex **16-16**, globales Minimum

$d(O1' \cdots H1)$	1,87 Å	$d(O1 \cdots H1')$	1,88 Å
$d(O1' \cdots N1)$	2,89 Å	$d(O1 \cdots N1')$	2,90 Å
$\theta(O1' \cdots H1-N1)$	168°	$\theta(O1 \cdots H1'-N1')$	169°



**Abbildung 10-20**

Komplex **16-16**, Minimum 4

$d(O1' \cdots H1)$	1,87 Å	$d(O1 \cdots H1')$	1,87 Å
$d(O1' \cdots N1)$	2,90 Å	$d(O1 \cdots N1')$	2,90 Å
$\theta(O1' \cdots H1-N1)$	175°	$\theta(O1 \cdots H1'-N1')$	176°

Nummer des Minimums	Energiedifferenz zum globalen Minimum [kJ/mol]	Torsionswinkel O1-C2-N1-N2 [°]	Torsionswinkel C2-N1-N2-C3 [°]	Torsionswinkel N1-N2-C3-C4 [°]	Torsionswinkel N2-C3-C4-C5 [°]	Torsionswinkel N2-C3-C10-C11 [°]	Winkel zw. Phenylresten [°]
Minimum 1, Molekül 1	0,0	174,1	-140,0	0,6	-112,9	14,5	80,4
Minimum 1, Molekül 2		175,0	-111,9	0,6	-76,9	-7,7	
Minimum 2, beide Moleküle	0,4	175,0	-131,9	1,5	-109,8	10,7	90,7
Minimum 3, beide Moleküle	1,4	177,0	-114,6	0,6	-75,9	-8,2	49,5
Minimum 4, Molekül 1	7,8	177,0	-155,7	0,6	-107,2	10,7	6,1
Minimum 4, Molekül 2		-177,8	161,6	-0,6	-74,3 (105,7)	-9,0	
Minimum 5, Molekül 1	8,5	177,9	-133,8	0,7	-78,6	-7,0	11,2
Minimum 5, Molekül 2		-177,7	162,1	-0,8	-74,7 (105,3)	-9,8	
Minimum 6, Molekül 1	9,4	177,9	-132,8	0,6	-78,5	-6,9	0,0
Minimum 6, Molekül 2		-177,9	132,8	-0,6	-101,5 (78,5)	6,9	

**Tabelle 10-17**

Konformationen der Moleküle im Komplex **16-16**

Die in Klammern angegebenen Werte des Torsionswinkels N2-C3-C4-C5 werden angeführt, um die Symmetrie des Komplexes zu verdeutlichen. Die Werte wurden durch Drehung des Phenylsubstituenten um 180° erhalten. Da es sich um einen symmetrischen Substituenten handelt, wird dadurch die Struktur der Verbindung nicht verändert, sondern nur die Abfolge der Nummerierung der Ringatome.

### 10.2.3 Vergleich mit experimentellen Daten

Um die erhaltenen Ergebnisse zu überprüfen, sollten nach Beendigung der Rechnung Röntgenstrukturanalysen der entsprechenden Verbindungen vorgenommen werden. Dazu wurden von Alexander Degen bis auf den Komplex **11-14** für alle Komplexe Kristallisationsexperimente durchgeführt.

Die Darstellung von Diketon-Diol-Komplexen gelang nicht, da die Einzelkomponenten getrennt voneinander auskristallisierten<sup>70</sup>. Außerdem erfolgte eine Umlagerung des 1,3-Diketons zum Enol.

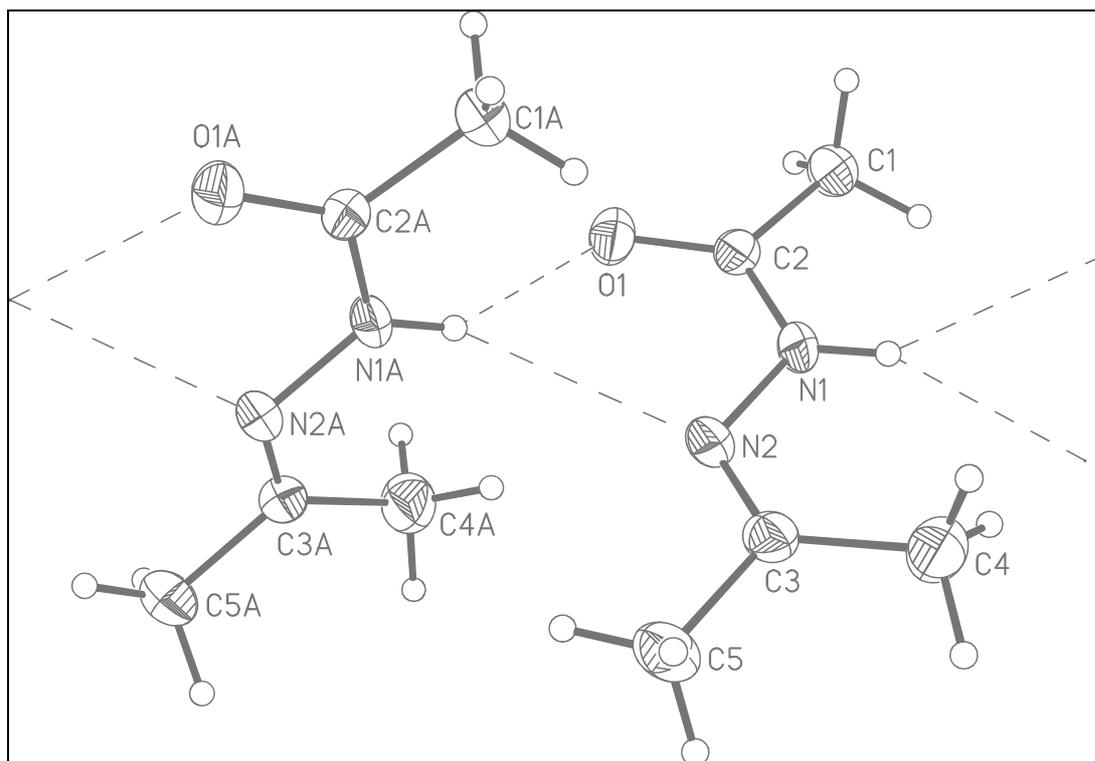
Für die Acetylhydrazone gelang es, Kristalle zu erhalten<sup>71</sup>. Verbindung **15** weist im Kristall eine gegabelte Wasserstoffbrücke auf (Abbildung 10-21). Die Struktur ist im MOMO-Kraftfeld nicht stabil und konvergiert im Verlauf einer Optimierung zu einem Komplex, der durch den SUPRA-Algorithmus als *Minimum Nummer 175* mit einer Energie von 48,5 kJ/mol über dem globalen Minimum aufgefunden wurde. Die hohe Energie erklärt sich unter

anderem durch die anti-Stellung des Akzeptor-Sauerstoffs O1 und des Donor-Wasserstoffs H1. Allerdings liegt die Verbindung im Kristall kettenförmig vor und bildet insgesamt drei Wasserstoffbrücken aus, wodurch sich gegenüber dem von MOMO berechneten globalen Minimum, welches nur zwei Wasserstoffbrückenbindungen aufweist, ein Energiegewinn ergibt.

Verbindung **16** liegt im Kristall als ein über zwei Wasserstoffbrücken verknüpftes Dimer vor und entspricht dem durch die SUPRA-Rechnung als *Minimum Nummer 4* vorhergesagten Komplex, welcher unter denjenigen Strukturen, bei denen die aus der Molekülebene gedrehten Phenylringe parallel zueinander stehen, der energetisch günstigste ist.

In beiden Kristallstrukturen liegt der Torsionswinkel C2–N1–N2–C3 planar vor. Auch eine daraufhin vorgenommene Suche in der *Cambridge Structural Database* ergab für diesen Winkel eine eindeutige Vorzugsorientierung von 180°. Im Gegensatz dazu wurde im MOMO-Kraftfeld weder für die Einzelmoleküle noch für die Komplexe dieser Torsionswinkel planar berechnet, sodass hier in Zukunft eine Verbesserung der entsprechenden Kraftfeldparameter vorgenommen werden sollte.

Vergleicht man die Kristallstrukturen von **15** und **16**, so ist zu erkennen, dass die kettenförmige Anordnung, wie sie bei Verbindung **15** gefunden wurde, für Verbindung **16** nicht möglich ist. Dies wird durch die großen Phenylreste verhindert. Andererseits ist aber nicht ersichtlich, warum Verbindung **15** nicht in Form eines doppelt wasserstoffbrücken-gebundenen Dimers vorliegt. Zur Klärung dieser Frage sind zum einen weitere Kristallisationsexperimente geplant, um eventuelle Polymorphe von **15** aufzufinden. Zum anderen sollen für beide Wasserstoffbrückenbindungs-Muster in Zusammenarbeit mit Professor M. U. Schmidt mit dem Programm CRYSCA Packungsenergien berechnet werden.



**Abbildung 10-21**

Kristallstruktur von Verbindung **15**

$d(\text{N2}\cdots\text{H1A})$	2,61 Å	$d(\text{O1}\cdots\text{H1A})$	2,22 Å
$d(\text{N2}\cdots\text{N1A})$	3,32 Å	$d(\text{O1}\cdots\text{N1A})$	2,98 Å
$\theta(\text{N2}\cdots\text{H1A-N1A})$	142°	$\theta(\text{O1}\cdots\text{H1A-N1A})$	148°

## 11 Zusammenfassung und Ausblick

Im Verlauf der vorliegenden Arbeit wurde mit dem SUPRA-Algorithmus ein Verfahren zur Berechnung der Struktur Supramolekularer Komplexe programmiert und in das Kraftfeldprogramm MOMO implementiert. Bei der Konformationsanalyse Supramolekularer Komplexe ergibt sich das Problem, dass die Anzahl der notwendigen Rechenschritte mit der Größe der zu berechnenden Struktur, genauer mit der Anzahl vorhandener Torsionsfreiheitsgrade, exponentiell ansteigt. Dieses Problem wurde umgangen, indem die Rechnung in drei kleinere Abschnitte aufgeteilt wurde. Es werden nacheinander drei Konformationsanalysen durchgeführt. Zuerst erfolgt jeweils eine Konformationsanalyse für die beiden beteiligten Einzelmoleküle. Deren Strukturen dienen dann wiederum als Eingabe für die dritte, eigentliche Konformationsanalyse des Supramolekularen Komplexes. Ziel dieser Arbeit war dann unter anderem zu überprüfen, ob trotz der Vereinfachungen diese Vorgehensweise effiziente Ergebnisse liefert.

Zu Beginn wurden Berechnungen für den Komplex Adenin-Uracil durchgeführt, die Resultate stimmten mit experimentell gefundenen Paarungsmustern (Watson-Crick, reverse Watson-Crick, Hoogsteen, reverse Hoogsteen) überein. Eine weitere Rechnung am Komplex Cytosin-Guanin fand als Ergebnis Watson-Crick- und reverse Watson-Crick-Paarung. Die besten Ergebnisse wurden unter Verwendung des Ladungsmodells von Gasteiger und Marsili sowie der Wasserstoffbrücken-Potenzialfunktion von Vedani und Dunitz ohne Berücksichtigung der van-der-Waals-Wechselwirkungen erhalten. Diese Kraftfeldeinstellungen wurden im weiteren Verlauf der Arbeit als die optimalen Parameter für den SUPRA-Algorithmus beibehalten.

Anschließend wurden zwei Komplexe fluormodifizierter Basenpaare berechnet, um die in einem RNA-Duplex experimentell aufgefundenen C-H...F-C-Brücken rechnerisch zu reproduzieren. Nur für eines der beiden Basenpaare konnte dieses Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster erhalten werden, für das andere Dimer wurde die erwartete Struktur nicht gefunden. Es sollte deshalb der gesamte RNA-Duplex berechnet werden. Hierzu war das Programm MOMO nur sehr bedingt geeignet, und zwar sowohl was den Aufbau des Doppelstranges betraf als auch die Energie- und Geometrieberechnung. Trotz umfangreicher Versuche gelang es nicht, die Doppelhelixstruktur im Verlauf der Energieminimierung beizubehalten. Durch Anpassung der Kraftfeldparameter konnte aber eine stark aufgeweitete Helixstruktur berechnet werden, in welcher die modifizierten Basen nach dem experimentell gefundenen Muster gepaart waren.

Außerdem wurde der SUPRA-Algorithmus anhand eines Dipyridon-Komplexes auf seine Fähigkeit getestet, Moleküle mit mehreren Torsionsfreiheitsgraden zu berechnen. Hier ergab sich wegen der konformationellen Flexibilität eine Rechenzeit von über drei Wochen. Das Ergebnis der Rechnung stimmte gut mit der experimentell gefundenen Struktur überein.

Am Beispiel zweier Komplexe selbstkomplementärer Diketopiperazine sowie eines Komplexes aus *N,N'*-Di(*tert*-butyl)-melamin und 5,5-Dimethylbarbitursäure wurden Rechnungen von Komplexen aus mehr als zwei Molekülen durchgeführt. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse mit den bekannten Kristallstrukturen.

Als letztes wurden anhand zweier selbstkomplementärer Acetylhydrazon- und dreier Diketon-Diol-Komplexe fünf unbekannte Strukturen doppelt wasserstoffbrücken-gebundener Dimere vorhergesagt. Anschließend sollte jeweils die Kristallstruktur bestimmt und mit dem Ergebnis der Vorhersage verglichen werden. Im Fall der Diketon-Diol-Komplexe gelang bisher keine Züchtung eines entsprechenden Mischkristalls, sondern die beteiligten Komponenten kristallisierten einzeln aus. Bei den zwei Acetylhydrazonen dagegen konnten Kristalle erhalten werden. Eine der Kristallstrukturen wies das mit dem SUPRA-Algorithmus vorhergesagte Dimer auf.

Im Verlauf der Arbeit zeigte sich des Öfteren, dass die gewählte Strategie, die Anzahl der Startstrukturen bei der Konformationsanalyse zu begrenzen, um ein exponentielles Ansteigen der Rechenschritte zu verhindern, erfolgreich war. Mehrmals fanden sich als Ergebnis der Rechnung Strukturen von komplexgebundenen Molekülen, die sich stark von der Startkonformation eines Einzelmoleküls unterschieden, so zum Beispiel im Falle des Dipyridon-Komplexes oder der Diketon-Diol-Komplexe.

Für die Zukunft sind weitere Kristallisationsversuche der Acetylhydrazone geplant, um eventuelle Polymorphe aufzufinden, bei denen sich auch eine Übereinstimmung mit der zweiten vorhergesagten Struktur zeigt. Weiterhin ist beabsichtigt, die Packungsenergien der gefundenen Kristallstruktur sowie einer theoretischen Kristallstruktur, die in ihrem Wasserstoffbrückenbindungs-Muster der mit MOMO gemachten Vorhersage entspricht, zu berechnen und zu vergleichen. Durch Einführung verschiedener Liganden in das Acetylhydrazon und Vergleich der daraus resultierenden Packungsmuster sollen Regeln über die den Kristallisationsprozess bestimmenden Einflussfaktoren abgeleitet werden.

Weiterhin soll eine Reihe von anderen Verbindungsklassen synthetisiert, strukturell untersucht und berechnet werden, um so weitere Vergleiche zwischen theoretischen Vorhersagen und Kristallstruktur anstellen zu können.

Für das Programm MOMO wäre wünschenswert, den Multipol-Ansatz in die Vollversion zu integrieren, um eine exaktere Berechnung von Basenstapelungs- und anderen  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zu erreichen. Darüber hinaus sollte eine Parametrisierung des von S. Monz verbesserten Abraham-Ladungsmodells vorgenommen werden. Beides würde zu einer Verbesserung der Beschreibung intermolekularer Wechselwirkungen führen, welche für den SUPRA-Algorithmus relevant sind.

## **Anhang A - Verwendete Rechner und Software**

Für die Rechnungen standen zwei Computer zur Verfügung:

- PC Intel Pentium III, 350 MHz, Betriebssystem Windows 98
- PC Intel Pentium 4, 2400 MHz, Betriebssystem Windows 98

Die in der Arbeit angegebenen Rechenzeiten beziehen sich auf den 350 MHz-Rechner, die anderen Rechenzeiten wurden entsprechend umgerechnet.

Das Programm MOMO wurde in der Version 2.0 (1999) eingesetzt.

## Anhang B - SUPRA-Befehle

<code>FIL1 <i>dateiname</i></code>	Legt den Namen der ersten Eingabedatei fest. Die Datei enthält die Koordinaten eines der beiden Moleküle (in einer oder mehreren Konformationen) im Dateiformat der MOMO-Dateien <i>*.min</i> und <i>*.mre</i> .
<code>FIL2 <i>dateiname</i></code>	Legt den Namen der Eingabedatei für das zweite Molekül fest.
<code>METD {<i>SYST</i>;<i>STOC</i>}</code>	Bestimmt die Suchmethode, systematisch ( <i>SYST</i> ) oder stochastisch ( <i>STOC</i> ).
<code>RAND <i>Anzahl</i></code>	Gibt bei stochastischer Suche die Anzahl der zu erzeugenden Startgeometrien des Komplexes vor.
<code>ROTA <i>x y z</i></code>	Anzahl der Rotationsschritte um die x-, y- und z-Achse.
<code>TRNS <i>x y z</i></code>	Anzahl der Translationsschritte entlang der x-, y- und z-Achse.
<code>GO</code>	Startet die Berechnung des Komplexes.

## Anhang C - Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> F. Wöhler; „Über die künstliche Bildung des Harnstoffs“; *Poggendorfs Ann. Phys. Chem.*, **12**, 253-256 (1828)
- <sup>2</sup> J.-M. Lehn; „Supramolecular Chemistry“; VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (1995)
- <sup>3</sup> J.-M. Lehn; „Cryptates: Inclusion Complexes of Macrocyclic Receptor Molecules“; *Pure Appl. Chem.*, **50**, 871-892 (1978)
- <sup>4</sup> P. Ehrlich; „Studies on Immunity“; Wiley, New York (1906)
- <sup>5</sup> E. Fischer; „Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme“; *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **27**, 2985-2993 (1894)
- <sup>6</sup> A. Werner; „Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen“; *Zeitschr. Anorg. Chem.*, **3**, 267-279 (1893)
- <sup>7</sup> G. M. J. Schmidt; „Photodimerization in the Solid State“; *Pure Appl. Chem.*, **27**, 647-678 (1971)
- <sup>8</sup> A. Nangia, G. R. Desiraju; „Supramolecular Structures – Reason and Imagination“; *Acta Crystallogr.*, **A54**, 934-944 (1998)
- <sup>9</sup> M. Born, R. Oppenheimer; „Zur Quantentheorie der Molekeln“; *Ann. Phys.*, **84**, 457-484 (1927)
- <sup>10</sup> N. L. Allinger; „Conformational Analysis 130. MM2. A Hydrocarbon Force Field Utilizing V1 and V2 Torsional Terms“; *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127-8134 (1977).
- <sup>11</sup> N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J. H. Lii; „Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons. 1“; *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8551-8556 (1989)
- <sup>12</sup> P. K. Weiner, P. A. Kollman; „AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement. A General Program for Modeling Molecules and Their Interactions“; *J. Comp. Chem.*, **2**, 287-303 (1981)
- <sup>13</sup> B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus; „CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations“; *J. Comp. Chem.*, **4**, 187-217 (1983)
- <sup>14</sup> A. E. Smith, H. J. Lindner; „ $\pi$ -SCF-Molecular Mechanics PIMM: Formulation, parameters, applications“; *J. Comp.-Aided Mol. Des.*, **5**, 235-262 (1991)
- <sup>15</sup> H. J. Lindner; „Die Berechnung von Molekülgeometrien gespannter konjugierter Kohlenwasserstoffe“; *Tetrahedron*, **30**, 1127-1132 (1974)
- <sup>16</sup> H. Beck; „MOMO - Ein Beitrag zur Weiterentwicklung des Molecular Modelling“; *Dissertation*, Universität Göttingen (1989)
- <sup>17</sup> E. Gemmel, H. Beck, M. Bolte, E. Egert; MOMO Version 2.00, Universität Frankfurt (1999)
- <sup>18</sup> E. A. Mason, M. M. Kreevoy; „A Simple Model for Barriers to Internal Rotation“; *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5808-5814 (1955)
- <sup>19</sup> J. D. van der Waals; „Over de Continuïteit van den Gas- en Vloeistofoestand“; *Dissertation*, Universität Leiden (1873)
- <sup>20</sup> P. Drude; „Zur Elektronentheorie I“; *Ann. d. Phys.*, **1**, 556-613 (1900)
- <sup>21</sup> J. E. Jones; „On the Determination of Molecular Fields. I. From the Variation of the Viscosity of a Gas with Temperature“; *Proc. R. Soc. Lond.*, **106A**, 441-462 (1924)

- <sup>22</sup> J. E. Jones; „On the Determination of Molecular Fields. II. From the Equation of State of a Gas“; *Proc. R. Soc. Lond.*, **106A**, 463-477 (1924)
- <sup>23</sup> J. E. Jones; „On the Determination of Molecular Fields. III. From Crystal Measurements and Kinetic Theory Data“; *Proc. R. Soc. Lond.*, **106A**, 709-718 (1924)
- <sup>24</sup> R. A. Buckingham, J. Corner; „Tables of Second Virial and Low-Pressure Joule-Thomson Coefficients for Intermolecular Potentials with Exponential Repulsion“; *Proc. R. Soc. Lond.*, **189A**, 118-129 (1947)
- <sup>25</sup> U. Koch, E. Ewert; „An Improved Description of the Molecular Charge Density in Force Fields with Atomic Multipole Moments“; *J. Comp. Chem.*, **16**, 937-944 (1995)
- <sup>26</sup> U. Koch; „Atomare Multipolmomente zur Beschreibung der molekularen Ladungsdichte“; *Dissertation*, Universität Frankfurt (1993)
- <sup>27</sup> J. Gasteiger, M. Marsili; „Iterative Partial Equalization of Orbital Electronegativity - A Rapid Access to Atomic Charges“; *Tetrahedron*, **36**, 3219-3228 (1980)
- <sup>28</sup> S. Monz; „Test und Entwicklung von Methoden zur Bestimmung atomarer Punktladungen“; *Dissertation*, Universität Frankfurt (1997)
- <sup>29</sup> R. J. Abraham, G. H. Grant, I. S. Howorth, P. E. Smith; „Charge calculations in molecular mechanics 8: Partial atomic charges from classical calculations“; *J. Comp.-Aid. Des.*, **5**, 21-39 (1991)
- <sup>30</sup> K. Morokuma; „Why do molecules interact? The origin of electron donor-acceptor complexes, hydrogen bonding and proton affinity“; *Acc. Chem. Res.*, **10**, 294-300 (1977)
- <sup>31</sup> A. Vedani, J. D. Dunitz; „Lone-pair directionality in hydrogen-bond potential functions for molecular mechanics calculations: the inhibition of human carbonic anhydrase II by sulfonamides“; *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 7653-7658 (1985)
- <sup>32</sup> A. R. Leach; „A Survey of Methods for Searching the Conformational Space of Small and Medium-Sized Molecules“; *Rev. Comp. Chem.*, **2**, 1-55 (1991)
- <sup>33</sup> F. H. Allen; „The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising“; *Acta Crystallogr.*, **B58**, 380-388 (2002)
- <sup>34</sup> E. Gemmel; „Entwicklung Evolutionärer Algorithmen zur Konformationsanalyse und Parametrisierung für das Kraftfeldprogramm MOMO“; *Dissertation*, Universität Frankfurt (1999)
- <sup>35</sup> S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt, M. P. Vecchi; „Optimization by Simulated Annealing“; *Science*, **220**, 671-680 (1983)
- <sup>36</sup> G. C. Pimentel, A. L. McClellan; „The Hydrogen Bond“; Freeman, San Francisco (1960)
- <sup>37</sup> T. Steiner; „Die Wasserstoffbrücke im Festkörper“; *Angew. Chem.*, **114**, 50-80 (2002)
- <sup>38</sup> J. Kroon, J. A. Kanters; „Non-linearity of Hydrogen Bonds in Molecular Crystals“; *Nature*, **248**, 667-669 (1974)
- <sup>39</sup> T. Steiner, G. R. Desiraju; „Distinction between the weak hydrogen bond and the van der Waals interaction“; *Chem. Commun.*, 891-892 (1998)
- <sup>40</sup> F. H. Allen, C. M. Bird, R. S. Rowland, P. R. Raithby; „Resonance-Induced Hydrogen Bonding at Sulfur Acceptors in  $R_1R_2C=S$  and  $R_1CS_2^-$  Systems“; *Acta Crystallogr.*, **B53**, 680-695 (1997)
- <sup>41</sup> A. I. Kitaigorodsky; „Molecular Crystals and Molecules“; Academic Press, New York (1973)
- <sup>42</sup> A. Gavezzotti; „Generation of Possible Crystal Structures from the Molecular Structure for Low-Polarity Organic Compounds“; *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4622-4629 (1991)

- <sup>43</sup> H. R. Karfunkel, R. J. Gdanitz; „Ab Initio Prediction of Possible Crystal Structures for General Organic Molecules“; *J. Comp. Chem.*, **13**, 1171-1183 (1992)
- <sup>44</sup> P. Verwer, F. J. J. Leusen; "Computer Simulation to Predict Possible Crystal Polymorphs"; *Reviews in Computational Chemistry*, **12**, 327-365 (1998)
- <sup>45</sup> M. U. Schmidt; U. Englert; „Prediction of Crystal Structures“; *J. Chem. Soc., Dalton Transactions*, 2077-2082 (1996)
- <sup>46</sup> G. Lauri, P. A. Bartlett; „Caveat: A Program to Faciliate the Design of Organic Molecules“; *J. Comp.-Aided Mol. Des.*, **8**, 51-66 (1994)
- <sup>47</sup> J. Gasteiger, C. Rudolph, J. Sadowski; „Automatic Generation of 3D-Atomic Coordinates for Organic Molecules“; *Tetrahedron Comp. Method.*, **3**, 537-547 (1990)
- <sup>48</sup> T. J. A. Ewing, I. D. Kuntz; „Critical Evaluation of Search Algorithms for Automated Molecular Docking and Database Screening“; *J. Comp. Chem.*, **18**, 1175-1189 (1996)
- <sup>49</sup> H. J. Böhm; „The Development of a simple empirical Scoring Function to estimate the Binding Constant for a Protein-Ligand Complex of known three-dimensional Structure“; *J. Comp.-Aided Mol. Des.*, **8**, 243-256 (1994)
- <sup>50</sup> J. D. Watson, F. H. C. Crick; „Molecular Structure of Nucleic Acids“; *Nature*, **171**, 737-738 (1953)
- <sup>51</sup> W. Saenger; „Principles of Nucleic Acid Structure“; Springer, New York (1984)
- <sup>52</sup> L. Stryer; „Biochemie“; Spektrum der Wissenschaften Verlagsgesellschaft, Heidelberg (1990)
- <sup>53</sup> S. Arnott, R. Chandrasekaran (1982), zitiert nach W. Saenger; „Principles of Nucleic Acid Structure“; Springer, New York (1984)
- <sup>54</sup> S. Arnott, R. Chandrasekaran, D. L. Birdsall, A. G. W. Leslie, R. L. Ratcliff; „Left Handed DNA Helices“; *Nature*, **283**, 743-745 (1980)
- <sup>55</sup> S. Arnott, D. W. L. Hukins; „Optimised Parameters for A-DNA and B-DNA“; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **47**, 1504-1510 (1972)
- <sup>56</sup> S. Arnott, D. W. L. Hukins; „Refinement of the Structure of B-DNA and Implications for the Analysis of X-Ray Diffraction Data from Fibers of Biopolymers“; *J. Mol. Biol.*, **81**, 93-105 (1973)
- <sup>57</sup> G. Quinkert, E. Egert, C. Griesinger; „Aspekte der Organischen Chemie: Struktur“; Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel (1995)
- <sup>58</sup> M. Chastain, I. Tinoco; „Structural Elements in RNA“; *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, **41**, 131-177 (1991)
- <sup>59</sup> K. Hoogsteen; „The Crystal and Molecular Structure of a Hydrogen-Bonded Complex Between 1-Methylthymine and 9-Methyladenine“; *Acta Crystallogr.*, **16**, 907-916 (1963)
- <sup>60</sup> J. Parsch; „Synthese von Fluorbenzol- und Fluorbenzimidazol-Nukleosiden und ihr Einfluß auf die Stabilität von RNA Duplexen“; *Dissertation*, Universität Frankfurt (2001)
- <sup>61</sup> J. Parsch, J. W. Engels; „C-F...H-C Hydrogen Bonds in Ribonucleic Acids“; *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5664-5672 (2002)
- <sup>62</sup> Spartan '02 Unix, Wavefunction Inc. (2002)
- <sup>63</sup> M. Gallant, M. T. P. Viet, J. D. Wuest; „Use of Hydrogen Bonds to Control Molecular Aggregation. Association of Dipyridones Joined by Flexible Spacers“; *J. Org. Chem.*, **56**, 2284-2286 (1991)
- <sup>64</sup> S. Palacin, D. N. Chin, E. E. Simanek, J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, M. T. McBride, G. T. R. Palmore; „Hydrogen-Bonded Tapes Based on Symmetrically Substituted Diketopiperazines: A Robust Structural Motif for the Engineering of Molecular Solids“; *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11807-11816 (1997)

- <sup>65</sup> A. Ranganathan, V. R. Pedireddi, C. N. R. Rao; „Hydrothermal Synthesis of Organic Channel Structures: 1:1 Hydrogen-Bonded Adducts of Melamine with Cyanuric and Trithiocyanuric Acids“; *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1752-1753 (1999)
- <sup>66</sup> J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides; „Solid-State Structures of ‚Rosette‘ and ‚Crinkled Tape‘ Motifs Derived from the Cyanuric Acid-Melamine Lattice“; *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5473-5475 (1992)
- <sup>67</sup> J. A. Zerkowski, J. C. McDonald, C. T. Seto, D. A. Wierda, G. M. Whitesides; „Design of Organic Structures in the Solid State: Molecular Tapes Based on the Network of Hydrogen Bonds in the Cyanuric Acid-Melamine Complex“; *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2382-2391 (1994)
- <sup>68</sup> J. A. Zerkowski, C. T. Seto, D. A. Wierda, G. M. Whitesides; „Design of Organic Structures in the Solid State: Hydrogen-Bonded Molecular Tapes“; *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 9025-9026 (1990)
- <sup>69</sup> J. A. Zerkowski, G. M. Whitesides; „Steric Control of Secondary, Solid-State Architecture in 1:1 Complexes of Melamines and Barbiturates That Crystallize as Crinkled Tapes“; *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4298-4034 (1994)
- <sup>70</sup> A. Degen; „Wasserstoffbrücken als strukturbestimmendes Element“; *Dissertation*, Universität Frankfurt (in Vorbereitung)
- <sup>71</sup> A. Degen, O. Söntgen, E. Egert; „H-Brücken als strukturbestimmendes Element – Vorhersage und Synthese Supramolekularer Strukturen“; *Posterbeitrag*, DGK-Tagung, Berlin (2003)

# Lebenslauf

## Persönlich Angaben

---

Name: Olaf Söntgen  
Geburtsdatum und -ort: 8. Dezember 1968, Bad Homburg

## Schulbildung

---

1975 - 79      Grundschule Kalbach  
1979 - 88      Wöhlergymnasium, Frankfurt

## Studium

---

1990 - 1997      Chemiestudium, Universität Frankfurt  
1997              Diplomarbeit „Vergleich verschiedener Methoden der  
Konformationssuche in Kraftfeldprogrammen“ unter Anleitung  
von Prof. Dr. E. Egert  
1997 - 2003      Promotionsstudium