

Lösungsmittelleffekte

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 792–799

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202012094

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202012094

London Dispersion in Alkanen als Lösungsmittel

Marcel A. Strauss und Hermann A. Wegner*

Abstract: Die Bedeutung der London-Dispersionswechselwirkungen in Lösung ist eine anhaltende Debatte. Obwohl der Stellenwert der Dispersion für Struktur und Stabilität weithin anerkannt ist, ist der Grad ihrer Abschwächung in Lösung immer noch nicht richtig verstanden. Quantitative Abschätzungen stammen meist von Berechnungen. Experimentelle Daten liefern Anhaltspunkte für die Einbeziehung der London-Dispersion bei der Anpassung der Flüssigphase. Dabei wurden dispersive Wechselwirkungen mit einer Azobenzol-sonde untersucht. Alkylsubstituenten in meta-Positionen des Azobenzolgerüsts wurden systematisch variiert und die Auswirkung auf die Halbwertszeiten für die thermisch induzierte Z- zu E-Isomerisierung in mehreren Alkanen als Lösungsmitteln bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass die intramolekulare Dispersion nur geringfügig beeinflusst wird. In Lösungsmitteln mit niedriger Oberflächenspannung erhöhen reduzierte destabilisierende Lösungsmittel-Lösungsmittel-Wechselwirkungen die Halbwertszeit um bis zu 20 %. Spezifische individuelle Wechselwirkungen zwischen Alkylketten am Azobenzol und denen des Lösungsmittels führen zu zusätzlichen Schwankungen der Halbwertszeiten. Diese resultieren vermutlich aus strukturellen Veränderungen des Konformer-ensembles.

Einführung

Die Solvatisierung bestimmt alle chemischen Umwandlungen in der flüssigen Phase, von Prozessen in der lebenden Welt bis hin zur Produktion von Massenchemikalien im Multi-Tonnen-Maßstab. Dennoch werden die spezifischen Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und gelöster Substanz und ihre Bedeutung für die Steuerung chemischer Reaktionen oft unterschätzt. So können diskrete oder Volumeneffekte auf Moleküle und Atome wirken, die zu einer

Veränderung auch der makroskopischen Eigenschaften führen. In der Biologie ist die Lösungsmittelumgebung entscheidend für die exakte Faltung und Funktion von Proteinen.^[1] Auf diese Weise können die katalytische Aktivität und Stabilität enorm verbessert werden.^[2]

Das Lösungsmittel spielt jedoch eine weitaus größere Rolle als nur die Reaktanten für eine chemische Umwandlung zu beherbergen. Es kann die Selektivität einer chemischen Reaktion beeinflussen, indem es einen bestimmten Übergangszustand begünstigt.^[3] Durch die richtige Wahl des Lösungsmittels ist es sogar möglich, die Enantioselektivität einer Reaktion umzukehren.^[4]

Während in den meisten Fällen die Volumeneigenschaften eines Lösungsmittels zuverlässig beschrieben werden können, ist bei direkten Wechselwirkungen von Lösungsmittelmolekülen mit der gelösten Substanz oft ein großer Rechenaufwand erforderlich. Obwohl Wasserstoffbrückenbindungen oder die Bildung von Lewis-Paaren durch Berechnungen bereits gut vorhersagbar sind, werden die schwächeren van-der-Waals-Wechselwirkungen in komplexeren Systemen oft vernachlässigt. Die genaue Berechnung von nicht-kovalenten Wechselwirkungen und Entropien in Lösung stellt eine anspruchsvolle Aufgabe dar. Insbesondere implizite Lösungsmittelmodelle zeigen oft eine mittelmäßige Korrelation mit experimentellen Daten, und selbst explizite Methoden sind im Allgemeinen nur geringfügig besser.^[5] Dies unterstreicht die Erfordernis experimenteller Daten, um auch subtile Lösungsmittelleffekte vorherzusagen und eine Grundlage für weitere Verbesserungen der Berechnungsmodelle zu schaffen. Insbesondere im Hinblick auf ein wachsendes Interesse an der Bewertung subtiler Präferenzen nichtkovalenter Wechselwirkungen für deren Berücksichtigung beim Design von Katalysatoren.^[6] Die Wahl eines idealen Lösungsmittels kann daher für die Steuerung bestimmter molekularer Prozesse ausschlaggebend sein. Das Verständnis der Wechselwirkungen zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel ist entscheidend und verspricht Potenzial für Verbesserungen bei der industriellen Aufreinigung^[7] und Rückgewinnung^[8] von Lösungsmitteln.

In diesem Zusammenhang gewinnt die London-Dispersion als Möglichkeit zur Kontrolle der Selektivitäten in der Synthese langsam an Bedeutung. Große und polarisierbare Gruppen haben ihre Tauglichkeit als Dispersionsenergiedonatoren^[9] zur Stabilisierung extremer Bindungszustände bewiesen.^[10] Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Aggregation aromatischer Spezies,^[11] bei der Bildung organometallischer Komplexe^[12] und bei der Katalyse.^[13]

Es gibt jedoch nur ein paar wenige Untersuchungen der London-Dispersionswechselwirkungen zwischen linearen Alkylketten.^[14,15] Flexible *n*-Alkylketten können bei erhöhten Temperaturen in einer hohen Anzahl von Konformeren

[*] M. A. Strauss, Prof. Dr. H. A. Wegner
Institut für Organische Chemie, Justus-Liebig Universität Gießen
Heinrich-Buff-Ring 17, 35392 Gießen (Deutschland)
und
Zentrum für Materialforschung (LaMa), Justus-Liebig Universität Gießen
Heinrich-Buff-Ring 16, 35392 Gießen (Deutschland)
E-Mail: hermann.a.wegner@org.chemie.uni-giessen.de

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter:
<https://doi.org/10.1002/ange.202012094> zu finden.

© 2020 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial License, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.

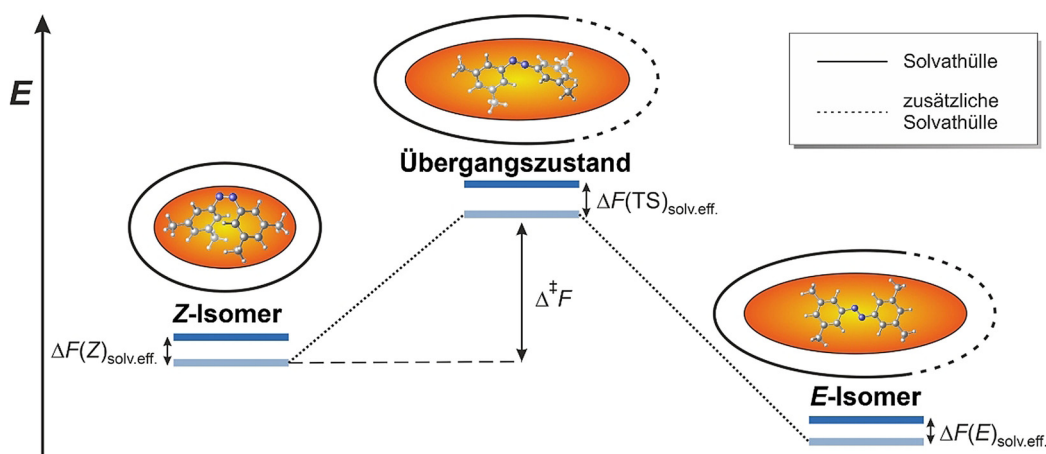


Abbildung 1. Relative Energien für die Z- zu E-Isomerisierung eines Azobenzols. Bei der Isomerisierung vergrößert sich die Kontaktfläche zwischen Lösungsmittel und Azobenzol, was zu erhöhten Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel führt.

vorliegen. Aufgrund dieser Tatsache ist eine Abschätzung ihrer Eigenschaft als Dispersionsdonor eine hochkomplexe Aufgabe. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Berechnungsmethoden entwickelt, wodurch ein umfangreicher Werkzeugkasten für die effiziente Bestimmung der dispersiven Wechselwirkungen in molekularen Systemen in der Gasphase mit hoher Genauigkeit zur Verfügung steht.^[16] Die Stärke der London-Dispersion in Lösung ist im Fokus gegenwärtiger Forschungsinteressen. Einige Studien adressieren dies, indem sie die Wirkung des Lösungsmittels auf die Konformer- oder Dimerstabilität untersuchen.^[17,18,19] Diese Studien wurden durchgeführt, um den Beitrag der London-Dispersion auf die Stabilität ihrer Systeme zu bestimmen. Die beobachtete Abschwächung der Dispersion, die durch konkurrierende Wechselwirkungen mit den Lösungsmittelmolekülen verursacht wird, war jedoch nicht vollständig. Bei einigen Systemen wurde eine Kompensation zwischen 60–80 % beobachtet.^[17,20] Wir haben den Azobenzolschalter als effizientes Werkzeug zur Untersuchung der London-Dispersionskräfte eingeführt und hier ausgewählt, um diese offenen Fragen zu klären.^[19,21–23]

Methoden

Die gegenwärtige Studie zielt darauf ab, die Wechselwirkung von Alkanen als Lösungsmittel mit verschiedenen Alkylsubstituenten in *meta*-Position des Azobenzols durch Verfolgung der thermischen *Z*→*E* Isomerisierung systematisch zu untersuchen. Während dieses Prozesses tragen die Alkyl-Alkyl- und Alkyl-Aryl-Wechselwirkungen zur Stabilisierung des *Z*-Isomers bei, das durch die Lösungsumgebung beeinflusst wird. Azobenzol kann zwischen zwei verschiedenen Formen isomerisieren – der *E*-Form und der etwa 11.7 kcal mol^{−1} deutlich weniger stabilen *Z*-Form (Abbildung 1).^[24] Die Isomerisierung zwischen der *E*- und *Z*-Form kann durch Bestrahlung mit Licht herbeigeführt werden. Der Übergang vom *Z*- zum *E*-Isomer lässt sich außerdem durch Erwärmung erreichen. Der Abstand zwischen den Kohlenstoffatomen in *para*-Position der Ringe ändert sich von

9.1 Å^[25] im *E*-Isomer auf etwa 6.2 Å^[26] im *Z*-Isomer. Dadurch können Substituenten am Azobenzol näher zusammengebracht werden. Insbesondere Substituenten in *meta*-Positionen kommen so in eine Entfernung, in der London-Dispersionsdonoren das *Z*-Isomer des Azobenzols stabilisieren, wie wir zuvor zeigen konnten.^[21] Die allgemeine Wirkung des Lösungsmittels auf die Isomerisierungsbarriere für Azobenzole kann als Summe von drei Parametern beschrieben werden [Gl. (1)].^[27] Erstens, der Einfluss von Wechselwirkungen zwischen dem gelösten Stoff und dem Lösungsmittel ΔF_{inter} . Diese Kräfte umfassen hauptsächlich disperse und elektrostatische Wechselwirkungen. Als zweites folgt der Term ΔF_{cav} , welcher die Energie beschreibt, die zur Bildung von Hohlräumen im Lösungsmittel für den gelösten Stoff erforderlich ist. Hier dominieren die Wechselbeziehung der Oberflächenspannung des Lösungsmittels γ und das Volumen der gelösten Substanz diesen Parameter. An dritter Stelle steht ΔF_{red} für die Reduzierung der intramolekularen Wechselwirkungen zwischen Molekülgruppen des gelösten Stoffes, die durch die Lösungsumgebung verändert werden.

$$\Delta F_{\text{solv. eff}} = \Delta F_{\text{inter}} + \Delta F_{\text{cav}} + \Delta F_{\text{red}} \quad (1)$$

Der Beitrag des Lösungsmittels zu den intramolekularen Wechselwirkungen im *Z*-Isomer kann als konstant betrachtet werden. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, dass sich die Gesamtrendenz der beobachteten Halbwertszeiten in Abhängigkeit der Substituenten in allen untersuchten Lösungsmitteln nur geringfügig ändert (siehe Abbildung 2 und Abbildung S2–S8 in den Hintergrundinformationen). Aufgrund ihres apolaren Charakters sollten solvophobe Beiträge zur thermischen *Z*→*E*-Isomerisierungsbarriere hier eine untergeordnete Rolle spielen. Die für diese Untersuchung verwendeten Azoverbindungen **1–13** (Schema 1) wurden durch eine sehr flexible Synthesestrategie hergestellt, die die Einführung einer Vielzahl von Alkylsubstituenten ermöglicht (für Details zur Synthese siehe Hintergrundinformationen).^[23] Um die unterschiedlichen Wechselwirkungen in verschiedenen Alkan-Lösungsmitteln zu ermitteln, wurden alle untersuchten Azobenzole durch Bestrahlung bei 302 nm

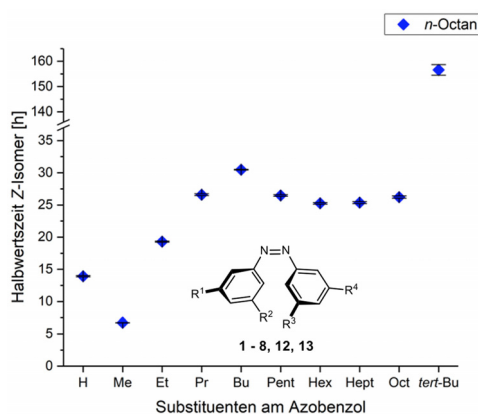
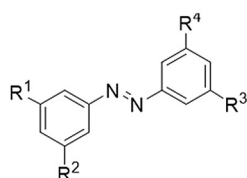


Abbildung 2. Einfluss der Substituenten auf die Halbwertszeiten der Z-Isomere der Azobenzole **1–8**, **12** und **13** bei 40 °C in *n*-Octan. Die Gesamttendenz der Halbwertszeiten in Abhängigkeit von den Substituenten wird in den meisten Fällen nur geringfügig durch das Lösungsmittel beeinflusst (siehe auch Abbildung S2–S8 in den Hintergrundinformationen).



- | | |
|--|---|
| 1: R ^{1–4} = Methyl | 8: R ^{1–4} = <i>n</i> -Octyl |
| 2: R ^{1–4} = Ethyl | 9: R ^{1,2} = Methyl; R ^{3,4} = H |
| 3: R ^{1–4} = <i>n</i> -Propyl | 10: R ^{1,2} = <i>n</i> -Heptyl; R ^{3,4} = H |
| 4: R ^{1–4} = <i>n</i> -Butyl | 11: R ^{1,3} = <i>n</i> -Heptyl; R ^{2,4} = H |
| 5: R ^{1–4} = <i>n</i> -Pentyl | 12: R ^{1–4} = H |
| 6: R ^{1–4} = <i>n</i> -Hexyl | 13: R ^{1–4} = <i>tert</i> -Butyl |
| 7: R ^{1–4} = <i>n</i> -Heptyl | |

Schema 1. Übersicht der untersuchten Azobenzolderivate mit unterschiedlicher Anordnung und Größe der Substituenten.

von der *E*- in die *Z*-Form geschaltet. Die thermisch induzierte Rückisomerisierung bei 40 °C wurde mittels UV-Vis-Spektroskopie verfolgt. Auf diese Weise wurde der Einfluss subtiler Veränderungen der Lösungsumgebung auf die Stabilität des *Z*-Isomers in Abhängigkeit vom Alkylsubstituenten der Azobenzole bestimmt. In dieser Studie wurde eine Reihe von linearen Alkanen, beginnend mit *n*-Heptan bis *n*-Dodecan, sowie 2,2,4-Trimethylpentan (*iso*-Octan) und Cyclooctan als Lösungsmittel verwendet. Sowohl die Konzentration als auch die Temperatur wurden bei diesen Messungen konstant gehalten.

Ergebnisse und Diskussion

Wie bereits zuvor berichtet,^[23] führt die Substitution der Azobenzolgrundstruktur **12** mit Methylgruppen zunächst zu einer Verringerung der Halbwertszeit des *Z*-Isomers, die sich aus einer Änderung der elektronischen Eigenschaften ergibt. Eine weitere Verlängerung der Alkylsubstituenten erhöht die

Halbwertszeit aufgrund zunehmender attraktiver London-Dispersionswechselwirkungen mit zunehmender Kettenlänge. In der Reihe der all-*meta* *n*-alkylierten Azobenzole **1–8** wird die höchste Halbwertszeit für das Derivat **4** mit *n*-Butylgruppen beobachtet. Bei längeren Alkylketten führen die ungünstigen Beiträge der Entropie wiederum zu einer leichten Abnahme der Stabilität des *Z*-Isomers in **5–8**. Die Anordnung der Alkylgruppen hat allerdings einen großen Einfluss sowohl auf das Lösungsmittel als auch auf die Substituenten am Azobenzol. Der Austausch der *n*-Butylsubstituenten in **4** durch *tert*-Butylgruppen in Azobenzol **13** führt zu einem enormen Anstieg der Halbwertszeit des *Z*-Isomers um einen Faktor > 4. Der Grund dafür ist, dass sich alle Alkylgruppen in **13** nun in einer optimalen Entfernung befinden, um attraktive Alkyl-Alkyl- und Alkyl-Aryl-Wechselwirkungen auszubilden, die durch die London-Dispersion hervorgerufen werden. In **4** besitzen die linearen Alkylketten mehr konformative Flexibilität und weisen aufgrund des höheren Abstands vom Azobenzolkern schwächere attraktive Wechselwirkungen im *Z*-Isomer auf.

Ein unerwartet großer Anstieg der Halbwertszeiten für alle Verbindungen wurde festgestellt, als das Lösungsmittel von *n*-Octan auf *iso*-Octan gewechselt wurde. Der Anstieg schwankt zwischen ≈ 5 % für kleine Azobenzole und etwa 20 % für solche mit größeren Alkylsubstituenten (Abbildung 3). Unter Anwendung der Arrhenius-Gleichung lässt sich der Unterschied in der Aktivierungsbarriere für die Isomerisierung von **4** zum Beispiel mit 0.1 kcal mol^{–1} berechnet werden. Diese Änderung ergibt sich lediglich aus dem Austausch des linearen Alkans *n*-Octan durch das kugelförmiger geformte *iso*-Octan. Der gegenteilige Effekt kann beobachtet werden, wenn Cyclooctan anstelle von *n*-Octan verwendet wird. Hier ist die Halbwertszeit des *Z*-Isomers im Vergleich zu *n*-Octan für alle Verbindungen in dieser Studie zwischen 12 und 21 % geringer, mit Ausnahme von Azobenzol **13** mit *tert*-Butylgruppen. Um den Ursprung dieser Lösungsmittelleffekte zu bestimmen, wurden die Details der Veränderung der Halbwertszeiten für die gesamte Reihe von Lösungsmitteln untersucht. Der Hauptgrund für diese Be-

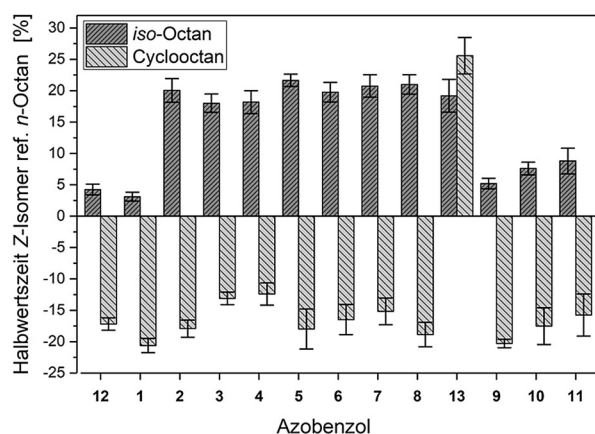


Abbildung 3. Relative Änderungen der Halbwertszeiten des *Z*-Isomers für die Azobenzole **1–13** mit verschiedenen Substituenten bei 40 °C bezogen auf *n*-Octan. Die höchsten Abweichungen wurden für *iso*-Octan und Cyclooctan beobachtet, die Zunahmen der Halbwertszeiten von bis zu 20 % zeigten.

obachtungen lässt sich mit einer Änderung des ΔF_{inter} Terms – der Wechselwirkung zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel – oder durch Änderungen in ΔF_{cav} erklären.

Zunächst wurde der Einfluss auf die Wechselwirkungen zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel im Hinblick auf eine Änderung der elektrostatischen Beiträge oder van-der-Waals-Kräfte untersucht. Insbesondere das *Z*-Isomer wird aufgrund des größeren Dipols durch Änderungen der elektrostatischen Umgebung beeinflusst. Bei unsubstituiertem Azobenzol führt eine Erhöhung der relativen Permittivität ϵ_r der Lösungsumgebung normalerweise zu einer Erhöhung der Halbwertszeit des *Z*-Isomers. Dies zeigte die Arbeit von Winkler und Mitarbeitern, die die Halbwertszeiten von Azobenzol (**1**) in Lösungsmitteln mit einer relativen Permittivität ϵ_r zwischen 1.92 und 80.10 bestimmt haben.^[28] Die meisten Messungen wurden in Lösungsmitteln mit einer relativen Permittivität von mehr als 7 durchgeführt. Ihre Ergebnisse lassen sich durch eine thermodynamische Stabilisierung des *Z*-Isomers in einem Lösungsmittel mit einer deutlich höheren Polarität erklären. Dies wird durch die Ergebnisse von Haberfeld und Mitarbeitern^[29] bestätigt, welche die Enthalpien für die *Z*→*E* Isomerisierung von *Z*-Azobenzol in Cyclohexan und Cyclohexanon kalorimetrisch untersucht haben. Darüber hinaus wurde ein energetischer Anstieg des Übergangszustands aufgrund weniger günstiger Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel festgestellt.

Wenn die Halbwertszeiten in verschiedenen Alkanen als Lösungsmittel bestimmt werden, wird jedoch für Azobenzole mit kleinen Alkylgruppen eine negative lineare Abhängigkeit von der relativen Permittivität des Lösungsmittels beobachtet (Abbildung 4a). Im Gegensatz zu der Studie von Winkler wurde eine Abnahme der Halbwertszeiten mit zunehmender Permittivität ϵ_r festgestellt. Es kann davon ausgegangen werden, dass für den untersuchten Permittivitätsbereich eher eine Destabilisierung des *Z*-Isomers als eine Stabilisierung eintritt. Das Dipolmoment von *Z*-Azobenzol kann mit 3.2 D berechnet werden.^[30] Dieser Wert liegt nahe an dem von Aceton mit 2.9 D.^[31] Studien zeigen, dass die Mischungsent-

halpie von Aceton mit *n*-Alkanen mit wachsender Kettenlänge der *n*-Alkane zunimmt, was auf ungünstigere Wechselwirkungen zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel hindeutet.^[32] Dies wäre auch für *Z*-Azobenzol der Fall, was zu einer Herabsetzung der *Z*→*E*-Isomerisierungsbarriere durch Erhöhung der Energie des *Z*-Isomers und damit zu einer kürzeren Halbwertszeit führt.

Die Änderung des Grades der Substitution am Azobenzol liefert weitere Erkenntnisse: Für die Verbindungen **9** und **10** scheint die Abhängigkeit der Halbwertszeiten von der relativen Permittivität der dominierende Faktor zu bleiben, obwohl der Verlauf der Halbwertszeiten weniger steil ist (Abbildung 4b). Dies ist höchstwahrscheinlich auf die veränderte Elektronenverteilung im Azobenzolkern zurückzuführen, da zwei Alkylsubstituenten durch Wasserstoff ersetzt wurden. Allerdings zeigt sich hier eine Abweichung von der Linearität für die Messungen in *iso*-Octan, die für das Derivat mit den längeren Alkylketten **10** noch höher ausfällt. Für längere Alkylgruppen zeigt die lineare Korrelation allgemein deutlich weniger Kohärenz, was auf einen wachsenden Einfluss anderer Arten von Wechselwirkungen hindeutet.

Da sich das tatsächliche Volumen oder die lösungsmittelzugängliche Oberfläche der Azobenzole bei der Isomerisierung ändert, ist es sehr wahrscheinlich, dass bei größeren Substituenten ein stärkerer Effekt beobachtet wird. Dies ist dann hauptsächlich dem Term ΔF_{cav} zuzurechnen, der die Kompensation von Lösungsmittel-Lösungsmittel-Wechselwirkungen beschreibt, die überwunden werden müssen, um die gelöste Substanz aufzunehmen. Der entscheidende Parameter zur Beschreibung der Veränderungen in der Lösungsmittelhülle stellt hier die Oberflächenspannung dar. Wenn die Halbwertszeiten der Azobenzole **9** und **10** gegen die Oberflächenspannung γ aufgetragen werden (Abbildung 5a), ergibt sich wieder eine lineare Korrelation für diese Lösungsmittel mit ähnlichen γ -Werten. Es kann argumentiert werden, dass in Lösungsmitteln mit geringerer Oberflächenspannung, z. B. *iso*-Octan, das dipolare *Z*-Isomer der Azobenzole in diesen apolaren Lösungsmitteln weniger destabilisiert ist, was

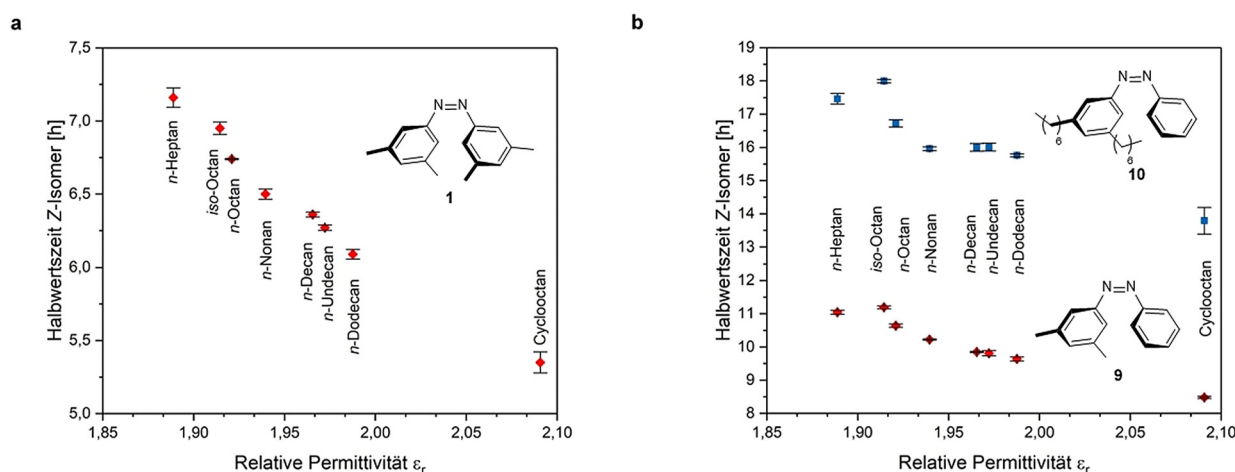


Abbildung 4. Die Halbwertszeiten des *Z*-Isomers von Azobenzol **1** (a) und **9** und **10** (b) in verschiedenen Alkanen als Lösungsmittel in Abhängigkeit von der relativen Permittivität des Lösungsmittels^[31] bei 40 °C. **a** Azobenzol **1** zeigt weiterhin eine lineare Abhängigkeit von der relativen Permittivität **b** Die Halbwertszeiten für **9** und **10** zeigen bereits eine höhere Abweichung von der Linearität für *iso*-Octan als Lösungsmittel.

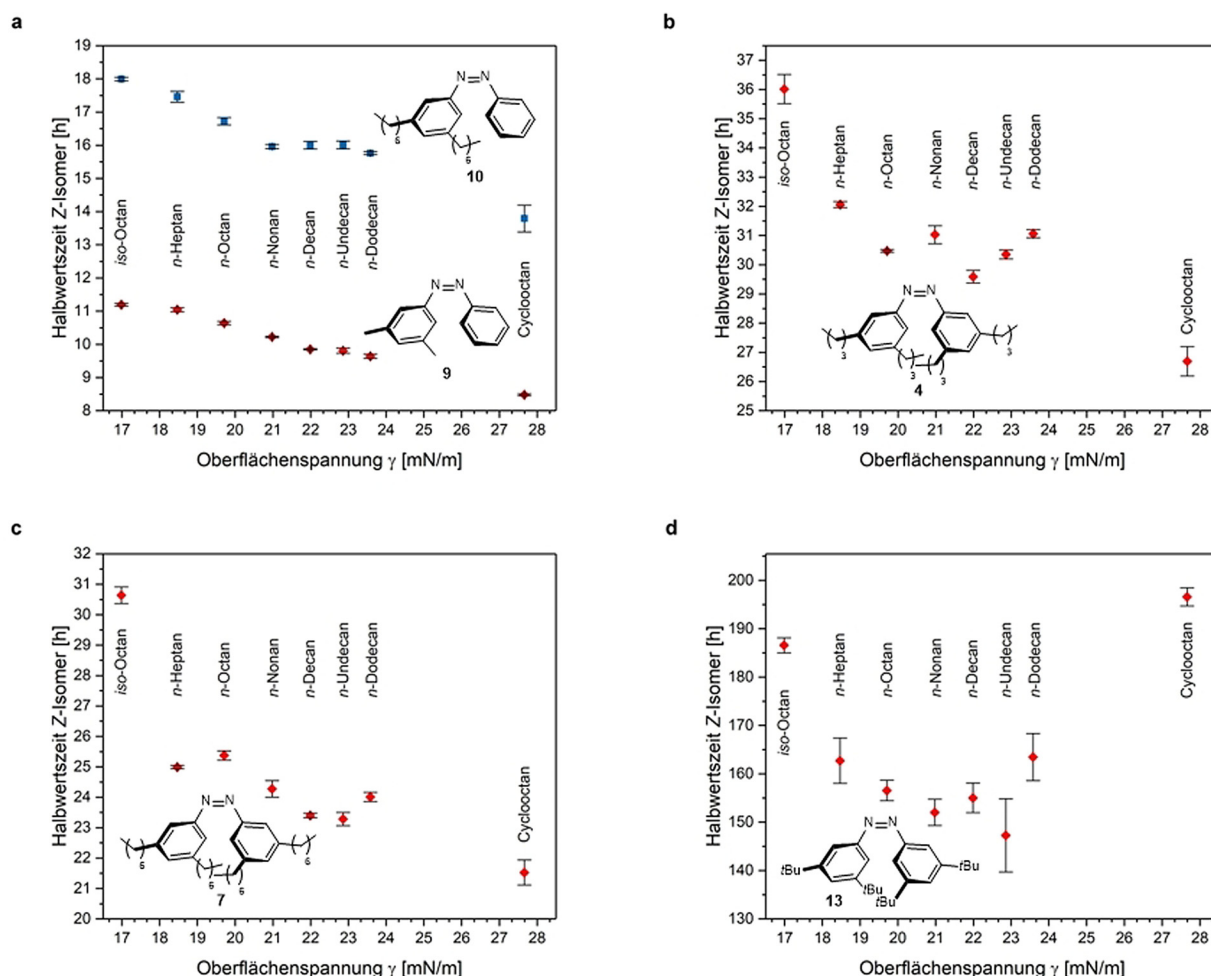


Abbildung 5. Die Halbwertszeiten des Z-Isomers von Azobenzol **9** und **10** (a), **4** (b), **7** (c) und **13** (d) in verschiedenen Alkanen als Lösungsmittel in Abhängigkeit von der Oberflächenspannung^[41] bei 40 °C. **a** Im Gegensatz zu Abbildung 3 b zeigen die Halbwertszeiten für **9** und **10** eine bessere lineare Korrelation mit der Oberflächenspannung der Lösungsmittel. Diese Beobachtung geht einher mit einer zunehmenden Bedeutung des ΔF_{cav} Terms für diese Derivate. **b** Die Verlängerung der Alkylketten führt bei *n*-Alkanen als Lösungsmittel zu höheren Abweichungen von der Linearität. **c** Diese Daten unterscheiden sich auch mit der Kettenlänge der Substituenten am Azobenzol. Die Schwankungen können dem ΔF_{inter} Term zugeordnet werden. **d** Diese Wechselwirkung zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel ist auch die plausible Ursache für die starke Zunahme der Stabilität des Z-Isomers von **13** in Cyclooctan.

zu den höheren Halbwertszeiten führt. Cyclooctan weist allerdings sehr starke interne Lösungsmittel-Lösungsmittel-Wechselwirkungen auf, die sich aus dem relativ hohen Schmelzpunkt von 14,6 °C ableiten lassen.^[31] Diese Kräfte müssen bei der Solvatisierung des Azobenzols überwunden werden, was zu weniger günstigen Wechselwirkungen zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel führt. Im Gegensatz dazu könnte *iso*-Octan aufgrund seiner eher kugelförmigeren Struktur eine weniger günstige Oberfläche für die Interaktion mit den linearen Alkylsubstituenten bieten. Dies würde zu einem weniger solvatisierten Übergangszustand im Vergleich zu linearen Alkanen als Lösungsmittel führen, was in längeren Halbwertszeiten resultiert.

Bei all-*meta*-alkylierten Azobenzolen mit längeren Alkylketten ist eine höhere Schwankung der Halbwertszeiten zu beobachten, wobei der generelle Trend abnehmender Halbwertszeiten mit zunehmender Oberflächenspannung bestehen bleibt. Die zusätzlichen Methylengruppen in längeren

Ketten weisen mehr Rotationsfreiheitsgrade auf. Bei diesen erhöhten Temperaturen liegen diese flexiblen Alkylketten der Substituenten, aber auch der Lösungsmittel, bereits als ein Ensemble von Konformeren vor. Für *n*-Octan sind bereits zehn Konformere weniger als 0,6 kcal mol⁻¹ energetisch höher als das all-*trans*-Konformer.^[33] Es ist nicht unwahrscheinlich, dass eine diskrete Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und den Alkylketten der gelösten Substanz zu einer Art Match-Mismatch-Wechselwirkung führt. Diese spezielle Form der Wechselwirkung trägt zum ΔF_{inter} Term bei. Die Bedeutung der richtigen geometrischen Anordnung für solche schwachen London-Dispersionswechselwirkungen wurde erst kürzlich von Chen und Mitarbeiter demonstriert, indem sie zeigten, dass ungünstige Wechselwirkungsgeometrien den Beitrag einer höheren Polarisierbarkeit bei der Bildung von Perfluoralkan-Alkan-Dimeren übersteigen.^[15]

Die Ergebnisse von Azobenzol **4** mit *n*-Butylketten sind nicht nur deshalb besonders, weil es die längsten Halbwerts-

zeiten aller *n*-Alkyl-substituierten Azobenzole aufweist (Abbildung 5b). Sie zeigen auch signifikante Abweichungen im Trend der abnehmenden Halbwertszeiten für die Reihe der linearen Alkanlösungsmitel. Ihre Konformationsfreiheit scheint jedoch immer noch begrenzt genug zu sein, dass attraktive London-Dispersionswechselwirkungen im *Z*-Isomer in keinem Lösungsmittel durch entropische Einflüsse überkompensiert werden. Die Tendenz zu schwankenden Halbwertszeiten für die Reihe der linearen Alkan-Lösungsmitel setzt sich für andere all-*meta* *n*-alkylierte Azobenzole wie **7** mit *n*-Heptylketten in Abbildung 5c fort. Die energetischen Unterschiede in der Isomerisierungsbarriere für die *Z*→*E*-Isomerisierung dieser Derivate in *n*-Alkanen sind so gering, dass selbst geringste Änderungen der entropischen Beiträge einen messbaren Einfluss haben. Dazu gehören auch Änderungen in der Konformer-Verteilung.

Rigidität kann sich vorteilhaft auf die Interaktionen zweier molekularer Strukturen auswirken. Bei linearen Alkylketten ist der entropische Beitrag zur freien Energie der Wechselwirkung bei der Annäherung im Vergleich zu starren Alkylstrukturen viel höher. Sie zeigen eine schwächere enthalpische Anziehungskraft, aber einen viel geringeren ungünstigen entropischen Beitrag für die Assoziation aufgrund ihrer konformativen Rigidität.^[34] Daher wurden starre *tert*-Butylgruppen als Substituenten eingeführt, mit dem Ziel, den Einfluss der räumlichen Ausdehnung auf den Lösungsmittelleffekt zu prüfen (Abbildung 5d). Azobenzol **13** ist das einzige Derivat in dieser Studie, bei dem die Halbwertszeit des *Z*-Isomers in Cyclooctan höher ist als in *n*-Octan und sogar in *iso*-Octan. Da die *tert*-Butylsubstituenten im Vergleich zu *n*-Butyl isoelektronisch sind, beruht diese Stabilitätsänderung höchstwahrscheinlich auf einem Struktureffekt. Das vorherrschende Konformer von Cyclooctan ist die *Boat-Chair* Struktur,^[35] das eine sehr flache Interaktionsfläche aufweist. Die bessere Fähigkeit von Cyclooctan zur Wechselwirkung mit sphärischen Strukturen spiegelt sich z. B. in der niedrigeren Mischungsenthalpie des kugelförmigeren 2,3-Dimethylbutans im Vergleich zu *n*-Hexan^[36] wider und für andere kugelförmige Substanzen.^[37] Dies sollte in unserem Fall dann zu einer im Vergleich zu den linearen Alkanen erhöhten Wechselwirkung der *tert*-Butylgruppen mit dem Cyclooctan als Lösungsmittel führen, was in einer besseren Solvatisierung des *Z*-Isomers und damit in einer erhöhten Halbwertszeit resultiert.

Computergestützte Konformer-Analyse

Mit der Einführung neuer hochentwickelter Berechnungsmethoden war es möglich, den Einfluss der Konformations- und Rotationsflexibilität der Alkylketten auf die intramolekulare Stabilisierung des *Z*-Isomers zu bewerten. Das *Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool* (CREST) von Grimme wurde für eine solche Konformationsanalyse verwendet.^[38] Daher wurden die Strukturen der *E*-Form, des Übergangszustands und der *Z*-Form von Azobenzol **1** zunächst auf einem PBE0^[39] Level optimiert und als Vorlage für andere Derivate verwendet. Anschließend wurde die Kernstruktur des Azobenzols festgelegt und nur die Rotation der

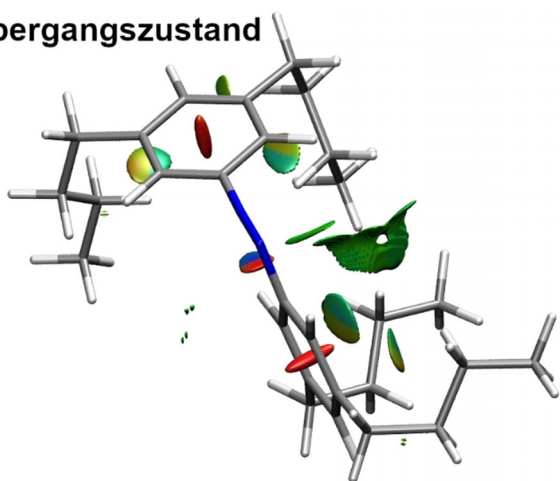
Alkylsubstituenten zugelassen. Auf diese Weise wurden Hunderte von Konformeren für die Azobenzole **2**, **4** und **7** berechnet. Einzelpunktenergien auf einem B97-3c^[40] Niveau dieses Konformerens Ensembles wurden berechnet, um eine bessere Auswahl der relevanten Strukturen zu ermöglichen. Für die weitere Analyse wurden Konformere mit einer um bis zu 3 kcal mol⁻¹ höheren Energie als die günstigste Struktur in Betracht gezogen. Im nächsten Schritt wurden die Abstände zwischen den Kohlenstoffatomen von gegenüberliegenden Alkylketten bestimmt, um nahe Kontaktflächen für nichtkovalente Wechselwirkungen zu finden. Die Ergebnisse wurden auf Abstände unter 5 Å limitiert und schlossen daher H-H-Abstände von 4.2 Å oder weniger ein, bei denen dispersive Wechselwirkungen einen zunehmenden signifikanten Anteil zur Stabilität der molekularen Gruppen beitragen.^[42] Um ein aussagekräftigeres Bild der Kontaktverteilung zu erhalten, wurden die jeweiligen Konformere nach ihren Einzelpunktenergien mit einer Boltzmann-Verteilung gewichtet. Die auf diese Weise ermittelte durchschnittliche Anzahl von C-C-Kontakten des Konformerensembles innerhalb dieses 3 kcal mol⁻¹ Energiefensters sind in Tabelle 1 aufgeführt. Bei Verbindung **2** sind die Abstände zwischen den Ethylseitenketten zu kurz für relevante attraktive Wechselwirkungen zwischen den Alkylketten sowohl in der *E*-Form als auch im Übergangszustand. Nur in der *Z*-Form greifen die Ethylgruppen gut ineinander. Bei längeren Ketten, wie *n*-Butyl in Verbindung **4**, sind diese Wechselwirkungen auch im Übergangszustand in geringem Maße vorhanden, aber im *Z*-Isomer ≈ 5.7-mal ausgeprägter. Im *n*-Heptyl Derivat **7** treten diese Wechselwirkungen in allen drei Zuständen auf. Während die Unterschiede zwischen dem *E*-Isomer und dem Übergangszustand recht gering sind, ist die Anzahl der Kontakte im *Z*-Isomer hier nur ≈ 3.4-mal höher als im Übergangszustand. Bemerkenswert ist, dass die gleiche Anzahl durchschnittlicher Wechselwirkungen im *E*-Isomer vorhanden ist, was die in der Einleitung beschriebene Korrelation zwischen Übergangszustand und *E*-Isomer untermauert. Dies verdeutlicht, dass der beobachtete kinetische Trend bei linearen alkylsubstituierten Azobenzolen hauptsächlich durch eine erhöhte Stabilisierung des *Z*-Isomers für Ketten bis etwa mittlerer Länge verursacht wird. Mit weiter zunehmender Kettenlänge treten diese Wechselwirkungen auch im Übergangszustand vermehrt auf und scheinen einer Stabilisierung durch eine weitere Verlängerung der Alkylsubstituenten zu kompensieren. Diese Wechselwirkungen können auch durch eine NCI-Analyse visualisiert werden, die in Abbildung 6 dargestellt ist.^[43]

Diese Analyse für nicht-kovalente Wechselwirkungen zeigt die Bereiche in den Molekülen als Isoflächen an, wo diese Kontakte auftreten. Der Farbcode erlaubt weiterhin die Unterscheidung zwischen attraktiven (blau), abstoßenden

Tabelle 1: Durchschnittliche Anzahl von gegenüberliegenden C-C-Kontakten unterhalb 5 Å aller Konformere innerhalb eines Energiefensters bis 3 kcal mol⁻¹.

Azobenzol	<i>E</i> -Isomer	Übergangszustand	<i>Z</i> -Isomer
2	0.00	0.00	0.73
4	0.00	2.04	11.68
7	12.81	12.74	42.70

Übergangszustand



Z-Isomer

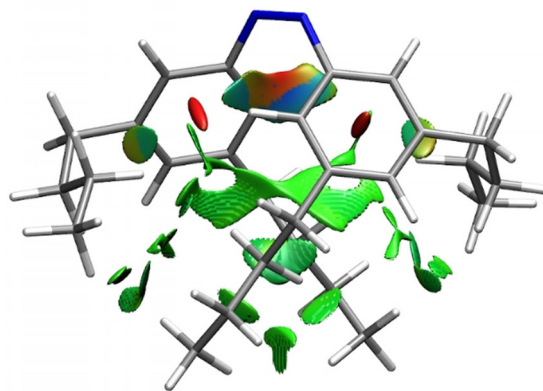


Abbildung 6. NCI^[43] Analyse der optimierten Strukturen für die Konformere mit der niedrigsten Energie des Übergangszustandes und des Z-Isomers von Azobenzol **4** [PBE0-D3B]/def2-TZVP].^[39,44] Die Visualisierung wurde erstellt mit VMD.^[45]

(rot) und schwachen Wechselwirkungen (grün). Im Übergangszustand des Derivats **4** beginnen sich schwache Alkyl-Alkyl-Wechselwirkungen auszubilden, wie im rechten Teil des Moleküls zu sehen ist. In der Z-Form entstehen zusätzliche Alkyl-Aryl-Wechselwirkungen, die eine viel größere Wechselwirkungsfläche bieten und zu einer erheblichen Stabilisierung des Z-Isomers führen. Für das *n*-Heptyl-Derivat **7** kann eine vergleichbare Analyse durchgeführt werden (siehe Abbildung S9 und S10 in den Hintergrundinformationen). Es ist zu betonen, dass die Alkylketten im Z-Isomer mit denen des gegenüberliegenden Arylrings interkalieren, was zu größeren stabilisierenden Effekten auf die Struktur führt. Im Übergangszustand neigen die Alkylketten aufgrund einer ungünstigen Grundgeometrie des Übergangszustands dazu, bevorzugt mit denen an demselben Arylring zu interagieren. Diese Wechselwirkungen stehen aufgrund der weniger einschränkenden Geometrie sehr wahrscheinlich in Konkurrenz zu Wechselwirkungen mit Lösungsmittelmolekülen. Es kann daher angenommen werden, dass spezifische Wechselwirkungen zwischen dem gelösten Azobenzol und dem Lösungsmittel hauptsächlich den Übergangszustand beeinflussen.

Zusammenfassung

Es konnten drei wesentliche Effekte festgestellt werden, die die London Dispersion zwischen Alkylgruppen und Alkyl-Lösungsmitteln bestimmen:

1. Die intramolekularen Dispersionswechselwirkungen werden durch das Lösungsmittel nur geringfügig beeinflusst, da die Gesamtrendenz der Halbwertszeiten in Abhängigkeit der Substituenten sehr ähnlich bleibt.
2. Es wurde festgestellt, dass in Lösungsmitteln mit niedriger Oberflächenspannung destabilisierende Beiträge aufgrund von Lösungsmittel-Lösungsmittel-Wechselwirkungen um bis zu 0.1 kcal mol⁻¹ geringer ausfallen oder eine Erhöhung der Z-Isomer Halbwertszeit um bis zu 20 % ausmachen können.

3. Spezielle individuelle Wechselwirkungen zwischen den Alkylketten am Azobenzol und denen des Lösungsmittels führen zu zusätzlichen Schwankungen der Halbwertszeiten. Diese werden vermutlich durch strukturelle Veränderungen des Konformerensembles sowohl der *n*-Alkylsubstituenten als auch der *n*-Alkane als Lösungsmittel verursacht.

Diese Untersuchung mit Azobenzol als molekulare Sonde zeigt, dass selbst kleine strukturelle Veränderungen eines Alkan-Lösungsmittels erhebliche Auswirkungen auf die Stabilität einer organischen Verbindung haben können. Eine detaillierte computergestützte Evaluierung des Konformerensembles untermauert den gewählten Ansatz. Diese neuen Erkenntnisse liefern allgemeine Richtlinien für die Gestaltung von Wechselwirkungen zwischen Substanzen in Lösung und dem Lösungsmittel- für alle Arten von Prozessen in flüssiger Phase.

Danksagung

Finanzielle Förderung wurde von der Justus-Liebig-Universität Gießen und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SPP1807) bereitgestellt. Wir danken Dr. Heike Hausmann und Anja Platt für die NMR-Unterstützung und Jan M. Schumann für die konstruktiven Diskussionen. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Azobenzol · London Dispersion · Lösungsmittelleffekte · Molekulare Sonde · Spektroskopie

- [1] Y. Levy, J. N. Onuchic, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2006**, 35, 389–415.
- [2] a) A. M. Klibanov, *Nature* **2001**, 409, 241–246; b) M.-H. Wu, M.-C. Lin, C.-C. Lee, S.-M. Yu, A. H.-J. Wang, T.-H. D. Ho, *Sci. Rep.* **2019**, 9, 9754.
- [3] H. Yorimitsu, T. Nakamura, H. Shinokubo, K. Oshima, K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11041–11047.
- [4] J. Flores-Ferrández, B. Fiser, E. Gómez-Bengoa, R. Chinchilla, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1218–1225.
- [5] J. Zhang, H. Zhang, T. Wu, Q. Wang, D. van der Spoel, *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, 13, 1034–1043.
- [6] F. D. Toste, M. S. Sigman, S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 609–615.
- [7] B. Liang, H. Wang, X. Shi, B. Shen, X. He, Z. A. Ghazi, N. A. Khan, H. Sin, A. M. Khatkhat, L. Li, et al., *Nat. Chem.* **2018**, 10, 961–967.
- [8] Y. Cui, T.-S. Chung, *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1426.
- [9] a) J. P. Wagner, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12274–12296; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 12446–12471; b) J. Hwang, P. Li, M. D. Smith, K. D. Shimizu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 8086–8089; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 8218–8221.
- [10] a) S. Rösel, H. Quanz, C. Logemann, J. Becker, E. Mossou, L. Cañadillas-Delgado, E. Caldeweyher, S. Grimme, P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7428–7431; b) A. A. Fokin, T. S. Zhuk, S. Blomeyer, C. Pérez, L. V. Chernish, A. E. Paschenko, J. Antony, Y. V. Vishnevskiy, R. J. F. Berger, S. Grimme, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 16696–16707; c) P. R. Schreiner, L. V. Chernish, P. A. Gunchenko, E. Y. Tikhonchuk, H. Hausmann, M. Serafin, S. Schlecht, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, *Nature* **2011**, 477, 308–311.
- [11] M. Fatima, A. L. Steber, A. Poblitzki, C. Pérez, S. Zinn, M. Schnell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 3108–3113; *Angew. Chem.* **2019**, 131, 3140–3145.
- [12] a) D. J. Liptrot, J.-D. Guo, S. Nagase, P. P. Power, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14766–14769; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 14986–14989; b) M. S. G. Ahlquist, P.-O. Norrby, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11794–11797; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11998–12001.
- [13] a) V. R. Yatham, W. Harnying, D. Kootz, J.-M. Neudörfl, N. E. Schlör, A. Berkessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2670–2677; b) E. Lyngvi, I. A. Sanhueza, F. Schoenebeck, *Organometallics* **2015**, 34, 805–812.
- [14] a) D. van Craen, W. H. Rath, M. Huth, L. Kemp, C. Räuber, J. M. Wollschläger, C. A. Schalley, A. Valkonen, K. Rissanen, M. Albrecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 16959–16966; b) C. Ray, J. R. Brown, A. Kirkpatrick, B. B. Akhremitchev, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10008–10018; c) R. G. Snyder, H. L. Strauss, C. A. Elliger, *J. Phys. Chem.* **1982**, 86, 5145–5150; d) S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru, M. Mikami, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 10311–10316.
- [15] R. Pollice, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 3489–3506.
- [16] a) C. Riplinger, P. Pinski, U. Becker, E. F. Valeev, F. Neese, *J. Chem. Phys.* **2016**, 144, 024109; b) S. Grimme, A. Hansen, J. G. Brandenburg, C. Bannwarth, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 5105–5154; c) E. Caldeweyher, C. Bannwarth, S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2017**, 147, 034112.
- [17] R. Pollice, M. Bot, I. J. Kobylanskii, I. Shenderovich, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13126–13140.
- [18] a) L. Yang, C. Adam, G. S. Nichol, S. L. Cockroft, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 1006–1010; b) C. Adam, L. Yang, S. L. Cockroft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1164–1167; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 1180–1183; c) J. Hwang, B. E. Dial, P. Li, M. E. Kozik, M. D. Smith, K. D. Shimizu, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4358–4364.
- [19] M. A. Strauss, H. A. Wegner, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 295–302.
- [20] R. Pollice, F. Fleckenstein, I. Shenderovich, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 14281–14288; *Angew. Chem.* **2019**, 131, 14419–14426.
- [21] L. Schweighauser, M. A. Strauss, S. Bellotto, H. A. Wegner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13436–13439; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 13636–13639.
- [22] A. H. Heindl, R. C. Wende, H. A. Wegner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 1238–1243.
- [23] M. A. Strauss, H. A. Wegner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 18552–18556; *Angew. Chem.* **2019**, 131, 18724–18729.
- [24] A. R. Dias, M. E. Minas Da Piedade, J. A. Martinho Simões, J. A. Simoni, C. Teixeira, H. P. Diogo, Y. Meng-Yan, G. Pilcher, *J. Chem. Thermodyn.* **1992**, 24, 439–447.
- [25] J. Harada, K. Ogawa, S. Tomoda, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1997**, 53, 662–672.
- [26] A. Mostad, C. Rømming, S. Hammarström, R. J. J. C. Lousberg, U. Weiss, *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 3561–3568.
- [27] T. Halicioglu, O. Sinanoglu, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1969**, 158, 308–317.
- [28] C. A. Winkler, J. Halpern, G. W. Brady, *Can. J. Res.* **1950**, 28, 140–155.
- [29] P. Haberfeld, P. M. Block, M. S. Lux, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5804–5806.
- [30] J. Dokić, M. Gothe, J. Wirth, M. V. Peters, J. Schwarz, S. Hecht, P. Saalfrank, *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 6763–6773.
- [31] D. R. Lide, *CRC handbook of chemistry and physics. A ready-reference book of chemical and physical data*, **2004**, CRC Press, Boca Raton, Florida.
- [32] S. Shen, Y. Wang, J. Shi, G. C. Benson, B. C.-Y. Lu, *J. Chem. Thermodyn.* **1990**, 22, 387–392.
- [33] D. Gruzman, A. Karton, J. M. L. Martin, *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 11974–11983.
- [34] E. M. King, M. A. Gebbie, N. A. Melosh, *Langmuir* **2019**, 35, 16062–16069.
- [35] a) O. V. Dorofeeva, V. S. Mastryukov, N. L. Allinger, A. Almenningen, *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 252–257; b) K. B. Wiberg, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9322–9329.
- [36] a) W. L. Spiteri, T. M. Letcher, *Thermochim. Acta* **1982**, 59, 73–80; b) M. B. Ewing, K. N. Marsh, *J. Chem. Thermodyn.* **1973**, 5, 651–657.
- [37] B. Marongiu, S. Porcedda, L. Lepori, E. Matteoli, *Fluid Phase Equilib.* **1995**, 108, 167–183.
- [38] a) S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, 15, 2847–2862; b) P. Pracht, F. Bohle, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, 22, 7169–7192.
- [39] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 6158–6170.
- [40] J. G. Brandenburg, C. Bannwarth, A. Hansen, S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2018**, 148, 064104.
- [41] M. D. Lechner, *Surface Tension of Pure Liquids and Binary Liquid Mixtures*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1997**.
- [42] S. Grimme, R. Huenerbein, S. Ehrlich, *ChemPhysChem* **2011**, 12, 1258–1261.
- [43] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6498–6506.
- [44] a) S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, 32, 1456–1465; b) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 154104; c) F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297–3305.
- [45] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *J. Mol. Graphics* **1996**, 14, 33–38.

Manuskript erhalten: 4. September 2020
Akzeptierte Fassung online: 1. Oktober 2020
Endgültige Fassung online: 5. November 2020