

Symmetriebruch in chiralen ionischen Flüssigkeiten: Nachweis durch vibratorisch-optische Aktivität

Patric Oulevey,* Sandra Luber, Birte Varnholt und Thomas Bürgi

Abstract: Ionische Flüssigkeiten (ILs) erfreuen sich in Syntheselaboren und in der Industrie großer Beliebtheit. Ihre Zusammensetzung aus geladenen Ionen verleiht den ILs ein komplexes und zu einem großen Teil noch unerforschtes Verhalten. Chirale ILs (CILs) bergen ein hohes Potential beim Einsatz als Lösungsmittel für enantioselektive Synthesen. Chiroptische Messmethoden ermöglichen wegen ihrer Empfindlichkeit für die molekulare Konformation, die Struktur solcher CILs zu erforschen. Die Messung der Raman-optischen Aktivität ist eine geeignete Methode, Aminosäure-basierte CILs (Gegenion: 1-Ethyl-3-methylimidazolium, achiral) zu untersuchen. Mithilfe theoretischer Methoden konnte nun belegt werden, dass auch das achirale Gegenion in der Gegenwart der (chiralen) Aminosäuren eine im Mittel chirale Konformation einnimmt. Diese Erkenntnis zeigt, dass bei der Entwicklung neuer CILs für die Verwendung in asymmetrischen Reaktionen auch die Struktur des achiralen Gegenions sorgfältig ausgewählt werden muss.

Ionische Flüssigkeiten (ionic liquids, ILs) finden dank ihres möglichen Einsatzes, z.B. als Elektrolyte, in der Katalyse oder als umweltverträgliche Lösungsmittel, großes Interesse, was dem Forschungsfeld der ILs seit über zehn Jahren Aufschwung verleiht.^[1–9] Sie unterscheiden sich von konventionellen organischen Lösungsmitteln insbesondere durch den kaum vorhandenen Dampfdruck und die starken Wechselwirkungen zwischen den Ionen. Die Charakterisierung von ILs und das Verständnis der Auswirkungen dieser starken Wechselwirkungen auf Struktureigenschaften sind sowohl experimentell^[10] als auch theoretisch^[11] anspruchsvoll.

Chirale ILs (CILs) spielen z.B. in der asymmetrischen Synthese eine wichtige Rolle.^[12–19] Wir berichten hier über ILs auf Basis der L- und D-Enantiomerenpaare der Aminosäuren Alanin (Ala), Valin (Val) und Leucin (Leu) als Anionen, jeweils mit dem weit verbreiteten Kation 1-Ethyl-3-methylimidazolium (Emim). Die CILs wurden durch Ionenaustauschverfahren aus [Emim][Br]-Salz gewonnen^[13] und werden von nun an als [Ala][Emim], [Val][Emim] und

[Leu][Emim] bezeichnet. Ihre Schwingungsspektren wurden mit Absorptions- (IR) und Lichtstreuungsmessungen (Raman) detektiert; zusätzlich kamen die vibratorisch-optischen Verfahren der beiden Messmethoden zum Einsatz, d.h. der vibratorische Circular dichroismus (VCD) ΔA im Falle der differentiellen Absorption und die Raman-optische Aktivität (ROA) im Falle der differentiellen Streuung $\Delta\sigma$.^[20] Abbildung 1 zeigt diese Spektren.

Wir empfehlen dem interessierten Leser den Übersichtsartikel von Parchaňský et al.,^[21] in dem ROA detailliert diskutiert wird. IR- und VCD-Spektren wurden mit einem Bruker Tensor 27 und seinem PMA-50-Zusatz bei Schichtdicken von maximal 6 μm aufgenommen. Ein selbstgebautes Spektrometer in Rückwärtsstreuengeometrie kam für Raman- und ROA-Spektren zum Einsatz.^[22] Um Artefakte möglichst klein zu halten, wurde die zähflüssige Probe bei den Streuungsmessungen in einer schnell rotierenden Kapillare gehalten. Gegenüber Standardmessungen, von beispielsweise kleinen organischen Molekülen (als reine flüssige Substanz oder in Lösung), waren die Messungen der CILs experimentell anspruchsvoller, da diese um $\tilde{\nu} = 1600\text{ cm}^{-1}$ stark absorbieren (IR/VCD) und weil hohe Laserleistungen wegen der schwachen Streuung benötigt wurden (Raman/ROA). Proben wurden leicht außer Fokus gemessen, um Artefakte zu vermindern.

In der Probenvorbereitung war stets darauf zu achten, kleine Luftbläschen – die durch die hohe Viskosität leicht entstehen können – durch sorgfältiges und langsames Pipettieren zu vermeiden. Mit beiden vibrationsspektroskopischen Techniken war eine Messung möglich; die Spektren werden im weiteren Verlauf besprochen.

Aus Abbildung 1 geht hervor, dass sich die IR- und VCD-Spektren für die drei CILs im gewählten Aufnahmebereich nur marginal unterscheiden. Mit VCD ist es zwar möglich, zwischen den Enantiomeren der Aminosäuren, nicht aber deutlich zwischen verschiedenen CILs zu unterscheiden. Raman-Spektren der verschiedenen CILs sind hingegen sehr unterschiedlich, insbesondere im Bereich von $\tilde{\nu} = 200$ bis 1200 cm^{-1} , obwohl dort das Emim-Gegenion durch seinen großen Streuquerschnitt die Spektren dominiert. Ein deutlicher Unterschied ist zwischen den ROA-Spektren der drei CILs zu verzeichnen, welche die Differenz der Streuung von rechts- und linkscircular polarisiertem Licht darstellen. Wegen dieser Besonderheit beschränken wir uns in der Folge auf die Diskussion dieser Spektren.

Die Unterschiede zwischen den ROA-Spektren der CILs und der entsprechenden Aminosäure in Lösung (siehe Hintergrundinformationen (Supporting Information, SI)) ermöglichen es, die Struktureigenschaften und die Dynamik des Systems zu studieren. Für detaillierte Untersuchungen

[*] Dr. P. Oulevey, Dr. B. Varnholt, Prof. Dr. T. Bürgi

Department of Physical Chemistry
University of Geneva

Quai Ernest-Ansermet 30, 1211 Genf (Schweiz)
E-Mail: patric.oulevy@unige.ch

Dr. S. Luber
Institut für Chemie
Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich (Schweiz)

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201605792> zu finden.

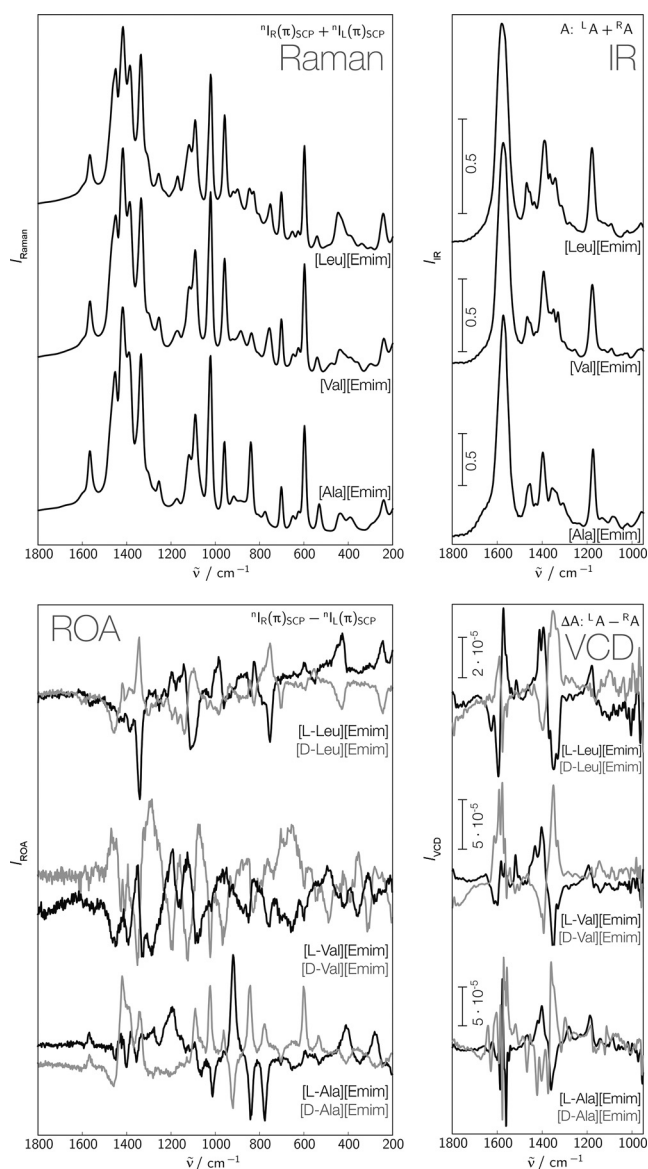


Abbildung 1. Raman- und ROA- (links) sowie IR- und VCD-Spektren (rechts) von [Ala][Emim], [Val][Emim] und [Leu][Emim]. Die Spektren sind unbearbeitet. ROA- und VCD-Spektren werden für beide Enantiomere, L (schwarz) und D (grau), gezeigt. Die gemessenen CILs waren zähflüssig und fluoreszierten. Während der ROA-Messungen eierte die Kapillare leicht um ihre Ruheposition. Basislinienverzerrungen und Unterschiede in relativen Intensitäten für L/D-Paare der CILs sind höchstwahrscheinlich auf diese erschwerten Messbedingungen zurückzuführen.

wurden ausgewählte statische und dynamische Rechenmethoden angewendet.

Ein erster Schritt zum Verständnis der ROA-Spektren der CILs ist die Berechnung der kleinsten denkbaren Einheit, also eines L-Ala- und eines Emim-Ions. Die theoretischen Spektren (siehe Abbildung 17 der SI) bestätigen, dass mehr als ein Ionenpaar in den Rechnungen berücksichtigt werden muss, um eine gute Vorhersage des Spektrums zu erhalten.

Die Simulation der Moleküldynamik (MD) ist eine aussagekräftige Methode zur Untersuchung der Natur und Dynamik der starken ionischen Wechselwirkungen zwischen den

Kationen und Anionen, aber auch zwischen den Anionen selbst (durch Wasserstoffbrücken), in einem Ensemble von Molekülen.^[11,23,24] Aus diesem Grund haben wir eine Born-Oppenheimer-MD-Simulation mit Kohn-Sham-Dichtefunktionaltheorie zur Beschreibung der elektronischen Struktur (DFT-MD) vorgenommen (siehe SI für detaillierte Angaben). Wir haben bei der Analyse der DFT-MD-Trajektorie unseren Fokus auf die Änderung von Diederwinkeln gerichtet, welche die Konformationen der Ionen und deshalb maßgeblich die ROA-Banden bestimmen. Die vier ausgesuchten Diederwinkel definieren die Ausrichtung der Ethyl- und Methylgruppen in Bezug auf die Emim-Ringebene und die NH_2 - sowie COO^- -Gruppen in den L-Alanin-Ionen.

In der chiralen Umgebung der L-Ala-Ionen zeigt die Ausrichtung der Ethylgruppe in Emim ein interessantes Verhalten, das genauere Betrachtung verdient. Hierfür wurde der Diederwinkel so definiert, dass sich die C-C-Bindung der Ethylgruppe bei 0° und 180° in der Emim-Ringebene befindet und bei $\pm 90^\circ$ senkrecht zu dieser (unterhalb (–) und oberhalb (+) der Ebene). Abbildung 2 (oben) stellt diesen Diederwinkel und eine Statistik, wie oft welcher Diederwinkel im Verlauf der DFT-MD gefunden wurde, grafisch dar.

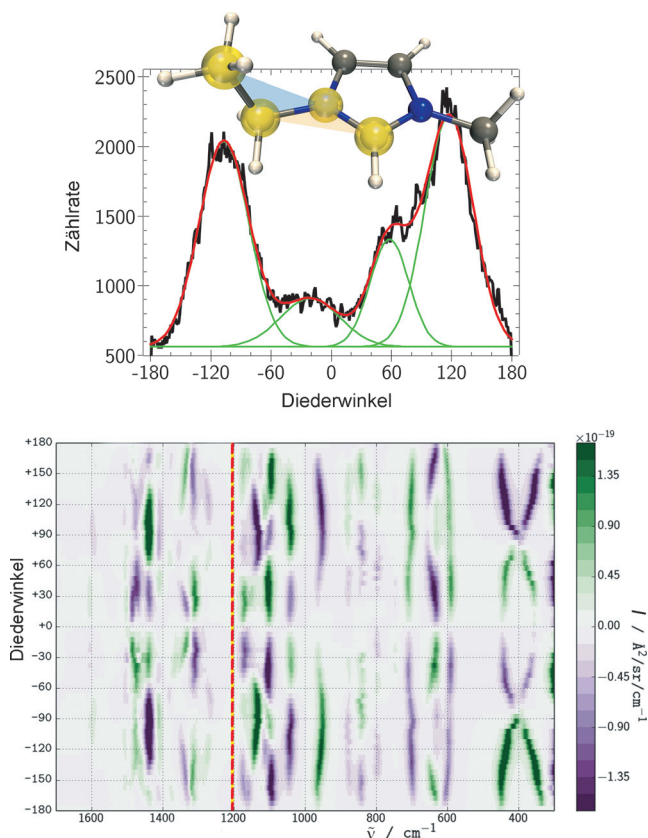


Abbildung 2. Oben: Anzahl während der DFT-MD beobachteter Diederwinkel (schwarze Linie, Winkel im gezeigten Emim-Molekül angegeben). Die rote Linie ist die Summe von vier mathematisch an die Datenpunkte angepassten Gaußkurven (grüne Linien). Gewichtungen dieser Kurven sind von links nach rechts: 36,1, 9,6, 14,9 und 39,5%. Unten: 2D-Projektion von Emim-ROA-Spektren in Abhängigkeit vom Ethyl-Diederwinkel. Positive Werte sind grün, negative violett schattiert.

Ohne umgebendes chirales Potential würde sich diese statistische Verteilung symmetrisch um 0° bewegen. Eine mathematische Anpassung von Gaußkurven (grün in Abbildung 2) an die Datenpunkte zeigt hingegen, dass keine Symmetrie vorliegt! Die Bevorzugung unterschiedlicher Ausrichtungen der Ethylgruppe ober- und unterhalb der Ringebene ist eine Konsequenz der induzierten Chiralität des Emim. Ein Vergleich zwischen experimentellem und theoretischem Raman-Spektrum von zwei Banden, die empfindlich auf die Ausrichtung der Ethylgruppe reagieren, bestätigt die Verteilung, die von der DFT-MD prognostiziert wird (siehe Abbildungen 9 und 12 der SI).

Die MD-Simulation lässt auf eine, im Mittel, chirale Struktur der Emim-Moleküle in CILs schließen – diese sollte einen Beitrag zum ROA-Spektrum leisten. Aus diesem Grund wurden zwei Spektralbereiche genauer analysiert: die breiten Banden um $\tilde{\nu} = 300$ und 400 cm^{-1} , die in [L-Ala]-[Emim] stark zur Geltung kommen, nicht aber im Spektrum von deprotoniertem L-Ala in wässriger Lösung (siehe Abbildung 1 der SI), sowie der Bereich zwischen $\tilde{\nu} = 1300$ und 1600 cm^{-1} , der insbesondere durch die Diskrepanz in den [L-Ala][Emim]- und [D-Ala][Emim]-Spektren auffällt.

Um einen möglichen Einfluss der transienten Chiralität nachzuweisen, haben wir Momentaufnahmen (Frames) der strukturellen Orientierung aus der DFT-MD-Simulation verwendet, um ein daraus gemitteltes Spektrum zu erzeugen.^[25] Aufgrund der Größe des Systems und der limitierten Rechenressourcen mussten wir uns auf eine ungewöhnlich kleine Zahl solcher Frames beschränken. Kürzlich wurden beachtliche Fortschritte in der Auswahl von Frames aus der MD-Simulation von Molekülen in Lösung erzielt.^[26,27] Im Unterschied zu Lösungen, in denen nur ein zu analysierendes „Haupt“-Molekül von üblicherweise vielen Lösungsmittelmolekülen umgeben ist, müssen in einem komplexen System wie den CILs alle Moleküle der Simulation berücksichtigt werden. Dennoch kann ein ähnliches Frame-Auswahlverfahren verwendet werden. Wir stellen in der Folge eine simple Methode zur Erweiterung des Auswahlverfahrens auf komplexe Systeme vor.

Das Verfahren besteht aus wenigen einfach anzuwendenden Schritten. Im Anschluss an die Definition der gewünschten Diederwinkel (d ; zuvor wurden vier solche Winkel definiert), die in Molekülen (M^d) vorkommen, werden die Änderungen dieser Winkel während der DFT-MD-Simulation analysiert. Abbildung 3 zeigt beispielhaft die Prozedur für einen Diederwinkel d . Sollten mehrere Diederwinkel im untersuchten System von Interesse sein – wie im vorliegenden Fall, in dem wir vier solcher Winkel analysieren – genügt es, das Verfahren unabhängig für alle vier Winkel zu wiederholen. Ein endgültiger Gewichtungsvektor \mathbf{v} wird dann aus der Summe der vorhandenen \mathbf{v}^d -Vektoren gebildet. Eine ausführliche Erklärung der Methode ist in den Hintergrundinformationen gegeben.

Auf diese Weise konnten wir die drei Frames mit höchster Gewichtung ermitteln. Für [L-Ala][Emim] sind in Abbildung 4 Vergleiche experimenteller Raman- und ROA-Spektren mit den theoretischen Spektren dieser Frames gezeigt. Die Messdaten werden einerseits mit den theoretischen Spektren für den höchstgewichteten Frame und andererseits

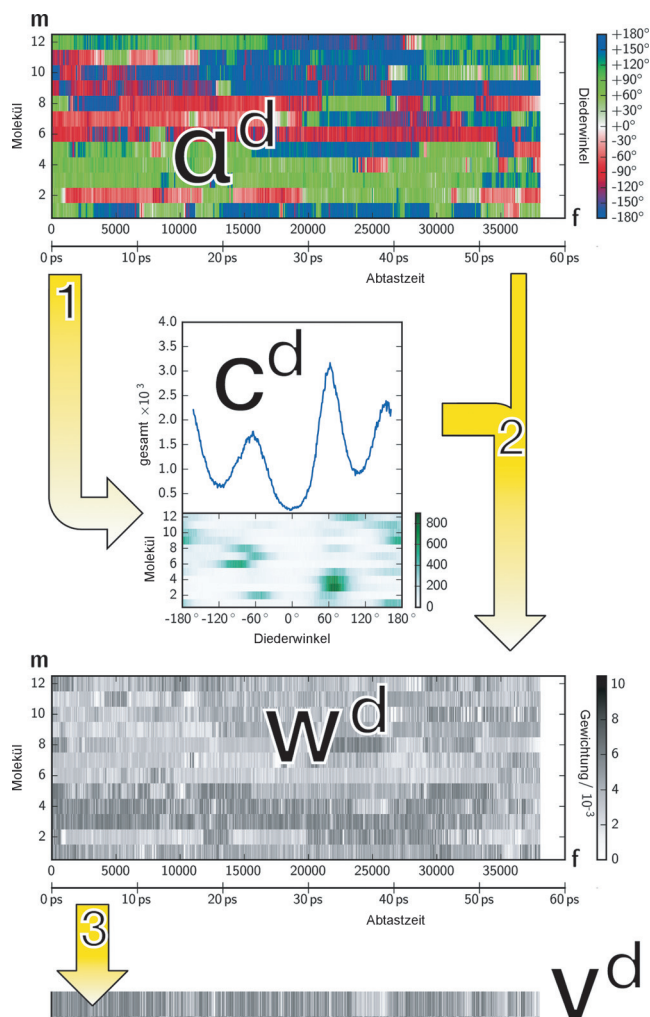


Abbildung 3. Berechnung der Gewichtungen (w^d) aus DFT-MD-Daten eines bestimmten Diederwinkels d . Dieses Beispiel bezieht sich auf den Diederwinkel, der die NH_2 -Ausrichtung in L-Ala definiert. Die obere Darstellung repräsentiert diese Diederwinkel (α^d) aller L-Ala-Ionen für den gesamten Simulationsverlauf. Aus der darin beobachteten Anzahl an α^d kann eine Häufigkeits-gegen-Diederwinkel-Statistik (c^d) erstellt werden. Mit dieser Statistik kann jedem Winkel in (α^d) eine Gewichtung (w^d) zugeteilt werden. Ein Gewichtungsvektor \mathbf{v}^d enthält schlussendlich die Summe der Gewichtungen (w^d) über alle Moleküle m (12 in diesem Beispiel).

mit den gemittelten theoretischen Spektren der drei höchstgewichteten Frames verglichen.

Eine insgesamt sehr zufriedenstellende Übereinstimmung mit den experimentellen Daten konnte erzielt werden – und dies trotz der minimalen Anzahl an berücksichtigten Frames. Die berechneten und gemessenen Raman-Spektren stimmen sogar beeindruckend gut überein. ROA-Spektren sind naturbedingt komplizierter in der Berechnung, aber dennoch sind große Spektralbereiche im Vergleich bis auf kleine Profilierungen übereinstimmend. Drei Banden bei $\tilde{\nu} = 780$, 830 und 920 cm^{-1} , die L-Ala zugeordnet werden können, haben hingegen in Bezug auf Emim-Beiträge eine zu geringe Intensität. Es kann vermutet werden, dass diese L-Ala-lokalisierten Banden stetig an Intensität gewinnen, während Banden, die hauptsächlich den Emim- oder Ala-Emim-

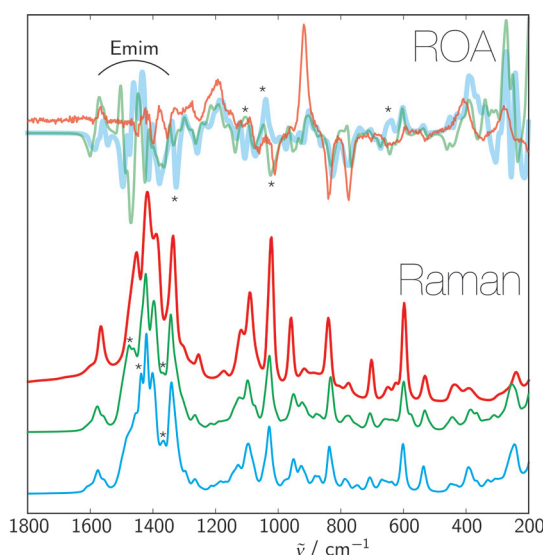


Abbildung 4. Vergleich zwischen experimentell gemessenen (rot) und berechneten (blau und grün) Raman- (unten) und ROA-Spektren (oben) von [L-Ala][Emim]. Die blauen Linien repräsentieren Spektren für den nach unserem Auswahlverfahren höchstgewichteten Frame und die grünen Linien solche für das arithmetische Mittel der drei höchstgewichteten Frames. Sternchen weisen auf Banden hin, für die durch zwei weitere Frames eine Verbesserung in Bezug auf die Messung erzielt werden konnte.

Wechselwirkungen zugeordnet werden können, an Intensität verlieren, je mehr Frames berücksichtigt werden. Der Grund hierfür ist, dass sich die strukturdefinierenden Diederwinkel in L-Ala stärker auf gut definierte Ausrichtungen beschränken, als dies bei der Ethylgruppe im Emim der Fall ist (siehe Abbildung 19 der SI). Die breitere Verteilung der Ethylausrichtung im Emim schwächt die Beiträge zum Signal der optischen Aktivität.

Eine erstaunlich gute Übereinstimmung zwischen vorausgesagten und gemessenen ROA-Signalen kann um $\tilde{\nu} = 400 \text{ cm}^{-1}$ sowie zwischen $\tilde{\nu} = 1200$ und 1300 cm^{-1} beobachtet werden. Die Spektralbereiche, die zuvor in Bezug auf den möglichen Einfluss der eingeführten Chiralität in Emim erwähnt wurden (um $\tilde{\nu} = 300/400 \text{ cm}^{-1}$ und $\tilde{\nu} = 1300\text{--}1600 \text{ cm}^{-1}$), können mit den theoretischen Daten, die von den Frame-Rechnungen vorhanden sind, genauer betrachtet werden. Eine Zerlegung der Bandenintensitäten in Beiträge von Fraktionen, die von den L-Ala-Ionen, den Emim-Ionen oder der Wechselwirkung zwischen ihnen stammen, liefert wertvolle Hinweise (siehe Spektren in den Abbildungen 21–23 der SI). Im Bereich niedriger Wellenzahlen liefern alle drei Fraktionen etwa gleich starke Beiträge. Im Bereich zwischen $\tilde{\nu} = 1300$ und 1600 cm^{-1} tragen die L-Ala-Ionen in den drei Frames mit gleichbleibenden, kleinen Intensitäten bei, während die addierten Intensitäten der Emim-Ionen und ihrer Wechselwirkung mit den L-Ala-Ionen stärker sind und sehr stark von Frame zu Frame variieren. Um diese Region exakt untersuchen zu können, wäre eine bedeutend größere Anzahl an Frames erforderlich, was den Umfang dieser Arbeit übersteigt. Der große Einfluss der Wechselwirkung zwischen den Ionen lässt uns vermuten, dass die beobachteten Dis-

crepanzen zwischen den [L-Ala][Emim]- und [D-Ala][Emim]-Spektren auf unterschiedliche Messbedingungen und/oder Probenzusammensetzungen (z. B. Lösungsmittelrückstände) zurückzuführen sind.

Zusammenfassend konnten wir eine Gleichgewichtsabweichung der beiden enantiomeren Strukturen des achiralen Gegenions Emim in der chiralen Umgebung von L-Alanin-Ionen eindeutig nachweisen. ROA-Spektroskopie hat sich als geeignete Methode zur Unterscheidung von CILs verschiedener Aminosäuren erwiesen. Die Kombination dieser Art der Messung optischer Aktivität mit ausgewählten theoretischen Methoden bietet eine ausgezeichnete Möglichkeit, stark wechselwirkende Systeme zu erforschen. Die so gewonnenen Erkenntnisse sind ausschlaggebend für das Verständnis und die Entwicklung neuer CILs – auch in Hinblick auf deren Verwendung in der asymmetrischen Synthese. Die vorliegenden Einblicke lassen vermuten, dass für die Verwendung von CILs nicht nur die Wahl des chiralen Ions, sondern auch die des achiralen Ions von großer Bedeutung für asymmetrische Synthesen ist und deshalb sorgfältig getroffen werden sollte.

Danksagung

Wir danken der Universität Genf für die finanzielle Unterstützung.

Stichwörter: Dichtefunktionaltheorie · Ionische Flüssigkeiten · Moleküldynamik · Optische Aktivität · Raman-Spektroskopie

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11787–11790
Angew. Chem. **2016**, 128, 11962–11966

- [1] J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965–967.
- [2] Y. Chauvin, L. Mussmann, H. Olivier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2698–2700; *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2941–2943.
- [3] K. R. Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, 68, 351–356.
- [4] P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3772–3789; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3926–3945.
- [5] K. K. Laali, *Synthesis* **2003**, 1752.
- [6] K. R. Seddon, *Nat. Mater.* **2003**, 2, 363–365.
- [7] M. Schmitkamp, D. Chen, W. Leitner, J. Klankermayer, G. Franciò, *Chem. Commun.* **2007**, 4012–4014.
- [8] H. Weingärtner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 654–670; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 664–682.
- [9] K. Ghandi, *Green Sustainable Chem.* **2014**, 4, 44–53.
- [10] J. B. Rollins, B. D. Fitchett, J. C. Conboy, *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 4990–4999.
- [11] B. Kirchner, O. Hollóczki, J. N. Canongia Lopes, A. A. H. Pádua, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2015**, 5, 202–214.
- [12] C. Baudequin, J. Baudoux, J. Levillain, D. Cahard, A.-C. Gaumont, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3081–3093.
- [13] K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2398–2399.
- [14] J. Ding, D. W. Armstrong, *Chirality* **2005**, 17, 281–292.
- [15] B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Green Chem.* **2007**, 9, 737–739.
- [16] K. Bica, P. Gaertner, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3235–3250.

- [17] D. Chen, M. Schmitkamp, G. Franciò, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7339–7341; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7449–7451.
- [18] C. P. Kapnissi-Christodoulou, I. J. Stavrou, M. C. Mavroudi, *J. Chromatogr. A* **2014**, *1363*, 2–10.
- [19] M. Vasiloiu, P. Gaertner, R. Zirbs, K. Bica, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2374–2381.
- [20] L. A. Nafie, *Vibrational Optical Activity*, Wiley, Chichester, **2011**.
- [21] V. Parchaňský, J. Kapitán, P. Bouř, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 57125–57136.
- [22] W. Hug, G. Hangartner, *J. Raman Spectrosc.* **1999**, *30*, 841–852.
- [23] W. Zhao, F. Leroy, B. Heggen, S. Zahn, B. Kirchner, S. Balasubramanian, F. Müller-Plathe, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15825–15833.
- [24] S. Luber, M. Iannuzzi, J. Hutter, *J. Chem. Phys.* **2014**, *141*, 094503.
- [25] K. H. Hopmann, K. Ruud, M. Pecul, A. Kudelski, M. Dračinský, P. Bouř, *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 4128–4137.
- [26] S. T. Mutter, F. Zielinski, P. L. A. Popelier, E. W. Blanch, *Analyst* **2015**, *140*, 2944–2956.
- [27] S. T. Mutter, F. Zielinski, J. R. Cheeseman, C. Johannessen, P. L. A. Popelier, E. W. Blanch, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 6016–6027.

Eingegangen am 15. Juni 2016

Online veröffentlicht am 24. August 2016