

FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA



---

seit 1558

**Aktivierung von Heterokumulenen in Theorie und  
Experiment: Sind Isothiocyanate geeignete  
Substrate für Carboanhydrase-Modelle?**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES DOCTOR RERUM  
NATURALIUM  
(DR. RER. NAT.)

VORGELEGT DEM RAT DER CHEMISCH-GEOWISSENSCHAFTLICHEN  
FAKULTÄT DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

VON

DIPL.-CHEM. WILHELM EGER

GEBOREN AM 26. APRIL 1979 IN LUDWIGSHAFEN A. RH.

Gutachter:

1. Prof. Dr. Ernst Anders
2. Prof. Dr. Rainer Beckert

Tag der öffentlichen Verteidigung: 19.11.2008

*Für meine lieben Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Lebenslauf</b>	<b>VII</b>
<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Carboanhydrase . . . . .	1
1.1.1 Allgemein . . . . .	1
1.1.2 <i>HCAII</i> . . . . .	2
1.1.3 Inhibitoren für <i>HCAII</i> . . . . .	4
1.2 Carboanhydrase-Modelle . . . . .	4
1.3 Quantenchemische Berechnungen . . . . .	6
1.3.1 Überblick . . . . .	6
1.3.2 Basissätze . . . . .	6
1.3.3 <i>Ab-initio</i> -Methoden . . . . .	8
1.3.4 <i>DFT</i> -Methoden . . . . .	12
1.3.5 Ergänzende Methoden . . . . .	17
1.4 Modelle und berechnete Mechanismen von <i>HCAII</i> . . . . .	19
1.4.1 Modelle . . . . .	19
1.4.2 Mechanismus der Katalyse von $\text{CO}_2$ . . . . .	20
1.4.3 Mechanismen von $\text{CS}_2$ und $\text{COS}$ . . . . .	22
1.5 Experimentelle Untersuchungen . . . . .	23
1.5.1 Isothiocyanat . . . . .	23
1.5.2 Isocyanat . . . . .	25
1.6 Zielstellung . . . . .	25
<b>2 Quantenchemische Berechnungen</b>	<b>26</b>
2.1 Funktionale, Basissätze und Implementierung . . . . .	26
2.2 Carboanhydrase-Modell . . . . .	27
2.3 Nomenklatur . . . . .	28
2.4 Isothiocyanat . . . . .	29
2.4.1 Methodenbewertung anhand der Struktur von <i>ITCN</i> . . . . .	29
2.4.2 Unkatalysierte Reaktion von <i>ITCN</i> mit Wasser . . . . .	31
2.4.3 Inhibition mit dem Isothiocyanat-Anion . . . . .	36
2.4.4 Katalysierte Reaktion . . . . .	37
2.5 Isocyanat . . . . .	60
2.5.1 Unkatalysierte Reaktion von <i>ICN</i> mit Wasser . . . . .	60
2.5.2 Katalysierte Reaktion . . . . .	64
2.6 Validierung der Übergangszustände . . . . .	77
2.7 Lösungsmittelleffekte . . . . .	78
2.7.1 Geometrien . . . . .	78
2.7.2 Energien . . . . .	78
2.8 Energetischer Vergleich der Substrate <i>ITCN</i> , <i>ICN</i> und $\text{CO}_2$ . . . . .	80

2.9	Validierung von Modell <b>I</b> . . . . .	82
2.9.1	[12]aneN <sub>3</sub> - und [12]aneN <sub>4</sub> -Modell . . . . .	83
2.9.2	Abweichungen zwischen den Modellen . . . . .	84
2.10	Weitere Katalysator-Modelle mit nukleophilen Thioliganden . . . . .	85
2.11	<b>ITCN</b> mit Modell <b>Ia</b> . . . . .	91
2.11.1	Unkatalysierte Reaktion von <b>ITCN</b> und H <sub>2</sub> S . . . . .	91
2.11.2	Katalysierte Reaktion von <b>ITCN</b> mit Wasser über Modell <b>Ia</b> . . . . .	93
2.11.3	Energetischer Vergleich mit Modell <b>I</b> . . . . .	101
2.11.4	Katalysierte Reaktion mit Schwefelwasserstoff . . . . .	101
2.12	<b>ITCN</b> mit Modell <b>Ib</b> . . . . .	103
2.12.1	Unkatalysierte Reaktion . . . . .	103
2.12.2	Katalysierte Reaktion von <b>ITCN</b> mit Wasser über Modell <b>Ib</b> . . . . .	104
2.12.3	Energetischer Vergleich mit den Modellen <b>I</b> und <b>Ia</b> . . . . .	108
2.12.4	Katalysierte Reaktion mit Methylmercaptan . . . . .	111
<b>3</b>	<b>Experimentelle Untersuchungen</b> . . . . .	<b>111</b>
3.1	Auswahl des Modells . . . . .	111
3.2	Reaktion . . . . .	113
3.3	Analysemethoden . . . . .	115
3.3.1	Voruntersuchungen mit <sup>1</sup> H-NMR . . . . .	115
3.3.2	GC/MS . . . . .	115
3.3.3	Raman-Spektroskopie . . . . .	121
3.4	Synthesen und Reaktionen . . . . .	124
3.4.1	Tetraazacyklische Liganden . . . . .	127
3.4.2	Thiolat-Komplexe . . . . .	127
3.4.3	Umsetzungen . . . . .	127
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	<b>127</b>
<b>A</b>	<b>Software</b> . . . . .	<b>133</b>
A.1	qGet . . . . .	133
A.2	tmsub . . . . .	133
A.3	Diverse Skripte . . . . .	133
<b>B</b>	<b>Details zu den Rechnungen</b> . . . . .	<b>135</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b> . . . . .	<b>149</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b> . . . . .	<b>151</b>
	<b>Schemataverzeichnis</b> . . . . .	<b>154</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> . . . . .	<b>156</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> . . . . .	<b>158</b>

<b>Danksagung</b>	<b>171</b>
<b>Publikationsliste</b>	<b>171</b>
<b>Konferenzbeiträge</b>	<b>171</b>

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Wilhelm Eger  
Donnersbergstr. 1  
67117 Limburgerhof  
  
Tel.: (06 23 6) 84 00  
E-Mail: wilhelm.eger@gmail.com  
  
Geb. am 26. 04. 1979 in Ludwigshafen a. Rh.  
Ledig, deutsch

### Schulbildung

09/1985–07/1989 Besuch der Grundschule „Carl Bosch“ in Limburgerhof  
09/1989–06/1998 Besuch des humanistischen Gymnasiums „Theodor Heuss“ in Ludwigshafen am Rhein (Leistungskurse Deutsch, Chemie und Altgriechisch)

### Wehrdienst

07/1998–04/1999 Grundwehrdienst W10, 2. Kompanie, Gebirgsjägerbataillon 232, Bischofswiesen

### Studium

10/1999–09/2001 Grundstudium Chemie Diplom an der FSU Jena  
04. 10. 2001 Vordiplom. Prädikat „gut“ (1,6)  
10/2001–11/2003 Hauptstudium Chemie Diplom an der FSU Jena  
12/2003–09/2004 Anfertigung der Diplomarbeit „Quantenchemische Untersuchungen zu der durch kationische Carboanhydrase-Modelle katalysierten Reaktion von Methylisothiocyanat mit Wasser“  
30. 09. 2004 Diplom. Prädikat „gut“ (1,6)  
seit 10/2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der FSU Jena bei Prof. Dr. Ernst Anders; Anfertigung der Dissertation, gefördert im Rahmen des DFG Sonderforschungsbereiches 436 „Metallvermittelte Reaktionen nach dem Vorbild der Natur“



Jena, 10. Oktober 2008

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen angefertigt habe.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'W. Ege'. The signature is written in a cursive style with a large 'W' and a stylized 'Ege'.

Jena, 10. Oktober 2008

---

# 1 Einleitung

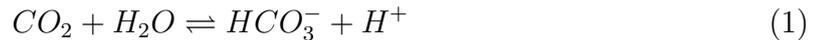
Zur Vorbereitung auf die Ergebnisse dieser Arbeit ist es notwendig, einige Arbeiten auf diesem Gebiet vorzustellen. In den folgenden Kapiteln wird das Enzym Carboanhydrase vorgestellt und dessen experimentelle und theoretische Simulation beschrieben. Desweiteren wird auf die verwendeten theoretischen Methoden eingegangen und die Substrate Isothiocyanat und Isocyanat werden kurz vorgestellt.

## 1.1 Carboanhydrase

Da diese Arbeit stark auf den Reaktionsprinzipien des Enzyms Carboanhydrase basiert, ist es wichtig, die prinzipielle Reaktionsweise und die Struktur des katalytischen Zentrums sowie allgemeine Informationen über das Enzym bereitzustellen.

### 1.1.1 Allgemein

Die Carboanhydrase (*CA*) ist eines der schnellsten bekannten Enzyme überhaupt. Sie katalysiert formal die Reaktion von  $\text{CO}_2$  und Wasser zu Hydrogencarbonat und einem Proton.<sup>1-7</sup>



Carboanhydrase kommt ubiquitär vor, d. h., sie ist in nahezu jedem lebenden Wesen zu finden. Alle *CAs* sind zinkhaltige Metalloenzyme,<sup>8</sup> zwischen denen aber nicht unbedingt eine aminosäurebasierte Homologie existieren muss.<sup>9</sup> Sie lassen sich nach ihrem Vorkommen in drei breit besetzte Klassen einteilen. Die  $\alpha$ -Klasse beherbergt die menschlichen und tierischen Carboanhydrasen (*HCA*s), die  $\beta$ -Klasse die pflanzlichen und viele bakterielle *CAs* und die  $\gamma$ -Klasse die *CAs* der Archaeen.

CA-Klassen

Die  $\alpha$ -Klasse *HCA*s (*human carbonic anhydrase*) sind Monomere, sie haben ein spezifisches Gewicht von ca 30 kDa und besitzen ein für die Katalyse essentielles Zink-Ion pro Molekül.<sup>9</sup> Die ersten Isolierungen und Untersuchungen von *CA* geschahen in den dreißiger Jahren des vorigen Jahrhunderts.<sup>10</sup> Auch erste Eigenschaften wurden zu dieser Zeit beschrieben.<sup>11</sup> Bisher wurden 14  $\alpha$ -*CA* Isoenzyme gefunden (*HCAI-XIV*),<sup>12</sup> welche sich in katalytischer Aktivität und zellulärer Verteilung unterscheiden (s. Tabelle 1).<sup>8</sup>

$\alpha$ -CAs

Die  $\alpha$ -*HCA*s sind in verschiedene physiologische Prozesse wie Gluconeogenese, Ureagenese, Lipogenese, die Biosynthese verschiedener Aminosäuren und natürlich die Atmung involviert.<sup>5,6,13-15</sup> Außerdem unterstützen sie den Transport von  $\text{CO}_2$  zwischen der Lunge und metabolisierenden Einheiten, die Bildung von Augenflüssigkeit (wie auch andere sekretbildende Vorgänge) und die Photosynthese.<sup>5</sup> Weiterhin spielen diese Enzyme eine Rolle bei Vorgängen wie Zellteilung und -vermehrung (Zellproliferation) und dem pH-Gleichgewicht in Körperflüssigkeiten.<sup>12</sup>

Physiologie

In höheren Lebewesen existieren vier *HCA*s (*HCA(I-III)*, *HCAVII*) im Cytosol, vier membrangebundene Isoenzyme (*HCAIV*, *HCAIX*, *HCA XII*, *HCA XIV*), eine mitochondriale Form *HCAV* und ein Sekret-Isoenzym *HCAVI* (s. Tabelle 1).<sup>14</sup> *HCAI*, *II* und *III*

Lokalisierung der CAs

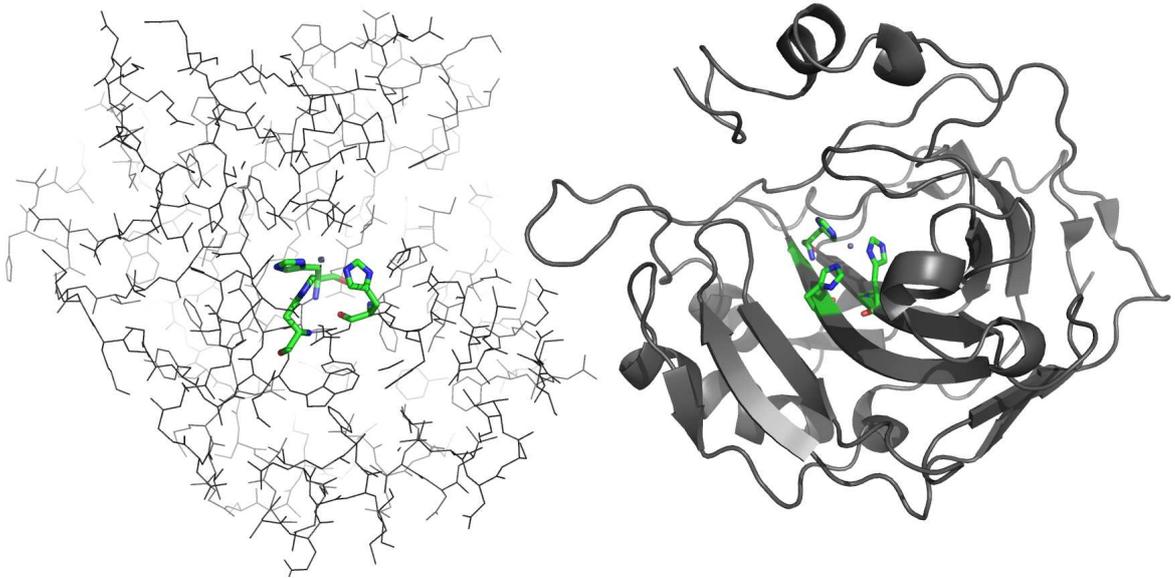


Abbildung 1: Kristallstruktur von *HCAII*.

Aktivität und Effektivität

sind genetisch und immunologisch unterschiedliche, aber strukturell gleichartige cytosolische Isoenzyme. *HCAI* und *II* kommen in den roten Blutkörperchen vor, während *HCAIII* im Muskelgewebe gefunden werden kann. *HCAII* ist das effektivste Isoenzym der  $\alpha$ -CAs mit einer molekularen Aktivität von  $10^6 \text{ s}^{-1}$ ,<sup>6,7,9,16</sup> während *HCAI* weniger effizient ist und *HCAIII* eine geringere Aktivität besitzt. Das Funktionsprinzip aber ist bei allen drei Isoenzymen dasselbe.

### 1.1.2 *HCAII*

*HCAII* Das am besten untersuchte Isoenzym ist die *HCAII*. Sie besteht aus 261 Aminosäuren und kommt in den Erythrozyten (rote Blutkörperchen) vor.<sup>17</sup> Dort regelt sie die Atmung, indem sie  $\text{CO}_2$  zu Hydrogencarbonat umwandelt, und erleichtert in Zusammenarbeit mit Hämoglobin die Abgabe von Sauerstoff an die Organe. Mit 2 mg/g hat *HCAII* einen großen Anteil an der Masse der roten Blutkörperchen.

Inzwischen existieren viele Röntgenstrukturaufnahmen der *HCAII*, wie zum Beispiel die des rekombinanten Enzyms *H64A HCAII*<sup>18,19</sup> oder der wilden *HCAII* mit komplexierten Inhibitoren (s. Abbildung 1).<sup>20,21</sup>

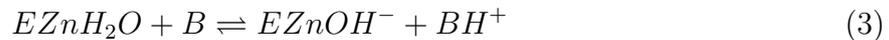
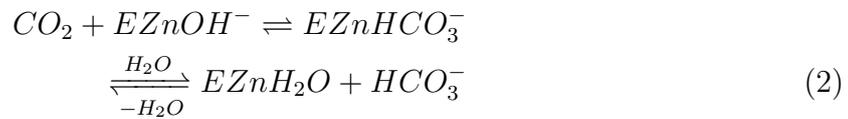
Struktur von *HCAII*

Das zentrale Strukturmotiv von *HCAII* kann als eine zehnfach verdrehte  $\beta$ -Ebene angesehen werden, die von sieben  $\alpha$ -Helices flankiert wird. Das aktive Zentrum befindet sich in einem konischen, etwa 15 Å tiefen und 15 Å breiten Spalt.<sup>21</sup> Es besteht aus einem Zink-Ion, das tetraedrisch von drei Imidazolresten (*His94*, *His96* und *His119*) komplexiert wird. Als vierter Ligand fungiert ein Hydroxid-Ion.<sup>22</sup>

Reaktion von *HCAII*

*HCAII* katalysiert die reversible Hydratation von  $\text{CO}_2$  in zwei verschiedenen Halbreaktionen.<sup>5-7</sup> Kinetische Untersuchungen von *HCAII* zwischen pH 6,0 und 9,0 zeigen, dass *HCAII* über eine weite pH-Bandbreite aktiv ist.<sup>16,23</sup> Die Richtung der Reaktion ist

vom pH-Wert abhängig. Während bei pH-Werten größer 7 eher die Hinreaktion beobachtet wird, findet bei kleineren pH-Werten die Rückreaktion statt.



Der erste Schritt besteht aus der Anlagerung von  $CO_2$  an die hydrophobe Tasche, die aus den Resten *Val121*, *Val143*, *Leu198*, *Val207* und *Trp209* besteht.  $CO_2$  ersetzt dabei ein Wassermolekül („deep water“), indem es mit dem Stickstoffatom der Amidfunktion von *Thr199* über eine Wasserstoffbrückenbindung assoziiert, bevor das Kohlenstoffatom den nukleophilen Angriff startet. In vielen Publikationen wird postuliert, dass das Hydrogencarbonat anschließend durch ein Wassermolekül vom aktiven Zentrum verdrängt wird. Die zweite Halbreaktion besteht dann aus einer Protonenübertragung vom komplexierten Wassermolekül zum Rest *His64* über eine Kette von Protonenüberträgern.<sup>6,22</sup> Das Proton wird letztendlich an eine Base außerhalb des Enzyms abgegeben. Der Mechanismus ist im Vergleich zu dem eher simplen Aufbau des Enzyms so effizient, dass man bei der *HCAII* auch von einem „perfekt entwickelten“ Enzym spricht.<sup>24</sup> Die Postulation des oben beschriebenen Mechanismus wird kontrovers diskutiert, da die Verdrängung des negativ geladenen Hydrogencarbonats vom positiv geladenen Zink-Ion durch ein neutrales Wassermolekül sehr unwahrscheinlich erscheint. Es existieren mechanistische Gegenentwürfe, in denen das Hydrogencarbonat durch einen konzertierten Angriff von Wasser direkt als Kohlensäure frei gesetzt wird (s. Kapitel 1.4.2; Seite 20).

Reaktions-  
mechanismus

Problematisches  
Postulat

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im gesamten Prozess ist die Regeneration des Hydroxidkomplexes. In *HCAII* läuft diese Reaktion als intramolekulare Protonenübertragung zu dem Rest *His64* ab. Dieser liegt etwa 8 Å entfernt vom Zink-Ion an der gegenüberliegenden Seite der enzymatischen Tasche. Dass dieser nur 1 µs dauernde Prozess wirklich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, belegen Experimente mit isotopen-markiertem Wasser.<sup>23,25</sup> Die enorme Geschwindigkeit und Effizienz der Reaktion lässt sich nur durch eine Wassermolekülkette von *His64* zu dem Hydroxid erklären.<sup>5-7,19,26</sup> Rechnungen zeigen, dass diese Wasserkette teilweise mit Tunneleffekten arbeiten muss, um schnell genug zu sein.<sup>27</sup>

Geschwindigkeits-  
bestimmender  
Schritt

*His64* in *HCAII* agiert wie ein Protonenüberträger zwischen dem Zink-gebundenen Hydroxid und der Base außerhalb des Enzyms. Durch Einführen nichtionisierbarer Aminosäuren anstelle von *His64* (z.B. Alanin, Glutamin, Aspartat) lässt sich die Katalyseaktivität um das 10-50fache vermindern.<sup>19,28</sup> *His64* ist flexibel in seiner Konformation und kann sogenannte „in“ und „out“ Konformationen annehmen. Dadurch kann es gut als ein Protonenüberträger fungieren.<sup>29,30</sup> Moleküldynamische Rechnungen zeigen, dass die „in“ und „out“ Orientierungen des *His64*-Restes in einem Gleichgewicht liegen. Während das  $EZnH_2O^{2+}$ -His System die „in“-Stellung bevorzugt, nimmt das  $EZnOH^+$ -HisH<sup>+</sup> System eher die „out“ Stellung ein.<sup>31</sup>

Rolle von *His64*

Tabelle 1:  $\alpha$ -CA Isoenzyme höherer Lebewesen, deren relative Aktivität der CO<sub>2</sub>-Hydrierung, Affinität für Sulfonamid-Inhibitoren und subzelluläre Lokalisierung

Isoenzym	Katalytische Aktivität	Sulfonamidaffinität	Lokalisierung
<i>HCAI</i>	niedrig (10% von <i>HCAII</i> )	mittel	Cytosol
<i>HCAII</i>	hoch	sehr niedrig	Cytosol
<i>HCAIII</i>	niedrig (0,3% von <i>HCAII</i> )	sehr hoch	Cytosol
<i>HCAIV</i>	niedrig (10% von <i>HCAII</i> )	hoch	Membran
<i>HCAV</i>	moderat hoch	hoch	Mitochondrien
<i>HCAVI</i>	moderat	mittel-niedrig	Speichel
<i>HCAVII</i>	hoch	sehr hoch	Cytosol
<i>HCARPVIII</i>	nicht katalytisch	*	Cytosol
<i>HCAIX</i>	hoch	hoch	Membran
<i>HCARPX</i>	nicht katalytisch	*	Unbekannt
<i>HCARPXI</i>	nicht katalytisch	*	Unbekannt
<i>HCAXII</i>	aktiv (keine Daten)	unbekannt	Membran
<i>HCAXIII</i>	möglicherweise hoch	unbekannt	Unbekannt
<i>HCAXIV</i>	niedrig	unbekannt	Membran

### 1.1.3 Inhibitoren für *HCAII*

In den vierziger Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde begonnen, Inhibitoren für die Carboanhydrase zu untersuchen.<sup>32</sup> Als guter Inhibitor stellte sich Sulfonamid heraus. Einige Untersuchungen zeigen, dass Sulfonamid ein Proton an *Thr199* abgibt und mit der entstandenen NH<sup>-</sup>-Gruppe an das Zink-Ion komplexiert, indem es das Hydroxid-Ion ersetzt.<sup>33-36</sup> Weiterhin sind andere Ionen in der Lage, das aktive Zentrum von *HCAII* so zu komplexieren, dass sie deaktiviert wird. Dazu gehört neben dem Chlorid-, Iodid-<sup>37</sup> oder Azid-Ion<sup>38</sup> auch das Isothiocyanat-Ion.<sup>39</sup> Das Isothiocyanat-Ion scheint meist zusammen mit dem Wassermolekül eine pentakoordinierte Spezies zu bilden, während das Isocyanat-Ion das Wassermolekül vollständig verdrängen kann.<sup>22,40,41</sup> Eine Studie findet starke Inhibitoren in Isothiocyanatosulfonamiden, welche auf Grundlage von Arylaminsulfonamiden synthetisiert wurden.<sup>42</sup> Obwohl zu dieser Studie keine Röntgenstrukturaufnahme existiert, wird angenommen, dass das Isothiocyanat eine kovalente Bindung zu dem katalytischen Zentrum eingeht. Da Arylaminsulfonamide über zwei Bindungsstellen koordinieren, kann dieses Verhalten angezweifelt werden. Mehr zu der Inhibition durch Isothiocyanat ist in Kapitel 2.4.3 zu lesen.

## 1.2 Carboanhydrase-Modelle

Erstes Modell 1977 führten *Woolley et al.* den ersten Vorschlag für einen Zink-Hydroxid-Komplex ein

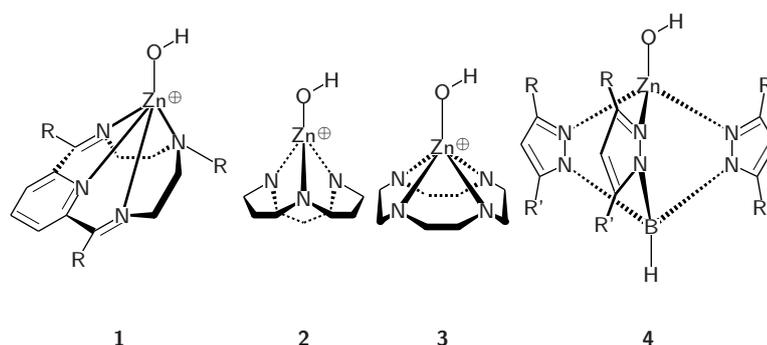


Abbildung 2: Mögliche Modelle zur Simulation der Carboanhydrase im Experiment

(Modell **1**, s. Abbildung **2**). Dieser Komplex war in der Lage, die Hydratisierung von Acetaldehyd um ein Vielfaches zu beschleunigen.<sup>43</sup> Für die Beschreibung der Carboanhydrase ist er nicht unbedingt geeignet. Nachteil dieses Modells ist die Koordinationssphäre des Zink-Ions, da hier vier Stickstoffatome koordinieren und nicht wie in der Carboanhydrase nur drei Koordinationsstellen zur Verfügung stehen. Außerdem entspricht der  $pK_S$ -Wert mit 8,2 nicht ganz den realen Werten in der Carboanhydrase.<sup>44</sup> Einen weiteren Nachteil stellen die Doppelbindungen der Imin-Gruppen dar, da hier unerwünschte Additionsreaktionen stattfinden können.

Später schlugen *Kimura et al.* einen Zink-Hydroxid-Komplex vor, der als Ligand 1,5,9-Triazazyklododecan ([12]aneN<sub>3</sub>) besitzt (Modell **2**).<sup>45</sup> Dieses Modell beschreibt die tetraedrische Geometrie in der Carboanhydrase wesentlich besser, da nur drei Stickstoffatome als Koordinationsstellen vorhanden sind. Außerdem ist der  $pK_S$ -Wert mit 7,5 wesentlich näher an dem Wert der Carboanhydrase ( $\sim 7,5$ ) als bei Modell **1** (8,2).<sup>46</sup>

Nicht nur *Kimura*, sondern auch *van Eldik et al.* untersuchten Komplexe mit 1,4,7,10-Tetraazazyklododecan-Liganden ([12]aneN<sub>4</sub>, Modell **3**).<sup>47</sup> *Van Eldik et al.* fanden für die  $pK_S$ -Werte für die Zink-Hydroxid-Komplexe von [12]aneN<sub>3</sub> (7,3) und [12]aneN<sub>4</sub> (8,1) andere Werte als *Kimura*. Doch die Tatsache, dass der [12]aneN<sub>3</sub>-Komplex das entstandene Hydrogencarbonat über zwei Koordinationsstellen an das Zink-Ion bindet und der Mechanismus in der Carboanhydrase über eine monodentate Koordination erfolgt, lässt *van Eldik et al.* zu dem Schluss kommen, dass der [12]aneN<sub>4</sub>-Komplex für die Simulation der Carboanhydrase besser geeignet ist. Ein Vorteil von Modell **2** gegenüber **1** ist die größere Stabilität aufgrund der nicht vorhandenen Doppelbindungen.

Mit den Tris(pyrazolyl)hydroborato-Zink-Hydroxid-Komplexen (Modell **4**) wählten *Looney et al.* einen anderen Ansatz.<sup>48</sup> Es gibt zwei große Unterschiede zwischen diesem und den vorher genannten Modellen. Zum einen sind die koordinierenden Stickstoffatome nicht über Alkylgruppen zu einem Ring verbunden. Aus diesem Grund sind die Komplexe der Cycloaza-Liganden wesentlich stabiler, da hier der makrozyclische Effekt wirken kann.<sup>49–51</sup> Zum anderen handelt es sich um neutrale Moleküle, während alle vorher genannten Modelle kationischer Natur sind. *Vahrenkamp et al.* untersuchten das Gebiet der Pyrazolylborate sehr genau und fanden unter anderem katalytische Aktivität.<sup>52,53</sup>

[12]aneN<sub>3</sub>[12]aneN<sub>4</sub>Tris(pyrazolyl)-  
hydroborato-  
Zink-Hydroxid-  
Komplex

## 1.3 Quantenchemische Berechnungen

Die Vielfalt an Methoden zur Berechnung von molekularen Strukturen ist groß. Für jede Problemstellung ergeben sich durch Kombination verschiedener Theorien neue Implementierungen. Die in dieser Arbeit verwendeten Methoden werden in den folgenden Kapiteln kurz erörtert.

### 1.3.1 Überblick

Berechenbare  
Eigenschaften

Quantenchemische Berechnungen im weiteren Sinne bezeichnen die Berechnung von Eigenschaften eines Moleküls aus einem komplett theoretischen Ansatz. Berechenbare Eigenschaften sind zu allererst Geometrien von Intermediaten und Übergangszuständen und die aus ihnen resultierenden Energien bzw. Aktivierungsbarrieren. Daraus leiten sich weitere Eigenschaften ab wie z.B. Dipolmomente, Schwingungsfrequenzen, spezielle Spektren (z.B. *NMR*, *ESR*, *Raman*, *IR*) und Elektronendichten bzw. Ladungsverteilungen. Da all diese Eigenschaften immer in Abhängigkeit von der verwendeten Methode und dem Basissatz zu sehen sind, ist der Vergleich mit dem Experiment zwingend.

Häufig ist bei quantenchemischen Berechnungen die ausgewogene Balance zwischen ausreichender Genauigkeit von Modellen und Rechnung bzw. der Rechenzeit, die in unmittelbarer Abhängigkeit zu der zur Verfügung stehenden Rechenkapazität steht, wichtig. In den letzten Jahrzehnten hat die theoretische Chemie vor allem wegen der rasanten Entwicklung der Computertechnologie stark an Bedeutung gewonnen. Im Hinblick auf die Zukunft scheint sich hier ein weites Feld zu öffnen.

Methoden

An methodischen Ansätzen und Theorien bietet sich eine Reihe von Möglichkeiten an. Die erste Unterscheidung zwischen den Methoden kann durch ihren theoretischen Unterbau gewonnen werden. Quantenmechanische und semiempirische Methoden sowie im weiteren Sinne auch *DFT*-Methoden und ihre Abkömmlinge stützen sich auf die Quantentheorie, während Kraftfeldmethoden und moleküldynamische Methoden auf die klassische Physik zurückgreifen. Während die ersten beiden Methoden mit möglichst wenigen Näherungsansätzen sehr genau sein können, ohne auf empirische Werte angewiesen zu sein, werden die anderen Methoden oft parametrisiert, also durch Erfahrungswerte mit der Realität abgeglichen.

Dem Computerchemiker muss klar sein, dass alle Funktionale Näherungsverfahren unterliegen und damit die Wirklichkeit nur bruchstückhaft wiedergeben können. Im Folgenden werden die in dieser Arbeit verwendeten quantenmechanischen Methoden, nämlich *ab-initio*- und *DFT*-Theorie, kurz angerissen und die verwendeten Funktionale und Basissätze vorgestellt.

### 1.3.2 Basissätze

**1.3.2.1 Aufbau** Sowohl im Bereich der *ab-initio*-Methoden als auch bei der *DFT*-Berechnung mit dem *Kohn-Sham*-Ansatz benötigt man sogenannte Basisfunktionen. Eine definierte Menge bestimmter Basisfunktionen nennt man auch einen Basissatz. Je mehr Basisfunktionen ein Basissatz enthält, desto genauer ist er, desto mehr Rechenzeit wird i. a. aber auch benötigt.

**Orbitale** Aus diesen Basisfunktionen, die in der Chemie häufig, aber nicht immer, den Atomorbitalen (*AO*) entsprechen, werden durch Linearkombination die Wellenfunktionen zusammengesetzt (*LCAO*). Die Basisfunktionen waren früher ausschließlich *Slater-Orbitale* (*STO*, *slater-type-orbital*), inzwischen haben sich aufgrund der einfacheren Berechnung die *Gauss-Orbitale* (*GTO*, *gauss-type-orbital*) durchgesetzt. LCAO

**Minimalbasissätze** Als sogenannte Minimalbasissätze bezeichnet man die kleinstmöglichen Zusammenstellungen von Basisfunktionen, um ein Molekül beschreiben zu können. Jedem Atomorbital wird also ein *Slater-Orbital* zugeordnet. Das Problem von Minimalbasissätzen ist ihre Unflexibilität. Da die Atomorbitale im unbeeinflussten Atom idealen Charakter besitzen, sind sie oft nicht in der Lage, die valenzelektronische Situation innerhalb eines Moleküls ausreichend zu beschreiben. Häufig verwendet werden Minimalbasissätze in der Form *STO-nG*. Dabei wird das *Slater-Orbital* durch *n Gauss-Orbitale* beschrieben.

**split-valence-Basissätze** Um die Unflexibilität der *AOs* der Minimalbasissätze zu eliminieren, wurden die *double-zeta*-Basissätze entwickelt. Diese setzen eine Basisfunktion aus zwei *Slater-Orbitalen* zusammen, die sich nur um den Wert  $\zeta$  unterscheiden. double-zeta

$$\phi_{2s}(r) = \phi_{2s}^{STO}(r, \zeta_1) + d\phi_{2s}^{STO}(r, \zeta_2) \quad (4)$$

Dabei wird der Anteil des zweiten *Slater-Orbitals* über den Faktor *d* gewichtet. Da beide Funktionen prinzipiell gleich sind, bleibt die Symmetrie erhalten. Basissätze mit *triple-zeta*- und *quadruple-zeta*-Funktionen sind gleich, benutzen aber drei bzw. vier *Slater-Orbitale* zur Beschreibung einer Basisfunktion. triple- und quadruple-zeta

Da der Aufwand in der Berechnung durch diese Methode stark ansteigt, werden heute solche Basissätze in Valenz- und Kernorbitalen aufgeteilt. Die Kernorbitale werden wie ein Minimalbasissatz behandelt, während die Valenzorbitale z. B. *double-zeta* gerechnet werden. Hoher Rechenaufwand

**Polarisationsfunktionen** Polarisationsfunktionen werden den Basissätzen hinzugefügt, um die Atomorbitale besser beschreiben zu können. Basissätze mit Polarisationsfunktionen können Bindungssituationen, die immer von der idealen Situation abweichen, besser wiedergeben. Beispielsweise kann zusätzlich zu dem *1s-Orbital* des Wasserstoffatoms ein *p-Orbital* zum Basissatz hinzugefügt werden, um die  $\sigma$ -Bindung besser zu beschreiben. Ursache sind Polarisierungseffekte, die benachbarte Atomkerne auf die Orbitale eines Atoms ausüben. Diese Orbitale weichen dementsprechend von ihren idealen Geometrien ab und nehmen Anteile der Geometrien anderer Orbitale an.

**Diffuse Funktionen** Funktionen dieser Art haben die Aufgabe, Bereiche der Orbitale, die weit weg vom Kern liegen, besser zu beschreiben. Normalerweise fließen diese nicht besonders stark in die Rechnungen ein. Durch die Addition von diffusen Funktionen zum Basissatz wird die Beschreibung weicher Atome und z. B. anionischer Systeme bzw. angeregter Zustände, in denen „lose“ gebundene Elektronen sehr wichtig sind, verbessert.

**1.3.2.2 Pople-Basissätze** Einen Quasistandard in den achtziger Jahren aber auch später bilden die *split-valence*-Basissätze von *Pople et al.* Die Nomenklatur der Basissätze setzt sich wie folgt zusammen.

$$X - YZUV + G(d) \quad (5)$$

Wobei  $X$  die Anzahl von *GTOs* bezeichnet, die benutzt werden, um eine Basisfunktion im Kernbereich zu definieren. Im Falle von *double-zeta* sind  $U$  und  $V$  nicht vorhanden. Dabei definiert  $Y$  die Anzahl *GTOs*, die das erste *double-zeta-STO* definieren und  $Z$  die des zweiten *double-zeta STOs*. Im Falle von *triple-zeta* und *quadruple-zeta* würden  $U$  und  $V$  dementsprechend die Anzahl an *GTOs* der dritten und vierten *STOs* angeben.

Das folgende  $+$  fügt diffuse Funktionen zum Basissatz hinzu.<sup>54,55</sup> Wird  $++$  angegeben, werden auch die Atome der ersten Periode mit diffusen Funktionen ausgestattet.  $G$  steht als Abkürzung für *GTO*. Die darauffolgende Klammer beinhaltet die Polarisationsfunktionen, die dem Basissatz zugefügt werden sollen.<sup>56,57</sup> Diese Darstellung ist der mit Sternchen (\*) vorzuziehen, da hier Orbitale explizit angegeben werden können.

**1.3.2.3 Dunning-Basissätze** *Dunning et al.* entwickelten Basissätze, die vor allem für *Post-HF*-Methoden gut geeignet sind. Diese „*correlation consistent*“-Basissätze sind ebenso *split-valence*-Basissätze und verfügen dementsprechend über *double-zeta* und höhere flexible Basisfunktionen. Die Nomenklatur der *Dunning*-Basissätze gestaltet sich folgendermaßen.

$$AUG - cc - pVXZ \quad (6)$$

Dabei steht *cc-p* für „*correlation consistent polarized*“. Diese Basissätze beinhalten also schon Polarisationsfunktionen.<sup>58</sup>  $V$  legt über den Parameter  $X$  fest, ob es sich um *double-*, *triple-*, *quadruple-zeta*  $Z$  usw. handelt. Diffuse Funktionen lassen sich durch die Vorsilbe *AUG* (*augmented*) hinzufügen.<sup>59,60</sup>

### 1.3.3 *Ab-initio*-Methoden

*Ab initio* bedeutet „von Anfang an“ und gibt den entscheidenden Hinweis auf die Funktionsweise dieser Methode. Jede Berechnung geht immer direkt von der Quantentheorie aus, speziell leitet sich alles von der Schrödinger-Gleichung ab.<sup>61,62</sup>

**1.3.3.1 Schrödinger-Gleichung** Dabei sind die gequantelten Wechselwirkungen zwischen Atomen und Elektronen die entscheidenden Werte.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (7)$$

Hier ist  $\Psi$  die Wellenfunktion des Moleküls oder Atoms und  $E$  der Energieeigenwert des Systems, der aus der Anwendung von  $\hat{H}$ , dem *Hamilton*-Operator, auf  $\Psi$  resultiert.

**1.3.3.2 Hamilton-Operator** Die Energie eines Systems besteht aus fünf verschiedenen Termen: der kinetischen Energie der Kerne und Elektronen, der Anziehung zwischen Kernen und Elektronen und der Abstoßung zwischen jeweils denselben. Bei speziellen Bedingungen können noch weitere Terme hinzukommen, relativistische Effekte werden im *Hamilton-Operator* nicht berücksichtigt.<sup>63,64</sup> Generell schreibt man den *Hamilton-Operator* wie folgt.

$$\hat{H} = - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_k \frac{\hbar^2}{2m_k} \nabla_k^2 - \sum_i \sum_k \frac{e^2 Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i < j} \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{k < l} \frac{e^2 Z_k Z_l}{r_{kl}} \quad (8)$$

Wobei die Summen der Elektronen über  $i$  und  $j$  und die der Kerne über  $k$  und  $l$  laufen.  $\nabla$  ist der *Nabla*-Operator,  $e$  die Elektronenladung,  $m$  die Masse des entsprechenden Teilchens und  $Z$  die Ordnungszahl der Kerne.  $r$  ist der entsprechende Abstand zwischen den genannten Teilchen.

**1.3.3.3 Born-Oppenheimer-Näherung** Die *Schrödinger*-Gleichung ist analytisch nur für ein Einteilchenproblem wie z.B. das Wasserstoff-Atom zu lösen. Numerisch kann man die *Schrödinger*-Gleichung exakt lösen, jedoch ergibt sich ein unverhältnismäßiger Aufwand an Rechenzeit. Aus diesem Grund werden verschiedene Näherungsverfahren angewendet, aus denen sich die entsprechenden *ab-initio*-Methoden ableiten. Ein Prinzip aber liegt allen zugrunde: die *Born-Oppenheimer*-Näherung. *Born* und *Oppenheimer* konnten zeigen, dass aufgrund der großen Massenunterschiede die Elektronenbewegung praktisch unabhängig von der Kernbewegung ist.<sup>65</sup> Daraus resultiert, dass die Koordinaten der Kerne in der Gleichung keine Variablen mehr sind.

$$\left( \hat{H}_{el} + V_N \right) \Psi_{el}(\mathbf{q}_i; \mathbf{q}_k) = E_{el} \Psi_{el}(\mathbf{q}_i; \mathbf{q}_k) \quad (9)$$

$\hat{H}_{el}$  besteht nur aus dem ersten, dritten und vierten Term aus Gleichung 8.  $\mathbf{q}_i$  sind die (variablen) Koordinaten der Elektronen, während  $\mathbf{q}_k$  die Koordinaten der Kerne in Parameterform sind.  $E_{el}$  ist die sogenannte *elektronische Energie* des Systems.  $V_N$  ist für einen bestimmten Satz an Koordinaten der Kerne eine Konstante. Dadurch ergibt sich weniger Rechenaufwand für die Lösung der Schrödinger-Gleichung.

Die *Born-Oppenheimer*-Näherung kann oft vernachlässigt werden. Sie ist aber auch verantwortlich für die Art und Weise wie die Computerchemie heutzutage angewendet wird. Durch die Anwendung der *Born-Oppenheimer*-Näherung erreicht man die Darstellung der von der Kernbewegung unabhängigen Potentialhyperfläche. Deren Minima und Sattelpunkte entsprechen Intermediaten bzw. Übergangszuständen, da sie die elektronische Energie über alle möglichen verschiedenen Geometrien des Moleküls oder der Reaktionskoordinate darstellt. Natürlich gibt es Fälle, bei denen die *Born-Oppenheimer*-Näherung zu falschen Ergebnissen führt, wie zum Beispiel bei der Reaktion zwischen einem Fluoratom und einem Deuteriummolekül.<sup>66</sup> Die *Born-Oppenheimer*-Näherung liegt allen *ab-initio*- und *DFT*-Funktionalen zugrunde.

Einfluss der *Born-Oppenheimer*-Näherung

**1.3.3.4 Variationsprinzip** Über das Variationsprinzip kann man die Qualität einer berechneten Wellenfunktion bestimmen. Generell gilt: Je kleiner die Energie einer Wellenfunktion ist, desto besser ist diese. Auf diese Weise ist es möglich das energetische Grundstadium eines Moleküls zu berechnen. Wenn man davon ausgeht, dass  $\Phi$  eine normalisierte Wellenfunktion ist, gilt:

$$\int \Phi H \Phi dr \geq E_0 \quad (10)$$

So lässt sich über eine einfache Suche nach dem Minimum der Grundzustand eines Moleküls finden.

**1.3.3.5 Hartree-Fock** Die *Hartree-Fock*-Methode bedient sich sowohl des *Hamilton*-Operators ohne relativistische Effekte als auch einer speziellen Form der Elektronenkorrelation. Die grundlegende Annahme bei *Hartree-Fock* ist die des selbstkonsistenten Feldes (*HF-SCF*, *hartree fock self consistent field*). Dabei wirken alle Elektronen auf jedes einzelne Elektron als ein gemittelttes elektrostatisches Feld, wobei dynamische Elektronenkorrelationen nicht beachtet werden.

Die Wellenfunktion des Moleküls besteht aus einer *Slater*-Determinante von  $N$  Ein-elektronenwellenfunktionen. Diese Wellenfunktionen  $\phi_i$  werden aus *Gauss*-Funktionen bzw. -Orbitalen (seltener auch *Slater*-Orbitalen)  $\varphi_i$  linearkombiniert.<sup>67</sup> Es existieren aus der Sicht eines Elektrons die Kombinationsmöglichkeiten

$$\phi = \sum_{i=1}^N a_i \varphi_i \quad (11)$$

Die Wellenfunktion  $\phi$  kann als das *MO* (Molekülorbital) angesehen werden, das aus einem Satz aus Basisfunktionen  $\varphi_i$  (z.B. *AOs*) über die Koeffizienten  $a_i$  linearkombiniert wurde. Dabei ist zu beachten, dass der Basissatz endlich ist ( $N$ ). Je größer der Basissatz, desto genauer kann das *MO* dargestellt werden, allerdings steigt auch der Rechenaufwand. Diesen Ansatz nennt man das *LCAO*-Prinzip (*linear combination of atomic orbitals*).

Setzt man die Formel in die Schrödinger-Gleichung ein, ergibt sich:

$$E = \frac{\sum_{ij} a_i a_j \int \varphi_i H \varphi_j dr}{\sum_{ij} \int \varphi_i \varphi_j dr} = \frac{\sum_{ij} a_i a_j H_{ij}}{\sum_{ij} a_i a_j S_{ij}} \quad (12)$$

Dabei werden die beiden Integrale zu  $H_{ij}$ , dem „Resonanz-Integral“ und  $S_{ij}$ , dem „Überlappungs-Integral“ zusammengefasst. Falls  $i = j$  gilt, ist  $H_{ij}$  dem Ionisierungspotential eines *AOs* gleichzusetzen.

Nach dem Variationsprinzip werden für diese *MO* verschiedene Koeffizienten der *AOs* gewählt und die Energie ermittelt. Später werden die Koeffizienten so verändert, dass sich eine niedrigere Energie ergibt, bis das Minimum erreicht ist. Es gilt:

$$\frac{\partial E}{\partial a_k} = 0 \quad (13)$$

Wendet man diese partielle Differentiation auf Gleichung 12 an, ergeben sich  $N$  Gleichungen:

$$\sum_{i=1}^N a_i (H_{ki} - ES_{ki}) = 0 \quad (14)$$

Diese Gleichungen bieten für jeden Satz an Parametern  $a_i$   $N$  mögliche Energieeigenwerte  $E_j$ . Der niedrigste davon repräsentiert den Grundzustand des Moleküls.

**1.3.3.6 Post-Hartree-Fock-Methoden (Post-HF)** *Post-HF*-Methoden wurden entwickelt, um die verschiedenen Nachteile, die *HF* beinhaltet, durch bessere Näherungsverfahren zu eliminieren. Der wichtigste Punkt dabei ist, die bei *HF* fehlende Elektronenkorrelation korrekt zu beschreiben.

Elektronenkorrelation

**Konfigurations-Wechselwirkung (CI)** Das Variationsprinzip kommt auch bei der *CI*-Methode (*configuration interaction*) zum Einsatz. Man bildet die Wellenfunktion aus mehreren Determinanten und dazugehörigen Koeffizienten, um die fehlende „dynamische“ Elektronenkorrelation zu ersetzen. Die erste Determinante kann, muss aber nicht, die *HF*-Determinante sein.<sup>68</sup>

$$\Psi = c_0 \Psi_{HF} + c_1 \Psi_1 + c_2 \Psi_2 + \dots \quad (15)$$

Oft sind die Koeffizienten sehr klein und dementsprechend tragen die anderen Determinanten nicht viel zur Wellenfunktion bei. Es gibt aber genug Fälle, in denen die Koeffizienten in der Größenordnung des ersten Koeffizienten liegen. Anschaulich gesprochen werden bei dieser Methode nicht besetzte *MOs* und die Anregung in diese in die Rechnungen miteinbezogen, um die „dynamische“ Elektronenkorrelation zu beschreiben.<sup>69</sup>

**Møller-Plesset-Störungstheorie** Die *MPn*-Methode (oder auch *MBPTn*<sup>70</sup> (*many body perturbation theory*)) wurde 1934 von Møller und Plesset erstmals auf den *Hartree-Fock-Hamilton*-Operator angewendet.<sup>71</sup> Durch einen Störungsoperator  $\hat{V}$  und einen Wichtungsfaktor  $\lambda$  werden Korrelationseffekte wie Elektron-Elektron-Wechselwirkungen im *Hamilton*-Operator berücksichtigt.

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \lambda \hat{V} \quad (16)$$

Die Berechnung der Gesamtenergie des Systems folgt wie gewohnt:

$$\hat{H}_\lambda \Psi_\lambda = E_\lambda \Psi_\lambda \quad (17)$$

Es ergeben sich folgende Reihenentwicklungen:

Tabelle 2: Skalierungsverhalten verschiedener *ab-initio-Post-HF*-Methoden.

Skalierungsverhalten	Methoden
$N^4$	<i>HF</i>
$N^5$	<i>MP2</i>
$N^6$	<i>MP3</i> , <i>CISD</i> , <i>MP4SDQ</i> , <i>CCSD</i> <sup>77-79</sup> , <i>QCISD</i> <sup>80</sup>
$N^7$	<i>MP4</i> , <i>CCSD(T)</i> , <i>QCISD(T)</i>
$N^8$	<i>MP5</i> , <i>CISDT</i> , <i>CCSDT</i>
$N^9$	<i>MP6</i>
$N^{10}$	<i>MP7</i> , <i>CISDTQ</i> , <i>CCSDTQ</i>

$$\Psi_\lambda = \Psi^0 + \lambda^1 \Psi^{(1)} + \lambda^1 \Psi^{(1)} \dots \quad (18)$$

$$E_\lambda = E^0 + \lambda^1 E^{(1)} + \lambda^1 E^{(1)} \dots \quad (19)$$

Eine *Møller-Plesset*-Störungstheorierechnung erster Ordnung entspricht einer *Hartree-Fock*-Rechnung. Erst ab *MP2*<sup>72,73</sup> werden Korrelationseffekte in Form von Doppeltanregungen berücksichtigt. Ab *MP4*<sup>74</sup> sind zusätzlich Einfach-, Dreifach- und Vierfachanregungen möglich.

**Qualität der Funktionale und Skalierungsverhalten** Neben *CI* und *MP<sub>n</sub>* existiert mit den Coupled-Cluster-Rechnungen (*CC*) noch eine dritte große Gruppe der *Post-HF*-Methoden. Die Qualität all dieser Methoden kann sehr gut sein. Einige sind sogar in der Lage, die *Schrödinger*-Gleichung exakt zu lösen. Ein Mehr an Qualität geht aber immer mit einem größeren Rechenaufwand einher. Dies äußert sich vor allem im Skalierungsverhalten. Eine grobe Einteilung nach Qualität wird oft wie folgt beobachtet.<sup>75</sup>

$$\begin{aligned} HF < MP2 \sim MP3 \sim CCD < CISD < MP4SDQ \sim QCISD \\ &\sim CCSD < MP4 < QCISD(T) \sim CCSD(T) \sim BD(T) \end{aligned} \quad (20)$$

Das Skalierungsverhalten der Funktionale korreliert wie zu erwarten mit der Genauigkeit der Methode (s. Tabelle 2).<sup>76</sup>

### 1.3.4 DFT-Methoden

**1.3.4.1 Allgemein** Im Gegensatz zu der *ab-initio*-Methodik tritt in der Dichtefunktionaltheorie eine Observable als grundlegende Größe in den Vordergrund.<sup>81</sup> *DFT*-Methoden berechnen alle möglichen weiteren Eigenschaften eines Moleküls aus der Elektronendichte. Voraussetzung dafür ist die Gültigkeit der *Hohenberg-Kohn*-Theoreme. Die Dichtefunktionaltheorie hat gegenüber den *ab-initio*-Methoden vor allem Vorteile durch

*Hohenberg-Kohn*

eine wesentlich kürzere Rechenzeit. Zum einen liegt das an der Tatsache, dass die Elektronendichte nur von drei Variablen abhängig ist (eine Mehr-Elektronen-Wellenfunktion hängt von  $3N$  Variablen ab). Zum anderen lässt sich durch die *DFT*-Methode ein Mehrteilchensystem durch den *Kohn-Sham*-Formalismus prinzipiell auf mehrere Einteilchenprobleme reduzieren. Für die Berechnung der Korrelationen und Austauscheffekte werden verschiedene Näherungsverfahren angewendet. Im Allgemeinen wird die *Born-Oppenheimer*-Näherung angenommen, so dass nur die Elektronen auf quantenchemische Art und Weise berechnet werden müssen.

**1.3.4.2 Hohenberg-Kohn-Theoreme** Essentiell für die Gültigkeit der Dichtefunktionaltheorie sind die *Hohenberg-Kohn*-Theoreme.<sup>82</sup> Diese wurden unabhängig auch von *Levy*<sup>83</sup> und *Lieb*<sup>84</sup> bewiesen. Das 1. Theorem beweist durch *reductio ad absurdum*, dass jedem Grundzustand eines Moleküls und damit der Wellenfunktion nur eine einzige Elektronendichte entspricht. Die Wellenfunktion  $\Psi_0$  ist somit ein Funktional der Elektronendichte  $n_0$  im Grundzustand.

$$\Psi_0 = \Psi_0[n_0] \quad (21)$$

Eine Konsequenz dieser Beziehung ist, dass nicht die Wellenfunktion ein Funktional der Elektronendichte ist, sondern prinzipiell alle Observablen. Die Elektronendichte ist somit in der Lage, alle Observablen zu beschreiben, falls das entsprechende Funktional bekannt ist, wie z. B. die Energie eines Systems.

$$E_0 = E_0[n_0] = \langle \Psi_0[n_0] | T + U + V | \Psi_0[n_0] \rangle \quad (22)$$

Dabei teilt sich die Energie eines Systems in einen kinetischen Anteil  $T$  (nur der Elektronen, da die *Born-Oppenheimer*-Näherung gilt), einen *Coulomb*-Term der Elektronen  $U$  und einen Term zur Beschreibung der *Coulomb*-Kräfte zwischen Elektronen und ein externes Potential  $V$  auf. Während die Funktionale  $T$  und  $U$  immer dieselbe Form besitzen und somit universal sind, ist das Potential  $V$  vom System abhängig. Im Falle eines Moleküls handelt es sich bei dem externen Potential gewöhnlich um die Atomkerne. Ist die Form des Systems bekannt, lässt sich  $V$  explizit beschreiben.

$$V[n] = \int d^3(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) \quad (23)$$

Bei bekannten Näherungen für die Funktionale  $T$  und  $U$  ließe sich die Energie des Systems iterativ ermitteln.

$$E_0 = T + U + \int d^3(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) \quad (24)$$

Daraus ergibt sich das 2. Theorem, das beweist, dass sich das Variationsprinzip auch auf die *DFT*-Theorie anwenden lässt. Die Grundzustandsenergie eines Systems lässt sich also mit Hilfe der Elektronendichte minimieren.<sup>85</sup>

**1.3.4.3 Kohn-Sham-Ansatz** Auch wenn es schon weit vor der Entwicklung der *DFT*-Theorie durch *Thomas* und *Fermi* Ansätze gab, um Näherungen für diese beiden Funktionale zu erhalten, waren sie zu ungenau, um verlässliche Lösungen bei Molekülen zu liefern. Erst als *Kohn* und *Sham* einen genaueren Ansatz fanden, konnte die *DFT*-Theorie im Bereich der Chemie angewendet werden.<sup>86</sup>

*Kohn* und *Sham* formulierten die Funktionale als Summen einzelner nichtkorrelierender Ein-Elektronen-Systeme. Das hat verschiedene Vorteile: Einmal ist der kinetische Term  $T$  für ein  $N$  Ein-Elektronen-System bekannt.

$$T_S = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i^N \int d^3\mathbf{r} \phi_i^*(\mathbf{r}) \nabla^2 \phi_i(\mathbf{r}) \quad (25)$$

Außerdem wird für ein Mehrelektronensystem der *Coulomb*-Term  $U$  über die *Hartree*-Energie definiert. Dabei werden nur elektrostatische Wechselwirkungen mit allen anderen Elektronen als „Elektronenwolke“ berücksichtigt (s. Kapitel 1.3.3.5).

$$U[n] \approx U_H[n] = \frac{q^2}{2} \int d^3r \int d^3r' \frac{n(\mathbf{r})n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} \quad (26)$$

Dann kann man die Energie wie folgt schreiben:

$$E_0 = T[n] + U[n] + V[n] = T_S(\{\phi_i[n]\}) + U_H[n] + E_{xc} + V[n] \quad (27)$$

Die einzige unbekannte Größe in Gleichung 27 ist die sogenannte Austausch-Korrelations-Energie  $E_{xc}$ . Sie besteht aus den Differenzen  $T - T_S$  und  $U - U_H$ . Diverse Funktionale in der Dichtefunktionaltheorie unterscheiden sich in ihren Näherungsverfahren zur Berechnung dieser Energie. Sie wird oft in die Korrelationsenergie  $E_c$  und die Austauschenergie  $E_x$  unterteilt. Einzig die Korrelationsenergie für ein Eielektronensystem ist als der sogenannte Fock-Term bekannt.

$$E_c(\{\phi_i[n]\}) = -\frac{q^2}{2} \sum_{jk} \int d^3r \int d^3r' \frac{\phi_j^*(\mathbf{r})\phi_k^*(\mathbf{r}')\phi_j(\mathbf{r}')\phi_k(\mathbf{r})}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} \quad (28)$$

**Kohn-Sham-Gleichungen** Aufgrund der Tatsache, dass  $T_S$  nicht mehr explizit von  $n$  abhängt, muss die Minimierung der Energie implizit vorgenommen werden.<sup>86</sup> *Kohn* und *Sham* konnten nachweisen, dass die Elektronendichte des Eielektronensystems  $n_S(\mathbf{r})$  exakt die des Mehrelektronensystems ist, wenn folgendes gilt.

$$v_S(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + v_H(\mathbf{r}) + v_{xc}(\mathbf{r}) \quad (29)$$

Man kann also mit Hilfe der Elektronendichte eines Mehrteilchensystems über das Potential eines nichtinteragierenden Ein-Elektronen-Systems die Energie im Grundzustand berechnen. Detaillierter gesprochen, liefert Gleichung 30 Orbitale,

$$\left[ -\frac{\hbar^2 \nabla^2}{2m} + v_S(\mathbf{r}) \right] \phi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i \phi_i(\mathbf{r}) \quad (30)$$

mit denen sich die Elektronendichte des korrelierenden Systems berechnen lässt.

$$n(r) \equiv n_S(r) = \sum_i^N f_i |\phi_i(r)|^2 \quad (31)$$

Wenn die Elektronendichte  $n(r)$  bekannt ist, kann die Energie des Grundzustandes wie folgt berechnet werden.

$$E_0 = \sum_i^N \epsilon_i - \frac{q^2}{2} \int d^3r \int d^3r' \frac{n_0(\mathbf{r})n_0(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} - \int d^3r v_{xc}(\mathbf{r})n_0(\mathbf{r}) + E_{xc}[n_0] \quad (32)$$

**1.3.4.4 Näherungsverfahren für  $E_{xc}$**  Im Folgenden werden verschiedene Lösungsansätze für Näherungsverfahren zur Berechnung der Austausch-Korrelations-Energie  $E_{xc}$  diskutiert.

**Local Density Approximation (LDA)** Dieses Näherungsverfahren für die Austausch-Korrelations-Energie  $E_{xc}$  bedient sich der *Thomas-Fermi*-Näherung.<sup>87–89</sup> Sie beschreibt die kinetische Energie eines Teilchens innerhalb einer homogenen Elektronen-„flüssigkeit“ als eine Funktion der (an jedem Ort identischen) Elektronendichte.<sup>90</sup>

$$t_S^{TF}(n) = \frac{3\hbar^2}{10m} (3\pi^2)^{2/3} n^{5/3} \quad (33)$$

Nimmt man die Näherung in Kauf, dass die kinetische Energie eines Teilchens innerhalb eines homogenen Feldes der eines Teilchens innerhalb eines inhomogenen Feldes gleicht, kann man die gesamte kinetische Energie ermitteln, indem über den Raum integriert wird.

$$T_S^{LDA}(n) = \frac{3\hbar^2}{10m} (3\pi^2)^{2/3} \int d^3r n(\mathbf{r})^{5/3} \quad (34)$$

Auch wenn diese Näherung für  $T_S$  in der Praxis keine guten Ergebnisse liefert, ist sie Ausgangspunkt für die Berechnung der Austausch-Energie, da diese für ein Teilchen in einer homogenen Elektronen-„flüssigkeit“ exakt bekannt ist.<sup>91</sup>

$$E_x^{LDA}[n] = \frac{-3q^2}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int d^3r n(\mathbf{r})^{4/3} \quad (35)$$

Da die Korrelations-Energie für eine Teilchen in einer homogenen Elektronendichte nicht bekannt ist, wird diese Energie parametrisiert. Wurden früher Referenzsysteme mit Störungstheorien berechnet,<sup>92,93</sup> hat sich heute die Parametrisierung mit sehr genauen *Monte-Carlo*-Methoden durchgesetzt.<sup>94</sup> Interessanterweise sind die Austausch-Korrelations-Energien der *LDA*-Näherung für die starken Vereinfachungen nicht schlecht, da sich teilweise die Fehler von  $E_x^{LDA}$  und  $E_c^{LDA}$  gegenseitig aufheben.

**Semilokale Funktionale** Die semilokalen Funktionale versuchen die *LDA*-Näherung auf eine inhomogene Elektronendichte auszuweiten. Es existieren zwei verschiedene Ansätze. Die *GEA* (*gradient-expansion approximation*) fügt der *LDA*-Näherung Gradienten-Korrekturen hinzu. Dabei zeigt sich aber, dass Näherungen mit Gradientenkorrekturen unterster Ordnung sehr schlechte Ergebnisse liefern, während solche höherer Ordnung sehr viel Rechenzeit benötigen.

Aus diesem Grund wurden die *GGA*-Näherungen (*generalized-gradient approximations*) entwickelt. Diese nutzen Funktionen in Form von  $f(n, \nabla n)$ .<sup>95</sup> Dadurch unterscheiden sie sich untereinander stark. Ein in der Chemie häufig verwendetes *GGA*-Funktional ist *BLYP*, das aus dem Austausch-Funktional von Becke<sup>96</sup> und dem Korrelations-Funktional von Lee, Yang und Parr besteht.<sup>97</sup> Aktuelle *GGA*-Funktionale geben alle möglichen Bindungsarten sehr exakt wider, scheitern aber oft bei zwischenmolekularen Wechselwirkungen wie z. B. *Van-der-Waals*-Kräften. Weitere häufig eingesetzte Funktionale sind *BP86*<sup>95</sup> und *BPW91*.<sup>98</sup>

**Hybrid-Funktionale** Hybrid-Funktionale verbinden die *GGA*-Funktionale mit der *Hartree-Fock*-Methode. Während die Korrelations-Funktionale reine *GGA*-Funktionale bleiben, werden die Austausch-Funktionale über Parameter mit einem *Hartree-Fock*-Anteil vermischt. Das hat zur Konsequenz, dass auch diese Funktionale einer gewissen Art von Parametrisierung unterliegen. Ein sehr bekanntes Beispiel im Bereich der Hybrid-Funktionale ist *B3LYP*, welches aus dem schon genannten Korrelations-Funktional von Lee, Yang und Parr<sup>97</sup> und dem *B3*-Funktional von Becke besteht, das über drei Parameter verfügt.<sup>99</sup> Hybrid-Funktionale haben in der Praxis ein stellenweise exzellentes Verhältnis zwischen Genauigkeit der Ergebnisse und benötigter Rechenzeit.<sup>100,101</sup>

**1.3.4.5 B3LYP** Da in dieser Arbeit das *Hybrid-DFT*-Funktional *B3LYP* weitestgehend verwendet wird, werden an dieser Stelle die bekannten Vor- aber auch Nachteile dieser Methode beschrieben. *B3LYP* hat sich seit den 1990er Jahren in der theoretischen molekularen Chemie zu einem Quasistandard entwickelt, da es sich in den meisten Fällen durch eine gute Genauigkeit vor allem in der Berechnung von Strukturen und eine dafür sehr kurze Rechenzeit auszeichnet. Gerade der gegenüber *ab-initio*-Methoden geringe Aufwand in der Rechenzeit ist sehr deutlich. Trotzdem ist *B3LYP* nicht fehlerlos, es beinhaltet auch systematische Fehler.

Für dieses Funktional wurden Fehler von  $\pm 11,7$  kJ/mol für thermodynamische Daten und  $\pm 17,6$ <sup>102</sup> bzw.  $\pm 18,4$  kJ/mol<sup>103</sup> für Aktivierungsbarrieren gefunden. Um diesem Phänomen entgegenzuwirken, wurde *MPW1K* entwickelt.<sup>104</sup> Die Beschreibung von Intermediaten ist im Allgemeinen gut. Außerdem eignet sich *B3LYP* besser zur Berechnung von Hauptgruppenelementen als für Übergangsmetalle.<sup>105</sup> Studien zu der allgemeinen Genauigkeit von *DFT*-Funktionalen zeigen, dass kleine organische Moleküle aus den Hauptgruppenelementen besser beschrieben werden als die Eigenschaften organometallischer Verbindungen.<sup>106,107</sup> Dies gilt aber nicht für „einfachere“ Übergangsmetalle wie z. B. Zink. Gerade biologische Zink-Systeme können gut mit dem *B3LYP*-Funktional beschrieben werden.<sup>108</sup>

Ein weiteres Problem bei *B3LYP* ist die Einschätzung von schwachen, nichtkovalenten Wechselwirkungen wie *Van-der-Waals*-Kräften oder  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen Aromaten. Einen Sonderfall bieten die bedingt durch Falscheinschätzung solcher intramolekularer Kräfte schlechten Ergebnisse in Form von schlechten Standardbildungsenthalpien von Alkanen-Isomeren.<sup>109</sup>

Noch heute werden ca. 80% der Berechnungen in Veröffentlichungen mit *B3LYP* durchgeführt.<sup>110</sup> Dies hat einerseits zur Folge, dass gerade bei diesem Funktional alle möglichen Fehler entdeckt werden konnten. Andererseits ist sein Einsatz damit aber wesentlich klarer einzuschätzen, während bei anderen, neueren Funktionalen andere systematische Fehler auftreten können. Vergleiche mit anderen Methoden wie z. B. *QCISDT* muss *B3LYP* nicht unbedingt scheuen.<sup>111</sup>

Immer wieder kommen die Autoren von Übersichtsartikeln zu dem Schluss, dass *B3LYP* zwar auf dem Weg sei, als Standard-*DFT*-Funktional abgelöst zu werden, sich bisher aber noch kein anderes hat signifikant durchsetzen können.<sup>112</sup>

### 1.3.5 Ergänzende Methoden

Neben diesen grundsätzlichen Methoden zur Beschreibung von Geometrien und ihren Energien gibt es zahlreiche Theorien und deren Anwendungen, die geeignet sind, andere Eigenschaften zu beschreiben. Auch in dieser Arbeit werden einige davon eingesetzt. Die wichtigsten werden hier kurz beschrieben.

**1.3.5.1 Natural Bond Orbital Analysis** Auch wenn die optimierten Geometrien von Molekülen bekannt sind, lassen sich chemische Aussagen über die elektronische Beschaffenheit eines Moleküls nur schwer treffen. In diese Bresche springt die *NBO*-Analyse (*natural bond orbital*).<sup>113,114</sup> Sie ist in der Lage, Aussagen über Ladungen, Lewis-Formeln, Bindungstypen, Hybridisierungen, Bindungsordnungen, Resonanzstrukturen und einiges mehr zu geben.<sup>115</sup>

Herzstück der *NBO*-Analyse sind die sogenannten *NO* (*natural orbitals*). Die *NO* einer Wellenfunktion  $\Psi$  sind Eigenfunktionen (Eigenorbitale)  $\theta_i$  des Dichteoperators  $\hat{\Gamma}$ .<sup>116</sup>

$$\hat{\Gamma}\theta_i = p_i\theta_i \quad (36)$$

Dabei zeigt  $p_i$  den Besetzungsgrad des *NO*  $\theta_i$  an. *NO* sind vollkommen unabhängig von dem eingesetzten Basissatz und hängen nur von der erzeugten Wellenfunktion  $\Psi$  ab.

*NAO* (*natural atomic orbitals*) sind dementsprechend lokalisierte Eigenorbitale mit nur einem Zentrum. Ihre räumliche Diffusität ist von der effektiven Atomladung abhängig. Da diese im Zusammenhang mit der molekularen Umgebung steht, wird die räumliche Ausdehnung des *NAO* automatisch optimiert. Basissätze benutzen dazu z. B. die *double-zeta*-Methode (s. Kapitel 1.3.2.1). Aufgrund ihrer Orthogonalität beschreiben die *NAO* sowohl die inneren (Kern) als auch die äußeren (Valenz, Bindung) Knotenebenen sehr gut.

Aus den *NAOs* ergeben sich durch optimierte Linearkombinationen die *NHO* (*natural hybrid orbitals*)  $h_A$ .<sup>117</sup>

$$h_A = \sum_k a_k \theta_k^{(A)} \quad (37)$$

Kernorbitale haben generell nahezu *NAO*-Charakter, während nichtbindende Elektronenpaare durch einzelne *NHO* ausgedrückt werden können ( $n_A = h_A$ ). Bindende Molekülorbitale *NBO* (*natural bond orbitals*) sind Linearkombinationen aus zwei *NHO*.

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + a_B h_B \quad (38)$$

Dabei sind die Faktoren  $a_i$  sogenannte Polarisationsparameter. Sie bestimmen den Charakter einer Bindung zwischen kovalent und ionisch. In gleicher Weise werden die antibindenden Orbitale definiert.

$$\Omega_{AB}^* = a_A h_A - a_B h_B \quad (39)$$

Komplettiert um die unbesetzten *Rydberg*-Orbitale  $r_A$  ist die *NBO*-Analyse in der Lage, die elektronische Struktur ganzheitlich zu beschreiben. Die *NBO*-Analyse ist physikalisch wesentlich genauer und wesentlich basissatzunabhängiger als die weitläufig verbreitete *Mulliken*-Populations-Analyse.<sup>118–121</sup>

**1.3.5.2 Polarizable Continuum Model** Häufig verhalten sich Moleküle in der Gasphase prinzipiell anders als in Lösung. Einerseits können Lösungsmittel die Energien von Molekülen anheben oder senken und somit das Reaktionsverhalten ändern. Andererseits sind sie auch in der Lage, direkt in die Reaktion einzugreifen (z. B. als Protonenüberträger). Während man letzteren Punkt über die Eingangsgeometrie implementieren muss, lassen sich die Energieartefakte eines Lösungsmittels berechnen.

Es existieren für diese Aufgabe einige Modelle.<sup>122</sup> Methoden, die keinen exorbitanten Rechenaufwand darstellen, simulieren das Lösungsmittel als ein polarisierungsfähiges Kontinuum mit einer bestimmten Dielektrizitätskonstante. Dabei wird um das Molekül ein Käfig gerechnet, der im Inneren das Kontinuum ausschließt. Das einfachste Modell dieser Art ist das sogenannte *Onsager*-Modell.<sup>123</sup> Es verwendet als Variablen nur die Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels und den Radius des (kugelförmigen) Käfigs. Das *PCM*-Modell (*polarizable continuum model*) erstellt den Käfig aus kugelförmigen Funktionen um jedes Atomzentrum über die *GEPOL*-Methode.<sup>124,125</sup> Im *C-PCM*-Modell<sup>126,127</sup> (*conductor-like polarizable continuum model*) wird die *SAS* (*solvent accessible surface*) ebenso dargestellt, die Wirkung des dielektrischen Kontinuums auf die Oberfläche des Moleküls wird dem *COSMO*-Modell<sup>128</sup> (*conductor-like screening model*) folgend wie bei elektrischen Leitern berechnet. Der Käfig des *I-PCM*-Modells<sup>129</sup> (*isodensity polarizable continuum model*) wird über die Isodichtefläche dargestellt, die im *SCI-PCM*-Modell (*self consistent isodensity polarizable continuum model*) sogar noch optimiert wird.

Bei größeren Systemen bietet sich das *C-PCM*-Modell an, das zwar im Bereich kleiner Dielektrizitätskonstanten Defizite besitzt, aber wesentlich weniger rechenintensiv ist als die anderen aufgeführten Modelle. Auch die Genauigkeit dieser Methode ist ausreichend belegt.<sup>130,131</sup>

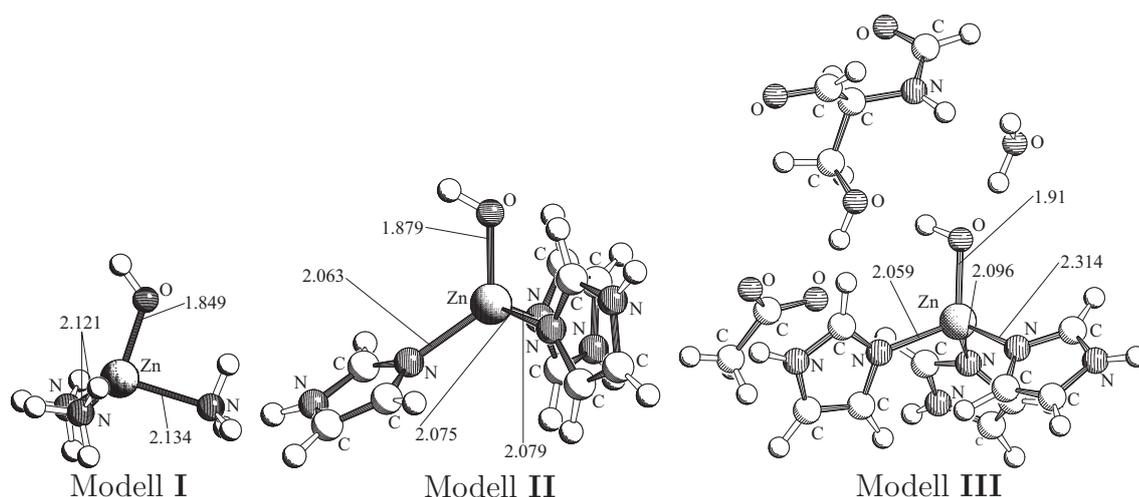


Abbildung 3: Drei Modelle zur Simulation von *HCAII* in quantenchemischen Rechnungen.

## 1.4 Modelle und berechnete Mechanismen von *HCAII*

Im Folgenden werden mögliche Modelle zur Beschreibung des katalytischen Zentrums von *HCAII* in quantenchemischen Berechnungen vorgestellt. Weiterhin wird kurz auf bereits durchgeführte Rechnungen zu katalytischen Reaktionen unter Beteiligung eines solchen Systems eingegangen. Diese Katalyzyklen sind zur späteren Einordnung der Ergebnisse essentiell.

### 1.4.1 Modelle

Um die Carboanhydrase in quantenchemischen Rechnungen zu simulieren, ist ein angemessenes Modell erforderlich. Es muss die Geometrie am aktiven Zentrum der *HCAII* sehr genau beschreiben und dabei mit möglichst wenigen Atomen auskommen. Denkbare Liganden zur Beschreibung der Histidinligandensphäre sind Ammoniak- bzw. Imidazoliganden. *Krauss et al.* untersuchten verschiedene Kombinationen aus diesen beiden Liganden und kamen zu dem Schluss, dass eine Ammoniakligandensphäre die elektronischen Eigenschaften von *HCAII* ausreichend genau beschreibt.<sup>132</sup>

*Merz et al.* wendeten das Modell I (s. Abbildung 3) zum ersten Mal vollständig auf den Mechanismus der *HCAII* an.<sup>133</sup> Diese Ergebnisse wurden später durch verbesserte Rechnungen von *Anders et al.* ergänzt.<sup>134</sup> [Zn(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup>

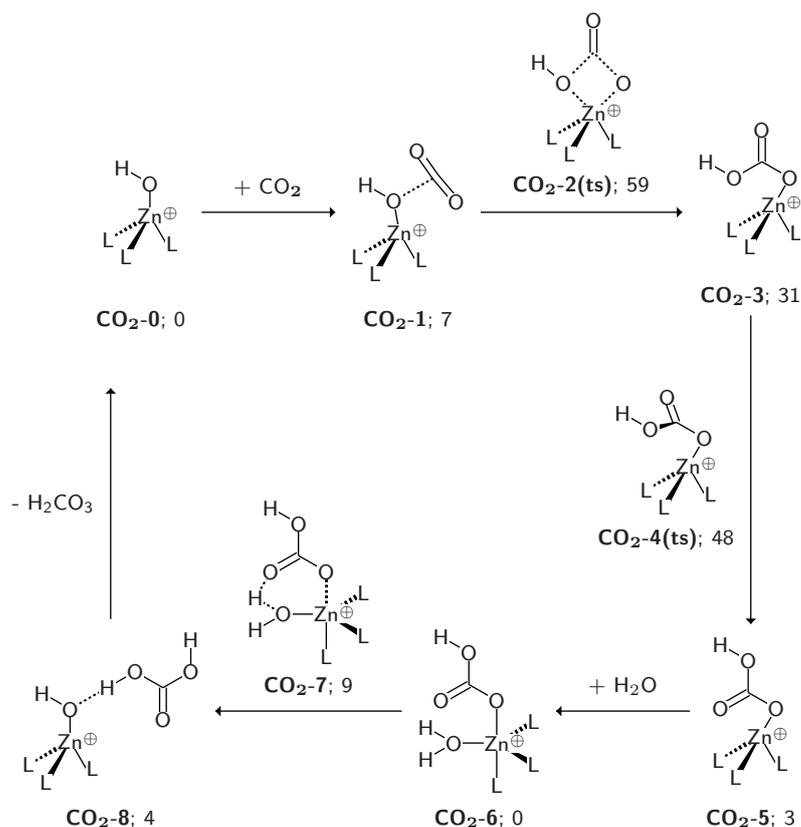
Auch das Modell II mit drei Imidazol-Liganden findet sich in der Literatur.<sup>135</sup> Oft wurde das Modell aber nur zum Vergleich mit anderen möglichen Modellen benutzt.<sup>136</sup> [Zn(im)<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup>

Einen wesentlich anderen Ansatz wählten *Bottoni et al.* mit Modell III. Die Koordinaten stammen aus einer Röntgenstrukturaufnahme,<sup>21</sup> aus der nicht nur das aktive Zentrum sondern auch die nächsten umliegenden Aminosäurereste extrahiert wurden (s. Abbildung 3).<sup>137</sup> Bei diesem Modell werden die äußeren Atome fixiert und nur der innere Teil einer Geometrieoptimierung unterworfen. Dadurch kann dieses Modell die ein- Bottoni-Modell

geschränkte Freiheit innerhalb des Enzyms simulieren. Weitere Studien beziehen nicht nur die nähere Umgebung mit ein, sondern beschreiben auch noch den Einfluss der weiteren Proteinumgebung sowie die Wassermolekülkette vom komplexierten Hydroxid zu *His64*.<sup>138</sup>

### 1.4.2 Mechanismus der Katalyse von CO<sub>2</sub>

Der Mechanismus der Carboanhydrase mit ihrem natürlichen Substrat ist schon oft untersucht worden.<sup>139</sup> Da die experimentellen und spektroskopischen Methoden zur Beobachtung eines Mechanismus innerhalb eines Enzyms eingeschränkt sind, wird meistens auf quantenmechanische oder molekülmechanische Rechenmethoden zurückgegriffen.<sup>140–142</sup> Zur Zeit liegen zwei Interpretationen des Mechanismus vor, die sich weitestgehend entsprechen, aber auch Unterschiede aufweisen. *Anders et al.* berechneten den Katalysezyklus mit Modell I,<sup>136</sup> während *Bottoni et al.* die Berechnungen mit Modell III durchführten.<sup>138</sup>

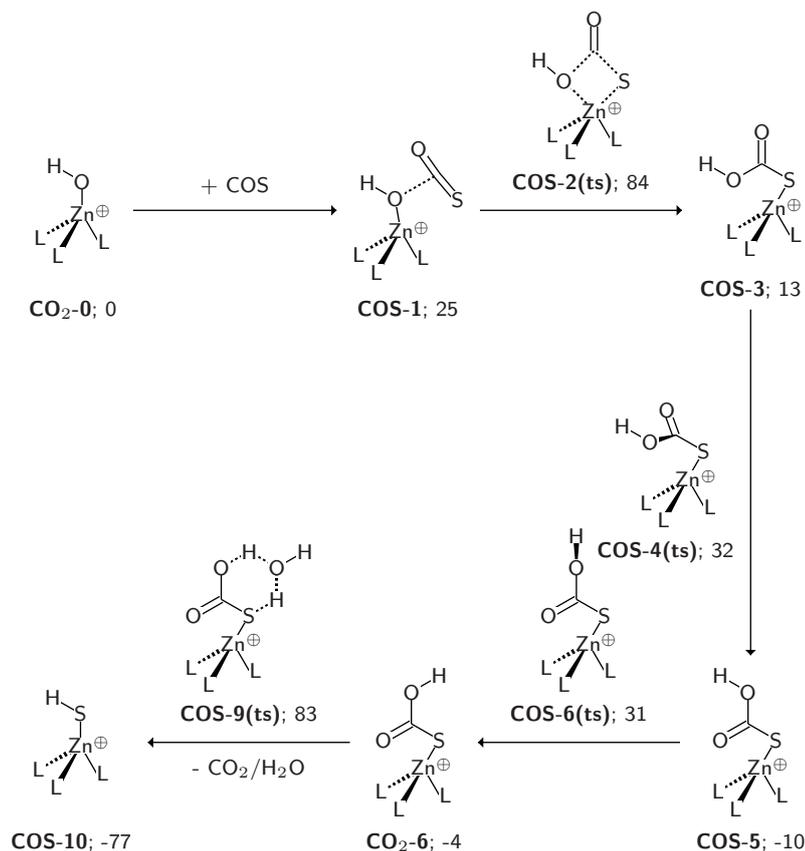


Schema 1: Der katalytische Zyklus der *HCAII* nach *Anders et al.*

Der Katalysezyklus von *Anders et al.* startet mit einem Begegnungskomplex **CO<sub>2</sub>-1** des Substrates mit dem Modell I (s. Schema 1). Dieser ist 7 kJ/mol energiereicher als die freien Edukte **CO<sub>2</sub>-0**. Auf den Begegnungskomplex folgt der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in Form des nucleophilen Angriffs des Hydroxid-Ions auf CO<sub>2</sub>

(**CO<sub>2</sub>-2(ts)**). Das anschließend entstandene Intermediat **CO<sub>2</sub>-3** kann sich entweder über eine Protonenübertragung des Hydroxid-Protons zum CO<sub>2</sub>-Sauerstoff (*Lipscomb*-Variante)<sup>143-145</sup> oder über eine Rotation der C-O Bindung in Intermediat **CO<sub>2</sub>-5** umwandeln (*Lindskog*-Variante).<sup>146</sup> Nach den Berechnungen von *Anders et al.* ist der *Lindskog*-Übergangszustand **CO<sub>2</sub>-4(ts)** favorisiert. Ohne Übergangszustand bildet sich Intermediat **CO<sub>2</sub>-6**, welches sich über die Protonenübertragung **CO<sub>2</sub>-7(ts)** in den Begegnungskomplex **CO<sub>2</sub>-8** umwandelt. Durch Abspaltung von Kohlensäure wird der katalytische Zyklus geschlossen.

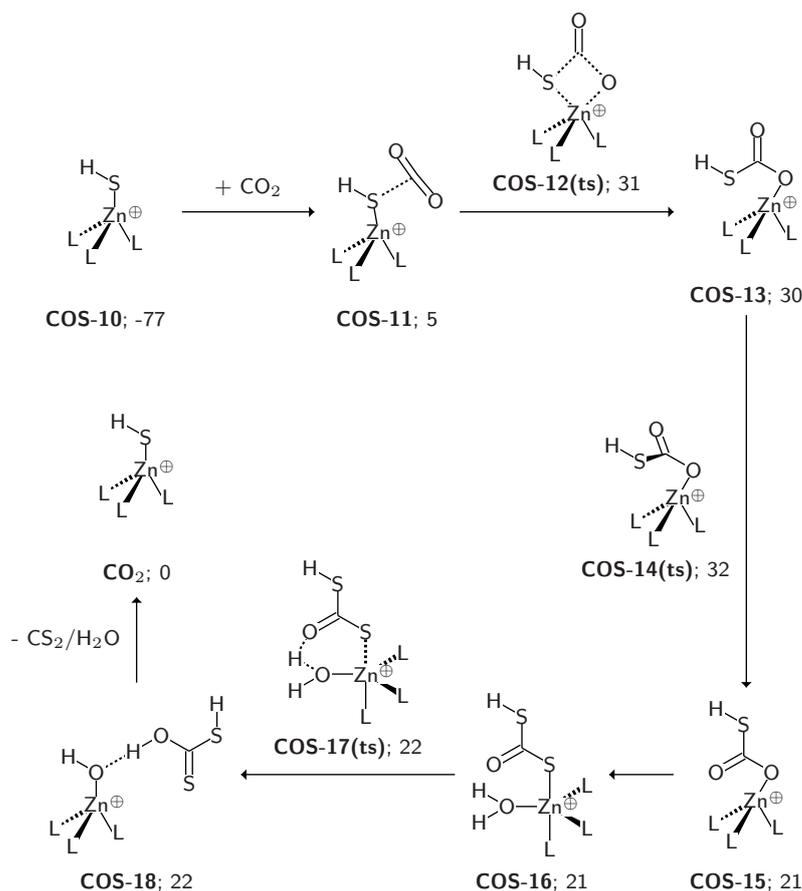
Der größte Unterschied zu den Berechnungen von *Bottoni et al.* liegt in der Lokalisierung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes. In Modell **III** wird der Angriff auf das Substrat zu einer sehr kleinen Aktivierungsbarriere, was *Bottoni* auf unterschiedliche Ladungen von Zink und Hydroxid zurückführt. Gegensätzlich dazu ergibt Modell **III**, dass die Protonenübertragung und der *Lindskog*-Übergangszustand energetisch nahezu gleich sind. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist laut *Bottoni* also nicht der Angriff auf das Substrat CO<sub>2</sub>, sondern der daraufhin folgende Mechanismus. Außerdem müssen bei diesen Reaktionsschritten noch Tunneleffekte berücksichtigt werden.



Schema 2: Der katalytische Zyklus mit COS - Teil I

### 1.4.3 Mechanismen von CS<sub>2</sub> und COS

Die Reaktion zwischen Carboanhydrase und CS<sub>2</sub> verläuft analog zu der Katalyse von CO<sub>2</sub>.<sup>147</sup> Im Unterschied zu CO<sub>2</sub> bildet sich das katalytische Zentrum nicht zurück. Es bildet sich die katalytisch inaktive Spezies [ZnL<sub>3</sub>SH]<sup>+</sup>.<sup>148</sup> Der Mechanismus mit CS<sub>2</sub> beschreibt also eine Möglichkeit der Desaktivierung (Schwefelvergiftung) von Carboanhydrase in der Natur.



Schema 3: Der katalytische Zyklus mit COS - Teil II

Der Reaktionsmechanismus mit COS hat denselben physiologischen Hintergrund. Er beschreibt auch die Bildung der katalytisch inaktiven Spezies [ZnL<sub>3</sub>SH]<sup>+</sup> (s. Schema 2). COS ist in der Natur das Gas, das den größten Anteil am Schwefel besitzt.<sup>149</sup> Es existiert zwischen ein und sieben Jahren innerhalb der Troposphäre, insgesamt verändert sich seine Konzentration über Jahrzehnte hinweg nicht. Dafür verantwortlich sind verschiedene Quellen und Verbraucher. Einer der wichtigsten Verbraucher ist die Carboanhydrase, da sie ubiquitär vorhanden ist. Der Mechanismus erfolgt weitestgehend analog zu dem mit CO<sub>2</sub>. Die Selektivität, die zur Bildung der Zn-S-Bindung führt (**COS-3(ts)**), war aufgrund der größeren Affinität von Zink zu Schwefel als zu Sauerstoff zu erwarten. Das entstandene Intermediat **COS4** reagiert analog zu CO<sub>2</sub> über einen *Lindskog*-Übergangszustand. Eine Drehung der Hydroxylgruppe ermöglicht die Proto-

nenübertragung auf den Schwefel und die Bildung von  $[\text{ZnL}_3\text{SH}]^+$ . Anschließend kann die entstandene inaktive Spezies  $[\text{ZnL}_3\text{OH}]^+$  wieder mit  $\text{CO}_2$  zur Carboanhydrase,  $\text{CS}_2$  und Wasser reagieren. Auch in diesen Mechanismen werden die *Lindskog*-Übergangszustände **COS-5(ts)** und **COS-14(ts)** bevorzugt.

Damit Substanzen wie COS oder  $\text{CS}_2$  von Carboanhydrase verbraucht werden können, muss es eine Reaktion geben, die  $[\text{ZnL}_3\text{SH}]^+$  wieder in die ursprüngliche Carboanhydrase überführt. Da  $\text{CO}_2$  einerseits am besten mit Carboanhydrase reagieren kann und andererseits in einer wesentlich höheren Konzentration in der Natur vorkommt als COS und  $\text{CS}_2$ , ist die Reaktion von  $[\text{ZnL}_3\text{SH}]^+$  mit  $\text{CO}_2$  die wahrscheinlichste Variante.

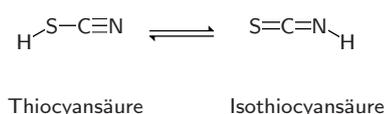
Die Reaktion von  $[\text{ZnL}_3\text{SH}]^+$  mit  $\text{CO}_2$  läuft analog zu der Reaktion von  $[\text{ZnL}_3\text{OH}]^+$  mit  $\text{CO}_2$  ab. Unterschiede ergeben sich nur in den freien Enthalpien. Während der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Carboanhydrase noch 59 kJ/mol relativ zu den freien Edukten betrug, sind es bei der Reaktion mit  $[\text{ZnL}_3\text{SH}]^+$  108 kJ/mol. Diese Erhöhung der Barriere liegt vor allem an der thermodynamischen Bevorzugung von  $[\text{ZnL}_3\text{SH}]^+$ .

Der Hydroxid-Komplex von *CA* lässt sich auch durch Reaktion des Hydrogensulfid-Komplexes mit Wasser über einen Aqua-Komplex zurückgewinnen, welcher mit dem Hydroxidkomplex im Gleichgewicht steht. Bei dieser Reaktion wird  $\text{H}_2\text{S}$  freigesetzt. Auf diese Weise lässt sich ein Zyklus postulieren, bei dem unter Verbrauch von COS und Wasser  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{S}$  freigesetzt werden und gleichzeitig Carboanhydrase als Katalysator erhalten bleibt.<sup>150</sup>

## 1.5 Experimentelle Untersuchungen

### 1.5.1 Isothiocyanat

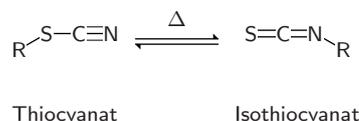
**1.5.1.1 Abstammung und Vorkommen** Bei Isothiocyanaten handelt es sich um Kohlen säurederivate bzw. Abkömmlinge der Isothiocyansäure, die mit der Thiocyansäure (Rhodansäure) in einem tautomeren Gleichgewicht steht (Schema 4).



Schema 4: Tautomerie zwischen Thiocyansäure und Isothiocyansäure.

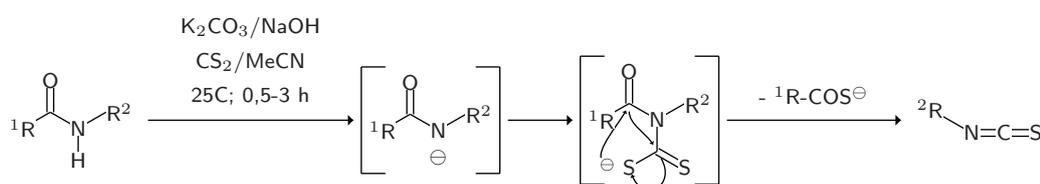
Die Isothiocyanate sind auch als Senföle bekannt. Im Samen des schwarzen Senfs (*Brassica nigra*) findet sich als Hauptbestandteil Sinigrin (Allylglucosinolat). Es lässt sich entweder enzymatisch über Myrosinase oder durch Säuren in Allylsenfö (H<sub>2</sub>C=CH-CH<sub>2</sub>-N=C=S), Glucose und Kaliumhydrogensulfat spalten. Speziell in Kapern kommt das Glucocapparin (Methylglucosinolat) vor, das zu Methylisothiocyanat, dem Hauptgeschmacksstoff der Kapern, umgesetzt wird. Weitere Pflanzen, die diese Substanz enthalten, sind Wasabi (japanischer Meerrettich), Meerrettich und Kresse.

**1.5.1.2 Herstellung** Die einfachste Darstellung erfolgt über die Isomerisierung von Thiocyanaten (Schema 5).<sup>151</sup>



Schema 5: Isomerisierung von Thiocyanaten zu Isothiocyanaten.

Eine weitere grundlegende Darstellungsmöglichkeit ist die „Senfölsreaktion“ von Hoffmann, bei der sich ein primäres Amin, Schwefelwasserstoff und Quecksilber(II)-chlorid zu Isothiocyanaten, Quecksilbersulfid und Salzsäure umsetzen.



Schema 6: Einfache Darstellung von Alkylisothiocyanaten.

Sehr einfach lassen sich Alkylisothiocyanate über die Reaktion mit CS<sub>2</sub> und Kaliumcarbonat in Acetonitril herstellen.<sup>152</sup>

Wichtig für die Herstellung von Arylisothiocyanaten ist der Weg über Isoselenocyanate. Dabei lässt sich die Tatsache ausnutzen, dass zwar Schwefel kaum mit Arylcyaniden reagiert, dafür aber Selen. Die entstehenden Isoselenocyanide tauschen dann das Selen gegen Schwefel aus (Schema 7).<sup>153</sup>

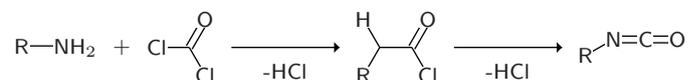


Schema 7: Prinzip der Selen-katalysierten Darstellung von Arylisothiocyanaten.

**1.5.1.3 Reaktion mit XH-Verbindungen** Die unkatalysierte Reaktion von Isothiocyanaten mit Wasser ist sehr langsam.<sup>154</sup> Methylisothiocyanat ist nicht löslich in Wasser und reagiert dementsprechend auch nicht. Alkohole müssen 10-20 Stunden mit Isothiocyanaten erhitzt werden, um sich vollständig umzusetzen.<sup>155</sup> Nur Nitrophenylisothiocyanate reagieren in siedendem Ethanol.<sup>156</sup> Die Reaktion mit Methanol ist ebenfalls sehr langsam.<sup>157</sup> Es existieren Kinetische Untersuchungen zu der Reaktion von Isothiocyanaten mit Alkoholen, doch alle wurden in Anwesenheit eines Katalysators wie z. B. Triethylamin durchgeführt.<sup>155,158</sup>

## 1.5.2 Isocyanat

**1.5.2.1 Abstammung, Herstellung und Reaktionen** Analog zu den Isothiocyanaten leiten sich die Isocyanate von der Isocyansäure ab. Hergestellt werden sie durch die Reaktion von primären Aminen mit Phosgen. Dabei wird Chlorwasserstoff freigesetzt (s. Schema 8).



Schema 8: Allgemeine Darstellung von Isocyanaten.

Isocyanate sind Flüssigkeiten und besitzen einen scharfen, fruchtigen Geruch. Sie sind sehr reaktive Stoffe und reagieren vornehmlich mit X-H-Verbindungen wie Wasser, Alkohol oder Aminen, die an das Kumulensystem addiert werden. Wie schnell das vor sich geht, hängt von der Polarisierung der NCO-Gruppe ab. Aromatische Isocyanate reagieren relativ schnell, aliphatische ziemlich langsam. Katalysatoren wie tertiäre Amine, Zinn- oder Bismutverbindungen beschleunigen die Reaktionen. Stark aktivierte Isocyanate wie Chlorsulfonylisocyanat oder Toluolsulfonylisocyanat reagieren auch ohne Katalysator explosionsartig mit Wasser. Je nach Reaktionspartner entstehen verschiedene Produkte: Mit Alkohol bilden sich Urethane, Harnstoffe entstehen aus der Reaktion mit Aminen, und die Reaktion mit Wasser ergibt Carbamidsäure, die oft spontan zu Amin und CO<sub>2</sub> zerfällt (s. Kapitel 1.5.2.2). Urethane und Harnstoffe können auch polymerisiert werden, falls jeweils bifunktionale Reaktionspartner zur Verfügung stehen.

Reaktive Stoffe

**1.5.2.2 Carbamidsäuren** Nicht alle Carbamidsäuren zerfallen sofort. Ihre Stabilität hängt von den Bedingungen und der Substitution am Stickstoffatom ab. Während die Carbamidsäuren im sauren Milieu rasch in Amin und CO<sub>2</sub> zerfallen, bleiben sie im basischen Milieu sehr lange stabil, da der Stickstoff deprotoniert ist. Stark elektronenziehende oder große Reste am Stickstoffatom wirken stabilisierend. Es gibt einige Carbamidsäuren, die so stabil sind, dass man sie in der Glasflasche lagern kann, wie z. B. Butylmethylcarbamidsäure, 1,4-Piperazindicarbonsäure, Benzimidazol-N-carbonsäure oder Prolin-N-carbonsäure. Auch stabile Carbamidsäuren mit nur einem Rest am Stickstoffatom existieren, so etwa (o-Tolyl)carbamidsäure und 3-Pyridylcarbamidsäure.

Stabilität

**1.5.2.3 Carboanhydrase und Isocyanate** Die Reaktion von Isocyansäure zu Carbamidsäure wurde an zwei verschiedenen Isoenzymen von CA studiert.<sup>159</sup> Dabei gibt die Säure in der hydrophoben Tasche das Proton an *Thr199* ab und reagiert als Anion weiter. Die Experimente können aber nicht mit Sicherheit sagen, ob die Reaktion vollständig abläuft oder die Isocyansäure nur als Inhibitor wirkt.

## 1.6 Zielstellung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob man mit Hilfe quantenchemischer Methoden ein experimentelles Modell entwickeln kann, dass nach dem Reaktionsprinzip eines

Enzyms reagiert. Diese Methode erscheint im ersten Moment nicht geeignet, da sich die Rechnungen zur Zeit noch nicht schnell genug durchführen lassen. Betrachtet man aber die rasante Entwicklung der klassischen Computertechnologie und neue Ansätze zu noch schnellerer Rechenleistung (Quantencomputer),<sup>160–162</sup> so ist vorstellbar, dass diese Methode in absehbarer Zeit gegenüber der Labortechnologie zu bevorzugen ist.

Eine Besonderheit dieser Arbeit liegt in der Tatsache, dass *sowohl* Rechnungen *als auch* Experiment durchgeführt wurden. Untersucht wird ein Modell des aktiven Zentrums von Carboanhydrase, welches mit substituierten Isothiocyanaten und Isocyanaten reagieren soll. Diese Substrate eignen sich insofern zur Reaktion mit Carboanhydrase-ähnlichen Modellen, weil sie das kumulierte  $\pi$ -Bindungssystem von  $\text{CO}_2$  simulieren. Als Reaktanten kommen XH Verbindungen, insbesondere Wasser, Schwefelwasserstoff und Mercaptane in Betracht.

Interessant ist es zu wissen, ob sich die Aktivierungsbarriere in beiden Fällen (Isothiocyanat und Isocyanat) senken lässt und ob eventuell sogar eine Katalyse zu erwarten bzw. zu beobachten ist. Weiterhin sind Aspekte der Korrelation zwischen den theoretischen Voraussagen und der experimentellen Wirklichkeit wichtig. Letztendlich kann diese Arbeit auch Rückschlüsse für den Mechanismus im Enzym Carboanhydrase liefern.

## 2 Quantenchemische Berechnungen

### 2.1 Funktionale, Basissätze und Implementierung

Grundlegende  
Methodik

Zur quantenchemischen Berechnung wird ausschließlich GAUSSIAN 98<sup>163</sup> und GAUSSIAN 03<sup>164</sup> verwendet. Nur im Falle der Vorooptimierung von großen Systemen wird aufgrund der *RI*-Beschleunigung<sup>165–167</sup> auf TURBOMOLE zurückgegriffen.<sup>168</sup> Während als Basissatz *6-311+G(d,p)*<sup>54–57,169–172</sup> zum Einsatz kommt, wird als Funktional durchgehend *B3LYP* verwendet.<sup>97,99</sup> Diese Kombination liegt allen Rechnungen zugrunde. Mit dieser Methode wurden auch schon in vorherigen Untersuchungen gute Erfahrungen gemacht.<sup>173</sup>

Weitere  
Methoden

Es existiert zwar auch ein *correlation-consistent*-Basissatz für Zink,<sup>174</sup> Voruntersuchungen in der Arbeitsgruppe zeigten aber gegenüber dem *Pople*-Basissatz keine Vorteile.<sup>175</sup> Eine Ausnahme bilden die Reaktionspfade der unkatalysierten Reaktion. Hier kommt zusätzlich noch die *MP2*-Methode<sup>72,73</sup> in Kombination mit dem *AUG-cc-PVTZ*-Basissatz zum Einsatz,<sup>58–60,176</sup> da sich diese kleinen System anbieten, um anspruchsvollere Rechnungen durchzuführen. Sämtliche Optimierungen werden mit dem *GDIIS*-Optimierer durchgeführt, der gerade bei großen Systemen mit einer flachen Energiehyperfläche eine bessere Konvergenz verspricht.<sup>177–180</sup>

Weiterhin wird bei Rechnungen mit Lösungsmittelleffekten das *C-PCM*-Modell verwendet.<sup>126,127</sup> Alle Lösungsmittelgeometrien werden mit dieser Methode voll optimiert.

weitere  
Programme

Zur Untersuchung von Bindungsordnungen, Ladungsverteilung und mesomeren Effekten wird das in GAUSSIAN 03 implementierte NBO 5.0 verwendet.<sup>113</sup> Visualisiert werden die Rechnungen mit MOLDEN,<sup>181,182</sup> VIEWMOL<sup>183</sup> und SCHAKAL 99<sup>184</sup> Alle Schemata in dieser Arbeit werden mit OCHEM angefertigt.<sup>185</sup> Zur Darstellung von Or-

Tabelle 3: Ladungsverteilungen und Bindungslängen der Zn-O Bindung in den *HCAII*-Modellen.

Modell	Zn	O	Bindungslänge [Å]
<b>I</b>	+1.62	-1.32	1.849
<b>II</b>	+1.65	-1.31	1.879
<b>III</b>	+1.63	-1.32	1.910

bitalen wird NBOVIEW verwendet,<sup>186</sup> Digramme werden mit MICROSOFT EXCEL, 3D-Diagramme mit GNUPLOT<sup>187</sup> erstellt.

## 2.2 Carboanhydrase-Modell

Die Wahl des passenden *CA*-Modells wird von zwei wichtigen Faktoren bestimmt. Einerseits muss das Modell klein genug sein, um die Rechenzeit im Rahmen halten zu können bzw. eine Funktional-Basissatz-Kombination zu finden, die verlässliche Energien liefern kann. Andererseits sollte das Modell die Verhältnisse im Kern der Carboanhydrase möglichst detailgetreu wiedergeben. Im Falle der vorliegenden Untersuchungen ist dabei die Abbildung des Proteinrückgrates nicht ausschlaggebend, da das Reaktionsprinzip auf geeignete Modelle im Labor übertragen werden soll, denen das Proteinrückgrat ohnehin nicht zur Verfügung steht. Wesentlich wichtiger ist die Bindungssituation um das Hydroxid-Ion am Zink-Ion und die Ligandensphäre.

Hierbei spielen der  $pK_S$ -Wert, die Bindungslängen und die Ladungsverteilungen eine wichtige Rolle. Auch die Energie des nukleophilen *p*-Orbitals am Sauerstoffatom hat einen starken Einfluss auf die Reaktivität des Modells. Zur Auswahl stehen wie in Kapitel 1.4.1 (Seite 19) beschrieben die Modelle **I** (Ammoniakligandensphäre), **II** (Histidinligandensphäre) und **III** (Teile des Proteinrückgrates). In Tabelle 3 sind die Bindungslängen und Ladungsverteilungen in der Zn-O Bindung in allen drei Modellen dargestellt. Während die Bindungslängen nur um 0,06 Å variieren, bleiben die Ladungen an den Atomen nahezu gleich. Vor allem die Ladungen zwischen Modell **I** und **III** gleichen sich stark.

Geometrisch bilden nur die Modelle **II** und **III** eine tetraedrische Form. In Modell **I** ist aufgrund der Wechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar am Sauerstoffatom und einem Proton eines der Ammoniakliganden die tetraedrische Geometrie gestört. Trotzdem ähneln sich die Geometrien von **I** und **III** sehr. Im Unterschied zu Modell **II** steht hier das Proton des Hydroxid-Ions in Richtung eines Liganden ab (s. Abbildung 3; Seite 19). Die Modelle **I** und **III** sind sich also in ihren elektronischen Eigenschaften und ihren Geometrien sehr ähnlich. Modell **I** besitzt zudem den Vorteil, Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Liganden und Substraten, so wie sie bei realen Komplexen mit [12]aneN<sub>3</sub>- oder [12]aneN<sub>4</sub>-Liganden vorkommen können, besser zu beschreiben. Der Nachteil der gestörten tetraedrischen Geometrie fällt in Verbindung mit einem Substrat nicht mehr ins Gewicht (s. Kapitel 2.4.4.1; Seite 37). Zudem ist Modell **I** aufgrund seiner

geringen Anzahl an Atomen für die Berechnung am besten geeignet.

In allen Berechnungen der vorliegenden Arbeit wird, sofern nicht weiter spezifiziert, das Modell **I** zur Simulation eines *HCAII*-Modells in den quantenchemischen Rechnungen benutzt.

## 2.3 Nomenklatur

Um die berechneten Strukturen der katalysierten Reaktion eindeutig zuordnen zu können, wird eine systematische Nomenklatur verwendet, die sich folgendermaßen zusammensetzt:

$$N3 - SME - 9rot - BS(ts) - h \quad (40)$$

Die ersten beiden Zeichen stehen für das zur Katalyse verwendete Modell. *N3* steht für [12]aneN<sub>3</sub>, *N4* dementsprechend für [12]aneN<sub>4</sub>. Bei dem Standardmodell **I** wird auf eine explizite Kennzeichnung verzichtet. Anschließend bezeichnet der nächste Abschnitt, ob es sich um einen OH-, SH- oder SME-Komplex handelt, wobei *S* für den SH und *SME* für den SME-Komplex steht. Auch hier wird bei Modell **I** auf die Bezeichnung verzichtet. Es folgt eine laufende Nummer ohne weitere Bedeutung aber mit dem Zusatz *sh* (für die Lipscomb-Variante) bzw. *rot* (*Lindskog*-Reaktionspfad). Letztendlich erläutert eine letzte Ziffernfolge bei Strukturen während und nach dem Wasserangriff die Rotationsstellung der NHCH<sub>3</sub>- bzw. OH- oder SH-Gruppe (*A* oder *B*) und die Art und Weise des Übergangszustands (*S*: Sechsring; *F*: Vierring). Bei Übergangszuständen wird zur Kennzeichnung das Kürzel *ts* angehängt. Wird der Wasserangriff mit anderen Substraten durchgeführt, wird an die Kennung entweder ein *h* (Schwefelwasserstoff) oder ein *m* (Methylmercaptan) angehängt. Alle Strukturen werden fett gedruckt. Bei fett und kursiv gedruckten systematischen Bezeichnungen ohne laufende Nummer handelt es sich um die Bezeichnung eines Reaktionspfades.

Die Nomenklatur der unkatalysierten Reaktion ist wesentlich einfacher.

$$U - SMe - 22(ts) \quad (41)$$

Alle Strukturen der unkatalysierten Reaktionen beginnen mit einem *U*. Es folgt ein Kürzel zur Definition des angreifenden Substrats. Dabei steht *S* für Schwefelwasserstoff und *SMe* für Methylmercaptan. Im Falle von Wasser wird auf das Kürzel verzichtet. Es folgt eine laufende Nummer ohne Bedeutung. Werden Übergangszustände bezeichnet, die von einem Konformer zum anderen leiten, besteht die Nummer aus den Ziffern der Konformere. Auch bei der unkatalysierten Reaktion wird bei Übergangszuständen zur Kennzeichnung das Kürzel *ts* angehängt.

Wird im Text in Klammern auf Strukturen verwiesen, können durch ein Semikolon getrennt Energiewerte angegeben sein. Diese sind immer als Differenzen der Freien Enthalpien zu denen der separierten Reaktanten in kJ/mol zu sehen.

Tabelle 4: Literaturstrukturdaten von Methylisothiocyanat.

Methode	$\angle_{\text{CNC}} [^\circ]$	$\angle_{\text{NCS}} [^\circ]$	$\text{C}_{\text{res}}\text{-N} [\text{\AA}]$	$\text{N}=\text{C} [\text{\AA}]$	$\text{C}=\text{S} [\text{\AA}]$
MW <sup>a</sup> <sup>188</sup>	150,9	173,8	1,4346	1,2000	1,5670
MW <sup>189</sup>	152,5	180,0	1,4123	1,2068	1,5665
MW <sup>190</sup>	147,5	180,0	1,4500	1,2160	1,5610
ED <sup>b</sup> <sup>191</sup>	142,0	180,0	1,4700	1,2200	1,5600
ED <sup>192</sup>	141,6	180,0	1,4790	1,1920	1,5970
MP2/TZVP <sup>193</sup>	149,0	175,7	1,4291	1,1977	1,5862
MP2/cc-pVTZ <sup>194</sup>	147,3	175,3	1,4290	1,1990	1,5820

<sup>a</sup>Mikrowellenspektrum<sup>b</sup>Elektronendiffraktometrie

## 2.4 Isothiocyanat

### 2.4.1 Methodenbewertung anhand der Struktur von ITCN

Anhand der Struktur von Methylisothiocyanat ist es möglich, eine Bewertung der zu verwendenden Methode durchzuführen. **ITCN** besitzt einerseits ein kumuliertes System mit zwei Heteroatomen und dementsprechend eine anspruchsvolle elektronische Struktur, andererseits gilt es, den Einfluss des freien Elektronenpaars am Stickstoffatom auf die Geometrie zu beschreiben. Es ist zu erwarten, dass sich zwischen der Methylgruppe und Kumulensystem ein Winkel kleiner  $180^\circ$  ergibt, da das freie Elektronenpaar  $sp^x$ -Charakter besitzt. Daraus resultierend ergibt sich ein NCS Winkel, der etwas kleiner als  $180^\circ$  ist.

Prinzipielle Struktur

In Tabelle 4 sind experimentelle Daten aus Mikrowellenspektren und Strukturanalysen über Elektronendiffraktometrie aufgelistet. Man erkennt deutliche Unterschiede in den Winkeln zwischen Methylrest und Kumulensystem. Auch die Länge der Bindungen variiert deutlich. Der Winkel im Kumulensystem ist für die Berechnungen der Werte auf  $180^\circ$  festgelegt worden.<sup>1</sup>

Experimentell ermittelte Geometrien

Auch wenn ältere Rechnungen auf verschiedenen Niveaus existieren,<sup>195</sup> wurde noch keine ausgiebige Methodenvariation zu diesem System durchgeführt. Im Folgenden werden die Strukturberechnungen von Methylisothiocyanat erörtert. Bei jeder Rechnung sind die Strukturen voll optimiert und die Existenz eines Minimums durch eine Frequenzanalyse garantiert. Als Basissätze dienen die *triple-zeta*-Basen  $6-311+G(d,p)$ ,<sup>171,172</sup> TZVP,<sup>196,197</sup> *cc-pVTZ*<sup>58</sup> und *AUG-cc-pVTZ*.<sup>59,60</sup> Als Funktional mit dem niedrigsten Niveau dient *HF*, während *B3LYP*<sup>97,99</sup> und *MPW1K*<sup>104</sup> die *Hybrid-DFT*-Methoden repräsentieren. *BP86*<sup>95</sup> und *BLYP*<sup>96,97</sup> beschreiben die *DFT*-Funktionalen. Als *ab-initio*-Methoden kommen *MP2*,<sup>72,73</sup> *MP4(SDQ)*<sup>74</sup> und *CCSD*<sup>77-79</sup> zum Einsatz. Alle Strukturdaten sind in Tabelle 27 (Anhang B; Tabelle 27; Seite 136) aufgelistet.

Methoden

Um die Methoden bewerten zu können, braucht man einen Vergleichswert. In diesem

<sup>1</sup>Weitere Informationen finden sich in den zitierten Veröffentlichungen.

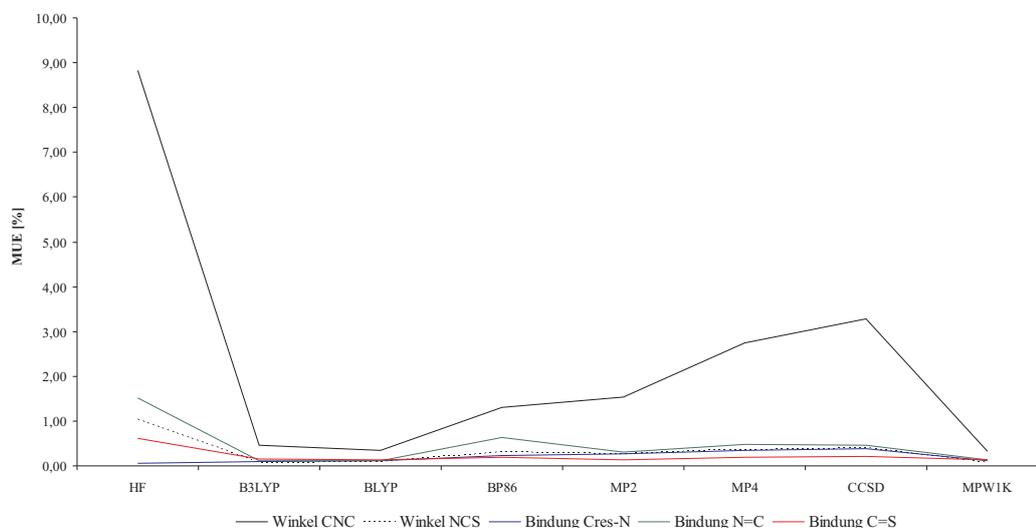


Abbildung 4: *MUE* der Methoden im Vergleich mit den Werten aus der Rechnung auf *CCSD/AUG-cc-pVTZ* Niveau.

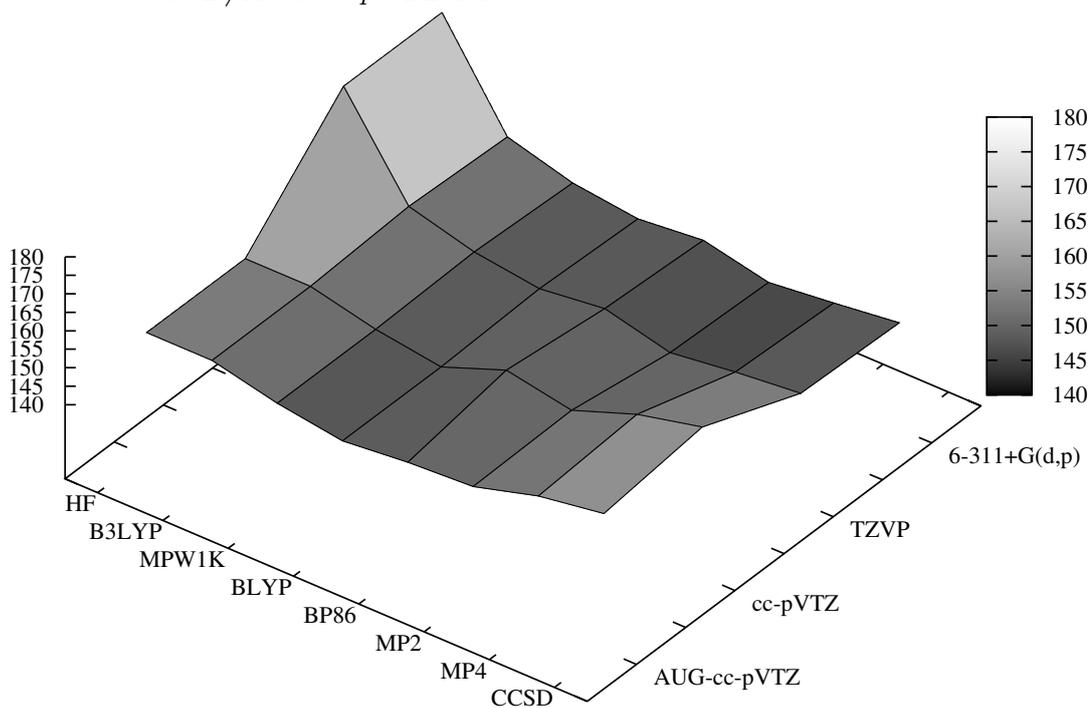


Abbildung 5: Winkel zwischen Methylgruppe und Kumulensystem in Methylisothiocyanat abhängig von Methode und Basissatz.

Fall werden einerseits die experimentellen Daten aus Arbeiten von *Koput et al.* und die mit *CCSD/AUG-cc-pVTZ* berechneten Strukturdaten zur Bewertung herangezogen. Erstere, da sie die aktuellsten experimentellen Daten darstellen und letztere, weil sie auf dem höchsten Niveau berechnet wurden. Zur Einordnung der Abweichung wurde der *MUE*-Wert bestimmt (*mean unsigned error*). Da verschiedene Größen miteinander verglichen werden sollen, werden die Werte genormt und in Prozent geschrieben.

$$MUE = (W - W_{vgl})/W_{vgl} * 100 \quad (42)$$

Vergleicht man die Werte für jede Methode (s. Abbildung 4), erkennt man, dass vor allem der Winkel zwischen der Methylgruppe und dem Kumulensystem großen Abweichungen unterliegt. Interessanterweise weichen die *ab-initio*-Methoden im Durchschnitt am meisten von sowohl dem experimentellen als auch dem theoretischen Wert ab. Dies bestätigt vor allem die Basissatzunabhängigkeit der *Hybrid-DFT*- und der reinen *DFT*-Methoden. Nur *BP86* zeigt durchschnittliche Abweichungen bei dem CNC Winkel.

Die Methoden mit den kleinsten *MUE*-Werten sind *B3LYP*, *BLYP* und *MPW1K*. Damit zeigt sich, dass eine *Hybrid-DFT*-Methode wie *B3LYP* in der Lage ist, Systeme wie **ITCN** auch mit einem durchschnittlichen Basissatz gut zu beschreiben. Um die Methoden in Abhängigkeit der vier Basissätze zu bewerten, ist es vonnöten, einen expliziten Wert zu betrachten. Am besten eignet sich dazu der Winkel zwischen der Methylgruppe und dem Kumulensystem, da hier die größten Abweichungen zu verzeichnen sind.

In Abbildung 5 sind diese Werte dargestellt. Es fällt sofort die große Abweichung im Bereich von *HF* mit den Basissätzen *6-311+G(d,p)* und *TZVP* auf. Weiterhin sind die über die Basissätze sehr stabilen Werte der *Hybrid-DFT*- und *DFT*-Methoden erkennbar. Die *ab-initio*-Methoden ergeben mit höheren Basissätzen wie *AUG-cc-pVTZ* auch größere Winkel. Im Anhang sind die Diagramme mit den anderen Strukturdaten dargestellt, in denen sich vor allem auch die Basissatzunabhängigkeit der *DFT*-Funktionale erkennen lässt (Seite 137). Außerdem wird ersichtlich, dass die absoluten Werte von *B3LYP/6-311+G(d,p)* sehr gut mit denen von *CCSD/AUG-cc-pVTZ* korrelieren. *B3LYP* ergibt über alle vier Basissätze Winkel im Bereich von 153° und scheint damit, verbunden mit den Vorteilen der geringeren Rechenzeit und der direkten Vergleichbarkeit mit zuvor berechneten Katalysezyklen, die Methode der Wahl (s. Schemata 1, 2 und 3 auf Seite 20, 21 und 22).

durchschnittliche  
Abweichung

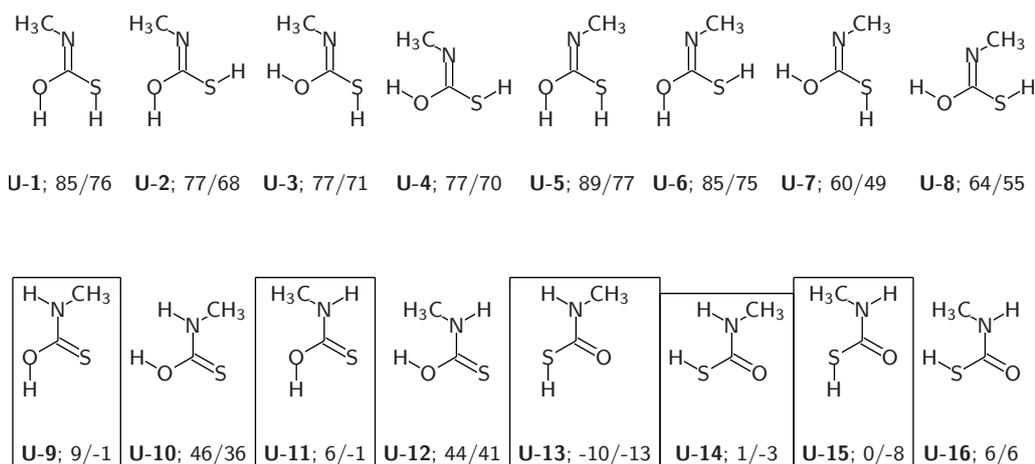
Vergleich der  
CNC Winkel

## 2.4.2 Unkatalysierte Reaktion von ITCN mit Wasser

Um die Ergebnisse der katalysierten Reaktion energetisch einordnen zu können, ist es erforderlich, im Vorfeld die unkatalysierte Reaktion zu berechnen. Zuerst werden alle möglichen Produkte der Reaktion von Wasser mit Isothiocyanat und deren Konformere berechnet. Anschließend ergeben sich durch die Berechnung von verschiedenen Übergangszuständen die Reaktionspfade, von denen der energetisch günstigste mit der katalysierten Reaktion verglichen wird.

**2.4.2.1 Methode und Basissatz** Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, werden die Berechnungen aufgrund der einfachen Strukturen sowohl mit *B3LYP/6-311+G(d,p)* als auch

Methoden


 Abbildung 6: Alle möglichen Konformere der Reaktion von **ITCN** und Wasser.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Die Energieangaben sind in kJ/mol; erstere sind mit *B3LYP/6-311+G(d,p)*, zweitere mit *MP2/AUG-cc-pVTZ* berechnet.

mit *MP2/AUG-cc-pVTZ* durchgeführt, wobei sich die ersten Angaben unterhalb einer Struktur immer auf die *DFT*-Methode, die zweiten auf die Ergebnisse der *MP2*-Rechnungen beziehen. Spätere allgemeine energetische Angaben zu Strukturen der unkatalysierten Reaktion in dieser Arbeit beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse mit dem höheren Niveau *MP2/AUG-cc-pVTZ*.

**2.4.2.2 Produkte** In Abbildung 6 sind alle möglichen Produktstrukturen der Reaktion von Isothiocyanat mit Wasser zu finden. Während die obere Reihe die Produkte der Addition von Wasser an die C=S Doppelbindung darstellt, zeigt die untere alle Produkte der Reaktion mit der C=N Doppelbindung. Augenscheinlich ist die Addition an die C=N Bindung thermodynamisch bevorzugt, da diese die einzigen exothermen Produkte liefert, das energetisch niedrigste Produkt besitzt und die Durchschnittsenergie der Produkte dieser Reaktion ca. 80 kJ/mol unter der der Produkte der C=S Addition liegen (C=S; 87,9 kJ/mol | C=N; 7,4 kJ/mol).

Der Hauptgrund dieses energetischen Unterschieds liegt in der größeren Standardbindungsenthalpie der C=S bzw. C=O Doppelbindung gegenüber der C=N Bindung.<sup>198,199</sup> Interessanterweise sind bei den Produkten der Addition an die C=S Bindung die Konformere **U-1** und **U-5** am instabilsten, obwohl beide Wasserstoffatome von der C=N Doppelbindung weg stehen. Dadurch wechselwirken sie zwar nicht mit der Methylgruppe, wohl aber untereinander. Diese Wechselwirkung ist aufgrund der *sp*<sup>2</sup>-Hybridisierung am Kohlenstoffatom so stark, dass sie gezwungen sind, sich aus der Ebene zu drehen und somit die Bindung der Hydroxyl- bzw. Thiolgruppe zum Kohlenstoff zu schwächen. Weitere Faktoren, die die Energie der Konformere beeinflussen können, sind Wechselwirkungen zwischen Wasserstoffatomen und Methylgruppe (**U-3**, **U-4**, **U-6** und **U-8**), zwischen Methylgruppe und Sauerstoff bzw. Schwefel<sup>2</sup> (**U-1**, **U-2**, **U-5** und **U-7**), sowie

<sup>2</sup>Wobei die Schwefel-Methyl-Wechselwirkung günstiger ist.

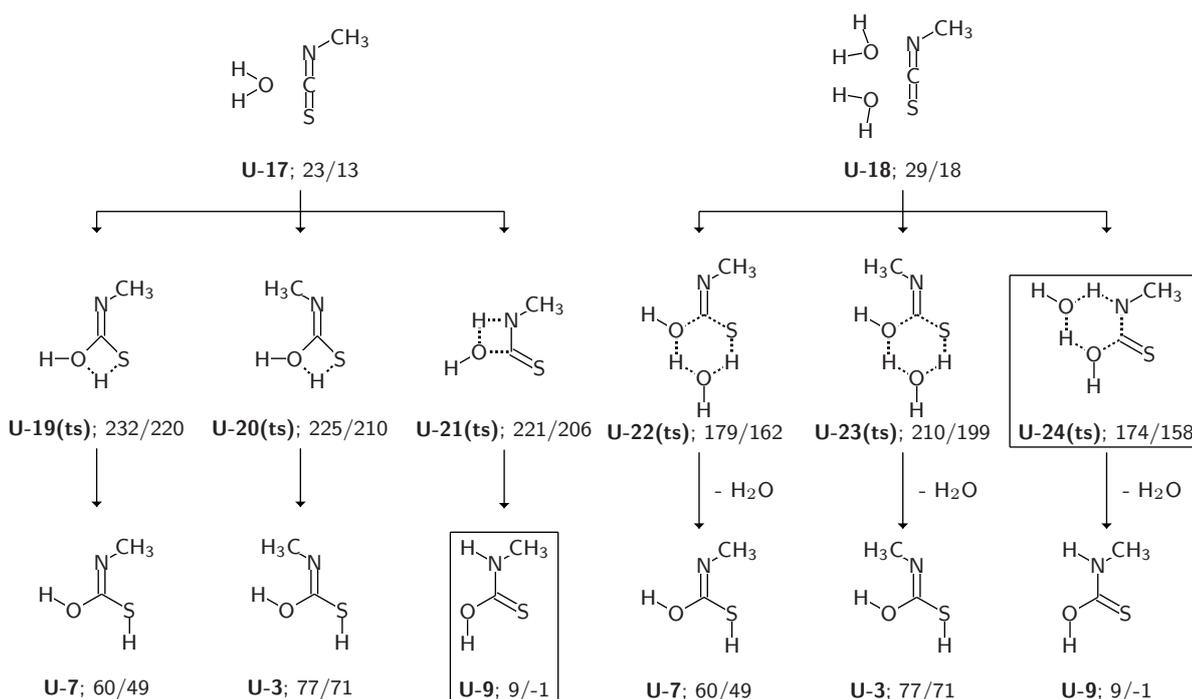
Addition in C=N  
Bindung  
bevorzugt

Gründe der  
Instabilisierung

negative Hyperkonjugation zwischen den freien Elektronenpaaren der drei Heteroatome und den antibindenden Molekülorbitalen der C-X Bindungen.<sup>200</sup>

Diese Erkenntnisse lassen sich teilweise auch auf die Produkte der Addition an die C=N Bindung übertragen. Generell sind Strukturen mit sterischen Wechselwirkungen zwischen Wasserstoffatom und Methylgruppe energetisch benachteiligt (**U-10** und **U-12**). Dabei sind Konformere mit einer Thiolgruppe bevorzugt, da, durch den größeren Atomradius des Schwefels bedingt, der Abstand zwischen Wasserstoffatom und Methylgruppe größer ist. Das thermodynamisch stabilste Produkt ist die Carbamid-S-Säure (**U-13** - **U-16**), gefolgt von der Carbamidsäure (**U-9** - **U-12**). Frühere Erkenntnisse zu den Stabilitäten von C=S und C=O Doppelbindungen gehen mit diesem Ergebnis konform.<sup>201</sup>

Carbamid-S-Säure stabilstes Produkt



Schema 9: Geschwindigkeitsbestimmende Schritte der Addition von Wasser an die C=N bzw. C=S Doppelbindung von **ITCN**.

**2.4.2.3 Geschwindigkeitsbestimmender Schritt** Auch wenn das thermodynamisch stabilste Produkt bekannt ist, muss der mechanistische Ablauf geklärt werden, um die Energetik der unkatalysierten Reaktion vollständig zu beschreiben. In Schema 9 sind alle denkbaren geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der Reaktion von **ITCN** mit Wasser dargestellt. Während die Addition an die C=S Doppelbindung mit insgesamt vier möglichen Übergangszuständen vertreten ist, liefern nur zwei Carbamidsäure. Das thermodynamisch stabilste Produkt Carbamid-S-Säure ist auf direktem Wege nicht zu erhalten. Erwartungsgemäß sind die wasserkatalysierten Übergangszustände um teilwei-

Kein direkter Weg zu **U-13**

se bis zu 50 kJ/mol stabiler als ihre unkatalysierten Pendants. Durch das zusätzliche Wassermolekül sind sie in der Lage, Übergangszustände auszubilden, die einen sechsgliedrigen Ring beinhalten. Übergangszustände mit einer solchen Struktur sind meist stabiler als solche mit viergliedrigen Ringen.

Gründe der  
Instabilisierung

Eine weitere Ursache für energetische Unterschiede ist die Stellung der Methylgruppe. Im Gegensatz zu der Addition an die C=N Doppelbindung kann diese bei dem Angriff auf die C=S Bindung zwei Stellungen einnehmen. Dabei wirkt sich die sterische Interaktion mit der Hydroxylgruppe energetisch nachteilig aus (**U-20(ts)** und **U-23(ts)**). Der starke Unterschied der Energieerhöhung zu Lasten von **U-23(ts)** (27 kJ/mol) lässt sich auf die Tatsache zurückführen, dass der Diederwinkel  $\angle_{HOCN}$  im Falle von **U-20(ts)** 55° und bei **U-23(ts)** 35° beträgt. Grund dafür ist der Charakter als Sechsringübergangszustand von **U-23(ts)**. Durch den kleineren Diederwinkel steigt die sterische Störung zwischen Hydroxyl- und Methylgruppe und entsprechend auch die Energie.

Das stabilste Produkt ist **U-9** (9/-1 kJ/mol) In Kombination mit dem niedrigsten Übergangszustand **U-24(ts)** (174 kJ/mol) bildet es den wahrscheinlichsten Reaktionspfad für einen Wasserangriff.

**2.4.2.4 Anschließende Reaktionspfade** Schema 10 erläutert die Reaktionspfade, die die einzelnen Konformere untereinander verbinden. Auf diese Weise lässt sich der kinetisch günstigste Weg zu dem thermodynamisch stabilsten Produkt **U-13** ermitteln. Der Vollständigkeit halber ist auch die Reaktionskaskade, die dem Angriff auf die C=S Doppelbindung folgt, dargestellt. Da diese Reaktion sowohl kinetisch als auch thermodynamisch benachteiligt ist, sind diese Übergangszustände nebensächlich.

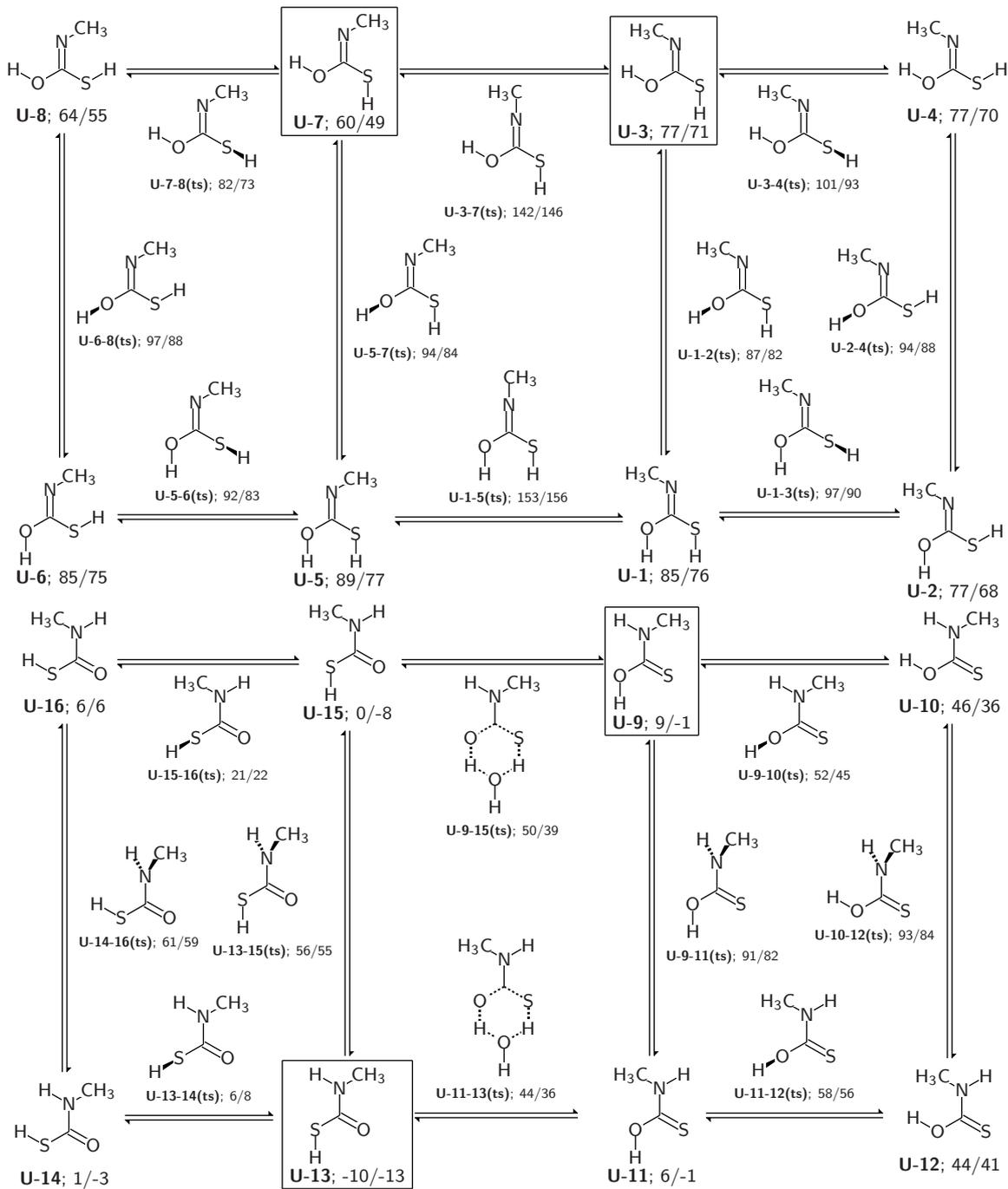
Prinzipielle  
Mechanismen

Die Konformere der Addition an die C=N Doppelbindung verbinden sich einerseits über Rotationsübergangszustände, die entweder die NHCH<sub>3</sub> oder die SH- bzw. OH-Einheit um 180° drehen. Andererseits erfolgt der Wechsel zwischen Carbamidsäure und Carbamid-S-Säure über eine Protonenübertragung zwischen dem Schwefel- und dem Sauerstoffatom.

Günstigster  
Mechanismus

Aus Schema 10 wird deutlich, dass **U-13** am schnellsten über zwei verschiedene Wege erreichbar ist. Einerseits könnte **U-9** über den Protonenübertragungszustand **U-9-15(ts)**, das Intermediat **U-15** und den Rotationsübergangszustand **U-13-15(ts)** reagieren, andererseits ist die Reaktionskaskade über den Rotationsübergangszustand **U-9-11(ts)**, das Intermediat **U-11** und den Protonenübergangszustand **U-11-13(ts)** denkbar. Den Rechnungen zufolge ist der erstgenannte Reaktionspfad der günstigere, da **U-9-11(ts)** mit 82 kJ/mol deutlich über allen anderen beteiligten Übergangszuständen liegt.

Zusammenfassend ist die Reaktion von **ITCN** mit Wasser selektiv, d. h., die Reaktion in die C=N-Bindung wird aufgrund der stabileren C=S bzw. C=O Doppelbindung begünstigt. Die Katalyse durch weitere Wassermoleküle oder andere mögliche Protonenüberträger wirkt sich günstig auf die Energie des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes aus, die Aktivierungsbarrieren werden um bis zu 50 kJ/mol gesenkt. Das thermodynamisch stabilste Produkt **U-13** ist nicht direkt zugänglich, sondern bedarf noch weiterer Übergangszustände, die aber energetisch weit unterhalb des geschwindigkeits-



Schema 10: Der Addition von Wasser an die C=N und C=S Doppelbindung von ITCN folgende Reaktionspfade.

bestimmenden Schrittes liegen.

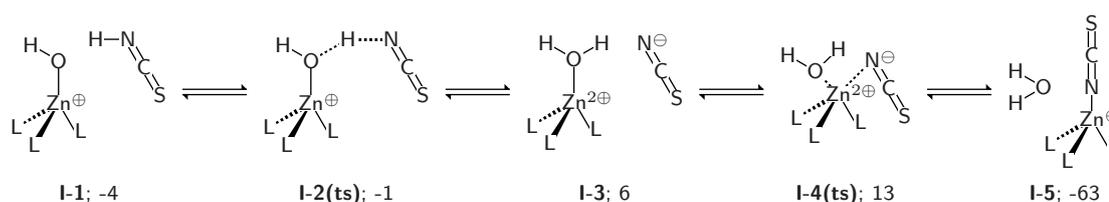
**2.4.2.5 Methodenvergleich** Vergleicht man die Ergebnisse der verschiedenen Funktional-Basissatz-Kombinationen  $B3LYP/6-311+G(d,p)$  und  $MP2/AUG-cc-pVTZ$  miteinander fällt sofort ins Auge, dass die Energien der *Hybrid-DFT*-Methode niedriger ausfallen. Während die Begegnungskomplexe erwartungsgemäß eine hohe Durchschnittsdifferenz aufweisen (11 kJ/mol; Tabelle 28; Anhang B; Seite 139), da *DFT*-Methoden bei intermolekularen Kräften oft benachteiligt sind,<sup>202,203</sup> ist der durchschnittliche Unterschied der Intermediate mit 7 kJ/mol doch deutlich geringer. Interessanterweise sind die Übergangszustände im Durchschnitt von  $B3LYP$  noch genauer berechnet worden, obwohl gerade  $B3LYP$  bei Aktivierungsbarrieren problematisch ist.

Wenn aber nur die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte betrachtet werden, ergibt sich eine Durchschnittsabweichung von 14 kJ/mol, da der systematische Fehler natürlich proportional zum Energiebetrag des Übergangszustandes ist. Weiterhin existieren bei den anderen Übergangszuständen noch negative Abweichungen, bei denen der  $B3LYP$ -Wert höher liegt als der  $MP2$ -Wert (Tabelle 30; Anhang B; Seite 140).

Vorherige theoretische Studien zu Verbindungen mit C-S und S-H Bindungen zeigen ähnliche Unterschiede vor allem in den Standardbindungsenthalpien.<sup>204</sup> Da andere Studien zeigen, dass die  $MP2$ -Rechnungen mit den experimentell ermittelten Strukturen sehr gut übereinstimmen,<sup>205</sup> werden die  $MP2$ -Energien durchweg in dieser Arbeit verwendet. Die  $B3LYP$ -Werte sind nur zum Vergleich weiter angegeben. Die weiteren Berechnungen von unkatalysierten Reaktionen gehen mit diesem Ergebnis konform. (s. Kapitel 2.5.1, 2.11.1 und 2.12.1; Seite 60, 91 und 103)

### 2.4.3 Inhibition mit dem Isothiocyanat-Anion

Wie in Kapitel 1.1.3 (Seite 4) beschrieben, eignet sich das Isothiocyanat-Ion als Inhibitor für Carboanhydrase. Um die Berechnung der Katalyse mit einem substituierten Isothiocyanat energetisch einordnen zu können, wird in diesem Kapitel der Mechanismus der Inhibition erörtert. Dieser ist in Schema 11 dargestellt.



Schema 11: *CA*-Inhibition mit Isothiocyansäure.

**Mechanismus** Im Gegensatz zu substituierten Isothiocyanaten ist Isothiocyansäure in der Lage, ihr Proton in Anwesenheit einer schwachen Base abzugeben und zum Isothiocyanat-Anion zu dissoziieren (**I-2(ts)**). Dieser Schritt läuft innerhalb des Enzyms wahrscheinlich über *Thr199* ab.<sup>159</sup> Bei Modell **I** wird aufgrund des fehlenden Proteinrückgrates das Hydroxid-Ion direkt protoniert. Die Aktivierungsbarriere ist mit 3 kJ/mol unterhalb der

Genauigkeitsgrenze der verwendeten Methode.<sup>102,103</sup> Auch die Inkonsistenz der Energie des darauffolgenden Intermediats **I-3** ist auf diese Tatsache zurückzuführen. Der Schritt der Protonierung läuft also nahezu barrierefrei ab.

Im Anschluss an die Protonenübertragung erfolgt der nukleophile Angriff des Isothiocyanat-Anions mit dem Stickstoff auf das Metallzentrum. Gleichzeitig wird in dieser  $S_Ni$ -Reaktion das Wassermolekül unter Retention aus der Ligandensphäre entfernt. Die Problematik der Inhibition von Carboanhydrase oder *CA*-Modellen<sup>206</sup> liegt also nicht in der Natur des Kumulensystems von Isothiocyanat oder seiner Heteroatome, sondern allein in der Tatsache, dass Isothiocyansäure deprotonieren kann, das Hydroxid-Ion zu Wasser umwandelt und selbst nun die Ladung tragend zum besseren Nukleophil wird. Entscheidend für die Wirkung als Inhibitor ist die fehlende Möglichkeit einer Weiterreaktion. Mit **I-5** ergibt sich eine relativ ausgeprägte thermodynamische Absenkung, die nur durch die Rückreaktion verlassen werden kann. Eine Addition an das Kumulensystem käme einer unkatalysierten Reaktion mit hohen Aktivierungsbarrieren gleich (vgl. Kapitel 2.4.2.3; Seite 33). Das Charakteristikum einer Inhibition besteht also aus einer starken thermodynamischen Absenkung in Abwesenheit weiterer Reaktionsmöglichkeiten ausgenommen der Rückreaktion.<sup>207</sup>

Gründe für eine Inhibition

Mit einem Isothiocyanat, das dissoziationsunfähig ist, sollte der Schritt der Inhibition verhindert werden können und sich Reaktionspfade öffnen, die den Mechanismen mit  $CO_2$  und  $COS$  ähneln und evtl. zu einem Katalysezyklus in der Lage sind. Dissoziationsunfähige Isothiocyanate findet man in Form von substituierten Isothiocyanaten wie z. B. Methylisothiocyanat.

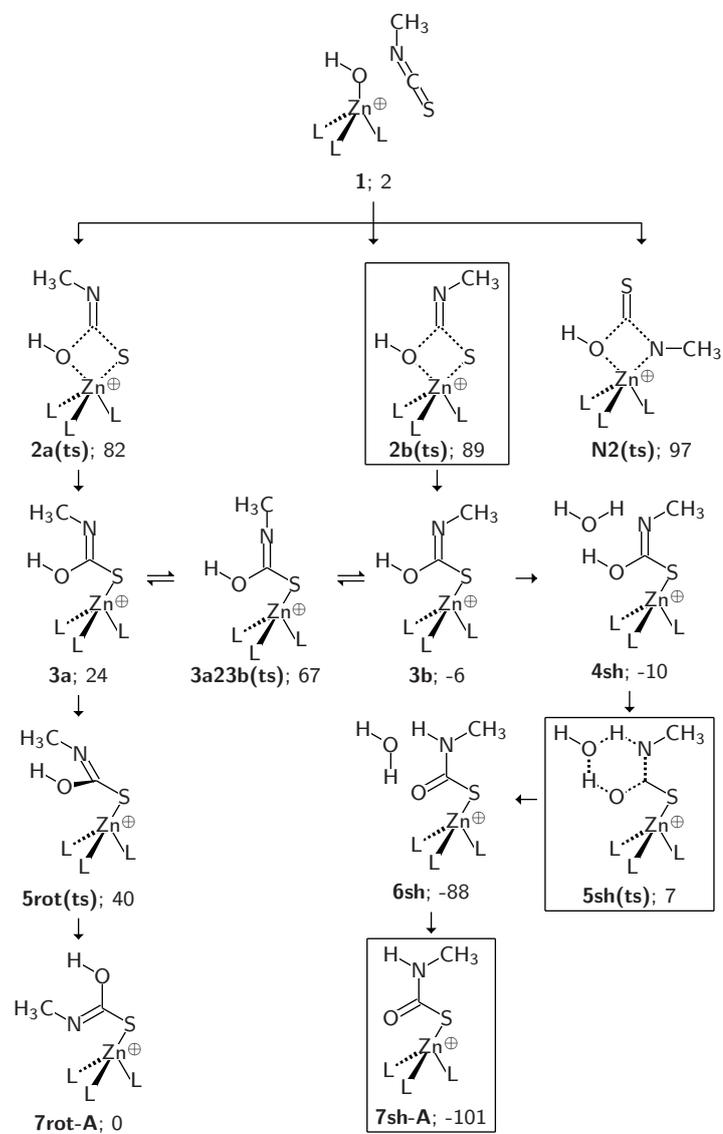
#### 2.4.4 Katalysierte Reaktion

Im Folgenden Kapitel wird die katalysierte Reaktion von Wasser mit **ITCN** beschrieben. Wie in Kapitel 2.2 (Seite 27) erörtert, wird zur Simulation des *HCAII*-Modells Modell **I** verwendet.

**2.4.4.1 Geschwindigkeitsbestimmender Schritt** Die durch Modell **I** katalysierte Reaktion startet mit einem Begegnungskomplex **1** (Schema 12). Trotz verschiedener Orientierungen der Reaktionspartner vor der Optimierung ergibt sich immer wieder dieselbe Struktur. Erwartungsgemäß nähert sich **ITCN** mit dem Schwefelatom dem Zink-Ion und dem Kohlenstoffatom dem Sauerstoffatom an. Dabei bilden sich zwischen dem Schwefelatom und den beiden Wasserstoffatomen der Ammoniakliganden Wasserstoffbrückenkräfte aus. Auch in der Reaktion von **ITCN** mit einem *CA*-Modell zeigt sich der besondere Charakter dieses Katalysemechanismus, in dem ein elektrophiles Kohlenstoffatom mit einem kationischen Zentrum reagiert. Dies kann nur gelingen, weil mit dem Hydroxid-Ion ein ausreichend nukleophiles Teilchen in dem formal positiv geladenen Komplex vorhanden ist.

EC 1

Die Energie des Begegnungskomplexes liegt mit 2 kJ/mol nur unwesentlich über den separierten Ausgangsstoffen und innerhalb der Fehlergrenze der Methode;<sup>102,103</sup> somit kann kein Energiegewinn verzeichnet werden. Die Struktur verändert sich gegenüber Modell **I** insofern, dass die Wechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar und dem



Schema 12: Die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der katalysierten Reaktion von ITCN und einige sich anschließenden Reaktionspfade.

Wasserstoffatom am Ammoniakligand durch die Anwesenheit von **ITCN** unterbrochen wird. Dadurch ist **1** annähernd tetraedrisch aufgebaut und der Nachteil gegenüber Modell **III** ist irrelevant. Gleichzeitig ändert sich die Geometrie, indem das Hydroxid-Ion in einer *eclipsed*-Konformation zu den restlichen drei Ammoniakliganden steht (im Gegensatz zu Modell **I**, wo eine *staggered*-Konformation zu beobachten ist). Ein Resultat dieser Struktur ist eine Drehung des Ammoniakliganden um  $60^\circ$  (s. Abbildung 7 und Abbildung 3; Seite 41 und 19). Eine weitere Folge der Strukturveränderung ist eine Verlängerung der Zn-O Bindung um ca.  $0,16 \text{ \AA}$  (**1**;  $1,86515 \text{ \AA}$  | **I**;  $1,84925 \text{ \AA}$ ). Im Vergleich mit den entsprechenden Bindungslängen der verschiedenen Carboanhydrase-Modelle (s. Tabelle 3) kann man erkennen, dass der Einfluss des Ammoniak-Liganden auf die Länge der Zn-O Bindung nicht signifikant ist. Der Begegnungskomplex **1** unterstreicht die Eignung von Modell **I**, von *HCAII* abgeleitete Modellkomplexe strukturell gut beschreiben zu können.

Unterschied zu Modell **I**

Im Vergleich zu  $\text{CO}_2$  besitzt **ITCN** ein unsymmetrisches Kumulensystem. In Kombination mit der gewinkelten Iminstruktur ergeben sich für den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt insgesamt drei mögliche Übergangszustände **2a(ts)**, **2b(ts)** und **N2(ts)**. Während in den Übergangszuständen **2a(ts)** und **2b(ts)** das Schwefelatom eine Bindung zum Zink-Ion eingeht, greift in der Struktur **N2(ts)** das Stickstoffatom an. Da in allen drei Übergangszuständen keine Protonen übertragen werden, kann auch kein Sechsringübergangszustand mit Hilfe eines Protonenüberträgers wie z. B. Wasser generiert werden.

Auswirkung des unsymmetrischen Kumulensystems

Durch ihre Natur als Vierringübergangszustände sind diese Strukturen energetisch angehoben. Diese Erkenntnis steht in Analogie zu den Ergebnissen der Rechnungen zu COS und  $\text{CO}_2$  (s. Schema 1, 2 und 3; Seite 20, 21 und 22). Auch hier sind die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte die konzertierten Angriffe der Substrate an das katalytische Zentrum u.a. auch wegen des Vierringcharakters. Energetisch liegen alle drei Übergangszustände in derselben Größenordnung (Schema 12). Stabiler sind die Übergangszustände, bei denen der Schwefel das Zink-Ion angreift.

**2.4.4.2 Angriff auf die C=S Doppelbindung** Interessanterweise ist Struktur **2a(ts)** stabiler als **2b(ts)**, obwohl anzunehmen wäre, dass es sich aufgrund der Stellung der Methylgruppe andersherum verhält (vgl. **U-3** und **U-7** in Abbildung 6; Seite 32). Ein Grund für die fehlende energetische Anhebung von **2a(ts)** gegenüber **2b(ts)** ist der größere Abstand der C-O Bindung (als z. B. in **U-7** oder **U-3**). Insofern ist die Wechselwirkung zwischen der Hydroxyl- und der Methylgruppe geringer einzuschätzen als in den Strukturen der unkatalysierten Reaktion. Die höhere Energie von **N2(ts)** ist auf die fehlende energetisch günstige Zn-S Bindung zurückzuführen.<sup>208,209</sup> Weiterhin wirkt sich die sterische Wechselwirkung zwischen den Ammoniakliganden und der Methylgruppe destabilisierend aus.

Energien der Übergangszustände

Die negative Hyperkonjugation scheint in der energetischen Einordnung dieser Strukturen eine kleinere Rolle zu spielen.<sup>200</sup> Den Ergebnissen der *NBO*-Rechnung zufolge lagern sich bei **2a(ts)** die freien Elektronenpaare der Sauerstoff- und Schwefelatome teilweise in das antibindende  $\sigma^*$ -Orbital der C=N Doppelbindung ein. Aufgrund des

Negative Hyperkonjugation

Charakters als früher Übergangszustand ist die Delokalisation der Elektronen in dem ehemaligen Heterokumulensystem von **2b(ts)** noch erhalten. Insofern beteiligt sich nur das freie Elektronenpaar des Sauerstoffatoms an einer negativen Hyperkonjugation in die C=N Bindung. In beiden Strukturen beteiligt sich überraschenderweise das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms nicht an negativ hyperkonjugativen Effekten. Im Übergangszustand **N2(ts)** findet man erwartungsgemäß in allen Fällen negative Hyperkonjugation ( $n_N \rightarrow \sigma_{CS}^*$ ,  $n_S \rightarrow \sigma_{CN}^*$  und  $n_O \rightarrow \sigma_{CS}^*$ ).

**Selektivität** Trotz der energetischen Unterschiede lässt sich nicht eindeutig sagen, über welchen Übergangszustand die Reaktion verlaufen wird, da die Energieunterschiede sehr nahe an der Grenze der Genauigkeit der Methode liegen.<sup>210</sup> Es entscheidet also nicht ausschließlich die Kinetik der Reaktion über ihren Ablauf, sondern auch die Thermodynamik. Vergleicht man die auf die Übergangszustände folgenden Intermediate (**3a**, **3b** (Schema 12) und **N3** (Schema 15)), so kann man erkennen, dass der Reaktionspfad über **2b(ts)** leicht begünstigt ist. Die sich anbietende Alternative über **3a** und **3a23b** schließt sich sowohl thermodynamisch als auch kinetisch aus.

**Lindskog oder Lipscomb** Bis zu diesem Punkt kann keiner der Reaktionspfade komplett ausgeschlossen werden, da weder bekannt ist, zu welchem Produkt sie führen, noch welche weiteren Übergangszustände und Intermediate sie beinhalten. Analog zu den Reaktionen von CO<sub>2</sub> und COS stellt sich nach den Intermediaten **3a** und **3b** die Frage der *Lindskog*- bzw. *Lipscomb*-Übergangszustände. Auch wenn diese beiden postulierten Übergangszustände nach dem Stand der Forschung im Enzym wahrscheinlich nicht so ablaufen, sind sie bei einem Modell ohne ein Proteinrückgrat die einzigen Möglichkeiten, um weiter zu reagieren.

**Entweder Lindskog oder Lipscomb** Im Unterschied zu CO<sub>2</sub> können die Intermediate **3a** und **3b** nur jeweils den *Lindskog*- oder den *Lipscomb*-Übergangszustand einleiten. Grund dafür ist die Stellung der Methylgruppe am Stickstoffatom. Während im Fall von **3a** die Struktur nicht in der Lage ist, eine Protonenübertragung von der Hydroxylgruppe auf das Stickstoffatom durchzuführen (*Lipscomb*), ist die aus einer Rotation der OCN-Einheit resultierende Struktur nach **3b** aufgrund der starken Wechselwirkungen zwischen der zum Zink-Ion gerichteten Methylgruppe und dem Metallzentrum instabil.

**Energetische Einordnung** Insofern schließt sich an Intermediat **3a** der *Lindskog*-Übergangszustand **5rot(ts)** an und führt zu Struktur **7rot-A**. **3b** dagegen wird gefolgt von dem *Lipscomb*-Übergangszustand **5sh(ts)**, der, flankiert von den Begegnungskomplexen **4sh** und **6sh**, Intermediat **7sh-A** ergibt. Energetisch ist die Protonenübertragung definitiv bevorteilt. Dafür sind zwei Gründe hauptverantwortlich: Einerseits führt auch hier ein Protonenüberträger zu einer Energieabsenkung, andererseits kommen bei dem Rotationsübergangszustand **5rot(ts)** Wasserstoffbrückenkräfte zwischen einem Ammoniakproton und dem Sauerstoff zum Tragen. Diese erschweren die Rotation und erhöhen somit die Energie des Übergangszustands. Die Existenz der Wasserstoffbrückenkräfte verfälschen keineswegs das Ergebnis, sondern sind im Gegenteil gewollt, um die Umgebung eines Katalysatormodells mit einem [12]aneN<sub>3</sub> oder [12]aneN<sub>4</sub>-Liganden adäquat nachzustellen.

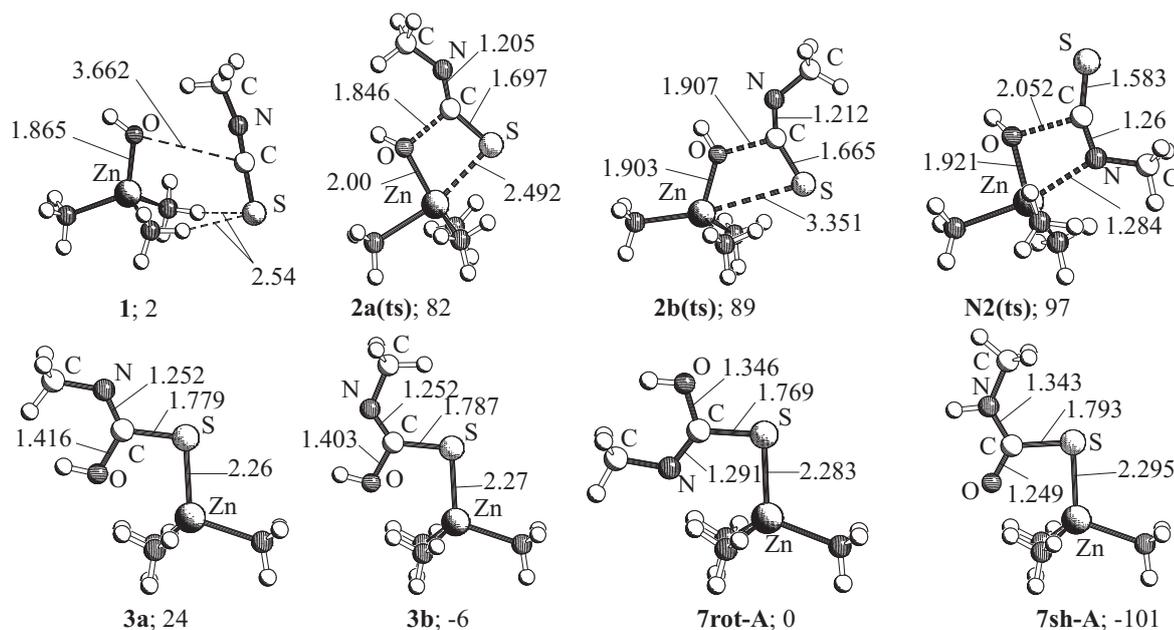


Abbildung 7: Ausgewählte Strukturen des Angriffs auf die C=S Doppelbindung von **IT-CN** bis zu dem Intermediat vor dem Wasserangriff.

**Energien der Intermediate** Vergleicht man die Strukturen und Energien der Intermediate **3a**, **3b**, **7rot-A** und **7rot-B** (Abbildung 7), kann man erkennen, dass bei auffällig ähnlichen Strukturen sehr große Energieunterschiede existieren. Der große Unterschied zwischen **7sh-A** und den restlichen drei Intermediaten lässt sich mit der Existenz einer C=O Doppelbindung im Fall von **7sh-A** im Gegensatz zu der C=N Doppelbindung in den anderen drei Fällen erklären. Die C=O Doppelbindung ist generell in ihrer freien Standardbindungsenthalpie günstiger als die C=N-Doppelbindung. Der energetische Unterschied zwischen **3b**, **3a** und **7rot-A** hat andere Gründe. Da im Fall von **3b** im Gegensatz zu **3a** und **7rot-A** die Methylgruppe nicht in Richtung der Hydroxylgruppe steht, fallen hier starke Wechselwirkungen zwischen den Protonen der Methyl- und der Hydroxylgruppe weg. Betrachtet man aber den energetischen Unterschied zwischen **3b** und **7rot-A**, erkennt man, dass für die hohe Energie von **3a** noch andere Effekte verantwortlich sein müssen. Eine *NBO*-Rechnung zeigt, dass in allen drei Fällen negative Hyperkonjugation eintritt. Während sich bei **3a** das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms überraschenderweise sowohl in das antibindende Orbital der C-O Bindung ( $n_N \rightarrow \sigma_{CO}^*$ ) als auch der C-S Bindung ( $n_N \rightarrow \sigma_{CS}^*$ ) einlagert, ist in den anderen beiden Fällen nur eine Verschiebung der Elektronendichte in die C-O Bindung zu beobachten ( $n_N \rightarrow \sigma_{CO}^*$ ). Damit werden bei **3a** C-S und C-O Bindung geschwächt und die Energie der Struktur angehoben. Ein weiterer Unterschied ist in der Konformation der Methylgruppe in den Strukturen **3a** und **7rot-A** zu verzeichnen. Bei **7rot-A** steht die N-C Bindung in einer *staggered*-Konformation zu der Methylgruppe, während sie in **3a** die *eclipsed*-Konformation einnimmt. Auch verschiedene Ausgangsstrukturen zur Optimierung von **3a** führen immer wieder zu dieser Struktur. Durch diese Konformation und

Unterschied in Standardbindungsenthalpien

Negative Hyperkonjugation

Sterische Effekte

Tabelle 5: Winkel um das Kohlenstoffatom in den Strukturen **3a**, **3b**, **7rot-A** und **7sh-A**.

Winkel		<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>7rot-A</b>	<b>7sh-A</b>
$\angle_{\text{NCO}}^a$	[°]	125,94	117,21	125,59	121,48
$\angle_{\text{NCS}}^b$	[°]	121,26	129,62	110,08	117,14
$\angle_{\text{OCS}}^c$	[°]	112,8	113,17	124,33	121,38

<sup>a</sup>Im Falle von **7rot-A**  $\angle_{\text{OCN}}$  bzw.

<sup>b</sup> $\angle_{\text{OCS}}$  und

<sup>c</sup> $\angle_{\text{NCS}}$

den daraus resultierenden Wechselwirkungen hat **3a** natürlich eine wesentlich höhere Energie als **7rot-A**.

Elektronische  
Effekte

Eine weitere Erklärung für die tiefe energetische Absenkung von **7sh-A** liefert Tabelle 5. Hier sind alle Winkel um das zentrale Kohlenstoffatom des ehemaligen Isothiocyanats in allen vier Intermediaten aufgelistet. Da dieses Kohlenstoffatom  $sp^2$ -hybridisiert ist, müsste es idealerweise Winkel von  $120^\circ$  besitzen. Die Summe der Beträge aller Abweichungen von diesem Idealwert gibt Aufschluss über die Störung des elektronischen Systems innerhalb der verschiedenen Strukturen. Dabei ist die Abweichung bei Struktur **7sh-A** mit  $5,72^\circ$  fast nur ein Viertel der Abweichungen von **7rot-A** ( $19,84^\circ$ ) und **3b** ( $19,24^\circ$ ) und ein Drittel von **3a** ( $14,4^\circ$ ). Das zentrale Kohlenstoffatom in Intermediat **7sh-A** ist also wesentlich weniger in seiner Geometrie gestört und insofern resultiert eine stabilere Struktur als in den anderen drei Fällen.

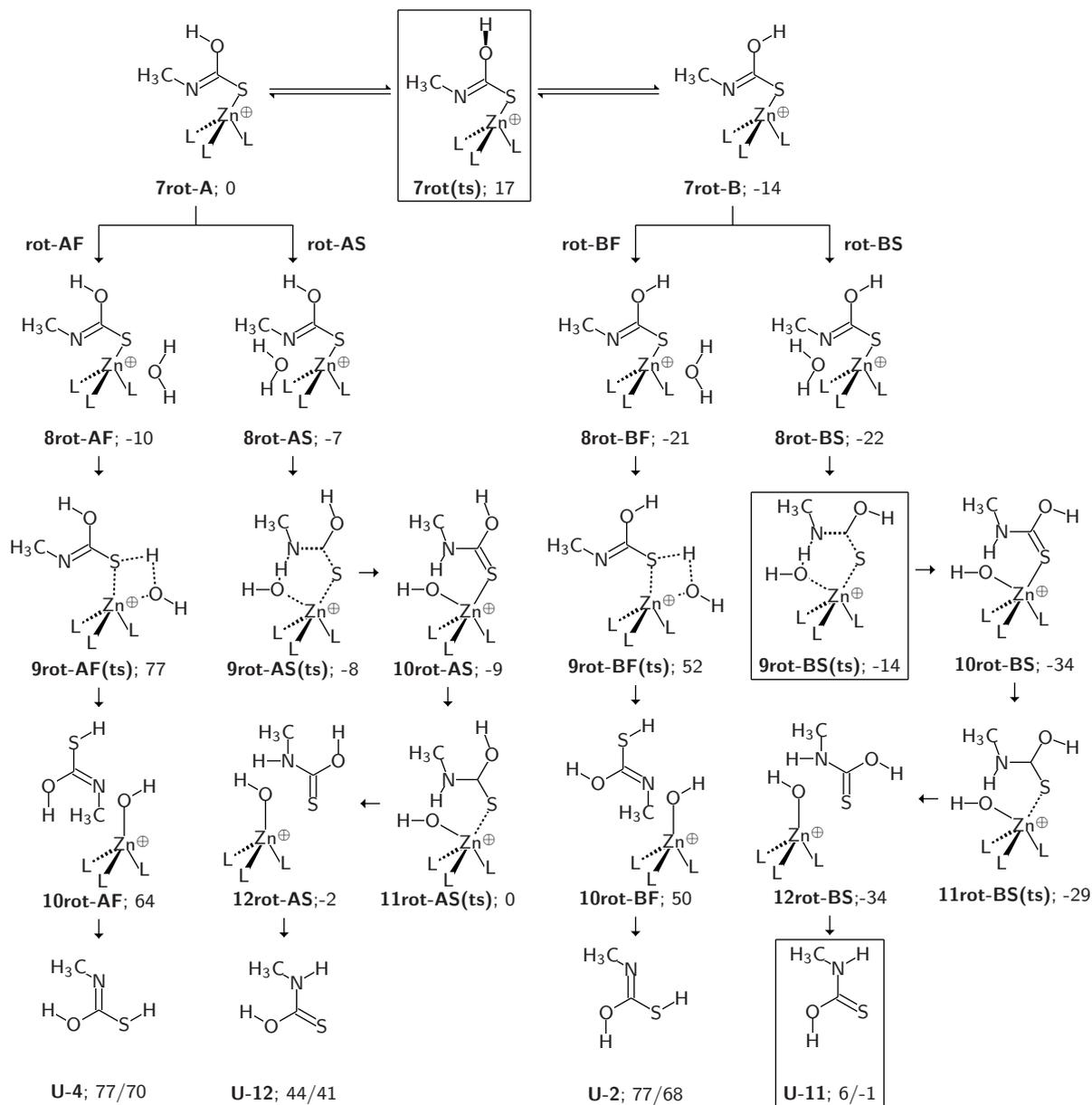
Auch wenn alle bisherigen Kriterien darauf hindeuten, dass die Reaktion über das Intermediat **7sh-A** laufen wird, müssen alle weiteren Pfade weiter verfolgt werden. Die Energieunterschiede sind bis auf die Ausnahme der deutlichen Energieabsenkung bei **7sh-A** nicht signifikant.

Wege **A** und **B**

**Reaktionspfade nach 7rot-A (Schema 13; Seite 43)** In Schema 13 sind alle Reaktionspfade dargestellt, die sich prinzipiell an das Intermediat **7rot-A** anschließen können. **7rot-A** ist in der Lage, sich über den Rotationsübergangszustand **7rot(ts)** in sein Pendant **7rot-B** umzuwandeln. Aufgrund der eher geringen Aktivierungsbarriere von  $17 \text{ kJ/mol}$  und dem resultierenden Energiegewinn von  $-14 \text{ kJ/mol}$  erscheint dieser Reaktionspfad nicht abwegig. Ein weiteres Argument für diesen Weg ist die energetische Bevorzugung der sich anschließenden Begegnungskomplexe **8rot-BF** und **8rot-BS** gegenüber ihren Pendants **8rot-AF** und **8rot-AS** um ca.  $10 \text{ kJ/mol}$ . Grund dafür ist die Orientierung der Hydroxylgruppe. Bei **8rot-AF** und **8rot-AS** ergeben sich sterische Wechselwirkungen zwischen der Methyl- und dem Proton der Hydroxylgruppe.

Vierrings-  
übergangs-  
zustände

Die folgenden Reaktionen mit dem Wassermolekül unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Thermodynamik, Kinetik und Strukturen stark voneinander. Ausgehend von **8rot-AF** und **8rot-BF** sind die Intermediate **10rot-AF** und **10rot-BF** direkt über die Übergangszustände **9rot-AF(ts)** und **9rot-BF(ts)** zu erreichen. Diese Übergangszustände



Schema 13: Sich an **7rot-A** anschließende Reaktionspfade.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Auch hier sind alle Angaben in kJ/mol; die Energiewerte der Produkte beziehen sich auf Ergebnisse von Rechnungen mit *B3LYP/6-311+G(d,p)* und *MP2/AUG-cc-pVTZ*

fallen mit 77 bzw. 52 kJ/mol relativ hoch aus, was wiederum mit ihrer Vierringstruktur zusammenhängt. In Kombination mit den resultierenden, energetisch ungünstigen Produkten **U-4** und **U-2** lassen sich diese Wege definitiv ausschließen. Auch die energetischen Unterschiede zwischen diesen beiden Übergangszuständen lassen sich auf die Orientierung der Hydroxylgruppe zurückführen.

Sechsrings-  
übergangs-  
zustände

Im Gegensatz zu den konzertierten Vierringübergangszuständen erfolgen die Wasserangriffe nach **8rot-AS** und **8rot-BS** in zwei Teilschritten. Zuerst wird bei der Annäherung des Wassermoleküls ein Proton auf das Stickstoffatom der Imidgruppe übertragen und gleichzeitig die Bindung zwischen dem Sauerstoffatom und dem metallischen Zentrum gebildet (**9rot-AS(ts)** und **9rot-BS(ts)**). Es entsteht jeweils ein pentakoor-diniertes Intermediat (**10rot-AS** und **10rot-BS**), dessen Pendant schon in den Katalyseyklen mit CO<sub>2</sub> und COS vorkommt (**CO<sub>2</sub>-6** in Schema 1 (Seite 20) und **COS-6** in Schema 2 (Seite 21)). Die sich anschließenden Übergangszustände **11rot-AS(ts)** und **11rot-BS(ts)** ermöglichen die Separierung des Produkts vom Katalysezentrum über die Trennung der Zn-S Bindung, hier werden nur 9 bzw. 5 kJ/mol benötigt.

Unter den Reaktionspfaden im Anschluss an Intermediat **7rot-A** ist somit der Weg über den Übergangszustand **11rot-BS(ts)** zum Produkt Carbamidsäure (**U-11**) sowohl kinetisch als auch thermodynamisch gegenüber den anderen bevorzugt.

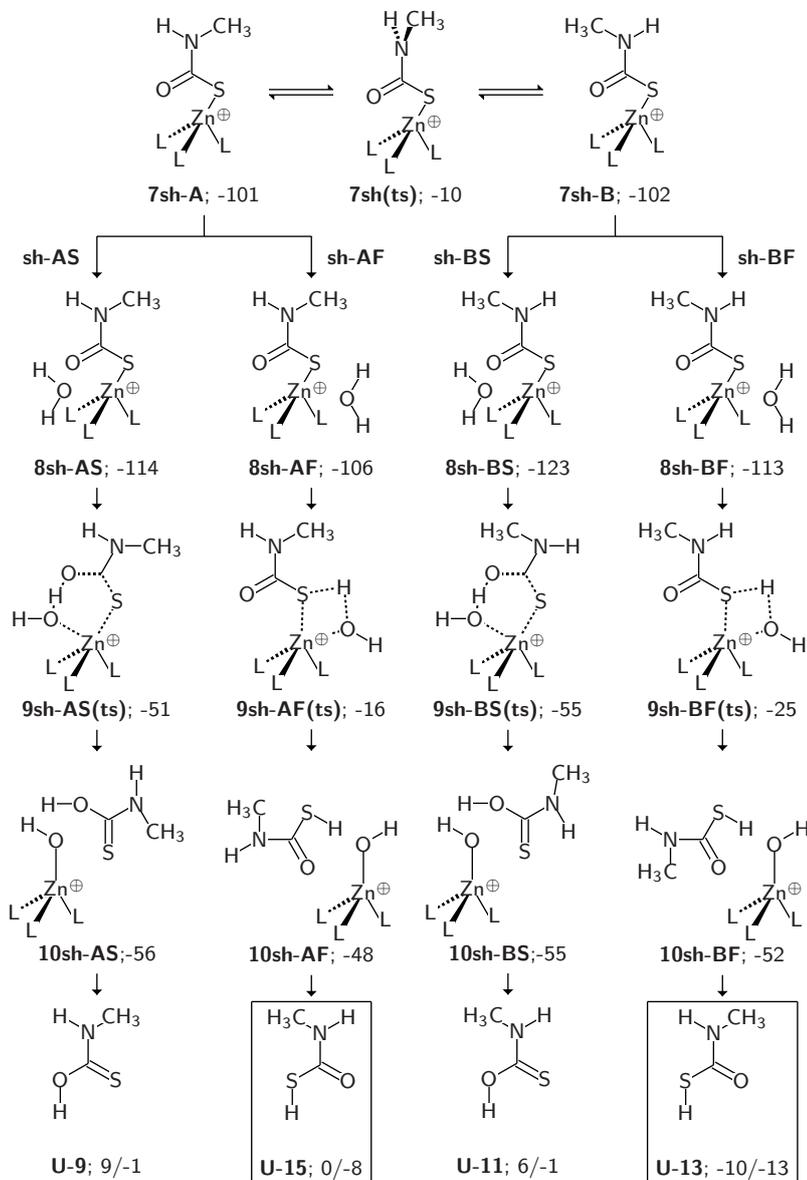
Wege **A** und **B**

**Reaktionspfade nach 7sh-A (Schema 14; Seite 45)** Wie in der oben beschriebenen Reaktionskaskade existiert auch zu **7sh-A** ein Pendant **7sh-B**, das sich nur in der Stellung der Methylgruppe unterscheidet (Schema 14). Beide sind über einen Rotationsübergangszustand **7sh(ts)** verbunden. Im Gegensatz zu der Reaktionskoordinate nach **7rot-A** ist die Aktivierungsbarriere von **7sh(ts)** mit ca. 90 kJ/mol relativ hoch. In Anbetracht dessen, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in derselben Größenordnung liegt, sollte diese Barriere aber trotzdem prinzipiell überwindbar sein. Es ist aber wahrscheinlicher, dass nur die Wege nach **7sh-A** beschritten werden.

Energetische  
Einordnung

Generell zeichnen sich alle vier Reaktionspfade durch ihre Ähnlichkeit aus. Alle verlaufen über einen einzigen konzertierten Übergangszustand, in dem Wasser sein Proton an das entstehende Produkt abgibt und den Katalysator **I** zurückbildet; es existieren keine „Zwischenintermediate“. Als Produkte resultieren mit einerseits Carbamidsäure und andererseits Carbamid-S-Säure nur thermodynamisch günstige Strukturen. Gerade die Begegnungskomplexe mit Wasser einerseits und den jeweiligen Produkten andererseits liegen energetisch alle innerhalb einer Größenordnung. Einen Unterschied bilden die Übergangszustände. So sind **9sh-AF(ts)** und **9sh-BF(ts)** Vierringübergangszustände und dementsprechend ca. 20 kJ/mol höher angesiedelt als ihre Pendants mit Sechsringstruktur (**9sh-AS(ts)** und **9sh-BS(ts)**). Trotzdem liegen die Energien noch unterhalb des Niveaus der separierten Edukte und sollten dementsprechend überwindbar sein.

Zusammenfassend betrachtet ist die Reaktionskaskade nach **7sh-A** insgesamt energetisch günstiger als die nach dem *Lindskog*-Übergangszustand. Leider lässt sich anhand der vorhandenen Energiewerte nicht eindeutig voraussagen, welcher Reaktionspfad am wahrscheinlichsten ist. Sicher ist, dass die thermodynamisch sehr günstigen Produkte


 Schema 14: Sich an **7sh-A** anschließende Reaktionspfade.

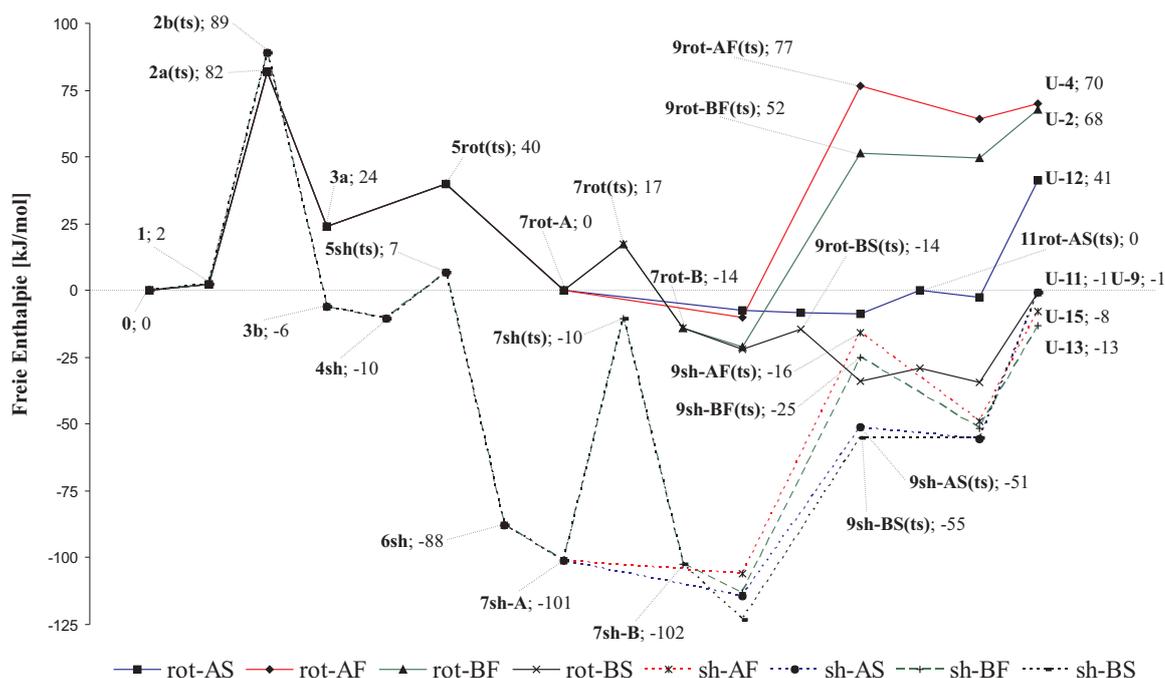


Abbildung 8: Energetischer Vergleich der Reaktionspfade von ITCN mit Wasser nach dem C=S Angriff.

über verschiedene kinetisch sehr günstige Wege erreicht werden können. Welcher Weg an dieser Stelle eingeschlagen wird, hängt von anderen Faktoren wie Lösungsmittel, Temperatur und Struktur des verwendeten Isothiocyanats ab.

**Energetischer Vergleich der Reaktionspfade** In Abbildung 8 sind die freien Enthalpien aller Wege nach dem Angriff auf die C=S Doppelbindung dargestellt. Auf den ersten Blick sichtbar wird der große energetische Unterschied zwischen den Reaktionskoordinaten über den Rotationsübergangszustand **5rot(ts)** und den Protonenübergang **5sh(ts)**. Dabei fällt der Unterschied zwischen dem *Lipscomb*- und dem *Lindskog*-Übergangszustand weniger ins Gewicht als die in den Wegen nach **5rot(ts)** fehlenden thermodynamisch stark abgesenkten Intermediate. Für eine Katalyse ist eine möglichst glatte Hyperfläche von Vorteil, da weniger Aktivierungsenergie aufgebracht werden muss und die Wahrscheinlichkeit, dass die Reaktion in einer Senke „hängen“ bleibt, wesentlich geringer ist. Von den Reaktionswegen nach dem *Lindskog*-Übergangszustand kommt nur **rot-BS** in Frage. Auch wenn **rot-AS** eine noch wesentlich flachere Hyperfläche besitzt, ist das Produkt thermodynamisch ungünstig. Ein weiteres Argument für diesen Weg gegenüber den Reaktionskaskaden nach **2b(ts)** ist der etwas niedrigere Übergangszustand **2a(ts)**.

Die Reaktionskoordinaten nach **2b(ts)** sind stark durch ihren exothermen Charakter geprägt. Nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt existiert nur eine Struktur

*Lindskog* oder  
*Lipscomb*

Endotherme  
Intermediate

(**5sh(ts)**; 7 kJ/mol), die energetisch oberhalb des Niveaus der Edukte liegt. Die thermodynamische Kontrolle ist sogar so stark, dass eine Desaktivierung zu befürchten ist. Für die Möglichkeit einer Katalyse spricht aber, dass die Aktivierungsbarriere, die zu den isolierten Produkten führt, insgesamt nicht höher ist als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. **7sh(ts)** scheint vor allem in Anbetracht der noch folgenden Aktivierungsbarriere hin zum Produkt zwar überwindbar, aber unwahrscheinlich.

Als Arbeitshypothese erscheint die Summe aller Aktivierungsbarrieren innerhalb eines Weges als weiteres Kriterium neben der Höhe des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes, der Größe des thermodynamischen Gewinns und der Existenz starker thermodynamischer Senken geeignet. Falls alle anderen Kriterien sich in den verschiedenen Reaktionswegen nicht signifikant unterscheiden, wird dieser Wert zur Einschätzung herangezogen.

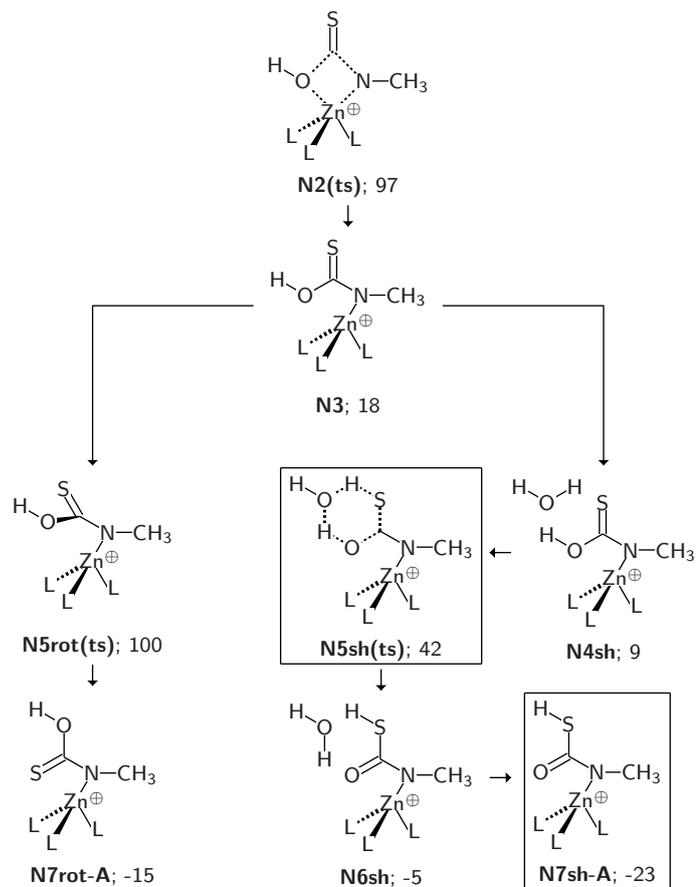
Vergleicht man die Summen der Aktivierungsbarrieren aller Wege über **7sh-A**, sind die Pfade nach **7sh-B** um ca. 90 kJ/mol benachteiligt. Die Reaktion wird nach dem C=S Angriff wohl über die Wege *rot-BS*, *sh-AS* oder *sh-AF* ablaufen (vgl. Abbildung 8).

**2.4.4.3 Angriff auf die C=N Doppelbindung** Gerade an der Betrachtung der Reaktionspfade nach den Intermediaten des Angriffs auf die C=S Doppelbindung ist ersichtlich, dass es unbedingt notwendig ist, auch hier den kompletten Reaktionsmechanismus zu berechnen, da sich überall noch thermodynamische Senken ergeben und somit der Reaktion unerwartete Wendungen geben können. Im Folgenden sollen die Reaktionswege nach dem Übergangszustand **N2(ts)** betrachtet werden.

**Lindskog oder Lipscomb** Auf den Übergangszustand **N2(ts)** folgt das Intermediat **N3**, welches mit 18 kJ/mol signifikant instabiler ist als **3b** (-6 kJ/mol), mit **3a** (24 kJ/mol) aber in derselben Größenordnung liegt (Schema 15). Analog zu den Mechanismen mit CO<sub>2</sub> und COS ist **N3** in der Lage, sich über einen *Lipscomb*- oder einen *Lindskog*-Übergangszustand in **N7sh-A** bzw. **N7rot-A** umzuwandeln. Im Gegensatz zu der Situation nach dem Angriff auf die C=S Doppelbindung ist das Intermediat in der Lage, beide Reaktionspfade zu initiieren. Auch in diesem Teil der Reaktionskaskade zeigt sich, dass der Rotationsübergangszustand **N5rot(ts)** energetisch instabiler ist als der wasserkatalysierte Protonenübertragungsschritt **N5sh(ts)**. Weiterhin unterstützt die Tatsache, dass **N4sh** gegenüber **N3** stabiler und **N6sh** gegenüber **N7sh-A** instabiler ist, die Annahme, dass der *Lipscomb*-Übergangszustand bevorzugt ist. Die Intermediate **N7rot-A** und **N7sh-A** sind zwar energetisch verschieden, die Differenz ist aber bei weitem nicht so deutlich wie im Falle von **7rot-A** und **7sh-A** (s. Schema 12; Seite 38).

*Lindskog* oder  
*Lipscomb*

Abbildung 9 zeigt alle *Lindskog*- bzw. *Lipscomb*-Übergangszustände aus den bisherigen Reaktionskaskaden. Auffällig sind die großen energetischen Unterschiede zwischen den Strukturen mit einer Zn-S bzw. Zn-N Bindung. Ein Großteil dieses Energieunterschiedes lässt sich auf die stark unterschiedlichen freien Standardbindungsenthalpien dieser beiden Bindungen zurückführen, wobei die Zn-S Bindung stark bevorzugt ist.<sup>211</sup> Desweiteren kommt in den Übergangszuständen **N5sh(ts)** und **N5rot(ts)** die wesentlich



Schema 15: Reaktionskaskade nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt N2(ts) des Angriffs auf die N=C Doppelbindung.

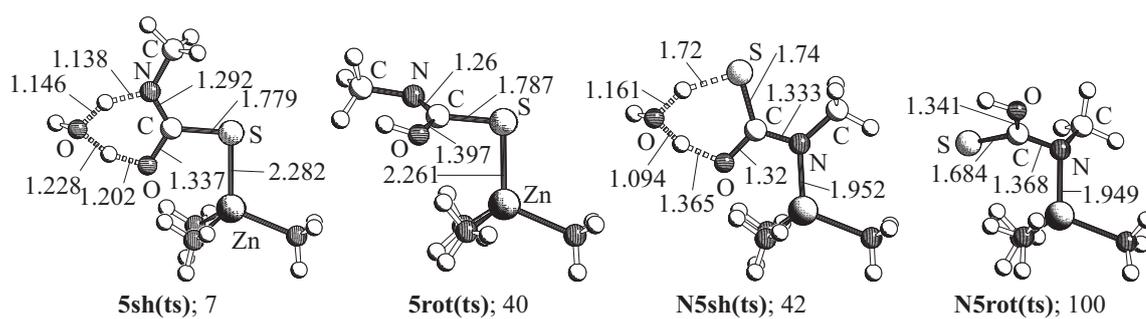


Abbildung 9: *Lindskog*- und *Lipscomb*-Übergangszustände der Reaktionen von ITCN mit Wasser. Bindungslängen sind in Angstrom [Å] angegeben.

längere C=S Bindung zum Tragen. Sowohl bei dem Protonenübertragungsübergangszustand als auch dem Rotationsübergangszustand wirkt sie sich energetisch ungünstiger aus. Einerseits stört sie die Sechsringstruktur der Protonenübertragung, andererseits führt sie im Falle der Rotation zu größeren sterischen Wechselwirkungen mit den Ammoniakliganden.

**Reaktionspfade nach N7rot-A (Schema 16; Seite 50)** Betrachtet man die Reaktionskaskaden in Schema 16, kann man erkennen, dass die Aktivierungsbarriere der Umwandlung von N7rot-A zu N7rot-B mit 37 kJ/mol relativ hoch liegt. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Reaktionspfade nach N7rot-B beschriftet werden, ist somit gering. Der energetische Unterschied von ca. 20 kJ/mol zwischen diesen beiden Intermediaten ist nur der Stellung der Hydroxylgruppe zu verdanken. Auch hier lässt sich wieder feststellen, dass eine negative Hyperkonjugation des freien Elektronenpaares am Sauerstoffatom bei der Einlagerung in ein antibindendes Molekülorbital einer Doppelbindung (hier S=C) energetisch besser kompensiert werden kann als bei einer Einfachbindung. Dasselbe Phänomen tritt bei den folgenden Begegnungskomplexen auf. Die Strukturen der Reaktionskaskaden nach N7rot-B liegen durchschnittlich um ca. 20 kJ/mol höher als ihre Pendanten nach N7rot-A. Sterische Wechselwirkungen zwischen dem Wassermolekül und der Methylgruppe bewirken eine Anhebung um ca. 3 kJ/mol.

Die energetischen Unterschiede der anschließenden Übergangszustände lassen sich durch deren Charakteristika als Vierring- bzw. Sechsring-Übergangszustände erklären. Zwischen solchen Strukturen liegen mindestens 20 kJ/mol. Im Falle von N9rot-BF(ts) kommt noch eine verstärkte sterische Wechselwirkung zwischen der Hydroxylgruppe und der Methylgruppe hinzu, welche die Energie drastisch anhebt.

Art der Übergangszustände

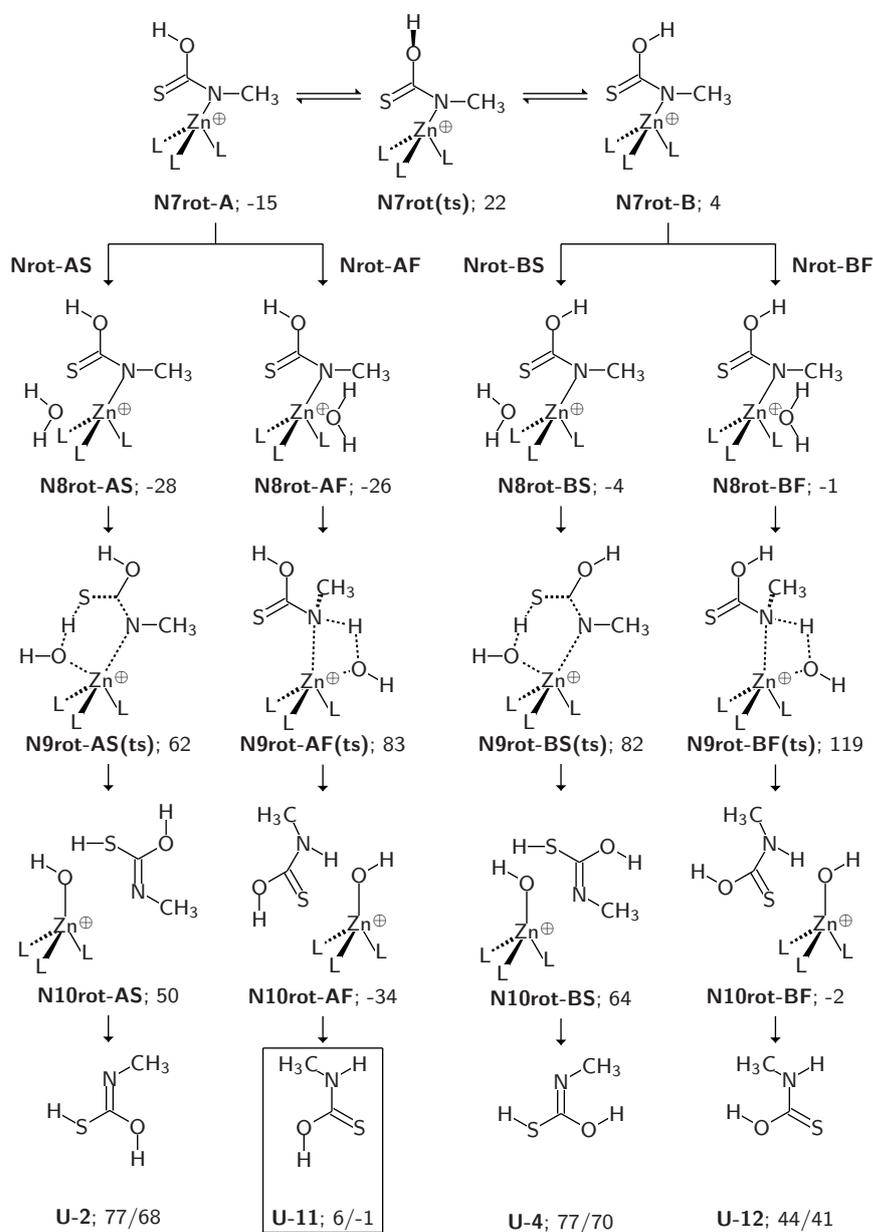
Die folgenden Begegnungskomplexe und Produkte klassifizieren die Reaktionspfade als exotherme bzw. endotherme Reaktionen. Nur im Falle von N10rot-AF bzw. U-11 findet man ein Produkt, dessen Energie unterhalb des Niveaus der Edukte liegt. Kommt also einer der vier Reaktionspfade als Hauptreaktion in Frage, wird dieser zweifelsohne zu Produkt U-11 führen, da die Aktivierungsbarriere zu N7rot-B relativ hoch ist, der Übergangszustand N9rot-AF(ts) im Vergleich mit den Konkurrenzübergangszuständen nicht allzu hoch ausfällt und die Reaktion deutlich exotherm verläuft.

**Reaktionspfade nach N7sh-A (Schema 17; Seite 51)** Im Gegensatz zu dem Mechanismus des Angriffs auf die C=S Doppelbindung (Schema 13 und 14), ähneln sich die Reaktionspfade nach N7rot-A und N7sh-A prinzipiell. Gemeinsam haben sie eine ähnlich hohe Aktivierungsbarriere zwischen den Intermediaten N7sh-A und N7sh-B (32 kJ/mol, Schema 17). Die energetischen Unterschiede der Begegnungskomplexe und der Übergangszustände lassen sich auch ähnlich interpretieren. So besitzen sie durch die unterschiedliche Stellung der Thiolgruppe einen Energieunterschied von ca. 10 kJ/mol. Hinzu kommen sterische Unterschiede durch die Position des Wassermoleküls.

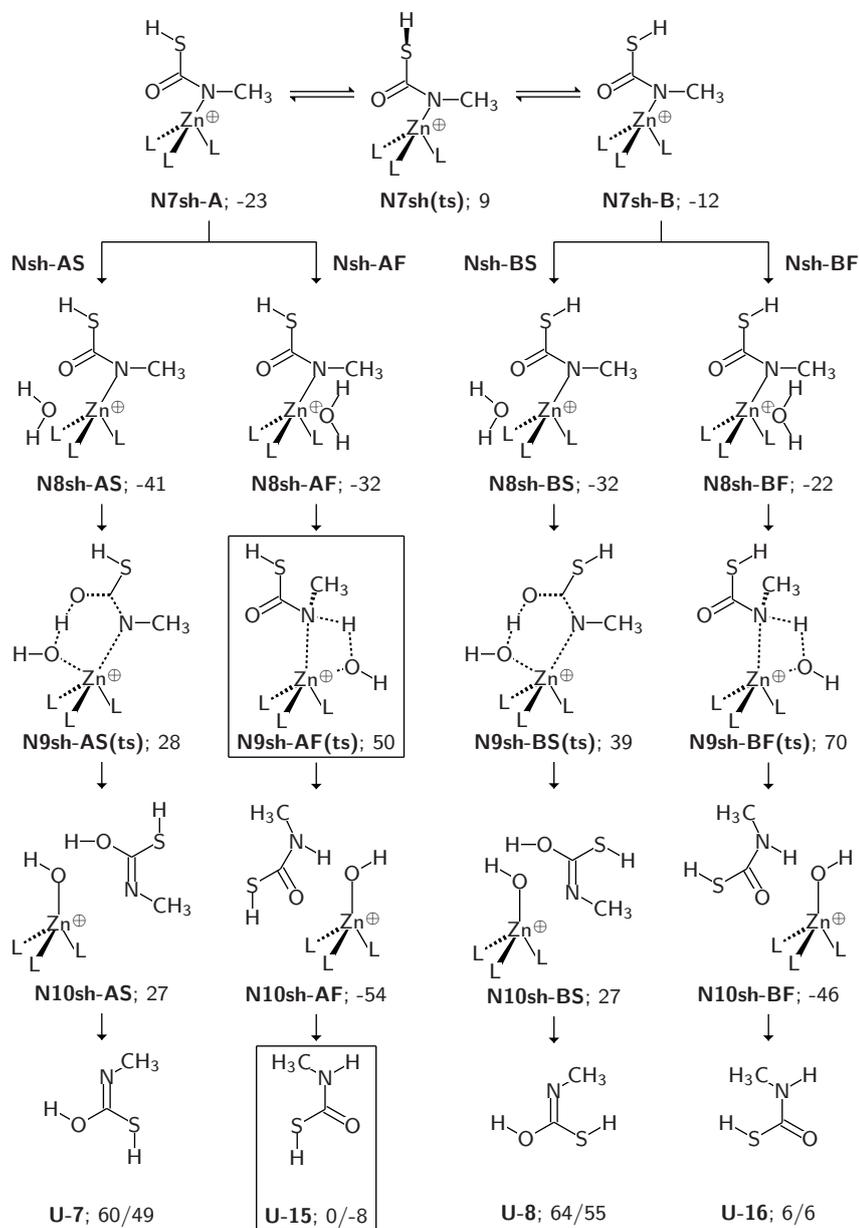
Ähnlichkeit der Reaktionskoordinaten

Die Energien der Übergangszustände sind im Vergleich zu den Reaktionspfaden nach N7rot-A um ca. 30 kJ/mol stabiler, obwohl sich die Struktur wenig geändert hat. Der Unterschied liegt in der Natur des vorher doppelt gebundenen Heteroatoms. Da bei die-

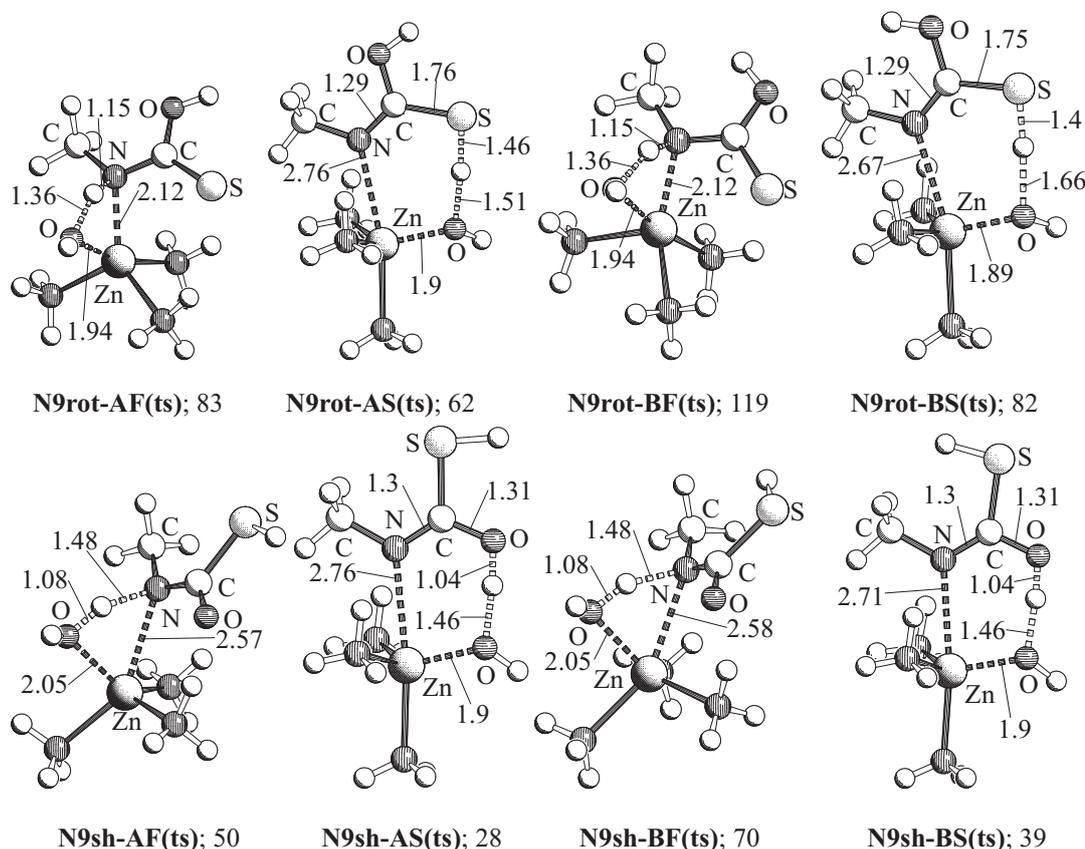
Energien der Übergangszustände



Schema 16: Sich an **N7rot-A** anschließende Reaktionspfade.


 Schema 17: Sich an **N7sh-A** anschließende Reaktionspfade.

sen Übergangszuständen nur eine Ketogruppe vorhanden ist, sind die Wechselwirkungen zum Zink-Ion nicht so stark wie in Schema 16. In all diesen Übergangszuständen muss nicht nur die Bindung zwischen dem Zink-Ion und dem Stickstoffatom, sondern auch die Wechselwirkungen zwischen dem Zink-Ion und dem Sauerstoffatom bzw. Schwefelatom getrennt werden. Aufgrund der schwächeren Zn-O Wechselwirkung sind die Übergangszustände **N9sh-AF(ts)** und **N9sh-BF(ts)** energetisch günstiger (s. Abbildung 18).



Schema 18: Übergangszustände nach **N7rot-A** und **N7sh-A**.

Einfluss der C-S  
Bindung

Ein weiteres Phänomen tritt vor allem im Bereich der Sechsringübergangszustände auf. Während die Strukturen **N9rot-AS(ts)** und **N9rot-BS(ts)** jeweils eine C-S Bindung in ihren Sechsring integrieren, besitzen die Übergangszustände **N9sh-AS(ts)** und **N9sh-BS(ts)** an dieser Stelle eine C-O Bindung. Aufgrund der geringeren Länge der C-O Bindung sind diese Sechsringe weniger gespannt und damit energieärmer, was man in Abbildung 18 sehr gut erkennen kann.

Als dritter und wahrscheinlich wichtigster Punkt kommt die größere thermodynamische Stabilität der C=O Doppelbindung gegenüber der C=S Doppelbindung zum Tragen. Auch wenn diese Bindungen in den Übergangszuständen nicht mehr vollständigen Doppelbindungscharakter besitzen, wirkt sich der Effekt noch stark aus.

Auch der Einfluss der Stellung der Hydroxyl- bzw. Thiolgruppe lässt sich an den Strukturen in Abbildung 18 gut erkennen. Da die Wechselwirkungen des Wasserstoffatoms mit

Tabelle 6: Winkel der Übergangszustände nach **N7rot-A** und **N7sh-A**.

Struktur	$\sphericalangle_{NCX}$ [°]	$\sphericalangle_{NCY}$ [°]	$\sphericalangle_{XCY}$ [°]	$\Delta G$ [kJ/mol]
<b>N9rot-AS(ts)</b>	119	126	115	62
<b>N9rot-BS(ts)</b>	125	126	109	82
<b>N9sh-AS(ts)</b>	122	124	114	28
<b>N9sh-BS(ts)</b>	129	123	108	39

der Methylgruppe stärker als die mit dem doppelgebundenen Heteroatom sind, wird in den Strukturen **N9rot-BS(ts)** und **N9sh-BS(ts)** der NCX Winkel<sup>3</sup> geweitet (s. Tabelle 6).

Man erkennt gut, dass die Winkel um das  $sp^2$ -hybridisierte Kohlenstoffatom in den Fällen der *A*-Wege im Durchschnitt näher an dem Idealwert von 120° liegen. Dadurch ist das elektronische System weniger gestört und die Energie wird gegenüber den *B*-Wegen abgesenkt.

**Energetischer Vergleich der Wege** In Abbildung 10 sind die Reaktionspfade des Angriffs auf die C=N Doppelbindung ihrer freien Enthalpie gemäß aufgetragen. Dabei wurde auf die Reaktionskoordinate über **N9rot-BF(ts)** verzichtet, da dieser Übergangszustand mit 119 kJ/mol deutlich über dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt liegt. Auch der Rotationsübergangszustand **N5rot(ts)** liegt mit 7 kJ/mol etwas über **N2(ts)**. Aufgrund dieser hohen Energiebarrieren scheint es unwahrscheinlich, dass die *Lindskog*-Variante eine Rolle spielt, auch wenn sie durchaus zu einem thermodynamisch günstigen Produkt führen kann (**U-11**; -1).

*Lindskog*  
unwahrscheinlich

Die vier verschiedenen Reaktionspfade der *Lipscomb*-Variante hingegen bieten zwei Fälle, in denen die Produkte klar exotherm (**U-15**; -8) bzw. im Bereich der Edukte (**U-6**; 6) liegen. Die Reaktionskoordinate zu **U-15** ist nicht nur thermodynamisch bevorzugt, sondern hat einerseits auch den niedrigeren Übergangszustand beim Wasseranriff (**N9sh-AF(ts)**; 50 gegenüber **N9sh-BF(ts)**; 70) und besitzt andererseits keinen Übergangszustand **N7sh(ts)**, da die Reaktion direkt bei **N7sh-A** starten kann. Falls also der geschwindigkeitsbestimmende Schritt **N2(ts)** sein sollte, würde die Reaktion eindeutig über **N9sh-AF(ts)** verlaufen.

**2.4.4.4 Auf welcher Reaktionskoordinate reagiert ITCN?** Nachdem nun alle möglichen Reaktionswege bekannt sind, kann eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der verschiedenen Wege getroffen werden. Aufgrund von thermodynamisch ungünstigen Produkten lassen sich sehr viele Reaktionskoordinaten im vornhinein ausschließen (**rot-AF**, **rot-BF**, **rot-AS**, **Nsh-AS**, **Nsh-BS**, **Nrot-AS**, **Nrot-BS**, **Nrot-BF**). Weitere Reaktionspfade schließen sich durch sehr hohe Übergangszustände im Bereich des Angriffs

Ungünstige  
Reaktionspfade

<sup>3</sup>Wobei X hier entweder das Sauerstoffatom der Hydroxylgruppe oder das Schwefelatom der Thiolgruppe darstellt. Y ist das doppelgebundene Heteroatom.

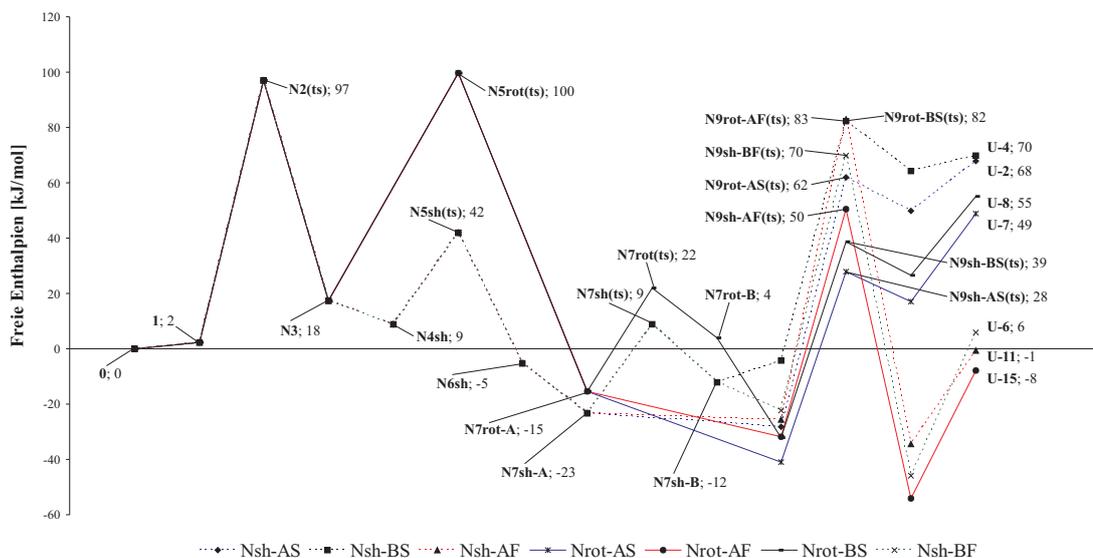


Abbildung 10: Energetischer Vergleich der Reaktionspfade von ITCN mit Wasser nach dem C=N Angriff.

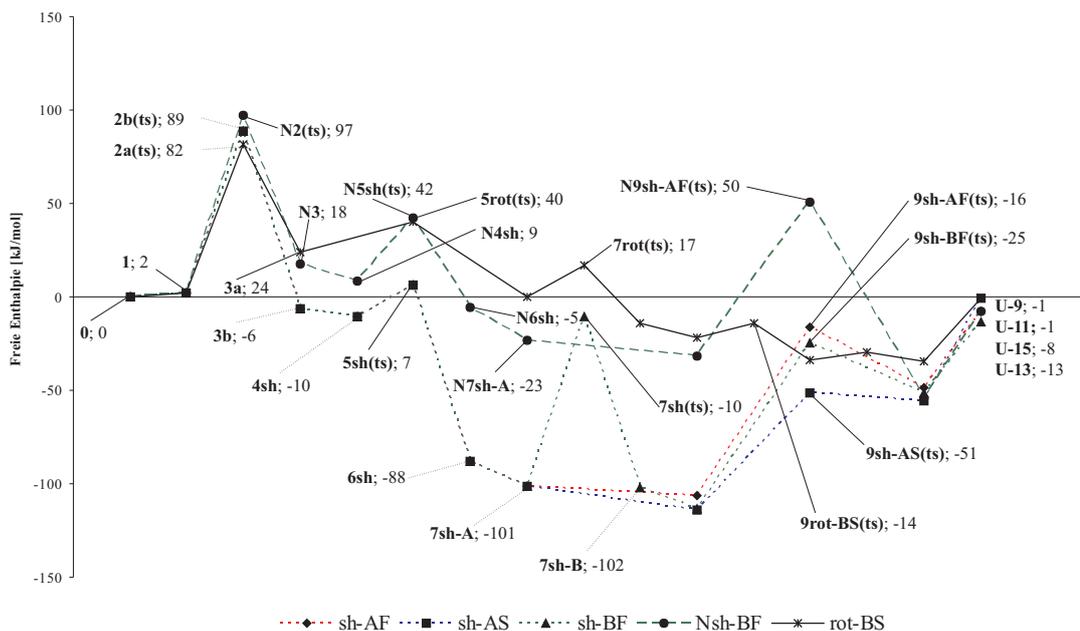


Abbildung 11: Energetischer Vergleich der günstigsten Reaktionspfade von ITCN mit Wasser.

Tabelle 7: Summen der Aktivierungsenergien in allen möglichen Reaktionspfaden der katalysierten Reaktion von **ITCN** mit Wasser. Angaben in kJ/mol.

<i>rot-AF</i>	<i>rot-BF</i>	<i>rot-AS</i>	<i>rot-BS</i>	<i>sh-AF</i>	<i>sh-BF</i>	<i>sh-AS</i>	<i>sh-BS</i>
189	204	148	159	235	322	222	317
<i>Nrot-AF</i>	<i>Nrot-BF</i>	<i>Nrot-AS</i>	<i>Nrot-BS</i>	<i>Nsh-AF</i>	<i>Nsh-BF</i>	<i>Nsh-AS</i>	<i>Nsh-BS</i>
318	378	285	307	256	304	229	260

von Wasser aus, so z. B. **Nsh-BF** und **Nrot-AF**. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird **sh-BS** (Abbildung 8) nicht dargestellt. Da sein Mechanismus prinzipiell abläuft wie in Weg **sh-AS**, er aber zusätzlich noch eine hohe Aktivierungsbarriere **7sh(ts)** besitzt, ist er auf jeden Fall gegenüber **sh-AS** benachteiligt (s. Abbildung 11).

In Abbildung 11 sind alle verbleibenden Reaktionskoordinaten dargestellt. Es fällt auf, dass alle drei möglichen geschwindigkeitsbestimmenden Schritte vertreten sind. Aufgrund ihrer doch sehr geringen energetischen Unterschiede sind sie nicht in der Lage, die Reaktion kinetisch zu kontrollieren. Der Reaktionspfad mit der flachesten Hyperfläche ist **rot-BS**. Das ist überraschend, da er den ungünstigen *Lindskog*-Übergangszustand **5rot(ts)** beinhaltet (Abbildung 7; Seite 41). Doch gegenüber den anderen Wegen sind die folgenden Übergangszustände energetisch so niedrig, dass dieser Umstand nicht mehr ungünstig erscheint. Vor allem aber besitzt diese Reaktionskaskade keine tiefen thermodynamischen Senken und erinnert in ihrem Profil stark an die Hyperfläche der Reaktion mit CO<sub>2</sub> (s. Kapitel 1.4.2; Seite 20).

Eine andere Möglichkeit bietet die Variante **Nsh-AF** über den ungünstigeren geschwindigkeitsbestimmenden Schritt **N2(ts)**. Der folgende *Lipscomb*-Übergangszustand **N5sh(ts)** liegt mit 42 kJ/mol energetisch im Bereich von **5rot(ts)**. Die Variante über den *Lindskog*-Übergangszustand wäre mit 100 kJ/mol sehr ungünstig (s. Kapitel 2.4.4.3; Seite 47). Zwar bleibt die Hyperfläche bis **N8sh-AF** relativ flach, besitzt dann aber mit dem Übergangszustand **N9sh-AF(ts)** des Wasserangriffes eine hohe Aktivierungsbarriere ( $\Delta G_a=82$  kJ/mol). Trotz des thermodynamisch recht günstigen Produktes **U-15** besitzt dieser Weg wohl insgesamt eine zu hohe Aktivierungsbarriere.

Der Übergangszustand **2b(ts)** eröffnet drei günstige Wege. Ihnen allen ist eine starke thermodynamische Senke vor dem Angriff des Wassermoleküls eigen. Alle drei Reaktionskoordinaten führen zu exothermen Produkten, müssen aber neben dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt noch mindestens eine weitere große Aktivierungsbarriere überwinden. Weg **sh-BF** führt zwar direkt zu dem thermodynamisch stabilsten Produkt **U-13**, besitzt aber mit dem Übergangszustand **7sh(ts)** eine zusätzliche Aktivierungsbarriere von 91 kJ/mol. Da diese sogar leicht über dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt liegt, fällt der Weg gegenüber den anderen beiden wesentlich ungünstiger aus. Diese wiederum führen zu demselben endothermen Produkt **U-15**, unterscheiden sich aber in den Aktivierungsbarrieren im Wasserangriff um ca. 25 kJ/mol.

Tabelle 7 listet die Summen der Aktivierungsbarrieren aller Reaktionspfade auf. Die

Wege über  
**2a(ts)**

Wege über  
**N2(ts)**

Wege über  
**2b(ts)**

Summe der Akti-  
vierungsbarrieren

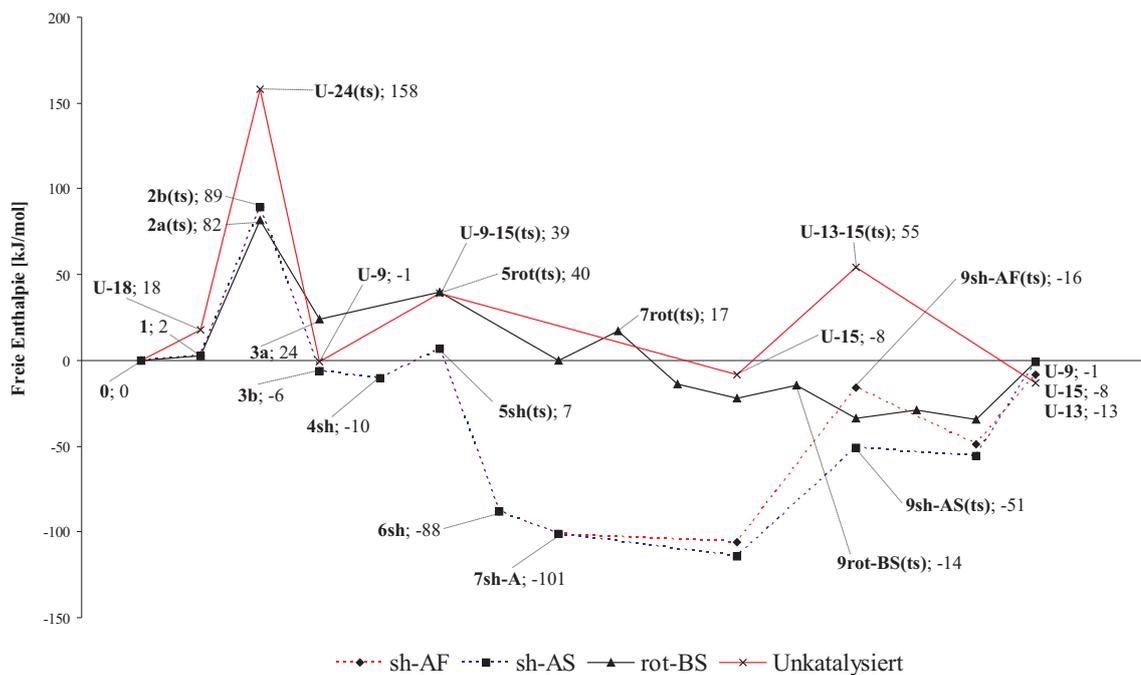


Abbildung 12: Energetischer Vergleich der Reaktionspfade der unkatalysierten Reaktion und den katalysierten Reaktionskoordinaten mit der größten Wahrscheinlichkeit.

niedrigen Werte der Reaktionskoordinaten nach **7rot-A** fallen sofort auf, von ihnen führt aber nur **rot-AF** zu einem thermodynamisch günstigen Produkt. Die Reaktionskaskade des C=N-Angriffs zeichnet sich insgesamt durch hohe Aktivierungsbarrieren aus. So hat auch der Reaktionspfad **Nsh-BS** mit 260 kJ/mol eine hohe Gesamtaktivierungsbarriere. Von den Reaktionspfaden nach **7sh-A** sind nur die Wege ohne den Übergangszustand **7sh(ts)** mit einer günstigen Gesamtaktivierungsenergie ausgestattet.

Es konkurrieren also die Wege **sh-AS** und **rot-AF**. Während **rot-AF** die flachere Hyperfläche bietet, hat **sh-AS** eine thermodynamisch tiefe Senke und führt zu dem thermodynamisch stabileren Produkt.

**2.4.4.5 Absenkung der Aktivierungsbarriere** In Abbildung 12 sind die eben ermittelten Reaktionspfade mit der größten Wahrscheinlichkeit und die unkatalysierte Reaktion im Vergleich dargestellt. Das Modell **I** ist also in der Lage, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion von **ITCN** mit Wasser um ca. 60 kJ/mol abzusenken. Falls die Reaktion in einem aprotischen, wasserfreien Solvens durchgeführt wird, kann die Absenkung der Aktivierungsenergie noch deutlich höher sein, da die unkatalysierte Reaktion dann über einen Vierring-Übergangszustand erfolgen muss (s. Kapitel 2.4.2.3; Seite 33). Während die folgenden Intermediate **U-9** und **U-15** bzw. der Übergangszustand **U-9-15(ts)** in etwa auf dem Niveau der Hyperfläche von **sh-AF** liegt, findet man

Tabelle 8: Verschiedene Substrate und deren Abkürzungen.

Abkürzung	Isothiocyanat
<b>Me</b>	Methylisothiocyanat
<b>Et</b>	Ethylisothiocyanat
<b>CBr<sub>3</sub></b>	Tribrommethylisothiocyanat
<b>CCl<sub>3</sub></b>	Trichlormethylisothiocyanat
<b>CF<sub>3</sub></b>	Trifluormethylisothiocyanat
<b>Ph</b>	Phenylisothiocyanat
<b>nPh</b>	p-Nitrophenylisothiocyanat
<b>dnPh</b>	2,4-Dinitrophenylisothiocyanat
<b>pCl</b>	p-Chlorphenylisothiocyanat
<b>dCl</b>	2,4-Dichlorphenylisothiocyanat

die der Reaktionspfade nach **2b(ts)** entsprechend thermodynamisch abgesenkt. Die unkatalysierte Reaktion benötigt eine weitere Aktivierungsbarriere von über 60 kJ/mol, um zu dem thermodynamisch stabilsten Produkt **U-13** zu kommen. Interessanterweise läuft diese Reaktionskaskade über alle drei thermodynamisch stabilen Produkte, welche auch in den katalysierten Reaktionskoordinaten vorkommen.

**2.4.4.6 Einfluss des Substrats** Nicht nur das Modell des Katalysators hat Einfluss auf die Aktivierungsbarriere der Reaktion. Auch die Struktur und die elektronischen Eigenschaften des Substrats lassen die Reaktion mit mehr oder weniger Energieaufwand ablaufen. Isothiocyanate können sich in ihrer Struktur nur an dem Kohlenstoffatom ändern, das einfach an das Stickstoffatom gebunden ist. Dabei kommen neben dem schon berechneten Methylisothiocyanat prinzipiell Alkyl-, Allyl und Arylisothiocyanate in Frage. Die elektronische Struktur lässt sich durch Reste mit verschiedenen induktiven und mesomeren Effekten verändern. Im Folgenden werden die ersten drei Übergangszustände (**2a(ts)**, **2b(ts)** und **N2(ts)**) und deren Begegnungskomplexe bzw. nachfolgenden Intermediate mit den Substraten aus Tabelle 8 berechnet.

Mögliche  
Isothiocyanate

Während die Alkylisothiocyanate für positive (**Me**, **Et**) bzw. negative (**CBr<sub>3</sub>**, **CCl<sub>3</sub>** und **CF<sub>3</sub>**) induktive Effekte eingesetzt werden, liefern die Arylisothiocyanate Eigenschaftsveränderungen infolge mesomerer Effekte. Das große Volumen der Alkylreste sollte einen Hinweis auf den Einfluss der sterischen Hinderung durch räumlich anspruchsvolle Substituenten geben. Die Nitrogruppen in den Strukturen **nPh** und **dnPh** sollen desaktivierende, die Chlorsubstituenten (**pCl** und **dCl**) aktivierende Effekte an den aromatischen Resten simulieren.

Effekte der  
Substituenten

Um die elektronischen Unterschiede innerhalb der verschiedenen Isothiocyanate besser beschreiben zu können, werden die Ladungsverteilungen aus einer *NBO*-Rechnung zur Hilfe genommen. Man kann erkennen, dass der induktive Effekt vor allem bei den Trihalogenmethylisothiocyanaten wirkt, da hier die Ladung des Schwefelatoms von  $-0,05$  (**MeITCN**) auf positive Werte umgepolt wird (s. Tabelle 9). Die Ladung des Kohlen-

Ladungs-  
verteilung

Tabelle 9: Ladungsverteilungen in verschiedenen Isothiocyanaten.

Rest	Me	Et	CBr <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Ph	nPh	dnPh	pCl	dCl
C <sub>res</sub> <sup>a</sup>	-0,37	-0,19	-0,18	0,02	1,18	0,12	0,15	0,14	0,12	0,14
N	-0,44	-0,45	-0,53	-0,53	-0,54	-0,44	-0,45	-0,46	-0,44	-0,46
C	0,23	0,23	0,26	0,25	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23
S	-0,05	-0,05	0,12	0,13	0,15	0	0,06	0,09	0,01	0,09

Tabelle 10: Energien von Übergangszuständen und Intermediaten verschiedener Isothiocyanate.

	1	2a(ts)	2b(ts)	3a	3b	N2(ts)	N3
<b>Et</b>	0	77	88	31	-2	101	19
<b>Me</b>	2	82	89	24	-6	97	17
<b>CBr<sub>3</sub></b>	20	93	96	-12	-7	75	30
<b>CCl<sub>3</sub></b>	27	90	92	-10	-10	75	21
<b>CF<sub>3</sub></b>	27	89	90	1	-19	74	-10
<b>Ph</b>	-5	79	92	22	2	102	21
<b>nPh</b>	17	93	102	30	8	109	37
<b>dnPh</b>	25	97	103	26	2	111	36
<b>pCl</b>	8	85	95	20	5	104	26
<b>dCl</b>	17	85	97	19	1	98	25

<sup>a</sup>Über dieses Kohlenstoffatom sind die Substituenten mit der Isothiocyanateinheit verbunden.

stoffatoms bleibt bei allen Isothiocyanaten nahezu konstant, die verschiedenen elektronischen Eigenschaften der Reste wirken vor allem auf die Ladungsverteilung an Schwefel-, Stickstoff- und substituiertem Kohlenstoffatom. Dabei sind auch Phenylsubstituenten in der Lage, durch ihren starken mesomeren Effekt die Ladung am Schwefel umzupolen.

Problematik der Substituenten

Das größte Problem bei der Betrachtung der Energiewerte in Tabelle 10 ist die Bewertung der Ursachen für eine Veränderung. Prinzipiell kommen sterische bzw. valenzelektronische Ursachen in Frage. Da sich die elektronischen Eigenschaften der Reste aber nicht ohne eine strukturelle Veränderung und die daraus resultierende Größenänderung beeinflussen lassen, ist die Zuordnung schwierig. Die Strukturen mit der größten Anfälligkeit für sterische Einflüsse durch den Rest des Isothiocyanats sind ohne Zweifel **N2(ts)** und **N3**, da hier der Substituent sehr nahe an die Ligandensphäre des Zink-Ions kommt.

Begegnungskomplexe

Vergleicht man die Energien der Übergangszustände und Intermediate der verschiedenen Isothiocyanate miteinander, fallen sofort die großen Unterschiede bei den Begegnungskomplexen auf. Die Trihalogenmethylisothiocyanate und 2,4-Dinitrophenylisothiocyanat haben wesentlich instabilere Begegnungskomplexe als die restlichen Isothiocyanate. Dieser Umstand korreliert mit der umgepolten Ladung am Schwefelatom. Je positiver die Ladung am Schwefel ist, desto instabiler sind die Begegnungskomplexe.

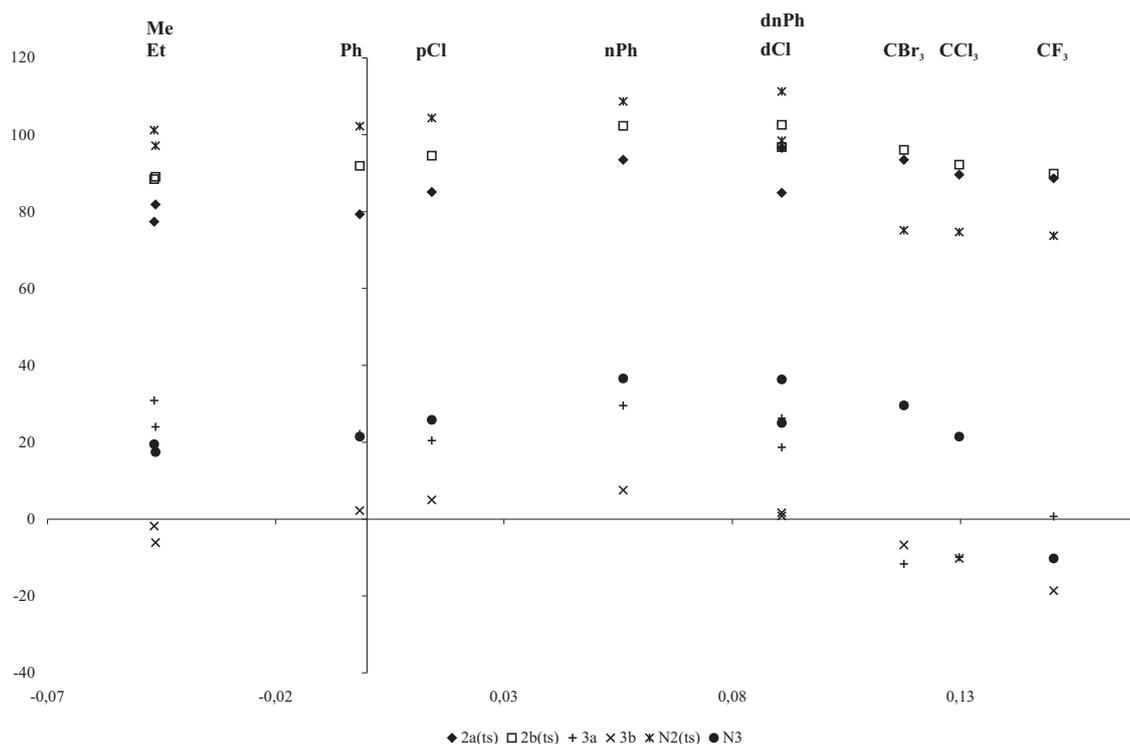


Abbildung 13: Energien der Strukturen verschiedener Isothiocyanate in Abhängigkeit von der Ladung am Schwefelatom.

Weiterhin kann man eine starke Stabilisierung der Intermediate der Trihalogenmethylisothiocyanat erkennen. Die hohen Werte der Intermediate **N3** von Tribrom- und Trichlormethylisothiocyanate sind auf sterische Wechselwirkungen der großen Reste mit den Ammoniakliganden zurückzuführen. Auch die erhöhten Energien von Struktur **3b** dieser beiden Isothiocyanate entstehen durch Wechselwirkungen der Trihalogenmethylgruppen mit dem Schwefelatom.

Intermediate

Auffällig bei den Energien der Strukturen der Trihalogenmethylisothiocyanate sind die gegenüber **2a(ts)** und **2b(ts)** begünstigten Übergangszustände **N2(ts)**. Grund für diese Umkehrung der von Methylisothiocyanat bekannten Reihenfolge ist sowohl die Umpolung des Schwefelatoms, welche **2a(ts)** und **2b(ts)** unattraktiv gestaltet, als auch das gegenüber Methylisothiocyanat wesentlich negativere Stickstoffatom (s. Tabelle 9), welches die Zn-N Wechselwirkung verstärkt.

Übergangszustände

Letztendlich ist der sterische Einfluss des großen aromatischen Restes an der allgemeinen Erhöhung der Übergangszustände und Intermediate der Reaktionen von Arylisothiocyanaten zu erkennen. Diese Tatsache wirkt sich vor allem bei den Übergangszuständen **N2(ts)** und den Intermediaten **N3** aus.

Sterischer Einfluss

Auf der Suche nach dem Zusammenhang zwischen elektronischer Strukturveränderung in den Isothiocyanaten und der Umkehrung der energetischen Reihenfolge der Übergangszustände hinsichtlich des C=N Angriffes wurden verschiedene Eigenschaften

der Isothiocyanate wie z. B. die Ladungsverteilung der vier wichtigen Atome ( $C_{\text{res}}$ , N, C, S) und verschiedene Orbitalenergien von Bindungen (C=S, C=N) und freien Elektronenpaaren (S,N) gegen die Energien der Strukturen aufgetragen. Bedingt durch die verschiedenen Größen der Substituenten und die daraus resultierenden sterischen Wechselwirkungen können nur in zwei Fällen logische Zusammenhänge erkannt werden.

Ladung am Schwefelatom

In Abbildung 13 sind die in Tabelle 10 aufgelisteten Energiewerte der berechneten Strukturen gegen die Ladung am Schwefelatom (s. Tabelle 9) aufgetragen. Erkennbar ist die weitestgehend durch sterische Wechselwirkung bewirkte Anhebung der Energie im Bereich der aromatischen Isothiocyanate. Dabei werden die Abstände zwischen den Übergangszuständen **2a(ts)** und **2b(ts)** zwar wesentlich kleiner, aber die energetische Reihenfolge bleibt gleich. Ganz anders verhält es sich bei dem Übergangszustand **N2(ts)**. Während dieser noch im Bereich der aromatischen Isothiocyanate in allen Fällen energetisch höher liegt als die Übergangsschritte des C=S Angriffes, kehrt sich das Verhältnis im Bereich der Trihalogenmethylisothiocyanate um. Auch das Intermediat **N3** sinkt gegenüber seinen Konkurrenzintermediaten jedenfalls bei Trifluormethylisothiocyanat ab. In den anderen beiden Fällen kommen sterische Effekte zum Tragen.

Trägt man die Energien der Strukturen gegen die Ladung des Stickstoffatoms auf (Abbildung 52; Seite 138), wird klar, dass die Energien der einzelnen Übergangszustände vor allem von der Ladung des Atoms abhängen, das die Bindung zum Zink-Ion eingeht. Da das Kohlenstoffatom seine Ladung weitestgehend nicht verändert, kommen sonst nur noch sterische Effekte zum Tragen. Eine Sonderstellung nehmen die Arylisothiocyanate nicht nur wegen ihrer großen Reste ein. Durch die Aromatizität am Benzolring verbunden mit dem kumulierten System des Isothiocyanats sind die freien Elektronenpaare am Stickstoffatom laut der *NBO*-Rechnung aufgrund von Delokalisationseffekten nicht mehr vorhanden.<sup>212</sup> Dementsprechend wird auch Ladung an diesem Zentrum verringert und die Reaktivität nimmt gegenüber den Trihalogenmethylisothiocyanaten ab.

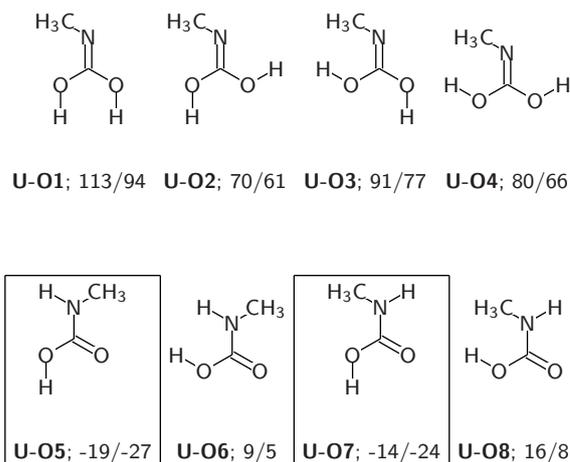
## 2.5 Isocyanat

Auch im Fall der Berechnung der Reaktion mit Isocyanat (**ICN**) ist es analog zu **ITCN** nötig, die unkatalysierte Reaktion zu berechnen. Im Folgenden wird die Reaktion analog zu der mit **ITCN** beschrieben.

### 2.5.1 Unkatalysierte Reaktion von ICN mit Wasser

Produktstrukturen

**2.5.1.1 Produkte** Aufgrund des Sauerstoffs im Kumulensystem von **ICN** sind bei der unkatalysierten Reaktion mit Wasser im Gegensatz zu **ITCN** weniger Möglichkeiten an Produktstrukturen gegeben. In Abbildung 14 sind alle Konformere dargestellt. Die obere Reihe gibt die Produkte im Falle einer Addition an die C=O Doppelbindung wieder, die untere beschreibt alle Konformere der Addition an die C=N Doppelbindung. Analog zu der unkatalysierten Reaktion mit **ITCN** ist der Angriff auf die C=O Doppelbindung thermodynamisch wesentlich ungünstiger. Während in der oberen Reihe das energetisch günstigste Produkt immer noch 61 kJ/mol über dem Ausgangsniveau der separierten Edukte liegt, existieren in der unteren Reihe zwei Strukturen **U-O5** und

Abbildung 14: Alle möglichen Produktstrukturen der Reaktion von **ICN** und Wasser.Tabelle 11: Vergleich der Gesamtenergiedifferenzen und der von  $n_N \rightarrow \sigma_{C=O}^*$  in den Strukturen **U-O5** - **U-O8**.

Struktur		<b>U-O5</b>	<b>U-O6</b>	<b>U-O7</b>	<b>U-O8</b>
$\Delta_{n_N \rightarrow \sigma_{C=O}^*}$	[kJ/mol]	-37	-2	-36	0
$\Delta_{\text{Gesamt}}$	[kJ/mol]	-35	-3	-32	0
$\angle \text{CNO}^a$	[°]	126,1	124,4	125,9	124,1

<sup>a</sup>Wobei es sich hier um den doppelt gebundenen Sauerstoff handelt.

**U-O7** (Carbaminsäure), die mit -27 bzw. -24 kJ/mol thermodynamisch sehr begünstigt sind. Damit ist der Energiegewinn doppelt so hoch wie im Fall von **ITCN**. Gründe für diesen großen Energieunterschied sind wieder in der sehr stabilen C=O Doppelbindung zu sehen, die in den Strukturen **U-O1** bis **U-O4** nicht vorhanden ist. Die Unterschiede zwischen den Konformeren der Addition an die C=N Doppelbindung lassen sich zum einen durch sterische Wechselwirkungen zwischen dem Hydroxylproton und dem Proton bzw. der Methylgruppe am Stickstoffatom erklären.

Zum anderen existieren Effekte der negativen Hyperkonjugation zwischen den freien Elektronenpaaren der Hydroxylgruppe, der Carbonylgruppe sowie der sekundären Aminogruppe und den antibindenden Molekülorbitalen der C-N, C-O bzw. der C=O Bindung ( $n_O \rightarrow \sigma_{C=O}^*$ ,  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ ,  $n_O \rightarrow \sigma_{C-N}^*$  und  $n_N \rightarrow \sigma_{C=O}^*$ ). Bildet man die Differenzen der Energien<sup>4</sup> der jeweils entgegenwirkenden hyperkonjugativen Effekte (z. B.  $n_O \rightarrow \sigma_{C=O}^*$  und  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ ), kann man erkennen, dass der Unterschied zwischen den negativen Hyperkonjugationen der freien Elektronenpaare an den Sauerstoffatomen in die jeweils andere C-O bzw. C=O Bindung über die Produktstrukturen der unteren Reihe konstant bleiben. Die Differenzen der Energien der Einlagerungen der freien Elektronenpaare des Stickstoff- und (doppelt gebundenen) Sauerstoffatoms in das jeweilige andere antibin-

Negative  
Hyperkonjugation

<sup>4</sup>Energiewerte einer Störungsrechnung zweiter Ordnung der *NBO*-Rechnung.

Delokalisations-  
effekte

dende Molekülorbital dagegen variiert. Dabei fällt auf, dass nur  $n_N \rightarrow \sigma_{C=O}^*$  andere Werte annimmt. Bildet man die Differenzen der Werte von  $n_N \rightarrow \sigma_{C=O}^*$  aller Strukturen der unteren Reihe von Abbildung 14 und vergleicht sie mit den Differenzen der Gesamtenergien, ergibt sich eine gute Korrelation (s. Tabelle 11). Ein Grund dafür ist der größere CNO Winkel<sup>5</sup>. Aufgrund der sterischen Abstoßung zwischen den Hydroxylgruppen und der Methylgruppe bzw. dem Proton der sekundären Aminogruppe in den Strukturen **U-O6** und **U-O8** sind die CNO Winkel in diesen Strukturen kleiner als in **U-O5** und **U-O7** (vgl. Tabelle 11). Es resultiert eine bessere Delokalisierung des freien Elektronenpaares vom Stickstoffatom in die C=O Doppelbindung. Die Tatsache, dass die sekundäre Aminogruppe planar ist und damit das freie Elektronenpaar reinen *p*-Charakter besitzt, unterstützt die These, dass es sich bei den Energieunterschieden zwischen den Produktstrukturen **U-O5** bis **U-O8** um Delokalisationseffekte handelt.

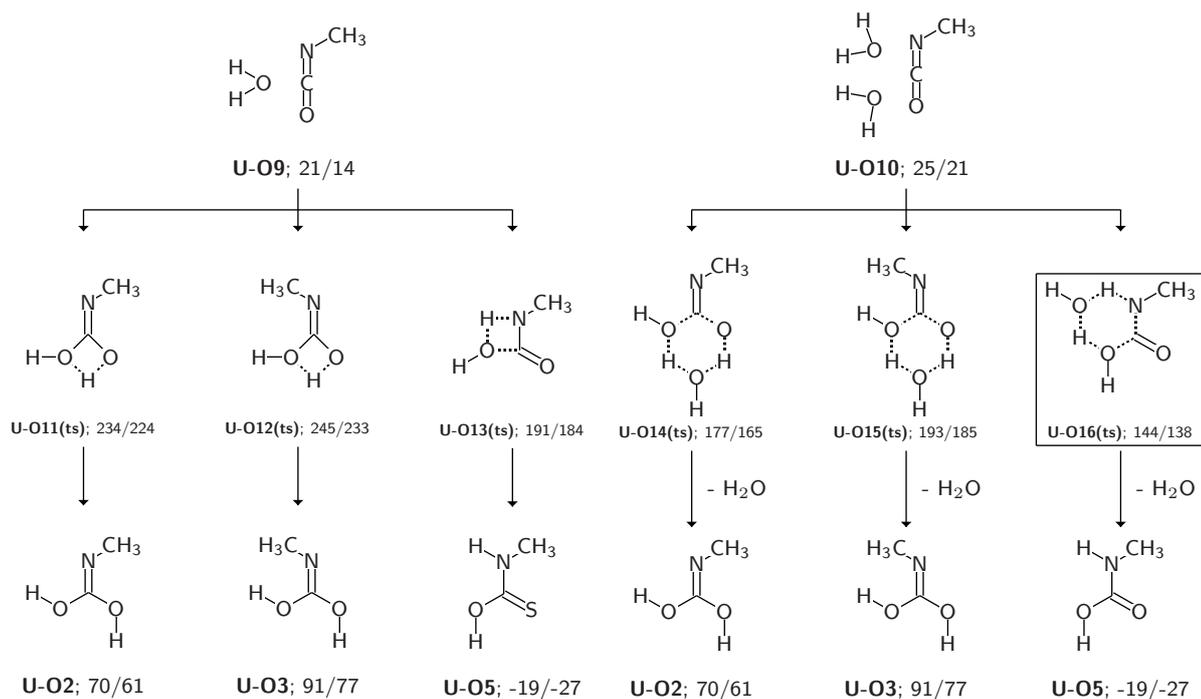
**2.5.1.2 Geschwindigkeitsbestimmender Schritt** Bedingt durch die ähnliche Struktur verlaufen die Additionen an die Doppelbindungen über vergleichbare Übergangszustände wie bei **ITCN** (Schema 19). Auch hier sind die über ein Wassermolekül katalysierten Aktivierungsbarrieren aufgrund der Sechsringstruktur bevorzugt. Durchschnittlich erfolgt eine Energieabsenkung um ca. 51 kJ/mol gegenüber den unkatalysierten Übergangszuständen. Wie auch bei **ITCN** ist die Addition in die C=N Doppelbindung eindeutig bevorzugt. Sie besitzt nicht nur die kleinere Aktivierungsbarriere **U-O16(ts)**, sondern auch das thermodynamisch wesentlich stabilere Intermediat **U-O5**. Ein Energieunterschied von 27 kJ/mol zum nächsthöheren Übergangszustand (**U-O14(ts)**; 165 kJ/mol) lässt eine eindeutige Einordnung zu. Im Vergleich zu dem bevorzugten Übergangszustand der unkatalysierten Reaktion von **ITCN** mit Wasser (**U-24(ts)**; 158 kJ/mol; Schema 9; Seite 33) ist bei der Reaktion mit **ICN** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt um 20 kJ/mol abgesenkt. Auch der thermodynamische Energiegewinn liegt bei -27 kJ/mol, also mehr als dem Doppelten aus der Reaktion von **ITCN**. Der Grund für diese Energierniedrigung ist die gegenüber der C=S Bindung stabilere C=O Doppelbindung.

Warum reagiert  
**ICN** gut?

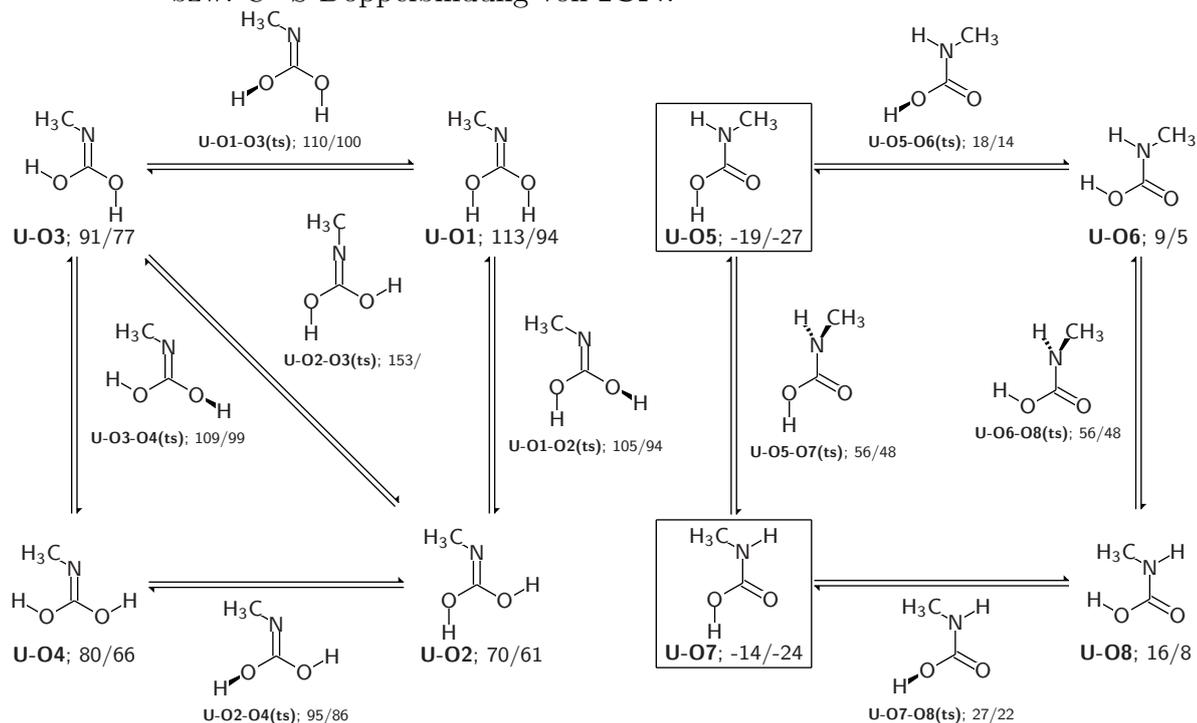
**2.5.1.3 Anschließende Reaktionpfade und Vergleich mit ITCN** Trotzdem können die Rechnungen bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ganz erklären, warum die Reaktion von **ICN** *in vitro* gut ablaufen, während die mit **ITCN** kinetisch gehemmt sind. Eine Erklärung liefert Schema 20. Während bei der unkatalysierten Reaktion von **ITCN** (Schema 10; Seite 35) die thermodynamisch günstigen Produkte nur mit einem energetisch relativ aufwendigen Folgeschritt erreichbar sind (**U-9-15(ts)**; **U-13-15(ts)**), wird bei **ICN** mit **U-O5** direkt das thermodynamisch stabilste Intermediat erreicht. Diese Tatsache gebündelt mit den Erkenntnissen über eine günstigere Kinetik und Thermodynamik erklärt die verschiedene Reaktionsweise der Substrate.

Die Berechnungen in Schema 20 sind also nicht essentiell wichtig. Interessant ist die Tatsache, dass **U-O5** über eine relativ niedrige Aktivierungsbarriere **U-O5-O7(ts)** zu dem zweiten thermodynamisch sehr günstigen Intermediat **U-O7** verbunden ist. Dieser

<sup>5</sup>Wobei es sich hier um den doppelt gebundenen Sauerstoff handelt.



Schema 19: Geschwindigkeitsbestimmende Schritte der Addition von Wasser an die C=N bzw. C=S Doppelbindung von ICN.



Schema 20: Der Addition von Wasser an die C=N und C=O Doppelbindung von ICN folgende Reaktionspfade.

Tabelle 12: Wichtige Atomabstände der Begegnungskomplexe in den katalysierten Reaktionen von **ITCN** und **ICN**.

Abstände	<b>ICN</b> [Å]	<b>ITCN</b> [Å]
O(S)–H <sup>a</sup>	2,13	2,54
C–O <sup>b</sup>	3,03	3,66
O–H <sup>c</sup>	2,89	2,36

<sup>a</sup>Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Ammoniakliganden und dem Sauerstoffatom von **ICN** bzw. Schwefelatom von **ITCN**.

<sup>b</sup>Abstand zwischen dem Kumulenkohlenstoffatom und dem Sauerstoffatom des Hydroxid-Ions.

<sup>c</sup>Abstand zwischen dem nächsten Wasserstoffatom der Methylgruppe und dem Sauerstoffatom des Hydroxid-Ions.

Fakt weist auf eine zusätzliche thermodynamische Begünstigung der gesamten Reaktionskaskade hin.

## 2.5.2 Katalysierte Reaktion

Analogie zu  
**ITCN**

Im Vergleich zu der katalysierten Reaktion mit **ITCN** ist bei der Reaktion mit **ICN** im Allgemeinen eine geringere Aktivierungsbarriere zu erwarten, da auch die unkatalysierte Reaktion begünstigt ist. Interessant sind Aspekte der Selektivität, der Energiehyperfläche und die zu erwartenden Produkte. Im Folgenden wird die komplette Reaktionskaskade zur besseren Vergleichbarkeit analog zu der schon beschriebenen Reaktion mit **ITCN** abgehandelt (s. Kapitel 2.4.4; Seite 37). Es ist eine enge strukturelle Verwandtschaft zu erwarten, da sich die Reaktanten nur in einem Heteroatom unterscheiden.

EC **O1**

**2.5.2.1 Angriff auf die C=O Doppelbindung** Auch für diese Reaktion existiert nur ein Begegnungskomplex **O1** (Schema 21; Seite 66), der dem von **ITCN** (**1**, Schema 12) strukturell ähnelt. Hier ist die tetraedrische Symmetrie des Modells auch wieder weitestgehend hergestellt und der Sauerstoff von **ICN** wird über Wasserstoffbrückenkräfte durch die Ammoniakliganden stabilisiert. Erwartungsgemäß sind die Wasserstoffbrückenbindungen kürzer als im Falle von **ITCN**. Die wichtigsten Abstände zwischen Substrat und Katalysator-Modell sind in Tabelle 12 zusammengefasst. **O1** ist mit -4 kJ/mol leicht exotherm.

Vergleich mit EC  
**1**

Abbildung 15 zeigt einen schematischen Vergleich beider Begegnungskomplexe. Durch die Länge der C=S Doppelbindung, die entsprechend längeren Wasserstoffbrückenbindungen vom Schwefelatom zu den Wasserstoffatomen der Ammoniakliganden und einen flacheren CNC Winkel im Falle von **ITCN** ist das Substrat gezwungen, eine andere Position als **ICN** einzunehmen. Es resultieren die in Tabelle 12 aufgelisteten größeren Abstände.

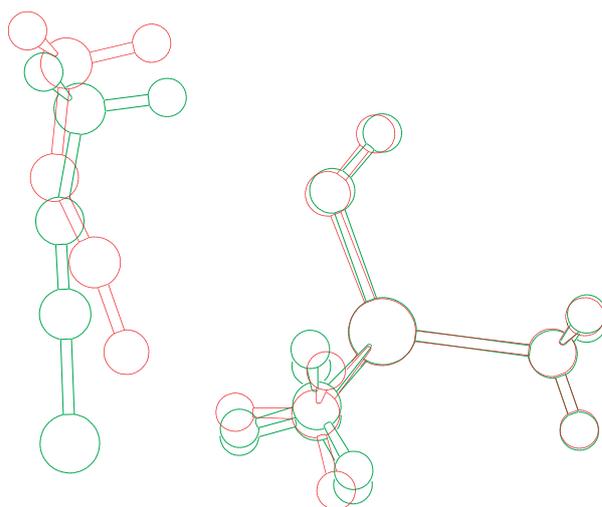


Abbildung 15: Vergleich der Begegnungskomplexe von **ITCN**<sup>a</sup> und **ICN**.

<sup>a</sup>**ITCN** ist grün, **ICN** rot gezeichnet.

**Geschwindigkeitsbestimmende Schritte** Analog zu **ITCN** ist auch **ICN** aufgrund seines unsymmetrischen Kumulensystems und der Iminstruktur in der Lage, drei unterschiedliche geschwindigkeitsbestimmende Übergangszustände zu durchlaufen (s. Schema 21). Die Übergangszustände **O2a(ts)**, **O2b(ts)** und **ON2(ts)** lehnen sich in ihrer Struktur an die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte aus der Reaktion mit **ITCN** an (**2a(ts)**, **2b(ts)** und **N2(ts)**, Schema 12; Seite 38). Auch die Charakterisierung in späte (**2a(ts)**, **O2a(ts)**) und frühe (**2b(ts)**, **O2b(ts)**) Übergangszustände lässt sich übereinstimmend vornehmen. Energetisch aber unterscheiden sich die beiden Reaktionen. Während die Reaktion mit **ITCN** die Reaktionskoordinate über **N2(ts)** eher ungünstig erscheinen lässt, ist **ON2(ts)** 9 kJ/mol energieärmer als **O2a(ts)** und **O2b(ts)**. Grund für die Inversion in den kinetischen Stabilitäten ist die ungünstigere freie Standardbindungsenthalpie der Zn-O Bindung.<sup>211,213,214</sup> Im allgemeinen gilt für die freien Standardbindungsenthalpien der folgenden Bindungen:<sup>208,209</sup>

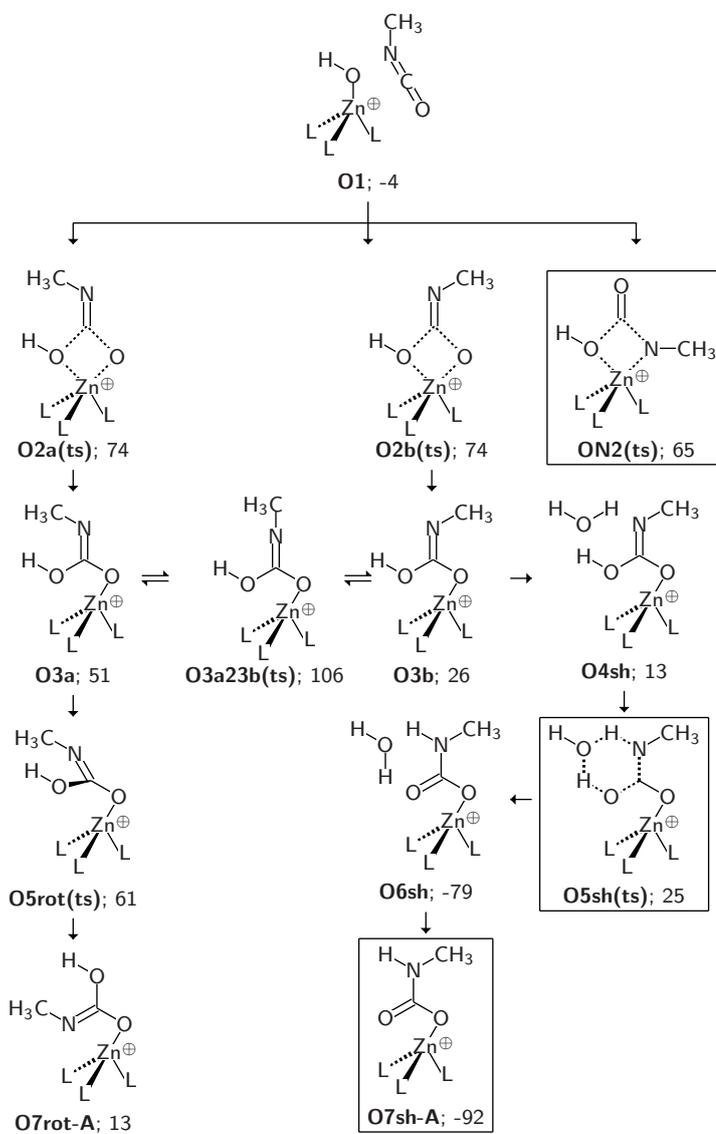
Geschwindigkeitsbestimmende Schritte



Die auch gegenüber der Reaktion mit **ITCN** wesentlich abgesenkte Energie des Übergangszustandes **N2(ts)** beruht weitestgehend auf der hohen Stabilität der C=O Doppelbindung, während die Übergangszustände **O2a(ts)** und **O2b(ts)** durch das kleinere Sauerstoffatom eine günstigere Geometrie einnehmen können als ihre Pendants aus der Reaktion mit **ITCN**.

Trotzdem ist dieser Energieunterschied in den Aktivierungsbarrieren nicht signifikant, um kann so keine eindeutige Selektivität erzeugen. Auch im Falle der katalysierten Reaktion ist der thermodynamische Aspekt entscheidend für die Richtung der Reaktion. Folglich ist es unabdingbar, alle Reaktionspfade zu berechnen und energetisch zu vergleichen.

Selektivität



Schema 21: Die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der katalysierten Reaktion mit ICN und einige sich anschließende Reaktionspfade.

**Lindskog oder Lipscomb** Den Angriffen auf die C=O Doppelbindung folgen die Intermediate **O3a** und **O3b** (s. Schema 21). Während sich der Energieunterschied zwischen den beiden Zwischenprodukten ähnlich verhält wie bei der Reaktion mit **ITCN**, liegen sie in Bezug auf die separierten Reaktanten mit ca. 30 kJ/mol doch wesentlich höher. Ein Wechsel der Reaktionspfade über **O3a23b(ts)** (Schema 21) erscheint wenig sinnvoll, da mit 106 kJ/mol 32 kJ/mol zusätzlich zum (dann nicht mehr) geschwindigkeitsbestimmenden Schritt **O2a(ts)** bzw. **O2b(ts)** überwunden werden müssten. Die anschließenden Übergangszustände in Form von *Lindskog*- (**O5rot(ts)**) und *Lipscomb*-Übergangszustand (**O5sh(ts)**) liegen durchschnittlich um 20 kJ/mol höher als ihre Pendants aus der Reaktion mit **ITCN**. Strukturell verhalten sich diese Übergangszustände und Intermediate prinzipiell analog zu **ITCN**.<sup>6</sup>

Intermediate

Aus der Reihe fällt Intermediat **O7sh-A**, das mit **7sh-A** (Schema 12; Seite 38) energetisch in einer Größenordnung liegt und somit eine unerwartet tiefe thermodynamische Senke bildet. Bei der elektronischen und energetischen Betrachtung von **O3a**, **O3b**, **O7rot-A** und **O7sh-A** sind vier Aspekte wichtig. Zum einen sind die einzelnen Standardbildungsenthalpien der Bindungen zu beachten. In dieser Hinsicht ist **O7sh-A** gegenüber allen drei anderen Strukturen stark bevorteilt, da dieses Intermediat eine C=O Doppelbindung besitzt, die gegenüber der C=N Doppelbindung eine größere Standardbildungsenthalpie besitzt. Weitere Gesichtspunkte sind die Wechselwirkungen des ehemaligen **ICN** mit dem Zink-Ion, sowie positive und negative hyperkonjugative Effekte. Betrachtet man die Wechselwirkungen mit dem Zink-Ion, kann man feststellen, dass **O7sh-A** die einzige Struktur ist, bei der das ehemalige **ICN** mit zwei Koordinationsstellen verbunden ist. Außerdem sind die Delokalisationseffekte bei dieser Struktur stärker ausgeprägt als in den anderen drei Fällen.

Energetische Unterschiede

Auch bei der katalysierten Reaktion von **ICN** erweist sich die wasserkatalysierte Protonenübertragung **O5sh(ts)** gegenüber dem Rotationsübergangszustand **O5rot(ts)** als bevorzugt. Der Energieunterschied fällt mit 36 kJ/mol sogar noch größer aus als im Falle von **ITCN** (33 kJ/mol; Schema 12; Seite 38). Verantwortlich dafür ist die kürzere Zn-O Bindung und damit einhergehende stärkere sterische Wechselwirkungen zwischen der OCNCH<sub>3</sub>-Einheit und den Ammoniakliganden. Die starke thermodynamische Kontrolle durch **O7sh-A** unterstützt die Annahme, dass im Falle einer ungünstigen Thermodynamik nach dem Übergangszustand **ON2(ts)** die Reaktion über **O5sh(ts)** und **O7sh-A** laufen wird.

*Lindskog oder Lipscomb?*

**Reaktionspfade nach O7rot-A (Schema 22; Seite 69)** Die Reaktionskaskade läuft strukturell prinzipiell genauso ab wie im Fall von **ITCN** (s. Schema 13; Seite 43). **O7rot-A** lässt sich über den Rotationsübergangszustand in **O7rot-B** umwandeln (s. Schema 22; Seite 69). Die Aktivierungsbarriere von  $\Delta G_a=31$  kJ/mol ist überwindbar, wodurch alle vier Reaktionskoordinaten möglich werden. Auch die Ursachen für die verschiedenen Energien der Intermediate und Begegnungskomplexe sind mit denen der Reaktion von **ITCN** identisch. **O7rot-A** und **O7rot-B** unterscheiden sich

<sup>6</sup>Diese energetischen Unterschiede zu der Reaktion mit **ITCN** lassen sich auch durch die Existenz der gegenüber Zn-S energetisch höherliegenden Zn-O Bindung erklären.

Begegnungs-  
komplexe

durch die Stellung der Hydroxylgruppe und der daraus resultierenden Störung der  $sp^2$ -Hybridisierung am Kohlenstoffatom von **O7rot-A** (s. Kapitel 2.4.4.3; Seite 49). Die Strukturen der Begegnungskomplexe verfügen mit dem Wassermolekül über eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit. Während Strukturen, bei denen das Wassermolekül mit dem Stickstoffatom interagiert, wie z. B. **O8rot-AS** und **O8rot-BS**, energetisch angehoben werden, kann man diesen Effekt bei einer Anlagerung des Wassermoleküls seitlich zu der Ebene, die durch das ehemalige Isocyanat aufgespannt wird, nicht beobachten. Beide Effekte potenzieren sich in **O8rot-AS** und erklären die hohe Energie dieser Struktur.

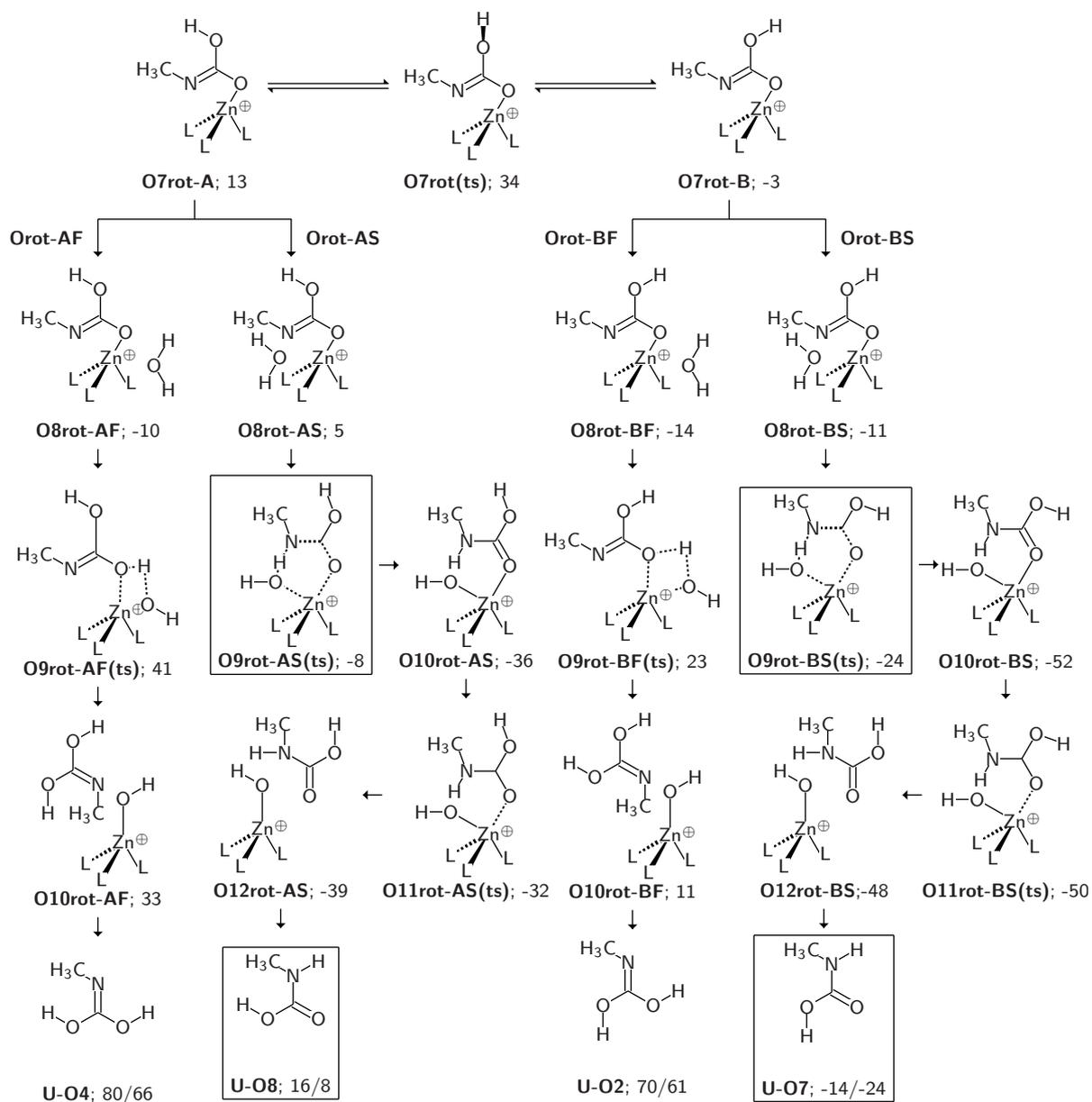
Übergangs-  
zustände

Die anschließenden Übergangszustände lassen sich wie auch schon bei **ITCN** in Vier- und Sechsringübergangszustände aufteilen. Dass beide Arten von Übergangszuständen im Fall von **ICN** energetisch stabiler sind, liegt an zwei Ursachen. Auch wenn immer noch eine energetisch eher ungünstige Zn-O Bindung existiert, kann gerade durch diese im Gegensatz zu einer Zn-S Bindung wesentlich kürzere Wechselwirkung eine energetisch insgesamt stabilere Geometrie erreicht werden. Gerade bei den Vierringübergangszuständen **O9rot-AF(ts)** und **O9rot-BF(ts)** (vgl. Schema 13; Seite 43), aber auch bei den Ablösungsstrukturen **O11rot-AS(ts)** und **O11rot-BF(ts)** kommt dieser Effekt zum Tragen. Grund für die Energieabsenkung sind kleinere Ringspannungseffekte in den Übergangszuständen. Weiterhin hat die C-O Bindung des Sauerstoffatoms, an das auch das Zink-Ion gebunden ist, ab **O10rot-AS** und **O10rot-BS** schon partiellen Doppelbindungscharakter. Da die C=O Doppelbindung wie schon erwähnt energetisch stabiler als ihr Schwefelpendant ist, wirkt sie sich stabilisierend aus.

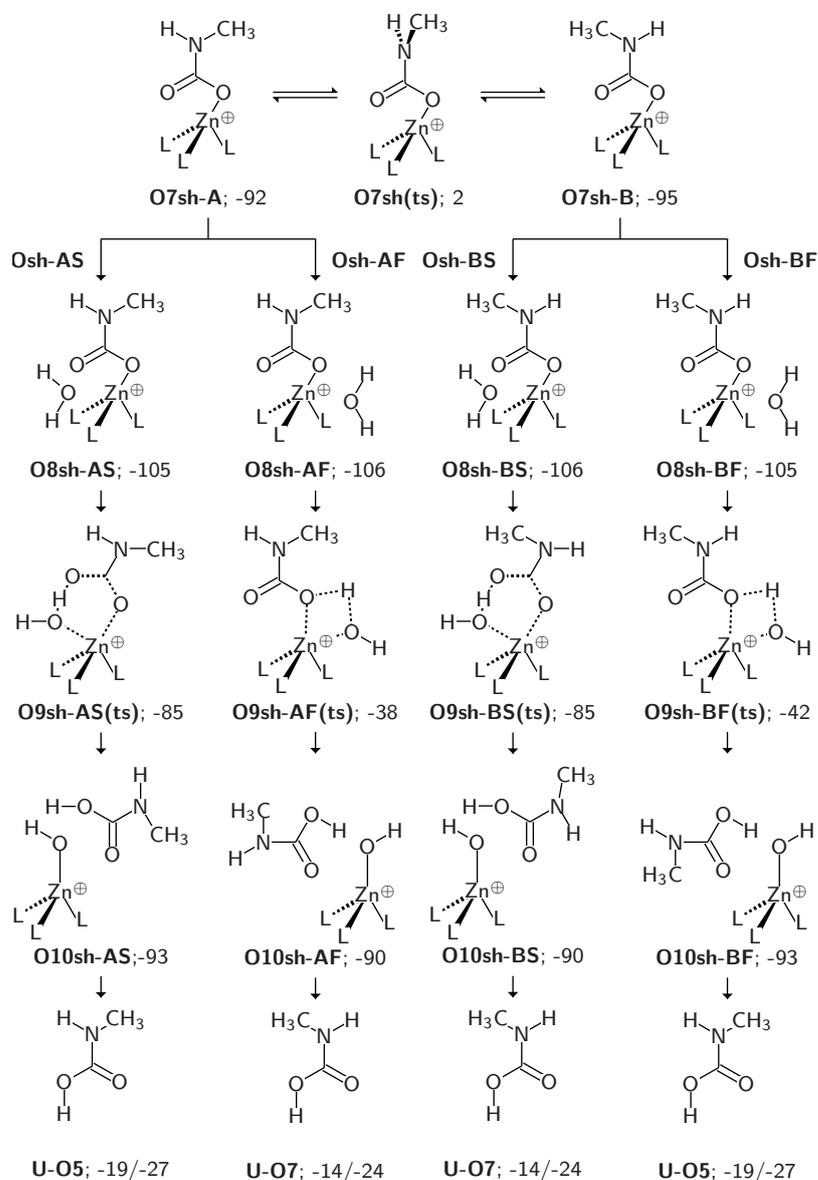
Energetische  
Einordnung

Kinetisch unterscheiden sich die Reaktionskoordinaten erwartungsgemäß vor allem zwischen Vierring- und Sechsringübergangszuständen. Die Vierringübergangszustände sind aufgrund ihrer geometrischen Struktur unvorteilhaft. Zwar sind ihre Aktivierungsbarrieren nicht so hoch wie im Falle von **ITCN**, dafür sind die Sechsringübergangszustände aber wesentlich tiefer angesiedelt. Bei den Sechsringübergangszuständen ergibt sich das Problem, dass die Begegnungskomplexe **O8rot-AS** und **O8rot-BS** energetisch höher liegen als ihre nachfolgenden Übergangszustände **O9rot-AS(ts)** und **O9rot-BS(ts)**. Die Ursache für diesen Widerspruch liegt in dem Charakter der Übergangszustände. Während bei **ITCN** die bipyramidale Struktur in den Übergangszuständen schon weitestgehend ausgebildet war, sind die Strukturen im Falle von **ICN** recht frühe Übergangszustände. Das hat zur Folge, dass das angreifende Wassermolekül stark über Wasserstoffbrückenkräfte stabilisiert wird. Diese Effekte sind ein Artefakt der Methode, die Probleme bei der Beschreibung mittelstarker intermolekularer Kräfte aufweist.

Zieht man zur energetischen Bewertung der Reaktionskoordinaten zusätzlich thermodynamische Effekte hinzu, gestaltet sich die Beurteilung eindeutig. Nur die Reaktionspfade über die Sechsringübergangszustände bilden energetisch niedrige Produkte. Dabei ergibt sich aus **rot-BS** das exotherme Produkt **U-O7**, während sich das endotherme Produkt **U-O8** aus **Orot-AS** bildet. Da der Reaktionspfad **Orot-BS** sowieso die niedrigsten Übergangszustände und gegenüber **Orot-AS** auch den stabileren Begegnungskomplex **O8rot-BS** besitzt, bleibt er die einzig plausible Reaktionskoordinate.



Schema 22: Sich an **O7rot-A** anschließende Reaktionspfade.



Schema 23: Sich an **O7sh-A** anschließende Reaktionspfade.

**Reaktionspfade nach O7sh-A (Schema 23; Seite 70)** Die Stellung der Methylgruppe ist wie bei der Reaktion von ITCN energetisch vollkommen unerheblich (s. Schema 14; Seite 45), wie man an den Strukturen **O7sh-A** und **O7sh-B** und den folgenden Begegnungskomplexen erkennen kann. Die Aktivierungsbarriere **O7sh(ts)** liegt mit  $\Delta G_a=90$  kJ/mol deutlich über dem Wert der geschwindigkeitsbestimmenden Schritte und ist daher auch wegen der fehlenden thermodynamischen Unterschiede der Reaktionspfade als unwahrscheinlich zu bewerten. Damit fallen die Reaktionskoordinaten **Osh-BS** und **Osh-BF** praktisch weg.

Nur Weg **A**

Die anschließenden Übergangszustände verhalten sich energetisch wie zu erwarten. Sie sind aufgrund der kürzeren Zn-O Bindung energetisch stabiler als die ITCN-Pendants, da sie weniger gespannte Übergangszustände ausbilden können. Die Sechsringübergangszustände sind klar bevorteilt. Die Vierringübergangszustände unterscheiden sich, da die Methylgruppe in Struktur **O9sh-AF(ts)** mit dem Proton, das zwischen den beiden Sauerstoffatomen übertragen wird, sterisch ungünstig wechselwirkt. Analog zu ITCN führen alle Reaktionskoordinaten zu den beiden thermodynamisch stabilsten Produkten **U-O5** und **U-O7**. Zwar ist die Reaktionskoordinate **Osh-AS** kinetisch klar bevorzugt, aufgrund der günstigeren thermodynamischen Situation in **Osh-AF** kann aber nicht unbedingt einer der beiden Reaktionspfade als wahrscheinlicher gelten.

Übergangszustände

**Energetischer Vergleich der Reaktionspfade** Die Energien der eben beschriebenen Reaktionspfade sind in Abbildung 16 zusammengefasst. Auch ICN besitzt wie ITCN eine thermodynamisch dominierende Senke (vgl. Abbildung 8; Seite 46). Verfolgt man die Reaktionspfade bis zu ihren Produkten, erkennt man, dass aber nicht alle Reaktionspfade ohne solch einer Senke zwangsläufig ein thermodynamisch instabiles Produkt ergeben müssen. So endet **Orot-BS** bei dem thermodynamisch sehr günstigen Produkt **U-O7**. Die drei anderen Reaktionspfade über den *Lindskog*-Übergangszustand fallen aufgrund der ungünstigen Thermodynamik weg. In den Hyperflächen der Reaktionskoordinaten nach der Protonenübertragung erkennt man gut die hohe Aktivierungsbarriere von **O7sh(ts)**, welche **O7sh-BS** und **O7sh-BF** sehr unwahrscheinlich macht. Letztendlich bleiben **Orot-BS**, **Orot-AS** und **Orot-AF** übrig.

Addiert man alle Aktivierungsbarrieren innerhalb jeder dieser drei Reaktionspfade, ergibt sich, dass **Osh-BS** mit insgesamt 134 kJ/mol gegenüber **Osh-AS** (184 kJ/mol) und **Osh-AF** (234 kJ/mol) wesentlich bevorzugt ist. Falls also die Reaktionspfade nach **ON2(ts)** kinetisch oder thermodynamisch ungünstiger sein sollten, könnte die favorisierte Reaktionskoordinate über einen *Lindskog*-Übergangszustand laufen.

Summen der Aktivierungsenergien

**2.5.2.2 Angriff auf die C=N Doppelbindung** Die Reaktion des Angriffes auf die C=N Doppelbindung verläuft im Teilschritt mit dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wesentlich günstiger als ihr Pendant mit ITCN (s. Schema 24). Einerseits ist **ON2(ts)** kinetisch um 11 kJ/mol gegenüber den Übergangszuständen **O2a(ts)** und **O2b(ts)** bevorzugt, andererseits ist die Reaktion sogar exotherm. Das Intermediat **ON3** ist -8 kJ/mol stabiler als die getrennten Edukte **O0** und 34 kJ/mol stabiler als das Intermediat **O3b** der Reaktion auf die C=O Doppelbindung. Die Reaktion über **N2(ts)** ist also im

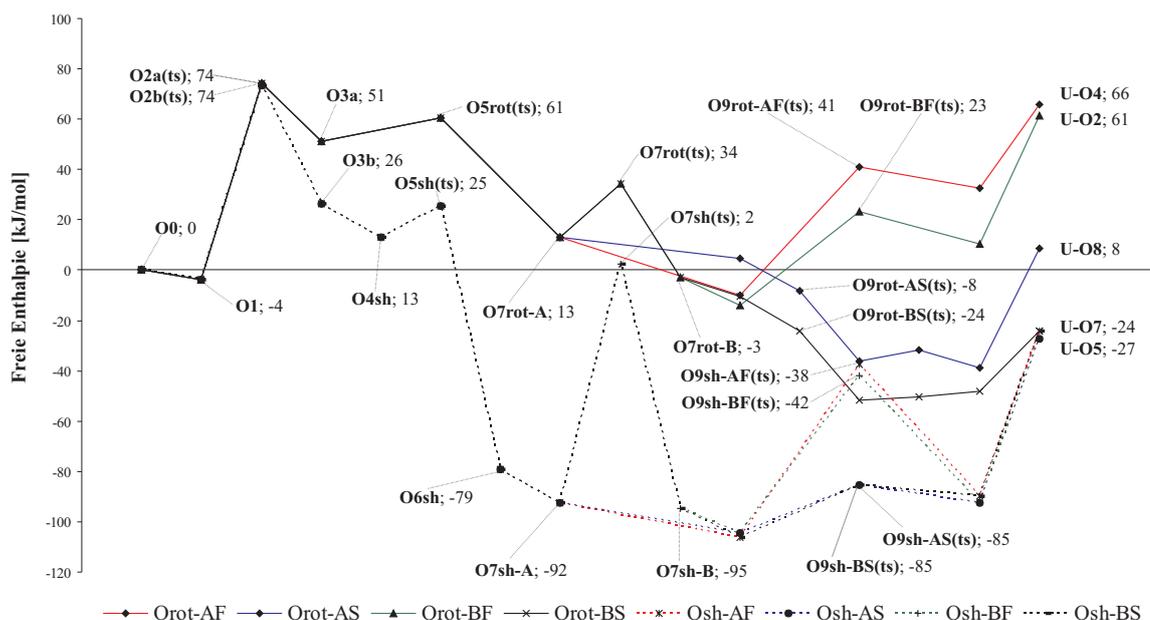


Abbildung 16: Energetischer Vergleich der Reaktionspfade von **ICN** mit Wasser nach dem C=O Angriff.

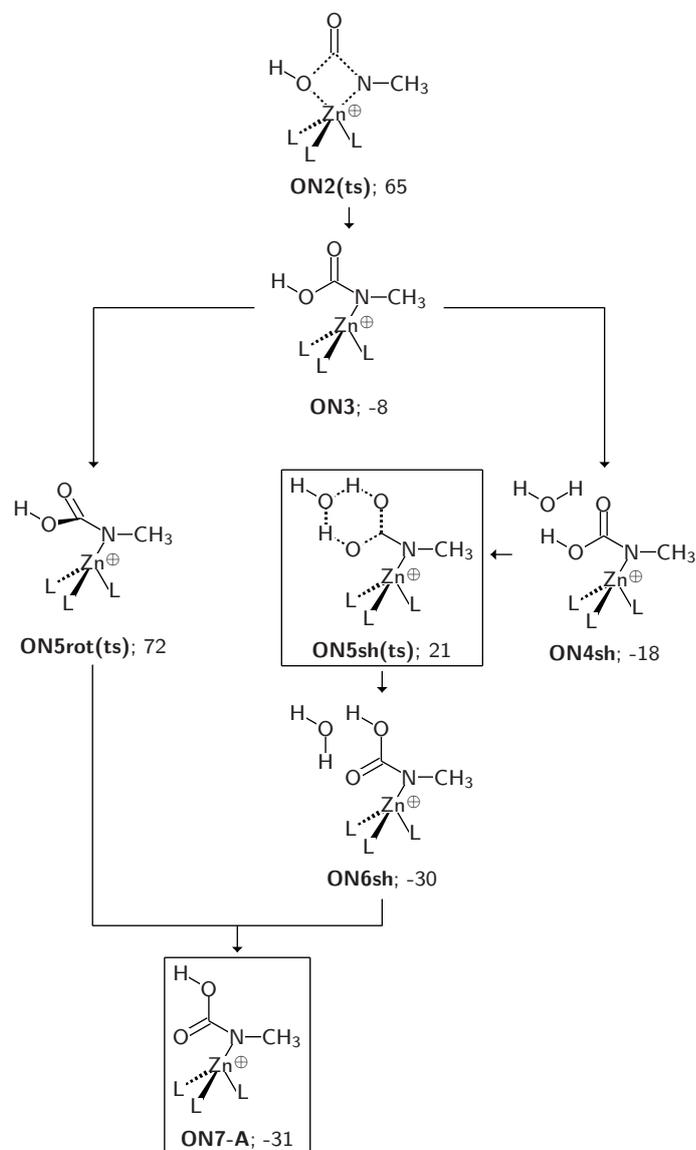
ersten Teilschritt definitiv gegenüber den Alternativen begünstigt.

Nur ein  
Intermediat  
**ON7-A**

*Lipscomb*  
begünstigt

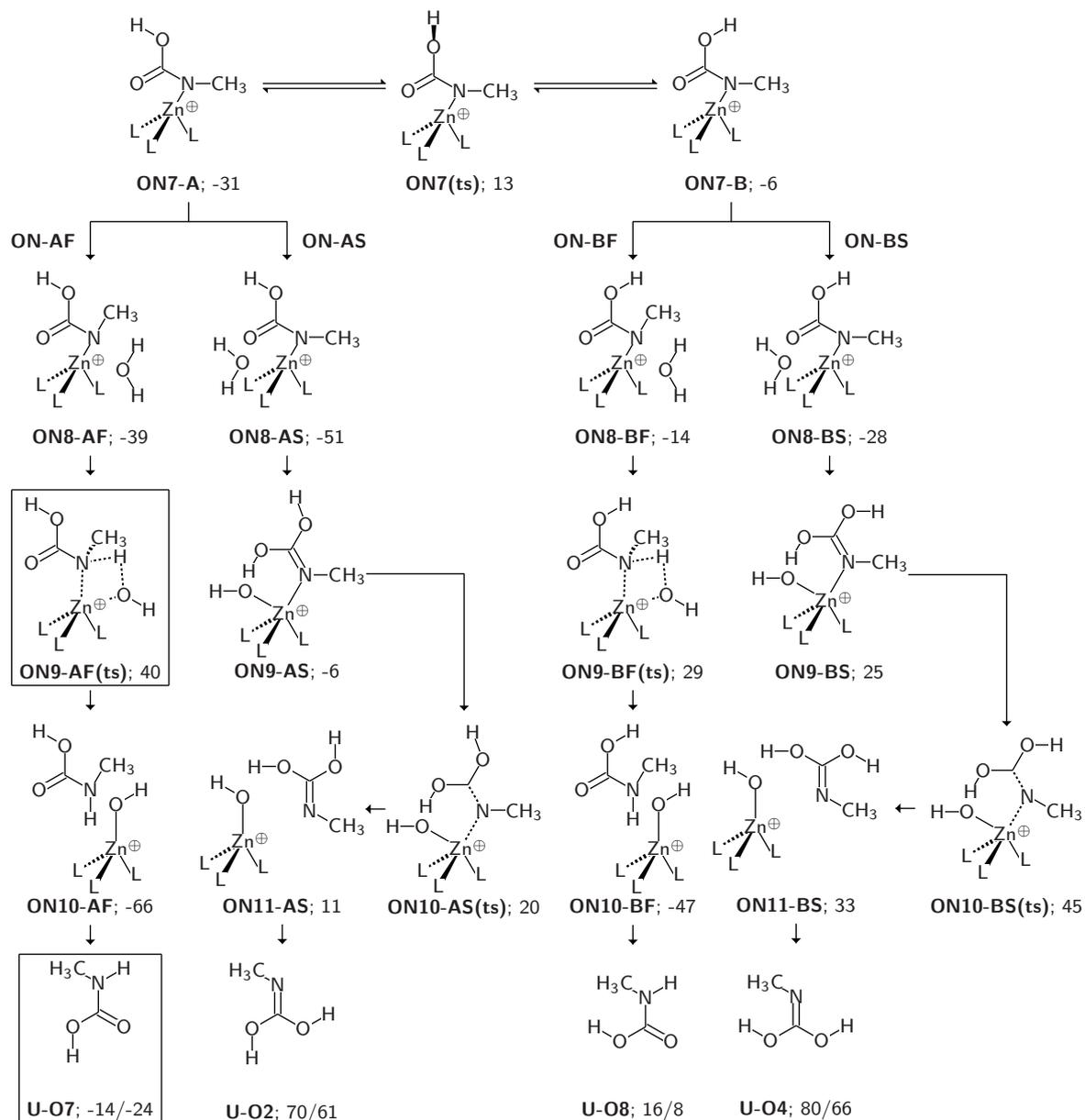
**Lindskog oder Lipscomb** Wieder stellt sich die Frage der sich anschließenden Übergangszustände in Form einer Rotation um die C-N Bindung **ON5rot(ts)** oder einer Protonenübertragung von der Hydroxylgruppe zur Ketofunktion **ON5sh(ts)**. Eine Besonderheit dieses Teilschrittes gegenüber der Reaktion mit **ITCN** ist die Anzahl der möglichen Zwischenintermediate vor der Reaktion mit dem Wassermolekül. Da **ICN** kein Schwefelatom besitzt, führen beide Teilschritte zu demselben Produkt **ON7-A**, was die Anzahl der sich anschließenden Reaktionskoordinaten auf die Hälfte einschränkt. Der energetische Unterschied zwischen den beiden Übergangszuständen von  $\Delta G=51$  kJ/mol weist auf eine klare kinetische Bevorzugung des Reaktionspfades über die *Lipscomb*-Variante hin. Die Energiedifferenz liegt in derselben Größenordnung wie bei der Reaktion mit **ITCN** (58 kJ/mol, Schema 15; Seite 48). Weiterhin wird die *Lipscomb*-Reaktionskoordinate auch durch thermodynamische Effekte begünstigt, da einerseits die übergangslose Anlagerung von Wasser zu **ON4sh** wie im Fall von **ITCN** eine Absenkung von 9 kJ/mol bewirkt, andererseits das Produktintermediat **ON6sh** bzw. **ON7-A** sowohl gegenüber **ON3** und **ON4sh** als auch den freien Edukten exotherm ist.

Auch wenn die Reaktionskoordinate über **ON5sh(ts)** vor allem kinetisch gegenüber dem Angriff auf die C=O Doppelbindung bevorzugt ist, so existiert mit **O7sh-A** ein Intermediat, das mit -92 kJ/mol gegenüber den freien Edukten 62 kJ/mol niedriger liegt als **ON7-A** (s. Schema 21; Seite 66). Die *Lipscomb*-Übergangszustände **O5sh(ts)** und **ON5sh(ts)** liegen nur 4 kJ/mol auseinander und sind damit unter Berücksichtigung

Schema 24: Reaktionspfade nach **ON2(ts)**.

des systematischen Fehlers energetisch gleich.

**Reaktionspfade nach ON7-A (Schema 25; Seite 74)** Die Aktivierungsbarriere von **ON7(ts)** bei der Umwandlung von **ON7-A** zu **ON7-B** ist mit  $\Delta G_a = 44$  kJ/mol zwar überwindbar, da aber **ON7-B** 25 kJ/mol instabiler als **ON7-A** ist, gestaltet sich dieser Teilschritt nicht exotherm (s. Schema 25). Weiterhin sind die auf **ON7-B** folgenden Reaktionspfade mit **U-O8** und **U-O4** beide endotherm und damit thermodynamisch ungünstig. Der Verlauf der Reaktion über eine dieser Koordinaten ist eher unwahrscheinlich.



Schema 25: Sich an **ON7-A** anschließende Reaktionspfade.

Bei der Anlagerung eines Wassermoleküls an **ON7-A** erfolgt eine Energieabsenkung, wobei **ON8-AF** aufgrund der Wechselwirkung zwischen dem Wassermolekül und der Methylgruppe instabiler als **ON8-AS** ist. Der darauf folgende Vierringübergangszustand **ON9a-AF(ts)** ist zwar energetisch nicht sehr viel höher als die freien Edukte, besitzt aber mit  $\Delta G_a = 79$  kJ/mol eine recht hohe Aktivierungsbarriere. Im Gegensatz zu der Reaktion mit **ITCN** besteht die Reaktion über einen Sechsringübergangszustand nicht aus zwei Reaktionsschritten. Das Wassermolekül nähert sich übergangslos dem Zink-Ion und bildet ein pentakoordiniertes Intermediat **ON9-AS**. Der folgende Ablösungsübergangszustand liegt mit 20 kJ/mol über den freien Edukten und einer Aktivierungsbarriere von 26 kJ/mol sehr günstig. Damit ist **ON-AS** zwar gegenüber **ON-AF** kinetisch bevorzugt, besitzt aber eine sehr ungünstige Thermodynamik. Während **ON-AF** direkt das stabilste Produkt liefert, folgt auf **ON10-AS(ts)** sogar ein thermodynamisch ungünstiger Begegnungskomplex **ON11-AS** sowie das instabile Produkt **U-O2**. Aufgrund der thermodynamischen Kontrolle ist in diesem Ensemble von Reaktionspfaden der kinetisch ungünstigste am wahrscheinlichsten.

Kinetische und thermodynamische Kontrolle

**2.5.2.3 Welchen Weg geht ICN?** Da die energetische Einordnung der Pfade bei der Reaktion des Angriffs auf die C=N Doppelbindung klar ist, wird auf eine explizite Darstellung der Energien verzichtet. Das Energiediagramm ist in Anhang B (Abbildung 56; Seite 142) zu finden. Vielmehr stellt sich die Frage, welcher der Reaktionspfade insgesamt der energetisch günstigste ist. Abbildung 17 zeigt die zwei günstigsten Reaktionspfade aus den Reaktionen der Angriffe auf die C=O bzw. C=N Doppelbindung.

C=N Angriff ungünstig

Betrachtet man die beiden Hyperflächen, fällt sofort der Übergangszustand **ON9-AF(ts)** und die generell thermodynamisch niedrige Ausrichtung von **ONsh-AF** auf. Genau diese beiden Eigenschaften sind die Ursache für eine Benachteiligung dieser Reaktionskoordinate. Während **Orot-BS** kontinuierlich fällt, um letztendlich zu dem thermodynamisch stabilen Produkt **U-O7** zu führen, besitzt **ONsh-AF** zwei zusätzliche große Aktivierungsbarrieren. Ausdruck findet diese Benachteiligung in den Summen der Aktivierungsbarrieren der beiden Reaktionspfade. Dabei ist **ONsh-AF** mit insgesamt 273 kJ/mol gegenüber **Orot-BS** mit 134 kJ/mol klar benachteiligt. Die Reaktion von **ICN** mit Wasser über einen von **HCAII** abgeleiteten Modellkomplex läuft also sehr wahrscheinlich über den Übergangszustand **O2a(ts)** und einen *Lindskog*-Mechanismus ab.

Summen der Aktivierungsbarrieren

**2.5.2.4 Energetischer Vergleich mit der unkatalysierten Reaktion** Der energetisch günstigste Reaktionspfad der katalysierten Reaktion von **ICN** mit Wasser wird in Abbildung 18 mit den Werten der unkatalysierten Reaktion verglichen. Die starke energetische Absenkung von 64 kJ/mol im Bereich des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes fällt sofort auf. Prinzipiell ist mit Erreichen des thermodynamisch stabilen Produktes **U-O5** die unkatalysierte Reaktion abgeschlossen. Der Vollständigkeit halber ist die Möglichkeit der Umwandlung zu Intermediat **U-O7** dargestellt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Werten der Reaktion mit **ITCN** (s. Abbildung 11; Seite 54), wird augenscheinlich, dass auch im Falle von **ICN** die Katalyse sehr wohl möglich, die energetische Absenkung

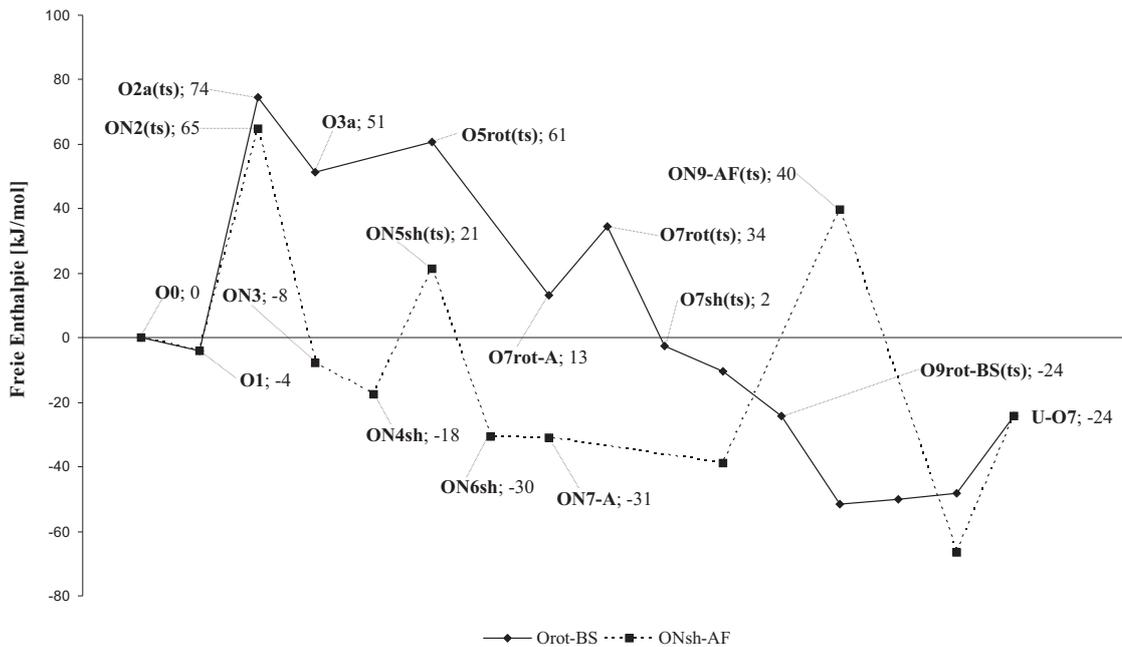


Abbildung 17: Energetischer Vergleich der günstigsten Reaktionspfade der katalysierten Reaktion von ICN mit Wasser.

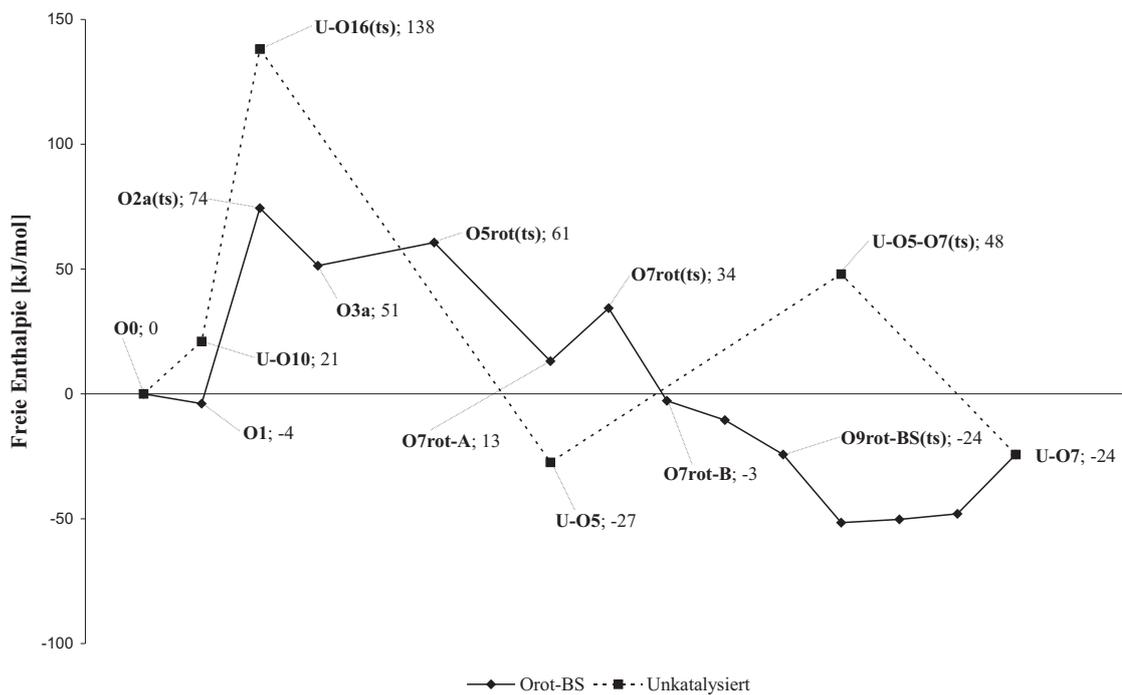


Abbildung 18: Energetischer Vergleich der katalysierten mit der unkatalysierten Reaktion von ICN.

Tabelle 13: Vergleich der Aktivierungsbarrieren verschiedener Übergangszustände aus den Reaktionen von **ITCN** und **ICN** mit den  $MPW1K/6-311+G(d,p)$  und  $MPW1K/AUG-cc-pVTZ$  Methoden.

ITCN			ICN		
Struktur	$6-311+G(d,p)$	$AUG-cc-pVTZ$	Struktur	$6-311+G(d,p)$	$AUG-cc-pVTZ$
<b>2a(ts)</b>	9	-6	<b>O2a(ts)</b>	20	-10
<b>2b(ts)</b>	-7	-4	<b>O2b(ts)</b>	15	-4
<b>3a23b(ts)</b>	67	-26	<b>O3a23b(ts)</b>	27	-25
<b>5rot(ts)</b>	62	-37	<b>O5rot(ts)</b>	35	-35
<b>5sh(ts)</b>	64	19	<b>O5sh(ts)</b>	44	21

insgesamt aber nicht so stark ist. Der Grund liegt in der mechanistisch und energetisch anspruchsloseren unkatalysierten Reaktion von **ICN** mit Wasser.

## 2.6 Validierung der Übergangszustände

Wie in Kapitel 1.3.4.5 (Seite 16) beschrieben, ist  $B3LYP$  bekannt für seine systematische Unterschätzung der Energien von Übergangsstrukturen. Da gerade die Energien der jeweils geschwindigkeitsbestimmenden Schritte sehr wichtig sind, werden in diesem Kapitel ausgewählte Übergangszustände der Reaktionen von **ITCN** und **ICN** mit Rechnungen auf den  $MPW1K/6-311+G(d,p)$  und  $MPW1K/AUG-cc-pVTZ$  Niveau verglichen. Bei den ausgewählten Strukturen handelt es sich um die Übergangszustände des Angriffs auf die C=S bzw. C=O Doppelbindung (**2a(ts)**, **2b(ts)**, **O2a(ts)** und **O2b(ts)**), den Übergangszustand zwischen den darauf folgenden Intermediaten (**3a23b(ts)**, **O3a23b(ts)**) sowie den folgenden *Lindskog*- (**5rot(ts)** und **O5rot(ts)**) bzw. *Lipscomb*-Übergangszuständen (**5sh(ts)** und **O5sh(ts)**). Die entsprechenden Differenzen der Energien in Bezug auf die mit dem  $B3LYP/6-311+G(d,p)$  Niveau berechneten Strukturen sind in Tabelle 13 zu finden.

Auf den ersten Blick ist erkennbar, dass  $B3LYP/6-311+G(d,p)$  gegenüber den anderen beiden Methoden die Übergangszustände nicht systematisch unterbewertet. Gerade gegenüber der besten Methode  $MPW1K/AUG-cc-pVTZ$  sind die Energien der Übergangszustände mit Ausnahme der *Lipscomb*-Übergangszustände höher berechnet worden. Die beste Korrelation ergibt sich im Bereich der jeweils geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der Reaktionspfade von **ITCN**.

Diese Rechnungen zeigen, dass die verwendete Methode auch im Bereich der Energien der Übergangszustände ihre volle Berechtigung findet und impliziert mit Hinblick auf die niedrigeren Energien aus den Rechnungen mit der  $MPW1K/AUG-cc-pVTZ$  Methode eine noch tiefer Absenkung der Aktivierungsenergien.

Tabelle 14: Zur Berechnung verwendete Lösungsmittel und ihre Dielektrizitätskonstanten  $\epsilon$ .

Lösungsmittel	$\epsilon^a$
<i>Wasser</i>	78,39
<i>Acetonitril</i>	36,64
<i>Dichlorethan</i>	10,36
<i>Chloroform</i>	4,90
<i>Heptan</i>	1,92

<sup>a</sup>Die Werte stammen von der in GAUSSIAN 03 implementierten *SCRF*-Routine.

## 2.7 Lösungsmittelleffekte

Um Einflüsse verschiedener Lösungsmittel zu bestimmen, wurden alle geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der Reaktionen von **ITCN** und **ICN** mit verschiedenen Lösungsmitteln berechnet. Wie in Kapitel 2.1 (Seite 26) angedeutet, werden die Lösungsmittel über das *C-PCM*-Modell simuliert.<sup>126,127</sup> Alle Rechnungen sind voll optimiert. Bei der Auswahl der Lösungsmittel wurde Wert auf eine breite Streuung von Dielektrizitätskonstanten gelegt, um den Einfluss von weniger und stärker polaren Solventien gut wiedergeben zu können (s. Tabelle 14).

### 2.7.1 Geometrien

Geometrie-  
änderungen

Die Geometrien der beobachteten Strukturen bleiben im wesentlichen gleich. Zwar ändern sich Bindungslängen und -winkel, aber die prinzipiellen Verknüpfungen bleiben gleich. Des öfteren rotiert ein Ammoniakligand um 20-30° oder die Ligandensphäre verschiebt sich relativ zum komplexierten Substrat. Gerade im Bereich der Übergangszustände **2a(ts)** und **2b(ts)** ist wenig Änderung zu erkennen. Abweichungen, die festgestellt werden können, entsprechen immer Bindungsverlängerungen mit steigender Dielektrizitätskonstante im Bereich von Koordinaten mit negativen Frequenzen bei Übergangszuständen. Besonders gravierend ist dies im Fall von **N2(ts)**, wo Bindungsverlängerungen von 0,3 Å im Bereich der Zn-N Bindung zu finden sind. Bei **ON2(ts)** ist die Bindungsverlängerung sogar schon soweit fortgeschritten, dass das Stickstoffatom Wasserstoffbrücken mit einem der Ammoniakliganden ausbilden kann und somit die Ligandensphäre um ca. 60° verdreht ist (s. Abbildung 19).

### 2.7.2 Energien

Begegnungs-  
komplexe

In den Abbildungen 20 und 21 sind die zu den Gasphasenrechnungen relativen Energien der mit Lösungsmittelleffekten berechneten Strukturen in Abhängigkeit von der Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$  aufgetragen. Zuerst fällt die starke Anhebung der Begegnungskomplexe **1** und **O1** bei allen Dielektrizitätskonstanten auf. Dabei nimmt die

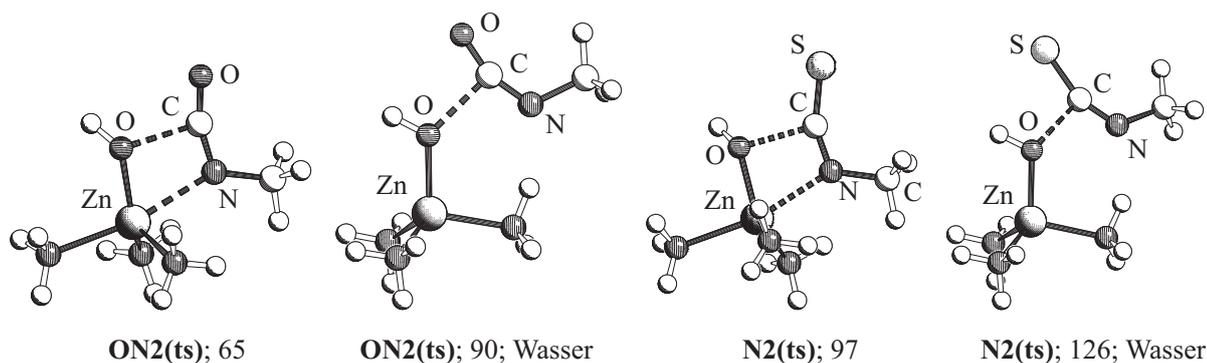


Abbildung 19: Einfluss des Lösungsmittels auf die Geometrien der Strukturen **N2(ts)** und **ON2(ts)**.

Abweichung vom Gasphasenwert mit steigender Polarität des Lösungsmittels zu. Zu beachten ist dabei, dass das C-PCM-Modell gerade bei kleinen Dielektrizitätskonstanten fehlerbehaftet ist (s. Kapitel 1.3.5.2; Seite 18). Da die Geometrien dieser Strukturen zwischen den verschiedenen Lösungsmittelberechnungen annähernd gleich sind, liegen die Unterschiede am Einfluss des Lösungsmittels auf die intermolekulare Wechselwirkung zwischen Modell **I** und **ITCN** bzw. **ICN**.

Die energetischen Abweichungen der Intermediate sind unterschiedlicher Natur. Während im Fall von **ITCN** die Strukturen **3a** und **3b** energetisch angehoben sind, wird das Intermediat des Angriffs auf die C=N Doppelbindung **N3** stark abgesenkt. Im Gegensatz dazu sind bei der Reaktion mit **ICN** alle Intermediate gegenüber den Gasphasenwerten abgesenkt. Auch hier existiert mit **O3a** eine Struktur die wesentlich deutlicher abgesenkt ist als seine Konkurrenzstrukturen **O3b** und **ON3**. Die Absenkungen der Energien beruhen auf der Auflösung von intramolekularen Wechselwirkungen wie z. B. zwischen den Ammoniakliganden und der Hydroxylgruppe oder Methylgruppe. Durch die Polarität der Lösungsmittel bieten sich für die Protonen dieser Gruppen sterisch weniger anspruchsvolle Möglichkeiten zur Ausrichtung.

Intermediate

Die Übergangszustände sind durchweg in ihrer Energie angehoben. Die Gründe für die vor allem bei der Reaktion mit **ICN** starke Anhebung der Energie von **N2(ts)** bzw. **ON2(ts)** liegen wie genannt in der gegenüber der Gasphase veränderten Geometrie der Strukturen und vor allem in der Verlängerung der sich bildenden Zn-N Bindung. Bei den anderen Übergangszuständen sind diese Phänomene in Form von verlängerten Zn-S und Zn-O Bindungen ebenfalls zu finden. Während dies bei den Übergangszuständen bei der Reaktion mit **ICN** die einzige Veränderung gegenüber der Gasphase ist, kommt bei **ITCN** aufgrund der Länge der C-S Bindung eine Verkleinerung des 180° Winkels zwischen der Ebene des ehemaligen **ITCNs** und der Zn-O Bindung hinzu. Dies äußert sich vor allem in der höheren Energie von **2b(ts)**.

Übergangszustände

Betrachtet man die absoluten Energien der Übergangszustände über alle Lösungsmittelrechnungen (s. Tabelle 15), ist erkennbar, dass im Falle von **ITCN** die Selektivität für Struktur **2a(ts)** in den meisten Fällen erhalten bleibt. Nur bei Acetonitril ist die

Selektivität

Tabelle 15: Energien der Übergangszustände in Abhängigkeit vom Lösungsmittel.

Lösungsmittel	<b>2a(ts)</b>	<b>2b(ts)</b>	<b>N2(ts)</b>	<b>O2a(ts)</b>	<b>O2b(ts)</b>	<b>ON2(ts)</b>
<i>Wasser</i>	111	122	126	85	93	90
<i>Acetonitril</i>	139	139	126	86	93	92
<i>Dichlorethan</i>	115	114	125	88	94	90
<i>Chloroform</i>	116	115	127	79	90	88
<i>Heptan</i>	104	109	117	87	87	82
<i>Gasphase</i>	82	89	97	74	74	65

Reihenfolge umgekehrt. Bei **ICN** wirkt sich die ungünstige Geometrie von **ON2(ts)** zumindest so aus, dass die Favorisierung eines Übergangszustandes nicht gegeben ist. Ein Lösungsmittel nivelliert hier die Möglichkeit, über die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte eine Selektivität zu erreichen.

## 2.8 Energetischer Vergleich der Substrate **ITCN**, **ICN** und **CO<sub>2</sub>**

Die wahrscheinlichsten Reaktionskoordinaten der über Modell **I** katalysierten Reaktionen von **ITCN**, **ICN** und **CO<sub>2</sub>** mit Wasser sind in Abbildung 22 dargestellt. Vergleicht man die freien Enthalpien der geschwindigkeitsbestimmenden Schritte, liegen die Reaktionen der Heterokumulene nur 15 kJ/mol (**O2a(ts)**, **ICN**) bzw. 23 kJ/mol (**2a(ts)**, **ITCN**) über der Aktivierungsbarriere der Reaktion von **CO<sub>2</sub>**. Die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte werden gegenüber den unkatalysierten Reaktionen energetisch stark abgesenkt. Bei beiden Reaktionen wird der Angriff über die Heteroatome Schwefel (**ITCN**) bzw. Sauerstoff (**ICN**) gegenüber Stickstoff bevorzugt, auch wenn diese Übergangszustände nicht immer die niedrigsten sind (**ON2(ts)**; Schema 21; Seite 66). Alle drei Reaktionen besitzen eine eher flache Hyperfläche ohne größere thermodynamische Senken, auch wenn es Reaktionskoordinaten mit sehr stabilen Intermediaten gibt (s. Abbildung 8 und 16; Seite 46 und 72). Interessanterweise verlaufen alle drei Reaktionen über einen *Lindskog*-Mechanismus, auch wenn dieser verglichen mit den *Lipscomb*-Varianten energetisch meist höher liegt. Ein Grund dafür sind die energetisch recht hoch liegenden Intermediate vor diesen Übergangszuständen und die daraus resultierende niedrige Aktivierungsenergie  $\Delta G_a$ . In beiden Reaktionen der Substrate **ITCN** und **ICN** werden konsequenterweise die Reaktionspfade **B** verfolgt, welche aufgrund der Stellung der Hydroxylgruppe in den folgenden Strukturen eine niedrigere Energie garantieren. Auch der Mechanismus des Wasserangriffs erfolgt über die energetisch niedrigere Variante der Sechsringübergangszustände und folgt damit dem Vorbild der Natur. Die Anlagerung von Wasser an das Intermediat vor dem Ablösungsübergangszustand **CO<sub>2</sub>-7(ts)** im Katalysezyklus von **CO<sub>2</sub>** (s. Schema 1; Seite 20) erfolgt übergangslos. Im Gegensatz dazu bieten beide Wege mit **ITCN** und **ICN** entsprechende Übergangszustände vor ihren Intermediaten. Der einzige wirklich herausstechende Unterschied zu dem natürlichen Substrat **CO<sub>2</sub>** liegt in der Thermodynamik der Reaktionen. Die Katalysezyklen mit den Substraten **ITCN** und **ICN** sind zwar beide exotherm, benötigen aber aufgrund

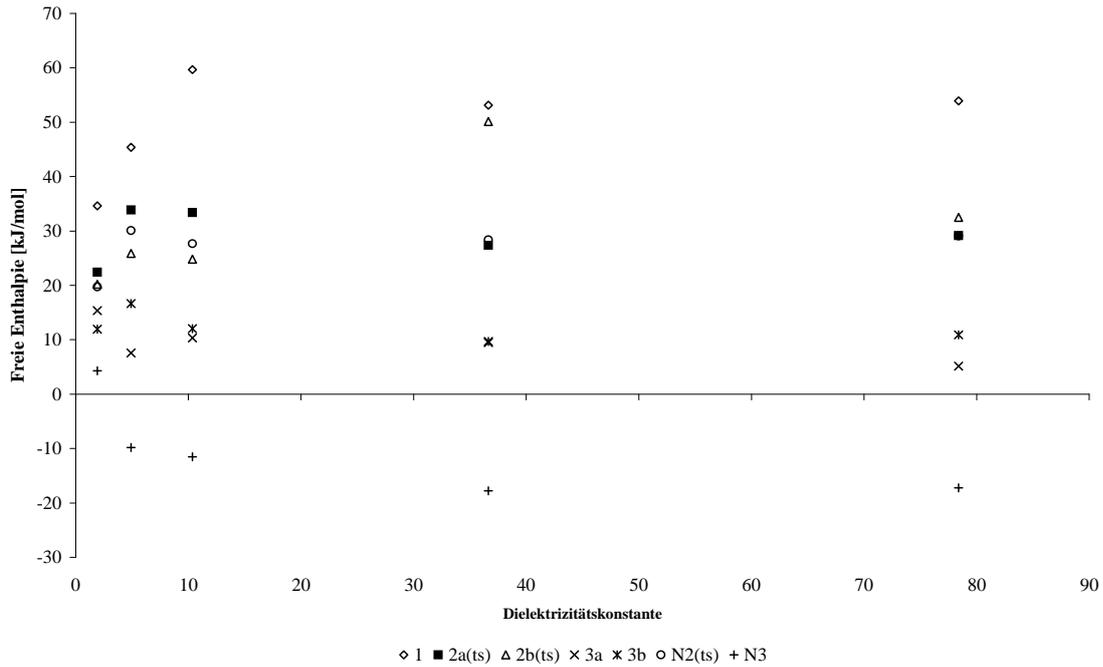


Abbildung 20: Zu den Gasphasenberechnungen relative Energien der Lösungsmittelrechnungen in Abhängigkeit von der Dielektrizitätskonstante - *ITCN*.

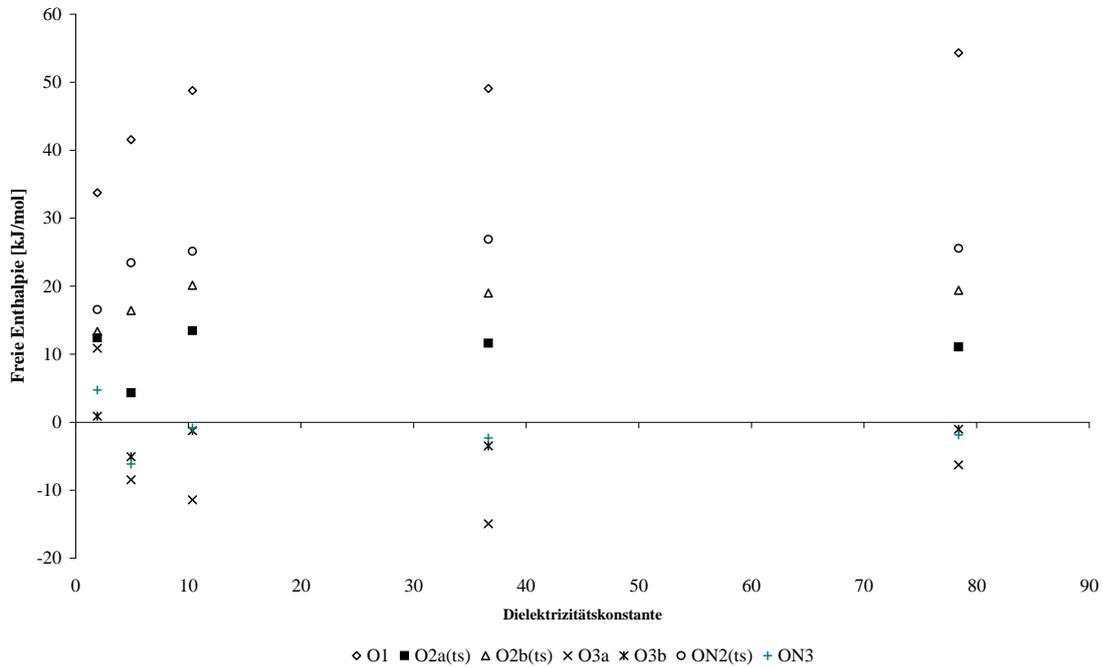


Abbildung 21: Zu den Gasphasenberechnungen relative Energien der Lösungsmittelrechnungen in Abhängigkeit von der Dielektrizitätskonstante - *ICN*.

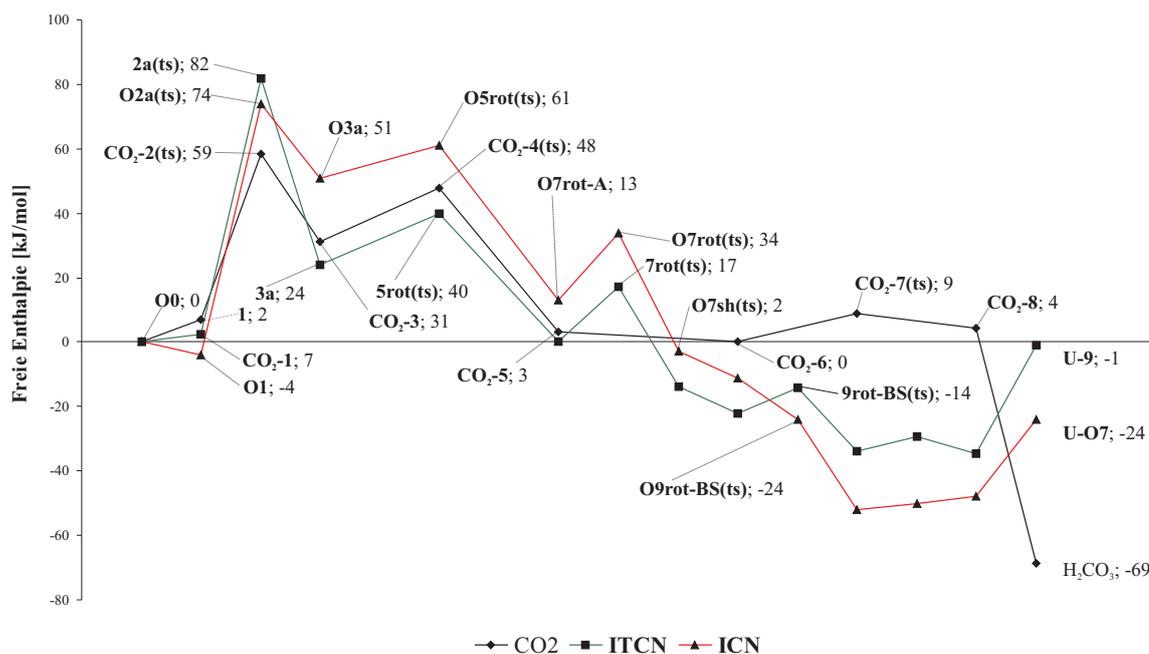
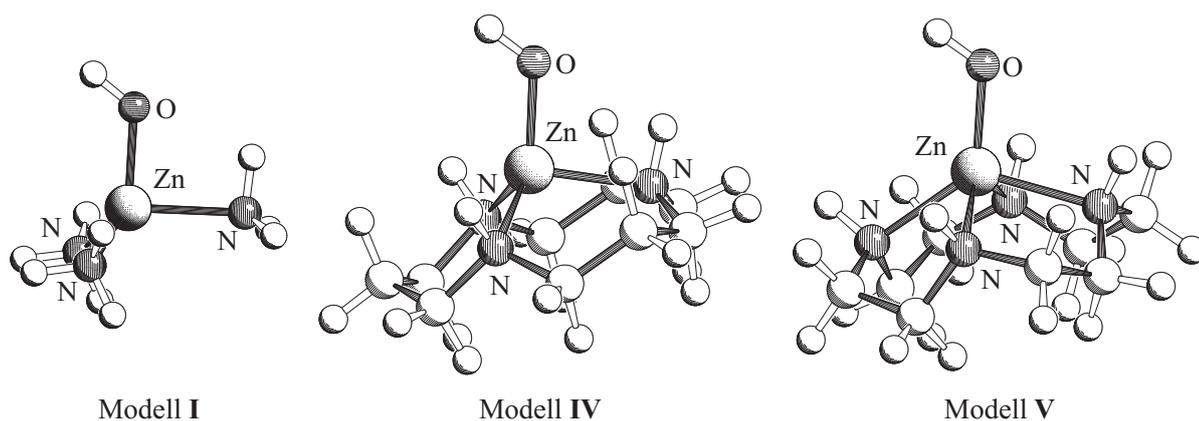


Abbildung 22: Energetischer Vergleich der günstigsten Reaktionspfade der Reaktion aller Substrate mit Wasser.

der energetisch abgesenkten Begegnungskomplexe zwischen Modell **I** und den Produkten Energie, um das freie Produkt zu erzeugen. Außerdem sind die Produkte nicht so stark begünstigt wie Kohlensäure, die aufgrund zweier C-O Einfach- und einer C=O Doppelbindungen gegenüber den C-N und C=S Bindungen enthaltenden Produkten von **ITCN** und **ICN** klar favorisierte ist.

## 2.9 Validierung von Modell I

Ziel dieser Arbeit ist, eine vom Vorbild der Natur abgeleitete Katalyse auf Modelle zu übertragen, die einen tri- bzw. tetradentaten Makrozyklus als Ligand tragen. Aufgrund der bis hier gezeigten Ergebnisse erscheint die Entwicklung neuer Katalysezyklen wegen der günstigen Energiehyperflächen der mit Modell **I** berechneten Reaktionswege wahrscheinlich. Da Modell **I** unter Normalbedingungen nicht stabil ist, eignet es sich nur sehr bedingt für einen Einsatz als Katalysator.<sup>215</sup> Es muss also sichergestellt werden, dass die Ergebnisse, die mit Hilfe von Modell **I** erzielt wurden, mit den Energiewerten der Reaktionen von real anwendbaren Komplexen vergleichbar sind. Daher müssen die Ergebnisse von Modell **I** gegenüber solchen Modellen validiert werden. Aus diesem Grund wurden alle Wege bis zum Wasserangriff sowohl mit dem [12]aneN<sub>3</sub>- als auch mit dem [12]aneN<sub>4</sub>-Modell berechnet. Der Verzicht auf die anschließenden Reaktionspfade des Wasserangriffes resultiert zum einen aus der Größe der Komplexe - die Strukturen benötigen teilweise über 600 Basisfunktionen mit der angewendeten Methode - und den

Abbildung 23: Das Ammoniak-Modell (I) und makrozyklische *HCAII*-Modelle.

bisherigen Ergebnissen, die zeigen, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Angriff des Heterokumulens zu suchen ist.

### 2.9.1 [12]aneN<sub>3</sub>- und [12]aneN<sub>4</sub>-Modell

Wie in Kapitel 1.2 (Seite 4) beschrieben existieren in der Literatur verschiedene Modelle zur strukturellen Simulation des katalytischen Kerns von *HCAII*. Da das bisher benutzte Modell I in Lösung instabil ist, eignet es sich nicht zur synthetischen Anwendung im Labor. Aufgrund ihrer durch den makrozyklischen Effekt hohen Komplexkonstanten sind die Zink-Hydroxid-Komplexe der Triaza- und Tetraazacyklen sehr gut für die synthetische Anwendung geeignet. Gegenüber den Pyrazolylboraten besitzen sie ein Zink-Kation, was für die Reaktion und die Energien des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes sehr wichtig ist (s. Kapitel 2.2; Seite 27). Es existieren viele Variationsmöglichkeiten dieser Liganden. Da nicht alle Modelle berechnet werden können, ist die Auswahl an Modellen auf die Zink-Hydroxid-Komplexe von [12]aneN<sub>3</sub> (IV) und [12]aneN<sub>4</sub> (V) beschränkt worden (s. Abbildung 23). Damit werden die Einflüsse der Anzahl an Komplexstellen des Liganden auf das Reaktionsverhalten berücksichtigt und die in der Literatur gängigsten makrozyklischen Modelle für *HCAII* berechnet.

Vergleicht man die Strukturdaten der drei Modelle (s. Tabelle 16), macht sich die von I bis V steigende Zn-O Bindungslänge bemerkbar. Die Polarität der Bindung nimmt in der Reihe leicht ab. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Modellen. Anhand der Winkel zwischen den Liganden und der Hydroxylgruppe lässt sich feststellen, wie stark die nukleophile Einheit des Katalysator-Modells durch die Ligandensphäre abgeschirmt wird. Je größer diese Winkel sind, desto leichter sollte ein Substrat mit dem Modell interagieren können. Aufgrund ihrer ähnlichen Struktur sind in dieser Hinsicht die Modelle I und IV direkt vergleichbar und es zeigt sich, dass die Abschirmung des nukleophilen Zentrums bei dem makrozyklischen Modell geringer ist. Modell V nimmt dabei aufgrund seines tetradentaten Liganden eine Sonderstellung ein. Zwar sind die seitlich der Zn-O-H Ebene koordinierten Stickstoffatome in einem durchschnittlichen Winkel von 115,2° angeordnet, aber die vierte Koordinationsstelle steht in einem Winkel 129,3° ab.

Welche Modelle?

Nukleophilie

Tabelle 16: Struktureigenschaften der Modelle **I**, **IV** und **V**.

Modell	O-Zn Bindung [ $\text{\AA}$ ]	$\angle_{\text{NZnO-S}}^a$ [ $^\circ$ ]	$\angle_{\text{NZnO-H}}^b$ [ $^\circ$ ]	Ladung Zn <sup>c</sup>	Ladung O
<b>I</b>	1,84925	117,5	89,4	1,61	-1,32
<b>IV</b>	1,85122	122,6	96,1	1,61	-1,31
<b>V</b>	1,85330	115,2	100,6	1,60	-1,30

<sup>a</sup>Aus beiden seitlich aus der ZnOH-Ebene stehenden Winkeln gemittelter Wert

<sup>b</sup>Stickstoffatom von der dem Hydroxid-Ion abgewandten Komplexstelle

<sup>c</sup>Werte aus einer *NBO*-Rechnung

Außerdem hat Modell **V** mit  $100,6^\circ$  den größten Winkel zwischen der Zn-O Bindung und der vom Hydroxid-Ion abgewandten Koordinationsstelle. Dieser Winkel nimmt innerhalb der Reihe der Modelle zu und lässt Rückschlüsse auf die Wechselwirkung zwischen freiem Elektronenpaar des Hydroxids und dem Wasserstoffatom des koordinierenden Liganden zu.

Die elektronische Situation ist bei den Modellen **IV** und **V** zwar gegenüber Modell **I** leicht verschlechtert, die sterischen Vorteile beider Modelle kommen aber deutlich zum Vorschein. Es scheint wahrscheinlich, dass mit beiden Modellen die Reaktion möglich ist und die energetischen Unterschiede zum Modell **I** nicht signifikant ausfallen werden.

### 2.9.2 Abweichungen zwischen den Modellen

Die Strukturen aller Reaktionspfade bis zum Angriff von Wasser von beiden Reaktionszyklen mit **ITCN** und **ICN** wurden mit den Modellen **IV** und **V** berechnet. Sie beinhalten die drei möglichen Übergangszustände **2a(ts)**, **2b(ts)** und **N2(ts)** sowie ihre Pendants von **ICN**. Weiterhin werden die anschließenden *Lindskog*- und *Lipscomb*-Übergangszustände und sämtliche Begegnungskomplexe und Intermediate zum Vergleich herangezogen. Eine grobe Aussage über die Abweichungen des Modells **I** von den Modellen **IV** und **V** geben die Standardabweichungen der freien Enthalpien innerhalb der

 Tabelle 17: Durchschnittliche Abweichungen in den Energien zwischen den Modellen **I** und **IV** sowie **I** und **V** in kJ/mol.

Modell	ITCN				ICN			
	<i>EC</i> <sup>a</sup>	<i>TS</i> <sup>b</sup>	<i>IM</i> <sup>c</sup>	<i>Alle</i>	<i>EC</i>	<i>TS</i>	<i>IM</i>	<i>Alle</i>
<b>IV</b>	5	5	3	5	5	7	5	7
<b>V</b>	3	6	4	5	4	7	4	6

<sup>a</sup>Begegnungskomplexe

<sup>b</sup>Übergangszustände

<sup>c</sup>Intermediate

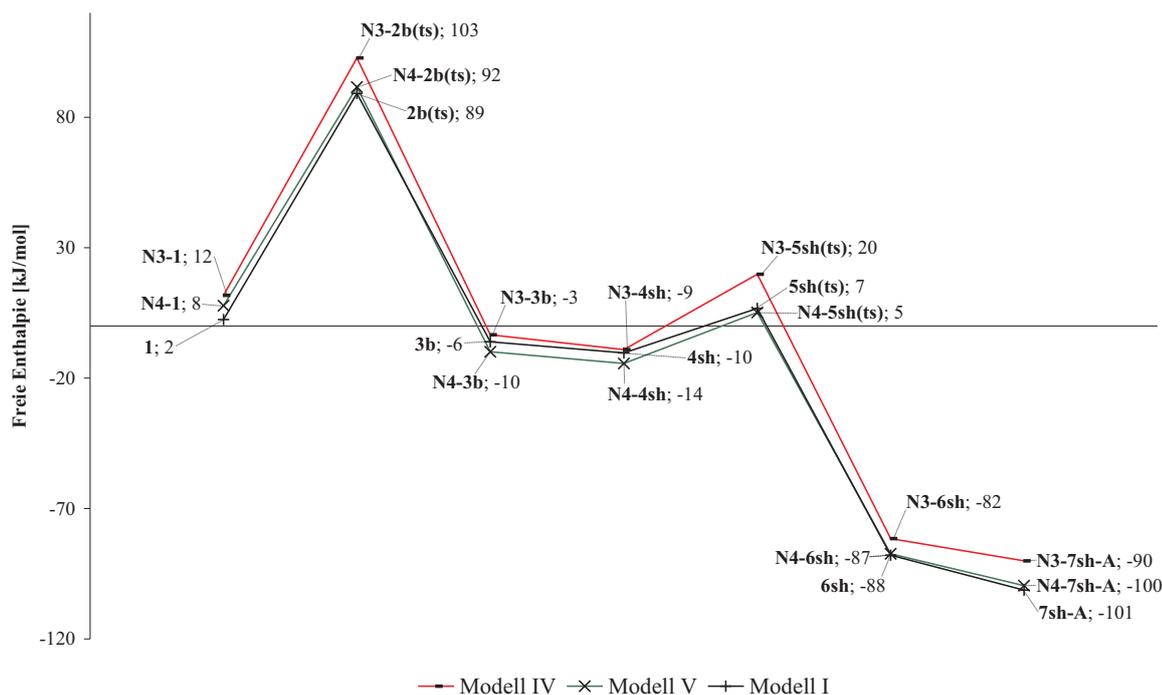


Abbildung 24: Reaktionspfad *sh* (s. Seite 38) bis zum Wasserangriff mit allen drei Modellen.

verschiedenen Wege (s. Tabelle 17).

Dabei ist klar erkennbar, dass die Abweichungen mit Durchschnittswerten von 5-7 kJ/mol unterhalb der Fehlergrenze der Methode liegen. Auffällig ist, dass die Übergangszustände eine größere Abweichung besitzen als die Intermediate. Betrachtet man einzelne Reaktionspfade, kann man erkennen, dass durch die Anwendung von Modell **IV** oder **V** die Übergangszustände meistens etwas angehoben werden. Prinzipiell bleibt die Aussage erhalten, dass Modell **I** in der Lage ist, Energien für **IV** und **V** vorrauszusagen.

Durchschnittliche Abweichungen

In Abbildung 24 ist der Reaktionspfad von **ITCN** über den *Lipscomb*-Übergangszustand des Angriffes auf die C=S Doppelbindung dargestellt (s. Schema 12; Seite 38). Die Darstellung soll beispielhaft zeigen, wie gut Modell **I** in der Lage ist, die Energien der Modelle **IV** und **V** zu beschreiben. Interessanterweise gleichen sich die Reaktionspfade von **I** und **V** mehr als **I** und **IV**, obwohl deren Geometrien wesentlich ähnlicher sind. Weitere Diagramme mit den anderen drei möglichen *Lipscomb*-Reaktionspfaden sind im Anhang dargestellt (s. Anhang B; Abbildungen 54, 54 und 55; Seiten 141, 141 und 142).

Gute Entsprechung

## 2.10 Weitere Katalysator-Modelle mit nukleophilen Thioliganden

Wie in Kapitel 3.1 (Seite 111) deutlich wird, ist es wichtig, auch die Reaktionswege mit anderen Modellen kennenzulernen. In den folgenden Kapiteln werden die Reaktionskoordinaten der Reaktion von **ITCN** mit zwei weiteren Katalysator-Modellen be-

Weitere Modelle

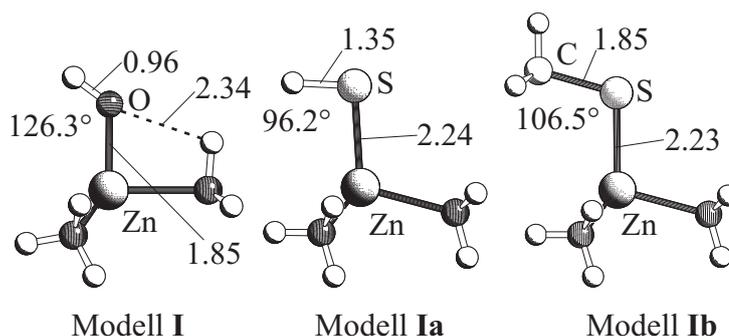


Abbildung 25: Vergleich der Strukturen weiterer Katalysator-Modelle der SH- und SMe-Reihe.

schrieben. Hierbei handelt es sich um  $[\text{Zn}(\text{NH}_3)_3\text{SH}]^+$  (Modell **Ia**; s. Abbildung 25) und  $[\text{Zn}(\text{NH}_3)_3\text{SMe}]^+$  (Modell **Ib**). Zwar erscheint der Unterschied zwischen diesen beiden Modellen marginal, im Hinblick auf die Mechanismen aber ist der Unterschied zwischen dem Hydrogensulfid-Ion und dem Thiolat-Ion essentiell.

**Struktur** Der Unterschied in der Struktur zwischen den Modellen mit Sauerstoff (**I**) und Schwefel (**Ia, Ib**) liegt weitestgehend darin, dass die Wasserstoffbrückenkräfte zwischen dem Ammoniakliganden und dem Hydroxid-Ion in den Modellen mit schwefelhaltigen Nukleophilen nicht mehr vorhanden sind. Dadurch erreichen diese Modelle wieder annähernd tetraedrische Geometrie und der dem Wasserstoffatom bzw. der Methylgruppe abgewandte Ammoniakligand steht in einer *eclipsed*-Konformation mit dem komplexierten Hydrogensulfid bzw. Thiolat-Ion. Außerdem ist die Zn-S Bindung etwa 0,4 Å länger als die Zn-O Bindung und der Zn-X-H(C) Winkel 20-30° kleiner. Der Unterschied der Winkel zwischen den Modellen **Ia** und **Ib** ist durch sterische Wechselwirkungen der Methylgruppe mit der Ligandensphäre bedingt.

**ITCN oder ICN?** Die Reaktion mit **ITCN** bietet sich für eine weitere Optimierung im Hinblick auf eine synthetische Anwendung besser an, da die unkatalysierte Reaktion wesentlich ungünstiger ist als im Fall von **ICN** und damit ein deutlicher katalytischer Effekt von großer Bedeutung wäre. Modell **Ia** eignet sich gut, um die Reaktion mit dem Katalysezyklus von COS zu vergleichen, da **Ia** auch hier eine wichtige Rolle spielt.<sup>150</sup> Außerdem bildet es ein Bindeglied zwischen **I** und **Ib**. Die Berechtigung, auch noch Modell **Ib** zu verwenden, ergibt sich einerseits aus experimentellen Befunden (s. Kapitel 3.1; Seite 111) und andererseits aus zu erwartenden interessanten mechanistischen Aspekten.

**Beurteilung der Reaktivität** Natürlich stellt sich die Frage, inwieweit der Austausch des Sauerstoffatoms gegen das wesentlich weichere Schwefelatom Einfluss auf die Reaktivität des Modells und dementsprechend auf die Aktivierungsbarrieren der Reaktion mit **ITCN** nimmt. Wichtige Parameter zur Beurteilung der Nukleophilie des Hydroxid-, Hydrogensulfid- oder Thiolat-Ions sind die Polarität der Zn-X Bindung und die Geometrie und Energie der Orbitale der beiden freien Elektronenpaare am Sauerstoff- bzw. Schwefelatom. In Tabelle 18 sind diese Daten aus einer *NBO*-Rechnung aufgelistet.

**Polarität und Orbitalenergie** Vergleicht man die Ladungen am Heteroatom und Zink-Ion mit den Energien der Or-

Tabelle 18: Vergleich der Eigenschaften der freien Elektronenpaare am nukleophilen Rest der Modelle **I**, **Ia** und **Ib**.

Modell	Atom (Orbital) <sup>a</sup>	Energie [kJ/mol]	Hybrid.	Ladung Zn	Ladung O/S
<b>I</b>	O (1)	-3,01	$sp^2$	1,61	-1,32
<b>I</b>	O (2)	-1,61	$p$		
<b>Ia</b>	S (1)	-3,09	$sp$	1,44	-0,80
<b>Ia</b>	S (2)	-1,47	$p$		
<b>Ib</b>	S (1)	-3,04	$sp$	1,42	-0,57
<b>Ib</b>	S (2)	-1,39	$p$		

<sup>a</sup>Die Nummerierung bezieht sich auf die *NBO*-Rechnung.

bitale, ist ersichtlich, dass die Polarität innerhalb der Reihe der Modelle abnimmt, die Energien aber sogar ein wenig steigen (O(2) bzw. S(2)). Die Orbitale der freien Elektronenpaare am Schwefel sind also gegenüber dem Sauerstoffatom energetisch nicht abgesenkt und sollten dementsprechend reaktiv sein. Die geringere Polarität am Schwefelatom ist auf den Charakter als „weicherer“ Atom zurückzuführen, das durch die Erhöhung der Hauptquantenzahl einen wesentlich größeren Atomradius besitzt. Neben der Polarität und der Hauptquantenzahl unterscheiden sich die Orbitale in ihrer Geometrie. Während die zweiten freien Elektronenpaare (O(2) bzw. S(2)) reinen  $p$ -Charakter besitzen, sind die ersten entweder  $sp^2$ - oder  $sp$ -hybridisiert (s. Abbildung 26).

Während die Abbildung klar zeigt, dass die freien Elektronenpaare der zweiten Reihe reinen  $p$ -Charakter und damit eine symmetrische Hantelform besitzen, sind die Unterschiede in der Hybridisierung in den Orbitalen der anderen freien Elektronenpaare sehr gut zu erkennen. Es stellt sich die Frage, welches der beiden Orbitale den Angriff auf das zentrale Kohlenstoffatom des Kumulensystems durchführen wird. Dies ist einerseits aus mechanistischen Aspekten interessant, andererseits lässt sich die Reaktivität der Modelle besser abschätzen, da beide Orbitale verschiedene Energien besitzen. Zu diesem Zweck wurden *NBO*-Rechnungen zu den Strukturen **1** und **2a(ts)** durchgeführt, um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt molekularorbitaltheoretisch zu beschreiben. Abbildung 27 zeigt Querschnitte der Orbitale der beiden freien Elektronenpaare an der O-H Bindung (Modell **I**) bzw. O-C Distanz (**1**) bzw. sich bildenden Bindung (**2a(ts)**).

Bei Modell **I** sind die verschiedenen Hybridisierungen der beiden Orbitale gut zu erkennen. Im Begegnungskomplex **1** sind beide Orbitale  $sp^2$ -hybridisiert. Aus diesem Grund ist es nicht erforderlich, die Energien der Orbitale in den einzelnen Modellen zu betrachten, sondern die Begegnungskomplexe mit den Substraten zu Rate zu ziehen. Dies ist insofern logisch, als dass die Reaktivität immer von beiden Stoffen abhängig ist. **ITCN** induziert also eine bestimmte Hybridisierung am nukleophilen Teil von Modell **I**. Es ist davon auszugehen, dass beide Orbitale ungefähr dieselbe Energie besitzen, da die Struktur fast eine Spiegelsymmetrie besitzt (s. Tabelle 19). In Struktur **2a(ts)** ist zu erkennen, dass eines der beiden Orbitale eine Bindung eingeht, während das andere

Welches Orbital reagiert?

Reaktion von Modell **I**

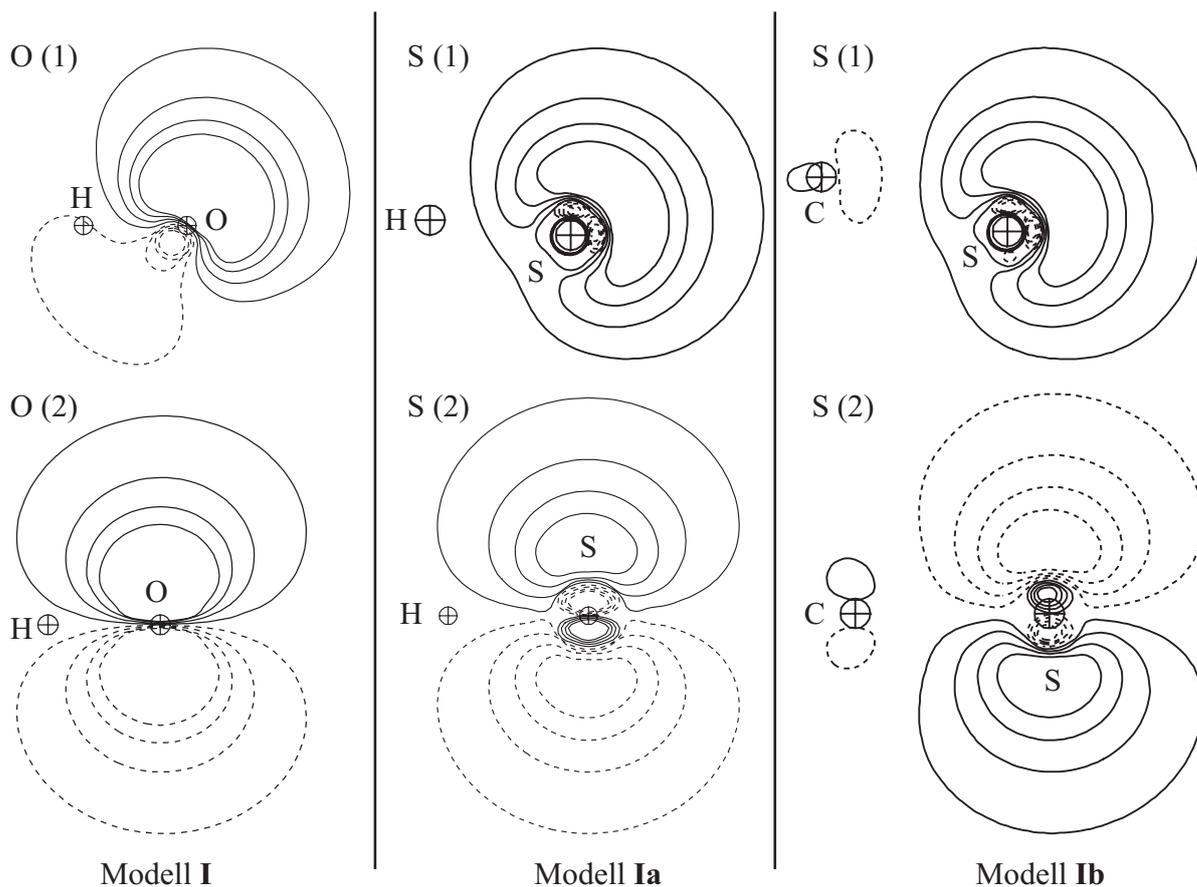


Abbildung 26: Freie Elektronenpaare am Nukleophil der Modelle **I**, **Ia** und **Ib**.<sup>a</sup>

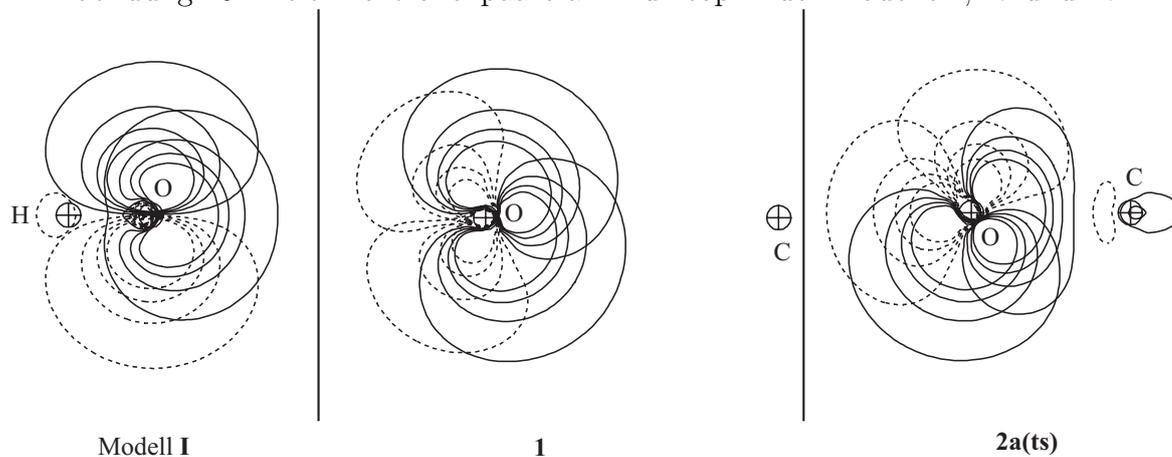


Abbildung 27: Orbitale der freien Elektronenpaare des Nukleophils im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.

<sup>a</sup>Während in der oberen Reihe die Schnittebene durch die Atome H(C)-O(S)-Zn aufgespannt wird, ist sie in der unteren Reihe entlang der H(C)-O(S)-Achse um 90° verdreht. Zur besseren Einordnung dieser Darstellungen ist im Anhang **B** auf Seite **143** in **Abbildung 57** ein 3D-Ansicht der Orbitale zu finden.

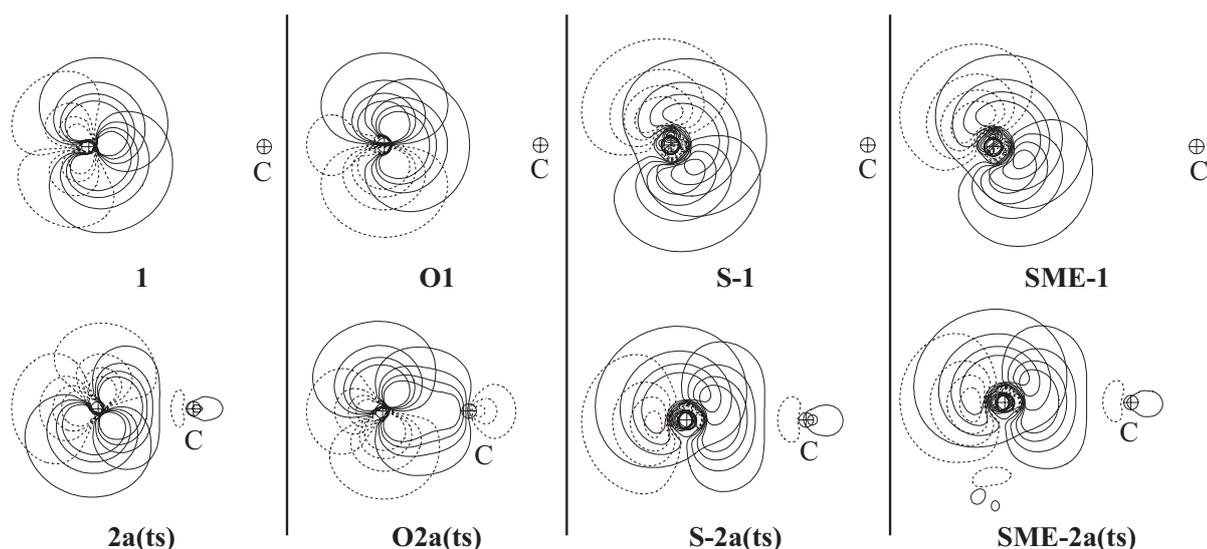


Abbildung 28: Orbitale der freien Elektronenpaare am Nukleophil des Katalysator-Modells in allen Begegnungskomplexen und anschließenden exemplarischen Übergangszuständen bei der Reaktion mit **ITCN**. Zur Einordnung der Strukturen vgl. Schema 12 (Seite 38), Schema 21 (Seite 66), Schema 27 (Seite 94) sowie Schema 33 (Seite 106).

ein freies Elektronenpaar bleibt.

Um die Reaktivitätsunterschiede in den Reaktionen von **ITCN** mit den drei verschiedenen Modellen abschätzen zu können, wurden alle vier Begegnungskomplexe **1** (Seite 38), **O1** (Seite 66), **S-1** (Seite 94) und **SME-1** (Seite 106) und deren darauf folgende Übergangszustände **2a(ts)**, **O2a(ts)**, **S-2a(ts)** und **SME-2a(ts)** einer *NBO*-Analyse unterworfen (s. Abbildung 28).

Die entsprechenden Energien und Ladungsverteilungen an den interessanten Atomen und Orbitalen sind in den Tabellen 19 und 20 aufgelistet. Die Orbitale am nukleophilen Teil der Modelle verhalten sich nicht alle wie in Modell **I**. Während bei Modell **I** eine Quasi-Entartung der beiden Orbitale am nukleophilen Teil stattfindet, sind in den Begegnungskomplexen **O1**, **S-1** und **SME-1** verschiedene Geometrien der Orbitale zu beobachten (s. Abbildung 28).

In der Reaktion von **ICN** mit Modell **I** bleiben die Orbitale wie im isolierten Katalysator-Modell als ein *p*- und ein *sp*-Hybrid weitestgehend erhalten (**O1**; Abbildung 28). Dadurch besitzen beide Orbitale auch unterschiedliche Energien (s. Tabelle 19). Wie im Fall von **1** und **2a(ts)** wird das energetisch höherliegende zur Bindungsbildung benutzt. Im Unterschied zu allen anderen Übergangszuständen ist bei **O2a(ts)** die C-O Bindung schon ausgebildet.

Bei den Modellen mit einem Schwefelatom verhält es sich anders. Es werden zwar auch keine entarteten *sp*<sup>3</sup>-Hybridorbitale gebildet, symmetrisch ist das System aber auch nicht, da sich das energetisch höherliegende *p*-Orbitale ein wenig in Richtung des Kohlenstoffatoms des Kumulensystems ausrichtet. Die Bindungsknüpfung zwischen Sauerstoff

Modell **I** und **ICN**

Modelle **Ia** und **Ib**

Tabelle 19: Vergleich der Eigenschaften der freien Elektronenpaare am nukleophilen Rest des Modells **I** in Begegnungskomplexen und Übergangszuständen.

Struktur	<b>1</b>	<b>2a(ts)</b>	<b>O1</b>	<b>O2a(ts)</b>
$E_{O1}^a$	-2,29 ( $sp^3$ )	-2,31 ( $sp^3$ )	-1,59 ( $p$ )	-2,04 ( $p$ )
$E_{O2}$	-2,36 ( $sp^3$ )	-2,09 ( $p$ )	-3,04 ( $sp$ )	-3,11 (MO)
Zn <sup>b</sup>	1,61	1,44	1,61	1,63
C <sup>c</sup>	0,26	0,36	0,86	0,84
O <sup>d</sup>	-1,31	-1,08	-1,31	-1,04

Tabelle 20: Vergleich der Eigenschaften der freien Elektronenpaare am nukleophilen Rest der Modelle **Ia** und **Ib** in Begegnungskomplexen und Übergangszuständen.

Struktur	<b>S-1</b>	<b>S-2a(ts)</b>	<b>SME-1</b>	<b>SME-2a(ts)</b>
$E_{S1}$	-3,04 ( $sp$ )	-3,02 ( $sp$ )	-3,01 ( $sp$ )	-2,99 ( $sp$ )
$E_{S2}$	-1,45 ( $p$ )	-1,55 ( $p$ )	-1,38 ( $p$ )	-1,45 ( $p$ )
Zn	1,46	1,44	1,44	1,44
C	0,27	0,18	0,27	0,21
S <sup>e</sup>	-0,84	-0,51	-0,60	-0,35

<sup>a</sup>Energien der Orbitale und Angabe der Hybridisierung

<sup>b</sup>Ladungsverteilung

<sup>c</sup>Das Kohlenstoffatom des Kumulensystems

<sup>d</sup>Das Sauerstoffatom des Hydroxid-Ions.

<sup>e</sup>Das Schwefelatom des Hydrogensulfid- bzw. Thiolat-Ions.

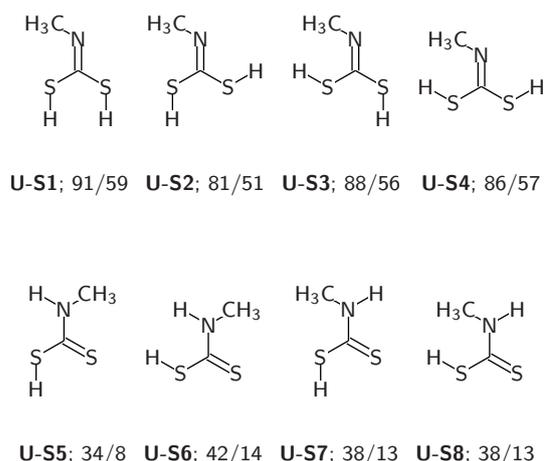


Abbildung 29: Alle möglichen Produktstrukturen der Reaktion von **ITCN** und Schwefelwasserstoff.

und Kohlenstoffatom erfolgt über das  $p$ -Orbital, während **ICN** aufgrund der geometrischen Anordnung das energetisch niedrigerliegende  $sp$ -Orbital bevorzugt.

Um die Reaktivität der Modelle vorherzusagen, ist nicht nur die Energie der Orbitale wichtig, sondern auch die Ladungsverteilung auf den beteiligten Atomen. Der Unterschied zwischen der negativen Ladung am Sauerstoffatom von Modell **I** und den Schwefelatomen der Modelle **Ia** und **Ib** liegt ungefähr bei Faktor 2. Durch diese Schwächung der Ladung am Nukleophil ist zu erwarten, dass die schwefelhaltigen Modelle etwas höhere Aktivierungsbarrieren besitzen als Modell **I**. Da die Energie der Orbitale zum Teil etwas höher liegt, scheint es aber möglich, dass ein Angriff innerhalb einer experimentell realisierbaren Energiebilanz vollzogen werden kann.

Reaktivität

## 2.11 ITCN mit Modell Ia

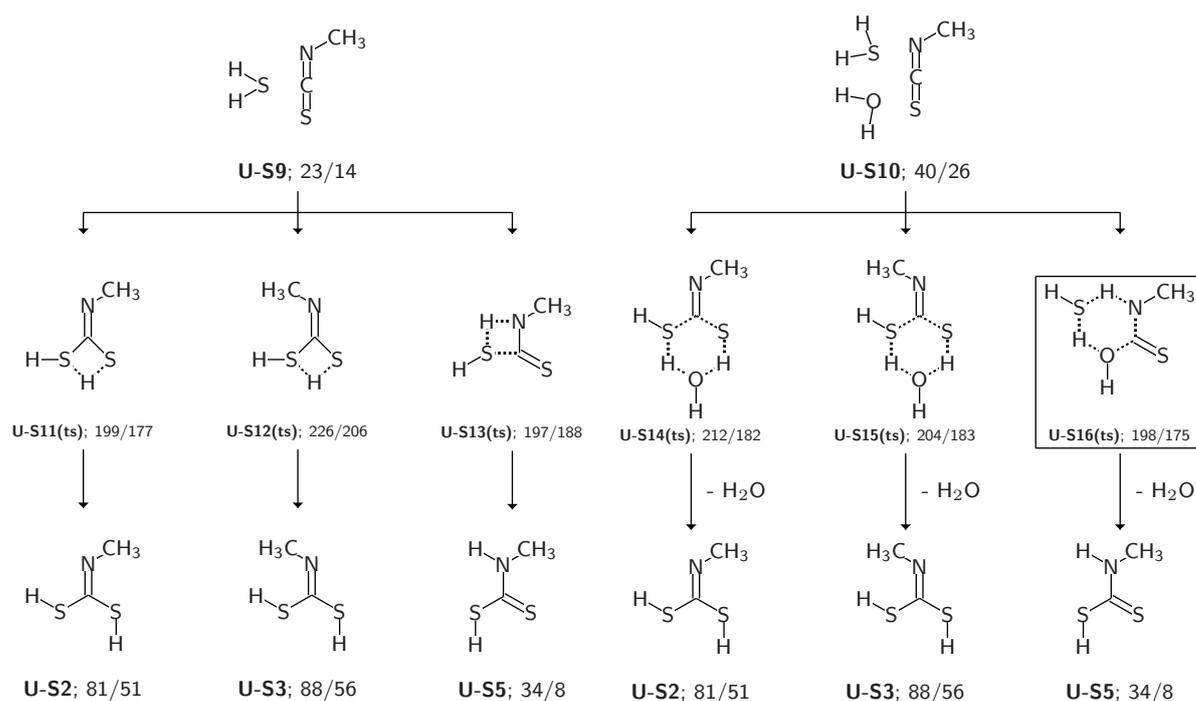
Die Reaktion von **ITCN** mit Wasser kann über Modell **Ia** nicht in einem katalytischen Zyklus geschlossen werden, da nicht Modell **Ia** sondern Modell **I** regeneriert wird. Trotzdem ist es nötig, die Reaktion mit Wasser zu berechnen, um Unterschiede in Mechanismen und Energetik zu erfassen.

Damit ein katalytischer Zyklus kreierte werden kann, muss Schwefelwasserstoff als Nukleophil zur Regeneration des Katalysator-Modells **Ia** eingesetzt werden. Aus diesem Grund wird die unkatalysierte Reaktion von **ITCN** und Schwefelwasserstoff kurz vorgestellt.

### 2.11.1 Unkatalysierte Reaktion von ITCN und H<sub>2</sub>S

Die Reaktion von Schwefelwasserstoff mit Isothiocyanat ergibt kein exothermes Produkt. Zwar existieren Strukturen, die relativ nahe an dem Niveau der Ausgangsstoffe liegen, jedoch kann die Reaktion nur erfolgreich ablaufen, wenn Edukte und Produkte über eine

Endotherme  
Reaktion



Schema 26: Geschwindigkeitsbestimmende Schritte der Addition von Schwefelwasserstoff an die C=S oder C=N Doppelbindung von **ITCN**.

ausreichend hohe Aktivierungsbarriere getrennt sind, der Mechanismus günstig verläuft und die Konzentration des Produktes beeinflusst werden kann.

Wie schon in den vorherigen Kapiteln 2.5.1 (Seite 60) und 2.4.2 (Seite 31) beschrieben, hängt der Unterschied in den freien Enthalpien der Produktstrukturen stark von der Existenz einer C=N bzw. C=S Doppelbindung ab. Die Anhebung der Energie gegenüber den Produkten der Reaktion von **ITCN** mit Wasser dagegen ist vor allem auf das Fehlen der C=O Doppel- bzw. C-O Einfachbindung zurückzuführen, die über wesentlich günstigere freie Standardbildungsenthalpien verfügen.

Mechanismus

Der Mechanismus der Reaktion folgt dem Vorbild der Reaktion von **ICN**, da durch die Existenz zweier Schwefelatome die Diversität gegenüber der Reaktion mit **ITCN** eingeschränkt ist. In ihrer energetischen Reihenfolge verhalten sich die Übergangszustände wie bei der Reaktion mit **ICN** (s. Schema 19; Seite 63). Die Höhe der Aktivierungsbarriere des niedrigsten geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes **U-S16(ts)** liegt mit  $\Delta G_a = 149$  kJ/mol eher im Bereich von **ICN**, die absolute Höhe des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes erinnert mit 175 kJ/mol mehr an die Reaktion von **ITCN**. Grund dafür ist der stark angehobene Begegnungskomplex **U-S10**. Wie in der Reaktion mit **ICN** führt der Übergangszustand direkt zu der thermodynamisch stabilsten Produktstruktur, so dass keine weiteren Übergangsstrukturen nötig sind.

**2.11.1.1 Experimentelle Erkenntnisse** In der Literatur ist diese Reaktion nicht beschrieben, was daran liegt, dass N-Methyldithiocarbaminsäure nicht stabil ist. Aber auch

die Darstellung der stabilen Dithiocarbamate in Form von Salzen läuft nicht über den berechneten Mechanismus, sondern über die Reaktion von CS<sub>2</sub> mit z. B. Methylamin ab. Über diese Reaktion lassen sich das Methylammoniumsalz<sup>216,217</sup> und das Triethylammoniumsalz herstellen.<sup>218,219</sup> Es existieren auch recht ausgefallene Verbindungen, so z. B. das Triphenyltellursalz von Dithiocarbaminsäure.<sup>220</sup> Somit gibt es also keine experimentellen Vergleiche für die berechnete Reaktion.

### 2.11.2 Katalysierte Reaktion von ITCN mit Wasser über Modell Ia

Vergleichbar mit der Reaktion von Modell I ist auch der Begegnungskomplex **S-1** mit 4 kJ/mol leicht endotherm (s. Schema 27; Seite 94). In Tabelle 29 in Anhang B auf Seite 139 werden wesentliche Abstände in Begegnungskomplexen von ITCN mit den drei verschiedenen Katalysator-Modellen verglichen. Es ist ersichtlich, dass die Substitution von Sauerstoff durch Schwefel einen größeren Abstand zwischen Nukleophil und elektrophile Kohlenstoffatom zur Folge hat. Auch der Abstand zwischen der Methylgruppe und dem nukleophilen Liganden am Modell vergrößert sich. Grund dafür ist der gegenüber Sauerstoff wesentlich größere Atomradius von Schwefel. Eine Folge dieser strukturellen Veränderung ist eine verringerte Polarität des Modells und kann eine damit einhergehende höhere Aktivierungsbarriere verursachen (s. Kapitel 2.10; Seite 85).

EC S-1

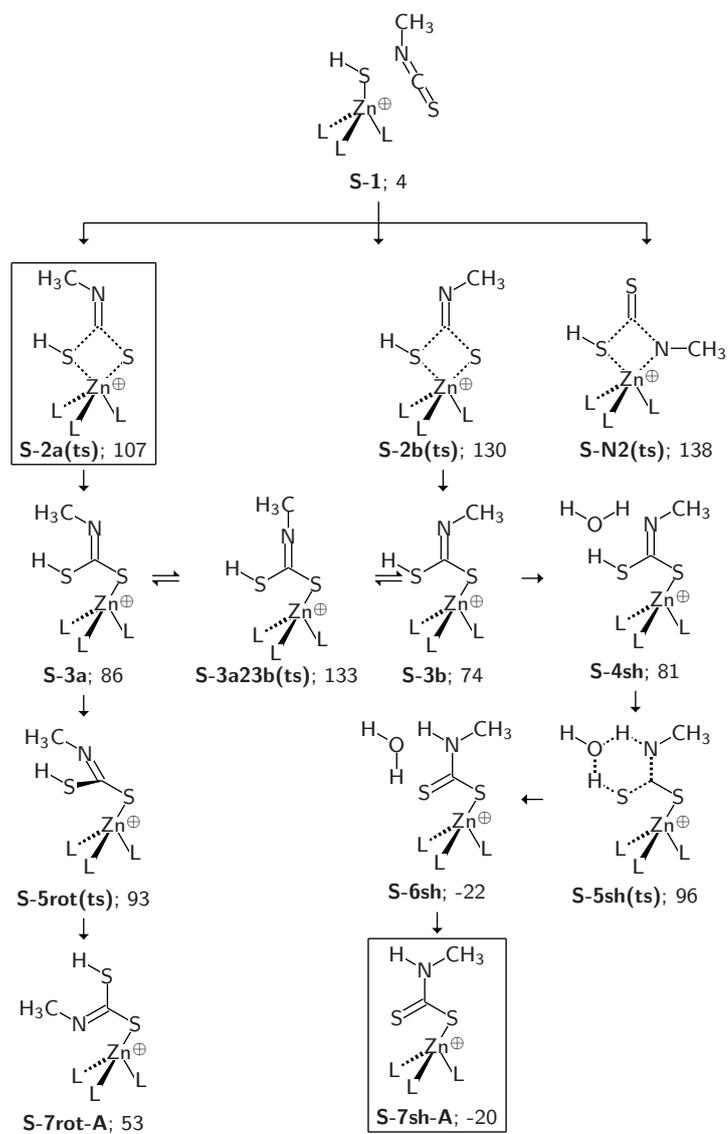
**2.11.2.1 Geschwindigkeitsbestimmender Schritt** Diese Vermutung bestätigt sich in Anbetracht der freien Enthalpien der Übergangszustände für die Angriffe auf die C=S bzw. C=N Doppelbindung. Zwar sind die Energien gegenüber den Übergangszuständen in der Reaktion mit Modell I um ca. 25-40 kJ/mol angehoben (s. Schema 12, Seite 38), aber an der energetischen Einreihung ändert sich prinzipiell nichts. Auffällig ist die starke Absenkung von **S-2a(ts)** (107 kJ/mol) gegenüber den Konkurrenzübergangszuständen **S-2b(ts)** (130 kJ/mol) und **S-N2(ts)** (138 kJ/mol). Während letztere damit fast gleichwertig sind, ist **S-2a(ts)** klar begünstigt.

Energien der geschwindigkeitsbestimmenden Schritte

Obwohl die beiden Übergangszustände **S-2a(ts)** und **S-2b(ts)** im Gegensatz zu den geschwindigkeitsbestimmenden Schritten des Angriffs auf die C=S Doppelbindung bei Modell I im Bereich der Bindungsknüpfung fast dieselbe Struktur besitzen (s. Abbildung 7; Seite 41), sind sie energetisch sehr verschieden. Der Grund liegt in einer besseren Delokalisation der Elektronen im SCS-System. Dies konnte durch eine NBO-Rechnung verifiziert werden.

**2.11.2.2 Angriff auf die C=S Bindung** Die auf **S-2a(ts)** und **S-2b(ts)** folgenden Intermediate sind im Gegensatz zu der Reaktion mit Modell I beide nicht exotherm, da die energetisch günstigere C-O Bindung der C-S Bindung weichen musste. Auch die Unterschiede zwischen den Energien der Intermediate **S-3a** und **S-3b** sind nicht mehr signifikant, weil durch die beiden C-S Einfachbindungen über negative Hyperkonjugation kein Unterschied mehr gemacht werden kann (s. Kapitel 2.4.4.2, Seite 40). Den energetischen Unterschied von 12 kJ/mol bewirken nur die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Hydroxylproton und der Methylgruppe im Fall von **S-3a**.

Intermediate **S-3a** und **S-3b**



Schema 27: Die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der Reaktion mit **ITCN** über Modell **Ia** und einige sich anschließenden Reaktionspfade.

Damit verursacht die Anwendung von Modell **Ia** durch die Einführung eines Schwefelatoms eine deutliche Veränderung der Thermodynamik des ersten Reaktionsschrittes gegenüber Modell **I**. Eine thermodynamische Kontrolle dieses Schrittes kommt somit nur noch für den Fall des Angriffs auf die C=N Bindung in Frage. Die Möglichkeit des Wechsels der Reaktionspfade durch **S-3a23b(ts)** scheint in beiden Fällen ausgeschlossen, da die Aktivierungsbarriere recht hoch ist und sich keine wesentliche Absenkung der Energie ergeben kann.

Einfluss von  
Modell **Ia**

**Lindskog oder Lipscomb** Analog zu der Reaktion mit Modell **I** kann nur Intermediat **S-3a** über einen *Lindskog*- und Intermediat **S-3b** über einen *Lipscomb*-Mechanismus weiterreagieren (vgl. Schema 12; Seite 38). Die *Lipscomb*-Variante fällt gegenüber der Reaktion von Modell **I** deutlich ungünstiger aus; sie liegt in der Größenordnung von **S-5rot(ts)**. Ursache dafür ist eine durch die längere C-S Bindung hervorgerufene größere Ringspannung. Sogar die Energie des Begegnungskomplexes **S-4sh** mit dem Wassermolekül vor dem Übergangszustand ist wesentlich höher als die der Edukte. Dafür existiert eine thermodynamische Kontrolle über den Mechanismus der Protonenverschiebung, weil das Produkt **S-7sh-A** mit -20 kJ/mol deutlich unterhalb dem Niveau der Edukte liegt. Trotzdem ist die Reaktionskoordinate über den Rotationsübergangszustand **S-5rot(ts)** nicht ungünstiger, da vor allem **S-2a(ts)** gegenüber **S-2b(ts)** um ca. 23 kJ/mol begünstigt ist und die Folgeübergangszustände energetisch gleich sind. Außerdem weist dieser Reaktionspfad eine wesentlich flachere Hyperfläche auf. Über den weiteren Verlauf der Reaktion entscheiden die sich anschließenden Übergangszustände.

*Lipscomb* nicht  
günstiger

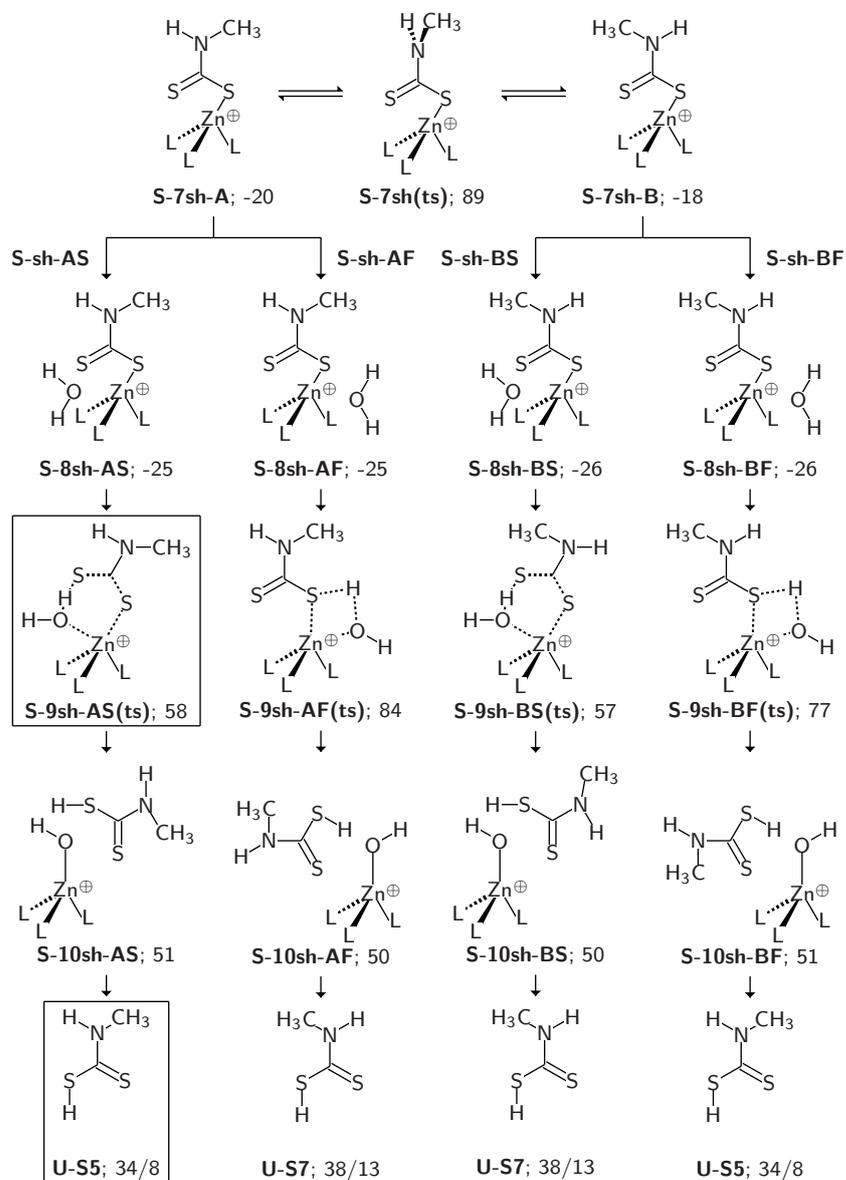
**Auf S-7sh-A folgende Reaktionspfade (Schema 28; Seite 96)** Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu den vorangegangenen Reaktionspfaden wird auch in diesem Kapitel nur auf die Energetik der Reaktion eingegangen (vgl. Schemata 14 und 23 (Seite 45 und 70)).

Die Reaktionspfade **S-sh-BS** und **S-sh-BF** schließen sich aufgrund der hohen Aktivierungsbarriere von 108 kJ/mol und der fehlenden günstigen Thermodynamik dieses Schrittes praktisch aus. Die Anlagerung eines Wassermoleküls bewirkt wie gewohnt eine leichte energetische Absenkung gegenüber den Ausgangsintermediaten (**S-8sh-AS**, **S-8sh-AF**, **S-8sh-BF**, **S-8-sh-BS**). Auch die energetische Bevorzugung von Sechsringübergangszuständen äußert sich in einer gegenüber **S-9sh-AF(ts)** 26 kJ/mol stabileren Struktur **S-9sh-AS(ts)**. Trotzdem sind die Aktivierungsbarrieren beider Übergangszustände mit 83 und 109 kJ/mol sehr hoch, was bei der energetischen Einordnung im Ensemble aller möglichen Reaktionspfade zu beachten ist. Letztendlich führen wie auch in den Reaktionen von **ITCN** und **ICN** mit Modell **Ia** alle Pfade dieses Teilschrittes der Reaktion zu den thermodynamisch günstigsten Produktstrukturen **U-S5** und **U-S7**.

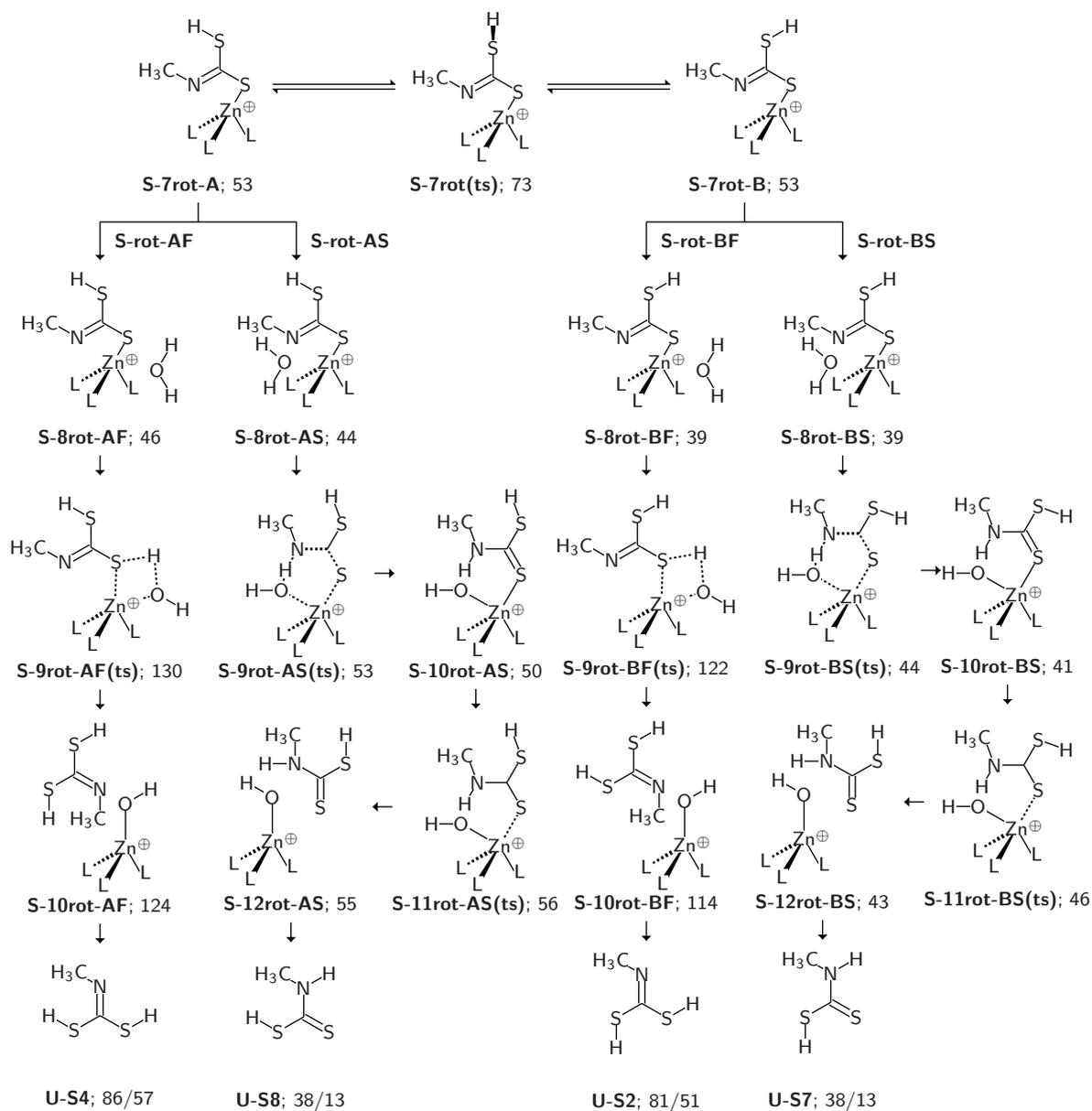
Nur Weg **A**

**Auf S-7rot-A folgende Reaktionspfade (Schema 29; Seite 97)** Die Reaktion über **2a(ts)** und den Rotationsübergangszustand zu dem Intermediat **S-7sh-A** ist bis dahin die kinetisch bevorteilte, thermodynamisch aber benachteiligte Reaktion. Wie zu erwarten ähneln die folgenden Reaktionspfade denen der Reaktion von Modell **I** (Schema 13,

Weg **A** und **B**  
möglich



Schema 28: Sich an **S-7sh-A** anschließende Reaktionspfade

Schema 29: Sich an **S-7rot-A** anschließende Reaktionspfade

Seite 43). Die Aktivierungsbarriere von **S-7rot(ts)** scheint mit 20 kJ/mol überwindbar, führt aber nicht zu einem thermodynamisch günstiger angesiedelten Intermediat. Auch die Begegnungskomplexe mit den Wassermolekülen sind energetisch abgesenkt. Unterschiede lassen sich vor allem von der Stellung der Thiolgruppe ableiten (s. Kapitel 2.5.2.1, Seite 67).

Ungünstige  
Vierrings-  
übergangs-  
zustände

Die anschließenden Übergangszustände bieten die Möglichkeit, durch die Höhe der Aktivierungsbarrieren und die Energien ihrer folgenden Intermediate die Reaktionspfade hinsichtlich ihrer Wahrscheinlichkeiten klar einzuordnen. Aufgrund ihrer gespannten Struktur sind die Vierringübergangszustände wie schon ihre Pendants in den Reaktion zuvor energetisch benachteiligt. Die Unterschiede zu den zweistufigen Sechsringübergangszuständen liegen im Bereich von 80 kJ/mol. Damit kommen diese Reaktionskoordinaten nicht in Betracht, auch weil sie thermodynamisch sehr ungünstige Produkte besitzen (**U-S4** und **U-S2**).

Die Übergangszustände der anderen beiden Reaktionspfade **S-rot-AS** und **S-rot-BS** besitzen sehr kleine Aktivierungsbarrieren im Bereich zwischen 4 und 9 kJ/mol. Damit sind sie klar bevorteilt. Die Tatsache, dass sich in diesem Weg nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt keine größere kinetische Hürde befindet, spricht für die Möglichkeit eines katalytischen Zyklusses.

**2.11.2.3 Angriff auf die C=N Bindung** Nach dem Angriff auf die C=N Doppelbindung über den Übergangszustand **S-N2(ts)**, der sich mit 138 kJ/mol als der ungünstigste herausgestellt hat, folgt das Intermediat **S-N3** mit 108 kJ/mol. Die Reaktion ist also auch thermodynamisch gegenüber ihren Konkurrenzübergangszuständen **S-2a(ts)** und **S-2b(ts)** benachteiligt, da sowohl **S-3a** (84 kJ/mol) als auch **S-3b** (74 kJ/mol) deutlich unter diesem Wert liegen.

Ungünstige  
Thermodynamik

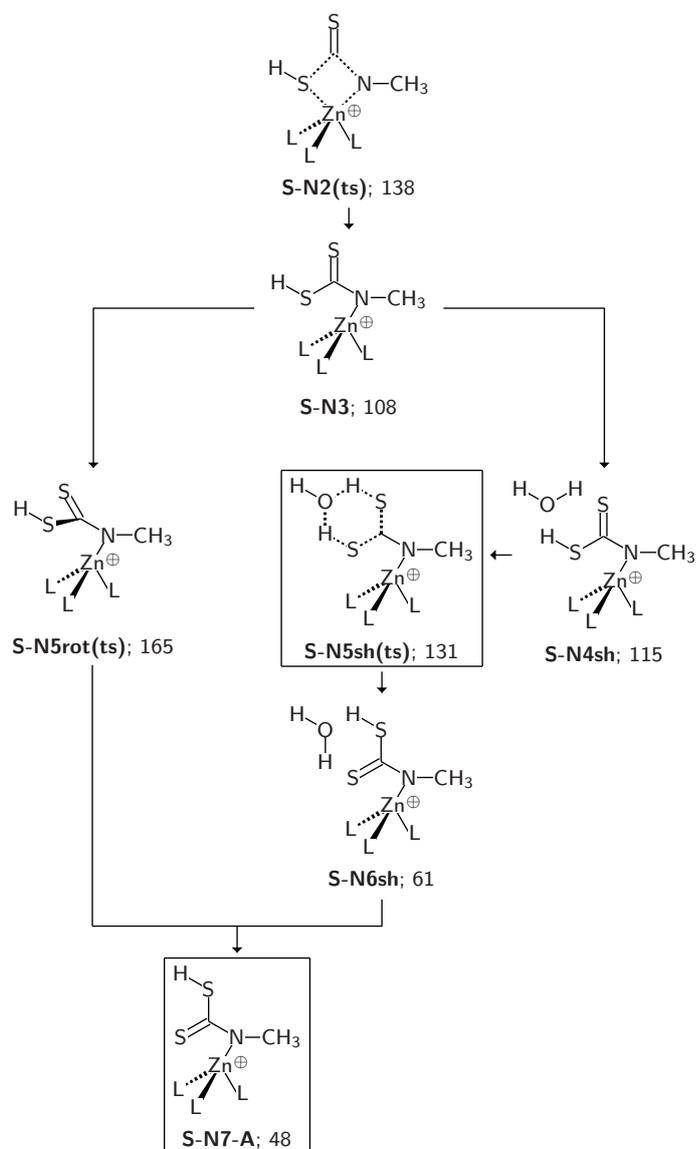
Ungünstige  
Kinetik

Die anschließenden Übergangszustände in Form von *Lindskog*- oder *Lipscomb*-Übergangszustand liegen deutlich über den energetischen Niveaus der Pendants aus der Reaktion mit Modell **I**. Die Reaktionskoordinate über den Rotationsübergangszustand ist ca. 30 kJ/mol höher als **S-N2(ts)** und fällt damit deutlich ungünstiger als der *Lipscomb*-Übergangszustand aus. Beide führen zu dem Intermediat **S-N7-A**, das mit 48 kJ/mol auf einem vergleichbaren Niveau mit **S-7rot-A** liegt. Der Angriff auf die C=N Doppelbindung ist also sowohl kinetisch als auch thermodynamisch gegenüber beiden Konkurrenzreaktionspfaden benachteiligt.

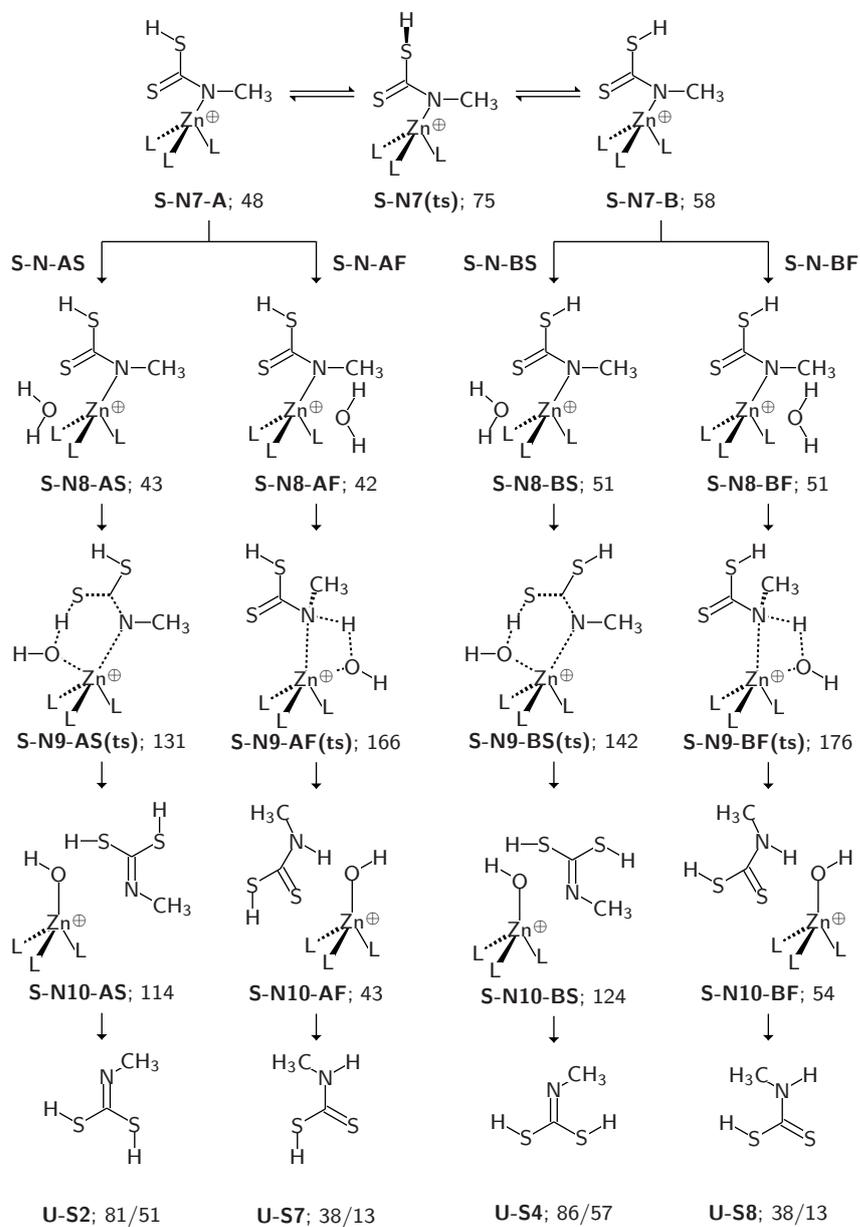
**Auf S-N7-A folgende Reaktionspfade (Schema 31; Seite 96)** Zwar sind bei den auf **S-N7-A** folgenden Reaktionspfaden alle vier prinzipiell möglich, da die Aktivierungsbarriere von **S-N7(ts)** nicht allzu hoch liegt; trotzdem sind die freien Enthalpien der Übergangszustände unabhängig von ihrer Struktur im Vergleich zu den anderen Reaktionskaskaden sehr hoch. Der Unterschied zwischen den Vierring- und Sechsringübergangszuständen liegt ungefähr bei 30 kJ/mol.

Alle Wege  
ungünstig

Bis auf **S-N-AF** führen alle Reaktionspfade zu thermodynamisch ungünstigen Produktstrukturen. Dies und die Tatsache, dass der Übergangszustand **S-N9-AF(ts)** von Reaktionspfad **S-N-AF** über 160 kJ/mol hoch ist, lassen keine der Koordinaten gegen-



Schema 30: Die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der katalysierten Reaktion von **ITCN** mit dem Modell **Ia** (Angriff auf die C=N Bindung) und einige sich anschließenden Reaktionspfade.



Schema 31: Sich an **S-N7-A** anschließende Reaktionspfade

über ihren Konkurrenzreaktionen wahrscheinlich erscheinen.

### 2.11.3 Energetischer Vergleich mit Modell I

In Abbildung 30 (Seite 102) sind die energetisch günstigsten Reaktionspfade der Reaktionen von ITCN mit Wasser unter Verwendung der Modelle I und Ia aufgetragen. Für Modell I sind die Wege *sh-AS* und *rot-BS* dargestellt (vgl. Abbildung 12; Seite 56). Für Modell Ia bieten sich die Wege *S-rot-AS*, *S-rot-BS* und *S-sh-AS* mit den günstigen Summen der Aktivierungsbarrieren von 125, 142 und 224 kJ/mol an. Da sich die Reaktion über den Angriff auf die C=N Doppelbindung aufgrund des energetisch ungünstigen geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes und der energetisch ungünstigen Übergangszustände der Wasserangriffe ausschließt, sind deren günstige Reaktionspfade der besseren Übersichtlichkeit wegen nicht mit dargestellt.

Dargestellte  
Wege

Vergleicht man die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der Reaktionen, ist zu erkennen, dass Modell Ia eine Erhöhung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes zwischen 20 und 50 kJ/mol bewirkt. Der Unterschied zwischen den beiden möglichen Angriffsübergangszuständen auf die C=S Doppelbindung fällt deutlich größer aus als im Fall des Modells I. Aus diesem Grund erscheint Reaktionspfad *S-sh-AS* weniger wahrscheinlich, was durch die Tatsache unterstützt wird, dass er durch die thermodynamische Absenkung der Intermediate nach dem *Lipscomb*-Übergangszustand eine hohe Aktivierungsbarriere im Bereich des Wasserangriffs besitzt. Er ähnelt damit *sh-AS* von Modell I.

Erhöhung der  
Energie der Über-  
gangszustände

Analog dazu spiegeln die Hyperflächen von *S-rot-AS* und *S-rot-BS* die Reaktionskoordinate *rot-AS* wider. Auch sie besitzen eine sehr geringe Summe aller Aktivierungsbarrieren und im Gegensatz zu Modell I bewirkt die Freisetzung des Produktes gegenüber dem Begegnungskomplex mit dem Modell I eine Energieerniedrigung. Trotzdem bleibt die Reaktion leicht endotherm und damit prinzipiell nicht begünstigt.

Endotherme  
Reaktion

### 2.11.4 Katalysierte Reaktion mit Schwefelwasserstoff

Wie in Kapitel 2.11 beschrieben, sind die oben geschilderten Reaktionspfade nicht in der Lage, die Regeneration des Katalysator-Modell Ia zu beschreiben. Diese Aufgabe kann nur die Reaktion mit Schwefelwasserstoff erfüllen. Da die Strukturen bei beiden Reaktionspfaden prinzipiell gleich sind, wird in diesem Kapitel auf eine Darstellung verzichtet und nur auf einen energetischen Vergleich zwischen den wichtigsten Reaktionskoordinaten eingegangen. Alle Reaktionspfade sind in den Anhängen 40, 41 und 42 auf den Seiten 144, 145 und 146 dargestellt.

Aufgrund der ungünstigen kinetischen Situation bei dem Angriff auf die C=N Doppelbindung wird ganz auf die Darstellung dieser Reaktionskoordinaten verzichtet. Dies wird durch sehr hohe Übergangszustände im Bereich des Angriffes von Schwefelwasserstoff unterstützt (s. Schema 42; Anhang B; Seite 42).

Kein C=N Angriff

Die Reaktion mit Schwefelwasserstoff bewirkt eine Vereinfachung des Reaktionsmechanismus, da für die Reaktion über einen Sechsringübergangszustand nicht mehr zwei Übergangszustände benötigt werden (s. Schema 40; Seite 144). Doch diese Übergangs-

Mechanismus

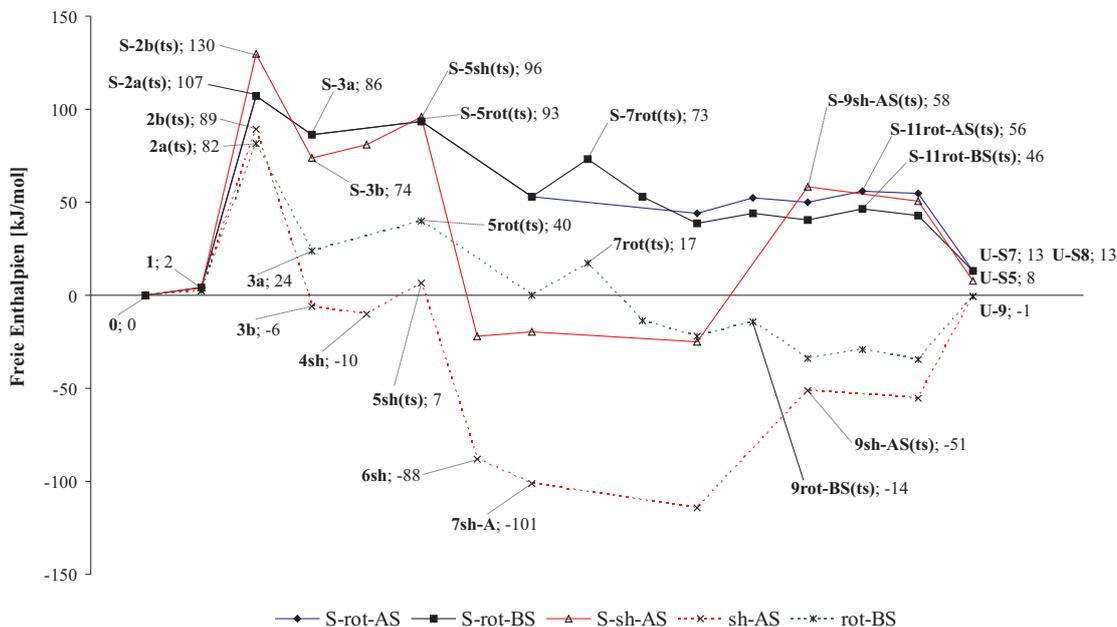


Abbildung 30: Vergleich der Reaktionen von ITCN mit den Modellen I und Ia.

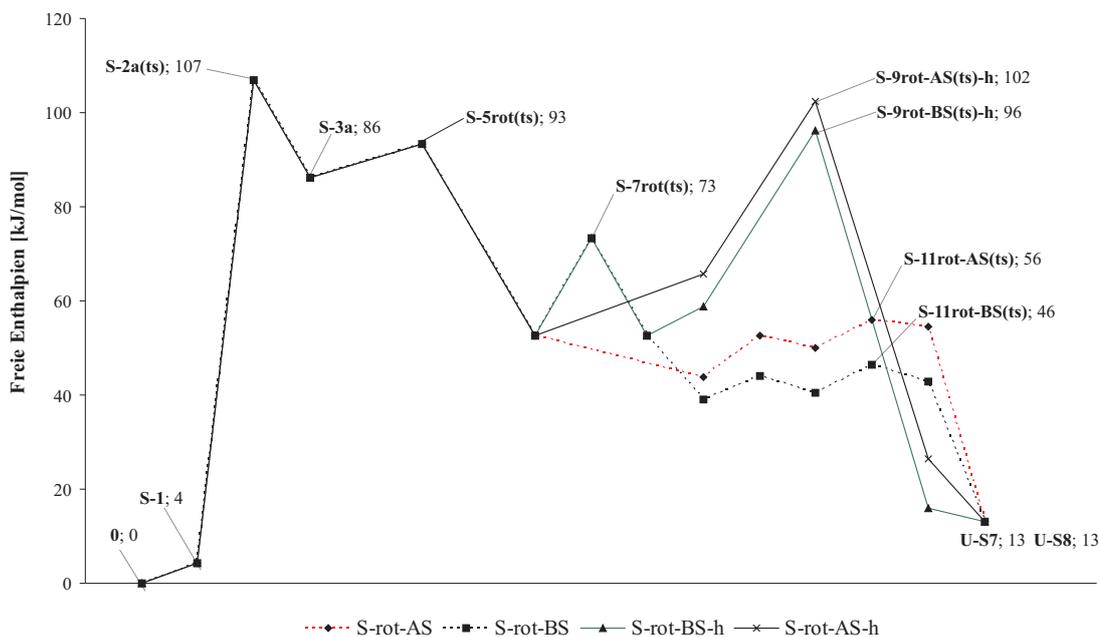


Abbildung 31: Energetische Unterschiede der Substrate H<sub>2</sub>O und H<sub>2</sub>S in der Reaktion von Modell Ia.

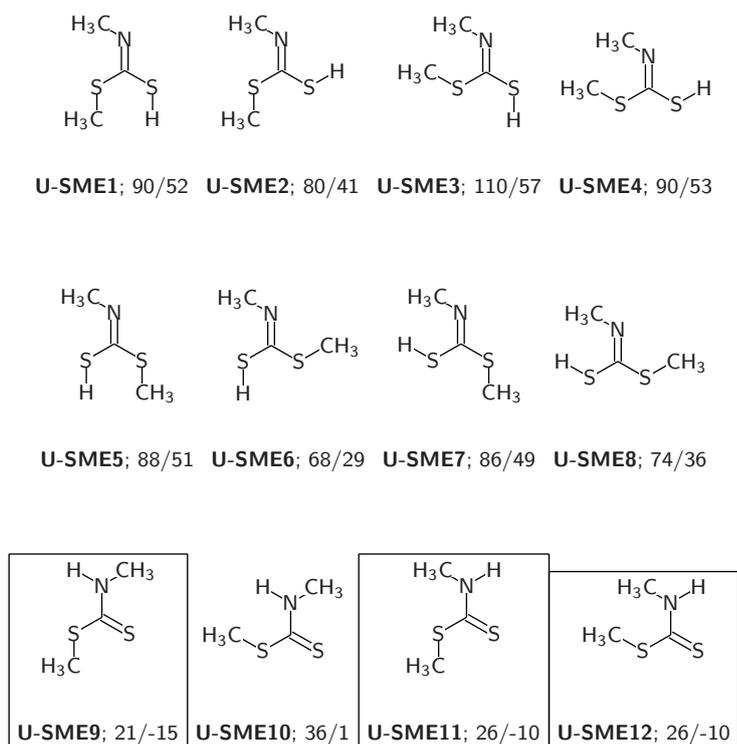


Abbildung 32: Alle möglichen Konformere der Reaktion von **ITCN** und Methylmercaptan.

zustände liegen ca. 50 kJ/mol über der Reaktion mit Wasser. Betrachtet man aber die Summen aller Aktivierungsenthalpien, so liegen diese Wege nur 20-25 kJ/mol auseinander. Dies gilt nur, weil angenommen wird, dass die Anlagerung von Wasser an die Intermediate **S-7rot-A** bzw. **S-7rot-B** übergangsfrei erfolgt.

## 2.12 ITCN mit Modell Ib

Aufgrund des durch eine Methylgruppe substituierten Protons am Nukleophil von Modell **Ib** steht zu erwarten, dass die Reaktionskaskade wesentlich vereinfacht wird und dadurch die Selektivität des Modells erhöht wird. Die Reaktionswege werden analog zu denen des Modells **Ia** beschrieben.

### 2.12.1 Unkatalysierte Reaktion

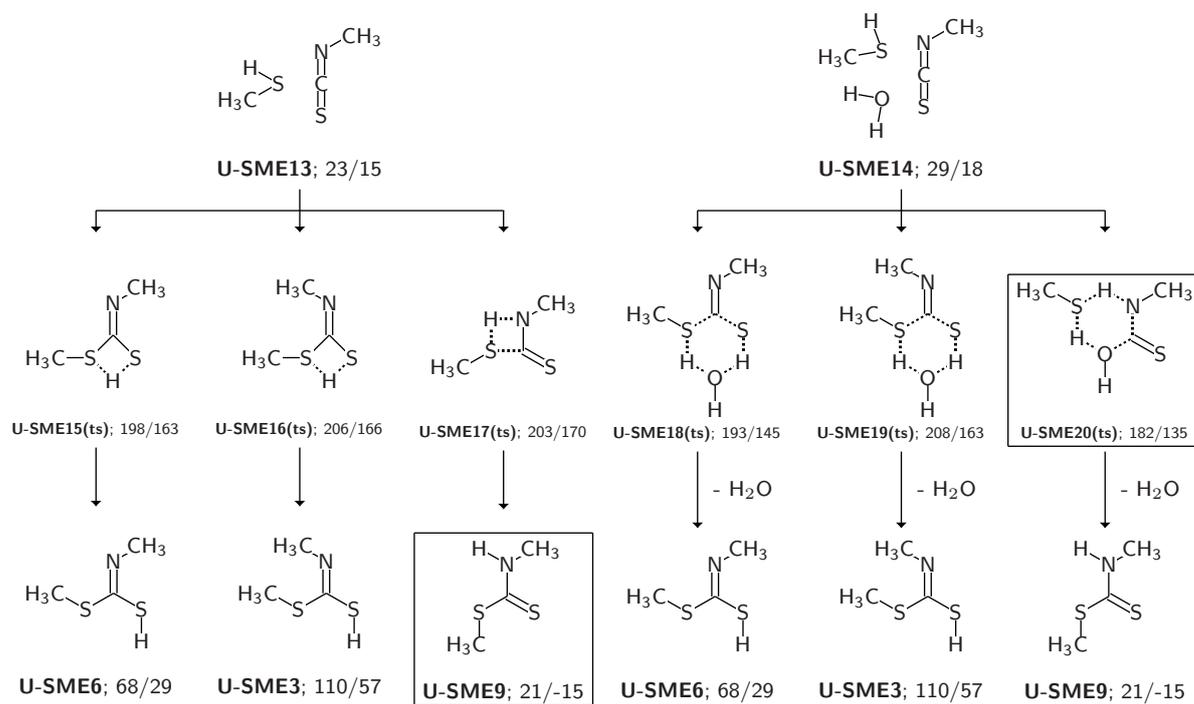
Die in Abbildung 32 dargestellten Strukturen aller möglichen Konformere der Reaktion von Methylmercaptan mit **ITCN** zeigen im Gegensatz zu der Reaktion mit Schwefelwasserstoff drei thermodynamisch stabile Strukturen auf (s. Kapitel 2.11.1; Seite 91).

Im Gegensatz zu der Reaktion mit Schwefelwasserstoff entsteht mit dem Methylmercaptan der Dithiocarbaminsäure ein Produkt, das bei normalen Bedingungen stabil ist. Normalerweise werden die Ester der Dithiocarbaminsäure durch *in situ* hergestellte Dithio-

Produkte

Experimentelle Befunde

carbamidsäure dargestellt, die mit Alkylhalogeniden abgefangen werden kann. Insofern existieren auch für die Herstellung direkt aus **ITCN** und Methylmercaptan keine Vergleiche aus dem experimentellen Bereich.<sup>221</sup>



Schema 32: Geschwindigkeitsbestimmende Schritte der Addition von Methylmercaptan an die C=S oder C=N Doppelbindung von **ITCN**.

Unkatalysierte  
Reaktion

Auch die Übergangszustände der möglichen geschwindigkeitsbestimmenden Schritte zeigen, dass durch die Methylgruppe eine generelle Energieabsenkung stattgefunden hat (s. Schema 32). Auch in diesem Fall ist der wasserkatalysierte Angriff auf die C=N Doppelbindung mit 135 kJ/mol klar favorisiert. Er ist sogar so niedrig, dass befürchtet werden muss, dass die Absenkung durch die katalysierte Reaktion nicht mehr so deutlich ausfällt wie in den vorher beschriebenen Reaktionsmechanismen. Falls im aprotischen Medium gearbeitet wird, sollte eine Energiebarriere von 170 kJ/mol aber ausreichend hoch sein, um einen Katalyseeffekt zu gewährleisten.

### 2.12.2 Katalysierte Reaktion von **ITCN** mit Wasser über Modell **Ib**

EC **SME-1**

Die katalysierte Reaktion von **ITCN** mit Modell **Ib** beginnt wie bei den vorhergehend beschriebenen Reaktionskaskaden mit einem endothermen Begegnungskomplex **SME-1** (s. Schema 33). Er unterscheidet sich energetisch und strukturell wenig von **S-1**. Für die Unterschiede zu **1** gelten dieselben Aspekte wie in Kapitel 2.11.2 (Seite 93) beschrieben.

Übergangsstrukturen

Die energetische Reihenfolge der sich anschließenden jeweils geschwindigkeitsbestimmenden Schritte **SME-2a(ts)**, **SME-2b(ts)** und **SME-N2(ts)** verhält sich prinzipiell wie bei der Reaktion von Modell **Ib** mit **ITCN** (s. Schema 27; Seite 94). Dabei rücken

die energetisch höheren Übergangszustände **SME-2b(ts)** und **SME-N2(ts)** etwas näher an die aber immer noch wesentlich niedrigere Übergangsstruktur **SME-2a(ts)** heran. Insgesamt sind die jeweils geschwindigkeitsbestimmenden Schritte zwischen 7 und 11 kJ/mol gegenüber ihren Pendants aus der Reaktion von Modell **Ib** und **ITCN** abgesenkt. Ein Grund dafür ist die gegenüber Modell **Ia** etwas angehobene Energie des Orbitals des freien Elektronenpaares am Schwefelatom von Modell **Ib** (vgl. Tabelle 18; Seite 87).

Wegen des Methylthiolat-Ions am Modell **Ib** ist eine Reaktion über den *Lipscomb*-Mechanismus nicht möglich. Für die Reaktion über **SME-2b(ts)** bietet sich also nur die Möglichkeit durch **SME-3a23b(ts)** den Reaktionspfad zu **SME-3a** zu wechseln. Da so eine zusätzliche Aktivierungsbarriere von 67 kJ/mol entsteht, sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass die Reaktion über **SME-2b(ts)** ablaufen kann.

Auch der Angriff auf die C=N Doppelbindung **SME-N2(ts)** ergibt ein Intermediat **SME-N3**, das nicht in der Lage ist, eine Protonenübertragung einzugehen. Dadurch sind beide Reaktionspfade gezwungen, einen Rotationsmechanismus durchzuführen, was sowohl die Anzahl an Reaktionskoordinaten als auch die Anzahl möglicher Produktstrukturen einschränkt. Die beiden Intermediate **SME-3a** und **SME-N3** sind energiegleich. Somit unterscheiden sich die ersten Teilschritte nur durch ihre Kinetik, wobei **SME-2b(ts)** sehr benachteiligt ist.

Nur Lindskog

Sowohl die Intermediate als auch die sich anschließenden Rotationsübergangszustände **SME-5rot(ts)** und **SME-N5rot(ts)** sind energetisch niedriger als die Pendants in der Reaktion von Modell **Ia**. Dabei stehen die Differenzen der Rotationsübergangszustände nach dem Angriff auf die C=N Doppelbindung (**SME-N5rot(ts)** bzw. **S-N5rot(ts)**) mit 33 kJ/mol sowie der Intermediate **SME-N7-A** und **S-N7-A** mit 24 kJ/mol heraus.

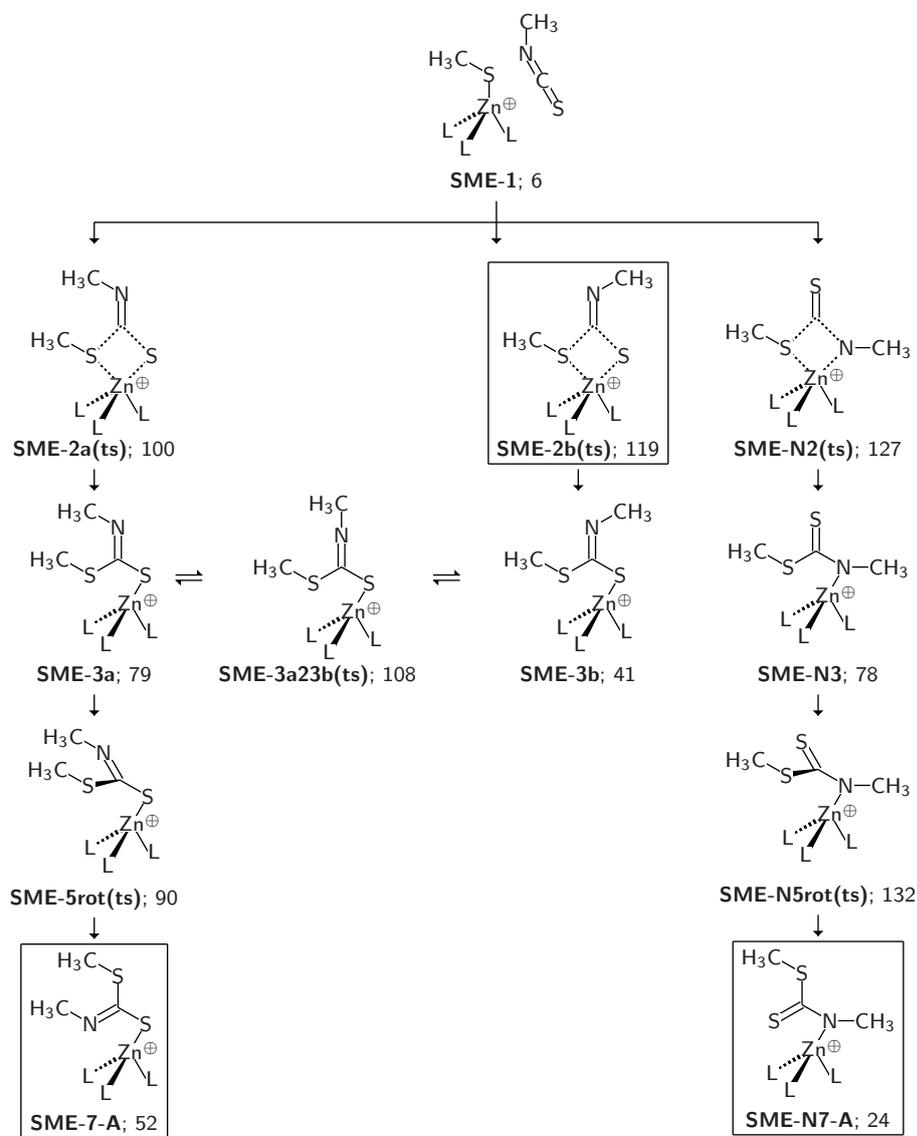
Da bei dem Angriff auf die C=N Doppelbindung der Rotationsübergangszustand mit 132 kJ/mol den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bildet und damit eine Differenz von 32 kJ/mol zu **SME-2a(ts)** erzeugt wird, sinkt die Wahrscheinlichkeit dieser Reaktionskoordinate.

C=N Angriff  
unwahrscheinlich

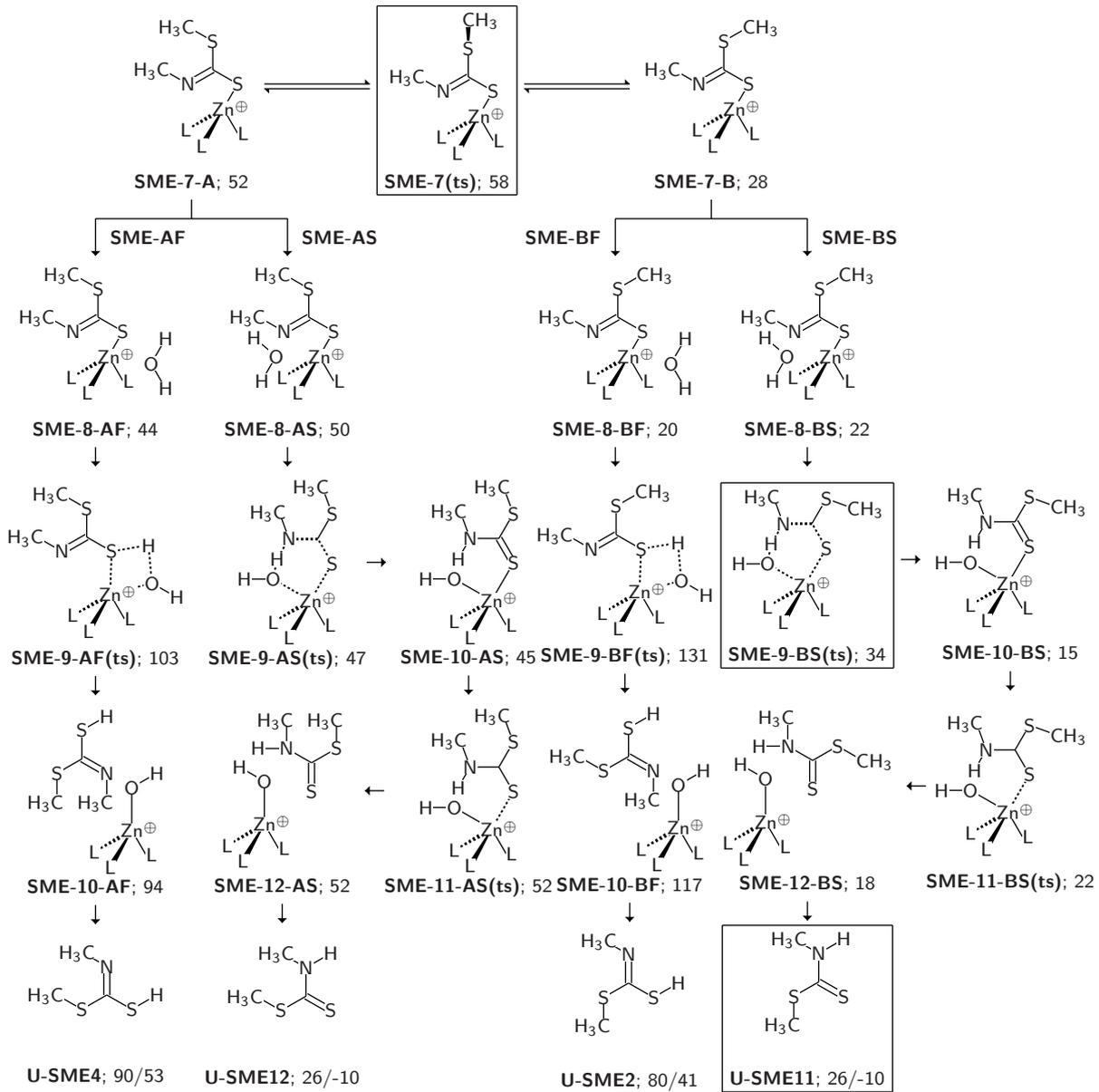
**2.12.2.1 Auf SME-7-A folgende Reaktionspfade (Schema 34; Seite 107)** Die Reaktionskaskaden nach Intermediat **SME-7-A** erinnern wieder an die Strukturen aus der Reaktion mit Modell **Ia** (s. Schema 34). Mit **SME-7(ts)** besitzt die Reaktion von Modell **Ib** mit **ITCN** einen der niedrigsten Übergangszustände, der zwischen den Reaktionspfaden **A** und **B** liegt. Mit einer Aktivierungsbarriere von nur 6 kJ/mol und einer thermodynamischen Stabilisierung von 24 kJ/mol bieten sich günstige Bedingungen für alle vier Reaktionskoordinaten. Durch die zusätzliche Methylgruppe am Schwefelatom von Modell **Ib** fallen die sterischen Wechselwirkungen zwischen den beiden Methylresten von Stickstoff- und Schwefelatom energetisch wesentlich mehr ins Gewicht als in den vorangegangenen Wegen. Dies hat zur Folge, dass alle Strukturen in den Reaktionskoordinaten **SME-AF** und **SME-AS** gegenüber ihren Pendants in der Reaktionskaskade **B** energetisch angehoben sind.

Einfluss der  
Methylgruppe

Der energetische Unterschied zwischen den Reaktionspfaden über Vier- bzw. Sechsringübergangsstrukturen liegt zwischen 50 und 80 kJ/mol. Wie bei der Reaktion mit



Schema 33: Die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der katalysierten Reaktion mit ITCN über Modell **Ib** und einige sich anschließenden Reaktionspfade.



Schema 34: Sich an **SME-7-A** anschließende Reaktionspfade.

Energetische Einordnung Modell **Ia** ist diese große Energiedifferenz auf die lange C-S Bindung zurückzuführen, die der Vierringstruktur nur eine energetisch ungünstige Geometrie ermöglicht. Durch diese erhöhte Energie ist der Unterschied in den Aktivierungsbarrieren so groß, dass die Reaktionspfade **SME-AF** und **SME-BF** ausgeschlossen werden können. Zudem führen beide zu den thermodynamisch ungünstigen Produkten **U-SME4** und **U-SME2**. Auch wenn die anderen beiden Reaktionspfade zu gleich stark stabilisierten Produktstrukturen **U-SME11** und **U-SME12** führen, ist **SME-BS** kinetisch favorisiert, da er eine kleinere Aktivierungsbarriere besitzt.

Nur Weg **A** **2.12.2.2 Auf SME-N7-A folgende Reaktionspfade (Schema 35; Seite 109)** Auch die Reaktionskaskade nach dem Intermediat **SME-N7-A** besitzt zwei Reaktionspfade mit den thermodynamisch stabilen Produktstrukturen **U-SME11** und **U-SME12**. Auch bei diesen Strukturen macht sich die zusätzliche Methylgruppe in Form von größeren energetischen Differenzen zwischen den Reaktionspfaden **A** und **B** bemerkbar. Aufgrund der Koordination über das Stickstoffatom sind hier die Strukturen des Reaktionspfades **B** über 30 kJ/mol gegenüber ihren Pendants aus **A** benachteiligt. Dieser Umstand und die hohe Aktivierungsbarriere von **SME-N7(ts)** machen die Reaktionspfade nach **SME-N7-B** unwahrscheinlich.

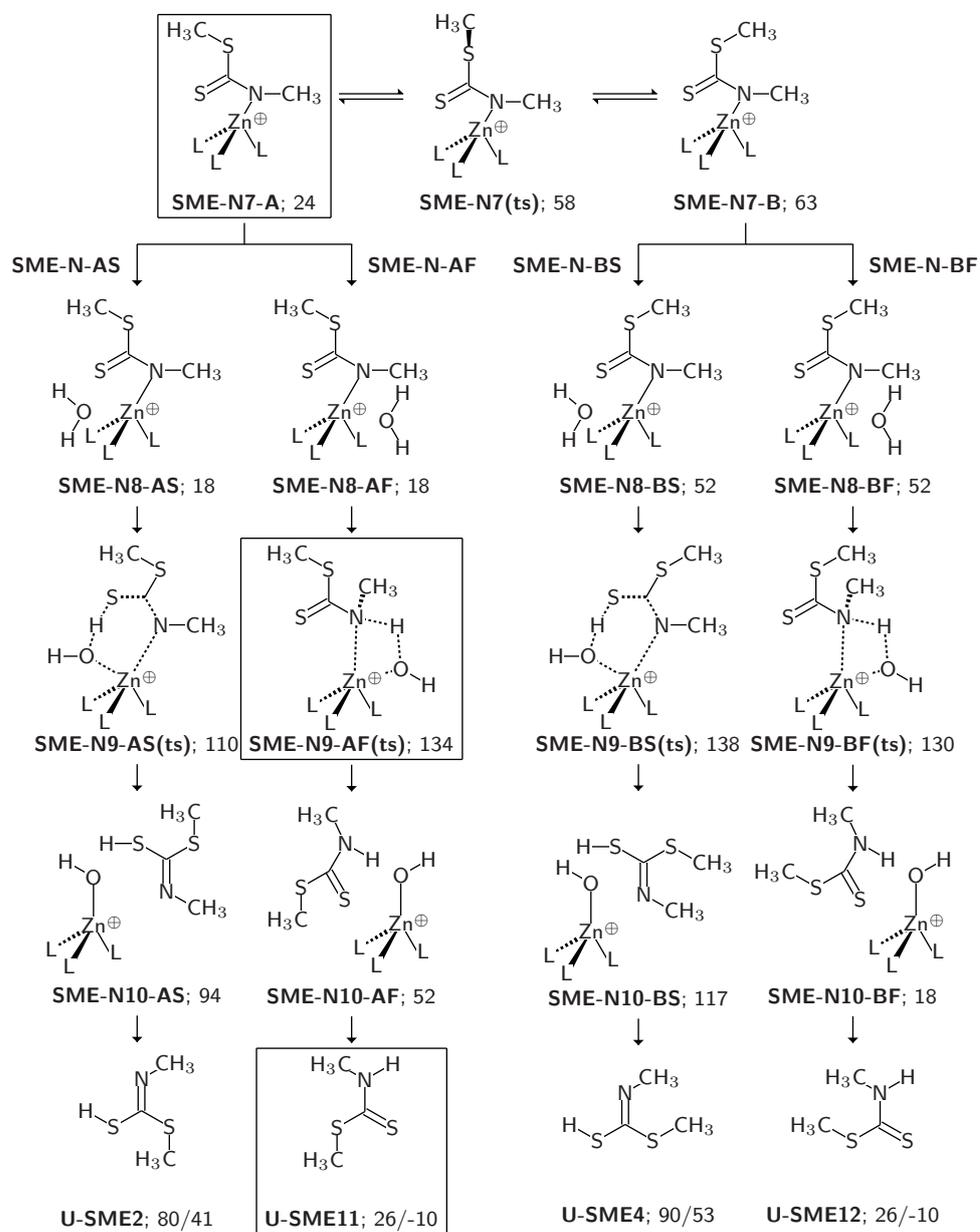
Aber auch die Koordinaten nach **SME-N7-A** besitzen Übergangszustände mit sehr hohen Aktivierungsbarrieren. Der Reaktionspfad mit dem thermodynamisch stabilen Produkt **U-SME11** ist mit einer Aktivierungsbarriere von 106 kJ/mol kinetisch sehr ungünstig.

### 2.12.3 Energetischer Vergleich mit den Modellen **I** und **Ia**

Welche Reaktionspfade? Abbildung 33 auf Seite 110 zeigt die beiden energetisch günstigsten Reaktionspfade **SME-AS** und **SME-BS** im Vergleich mit den Reaktionen über die Modelle **I** und **Ia**. Da durch die Methylgruppe keine *Lipscomb*-Koordinaten möglich sind und die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der Reaktion des Angriffes auf die C=N Doppelbindung sehr ungünstig liegen, ist es nicht nötig, weitere Reaktionspfade zu vergleichen.

Energetische Einordnung Zwar liegt **SME-2a(ts)** immer noch 18 kJ/mol höher als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion mit Modell **I** (**2a(ts)**), ist aber gegenüber der Reaktion mit Modell **Ia** leicht gesunken. Im Bereich des Rotationsübergangszustandes verlaufen die Reaktionen in ihren Aktivierungsbarrieren sehr ähnlich. Nur der Unterschied in den absoluten Energien zwischen der Reaktion von Modell **I** sowie **Ia** und **Ib** ist immer noch sehr deutlich. Die Situation ändert sich im Bereich des Wasserangriffes. Aufgrund der Methylgruppe am Schwefelatom unterscheiden sich die Wege **A** und **B** bei der Reaktion mit Modell **Ib** deutlicher als bei den anderen Modellen. Dadurch ist die Reaktionskoordinate über **SME-11-AS(ts)** ungünstiger als die über **SME-9-BS(ts)**. Erstere ähnelt der Reaktion mit Modell **Ia**, während letztere in ihrem Profil an die Reaktion mit Modell **I** erinnert, die aber im Gegensatz keinen Energiegewinn im letzten Schritt besitzt.

Die Reaktion von **ITCN** mit Methylmercaptan über Modell **Ib** besitzt also zwei günstige Reaktionspfade zu einer thermodynamisch stabilen Produktstruktur. Zwar ist die



Schema 35: Sich an **SME-N7-A** anschließende Reaktionspfade.

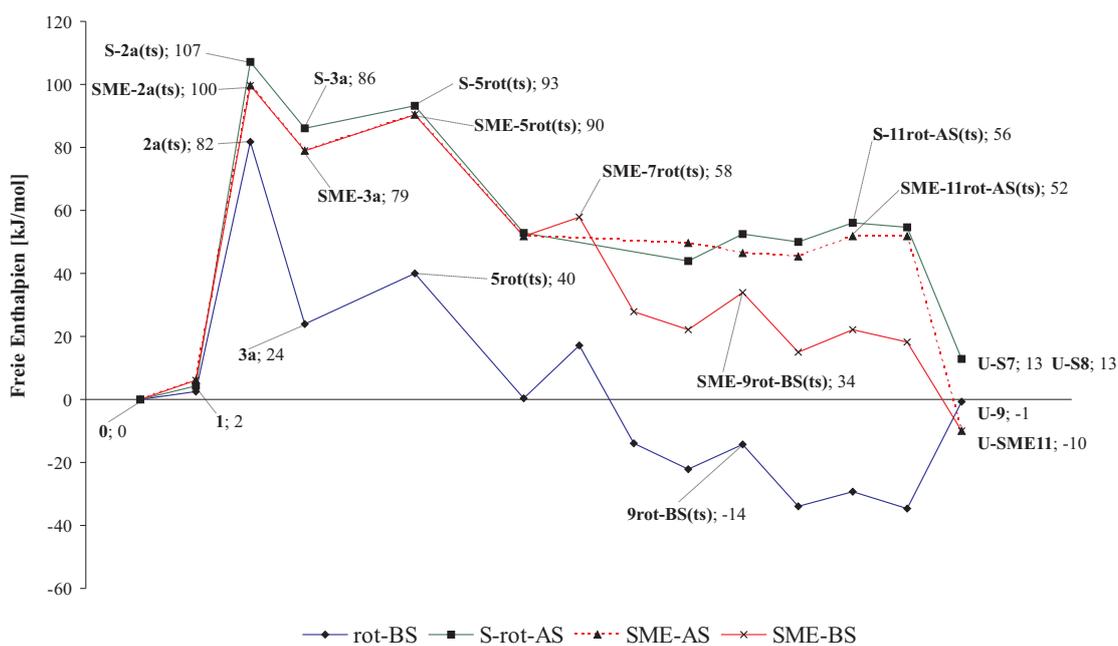


Abbildung 33: Vergleich der Reaktionen von ITCN mit den Modellen I, Ia und Ib.

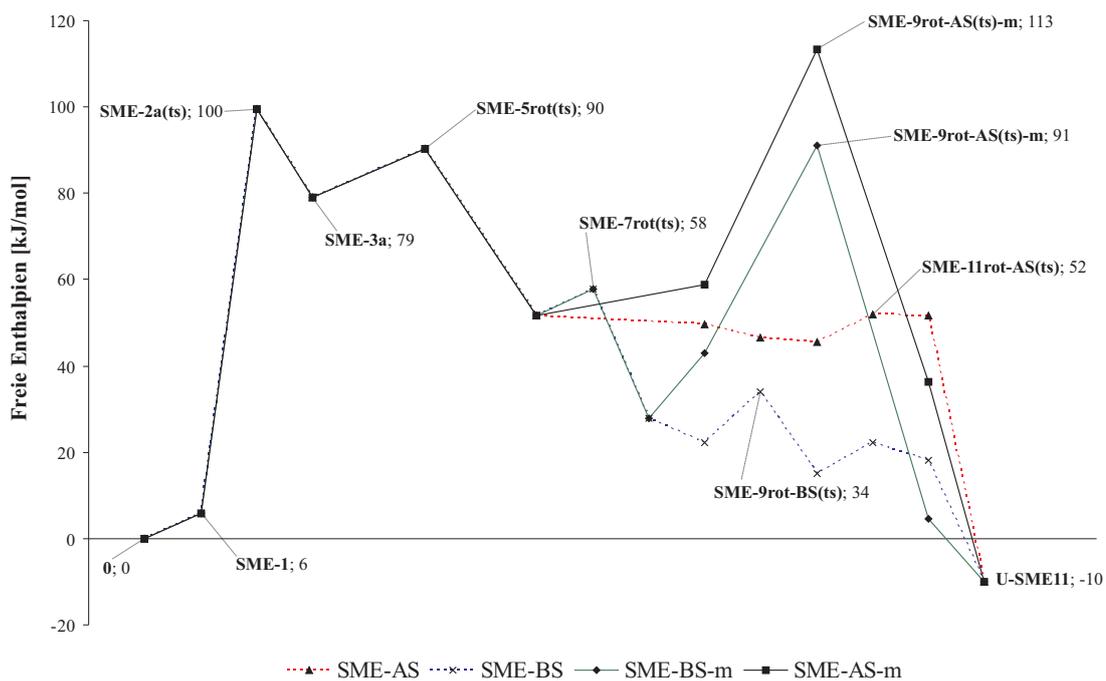


Abbildung 34: Energetische Unterschiede der Substrate H<sub>2</sub>O und MeSH in der Reaktion von Modell Ib.

---

Reaktion gegenüber Modell **I** benachteiligt, aber im Vergleich mit der Reaktion von Modell **Ia** besitzt Modell **Ib** sowohl den kinetisch günstigeren Übergangszustand als auch die flachere Hyperfläche.

#### 2.12.4 Katalysierte Reaktion mit Methylmercaptan

Die Reaktionskoordinaten des Angriffes von Methylmercaptan zur Regeneration von Modell **Ib** sind in den Schemata 43 und 44 auf Seite 147 und 148 dargestellt. Die Energien der günstigsten Wege der Angriffe von Wasser und Methylmercaptan finden sich in Abbildung 34 gegeneinander aufgetragen. Prinzipiell ist die Reaktion mit Wasser günstiger. Im Hinblick auf einen möglichen Katalysezyklus ist die Reaktionskoordinate **SME-AS** denkbar, da sie einen niedrigen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt mit 100 kJ/mol besitzt (**SME-2a(ts)**), exotherm ist und einen relativ hohen Übergangszustand im Bereich des Wassersangriffs beinhaltet, der die Rückreaktion erschwert.

Katalyse möglich

### 3 Experimentelle Untersuchungen

Aus den berechneten Katalysezyklen resultiert die Motivation, eine Katalyse der Reaktion eines Mercaptans mit **ITCN** über ein entsprechendes Modell experimentell zu untersuchen. Ein wesentlicher Vorteil dieses Reaktionspfades sind fehlende thermodynamisch stark abgesenkte Intermediate (s. Kapitel 2.12; Seite 103). Desweiteren ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Vergleich zu der Reaktion von **ITCN** mit Wasser über einen Hydroxid-Komplex energetisch nur unwesentlich angehoben. Auch die klare kinetische Einordnung der möglichen Reaktionswege ist von Vorteil, da eine höhere Selektivität zu erwarten ist. Diese wird zusätzlich durch die gegenüber der Vergleichsreaktion zwischen **ITCN** und Wasser über Modell **I** geringere Anzahl an Reaktionswegen erhöht. Auch die aufgrund des fehlenden *Libscomp*-Reaktionspfades nicht zwingend nötige Anwesenheit eines protischen Lösungsmittels ist für die experimentelle Ausführung von Vorteil, da in diesem Fall eine Absenkung der Aktivierungsbarriere besser zu beobachten sein sollte. Im Folgenden werden die experimentellen Ergebnisse der Reaktion von **ITCN** mit Mercaptanen über ein von Modell **Ib** abgeleitetes Modell vorgestellt.

Auswahl der Reaktion

#### 3.1 Auswahl des Modells

Experimentelle Modelle mit einem Hydrogensulfid- oder einem Thiolat-Ion als nukleophilem Liganden existieren prinzipiell wie in Kapitel 1.2 (Seite 4) als Hydroxid-Komplexe beschrieben. Während aber der Hydrogensulfid-Komplex  $\text{Tp}^{\text{Ph,Me}}\text{ZnSH}$  von *Vahrenkamp et al.* gefunden wurde, existieren von den Azazyklooliganden keine entsprechenden Verbindungen.<sup>148,222</sup> Im Bereich der [tris(pyrazolyl)borato]Zink-Thiolate existieren sowohl Aryl- als auch Alkyl-Derivate,<sup>223</sup> die Pendants der Azazykloverbindungen dagegen sind nur in Form von aromatisch substituierten Vertreter existent.<sup>224</sup> Besonders die Benzyl- und Tolylderivate aller möglichen azazyklischen Ringe sind bekannt. Einige davon wurden unter anderem zur Untersuchung der Insertionsreaktion von  $\text{CS}_2$  herangezogen.<sup>225</sup>

Mögliche Modelle

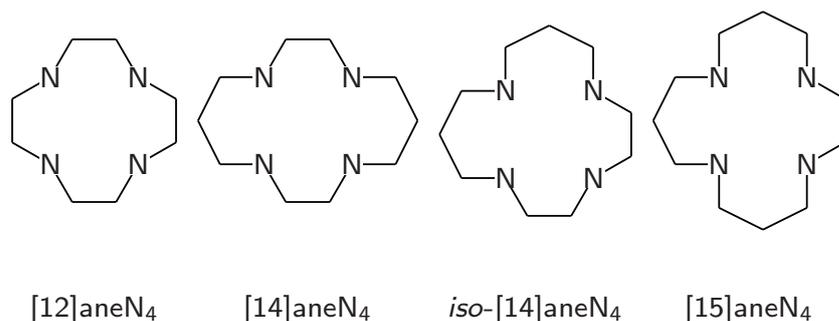


Abbildung 35: Tetraazacyclicoliganden.

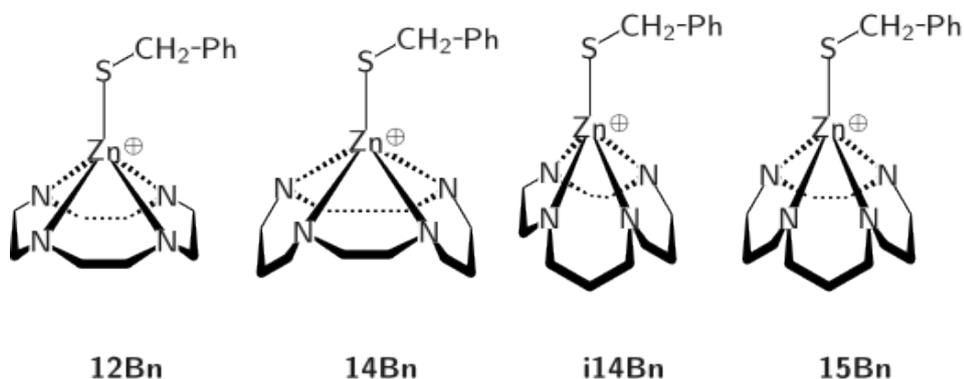


Abbildung 36: Thiolat-Komplexe.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Zur vereinfachten Darstellung wurde auf die Wasserstoffatome an den makrozyklischen Liganden verzichtet.

Für die Verwendung eines Komplexes mit azacyclischem Liganden spricht der kationische Charakter dieser Strukturen. Durch diese Eigenschaft wird die elektronische Struktur von *HCAII* wesentlich besser beschrieben als in den Modellen von *Vahrenkamp et al.*<sup>226</sup> Die Benzylthiolatliganden eignen sich aufgrund der Benzylgruppe besser zur Untersuchung mit verschiedenen Analysemethoden als die Tolylderivate, da sich Insertionen direkt auf spektrale Eigenschaften des Benzylkohlenstoffs und seiner Wasserstoffatome auswirken. Es bleibt die Frage der geeigneten Azacyclischen Liganden.

Wie in Kapitel 1.2 (Seite 4) beschrieben erzeugen die zyklischen Liganden mit vier Koordinationsstellen reaktivere Komplexe. Dies trifft auch auf die Reaktivität von Benzylthiolatkomplexe zu.<sup>227</sup> Dabei stehen vor allem Komplexe mit Liganden im Bereich von Ringgrößen zwischen 12 und 16 Atomen hervor.

Um die Insertionsreaktion von Isothiocyanat in die Zn-S Bindung von Benzylthiolat-Komplexen zu untersuchen, werden die Liganden [12]aneN<sub>4</sub>, [14]aneN<sub>4</sub>, iso-[14]aneN<sub>4</sub> und [15]aneN<sub>4</sub> verwendet (s. Abbildung 35). Ein Problem bildet weiterhin die Löslichkeit der entsprechenden Komplexe (s. Abbildung 36).

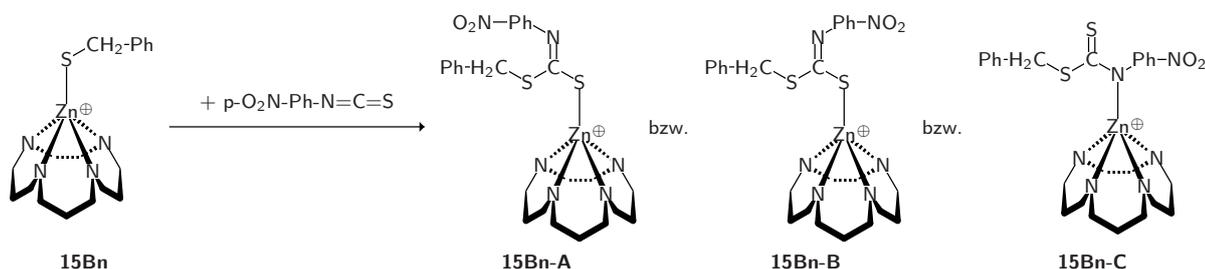
Die Reaktion mit einem Isothiocyanat erfordert ein Lösungsmittel, in dem sich sowohl die Substrate als auch alle Komplexe gut lösen. Wie in Kapitel 1.5.1.3 (Seite 24)

beschrieben, lösen sich Isothiocyanate in Wasser nur wenig. Gut löslich sind sie dagegen in polaren, aprotischen Lösungsmitteln wie z. B. Chloroform, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid. Solvent

Während **15Bn** in Chloroform und Dichlormethan noch sehr gut löslich ist, nimmt die Löslichkeit im Bereich kleinerer Ringgrößen rapide ab (z. B. **12Bn**).<sup>224</sup> Da aber zur Vergleichbarkeit der Reaktionen möglichst dieselben Konzentrationen verwendet werden sollten und zu kleine Konzentrationen bei verschiedenen Analysemethoden Probleme bereiten (z. B. in der *Raman*-Spektroskopie), erscheint *DMSO* als das Lösungsmittel der Wahl, da sowohl die Komplexe als auch das Substrat darin sehr gut löslich sind und es ein aprotisches, polares Lösungsmittel ist.

Als Substrate werden bei der Reaktion Methyl-, Phenyl- und p-Nitrophenylisothiocyanat verwendet. Erstere beiden sind aufgrund ihrer Struktur interessante Substrate. Methylisothiocyanat ist das sterisch anspruchsloseste substituierte Isothiocyanat. Phenylisothiocyanat bringt die Vor- und Nachteile eines aromatischen Substituenten mit sich und p-Nitrophenylisothiocyanat ist ein besonders stark aktiviertes Substrat. Ein weiterer Vorteil der Arylisothiocyanate ist ihre Aromatizität, mit der sie für spektroskopische Untersuchungen gut geeignet sind. Substrate

### 3.2 Reaktion



Schema 36: Mögliche Insertionsprodukte der Reaktion von **ITCN** mit **15Bn**.

Die Reaktion wird unter Normalbedingungen durchgeführt (Normaldruck, 21 °C). Komplex und Substrat werden getrennt in *DMSO* gelöst und die Lösung des Substrates zu der des Komplexes unter Rühren zugetropft. Bei der Verwendung von p-Nitrophenylisothiocyanat ist ein sofortiger Farbumschlag von Gelb nach Rot-Orange zu beobachten. Aufgrund der Farblosigkeit der anderen Substrate kann ohne weitere Hilfsmittel keine Reaktion beobachtet werden bzw. welche Insertionsprodukte entstehen.

Die möglichen Insertionsprodukte sind anhand des Beispiels mit dem Komplex **15Bn** in Schema 36 dargestellt. Wie in Kapitel 2.12.2 (Seite 104) dargestellt, sind die Additionen an die C=S oder die C=N Doppelbindung prinzipiell möglich. Da die Insertionsprodukte nicht als Komplex isolierbar sind, müssen andere Analyseverfahren genutzt werden, um die Frage zu klären, in welche der beiden Doppelbindungen insertiert wird.

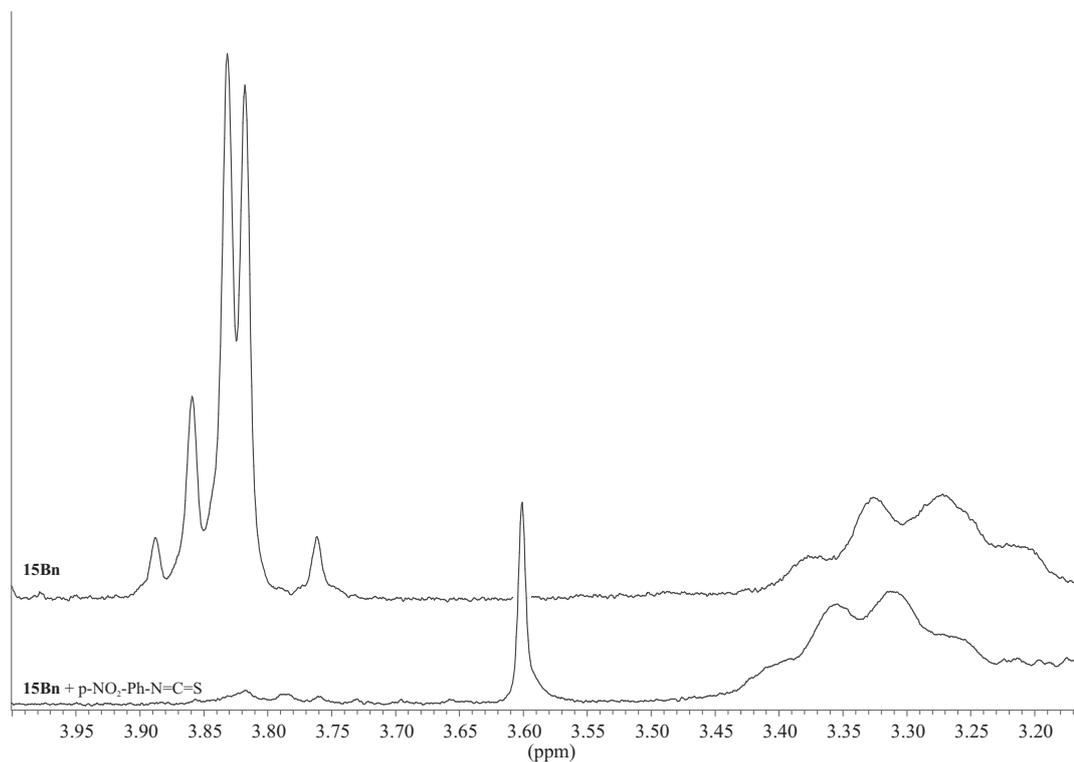


Abbildung 37: Benzylsignal im  $^1H$ -NMR-Spektrum der Reaktion und des reinen Komplexes **15Bn** im Vergleich.

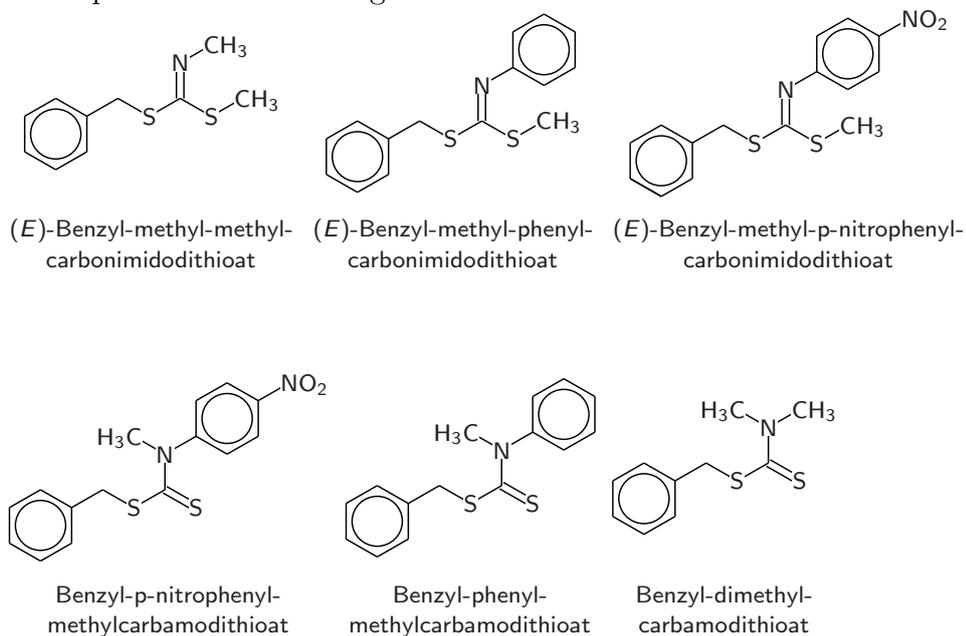


Abbildung 38: Mögliche Produkte der Reaktionen der Isothiocyanate und Methylidid über die Thiolatkomplexe.

### 3.3 Analysemethoden

Im Folgenden werden verschiedene Analyseverfahren angewendet, die den Ablauf der Reaktion beschreiben sollen. Zuerst wird  $^1\text{H-NMR}$  eingesetzt, um die prinzipielle Möglichkeit der Reaktion zu beweisen. Es folgen weitere Untersuchungen zu der Produktverteilung über *GC/MS* und *Raman-Spektroskopie*.

#### 3.3.1 Voruntersuchungen mit $^1\text{H-NMR}$

Zur Untersuchung der Frage, ob **ITCN** überhaupt in einen Thiolat-Komplex inseriert, eignet sich am besten Komplex **15Bn** (s. Abbildung 36; Seite 112). Das Benzylsignal im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **15Bn** lässt schnell erkennen, ob sich die Zn-S Bindung in **15Bn** z. B. durch eine Insertion geändert hat. Grund dafür ist die Chiralität am Zink-Atom und das daraus resultierende aufgespaltete Benzylsignal im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.<sup>224</sup> Eine Insertion hätte eine größere Entfernung des Benzylsignals vom Chiralitätszentrum und einen damit verbundenen Verlust der Aufspaltung zur Folge.

Chiralität

Vergleicht man die Spektren von **15Bn** mit und ohne einen Überschuss an p-Nitrophenylisothiocyanat, erkennt man gut die Unterschiede im Bereich des Benzylsignals (s. Abbildung 37). Während die Aufspaltung im Spektrum des reinen Komplexes **15Bn** im Bereich 3,85 ppm noch vorhanden ist, wird das Benzylsignal bei der Reaktion zu einem Singlett und wird bis 3,6 ppm verschoben.

Insertion

Dieser Vorversuch ist Motivation genug, die Untersuchungen mit weiteren Kombinationen von Komplexen und Substraten durchzuführen und Umsatz sowie Selektivität dieser Reaktion zu bestimmen.

#### 3.3.2 GC/MS

Die Reaktionsgemische wurden in einem *Shimadzu GC-2010* Gaschromatografen durchgeführt, an das ein *Shimadzu GCMS-QP2010S* Massenspektrometer gekoppelt ist. Die Peaks wurden mit einer *GL Sciences Optic3* Einheit detektiert.

**3.3.2.1 Unkatalysierte Reaktion** Bevor die Insertion in einen Thiolat-Komplex untersucht werden kann, ist es wichtig, die beteiligten Substanzen ohne Katalysator miteinander reagieren zu lassen und die Reaktion zu untersuchen. Für diesen Versuch wurden die Isothiocyanate und Benzylthiolat zu stöchiometrisch gleichen Teilen in *DMSO* gelöst und die Lösungen vereinigt und bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungen wurden in regelmäßigen Abständen im *GC/MS* untersucht. Dabei konnte keinerlei Umsetzung zu einem der Produkte festgestellt werden. Die unkatalysierte Reaktion von Isothiocyanaten mit Benzylmercaptan ist bei Normalbedingungen wie in Kapitel 2.12.1 (Seite 103) berechnet kinetisch gehemmt.

Keine Reaktion

**3.3.2.2 Insertionsreaktion** Zur weiteren Untersuchung der Reaktion werden Komplex und Substrat zu stöchiometrisch gleichen Teilen in *DMSO* vorgelegt. Im Fall von p-Nitrophenylisothiocyanat verfärbt sich die Reaktion sofort rot-orange. Die Reaktion

Stöchiometrische Reaktion

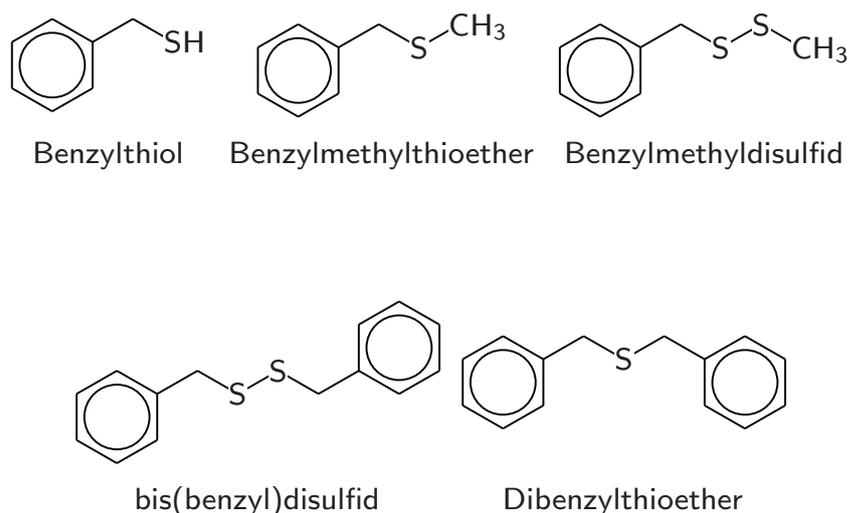


Abbildung 39: Mögliche Nebenprodukte der Reaktionen der Isothiocyanate und Methylidid über die Thiolatkomplexe.

wird mit einem leichten Überschuss Methylidid abgefangen und im *GC/MS* gemessen. Dabei wird die verfärbte Reaktionslösung langsam wieder hellgelb.

Aussagekraft der Methode

Wie in Abbildung 38 dargestellt, sind die Insertionsprodukte in die C=S bzw. C=N Doppelbindung prinzipiell denkbar. Die angewendete Methode ist eindeutig in der Lage eine Aussage zu der Frage geben, ob und vor allem wie stark die entsprechenden Substrate in die Zn-S Bindung der Komplexe insertiert haben. Zusätzlich ist sie in der Lage eine Angabe über die Produktverteilung zu liefern, wenn die Produkte auf der *GC*-Säule trennbar sind.

Nebenprodukte

Beispiele für die Gaschromatogramme aller drei Substrate sind in Abbildung 40 dargestellt. Auf den ersten Blick zeigt sich, dass neben den Produkten und Edukten einige Nebenprodukte vorliegen müssen. Mögliche und auch beobachtete Nebenprodukte werden durch die Reaktion von Methylidid mit nicht insertiertem Komplex hervorgerufen. Alle beobachteten Nebenprodukte sind in Abbildung 39 dargestellt.

Zuordnung der Nebenprodukte im GC

Durch die gleiche Saklierung der drei Gaschromatogramme in Abbildung 40 sind die verschiedenen Nebenprodukte in allen Spektren schnell zu erkennen. Mit der größten Retentionszeit von  $\sim 8,4$  min kommt bis(benzyl)disulfid bei allen drei Reaktionen vor (Peaks 6, 13 und 20). Dabei fällt sein Anteil gegenüber den Insertionsprodukten vor allem bei der Reaktion mit Methylisothiocyanat etwas größer aus. Bei  $\sim 7,4$  min kann Dibenzylthioether detektiert werden (Peaks 5, 12 und 19). Benzylmethyldisulfid wird bei  $\sim 5,3$  min festgestellt (Peaks 2, 11 und 17), während Benzylmethylthioether bei  $\sim 4,05$  min erscheint (Peaks 1, 9 und 16). Letztendlich kann bei einigen Spektren auch Benzylthiol bei  $\sim 3,5$  min detektiert werden (Peaks 8 und 15). Alle anderen Peaks sind auf Edukte, Insertionsprodukte oder deren Zerfallsprodukte zurückzuführen.

Edukte

Während im Falle von Methylisothiocyanat aufgrund der sehr kurzen Retentionszeit kein Signal für das Edukt vorhanden ist, findet man das Edukt im Spektrum von Phenylisothiocyanat bei  $\sim 4,25$  min (Peak 10). Im Falle von p-Nitrophenylisothiocyanat indi-

zieren zwei Peaks (3 und 4) die Edukte, wobei ersterer nicht direkt p-Nitrophenylisothiocyanat, sondern das Zerfallsprodukt p-Nitroanilin repräsentiert. Der Umstand, dass die Edukte bei den Chromatogrammen mit Methylisothiocyanat nicht zu detektieren sind, bedingt die Berechnung des Umsatzes über die Zerfallsprodukte des Benzylthiolatkomplexes.

Die Produkte der Reaktionen von p-Nitrophenylisothiocyanat, Phenylisothiocyanat und Methylisothiocyanat besitzen erwartungsgemäß sinkende Retentionszeiten. Während sich das Insertionsprodukt von p-Nitrophenylisothiocyanat sehr spät bei  $\sim 11,9$  min findet (Peak 7), findet man das von Phenylisothiocyanat schon bei  $\sim 9,3$  min (Peak 14) und das von Methylisothiocyanat sogar noch vor den Zerfallsprodukten Bis(benzyl)disulfid und Benzylmethylthioether bei  $\sim 7,0$  min (Peak 18). Gründe für diese unterschiedlichen Retentionszeiten sind Unterschiedliche Massen aufgrund der Anzahl von Phenylringen (2: Produkte von p-Nitrophenyl- und Phenylisothiocyanat; 1: Produkt von Methylisothiocyanat) sowie der Nitrogruppe.

In Tabelle 21 sind die Peaks der Massenspektren möglichen Fragmenten zugeordnet. Es ist ersichtlich, dass die Massenspektren prinzipiell beide Insertionsprodukte möglich erscheinen lassen. Da die beiden Insertionsprodukte der drei Isothiocyanate jeweils dieselbe Molmasse besitzen, ist der Molpeak immer gleich. Nur über Fragmente, die das gesamte ehemalige Kumulensystem enthalten, kann entschieden werden, in welche Doppelbindung insertiert wurde. Doch häufig sind solche Fragmente auch in ihrer Masse gleich (s. 88, **MeITCN**; 150, **PhITCN**; 195, **p-NO<sub>2</sub>-PhITCN**). Diverse Fragmentpeaks weisen aber auf die Existenz von C=S (s. 164, **MeITCN**; 226, **PhITCN**; 271, **p-NO<sub>2</sub>-PhITCN**) bzw. C=N Insertionsprodukten hin (s. 167, **PhITCN**). Auch die Form der Produktpeaks weist auf zwei Insertionsprodukte hin, da es sich meist um zwei sich überlagernde Signale handelt. Diese Aussagen sind aber unter Vorbehalt zu sehen, da bei dieser Analyseverfahren hohe Temperaturen zum Einsatz kommen, die es den Produkten erlauben, sich unabhängig von der Produktverteilung nach der Reaktion ineinander umzuwandeln.

Anhand der prozentualen Flächenanteile der vorhandenen Produkt- und Eduktpeaks bzw. der Summe aller Flächenanteile aller Zerfallsproduktpeaks des Thiolatkomplexes im Fall von Methylisothiocyanat lassen sich die Umsätze in Prozent ausrechnen. Für alle Kombinationen aus Komplexen und Substraten sind diese in Tabelle 22 aufgelistet.

Dabei fällt auf, dass vor allem **12Bn** am schlechtesten reagiert. Aufgrund früherer Erkenntnisse über die Reaktivität der Thiolat-Komplexe von tetraazamakrozyklischen Liganden entspricht diese Tatsache den Erwartungen.<sup>227</sup> **12Bn** lässt zwar die Reaktion mit p-Nitrophenylisothiocyanat mit einem passablen Umsatz zu, aber schon bei dem etwas weniger reaktiven Phenylisothiocyanat stellt sich nur noch ein minimaler Umsatz ein. Methylisothiocyanat reagiert überhaupt nicht. Aber auch mit dem Komplex **i14Bn** erfolgt bei Methylisothiocyanat keine Umsetzung. Erst mit **14Bn** und **15Bn** ergeben sich Reaktionen, allerdings mit relativen schlechten Umsatzraten. Zwar differieren die Werte der Reaktionen der Arylisothiocyanate mit den Komplexen **i14Bn**, **14Bn** und **15Bn** etwas, allerdings sind die Wert sehr fehlerbehaftet und somit lässt sich kein eindeutiger Trend ablesen. **15Bn** hat insgesamt die besseren Umsatzraten und scheint damit am reaktivsten zu sein.

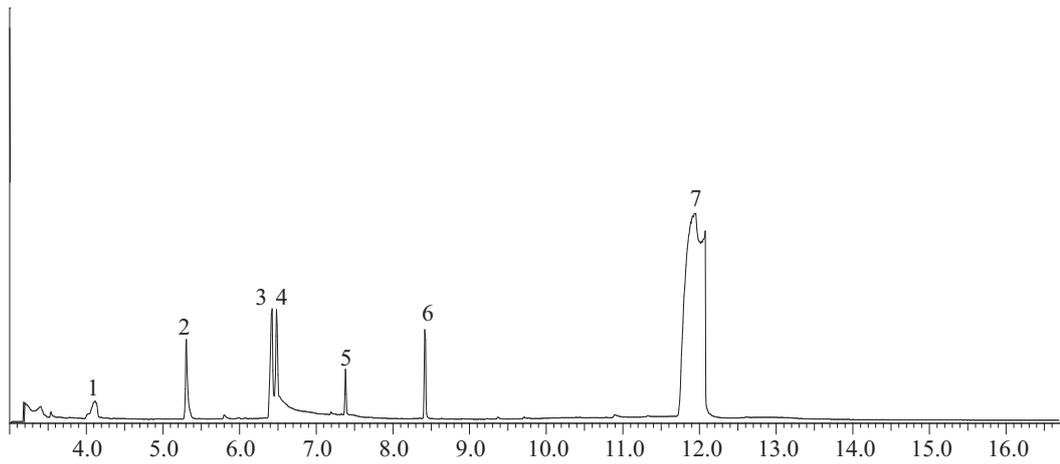
Produkte

Identifikation durch MS

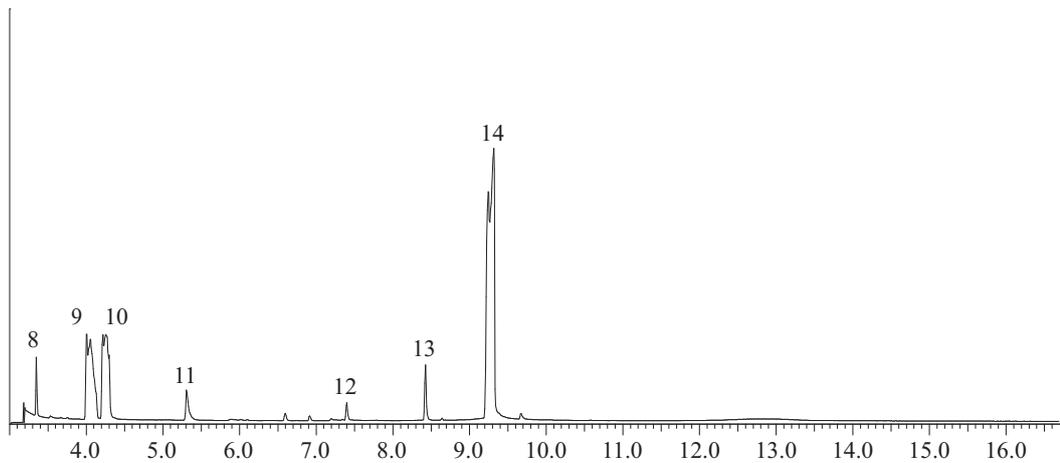
Selektivität

Umsatzraten

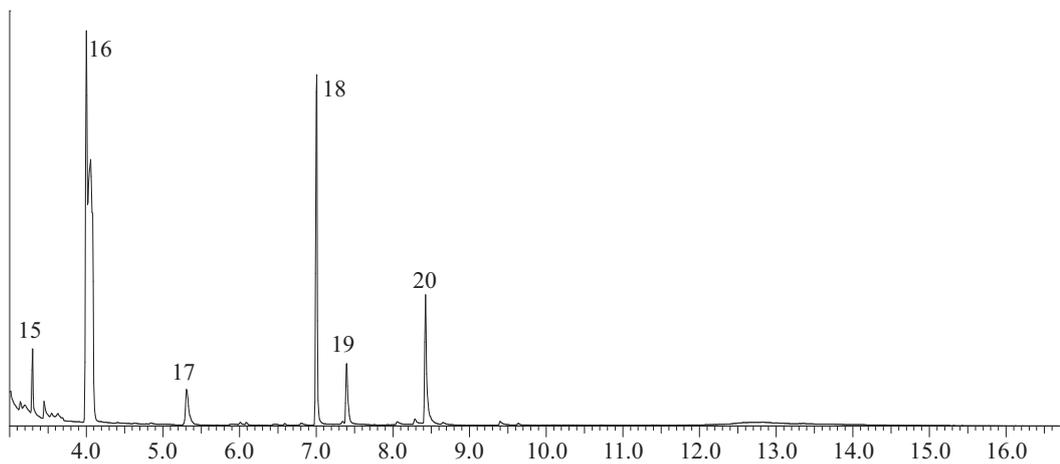
Reaktivität



Retentionszeit [min] - p-Nitrophenylisothiocyanat

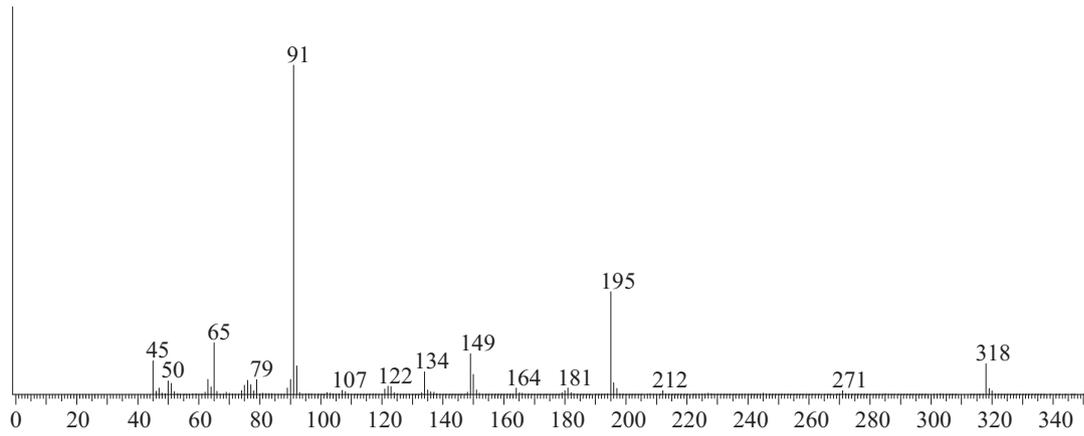


Retentionszeit [min] - Phenylisothiocyanat

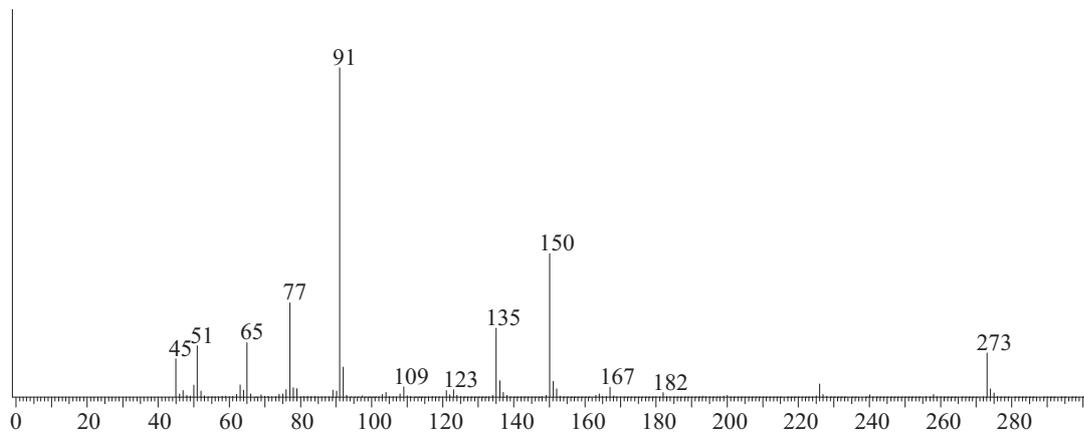


Retentionszeit [min] - Methylisothiocyanat

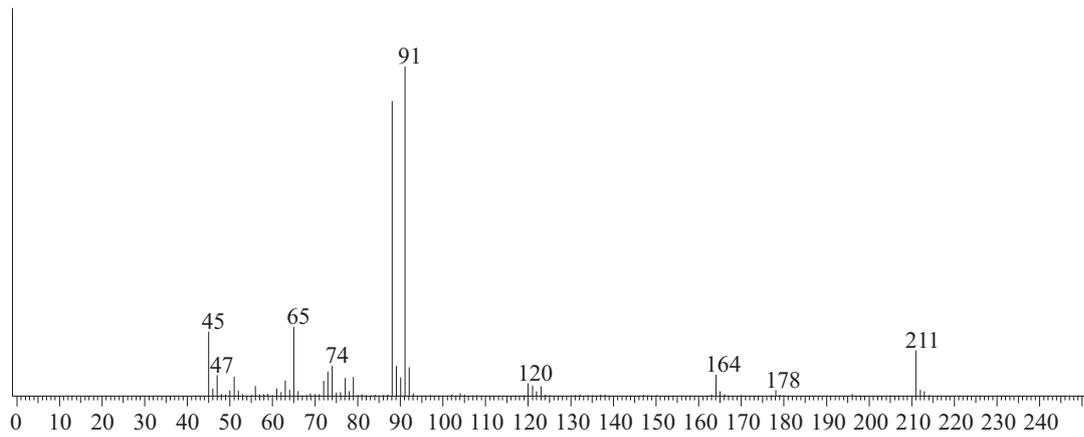
Abbildung 40: Beispiele von Gaschromatogrammen der Reaktionen von p-Nitrophenyl-, Phenyl- und Methylisothiocyanat.



m/z - p-Nitrophenylisothiocyanat



m/z - Phenylisothiocyanat



m/z - Methylisothiocyanat

Abbildung 41: Massenspektren der Insertionsprodukte aus den Reaktionen von p-Nitrophenyl-, Phenyl- und Methylisothiocyanat.

Tabelle 21: Analyse der Massenspektren.

MeITCN		PhITCN		p-NO <sub>2</sub> -PhITCN	
m/z	Fragment	m/z	Fragment	m/z	Fragment
88		77	Ph <sup>+</sup>	91	
91		91		122	O <sub>2</sub> N-Ph <sup>+</sup>
164		123	Ph-CH <sub>2</sub> -S <sup>+</sup>	195	
211	Molpeak	135	Ph-CH <sub>2</sub> -S-C <sup>+</sup>	271	
		150		318	Molpeak
		167	Ph-CH <sub>2</sub> -S-C <sup>+</sup>		
		226			
		273	Molpeak		

Tabelle 22: Umsatz der Reaktionen von Methyl-, Phenyl- und p-Nitrophenylisothiocyanat mit Methyljodid über diverse Benzylthiolatkomplexe.

Substituenten	12Bn	i14Bn	14Bn	15Bn
Me	- <sup>a</sup>	-	21 <sup>b</sup>	18
Ph	>1 <sup>c</sup>	76	72	94
p-NO <sub>2</sub> -Ph	72	88	81	87

<sup>a</sup>Bei dieser Kombination wurde keine Umsetzung beobachtet.

<sup>b</sup>Diese Werte mussten aufgrund des fehlenden MeITCN-Signals im GC über die Signale der Nebenprodukte berechnet werden.

<sup>c</sup>Die Reaktion kann beobachtet werden, hat aber extrem niedrige Umsatzraten.

Tabelle 23: Bandenzuordnung im *Raman*-Spektrum von p-Nitrophenylisothiocyanat.

Rechnung	CHCl <sub>3</sub>	DMSO	Schwingungsbeschreibung
2093	2099	2111	C=N Stretschwingung
1602	1586	1589	Ringschwingung
1302	1335	1343	N-C (Nitrogruppe); leichter Anteil von C-N u. C=S
1288	1266	1258	N-C (Nitrogruppe); starker Anteil von C-N u. C=S
1181	1174	1174	Ringschwingung
1097	1107	1108	N-C (Nitrogruppe) Stretschwingung
1019	1013	-	Ringschwingung

### 3.3.3 *Raman*-Spektroskopie

Die *Raman*-Spektren wurden mit einem *Jobin-Yvon-Labram HR*-Spektrometer aufgenommen, das mit einem *Olympus BX41* inversem Mikroskop gekoppelt ist. Für die *Raman*-Anregung wird ein Dioden-Laser mit der Ausgangswellenlänge von 830 nm benutzt und das Streulicht mit einem *CCD*-Detektor gemessen. Durch ein Gitter mit 300 Linien pro Millimeter wird eine spektrale Auflösung von ungefähr 1 cm<sup>-1</sup> erreicht.

**3.3.3.1 Lösungsmittel und Substrat** Als Substrate kommen bei der *Raman*-Spektroskopie aufgrund ihrer aromatischen Eigenschaften vor allem die Arylisothiocyanate als Substrate in Frage. Durch die aromatischen Systeme sind Signale zu erwarten, die wesentlich stärker sind als bei Methylisothiocyanat. Da die Liganden sich auch im Spektrum wiederfinden, aber nichtaromatischer Natur sind, sollten sich die Peaks des Substrats (und insertierten Produkts) besser von denen des Restkomplexes unterscheiden lassen können. Ein weiteres Argument gegen Methylisothiocyanat sind die im vorherigen Kapitel erörterten schlechteren Umsatzraten dieses Substrats.

Geeignete  
Substrate

Prinzipiell gilt wieder die Reaktion wie in Schema 36 (Seite 113) dargestellt. Bevor aber die Reaktionsspektren interpretiert werden können, müssen die Substratbanden ihren Schwingungen zugeordnet werden. Desweiteren ist es nötig, die Lösungsmittelbanden zu ermitteln. In Abbildung 42 werden die in Chloroform und *DMSO* gemessenen Spektren mit dem berechneten Spektrum von p-Nitrophenylisothiocyanat verglichen. Die spektrale Breite ist auf 2300-900 cm<sup>-1</sup> begrenzt, da sich hier die für die Reaktion wichtigsten Banden befinden.

In Tabelle 23 sind die Banden der Rechnungen und der Messung verglichen und eine kurze Beschreibung der Schwingung gegeben. Da die Messung klären soll, ob die Reaktion selektiv ist bzw. in welche der beiden Doppelbindungen insertiert wird, sind Banden mit einer Beteiligung einer der Doppelbindungen wichtig für die Beobachtung der Reaktion. Im Falle von p-Nitrophenylisothiocyanat sind wichtige Banden die C=N Bande bei 2093 cm<sup>-1</sup> sowie die beiden Signale bei 1302 und 1288 cm<sup>-1</sup>, die unter Beteiligung der C=S Doppelbindung ablaufen. Lösungsmittelbanden von *DMSO* sind mit einem \* gekennzeichnet.

Banden von  
p-Nitrophenyl-  
isothiocyanat

Ein Problem stellt die Bande der C=N Stretschwingung bei 2093 cm<sup>-1</sup> dar. Sie ist

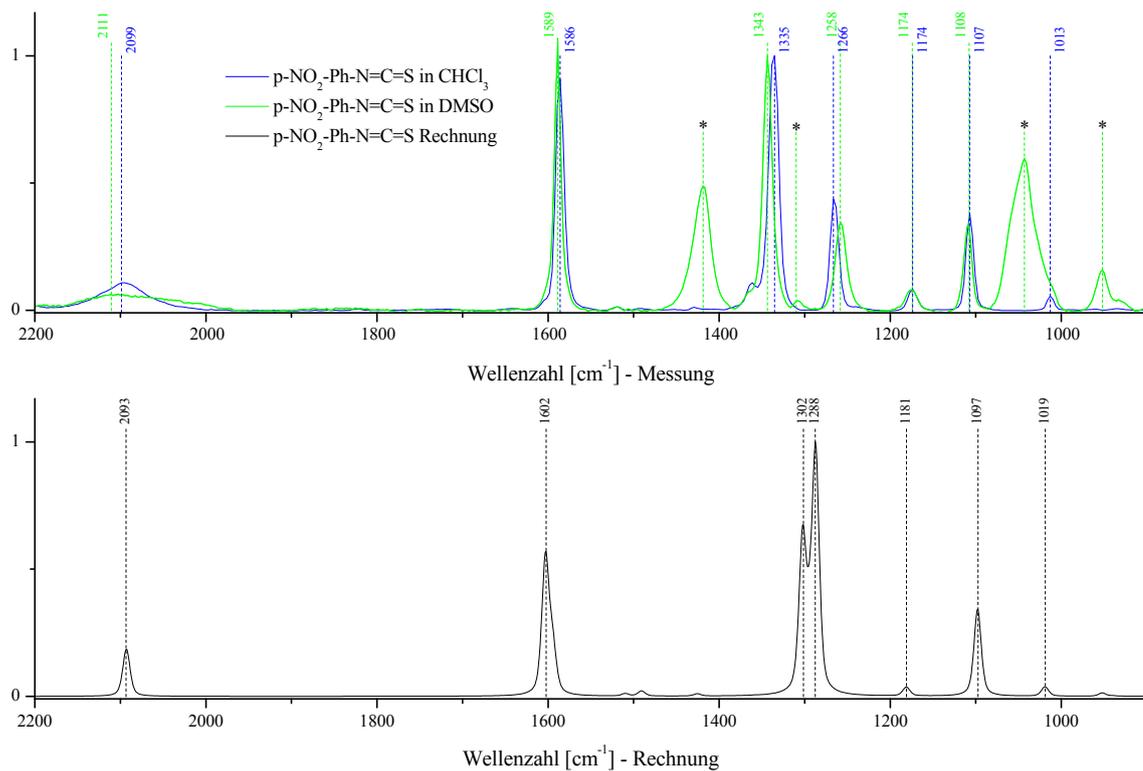


Abbildung 42: Raman - p-NO<sub>2</sub>PhNCS.

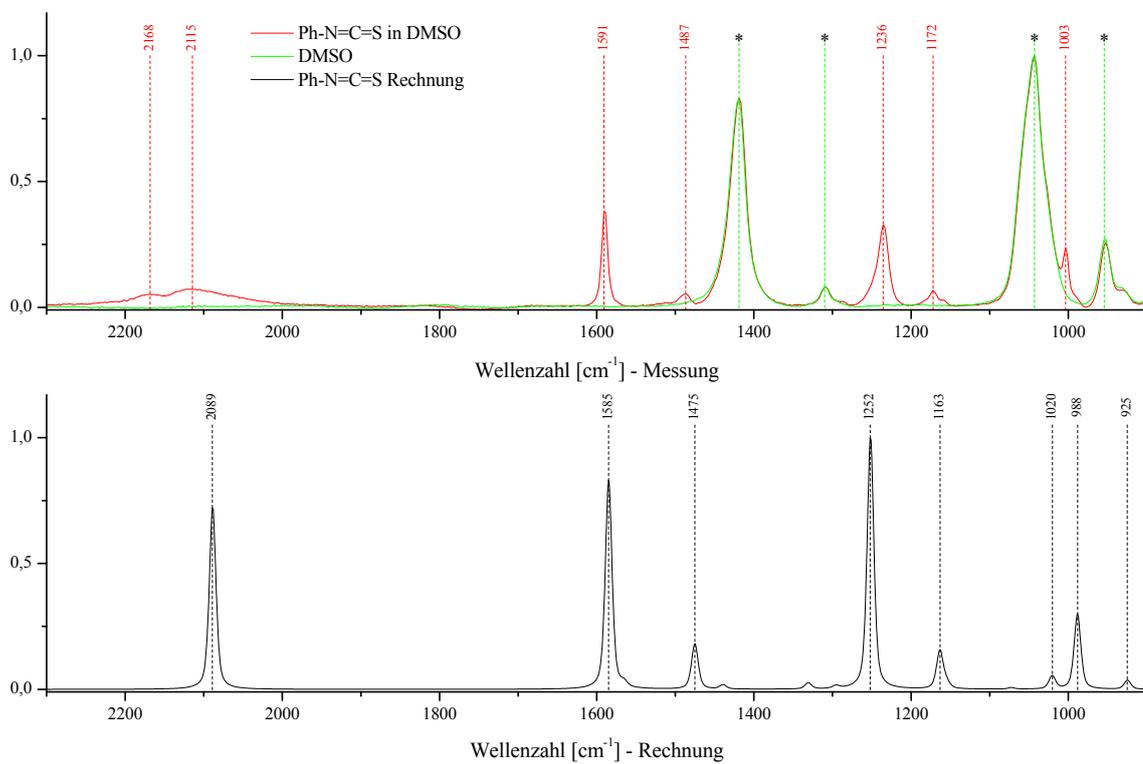


Abbildung 43: Raman - PhNCS.

Tabelle 24: Bandenzuordnung im *Raman*-Spektrum von Phenylisothiocyanat.

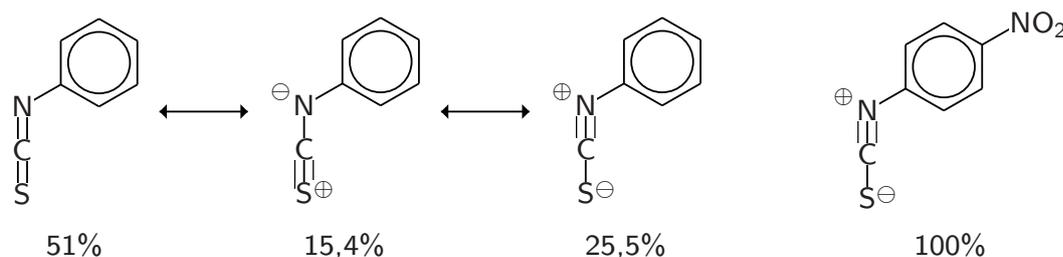
Rechnung	DMSO	Schwingungsbeschreibung
2089	2115	C=N Stretschwingung
1585	1591	Ringschwingung; leichter Anteil C=N
1475	1487	Ringschwingung; leichter Anteil von C-N u. C=S
1251	1236	Ringschwingung; starker Anteil von C-N u. C=S
1163	1172	Ringschwingung
988	1003	Ringschwingung
925	-	C=S Stretschwingung

zwar in  $\text{CHCl}_3$  noch gut zu sehen, verwischt aber in *DMSO* aufgrund des Lösungsmittels.<sup>228</sup> Der Vergleich mit dem Spektrum in Chloroform zeigt, dass es sich wirklich um eine Bande handelt.

C=N Bande

Die hohe Wellenzahl dieser Bindung resultiert aus dem starken Dreifachbindungscharakter, der durch eine *NRT*-Rechnung verifiziert werden kann (s. Abbildung 37). Dabei fällt auf, dass bei *p*-Nitrophenylisothiocyanat die C=N Bindung nahezu vollständigen Dreifachbindungscharakter besitzt.

Mesomerie

Schema 37: Ambivalenz von *p*-Nitrophenyl- und Phenylisothiocyanat.

Im Fall von Phenylisothiocyanat sieht das Raman-Spektrum sehr ähnlich aus. Aufgrund der etwas schwächeren Lokalisierung der Elektronendichte in der C=N Bindung ergibt sich ein einzelnes C=S Signal, wenn auch bei sehr niedrigen Wellenzahlen (s. Abbildung 43 bzw. Tabelle 24). Das Spektrum von Phenylisothiocyanat in *DMSO* kann diese Bande leider nicht wiedergeben, da die Schulter eines Lösungsmittelpicks den Wellenzahlenbereich abdeckt ( $\sim 930 \text{ cm}^{-1}$ ).

Vergleicht man die Spektren der beiden Substrate miteinander, lassen sich die Unterschiede sehr gut mit den strukturellen Differenzen erklären. Zum einen verschwindet die Bande bei  $1108 \text{ cm}^{-1}$  bei Phenylisothiocyanat vollständig. Da sie eine isolierte C-N Stretschwingung zwischen der Nitrogruppe und dem Ring darstellt, korreliert diese Beobachtung gut mit den Strukturen. Weiterhin sind die Banden betroffen, die in *p*-Nitrophenylisothiocyanat mit der Nitrogruppe in Verbindung stehen. Dabei sind vor allem die beiden nicht eindeutig zuordenbaren Peaks mit Ringschwingungen unter Beteiligung der Nitrogruppe und Teilen des Kumulensystems bei  $1343$  und  $1358 \text{ cm}^{-1}$  wichtig. Den Rechnungen zufolge verschiebt sich der Peak der Ringschwingung unter leichter Be-

teilung des Kumulensystems von 1302 zu 1475  $\text{cm}^{-1}$ , während die Bande mit starkem Anteil des Kumulensystems von 1288 zu 1251  $\text{cm}^{-1}$  verschoben wird. In den gemessenen Spektren erkennt man eine Verschiebung von 1343 zu 1487  $\text{cm}^{-1}$  unter starker Intensitätsabnahme, was auf eine Bande mit im Fall von p-Nitrophenylisothiocyanat starker Beteiligung der Nitrogruppe hindeutet. Desweiteren findet man eine Verschiebung der Bande bei 1258  $\text{cm}^{-1}$  bis 1236  $\text{cm}^{-1}$ , wobei die Intensitäten ungefähr gleich bleiben. Auch dies sagt die Rechnung voraus. Insofern zeigt der Vergleich der Spektren von p-Nitrophenyl- und Phenylisothiocyanat, dass die in Tabelle 23 getroffene Zuordnung zutreffen muss.

**3.3.3.2 Insertionsreaktionen** Die Beobachtung der Insertionsreaktionen mit der Raman-Spektroskopie gestaltet sich als nicht sehr einfach. Die Problematik liegt in der Zuordnung der Banden. Die Abbildungen 44 und 45 (Seiten 126 und 126) zeigen alle Messungen im Vergleich mit den jeweiligen berechneten Spektren. Die Spektren der Rechnungen unterscheiden sich nur marginal, sodass nicht alle gezeigt werden müssen. Trotzdem ist die Bandenzuordnung in den Spektren nicht klar ersichtlich.

Ein Ergebnis liefern sowohl die Messungen mit p-Nitrophenyl- als auch mit Phenylisothiocyanat. Das Signal der C=N Bindung mit hohem Dreifachbindungsanteil verschwindet komplett (vgl. Abbildung 43 und 42 auf den Seiten 122 und 122). Dies bedeutet, dass in eine der beiden Doppelbindungen insertiert worden sein muss, da die C=N Doppelbindung nun entweder als Einfachbindung oder als isolierte Zweifachbindung ohne Dreifachbindungscharakter vorliegt. Eine Insertion erfolgt also in jedem Fall.

Die Ergebnisse bei der Insertionsreaktion von p-Nitrophenylisothiocyanat sind nicht eindeutig. Man erkennt gut, dass sich die Spektren der Komplexe **15Bn**, **14Bn** und **i14Bn** von dem mit **12Bn** deutlich unterscheiden. Die Frage inwiefern es sich bei der Bande bei 1583  $\text{cm}^{-1}$  um ein Benzylsignal oder die C=N Stretschwingung handelt, ist nicht klar zu beantworten. Da es sich aber nur um ein Signal handelt, die Rechnung der C=S Insertion aber zwei voraussagt (s. Abbildung 44), ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass hier größtenteils eine C=N Insertion abläuft.

Bei der Reaktion von Phenylisothiocyanat ist die Interpretation der Spektren insofern klarer, als dass die Rechnung eine starke Intensitätserniedrigung der Bande bei 1593  $\text{cm}^{-1}$  im Vergleich mit dem nicht insertierten Produkt vorhersagt. Dies tritt ein und erhöht damit die Wahrscheinlichkeit, dass bei Arylisothiocyanaten die Insertion in die C=N Doppelbindung bevorzugt ist. *Vahrenkamp et al.* fanden für ihre Pyrazolylborat-Komplexe ebenfalls beide Insertionsreaktionen.<sup>229</sup>

## 3.4 Synthesen und Reaktionen

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit verwendeten Synthesen zur Herstellung der verwendeten Stoffe kurz angerissen und die Reaktionsbedingungen für die Umsetzungen bei den Messungen kurz geschildert

Tabelle 25: Bandenzuordnung im *Raman*-Spektrum des insertierten Phenylisothiocyanats.

Rechnung	Schwingungsbeschreibung
C=N Insertion	
1592	Benzylringschwingung
1580	Phenylringschwingung
1352	N-C Stretchsschwingung
1220	Benzylwasserstoffe
1197	N-C Stretchschwingung; Anteile des Liganden und Phenylrings
C=S Insertion	
1627	C=N Strechschwingung
1576	Komb. C=N und Phenylring
1470	Phenylringschwingung
1435	Ligand
1213	Benzylwasserstoffe
1197	N-C Stretchschwingung; Anteile des Liganden und Phenylrings
1158	Phenylringschwingung

Tabelle 26: Bandenzuordnung im *Raman*-Spektrum des insertierten p-Nitrophenylisothiocyanats.

Rechnung	Schwingungsbeschreibung
C=N Insertion	
1602	Benzylringschwingung
1302	Ligandenschwingung
1288	Ligandenschwingung
1181	Benzylwasserstoffe
C=S Insertion	
1650	C=N Strechschwingung
1594	Benzylringschwingung
1300	Ligandenschwingung
1232	Ligandenschwingung
1212	Benzylwasserstoffe

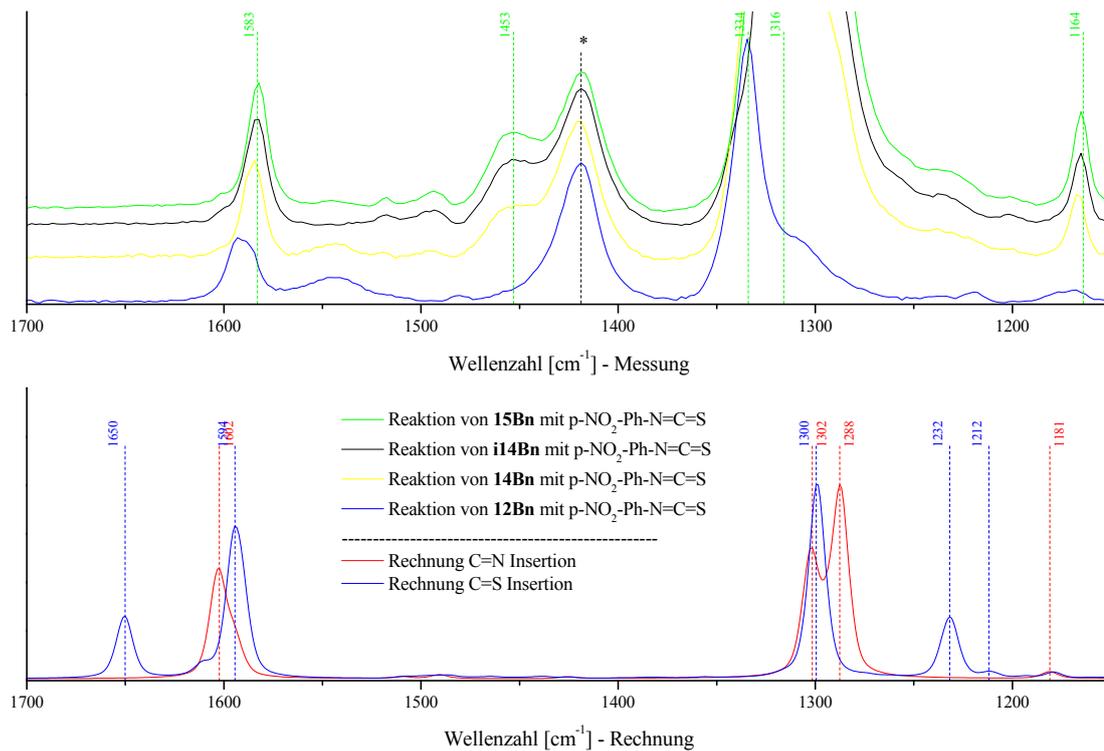


Abbildung 44: Raman - p-NO<sub>2</sub>PhNCS - Insertion.

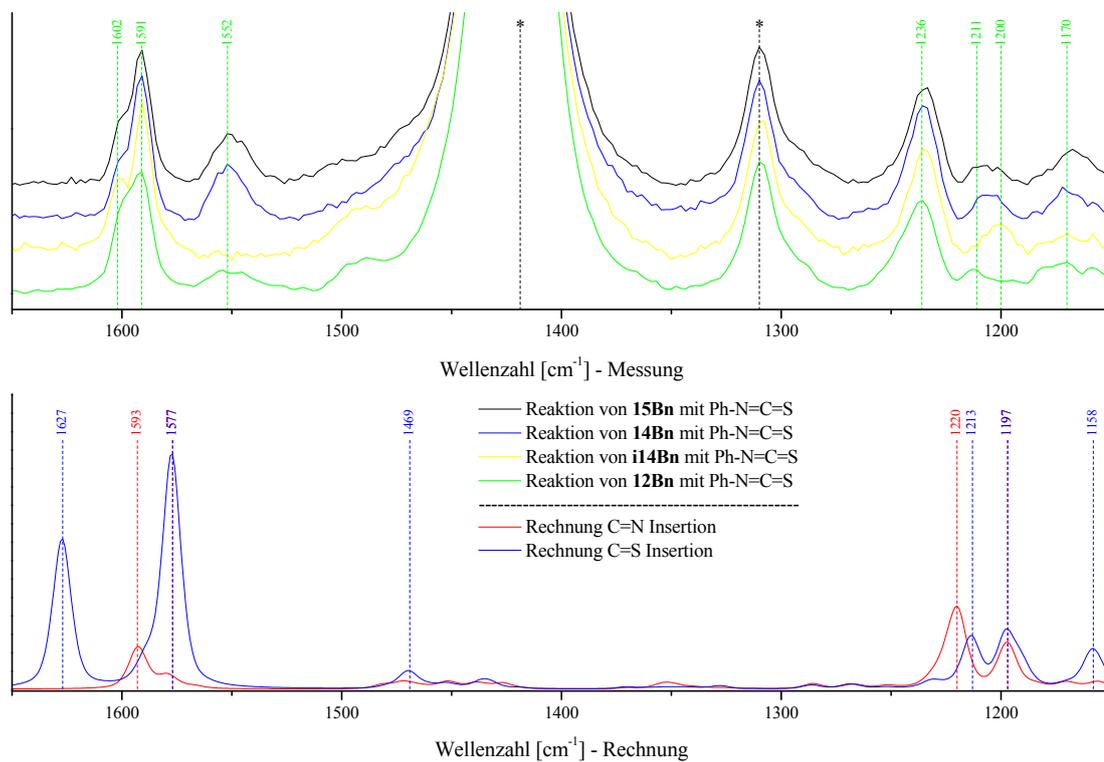


Abbildung 45: Raman - PhNCS - Insertion.

---

### 3.4.1 Tetraazacyklische Liganden

Alle vier makrozyklischen Liganden wurden in einer vierstufigen Reaktion hergestellt, wie sie in der Literatur beschrieben ist und allgemein unter der *Richman-Atkins*-Methode bekannt ist.<sup>230</sup>

### 3.4.2 Thiolat-Komplexe

Auch die Synthese der Thiolat-Komplexe lehnt sich an die Literatur an.<sup>224</sup> Da die Synthese etwas modifiziert wurde, wird sie kurz beschrieben. 8 mmol des tetraazacyklischen Liganden werden in 40 ml 0,2 M methanolischer  $Zn(ClO_2)_2 \cdot 6H_2O$ -Lösung gelöst und unter Rühren erhitzt. 8 mmol des Benzylmercaptans werden in 8 ml 0,5 M methanolischer KOH-Lösung gelöst und zu der heißen Lösung des tetraazacyklischen Liganden langsam zugegeben. Nach weiteren 15 min Sieden fällt  $KClO_4$  aus und wird heiß abfiltriert. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Bedarf wird noch weiter heruntergekühlt und ein Impfkristall zugegeben.

**3.4.2.1 15Bn** Ein Teil des Komplexes fällt schon bei Raumtemperatur aus, die Ausbeute lässt sich aber auf Abkühlen der Lösung unter 0 °C deutlich steigern. Ausbeute sind 76 % d. Th.

**3.4.2.2 14Bn** Kristallisiert in sehr schönen kompakten Kristallen schon bei Raumtemperatur. Ausbeute sind 63 % d. Th.

**3.4.2.3 i14Bn** Kristallisiert in sehr schönen kompakten Kristallen schon bei Raumtemperatur. Ausbeute sind 58 % d. Th.

**3.4.2.4 12Bn** Feine Kristalle fallen bei Raumtemperatur aus. Die Ausbeute lässt sich durch Abkühlung der Lösung steigern. Ausbeute sind 55 % d. Th.

### 3.4.3 Umsetzungen

Die Umsetzungen wurden wie in Kapitel 3.2 (Seite 113) alle in *DMSO* durchgeführt. Für die Reaktion zur Messung von *GC/MS*-Spektren wurden 0,75 ml einer 0,1 M Lösung des jeweiligen Komplexes mit 0,75 ml einer 0,1 M Lösung des entsprechenden Isothiocyanats gegeben, 5 Minuten abgewartet und dann 5 µl Methyljodid zugesetzt. Nach weiteren 10 Minuten Warten wurde die Lösung gemessen.

## 4 Zusammenfassung

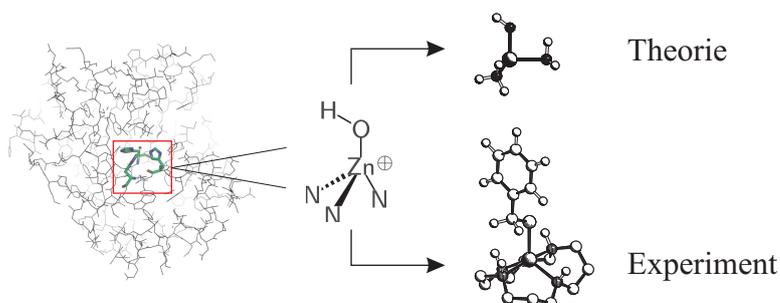
Durch Evolutionsprozesse, die schon Millionen von Jahren andauern, konnte die Natur sehr wirkungsvolle Katalysatoren für eine große Anzahl an chemischen Problemstellungen entwickeln. Dabei unterteilt sich diese „Entwicklungsarbeit“ bei Metalloenzymen

Vorbild Natur

einerseits in die Bereitstellung einer geeigneten Proteinhülle und andererseits in die Suche nach dem aktivsten Metall-Ion und seiner passenden, direkten Ligandensphäre.

Entwicklung des Modells

Während für die Natur jeder noch so kleine Energiegewinn bei der Katalyse wichtig ist und dadurch die Proteinhüllen eine große Rolle in den biologischen Katalysemechanismen spielen, braucht man in der Synthesechemie möglichst einfache Katalyseprinzipien, die eine starke Absenkung der Aktivierungsbarrieren nach sich ziehen. Die grundlegende Energieabsenkung bei Metalloenzymen ist in der Anwendung eines bestimmten Metall-Ions zu finden. Aus diesem Grund scheint es für die Anwendung in der Synthesechemie wichtig, möglichst kleine, robuste Komplexe zu entwickeln, die von katalytisch aktiven Metallozentren von Enzymen mechanistisch abgeleitet sind. Durch die nicht mehr vorhandene Proteinhülle sind solche Katalysatoren in ihrer Effizienz sicher nicht mit den Enzymen zu vergleichen, bieten indes aber andere Vorteile. Während Enzyme meist extrem substratspezifisch sind, oft sogar insoweit, dass sie in der Lage sind, Enantiomere chemisch zu unterscheiden, sollten von ihnen abgeleitete Komplexstrukturen mit wesentlich größerer Zahl von Substraten katalytische Reaktionen eingehen können. Da in der Synthesechemie im Gegensatz zur Umgebung in Lebewesen die Anwesenheit singulärer Substrate festgelegt werden kann, ist eine Substratspezifität nicht unbedingt erforderlich.



Schema 38: Entwicklung von Modellen.

Motivation:  
Warum der  
theoretische  
Weg?

Der Frage, ob ein dem Vorbild der Natur folgendes Reaktionsprinzip auf die Synthesechemie übertragbar ist, lässt sich sowohl mit den Mitteln der Theorie als auch experimentell nachgehen. Dabei muss auf die jeweiligen Besonderheiten und Umstände der verwendeten Methoden eingegangen werden. Dies wiederum hat entscheidenden Einfluss auf die Gestalt der Modellreaktion (s. Schema 38). Einerseits können aus dem Wechselspiel zwischen Theorie und Experiment Fragen geklärt werden, die eine einzelne Methode nicht erläutern könnte, andererseits ist die Theorie in absehbarer Zeit durch die enorme Entwicklung in der Computerindustrie dazu in der Lage, einen gewissen Teil der Erforschung neuer Katalysezyklen bzw. Wirkprinzipien zu übernehmen. Denkbar wäre ein „Prescreening“ z. B. auch in der medizinischen Forschung. Die Frage nach Experiment oder Theorie kann bei ausreichender Genauigkeit eine ökonomische sein.

Warum quanten-  
chemische  
Rechnungen?

Es ist nicht zwingend erforderlich, bei der theoretischen Betrachtung von chemischen Systemen sofort quantenchemische Berechnungen anzustellen. Für diese Anwendung stehen dem theoretischen Chemiker neben diesen quantenchemischen Rechenmethoden auch weitere theoretische Konzepte zur Verfügung,<sup>231</sup> wie z. B. das *HSAB*-Prinzip (*hard*

---

and soft acids and bases) von Pearson et al.<sup>232</sup>, das PNS-Prinzip (*principle of non-perfect synchronization*) von Bernasconi et al.<sup>233–236</sup> und das PNLN-Prinzip (*principle of least nuclear motion*) von Hine et al.<sup>237</sup>

Schon bei der Betrachtung einfacher Reaktionen zum Thema der Isothiocyanate und Isocyanate scheinen einige dieser Prinzipien nicht immer anwendbar. So untersuchten Mayr et al. die Reaktion von Thiocyanat-<sup>238</sup> und Cyanat-Ionen<sup>239</sup> mit verschiedenen Benzhydrylium-Ionen und konnten die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten zu den entsprechenden Produkten Thiocyanat, Isothiocyanat, Cyanat und Isocyanat nicht mit dem HSAB-Prinzip erklären. Eine ähnliche Problematik tritt bei den Reaktionen mit dem Cyanid-<sup>240,241</sup> und dem Nitril-Ion auf.<sup>242,243</sup>

Zwar liefern derartige theoretische Konzepte bei der postexperimentellen Einordnung der Ergebnisse oft wertvolle Hinweise, für die Voraussage einer katalytischen Reaktion und ihrer Selektivität scheinen sie aber gegenüber der Analyse durch quantenchemische Rechenmethoden benachteiligt zu sein. Sie können jeweils Teile der beobachteten Phänomene erklären, sobald aber die Anzahl der Variablen zu groß wird, ist mit ihnen keine verlässliche Voraussage zu treffen.

Faktoren, die in der Umsetzung von Isothiocyanaten und Isocyanaten mit einem von der Carboanhydrase abgeleiteten Komplex zu beachten sind, sind vor allem Fragen nach dem Einfluss des Substrats, des nukleophilen Teils am Zink-Komplex, des Lösungsmittels und des verwendeten Reaktanten. Von diesen Faktoren hängt vor allem die Höhe der Aktivierungsbarriere und die treibende Kraft der Reaktion ab. Zum Beispiel ist die Beschaffenheit des Substrates von essentieller Bedeutung (s. Kapitel 2.4.4.6; Seite 57). Durch die Variation der entsprechenden Reste lässt sich die elektronische Struktur im reaktiven Teil des Substrates entscheidend verändern (s. Schema 37; Seite 123). Ein weiterer, ganz wesentlicher Faktor ist der nukleophile Teil im Katalysator-Modell. In Kapitel 2.10 auf Seite 85 wird ersichtlich, dass die Veränderung der Reaktionsenthalpie durch Wechsel dieses Liganden von einem Hydroxid- über ein Hydrogensulfid- bis zu einem Methylthiolat-Ion nicht nur durch die Größe des Schwefels und den Einfluss der Methylgruppe erklärt werden kann. Abbildung 28 (Seite 89) zeigt eindrücklich, wie die Reaktionsweise sich orbitaltheoretisch unterscheidet. Der Einfluss des Substrats wird auch hier bei den Unterschieden zwischen ITCN und ICN in der Reaktion mit Modell I ersichtlich. Ein entscheidender Faktor in der Betrachtung von chemischen Reaktionen ist der Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktion. Kapitel 2.7 (Seite 78) beschreibt diesen Einfluss und zeigt, dass das Solvent vor allem einen starken Einfluss auf die Selektivität der Reaktion besitzt.

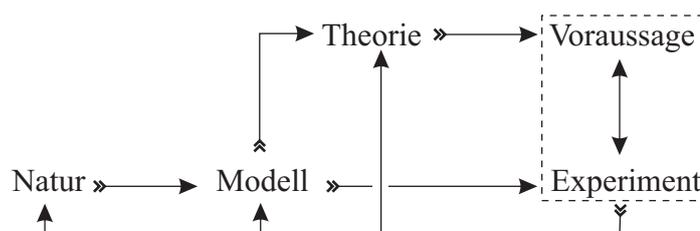
Diese Arbeit liefert also wertvolle Hinweise für Voraussagen, die bei der Übertragung von Katalyseprinzipien von der Natur auf die experimentelle Synthesechemie getroffen werden müssen. Weiterhin gibt die Arbeit Antworten auf die Frage, inwieweit Reaktionsenergien und daraus resultierende Selektivitäten über theoretische Ansätze voraussagbar sind.

Geht man von rein Theorie-basierten Aspekten aus, ist die quantenchemische Berechnung die Methode der Wahl, um möglichst genaue Vorhersagen treffen zu können. Dabei ist zu beachten, dass es unerlässlich ist, gute Modelle zur Beschreibung der Reaktion zu finden, falls nicht ausreichend Rechenkapazitäten zur Verfügung stehen. Diese Modelle

Problematische  
„Konzepte“

Zuviele  
Parameter

Faktoren und ihre  
Auswirkungen



Schema 39: Zusammenhang Natur - Modell - Theorie - Experiment.

müssen vorher gegenüber den real zu verwendeten Komplexen validiert werden (s. Kapitel 2.9; Seite 82), um eine Einordnung der berechneten Energien vornehmen zu können.

In Schema 39 ist der Zusammenhang zwischen der theoretischen und experimentellen Beschreibung einer der Natur im Modell nachempfundenen Reaktion dargestellt. Deutlich ist zu sehen, dass die Natur als Vorbild für ein Modell einer Reaktion durch dieses auch besser erklärt werden kann. Die Theorie wird auch niemals das Experiment ersetzen können, sondern die dialektische Synthese zwischen Theorie und Experiment kann dafür essentielle Informationen für Theorie und Modell hervorbringen.

Rückschlüsse Auch die Ergebnisse dieser Arbeit erlauben Rückschlüsse auf das angewendete Modell und die natürlichen Vorgänge. Im Falle der Insertion der Arylthiocyanate in die Zn-S Bindung von Benzylthiolat-Komplexen und die über Raman detektierte Selektivität für die C=N Bindung (s. Kapitel 3.3.3; Seite 121) lässt sich die experimentell ermittelte Selektivität nicht mit den Ergebnissen der Rechnungen zu dieser Komplex-Substrat-Kombination vereinbaren (s. Kapitel 2.12; Seite 103). Das Problem liegt in der fehlenden Berücksichtigung des aromatischen Systems in den Rechnungen. Kapitel 2.4.4.6 (Seite 57) zeigt, dass Arylsubstituenten eine Selektivität in Richtung der C=N Insertion bevorzugen, da die C=N Bindung Dreifachbindungscharakter besitzt (s. Schema 37; Seite 123).

Warum Kumulene? Die gewonnenen Erkenntnisse unterstützen auch die Antwort auf die Frage, warum die Natur an dieser Stelle Kumulene bevorzugt. Einerseits ist für die Additionsreaktion eine Doppelbindung nötig, andererseits wird durch die zweite Doppelbindung die Elektronendichte am zentralen Kohlenstoffatom weiter erniedrigt (s. Kapitel 2.4.4.6; Seite 57). Durch die zweite Doppelbindung ist die Wahrscheinlichkeit einer Reaktionen zudem doppelt so groß.

Warum CO<sub>2</sub>? Im Gegensatz zu CO<sub>2</sub> besitzen Isothiocyanate und Isocyanate unsymmetrische Kumulensysteme. Durch diese Eigenschaft sind sie in der Lage, zwei unterschiedliche Reaktionen mit einem der Carboanhydrase abgeleiteten Modell einzugehen. Weiterhin unterscheiden sie sich in den Polaritäten der Doppelbindungen, da sowohl Stickstoff als auch Schwefel eine geringere Elektronegativität als Sauerstoff besitzen. Außerdem erzeugen die Substituenten zusätzliche sterische Energiebarrieren. Aus diesem Grund bevorzugt Carboanhydrase CO<sub>2</sub> als Substrat. Eine Ausnahme bilden Isocyanensäure und Isothiocyanensäure bzw. ihre Anionen, die bedingt durch die negative Ladung und die dem CO<sub>2</sub> sehr ähnliche Struktur inhibitorische Wirkung für Carboanhydrase zeigen (s. Kapitel 2.4.3; Seite 36).

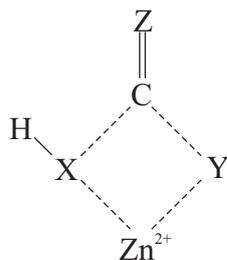


Abbildung 46: Reaktionsprinzip der Carboanhydrase.

Die direkte unkatalysierte Reaktion von substituierten Isothiocyanaten läuft langsam ab, was durch die hohen Aktivierungsbarrieren und mehrere benötigte Übergangszustände im berechneten Reaktionsmechanismus unterstützt wird (s. Kapitel 2.4.2; Seite 31). Im Gegensatz zu **ITCN** besitzt **ICN** mit der C=O Doppelbindung ein reaktiveres Zentrum. Durch den einfacheren Mechanismus erklärt sich die wesentlich größere Bereitschaft von **ICN**, mit Wasser zu reagieren (s. Kapitel 2.5.1; Seite 60).

Unkatalysierte  
Reaktionen

Diese Unterschiede in den Eigenschaften der Substrate wirken sich auch bei der katalysierten Reaktion aus. Wie in Abbildung 46 deutlich wird, hängt der Mechanismus der Katalyse stark von den Faktoren Ringspannung, Ladung und Aktivierung sowie sterischer Hinderung ab. Da der Übergangszustand über einen gespannten Vierring verläuft, sind möglichst gleich lange Bindungslängen erforderlich, um eine möglichst geringe Energie zu gewährleisten. Im Falle des natürlichen Substrates  $\text{CO}_2$  ist dies perfekt möglich, da sowohl X als auch Y Sauerstoffatome sind. **ICN** kann eine fast identische Struktur bilden; **ITCN** dagegen ist nicht in der Lage einen energetisch vorteilhaften Vierring aufzubauen (s. Schemata 12 und 21 auf den Seiten 38 und 66). Dies ist ein Grund für die erhöhte Aktivierungsenergie im Fall von **ITCN**.

Faktoren des  
Reaktionsmecha-  
nismus

Ringspannung

Dass **ICN** doch eine höhere Aktivierungsbarriere besitzt, liegt an der Art und Weise, wie die Reaktion von statten geht. Durch die starke positive Ladung am Zink-Ion angezogen, geht das elektronenreichste Zentrum des Heterokumulens eine Bindung zu dem Metallzentrum ein. Dies funktioniert nur unter Auflösung der Doppelbindung und gleichzeitiger Bindungsbildung des positivierten Kohlenstoffatoms mit dem nukleophilen Liganden des Komplexes. Bei Heteroatomen ist also wichtig, wie sich die Elektronendichte auf das Kumulensystem verteilt. Dies geschieht größtenteils über mesomere Effekte. Da bei den Isothiocyanaten und Isocyanaten meist die C=N Doppelbindung einen Dreifachbindungscharakter besitzt (s. Abbildung 43; Seite 122), ist hier die Elektronendichte am höchsten und die Reaktion mit dem Metallzentrum am wahrscheinlichsten. Aus diesem Grund läuft die Reaktion mit **ICN** über die Insertion in die C=N Doppelbindung ab und bildet somit keine geometrisch günstige Übergangsstruktur wie  $\text{CO}_2$ . **ITCN** dagegen verläuft bei Alkylderivaten aufgrund der größeren Affinität von Schwefel zu Zink über eine C=S Insertion. Erst bei stärkerer Aktivierung des Substrats ist die C=N Insertion günstiger, da die Elektronendichte an C=N Doppelbindung erhöht wird.

Ladung und  
Aktivierung

Damit wird unter anderem klar, warum es wichtig ist, dass der Zink-Komplex ein möglichst stark positiv geladenes Zink-Ion besitzt. Die Vorteile der Azamakrozyklen gegenüber den ungeladenen Komplexen von *Vahrenkamp et al.* sind also klar ersichtlich,

Konsequenzen für  
Modelle

da sie prinzipiell als Dikationen vorliegen (s. Kapitel 1.2; Seite 4). Dass diese Komplexe ebenfalls reagieren können liegt an der Tatsache, dass sie eine betainische Struktur vorweisen können und somit ebenfalls ein ionisch vorliegendes Metallzentrum beinhalten. Diese „interne“ Aktivierung wird durch eine intramolekulare Ladungstrennung zwischen Zink- und Borzentrum ermöglicht.

Nukleophiler  
Ligand

Mit der Frage der Ladung am Zink-Ion korreliert die Frage nach dem Charakter des nukleophilen Teils am Modell-Komplex. Über die Zn-Nu Bindungslänge kann man die Ringspannung für ein entsprechendes Substrat einstellen. Dies geschieht prinzipiell bei den Reaktionen von Modell **Ia** und **Ib** (s. Kapitel 2.11 und 2.12 auf den Seiten 91 und 103). Hier wird die Zn-Nu Bindung durch die Einführung eines Schwefelatoms verlängert und somit dem Substrat **ITCN** „angepasst“, Außerdem spielen bei dem nukleophilen Liganden noch die Elektronegativität und die orbitaltheroetische Reaktionsweise eine Rolle. Im Falle von Modell **Ia** und **Ib** sind die Elektronegativitätsunterschiede im Vergleich zu Modell **I** zwar recht groß, die Nukleophile besitzen aber unterschiedliche Molekülorbitale und reagieren dementsprechend anders (s. Abbildung 28; Seite 89). Dadurch und durch die kleinere Ringspannung als im Fall der Reaktion von **ITCN** mit Modell **I** fallen die Aktivierungsbarrieren nicht höher aus.

Sterische Wech-  
selwirkungen

Sterische Hinderung spielt bei dem natürlichen Substrat  $\text{CO}_2$  keine Rolle. Dies ist neben den schon erwähnten Vorteilen ein weiteres Argument für  $\text{CO}_2$  als natürliches Substrat. Bei **ITCN** und **ICN** kann sich der Substituent auf die Selektivität der Insertion auswirken. Generell sind die C=N Insertionen von sterisch anspruchsvollen Substituenten energetisch gegenüber den C=S Insertionen angehoben, da sich der Substituent wesentlich näher am Liganden befindet und in sterische Wechselwirkung treten kann. Häufig wird dies aber durch die höhere Elektronendichte an der C=N Bindung kompensiert, wenn die sterisch anspruchsvollen Liganden aromatischen Charakter besitzen.

Vergleich mit  
dem Experiment

Auf diese Weise lassen sich die einzelnen Faktoren im dialektischen Zusammenspiel von Erkenntnis über den Verlauf der Reaktion und die Implementierung neuer Struktur motive in das angewendete Modell systematisch verbessern.

Vergleiche mit dem Experiment zeigen, dass die Vorraussagen der Theorie prinzipiell eintreffen. Substituierte Isothiocyanate sind in der Lage, in die Zn-S Bindung von azamakrozyklischen Benzylthiolat-Zink-Komplexen zu insertieren. Im Vergleich mit der unkatalysierten Reaktion zeigt sich, dass die Aktivierung bei Raumtemperatur stattfindet, während die unkatalysierte Reaktion nicht funktioniert.

Außerdem wird die Vorraussage bestätigt, dass die arylsubstituierten Isothiocyanate die Selektivität von der Insertion in die C=S Bindung in Richtung der Insertion in die C=N Bindung verschieben.

Insofern sind substituierte Isothiocyanate eindeutig als Substrate für Carboanhydrase-Modelle zu gebrauchen. Die Aktivierungsbarriere wird gegenüber der unkatalysierten Reaktion deutlich abgesenkt und die Selektivität lässt sich über Kenntnis des Substituenten vorraussagen.

---

## A Software

Im Laufe der Dissertation entstanden neben den beschriebenen Ergebnissen auch ein paar Programme, die vor allem die Arbeit auf Clustern erleichtern und das Auswerten bzw. Abschicken von Rechnungen auf selbigen teilweise automatisieren. Im Folgenden werden einige davon vorgestellt.

### A.1 qGet

QGET ist ein menügesteuertes BASH<sup>244</sup>-Skript, das in der Lage ist, laufende Jobs eines Benutzers von verschiedenen Knoten eines Clusters auf den Kopfrechner zu kopieren. Dadurch vereinfacht sich die Beobachtung von Optimierungsvorgängen bei vielen gleichzeitigen Rechnungen erheblich, da der Benutzer sich nicht für jeden Job auf den Knoten einloggen muss, die Dateien kopieren muss etc.

Das Programm ist in der Lage, die Dateien in ein bestimmtes vorgegebenes Verzeichnis oder in das Ursprungsverzeichnis des Jobs zu kopieren. Per Kommandozeilenschalter kann der Benutzer festlegen, ob QGET alle Jobs, einen bestimmten Job oder einige Jobs aus einer Liste kopieren soll. Ein weiterer Schalter zeigt nur Information über die laufenden Rechnungen an. Wird QGET ohne Kommandozeilenparameter gestartet, öffnet sich ein Menü.

QGET basiert stark auf dem Programm DIALOG,<sup>245</sup> das in der Lage ist, Menüs auf der Kommandozeile darzustellen. Desweiteren benötigt QGET eine Queue-Software wie z. B. TORQUE<sup>246</sup> oder PBSPRO.<sup>247,248</sup> Das Programm läuft seit längerem auf einigen Clustern der Universität Jena.

### A.2 tmsub

TMSUB ist ein BASH-Pendant zu JOBSUBMIT mit dem Ziel, TURBOMOLE-Rechnungen ähnlich komfortabel starten zu können. Es benötigt ein vollständig konfiguriertes Verzeichnis einer TURBOMOLE-Rechnung. Der Benutzer wird durch ein interaktives, kommandozeilenorientiertes Menü geführt, das sukzessiv bis zum Abschicken des Jobs führt. Dabei ist TMSUB in der Lage, sowohl Frequenzrechnungen als auch Optimierungen von Intermediaten und Übergangszuständen durchzuführen. Desweiteren werden Parameter zu den Rechnungen wie Funktional, Basissatz, Genauigkeitsgrenzen usw. abgefragt. Das Programm baut wie auch schon QGET auf einer Queue-Software wie z. B. TORQUE oder PBSPRO auf.

### A.3 Diverse Skripte

Neben diesen beiden Programmen entstanden im Laufe der Dissertation noch weitere kleinere BASH-Skripte, die Arbeiten auf den Clustern wesentlich vereinfachen. Zu nennen wäre FREEPROCS, ein Skript, das alle freien Knoten und deren freien Speicher in einem Queue-System darstellt. Es kann mit TORQUE und PBSPRO umgehen. SCHA-KAL\_PREPARE konvertiert GAUSSIAN-Output-Dateien zu dat-Dateien, die von SCHA-

KAL 99 zum Einlesen der Struktur benötigt werden. Die resultierenden *EPS*-Dateien werden mit `SCHAKAL_REPAIR` angepasst. `NBO` erstellt aus einer `GAUSSIAN`-Output-Datei eine Input-Datei für eine *NBO*-Rechnung und gibt diese an ein Queue-System weiter, `NBO_ALL` führt diesen Schritt für alle `GAUSSIAN`-Output-Dateien eines Verzeichnisses aus. `PREPARE` erstellt in einem Verzeichnis rekursiv `SCHAKAL`-Input-Dateien und fasst die Energien aller berechneter Strukturen in einer *CSV*-Datei zusammen, die mit einer Tabellenkalkulation weiter bearbeitet werden kann. Geometrien von berechneten Strukturen eines kompletten rekursiven Verzeichnisses können per `GEOMETRIES` wahlweise als Textdatei oder als  $\text{\LaTeX}$ -Code gespeichert werden. Jedes der genannten Skripte befindet sich auf der beigefügten CD.

## B Details zu den Rechnungen

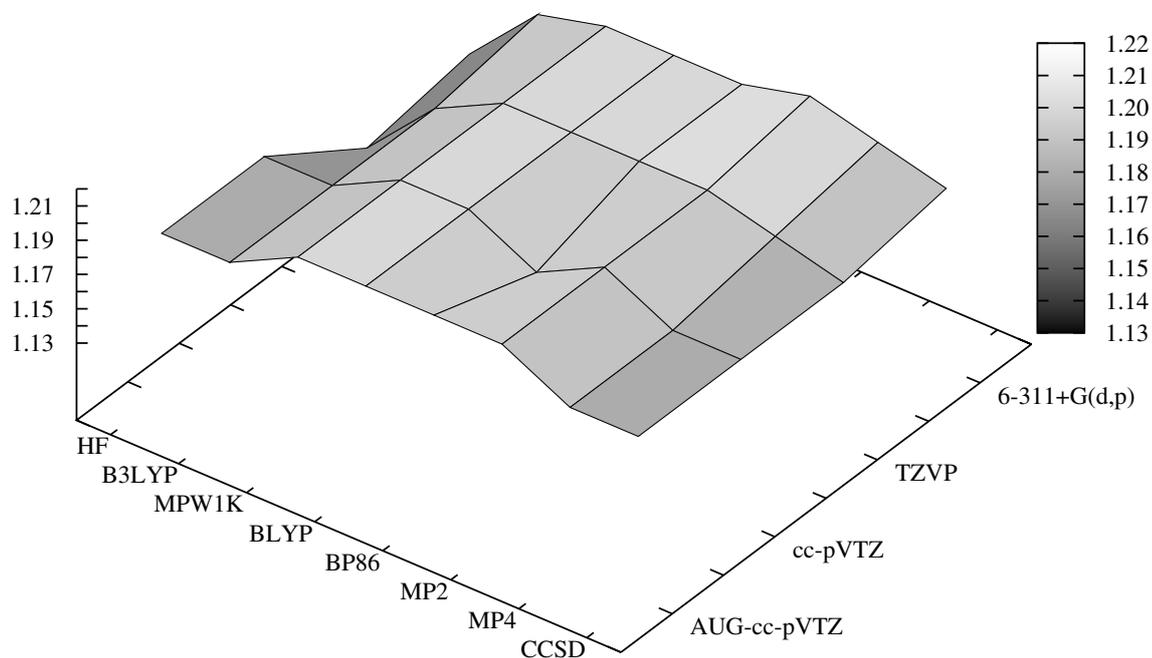


Abbildung 47: Länge der N=C Doppelbindung in MeITCN.

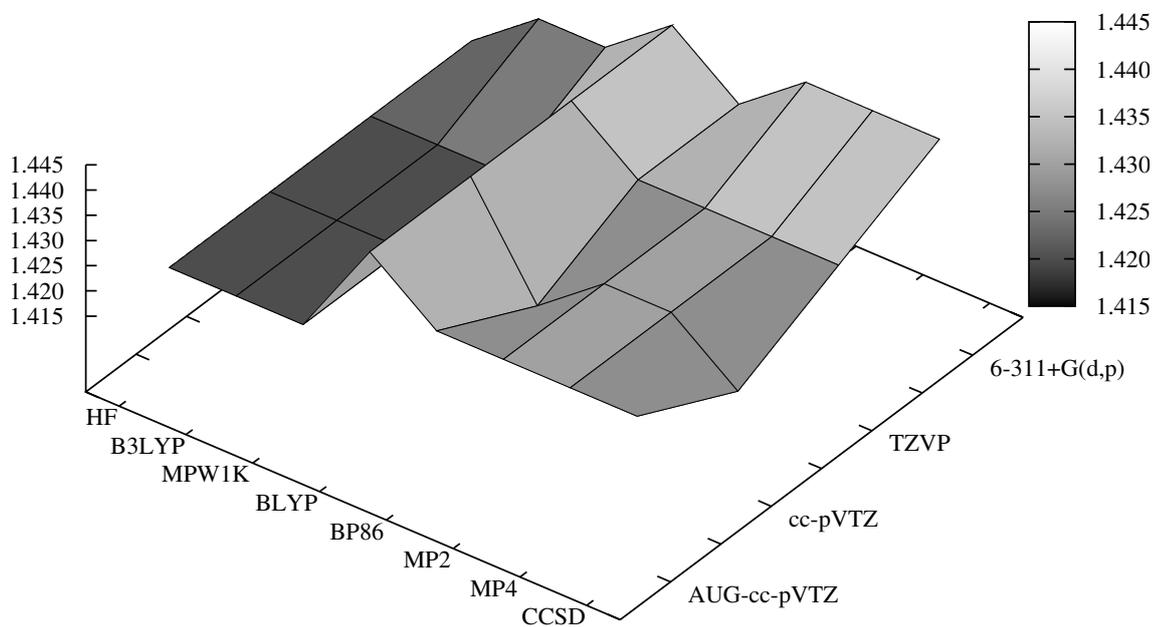


Abbildung 48: Länge der Bindung zwischen Methyl-Kohlenstoffatom und Stickstoffatom in MeITCN.

Tabelle 27: Berechnete Strukturdaten von Methylisothiocyanat.

Methode	$\angle_{\text{CNC}} [^\circ]$	$\angle_{\text{NCS}} [^\circ]$	$C_{\text{res-N}} [\text{\AA}]$	$\text{N}=\text{C} [\text{\AA}]$	$\text{C}=\text{S} [\text{\AA}]$
<i>HF/6-311+G(d,p)</i>	179,93	179,99	1,42334	1,14798	1,60444
<i>HF/TZVP</i>	179,98	180,00	1,42129	1,14467	1,60969
<i>HF/cc-pVTZ</i>	153,35	176,37	1,42256	1,18256	1,58810
<i>HF/AUG-cc-pVTZ</i>	153,32	176,38	1,42283	1,18235	1,58832
<i>B3LYP/6-311+G(d,p)</i>	153,85	176,34	1,42569	1,18545	1,59051
<i>B3LYP/TZVP</i>	155,02	176,69	1,42213	1,18221	1,59374
<i>B3LYP/cc-pVTZ</i>	153,36	176,37	1,42258	1,18252	1,58814
<i>B3LYP/AUG-cc-pVTZ</i>	153,33	176,38	1,42287	1,18235	1,58833
<i>MPW1K/6-311+G(d,p)</i>	148,93	175,19	1,42842	1,20032	1,59058
<i>MPW1K/TZVP</i>	150,22	175,60	1,42433	1,19692	1,59404
<i>MPW1K/cc-pVTZ</i>	149,29	175,34	1,42448	1,19677	1,58890
<i>MPW1K/AUG-cc-pVTZ</i>	149,27	175,36	1,42470	1,19667	1,58904
<i>BLYP/6-311+G(d,p)</i>	146,73	175,10	1,44272	1,20338	1,59813
<i>BLYP/TZVP</i>	147,82	175,50	1,43841	1,20006	1,60105
<i>BLYP/cc-pVTZ</i>	146,61	175,10	1,43962	1,20003	1,59562
<i>BLYP/AUG-cc-pVTZ</i>	146,61	175,12	1,42989	1,19992	1,59580
<i>BP86/6-311+G(d,p)</i>	148,47	175,07	1,43182	1,20230	1,59297
<i>BP86/TZVP</i>	149,94	175,52	1,42755	1,19859	1,50649
<i>BP86/cc-pVTZ</i>	153,25	176,38	1,42255	1,18252	1,58810
<i>BP86/AUG-cc-pVTZ</i>	148,36	175,01	1,42922	1,19889	1,59118
<i>MP2/6-311+G(d,p)</i>	144,59	174,32	1,43607	1,20661	1,57863
<i>MP2/TZVP</i>	145,60	175,22	1,43239	1,19981	1,58394
<i>MP2/cc-pVTZ</i>	149,94	175,39	1,42609	1,19716	1,58302
<i>MP2/AUG-cc-pVTZ</i>	149,32	175,50	1,42807	1,19814	1,58368
<i>MP4(SDQ)/6-311+G(d,p)</i>	146,54	175,00	1,43804	1,19516	1,58869
<i>MP4(SDQ)/TZVP</i>	147,87	175,90	1,43413	1,18792	1,59162
<i>MP4(SDQ)/cc-pVTZ</i>	156,37	176,63	1,42539	1,18061	1,59638
<i>MP4(SDQ)/AUG-cc-pVTZ</i>	154,27	176,42	1,42777	1,18189	1,59632
<i>CCSD/6-311+G(d,p)</i>	148,93	175,35	1,43729	1,18970	1,59001
<i>CCSD/TZVP</i>	150,22	175,56	1,43367	1,18294	1,59162
<i>CCSD/cc-pVTZ</i>	149,29	175,34	1,42367	1,17551	1,59740
<i>CCSD/AUG-cc-pVTZ</i>	149,27	175,36	1,42648	1,17737	1,59699

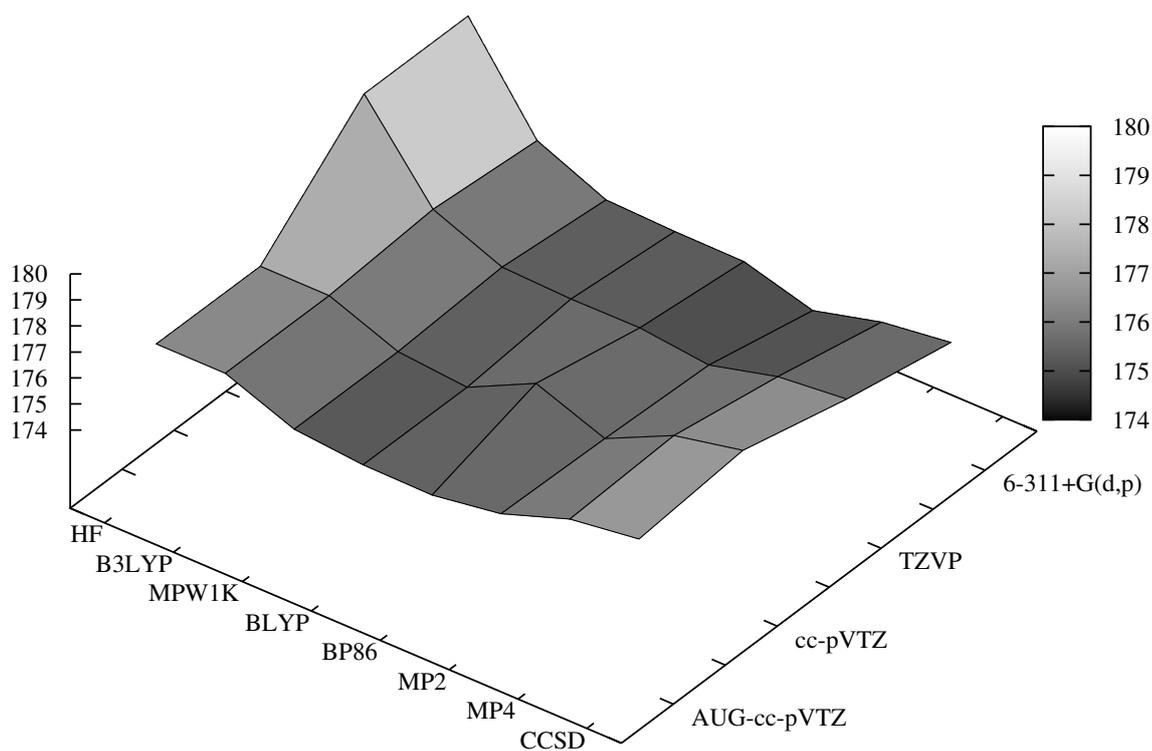


Abbildung 49: Winkel des Kumulensystems in MeITCN abhängig von Funktional und Basissatz.

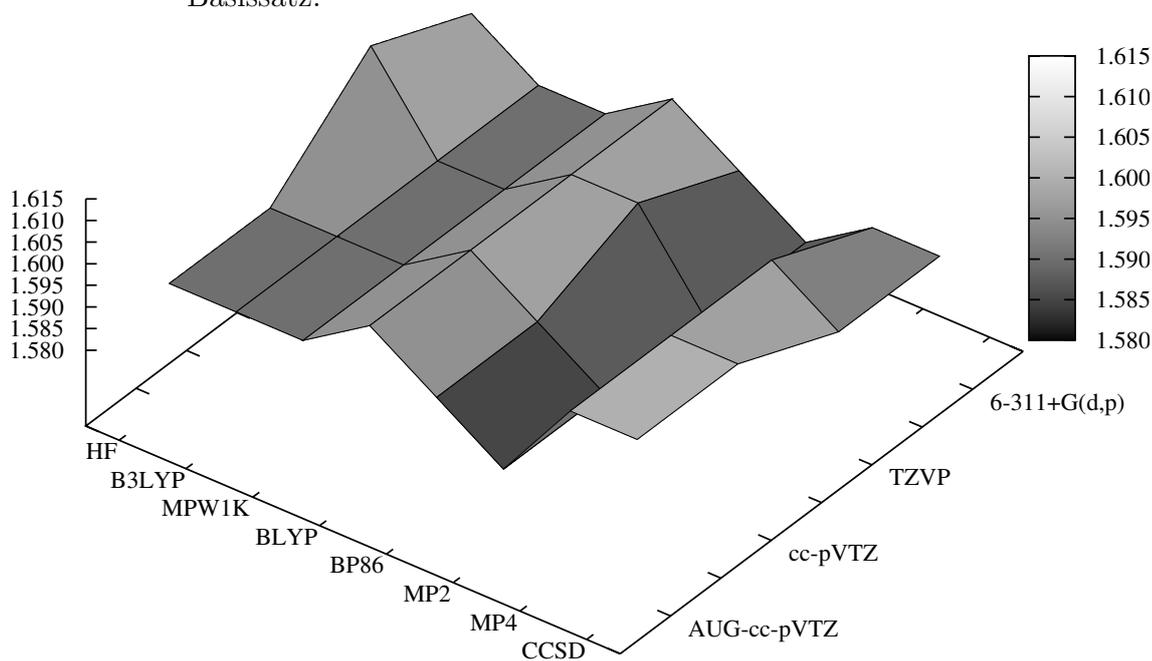


Abbildung 50: C=S Doppelbindung in MeITCN abhängig von Funktional und Basissatz.

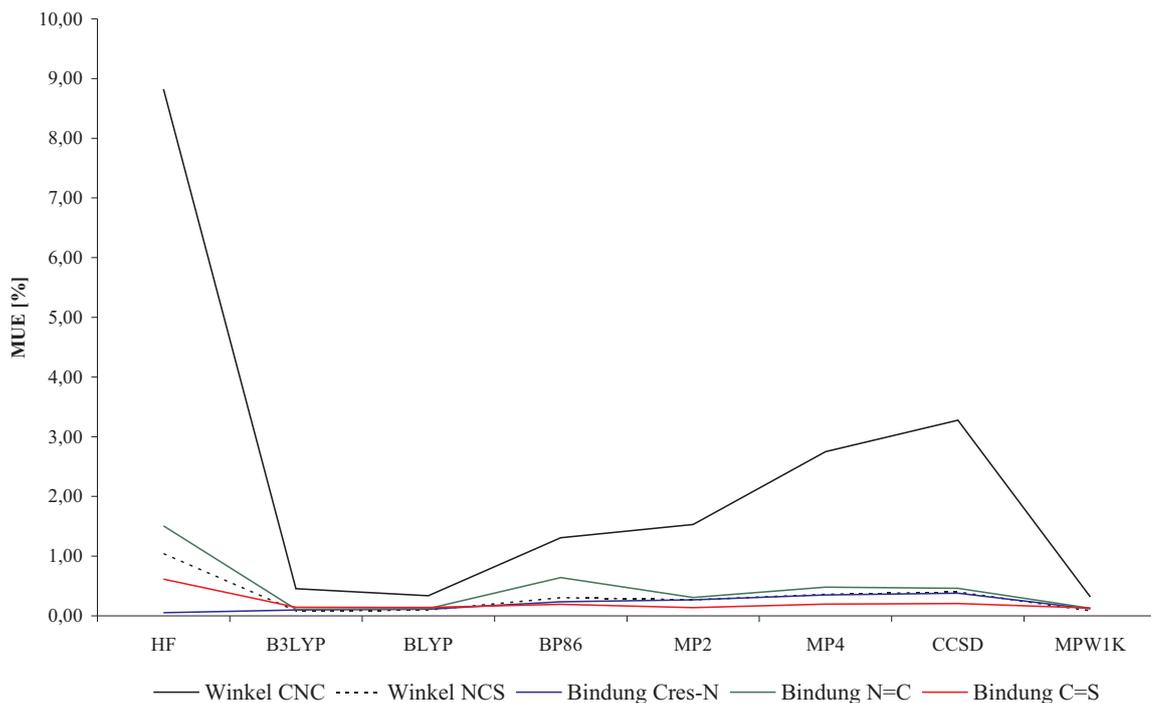


Abbildung 51: *MUE* der Methoden im Vergleich mit den experimentellen Werten.

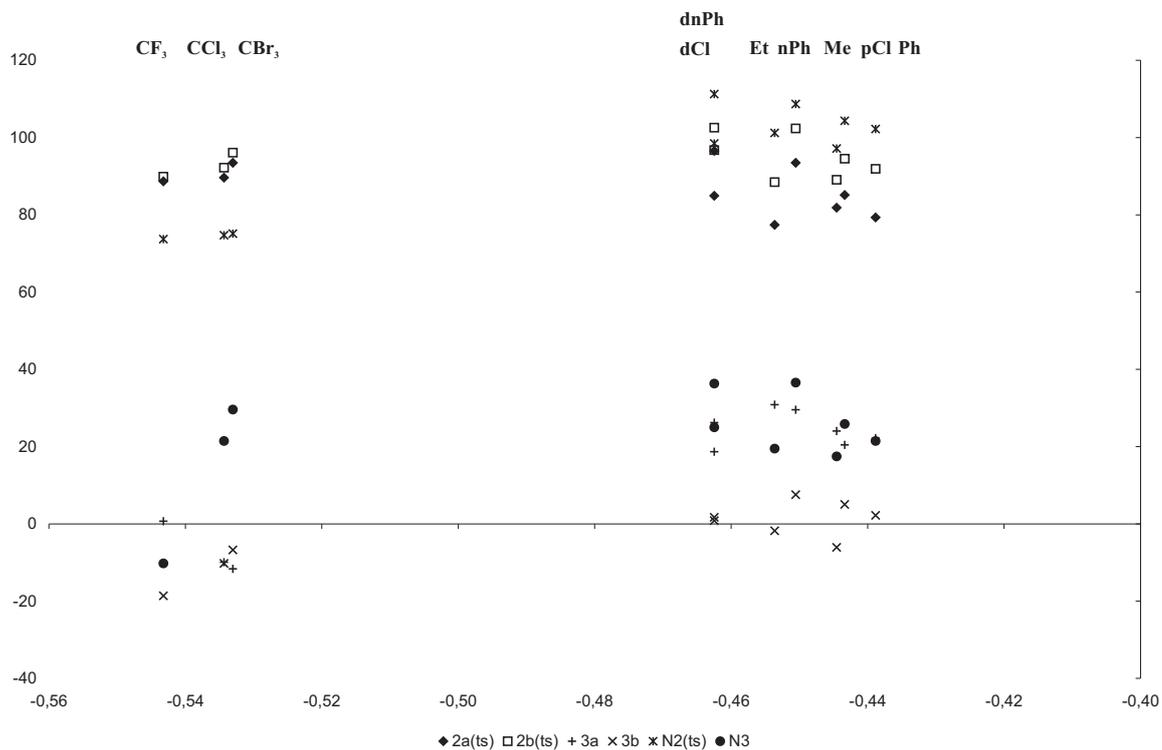


Abbildung 52: Energien der Strukturen verschiedener Isothiocyanate in Abhängigkeit von der Ladung am Stickstoffatom.

Tabelle 28: Vergleich zwischen *B3LYP* und *MP2* - Intermediate.

Name	$\Delta G$ <i>B3LYP</i>	$\Delta G$ <i>MP2</i>	$\Delta G_a$ kJ/mol
<b>U-17</b>	23	13	11
<b>U-18</b>	29	18	11
<b>U-1</b>	85	76	9
<b>U-2</b>	77	68	9
<b>U-3</b>	77	71	6
<b>U-4</b>	77	70	7
<b>U-5</b>	89	77	11
<b>U-6</b>	85	75	10
<b>U-7</b>	60	49	11
<b>U-8</b>	64	55	9
<b>U-9</b>	9	-1	10
<b>U-10</b>	46	36	10
<b>U-11</b>	6	-1	7
<b>U-12</b>	44	41	3
<b>U-13</b>	-10	-13	4
<b>U-14</b>	1	-3	4
<b>U-15</b>	0	-8	8
<b>U-16</b>	6	6	0

Tabelle 29: Atomabstände der Begegnungskomplexe von **ITCN** mit den drei Katalysator-Modellen.

Abstände	<b>I</b> [Å]	<b>Ia</b> [Å]	<b>Ia</b> [Å]
S-H <sup>a</sup>	2,54	2,58	2,56
C-O <sup>b</sup>	3,66	3,94	4,11
O-H <sup>c</sup>	2,36	3,32	3,20

<sup>a</sup>Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Ammoniakliganden und dem Schwefelatom von **ITCN**.

<sup>b</sup>Abstand zwischen dem Kumulenkohlenstoffatom und dem Sauerstoff- bzw. Schwefelatom des Katalysator-Modells.

<sup>c</sup>Abstand zwischen dem nächsten Wasserstoffatom der Methylgruppe und dem Sauerstoff- bzw. Schwefelatom des Katalysator-Modells.

Tabelle 30: Vergleich zwischen *B3LYP* und *MP2* - Übergangszustände.

Name	$\Delta G$ <i>B3LYP</i>	$\Delta G$ <i>MP2</i>	$\Delta G_a$ kJ/mol
<b>U-19(ts)</b>	232	220	12
<b>U-20(ts)</b>	225	210	15
<b>U-21(ts)</b>	221	206	15
<b>U-22(ts)</b>	179	162	18
<b>U-23(ts)</b>	210	199	11
<b>U-24(ts)</b>	174	158	16
<b>U-1-2(ts)</b>	87	82	5
<b>U-1-3(ts)</b>	97	90	7
<b>U-1-5(ts)</b>	153	156	-3
<b>U-2-4(ts)</b>	94	88	6
<b>U-2-6(ts)</b>	143	146	-3
<b>U-3-4(ts)</b>	101	93	8
<b>U-3-7(ts)</b>	142	146	-4
<b>U-4-8(ts)</b>	143	147	-3
<b>U-5-6(ts)</b>	92	83	9
<b>U-5-7(ts)</b>	94	84	10
<b>U-6-8(ts)</b>	97	88	9
<b>U-7-8(ts)</b>	82	73	9
<b>U-9-10(ts)</b>	52	45	6
<b>U-9-11(ts)</b>	91	82	9
<b>U-9-15(ts)</b>	50	39	11
<b>U-10-12(ts)</b>	93	84	9
<b>U-11-12(ts)</b>	58	56	2
<b>U-11-13(ts)</b>	44	36	8
<b>U-13-14(ts)</b>	6	8	-1
<b>U-13-15(ts)</b>	56	55	1
<b>U-14-16(ts)</b>	61	59	2
<b>U-15-16(ts)</b>	21	22	-2

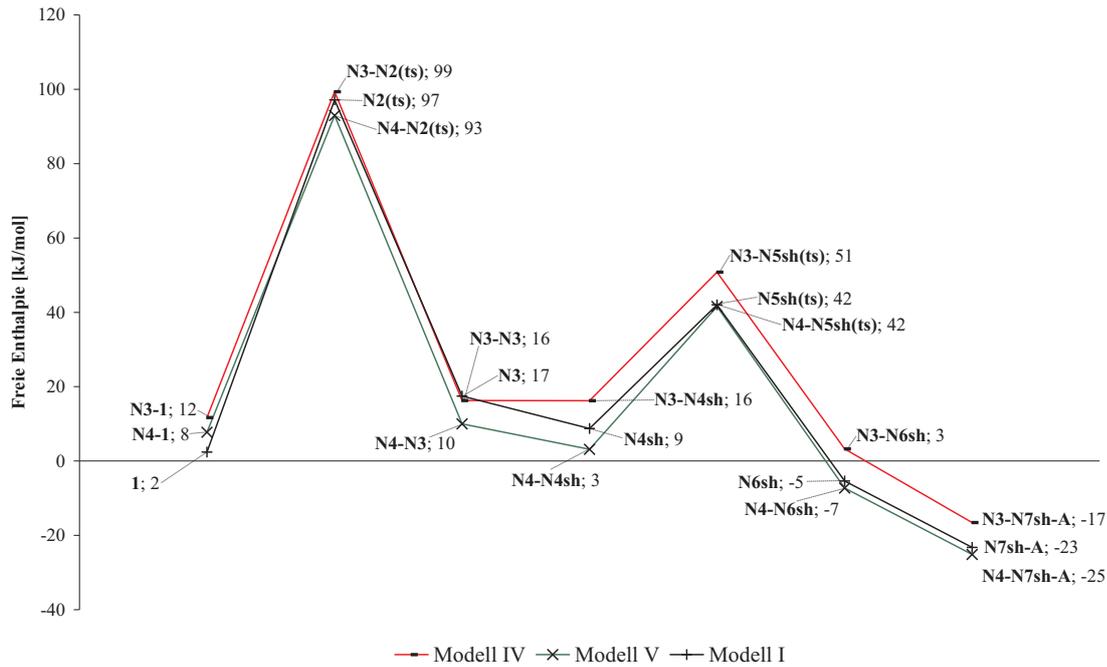


Abbildung 53: Reaktionspfad **Nsh** mit makrozyklischen *HCAII*-Modellen.

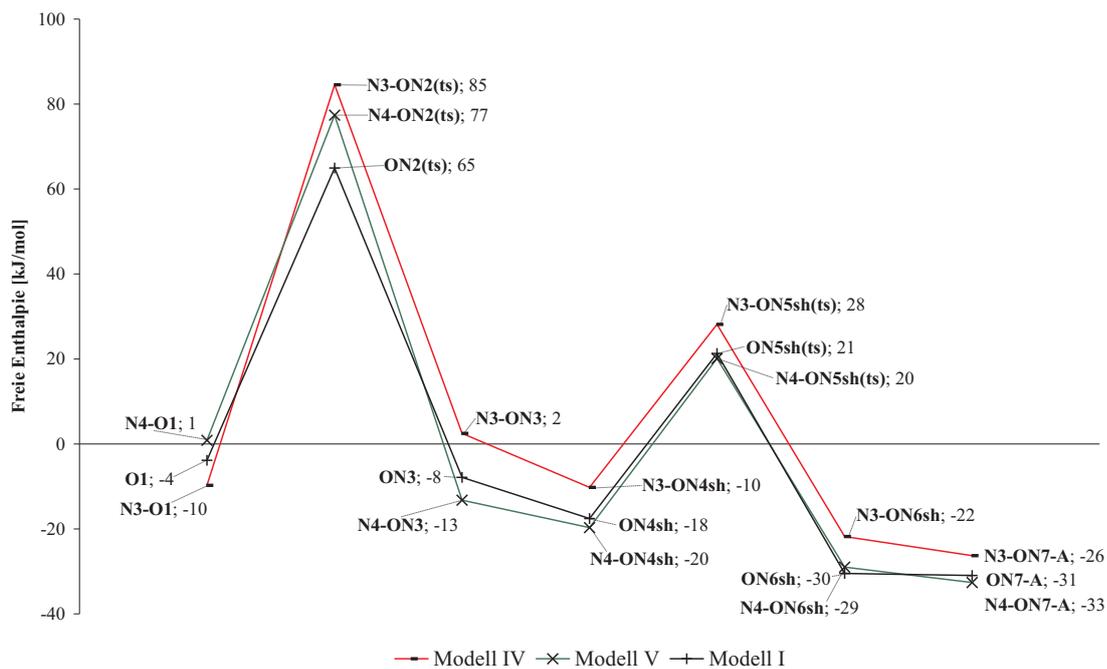


Abbildung 54: Reaktionspfade **ONsh** mit makrozyklischen *HCAII*-Modellen.

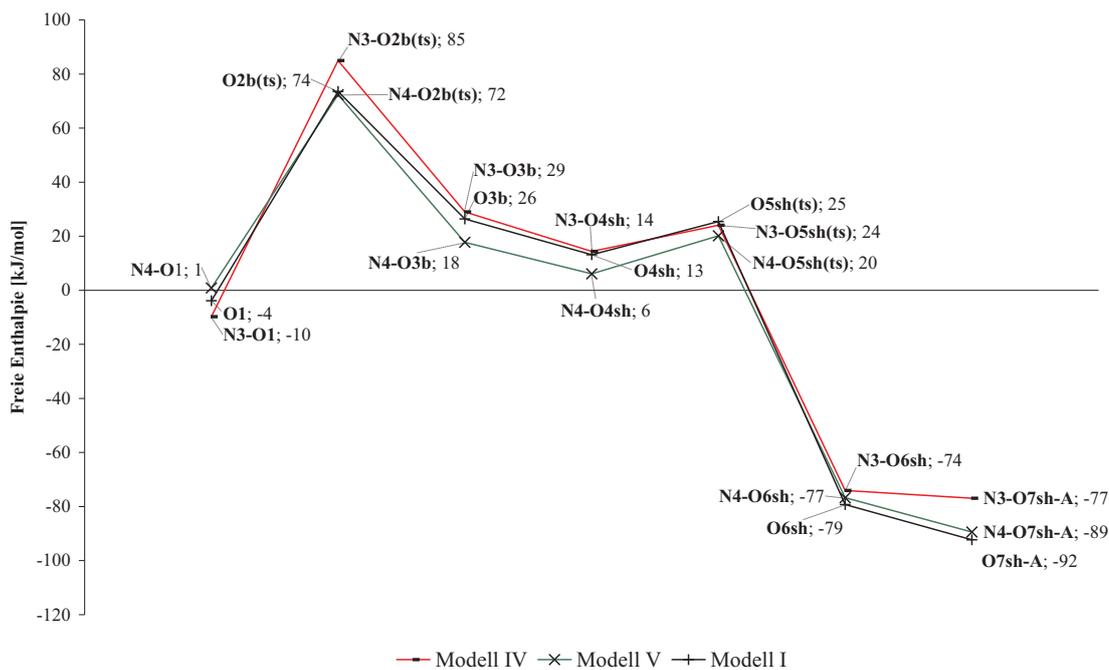


Abbildung 55: Reaktionspfade *Osh* mit makrozyklischen *HCAII*-Modellen.

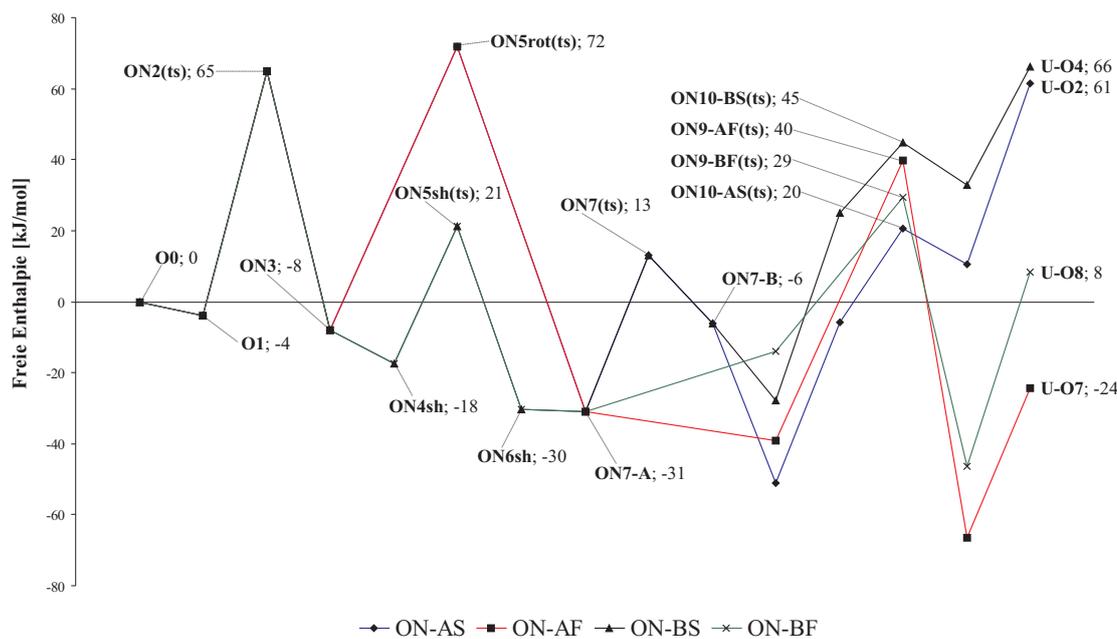


Abbildung 56: Energetischer Vergleich der Reaktionspfade von *ICN* mit Wasser nach dem *C=N* Angriff.

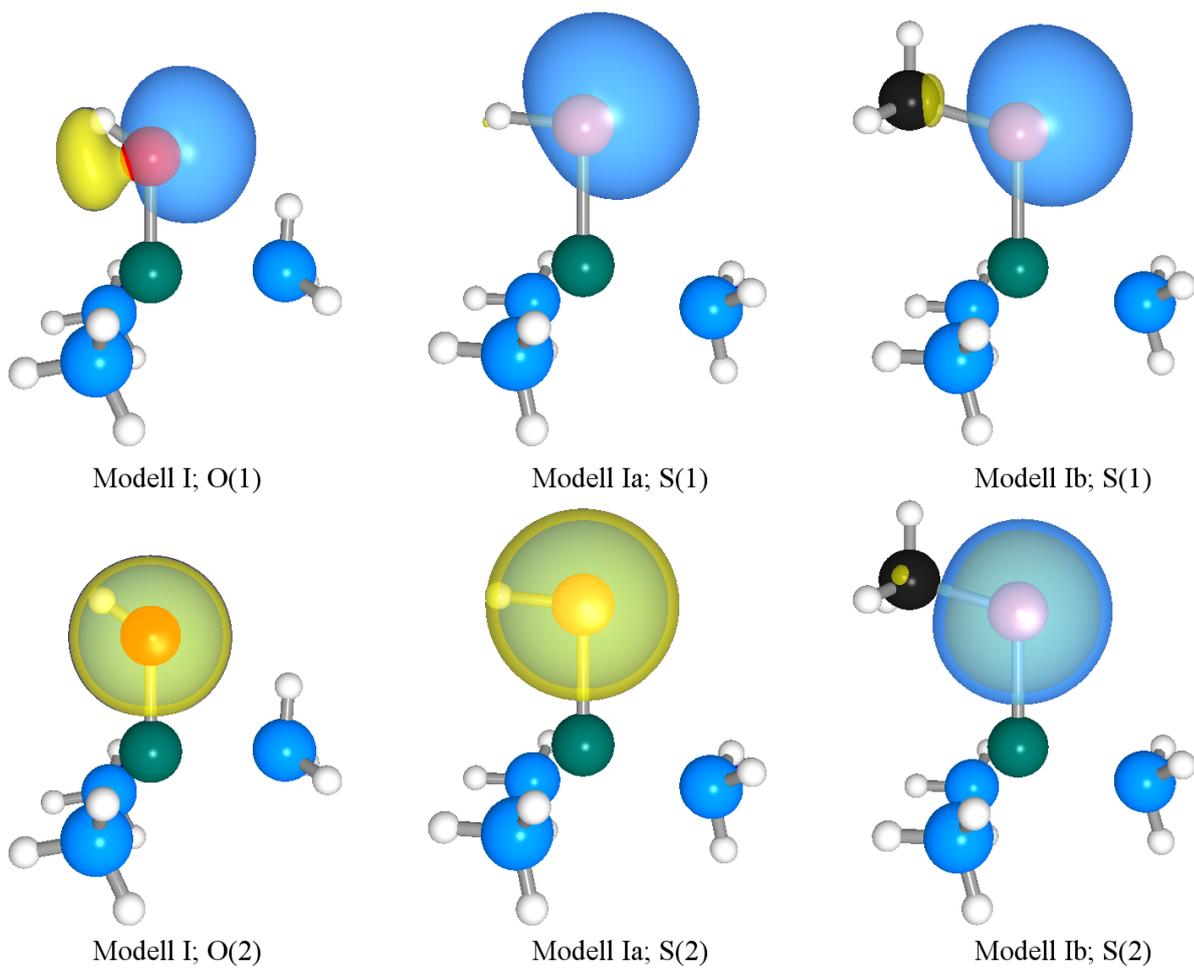
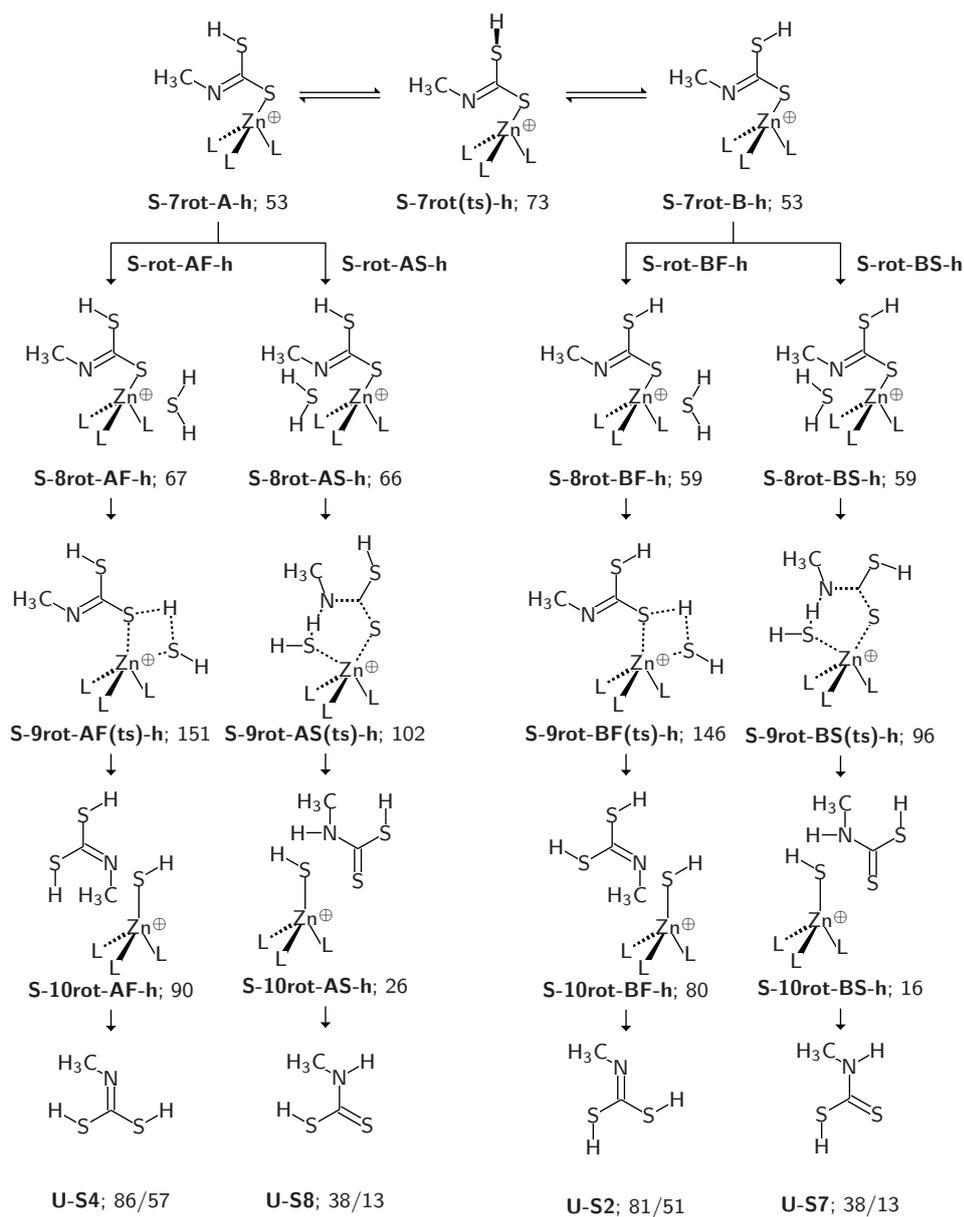
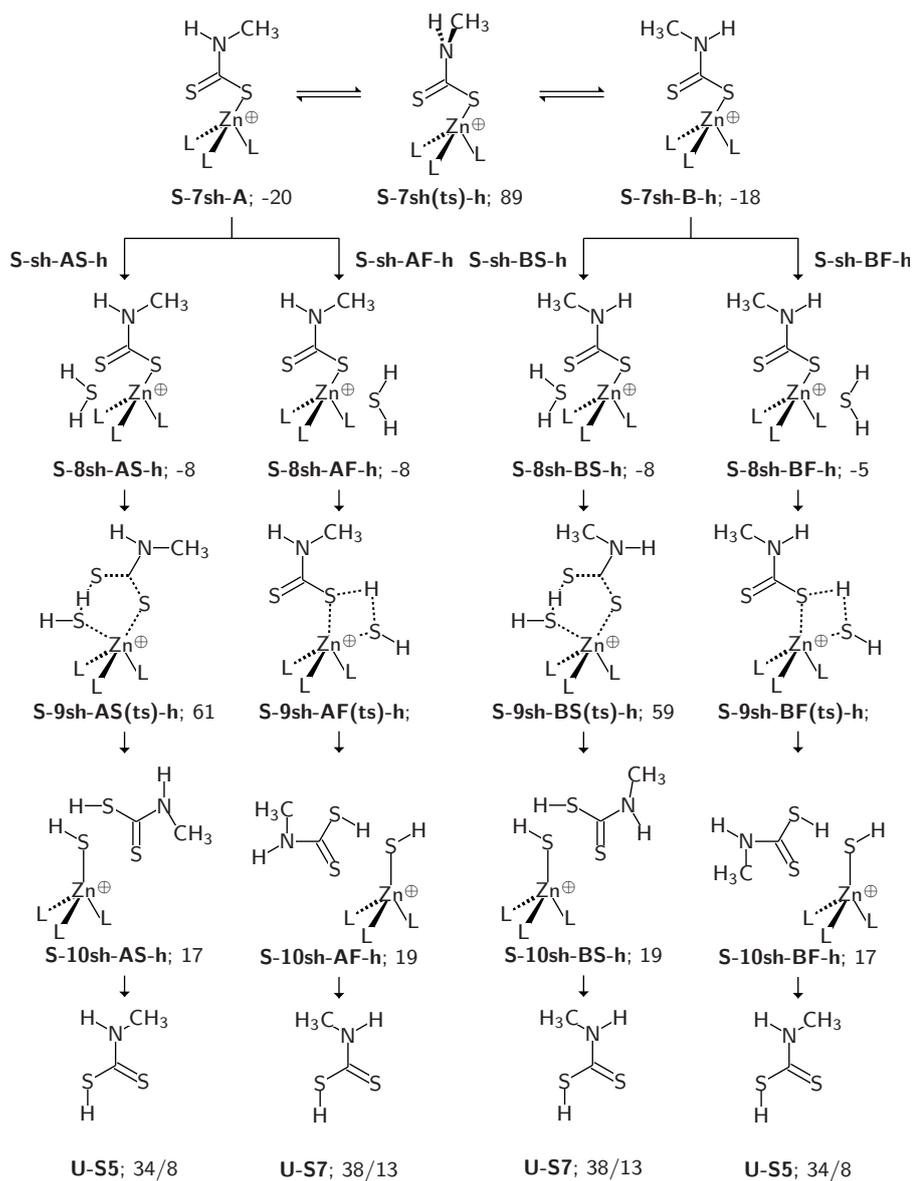


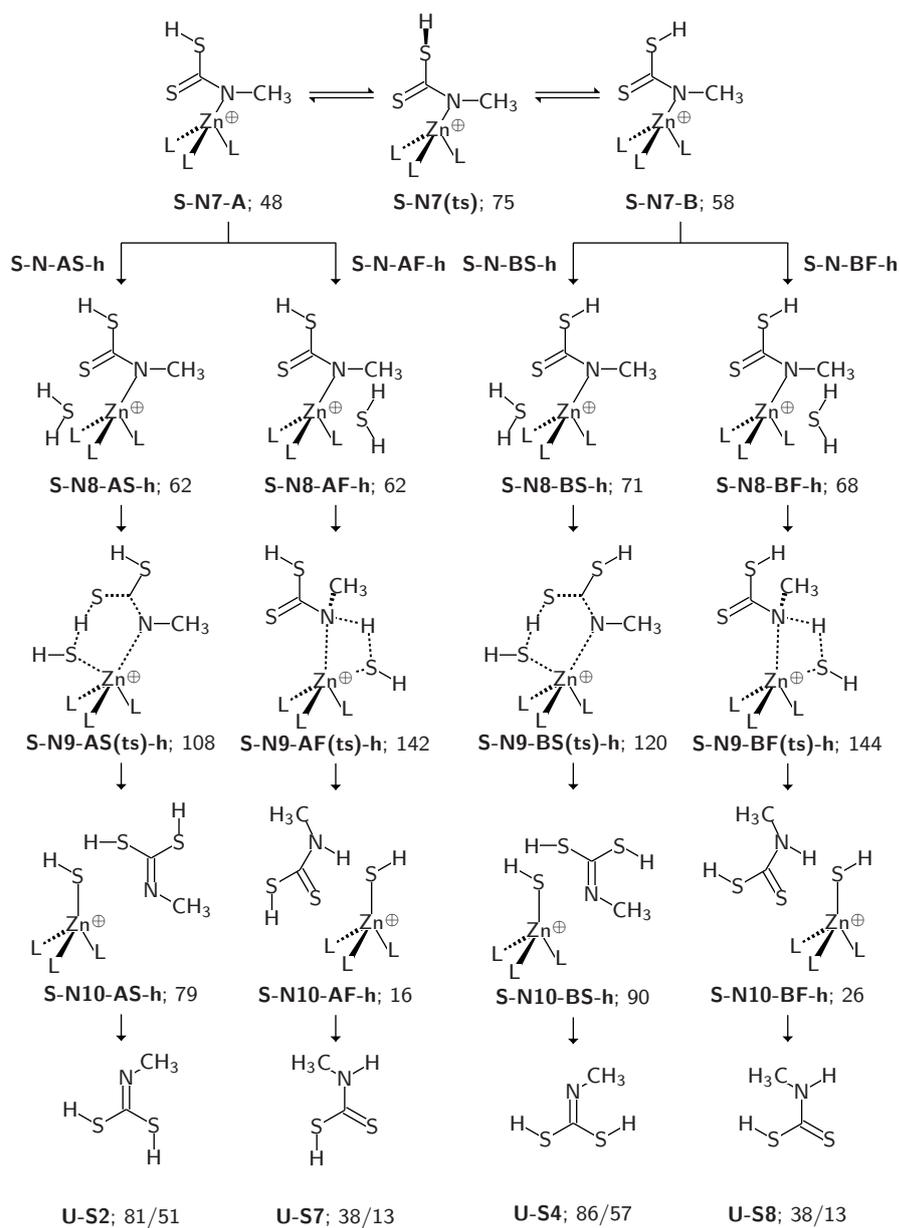
Abbildung 57: Freie Elektronenpaare am Nukleophil der Modelle **I**, **Ia** und **Ib**.



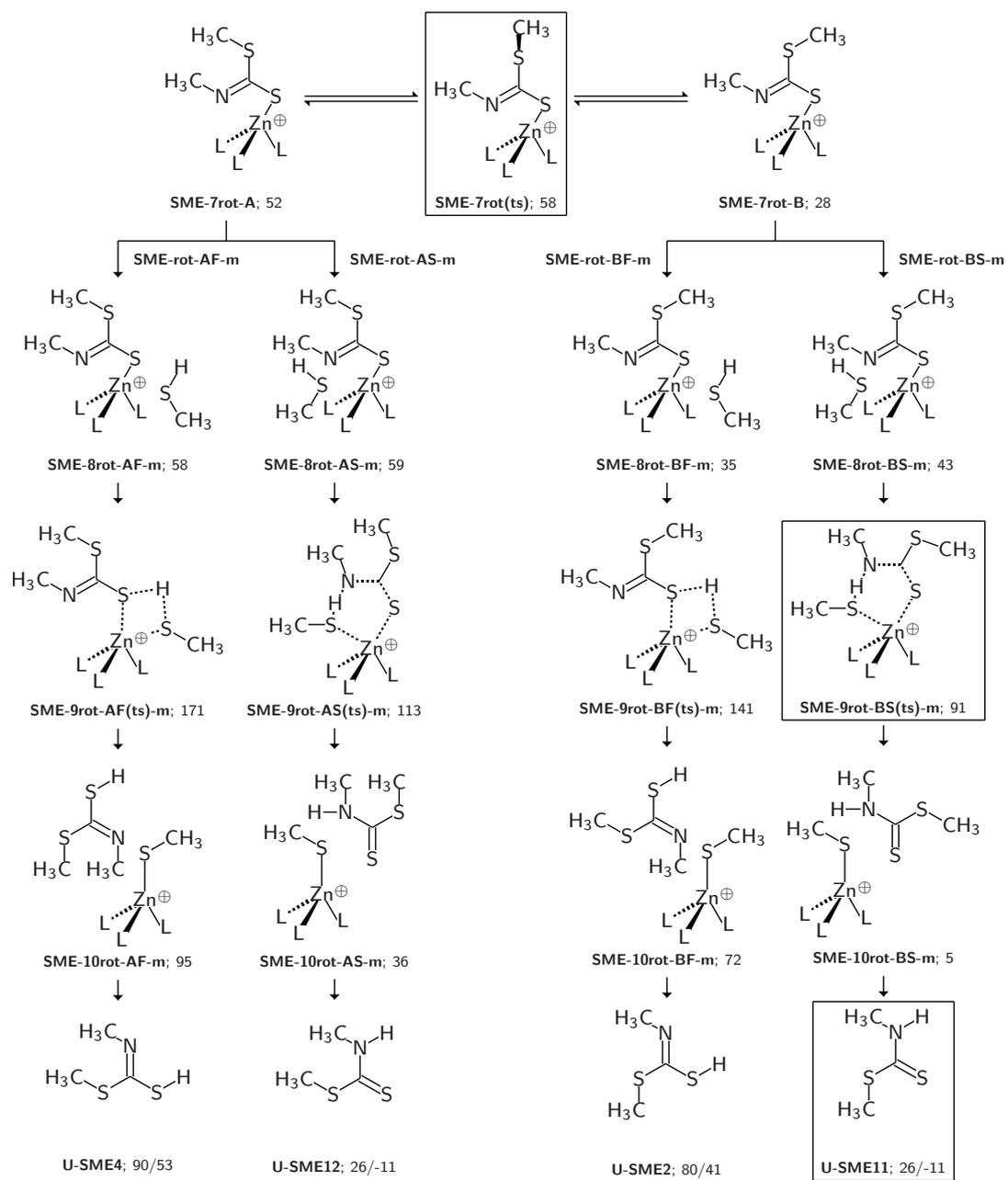
Schema 40: Sich an **S-7rot-A-h** anschließende Reaktionspfade



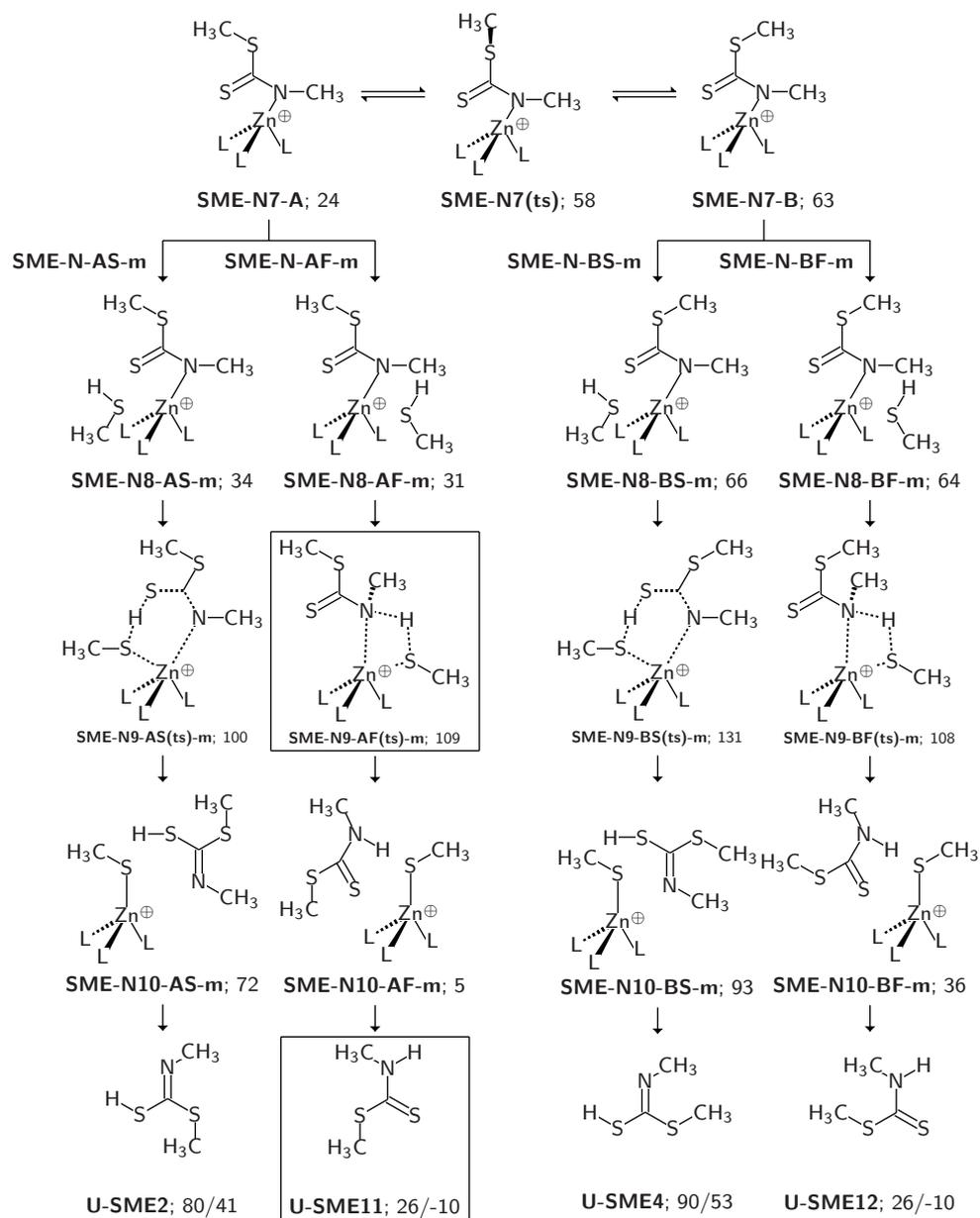
Schema 41: Sich an **S-7sh-A-h** anschließende Reaktionspfade



Schema 42: Sich an **S-N7-A-h** anschließende Reaktionspfade



Schema 43: Sich an **SME-7rot-A-m** anschließende Reaktionspfade



Schema 44: Sich an **S-N7-A-m** anschließende Reaktionspfade

## Tabellenverzeichnis

1	$\alpha$ -CA Isoenzyme höherer Lebewesen . . . . .	4
2	Skalierungsverhalten verschiedener <i>ab-initio-Post-HF</i> -Methoden . . . . .	12
3	Strukturdaten zu <i>HCAII</i> -Modellen . . . . .	27
4	Literaturstrukturdaten von Methylisothiocyanat . . . . .	29
5	Winkel um das Kohlenstoffatom in den Strukturen <b>3a</b> , <b>3b</b> , <b>7rot-A</b> und <b>7sh-A</b> . . . . .	42
6	Winkel der Übergangszustände nach <b>N7rot-A</b> und <b>N7sh-A</b> . . . . .	53
7	Summen der Aktivierungsenergien in allen möglichen Reaktionspfaden der katalysierten Reaktion von <b>ITCN</b> mit Wasser. Angaben in kJ/mol. . . . .	55
8	Verschiedene Substrate und deren Abkürzungen. . . . .	57
9	Ladungsverteilungen in verschiedenen Isothiocyanaten. . . . .	58
10	Energien von Übergangszuständen und Intermediaten verschiedener Isothiocyanate. . . . .	58
11	Vergleich der Gesamtenergiedifferenzen und der von $n_N \rightarrow \sigma_{C=O}^*$ in den Strukturen <b>U-O5</b> - <b>U-O8</b> . . . . .	61
12	Wichtige Atomabstände der Begegnungskomplexe in den katalysierten Reaktionen von <b>ITCN</b> und <b>ICN</b> . . . . .	64
13	Vergleich der Aktivierungsbarrieren verschiedener Übergangszustände aus den Reaktionen von <b>ITCN</b> und <b>ICN</b> mit den <i>MPW1K/6-311+G(d,p)</i> und <i>MPW1K/AUG-cc-pVTZ</i> Methoden. . . . .	77
14	Zur Berechnung verwendete Lösungsmittel und ihre Dielektrizitätskonstanten $\epsilon$ . . . . .	78
15	Energien der Übergangszustände in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. . . . .	80
16	Struktureigenschaften der Modelle <b>I</b> , <b>IV</b> und <b>V</b> . . . . .	84
17	Durchschnittliche Abweichungen in den Energien zwischen den Modellen <b>I</b> und <b>IV</b> sowie <b>I</b> und <b>V</b> in kJ/mol. . . . .	84
18	Vergleich der Eigenschaften der freien Elektronenpaare am nukleophilen Rest der Modelle <b>I</b> , <b>Ia</b> und <b>Ib</b> . . . . .	87
19	Vergleich der Eigenschaften der freien Elektronenpaare am nukleophilen Rest des Modells <b>I</b> in Begegnungskomplexen und Übergangszuständen. . . . .	90
20	Vergleich der Eigenschaften der freien Elektronenpaare am nukleophilen Rest der Modelle <b>Ia</b> und <b>Ib</b> in Begegnungskomplexen und Übergangszuständen. . . . .	90
21	Analyse der Massenspektren . . . . .	120
22	Umsätze der Reaktionen über die Thiolatkomplexe . . . . .	120
23	Bandenzuordnung im <i>Raman</i> -Spektrum von p-Nitrophenylisothiocyanat . . . . .	121
24	Bandenzuordnung im <i>Raman</i> -Spektrum von Phenylisothiocyanat . . . . .	123
25	Bandenzuordnung im <i>Raman</i> -Spektrum des insertierten Phenylisothiocyanats . . . . .	125
26	Bandenzuordnung im <i>Raman</i> -Spektrum des insertierten p-Nitrophenylisothiocyanats . . . . .	125
27	Berechnete Strukturdaten von Methylisothiocyanat . . . . .	136

28	Vergleich zwischen <i>B3LYP</i> und <i>MP2</i> - Intermediate . . . . .	139
29	Atomabstände der Begegnungskomplexe von <b>ITCN</b> mit den drei Katalysator-Modellen. . . . .	139
30	Vergleich zwischen <i>B3LYP</i> und <i>MP2</i> - Übergangszustände . . . . .	140

## Abbildungsverzeichnis

1	Kristallstruktur von <i>HCAII</i> . . . . .	2
2	<i>CA</i> -Modelle . . . . .	5
3	Drei Modelle zur Simulation von <i>HCAII</i> in quantenchemischen Rechnungen. . . . .	19
4	<i>MUE</i> der Methoden im Vergleich mit den Werten aus der Rechnung auf <i>CCSD/AUG-cc-pVTZ</i> Niveau. . . . .	30
5	Winkel zwischen Methylgruppe und Kumulensystem in Methylsiothiocyanat abhängig von Methode und Basissatz. . . . .	30
6	Produktstrukturen der Unkatalysierte Reaktion von <b>ITCN</b> . . . . .	32
7	Ausgewählte Strukturen des Angriffs auf die C=S Doppelbindung von <b>ITCN</b> bis zu dem Intermediat vor dem Wasserangriff. . . . .	41
8	Energetischer Vergleich der Reaktionspfade von <b>ITCN</b> mit Wasser nach dem C=S Angriff. . . . .	46
9	<i>Lindskog</i> - und <i>Lipscomb</i> -Übergangszustände der Reaktionen von <b>ITCN</b> mit Wasser. Bindungslängen sind in Angstrom [Å] angegeben. . . . .	48
10	Energetischer Vergleich der Reaktionspfade von <b>ITCN</b> mit Wasser nach dem C=N Angriff. . . . .	54
11	Energetischer Vergleich der günstigsten Reaktionspfade von <b>ITCN</b> mit Wasser. . . . .	54
12	Energetischer Vergleich der Reaktionspfade der unkatalysierten Reaktion und den katalysierten Reaktionskoordinaten mit der größten Wahrscheinlichkeit. . . . .	56
13	Energien der Strukturen verschiedener Isothiocyanate in Abhängigkeit von der Ladung am Schwefelatom. . . . .	59
14	Produktstrukturen der Unkatalysierte Reaktion von <b>ICN</b> . . . . .	61
15	Vergleich der Begegnungskomplexe von <b>ITCN</b> und <b>ICN</b> . . . . .	65
16	Energetischer Vergleich der Reaktionspfade von <b>ICN</b> mit Wasser nach dem C=O Angriff. . . . .	72
17	Energetischer Vergleich der günstigsten Reaktionspfade der katalysierten Reaktion von <b>ICN</b> mit Wasser. . . . .	76
18	Energetischer Vergleich der katalysierten mit der unkatalysierten Reaktion von <b>ICN</b> . . . . .	76
19	Einfluss des Lösungsmittels auf die Geometrien der Strukturen <b>N2(ts)</b> und <b>ON2(ts)</b> . . . . .	79
20	Zu den Gasphasenberechnungen relative Energien der Lösungsmittelrechnungen in Abhängigkeit von der Dielektrizitätskonstante - <b>ITCN</b> . . . . .	81
21	Zu den Gasphasenberechnungen relative Energien der Lösungsmittelrechnungen in Abhängigkeit von der Dielektrizitätskonstante - <b>ICN</b> . . . . .	81
22	Energetischer Vergleich der günstigsten Reaktionspfade der Reaktion aller Substrate mit Wasser. . . . .	82
23	Das Ammoniak-Modell ( <b>I</b> ) und makrozyklische <i>HCAII</i> -Modelle. . . . .	83
24	Reaktionspfad <i>sh</i> (s. Seite 38) bis zum Wasserangriff mit allen drei Modellen. . . . .	85

25	Vergleich der Strukturen weiterer Katalysator-Modelle der SH- und SMe-Reihe. . . . .	86
26	Freie Elektronenpaare am Nukleophil der Modelle <b>I</b> , <b>Ia</b> und <b>Ib</b> . . . . .	88
27	Orbitale der freien Elektronenpaare des Nukleophils im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. . . . .	88
28	Orbitale der freien Elektronenpaare am Nukleophil des Katalysator-Modells in allen Begegnungskomplexen und anschließenden exemplarischen Übergangszuständen bei der Reaktion mit <b>ITCN</b> . Zur Einordnung der Strukturen vgl. Schema 12 (Seite 38), Schema 21 (Seite 66), Schema 27 (Seite 94) sowie Schema 33 (Seite 106). . . . .	89
29	Produktstrukturen der unkatalysierte Reaktion von <b>ITCN</b> mit Schwefelwasserstoff . . . . .	91
30	Vergleich der Reaktionen von <b>ITCN</b> mit den Modellen <b>I</b> und <b>Ia</b> . . . . .	102
31	Energetische Unterschiede der Substrate H <sub>2</sub> O und H <sub>2</sub> S in der Reaktion von Modell <b>Ia</b> . . . . .	102
32	Konformere der Unkatalysierte Reaktion von <b>ITCN</b> . . . . .	103
33	Vergleich der Reaktionen von <b>ITCN</b> mit den Modellen <b>I</b> , <b>Ia</b> und <b>Ib</b> . . . . .	110
34	Energetische Unterschiede der Substrate H <sub>2</sub> O und MeSH in der Reaktion von Modell <b>Ib</b> . . . . .	110
35	Tetraazacyloliganden. . . . .	112
36	Thiolat-Komplexe . . . . .	112
37	Benzylsignal im <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum der Reaktion und des reinen Komplexes <b>15Bn</b> im Vergleich. . . . .	114
38	Produkte der Reaktionen der Isothiocyanate und Methyljodid über die Thiolatkomplexe. . . . .	114
39	Nebenprodukte der Reaktionen der Isothiocyanate und Methyljodid über die Thiolatkomplexe. . . . .	116
40	Gaschromatogramme . . . . .	118
41	Massenspektren . . . . .	119
42	Raman - p-NO <sub>2</sub> PhNCS . . . . .	122
43	Raman - PhNCS . . . . .	122
44	Raman - p-NO <sub>2</sub> PhNCS - Insertion . . . . .	126
45	Raman - PhNCS - Insertion . . . . .	126
46	Reaktionsprinzip der Carboanhydrase . . . . .	131
47	Länge der N=C Doppelbindung in <b>MeITCN</b> . . . . .	135
48	Länge der Bindung zwischen Methyl-Kohlenstoffatom und Stickstoffatom in <b>MeITCN</b> . . . . .	135
49	Winkel des Kumulensystems in <b>MeITCN</b> abhängig von Funktional und Basissatz. . . . .	137
50	C=S Doppelbindung in <b>MeITCN</b> abhängig von Funktional und Basissatz. . . . .	137
51	<i>MUE</i> der Methoden im Vergleich mit den experimentellen Werten. . . . .	138
52	Energien der Strukturen verschiedener Isothiocyanate in Abhängigkeit von der Ladung am Stickstoffatom. . . . .	138
53	Reaktionspfad <b>Nsh</b> mit makrozyklischen <i>HCAII</i> -Modellen. . . . .	141

54	Reaktionspfade <b>ONsh</b> mit makrozyklischen <i>HCAII</i> -Modellen. . . . .	141
55	Reaktionspfade <b>Osh</b> mit makrozyklischen <i>HCAII</i> -Modellen. . . . .	142
56	Energetischer Vergleich der Reaktionspfade von <b>ICN</b> mit Wasser nach dem C=N Angriff. . . . .	142
57	Freie Elektronenpaare am Nukleophil der Modelle <b>I</b> , <b>Ia</b> und <b>Ib</b> . . . . .	143

## Schemataverzeichnis

1	Der katalytische Zyklus der <i>HCAII</i> nach <i>Anders et al.</i> . . . . .	20
2	Der katalytische Zyklus mit COS - Teil I . . . . .	21
3	Der katalytische Zyklus mit COS - Teil II . . . . .	22
4	Tautomerie zwischen Thiocyansäure und Isothiocyansäure. . . . .	23
5	Isomerisierung von Thiocyanaten zu Isothiocyanaten. . . . .	24
6	Einfache Darstellung von Alkylisothiocyanaten. . . . .	24
7	Prinzip der Selen-katalysierten Darstellung von Arylisothiocyanaten. . . . .	24
8	Allgemeine Darstellung von Isocyanaten. . . . .	25
9	Kinetisch dominierende Übergangszustände in der unkatalysierten Reaktion von <b>ITCN</b> . . . . .	33
10	Reaktionspfade der unkatalysierte Reaktion von <b>ITCN</b> . . . . .	35
11	Inhibition mit Isothiocyansäure . . . . .	36
12	Geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der kat. Reaktion mit <b>ITCN</b> . . . . .	38
13	Reaktionspfade nach <b>7rot-A</b> . . . . .	43
14	Reaktionspfade nach <b>7sh-A</b> . . . . .	45
15	Reaktionspfade nach <b>N2(ts)</b> . . . . .	48
16	Reaktionspfade nach <b>N7rot-A</b> . . . . .	50
17	Reaktionspfade nach <b>N7sh-A</b> . . . . .	51
18	Übergangszustände nach <b>N7rot-A</b> und <b>N7sh-A</b> . . . . .	52
19	Kinetisch dominierende Übergangszustände in der unkatalysierte Reaktion von <b>ICN</b> . . . . .	63
20	Reaktionspfade der unkatalysierte Reaktion von <b>ICN</b> . . . . .	63
21	Geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der kat. Reaktion mit <b>ICN</b> . . . . .	66
22	Reaktionspfade nach <b>O7rot-A</b> . . . . .	69
23	Reaktionspfade nach <b>O7sh-A</b> . . . . .	70
24	Reaktionspfade nach <b>ON2(ts)</b> . . . . .	73
25	Reaktionspfade nach <b>ON7-A</b> . . . . .	74
26	Geschwindigkeitsbestimmende Schritte der Addition von Schwefelwasserstoff an die C=S oder C=N Doppelbindung von <b>ITCN</b> . . . . .	92
27	Geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der kat. Reaktion mit <b>ITCN</b> . . . . .	94
28	Sich an <b>S-7sh-A</b> anschließende Reaktionspfade . . . . .	96
29	Sich an <b>S-7rot-A</b> anschließende Reaktionspfade . . . . .	97
30	Geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der kat. Reaktion mit <b>ITCN</b> . . . . .	99
31	Sich an <b>S-N7-A</b> anschließende Reaktionspfade . . . . .	100
32	Geschwindigkeitsbestimmende Schritte der Addition von Methylmercaptan an die C=S oder C=N Doppelbindung von <b>ITCN</b> . . . . .	104
33	Geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der kat. Reaktion mit <b>ITCN</b> . . . . .	106
34	Sich an <b>SME-7-A</b> anschließende Reaktionspfade . . . . .	107
35	Sich an <b>SME-N7-A</b> anschließende Reaktionspfade . . . . .	109
36	Mögliche Insertionsprodukte der Reaktion von <b>ITCN</b> mit <b>15Bn</b> . . . . .	113
37	Ambivalenz von p-Nitrophenyl- und Phenylisothiocyanat . . . . .	123
38	Entwicklung von Modellen . . . . .	128

39	Zusammenhang Natur - Modell - Theorie - Experiment . . . . .	130
40	Sich an <b>S-7rot-A-h</b> anschließende Reaktionspfade . . . . .	144
41	Sich an <b>S-7sh-A-h</b> anschließende Reaktionspfade . . . . .	145
42	Sich an <b>S-N7-A-h</b> anschließende Reaktionspfade . . . . .	146
43	Sich an <b>S-7rot-A-m</b> anschließende Reaktionspfade . . . . .	147
44	Sich an <b>S-N7-A-m</b> anschließende Reaktionspfade . . . . .	148

## Abkürzungsverzeichnis

AO	Atomorbital
AUG	<i>augmented</i> ; Diffuse Funktionen in den <i>Dunning</i> -Basissätzen
B3LYP	<i>Hybrid-DFT</i> -Funktional mit <i>Becke88</i> als Austausch- und <i>Lee-Yang-Parr</i> als Korrelationsfunktional
BaSH	<i>bourne again shell</i>
BLYP	Reines <i>DFT</i> -Funktional mit <i>Becke88</i> als Austausch- und <i>Lee-Yang-Parr</i> -Korrelationsfunktional
BP86	Reines <i>DFT</i> -Funktional mit <i>Becke88</i> als Austausch- und <i>Perdew</i> als Korrelationsfunktional
BPW91	Reines <i>DFT</i> -Funktional mit <i>Becke88</i> als Austausch- und <i>Perdew-Wang91</i> als Korrelationsfunktional
C-PCM	<i>conductor-like polarizable continuum model</i>
CA	Carboanhydrase
CB <sub>r3</sub>	Tribrommethyloisothiocyanat
CCISD(T)	<i>coupled cluster including single and double excitations and triple excitations added perturbatively</i>
CCl <sub>3</sub>	Trichlormethyloisothiocyanat
CCSD	<i>coupled cluster including single and double excitations</i>
CF <sub>3</sub>	Trifluormethyloisothiocyanat
CI	<i>configuration interaction</i>
CISD	<i>configuration interaction including single and double excitations</i>
COSMO	<i>conductor-like screening model</i>
CSV	<i>comma-separated values</i>
dCl	2,4-Dichlorphenyloisothiocyanat
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMSO	Dimethylsulfoxid
dnPh	2,4-Dinitrophenyloisothiocyanat
EPS	<i>encapsulated postscript</i>
ESR	Elektronenspinresonanz
Et	Ethyloisothiocyanat
GC	Gaschromatografie
GEA	<i>gradient-expansion approximation</i>
GGA	<i>generalized-gradient approximation</i>
GTO	<i>gaussian type orbital</i>
HCA	<i>Human Carbonic Anhydrase</i>
HCAII	<i>Human Carbonic Anhydrase II</i>
HF	Hartree-Fock
HF-SCF	<i>hartree fock self consistent field</i>
His	Histidin
HSAB	<i>hard and soft acids and bases</i>
I-PCM	<i>isodensity polarizable continuum model</i>
ICN	Isocyanat

---

IR	Infrarot
ITCN	Isothiocyanat
LCAO	<i>linear combination of atomic orbitals</i>
LDA	<i>local-density approximation</i>
Leu	Leucin
MBPT <sub>n</sub>	<i>many body perturbation theory</i>
Me	Methylisothiocyanat
MO	Molekülorbital
MP4(SDQ)	<i>MP4 for single, double and quadruple excitations</i>
MP <sub>n</sub>	Møller-Plesset-Störungstheorie n-ter Ordnung
MPW1K	<i>modified Perdew-Wang functional optimized for kinetics</i> ; DFT-Funktional
MS	Massenspektrometrie
MUE	<i>mean unsigned error</i>
NAO	<i>natural atomic orbital</i>
NBO	<i>natural bond orbital</i>
NHO	<i>natural hybrid orbital</i>
NMR	Kernspinresonanz; <i>nuclear magnetic resonance</i>
NPA	<i>natural population analysis</i>
nPh	p-Nitrophenylisothiocyanat
PBS	<i>portable batch system</i>
pCl	p-Chlorphenylisothiocyanat
PCM	<i>polarizable continuum model</i>
Ph	Phenylisothiocyanat
PNLM	<i>principle of least nuclear motion</i>
PNS	<i>principle of non-perfect synchronization</i>
Post-HF	Post-Hartree-Fock-Methoden
QCISD	<i>quadratic configuration interaction including single and double excitations</i>
QCISD(T)	<i>quadratic configuration interaction including single and double excitations and triple excitations added perturbatively</i>
QCISDT	<i>quadratic configuration interaction with single, double, and triple excitations</i>
RI	<i>resolution of identity coulomb energy approximation</i>
SAS	<i>solvent accessible surface</i>
SCI-PCM	<i>self consistent isodensity polarizable continuum model</i>
SCRFF	<i>solvent corrected reaction field</i>
STO	<i>slater type orbital</i>
Thr	Threonin
Trp	Tryptophan
Val	Valin

## Literaturverzeichnis

- [1] J. E. Coleman, *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 5212–5219.
- [2] I. Bertini, C. Luchinat, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 272–279.
- [3] S. Lindskog, A. Liljas, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1993**, *3*, 915–920.
- [4] D. N. Silverman in *Enzyme Kinetics and Mechanism Part D: Developments in Enzyme Dynamics*, Vol. Volume 249 (Ed.: D. L. Purich), Academic Press, **1995**, pp. 479–503.
- [5] D. N. Silverman, S. Lindskog, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 30–36.
- [6] D. Christianson, C. Fierke, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 331–339.
- [7] S. Lindskog, *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74*, 1–20.
- [8] S. Fisher, C. Maupin, M. Budayova-Spano, L. Govindasamy, C. Tu, M. Agbandje-McKenna, D. Silverman, G. Voth, R. McKenna, *Biochemistry* **2007**, *46*, 2930–2937.
- [9] D. Hewett-Emmett, R. E. Tashian, *Mol. Phylogenet. Evol.* **1996**, *5*, 50–77.
- [10] W. C. Stadie, H. O'Brien, *J. Biol. Chem.* **1933**, *103*, 521–529.
- [11] N. U. Meldrum, F. J. W. Roughton, *J. Physiol.* **1933**, *80*, 113–142.
- [12] S. Parkkila, *The Carbonic Anhydrases: New Horizons*, Birkhauser Verlag, Berlin, **2000**.
- [13] W. S. Sly, P. Y. Hu, *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 375–401.
- [14] C. T. Supuran, A. Scozzafava, A. Casini, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 146–189.
- [15] V. Meyer-Rochow, J. Gal, *Polar Biol.* **2003**, *27*, 56–58.
- [16] R. G. Khalifah, *J. Biol. Chem.* **1971**, *246*, 2561–2573.
- [17] Y. Pocker, J. T. Stone, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5497–5498.
- [18] D. Duda, L. Govindasamy, M. Agbandje-McKenna, C. Tu, D. N. Silverman, R. McKenna, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2003**, *59*, 93–104.
- [19] C. Tu, D. N. Silverman, C. Forsman, B. H. Jonsson, S. Lindskog, *Biochemistry* **1989**, *28*, 7913–7918.
- [20] K. Jude, A. Banerjee, M. Haldar, S. Manokaran, B. Roy, S. Mallik, D. Srivastava, D. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3011–3018.

- [21] K. Hakansson, M. Carlsson, L. A. Svensson, A. Liljas, *J. Mol. Biol.* **1992**, *227*, 1192–1204.
- [22] A. E. Eriksson, T. A. Jones, A. Liljas, *Proteins: Struct., Funct., Gen.* **1988**, *4*, 274–282.
- [23] H. Steiner, B.-H. Jonsson, S. Lindskog, *Eur. J. Biochem.* **1975**, *59*, 253–259.
- [24] J. R. Knowles, W. J. Albery, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 105–111.
- [25] Y. Pocker, D. W. Bjorkquist, *Biochemistry* **1977**, *16*, 5698–5707.
- [26] K. S. Venkatasubban, D. N. Silverman, *Biochemistry* **1980**, *19*, 4984–4989.
- [27] Z. Smedarchina, W. Siebrand, A. Fernandez-Ramos, Q. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 243–251.
- [28] M. Qian, C. Tu, J. Earnhardt, P. Laipis, D. Silverman, *Biochemistry* **1997**, *36*, 15758–15764.
- [29] S. K. Nair, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9455–9458.
- [30] Z. Fisher, J. Hernandez Prada, C. Tu, D. Duda, C. Yoshioka, H. An, L. Govindasamy, D. Silverman, R. McKenna, *Biochemistry* **2005**, *44*, 1097–1105.
- [31] C. Maupin, G. Voth, *Biochemistry* **2007**, *46*, 2938–2947.
- [32] H. A. Krebs, *Biochem. J.* **1948**, *43*, 525–528.
- [33] P. A. Boriack-Sjodin, S. Zeitlin, H. H. Chen, L. Crenshaw, S. Gross, A. Dantanarayana, P. Delgado, J. A. May, T. Dean, D. W. Christianson, *Protein Sci.* **1998**, *7*, 2483–2489.
- [34] T. Stams, Y. Chen, P. A. Boriack-Sjodin, J. D. Hurt, J. Liao, J. A. May, T. Dean, P. Laipis, D. N. Silverman, D. W. Christianson, *Protein Sci.* **1998**, *7*, 556–563.
- [35] G. M. Smith, R. S. Alexander, D. W. Christianson, B. M. McKeever, G. S. Ponticello, J. P. Springer, W. C. Randall, J. J. Baldwin, C. N. Habecker, *Protein Sci.* **1994**, *3*, 118–125.
- [36] J. J. Baldwin, G. S. Ponticello, P. S. Anderson, M. E. Christy, M. A. Murcko, W. C. Randall, H. Schwam, M. F. Sugrue, P. Gautheron, et al., *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2510–2513.
- [37] I. Campbell, S. Lindskog, A. White, *J. Mol. Biol.* **1975**, *98*, 597–614.
- [38] T. Kararli, D. Silverman, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 3484–3489.
- [39] K. Nakata, N. Shimomura, N. Shiina, M. Izumi, K. Ichikawa, M. Shiro, *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *89*, 255–266.

- [40] I. Bertini, G. Canti, C. Luchinat, A. Scozzafava, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4873–4877.
- [41] I. Bertini, G. Lanini, C. Luchinat, A. Raciti, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *91*, 173–177.
- [42] M. Khobzaoui, L. M. V. Tillekeratne, R. A. Hudson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *318*, 1–3.
- [43] P. Woolley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, *3*, 318–324.
- [44] P. Woolley, *Nature* **1975**, *258*, 677–682.
- [45] E. Kimura, T. Shiota, T. Koike, M. Shiro, M. Kodama, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5805–5811.
- [46] X. Zhang, R. van Eldik, T. Koike, E. Kimura, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5749–5755.
- [47] X. Zhang, R. van Eldik, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5606–5614.
- [48] A. Looney, R. Han, K. McNeill, G. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4690–4697.
- [49] R. D. Hancock, G. J. McDougall, *Adv. Mol. Relax. Int. Pr.* **1980**, *18*, 99–108.
- [50] M. Micheloni, P. Paoletti, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *43*, 109–112.
- [51] D. Soto-Castro, P. Guadarrama, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1215–1226.
- [52] H. Vahrenkamp, *Dalton Trans.* **2007**, 4751–4759.
- [53] A. Peter, H. Vahrenkamp, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2005**, *631*, 2347–2351.
- [54] T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. V. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294–301.
- [55] M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265–3269.
- [56] G. A. Petersson, M. A. Al-Laham, *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6081–6090.
- [57] G. A. Petersson, A. Bennett, T. G. Tensfeldt, M. A. Al-Laham, W. A. Shirley, J. Mantzaris, *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 2193–2218.
- [58] T. Hashimoto, K. Hirao, H. Tatewaki, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *273*, 345–352.
- [59] R. A. Kendall, T. H. Dunning, Jr., R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806.
- [60] D. E. Woon, T. H. Dunning, Jr., *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358–1371.
- [61] E. Schrödinger, *Ann. Phys.* **1926**, *384*, 489–527.

- [62] E. Schrödinger, *Ann. Phys.* **1926**, *384*, 734–756.
- [63] N. Kaltsoyannis, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1.
- [64] P. Pyykkö, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 563–594.
- [65] M. Born, R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **1927**, *389*, 457–484.
- [66] L. Che, Z. Ren, X. Wang, W. Dong, D. Dai, X. Wang, D. H. Zhang, X. Yang, L. Sheng, G. Li, H.-J. Werner, F. Lique, M. H. Alexander, *Science* **2007**, *317*, 1061–1064.
- [67] C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 69–89.
- [68] W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley, New York, **1986**.
- [69] K. Raghavachari, J. Anderson, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12960–12973.
- [70] R. J. Bartlett, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1981**, *32*, 359–401.
- [71] C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618–622.
- [72] S. Sæbø, J. Almlöf, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *154*, 83–89.
- [73] M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *153*, 503–506.
- [74] R. Krishnan, J. A. Pople, *Int. J. Quantum Chem.* **1978**, *14*, 91–100.
- [75] R. J. Bartlett, *Modern Electronic Structure Theory*, World Scientific, New York, **1995**.
- [76] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry - Theories and Models*, John Wiley & Sons, Chichester, **2004**.
- [77] G. E. Scuseria, C. L. Janssen, H. F. S. III, *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 7382–7387.
- [78] G. E. Scuseria, H. F. Schaefer III, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 3700–3703.
- [79] G. D. Purvis III, R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 1910–1918.
- [80] J. A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 5968–5975.
- [81] T. Ziegler, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651–667.
- [82] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–B871.
- [83] M. Levy, *Phys. Rev. A* **1982**, *26*, 1200–1208.
- [84] E. H. Lieb, *Density Functional Methods in Physics*, Plenum, New York, **1985**.

- [85] K. Capelle, *A bird's-eye view of density-functional theory*, **2002**, <http://www.citebase.org/abstract?id=oai:arXiv.org:cond-mat/0211443>.
- [86] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138.
- [87] L. H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1927**, *23*, 542.
- [88] E. Fermi, *Z. Phys.* **1928**, *48*, 73.
- [89] P. A. M. Dirac, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1930**, *26*, 376.
- [90] J. P. Perdew, A. Ruzsinszky, J. Tao, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, G. I. Csonka, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 062201.
- [91] R. M. Dreizler, E. K. U. Gross, *Density Functional Theory*, Springer, Berlin, **1990**.
- [92] U. von Barth, L. Hedin, *J. Phys. C: Solid State Phys.* **1972**, *5*, 1629–1642.
- [93] O. Gunnarsson, B. I. Lundqvist, *Phys. Rev. B* **1976**, *13*, 4274–4298.
- [94] D. M. Ceperley, B. J. Alder, *Phys. Rev. Lett.* **1980**, *45*, 566–569.
- [95] J. P. Perdew, W. Yue, *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8800–8802.
- [96] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
- [97] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [98] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* **1992**, *45*, 13244–13249.
- [99] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [100] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- [101] R. Szilagyı, G. Frenking, *Organometallics* **1997**, *16*, 4807–4815.
- [102] B. Lynch, D. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 2936–2941.
- [103] Y. Zhao, N. Gonzalez-Garcia, D. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 2012–2018.
- [104] B. Lynch, P. Fast, M. Harris, D. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 4811–4815.
- [105] J. N. Harvey, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.* **2006**, *102*, 203–226.
- [106] N. Schultz, Y. Zhao, D. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 4388–4403.
- [107] N. X. Wang, A. K. Wilson, *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 7632–7646.
- [108] S. Sousa, P. Fernandes, M. Ramos, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 9146–9152.
- [109] M. Wodrich, C. Corminboeuf, P. Schleyer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3631–3634.

- [110] S. Sousa, P. Fernandes, M. Ramos, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 10439–10452.
- [111] M. Alcami, O. Mo, M. Yanez, I. L. Cooper, *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 6131–6140.
- [112] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.
- [113] E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, F. Weinhold, NBO, 5.0, **2001**, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5/>.
- [114] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735–746.
- [115] A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066–4073.
- [116] P.-O. Löwdin, *Phys. Rev.* **1955**, *97*, 1474–1489.
- [117] J. P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211–7218.
- [118] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833–1840.
- [119] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1841–1846.
- [120] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 2338–2342.
- [121] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 2343–2346.
- [122] A. Szarecka, J. Rychlewski, U. Rychlewska, *Comp. Meth. Sci. Tech.* **1998**, *4*, 25–33.
- [123] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486–1493.
- [124] J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 1047–1060.
- [125] C. S. Pomelli, J. Tomasi, R. Cammi, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 1262–1272.
- [126] V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995–2001.
- [127] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 669–681.
- [128] A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799–805.
- [129] J. Foresman, T. Keith, K. Wiberg, J. Snoonian, M. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16098–16104.
- [130] J. Thompson, C. Cramer, D. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6532–6542.
- [131] A. Yu, Y. Liu, Y. Wang, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *436*, 276–279.
- [132] M. Krauss, D. R. Garmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6426–6435.
- [133] Y. J. Zheng, K. M. Merz, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10498–10507.

- [134] M. Mauksch, M. Bräuer, J. Weston, E. Anders, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 190–198.
- [135] K. Merz, L. Banci, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 17414–17420.
- [136] M. Bräuer, J. Perez-Lustres, J. Weston, E. Anders, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1454–1463.
- [137] A. Bottoni, C. Lanza, G. Miscione, D. Spinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1542–1550.
- [138] G. Miscione, M. Stenta, D. Spinelli, E. Anders, A. Bottoni, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *118*, 193–201.
- [139] R. H. Prince, P. R. Woolley, *Bioorg. Chem.* **1973**, *2*, 337–344.
- [140] C. Muguruma, *THEOCHEM* **1999**, *461-462*, 439–452.
- [141] K. M. Merz, R. Hoffmann, M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5636–5649.
- [142] M. Hartmann, T. Clark, R. Eldik, *J. Mol. Model.* **1996**, *2*, 358–361.
- [143] J. Y. Liang, W. N. Lipscomb, *Biochemistry* **1987**, *26*, 5293–5301.
- [144] M. Sola, A. Lledos, M. Duran, J. Bertran, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 869–877.
- [145] C. Tautermann, M. Loferer, A. Voegelé, K. Liedl, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 12013–12020.
- [146] S. Lindskog, P. Engberg, C. Forsman, A. S. Ibrahim, H. B. Jonsson, I. Simonsson, L. Tibell, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1987**, *429*, 61–75.
- [147] S. Sinnecker, M. Brauer, W. Koch, E. Anders, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1006–1013.
- [148] M. Bräuer, E. Anders, S. Sinnecker, W. Koch, M. Rombach, H. Brombacher, H. Vahrenkamp, *Chem. Commun.* **2000**, *1*, 647–648.
- [149] C. P. Rinsland, A. Goldman, E. Mahieu, R. Zander, J. Notholt, N. B. Jones, D. W. T. Griffith, T. M. Stephen, L. S. Chiou, *J. Geophys. Res. Atmos.* **2002**, *107*, 4657–4665.
- [150] J. Notni, S. Schenk, G. Protoschill-Krebs, J. Kesselmeier, E. Anders, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 530–536.
- [151] S. Hauptmann, *Einführung in die Organische Chemie*, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie GmbH, Leipzig, **1992**.
- [152] D. Albanese, M. Penso, *Synthesis* **1991**, 1001–1002.

- [153] S.-I. Fujiwara, T. Shin-Ike, N. Sonoda, M. Aoki, K. Okada, N. Miyoshi, N. Kambe, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3503–3506.
- [154] H. Hagemann, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl): Kohlendensäure-Derivate*, Vol. E4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1983**.
- [155] W. Walter, K.-D. Bode, *Angewandte Chemie* **1967**, *79*, 285–297.
- [156] D. W. Browne, G. M. Dyson, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3285.
- [157] C. N. R. Rao, R. Venkataraghavan, *Tetrahedron* **1962**, *18*, 531–537.
- [158] J. F. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 155–158.
- [159] C. T. Supuran, C. W. Conroy, T. H. Maren, *Proteins: Struct., Funct., Gen.* **1997**, *27*, 272–278.
- [160] L. M. K. Vandersypen, M. Steffen, G. Breyta, C. S. Yannoni, M. H. Sherwood, I. L. Chuang, *Nature* **2001**, *414*, 883–887.
- [161] H. Haffner, W. Hansel, C. F. Roos, J. Benhelm, D. Chek-al kar, M. Chwalla, T. Korber, U. D. Rapol, M. Riebe, P. O. Schmidt, C. Becher, O. Guhne, W. Dur, R. Blatt, *Nature* **2005**, *438*, 643–646.
- [162] S. Gulde, M. Riebe, G. P. T. Lancaster, C. Becher, J. Eschner, H. Haffner, F. Schmidt-Kaler, I. L. Chuang, R. Blatt, *Nature* **2003**, *421*, 48–50.
- [163] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheesemana, V. G. Zakrzewski, J. J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, GAUSSIAN 98, Revision A.11-4, **2002**, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, <http://www.gaussian.com>.
- [164] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi,

- C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, GAUSSIAN 03, Revision C.02, **2004**, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, <http://www.gaussian.com>.
- [165] K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, R. Ahlrichs, *Theor. Chem. Acc.* **1997**, *97*, 119–124.
- [166] K. Eichkorn, O. Treutler, H. Öhm, M. Häser, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *242*, 652–660.
- [167] M. Sierka, A. Hogekamp, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 9136–9148.
- [168] R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*, 165–169.
- [169] A. J. H. Wachters, *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 1033–1036.
- [170] P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 4377–4384.
- [171] A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639–5648.
- [172] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- [173] S. Schenk, J. Kesselmeier, E. Anders, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3091–3105.
- [174] J. M. L. Martin, A. Sundermann, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 3408–3420.
- [175] S. Schenk, Ph.D. thesis, Friedrich-Schiller-Universität, Jena, **2006**.
- [176] E. R. Davidson, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *260*, 514–518.
- [177] P. Pulay, *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 556–560.
- [178] O. Farkas, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 10806–10814.
- [179] P. Pulay, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *73*, 393–398.
- [180] P. Császár, P. Pulay, *J. Mol. Struct.* **1984**, *114*, 31–34.
- [181] G. Schaftenaar, J. H. Noordik, *J. Comput.-Aided Mol. Design* **2000**, *14*, 123–134.
- [182] G. Schaftenaar, MOLDEN, 4.6, <http://www.cmbi.ru.nl/molden/molden.html>.
- [183] J.-R. Hill, VIEWMOL, <http://viewmol.sourceforge.net>.

- [184] E. Keller, SCHAKAL 99, 12/2004, **2004**, <http://www.krist.uni-freiburg.de/ki/Mitarbeiter/Keller/index.html>.
- [185] I. Klöckl, OCHEM, 4.0d, **2008**, <http://www.2k-software.de/ingo/ochem.html>.
- [186] M. Wendt, F. Weinhold, NBOVIEW, 1.0, **2001**, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5/>.
- [187] H.-B. Bröker, J. Campbell, R. Cunningham, D. Denholm, G. Elber, R. Fearick, C. Grammes, L. Hart, L. Hecking, T. Koenig, D. Kotz, E. Kubaitis, R. Lang, T. Lecomte, A. Lehmann, A. Mai, E. A. Merritt, P. Mikulík, C. Steger, T. Tkacik, J. V. der Woude, A. Woo, J. R. V. Zandt, J. Zellner, GNUPLOT, 4.2.3, **2008**, <http://www.gnuplot.info>.
- [188] J. Koput, *J. Mol. Spectrosc.* **1986**, *118*, 189–207.
- [189] M. Kreglewski, *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *112*, 275–278.
- [190] R. G. Lett, W. H. Flygare, *J. Chem. Phys.* **1967**, *47*, 4730–4750.
- [191] P. W. Allen, L. E. Sutton, *Acta Cryst.* **1950**, *3*, 46–72.
- [192] D. W. W. Anderson, D. W. H. Rankin, A. Robertson, *J. Mol. Struct.* **1972**, *14*, 385–396.
- [193] M. H. Palmer, M. F. Guest, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *196*, 183–190.
- [194] J. Koput, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *259*, 661–668.
- [195] T. Pasinszki, T. Veszprémi, M. Fehér, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *189*, 245–251.
- [196] A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577.
- [197] A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829–5835.
- [198] M. L. Huggins, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4123–4126.
- [199] F. L. Pilar, *J. Mol. Spectrosc.* **1961**, *5*, 72–77.
- [200] S. O. N. Lill, G. Rauhut, E. Anders, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3143–3153.
- [201] C. Hadad, P. Rablen, K. Wiberg, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8668–8681.
- [202] J. E. Del Bene, W. B. Person, K. Szczepaniak, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 10705–10707.
- [203] M. Kone, B. Illien, J. Graton, C. Laurence, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11907–11913.
- [204] N. Maung, *THEOCHEM* **1999**, *460*, 159–166.

- [205] M. H. Palmer, A. D. Nelson, *J. Mol. Struct.* **2003**, *660*, 49–65.
- [206] T. Koike, E. Kimura, I. Nakamura, Y. Hashimoto, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7338–7345.
- [207] R. B. Silverman, S. J. Hoffman, *Med. Res. Rev.* **1984**, *4*, 415–447.
- [208] C. Airoidi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 369.
- [209] A. G. de Souza, J. H. de Souza, C. Airoidi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 1751.
- [210] A. D. Boese, J. M. L. Martin, *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 3405–3416.
- [211] M. L. C. P. da Silva, A. P. Chagas, C. Airoidi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1988**, 2113.
- [212] R. N. Butler, D. C. Grogan, P. D. McDonald, L. A. Burke, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3587–3590.
- [213] O. A. De Oliveira, A. P. Chagas, C. Airoidi, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 136–140.
- [214] G. Smith, R. Bell, O. Borodin, R. Jaffe, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 6506–6512.
- [215] D. Schröder, H. Schwarz, S. Schenk, E. Anders, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5241–5244.
- [216] S. Hünig, G. Sauer, *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *748*, 173–188.
- [217] W. Knoth, G. Gattow, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1987**, *554*, 176–180.
- [218] N. Bellec, D. Lorcy, K. Boubekeur, R. Carlier, A. Tallec, S. Los, W. Pukacki, M. Trybula, L. Piekara-Sady, A. Robert, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 3147–3153.
- [219] J. Castells, F. L. Calahorra, F. Geijo, *Heterocycles* **1986**, *11*, 3097–3104.
- [220] A. Singh, J. Basumatary, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 73–77.
- [221] K. Schulbert, R. Mattes, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1995**, *621*, 72–76.
- [222] M. Rombach, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6144–6150.
- [223] U. Brand, M. Rombach, J. Seebacher, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6151–6157.
- [224] J. Notni, H. Görls, E. Anders, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *7*, 1444–1455.
- [225] J. Notni, W. Günther, E. Anders, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *7*, 985–993.
- [226] S. Schenk, J. Notni, U. Köhn, K. Wermann, E. Anders, *Dalton Trans.* **2006**, 4191–4206.

- [227] J. Notni, S. Schenk, A. Roth, W. Plass, H. Görls, U. Uhlemann, A. Walter, M. Schmitt, J. Popp, S. Chatzipapadopoulos, T. Emmeler, H. Breitzke, J. Leppert, G. Buntkowsky, K. Kempe, E. Anders, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *14*, 2783–2791.
- [228] R. Cummins, *Aust. J. Chem.* **1964**, *17*, 838–850.
- [229] M. Rombach, H. Brombacher, H. Vahrenkamp, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, *2002*, 153–159.
- [230] J. E. Richman, T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2268–2270.
- [231] M. Reiher, P. A. Netz, *Chem. unserer Zeit* **1999**, *33*, 177–185.
- [232] R. G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley, New York, **1997**.
- [233] C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 9–16.
- [234] C. F. Bernasconi, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1991**, *27*, 119–238.
- [235] C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 301–308.
- [236] C. F. Bernasconi, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3219–3234.
- [237] J. Hine, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1978**, *15*, 1–61.
- [238] R. Loos, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14126–14132.
- [239] H. F. Schaller, U. Schmidhammer, E. Riedle, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3866–3868.
- [240] A. A. Tishkov, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 145–148.
- [241] A. A. Tishkov, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 142–145.
- [242] A. A. Tishkov, U. Schmidhammer, S. Roth, E. Riedle, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4699–4703.
- [243] A. A. Tishkov, U. Schmidhammer, S. Roth, E. Riedle, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4623–4626.
- [244] C. Ramey, BASH, 3.2, **2008**, <http://tiswww.case.edu/php/chet/bash/bashtop.html>.
- [245] T. E. Dickey, DIALOG, 1.264, **2008**, <http://invisible-island.net/dialog/>.
- [246] Łukasz Cieśnik, TORQUE, 2.3.3, **2008**, Cluster Resources, Inc., <http://www.clusterresources.com/pages/products/torque-resource-manager.php>.
- [247] PBS PROFESSIONAL, 9.2, **2008**, Altair Engineering, Inc., Troy, USA, <http://www.pbsgridworks.com/Default.aspx>.

- [248] B. Nitzberg, J. M. Schopf, J. P. Jones in *Grid resource management: state of the art and future trends*, Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, USA, **2004**, pp. 183–190.

## Danksagung

Prof. Dr. Ernst Anders danke ich für die interessante Themenstellung, die großen Freiräume bei der Gestaltung der Arbeit, die anregenden Diskussionen sowie seine immerwährende Unterstützung.

Prof. Dr. Rainer Beckert danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Dr. Dieter Gleich und Dipl.-Chem. Burkhard Jahn danke ich für das angenehme Büroklima, alle guten Diskussionen und Gespräche sowie Durchsichten dieser Arbeit.

Anna Widera, Knut Eger und Marcus Nagel danke ich sehr für die Korrekturarbeiten.

Heidi Zdon danke ich für die große Hilfe im Labor.

## Publikationsliste

Wilhelm. A. Eger, Burkhard. O. Jahn, Ernst Anders, *The Zinc Complex Catalyzed Hydration of Alkyl Isothiocyanates*, *J. Mol. Mod.*, **2009**.

Burkhard. O. Jahn, Wilhelm. A. Eger, Ernst Anders, *Allene as the Parent Substrate in Zinc-Mediated Biomimetic Hydration Reactions of Cumulenes*, *J. Org. Chem.*, **2008**

## Konferenzbeiträge

W. Eger, *[Zn(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup>-mediated hydration reaction of methylisothiocyanate – A quantum mechanical study*; Poster Presentation at 3<sup>rd</sup> International Conference on Metal Mediated Reactions Modeled after Nature, 2005, Jena