

FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA



seit 1558

ALLENE UND HETEROALLENE ALS SUBSTRATE
ZINKVERMITTELTER, BIOMIMETISCHER
ADDITIONSREAKTIONEN

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. Burkhard O. Jahn
geboren am 12. Oktober 1977 in Jena

Gutachter: Prof. Dr. Ernst Anders, Jena
Prof. Dr. Matthias Westerhausen, Jena
Prof. Dr. Hans-Ullrich Siehl, Ulm

Tag der öffentlichen Verteidigung: 22. Juli 2009

für Klara

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Carboanhydase	1
1.1.1	Historie	2
1.1.2	Klassifizierung	3
1.1.3	Enzymatischer Mechanismus	17
1.1.4	Inhibitoren	19
1.1.5	Aktivatoren	22
1.1.6	Substrate	22
1.1.7	Modelle	22
1.2	Zink	26
1.3	Allen	26
1.3.1	Chiralität und Stereochemie	27
1.3.2	Historie	28
1.3.3	Synthese	29
1.3.4	Technische Gewinnung und Verwendung von Allen	30
1.4	Heteroallene	33
1.4.1	Carbodiimid	33
1.4.2	Keten	34
1.4.3	Ketenimin	34
1.4.4	Thioketen	35
2	Grundlagen der quantenchemischen Rechnungen	37
2.1	Quantenchemische Methoden und Basissätze	37
2.1.1	Funktionale	37
2.1.2	Basissätze	38
2.1.3	Korrelierte Methoden	40
2.1.4	Natural Bond Orbital Theory	41
2.1.5	Natural Population Analysis	43
2.1.6	Natural Resonance Theory	43
2.1.7	Polarizable Continuum Model	44
2.2	Aktivierungsbarrieren und Übergangsstrukturtheorie	45
2.3	Nomenklatur	46
2.4	Quantenchemische Programme und Visualisierung	47
3	Unkatalysierte Reaktion von Allen und Heteroallen mit Wasser	49
3.1	Selektivität der Reaktionen	49
3.2	Methodenvalidierung am Beispiel der unkatalysierten Hydratisierung von Allen	54

Inhaltsverzeichnis

3.3	Wasserkatalysierte Reaktion am Beispiel von Allen	57
4	Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene	61
4.1	Katalysezyklus mit Allen	61
4.1.1	Reaktion zu Propen-2-ol / Aceton	61
4.1.2	Reaktion zu Allylalkohol	75
4.1.3	A-2a(ts) - eine alternative Übergangsstruktur	77
4.1.4	Substitutionseffekte auf den Übergangszustand A-2(ts)	79
4.1.5	Katalysezyklus des Zink-Methoxid-Komplexes mit Allen	85
4.1.6	Orbitalvergleich A-2(ts) und A-2a(ts)	87
4.1.7	Reaktionspfade am CA-Modell des 1,5,9-Triazadodecans	91
4.2	Carbodiimid als Suizid-Inhibitor für Carboanhydrase	96
4.2.1	Reaktionspfade des Katalysezyklus mit Carbodiimid	96
4.2.2	Vergleich der Intermediate zwischen Modell und Enzym	105
4.3	Katalysezyklus mit Keten, Ketenimin und Thioketen	108
4.4	Vergleich mit CO ₂ , COS, CS ₂ , R-NCS, R-NCO	112
5	Experimentelle Umsetzung von Allen mit [12]aneN₃ZnOH	117
5.1	Material und Methoden	117
5.2	Spektrenauswertung	118
5.2.1	Ramanspektrum Allen	120
5.2.2	Ramanspektrum des Zink-Hydroxid-Komplexes	121
5.2.3	Reaktion des Zink-Hydroxid-Komplexes mit Allen	121
	Zusammenfassung	129
	Summary	133
	Abbildungsverzeichnis	137
	Schemenverzeichnis	139
	Tabellenverzeichnis	141
	Index	143
	Abkürzungsverzeichnis	143
	Literaturverzeichnis	145
	Selbständigkeitserklärung	171
	Danksagung	173
	Publikationsliste und Konferenzbeiträge	175

1 Einleitung

In der Organischen Chemie existieren eine Vielzahl von Molekülen, die aufgrund ihrer Eigenschaften, ihres Aufbaus und ihrer hohen Symmetrie die Faszination nicht zuletzt von interessierten Laien weckt.^[1] Ein Großteil der Menschheit verbindet starke ästhetische Gesichtspunkte mit Symmetrie. So ist auch Allen (Propadien) infolge seiner Struktur ein einprägsames Molekül, welches seit seiner Vorhersage^[2] und nicht zuletzt seit seiner Synthese^[3,4] für Aufmerksamkeit und anhaltende Forschungstätigkeit sorgt (siehe Abschnitt 1.3).

Die Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zu den Umsetzungen von CO₂, CS₂ oder auch COS mit Zink-Komplexen bioanaloger Carboanhydrase-Modelle bilden die Grundlage und eröffnen die Möglichkeit die Katalyse weiterer, zu CO₂ isoelektronischer Moleküle mit Zinkkomplexen zu untersuchen.^[5-10]

Neben dem synthetisch und wirtschaftlich interessanten Allen wurden im Rahmen dieser Arbeit auch Carbodiimid, Ketenimin, Keten und Thioketen ausführlich quantenchemisch auf ihr Verhalten mit Zink-Komplexen nach dem Vorbild des aktiven Zentrums des Enzyms Carboanhydrase überprüft.^[11] Zusammen mit den Ergebnissen der Reaktionen von Isocyanat und Isothiocyanat ergibt sich ein breites Gesamtbild mit den häufigsten Heteroallenen.^[12] Damit sind alle Heteroallene, die sich aus der 14. - 16. Hauptgruppe der 2. Periode ergeben sowie die schwefelhaltigen Heteroallene untersucht worden. Für die übrigen, schweren Heteroallene ab der 3. Periode^[13] können über Struktur-Eigenschafts-Beziehungen Aussagen über das Verhalten mit den untersuchten Zink-Komplexen getroffen werden.

1.1 Carboanhydrase

Die Enzymfamilie der Carboanhydrasen (CA) katalysiert die reversible Hydratisierung von Kohlendioxid. CAs gehören zu der Enzymklasse der Lyasen, welche im allgemeinen Molekülsplaltungen katalysieren. CA findet sich ubiquitär, d.h. in jedem bisher bekannten Organismus. So sind CAs nicht nur in Eukaryoten, sondern auch in Prokaryoten^a zu finden.^[16] CAs bilden nicht nur die physiologische Grundlage

^aNach C. Woese und O. Kandler unterteilen sich Prokaryoten in Eubacteria und Archeobacteria aufgrund von Unterschieden bzw. Gemeinsamkeiten in rRNA Genen. Sie postulierten ein neues

1 Einleitung

für den Transport von CO_2 oder HCO_3^- , sondern sind auch für die Bereitstellung dieser Substrate als Edukte weiterer enzymatischer Reaktionen verantwortlich.^[17] Dazu gehören neben den Vorgängen bei Atmung und Photosynthese auch Säure-/Baseregulation, Prozesse des Ionentransports, Gluconeogenese^a oder auch die Bereitstellung von HCO_3^- im Harnstoffzyklus.^[18,19]

1.1.1 Historie

Nachdem Faurholt^[20] 1924 auf die relativ langsame Umsetzung von CO_2 mit Wasser hinwies, zeigte Henriques^[21] 1928, dass diese Reaktion in Blut sehr viel schneller abläuft als in wässriger Lösung. Henriques schlussfolgerte daraus auf die Fähigkeit des CO_2 mit Hämoglobin einen reversiblen Komplex zu bilden, welchen er Carbhämoglobin^b nannte. Van Slyke und Hawkins^[22] bestätigten 1930 zwar Henriques Daten, wiesen aber eine katalytische Beschleunigung nach und verwarfen die Existenz von Carbhämoglobin. Das Enzym Carboanhydrase wurde erstmals 1933 sowohl von Meldrum und Roughton^[23] als auch von Stadie und O'Brian^[24] isoliert. Keilin und Mann^[25] wiesen nach, dass es sich um ein Zink-Enzym handelt, indem sie zeigten, dass der Zink-Gehalt^c mit der Aktivität der CA korreliert. Damit war nicht nur das erste zinkhaltige Enzym, sondern das erste Metalloenzym überhaupt nachgewiesen. CA wurde darauf in verschiedensten Tieren gefunden, ein Vorkommen in Pflanzen^d wurde aber angezweifelt. Neish^[28] wies CA aber schon 1939 in Chloroplasten u. a. von *Trifolium pratense* nach. Mit fortschreitender Entwicklung der technischen Möglichkeiten gelang Anfang der 1960er Jahre die Trennung der Isoenzyme CA-I und CA-II durch Rickli *et al.*^[29] bzw. Nymann^[30] auch der Isoform CA-III, welche von Holmes^[31] in Muskelgewebe gefunden wurde. Der erste Nachweis in prokaryotischen Organismen (u.a. *Neisseria sicca* und *Streptococcus salivarius*) gelang 1963 Veitch und Blankenship^[32] in nasalen Ausscheidungen von Personen mit Atemwegsinfektionen. Isoliert^[33] und charakterisiert^[34] wurde die erste bakterielle CA 1972 aus *Neisseria sicca*. Selbst in der Archaea Domäne entdeckte man 1989 im Cytoplasma

3-Domänen-Modell, welches heftig kritisiert wurde^[14], aber inzwischen durch die wachsende Zahl unterstützender Daten allgemein akzeptiert wird.^[15]

^aDie Gluconeogenese ist ein Prozess zur Synthese von Glucose im Organismus. Dieser Stoffwechselweg ist ubiquitär verbreitet, entspricht aber nur teilweise der Umkehrreaktion der Glykolyse.

^bAngelehnt an Oxyhämoglobin, der Sauerstofftransportform des Hämoglobins

^c0,31-0,34 % Zink, qualitativ nachgewiesen u. a. als Rinnmanns Grün^[26]

^dMehrzellige Tiere (Metazoa) und Pflanzen (Plantae) gelten nach jüngster Systematik nicht mehr als Reiche innerhalb der Eukaryoten. Da es sich bei dem Reich der Protisten um eine polyphyletische Gruppe handelt und zudem die anderen Reiche aus unterschiedlichen Protisten-Gruppen entstanden sind, ist die Einteilung der Eukaryoten in Reiche nicht mehr haltbar. Adl *et al.*^[27] gliedern die Eukaryoten in 6 Gruppen. In die Gruppe der Opisthokonta fallen Tiere und Pilze. Pflanzen sind der Gruppe der Archaeplastida zugeordnet.

von *Methanosarcina barkeri* CA-Aktivität.^[35] Die entsprechende CA konnte 1996 aus dem nahe verwandten *M. thermophila* isoliert und charakterisiert werden.^[36]

1.1.2 Klassifizierung

Alle CAs werden zur Zeit in sechs Klassen (α - ζ Klasse) eingeteilt, welche sich unabhängig voneinander entwickelten und keinerlei Sequenzhomologie besitzen.^[37] Es handelt sich somit um Fälle von konvergenter Evolution.^a Um die biologische, physiologische und auch histologische Bedeutung der Enzymfamilie der Carboanhydrasen zu verdeutlichen, werden an dieser Stelle alle bisher bekannten Klassen und Isoenzyme vorgestellt und ihre Funktionen im Organismus kurz erläutert. Der Leser erhält damit einen Überblick über die immense Vielfalt und Variabilität der CAs und der damit verbundenen überraschend breiten Nutzung in verschiedensten Kompartimenten von niedrigen bis höheren Lebewesen dieser im chemischen Sinne unspektakulären Reaktion von Kohlenstoffdioxid mit Wasser.

α -Klasse Die Klasse der α -CAs findet sich in allen Säugetieren (Mammalia). Sie unterteilt sich in vier Untergruppen. Je nach Vorkommen in verschiedenen Kompartimenten sind dies cytosolische, mitochondriale und Membran-assoziierte CAs sowie eine Gruppe extrazellulär separierter CAs. Alle Gruppen umfassen wiederum mehrere Isoformen.

- CA-I

Die Isoform CA-I wurde in Erythrozyten gefunden und ist somit ein Vertreter cytosolischer CAs.^[38,39] Sie ist dort das zweithäufigste Protein nach Globin. In geringerem Maße findet sich CA-I auch im Darmepithel, in Gefäßendothelien, im Hornhautepithel sowie der Linse des Auges. Neben der spezifischen Funktion im Gewebe spielt CA-I auch eine Rolle bei der vorgeburtlichen Entwicklung. So ist zu Beginn der Gestation praktisch keine CA-I vorhanden. Die Konzentration steigt vor der Geburt und erreicht erst einige Jahre danach das adulte Maß.^[40]

- CA-II

CA-II zählt zu den aktivsten Isoformen.^[41,42] Gibbons und Edsall fanden eine Wechselzahl von $k_{cat} = 620\,000\text{ sec}^{-1}$.^[43] Die unkatalysierte Umsetzung^b von Wasser mit CO_2 besitzt eine Rate von $k = 0,035\text{ sec}^{-1}$.^[46,47] Der

^aGleiche Selektionsfaktoren führen zur Bildung von Formen gleicher Funktion.

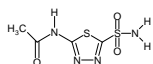
^bObwohl die neutralisierende Wirkung von CO_2 auf Basen schon im 17. Jhr. bekannt und ausgenutzt wurde, findet die Langsamkeit dieser Reaktion erst 1912 durch McBain^[44] und unabhängig davon ein Jahr später durch Vorländer und Strube^[45] Erwähnung. Sie fanden heraus, dass die

1 Einleitung

Beschleunigungsfaktor durch das Enzym beträgt demzufolge etwa 10^7 .^[48] CA-II-Mangel ist beim Menschen eine autosomal rezessive Krankheit, die zu renal-tubulärer Azidose^a, Osteopetrose^b, zerebraler Verkalkung sowie zu körperlicher oder geistiger Reifungsverzögerung führen kann.^[49] An Mäusen mit mutationsinduziertem CA-II-Mangel konnte die menschliche Krankheit teilweise reproduziert werden. Es zeigten sich sowohl ein Mangelsyndrom mit Störungen der Säureausscheidungsfunktion der Nieren als auch Entwicklungsstörungen, aber keine Symptome von Osteopetrose^c.^[52]

- CA-III

Diese CA kommt cytosolisch in oxidativen, langsam kontrahierenden Muskelfasern vom Typ I vor. CA-III besitzt zwei oberflächlich liegende Cysteinreste, welche reversibel zu Glutathion oder irreversibel zur Sulfinsäure oder Sulfonsäure reagieren können.^[53] Vermutlich dient CA III damit dem vorwiegend oxidativ arbeitenden Muskelzellen als Schutz vor oxidativen Stress.^[54,55] So zeigten Räsänen *et al.*, dass CA-III die Zelle vor Peroxid induzierter Apoptose bewahrt, eine Funktion die CA-II nicht besitzt.^[56] Weiterhin ist CA-III reichlich in Adipozyten^d und der Leber anzutreffen.^[57] Die Funktion im Fettgewebe ist bislang unklar. Vermutlich hängt der hohe Gehalt dieses Isoenzym mit dem Fett-Metabolismus zusammen.^[58]



Acetazolamid

Dieses Isoenzym besitzt mit 3% der Aktivität von CA-II eine ausgesprochen niedrige Umsatzrate.^[43] Zudem ist CA-III resistent gegen Acetazolamid, einem starken Inhibitor für CA-I und CA-II.^[59]

- CA-IV

Sowohl CA-IV als auch CA-XIV existieren membrangebunden. Sie dienen dem $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ -Puffersystem zur schnellen Bereitstellung bzw. Abpufferung der jeweils benötigten Ionen, welche über Transportmoleküle an der Plasmamembran in und aus den Muskelzellen geschleust werden. Die Umsatzrate und Sensitivität gegenüber Anionen-Inhibitoren

Entfärbung von Phenolphthaleinlösung nicht wie allgemein angenommen durch Absorption von CO_2 , sondern von Carbonatverunreinigungen herrührt.

^aAls renal-tubuläre Azidose wird eine spezifische Störung der Säureausscheidungsfunktion der Niere bezeichnet.

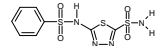
^bBekannt als Marmorknochenkrankheit; hervorgerufen durch eine Unterfunktion der knochenabbauenden Zellen.

^cUrsache ist wohl das Fehlen eines Haverschen Systems^[50,51] in den Knochen von Nagetieren, so dass der Knochenumbau nur an der Oberfläche, nicht aber im Innern des Knochens stattfindet.

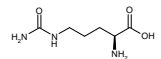
^dGroße Fettzellen (bis $100\ \mu\text{m}$) des weißen Fettgewebes.

1.1 Carboanhydrase

ist mit der von CA-II vergleichbar.^[60] Dagegen ist die Sensitivität für Sulfonamid-Inhibitoren um das 65-fache geringer. Zwei Disulfid-Brücken tragen zur Stabilität des Enzyms in 5 % Natriumdodecylsulfat-Lösung bei, einer Konzentration, die CA-II inaktiviert. Der pK_a des zinkgebundenen Wassers ist niedriger im Vergleich zu CA-II ($pK_a = 6,2$ statt etwa 7).^[61] CA-IV spielt u. a. eine zentrale Rolle beim HCO_3^- -Transport im Endothel der Hornhaut.^[62] So verringert die Hemmung mit Benzolamid den CO_2 -Fluss und bringt die Hornhaut zum Anschwellen. Ein interessantes Experiment führten Grosell *et al.* durch.^[63] Sie zeigten, dass sich bei Regenbogenforellen nach abruptem Transfer von Trinkwasser in 65 %iges Meerwasser innerhalb von 48 h der extrazelluläre Ionenhaushalt selbst reguliert. Dabei sorgt CA-IV für die Bereitstellung von Protonen für den Na^+/H^+ -Austauscher und von HCO_3^- für den $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -Cotransporter. Die Aufnahme von Meerwasser und damit der Aufnahme von NaCl durch den Darmtrakt, vermeidet die Dehydratation aufgrund von Osmose. NaCl wird dann über die Kiemen oder die Nieren ausgeschieden.



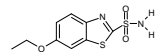
Benzolamid



Citrullin

- CA-V

Dieses Isoenzym findet sich in Mitochondrien und liefert HCO_3^- für den Harnstoffzyklus.^[64] So führt eine Hemmung von CA-V mit Acetazolamid zu einer Verringerung der Synthese der nicht-proteinogenen Aminosäure (AS) L-(+)-Citrullin^a. Die Hemmung mit Ethoxzolamid in Hepatozyten führt zu einer Abnahme der Gluconeogenese um 65 % in Gegenwart von Pyruvat, da HCO_3^- für die Carboxylierung von Pyruvat durch die Pyruvatcarboxylase fehlt. Im Gegensatz dazu führt eine CA-Hemmung unter Bedingungen, bei denen die Gluconeogenese unabhängig von der HCO_3^- -Konzentration ist (z. B. durch einen hohen Glutamin-Gehalt), nicht zu einer verringerten Synthese von Glukose.^[65] In niederen Wirbeltieren ist die Situation weniger klar. So führt die chirurgische Entfernung der Leber beim Leopardfrosch (*Rana pipiens*) nicht zu einer Beeinträchtigung der Gluconeogenese.^[66] Je nach Vorkommen lassen sich zwei mitochondriale CA-V Formen unterscheiden:



Ethoxzolamid

- CA-VA kommt in den Mitochondrien von Nieren und vor allem der Leberzellen vor. Das Gen für CA-V ist beim Menschen auf Chromosom 16 lokalisiert.^[67] Aufgrund ihrer Rolle bei der Biosynthese von

^aCitrullin ist nach der Wassermelone (*Citrullus vulgaris*) benannt, in der es konzentriert enthalten ist.

1 Einleitung

Fettsäuren, ist die Entwicklung von CA-VA-Inhibitoren für lukrative Medikamente zur Bekämpfung von Fettleibigkeit von Interesse.^[68]

- CA-VB ist in Herz- und Skelettmuskeln, Speicheldrüse, Pankreas, Rückenmark und Nieren nachgewiesen und auf Chromosom 10 codiert. Es besitzt im Unterschied zu CA-VA zwei weitere Cysteinreste, enthält aber wie dieses ein hydrophobes N-terminales Ende.^[69]

Phylogenetische Vergleiche weisen auf eine unterschiedliche Evolutionsgeschichte hin.^[70]

- CA-VI

CA-VI zählt zu den extrazellulär vorkommenden α -CAs. Sie ist wohl eine der evolutionsgeschichtlich ältesten Formen der α -CAs.^[71] Sie wurde bisher in einer ganzen Reihe von Säugetier-Spezies in der Speicheldrüse gefunden.^[72–74] Dabei gleichen sich die Aminosäuresequenzen dieser Arten außergewöhnlich stark. So besitzt Rinder-CA-VI 87% Übereinstimmung mit der Sequenz von Schafen und 68% mit menschlicher CA-VI.^[75] Eine Disulfidbindung und zwei N-gebundene Oligosaccharide charakterisieren dieses Isoenzym. Zu den vorgeschlagenen Funktionen zählt die pH- und Bicarbonat-Regulierung in der Speicheldrüse und der oberen Speiseröhre.^[76] Es konnte auch die Identität von CA-VI und Gustin^[77] bewiesen werden, einem menschlichen Protein, welches bei Unterfunktion für Geschmacksverlust (Hypogeusia) und krankhafte Veränderung der Geschmacksknospen verantwortlich gemacht wird.^[78] Ausschlaggebend ist Zinkmangel in der Speicheldrüse.^[79] CA-VI wurde auch in der Muttermilch nachgewiesen.^[80] Aufgrund der unreifen Speicheldrüsen Neugeborener ist der Gehalt an CA-VI im Colostrum sogar mehrfach gegenüber der späteren Milch erhöht. CA-VI dient neben den oben erwähnten Aufgaben im Gastrointestinaltrakt auch der Entwicklung der Geschmacksknospen.

- CA-VII

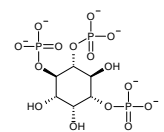
In der Speicheldrüse von Pavianen wurde 1991 ein weiteres Isoenzym entdeckt. Es ist nah verwandt mit dem Isoenzym CA-VA und beim Menschen auf Chromosom 16 lokalisiert.^[81] CA-VII ist ähnlich katalytisch aktiv wie CA-II oder CA-IV und wird von Azetazolamid und Ethoxzolamid im Vergleich zu den übrigen Isoenzymen der α -Klasse am stärksten gehemmt.^[82] CA-VII ist, wenn auch in niedrigen Konzentrationen, in verschiedensten Geweben zu finden. So reguliert CA-VII in den CA1 pyrami-

dalen Nervenzellen des Hippocampus^a das elektrophysiologische Verhalten, indem es als Schlüsselmolekül der GABAergen Anregung wirkt.^[86] γ -Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem.

In den ersten postnatalen Wochen von Säugetieren existiert ein Zeitfenster, in welchem CA-VII für die Reifung der neuronalen Struktur im Hippocampus mit verantwortlich ist.^[86,87] Im Zusammenhang mit diesen Forschungen steht die Tatsache, dass CA-Inhibitoren als Entkrampfungsmittel bei Epilepsie^b eingesetzt werden.^[89,90]

- CA-VIII

In spezifischen Genen von Purkinjezellen^c wurde von Kato^[91] ein weiteres Isoenzym entdeckt. Es stimmt weitgehend mit der Struktur der übrigen Isoenzyme überein. Es wurde CA-verwandtes Protein (CARP) genannt, da es keine CA Aktivität besitzt. Das aktive Zentrum von CA-VIII ist durch den Austausch von einem Histidin mit Arginin sowie einem Glutamin, welches im aktiven Zentrum mit dem Histidin über eine Wasserstoffbrücke verbunden ist, mit Glutaminsäure verändert. Bergenhem *et al.* lokalisierten das menschliche Gen auf Chromosom 8 und nannten ungeachtet der Tatsache der CA-Inaktivität das Protein CA-VIII.^[92] Die Aktivierung von CA-VIII gelang Sjöblom *et al.* mittels Punktmutationen, welche die Codons der genannten Aminosäuren Glutaminsäure und Arginin in der Nukleotidsequenz in Glutamin bzw. Histidin änderten.^[93] Am N-terminalen Ende von CA-VIII befindet sich zudem ein Cluster von 16 Glutaminsäuren und 4 Asparaginsäuren innerhalb der letzten 50 AS, dessen Vorhandensein mit der Funktion des Isoenzym zusammenhängt. CA-VIII ist ein Bindungsprotein für Inositol-1,4,5-Trisphosphat (IP₃)-Rezeptoren (IP₃R)^d in den Purkinjezellen.^[95] CA-VIII hemmt die



Inositol-
1,4,5-
trisphosphat

^aDer Hippocampus stellt eine evolutionsbiologisch sehr frühe Hirnregion dar. Er hat grundsätzlich einen gleichartigen Aufbau innerhalb der Säugetiere.^[83] Seine Funktion besteht in erster Linie in der Gedächtniskonsolidierung. So zeigen Patienten mit geschädigtem Hippocampus Orientierungsprobleme und anterograde Amnesie, d.h. alte Erinnerungen bleiben erhalten. Im Vergleich zwischen ähnlichen Arten hat ein größerer Hippocampus ein besseres räumliches Gedächtnis zur Folge.^[84] Ebenso beruhen Unterschiede im räumlichen Vorstellungsvermögen zwischen männlichen und weiblichen Individuen einer Art auf Unterschieden im hippocampalen Volumen.^[85]

^bEpileptische Anfälle beruhen auf Dysfunktionen des Hippocampus.^[88]

^cPurkinjezellen stellen die wichtigsten Neuronen im Kleinhirn dar. Ihre Axone bilden den einzigen Ausgang der Kleinhirnrinde.

^dIP₃-Rezeptoren spielen als ligandenaktivierte Calciumkanäle eine entscheidende Rolle für eine Vielzahl von Zellfunktionen durch Umwandlung von IP₃-Signalisierung in Ca²⁺-Signale.^[94] Eine Erhöhung der Ca²⁺-Konzentration im Cytosol bewirkt u. a. eine Kontraktion der glatten Muskulatur.

1 Einleitung

Bindung von IP_3 an IP_3R durch eine Verringerung der Affinität des Rezeptors für IP_3 . Eine Löschung der letzten 44 N-terminalen AS bewirkt eine deutlich schwächere Bindung an IP_3R .

Die Ursache für den Phänotyp der Watschelmaus^a liegen in einer gestörten Ca^{2+} -Homöostase aufgrund von Mangel an CA-VIII infolge einer Loss-of-Function Mutation des CA-VIII-Genes.^[97] CA-VIII Mangel hat auch Einfluss auf die Expression von Genen, die zu Struktur und Funktion des Golgi Apparates in Beziehung stehen. In Nervenzellen ist der Golgi Apparat der Ort für die Verpackung und den Transport mit Neurotransmittern beladener, synaptischer Vesikel.^[98]

Die Expression von CA-VIII Genen in der embryonalen Entwicklung der Maus lässt den Schluss eines fundamentalen Einflusses auf die neuronale Vernetzung zu, da es zu verschiedenen Zeiten in unterschiedlichsten Geweben des Embryos exprimiert wird.^[99] Demnach findet es sich in Regionen, in denen Zunge, Nasenhöhle und Augen entstehen und zudem in Leber, Herz und Hirn.

- CA-IX

CA-IX ist ein membrangebundenes, aktives Isoenzym und wurde in Geweben, wie der Magenschleimhaut, der Gallenblase und dem Epithel der Bauchspeicheldrüse nachgewiesen.^[100] Ein Mangel an CA-IX führt bei Mäusen zur Hyperplasie^b des Magens verbunden mit Zystenbildung. Ansonsten konnte kein Effekt auf den pH-Wert des Magentraktes oder der Säuresekretion nachgewiesen werden. Möglicherweise kompensieren andere CA-Isoenzyme den Verlust an CA-IX.^[101]

Hauptsächlich jedoch wurde die Isoform CA-IX in verschiedensten Tumoren von Geweben gefunden, die normalerweise dieses Enzym nicht exprimieren.^[102] Damit ist CA-IX interessant für die Krebsdiagnose und Therapie. So reichern sich ^{125}I -markierte, CA-IX spezifische Antikörper innerhalb von 48 h in Tumorgewebe mit CA-IX Genexpression an.^[103] Ivanov *et al.* stellten die Hypothese auf, dass CA-IX für den tumorspezifischen sauren extrazellulären pH-Wert verantwortlich ist.^[104]

^aDie Watschelmaus ist eine autosomal rezessive Mutante von *Mus musculus*, die Ataxie (Störungen der Bewegungskoordination) und Dystonie (Fehlhaltungen neurologischen Ursprungs) zeigt. Im Gegensatz zu anderen murinen Modellen mit Ataxie und Dystonie zeigen Watschelmäuse keine groben morphologischen oder histologischen Abnormitäten des Nervensystems.^[96]

^bUnter Hyperplasie versteht man die Vergrößerung eines Gewebes durch Zellteilung im Gegensatz zur Hypertrophie, bei der sich die einzelnen Zellen des Gewebes vergrößern.

1.1 Carboanhydrase

Abbildung 1.1 zeigt den von Ivanov *et al.* postulierten Mechanismus.^a Dabei werden u. a. Protonen intrazellulär von CA-II mit Bicarbonat zu CO₂ und Wasser umgesetzt. Diese beiden Moleküle können über Aquaporine^b die Zelle verlassen und werden von CA-IX wieder zu HCO₃⁻ und H⁺ regeneriert.

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Expression von CA-IX tatsächlich ein diagnostisches Zeichen z. B. für das Klarzellkarzinom der Nieren (ccRCC),^[107,107] Brustkrebs^[108] oder auch Hirntumoren^[109] darstellt. Leibovich *et al.* bestreiten zwar in einer Studie an 730 ccRCC-Patienten den diagnostischen Wert von CA-IX Expression als unabhängiges prognostisches Kennzeichen für diesen Tumor, da mehr Patienten mit geringerer CA-IX Expression starben, als solche mit hoher.^[110] Pantuck *et al.* machen aber hierfür die signifikant abweichende Zusammenstellung und Behandlung der Patienten im Vergleich zu vorangegangenen Studien verantwortlich.^[111]

Neben dem sauren pH-Wert ist Hypoxie^c aufgrund des erhöhten Blutbedarfs durch das gesteigerte Wachstum der Zellen ein weiteres Merkmal einer Reihe von Tumoren sowie ein Anzeichen für Metastasen und

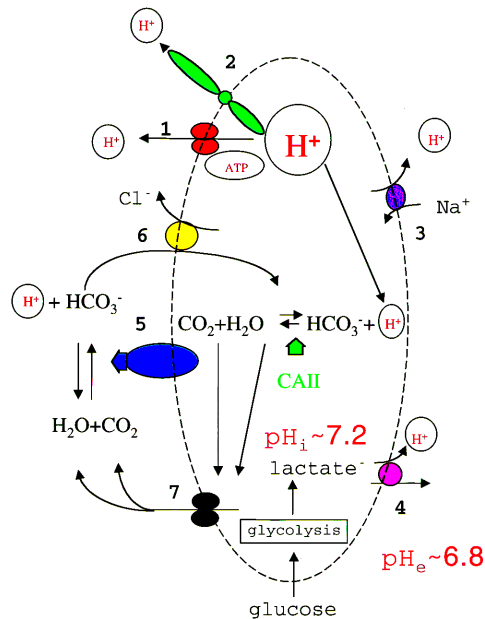


Abb. 1.1: Mechanismus der Protonensekretion in Tumorzellen.^[104] Mit freundlicher Genehmigung von Sergey V. Ivanov, Cardiac & Vascular Institute, New York University.

^aUm intrazelluläre Neutralität zu gewährleisten, werden überschüssige Protonen über verschiedene Mechanismen aus der Zelle geschleust (1: Protonen-Plasmamembranpumpe H⁺-ATPase; 2: Protonenkanal; 3: Natrium/Protonen-Austauscher; 4: Monocarboxylat-Transporter; 5: CA-IX zu Bereitstellung von Bicarbonat; 6: Bicarbonat/Chlorid-Austauscher; 7: Aquaporine). Bicarbonat wird von cytosolischer CA-II zur Neutralisation von Protonen genutzt. Über Aquaporine werden Wasser und CO₂ aus der Zelle transportiert und von membrangebundener CA-IX wieder zu Bicarbonat umgesetzt.

^bAquaporine sind Proteine, die Kanäle für Wasser und andere kleine Moleküle in der Zellmembran bilden.^[105] Biomembranen sind aufgrund ihrer hydrophoben Struktur äußerst gering permeabel für Wassermoleküle. Aquaporine transportieren mit Hilfe elektrostatischer Abstoßung dagegen bis zu 3*10⁶ s⁻¹ Moleküle Wasser.^[106] Wie CA kommen auch Aquaporine ubiquitär in allen drei Domänen vor.

^cAls Hypoxie wird Sauerstoffmangel in Geweben bezeichnet.^[112]

1 Einleitung

schlechtes Ansprechen auf Therapien.^[113] In diesen Tumorzellen ist der Hypoxie-induzierte Faktor 1 α (HIF-1 α)^a stabilisiert, der unter Normalbedingungen von dem von-Hippel-Lindau-Tumor-Suppressor-Protein (pVHL)^b^[115] ubiquitinyliert und durch Proteasen abgebaut wird. HIF-1 α reguliert bei Sauerstoffmangel im Körper einen großen Bereich an Genen, u. a. für Glukose-Transporter, angiogenische Wachstumsfaktoren sowie CA.^[116] HIF-1 α sorgt somit für die verstärkte Expression von CA-IX in verschiedensten Tumorzellen.^[117] Der pVHL-Mangel in Osteoblasten von Mäusen führt zu gesteigertem Knochenwachstum, während HIF-1 α -Mangel mit gestörter Knochenheilung einhergeht.^[118]

Ein weiterer Ort für CA-IX Expression ist die terminale Tubulusembran des Sarkoplasmatischen Retikulums (SR) von Muskelzellen.^[119] Bei der elektromechanischen Kopplung werden innerhalb von Millisekunden Ca²⁺-Ionen in das Zytoplasma transportiert. Sowohl die Ca²⁺-Freisetzung als auch die Ca²⁺-Wiederaufnahme gehen mit einem H⁺-Austausch einher. Durch CA-IX ist die physiologische Nutzung des CO₂/HCO₃⁻-System als schnell agierender Protonenpuffer möglich.

- CA-X

Wie CA-VIII ist auch CA-X katalytisch inaktiv. Es wird kaum in Purkinjezellen oder anderen Regionen des zentralen Nervensystems exprimiert, in denen CA-VIII nachgewiesen wurde. Gehäuft kommt CA-X dagegen im verlängerten Mark und den Myelinscheiden der Nervenzellen vor.^[120] Demyelinisierte Axone zeigen keine CA-X-Aktivität. CA-X steht somit in Verbindung mit demyelinisierenden Krankheiten (z. B. Multipler Sklerose). Im Gegensatz zu den übrigen CARPs wird CA-X während der Gestation sehr spät im fetalen Hirn exprimiert. Desweiteren wurde CA-X auch in Zellen des enterischen Nervensystems gefunden.^[121] Die enorme Konserviertheit^c von CA-X wird durch die 100%ige Übereinstimmung der Aminosäuresequenz zwischen muriner und humaner CA-X deutlich.^[122]

- CA-XI

CA-XI gehört wie CA-VIII und CA-X zu den CARPs und ist somit im Sinne der CA-Aktivität katalytisch inaktiv.^[122] Diesem Isoenzym fehlen

^aHIF's sind Transkriptionsfaktoren. HIF-1 α ist ein Isoenzym der α -Untereinheit dieses heterodimeren Proteins.^[114]

^bProlyl-Hydroxylase bildet unter Normalbedingungen durch Hydroxylierung zweier Prolyl-Reste von HIF-1 α eine Bindungsstelle für pVHL. Unter Sauerstoffmangel ist Prolyl-Hydroxylase gehemmt, da Sauerstoff als Coenzym benötigt wird.

^cKonserviertheit und Ähnlichkeit sind Maße für die evolutionäre Verwandtschaft.

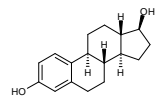
zwar alle drei für Zink bindungskritischen Histidin-Reste, die Aminosäuresequenz um das aktive Zentrum stimmt aber bis zu 53 % mit den Zentren der katalytisch aktiven Formen überein.^[123] CA-XI findet sich in verschiedenen Hirnteilen, z. B. in Frontal- und Temporallappen, aber auch in Leber, Nieren und Pankreas.^[124]

- CA-XII

CA-XII wurde zuerst in ccRCC-Zellen gefunden. Nach CA-IX ist CA-XII das zweite membrangebundene CA-Isoenzym, welches in Tumoren nachgewiesen wurde.^[125] Es besitzt N-terminal eine aus 29 AS bestehende hydrophobe, transmembrane Domäne und C-terminal einen aus 26 AS bestehenden hydrophilen, cytosolischen Abschnitt, der zwei potentielle Phosphorylierungsstellen aufweist. Im Fall von Glaukoma findet sich ein fünffach höherer Gehalt an CA-XII in den Zellen des nichtpigmentierten Ziliarepithels. Die Überexpression an CA-XII führt zu einer Überproduktion an Kammerwasser^a und somit zu einem erhöhten Augeninnendruck.^[126]

CA-XII wurde im Herz, in den Nieren und auch in Geweben, in denen CA-IX nicht vorkommt (z. B. Brustepithel, Schweißdrüsen, Putamen) nachgewiesen,^[104] jedoch nicht in der Leber oder dem Rückenmark.^[127]

Einen wichtigen Einfluss hat CA-XII auch auf die Entstehung und Entwicklung von Brustkrebs und sorgt neben CA-IX für die pH-Regulation in den Tumorzellen.^[128] CA-XII wird dabei nicht nur genau wie CA-IX durch das Zusammenspiel von pHLV und HIF-1 α reguliert, sondern auch vom Estrogenrezeptor- α ^b.^[130](ER) So wird die CA-XII-Genexpression kräftig durch Estradiol stimuliert.^[131]



Estradiol

- CA-XIII

CA-XIII wurde u. a. in Milz, Nieren, Dünndarm, Prostata, Cervix uteri, Testikeln und Ovarien nachgewiesen.^[132] Es handelt sich um ein cytosolisches, katalytisch ähnlich aktives Isoenzym, wie CA-II. Sowohl Sulfonylamide als auch Anionen hemmen CA-XIII stark. Dieses Isoenzym regelt den intrazellulären pH-Wert bei der Entwicklung der Spermien und hält auch pH- und Ionenbalance in Testikeln und Uterus konstant, um die

^aUnter anderem wird als Ursache der Entstehung des Glaukoms ein Missverhältnis von Augeninnendruck und Durchblutung des Sehnerves angesehen. Der Augeninnendruck entsteht durch das Verhältnis aus Kammerwasserproduktion zu Kammerwasserabfluss.

^bEstrogenrezeptoren sind Transkriptionsfaktoren, die durch die Steroidhormone der Estrogene aktiviert werden.^[129]

1 Einleitung

Fertilisation sicherzustellen. So ist schon länger bekannt, dass die Beweglichkeit von Spermien nur im alkalischen pH-Bereich gewährleistet ist und durch Zugabe von NaHCO_3 gesteigert werden kann. Letztendlich ist aber nicht der pH-Wert für die Beweglichkeit verantwortlich, sondern Bicarbonat, welches zur Aktivierung von Adenylylcyclase führt.^[133] Dieses Enzym synthetisiert cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP). Das cAMP wiederum löst dann die Freisetzung von Neurotransmittern und Stimulation der Signalweiterleitung aus. Ausgehend vom epididymalen Plasma (5-7 mM) über das Seminalplasma (10-15 mM), dem Gebärmuttermucus bis letztendlich dem Milieu im Eileiter (35-90 mM) ist ein Anwachsen der Bicarbonat-Konzentration zu beobachten.^[134] Neben der Aktivierung von Adenylylcyclase bewirkt Bicarbonat auch die Tyrosin-Phosphorylierung^a des Ankerproteins 3 (AKAP) der Proteinkinase A.^[135] Letztere wiederum ist abhängig von cAMP, da die katalytische Untereinheit erst durch Bindung von cAMP an die regulatorische Untereinheit aktiv wird.^[136]

An Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine postnatale Hemmung der CA-Aktivität eine Entwicklungsstörung der endometrialen Drüsen hervorruft.^[137] Infertilität und frühes Ende einer Schwangerschaft beruhen nicht selten auf einer unvollkommenen Reifung des Endometriums. Ebenfalls an Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass CA-XIII einen Mangel an CA-II kompensieren kann, wenn beide Isoenzyme im Gewebe gemeinsam vorkommen.^[138]

- CA-XIV

Im Unterschied zu CA-IX ist CA-XIV ausschließlich im longitudinalen SR zu finden. Exprimiert wird CA-XIV in allen Teilen des Hirns, der Netzhaut sowie in Herz- und Skelettmuskeln.^[119,127] CA-XIV gehört zu den membrangebundenen α -CAs und ist über Glycosylphosphatidylinositol-Anker^b (GPI) an diese gebunden. In der Netzhaut ist CA-XIV für die pH-Pufferung und das Volumen des extrazellulären Raumes verantwortlich. Zudem unterstützt sie vermutlich die Einstellung des CO_2 -Partialdrucks in der Retina und moduliert damit die Funktion der Photorezeptoren.^[139] Mäuse mit ausgeschaltetem CA-XIV-Gen zeigen eine stark verminderte

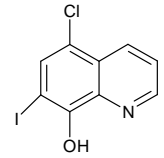
^aDas reversible Anhängen einer Phosphatgruppe (=Phosphorylierung) an Aminosäurereste mit Hydroxyfunktion bewirkt oft eine Konformationsänderung des gesamten Proteins. Die damit verbundene An- und Abschaltung von Enzymen und Rezeptoren stellt die wichtigste Regulation von biologischen Prozessen in der Zelle dar.

^bGPI-Anker sind Glykolipide, die in eukaryotischen Zellen Proteine an die Zellmembran binden und für deren Beweglichkeit auf der Membran mitverantwortlich sind.

Lichtreaktion.^[140]

- CA-XV

Bei Menschen und Schimpansen ist CA-XV ein Pseudogen.^a Bei Mäusen dagegen wird es in Nieren, Hirn und Testikeln exprimiert.^[141] Es ist nahe mit CA-XIV verwandt und ist wie dieses ein GPI-verankertes Membranprotein. CA-XV wird äußerst effektiv durch Azetazolamid sowie durch Phenol und seine Derivate, besonders Clioquinol, gehemmt.^[142]



Clioquinol

Neben dem Vorkommen in Wirbeltieren wurde α -CA auch im Nichtschwefelpurpurbakterium^b *Rhodospseudomonas palustris* im Periplasma gefunden.^[144] Dabei wird die CA des Bakteriums nur unter anaeroben Bedingungen aktiv.

Ebenso findet sich α -CA in der Thylakoidmembran der eukaryotischen, einzelligen Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii*.^[145,146] Diese stimmt zu etwa 40%, hauptsächlich in der Domäne des aktiven Zentrums, mit tierischer α -CA überein. Die CA der Thylakoidmembran ist in die Wirkungsweise und die Mechanismen des Photosystems II involviert, da CA-Inhibitoren die Aktivität des Photosystems II hemmen.^[147] So wurde die Anwesenheit von CAs in Chloroplasten aufgrund des Bicarbonat-Effekts^c schon länger postuliert.^[154]

β -Klasse Die ersten β -CAs wurde in Chloroplasten von Spinat (*Spinacia oleracea*)^[155,156] sowie Erbse (*Pisum sativum*)^[157] identifiziert. Seitdem ist auch der Umfang der β -Klasse beträchtlich gewachsen.^[37] So wurden β -CAs in verschiedenen höheren Pflanzen, Einkeimblättrigen (Liliopsida) als auch Zweikeimblättrigen (Rosopsida und Magnoliopsida)^d, und in Pflanzem mit C3- und C4-Metabolismus^e gefunden.^[158] Eine mitochondriale β -CA wurde zu-

^aPseudogene sind u. a. durch zu viele Mutationen inaktiviert, d.h. sie werden in der Regel nicht transkribiert. Jedoch sind vermutlich nicht alle Pseudogene eines Genoms nutzlos, da sie immer noch einem gewissen Selektionsdruck unterliegen, wie sich an der Anzahl von Mutationen im Gen abschätzen lässt. Ohne Selektionsdruck sollten sich wahllos Mutationen anhäufen.

^bNichtschwefelpurpurbakterien sind in der Lage, Photosynthese mit verschiedensten organischen Verbindungen als Elektronendonoren zu betreiben. Sie gehören somit zum exotischen Stoffwechseltyp der Photoorganoheterotrophen.^[143]

^cDer Bicarbonat-Effekt auf das Photosystem II ist schon lange Zeit bekannt.^[148] HCO_3^- stimuliert die Oxidation von Wasser zu Sauerstoff am Photosystem II. Die genaue Funktion ist dagegen immer noch Gegenstand heftiger Diskussionen.^[149,150] Möglicherweise fungiert HCO_3^- als direkter, stabilisierender Ligand des Mn_4Ca -Clusters im Photosystem II.^[151] Die These, dass Bicarbonat statt Wasser als Substrat der Oxidation zu Sauerstoff Verwendung findet,^[152] wird inzwischen allgemein verworfen.^[153]

^dLiliopsida, Rosopsida und Magnoliopsida sind die drei Klassen innerhalb der Abteilung der Bedecktsamer (Magnoliophyta).

^eIn C4-Pflanzen findet sich ein weiterer Weg der Fixierung von Kohlenstoffdioxid. Der Name beruht auf der Tatsache, dass das erste fassbare Zwischenprodukt dieses Zyklus, Oxalacetat, ein C4-Körper ist. C4-Pflanzen sind fähig bei Bedingungen photosynthetisch aktiv zu sein, bei denen C3-Pflanzen aufgrund von Photorespiration zum Schließen ihrer Spaltöffnungen gezwungen sind.

1 Einleitung

erst in *Chlamydomonas reinhardtii* nachgewiesen.^[159] Es ist gleichzeitig die erste mitochondriale CA eines photosynthetisch aktiven Organismus. Ein breites Vorkommen an β -CAs findet sich auch in Organismen der Archea- und Bacteria-Domänen.^[16,160] Während die Isoformen der α -Klasse zumeist als Monomere vorliegen, sind β -CAs immer Vielfache von Dimeren (bis hin zu Octameren).^[161] Diese Enzyme besitzen somit an jeder Untereinheit ein aktives Zentrum. Wichtigste Funktion der β -CAs ist die Anreicherung von CO_2 im Stroma der Chloroplasten, in denen es als Edukt der Kohlenstofffixierung durch Ribulose-(1,5)Bisphosphat-Carboxylase/-Oxygenase (RuBisCo) dient. In C4-Pflanzen ist es im Cytoplasma von Mesophyllzellen ebenfalls integraler Bestandteil der Anreicherung von CO_2 .^[162]

Allgemein kann der CO_2 -Haushalt von Pflanzen bei Hemmung der Enzymaktivität zum Teil durch die ausgiebige Öffnung der Stomata, jedoch auf Kosten eines exzessiven Wasserverlustes, ausgeglichen werden.^[163]

Die Ligandensphäre am Zink-Zentralatom besteht bei β -CAs neben dem obligatorischen Hydroxid/Wasser aus zwei Cystein-AS und nur einem Histidin-Liganden.^[164,165] Diese Umgebung bewirkt eine etwas negativere Ladung am Zink im Vergleich zu den drei Histidin-Liganden der α -CAs. Da aber nahezu jeder N-haltige AS-Rest in der Umgebung des aktiven Zentrums in dessen Richtung zeigt, wird dieser Umstand ausgeglichen.^[162] Den einzigen Zugang zum aktiven Zentrum bildet ein schmaler, hydrophiler Kanal, der von Tyrosin, Glutamin, Glycin und Asparaginsäure gebildet wird. Er ist für Moleküle, die größer als ein Wassermolekül sind, zu schmal. Durch eine Rotation des Tyrosin-Restes besteht jedoch die Möglichkeit den Kanal zu erweitern. Auf diese Weise gelangen auch größere (Inhibitor-)Moleküle zum aktiven Zentrum.

CAs der β -Klasse zeichnen sich durch eine hohe Diversität aus. Alle bisher bekannten β -CAs zeigen nur fünf konservierte ASs. Drei davon sind die AS-Liganden des Zinks.^[166] Kinetische Untersuchungen mit dem thermophilen, chemolithoautotrophen Archeon *Methanobacterium thermoautotrophicum* legen einen Ping-Pong-Mechanismus^a nahe. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist über einen weiten Bereich pH-abhängig. Für eine intramolekulare Protonenverschiebung spricht der 2,1-fach geringere Wert für k_{cat} in D_2O . Der Wert der katalytischen Effizienz k_{cat}/K_M ist dagegen nicht vom Puffer abhängig und zeigt auch keinen Isotopeneffekt. Die katalytisch aktive Spezies ist ein Zink-Hydroxid-Komplex.

^aDer Ping-Pong-Mechanismus zählt neben den sequenziellen Mechanismen in der Enzymkinetik zu den Mehrsubstratreaktionen.^[167–169]

γ -Klasse CAs der γ -Klasse sind die evolutionsgeschichtlich ältesten Vertreter dieser Enzyme.^[170] Phylogenetische Analysen sehen den Ursprung dieser CAs schon vor weit über 4 Milliarden Jahren am Beginn der Entstehung des Lebens,^[16] wogegen sich die Klasse der α -CAs erst vor etwa 300 Millionen Jahren entwickelte.^[37]

Die erste γ -CA wurde in dem Methan produzierenden Archaeon *Methanosarcina thermophila* nachgewiesen.^[36,171] Inzwischen wurden γ -CAs aber auch in Mitochondrien von photosynthetisch aktiven Eucaryoten gefunden und stützen somit die Endosymbiontentheorie.^[172,173] Die Enzyme dieser Klasse sind als Homotrimer aufgebaut und können neben Zink auch andere Metalle als Cofaktoren besitzen. Die Ligandensphäre wird von drei Histidinresten und bis zu drei Wassermolekülen gebildet.^[174] Auch bei γ -CAs ist eine Verringerung der Wechselzahl in D₂O und eine geschwindigkeitsbestimmende pH-Abhängigkeit zu beobachten. Es liegt somit ein Ping-Pong-Mechanismus unter Beteiligung des Puffers als zweitem Substrat vor (vgl. β -Klasse).

δ -Klasse Der erste Vertreter dieser Klasse wurde in der Kieselalge *Thalassiosira weissflogii* gefunden.^[175] Wie in der α und γ -Klasse wird Zink von drei Histidin-Liganden und einem Hydroxid/Wasser-Liganden komplexiert.^[176] Im Gegensatz dazu besteht ansonsten keinerlei genetische Übereinstimmung.^[170] Damit Organismen im marinen Milieu effizient photosynthetische Aktivität betreiben können, ist eine ausreichend hohe Konzentration an CO₂ erforderlich, welche ohne Hilfe von CAs nicht zu erreichen ist. Meerwasser enthält nur etwa 10 μ M CO₂. HCO₃⁻ ist dagegen in einer 200-fach höheren Konzentration vorhanden.^[177] Aus diesem Grund befindet sie sich extern am Organismus. Auch in Dinoflagellaten^a wurde eine δ -CA gefunden.^[178]

ϵ -Klasse ϵ -CAs^[179] sind bei einigen chemolithotrophen Bakterien und Cyanobakterien im Carboxysom^[180] enthalten. Diese CAs werden deshalb auch carboxysomale Schalenproteine (CsoSCA) genannt, um deren ausschließliches Vorkommen in Organismen mit α Carboxysomen hervorzuheben.^[181] Eine Isolierung des CsoSCA-Proteins führt zur Zerstörung der carboxysomalen Schale. Auf ein Carboxysom sind etwa 40 CsoSCAs verteilt. Sie dienen dem Mechanismus zur Anreicherung von CO₂ (CCM) als Substrat für das Enzym RuBisCO, welches die CO₂-Fixierung im Calvin-Bassham-Benson-Zyklus einleitet.^[182] Eine CsoSCA wiederum liefert ausreichend CO₂ für etwa 270 Holoenzyme RuBis-

^aDinoflagellaten sind einzellige Algen und zählen zu den Protisten. Mit den Diatomeen sind sie die Primärproduzenten organischer Stoffe im Meer und bilden die Masse des Phytoplanktons.

1 Einleitung

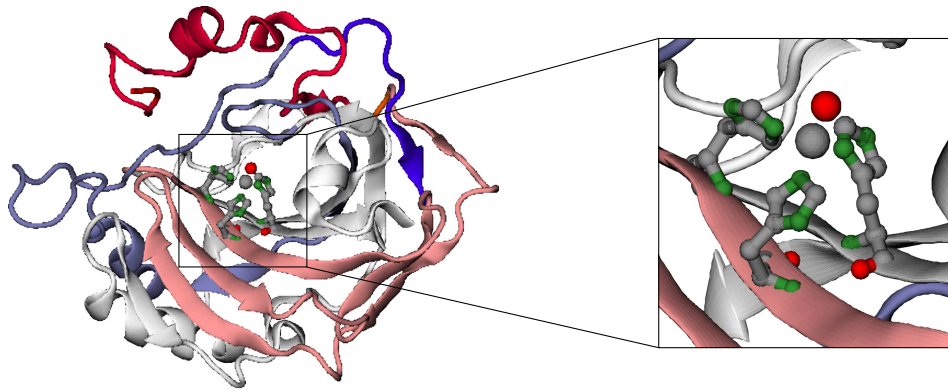


Abb. 1.2: Bändermodell von Carboanhydrase am Beispiel einer Kristallstruktur von CA-II. [189] In der Darstellung des aktiven Zentrums sind keine Wasserstoffatome berücksichtigt.

CO. [181] Ein Hinweis auf das Vorhandensein eines funktionalen CCM ist die Anreicherung von HCO_3^- im Cytoplasma als anorganische Kohlenstoffquelle. [183] Die genaue Rolle der Carboxysomen im CCM ist aber bis heute nicht geklärt. Vermutlich sind Carboxysomen permeabel für HCO_3^- , welches dann durch CsoSCA zu CO_2 umgesetzt wird. CO_2 dagegen reichert sich im Inneren dieser Organelle aufgrund seiner Membranimpermeabilität an. [184,185] Eine alternative Hypothese schlägt die carboxysomale Schale als Permeabilitätsbarriere vor, die den Zufluss von HCO_3^- verstärkt und das Eindiffundieren von O_2 als kompetitiven Inhibitor von RuBisCO verhindert. [181]

Kerfeld [186] bestreitet allerdings die Existenz der ϵ -Klasse und ordnet sie auf Grundlage einer kristallografischen Analyse als Untergruppe der β -Klasse ein.

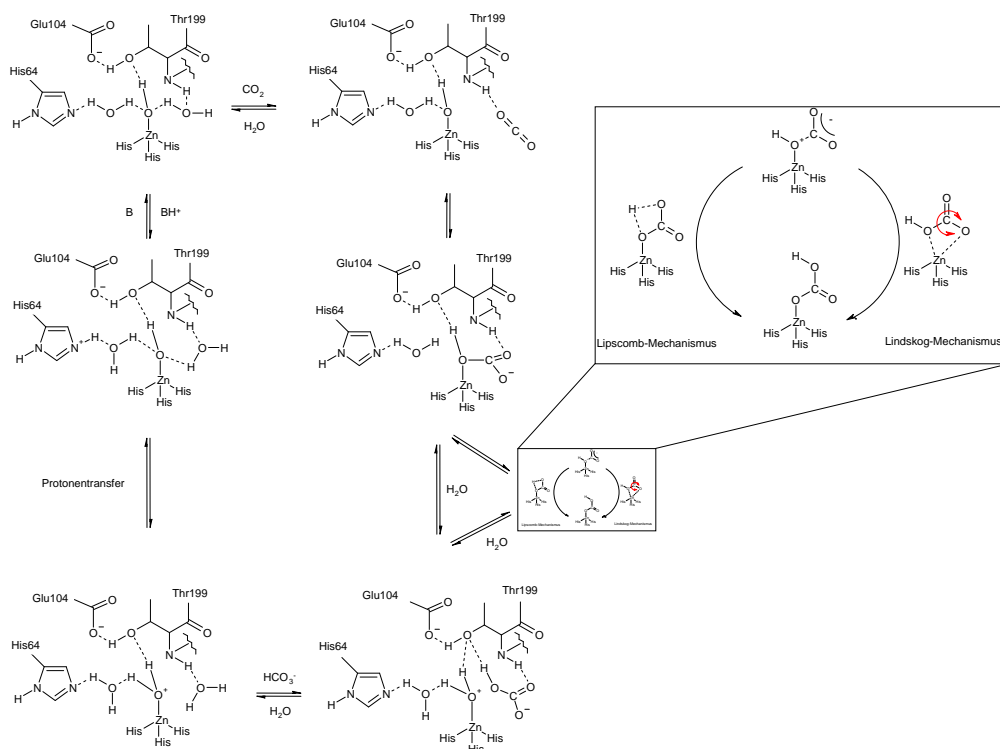
ζ -Klasse Dass die Funktion der CA nicht auf Zink als Zentralatom beschränkt ist, zeigt die Entdeckung Cd-haltiger CA in der Kieselalge *Thalassiosira weissflogii*. [187] In Diatomeen (Kieselalgen) können sich die Metalle Cadmium, Cobalt und Zink funktionell ersetzen, um optimale Wachstumsraten zu erreichen. [188] Niedrige lokale Zinkkonzentrationen im Meerwasser im nanomolaren bis picomolaren Bereich sind hierfür ursächlich. Zellen mit Zinkmangel erreichen durch Cadmium als Zentralatom der CA immerhin 90 % ihrer maximalen Wachstumsrate (vgl. δ -Klasse). CAs, die kein Zink als Zentralatom besitzen, werden in dieser Klasse zusammengefasst.

1.1.3 Enzymatischer Mechanismus

Der zur Zeit postulierte Stand der Forschung zur chemischen und strukturellen Funktionsweise der CA soll vor allem am Beispiel des höchst aktiven Isoenzym CA-II erläutert werden, da sich der größte Teil der Publikationen zum Mechanismus der CA auf dieses Isoenzym bezieht.^[41] Alle Angaben zu Positionen von Aminosäuren gelten, soweit nicht anders angegeben, für CA-II. Das Zinkatom als enzymatischer Cofaktor wird von drei Histidin-Resten (His94, His96, His119) und Hydroxid komplexiert (siehe Abbildung 1.2). Das Substrat gelangt in eine hydrophobe Tasche, welche von Val121, Val143, Trp209 und Leu198 gebildet wird. In CA-III ist diese Tasche durch Phe198 etwas beengt.^[189] Die Mindestgröße der hydrophoben Tasche für enzymatische Aktivität kann durch Okklusion bestimmt werden. So führt die radikalische Substitution von Val142 zu Phe zum Erliegen der enzymatischen Aktivität. Es zeigte sich, dass das Volumen der AS am Grund der Tasche kritischen Einfluss auf die Aktivität besitzt, während Veränderungen der Hydrophobizität der AS im oberen Bereich vergleichsweise unwichtig sind.^[190] Die Bande der asymmetrischen Streckschwingung von CO₂ ist im IR-Spektrum des Enzyms zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben, vergleichbar dem Übergang von wässriger Lösung in eine hydrophobere Umgebung.^[191] Der präkatalytische Enzym-Substrat-Komplex ist jedoch zu kurzlebig, um mit traditionellen röntgenkristallographischen Methoden untersucht werden zu können. CO₂ wird in der hydrophoben Tasche durch eine H-Brücke zu Thr199 immobilisiert. Thr199 kommt damit die Rolle des "Pfortners" zu. Diese Funktion ist auch für die Reaktion mit Inhibitoren von Bedeutung, da manche Inhibitor-Enzym-Komplexe durch H-Brücken zu Thr199 stabilisiert werden (siehe Abschnitt 1.1.4). Trotz verschiedenster Differenzen über Details zum Verlauf des CA-Katalysemechanismus besteht Einigkeit darüber, dass CO₂ nukleophil vom zinkgebundenen Hydroxid angegriffen wird. Doch schon der nächste Schritt im Katalysezyklus sorgte lange für Uneinigkeit. Während Lipscomb *et al.*^[192,193] eine Protonenverschiebung zwischen zwei Sauerstoffen favorisierten, vermuteten Lindskog *et al.*^[48,194] eine direkte Koordination durch einen Sauerstoff. Beide Mechanismen sind je nach Art und Weise der Simplifizierung des Enzyms und dem daraus entstehenden Grad an Komplexität des Modells bzw. der verwendeten Untersuchungsmethode begünstigt.^[195] Möglich ist aber wohl auch der direkte Austausch von Bicarbonat mit Wasser am Zink ohne direkte Koordination eines Sauerstoffs des CO₂ (siehe Schema 1.1).^[196,197]

Aus kinetischen Studien konnten Rückschlüsse auf das Vorhandensein von mindestens zwei ionisierbaren Gruppen gezogen werden.^[196,199,200] Neben dem zinkgebundenen Wasser wurde His64 als Protonenlieferant identifiziert. Je nach räumlicher

1 Einleitung



Schema 1.1: Postulierter enzymatischer Mechanismus für die Klasse der α -CAs mit Varianten nach Lindskog und Lipscomb des dritten Schritts des Zyklus. [197,198]

Orientierung transferiert His64, vergleichbar einem Pendel, Protonen zwischen dem aktiven Zentrum und dem Reaktionsmedium. Dieser AS kommt somit eine Schlüsselrolle im nativen Mechanismus der CA zu. [201,202] Durch höher aufgelöste Röntgenstrukturen [203] ließen sich die Vernetzungen durch Wasserstoffbrücken identifizieren. Neben der ersten, durch His94, His96 und His119 gebildeten Ligandensphäre, existiert eine zweite, indirekte Ligandensphäre die durch H-Brücken zwischen His94 - Gln92, His96 - Asn244 und His119 - Glu117 gebildet wird. [204] Diese zweite Sphäre hat Einfluss auf die Zinkaffinität des Proteins und den pK_a -Wert des Solvensliganden. [205–207] Wie theoretische Untersuchungen zeigen, kann die zweite Sphäre dabei als Akzeptor für H-Brücken oder für Protonen dienen und ist damit wohl auch in den Austausch von Bicarbonat durch Wasser involviert. [208]

Neben der Umsetzung von CO_2 mit Wasser kann CA auch noch weitere Reaktionen katalysieren. Diese Reaktionen sind zwar biologisch nicht relevant, eröffnen aber die Sicht auf die Katalysiermöglichkeiten CA-analoger Metallkomplexe. CAs können aromatische und aliphatische Aldehyde hydratisieren [209,210] und katalysieren die Hydrolyse einer breiten Anzahl von Estern. [211] Auch die Umsetzung von Cyanamid zu Harnstoff wird durch CA katalysiert. [195] N_2O , als ein Vertreter der reinen

Heterokumulene, bindet ebenfalls am aktiven Zentrum von CA.^[212]

1.1.4 Inhibitoren

Moleküle, die spezifisch die Aktivität der CA hemmen können, sind aufgrund der Vielzahl ihrer in Abschnitt 1.1.2 vorgestellten Funktionen von größtem medizinischen Interesse. Im Blickpunkt der Entwicklung liegen vor allem Medikamente gegen Tumoren und Nervenerkrankungen. Die Schwierigkeit im humanen Organismus besteht nicht zuletzt darin, gezielt einzelne Isoenzyme der α -Klasse mittels CA-Inhibitoren (CAIs) aus- und auch wieder einschalten zu können, sondern auch lokal ein Isoenzym zu steuern, ohne es in anderen Regionen des Organismus zu regulieren. Aufgrund ihrer Unspezifität werden bisher die meisten medizinisch angewendeten CAIs diesen Anforderungen nicht gerecht. Möglichkeiten sind lipo- bzw. hydrophile CAIs und deren begrenzte, lokale Verabreichung (z. B. bei Glaukoma).^[213]

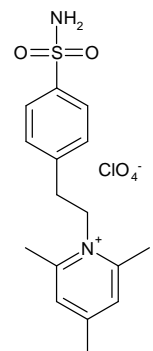
So sind bei den auf CAI-basierenden Medikamenten verschiedene, vor allem gastrointestinale und neuronale Nebenwirkungen, wie Benommenheit, Kribbeln in den Extremitäten, vorübergehende Kurzsichtigkeit, Depressionen, verringerte Libido, Müdigkeit, Gewichtsverlust, gastrointestinale Reizungen oder metallischer Geschmack zu beobachten.^[59]

In den Blickpunkt der Forschung sind auch Infektionskrankheiten gerückt, die durch Pilze und Bakterien ausgelöst werden. Diese können durch Hemmung ihrer CA-Aktivität in ihrer Entwicklung und Verbreitung gebremst werden.^[214]

1.1.4.1 Sulfonamide und ihre Bioisosteren

Die Hauptgruppe der CAIs sind Sulfonamide und ihre Bioisosteren, wie Sulfamate oder Sulfamide. Schon kurze Zeit nach ihrer Entdeckung als spezifische Inhibitoren für CA durch Mann und Keilin,^[215] werden sie in der Medizin als Diuretika, Antiglaukoma oder Entkrampfungsmittel angewendet. Weitere Anwendungsfelder sind Obesitas^[90] und Krebserkrankungen. Alle aktiven Isoenzyme der α -Klasse lassen sich mit Sulfonamiden hemmen. CA-II, CA-VI, CA-VII, CA-IX, CA-XII und CA-XIII zeigen Affinitäten im nanomolaren Bereich. Die Isoform CA-III ist als einzige wenig anfällig für die Hemmung durch Sulfonamide.^[59,216]

Extrazelluläre, membrangebundene Isoenzyme lassen sich mit speziellen Sulfonamiden hemmen, die nicht membranpermeabel sind.

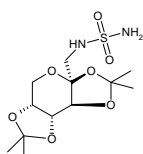


p-(2,4,6-Trimethylpyridinium-ethyl)-benzenesulfonamid

1 Einleitung

Cytosolische oder auch mitochondriale Isoformen interagieren nicht mit diesen CAIs. Diese Kriterien erfüllen positiv geladene Sulfonamide, welche einen Pyridinring enthalten, wie z. B. p-(2,4,6-Trimethylpyridiniummethyl)-benzensulfonamidperchlorat. An Modellsystemen konnte die spezifische Hemmung der Isoform CA-IV nachgewiesen werden. [217]

Die geringen sterischen Unterschiede zwischen den einzelnen Isoenzymen können für isoformspezifischere Inhibitoren genutzt werden. So besitzt nur CA-II einen Ala65 AS-Rest, der die effektive Hemmung des aktiven Zentrums mit dem Sulfamidanalogen des klinisch genutzten Sulfamates Topimarat um den Faktor 200 im Vergleich zu CA-VII oder CA-XIII beeinträchtigt. [218]



Topimarat-sulfamid

Sulfonamide und ihre Bioisostere inaktivieren CA durch Verdrängung des nicht proteinogenen Liganden. Es bildet sich ein tetraedrischer Komplex. Sie sind somit nicht kompetitive Inhibitoren (siehe Abbildung 1.3).

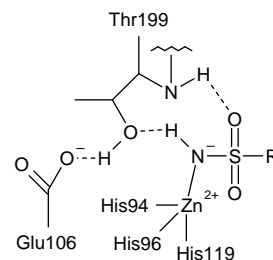


Abb. 1.3: Sulfonamide als Inhibitoren des aktiven Zentrums.

1.1.4.2 Metall-komplexierende Anionen

Neben den Sulfonamiden sind die Metall-komplexierenden Anionen die medizinisch am besten erforschte Gruppe von CAIs. Meldrum und Roughton erkannten diese Inhibitoren bereits bei ihren Forschungen zum Zink-Gehalt von CA. [23]

Abhängig von pH-Wert und Substrat hemmen Anionen, indem sie die Struktur des aktiven Zentrums verändern, meist nicht kompetitiv. So bilden Anionen entweder einen pentakoordinierten Zinkkomplex, wie in Abbildung 1.4 gezeigt, oder nehmen eine tetragonale Struktur ein, indem der nicht proteinogene Ligand verdrängt wird. [48]

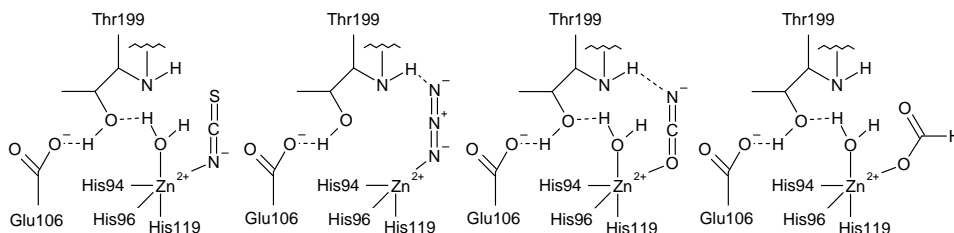


Abb. 1.4: Anionen als Inhibitoren des aktiven Zentrums von CA am Beispiel von Isothiocyanat, Azid, Isocyanat und Formiat.

Die meisten monovalenten Anionen hemmen CA mit Dissoziationskonstanten im molaren bis nanomolaren Bereich. Zu den effektivsten anionischen CAIs gehören die Ionen der Isocyan- und Isothiocyansäure sowie Cyanide. Vergleichbar den Sulfonami-

den stabilisieren sich Anionen, wie Formiat und Acetat, zusätzlich über Wasserstoffbrücken zu Thr199.^[203]

Bivalente Anionen binden nicht an CA oder sind nur sehr schwache Inhibitoren. Unter anderem scheint die negative Ladung von Glu106 eine Bindung zu verhindern. Dafür spricht die Beobachtung, dass SO_4^{2-} stark am Zinkion von Ala106- oder Gln106-Mutanten der CA-II bindet.^[219]

1.1.4.3 Phenole

Phenol ist der einzige bekannte kompetitive Hemmer für CA-II.^[220] Es bindet in der hydrophoben Tasche und wird durch van-der-Waals-Kräfte des Benzolrings zu den Aminosäuren Val121, Val143, Leu198 und Trp209 stabilisiert.^[221] Abbildung 1.5 zeigt den Inhibitor-Komplex des aktiven Zentrums durch die Anlagerung eines Phenolmoleküls. Die phenolische Hydroxidgruppe bindet dabei über H-Brücken an den zinkkomplexierten Hydroxidliganden. Weiterhin besteht eine H-Brücke zu Thr199.

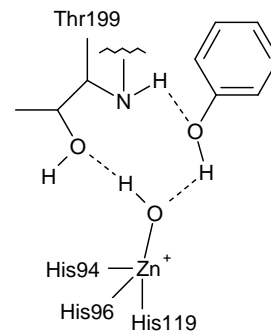


Abb. 1.5: Phenol als Inhibitor des aktiven Zentrums von CA.

Phenol hat somit einen anderen Wirkmechanismus als die Inhibitorenklasse der Sulfonamide und ist Ausgangspunkt für das Design von spezifischeren CAIs (siehe Clotrimazol auf Seite 13). Für alle katalytisch aktiven Isoenzyme der α -Klasse wurden kinetische Untersuchungen mit verschiedenen Phenolen vorgenommen.^[142,222] Dabei zeigte sich, dass mit K_I -Werten von 2-10 μM besonders CA-III und die murine CA-XV gehemmt werden.

1.1.4.4 Isoelektronische Moleküle

Cyanamid, dem Tautomer von Carbodiimid als isoelektronischem Molekül zu CO_2 , reagiert als Suizid-Inhibitor,^a welcher das aktive Zentrum irreversibel blockiert.^[195] Durch die Reaktion mit dem Hydroxid-Liganden am aktiven Zentrum bildet sich ein Cyanamid-Intermediat mit zinkgebundenen protoniertem Stickstoff, welches durch acht Wasserstoffbrücken zu zwei Threonin-Resten und drei Wassermolekülen stabilisiert wird. Zudem wurde in geringem Umfang eine pentakoordinierte Form mit Wasser detektiert.^[223] Die Reaktion mit Carbodiimid wird ausführlich in Kapitel 4.2 behandelt.

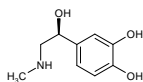
^aDiese Gruppe von Enzymhemmern heißt Suizid-Inhibitoren, da sie teilweise die Enzymreaktion durchlaufen und sich so in gewisser Weise selbst zerstören. Suizid-Inhibitoren nennt man auch mechanismusgestützte Inhibitoren, weil sie den normalen Mechanismus des Enzyms nutzen, um es zu inaktivieren.

1 Einleitung

1.1.5 Aktivatoren

Neben den CA-Inhibitoren sind CA-Aktivatoren (CAAs) erst in jüngster Zeit zu einem neuen Feld aktueller medizinischer CA-Forschung geworden, obwohl durch Leiner *et al.* der Effekt der Aktivierung der CA nur unwesentlich später als die ersten CAIs entdeckt wurde.^[224,225] CA-Aktivierung bewirkt eine Verbesserung der synaptischen Effizienz. Anwendungen ergeben sich in neuen Therapien zur Behandlung der Alzheimer Krankheit, zur Verzögerung neuronaler Alterungserscheinungen und weiteren Möglichkeiten in der Gedächtnistherapie.^[216]

In Gegenwart von Aktivatoren verbessern sich Teilreaktionen des katalytischen Prozesses. CAAs wirken damit invers zur nicht kompetitiven Hemmung. Die maximale Geschwindigkeit des Enzyms steigt, K_M bleibt aber konstant. Durch den Einsatz von CAAs wird die Protonenübertragung über alternative Reaktionspfade zwischen aktivem Zentrum und Umgebung möglich.^[226] Das Imidazolderivat Histamin und L-Adrenalin sind starke Aktivatoren des Isoenzym CA-I. Sie beschleunigen die Umsetzungsgeschwindigkeit um den Faktor 6.^[227] CA-II reagiert dagegen deutlich schwächer auf eine Aktivierung mit Histamin oder L-Adrenalin.^[228] Sowohl L-, als auch D-Tryptophan sind effiziente CAAs für die mitochondrialen CA-VA und CA-VB.^[229]



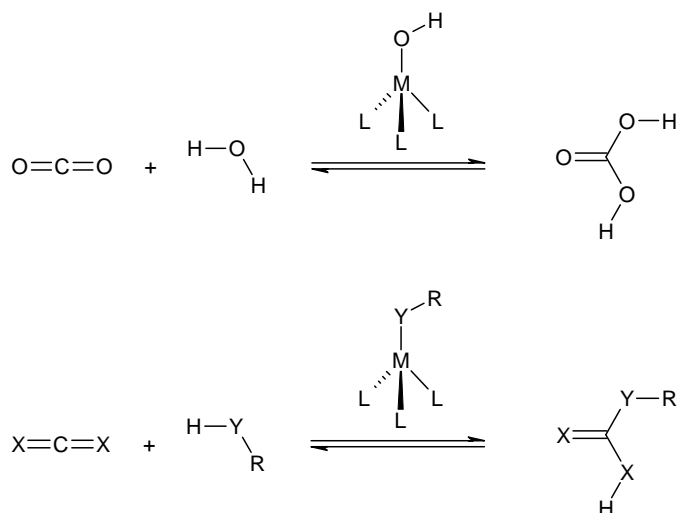
L-Adrenalin

1.1.6 Substrate

Neben den schon erwähnten Hydrolysen von Estern^[211] und der Hydratisierung von Aldehyden^[209,210] durch CA sind auch die Hydratisierungen weiterer zu CO_2 isoelektronischer Moleküle denkbar. An dieser Stelle beginnt die Biomimetik als Abstraktion des natürlichen Systems unter Beibehaltung grundlegender Funktionsmorphologien und Strukturprinzipien. Neben alternativen, isoelektronischen Molekülen als Substrate von CA-Modellkomplexen ist die Ausdehnung des Reaktionsprinzips auf Additionen von Alkoholen oder Thiolen durch die entsprechenden Alkoholat- oder Thiolatkomplexe zu nennen. Zuletzt kann prinzipiell auch das zu komplexierende Metallion funktionell ersetzt werden, z. B. durch Co^{2+} (siehe Schema 1.2).

1.1.7 Modelle

Prinzipiell muss zwischen theoretischen und experimentellen Modellsystemen unterschieden werden. Während mit molekülmechanischen Methoden inzwischen schon große Teile des Proteinrückgrates modelliert werden können und nur durch die Leistung der jeweils aktuellen Rechentechnik beschränkt werden, müssen reale Modellsysteme den Kriterien der Synthetisierbarkeit, der Stabilität oder auch der Ökonomie



Schema 1.2: Reaktionsgleichung der katalytischen Hydrierung von CO_2 sowie der dazu homologen, allgemein formulierten, katalytischen Additionsreaktion an Allene und Heteroallene. $\text{X} = \text{CR}_2, \text{O}, \text{S}, \text{NR}$; $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$; $\text{R} = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{Aryl}$; $\text{M} = \text{Zn}^{2+}, \text{Co}^{2+}$; $\text{L} = \text{Ligand}$

genügen. Mit Hilfe der Quantenmechanik kann der Katalysemechanismus des realen Enzyms aufgeklärt und Vorhersagen zum Reaktionsverhalten und der Stabilität der synthetisierten Modellkomplexe getroffen werden.

Eines der einfachsten theoretischen Modelle für CA ist das Ammoniakmodell (siehe Abbildung 1.6). Es besteht neben Zink und dem Hydroxidliganden nur aus drei weiteren Ammoniakmolekülen als Vereinfachung der Histidin-Reste. Dieses Modell hat in ausgiebigen theoretischen Untersuchungen seine Leistungsfähigkeit unter Beweis gestellt^[5-9,11] und dient auch im Rahmen dieser Arbeit als Grundlage zum Verfolgen von Reaktionspfaden. Aufgrund seiner Größe bietet es sich zum Absuchen der Potentialhyperfläche auf einem vergleichbar hohen, quantenmechanischen Niveau an. Die auf Azacycloalkanen basierenden Modelle bilden eine Brücke zwischen Theorie und Experiment, da sie einerseits synthetisch zugänglich sind und andererseits aber durchaus noch effektiv berechnet werden können. Das Modell von Bottoni *et al.* nähert sich durch Modellierung von Glu106 und Thr199 dem Enzym an und kann Protonenverschiebungen unter Einfluss einer rudimentären Proteinhülle simulieren.^[230]

Bisher sind eine ganze Reihe von CA-Modellen synthetisiert worden (siehe Abbildung 1.6). Dazu gehören Tris(2-benzimidazolylmethyl)amin (BIMA),^[231-233] Tris(aminomethyl)ethan (tame),^[234] verschiedene Azamakrozyklen, wie 1,5,9-Triazacyclododecan ($[\text{12}] \text{aneN}_3$),^[235,236] weiterhin Tris(imidazolyl)carbinol (TIC),^[237] Tris-

1 Einleitung

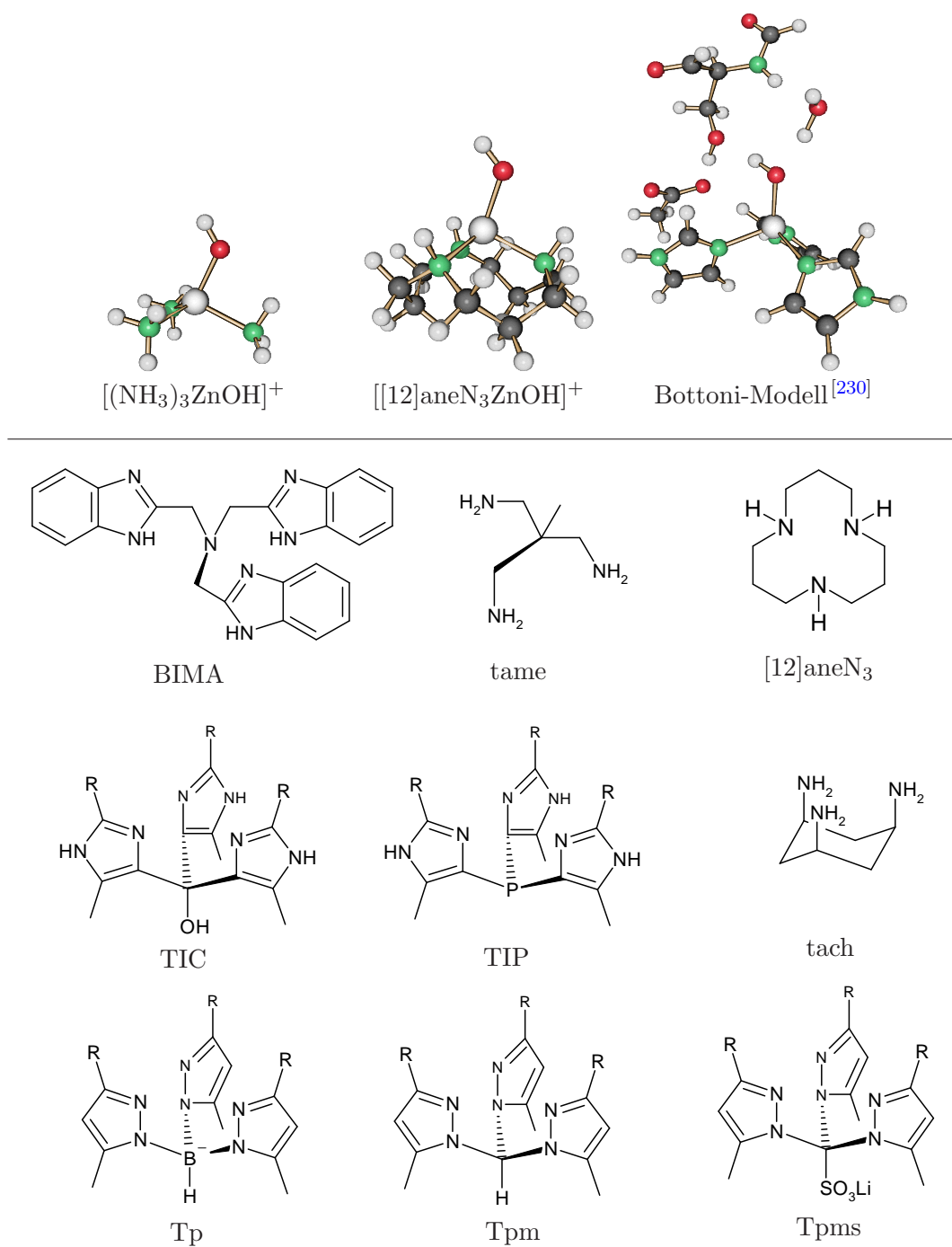


Abb. 1.6: Auswahl quantenchemischer CA-Modelle sowie tripodaler Liganden zur Bildung von ZnOH-Komplexen.

(imidazolyl)phosphane (TIP),^[238] 1,3,5-Triaminocyclohexan (tach),^[239–242] und die Vertreter aus der Reihe der Hydrotris(pyrazolyl)borate (Tp),^[243–245] Tris(pyrazolyl)-

methane (Tpm),^[246,247] oder auch Tris(pyrazolyl)methansulfonate (Tpms).^[248]

Für ein experimentell stabiles Modell des aktiven Zentrums der CA sind gewisse elementare Kriterien zu erfüllen.^[249,250] Zum einen muss der K_D -Wert klein genug sein, um bei steigendem pH-Wert eine Dissoziation des Metalls vom Liganden zu verhindern. Der K_D -Wert für CA-II beträgt $K_D = 4$ pM bei pH = 7.^[251] Die vorgestellten Modelle erreichen K_D -Werte im nanomolaren Bereich.

Weiterhin muss gesichert sein, dass doppelte Komplexierung durch die tripodalen Liganden ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich ist. In den meisten Fällen kann dem Problem durch geeignete Substitutionen entgegengewirkt werden. Jedoch ist dann im Fall der TIC-Liganden mit Dehydratisierung zu fulvenartigen Strukturen zu rechnen. Die Tpm-Liganden sind luftempfindlich und N-Methylierung der Imidazol-Ringe führt zu schlechteren Metallbindungseigenschaften.^[252]

Tp wurde schon 1966 von Trofimenko synthetisiert.^[243] Inzwischen existiert eine große Zahl an substituierten Derivaten, da unsubstituierte TpZnOH-Komplexe zur Dimerisierung neigen. Vor allem an den Pyrazolringen 3,5-disubstituierte Hydrotris(pyrazolyl)borate ($\text{Tp}^{(3,5)}$) sind durch die Bildung stabiler, neutraler ZnOH-Komplexe und den entstehenden, abgegrenzten Reaktionsraum sowie verminderte Dimerisierung interessant.^[253–255] Zudem bilden diese Liganden mit Zink Thiolat-Komplexe^[256,257] und Alkoxid-Komplexe.^[258–260]

Azamakrozyklische Zink-Hydroxid-Komplexe sind aufgrund des makrozyklischen Effektes^a sehr stabil. Mit einem pK_a von 7,3 ist $[[12]\text{aneN}_3\text{ZnOH}]^+$ nah am pK_a -Wert von CA-II (etwa 7).^[261,262] ZnOH-Komplexe von drei- und vierzähligen Azacycloalkanen unterscheiden sich in der Reaktion mit CO_2 durch Bildung von zwei- bzw. einzähligen Hydrogencarbonatkomplexen.^[263] Da bisher in CAs keine bidentaten Intermediate beobachtet werden konnten, kommt auch den Tetraazacycloalkanen als Liganden für CA-Modelle Bedeutung zu.

Derivate des tach-Liganden und deren Metallkomplexe sind eine relativ neue Variante von CA-Modellen,^[239,241,264] obwohl der tach-Ligand und dessen Ni-Komplexe schon 1968 durch Urbach *et al.* untersucht wurden.^[242] Auch die tach-Liganden bieten mit entsprechenden Substituenten an den Aminogruppen die Möglichkeit hydrophobe Taschen zu simulieren. Mit Alkoholen bilden sich Alkoxidkomplexe. Die Komplexe mit Ga^{3+} , In^{3+} oder Gd^{3+} sind aufgrund ihrer geringen Größe als Kontrastmittel und Radiopharmaka in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) von Interesse.^[240]

^aDer makrozyklische Effekt ist ein Spezialfall des Chelateffektes. Makrozyklische Liganden komplexieren demnach stärker als andere polydentate Liganden. Eine weitere Steigerung der Komplexstabilität erfolgt durch den Cryptateffekt, der bei bi- und polyzyklischen Liganden auftritt.

1.2 Zink

Bereits 1869 wurde die essentielle Bedeutung von Zink als Spurenelement für Organismen erkannt. Als Cofaktor ist es inzwischen in allen Enzymklassen nachgewiesen worden.^[265,266] Der erste Nachweis dieser Art gelang für CA (siehe Abschnitt 1.1.1).^[25] Nach Eisen ist Zink das wichtigste Spurenelement. Zinkmangel führt u. a. zu Wachstum- und Entwicklungsstörungen sowie zur Unterfunktion der Keimdrüsen. Diese Merkmale besitzen eine starke Analogie zu den Funktionen von CA (siehe Abschnitt 1.1.2). Die verstärkte Zuführung von Zink verbessert das visuelle Gedächtnis und die Konzentrationsfähigkeit. Ab etwa einem Gramm führt Zink jedoch beim Menschen zu akuten Vergiftungserscheinungen.^[267,268]

Zink liegt in seinen Verbindungen fast ausnahmslos in der Oxidationsstufe +II vor. Das Zn^{2+} -Ion zeichnet sich durch eine ausgesprochen geringe Redoxaktivität aus. Ursächlich dafür ist die geschlossene 3d-Schale. Diese Elektronenkonfiguration erlaubt keine Ligandenfeldstabilisierung und ermöglicht Koordinationszahlen von zwei bis acht.

1.3 Allen

Allen (1,2-Propadien) ist der einfachste Vertreter aus der Gruppe von Molekülen mit zwei kumulierten Doppelbindungen (1,2-Diene). Durch formalen Austausch der terminalen C-Atome ergibt sich eine Vielzahl von Heteroallenen. Allen stellt somit das Grundmolekül dieser Substanzklasse dar. Polyene mit drei und mehr kumulierten Doppelbindungen (Kumulene) leiten sich ebenfalls aus dem Grundkörper des Allens ab und entstehen durch Verlängerung des Kohlenstoffgerüsts mit sp^2 -konfigurierten C-Atomen. Die neue Doppelbindung führt zur sp -Konfiguration der ehemals terminalen Kohlenstoffe. In Abbildung 1.7 ist der Grundkörper dieser Substanzklasse dargestellt. Der Fall von $(R1, R2)=H$, $X=C$ und $n=1$ ergibt Allen. $X \neq (C, H)$ und $n=1$ führt zu Heteroallenen. Für Kumulene ist $n \geq 2$.

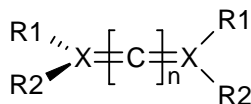


Abb. 1.7: Der Allen-Grundkörper ist Basismolekül aller Heteroallene und Kumulene.

Allen ist bei Raumtemperatur gasförmig, kondensiert bei -34°C und gefriert bei -136°C . Es ist hochentzündlich und nicht toxisch. Aber bereits in niedrigen Konzentrationen führt es zu narkotisierenden Effekten und Symptomen, wie Schwindelge-

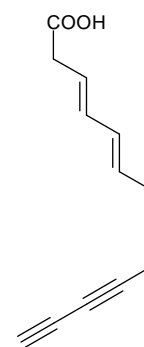
fühl, Kopfschmerz, Übelkeit und Koordinationsstörungen. Allen hat einen süßlichen bis zwiebelartigen Geruch.

Vergleichbar dem CO_2 können hohe Konzentrationen durch Verdrängung der Luft zum Ersticken führen.^[269] Ebenso wie CO_2 kann Allen durch die narkotischen Effekte einem vom Opfer unbemerkten Erstickungstod^a bewirken.^[270]

Das 1,2-Diensystem des Allens ist in einer Reihe von Naturstoffen anzutreffen.^[271] Dazu zählen nicht nur Vertreter linearer Allene, wie Mycomycin,^[272] sondern auch eine Vielzahl an Carotinoiden, Terpenoiden und Bromallenen.

Wie Experimente mit gekreuzten Molekularstrahlen zeigten, kann prinzipiell der Allen-Grundkörper auch im interstellaren Raum entstehen.^[273]

In großen Mengen entsteht Allen dagegen bei der Raffination von Rohöl, wobei es als Produkt im C3-Schnitt der Naphtha-Destillation generiert wird (siehe Abschnitt 1.3.4).



Mycomycin

1.3.1 Chiralität und Stereochemie

Allen besitzt drei C_2 -Symmetrieachsen. Eine Achse führt durch das Kohlenstoffgerüst. Die beiden übrigen Achsen liegen senkrecht zur ersten Symmetrieachse, führen nur durch das zentrale C-Atom und sind jeweils 45° zu den CH_2 -Spiegelebenen positioniert.^b Sie liegen demzufolge orthogonal zueinander. Alle drei C_2 -Achsen sowie die σ_d -Spiegelebenen sind in Abbildung 1.8 dargestellt. Zusätzlich besitzt Allen zwei weitere S_4 -Drehspiegelachsen, welche auf der Hauptachse liegen. Die Punktgruppe des Allens ist D_{2d} .

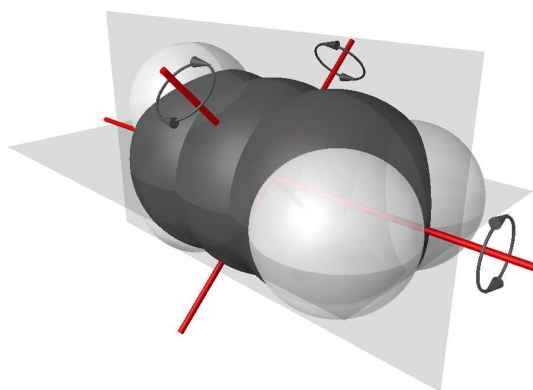


Abb. 1.8: Kalottenmodell des Allenmoleküls mit Darstellung der C_2 -Achsen und der σ_d -Spiegelebenen.

^aSchon etwa 8% CO_2 in der Luft führen durch die nunmehr erhöhte Konzentration an CO_2 im Blut zur CO_2 -Narkose (Coma hyperkapnicum).

^bZur Anschaulichkeit dieser zwei C_2 '-Achsen kann Allen als zweiblättriger Propeller angesehen werden.

1 Einleitung

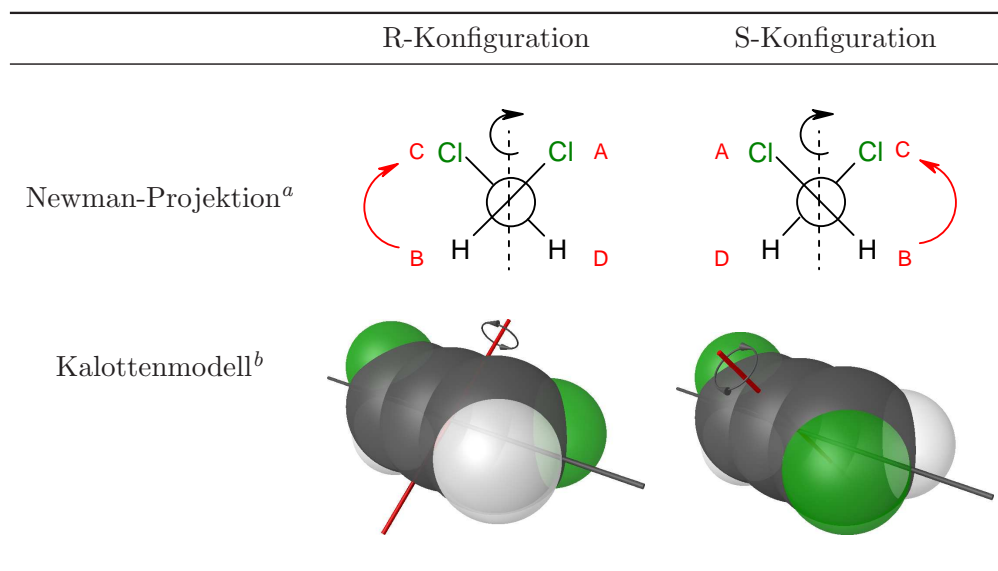
Die Substitution eines Wasserstoffs an jedem terminalen C-Atom führt zu einem chiralen Allen. Man erhält somit bereits mit zwei unterschiedlichen Substituenten ein chirales Molekül ohne asymmetrisches Zentrum ($R_1 \neq R_2$ und $X=C$, siehe Abbildung 1.7). Es besitzt dagegen eine Chiralitätsachse, welche statt der C_2 -Achse durch das Kohlenstoffgerüst führt. Um die Konfiguration zu bestimmen, wird die Priorität der Substituenten nach den Regeln von Cahn, Ingold und Prelog^[274] ermittelt. Erfolgt nun in der Newman-Projektion beim Übergang vom vorderen, niedriger priorisierten Substituenten ($A > B$, siehe Tabelle 1.1) zum hinteren, höher priorisierten Substituenten ($C > D$, siehe Tabelle 1.1) eine Bewegung im Uhrzeigersinn (Gegenuhrzeigersinn), spricht man von R-Konfiguration (S-Konfiguration). Die absoluten Prioritäten B und C untereinander spielen dagegen keine Rolle.

Für den oben aufgeführten Fall von gleichen Substituentenpaaren an den terminalen C-Atomen bleibt eine der zwei C_2 '-Achsen erhalten, welche das Molekül in der zweidimensionalen Newman-Projektion symmetrisch teilt (siehe Tabelle 1.1). Das Molekül ist somit zwar chiral, besitzt aber ein Symmetrieelement. Mit mehr als zwei unterschiedlichen Substituenten wird Allen asymmetrisch. In diesem Zusammenhang diskutiert Fujita ausführlich den enantiostereogenen und diastereogenen Charakter substituerter Allene als Untergruppen der Permutationsgruppe S_9 , welche isomorph zur Punktgruppe D_{2d} ist.^[275]

1.3.2 Historie

Die Geschichte der Allene begann im Jahr 1875 als van't Hoff die Struktur des Allenes postulierte.^[2] Er sagte auch dessen Chiralität voraus, welche noch im Jahr 1930 angezweifelt wurde.^[276] Die erste Synthese eines substituierten Allens in Form der Dicarbonsäure des Propadiens, welche aus der Behandlung von Acetondicarbonsäureester mit Phosphorpentachlorid erhalten wurde, gelang Burton und von Pechmann 1887.^[3] Sie bezweifelten aber dessen Kumulenstruktur^a und gingen statt dessen von einem substituierten Methylacetylen aus, dem sie den Namen Glutinsäure gaben. Jones und Mansfield korrigierten diese Annahme 67 Jahre später.^[277] Ein Jahr nach den Experimenten Burtons und von Pechmanns gelang Gustavson und Demjanoff die Synthese unsubstituierter Allene durch Reduktion von Dibrompropen mit Zinkstaub.^[4] Sie schufen damit die Grundlage der weiteren Allenchemie.^[278–280]

^aZitat aus^[3]: *"In theoretischer Beziehung muss schliesslich darauf hingewiesen werden, dass die Entstehung der Glutinsäure aufs Neue für die Wahrscheinlichkeit spricht, dass ein Kohlenstoffatom nicht, [...] gleichzeitig mit zwei anderen Kohlenstoffen durch doppelte Bindungen vereinigt sein kann."*

Tab. 1.1: R/S-Konfiguration des Allens dargestellt am Beispiel von 1,3-Dichlorpropadien.

^aNeben der grafischen Darstellung zur Bestimmung der Konfiguration nach den CIP-Regeln (Priorität $A > B$, $C > D$), ist die C_2 -Achse durch den zentralen Kohlenstoff eingezeichnet.

^bKalottenmodell mit C_2 -Achse

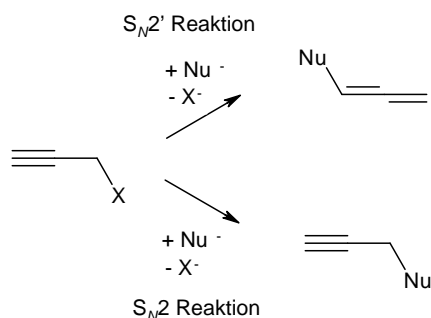
1.3.3 Synthese

Die wachsende Begeisterung für die Chemie kumulierter Verbindungen führte über die Jahrzehnte zu einer großen Zahl an Möglichkeiten, 1,2-Dienstrukturen zu synthetisieren. An dieser Stelle soll kurz ein Überblick über etablierte und ausgefallene Synthesebeispiele sowie interessante Reaktionen des Allens gegeben werden.

Zu den klassischen Reaktionen der Allensynthese zählt die Doering-Moore-Skattebøl-Reaktion aus 1,1-Dibromcyclopropan.^[281] Diese Methode kann in Kombination mit einer Ringschlussmetathese auch zum Aufbau makrozyklischer Allene genutzt werden.^[282] Daneben zählen Eliminierungsreaktionen wie Dehalogenierung, Dehydrohalogenierung oder Wasserabspaltung ebenfalls zu den eher klassischen Labormethoden. Weiterhin existieren verschiedenste Umlagerungsreaktionen^[283] und durch Übergangsmetalle katalysierte Synthesen. Letztere laufen in den meisten Fällen durch Substitution von organometallischen Nucleophilen an propargylischen Elektrophilen nach einem S_N2' -Mechanismus in Konkurrenz zum S_N2 -Mechanismus ab (siehe Schema 1.3).^[284] In vielen dieser propargylischen Substitutionen werden hohe Regioselektivitäten erreicht.

Anodische Decarboxylierung eignet sich beim Vorliegen von α,β -ungesättigten

1 Einleitung



Schema 1.3: Synthese von Allenen durch Übergangsmetallkatalyse. Dargestellt sind die beiden Möglichkeiten der Regioselektivität des nukleophilen Angriffs.

Carbonsäuren. [285]

Mit Hilfe enzymatischer Deuterierung ist es möglich, enantioselectiv 1,3-Dideuterioallen zu synthetisieren. [286] Dieses Allenderivat ist das leichteste stabile chirale Molekül. Allenische Racemate lassen sich mit Hilfe chiraler Zirconocen-Imido-Komplexe mit hoher Enantioselectivität (bis zu 98 % ee) trennen. [287] Nachteilig an dieser Synthese ist der irreversible Verlust eines Enantiomers.

Letztendlich lassen sich Allene auch aus CO₂ durch doppelte Carbonyl-Olefinierung nach Wittig herstellen. Im ersten Schritt entsteht ein Keton, welches mit weiterem Alkylditriphenylphosphoran zum Allen reagiert. [288]

Allene bilden vielfach die Grundlage und Zwischenstufe in der organischen Synthese. So kann die bekannte Eigenschaft der thermischen Dimerisierung von Allenen zu substituierten Cyclobutanen [289] im Falle von konjugierten *trans*-Bisallenem zum Aufbau substituierter Cyclobutene ausgenutzt werden. Im Fall von 1,9-Diinen mit *trans*-Bisallenestruktur ist die Synthese von Benzodicyclobutenen durchführbar. [290]

Die thermodynamisch instabile Allenverbindung Vinylidencyclopropan isomerisiert bei Thermolyse zu 1,2-Dimethylcyclopropan. [291] Cyclopropanierung dagegen führt zu Bicyclopropylen. [292] Wird dieses Molekül wiederum thermischen Bedingungen ausgesetzt, dimerisiert es zu [4]Rotan. [293]

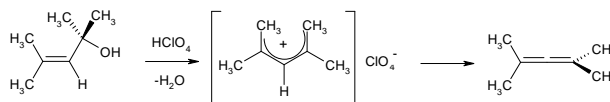
Für weitere Synthesen und Reaktionen von Allenen sei auf das Handbuch zu Allenchemie von Krause und Hashmi verwiesen. [294,295]

1.3.4 Technische Gewinnung und Verwendung von Allen

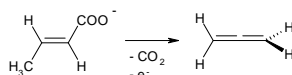
Allen fällt in großen Mengen zusammen mit seinem Isomer Methylacetylen im C₃-Schnitt der Naphta-Destillation an. [296,297] Wurden anfangs die unerwünschten Gase abgefackelt, begann die Industrie in den 1970er Jahren nach ökonomischen

Tab. 1.2: Ausgewählte Synthesen und Reaktionen von Allenen.

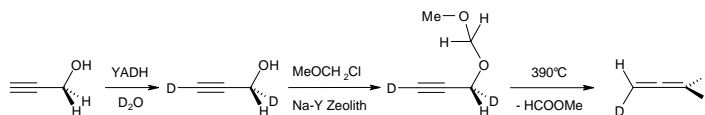
saure
Dehydratisierung



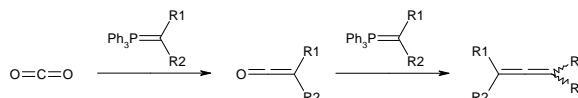
anodische
Decarboxylierung [285]



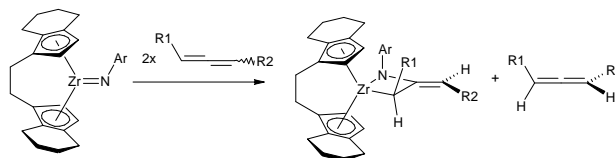
enantioselektive
Synthese von
1,3-Dideuteroallen [286]



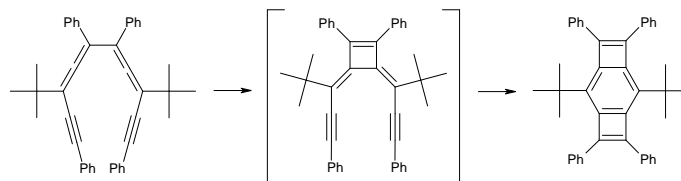
Wittig-Reaktionen an
CO₂ [288]



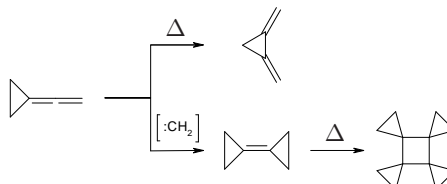
Deracemisierung
durch chirale
Zirconocen-Imido
Komplexe [287]



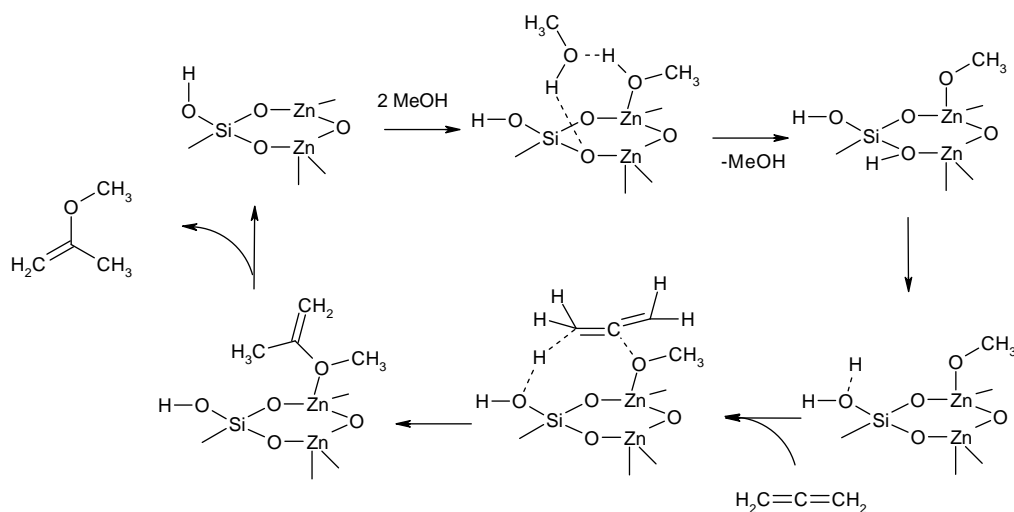
Cyclisierung von
trans-Bisallen [290]



Reaktionen von
Vinylidencyclopropan [291-293]



1 Einleitung



Schema 1.4: Von Teles *et al.* vorgeschlagener Reaktionsmechanismus von Allen mit Methanol an Zinksilikaten.^[337]

Verwendungsmöglichkeiten dieser Abfallprodukte zu suchen. So wurden Verfahren zur Trennung der Isomere Allen und Methylacetylen entwickelt.^[298–301] Ein anderer Ansatz ist die Isomerisierung in ein reines Alkin, z. B. an Metalloxiden, wie WO_3 oder MgO ,^[302,303] oder an Erdmetallhydriden, wie CaH_2 ,^[304–306] bzw. basisch mit KOCMe_3 ^[307] oder sauer an Aluminosilikatzeolithen.^[308] Nicht zuletzt kann auch Zinkoxid zur Isomerisierung eingesetzt werden. Infrarotspektroskopische Untersuchungen legen ein Propargyl-ZnOH als Intermediat nahe, eine Struktur, die dem Schlüsselintermediat **A-8** (siehe Abschnitt 4.1) vergleichbar ist.^[309–311] Die meisten aktuellen Verfahren beschäftigen sich aber mit der selektiven Hydrierung der Doppelbindungen mit Hilfe edler Metalle, wie Pd, Pt oder Rh, um die entstehenden Alkene zu polymerisieren.^[297,312–320] Die Hydrierung gelingt offenbar auch in Gegenwart billigerer Kupfer- oder Zinkkatalysatoren^[321] oder an Metallen, wie Co, Ni oder Mo.^[322,323] Restliche Verunreinigungen durch mehrfach ungesättigte Kohlenwasserstoffe werden absorbiert.^[324] Weitere Patente und Veröffentlichungen existieren zur Synthese von Methacrylaten durch die Umsetzung von Allen mit Kohlenmonoxid und Wasser bzw. Alkoholen an Pt-Komplexen^[325,326] oder Pd-Komplexen^[327] sowie zur Hydroformylierung.^[328] Auch wurden industrielle Forschungen zur Addition von Wasser, Alkoholen und Aminen an mehrfach ungesättigte Verbindungen, beispielsweise durch Au-Komplexe, durchgeführt.^[329,330] So können durch einfache bzw. doppelte Addition von Alkoholen Enolether bzw. Ketale erhalten werden. Diese Reaktion wird ebenfalls von ZnO ^[331] oder Zinksilikaten bei 200°C katalysiert.^[332–336]

Teles *et al.* veröffentlichten zu ihren Patenten einen Reaktionsmechanismus zur

Umsetzung von Allen mit Methanol unter heterogener Katalyse durch Zinksilicate (siehe Schema 1.4).^[337] Die Generierung der katalytisch aktiven Methoxid-Zink-Spezies ist mit $\Delta H = 134 \text{ kJ/mol}$ endotherm. Sie reagiert mit Allen über einen achtgliedrigen, konzertierten Übergangszustand (TS), indem der Methoxid-Sauerstoff am zentralen Allen-Kohlenstoff nukleophil angreift.

1.4 Heteroallene

An dieser Stelle sollen die Eigenschaften, Vorkommen und Verwendung der neben Allen untersuchten Heteroallene im Überblick vorgestellt werden.

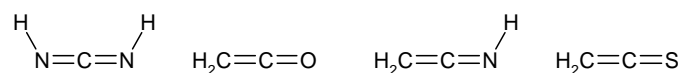


Abb. 1.9: Darstellung der untersuchten Heteroallene Carbodiimid, Keten, Ketenimin und Thioketen.

Heteroallene sind zum Teil extrem toxisch. So ist Keten ein äußerst wirksames Atemgift und übertrifft in seinen Auswirkungen^a sogar Phosgen. Ebenso werden Haut und Augen gereizt. Höher substituierte Heteroallene sind meist ätzende, ölige Flüssigkeiten.

1.4.1 Carbodiimid

Unsubstituiertes Carbodiimid ist eine instabile Verbindung. Es reagiert messbar schon bei Raumtemperatur mit Wasser zu Harnstoff. Auch die meisten substituierten Carbodiimide hydrolysieren leicht. Aus diesem Grund kommt die Carbodiimid-Struktur nur selten in der Natur vor.

Carbodiimide werden durch Dehydratisierung aus Harnstoffen, Thioharnstoffen oder unter Abspaltung von Thiolen aus Isothioharnstoffethern hergestellt.^[339]

Mit Alkoholen ist die Synthese von Isoharnstoffderivaten möglich.^[340]

Die in Abschnitt 1.3.1 vorgestellte Stereochemie der Allene gilt auch angepasst für Carbodiimide. Carbodiimide sind daher immer chirale Moleküle, racemisieren aber leicht aufgrund der geringen Inversionsbarriere am Stickstoff.^[341] Die erste Racemattrennung gelang mit Diferrocenylcarbodiimiden.^[342]

Bekannte Carbodiimide sind Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC). Die genannten Carbodiimide finden aufgrund ihrer Neigung zur Hydratisierung Anwendung

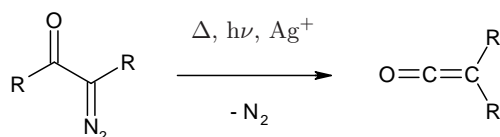
^aLungenödeme, Lungenemphysem und Lungenfibriose wurden beobachtet. Allerdings scheint sich bei subtoxischer Exposition eine gewisse Toleranz auszubilden.^[338]

1 Einleitung

in der Synthese von Estern und Amiden.^[343,344] Besonders die problemlose Amid-synthese wird intensiv zum Aufbau von Peptiden genutzt.^[345] Auch der Aufbau von Guanidinen unter Li- oder Al-Katalyse aus Carbodiimid und Aminen ist Gegenstand aktueller Forschung.^[346,347]

1.4.2 Keten

Staudinger stellte 1905 durch Eliminierung von HCl aus Diphenyllessigsäurechlorid Ketene in Form von Diphenylketen her und gab der Substanzklasse ihren Namen.^[348] Auch heute werden Ketene im Labormaßstab durch Eliminierung von Halogenwasserstoff mit Hilfe von Basen aus Säurehalogeniden mit α -ständigem Wasserstoff hergestellt. Industriell sind Ketene durch Pyrolyse von Aceton unter Methanabspaltung zugänglich. Weiterhin entstehen sie durch Wolff-Umlagerung aus α -Diazoketonen (siehe Abbildung 1.5).^[349] Die Wolff-Umlagerung kann thermisch, photochemisch oder durch Metallkatalyse ausgelöst werden. Der letzte Schritt der Arndt-Eistert-Synthese zur Verlängerung der Kohlenstoffkette von Carbonsäuren ist eine Wolff-Umlagerung unter Katalyse von Silber(I)oxid.^[350]

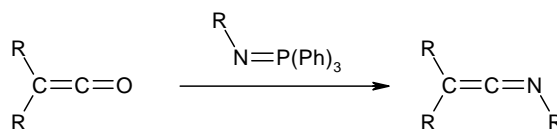


Schema 1.5: Synthese von Ketenen durch Wolff-Umlagerung aus α -Diazoketonen.

Ketene reagieren mit Nucleophilen unter Addition. So bildet die Reaktion von Wasser mit Ketenen Carbonsäuren, mit Alkoholen entstehen Ester. Auch Carbonsäuren reagieren mit Keten unter Bildung von Säureanhydriden. Mit elektronenreichen Alkinen verbinden sich Ketene unter [2+2]-Cycloaddition zu Cyclobutenonen, neigen aber auch dazu, mit sich selbst unter Dimerisierung zu reagieren.

1.4.3 Ketenimin

Strukturell und auch bezüglich des Reaktionsverhaltens liegen Ketenimine zwischen Keten und Carbodiimid. So werden Ketenimine, genauso wie Carbodiimide, ebenfalls bei Peptidsynthesen als wasserbindendes Mittel eingesetzt. Sie können durch Aza-Wittig-Reaktion von Ketenen mit Iminophosphoranen gebildet werden (siehe Abbildung 1.6).^[351] Auch durch Dehydrohalogenierung von Iminohalogeniden sind Ketenimine zugänglich.^[352] Diazomethan reagiert in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Ketenimininen zu 1,2,3-Triazolen, welches sich wiederum photochemisch unter Stickstoffabspaltung zu einem Ketenimin umlagert.^{[353] [354]}

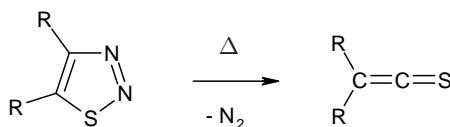


Schema 1.6: Synthese von Keteniminen durch Aza-Wittig-Reaktion.

1.4.4 Thioketen

Thioketene dimerisieren schnell und sind schwieriger synthetisch zugänglich. Eine gängige Methode ist die Pyrolyse von 1,2,3-Thiadiazolen.^[355] Die Stabilisierung des Monomers wird durch sterisch anspruchsvolle Substituenten erreicht. Thioketene können photochemisch zu Thiirenen cyclisiert werden.^[356]

Vergleichbar mit Ketenen gehen Thioketene [2+2]-Cycloadditionen ein. So entstehen durch die Addition von Iminen an die CC-Doppelbindung Azetidin-2-thione. Die Anlagerung an die CS-Doppelbindung ist ebenso möglich.



Schema 1.7: Synthese von Thioketenen durch Pyrolyse von 1,2,3-Thiadiazolen.

Thioketene sind möglicherweise Intermediate beim Metabolismus lipophiler, halogener Xenobiotika. Diese Stoffe werden durch Glutathion-S-Transferasen^a in Glutathion-S-Konjugate überführt und anschließend von β -Lyasen gespalten. Im Fall von Enthiolen entstehen toxische Thioketene, die wiederum mit Nucleophilen Thioacetylierungsreaktionen eingehen.^[357]

^aGlutathion ist ein Glu-Cys-Gly-Tripeptid und eines der wichtigsten körpereigenen Antioxidantien.

2 Grundlagen der quantenchemischen Rechnungen

2.1 Quantenchemische Methoden und Basissätze

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit verwendeten quantenchemischen Methoden und Basissätze vorgestellt. Für eine Einführung und Vertiefung der Grundlagen der Quantenchemie, besonders der Dichtefunktionaltheorie, sei auf die einschlägige Literatur verwiesen.^[358,359]

Im Vordergrund steht die Berechnung einer akzeptablen Geometrie und eine möglichst genaue Abschätzung von Energien bzw. Aktivierungsbarrieren und weiterer Eigenschaften der einzelnen Strukturen, wie Ladungsverteilungen und Schwingungsfrequenzen, um Reaktionspfade und katalytische Zyklen beschreiben zu können. Übergangszustände und die zugehörigen Intermediate sollen durch die Methode und Wahl des Basissatzes in ökonomisch vertretbarer Art und Weise quantenmechanisch erfasst werden. Der Kompromiss besteht darin, ein Optimum zwischen Effizienz, Genauigkeit und Rechenzeit zu finden.

2.1.1 Funktionale

Als grundlegendes Funktional der vorliegenden Arbeit wird mPW1k (modified Perdew–Wang 1-parameter model for kinetics) verwendet. Vergleichsrechnungen zeigen, dass mPW1k besser als das verbreitete B3LYP-Funktional für Protonenverschiebungen^[360] und Berechnungen zur Struktur von Übergangsmetallkomplexen geeignet ist.^[361]

Beide Funktionale gehören zur Hybrid-Hartree-Fock-Dichtefunktionaltheorie (Hybrid-DFT). Hybrid-DFT-Funktionale enthalten unterschiedliche Anteile des nichtlokalen Hartree–Fock-(HF)-Austauschenergieoperators in Verbindung mit variierenden DFT-Austausch-Korrelationsfunktionalen.

B3LYP^[362] setzt sich aus einer Kombination von Beckes nichtlokalem Austauschenergiefunktional B88,^[363] $A = 0,2$ HF-Anteil (E_X^{HF}),^[364] Voskos, Wilks und Nusairs lokalem Korrelationsenergiefunktional (E_C^{VWN}),^[365] und weiterhin Lees, Yangs und

2 Grundlagen der quantenchemischen Rechnungen

Parrs nichtlokalem Korrelationsenergiefunktional (E_C^{LYP}) zusammen (siehe Gleichung 2.1).^[366]

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - A)E_X^{LSDA} + AE_X^{HF} + BE_X^{B88} + CE_C^{LYP} + (1 - C)E_C^{VWN} \quad (2.1)$$

mPW1k wurde von Truhlar *et al.* entwickelt.^[367] Der Fock-Kohn-Sham-Operator (siehe Gleichung 2.2) besteht aus einem modifizierten gradientenkorrigierten Austauschenergiefunktional von Perdew und Wang (E_X^{PW})^[368] und den Korrelationsenergiefunktionalen von Adamo und Barone (E_C^{AB}).^[369] Im Vergleich zu B3LYP enthält mPW1k mit $A = 0,428$ einen deutlich größeren Anteil des HF Austauschenergiefunktionals (E_X^{HF}).^[364] Der Wert wurde iterativ über 60 Datensätze chemischer Reaktionen optimiert.^[367]

$$E_{XC}^{mPW1k} = AE_X^{HF} + (1 - A)(E_X^{PW}) + E_C^{AB} \quad (2.2)$$

Nicht zuletzt zeigt Truhlar selbst, dass mPW1k im Vergleich zu B3LYP und anderen Funktionalen eine ausgezeichnete Beschreibung für Sattelpunktgeometrien liefert und im Verhältnis zu reinen *ab initio*-Methoden vergleichbare Ergebnisse liefert.^[370]

2.1.2 Basissätze

Der Basissatz bildet die Grundlage für die Beschreibung von Orbitalen mit Hilfe mathematischer Funktionen. Basissätze bestehen aus einer endlichen Anzahl an Basisfunktionen. Ist diese jedoch unendlich groß, wird das Basissatzlimit erreicht. Minimalbasissätze stellen zur Beschreibung jedes Atomorbitals genau eine Basisfunktion zu Verfügung. Mit Linearkombinationen mehrerer Basisfunktionen lassen sich Orbitale jedoch besser darstellen. Für die Beschreibung von Molekülen wiederum werden Molekülorbitale durch Linearkombination von Atomorbitalen (LCAO-Ansatz) gebildet. Atomorbitale lassen sich sehr genau durch Slater-Funktionen (STO) beschreiben.^[371] Die Linearkombination mehrerer Gaussfunktionen (GTOs) kann sich unter deutlicher Einsparung von Rechenzeit^a an STOs annähern.^[372] Eine Kombination aus GTOs heißt kontrahierte Gaussfunktion (CGTO). Im Fall der Minimalbasissätze der STO- n G-Reihe wird demzufolge das CGTO aus n GTOs gebildet.

$$\psi^{STO}(r) = Nr^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (2.3)$$

Da für die meisten chemischen Bindungen hauptsächlich Valenzelektronen eine

^aIn Molekülen müssen bei der Verwendung von STOs Mehrzentrenintegrale berechnet werden. Durch die Verwendung von GTOs lassen sich die Berechnungen auf Zwei- und Einzentrenintegrale reduzieren. Der Rechenaufwand sinkt so um das vier- bis fünffache.

2.1 Quantenchemische Methoden und Basissätze

Rolle spielen, wurden Basissätze entwickelt, die Valenzorbitale mit mehr als einer STO-Basisfunktion^a beschreiben. Jenachdem wieviele Basisfunktionen dafür verwendet werden, spricht man von double- ζ -, triple- ζ - oder auch quadruple- ζ -split-valenz-Basissätzen.^b Der Faktor ζ in der Gleichung 2.3 enthält Informationen über die relative Ladung des Kerns, wie stark die Ladung durch Elektronen abgeschirmt wird.

Split-valenz-Basissätze sind im Gegensatz zu den fixierten Minimalbasissätzen in der Lage, die räumliche Verteilung der Elektronendichte in verschiedenen molekularen Umgebungen dazustellen. Diese Eigenschaft lässt sich durch die Verwendung von Polarisationsfunktionen, d.h. Funktionen mit höherer Nebenquantenzahl, steigern. Besonders zur Beschreibung der Ladungsverteilung stark polarer Moleküle sind sie unerlässlich. Diffuse Funktionen werden zur Beschreibung von schwachen, zwischenmolekularen Wechselwirkungen und anderen Effekten, die eine verstärkte Abstoßung der Elektronenhülle bewirken, herangezogen. Es handelt sich dabei um Funktionen mit kleinem Exponenten, die weit vom Zentrum entfernt liegen. Diffuse Funktionen sind damit auch Voraussetzung zur zuverlässigen Berechnung von Anionen.

In dieser Arbeit werden hauptsächlich die von Dunning *et al.* entwickelten cc-pVNZ-Basissätze genutzt.^[373] Dabei steht cc-p für *correlation consistent polarized*. Diese Basissätze enthalten demnach Polarisationsfunktionen und gehören zu den split-valenz-Basissätzen (V - valence only). NZ zeigt an, ob es sich um double- ζ (DZ) oder noch größere Basen handelt (TZ, QZ, 5Z ...). Diffuse Funktionen werden durch den Präfix *aug* (augmented) angezeigt.^[374]

Im Vergleich zum von Pople entwickelten split-valence-Basissatz 6-311++G(d,p)^c von triple- ζ -Qualität^[375] besitzt der double- ζ -Basissatz aug-cc-pVDZ ungefähr die gleiche Anzahl Basisfunktionen. Es zeigt sich, dass mit aug-cc-pVDZ berechnete Energien zuverlässiger sind (siehe Abschnitt 3.2). Geometrien werden dagegen von 6-311++G(d,p) besser beschrieben und werden erst von aug-cc-pVTZ übertroffen.^[376,377] Neben den Hauptgruppenelementen wurde aug-cc-pVDZ auch für Übergangsmetalle entwickelt.^[378]

^aAuch bei split-valence-Basissätzen werden die STOs durch mehrere GTOs dargestellt.

^bEin normaler double- ζ -Basissatz verwendet auch für die Kernorbitale zwei Basisfunktionen.

^cDie Nomenklatur der Pople-Basen setzt sich aus der Anzahl der GTOs für die Kernorbitale, gefolgt von der Anzahl der GTOs der Valenzorbitale zusammen. Der triple- ζ -Basissatz 6-311G ersetzt somit für die Valenzorbitale ein STO durch drei GTOs und die übrigen zwei STOs durch je ein GTO. Kernorbitale werden durch 6 GTOs beschrieben. Das Vorhandensein von diffusen Funktionen veranschaulicht man durch “+”-Symbole. Polarisationsfunktionen stehen in Klammern.

2.1.3 Korrelierte Methoden

Korrelierte Rechnungen (post-Hartree-Fock-Methoden) wurden entwickelt, um die Unzulänglichkeiten der HF-Methode zu vermeiden. Im Hartree-Fock-Verfahren wird die Wechselwirkung der Elektronen nur gemittelt erfasst. Neben dem störungstheoretischen Ansatz des Møller-Plesset-Verfahrens existieren noch weitere post-Hartree-Fock-Methoden, u. a. Konfigurations-Wechselwirkungs-Verfahren (CI) (Variationstheoretischer Ansatz) oder Coupled-Cluster-Verfahren (CC).

Elektronenkorrelationen können durch mehrere Konfigurationen berechnet werden. Dabei kommen die berechneten unbesetzten (virtuellen) Orbitale zum Einsatz. Neue Konfigurationen werden gebildet, indem besetzte Orbitale nacheinander durch alle unbesetzten Orbitale ersetzt werden (sogenannte Anregungen oder Substitutionen)^a. Im allgemeinen werden bei größeren Molekülen, aufgrund des Rechenaufwands durch die Anzahl an Kombinationen, nur einfache und zweifache Anregungen berücksichtigt. Im Coupled-Cluster-Verfahren wird die Wellenfunktion ψ der Schrödingergleichung (siehe Gleichung 2.4) durch einen Exponentialansatz ersetzt (siehe Gleichung 2.5). Der Clusteroperator \hat{T} setzt sich aus der Summe der einzelnen Anregungsoperatoren zusammen. Der exponentielle Operator $e^{\hat{T}}$ wird dann als Taylor-Reihe berechnet.

$$\hat{H} |\psi\rangle = E |\psi\rangle \quad (2.4)$$

$$|\psi\rangle = e^{\hat{T}} |\phi\rangle \quad (2.5)$$

Auch im Fall des Konfigurations-Wechselwirkungs-Verfahrens werden zunächst alle Anregungen erzeugt. Die Wellenfunktion wird dann als Linearkombination aus allen resultierenden Slater-Determinanten gebildet, die sich aus den verschiedenen Anregungen ergeben. Auch hier werden zumeist nur alle einfachen und zweifachen Anregungen berücksichtigt (CISD). Die individuellen Beiträge der Koeffizienten c_I der einzelnen Konfigurationen $|\phi_I\rangle$ werden variiert, bis die Energie des Systems minimal wird (siehe Gleichung 2.6). $|\phi_0\rangle$ ist die Slater-Determinante des Grundzustandes und wird durch eine konventionelle HF-Rechnung bestimmt. Im Gegensatz zu

^aDiese sind nicht mit elektronischen Anregungen zu verwechseln. Die virtuellen HF-Orbitale, die in Form der angeregten Determinanten verwendet werden, sind diffus und haben keinerlei physikalische Bedeutung, weil sie im Rahmen des HF-Verfahrens nicht optimiert und in Abhängigkeit vom Basissatz erzeugt werden. Elektronisch angeregte Zustände lassen sich adäquat nur durch eine Linearkombination mehrerer Slater-Determinanten beschreiben (Multireferenz-Methoden).^[379]

CI sind CC-Rechnungen größenkonsistent.

$$|\psi\rangle = \sum_{I=0} c_I |\phi_I\rangle = c_0 |\phi_0\rangle + c_1 |\phi_1\rangle + \dots \quad (2.6)$$

Die Møller-Plesset-Störungstheorie (MPn)^a verwendet Korrekturbeiträge zur HF-Wellenfunktion in einer Potenzreihenentwicklung. Dieser störungstheoretische Ansatz basiert somit ebenfalls auf dem Hartree-Fock-Ansatz. Der exakte, elektronische Hamilton-Operator wird dabei in den ungestörten, lösbaren Operator \hat{H}_0 der HF-Rechnung und den Störoperator \hat{V} aufgespalten (siehe Gleichung 2.7). λ ist ein beliebiger, dimensionsloser realer Parameter. Eine Møller-Plesset-Rechnung nullter Ordnung entspricht somit einer HF-Rechnung. Nach Møllers und Plessets Theorem ist die MP-Korrelationsenergie erster Ordnung $E_{MP1} = 0$.^[380] Die niedrigste Ordnung für MP-Rechnungen ist somit MP2 (Zweifachanregung). MP-Rechnungen höherer Ordnungen können auch Anregungen niedrigerer Ordnung enthalten.

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{V} \quad (2.7)$$

$$|\psi\rangle = |\phi_0\rangle + \lambda |\phi_1\rangle + \lambda^2 |\phi_2\rangle + \dots + \lambda^k |\phi_k\rangle \quad (2.8)$$

Die HF-Wellenfunktion ist eine Eigenfunktion von \hat{H}_0 . Die Summe der Energien der Einelektronenorbitale (besetzte Spinorbitale) wiederum stellt einen Eigenwert dieser Funktion dar (siehe Gleichung 2.9).

$$E_0 = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i \quad (2.9)$$

Dem MP-Verfahren liegt der Gedanke zugrunde, dass alle Slater-Determinanten, die durch Anregungen entstehen, wiederum Eigenfunktionen von \hat{H}_0 sind. Setzt man die Gleichung 2.7 sowie die Potenzreihe bis $k=2$ aus Gleichung 2.8 in die Schrödingergleichung ein, ergibt sich Gleichung 2.10.

$$(\hat{H}_0 + \lambda \hat{V})(|\phi_0\rangle + \lambda |\phi_1\rangle + \lambda^2 |\phi_2\rangle) = (E_0 + \lambda E_1 + \lambda^2 E_2)(|\phi_0\rangle + \lambda |\phi_1\rangle + \lambda^2 |\phi_2\rangle) \quad (2.10)$$

2.1.4 Natural Bond Orbital Theory

Ein natürliches Bindungsorbital (NBO) ist ein Orbital, dass aus natürlichen Hybridorbitalen (NHOs) gebildet wird. NBOs stimmen weitgehend mit dem Bild von

^aDer Parameter n steht für eine MP-Rechnung n-ter Ordnung.

2 Grundlagen der quantenchemischen Rechnungen

lokalisierten Bindungen und freien Elektronenpaaren als Grundbausteine für Molekülstrukturen überein. So ist es möglich, Wellenfunktionen durch Transformation in die NBO-Form im Sinne von Lewisstrukturen^[381] zu interpretieren. Der Begriff “natürlich” wurde zuerst von Löwdin in Form der natürlichen Spinorbitale eingeführt, um den Satz der Einelektronenfunktionen als intrinsisch zur Gesamtwellenfunktion ψ zu verdeutlichen.^[382] Jede Einelektronenfunktion kann als “Eigen“orbital zu ψ angesehen werden und bildet die beste Beschreibung der Elektronendichte $\varrho(\vec{r})$ von ψ . Im Gegensatz zu basissatzabhängigen Orbitalen entstehen natürliche Orbitale einzig und allein aus ψ . Leider sind natürliche Orbitale symmetrieadaptiert und existieren auch zwischen wechselwirkungsfreien Atomen eines Moleküls. Um Effekte zu eliminieren, die mit dieser Symmetrieadaption einhergehen, legten Foster und Weinhold als Lokalisierungskriterium für NBOs die maximale Besetzung in 1- und 2-Zentrumsregionen (Bindungen und freie Elektronenpaare) des Moleküls fest.^[383] Nach dem Paulischen Ausschlussprinzip ist die Besetzung eines Orbitals auf maximal ein Elektronenpaar begrenzt. Orbitale mit Besetzungszahlen nahe 2 können daher als natürliche Orbitale zur Beschreibung des Moleküls in bestmöglicher Übereinstimmung mit den Vorhersagen von Lewis dienen. Als Maß für die Exaktheit der Übereinstimmung gilt der Prozentsatz der Elektronendichte ($\%-\varrho_L$) für die Lewisstruktur. Der Wert $\%-\varrho_L$ liegt meist über 99 % und zeugt damit von der Leistungsfähigkeit des Lewiskonzepts. Jeder Satz an natürlichen Orbitalen (NAO, NHO, NBO) ist in der Lage, die Wellenfunktion exakt zu beschreiben. Das NBO einer σ -Bindung beispielsweise wird durch die Summe der beteiligten NHOs h_A und h_B und entsprechender Polarisationsfaktoren c_A , c_B gebildet (siehe Gleichung 2.11). NHOs wiederum ergeben sich durch Linearkombination von NAOs.

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (2.11)$$

Im Fall kovalenter Bindungen sind c_A und c_B nahezu gleich, für solche mit ionischem Charakter jedoch extrem unterschiedlich.

Jedem bindenden NBO σ_{AB} muss ein antibindendes NBO σ_{AB}^* zur Vervollständigung des Valenzraumes gegenübergestellt werden. Schwache Besetzungszahlen der antibindenden Valenzorbitale deuten auf ”echte“ Delokalisierungseffekte hin.

$$\sigma_{AB}^* = c_A h_A - c_B h_B \quad (2.12)$$

Energetische Stabilisierungen aufgrund von $\sigma \rightarrow \sigma^*$ Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen können durch einen störungstheoretischen Ansatz zweiter Ordnung beschrieben werden (siehe Gleichung 2.13). Die Orbitalenergien $\varepsilon_{AB} = \langle \sigma_{AB} | \hat{F} | \sigma_{AB} \rangle$

und $\varepsilon_{AB^*} = \langle \sigma_{AB}^* | \hat{F} | \sigma_{AB}^* \rangle$ werden dabei mit Hilfe des Fock-Operators \hat{F} berechnet.^[384,385] Die anitbindenden NBOs dürfen nicht mit den virtuellen MOs der MO-Theorien verwechselt werden. Virtuelle MOs sind strikt unbesetzt und spielen daher in der Wellenfunktion keine Rolle. Nur im Fall idealisierter Lewisstrukturen mit unbesetzten antibindenden Orbitalen finden sich diese in den virtuellen MOs wieder.

$$\Delta E_{AB \rightarrow AB^*}^{(2)} = -2 \frac{\langle \sigma_{AB} | \hat{F} | \sigma_{AB}^* \rangle^2}{\varepsilon_{AB} - \varepsilon_{AB^*}} \quad (2.13)$$

2.1.5 Natural Population Analysis

Aus der NBO-Theorie lässt sich auch eine Populationsanalyse (NPA) entwickeln.^[386] NPA repräsentiert die Besetzung der NAOs in einem System. Die Werte einer NPA sind im Gegensatz zu einer Populationsanalyse nach Mulliken^[387–390] immer positiv und entsprechen in ihrer Summe der Anzahl der Elektronen des Systems (siehe Gleichung 2.14). Zudem ist die NPA wesentlich basissatzunabhängiger und liefert verlässlichere Ergebnisse der Ladungsverteilung in einem Molekül.^[391]

$$n(A) = \sum n_i(A) \quad (2.14)$$

Hauptschritt der NPA ist die Entfernung von zwischenatomaren Orbitalüberlappungen durch symmetrische Orthogonalisierung aller Orbitale.

2.1.6 Natural Resonance Theory

Ebenso wie NPA beruht NRT auf der NBO-Theorie.^[392–395] NRT ermöglicht es, optimal gewichtete Näherungen für mesomere Grenzstrukturen zu berechnen. Der erste quantenmechanische Mesomerieformalismus geht auf Pauling und Wheland zurück.^[396,397] Die Idee mesomerer Grenzstrukturen hatte aber bereits Kekulé in Form seiner genialen Benzenstrukturen.^[398]

Der fundamentale NRT-Formalismus ist in Gleichung 2.15 aufgeführt. Es handelt sich dabei um die gewichtete Summe von Dichteoperatoren $\hat{\Gamma}_\alpha$ lokalisierter Strukturen. Dabei gilt für die Wichtungsfaktoren $\omega_\alpha \geq 0$ und $\sum_\alpha \omega_\alpha = 1$.

$$\hat{\Gamma} = \sum_\alpha \omega_\alpha \hat{\Gamma}_\alpha \quad (2.15)$$

Die Rechnung besteht in der Ermittlung der Wichtungsfaktoren bezüglich der Grenzstrukturen. Anwendung finden solche Rechnungen bei Strukturen, die nicht adäquat durch eine einzige Formel wiedergegeben werden können.

2.1.7 Polarizable Continuum Model

Da alle quantenchemischen Rechnungen a priori in der Gasphase stattfinden, wurde nach Modellen gesucht, um Moleküle und deren Reaktionen realitätsnaher in Lösung beschreiben zu können.

Das polarisierbare Kontinuumsmodell (PCM) von Tomasi *et al.* formuliert die Freie Lösungsenthalpie ΔG_{sol} als Summe aus elektrostatischen Anteilen (ΔG_{es}), Beiträgen durch Dispersion und Abstoßung (ΔG_{dr}) sowie der Kavitationsenergie (ΔG_{cav}) (siehe Gleichung 2.16).^[399-401] ΔG_{dr} und ΔG_{cav} werden auch als nicht-elektrostatische Beiträge zusammengefasst.^[402]

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{es} + \Delta G_{dr} + \Delta G_{cav} \quad (2.16)$$

Alle drei Terme werden berechnet, indem aus dem Molekül ein Hohlraum (Kavitationsblase) durch ineinandergreifende, atomzentrierte van-der-Waals-Sphären gebildet wird. Für die Berechnung von ΔG_{cav} wird die Oberfläche benutzt, die dieser Hohlraum erzeugt. ΔG_{dr} wird über eine um den durchschnittlichen Radius des Lösungsmittels vergrößerte Oberfläche des Hohlraums berechnet (solvent accessible surface - SAS). Das Lösungsmittel selbst kann als Kontinuum durch mehrere Variablen (hauptsächlich der Dielektrizitätskonstanten) beschrieben werden, die sich in Form eines Lösungsmitteloperators zum Hamiltonoperator addieren.^[401] Das Dielektrikum wird durch das Molekül polarisiert. Diese dielektrische Polarisation wiederum erzeugt ein elektrostatisches Feld, das auf das Molekül wirkt und dessen Elektronendichte verändert.

Das einfachere Kontinuumsmodell nach Onsager benutzt nur einen kugelförmigen Hohlraum, der das "gelöste" Molekül umgibt.^[403]

C-PCM (conductor-like PCM) verbindet COSMO (conductor-like screening model) mit PCM.^[404] COSMO beschreibt das Lösungsmittel nicht als dielektrisches Kontinuum, sondern ähnlich einem elektrischen Leiter.^[405,406] Kontinuumsmodelle bedürfen der Segmentierung der SAS, um jedem Segment eine konstante Ladungsdichte zuordnen zu können. Das kann im Fall kugelförmiger oder ellipsoidaler Flächen (Onsager-Modell) analytisch gelöst werden. Für PCM-Rechnungen dagegen ist die Segmentierung nur iterativ zu lösen. COSMO vereinfacht diese Rechnung unter der Nebenbedingung, dass das elektrostatische Potenzial an der Oberfläche verschwindet. COSMO ist für die Berechnung von Hohlräumen in Leitern^a gedacht. Damit lassen sich Wechselwirkungen zwischen Metallen und Molekülen (Vorgänge an Elektroden) oder in stark polaren Lösungsmitteln beschreiben. In C-PCM-Rechnungen

^aBei idealen Leitern verschwindet das elektrische Potenzial an der Oberfläche.

wird diese Randbedingung ebenfalls berücksichtigt. Für sehr große Dielektrizitätskonstanten ($\varepsilon \rightarrow \infty$) sind die Ergebnisse aus PCM und C-PCM konform.

2.2 Aktivierungsbarrieren und Übergangsstrukturtheorie

Arrhenius stellte eine quantitative Beziehung zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Temperatur her (siehe Gleichung 2.17).^[407] Die Aktivierungsenergie E_a und der präexponentielle Faktor A können experimentell bestimmt werden. Diese Gleichung gilt eingeschränkt, da auch der Faktor A temperaturabhängig ist.

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (2.17)$$

Nach Eyrings Übergangsstrukturtheorie (TST) ist die Geschwindigkeitskonstante k einer Reaktion laut Gleichung 2.18 definiert, wobei k_B die Boltzmann-Konstante und h das Plancksche Wirkungsquantum ist.^[408] Im Gegensatz zur empirisch aufgestellten Gleichung nach Arrhenius beruht Eyrings Theorie auf statistischer Thermodynamik und definiert die Faktoren aus Gleichung 2.17 deutlich exakter.

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}} \quad (2.18)$$

Da nach Helmholtz $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ist, kann Gleichung 2.18 in Gleichung 2.19 überführt werden.

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (2.19)$$

Wigner entwickelte erstmals die Vorstellung einer Potentialhyperfläche, in der Übergangsstrukturen von Sattelpunkten repräsentiert werden.^[409] Damit hat diese sich zu einem wertvollen Werkzeug zur Berechnung und vor allem Interpretation chemischer Reaktionen entwickelt.^[410-412] Grundlage der Berechnung von Geschwindigkeitskonstanten ist eine möglichst genaue Ermittlung der Aktivierungsbarriere. Ein Fehler von $\Delta G^\ddagger = 2 \text{ kJ/mol}$ führt bei Raumtemperatur zu einer Änderung der Geschwindigkeitskonstanten ca. um den Faktor 4.^[413] Die klassische TST beruht auch auf der Stoßtheorie (klassische Mechanik), nach der entlang der Kern-Kern-Verbindungsachse ein bestimmter Wert der sogenannte Schwellenenergie überschritten werden muss, um die Reaktion stattfinden zu lassen. Quantenmechanische Aspekte, wie die Möglichkeit kleiner Teilchen, Barrieren zu tunneln, werden nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund wurden inzwischen eine Reihe allgemeinerer TSTs formuliert.^[414]

Die berechneten Reaktionskoordinaten und die Beschreibung von Energie- und

2 Grundlagen der quantenchemischen Rechnungen

Aktivierungsbarrieren werden in dieser Arbeit allgemein in Form der Freien Aktivierungsenthalpie (Gibbs Enthalpie) ΔG^\ddagger angegeben. Die Freien Enthalpie ΔG bezieht sich dabei immer auf die wechselwirkungsfreien Edukte. Änderungen der Freien Enthalpie zwischen zwei Punkten der Reaktionskoordinate werden als $\Delta\Delta G$ gekennzeichnet. Demnach entspricht $\Delta G_{Produkte}$ der Freien Reaktionsenthalpie.

2.3 Nomenklatur

Wegen der großen Zahl an berechneten Molekülen, sind alle zu beschreibenden Strukturen nach folgendem Nomenklatursystem benannt: Großbuchstaben spezifizieren das reagierende Kumulen (**A**llen, **C**arbodiimid, **CO**-Keten, **CS**-Thioketen, **CN**-Ketenimin). Innerhalb der Reaktionspfade werden die Strukturen fortlaufend nummeriert. Substituierte Kumulene sind gesondert an den entsprechenden Stellen im Text erwähnt. Die Strukturen der unkatalysierten Reaktionen kennzeichnet das Präfix **u**. Vereinzelt werden zu Vergleichszwecken die Reaktionen der wasserkatalysierten, über trimere Übergangsstrukturen führende Pfade, herangezogen. Diese kennzeichnet das Präfix **w**. Übergangszustände sind zusätzlich mit dem Suffix (**ts**) markiert. Als Standard gilt der Zink-Hydroxid-Komplex des Ammoniak-Modells. Davon abweichende Reaktionspfade weiterer Modellkomplexe erhalten als Präfix ein Akronym, welches sich aus dem Liganden des Modells ableitet. Äquivalente Strukturen bzw. Pfade verschiedener Modelle erhalten die gleiche Nummerierung. Der Umgang mit dieser Terminologie soll an zwei Beispielen verdeutlicht werden:

uCS-2(ts)

Dieser Term steht für die zweite Struktur der unkatalysierten Umsetzung von Thioketen mit Wasser. Es handelt sich hierbei um eine Übergangsstruktur.

$^{12}\text{N}_3\text{A-1}$

Diese Struktur ist der erste Schritt auf der Reaktionskoordinate des Angriffs von Allen auf den Zink-Hydroxid-Modellkomplex mit dem 1,5,9-Triazacyclodecan-Liganden.

Der Ausdruck **Z** steht allgemein für CA-Modelle in Form von Zink-Hydroxid-Komplexen. Alle übrigen Strukturen, d. h. Edukte und Produkte, werden in der Reihenfolge ihres Auftretens ohne zusätzliches Präfix nummeriert.

2.4 Quantenchemische Programme und Visualisierung

Zur Berechnung von Geometrien, Energien und Spektren kamen die Programme Gaussian98^[415] und Gaussian03^[416] zum Einsatz. Die Richtung und Trajektorie der Reaktionspfade bzw. die Position auf der Potentialhyperfläche wurden mit Hilfe von IRC-^[417,418] oder BOMD-Rechnungen^[419,420] verifiziert. Gamess-US^[421,422] wurde für größere Strukturen aufgrund der leichten Parallelisierbarkeit über mehrere Knoten verwendet. Die NBO Analysen erfolgten mit Hilfe des NBO 5.0.^[423] Programmpaketes. Die berechneten Strukturen wurden hauptsächlich mit Molden^[424,425] visualisiert. Abbildungen wurden mit Schakal99^[426] erstellt oder mit PovRay^[427] gerendert, Orbitalbilder dagegen mit Molekel^[428] und NBOView^[429] erstellt. Die Bändermodelle erzeugte das Programm VMD.^[430]

Moleküle werden schematisch aus Gründen der Übersichtlichkeit meist nicht als vollständige Konstitutionsformeln, sondern oft als vereinfachte Skelettformeln abgebildet. Diese erlauben eine knappere Darstellung der Molekülstruktur.

3 Unkatalysierte Reaktion von Allen und Heteroallenen mit Wasser

Um die Größe des katalytischen Effektes abschätzen zu können, wurden die unkatalysierten Reaktionen der Substrate mit Wasser berechnet. Ziel dabei ist weniger eine vollständige Konformationsanalyse, sondern die Suche und Charakterisierung der konzertierten, viergliedrigen TSs. Säure- oder Basenkatalyse führen zu mehrstufigen Reaktionsmechanismen^[431,432] und laufen messbar schon bei Raumtemperatur ab.^[433]

3.1 Selektivität der Reaktionen

Die unkatalysierte Hydratisierung zu Alkoholen läuft prinzipiell für alle Varianten der Allene und Heteroallene nach dem gleichen Schema 3.1 ab. Nach der Bildung eines Begegnungskomplexes (EC) zwischen Wasser und dem Doppelbindungssystem, kommt es zur Bildung eines TS, bei dem ein Wasserstoff konzertiert mit dem nukleophilen Angriff des Sauerstoffs an eine der Doppelbindungen addiert wird. Die gefundenen Übergangszustände sind in Abbildung 3.1 schematisch dargestellt.

Die Energien der ECs der unkatalysierten Reaktion von Allen und Heteroallenen mit Wasser liegen etwa $\Delta G = 15 - 20 \text{ kJ/mol}$ über denen der separierten Edukte. Die Geometrien und damit auch die resultierenden Energien der ECs sind allerdings aufgrund der unterschiedlichen Beschreibung schwacher Wechselwirkungen stark von Funktional und Basissatz abhängig (siehe Kapitel 2).

Die vergleichbare Additionsreaktion an Alkene läuft unter regioselektiven (konstitutionsisomere Markovnikov- oder Anti-Markovnikov-Produkte) und stereoselektiven (Bildung stereoisomerer cis- oder trans-Additionsprodukte an stereotopen Seiten) Gesichtspunkten ab. Bei Additionen an Alkine kommt zur Regio- und Stereoselektivität noch die Chemoselektivität der Reaktion hinzu (einfache oder doppelte Addition). Im Fall substituierter Allene oder auch von Heteroallenen muss dagegen als weiteres Selektivitätsproblem die Positionselektivität an den beiden Doppelbindungen beachtet werden.^[434]

Je nach Regio- bzw. Positionselektivität des Angriffs erhält man die in Abbildung

3 Unkatalysierte Reaktion von Allen und Heteroallenen mit Wasser



Schema 3.1: Unkatalysierte Reaktion mit Wasser über einen konzertierten, viergliedrigen Übergangszustand. X = CH₂, NH, O, S

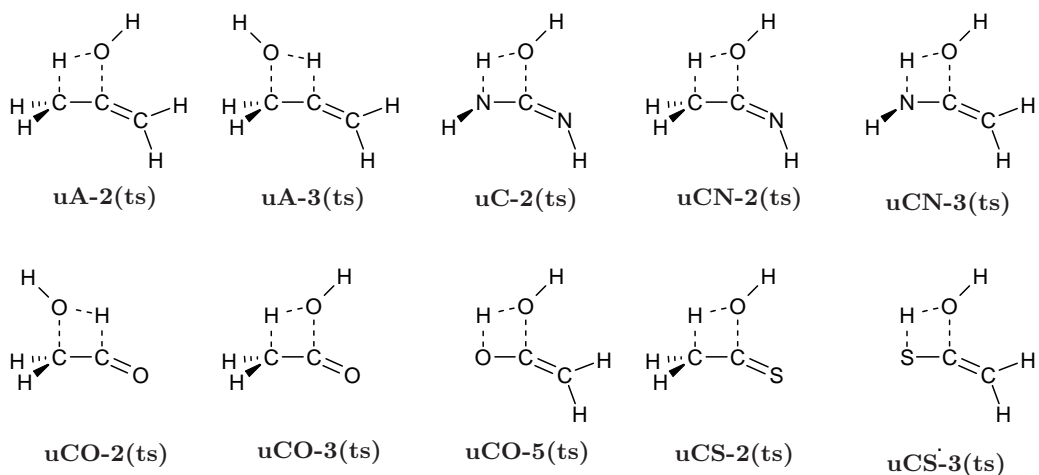


Abb. 3.1: Übergangsstrukturen der unkatalysierten Reaktionen von Allen **1**, Carbodiimid **5**, Keten **8**, Ketenimin **12** und Thioketen **15** mit Wasser (siehe Tabelle 3.2).

3.1 dargestellten Übergangszustände. Es zeigt sich, dass der nukleophile Angriff auf das zentrale C-Atom im Vergleich zum Angriff auf die terminalen Kohlenstoffatome bevorzugt ist. Im Fall von Allen beträgt der Unterschied der Aktivierungsbarrieren $\Delta\Delta G^\ddagger$ zwischen **uA-2(ts)** und **uA-3(ts)** mehr als 30 kJ/mol. Für Keten beträgt die Differenz dieser Selektivitätsvarianten (**uCO-2(ts)** und **uCO-3(ts)**) dagegen $\Delta\Delta G^\ddagger = 150,3$ kJ/mol. Ursache ist die hohe negative Partiaalladung von $\delta_{NC} = -0,82$ des nukleophil angegriffenen, terminalen C-Atoms des Ketens. Die Partiaalladungen der entsprechenden Kohlenstoffe von Ketenimin und Thioketen sind ähnlich hoch (siehe Tabelle 3.1). Aus diesem Grund werden die Angriffe auf die terminalen C-Atome für diese zwei Heteroallene nicht berücksichtigt.

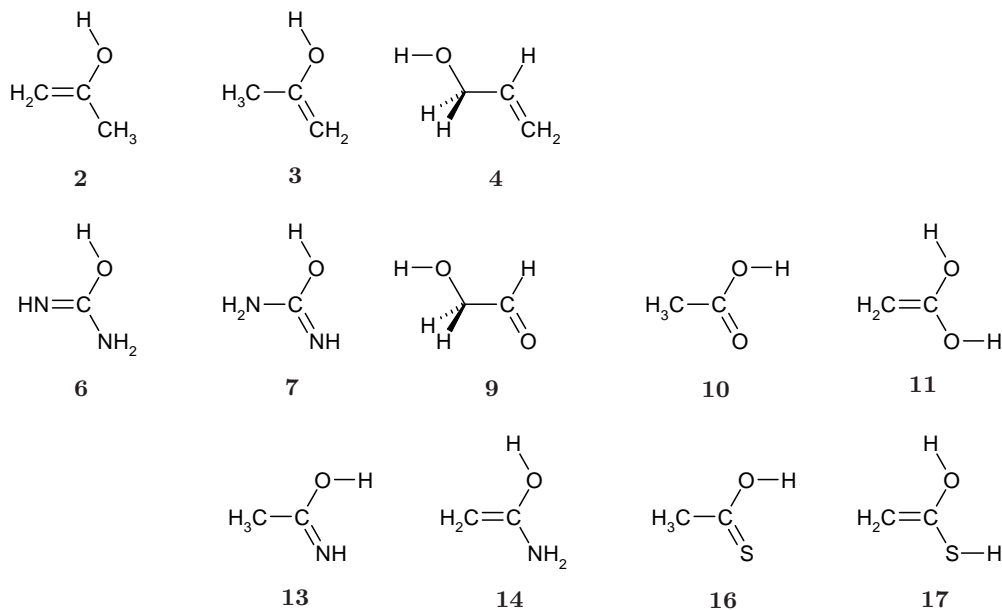
In Abbildung 3.2 sind die sich aus den TSs aus Abbildung 3.1 ergebenden Produkte dargestellt (siehe auch Tabelle 3.2). Der nukleophile Angriff am zentralen Kohlenstoff ist demnach nicht nur kinetisch, sondern auch thermodynamisch begünstigt. Für Propen-2-ol **2** beträgt die Stabilisierung gegenüber Prop-2-en-1-ol (Allylkohol) **4** fast 50 kJ/mol. Essigsäure **10** ist $\Delta\Delta G = 123$ kJ/mol stabiler als das Aldol **9**. Die Hydratisierung zu **9** ist zwar mit $\Delta G = 11,2$ kJ/mol endergon, mit $\Delta H = -31,5$ kJ/mol aber noch exotherm. Alle weiteren Hydratisierungsprodukte sind exergon (siehe Ta-

Tab. 3.1: Natural Charges δ_{NC} für Allen und verschiedene Heteroallene^a.

		X	C	Y
Allen	X,Y = C	-0,51	0,07	-0,51
Keten	X = C, Y = O	-0,82	0,77	-0,50
Kohlenstoffdioxid	X,Y = O	-0,56	1,13	-0,56
Ketenimin	X = C, Y = N	-0,67	0,44	-0,50
Carbodiimid	X,Y = N	-0,77	0,71	-0,77
Thioketen	X = C, Y = S	-0,62	-0,06	0,14
Kohlenstoffdisulfid	X,Y = S	0,19	-0,37	0,19
Kohlenstoffoxidsulfid	X = O, Y = S	-0,48	0,50	-0,01
Methylisothiocyanat	X = S, Y = N	-0,10	0,30	-0,48
Methylisocyanat	X = O, Y = N	-0,58	0,95	-0,63

^aDa sich die Gesamtladung der Moleküle aus der Summe der lokalen Ladungen der einzelnen Atome ergibt, sind demzufolge zur Neutralität fehlende Ladungsanteile auf die übrigen Substituenten verteilt.

belle 3.2).

**Abb. 3.2:** Übersicht der Produkte der Reaktionen von Allen, Carbodiimid, Keten, Ketenimin und Thioketen mit Wasser (siehe Tabelle 3.2).

Der Angriff am zentralen C-Atom lässt sich nach positionselektiven Gesichtspunkten für die Heteroallene Keten, Ketenimin und Thioketen weiter aufspalten. Das Proton kann an das Heteroatom oder den terminalen Kohlenstoff addiert werden. In

3 Unkatalysierte Reaktion von Allen und Heteroallen mit Wasser

jedem Fall ist die Addition an die CC-Bindung thermodynamisch günstiger. Dagegen ist der Angriff auf die Heteroatome kinetisch bevorzugt. Besonders deutlich wird dies am Beispiel von Thioketen. Der Unterschied der Aktivierungsenergien beträgt $\Delta\Delta G^\ddagger = 93,4 \text{ kJ/mol}$ zwischen **uCS-2(ts)** und **uCS-3(ts)**. Thioessigsäure (**16**) ist dagegen um $\Delta\Delta G = 71,4 \text{ kJ/mol}$ stabiler als das geminale Thiolenol **17**.

Ähnlich dazu ist das Reaktionsverhalten von Keten. Die Wasseraddition über **uCO-5(ts)** zum ungesättigten, geminalen Diol **11** ist annähernd isotherm ($\Delta G = -3,3 \text{ kJ/mol}$). Struktur **11** tautomerisiert unter realen Bedingungen jedoch zu **10** und wird so aus dem Gleichgewicht entfernt.

Die Produkte **13** und **14** der Hydratisierung von Ketenimin stabilisieren sich unter realen Bedingungen durch Tautomerisierung weiter zu Acetamid. Auch im Fall von Ketenimin ist der Reaktionspfad zum Aminoenol **14** kinetisch begünstigt.

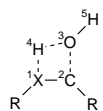
Intramolekulare Protonenverschiebungen spielen auch für die Stabilisierung der Reaktionsprodukte der Allen- sowie der Carbodiimidhydratisierung eine Rolle. Die Rotamere **2** und **3** tautomerisieren zu Aceton. Auch die konformationsisomeren Isoharnstoffe **6** und **7** liegen nur in geringem Maße im Gleichgewicht mit Harnstoff vor.

Die Aktivierungsbarrieren der OH-Rotationen zwischen **2** und **3** sowie **6** und **7** liegen im Bereich von $\Delta G^\ddagger = 15 - 25 \text{ kJ/mol}$, je nachdem welche Richtung der Rotationsbarriere betrachtet wird. Diese Rotamere werden an dieser Stelle mit aufgeführt, da sie als direkte Produkte der zinkkatalysierten Reaktionspfade vorkommen können.

Aus sterischen Gründen überraschend, ist das direkte Produkt **2** der Allenhydratisierung stabiler als das Rotamer **3**, obwohl der kürzeste HH-Abstand in **2** $d = 2,299 \text{ \AA}$ beträgt, in **3** dagegen $d = 2,436 \text{ \AA}$. $\Delta E^{(2)}$ der Interaktion zwischen einem freien Elektronenpaar und dem σ^* -Orbital der CC-Doppelbindung in **2** beträgt $30,5 \text{ kJ/mol}$. Im Isomeren **3** muss dieses freie Elektronenpaar dagegen mit dem σ^* -Orbital der CC-Einfachbindung wechselwirken ($\Delta E^{(2)} = 28,0 \text{ kJ/mol}$). Neben dieser "klassischen" negativen Hyperkonjugation existiert in beiden Isomeren eine weitere Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zwischen dem zweiten freien Elektronenpaar des Sauerstoffs und dem π^* -Orbital der CC-Doppelbindung. Das Orbital dieses zweiten Elektronenpaars hat $99,8\%$ π -Charakter. $\Delta E^{(2)}$ dieser Überlappungen beträgt $160,6 \text{ kJ/mol}$ in **2** und $152,7 \text{ kJ/mol}$ in **3**. Die Stabilisierungen sind somit in Struktur **2** in beiden Fällen stärker. Diese Orbitalwechselwirkungen führen zu Bindungskontraktionen, bzw. Bindungsverlängerungen, je nachdem welche Orbitale wechselwirken. Daher beträgt der Abstand der CC-Doppelbindung $1,332 \text{ \AA}$ in **2** und $1,329 \text{ \AA}$ in **3**. Umgekehrt verhält es sich für die Bindungslängen der CC-Einfachbindungen.

Tab. 3.2: Energien und Geometrien der unkatalysierten Reaktionen von Allen, Carbodiimid, Keten, Ketenimin und Thioketen mit Wasser

Edukt	Allen 1		Carbodiimid 5		Keten 8		Ketenimin 12		Thioketen 15	
EC ^a	uA-1 22,3		uC-1 15,8	uCO-1 20,2		uCO-4 17,9	uCN-1 14,0		uCS-1 16,4	
TS ^a	uA-2(ts) 262,5	uA-3(ts) 293,2	uC-2(ts) 202,6	uCO-2(ts) 366,4	uCO-3(ts) 216,1	uCO-5(ts) 192,0	uCN-2(ts) 238,1	uCN-3(ts) 202,9	uCS-2(ts) 237,0	uCS-3(ts) 143,6
$\angle^1X^2CR^b$	157,4	142,1	150,2	131,1	164,8	143,7	147	147,2	142,9	141,8
$\angle^1X^4H^3O^b$	122	121,6	111,1	109,3	127,5	115,1	109,2	110,1	111,7	114,8
$\angle^2C^3O^4H^b$	69,2	69,5	77,5	84,6	63,5	72,1	76,8	79,3	75,8	83,5
$\times^1X^2C^3O^4H^b$	0	0,1	4,2	1,2	0	2,8	24	0,7	14,5	1,9
$\times^1X^4H^3O^5H^b$	179,9	179,2	110,5	112,5	180	108,2	125,8	106,1	94,1	110,8
$^1X^2C^b$	1,386	1,392	1,311	1,46	1,406	1,262	1,413	1,313	1,393	1,714
$^2C^3O^b$	1,833	1,884	1,537	1,78	2,049	1,544	1,56	1,53	1,552	1,493
$^3O^4H^b$	1,181	1,19	1,114	1,018	1,275	1,134	1,11	1,085	1,162	1,137
$^1X^4H^b$	1,449	1,432	1,423	1,845	1,305	1,366	1,626	1,487	1,152	1,764
	2	4	6	9	10	11	13	14	16	17
Produkt ^a	-92,0	-43,9	-54,6	11,2	-111,8	-3,3	-101,4	-57,9	-102,3	-30,9
	3		7							
	-85,6		-38,1							



^aΔG in kJ/mol

^b1X²C bezeichnet die angegriffene Doppelbindung, mit X = C, N, O, S. Abhängig von der Selektivität des Angriffs kann R = H, CH₂, NH, O, S sein (siehe Strukturformel links). Bindungslängen in Å, Winkel in °

3 Unkatalysierte Reaktion von Allen und Heteroallen mit Wasser

Ebenso deutet der kürzere CO-Bindungsabstand in **2** auf einen stärker negativen hyperkonjugativen Effekt hin.

Die unkatalysierten Hydratisierungen von Carbodiimid,^[435] Keten^[436–438] und Ketenimin^[439] wurden bereits intensiv quantenchemisch untersucht. Neben den viergliedrigen TSs wurden dabei auch die erweiterten sechsgliedrigen TSs mit mindestens 2 Solvensmolekülen in die Betrachtungen mit einbezogen.^[440,441] Die Studien beschränken sich dabei nicht nur auf Wasser als nukleophiles Reagenz, sondern wurden u. a. auch mit HF, HCN, NH₃ und H₂S durchgeführt^[442] Im Fall des Ketenimins wurden auch Substituenteneffekte berücksichtigt.^[443]

3.2 Methodenvalidierung am Beispiel der unkatalysierten Hydratisierung von Allen

Um die Wahl von Funktional und Basissatz zu verifizieren, wurden Vergleichsrechnungen mit verschiedenen korrelierten Methoden, weiteren DFT-Funktionalen und unterschiedlichen Basissätzen durchgeführt. Im Speziellen sind dies die in Tabelle 3.3 aufgeführten Rechnungen. Um auch die hochskalierenden Methoden zum Vergleich heranziehen zu können, wurden zur Validierung die beiden unkatalysierten Varianten der Allenshydratisierung verwendet. Diese Verbindungen aus 10 Atomen besitzen im Fall der aug-cc-pVDZ-Basis 146 Basisfunktionen, die mit aktueller Rechentechnik auch von einer Coupled-Cluster-Rechnung zu bewältigen sind.

Aus den Werten sind sehr gut die Skalierungsfaktoren der Methoden erkennbar. DFT-Methoden skalieren die Rechenzeit mit N^2 mit der Anzahl der Basisfunktionen. Wie aus Tabelle 3.3 ersichtlich ist, führt eine Verdreifachung der Basisfunktionen zu einer neunmal längeren Rechenzeit. Der Skalierungsfaktor von MP2-Rechnungen beträgt dagegen bereits etwa N^5 , d.h. eine Vervierfachung der Basisfunktionen von 146 auf 596 durch den quadruple- ζ -Basissatz aug-cc-pVQZ führt zu einer mehr als tausendfach verlängerten Rechenzeit. Da die CISD- und CCSD-Rechnungen schon im Fall des aug-cc-pVDZ-Basissatzes dreihundertmal langsamer sind als die entsprechende MP2-Rechnung und diese Methoden mit N^6 skalieren, muss hier auf größere Basissätze verzichtet werden.

Die ermittelten Geometrieparameter der einzelnen Rechnungen für Allen, im Vergleich zu experimentellen Werten, sind in Tabelle 3.4 aufgeführt. Auffällig sind die stärker abweichenden Geometrien, die mit Coupled-Cluster-Rechnungen ermittelt wurden. Ursache dafür ist der für diese Methode zu kleine Basissatz. Die MP2-Rechnungen mit aug-cc-pVDZ und aug-cc-pVQZ zeigen deutlich diesen Einfluss. Dagegen wird die experimentelle Allen-Struktur von mPW1k/aug-cc-pVDZ und

3.2 Methodenvalidierung am Beispiel der unkatalysierten Hydratisierung von Allen

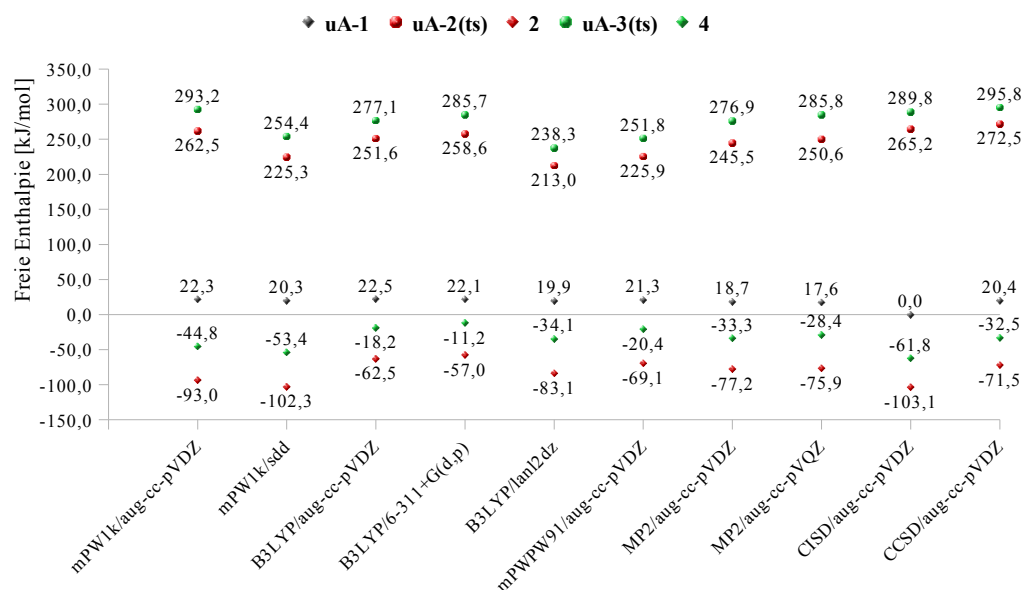


Abb. 3.3: Freie Enthalpien der unkatalysierten Hydratisierung von Allen mit ausgesuchten Methoden und Basissätzen. Da CI-Rechnungen nicht größenkonsistent sind (siehe Kapitel 2), beziehen sich die Werte für ΔG nicht auf die freien Edukte, sondern auf die Anlagerungsverbindung **uA-1**.

Tab. 3.3: Rechentechnischer Leistungsvergleich zwischen verschiedenen Methoden und Basissätzen

Methode/Basissatz	Basisfunktionen	Rechenzeit ^a	relative Rechenzeit ^b
mPW1k/aug-cc-pVDZ	146	19	1,0
mPW1k/sdd	52	2	0,1
B3LYP/aug-cc-pVDZ	146	20	1,1
B3LYP/6-311+G(d,p)	124	12	0,6
B3LYP/lanl2dz	48	2	0,1
mPWPW91/aug-cc-pVDZ	146	14	0,7
MP2/aug-cc-pVDZ	146	112	5,9
MP2/aug-cc-pVQZ	596	120000	6315,8
CISD/aug-cc-pVDZ	146	30000	1578,9
CCSD/aug-cc-pVDZ	146	42000	2210,5

^aRechenzeit in Minuten bezogen auf eine Frequenzrechnung der Struktur **uA-2(ts)** und einen Kern eines AMD Opteron 2352.

^bRechenzeit normiert auf mPW1k/aug-cc-pVDZ.

B3LYP/6-311+G(d,p) bis auf die Bindungslänge der Doppelbindungen nahezu exakt wiedergegeben. Aufgrund der geringeren Anzahl an Basisfunktionen benötigt B3LYP/6-311+G(d,p) dafür sogar weniger Rechenzeit. Nicht ohne Grund ist diese

3 Unkatalysierte Reaktion von Allen und Heteroallen mit Wasser

Tab. 3.4: Vergleich der Allen-Geometrie zwischen verschiedenen Methoden und Basissätzen

Methode/Basissatz	Bindungslänge		Winkel
	CC ^a	CH ^a	∠CCH ^b
mPW1k/aug-cc-pVDZ	1,303	1,085	121,0
mPW1k/sdd	1,312	1,081	121,2
B3LYP/aug-cc-pVDZ	1,311	1,091	121,3
B3LYP/6-311+G(d,p)	1,303	1,086	121,3
B3LYP/lanl2dz	1,323	1,089	121,4
mPWPW91/aug-cc-pVDZ	1,318	1,098	121,3
MP2/aug-cc-pVDZ	1,326	1,093	120,8
MP2/aug-cc-pVQZ	1,306	1,080	120,8
CISD/aug-cc-pVDZ	1,316	1,088	120,9
CCSD/aug-cc-pVDZ	1,327	1,094	120,9
Elektronenbeugung ^[444]	1,312	1,082	120,8
Infrarotspektroskopie ^[445]	1,308	1,087	120,9

^aBindungslängen in Å

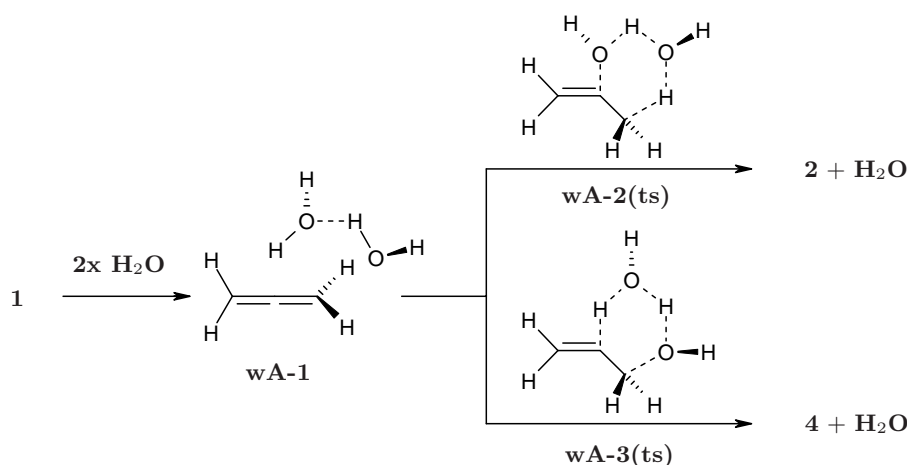
^bWinkel in °

Kombination aus Funktional und Basissatz bei der Behandlung chemischer Fragestellungen mit quantenmechanischen Methoden weit verbreitet. Allerdings liegen die Vorhersagen der Freien Enthalpien der Aktivierungsbarrieren unter denen von mPW1k/aug-cc-pVDZ und die Werte der Produkte deutlich darüber.

Die Energien der mPW1k/aug-cc-pVDZ-Rechnungen stimmen dagegen mit denen der CCSD- und CISD-Rechnungen bei gleichem Basissatz gut überein. Dies gilt sowohl für den nukleophilen Angriff auf das zentrale C-Atom, als auch auf die terminalen Kohlenstoffe. Allerdings sind die korrelierten Methoden auf diesem Niveau etwa zweitausendmal langsamer im Vergleich zu DFT. An diese Ergebnisse reichen auch die MP2-Rechnungen nicht heran.

Innerhalb der mPW1k-Methode unterscheiden sich die Geometrien mit dem dreimal kleineren sdd-Basissatz nicht gravierend von denen der aug-cc-pVDZ-Basis und auch kaum von den durch Elektronenbeugung ermittelten Werten.^[444] Dafür sind die Aktivierungsbarrieren mit $\Delta\Delta G = 40$ kJ/mol deutlich unterbewertet. Aus diesem Grund wurde die sdd-Basis grundsätzlich zur Voroptimierung der Strukturen der zinkkatalysierten Reaktionspfade genutzt.

3.3 Wasserkatalysierte Reaktion am Beispiel von Allen



Schema 3.2: Regioselektivität der solvenskatalysierten Additionsreaktionen an Allen am Beispiel von Wasser.

3.3 Wasserkatalysierte Reaktion am Beispiel von Allen

Die unkatalysierte, neutrale Hydratisierung von Allen kann mit einem zusätzlichen Wassermolekül auf einen sechsgliedrigen, zyklischen TS erweitert werden. Da dabei Wasser auch als Produkt entsteht, wird die Reaktion als wasserkatalysiert bezeichnet. In der Gasphase sind trimere Umsetzungen recht unwahrscheinlich. Die Reaktion wird daher auch mit Lösungsmittelleffekten berechnet.

Mechanistisch ähnelt die wasserkatalysierte Hydratisierung weniger dem initialen Angriff der Zink-Komplexe, sondern ist eher mit der Protonenverschiebung nach dem Wasserangriff an den Intermediaten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.1). Die Anlagerungsverbindung **wA-1** entspricht **uA-1** mit einem zusätzlichen Wassermolekül, welches über eine H-Brücke an das erste Wasser gebunden ist ($d = 1,907 \text{ \AA}$).

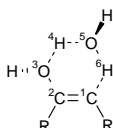
Auch die Geometrien der Übergangszustände **wA-2(ts)** und **wA-3(ts)** untereinander ändern sich stark. Die TSs **uA-2(ts)** und **uA-3(ts)** sind dagegen fast deckungsgleich (siehe Tabelle 3.2). So unterscheiden sich die OCCO-Diederwinkel zwischen **wA-2(ts)** und **wA-3(ts)** um $18,4^\circ$, während die am TS beteiligten Atome in **uA-2(ts)** und **uA-3(ts)** in beiden Fällen planar sind (Differenzen der Diederwinkel $< 1^\circ$, siehe Tabelle 3.5).

Die Aufweitung der Übergangszustände mit einem weiteren Wassermolekül führt zu einer deutlichen Entspannung der Bindungswinkel. In **uA-2(ts)** und **uA-3(ts)** finden sich teilweise Winkel von unter 70° . In den Geometrien der TSs **wA-2(ts)** und **wA-3(ts)** gibt es dagegen keine Winkel kleiner als 90° . Die Änderung in der Molekülspannung schlägt sich auch in den Bindungslängen bzw. Atomabständen nieder. Der angreifende Sauerstoff befindet sich in den wasserkatalysierten TSs schon

3 Unkatalysierte Reaktion von Allen und Heteroallenlen mit Wasser

Tab. 3.5: Energien und Geometrien der wasserkatalysierten Hydratisierungen von Allen

	wA-1	wA-2(ts)	2 + H ₂ O	wA-3(ts)	4 + H ₂ O
ΔG^{ab}	42,1	223,2	-74,4	259,8	-33,1
ΔG_{CPCM}^{ab}	54,3	241,8	-50	279,1	-10,1
$\Delta G - \Delta G_{CPCM}^b$	12,2	18,6	24,4	19,3	23
ΔH^{ab}	-24,3	133,4	-149,8	171,1	-110,7
ΔH_{CPCM}^{ab}	-6,5	155,9	-128	191,5	-88,3
$\Delta H - \Delta H_{CPCM}^b$	17,8	22,5	21,8	20,4	22,4
$-T\Delta S^{ab}$	66,4	89,8	75,4	88,7	77,6
$-T\Delta S_{CPCM}^b$	60,8	85,9	78	87,7	78,2
$\angle^1C^2CR^c$		142,7 (142,8)		129,1 (127,7)	
$\angle^1C^2C^3O^c$		110,0 (110,5)		108,2 (108,3)	
$\angle^2C^1C^6H^c$		98,9 (99,9)		105,5 (106,4)	
$\times^5O^1C^2C^3O^c$		24,9 (22,8)		6,5 (0,5)	
$d_1C^2C^c$		1,388 (1,368)		1,405 (1,405)	
$d_2C^5O^c$		1,643 (1,666)		1,779 (1,785)	
$d_1C^6H^c$		1,789 (2,092)		1,595 (1,723)	



^aIm Fall der TSs ist $\Delta G = \Delta G^\ddagger$.

^bLösungsmittel der CPCM-Rechnungen ist Wasser. Energien in kJ/mol

^cR = 2(H), CH₂ (siehe Graphik links). Solvenskorrigierte Geometrien sind in Klammern angegeben. Bindungslängen in Å, Winkel in °

deutlich näher am Kohlenstoff. Im Fall des Angriffs auf das zentrale C-Atom beträgt die Abweichung im Vergleich zu **uA-2** fast 0,2 Å und für den terminalen, nukleophilen Angriff 0,1 Å. Dieser Unterschied ist auf die deutlich geringere negative Ladung am zentralen Kohlenstoff zurückzuführen (siehe Tabelle 3.1).

Das zu übertragende H-Atom des zweiten Wassermoleküls ist dagegen im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion deutlich weiter vom Kohlenstoff entfernt. IRC-Rechnungen zeigen zwar einen konzertierten Mechanismus, jedoch legt der große Abstand einen mehrstufigen Mechanismus der Protonenübertragung nahe. Vor allem im realen Milieu kommen verstärkt Aspekte einer Säurekatalyse (oder auch Basenkatalyse) zum Tragen.

Im Vergleich zu den Rechnungen ohne Lösungsmittelleffekte ändern sich die Winkel der Geometrien der solvenskorrigierten Strukturen kaum. Stärker beeinflusst werden dagegen die Bindungslängen. Das durch die Hydratisierung auf Allen zu übertragen-

3.3 Wasserkatalysierte Reaktion am Beispiel von Allen

de H-Atom ist im Fall des nukleophilen Angriffs auf das zentrale C-Atom 2,092 Å vom terminalen Kohlenstoff entfernt. Diese Tatsache stützt wiederum verstärkt die These eines Mehrschrittmechanismus. Allerdings ist auch der CO-Abstand etwas verlängert.

Die Aktivierungsbarrieren ΔG^\ddagger der wasserkatalysierten Hydratisierung liegen mit 223,2 kJ/mol für **wA-2(ts)** und 259,8 kJ/mol für **wA-3(ts)** etwa 30 - 40 kJ/mol tiefer als die der unkatalysierten Reaktion. Die Aktivierungsenthalpien betragen sogar nur $\Delta H^\ddagger = 133,4$ kJ/mol bzw. $\Delta H^\ddagger = 171,1$ kJ/mol. Demzufolge entfallen etwa 90 kJ/mol auf den Entropieterm der Gibbs-Helmholtz-Gleichung und sind dem trimolekularen TS geschuldet. Für die CPCM-Rechnungen mit Wasser liegen die Werte für Enthalpie und Freie Enthalpie konstant etwa 20 kJ/mol über den Ergebnissen der solvensunkorrigierten Rechnungen.

Es zeigt sich, dass die Erweiterung der hochgespannten, viergliedrigen TSs auf trimolekulare, sechsgliedrige TSs zu keiner entscheidenden Senkung der Aktivierungsbarriere führt. Durch den hohen Entropiebetrag wird der Enthalpiegewinn egalisiert.

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

In diesem Kapitel werden die zinkkatalysierten Reaktionspfade von Allen, Carbo-diimid, Keten, Ketenimin und Thioketen detailliert beschrieben. Die umfangreichen Pfadvarianten wurden bevorzugt mit dem Ammoniakmodell ($L = \text{NH}_3$) untersucht. Die Analyse einzelner Katalyseschritte verlangt dabei teilweise den Vergleich mit komplexeren Modellen.

4.1 Katalysezyklus mit Allen

Entsprechend der unkatalysierten bzw. wasserkatalysierten Hydratisierung von Allen, kann der nukleophile Angriff des Zink-Hydroxid-Komplexes **Z** regioselektiv an den terminalen C-Atomen oder am zentralen Kohlenstoff stattfinden. Dabei steht **Z**, soweit nicht gesondert darauf hingewiesen wird, für den Zink-Hydroxid-Komplex des Ammoniakmodells.

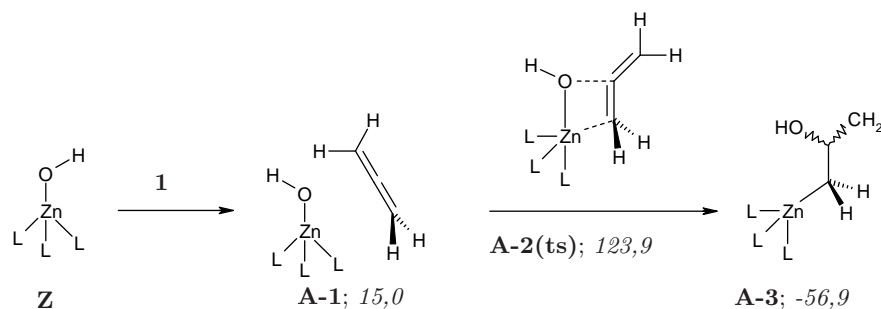
4.1.1 Reaktion zu Propen-2-ol / Aceton

Die Reaktion zwischen dem Komplex **Z** und Allen **1** beginnt mit der Anlagerungsverbindung **A-1**. Allen wird durch Wechselwirkungen zwischen einem allenischen H-Atom und Sauerstoff ($d = 2,193 \text{ \AA}$) sowie einem terminalen Kohlenstoff und einem H-Atom des Liganden ($d = 2,421 \text{ \AA}$) in dessen Sphäre stabilisiert. Die Entfernung des zentralen Kohlenstoffs zum angreifenden Sauerstoff beträgt $d = 3,924 \text{ \AA}$. Die Anlagerungsverbindung **A-1** liegt $\Delta G = 15,0 \text{ kJ/mol}$ über den freien Edukten.

Zum EC **A-1** existiert ein zweiter, alternativer Begegnungskomplex **A-1a** mit C_s -symmetrischer Geometrie. Die Spiegelebene wird durch das allenische Kohlenstoffgerüst, Zink und den Hydroxidliganden aufgespannt. Der angreifende Sauerstoff ist nur $d = 3,381 \text{ \AA}$ vom zentralen C-Atom entfernt. Die Anlagerungsverbindung **A-1a** liegt $\Delta G = 29,3 \text{ kJ/mol}$ über den freien Edukten.

Zum Überschreiten der Aktivierungsbarriere des TS **A-2(ts)** ist ohne Berücksichtigung der Anlagerungsverbindungen $\Delta G^\ddagger = 123,9 \text{ kJ/mol}$ nötig. Der Abstand

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene



Schema 4.1: Angriff am zentralen allenischen Kohlenstoff. ΔG in kJ/mol für $L = \text{NH}_3$

zwischen dem Sauerstoff der Hydroxidgruppe und Zink beträgt $d = 1,941 \text{ \AA}$, im Vergleich zu $d = 1,825 \text{ \AA}$ im ZnOH -Komplex des Ammoniakmodells. Die angegriffene Doppelbindung des Allens ist in diesem Übergangszustand um $0,06 \text{ \AA}$ verlängert. Der TS **A-2(ts)** besitzt eine annähernd quadratisch-pyramidale Geometrie mit einem Stickstoff des Liganden an der Spitze. Die beiden übrigen N-Liganden bilden mit dem hydroxidischen Sauerstoff und dem zinkkoordinierten Kohlenstoff die planare Ligandensphäre am Zink. Allerdings beträgt der NNOC-Diederwinkel, der die Grundfläche der Koordinationspyramide bildet, fast $\alpha = 9^\circ$.

Der zu **A-2(ts)** äquivalente Übergangszustand $^{12}\text{N}_3\text{A-2(ts)}$ des 1,5,9-Triazadodecan-Liganden besitzt dagegen eine trigonal-bipyramidale Struktur. Der NNOC-Diederwinkel ist mit $\alpha = 30^\circ$ deutlich größer. Ein Stickstoff des Liganden, Zink und der terminale Kohlenstoff der angegriffenen CC-Doppelbindung bilden die Achse. Der NZnC -Winkel beträgt jedoch aufgrund der Verzerrung durch den konzertierten Übergangszustand nur $\alpha = 164^\circ$. Sauerstoff und die übrigen zwei N-Atome des Liganden ergeben die äquatoriale Ebene dazu.

Der TS des 1,4,7,10-Tetraazadodecan-Liganden $^{12}\text{N}_4\text{A-2(ts)}$ lässt sich durch die sechsfache Koordination am ehesten als trigonal-prismatisch beschreiben. Eine trigonale Seite wird von zwei N-Atomen des Liganden und Sauerstoff besetzt. Das zweite Dreieck ergibt sich demzufolge aus den zwei übrigen Stickstoffen und dem zinkgebundenen Kohlenstoff. Auch in diesem Fall ist die Geometrie nicht ideal, sondern geringfügig verzerrt.

Ungeachtet der unterschiedlichen Koordination am Zink, handelt es sich bei allen drei TSs um äquivalente Sattelpunkte auf den Potentialhyperflächen. Die in Tabelle 4.1 aufgeführten charakteristischen Parameter unterscheiden sich nur gering voneinander. Erwähnenswerte Differenzen sind die größere Bindungsordnung zwischen Sauerstoff und zentralem C-Atom und der geringere ZnOCC -Diederwinkel im Fall des Ammoniakmodells. Die meisten Abweichungen zwischen **A-2(ts)** und $^{12}\text{N}_3\text{A-2(ts)}$ liegen im Bereich der Fehlergrenzen der Methode und verdeutlichen nochmals

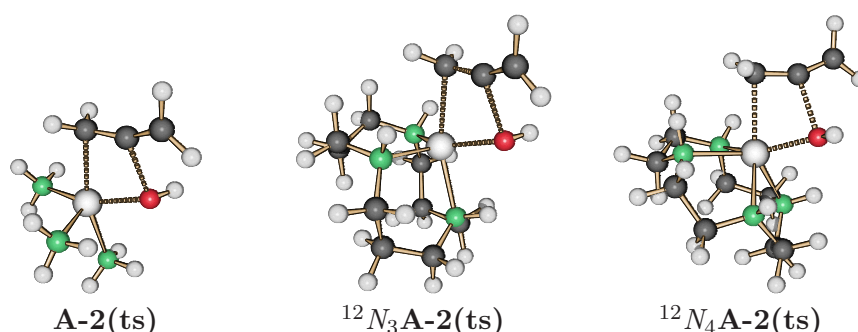


Abb. 4.1: Darstellung der Geometrien der konzertierten, viergliedrigen Übergangszustände **A-2(ts)** am Beispiel des Ammoniakmodellkomplexes und der Komplexe mit dem 1,5,9-Triazadodecan-Liganden ([12]aneN₃) und 1,4,7,10-Tetraazadodecan-Liganden ([12]aneN₄). (grau - Zink, schwarz - Kohlenstoff, rot - Sauerstoff, grün - Stickstoff, weiß - Wasserstoff)

die Leistungsfähigkeit des kleineren Ammoniakmodells. Selbst die ermittelten Aktivierungsbarrieren ΔG^\ddagger unterscheiden sich zwischen beiden Modellen nur um etwa 4 kJ/mol. Größere geometrische Unterschiede der am Übergangszustand beteiligten Atome bestehen dagegen zum Modell des 1,4,7,10-Tetraazadodecan-Liganden. Vor allem die ZnC-Bindung ist mit $d = 2,4 \text{ \AA}$ deutlich verlängert. Stärker noch ist die Aktivierungsbarriere erhöht. Sie ist mit $\Delta G^\ddagger = 144,1 \text{ kJ/mol}$ die Höchste unter diesen drei TSs und auf die sechsfache Koordination am Zink zurückzuführen.

Im Vergleich zur unkatalysierten Hydratisierung des Allens (**uA-2(ts)**, siehe Tabelle 3.2, Abschnitt 3.1) sinkt die Aktivierungsbarriere durch die zinkkatalysierte Umsetzung um $\Delta\Delta G^\ddagger = 120 - 140 \text{ kJ/mol}$. Dieser starke katalytische Effekt resultiert aus der Entspannung des konzertierten, viergliedrigen TS. Der CHO-Winkel von $\approx 122^\circ$ der Struktur **uA-2(ts)** verringert sich durch die flexible Koordination am Zink auf einen CZnO-Winkel von unter 80° . Dies ermöglicht größere Winkelgrade an den übrigen Ecken des Reaktionstetragons. Der Winkel des allenischen Kohlenstoffgerüsts ist dagegen im Übergangszustand von dem jeweiligen Angriff unabhängig und ändert sich nur um wenige Grad. Diese Tatsache ist unabhängig von der Regio- bzw. Positionselektivität der Hydratisierung und trifft auch für die Bildung von Allylalkohol zu.

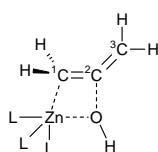
4.1.1.1 Schlüsselintermediat **A-3**

Der Übergangszustand **A-2(ts)** relaxiert in das Intermediat **A-3**. Während die äquivalenten Komplexe mit Heteroallen achirale, C_s -symmetrische Strukturen bilden, handelt es sich bei **A-3** formal um ein chirales Molekül. Diese Struktur besitzt kein asymmetrisches C-Atom und auch keine Chiralitätsachse. Es handelt sich viel-

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

Tab. 4.1: Energien und Geometrieparameter des Übergangszustandes **A-2(ts)** als Komplex mit den Liganden Ammoniak, 1,5,9-Triazadodecan ([12]aneN₃) und 1,4,7,10-Tetraazadodecan ([12]aneN₄)

	A-2(ts)	¹² N ₃ A-2(ts)	¹² N ₄ A-2(ts)
$W_{1C^2C}^a$	1,58	1,58	1,61
$W_{2C^3C}^a$	1,98	1,96	1,96
W_{ZnO}^a	0,13	0,14	0,12
$W_{Zn^1C}^a$	0,12	0,10	0,10
$W_{O^2C}^a$	0,37	0,29	0,28
$\delta_{NC}(Zn)^b$	1,63	1,63	1,62
$\delta_{NC}(O)^b$	-1,21	-1,17	-1,18
$\delta_{NC}(^1C)^b$	-0,91	-0,90	-0,87
$\delta_{NC}(^2C)^b$	0,23	0,21	0,20
$\delta_{NC}(^3C)^b$	-0,46	-0,47	-0,48
ΔG^\ddagger^c	123,9	127,6	144,1
Koordination	quadratisch-pyramidal	trigonal-bipydamidal	trigonal-prismatisch
$\angle ZnO^2C^d$	83,2	85,0	85,7
$\angle ^1CZnO^d$	79,7	76,7	75,1
$\angle ^1C^2C^2C^d$	156,0	154,6	154,8
$\times ZnO^2C^1C^d$	17,6	24,9	26,3
d_{ZnO}^d	1,941	1,942	1,968
$d_{Zn^1C}^d$	2,271	2,361	2,403
$d_{O^2C}^d$	2,047	2,008	2,021
$d_{1C^2C}^d$	1,363	1,361	1,356
$d_{2C^3C}^d$	1,306	1,309	1,309



^aWiberg Bindungsindex

^bNatural Charge

^cRotationsbarriere in kJ/mol

^dBindungslängen in Å, Winkel in °

mehr um planare Chiralität. Die Chiralitätsebene wird durch das Kohlenstoffgerüst aufgespannt. Allerdings sind beide Enantiomere auch konformationsisomer zueinander und durch Rotation um die CC-Bindung des zinkgebundenen Kohlenstoffs ineinander überführbar^a. Derart gehinderte chirale Rotamere werden unter dem Begriff der Atropisomerie^[446] zusammengefasst. Für die meisten axial chiralen Biaryle, wie 2,2'-Dibrom-6,6'-dimethylbiphenyl, beruht die Atropisomerie auf sterischer Hinderung. Die Geometrie des Intermediats **A-3** wird dagegen sterisch nicht beeinflusst.

^aEntsprechend ist das *gauche*-Rotamer der achiralen *meso*-Weinsäure tatsächlich chiral.

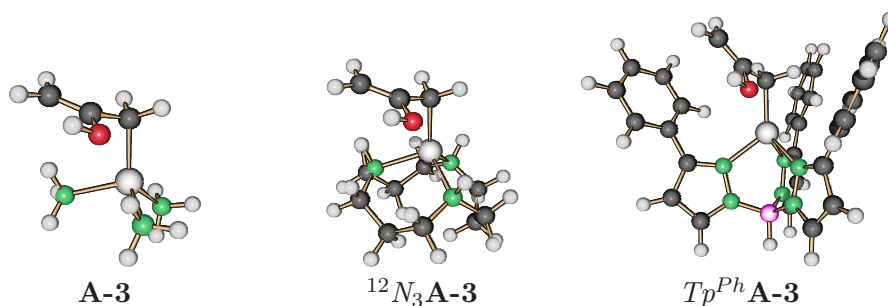


Abb. 4.2: Darstellung der Geometrien des Intermediates **A-3** am Beispiel des *pR*-Enantiomers als Komplex mit den Liganden Ammoniak, 1,5,9-Triazadodecan ([12]aneN₃) und Hydrotris(3-phenylpyrazolyl)borat (Tp^{Ph}). (grau - Zink, schwarz - Kohlenstoff, rot - Sauerstoff, grün - Stickstoff, weiß - Wasserstoff, violett - Bor)

Das Kohlenstoffgerüst liegt trotzdem annähernd parallel zu der Ebene, die durch die N-Atome der Liganden aufgespannt wird. Die übrigen untersuchten Heteroallene stehen dagegen senkrecht^a zu dieser Ebene.

Um einen Einfluss des Liganden auszuschließen, wurde der Intermediatkomplex mit verschiedenen Liganden berechnet. Die Geometrien des Komplexes des Ammoniakmodells und des 1,5,9-Triazacyclododecan-Liganden unterscheiden sich kaum voneinander. Die Diederwinkel zwischen Methylidengruppe und ZnC-Bindung betragen in beiden Fällen etwa 104°. Die Methylidengruppe ist somit annähernd rechtwinklig aus der Senkrechten gedreht. Auch durch sterische Einflüsse lässt sich die Abwinkelung nicht verhindern. Im Fall des räumlich anspruchsvollen Hydrotris(3-phenylpyrazolyl)borat-Liganden (Tp^{Ph}) beträgt der Diederwinkel zwischen der Methylidengruppe und der ZnC-Bindung immerhin noch $\alpha = 138,8^\circ$.

Die Ursache dieser aussergewöhnlichen Geometrie ist ein signifikanter Doppelbindungscharakter der σ -CC-Bindung des zinkgebundenen Kohlenstoffs. Der Wiberg-Bindungsindex (W) dieser Bindung beträgt $W_{CC} = 1,1$. Die CC-Doppelbindung der Methylidengruppe ist dagegen geschwächt. Hier wurde nur eine Bindungsordnung von $W_{CC} = 1,8$ ermittelt. Sichtbar wird dieser Effekt auch bei Betrachtung der Bindungslängen. Während die Einfachbindung verkürzt ist, kann bei der Doppelbindung eine geringfügige Bindungsverlängerung festgestellt werden. Die Ergebnisse einer NRT-Rechnung verdeutlichen die starke Delokalisierung der Doppelbindungen. Die in den Reaktionsschemata verwendete Lewisstruktur **A** in Abbildung 4.3

^aAusnahmen sind die Intermediate mit ZnC-Bindungen. Dafür kommt nur die Reihe der Ketene in Betracht. Da die Aktivierungsbarrieren für einen nukleophilen Angriff auf die unpolaren CC-Doppelbindungen im Vergleich zu der Doppelbindung zum Heteroatom höher liegen, sind diese Intermediate von geringer Bedeutung (siehe Abschnitt 3.1, Seite 49 und Abschnitt 4.3, Seite 108).

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

Tab. 4.2: Energien und Geometrieparameter des Intermediates **A-3** als Komplex mit den Liganden Ammoniak, 1,5,9-Triazadodecan ([12]aneN₃) und Hydrotris(3-phenylpyrazolyl)borat (Tp^{Ph}).

	A-3	¹² N ₃ A-3	Tp ^{Ph} A-3 ^e
$W_{1C^2C}^a$	1,11	1,10	1,08
$W_{2C^3C}^a$	1,81	1,77	1,72
$W_{Zn^1C}^a$	0,36	0,36	0,37
$\delta_{NC}(\text{Zn})^b$	1,52	1,52	1,55
$\delta_{NC}(^1C)^b$	-1,12	-1,11	-1,11
$\Delta G_{RotTS-I}^\ddagger^c$	16,3	21,1	5,4
$\Delta G_{RotTS-II}^\ddagger^c$	27,6	30,3	11,8
$\angle \text{Zn}^1\text{C}^2\text{C}^d$	103,7	103,0	109,9
$\angle ^1\text{C}^2\text{C}^3\text{C}^d$	127,3	127,2	128,2
$\sphericalangle \text{Zn}^1\text{C}^2\text{C}^3\text{C}^d$	104,4	103,7	138,8
$d_{\text{Zn}^1\text{C}}^d$	1,991	1,990	1,984
$d_{1\text{C}^2\text{C}}^d$	1,473	1,471	1,483
$d_{2\text{C}^3\text{C}}^d$	1,340	1,341	1,343

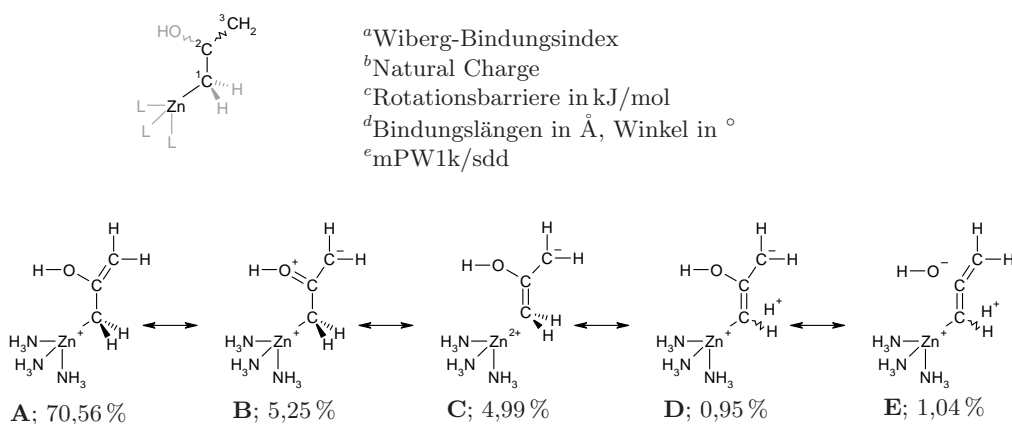


Abb. 4.3: Prozentualer Anteil der wichtigsten Mesomerieformeln des Intermediats **A-3**.

mit lokalisierter Methyldengruppe, besitzt nur einen Anteil von 70 % an der Summe aller Grenzformeln. In dieser Abbildung sind weiterhin die prozentual nächsten vier Grenzstrukturen **B** - **E** aufgeführt. Allein drei dieser Mesomerieformeln weisen eine CC-Doppelbindung am zinkgebundenen Kohlenstoff auf. Ihr Anteil beträgt zusammen über 7%, wobei die Grenzformel **C** allein einen Anteil von 5% besitzt. Diese Struktur entspricht am anschaulichsten der klassischen Vorstellung einer (partiellen) Doppelbindung als Ursache für die Geometrie von **A-3**.

Die Racemisierungsbarriere liegt mit etwa $\Delta G_{Rot}^\ddagger = 20 - 30 \text{ kJ/mol}$ äußerst niedrig im Vergleich mit anderen konformationsisomeren, chiralen Molekülen und damit nur geringfügig über der mittleren Rotationsbarriere von CC-Bindungen in Alkanen. Konformere lassen sich erst ab etwa $\Delta G_{Rot}^\ddagger = 90 \text{ kJ/mol}$ bei Raumtemperatur trennen. In dieser Größenordnung liegen die Rotationsbarrieren der axial chiralen Biaryle.

Da die Isomerisierung sowohl im als auch gegen den Uhrzeigersinn stattfinden kann, existieren zwei Übergangszustände **RotTS-I** und **RotTS-II** (siehe Schema 4.2). Beide TS unterscheiden sich nur durch die Stellung der Hydroxid- und der Methylidengruppe. Während bei **RotTS-I** die Hydroxidgruppe zum Liganden zeigt, ist dies in **RotTS-II** die Methylidengruppe. Damit ist **RotTS-I** vergleichbar zur Geometrie der über Heteroatome am Zink gebundenen Intermediate. Allerdings ist das Kohlenstoffgerüst mit der Hydroxidgruppe, aufgrund einer Wasserstoffbrücke zum Liganden, fast 40° um die ZnC-Bindung aus der C_s -Symmetrieebene gedreht. **RotTS-II** ist dagegen C_s -symmetrisch. Aus diesen sterischen und elektronischen Gründen ergibt sich für die Rotationsbarriere $\Delta G_{RotTS-II}^\ddagger$ ein deutlich höherer Wert im Vergleich zu $\Delta G_{RotTS-I}^\ddagger$. Der Unterschied resultiert aus einer Stabilisierung des **RotTS-I** durch die oben beschriebene Wasserstoffbrücke ($d = 2 \text{ \AA}$). Die Energie dieser stabilisierenden Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs und dem σ^* -Orbital dieser HN-Bindung beträgt $\Delta E^{(2)} = 26 \text{ kJ/mol}$.

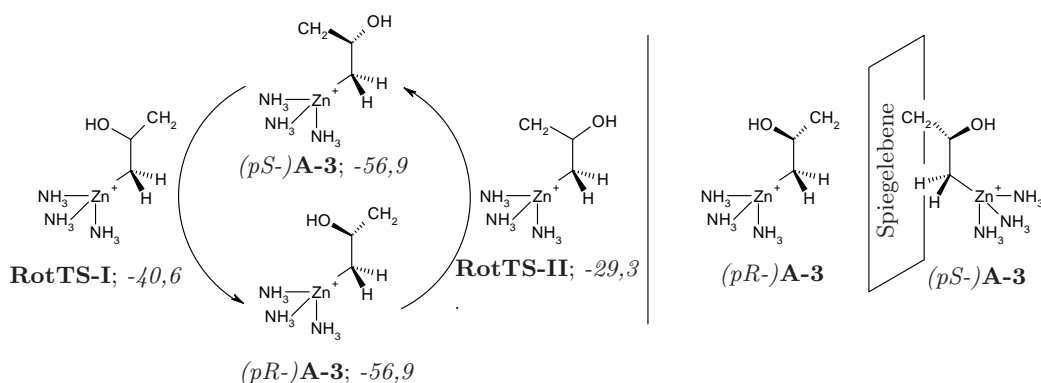
RotTS-I ist demzufolge geometrisch äquivalent zum so genannten Lindskog-Intermediat der CA-katalysierten Umsetzung von CO_2 mit Wasser.^[48,196,447] Das Intermediat selbst ist mit dem Übergangszustand des von Lindskog *et al.* postulierten Rotationsmechanismus (siehe Schema 1.1, Abschnitt 1.1.3, Seite 18) vergleichbar. Die Geometrie von **RotTS-II** korreliert mit dem Intermediat des von Lipscomp vorgeschlagenen Mechanismus der Protonenverschiebung.^[192,193]

Prinzipiell können solche planar-chiralen Moleküle durch meist photochemische Steuerung als molekulare Schalter oder Scharniere dienen. Voraussetzung dafür ist eine ausreichende energetische Diskriminierung der Isomere.^[448]

4.1.1.2 Reaktionspfade, ausgehend von Intermediat A-3

Das Intermediat **A-3** ist Ausgangspunkt einer Vielzahl an Reaktionspfaden. Es bieten sich unterschiedliche Varianten des Wasserangriffs auf das Intermediat an, um den Katalysezyklus analog zum CO_2 -Zyklus zu schließen. Neben den direkten Angriffen auf die Methylidengruppe, sind zudem verschiedene Umlagerungen und Protonenverschiebungen denkbar. In bestimmten Fällen werden dabei auch unterschiedliche Konformere berücksichtigt. Auf Grundlage dieser umfassenden Suche

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene



Schema 4.2: Mechanismus der Racemisierung von **A-3** über die Übergangszustände **RotTS-I** und **RotTS-II**. ΔG in kJ/mol

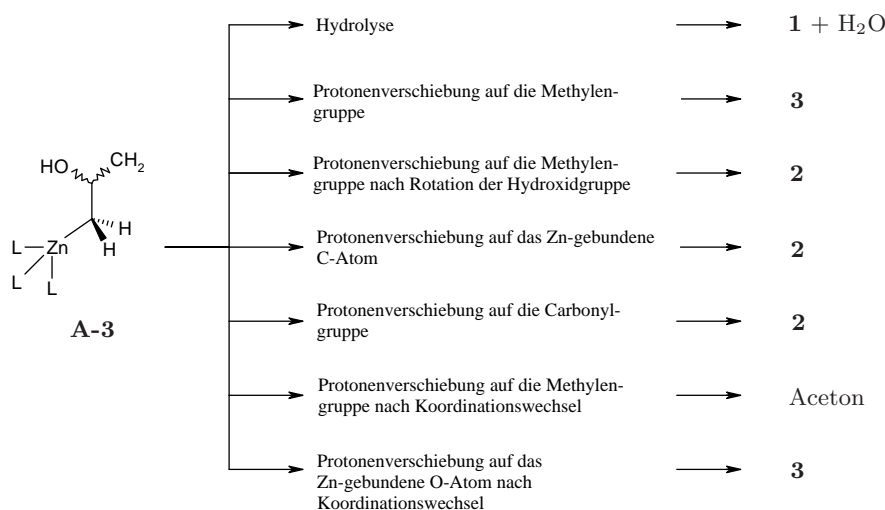
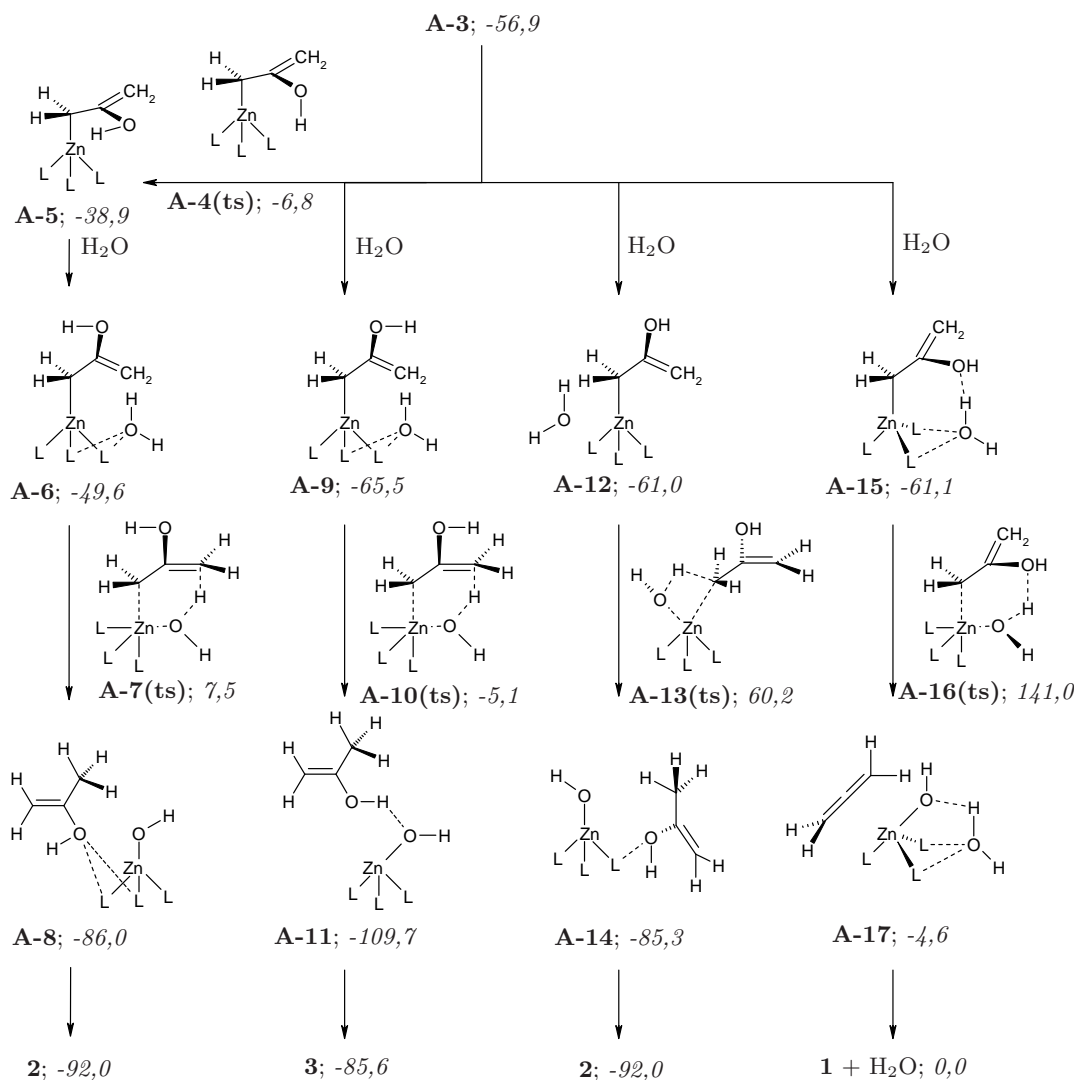


Abb. 4.4: Übersicht über die Reaktionspfade, ausgehend vom Intermediat **A-3**.

nach alternativen Reaktionen kann eine Auswahl an Pfaden postuliert werden, die am wahrscheinlichsten sind. Dazu gehört nicht zuletzt auch die hydrolytische Spaltung des Schlüsselintermediates, welche Allen und den Zink-Hydroxid-Komplex regeneriert. Ein Reaktionspfad führt direkt zu Aceton. Die übrigen Reaktionen ergeben als Produkte die Propen-2-ol-Konformere **2** und **3**.

Isomer zum Intermediat **A-3** ist die Struktur **A-5**. Sie entsteht durch Rotation der Hydroxidgruppe um 180°. Die Aktivierungsbarriere über den Rotations-TS **A-4(ts)** beträgt $\Delta G^\ddagger = 50,1$ kJ/mol. **A-4(ts)** liegt damit um $\Delta G = -6,8$ kJ/mol energetisch tiefer als die freien Edukte. Der Energieunterschied zwischen **A-3** und **A-5** beruht auf negativ-hyperkonjugativen Effekten. Die Wechselwirkung des zweiten freien Elektronenpaares des Sauerstoffs mit den σ^* -NBO der CC-Doppelbindung beträgt für **A-5** $\Delta E^{(2)} = 74,1$ kJ/mol. Im Intermediat **A-3** dagegen ist diese Stabilisie-



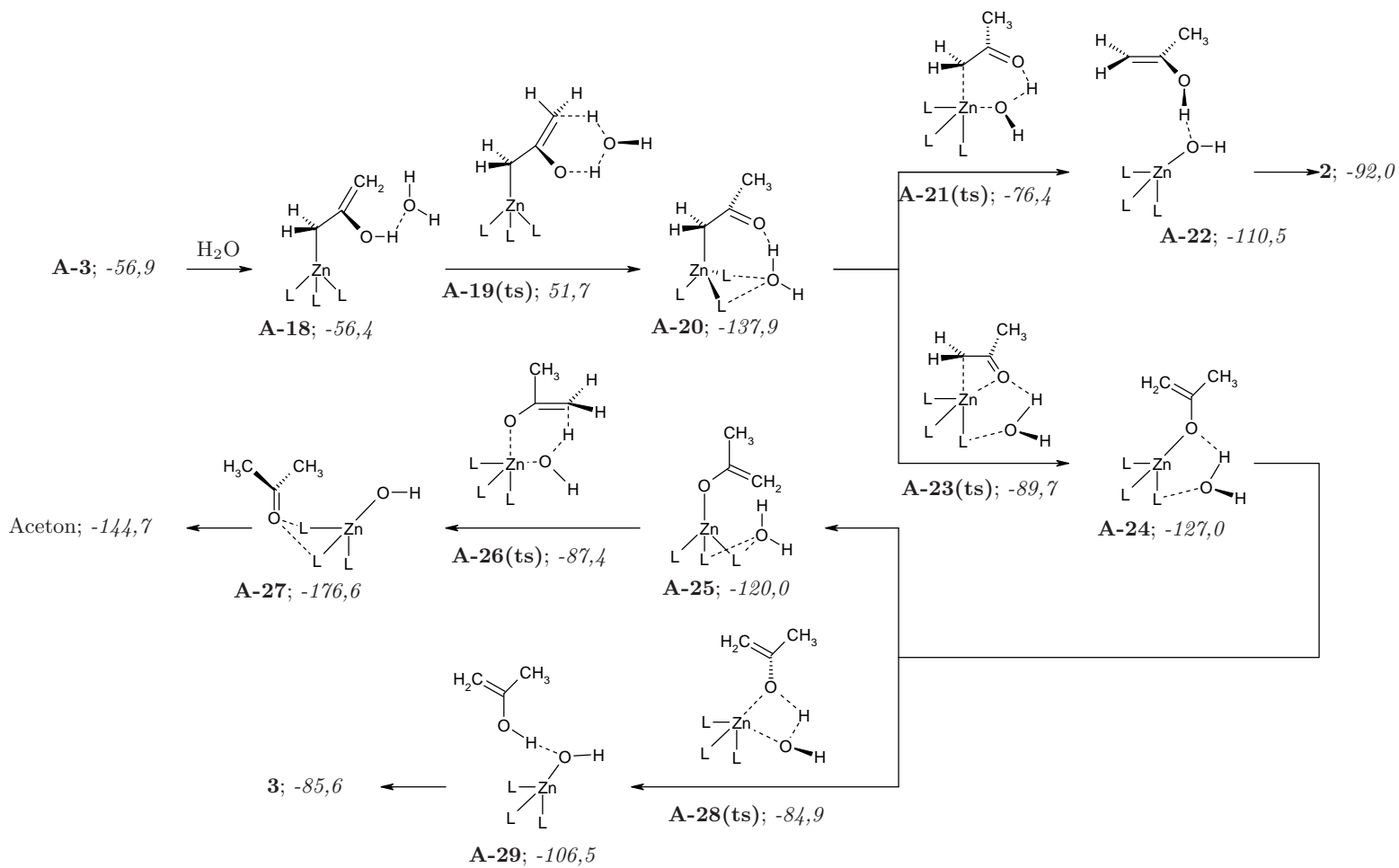
Schema 4.3: Pfadvarianten des direkten Wasserangriffs auf das Intermediat **A-3**. ΔG in kJ/mol für $L = \text{NH}_3$

rung mit $\Delta E^{(2)} = 134,9 \text{ kJ/mol}$ fast doppelt so hoch. **A-5** bildet in Verbindung mit einem Wassermolekül den Begegnungskomplex **A-6**. Diese Verbindung liegt zwar $\Delta\Delta G = 10,7 \text{ kJ/mol}$ tiefer als **A-5**, aber $\Delta\Delta G = 18 \text{ kJ/mol}$ über dem Schlüsselintermediat **A-3**. Ohne die Rotation der Hydroxidgruppe führt die Einführung eines Wassermoleküls ebenfalls zu einer Stabilisierung des Systems. Die Änderung der Freien Enthalpie des daraus resultierenden Begegnungskomplexes **A-9** beträgt im Vergleich zu den Edukten $\Delta G = -65,5 \text{ kJ/mol}$. Die starke Stabilisierung beruht auf der Donor-Akzeptor-Wechselwirkung einer σ^* -HO-Bindung des Wassers mit dem π -System der freien Methylidengruppe. Im Fall des EC **A-9** beträgt die Wechselwirkungsenergie $\Delta E^{(2)} = 52,9 \text{ kJ/mol}$. Der Abstand zwischen dem H-Atom des Wassers

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

und dem terminalen Kohlenstoff der Methylidengruppe misst infolge dessen in beiden Strukturen nur 2,1 Å. Damit sind die jeweils folgenden Übergangszustände **A-7(ts)** und **A-10(ts)** optimal präkonfiguriert. Diese beiden TSs divergieren geometrisch nur marginal. Bei beiden handelt es sich um einen sechsgliedrigen, konzertierten Reaktionsmechanismus. So sind u. a. die Abstände zwischen dem Proton des Wassers und der freien Methylidengruppe mit $d = 1,344$ Å sowie die Bindungslängen des Sauerstoffs zum Zink mit $d = 2,08$ Å in beiden TSs gleich. Differenzen in den Geometrieparametern ergeben sich nur in Relation zur Hydroxidgruppe. Somit ist ausschließlich die Stellung dieser funktionellen Gruppe für den energetischen Unterschied der relativen Aktivierungsbarrieren verantwortlich. Mit $\Delta G^\ddagger = 57,1$ kJ/mol ist **A-7(ts)** sogar $\Delta\Delta G = 3,3$ kJ/mol gegenüber **A-10(ts)** bevorzugt. Jedoch besitzt **A-10(ts)** immer noch ein um $\Delta\Delta G = 12,6$ kJ/mol tieferes Energieniveau. Beide TSs relaxieren jeweils in die Begegnungskomplexe **A-8** und **A-11**. Der Energieunterschied zwischen diesen Produktkomplexen beruht auf der fehlenden Stabilisierung durch eine Wasserstoffbrücke zwischen Propen-2-ol und Komplex **Z** in **A-8**. Aus der anfänglich energetisch ungünstigen Drehung der OH-Gruppe resultiert allerdings das stabilere Konformer **2**. Durch die Verschiebung der Doppelbindung invertieren die Verhältnisse der negativen Hyperkonjugation zwischen einem freien Elektronenpaar am Sauerstoff und den σ^* -CC-Bindungen.

Die Insertion eines Wassermoleküls führt prinzipiell zu mehreren möglichen Begegnungskomplexen mit dem Intermediat **A-3**. Konträr zur freien Methylidengruppe stehend, ergibt sich die Verbindung **A-12**. Das Wassermolekül wird, wie im Fall des EC **A-9** auch, durch zwei H-Brücken zum Liganden stabilisiert. Die fehlende Wechselwirkung zur Methylidengruppe führt zu einem um über 0,5 Å größeren Abstand zwischen Zink und dem O-Atom des Wassers von $d = 3,844$ Å sowie einem höheren ΔG -Wert von -61,0 kJ/mol. Die Protonenverschiebung des Wasserangriffs kann in diesem Fall auf den zinkgebundenen Kohlenstoff erfolgen. Allerdings ist ohne weitere Aufweitung durch Lösungsmittelmoleküle nur ein stark gespannter, viergliedriger TS möglich (**A-13(ts)**). Die Geometrie der direkt am Übergang beteiligten Atome entspricht daher fast einem Dreieck. Der CHO-Winkel um das zu verschiebende Proton beträgt nahezu 170°. Die trigonal-bipyramidale Geometrie von **A-13(ts)** ist aus diesem Grund deutlich verzerrt. Der CZnN-Winkel der Achse der Bipyramide misst weniger als 160°. Die Aktivierungsbarriere ist daher mit $\Delta G^\ddagger = 121,2$ kJ/mol vergleichsweise hoch und liegt nur unwesentlich unter dem Niveau von **A-2(ts)**. Auf diesem Reaktionspfad folgt nach **A-13(ts)** der Produkt-EC **A-14**. Das Propen-2-ol-Konformer **2** ist hier über eine Wasserstoffbrücke mit dem Liganden des Zinkkomplexes verbunden.



Schema 4.4: Pfadvarianten der Protonenverschiebung auf die Methylidengruppe und des Koordinationswechsels am Zink, ausgehend vom Intermediat **A-3**. ΔG in kJ/mol für $L = NH_3$

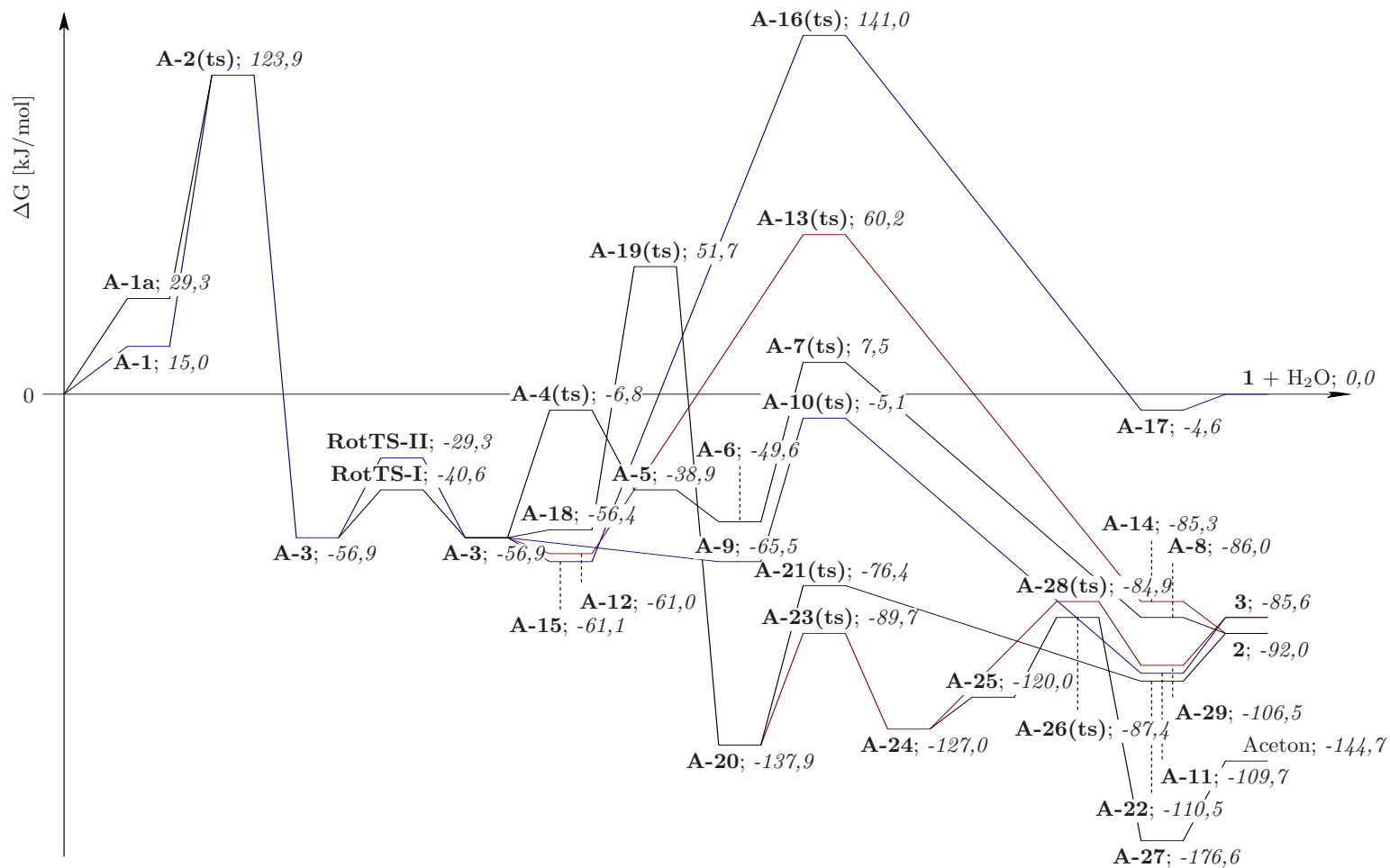


Abb. 4.5: Energieprofil der Reaktionspfade der CO₂/CA-analogen, zinkkatalysierten Reaktion von Allen mit Wasser für L = NH₃

Zu den bisher beschriebenen Reaktionspfaden passt mechanistisch der Angriff auf die Hydroxidgruppe des Intermediates **A-3**. Anstatt der Protonenverschiebung auf die freie Methylidengruppe, erfolgt diese direkt auf die OH-Gruppe. Der Wasser-EC **A-15** ist daher durch die fehlende Stabilisierung zum π -System der CC-Doppelbindung energetisch mit **A-12** vergleichbar ($\Delta G = -61,1$ kJ/mol). Diese Reaktion regeneriert aus **A-3** wieder die Edukte Allen, Zink-Hydroxid-Komplex und ein Molekül Wasser. Dazu muss die vergleichsweise extrem hohe Aktivierungsbarriere des TS **A-16(ts)** von $\Delta G^\ddagger = 202,1$ kJ/mol überschritten werden. Es handelt sich bei **A-16(ts)** um einen trimolekularen TS. Dieser Übergangszustand kann umgekehrt auch als wasser-katalysiertes, sechsgliedriges Analogon zu **A-2(ts)** aufgefasst werden. Dennoch beträgt die Aktivierungsbarriere in dieser Reaktionsrichtung $\Delta G^\ddagger = 145,6$ kJ/mol und liegt damit deutlich über **A-2(ts)**. Ähnlich den Ergebnissen des Vergleichs zwischen den TSs **uA-2(ts)** und **wA-2(ts)** (siehe Abschnitt 3.3) lässt sich der mechanistische Einfluss eines dritten Moleküls ausschließen. Im Gegensatz zu **wA-2(ts)** spielt der Entropieterm dieser Reaktion nur eine geringe Rolle, da allein die Enthalpiebarriere $\Delta H^\ddagger = 138,2$ kJ/mol hoch ist. **A-17** repräsentiert den Produkt- bzw. Edukt-EC aus Allen, Wasser und Zink-Hydroxid-Komplex.

Äquivalent zum Lipscomb-Mechanismus der enzymatischen CO₂-Katalyse kann auch am Intermediat **A-3** ein intramolekulare Protonenverschiebung erfolgen. Da in dem CA-Modellen ein Proteinrückgrat fehlt, kann als Transferreagenz nur das Lösungsmittel, in diesem Fall Wasser, verwendet werden. Eine auf diesem Reaktionspfad liegende Anlagerungsverbindung ist **A-18**, bei der das Wassermolekül über eine H-Brücke an die Hydroxidgruppe des Intermediates gebunden ist ($d = 1,778$ Å). Die zu beobachtende Destabilisierung um $\Delta G = 0,5$ kJ/mol liegt allerdings innerhalb der Fehlergrenzen. Die Umlagerung des Protons von der OH-Gruppe auf die freie Methylidengruppe erfolgt über den bimolekularen, sechsgliedrigen TS **A-19(ts)**. Ein Molekül Wasser dient als Protonenrelais und wird von der OH-Gruppe protoniert. Dies führt kurzzeitig zur Bildung eines Oxoniumions mit einer Gesamtladung von $\delta_{NC} = 0,66$. Am Rumpfkomples wird aus der brechenden CC-Doppelbindung und der sich bildenden Carbonylgruppe ein stark delokalisiertes CCO- π -System generiert. Dazu trägt vor allem die sehr hohe stabilisierende Wechselwirkung $\Delta E^{(2)}$ von über 750 kJ/mol zwischen dem π -CC-Orbital und dem π^* -CO-Orbital bei. Die CC-Doppelbindung ist auf $d = 1,408$ Å geweitet. Da es sich um einen konzertierten TS handelt, überträgt das Molekül Wasser zeitgleich mit der Protonenaufnahme auch ein Proton auf die Methylidengruppe. Ungeachtet der hyperkonjugativen Effekte besitzt **A-19(ts)** eine hohe Aktivierungsbarriere von $\Delta G^\ddagger = 108,1$ kJ/mol. Diese Keto-Enol-Tautomerie führt zu einer Stabilisierung von **A-20** um $\Delta\Delta G = 81$ kJ/mol

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

relativ zum Intermediat **A-3**. Der Begegnungskomplex **A-20** ist geometrisch mit den ECs **A-6** oder auch **A-9** vergleichbar. Das regenerierte Wassermolekül wird von H-Brücken zum Liganden und zusätzlich zur Carbonylgruppe stabilisiert. Aus dieser Position kann ohne gravierende Geometrieänderungen der Übergangszustand **A-21(ts)** durchlaufen werden. Ein Proton des angreifenden Wassers wird zur CO-Gruppe verschoben, während der Sauerstoff, wie in den TSs **A-7(ts)** und **A-10(ts)**, am Zink koordiniert. Da es sich auch bei **A-21(ts)** um einen konzertierten TS handelt, bricht gleichzeitig die ZnC-Bindung. Die benötigte Aktivierungsenergie beträgt $\Delta G^\ddagger = 61,5 \text{ kJ/mol}$. Der TS relaxiert in den Produktkomplex **A-22** aus **2** und dem Ausgangskomplex **Z**. Ungeachtet der Stabilisierung über eine H-Brücke liegt **A-22** $\Delta\Delta G = 27,4 \text{ kJ/mol}$ höher als **A-20**, da aus einer stabilen Carbonylverbindung ein labiles Enol entsteht.

Energetisch günstiger als die Übertragung eines Protons auf die Carbonylfunktion von **A-20** ist ein Koordinationswechsel am Zink. Die Koordination des Kohlenstoffs kann über den TS **A-23(ts)** durch den Sauerstoff der CO-Gruppe ersetzt werden. Im Übergangszustand ist die Wechselwirkung eines freien Orbitals des Zinks mit dem zweiten freien Elektronenpaar des Sauerstoffs größer ($\Delta E^{(2)} = 162,9 \text{ kJ/mol}$) als mit dem π -Orbital des (noch) zinkgebundenen Kohlenstoffs ($\Delta E^{(2)} = 113,7 \text{ kJ/mol}$). Die Energiebarriere dieses Koordinationswechsels beträgt $\Delta G^\ddagger = 48,2 \text{ kJ/mol}$. Da jedoch auch durch die Koordination des Sauerstoffs am Zink die Carbonylgruppe verloren geht, liegt das auf diesem Reaktionspfad folgende Intermediat **A-24** energetisch über **A-20** ($\Delta\Delta G = 10,9 \text{ kJ/mol}$). **A-24** besitzt prinzipiell C_s -Symmetrie. Allerdings besteht zwischen dem σ^* -Orbital einer NH-Bindung und dem π -CC-NBO eine Wechselwirkung von $\Delta E^{(2)} = 19,3 \text{ kJ/mol}$. Diese führt zur Auslenkung des CCOZn-Diederwinkels um $\alpha = 23,3^\circ$. CA-Modellkomplexe ohne die Möglichkeit einer solchen Wechselwirkung zeigen diese Verzerrung nicht. Hier zeigt sich auch, dass die spezielle Geometrie des Intermediates **A-3** somit ausschließlich durch die Koordination des Kohlenstoffs am Zink hervorgerufen wird (siehe Abschnitt 4.1.1.1).

Das Intermediat **A-24** kann, wie im Fall von **A-3**, an der freien Methylidengruppe oder dem zinkgebundenen (Hetero-)Atom angegriffen werden. Die Positionierung des angreifenden Wassermoleküls gegenüber der Methylidengruppe in **A-25** destabilisiert das Gesamtsystem um $\Delta\Delta G = 7 \text{ kJ/mol}$. Zusätzlich zwingt die Orbitalwechselwirkung zwischen der σ^* -HO-Bindung des Wassers und dem π -System der freien Methylidengruppe von $\Delta E^{(2)} = 54,5 \text{ kJ/mol}$ das Intermediat **A-25** zu einer Annäherung an die Geometrie von **A-6** bzw. **A-9**. Die stabilisierenden Wechselwirkungen zwischen einem freien Elektronenpaar des zinkgebundenen Sauerstoffs und Orbitalen der CC-Doppelbindung gehen dabei verloren. Der Übergangszustand **A-28(ts)**

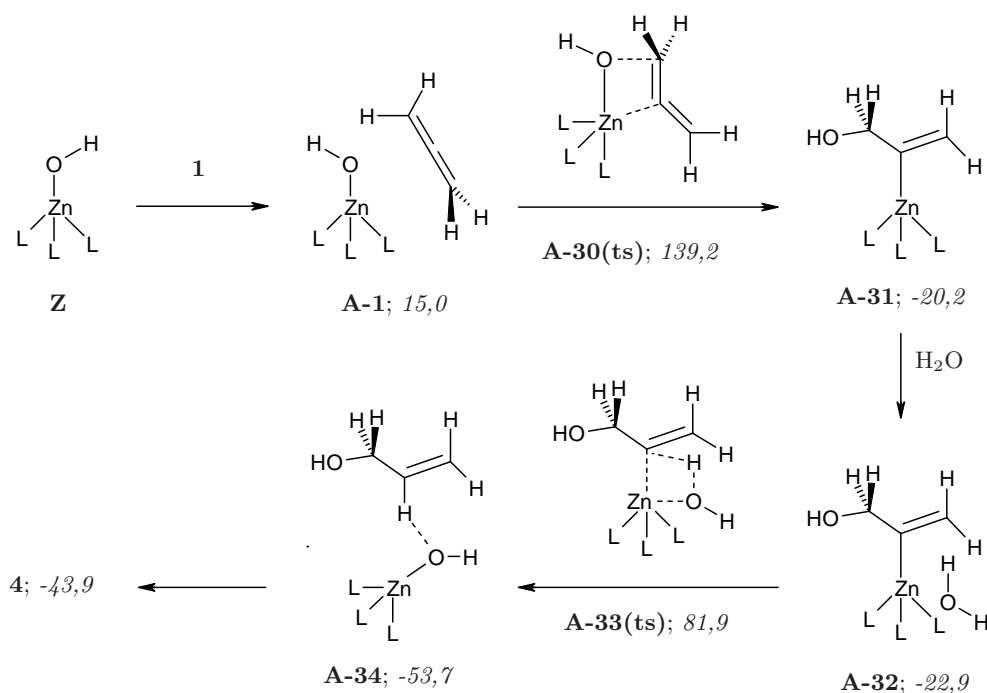
ist durch diese Geometrie dagegen optimal präkonfiguriert, so dass nur eine Aktivierungsbarriere von $\Delta G^\ddagger = 32,6 \text{ kJ/mol}$ zu überwinden ist. **A-28(ts)** besitzt, ebenso wie **A-7(ts)** oder auch **A-10(ts)**, eine trigonal-bipyramidale Konfiguration, mit dem angreifenden Sauerstoff in der OZnN-Achse. Der OZn-Abstand beträgt jeweils etwa 2 \AA . Infolge dieser Reaktion entsteht der Produktkomplex **A-27**, bestehend aus dem CA-Modell **Z** und Aceton. Es handelt sich dabei mit $\Delta G = -176,6 \text{ kJ/mol}$ um die thermodynamisch stabilste Struktur der untersuchten Reaktionskaskade. Zur Freisetzung des Produktes Aceton müssen mehr als $\Delta\Delta G = 30 \text{ kJ/mol}$ aufgebracht werden.

Ohne Umlagerung des schon im System vorhandenen Wassers kann ein Proton des Wassermoleküls im Intermediat **A-24** auch direkt über den TS **A-28(ts)** auf das zinkgebundene O-Atom verschoben werden. Dieser viergliedrige, konzertierte Übergangszustand ist strukturell mit **A-13(ts)** vergleichbar. Allerdings ist **A-28(ts)** weniger gespannt und die Aktivierungsbarriere mit $\Delta G^\ddagger = 42,1 \text{ kJ/mol}$ dementsprechend niedrig. Der OCO-Winkel beträgt $\alpha = 148^\circ$, im Gegensatz zu fast 170° des OHC-Winkels in **A-13(ts)**. Bei beiden TSs befindet sich das angreifende Wasser mit zwei Ligandstickstoffen in der Ebene der trigonalen Bipyramide.

4.1.2 Reaktion zu Allylalkohol

Wie in den Fällen der unkatalysierten und der wasserkatalysierten Reaktionen (siehe Kapitel 3) kann je nach Regio- bzw. Positionselektivität der nukleophile Angriff nicht nur am zentralen C-Atom erfolgen, sondern auch an den terminalen Kohlenstoffen. Ausgangspunkt ist wiederum die Anlagerungsverbindung **A-1** (siehe Abschnitt 4.1.1). Dem Reaktionspfad zum Allylalkohol folgend, muss der TS **A-30(ts)** überwunden werden (siehe Schema 4.5). Es handelt sich hierbei um eine trigonal-bipyramidale Struktur mit dem zentralen Kohlenstoff, Zink und einem Stickstoff des Liganden als Achse. Der CZnN-Winkel zu dieser Achse beträgt $10,8^\circ$. Die angegriffene π -CC-Bindung bildet mit Zink und dem hydroxidischen Sauerstoff einen konzertierten, im Gegensatz zu **A-2(ts)** nahezu planaren, viergliedrigen TS ($\angle \text{ZnOCC} = 3,8^\circ$). Der CO-Abstand beträgt $d = 1,975 \text{ \AA}$ und die Distanz vom Zink zum zentralen C-Atom $d = 2,284 \text{ \AA}$. Die CC- und ZnO-Bindungslängen differieren dagegen im Vergleich zu **A-2(ts)** kaum. **A-30(ts)** relaxiert in das C_s -symmetrische Intermediat **A-31**. Zum Überschreiten der Barriere sind $\Delta G^\ddagger = 139,3 \text{ kJ/mol}$ notwendig. Somit wird auch im zinkkatalysierten Fall der nukleophile Angriff auf das zentrale C-Atom bevorzugt. Die Differenz beträgt aber nur noch $\Delta\Delta G = 15,4 \text{ kJ/mol}$, statt etwa 30 kJ/mol im Fall der unkatalysierten oder wasserkatalysierten Hydratisierung. Mit $\Delta G = -20,2 \text{ kJ/mol}$ ist das Intermediat **A-31** deutlich weniger stabilisiert

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene



Schema 4.5: Angriff am terminalen allenischen Kohlenstoff. ΔG in kJ/mol für $L = \text{NH}_3$

als **A-3**. Somit ist nicht nur die Gesamtreaktion, sondern auch der erste Schritt der zinkkatalysierten Reaktion des Allens mit Wasser zum Propen-2-ol **2** im Vergleich zum Allylalkohol **4** sowohl thermodynamisch als auch kinetisch begünstigt.

Der Wasserangriff auf das Intermediat **A-31** kann von beiden Seiten der Symmetrieebene unter demzufolge gleichen mechanistischen Bedingungen erfolgen. Das Wassermolekül bildet einen Begegnungskomplex **A-32** mit dem Intermediat. Das Sauerstoffatom des angreifenden Wassers ist etwa 3 \AA vom Zink entfernt. Die Stabilisierung durch die Liganden bewirkt eine Anordnung im Winkel von 60° zur Symmetrieebene und eine im Bereich der Fehlergrenze liegende Absenkung der Freien Enthalpie um $\Delta\Delta G = 2 \text{ kJ/mol}$. Um das Produkt **4** und den Komplex **Z** zu regenerieren, muss auf der Reaktionskoordinate der Übergangszustand **A-33(ts)** durchlaufen werden. Bei dieser Struktur handelt es sich um einen äußerst gespannten, viergliedrigen TS mit annähernd trigonaler statt tetragonaler Geometrie der reagierenden Atome. So beträgt der OHC-Winkel des zum zinkgebundenen Kohlenstoff zu verschiebenden Protons $163,5^\circ$. Entsprechend hoch ist die Aktivierungsbarriere. Mit $\Delta G^\ddagger = 105 \text{ kJ/mol}$ liegt diese nur etwa $\Delta\Delta G = 30 \text{ kJ/mol}$ unter dem geschwindigkeitsbestimmenden ersten Schritt dieses Reaktionspfades. Die trigonal-bipyramidale Struktur **A-33(ts)** zerfällt in eine Anlagerungsverbindung **A-34** zwischen Produkt **4** und dem Komplex **Z**. Diese Verbindung ist durch Wasserstoffbrücken zwischen

den Liganden und Allylalkohol um etwa $\Delta G = 10 \text{ kJ/mol}$ gegenüber den freien Produkten stabilisiert.

4.1.3 A-2a(ts) - eine alternative Übergangsstruktur

Zu dem TS **A-2(ts)** existiert eine alternative Übergangsstruktur **A-2a(ts)**. Diese ist, im Gegensatz zu **A-2(ts)**, nicht konzertiert, sondern entspricht damit vielmehr einem Schritt eines mehrstufigen Mechanismus.

A-2a(ts) ist nicht mit dem Ammoniakmodell auffindbar, sondern tritt erst mit den untersuchten Azacycloalkan-Modellen auf. **A-2(ts)** dagegen lässt sich mit allen untersuchten Modellen lokalisieren. Am Beispiel der Komplexe $[[12]\text{aneN}_3\text{ZnOH}]^+$ und $[[12]\text{aneN}_4\text{ZnOH}]^+$ werden die alternativen TSs $^{12}\text{N}_3\text{A-2a(ts)}$ und $^{12}\text{N}_4\text{A-2a(ts)}$ mit den konzertierten Varianten verglichen.

Die alternativen Übergangsstrukturen unterscheiden sich geometrisch grundlegend von den konzertierten Varianten. Das Kohlenstoffgerüst des Allens steht annähernd orthogonal zur ZnO-Bindung. Die Reaktionskoordinate wird allein durch die Änderung des Abstandes zwischen Sauerstoff und zentralem Kohlenstoff bestimmt. Für die TSs **A-2a(ts)** der beiden Azacycloalkankomplexe beträgt dieser Abstand etwa $1,8 \text{ \AA}$ und ist demzufolge um $0,2 \text{ \AA}$ kürzer als in den konzertierten TSs. Die veränderte Geometrie führt auch zu einer geringfügigen Verkürzung der ZnO-Bindungslänge. Gravierender ist dagegen das Kohlenstoffgerüst des Allens betroffen. Beide CC-Bindungen sind fast äquidistant und besitzen noch einen deutlichen Doppelbindungscharakter ($W_{CC} = 1,7$). Der Unterschied zwischen beiden Längen beträgt nur $0,02 \text{ \AA}$. Ursache dieser Differenz ist eine starke Donor-Akzeptor-Wechselwirkung des π -Orbitals einer CC-Bindung mit einem σ^* -Orbital einer HN-Bindung des Liganden. Dieser asymmetrische Einfluss bewirkt eine Verschiebung der Elektronendichte des Gesamtsystems und damit eine Änderung der Bindungslängen. Im Fall des $^{12}\text{N}_3\text{A-2a(ts)}$ beträgt diese Wechselwirkung $\Delta E^{(2)} = 67 \text{ kJ/mol}$. Mit den Anteilen weiterer Wechselwirkungen, u. a. des π^* -Orbitals der CC-Bindung mit dem σ^* -Orbital der HN-Bindung ($\Delta E^{(2)} = 13 \text{ kJ/mol}$), summieren sich die $\Delta E^{(2)}$ -Werte auf über 80 kJ/mol . Der CH(N)-Abstand zu diesem stickstoffgebundenen Wasserstoff ist daher mit 2 \AA entsprechend kurz und in Folge dessen die CC-Doppelbindung auf $d = 1,352 \text{ \AA}$ verlängert.

Der geringere Abstand der Stickstoffe im 1,4,7,10-Tetraazadodecan-Liganden führt in $^{12}\text{N}_4\text{A-2a(ts)}$ zu einer geringfügig abweichenden Geometrie im Vergleich zu den TSs mit dem Ammoniakmodell oder dem ZnOH-Komplex des 1,5,9-Triazadodecan-Liganden. Die π -CC/ σ^* -HN-Wechselwirkung beträgt nur $\Delta E^{(2)} = 33 \text{ kJ/mol}$ (π^* -CC/ σ^* -HN-Wechselwirkung $\Delta E^{(2)} = 8 \text{ kJ/mol}$). Die gesamte Wechselwirkungsener-

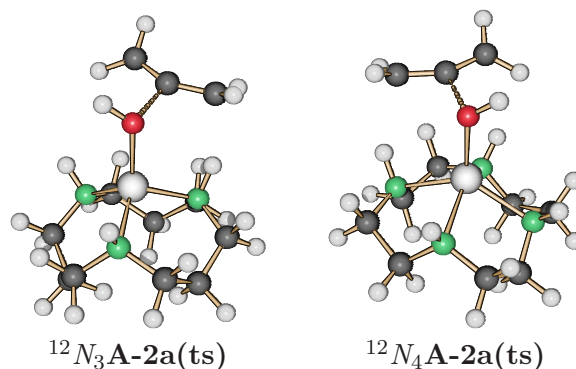


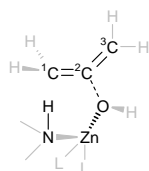
Abb. 4.6: Darstellung der Geometrien der Übergangszustände **A-2a(ts)** am Beispiel der Komplexe mit dem 1,5,9-Triazadodecan-Liganden ([12]aneN₃) und dem 1,4,7,10-Tetraazadodecan-Liganden ([12]aneN₄). (grau - Zink, schwarz - Kohlenstoff, rot - Sauerstoff, grün - Stickstoff, weiß - Wasserstoff)

gie zwischen diesem terminalen Kohlenstoff und dem stickstoffgebundenen Wasserstoff ist somit lediglich etwa halb so hoch wie im Fall des 1,5,9-Triazadodecan-Liganden. Der CH(N)-Abstand ist mit 2,2 Å dementsprechend größer. Allerdings existiert mit $\Delta E^{(2)} = 6 \text{ kJ/mol}$ eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem zweiten terminalen C-Atom und einem weiteren stickstoffgebundenen Wasserstoff des 1,4,7,10-Tetraazadodecan-Liganden. Dies führt zu weit weniger divergierenden Bindungslängen und -ordnungen der beiden CC-Doppelbindungen des Allens. Wie aus Tabelle 4.3 ersichtlich ist, unterscheiden sie sich nur um 0,008 Å. Allen besitzt somit in den TSs $^{12}N_3\mathbf{A-2a(ts)}$ und $^{12}N_4\mathbf{A-2a(ts)}$ annähernd den Charakter eines Allylions. Die Delokalisierung der π -Bindungen kommt auch durch die Bindungsordnung von $W_{CC} = 0,11$ zwischen beiden terminalen Kohlenstoffen und dem CCC-Winkel von $\alpha = 146^\circ$ zum Ausdruck.

Die Bindungsordnung zwischen dem zentralen Kohlenstoff und dem hydroxidischen Sauerstoff beträgt $W_{CO} = 0,4$. Dieser Wert kennzeichnet eine schon relativ starke Bindung und ist mit demjenigen in **A-2(ts)** vergleichbar (siehe Tabelle 4.1). Der einzige, identifizierbare TS des Ammoniakmodells **A-2(ts)** ist jedoch eindeutig konzertiert und geometrisch äquivalent zu den konzertierten TSs $^{12}N_3\mathbf{A-2(ts)}$ und $^{12}N_4\mathbf{A-2(ts)}$. Die hohe Bindungsordnung der CO-Reaktionskoordinate macht die erfolglose Suche nach einer alternativen Struktur auf Grundlage des Ammoniakmodells verständlich. Die hohe Flexibilität der Ammoniakliganden am Zink verhindert eine Stabilisierung über ein stickstoffgebundenes H-Atom. Es erfolgt unweigerlich die direkte Koordination des Kohlenstoffs am Zink. Diese Tatsache erklärt auch die ungewöhnliche, quadratisch-pyramidale Geometrie von **A-2(ts)**. Die fehlende Reproduzierbarkeit des alternativen, nicht konzertierten Übergangszustandes zeigt

Tab. 4.3: Energien und Geometrieparameter der Übergangszustände **A-2a(ts)** als Komplexe der Liganden 1,5,9-Triazadodecan ([12]aneN₃) und 1,4,7,10-Tetraazadodecan ([12]aneN₄).

	¹² N ₃ A-2a(ts)	¹² N ₄ A-2a(ts)
<i>W</i> _{1C²C^a}	1,63	1,69
<i>W</i> _{2C³C^a}	1,80	1,78
<i>W</i> _{ZnO^a}	0,16	0,16
<i>W</i> _{O²C^a}	0,40	0,39
<i>W</i> _{1C³C^a}	0,11	0,11
$\delta_{NC}(\text{Zn})$ ^b	1,64	1,64
$\delta_{NC}(\text{O})$ ^b	-1,10	-1,10
$\delta_{NC}(^1\text{C})$ ^b	-0,77	-0,73
$\delta_{NC}(^2\text{C})$ ^b	0,22	0,21
$\delta_{NC}(^3\text{C})$ ^b	-0,63	-0,67
ΔG^\ddagger ^c	142,5	143,6
Koordination	tetraedrisch	quadratisch-pyramidal
$\angle \text{ZnO}^2\text{C}^d$	107,8	104,9
$\angle ^1\text{C}^2\text{C}^2\text{C}^d$	146,6	146,9
<i>d</i> _{ZnO} ^d	1,888	1,895
<i>d</i> _{O²C} ^d	1,807	1,830
<i>d</i> _{1C²C} ^d	1,352	1,344
<i>d</i> _{2C³C} ^d	1,331	1,336
<i>d</i> _{1CH(N)} ^d	2,018	2,206

^aWiberg-Bindungsindex^bNatural Charge^cRotationsbarriere in kJ/mol^dBindungslängen in Å, Winkel in °

zudem die Grenzen der Leistungsfähigkeit des Ammoniakmodells auf.

Trotz fehlender sterisch oder mechanistisch bedingter Einschränkungen liegt die Aktivierungsbarriere des schrittweisen Mechanismus höher (¹²N₃**A-2a(ts)**) bzw. auf dem gleichen Energieniveau (¹²N₄**A-2a(ts)**) in Bezug auf die jeweils konzertierte Variante des nukleophilen Angriffs auf Allen.

4.1.4 Substitutionseffekte auf den Übergangszustand **A-2(ts)**

Nachdem sich erwartungsgemäß der Angriff des Zinkkomplexes auf den zentralen Kohlenstoff des Allens als kinetisch und thermodynamisch günstiger im Vergleich zu

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

dem alternativen Angriff auf die terminalen C-Atome erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.1.1, Seite 61 und 4.1.2, Seite 75), werden in diesem Abschnitt Substituenteneinflüsse auf die Aktivierungsbarriere des TS **A-2(ts)** des initialen Angriffs geprüft. Als Beispiel für einen positiv induktiven Effekt ohne mesomere Einflüsse wurde die Methylgruppe gewählt. Die sich aus positiv mesomeren Effekten im Zusammenhang mit negativer Induktion ergebenden Änderungen auf den TS **A-2(ts)** werden am Beispiel der Substitution mit Brom bzw. einem Phenylrest beschrieben.

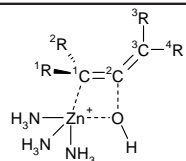
Wird am Allen symmetrisch an beiden terminalen C-Atomen Wasserstoff mit Brom substituiert, resultiert daraus keine signifikante Ladungsänderung am zentralen Kohlenstoff. Die elektronenziehende Wirkung der elektronegativeren Halogene bewirkt jedoch eine geringere negative Partialladung an den terminalen Kohlenstoffen. Im Übergangszustand bleiben die Beträge der Ladungsdifferenzen an den Kohlenstoffen zwischen Allen und 1,3-Dibromallen nahezu gleich. Dagegen sind deutliche Unterschiede in der Geometrie zu beobachten, vor allem in der ZnC- und CO-Koordinate. Mit Dibromallen als Edukt verkürzt sich der CO-Abstand deutlich ($\Delta d = 0,121 \text{ \AA}$). Die Entfernung zwischen Zink und dem terminalen Kohlenstoff ist gegenüber dem Angriff auf das unsubstituierte Allen um über $0,3 \text{ \AA}$ auf $d = 2,578 \text{ \AA}$ verlängert. Diese Bindungsverhältnisse resultieren aus einer stärkeren Attraktion zwischen $lp_3\text{-O}$ und den π^* -Orbital der angegriffenen Doppelbindung bzw. einer Schwächung der $\pi\text{-CC}/lp^*\text{-Zn}$ -Wechselwirkung (siehe Abschnitt 4.1.6). Die symmetrische Substitution mit Brom führt jedoch nicht zu einer Veränderung der Aktivierungsbarriere ($\Delta\Delta G = 0,9 \text{ kJ/mol}$), da sich der Einfluss auf die Kinetik der Reaktion aus der Gesamtheit dieser Modifikationen aufhebt. Damit zeigt diese Geometrie deutlich Merkmale des mehrstufigen Übergangszustands **A-2a(ts)**.

Die Monosubstitution mit Brom bedingt dagegen durch die Polarisierung des Moleküls eine geringe Senkung der Aktivierungsbarriere um $\Delta\Delta G = 7,1 \text{ kJ/mol}$. Die ZnC-Bindung ist mit $d = 2,539 \text{ \AA}$ aufgrund der geringfügig stärkeren Wechselwirkungsenergie der $\pi\text{-CC}/lp^*\text{-Zn}$ -Orbitale etwas kürzer im Vergleich zu Dibromallen. Für den Abstand zwischen zentralem C-Atom und Sauerstoff sind die Verhältnisse umgekehrt. Allerdings ist das allenische Kohlenstoffgerüst deutlich aus der ZnOC-Ebene gedreht (ZnOCC-Diederwinkel $\alpha = 28,4^\circ$) und deutet, wie im Fall des Dibromallens, auf eine mechanistische Verwandtschaft zu **A-2a(ts)** hin.

Durch die Einführung einer Methylgruppe fällt die Aktivierungsbarriere um weitere 5 kJ/mol . An Aromaten besitzen Alkylgruppen einen positiven induktiven Effekt. Die Phenylgruppe übt aufgrund der Aromatizität selbst einen negativen induktiven Effekt aus. Der elektronenschiebende Druck der elektronenreichen Allenylgruppe überwiegt jedoch denjenigen der Methylgruppe.

Tab. 4.4: Effekte durch Substitutionen am Allen auf den Übergangszustand **A-2(ts)**.

Edukt	1	Hydroxid-Komplex				
		Dibromallen (¹ R, ³ R=Br)	Bromallen (¹ R=Br)	Brompropadien (¹ R=Br; ³ R=CH ₃)	Brompropadien (¹ R=CH ₃ ; ³ R=Br)	Phenylpropadien (¹ R=Ph; ³ R=CH ₃)
ΔG^\ddagger^a	123,9	123,0	116,8	111,7	147,4	105,2
d_{2CO}^b	2,071	1,950	1,975	2,000	1,963	1,934
d_{ZnO}^b	1,941	1,916	1,911	1,917	1,949	1,919
$d_{1C^2C}^b$	1,363	1,344	1,349	1,350	1,360	1,370
Δd_{CC}^b	0,060	0,046	0,051	0,053	0,056	0,060
$d_{Zn^1C}^b$	2,271	2,578	2,539	2,458	2,319	2,478
$\angle OZn^1C^b$	79,7	71,9	72,5	75,0	78,6	74,0
$\angle O^2C^1C^b$	103,5	108,2	105,9	105,7	107,3	107,5
$\times ZnO^2C^1C^b$	17,6	19,8	28,4	22,8	26,8	16,2
$\delta_{NC}(Zn)^c$	1,63	1,63	1,64	1,64	1,63	1,64
$\delta_{NC}(O)^c$	-1,21	-1,14	-1,16	-1,17	-1,15	-1,14
$\delta_{NC}(^2C)^c$	0,23	0,11	0,15	0,14	0,17	0,20
$\delta_{NC}(^1C)^c$	-0,91	-0,68	-0,71	-0,72	-0,66	-0,64
$\Delta E^{(2)} lp_3-O/\pi^*-^1C^2C^d$	223,4	311,2	278,3	281,4	278,5	327,9
$\Delta E^{(2)} lp_2-O/\pi^*-^1C^2C^d$	51,2	47,5	40,7	40,8	48,9	45,1
$\Delta E^{(2)} \pi-^1C^2C/lp^*-Zn^d$	206,4	87,0	92,4	116,6	212,8	163,2



^a ΔG^\ddagger in kJ/mol

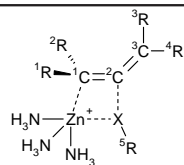
^b Bindungslängen in Å, Winkel in °

^c Natural Charge

^d $\Delta E^{(2)}$ in kJ/mol

Tab. 4.5: Effekte durch Substitution des funktionellen, nukleophilen Liganden auf den Übergangszustand **A-2(ts)**.

Edukt Konstitution	1	Methoxid-Komplex (X=O; ⁵ R=CH ₃)		Thiol-Komplex X=S; ⁵ R=H)		Methylthiolat-Komplex (X=S; ⁵ R=CH ₃)	
		Dibromallen (¹ R=Br; ³ R=Br)	Phenylmethylpropadien (¹ R=Ph; ³ R, ⁴ R=CH ₃)	1 A	1 B	1 A	1 B
ΔG^\ddagger^a	107,0	112,1	104,2	155,4	158,5	148,6	146,7
d_{2CX}^b	2,037	1,941	1,961	2,397	2,381	2,416	2,336
d_{ZnX}^b	1,906	1,897	1,905	2,346	2,346	2,310	2,293
$d_{1C^2C}^b$	1,358	1,340	1,367	1,376	1,379	1,370	1,367
$d_{Zn^1C}^b$	2,308	2,678	2,483	2,264	2,263	2,330	2,391
$\angle XZn^1C^b$	76,4	68,9	73,0	83,4	82,0	83,7	76,5
$\angle X^2C^1C^b$	99,3	107,2	104,2	105,5	103,6	106,4	99,7
$\sphericalangle ZnX^2C^1C^b$	20,2	27,3	19,6	30,7	33,0	32,6	44,9
$\delta_{NC}(Zn)^c$	1,64	1,65	1,64	1,55	1,55	1,54	1,54
$\delta_{NC}(X)^c$	-0,98	-0,95	-0,96	-0,64	-0,62	-0,40	-0,38
$\delta_{NC}(^2C)^c$	0,24	0,12	0,21	0,10	0,11	0,07	0,08
$\delta_{NC}(^1C)^c$	-0,91	-0,64	-0,61	-0,95	-0,97	-0,92	-0,90
$\Delta E^{(2)} lp_3-X/\pi^*-^1C^2C^d$	187,6	272,2	256,2	566,1	521,4	494,6	426,6
$\Delta E^{(2)} \pi-^1C^2C/lp^*-Zn^d$	151,3	59,3	141,8	207,2	208,8	146,2	95,8

^a ΔG^\ddagger in kJ/mol^bBindungslängen in Å, Winkel in °^cNatural Charge^d $\Delta E^{(2)}$ in kJ/mol

Tab. 4.6: Natural Charges δ_{NC} für Allen und verschiedene substituierte Allene^a.

	¹ C	² C	³ C
Allen	-0,51	0,07	-0,51
1,3-Dibromallen	-0,35	-0,01	-0,35
1-Bromallen	-0,40	0,03	-0,45
1-Brompropa-1,2-dien	-0,38	0,01	-0,23
1-Phenylpropa-1,2-dien	-0,30	0,07	-0,28
1-Phenyl-3-methylpropa-1,2-dien	-0,29	0,07	-0,10

^aDa sich die Gesamtladung der Moleküle aus der Summe der lokalen Ladungen der einzelnen Atome ergibt, sind demzufolge zur Neutralität fehlende Ladungsanteile auf die übrigen Substituenten verteilt.

Die Ladung des methylsubstituierten Kohlenstoffs beträgt demnach $\delta_{NC} = -0,23$. Der regioselektive Angriff des Zinks auf das bromsubstituierte C-Atom ist im Vergleich zum methylsubstituierten Kohlenstoff deshalb um über 30 kJ/mol bevorzugt, obwohl starke Orbitalwechselwirkungen zu beobachten sind.

Die Rechnungen zeigen, dass durch die Substitution des Broms mit einer Phenylgruppe eine noch niedrigere Aktivierungsbarriere des konzertierten Mechanismus des zinkkatalysierten, nukleophilen Angriffs auf Allen erreicht werden kann. Die Energiedifferenz der Barrieren zwischen 1-Brompropa-1,2-dien und 1-Phenylpropa-1,2-dien beträgt weitere $\Delta\Delta G = 6,5$ kJ/mol. Mit $\Delta E^{(2)} = 327,9$ kJ/mol hat die Energie der Orbitalwechselwirkung zwischen lp_3 -O und dem π^* -Orbital der angegriffenen Doppelbindung den höchsten Wert der sechs berechneten TSs mit dem Zink-Hydroxid-Komplex.

Alternativ zur Substitution am Allen kann auch der nukleophile Hydroxidligand am Zink ausgetauscht werden. Berechnungen dazu wurden mit Methoxid, Thiol und Methylthiolat als Liganden des Zinkkomplexes durchgeführt.

Der Methoxidligand bewirkt eine signifikante Senkung der Aktivierungsbarriere analog zum Übergangszustand **A-2(ts)** der Reaktion des Zink-Hydroxid-Komplexes mit Allen. Der TS liegt nur $\Delta G = 107,0$ kJ/mol über der Energie der freien Edukte und ist somit $\Delta\Delta G = 16,9$ kJ/mol günstiger im Vergleich zum äquivalenten Hydroxidkomplex. Ladungsänderungen sind nur am Sauerstoff festzustellen. Der Betrag der negativen Partialladung nimmt um 20 % ab. Ebenso sinkt die Energie der Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zwischen den Orbitalen π -CC/ lp^* -Zn und lp_3 -O/ π^* -CC der ZnC- und OC-Bindung des Allens und des Zink-Methoxid-Komplexes. Dagegen ist die Wechselwirkung zwischen dem zweiten freien Elektronenpaar des Sauerstoffs und dem π^* -Orbital der angegriffenen CC-Bindung stärker. Aus diesen Verhältnis-

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

sen resultiert eine marginal verlängerte ZnC- und eine verkürzte OC-Koordinate. Auch die übrigen Geometrieparameter ändern sich nur unwesentlich. Die Senkung der Barriere ist somit ausschließlich ein elektronischer Effekt der Methoxidgruppe.

Wird nun wiederum Allen gegen 1,3-Dibromallen ausgetauscht, erfolgt eine leichte Erhöhung der erforderlichen Aktivierungsenergie. Die Abnahme an Elektronendichte am terminalen Kohlenstoff führt zu einer um fast 0,4 Å verlängerten ZnC-Distanz. Diese Entfernung differiert nur um 0,7 Å von der Geometrie des alternativen, mehrstufigen Mechanismus **A-2a(ts)** des [[12]aneN₃ZnOH]⁺-Modellkomplexes. Auch der ZnOCC-Diederwinkel ist, im Vergleich mit unsubstituiertem Allen, im TS der Reaktion mit Dibromallen deutlich vergrößert. Unabhängig davon bewirkt der Ligandenaustausch von Hydroxid mit Methoxid auch für 1,3-Dibromallen eine Erniedrigung der Aktivierungsbarriere.

Die Berechnung des zu **A-2(ts)** äquivalenten TS mit 1-Phenyl-3-methylpropa-1,2-dien und dem Methoxidkomplex ergibt die niedrigste Barriere aller vorgestellten TSs substituierter Allene mit CA-analogen Modellkomplexen. Die zweite Methylgruppe führt zu einer weiteren Verringerung der Partiaalladung am terminalen Kohlenstoff ($\delta_{NC} = -0,1$) im Vergleich mit 1-Phenylpropa-1,2-dien. Die Bindungslänge der ZnC-Reaktionskoordinate ist mit $d = 2,483$ Å etwa so lang wie in der Umsetzung des Hydroxidkomplexes mit Bromallen oder Phenylpropadien. Gegenüber Dibromallen ist die π -CC/ lp^* -Zn-Wechselwirkung mehr als doppelt so stark und korreliert auch geometrisch eher mit dem konzertierten Mechanismus.

Einen gravierenden Einfluss hat der Austausch von Sauerstoff durch das nächst höhere Element aus der Gruppe der Chalkogene. Die Übergangszustände mit Thiol und Methylthiolat als Nukleophile des Angriffs auf Allen besitzen durch die geringere partielle Ladung am Schwefel, aufgrund der niedrigeren Elektronegativität, eine um $\Delta\Delta G = 30 - 40$ kJ/mol höhere Aktivierungsbarriere im Vergleich zu Hydroxid bzw. Methoxid. Im TS besitzt Schwefel im Fall des Thiolatliganden nur ein δ_{NC} von -0,6 ($\delta_{NC} = -0,4$ für Methylthiolat). Die Größe des S-Atoms bedingt zudem um 0,4 Å größere Bindungslängen in den mit Schwefel in Beziehung stehenden Reaktionskoordinaten. Auffällig ist die starke Wechselwirkung zwischen dem π^* -CC-Orbital und dem freien Elektronenpaar am Schwefel, welches aus der brechenden ZnS-Bindung hervorgeht. Für den Thiolatliganden beträgt $\Delta E^{(2)}$ dieser Attraktion über 500 kJ/mol. Wie im Fall der Substitution von Hydroxid durch Methoxid besitzt der Methylthiolatkomplex, im Verhältnis zum Thiol als Liganden, eine geringere Aktivierungsbarriere. Zudem ist die π -CC/ lp^* -Zn-Wechselwirkung schwächer und somit die ZnC-Distanz größer.

Sowohl für den Thiol- als auch für den Methylthiolatkomplex konnten zwei kon-

stitutionsisomere Übergangszustände ermittelt werden. Beide unterscheiden sich jeweils nur in der Stellung des H-Atoms bzw. der Methylgruppe. Der Substituent am Schwefel bildet annähernd einen rechten Winkel zum zentralen Kohlenstoff des Allens. Die Konformationsisomere *A* und *B* unterscheiden sich nur in der Richtung der Abwinkelung. In *A* und *B* stehen die Substituenten am Schwefel somit konträr zueinander. Ursache hierfür ist der hohe p-Charakter des involvierten, freien Elektronenpaares von 92,9 %.

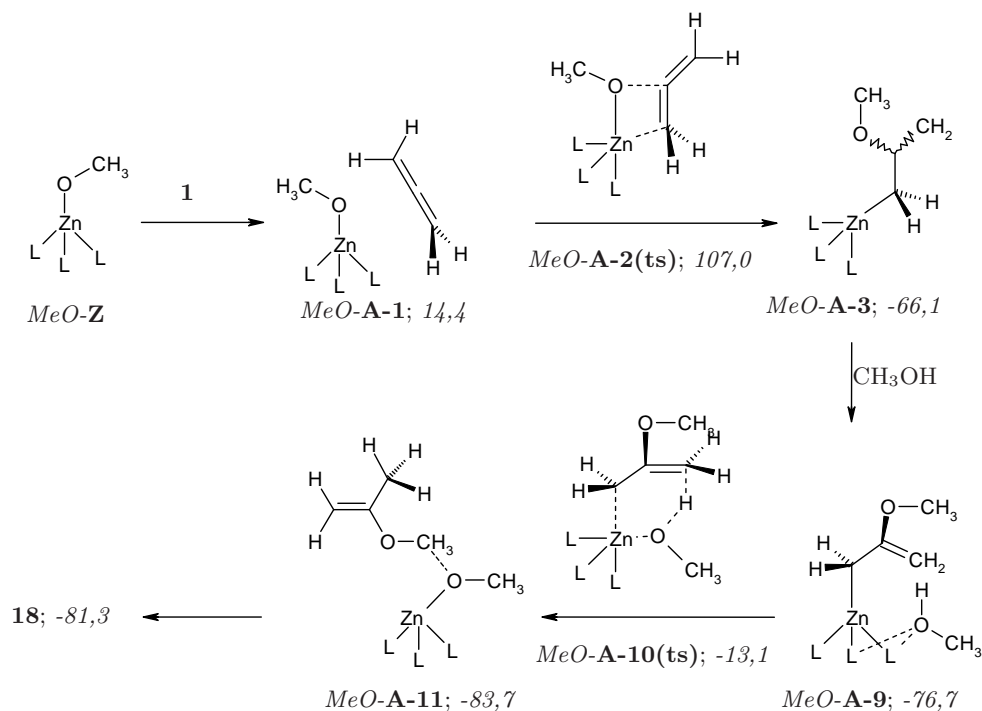
4.1.5 Katalysezyklus des Zink-Methoxid-Komplexes mit Allen

Wie im letzten Abschnitt gezeigt, führt die Substitution des Hydroxidliganden mit Methoxid zu einer signifikanten Senkung der Aktivierungsbarriere. Am Beispiel des Reaktionspfades von **A-9** über **A-10(ts)** bis **A-11** werden die Katalysezyklen der beiden Modellkomplexe miteinander verglichen. Um den Katalysezyklus des Methoxidkomplexes zu schließen, wird nicht Wasser, sondern Methanol als Protonenlieferant eingesetzt.

Im Begegnungskomplex *MeO-A-1* entspricht die geometrische Lage des Allens in der Sphäre der Liganden derjenigen im Hydroxidkomplex. Im Vergleich zu dem EC **A-1** ist diese Struktur thermodynamisch geringfügig günstiger und das zentrale C-Atom befindet sich mit $d = 3,896 \text{ \AA}$ etwas näher am Sauerstoff. Der alternative EC **A-1a** ist mit dem Methoxid-Modellkomplex nicht lokalisierbar.

Aus dem EC *MeO-A-1* wird der Übergangszustand *MeO-A-2(ts)* erreicht. Wie in Abschnitt 4.1.4 ausführlich erläutert, besitzt dieser TS eine um $\Delta\Delta G = 16,9 \text{ kJ/mol}$ tiefer liegende Aktivierungsbarriere. *MeO-A-2(ts)* relaxiert in das Intermediat *MeO-A-3* mit zu **A-3** äquivalenter Geometrie. Unter anderem weicht der ZnCCC-Diederwinkel zwischen Allen und dem Zentralatom mit $\alpha = 103,1^\circ$ nicht von den Hydroxid-Komplexen des Ammoniakmodells oder des Triazacyclododecan-Liganden ab (siehe Tabelle 4.2, Seite 66). Weitere Geometrieparameter dieses TS sind in Tabelle 4.5 aufgeführt. Sowohl das Intermediat als auch der darauf folgende Begegnungskomplex *MeO-A-9* mit Methanol liegen etwa $\Delta\Delta G = 10 \text{ kJ/mol}$ unter den Strukturen des Reaktionspfades des Zink-Hydroxid-Komplexes. Die Energiedifferenz verringert sich noch auf $\Delta\Delta G = 8 \text{ kJ/mol}$ zwischen den sechsgliedrigen, konzertierten TSs *MeO-A-10(ts)* und **A-10(ts)**. Alle diese Strukturen unterscheiden sich geometrisch kaum. Die Differenzen sind mit denjenigen zwischen *MeO-A-2(ts)* und **A-2(ts)** vergleichbar. Der EC *MeO-A-11* aus dem Produkt Methylisopropenylether **18** und dem Ausgangskomplex *MeO-Z* liegt dagegen $\Delta\Delta G = 26 \text{ kJ/mol}$ über **A-11**. Ursächlich ist die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen den Hydroxidgruppen am Zinkkomplex und Produkt **3**. Aufgrund der Methoxidgruppen ist eine solche Stabilisierung

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene



Schema 4.6: Katalysezyklus der durch den Zink-Methoxid-Komplex katalysierten Reaktion von Methanol mit Allen am Beispiel des Reaktionspfades mit der Protonenverschiebung auf die freie Methylidengruppe. ΔG in kJ/mol für $L = \text{NH}_3$

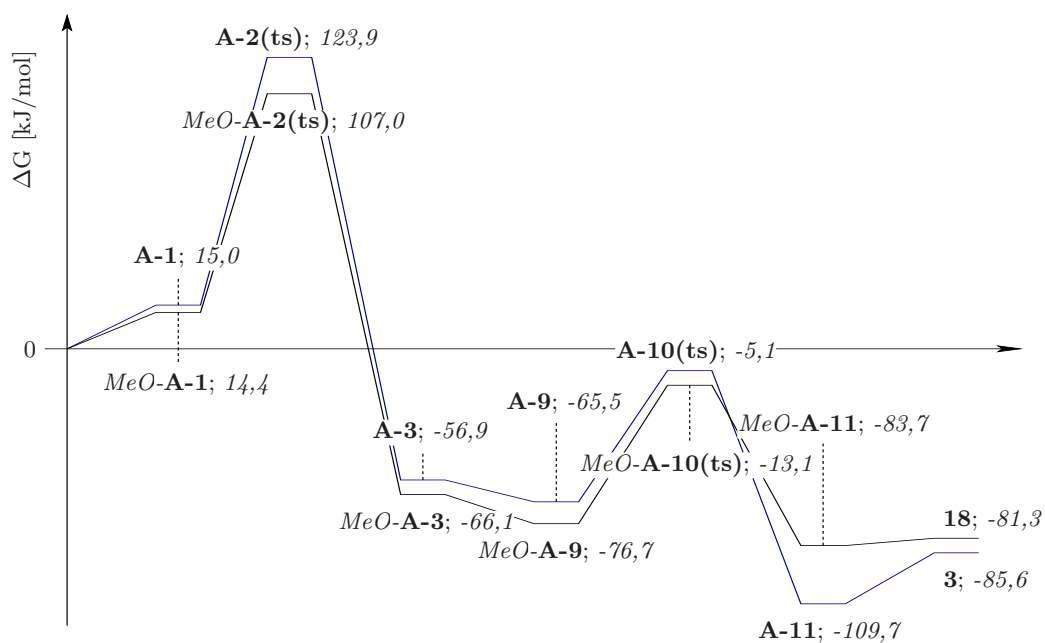


Abb. 4.7: Energieprofil der durch den Zink-Methoxid-Komplex katalysierten Reaktion von Allen mit Methanol im Vergleich mit dem Zink-Hydroxid-Komplex für $L = \text{NH}_3$

in *MeO-A-11* nicht möglich.

4.1.6 Vergleich charakteristischer Orbitale von **A-2(ts)** und **A-2a(ts)** am Beispiel des **1,5,9-Triazadodecan-Liganden**

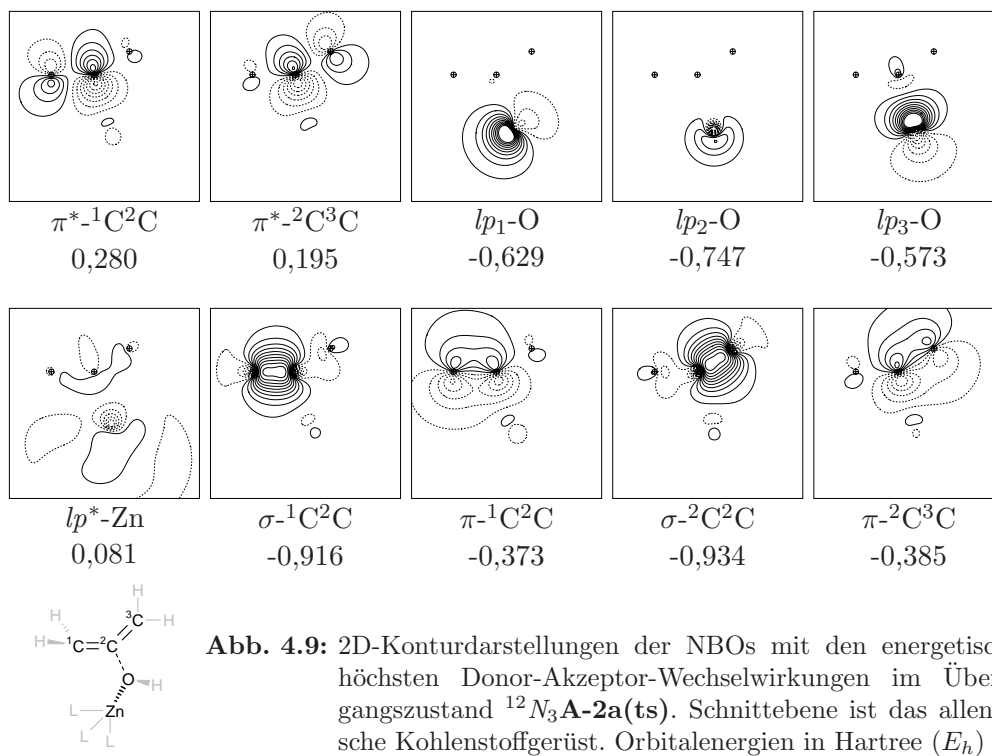
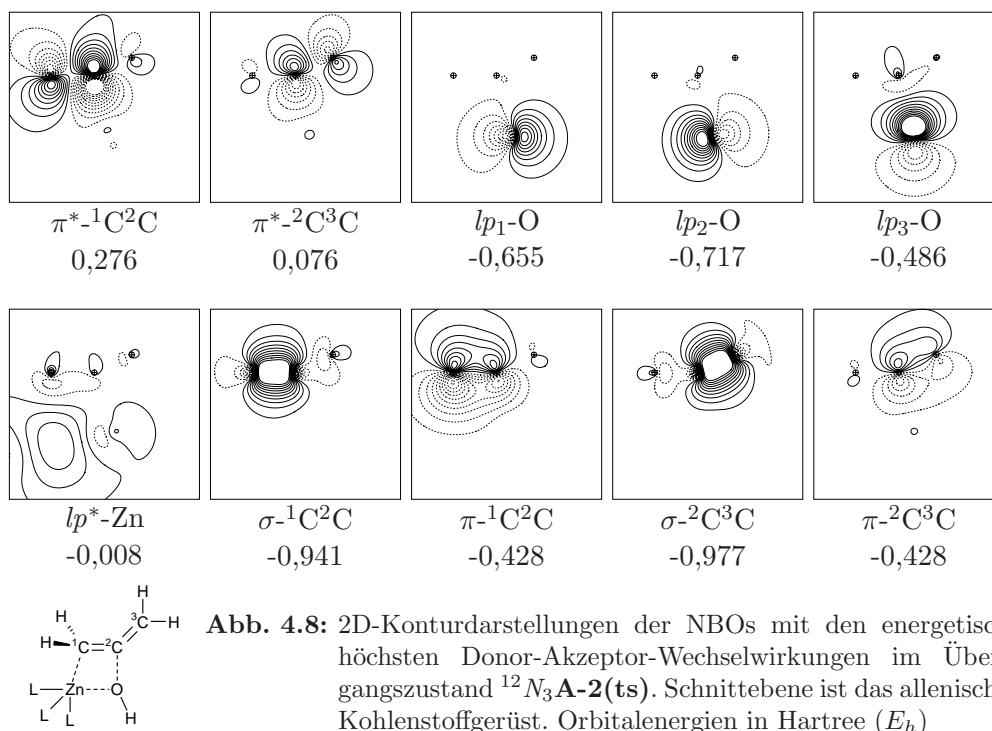
Eine NBO-Analyse der beiden vergleichbaren Übergangszustände $^{12}N_3\mathbf{A-2(ts)}$ und $^{12}N_3\mathbf{A-2a(ts)}$ gibt Aufschluss über die Art und Weise sowie die Stärke der Wechselwirkungen im TS. Als charakteristische Größe wird dabei wiederum die Wechselwirkungsenergie $\Delta E^{(2)}$ herangezogen.

Die energetisch stärkste Orbitalwechselwirkung besteht im Fall des konzertierten TS zwischen einem freien Elektronenpaar des Sauerstoffs ($lp_3\text{-O}$)^a und dem π^* -Orbital der angegriffenen CC-Bindung ($\Delta E^{(2)} = 250 \text{ kJ/mol}$). Dagegen beträgt $\Delta E^{(2)}$ zwischen $\pi^*\text{-}^2\text{C}^3\text{C}$ und diesem freien Elektronenpaar $lp_3\text{-O}$ nur 22 kJ/mol . Weiterhin bestehen zwischen $lp_1\text{-O}$ und $\pi^*\text{-}^1\text{C}^2\text{C}$ ($\Delta E^{(2)} = 23 \text{ kJ/mol}$) sowie zwischen $lp_2\text{-O}$ und $\pi^*\text{-}^1\text{C}^2\text{C}$ ($\Delta E^{(2)} = 41 \text{ kJ/mol}$) zwar nennenswerte, aber vergleichsweise unbedeutende Interaktionen. Die NBOs der $\pi^*\text{-CC}$ -Orbitale sind mit den beiden niedrigsten unbesetzten Molekülorbitalen (LUMOs) des Allens vergleichbar. Die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs entsprechen dagegen den am höchsten besetzten MOs (HOMOs) der CA-Modellkomplexe. Es handelt sich somit um eine starke HOMO-LUMO-Wechselwirkung zwischen dem Hydroxid-Komplex und Allen. Die neu zu bildende ZnC-Bindung wird hauptsächlich durch ein antibindendes, freies Elektronenpaar des Zinks und dem π -Orbital der $^1\text{C}^2\text{C}$ -Bindung charakterisiert ($\Delta E^{(2)} = 154 \text{ kJ/mol}$). Mit $\Delta E^{(2)} = 31 \text{ kJ/mol}$ trägt die Orbitalwechselwirkung zwischen $\pi^*\text{-}^1\text{C}^2\text{C}$ und $lp^*\text{-Zn}$ ebenfalls signifikant zur Attraktion zwischen Zink und Kohlenstoff bei. Diese Wechselwirkung ist aufgrund der hohen Besetzungszahl von 0,28 für das $\pi^*\text{-}^1\text{C}^2\text{C}$ -Orbital und 0,34 im Fall des lp^* -Orbitals am Zink möglich. Der Beitrag der $\sigma\text{-}^1\text{C}^2\text{C}/lp^*\text{-Zn}$ -Orbitale ist mit $\Delta E^{(2)} = 9 \text{ kJ/mol}$ hingegen von untergeordneter Bedeutung. Die Stärke der zu brechenden ZnO-Bindung resultiert in erster Linie aus der Überlappung des schon erwähnten, freien Elektronenpaares des Zinks und einem freien Elektronenpaar des Sauerstoffs ($lp_2\text{-O}$). Die Stabilisierungsenergie beträgt $\Delta E^{(2)} = 214 \text{ kJ/mol}$. Diese zusätzliche Überlappung des $lp^*\text{-Zn}$ -Orbitals wird durch dessen 99,8 %-igen s-Charakter ermöglicht.

In dem alternativen, schrittweisen Übergangszustand $^{12}N_3\mathbf{A-2a(ts)}$ wird die höchste Stabilisierungsenergie ebenfalls durch die Wechselwirkung zwischen dem $lp_3\text{-O}$ -Orbital und dem π^* -Orbital einer der CC-Bindungen erzeugt ($\Delta E^{(2)} = 272 \text{ kJ/mol}$).

^aDieses dritte freie Elektronenpaar am Sauerstoff existiert nur im Übergangszustand und resultiert aus dem σ -Orbital der ZnO-Bindung. Am Zink bleibt das unbesetzte lp^* -Orbital zurück. Der NAO-Anteil des Zinkorbitals am $lp_3\text{-NBO}$ des Sauerstoff beträgt nur 0,4 %.

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene



4.1 Katalysezyklus mit Allen

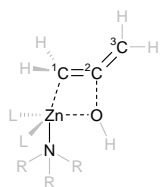
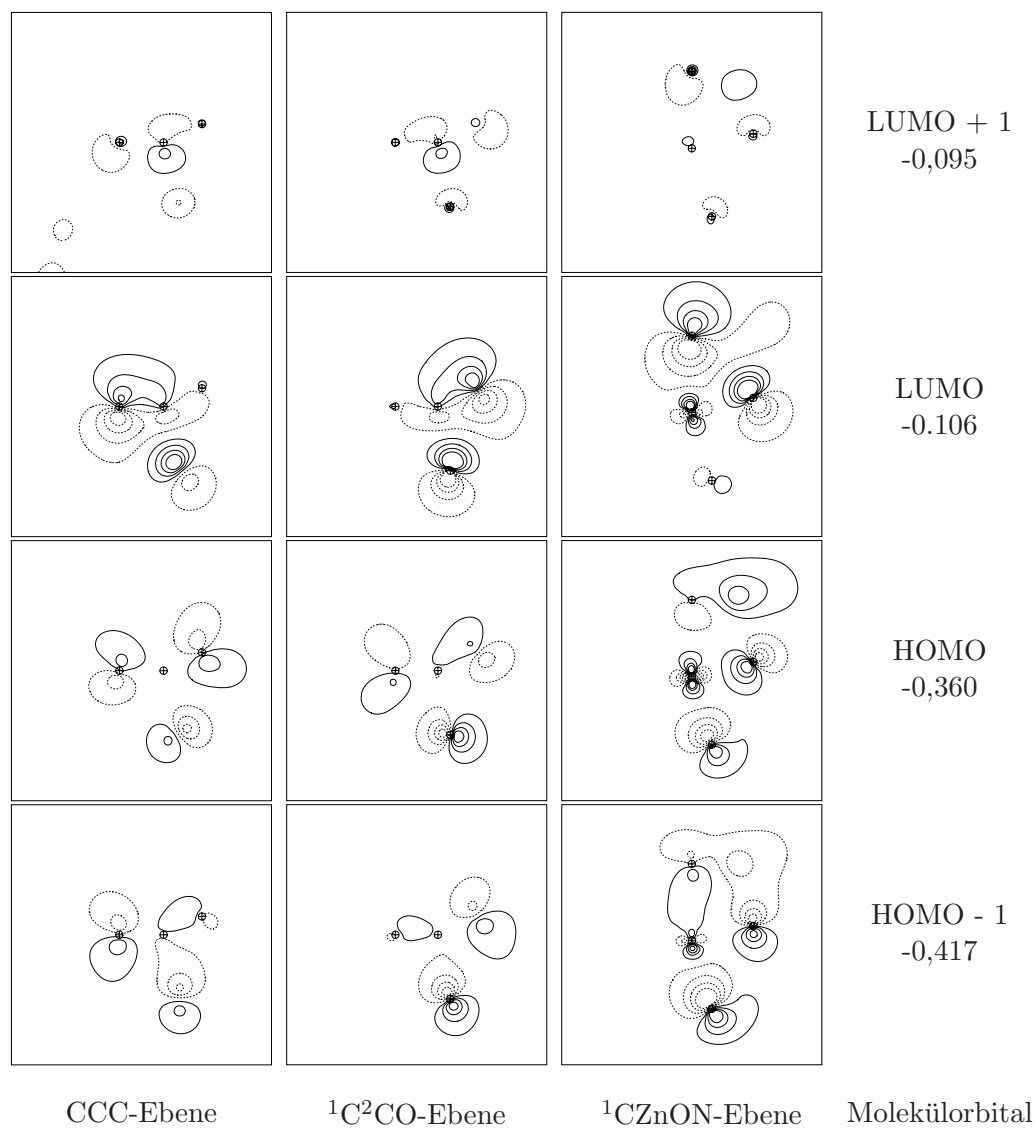


Abb. 4.10: 2D-Konturdarstellungen der jeweils zwei höchsten besetzten sowie niedrigsten unbesetzten MOs von ${}^{12}\text{N}_3\text{A-2}(\text{ts})$.
Orbitalenergien in Hartree (E_h)

Zusammen mit der Wechselwirkung zu dem π^* -Orbital der zweiten CC-Bindung summiert sich $\Delta E^{(2)}$ auf fast 450 kJ/mol. Die Asymmetrie beruht auf der oben beschriebenen Wechselwirkung zwischen Allen und dem Liganden. Die Stabilisierungsenergie dieser Koordinate vergrößert sich weiterhin durch die Überlappung eines lp^* -Zn-Orbitals mit den beiden π^* -Orbitalen der Kohlenstoffdoppelbindung.

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

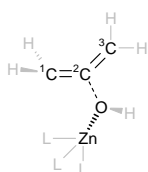
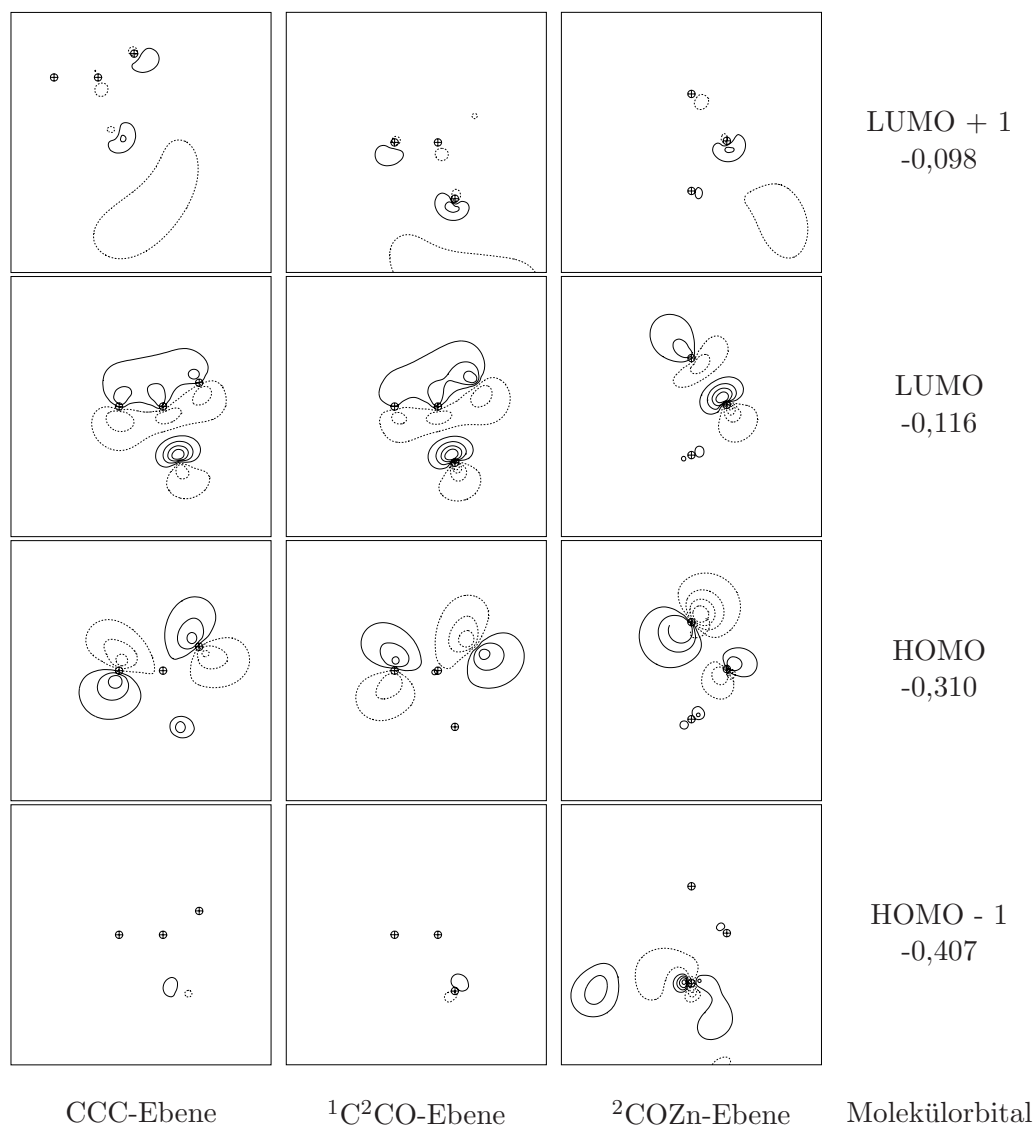


Abb. 4.11: 2D-Konturdarstellungen der jeweils zwei höchsten besetzten sowie niedrigsten unbesetzten MOs von ${}^{12}\text{N}_3\text{A-2a}(\text{ts})$. Orbitalenergien in Hartree (E_h)

gen von $\Delta E^{(2)} = 38 \text{ kJ/mol}$. Die Besetzung dieses freien Elektronenpaares beträgt 0,26. Es hat aber nur etwa 80% s-Charakter. Weitere, signifikant zur Stabilisierung beitragende ZnC-Überlappungen existieren nicht. Die Stabilisierungsenergie zwischen dem lp_3 -Orbital des Sauerstoffs und dem lp^* -Zn-Orbital unterscheidet sich mit $\Delta E^{(2)} = 198 \text{ kJ/mol}$ kaum von der konzertierten Variante. Das Orbital $lp_2\text{-O}$

besitzt wie die übrigen freien Elektronenpaare am Sauerstoff einen ausgeprägten p-Charakter, steht allerdings aufgrund der Geometrie von $^{12}N_3\mathbf{A-2a(ts)}$ in Abbildung 4.9 senkrecht zur Papierebene. Die im Abschnitt 4.1.3 beschriebene Allylgeometrie des allenischen Kohlenstoffgerüsts beruht teilweise auf den zwei Überlappungen der π^* -Orbitale mit den π -Orbitalen der jeweils benachbarten CC-Bindung ($\Delta E^{(2)} = 40 \text{ kJ/mol}$). Mit $\Delta E^{(2)} = 132 \text{ kJ/mol}$ hat aber die Überlappung der π^* -Orbitale untereinander den größten Anteil an der CCC-Winkelung. Im konzertierten Übergangszustand $^{12}N_3\mathbf{A-2(ts)}$ beträgt dieser Wert lediglich 4 kJ/mol .

Auf der Grundlage der lokalisierten, einer Lewis-Struktur vergleichbaren NBOs, sind die nichtlokalisierten, kanonischen Molekülorbitale der beiden TSs interpretierbar. Die Abbildungen 4.10 und 4.11 zeigen die HOMOs und LUMOs von $^{12}N_3\mathbf{A-2(ts)}$ und $^{12}N_3\mathbf{A-2a(ts)}$. Das HOMO von $^{12}N_3\mathbf{A-2(ts)}$ enthält große Anteile der freien Elektronenpaare des Sauerstoffs (hauptsächlich vom lp_2 -O) und zudem Beiträge der π^* -CC-Orbitale mit einer deutlichen Asymmetrie in Richtung der $^1C^2C$ -Bindung sowie Anteile von NBOs freier Elektronenpaare des Zinks und eines Stickstoffes des Liganden. Den konzertierten Charakter dieses TS veranschaulicht das HOMO-1. Vor allem in der CZnON-Schnittebene sind die bindenden Anteile ersichtlich. Im Gegensatz dazu ist das HOMO-1 von $^{12}N_3\mathbf{A-2a(ts)}$ hauptsächlich auf dem Liganden lokalisiert. In diesem Übergangszustand wird das HOMO einerseits vom lp_2 des Sauerstoffs und andererseits zu etwa gleichen Verhältnissen von den π^* -CC-Orbitalen repräsentiert, da dieses freie Elektronenpaar orthogonal zur CCC-Ebene liegt. Dieser Sachverhalt wird auch in der Abbildung des LUMOs deutlich. Es enthält sehr hohe Anteile der beiden π -CC-Orbitale und des lp_3 -O-NBOs der ursprünglichen ZnO- σ -Bindung. Das LUMO des TS $^{12}N_3\mathbf{A-2(ts)}$ wird ebenfalls von lp_3 -O und dem π -CC-Orbital der $^1C^2C$ -Bindung dominiert. Die LUMO+1 MOs sind stark über das jeweils gesamte Molekül delokalisiert.

4.1.7 Ausgewählte Reaktionspfade des Allens am ZnOH-Komplex des 1,5,9-Triazadodecan-Liganden

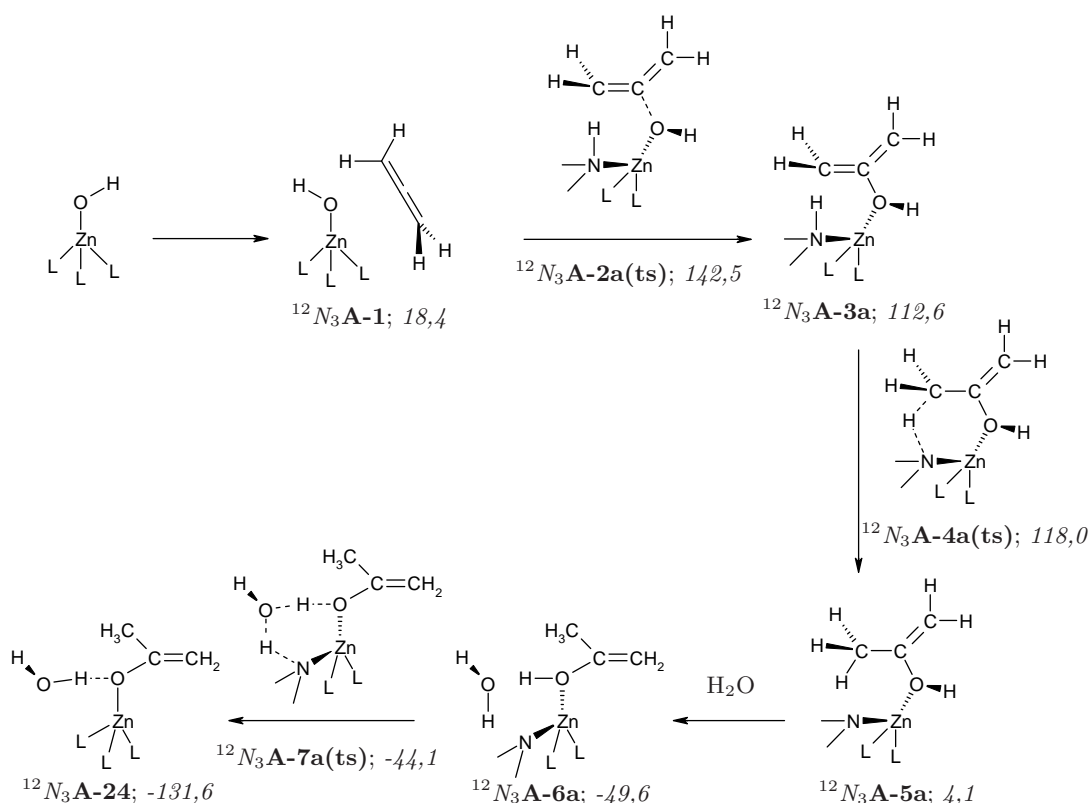
Um die Reaktionspfade über die Übergangszustände $\mathbf{A-2(ts)}$ und $\mathbf{A-2a(ts)}$ miteinander vergleichen zu können, wurden charakteristische Pfadvarianten des Ammoniakmodells (siehe Abschnitt 4.1.1) auf das CA-Modell des 1,5,9-Triazadodecan-Liganden übertragen sowie die Strukturen der lokalen Minima und Maxima auf der Reaktionskoordinate des schrittweisen Mechanismus berechnet. Äquivalente Strukturen auf der Potentialhyperfläche tragen bei beiden CA-Modellen jeweils die gleiche, laufende Nummer (siehe Abschnitt 2.3). Die Reaktionsschemata 4.3 und 4.4 im Abschnitt 4.1.1.2 sind auch für den 1,5,9-Triazadodecan-Liganden gültig. Ana-

log zum Ammoniakmodell wurden der Wasserangriff mit Protonenverschiebung zur freien Methylidengruppe (**A-9** bis **A-11**), die hydrolytische Spaltung des Intermediates **A-3** durch die Protonenverschiebung vom Wassermolekül auf die am zentralen Kohlenstoff gebundene Hydroxidgruppe (**A-15** bis **A-17**) und die dem Lipscomb-Mechanismus analoge Protonenverschiebung vom Hydroxid auf die freie Methylidengruppe mit anschließendem Angriff auf die neu entstandene Carbonylgruppe (**A-18** bis **A-22**) berechnet. Dem Koordinationswechsel **A-23(ts)** des Substrats von C zu O kommt eine Schlüsselfunktion zu, da dieser TS eine mechanistische Verbindung zwischen den Reaktionspfaden der beiden initialen Angriffsvarianten herstellt. Aus diesem Grund wurde auch der Wasserangriff mit Protonenverschiebung auf die, nach dem Koordinationswechsel entstandene, freie Methylidengruppe berechnet (**A-24** bis **A-27**). Zudem wird bei diesem Reaktionspfad direkt das thermodynamisch stabilste Produkt Aceton gebildet.

4.1.7.1 Mechanismus der Relaxation des Übergangszustandes **A-2a(ts)**

Die geometrische und elektronische Struktur des alternativen Übergangszustandes $^{12}N_3\mathbf{A-2a(ts)}$ wurde ausführlich in den vorangegangenen Abschnitten 4.1.3 und 4.1.6 beschrieben. $^{12}N_3\mathbf{A-2a(ts)}$ relaxiert in das nur $\Delta\Delta G = 24,5$ kJ/mol energetisch tieferliegende, instabile Intermediat $^{12}N_3\mathbf{A-3a}$. Diese Struktur ist geometrisch nah mit $^{12}N_3\mathbf{A-2a(ts)}$ verwandt. So ist der Abstand zwischen der Methylidengruppe und dem in Wechselwirkung stehenden H-Atom des Liganden auf $d = 1,888$ Å verkürzt und die ZnO-Bindung auf $d = 2,009$ Å verlängert. Die Bindungslänge des zentralen Kohlenstoffatoms zum Sauerstoff ist auf $d = 1,456$ Å verkürzt. $^{12}N_3\mathbf{A-3a}$ geht nahezu barrierefrei in das Intermediat $^{12}N_3\mathbf{A-5a}$ über. Der TS $^{12}N_3\mathbf{A-4a(ts)}$ ist durch die Protonenverschiebung vom 1,5,9-Triazadodecan-Liganden auf die Methylidengruppe des Substrats charakterisiert. Mit Ausnahme der CH- und NH-Bindung des wandernden Protons bewegen sich die geometrischen Änderungen zu $^{12}N_3\mathbf{A-3a}$ im Bereich von wenigen mÅ. Im Intermediat $^{12}N_3\mathbf{A-5a}$ ist die ZnO-Bindung auf $d = 2,120$ Å geweitet und der CO-Abstand auf $d = 1,402$ Å verkürzt. Es besteht keine Wechselwirkung mehr zwischen Substrat und Liganden. Der ZnOCC-Diederwinkel beträgt $\alpha = 138,1^\circ$. $^{12}N_3\mathbf{A-5a}$ ist zwar mit $\Delta G = 4,1$ kJ/mol deutlich stabiler als $^{12}N_3\mathbf{A-3a}$, der protonierte Sauerstoff verhindert jedoch eine weitere Stabilisierung des Komplexes. Die Deprotonierung und Rückübertragung eines H-Atoms auf den Liganden kann solvenskatalysiert über den TS $^{12}N_3\mathbf{A-7a(ts)}$ ablaufen. Die stabilste Anlagerungsverbindung mit Wasser ist die Struktur $^{12}N_3\mathbf{A-6a}$, die durch eine Rotation des Substrates am zinkkoordinierten Sauerstoff entsteht. Dadurch wird die Ausbildung von je einer Wasserstoffbrücke zum Liganden und zum Substrat ermöglicht und eine

4.1 Katalysezyklus mit Allen



Schema 4.7: Reaktionspfad des schrittweisen Mechanismus der initialen Reaktion von Allen mit dem ZnOH-Komplex. ΔG in kJ/mol für $L = [12]aneN_3$

Absenkung der Freien Enthalpie um $\Delta\Delta G = 53,7$ kJ/mol erreicht. Infolge der H-Brücke verkürzt sich die ZnO-Bindungslänge auf $d = 2,041$ Å und der CO-Abstand auf $d = 1,373$ Å. Der ZnOCC-Diederwinkel liegt bei $\alpha = 131,9^\circ$. Der Übergang über den sechsgliedrigen, konzertierten TS $^{12}N_3\mathbf{A-7a}(ts)$ erfolgt mit $\Delta G^\ddagger = 5,5$ kJ/mol wiederum annähernd barrierefrei.

Das lokale Minimum der Relaxation des Übergangszustandes $^{12}N_3\mathbf{A-2a}(ts)$ wird mit Struktur $^{12}N_3\mathbf{A-24}$ erreicht. Dieses Intermediat kann mechanistisch auch durch den Koordinationswechsel ($^{12}N_3\mathbf{A-23}(ts)$) vom Kohlenstoff zum Sauerstoff der Carbonylgruppe, ausgehend von $^{12}N_3\mathbf{A-20}$, erreicht werden (siehe Schema 4.4, Seite 71). Demzufolge besteht an dieser Stelle eine Verbindung auf der Potenzialhyperfläche zwischen den beiden Varianten des nukleophilen Angriffs des ZnOH-Komplexes auf Allen.

4.1.7.2 Vergleich der Energieprofile des Ammoniakmodells mit dem CA-Modell des 1,5,9-Triazadodecan-Liganden

Mechanistisch unterscheiden sich die Reaktionskaskaden der CA-Modelle mit dem Ammoniakliganden und dem 1,5,9-Triazadodecan-Liganden, mit Ausnahme des in Abschnitt 4.1.7.1 vorgestellten Reaktionswegs des initialen Angriffs, nicht voneinander. Auch die Geometrieparameter der verschiedenen Intermediate und Übergangszustände weichen nicht gravierend voneinander ab. Aus diesem Grund betragen die Differenzen der Freien Enthalpien meist deutlich weniger als 20 kJ/mol.

Der $\Delta\Delta G$ -Wert zwischen den Modellkomplexen beträgt für das Intermediat **A-3** sogar weniger als 1 kJ/mol. Wie die Werte der Tabelle 4.2 zeigen, ist die übereinstimmende Geometrie dafür verantwortlich. Die Rotationsübergangszustände der enantiomeren Formen von **A-3** bzw. $^{12}N_3\mathbf{A-3}$ wurden bereits in Abschnitt 4.1.1.1 vorgestellt.

Signifikante Differenzen bestehen zwischen den solvenserweiterten TSs **A-16(ts)** und $^{12}N_3\mathbf{A-16(ts)}$. Diese, auch als hydrolytische Spaltung des Intermediates **A-3** anzusehenden TSs, werden unterschiedlich durch die Liganden stabilisiert. Die hohe Flexibilität der drei Ammoniakliganden am Zink ermöglicht im TS **A-16(ts)** die Bildung einer schwachen Wasserstoffbrücke ($d = 2,209 \text{ \AA}$) zwischen Ammoniak und dem Wassermolekül. Dem im Vergleich dazu relativ starren 1,5,9-Triazadodecan-Liganden ist dies nur eingeschränkt möglich ($d = 2,439 \text{ \AA}$). Auch die übrigen Unterschiede in den Reaktionskaskaden beruhen hauptsächlich auf den jeweiligen Möglichkeiten zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen. So haben die Strukturen **A-20** und **A-24**, je nach Ligand, unterschiedliche Energien. Mit dem Ammoniakmodell wird **A-20** aufgrund einer weiteren H-Brücke bevorzugt ($\Delta\Delta G = 9,2 \text{ kJ/mol}$). Dagegen besitzt $^{12}N_3\mathbf{A-24}$ gegenüber **A-24** ein um $\Delta\Delta G = 4,6 \text{ kJ/mol}$ tieferes Energieniveau.

Die Produktkomplexe mit Aceton **A-27** und $^{12}N_3\mathbf{A-27}$ unterscheiden sich ebenfalls stärker voneinander ($\Delta\Delta G = 14,2 \text{ kJ/mol}$). In beiden Fällen wird die Carbonylgruppe des Acetons über Wasserstoffbrücken zum Liganden stabilisiert. Der Unterschied beruht jedoch auf einer zusätzlichen Wechselwirkung zwischen einer Methylgruppe und der Hydroxidgruppe in $^{12}N_3\mathbf{A-27}$.

Die energetischen Unterschiede der übrigen Strukturen sind auf elektronische Effekte zurückzuführen, die aus den unterschiedlichen Liganden resultieren.

Der Ausschluss einer mechanistischen Variante ist aufgrund der nah beieinanderliegenden Aktivierungsbarrieren nicht möglich. Zudem sind die berechneten Barrieren stark von Methode und Basissatz abhängig. Das bedeutet, dass beide Mechanismen in experimentellen Untersuchungen zu berücksichtigen sind.

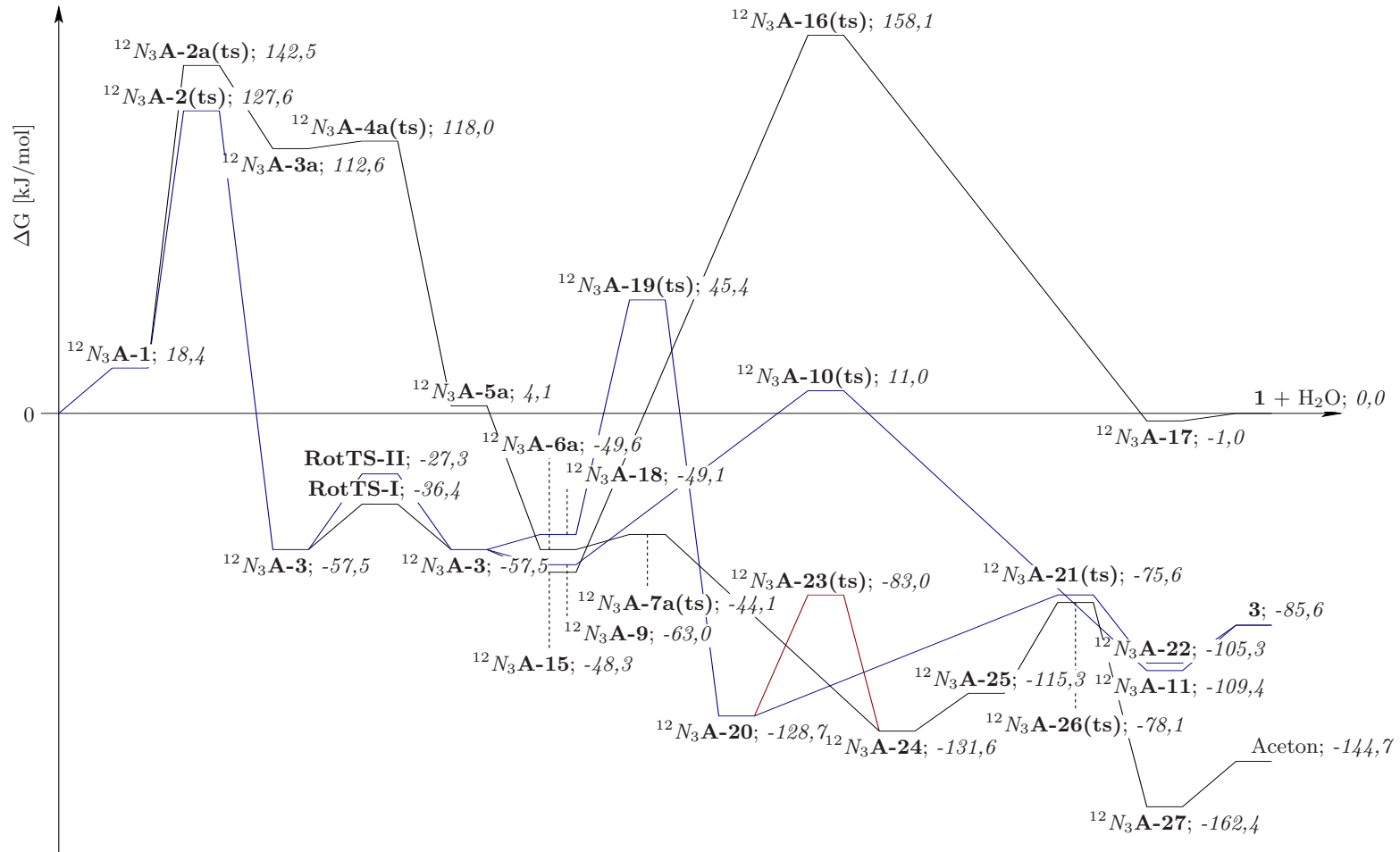


Abb. 4.12: Energieprofil der Reaktionspfade des CO₂/CA-analogen, zinkkatalysierten Angriffs der Reaktion von Allen mit Wasser für L = [12]aneN₃.

4.2 Carbodiimid als Suizid-Inhibitor für Carboanhydrase

Das Molekül Cyanamid, dem Tautomer zu Carbodiimid, spielt als Suizid-Inhibitor eine Rolle in der Aufklärung und dem Verständnis der Funktionsweise der CA (siehe Kapitel 1.1.4, Seite 19). Die Kristallstruktur des nativen Enzyms mit Cyanamid zeigt zwei vorherrschende Formen.^[195,223] Zum einen dominiert im Kristall die tetraedrische Konfiguration am Zink, bei der das eingesetzte Cyanamid über ein Stickstoffatom am Zink gebunden ist. Die zweite Form ist ein pentakoordiniertes Addukt mit einem zusätzlichen, am Zink angelagerten Wassermolekül.

4.2.1 Reaktionspfade des Katalysezyklus mit Carbodiimid

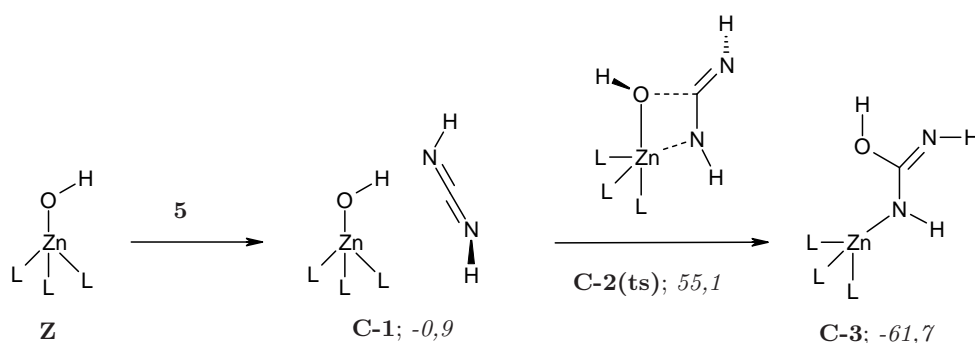
Mit den aus den Berechnungen mit Allen gewonnenen Erkenntnissen konnte auch für das Cyanamid-Tautomer Carbodiimid effizient eine umfangreiche Analyse der Potentialhyperfläche auf Grundlage des Ammoniakmodells durchgeführt werden. Die ermittelte Reaktionskaskade ist in den Abbildungen 4.8 bis 4.11 dargestellt.

Carbodiimid lagert sich, im Vergleich zu Allen, etwas weiter entfernt vom Zinkkomplex an (**C-1**). Die Distanz zwischen Zink und dem Kohlenstoff des Carbodiimids beträgt $d = 4,07 \text{ \AA}$. Das Heteroallen bildet eine Wasserstoffbrücke zum Liganden aus. Der EC **C-1** ist dadurch geringfügig gegenüber den freien, nicht wechselwirkenden Edukten stabilisiert ($\Delta G = -0,9 \text{ kJ/mol}$).

Der zu **A-2(ts)** analoge Übergangszustand **C-2(ts)** besitzt mit $\Delta G = 55,1 \text{ kJ/mol}$ eine weniger als halb so hohe Aktivierungsbarriere. Vor allem der hohe Grad der Ladungspolarisation im Carbodiimid ist ursächlich für die deutlich bessere Fähigkeit zum Angriff des Zink-Hydroxid-Komplexes (siehe Tabelle 3.1, Seite 51). Die Geometrie im Übergangszustand entspricht einer trigonal-bipyramidalen Anordnung um das zentrale Zinkatom. Es befinden sich ein Stickstoff des Liganden und die Hydroxidgruppe auf der C_3 -Achse. Allerdings beträgt der $OZnN$ -Winkel aufgrund des konzertierten Charakters des TS nur $\alpha = 167,2^\circ$. Die ZnN -Distanz ist mit $d = 2,05 \text{ \AA}$ deutlich kürzer als die ZnC -Entfernung in **A-2(ts)**. Die Bindungslängen von ZnO ($d = 1,979 \text{ \AA}$) und CO ($d = 2,076 \text{ \AA}$) differieren dagegen in weitaus geringerem Maße in Bezug auf den konzertierten TS des Allens (siehe Tabelle 4.4).

Dagegen wurde der zu **C-2(ts)** regio- bzw. positionsselektive und zu **A-30(ts)** (siehe Abschnitt 4.1.2, Seite 75) äquivalente TS mit Carbodiimid nicht berechnet. Das entstehende hydroxylaminische Intermediat wäre allein aufgrund der labileren ZnC -Bindung gegenüber einer ZnN -Bindung thermodynamisch instabiler. Die Ladungsverteilung zeigt nicht zuletzt eine stark positive Partialladung am Kohlenstoff und hohe negative Ladungen an den N-Atomen.

4.2 Carbodiimid als Suizid-Inhibitor für Carboanhydrase

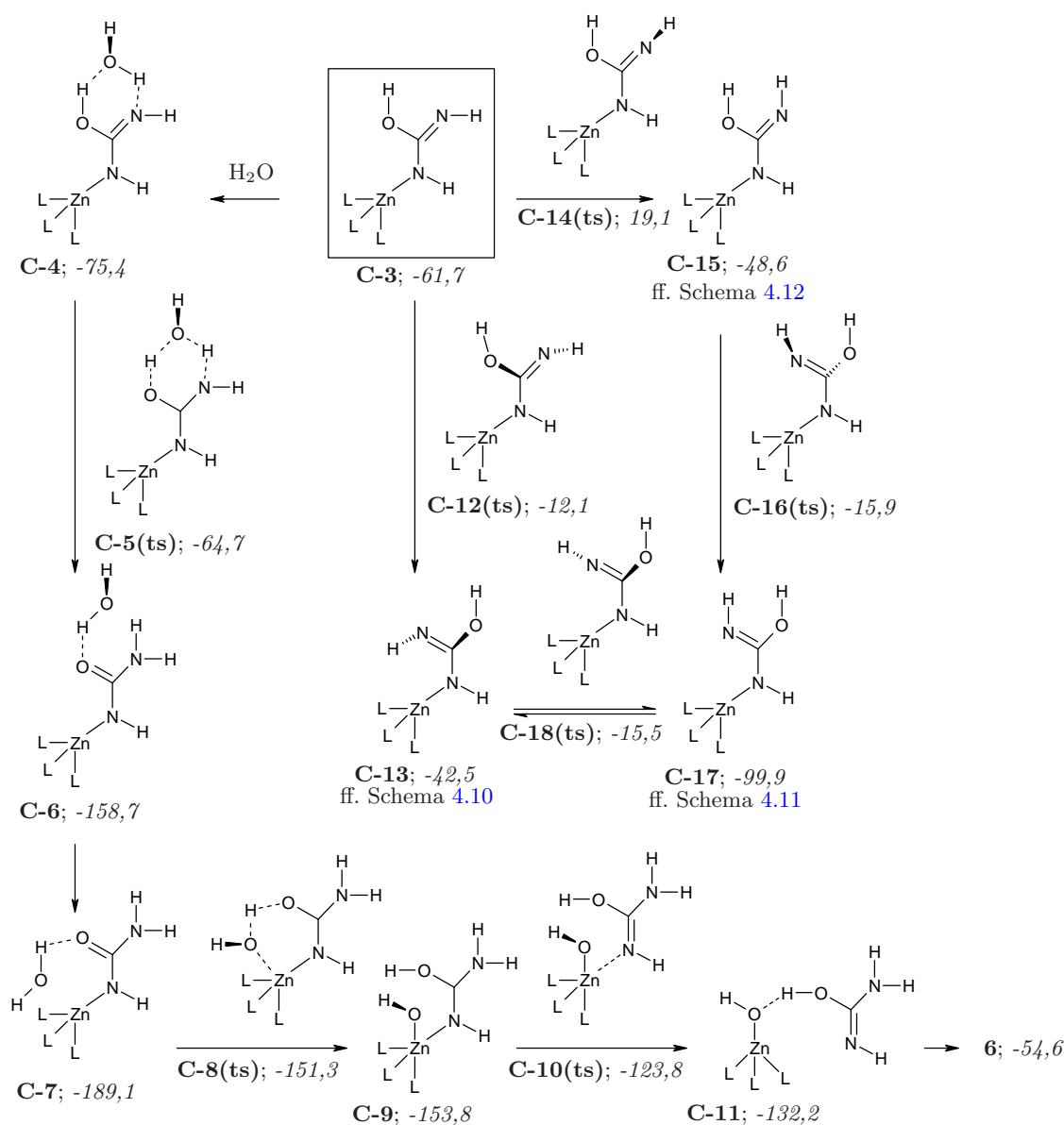


Schema 4.8: Angriff des CA-Modellkomplexes an Carbodiimid. ΔG in kJ/mol für $L = \text{NH}_3$

Der Reaktionskoordinate des Übergangszustandes **C-2(ts)** folgend, wird das um $\Delta\Delta G = 116,8$ kJ/mol tieferliegende, tetragonale und C_3 -symmetrische Intermediat **C-3** erreicht. Auch in dieser Struktur existiert zwischen dem zentralen Kohlenstoff und dem zinkgebundenen N-Atom ein ausgeprägter Doppelbindungsanteil ($W_{NC} = 1,21$). Die Hybridisierung am Stickstoff entspricht einer sp^2 -Konfiguration. Der p-Charakter des freien Elektronenpaares beträgt 99,94%. Im Gegensatz dazu ist am zinkgebundenen Kohlenstoff des Intermediates **A-3** nur eine sp^3 -Konfiguration möglich (siehe Abschnitt 4.1.1.1, Seite 63). Der Bindungsindex erreicht im Fall des Allens nur $W_{CC} = 1,11$. Der hohe Doppelbindungsanteil wird durch eine starke Orbitalwechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar und dem π^* -CN-Orbital der Iminogruppe verursacht ($\Delta E^{(2)} = 307,2$ kJ/mol). Daraus resultiert auch die Bindungsordnung von $W_{NN} = 0,17$ zwischen den $d = 2,412$ Å voneinander entfernten, terminalen Stickstoffatomen des ursprünglichen Carbodiimids.

Ausgehend von **C-3** lassen sich die bekannten Reaktionspfade von den Untersuchungen mit CO_2 und Allen reproduzieren. Dem enzymatischen Lipscomb-Mechanismus der Protonenverschiebung entspricht der Reaktionspfad von **C-4** bis **C-11**. Das auch im nativen CA-Enzym vorhandene Wassermolekül kann sich zwischen Hydroxid- und Iminogruppe anlagern (**C-4**). Zwei Wasserstoffbrücken zu diesen funktionellen Gruppen führen zu einer Stabilisierung um $\Delta\Delta G = 13,7$ kJ/mol. Die Aktivierungsbarriere des Übergangszustands der Verschiebung des Protons von der Hydroxid- auf die Iminogruppe **C-5(ts)** beträgt nur $\Delta G^\ddagger = 10,7$ kJ/mol und liegt damit thermodynamisch sogar tiefer als das Intermediat **C-3**. Der TS relaxiert in die Iminocarbamatstruktur **C-6**. Mit $\Delta G = -158,7$ kJ/mol ist dieses Ureat-Intermediat gegenüber dem freiem Carbodiimid und dem Zink-Hydroxid-Komplex deutlich bevorzugt. Das Energieminimum wird durch die Verschiebung des neugenerierten Wassermoleküls von der Substrat- in die Ligandensphäre erreicht (**C-7**). Im Vergleich zu **C-6** wird das Wasser durch drei statt lediglich zwei H-Brücken am Komplex

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene



Schema 4.9: Reaktionspfade der CO_2 -analogen Reaktion (Lindskog-/Lipscomb-Mechanismus) von Carbodiimid mit dem CA-Modell, ausgehend von **C-3**. ΔG in kJ/mol für $\text{L} = \text{NH}_3$

fixiert. Daraus ergibt sich eine zusätzliche Energierniedrigung des Systems um $\Delta\Delta G = 30,4 \text{ kJ/mol}$. Die Stabilisierung der Intermediate **C-6** und **C-7** im Vergleich zu **C-3** resultiert aus der besseren Delokalisierung der π -Bindung. In **C-7** beträgt der Bindungsindex $W_{\text{NC}} = 1,30$ zwischen zinkgebundenem Stickstoff und dem zentralen C-Atom des Substrates (**C-6**; $W_{\text{NC}} = 1,28$). Die neugebildete Aminogruppe besitzt in **C-7** mit $W_{\text{NC}} = 1,18$ eine ähnlich hohe Bindungsordnung (**C-6**; $W_{\text{NC}} = 1,22$).

4.2 Carbodiimid als Suizid-Inhibitor für Carboanhydrase

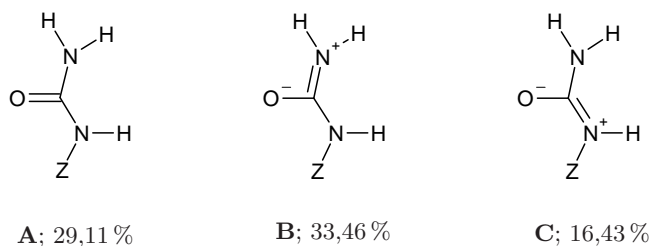


Abb. 4.13: Prozentualer Anteil der wichtigsten Mesomerieformeln der Iminocarbamatstruktur des Intermediats **C-7** am Beispiel des Ammoniakmodells **Z**. Während es sich bei der Mesomerieformel **A** um eine eindeutige Lewisformel handelt, sind in den prozentualen Werten der Strukturen **B** und **C** alle Grenzformeln zusammengefasst, die das dargestellte Strukturelement enthalten. Das Wassermolekül ist in die Mesomerie nicht involviert und daher nicht abgebildet.

Der Bindungsindex der Carbonylgruppe dagegen beträgt nur $W_{CO} = 1,35$ (**C-6**; $W_{CO} = 1,32$). Das Ergebnis der NRT-Analyse veranschaulicht die starke Delokalisierung (siehe Abbildung 4.13). Die konventionelle Lewisformel **A** besitzt demnach nur einen Anteil von weniger als 30 % an den Bindungsverhältnissen des Intermediates **C-7**. Mesomere Grenzformeln mit Doppelbindungen zwischen C-Atom und terminaler Aminogruppe (**B**) tragen dagegen zu einem Drittel zur Gesamtstruktur bei, während die unter **C** zusammengefassten Mesomerieformeln mit einer Doppelbindung vom Kohlenstoff zum zinkkoordinierten N-Atom einen statistischen Anteil von 16,43 % besitzen. Demzufolge lokalisiert die NBO-Analyse auch keine CO-Doppelbindung, sondern ein π -CN-Orbital zur freien Aminogruppe. Im Vergleich zu **C-3** steigt die Orbitalwechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar des zinkgebundenen Stickstoffs und dem π^* -CN-Orbital auf $\Delta E^{(2)} = 434,8 \text{ kJ/mol}$. Die Wechselwirkung des dritten freien Elektronenpaares am Sauerstoff zu dem π^* -CN-Orbital beträgt $\Delta E^{(2)} = 511,5 \text{ kJ/mol}$ und liegt somit deutlich unterhalb der Bindungsstärke einer CO-Doppelbindung von ca. 800 kJ/mol .^[449]

Ein Angriff mit einem Wassermolekül auf das äußerst stabile Intermediat **C-7**, nach dem Vorbild des an CA-Modellen gefundenen CO_2 -Reaktionsmechanismus,^[5] stellt sich als energetisch ungünstig heraus. Für die Übertragung eines Protons auf die Carbonylgruppe und die Regeneration des Ausgangskomplexes **Z** wurde kein konzertierter Mechanismus gefunden. Ein Proton des Wassers wird über den TS **C-8(ts)** zum negativen Sauerstoff der Carbonylgruppe verschoben. Gleichzeitig koordiniert das Hydroxidion am Zink. Durch den entspannten, sechsgliedrigen TS handelt es sich geometrisch um eine kaum verzerrte, trigonale Bipyramide. Der hydroxidische Sauerstoff ist $d = 1,984 \text{ \AA}$ vom Zink entfernt. Die Aktivierungsbarriere beträgt $\Delta G^\ddagger = 35,8 \text{ kJ/mol}$. Der äquivalente TS mit CO_2 als Substrat des CA-Modellkomplexes ist dagegen fast barrierefrei ($\Delta G^\ddagger = 0,8 \text{ kJ/mol}$). **C-8(ts)** relaxiert

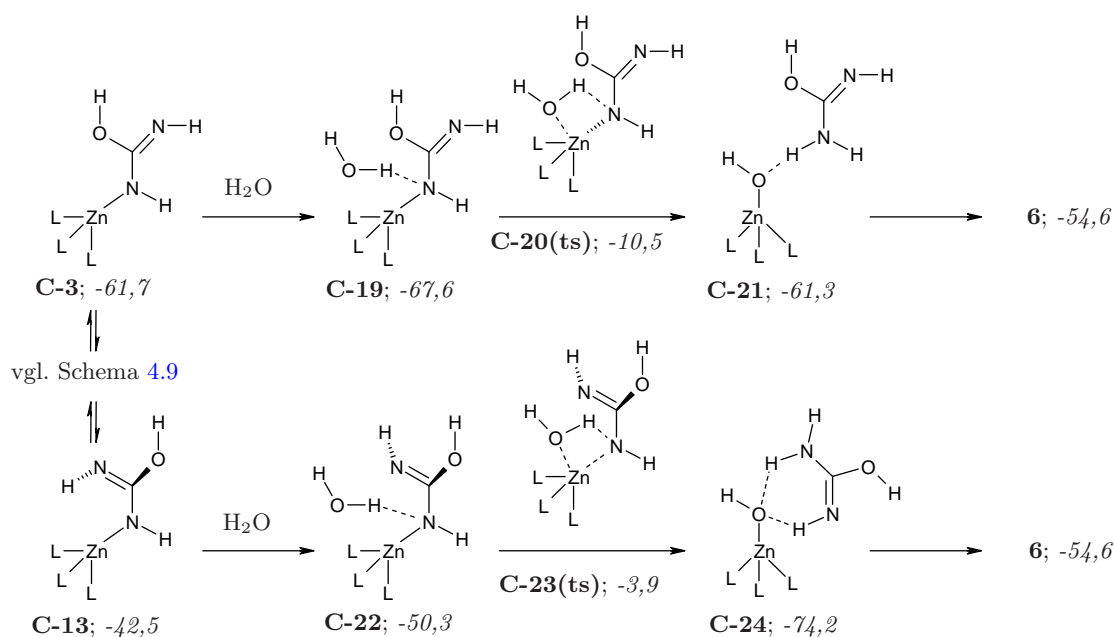
4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

in die pentagonale Koordination der Struktur **C-9**. Der Abstand zwischen hydroxidischem Sauerstoff und Zink verkürzt sich auf $d = 1,928 \text{ \AA}$. Die ZnN-Bindungslänge des Substrats zum Zink verlängert sich dagegen von $d = 1,922 \text{ \AA}$ in **C-7** über $d = 2,033 \text{ \AA}$ im TS auf $d = 2,075 \text{ \AA}$ in **C-9**. Allerdings ist **C-9** nur $\Delta\Delta G = 2,5 \text{ kJ/mol}$ stabiler als **C-8(ts)** und liegt damit innerhalb der Fehlergrenzen der Methode. Um die Koordination des Isoharnstoffs **6** zu überwinden, ist die nochmalige Zuführung von $\Delta G^\ddagger = 30 \text{ kJ/mol}$ notwendig (**C-10(ts)**). Der ZnN-Abstand zwischen dem Produkt und **Z** wächst auf $d = 2,678 \text{ \AA}$. Auch nach diesem TS erfolgt auf der Reaktionskoordinate mit **C-11** nur eine geringe Stabilisierung von $\Delta\Delta G = 8,4 \text{ kJ/mol}$. Im Vergleich zu dem freien, nicht mit dem Zink-Hydroxid-Komplex wechselwirkenden Produkt **6** ist **C-11** allerdings deutlich stabiler. Der Unterschied beträgt $\Delta\Delta G = 77,6 \text{ kJ/mol}$. Ursache für die Stabilisierung sind zwei Wasserstoffbrücken zwischen einem Stickstoff von Produkt **6** zu Ammoniakliganden von **Z** und einer weiteren H-Brücke zwischen den beiden Hydroxidgruppen. Das Intermediat **C-7** liegt somit in einer tiefen, thermodynamischen Senke und kann als Suizid-Inhibitor in Konkurrenz zu CO_2 den enzymatischen Zinkkomplex effizient hemmen.

Alternativ zum Lipscomb-Mechanismus der Protonenverschiebung ist, ausgehend vom Intermediat **C-3**, die Rotation um die koordinierte CN-Bindung äquivalent zum Lindskog-Mechanismus möglich. Gefunden wurde der Rotationsübergangszustand **C-12(ts)** mit einer Aktivierungsbarriere von $\Delta G^\ddagger = 49,6 \text{ kJ/mol}$. Dieser TS ist durch einen ZnNCN-Diederwinkel von $\alpha = 121,8^\circ$ sowie einem kurzen Abstand zwischen hydroxidischem Sauerstoff und einem H-Atom des Liganden charakterisiert ($d = 2,137 \text{ \AA}$). Das folgende Intermediat **C-13** besitzt einen ZnNCN-Diederwinkel von $\alpha = 38,1^\circ$ und ist, aufgrund der schlechteren Delokalisierung des π -Systems, thermodynamisch instabiler als **C-3** ($\Delta\Delta G = 19,2 \text{ kJ/mol}$). Zudem ist die Stellung des Protons der Iminogruppe sterisch ungünstig.

Dieser Umstand kann durch die vorhergehende Rotation der Iminogruppe, wiederum ausgehend von **C-3**, unterbunden werden. Jedoch besitzen Rotationen um Doppelbindungen allgemein hohe Aktivierungsbarrieren. Aufgrund der Möglichkeit des sp^2 -konfigurierten Kohlenstoffs zur Hybridisierung mit den freien Elektronenpaaren der zwei weiteren, benachbarten Heteroatome beschränkt sich die Aktivierungsbarriere des Rotationsübergangszustands **C-14(ts)** auf $\Delta G^\ddagger = 80,8 \text{ kJ/mol}$. **C-14(ts)** relaxiert in das Intermediat **C-15**, welches aber immer noch $\Delta\Delta G = 13,1 \text{ kJ/mol}$ über **C-3** und nur $\Delta\Delta G = 6,1 \text{ kJ/mol}$ tiefer als **C-13** liegt. Erst der Rotationsübergangszustand **C-16(ts)** führt zu dem stabilen Intermediat **C-17**. Der TS **C-16(ts)** ist mechanistisch mit **C-12(ts)** vergleichbar, da die Rotation ebenfalls um die CN-Bindung des zinkgebundenen Stickstoffs stattfindet und beide sich nur in der Stellung

4.2 Carbodiimid als Suizid-Inhibitor für Carboanhydrase



Schema 4.10: Reaktionspfade des Wasserangriffs mit Protonenverschiebung auf den zinkgebundenen Stickstoff ausgehend von **C-3** und **C-13**. ΔG in kJ/mol für $L = NH_3$

der Iminogruppe unterscheiden. Diese führt jedoch zu einem $ZnNCN$ -Diederwinkel von $\alpha = 54,3^\circ$ und einer Aktivierungsbarriere von $\Delta G^\ddagger = 29,1$ kJ/mol relativ zu **C-15**. Das Intermediat ist mit einem ΔG -Wert von $-99,9$ kJ/mol deutlich stabiler, sowohl im Vergleich mit **C-13** oder **C-15**, als auch mit **C-3**. Das Energieminimum des Intermediates **C-7** wird jedoch nicht erreicht. Die relative Stabilität der Struktur **C-17** resultiert aus ihrer C_s -Symmetrie und der damit verbundenen Ladungsdelokalisation sowie von Wasserstoffbrücken zwischen der Iminogruppe und dem Liganden.

Die Intermediate **C-13** und **C-17** können über den TS **C-18(ts)** ineinander überführt werden. Die Umwandlung erfolgt durch die Rotation der Iminogruppe vergleichbar mit dem TS **C-14**. Demzufolge ist auch die Aktivierungsbarriere von **C-18(ts)** relativ zu **C-17** mit $\Delta G^\ddagger = 84,4$ kJ/mol nur unwesentlich höher als von **C-3** zu **C-14**.

Die folgenden Angriffsmöglichkeiten des Wassermoleküls auf die verschiedenen, konformereren Intermediate der Reaktion des Carbodiimids mit dem Zink-Hydroxid-Komplex des Ammoniakmodells sind deutlich vielfältiger als diejenigen des sogenannten tiefen Wassers im nativen CA-Enzym (siehe Abschnitt 1.1.3, Seite 17). Die Varianten sind ähnlich umfangreich wie im Fall des Allens (siehe Abschnitt 4.1.1.2).

Aus den Intermediaten **C-3** und **C-13** ist der Angriff auf den zinkgebundenen Stickstoff des koordinierten Isoharnstoffs **6** möglich. Aus der Anlagerungsverbin-

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

derung zwischen **C-3** und Wasser (Struktur **C-19**) wird der viergliedrige, konzertierte Übergangszustand **C-20(ts)** erreicht. Dieser TS ist mit **A-13(ts)** des Allenzyklus vergleichbar. Allerdings handelt es sich bei **C-20(ts)** um eine deutlich weniger gespannte Struktur. Der OHN-Winkel des zu verschiebenden Protons beträgt nur $\alpha = 148,2^\circ$ und die Aktivierungsbarriere weniger als die Hälfte im Vergleich zum Allen ($\Delta G^\ddagger = 57,1 \text{ kJ/mol}$), wofür auch die flexiblere Konfiguration am N-Atom verantwortlich ist. Auf der Reaktionskoordinate wird nach dem Produktkomplex **C-21** das freie Produkt **6** generiert.

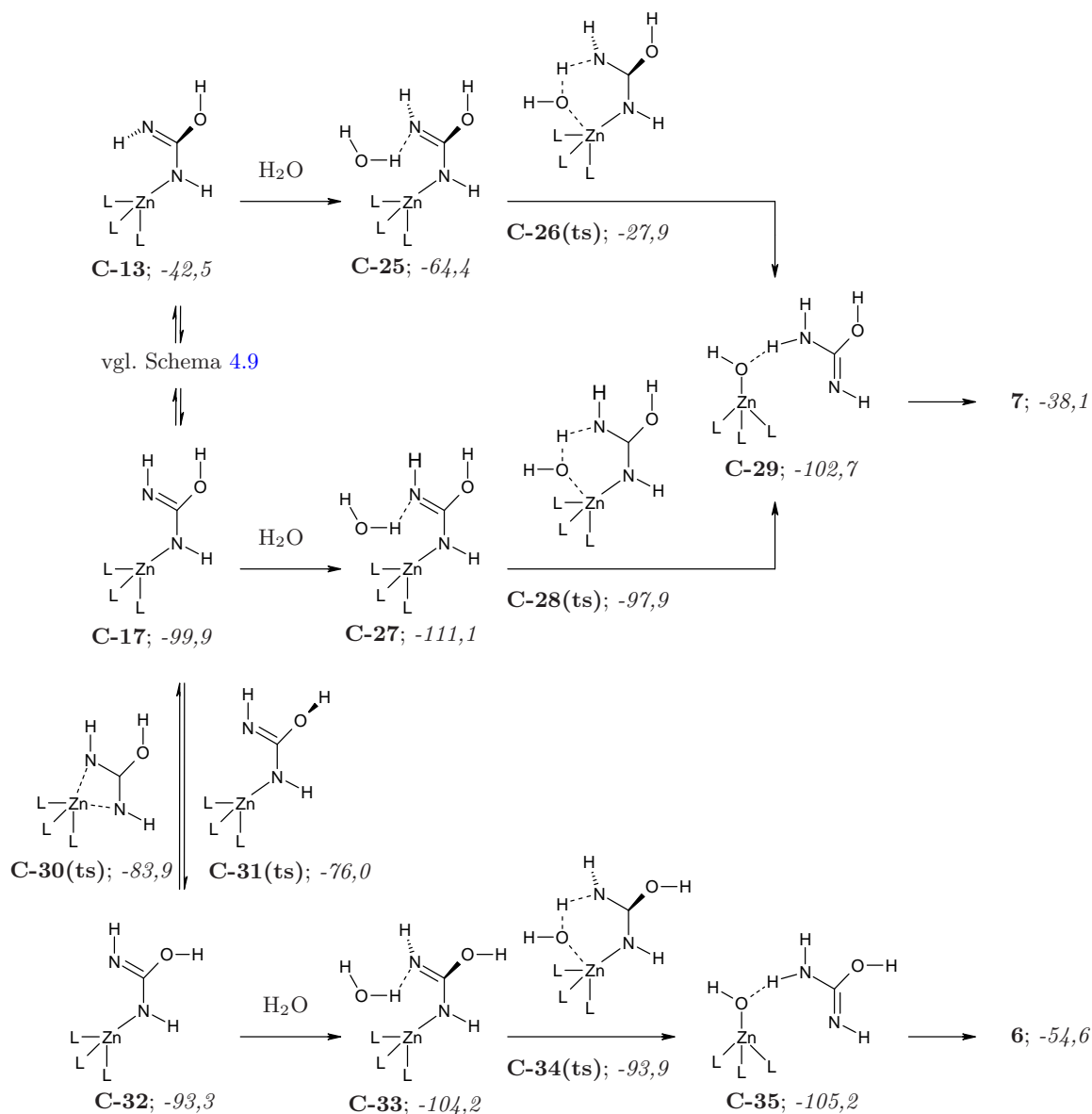
Die Anlagerung eines Wassermoleküls an das thermodynamisch instabilere Intermediat **C-13** führt zu **C-22**. Zur Überschreitung des folgenden, zu **C-20(ts)** äquivalenten TS **C-23(ts)** sind nur $\Delta G^\ddagger = 46,4 \text{ kJ/mol}$ nötig. Jedoch liegt **C-23(ts)** $\Delta\Delta G = 6,6 \text{ kJ/mol}$ höher als **C-20(ts)**. Beide TSs unterscheiden sich nur in der geometrischen Stellung des Substrates. So beträgt der oben erwähnte OHN-Winkel $\alpha = 147,4^\circ$. In beiden Fällen handelt es sich auch um trigonale Bipyramiden mit dem angreifenden Wasser und einem Ammoniakliganden auf der Achse sowie dem Substrat-N-Atom in der äquatorialen Ebene. Auch bei dieser Reaktion wird das Produkt **6** erhalten. Der Produktkomplex **C-24** ist jedoch durch die Ausbildung von zwei H-Brücken gegenüber **C-21** stabilisiert.

Im Gegensatz zum Intermediat **C-3** ist bei **C-13** ein Angriff auf die freie Iminogruppe möglich (siehe Schema 4.11). Die Wasseranlagerung führt zu **C-25** und zu einer deutlichen Stabilisierung von über 20 kJ/mol , welche aus einer H-Brücke zwischen Wasser und der Iminogruppe resultiert ($d = 1,763 \text{ \AA}$). Damit ist der sechsgliedrige, konzertierte TS **C-26(ts)** stark präkonfiguriert, so dass die Aktivierungsbarriere nur $\Delta G^\ddagger = 36,5 \text{ kJ/mol}$ beträgt. Der Abstand zwischen O-Atom des Wassers und Zink verkürzt sich von $d = 3,405 \text{ \AA}$ auf $d = 2,091 \text{ \AA}$.

Dieser Reaktionsmechanismus ist ebenfalls ausgehend von **C-17** möglich (siehe Schema 4.11). Die Wasseranlagerung an **C-17** zu **C-27** ($\Delta G = -111,1 \text{ kJ/mol}$) bewirkt eine geringere Stabilisierung ($\Delta\Delta G = 11,2 \text{ kJ/mol}$) im Vergleich zu **C-13** und **C-25**. Im Unterschied zu **C-13** steht das Substrat in **C-17** senkrecht zur Ebene der Ammoniakliganden. Im TS **C-28(ts)** wird daher eine Wechselwirkung zwischen dem σ^* -Orbital der HO-Bindung des Wassers mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff beobachtet ($\Delta G^\ddagger = 13,2 \text{ kJ/mol}$), während in **C-26(ts)** der Angriff auf die π -CN-Bindung erfolgt. Beide Übergangszustände relaxieren in den Produktkomplex **C-29**, in dem das zu **6** isomere Produkt **7** über eine Wasserstoffbrückenbindung an den Zink-Hydroxid-Komplex gebunden ist.

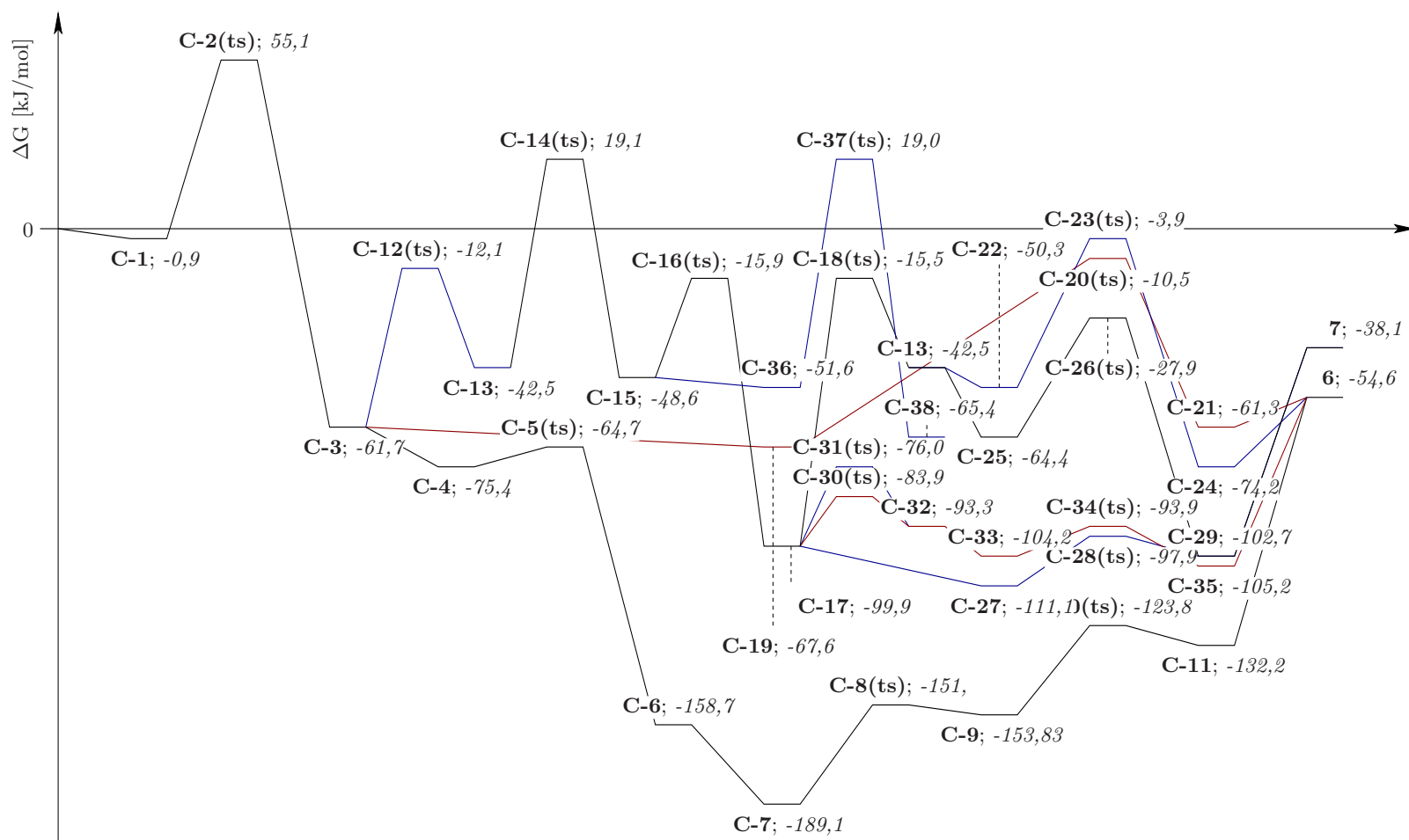
Aus **C-17** kann Isomerisierung über die TSs **C-30(ts)** oder **C-31(ts)** das Intermediat **C-32** erhalten werden, dessen Stabilität sich aus elektronischen Gründen

4.2 Carbodiimid als Suizid-Inhibitor für Carboanhydrase

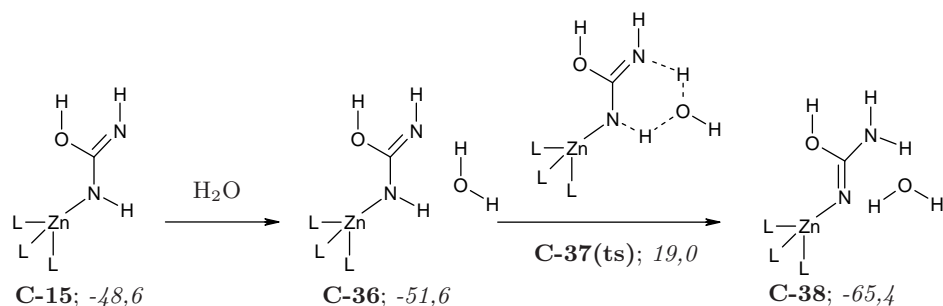


Schema 4.11: Reaktionspfade des Wasserangriffs mit Protonenverschiebung auf die freie Iminogruppe, ausgehend von **C-13** und **C-17**. ΔG in kJ/mol für $L = \text{NH}_3$

durch die Stellung der OH-Gruppe (negative Hyperkonjugation; siehe Abschnitt 3.1, Seite 49) um $\Delta\Delta G = 6,6$ kJ/mol von **C-17** unterscheidet. Im Fall des TS **C-30** handelt es sich um einen Koordinationswechsel am Zink, jedoch wird wiederum eine ZnN-Koordination erhalten. Die Aktivierungsbarriere ist trotz der viergliedrigen Geometrie des TS niedrig ($\Delta G^\ddagger = 16,0$ kJ/mol). Alternativ kann **C-32** auch durch die Rotation der OH-Gruppe aus **C-17** generiert werden.



4.2 Carbodiimid als Suizid-Inhibitor für Carboanhydrase



Schema 4.12: Reaktionspfad der wasserkatalysierten Protonenverschiebung auf die freie Iminogruppe, ausgehend von **C-15**. ΔG in kJ/mol für $L = \text{NH}_3$

Die Aktivierungsbarriere des Rotationsübergangszustandes **C-31(ts)** liegt aber mit $\Delta G^\ddagger = 23,9 \text{ kJ/mol}$ signifikant höher als der Koordinationswechsel am Zink. Der Wasserangriff mit der Protonenverschiebung auf die freie Iminogruppe ist äquivalent zu dem von **C-17** ausgehenden Mechanismus. Die Barriere des sechsgliedrigen, konzertierten TS **C-34(ts)**, resultierend aus **C-33**, beträgt allerdings nur $\Delta G^\ddagger = 10,3 \text{ kJ/mol}$ und erfolgt, wie im Fall von **C-28(ts)**, auf das freie Elektronenpaar am Stickstoff. Der Produktkomplex **C-35** besteht aus **6** und **Z** und unterscheidet sich, bis auf die Stellung der Hydroxidgruppe, nicht von **C-29**.

4.2.2 Vergleich der Intermediate zwischen Modell und Enzym

Die Umsetzung von Cyanamid durch das native Enzym CA erfolgt im Vergleich zu CO_2 extrem langsam. Innerhalb von vier Stunden reagieren 10 % des eingesetzten Cyanamids bei Raumtemperatur zu Harnstoff. Die relative Trägheit der Reaktion ermöglichte Guerri *et al.* die Isolierung und röntgenkristallographische Analyse eines Intermediates.^[195,223] Cyanamid ist gegenüber Carbodiimid thermodynamisch geringfügig stabilisiert ($\Delta G = 15,1 \text{ kJ/mol}$).^[450] Wasserkatalysiert tritt jedoch eine schnelle Tautomerisierung zwischen beiden Isomeren ein. Im Enzym ist demzufolge durch die molekulare Umgebung eine noch effizientere Protonenverschiebung mit Hilfe der enzymatischen Mechanismen möglich (siehe Abschnitt 1.1.3). Guerri *et al.* fanden ein Intermediat mit zinkgebundenen Stickstoff und einem $d = 2,91 \text{ \AA}$ vom Zink und $d = 2,37 \text{ \AA}$ vom zentralen C-Atom entfernten Wasser. Der ZnN-Abstand beträgt $d = 2,09 \text{ \AA}$. Die beiden CN-Abstände sind jedoch mit jeweils $d = 1,25 \text{ \AA}$ äquidistant und liegen auf dem Niveau von CN-Doppelbindungen. Diese Werte entsprechen den berechneten Abständen. Daraus folgt, dass kein Intermediat mit Cyanamid, sondern die Anlagerung von Carbodiimid am Zink und die Verdrängung des $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}$ -Liganden beobachtet wurde. Demnach ist nicht nur das zinkgebundene N-

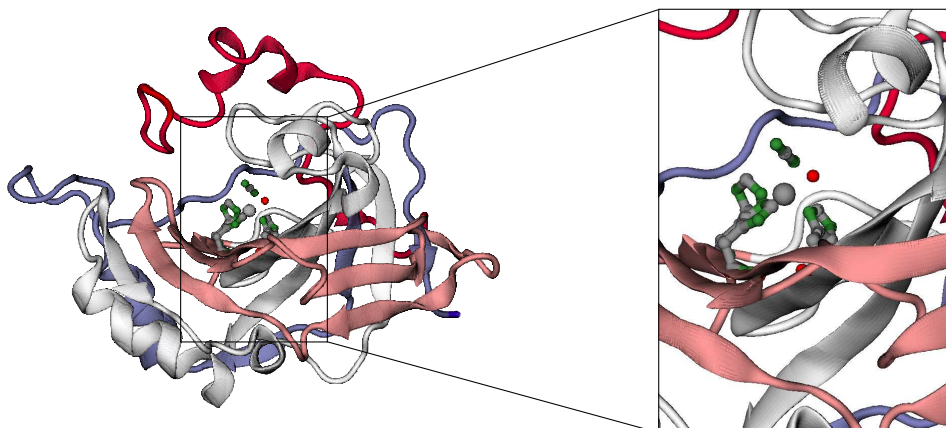


Abb. 4.15: Bändermodell des Carbodiimid-Komplexes von CA-II. Die Struktur wurde durch Umsetzung mit Cyanamid erhalten.^[223] In der Darstellung des aktiven Zentrums sind keine Wasserstoffatome berücksichtigt.

Atom protoniert, wie schon die Autoren postulieren^a, sondern es ist auch der nicht zinkgebundene Stickstoff deprotoniert.

Auch quantenmechanisch lässt sich die thermodynamische Bevorzugung des Carbodiimid-Intermediats gegenüber dem Cyanamid-Intermediat beweisen. Ausgehend von Intermediat **C-15** kann wasserkatalysiert das Proton vom zinkgebundenen Stickstoff **C-36**, über den sechsgliedrigen, konzertierten TS (**C-37(ts)**) auf die freie Iminogruppe verschoben werden (**C-38**; siehe Schema 4.12). Die dabei erfolgende Stabilisierung von **C-38** im Vergleich zu **C-36** von $\Delta\Delta G = 13,8$ kJ/mol ist dabei nicht auf die Änderung zur Cyanamid-Struktur zurückzuführen, sondern auf die Position des katalytisch aktiven Wassers. In **C-38** ist dieses Hilfsmolekül über drei Wasserstoffbrücken an den Komplex gebunden. In der Anlagerungsverbindung **C-36** ist es jedoch nur über zwei H-Brücken stabilisiert.

Die Stabilität des Ureat-Intermediats **C-7** wird jedoch nicht annähernd von **C-38** erreicht. Der Unterschied beträgt $\Delta\Delta G = 123,7$ kJ/mol. Demzufolge ist die inhibitorische Wirkung von Carbodiimid/Cyanamid auf die intermediäre Harnstoffstruktur zurückzuführen. Die Ureat-Geometrie am CA-Modell stimmt mit der im nativen Enzym vor allem in den Bindungslängen überein (siehe Abbildung 4.16 und Tabelle 4.7). Die Geometrieparameter zwischen Ureat und Zink differieren hingegen sowohl in **C-6** als auch **C-7** stärker im Vergleich zur Proteinstruktur. Ursache dafür ist weniger der Einfluss des Ammoniakmodells, sondern die Stellung der Carbonyl- bzw. Iminogruppe relativ zum Zinkatom. Während in **C-7** die Carbonylgruppe in Richtung der Ammoniakliganden zeigt, wird diese im nativen Enzym konträr zu den

^aDa Röntgenstrahlung vor allem an Elektronen gestreut wird, sind leichte Atome, insbesondere Wasserstoff, in der klassischen Röntgenstrukturanalyse unsichtbar.

4.2 Carbodiimid als Suizid-Inhibitor für Carboanhydrase

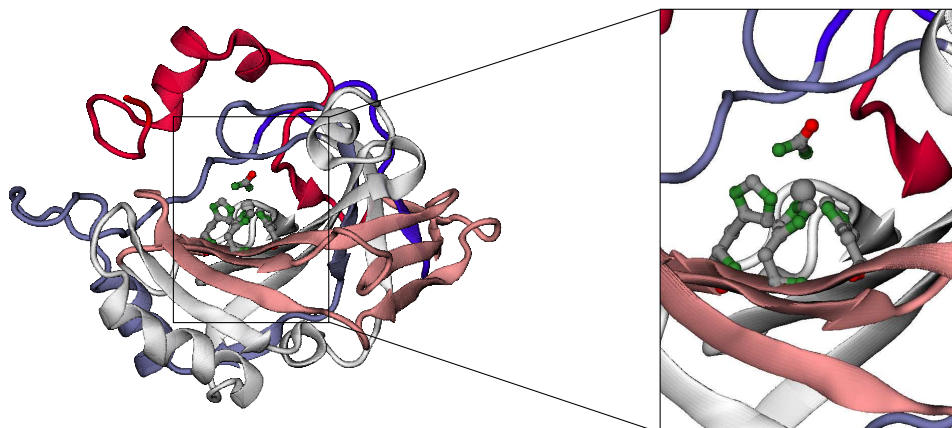
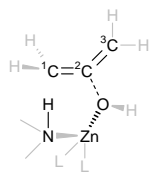


Abb. 4.16: Bändermodell des mit **C-7** vergleichbaren Ureat-Inhibitor-Komplexes von CA-II. Die Struktur wurde durch Umsetzung mit Cyanamid erhalten.^[195] In der Darstellung des aktiven Zentrums sind keine Wasserstoffatome berücksichtigt.

Tab. 4.7: Geometrien des Ureat-Inhibitor-Komplexes von CA-II und des Intermediates **C-7** auf Grundlage des Ammoniakmodells.

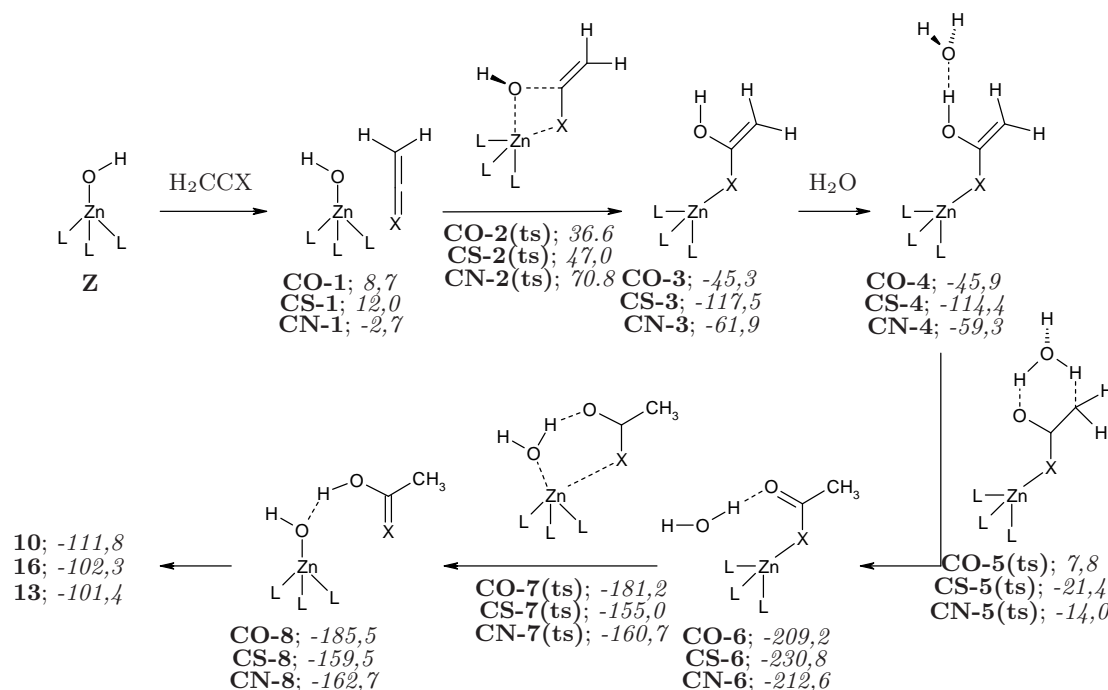
	Ureat-Komplex von CA-II ^[195]	C-7	C-6
d_{CO}^a	1,270	1,251	1,266
$d_{Zn^1N^a}$	2,187	1,922	1,914
$d_{C^1N^a}$	1,338	1,338	1,341
$d_{C^2N^a}$	1,346	1,349	1,340
$\angle Zn^1NC^a$	126,4	106,8	109,9
$\angle ^1NC^2N^a$	125,3	121,2	121,4
$\times Zn^1NCO^a$	139,1	0	1,8



^aBindungslängen in Å, Winkel in °

komplexierenden Histidinliganden in der hydrophoben Tasche fixiert. Wie oben erläutert wird der H₂O/OH-Ligand von Carbodiimid verdrängt. Die beiden verschiedenen Ureat-Stellungen können daher auch mechanistisch durch den nukleophilen Angriff im Emzym bedingt sein.

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene



Schema 4.13: Reaktionspfade der CO₂-analogen Reaktion (Lipscomb-Mechanismus) von Keten, Ketenimin und Thioketen mit dem CA-Modell. X = O, S bzw. NH, ΔG in kJ/mol für L = NH₃

4.3 Katalysezyklus mit Keten, Ketenimin und Thioketen

In der Reihe der bisherigen Untersuchungen zu CO₂-analogen Umsetzungen an CA-Modellkomplexen fehlen bisher Informationen zum Verhalten von Keten und dessen Homologen Ketenimin und Thioketen. Aus diesem Grund wurden für diese drei Heteroallene die Reaktionspfade des Lipscomb- (Protonenverschiebung) sowie des Lindskog-Mechanismus (Rotation) berechnet.

Der nukleophile Angriff des Hydroxidkomplexes kommt dabei nur auf die Doppelbindung zum Heteroatom in Betracht. Wie die Ergebnisse der unkatalysierten Hydratisierung zeigen, ist die Reaktion über die CC-Doppelbindung aufgrund der höheren Aktivierungsbarriere kinetisch gehemmt (siehe Abschnitt 3.1) und wird daher in diesem Abschnitt nicht vorgestellt.

Die Anlagerungsverbindungen zwischen Keten (**CO-1**) bzw. Thioketen (**CS-1**) und dem CA-Modellkomplex **Z** liegen etwa 10 kJ/mol über den wechselwirkungsfreien Edukten. Im Fall des Ketenimins wird jedoch eine minimale Stabilisierung des Gesamtsystems beobachtet (**CN-1**). Ursache dafür ist die Bildung einer H-Brücke zwischen dem Stickstoff des Ketenimins und einem Liganden des Ammoniakmodells. Weiterhin existiert eine Wechselwirkung des terminalen Kohlenstoffs zum Liganden,

4.3 Katalysezyklus mit Keten, Ketenimin und Thioketen

welche in **CO-1**) bzw. **CS-1** nicht besteht, da hier das Substrat parallel zur ZnO-Achse ausgerichtet ist.

Die folgenden Übergangszustände unterscheiden sich mechanistisch nicht von den bisher untersuchten Reaktionen mit Heteroallen. In allen Fällen werden auf Grundlage des Ammoniakmodells viergliedrige, konzertierte Mechanismen des initialen Angriffs des Zink-Hydroxid-Komplexes gefunden. Jedoch divergieren Aktivierungsenergien und Geometrien der TSs stark. So besitzt **CS-2(ts)** im Vergleich zu **CO-2(ts)**, nicht zuletzt aufgrund des größeren Atomradius, einen um 0,5 Å längeren Abstand zwischen Zink und dem Heteroatom. Das N-Atom ist in **CN-2(ts)** dagegen weniger als $d = 2,2 \text{ \AA}$ vom Zink entfernt. Diese starke Attraktion bewirkt einen gespannten ZnOC-Winkel zum zentralen Kohlenstoff von unter 90° . Die Aktivierungsbarriere ist mit $\Delta G^\ddagger = 70,8 \text{ kJ/mol}$ um $15,7 \text{ kJ/mol}$ höher im Vergleich mit **C-2(ts)** des Carbodiimidreaktionszyklus, da die Polarisierung der CN-Bindung weniger ausgeprägt ist. Keten und Thioketen besitzen sehr niedrige Aktivierungsbarrieren (Keten $\Delta G^\ddagger = 36,6 \text{ kJ/mol}$; Thioketen $\Delta G^\ddagger = 47,0 \text{ kJ/mol}$). Dies spricht für die hohe Affinität des nukleophilen Angriffs auf diese Heteroallene, bei denen die Hydratisierung auch unkatalysiert messbar ist.

Nahezu konstant bleibt der Winkel der Kumulensysteme in den verschiedenen Übergangszuständen. Da sich die freie Methylidengruppe relativ zum zentralen Kohlenstoff beliebig räumlich ausrichten kann, variiert dieser Winkel nur um wenige Grad.

Die TSs relaxieren in C_s -symmetrische Intermediate. Die solvenskatalysierte Protonenverschiebung von der Hydroxid- auf die Methylidengruppe ist für die Reaktionspfade von Keten und Thioketen energetisch ungünstiger als der initiale Angriff. Die Aktivierungsbarrieren betragen $\Delta G^\ddagger = 53,7 \text{ kJ/mol}$ für **CO-5(ts)** sowie für **CS-5(ts)** $\Delta G^\ddagger = 93,0 \text{ kJ/mol}$. Auf dem Reaktionspfad der Umsetzung mit Ketenimin muss zum Verschieben des hydroxidischen Protons nur $\Delta G^\ddagger = 45,3 \text{ kJ/mol}$ aufgewendet werden **CN-5(ts)**. Durch die Ausbildung einer Carbonylgruppe entstehen in allen drei Fällen thermodynamisch stabile Intermediate. Besonders der Schwefelkomplex **CS-6** liegt mit $\Delta G = -230,8 \text{ kJ/mol}$ in einer energetischen Senke. Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass auch die Reihe aus Keten, Thioketen und Ketenimin inhibitorische Eigenschaften auf das Enzym CA besitzt und daraus teilweise auf die Toxizität dieser Substanzen geschlossen werden kann.

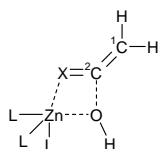
Nach dem Wasserangriff mit der Protonenverschiebung auf die Carbonylgruppe wird keine Stabilisierung der Komplexe erreicht. Ebenso sind zur Freisetzung der Produkte weitere $60 - 70 \text{ kJ/mol}$ notwendig (vgl. Carbodiimid; Abschnitt 4.2).

Als alternative Variante zur Protonenverschiebung wurden die Reaktionspfade

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

Tab. 4.8: Geometrieparameter der initialen Übergangszustände des Ammoniakmodells mit Keten, Thioketen und Ketenimin.

	CO-2(ts)	CS-2(ts)	CN-2(ts)
$\angle^1C^2CX^a$	156,3	157,2	153,5
$\angle ZnO^2C^a$	103,6	108,0	85,9
$\times ZnO^2CX^a$	4,8	19,1	23,8
$d_{O^2C^a}$	2,010	2,184	1,938
d_{ZnO^a}	1,871	1,865	1,927
d_{2CX^a}	1,193	1,611	1,269
d_{ZnX^a}	2,747	3,286	2,197

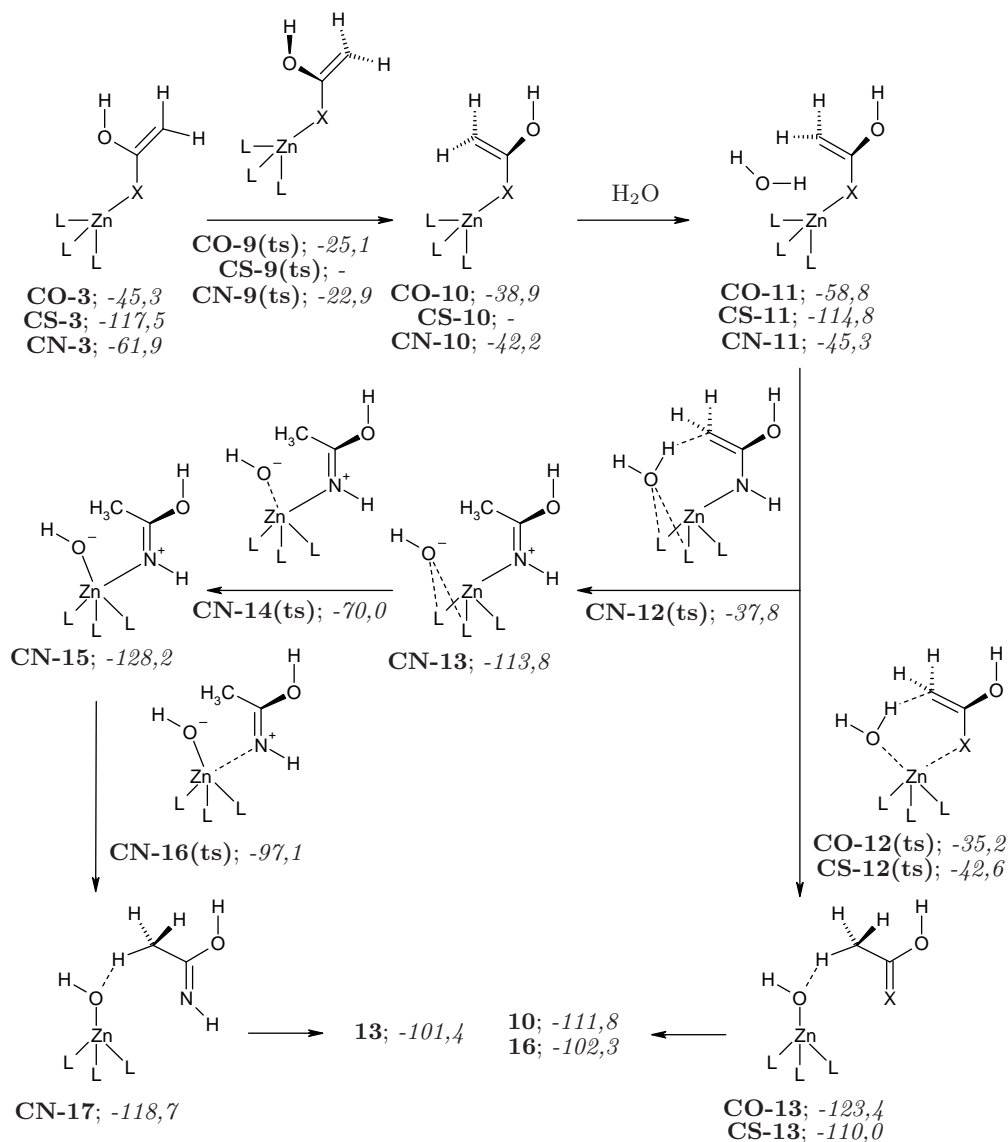


^aX = O, S bzw. NH (siehe Struktur links). Bindungslängen in Å, Winkel in °

nach Rotation um die CX-Bindung (X = O, S, N) des zinkgebundenen Heteroatoms berechnet. Für den Zyklus des Ketens (**CO-9(ts)**) wurde eine Rotationsbarriere von $\Delta G^\ddagger = 20,2$ kJ/mol gefunden. Der äquivalente TS auf der Reaktionskoordinate des Thioketens konnte dagegen nicht ermittelt werden. Als Element der dritten Periode ist Schwefel aber in seinen Bindungen flexibel genug, um den folgenden Angriff eines Wassermoleküls mit Protonenverschiebung auf die Methylidengruppe zu ermöglichen. Für **CN-9(ts)** beträgt die Rotationsbarriere $\Delta G^\ddagger = 39,0$ kJ/mol. Die darauf folgenden Intermediate **CO-10** und **CN-10** sind nach der Rotation destabilisiert und liegen in etwa parallel zur Ebene des Liganden. Diese Geometrie kann nur durch Wasserstoffbrücken zwischen Hydroxidgruppe und Liganden erreicht werden. Für den Wasserangriff sind diese Intermediate aber gut präkonfiguriert, so dass im Fall des Ketenzyklus nur $\Delta G^\ddagger = 23,6$ kJ/mol für den konzertierten TS **CO-12(ts)** notwendig sind. Durch die fehlende Rotation beträgt $\Delta G^\ddagger = 72,2$ kJ/mol für **CS-12(ts)**.

Auf dem Reaktionspfad des Ketenimins konnte für den Angriff auf die Methylidengruppe kein konzertierter Mechanismus ermittelt werden. Stattdessen wurde ein schrittweiser Mechanismus über drei Übergangszustände gefunden. Der TS **CN-12(ts)** führt zwar zur Übertragung eines Protons vom Wasser auf die Methylidengruppe, eine Anlagerung des O-Atoms am Zink ist aber nicht zu beobachten ($d_{ZnO} = 3,036$ Å). Die Aktivierungsbarriere beträgt somit nur $\Delta G^\ddagger = 7,5$ kJ/mol. Das freie Hydroxidion wird in **CN-13** durch zwei Wasserstoffbrücken zum Liganden sta-

4.3 Katalysezyklus mit Keten, Ketenimin und Thioketen



Schema 4.14: Reaktionspfade der CO₂-analogen Reaktion (Lindskog-Mechanismus) von Keten, Ketenimin und Thioketen mit dem CA-Modell. X = O, S bzw. NH, ΔG in kJ/mol für L = NH₃

bilisiert. Die Freie Enthalpie der Struktur **CN-13** beträgt ΔG = -113,8 kJ/mol. Damit sich das Hydroxidion am Zink anlagert, muss zum Überschreiten des TS **CN-14(ts)** eine Aktivierungsenergie von ΔG[‡] = 43,8 kJ/mol aufgebracht werden. Der ZnO-Abstand verringert sich auf d = 2,475 Å. **CN-14(ts)** relaxiert in das pentakoordinierte Intermediat **CN-15**. Die Geometrie entspricht einer trigonalen Bipyramide. Das O-Atom des Hydroxids befindet sich d = 1,911 Å vom Zink entfernt. Dagegen ist die Bindung zwischen dem N-Atom des Produktes **13** und Zink auf d = 2,105 Å

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

Tab. 4.9: Aktivierungsbarrieren der initialen, konzertierten Übergangszustände der zinkkatalysierten Reaktion ausgewählter Kumulensysteme auf Grundlage des Ammoniakmodells.

	angegriffene Bindung	ΔG^\ddagger^a
Allen	<i>CC</i>	123,9
Kohlenstoffdisulfid	<i>CS</i>	91,7
Methylisothiocyanat	<i>CN</i>	86,7
Kohlenstoffoxidsulfid	<i>CO</i>	77,5
Keten	<i>CC</i>	75,9
Ketenimin	<i>CN</i>	70,8
Kohlenstoffoxidsulfid	<i>CS</i>	68,5
Methylisothiocyanat	<i>CS</i>	58,0
Kohlenstoffdioxid	<i>CO</i>	55,6
Carbodiimid	<i>CN</i>	55,1
Methylisocyanat	<i>CO</i>	50,6
Methylisocyanat	<i>CN</i>	48,5
Thioketen	<i>CS</i>	47,0
Keten	<i>CO</i>	36,6

^amPW1k/aug-cc-pVDZ; in kJ/mol

verlängert. Um das Produkt freizusetzen, muss der TS **CN-16(ts)** durchlaufen werden. Dazu sind $\Delta G^\ddagger = 31,1$ kJ/mol notwendig. Der Abstand zwischen Zink und dem Stickstoff von **13** beträgt $d = 2,742$ Å.

4.4 Vergleich mit CO₂, COS, CS₂, R-NCS, R-NCO

Um die Möglichkeiten der Reaktion von Heteroallen und Allen selbst mit Zink-Hydroxid-Komplexen einschätzen zu können, werden die in dieser Arbeit vorgestellten Substrate mit den bisher in dieser Arbeitsgruppe untersuchten Kumulensystemen verglichen. Im einzelnen sind dies Kohlenstoffdioxid, Kohlenstoffoxidsulfid (Carbonylsulfid), Kohlenstoffdisulfid (Schwefelkohlenstoff), Methylisothiocyanat und Methylisocyanat. Der Vergleich beschränkt sich dabei auf den initialen, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktionskaskaden. Wie im letzten Abschnitt gezeigt, unterscheiden sich die Mechanismen der Zyklen jedoch nicht grundlegend voneinander. Alle TSs wurden dazu auf einem quantenmechanisch einheitlichen Niveau berechnet.

Unter den zehn in Tabelle 4.9 aufgeführten Kumulenen besitzt Allen die höchste Aktivierungsbarriere. Der Angriff auf die CO-Bindung des Ketens benötigt dagegen

4.4 Vergleich mit CO₂, COS, CS₂, R-NCS, R-NCO

Tab. 4.10: Ladungsdifferenzen der angegriffenen Doppelbindung des freien Moleküls und im Übergangszustand der zinkkatalysierten Reaktion.

		ΔG^\ddagger^a	$\Delta\delta_{NC}(\text{TS})^b$	$\Delta\delta_{NC}(\text{Edukt})^b$
<i>CC</i>	Allen	123,9	1,14	0,58
	Keten	75,9	2,03	1,59
<i>CS</i>	Kohlenstoffdisulfid	91,7	-0,14	-0,56
	Kohlenstoffoxidsulfid	68,5	0,89	0,51
	Methylisothiocyanat	58,0	0,74	0,39
	Thioketen	47,0	0,14	-0,20
<i>CO</i>	Kohlenstoffoxidsulfid	77,5	1,21	0,98
	Kohlenstoffdioxid	55,6	1,92	1,69
	Methylisocyanat	50,6	1,77	1,53
	Keten	36,6	1,44	0,94
<i>CN</i>	Methylisothiocyanat	86,7	1,04	0,78
	Ketenimin	70,8	1,31	0,94
	Carbodiimid	55,1	1,86	1,49
	Methylisocyanat	48,5	1,95	1,58

^amPW1k/aug-cc-pVDZ; in kJ/mol

^bDifferenz zwischen terminalem und zentralem Atom.

die geringste Energie zur Aktivierung der Reaktion. Aus den Daten ist ersichtlich, dass der Zink-Hydroxid-Komplex bevorzugt mit polaren Bindungen reagiert, während die vergleichsweise unpolaren Bindungen im Allen und Kohlenstoffdisulfid zu hohen Aktivierungsbarrieren führen. Im Fall des Kohlenstoffdisulfids trägt zudem der zentrale Kohlenstoff eine negative Partialladung (siehe Tabelle 3.1).

Die Umsetzung mit Methylisocyanat ist gegenüber Methylisothiocyanat bevorzugt. Dabei spielt die Art der jeweils angegriffenen Doppelbindung im Methylisocyanat keine Rolle. Der Unterschied beträgt nur $\Delta\Delta G = 2,1$ kJ/mol zugunsten der CN-Bindung. Die hohe Ladungsdifferenz $\Delta\delta_{NC}$ zwischen Kohlenstoff und den Heteroatomen ist für beide Doppelbindungen dieses Heteroallens sowohl im freien Molekül als auch im Übergangszustand in etwa gleich (siehe Tabelle 4.10). Im Methylisothiocyanat dagegen wird für die CN-Bindung nur eine Ladungstrennung von $\Delta\delta_{NC} = 0,78$ errechnet. Auch im TS ist die Polarisierung mit $\Delta\delta_{NC} = 1,04$ vergleichsweise niedrig. Die CS-Bindung ist in diesem Heteroallen bevorzugt, da diese Bindungen aufgrund der Größe des Schwefelatoms und der daraus resultierenden größeren Bindungslänge schwächer im Vergleich mit den CN- und CO-Bindungen sind. Daher ist auch im Fall des Kohlenstoffoxidsulfids der Angriff auf die CS-Doppelbindung gegenüber der

4 Zinkkatalysierte Additionsreaktionen an Allene und Heteroallene

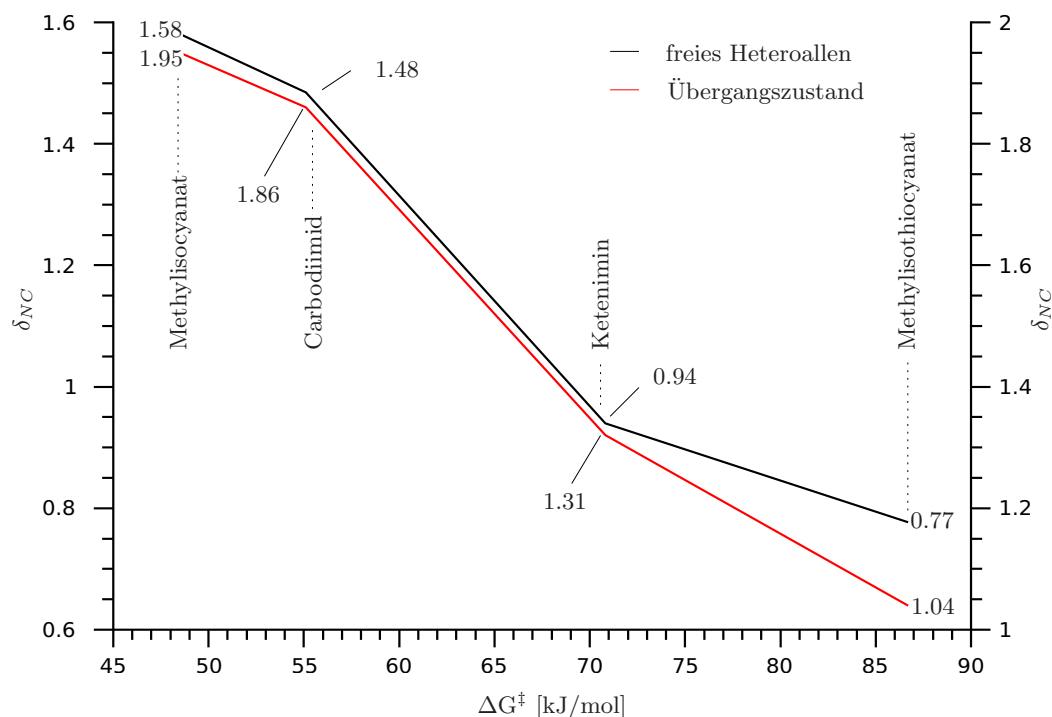


Abb. 4.17: Differenzen der natürlichen Ladungen (Natural Charges δ_{NC}) der CN-Bindung im freien Heteroallen und im Übergangszustand mit dem Zink-Hydroxid-Komplex.

CO-Bindung um $\Delta\Delta G = 9$ kJ/mol begünstigt, obwohl die CS-Bindung, aufgrund der geringeren Elektronegativität des Schwefels, eine nur etwa halb so hohe Polarisierung aufweist. Jedoch besitzt Keten eine niedrigere Aktivierungsbarriere als Thioketen, da die Ladungsdifferenz der CO-Bindung die der CS-Bindung im Übergangszustand um ein Vielfaches übertrifft. Der Angriff auf die CN-Bindung des Ketenimins wiederum erfordert eine höhere Energiezufuhr im Vergleich zu Keten. Die geringere Elektronegativität des Stickstoffs gegenüber dem Sauerstoff bedingt eine geringere Polarisierung der angegriffenen CN-Doppelbindung im TS, trotz gleicher Differenz der natürlichen Ladung dieser Atome in den freien Heteroallen.

Für die Reihe der vier Kumulensysteme mit CN-Bindungen ergibt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Aktivierungsbarriere und der Differenz der natürlichen Ladungen am Kohlenstoff- und Stickstoffatom (siehe Abbildung 4.17). Diese Abhängigkeit ist dabei sowohl in den Übergangszuständen, als auch in den freien Heteroallen zu finden. Der Grad der Polarisierung der CN-Doppelbindung des einzelnen Moleküls lässt somit direkt Rückschlüsse auf die Höhe der Aktivierungsbarriere der Umsetzung mit dem Zink-Hydroxid-Komplex zu. Demzufolge ist der Grad der Bindungspolarisation ausschlaggebend im Vergleich zu anderen, reaktionsbestimmenden

4.4 Vergleich mit CO_2 , COS , CS_2 , $R-NCS$, $R-NCO$

Faktoren.

Im Fall der Angriffe auf die CO- und CS-Doppelbindungen lässt sich ein derartig einfacher Zusammenhang nicht finden. Einerseits ist die Abhängigkeit der Aktivierungsbarriere von der Ladungsdifferenz invers zu den Ergebnissen der CN-Bindungen, andererseits befinden sich gravierende Ausreißer unter den ermittelten Werten. Für die Reihe der Reaktion über die CS-Bindung ist dies Kohlenstoffdisulfid und im Fall der CO-Bindung Kohlenstoffoxidsulfid. Besonders der elektronenreiche Schwefel übt als nicht direkt involviertes, drittes Atom des Kumulensystems einen starken Einfluss auf den Übergangszustand aus. So ist die Ladungsdifferenz in Keten und Kohlenstoffoxidsulfid sowohl im freien Molekül als auch im Übergangszustand untereinander etwa gleich, jedoch unterscheiden sich die berechneten Aktivierungsbarrieren um mehr als 40 kJ/mol. In diesen Fällen haben Orbitalenergien und -wechselwirkungen einen größeren Einfluss auf die Aktivierung und Geometrie des Übergangszustandes und es kann nicht auf die Vereinfachung der natürlichen Ladungen zurückgegriffen werden.

5 Experimentelle Umsetzung von Allen mit [12]aneN₃ZnOH-Komplex

Die vielversprechenden Informationen aus den theoretischen Berechnungen zu verschiedenen Angriffs- und Pfadvarianten der zinkvermittelten, CO₂-analogen Umsetzung von Allen mit Wasser legen auch den experimentellen Versuch dieser Umsetzung nahe.

Als biomimetisches CA-Modell für diese Experimente wurde der Zink-Hydroxid-Komplex des 1,5,9-Triazacyclododecan-Liganden gewählt. Dieser wurde nach der Vorschrift von Kimura *et al.* [236] synthetisiert und durch NMR und röntgenkristallographische Analysen verifiziert.

5.1 Material und Methoden

Da es sich bei Allen um eine Substanz mit gasförmigem Aggregatzustand bei Normalbedingungen handelt, sind die experimentellen Untersuchungsmöglichkeiten eingeschränkt. Zwar kondensiert Allen bei -34°C, aber Reaktionen bei diesen Temperaturen wären angesichts der berechneten Aktivierungsbarrieren dementsprechend langsam. Um die Reaktion von Allen mit CA-Modellkomplexen trotzdem in situ experimentell verfolgen zu können, wurde auf eine Druckzelle der Arbeitsgruppe um Prof. Popp (Jena) zurückgegriffen (siehe Abbildung 5.1). Diese besteht aus einem Beryllium-Bronzekörper mit einem beidseitig durch Senkschrauben verschließbaren Reaktionsraum. Als Senkschrauben kommen axial durchbohrte Gewindestifte mit Innensechskant zum Einsatz, an deren Boden 7 mm starke Scheiben aus technischem Glas eingelassen sind, die eine Beobachtung im Reaktionsraum ermöglichen. Der Gasaustritt wird durch Metalledichtungen unterbunden. Die Einleitung der gasförmigen Edukte erfolgt über eine weitere Bohrung zum Reaktionsraum in der Druckzelle. Der Zugang ist über ein Nadelventil regelbar. Diese Konstruktion ist für Drücke bis 300 bar ausgelegt. [451,452]

Mit diesem experimentellen Aufbau ist eine Raman-spektroskopische Beobachtung der Reaktion möglich. Die Raman-Messungen wurden in 180° Rückstreu-Geometrie detektiert. Dazu wurde ein Olympus IX70 Inversmikroskop und ein LabRam HR-

5 Experimentelle Umsetzung von Allen mit $[12]aneN_3ZnOH$

Spektrometer (Jobin Yvon Horiba) genutzt. Zur Anregung der Probe kam ein frequenzverdoppelter Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 532 nm zum Einsatz (Laserleistung 20 mW). Der Laserstrahl wird in dieser Messanordnung mittels Interferenzfilter von Plasmalinien befreit und über einen Strahlteiler durch das Objektiv des Mikroskops auf die Probe in der Druckzelle fokussiert. Das Streulicht des Ramanprozesses gelangt wiederum zurück durch das Mikroskopobjektiv und einen Notchfilter in das Spektrometer. Der Notchfilter dient zur Entfernung der Rayleigh-Linie^a. Im Spektrometer wird das einfallende Licht an einem Beugungsgitter in seine spektralen Bestandteile zerlegt und von einem CCD (Charge-coupled Device)-Sensor erfasst. Je nach Linienabstand des Gitters (300 bzw. 1800 Linien/mm) kann entweder eine höhere spektrale Auflösung erreicht oder ein breiterer Frequenzbereich auf dem CCD abgebildet werden. Bei höherer Auflösung kann demzufolge nur ein kleinerer Wellenzahlbereich abgebildet werden, und es sind somit mehrere Messungen zur Vervollständigung des Spektrums notwendig. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnis wird eine möglichst hohe Integrationszeit gewählt, ohne die Sättigungsgrenze des CCD zu überschreiten und die aufgenommenen Spektren mehrfach akkumuliert. Auf diese Weise können auch Artefakte durch kosmische Hintergrundstrahlung beseitigt werden.

Die Reaktionskammer wurde mit einigen Kristallen des $[[12]aneN_3ZnOH]ClO_4$ -Komplexes beschickt. Eine genügend hohe Konzentration an Allen im Reaktionsraum konnte durch Kühlung der Druckzelle mit Trockeneis und isobare Destillation aus der Druckflasche erzielt werden. Das kondensierende Allen schlug sich sichtbar an den Wänden der Kammer nieder. Bei Raumtemperatur waren in der Zelle noch kleine Tropfen flüssigen Allens zu beobachten (siehe Abbildung 5.2).

5.2 Spektrenauswertung

Um die experimentell aufgenommenen Spektren interpretieren zu können, wurden diese mittels DFT simuliert. Durch gute Übereinstimmung können experimentelle Raman-Banden theoretisch berechneten Normalmoden zugeordnet werden. Die Gesamtzahl an Schwingungsfreiheitsgraden in einem Molekül ergibt sich aus $3N-6$, mit N gleich der Anzahl an Atomen im Molekül ($3N-5$ für lineare Moleküle). Jede Bindung erzeugt exakt eine Streckerschwingung (ν). Streckerschwingungen sind durch die Änderung der Bindungslänge charakterisiert. Durch Kopplung von Schwingungen können symmetrische (Index s) oder asymmetrische (Index as) Schwingungsbilder

^aDer größte Teil des Streulichtes besitzt die gleiche Frequenz wie das eingestrahlte Licht. Diese Rayleigh-Streustrahlung hat demzufolge eine wesentlich höhere Intensität im Verhältnis zu den Raman-Signalen und wird deshalb aus dem Spektrum entfernt.

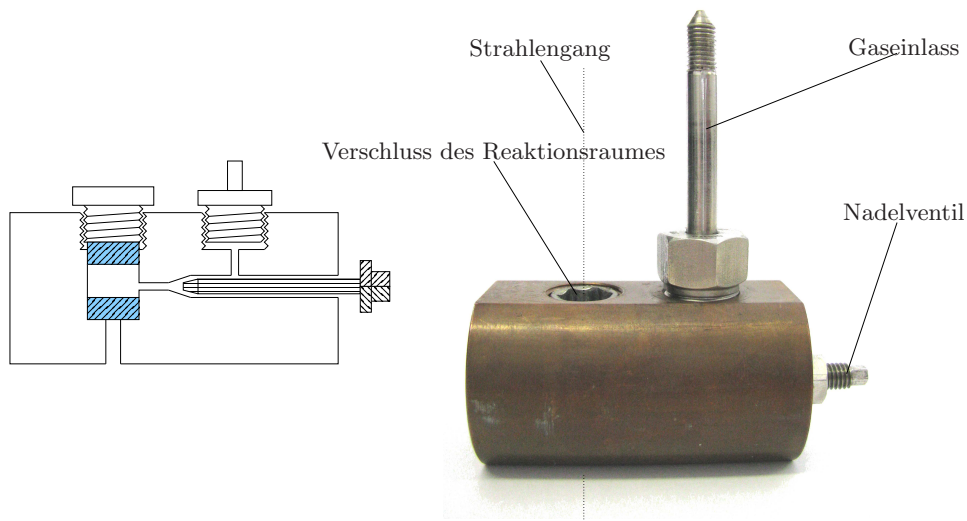
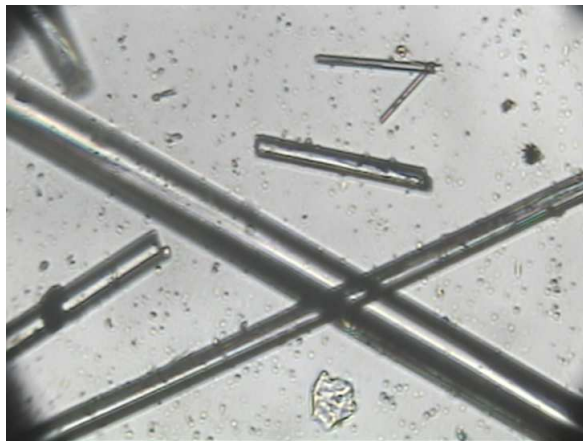


Abb. 5.1: Aufbau der Druckzelle.

Abb. 5.2: Blick in den beladenen Reaktionsraum. Neben den Kristallen von $[[12]aneN_3ZnOH]ClO_4$ sind Tröpfchen flüssigen Allens zu erkennen.

entstehen, je nachdem ob die einzelnen Teilschwingungen synchron oder gegenläufig stattfinden.

Deformationsschwingungen (δ) betreffen mindestens drei Atome und sind durch eine Änderung der Bindungswinkel gekennzeichnet. Torsionsschwingungen (τ) sind durch die Drehung um eine Bindung und damit die Änderung von Diederwinkeln charakterisiert. Deformationsschwingungen werden weiterhin in nicht-planare (*out of plane*) und planare (*in plane*) Schwingungen unterteilt, je nach Art ihrer Relativbewegung zum (planaren) Molekülgerüst.

Die theoretischen Vergleichsspektren wurden mit dem BP86-Funktional von Becke^[363] und Perdew^[453] in Verbindung mit dem tzvp-Basissatz^[454,455] ermittelt.

5 Experimentelle Umsetzung von Allen mit $[12]aneN_3ZnOH$

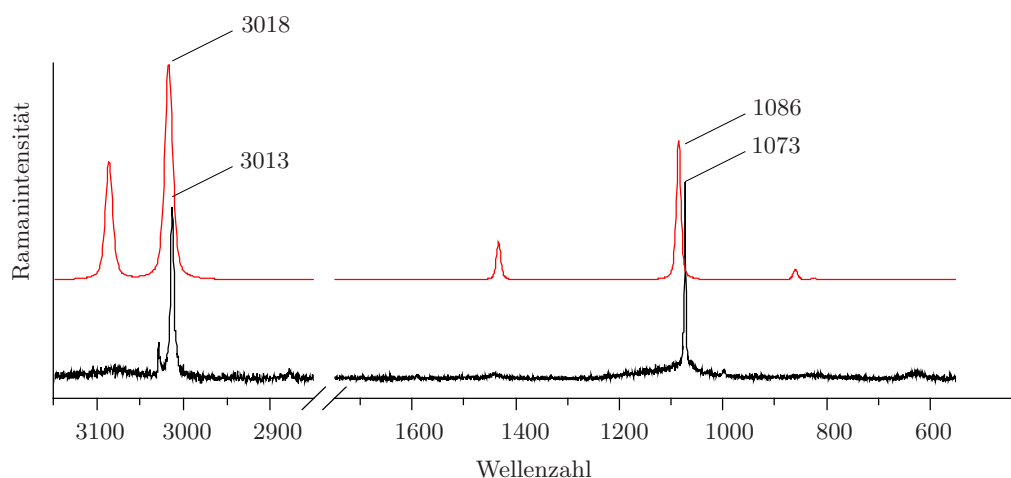


Abb. 5.3: Experimentelles und berechnetes Ramanspektrum von Allen.

Ohne weiteren Skalierungsfaktor korrelieren die erhaltenen Wellenzahlwerte sehr gut mit den experimentellen Spektren. ^[456]

5.2.1 Ramanspektrum Allen

Abbildung 5.3 zeigt das experimentelle sowie das berechnete Ramanspektrum des Eduktes Allen. Das Molekül Allen besitzt 15 Schwingungsfreiheitsgrade. Dabei entfallen sechs auf Valenzschwingungen und die übrigen neun auf Deformationsschwingungen. Die asymmetrische CC-Streckschwingung ν_{as} bei 2000 cm^{-1} und die beiden $\omega(\text{CH}_2)$ -Deformationsschwingungen^a δ bei 825 cm^{-1} sind IR- aber nicht Raman-aktiv, da die Intensität eines IR-Signals von der Änderung des Dipolmomentes abhängt, während die Ramanintensität an die Änderung der Polarisierbarkeit gekoppelt ist. Die quantenmechanisch berechnete Bande bei 825 cm^{-1} ist daher nur schwach im experimentellen Spektrum sichtbar. Raman-aktiv sind dagegen die symmetrische CC-Streckschwingung ($\tilde{\nu} = 1073\text{ cm}^{-1}$) und die CH-Streckschwingungen ($\tilde{\nu} = 3013\text{ cm}^{-1}$). Bei diesen Moden wird auch das Intensitätsverhältnis gut durch die Rechnung wiedergegeben. Dagegen ist die symmetrische CH_2 -Deformationsschwingung bei 1433 cm^{-1} im experimentellen Ramanspektrum des Allens nur schwach ausgebildet.

^aDie Deformationsschwingungen der beiden Methylidengruppen unterscheiden sich nur um $0,006\text{ cm}^{-1}$ und sind daher im experimentellen Spektrum nicht zu differenzieren.

5.2.2 Ramanspektrum des Zink-Hydroxid-Komplexes

Das Ramanspektrum von $[[12]\text{aneN}_3\text{ZnOH}]\text{ClO}_4$ ist in Abbildung 5.4 dargestellt. Das experimentelle Spektrum kann vor allem im Bereich der symmetrischen und asymmetrischen Streckschwingungen der Methylengruppen des azamakrozyklischen Liganden nicht optimal durch die Berechnung simuliert werden. Das berechnete Spektrum zeigt, im Gegensatz zu den breiten Banden der Messung, zwei starke Banden zwischen 2900 cm^{-1} und 3000 cm^{-1} . Deren Differenzierung ist im experimentellen Spektrum nicht möglich. Ebenso überlagern sich die drei Banden der NH-Streckschwingungen zu einer breiten Bande bei etwa 3275 cm^{-1} , während im berechneten Komplexspektrum durch Symmetrieeffekte aus der Stellung der OH-Gruppe zwei Banden erscheinen.

Zwischen 1200 cm^{-1} und 1500 cm^{-1} treten im experimentellen Raman-Spektrum des Komplexes starke Banden bei 1472 , 1372 , 1318 und 1274 cm^{-1} auf. Die Bande bei 1372 cm^{-1} wird durch symmetrische Deformationsschwingungen der Methylengruppen hervorgerufen. Auch bei den übrigen Banden handelt es sich um $\delta(\text{CH}_2)$ -Moden. Für einen besseren Vergleich mit den theoretischen Ergebnissen wurde dieser Wellenzahlbereich zusätzlich mit dem 1800 Linien/mm-Gitter vermessen. Es zeigt sich eine nur um wenige Wellenzahlen abweichende Übereinstimmung mit dem berechneten Spektrum. Weniger gut können dagegen die Intensitätsverhältnisse simuliert werden.

Die breite Bande bei 1131 cm^{-1} , die intensive Bande bei 928 cm^{-1} und das Signal bei 625 cm^{-1} im experimentellen Raman-Spektrum in Abbildung 5.4 können dem Perchlorat-Gegenion zugeordnet werden.^[457] Es handelt sich bei diesen Moden um die asymmetrische und symmetrische ClO-Streckschwingung sowie die ClO-Deformationsschwingung. Die Übereinstimmung mit den Literaturdaten zeigt, dass die Position des Perchlorats relativ zum Zinkkomplex keinen Einfluss auf die Lage der Banden hat. Das Perchlorat-Gegenion wurde im Modell nicht berechnet. Daher werden diese Banden auch nicht durch eine Frequenzrechnung generiert.

5.2.3 Reaktion des Zink-Hydroxid-Komplexes mit Allen

Da in der Reaktionskammer nur die Edukte Allen und $[[12]\text{aneN}_3\text{ZnOH}]\text{ClO}_4$ enthalten sind, ist ein vollständiger Katalysezyklus nach dem Reaktionsmuster der in Abschnitt 4.1 vorgestellten theoretischen Ergebnisse nicht wahrscheinlich. Stattdessen kann die Identifizierung eines Reaktionsintermediates erwartet werden. Dafür kommen die Strukturen $^{12}\text{N}_3\mathbf{A-3}$ nach dem initialen, konzertierten Angriff auf das Allen, $^{12}\text{N}_3\mathbf{A-20}$ nach der Protonenverschiebung auf die Methylidengruppe und $^{12}\text{N}_3\mathbf{A-24}$ als Intermediat des schrittweisen Mechanismus in Betracht. $^{12}\text{N}_3\mathbf{A-20}$

5 Experimentelle Umsetzung von Allen mit $[12]aneN_3ZnOH$

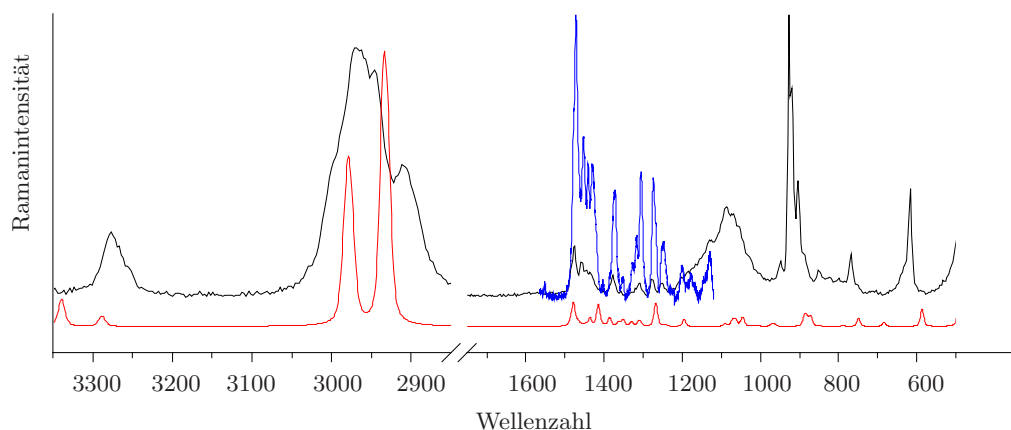


Abb. 5.4: Experimentelles und berechnetes Ramanspektrum von $[[12]aneN_3ZnOH]ClO_4$.

und $^{12}N_3\mathbf{A-24}$ lassen sich zudem über einen Koordinationswechsel am Zink zwischen Kohlenstoff und Sauerstoff ineinander überführen (siehe Abschnitt 4.1.7.1). Um die genannten Intermediate der Reaktion identifizieren zu können, wurden die Ramanspektren berechnet. Diese sind in Abbildung 5.5 zusammen mit dem Spektrum des Zink-Hydroxid-Komplexes dargestellt. Aus diesem Spektrenvergleich sind die Bereiche der neu entstehenden Banden zu entnehmen. Im Fall von $^{12}N_3\mathbf{A-3}$ und $^{12}N_3\mathbf{A-24}$ sind zwischen 3000 cm^{-1} und 3250 cm^{-1} die CH-Streckschwingungen der Methylidengruppen zu erwarten. Aufgrund dieser funktionellen Gruppen treten in diesen beiden Spektren auch CC-Streckschwingungen bei etwa 1600 cm^{-1} auf. $^{12}N_3\mathbf{A-3}$ besitzt zudem eine charakteristische ZnC-Streckschwingung bei 633 cm^{-1} . Die ZnO-Streckschwingung erscheint in $^{12}N_3\mathbf{A-24}$ dagegen schon bei 583 cm^{-1} . Im Ramanspektrum des Zink-Hydroxid-Komplexes existiert an dieser Stelle allerdings ebenfalls die Schwingung $\nu(\text{ZnO})$. Im Spektrum von $^{12}N_3\mathbf{A-20}$ sind Moden in Bezug auf die Carbonylgruppe zu erwarten. Deren hoher Dipolcharakter führt jedoch zu einer geringen Intensität im Ramanspektrum bei 1600 cm^{-1} . Zu beobachten ist dagegen die $\delta_{sym}(\text{CC})$ bei 822 cm^{-1} . Diese Mode erscheint bei den zwei anderen Intermediaten bei höheren Wellenzahlen und mit geringerer Intensität.

Den ramanspektroskopisch beobachtbaren Reaktionsverlauf zeigt Abbildung 5.6. Es sind vier Spektren nach verschiedenen Reaktionszeiten dargestellt. Das Spektrum bei $t=0\text{ s}$ setzt sich aus den Einzelspektren von Allen (siehe Abbildung 5.3) und dem Zink-Komplex (siehe Abbildung 5.4) zusammen. Die Banden bei 3013 cm^{-1} und 1073 cm^{-1} stammen somit von Moden des Allens und die Signale bei 1131 cm^{-1} , 928 cm^{-1} und 625 cm^{-1} vom Perchlorat. Nach $t=4\text{ s}$ sind schwache zusätzliche Raman-Banden erkennbar, die mit zunehmender Reaktionsdauer intensiver werden. Im Einzelnen sind dies drei Banden im CH-Streckschwingungsbereich, zwei Banden

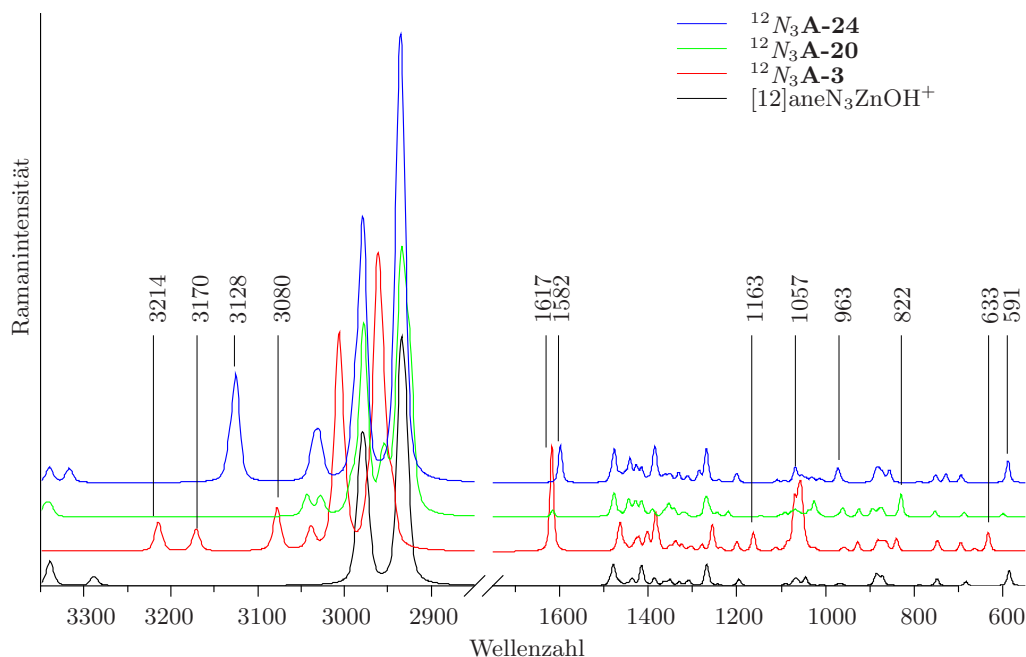


Abb. 5.5: Berechnete Ramanspektren der Intermediate $^{12}\text{N}_3\text{A-3}$, $^{12}\text{N}_3\text{A-20}$ und $^{12}\text{N}_3\text{A-24}$.

unterhalb von 1600 cm^{-1} sowie Banden bei 1158 cm^{-1} , 1026 cm^{-1} und 999 cm^{-1} . Außerdem entwickeln sich mehrere Banden im unteren Fingerprintbereich des Spektrums bei 704 cm^{-1} , 675 cm^{-1} und 561 cm^{-1} .

Die entstehenden Signale liegen im Bereich der charakteristischen Banden der Intermediate. Die Banden bei 3188 cm^{-1} und 3152 cm^{-1} stimmen hinsichtlich Intensitätsverhältnis und Wellenzahlabstand mit dem berechneten CH_2 -Streckschwingungen der Methylidengruppe von $^{12}\text{N}_3\text{A-3}$ überein, sind jedoch $30 - 40\text{ cm}^{-1}$ verschoben. Ebenso sind Banden in der Umgebung von 3050 cm^{-1} in den Spektren von $^{12}\text{N}_3\text{A-3}$ und $^{12}\text{N}_3\text{A-24}$ zu finden. Im experimentellen Spektrum befindet sich bei 1590 cm^{-1} eine intensive und bei 1570 cm^{-1} eine schwache Bande. Die berechneten Ramanspektren zeigen in diesem Bereich dagegen nur ein Signal pro Intermediat. Die Banden von $^{12}\text{N}_3\text{A-3}$ und $^{12}\text{N}_3\text{A-24}$ besitzen jedoch ein asymmetrisches Intensitätsverhalten mit einem Wellenzahlabstand von 25 cm^{-1} . Dies deutet auf die Bildung beider Intermediate hin. Die schwache Bande bei 1158 cm^{-1} kann im berechneten Spektrum von $^{12}\text{N}_3\text{A-3}$ bei 1163 cm^{-1} identifiziert werden. Ebenso existieren zu den Banden bei 704 cm^{-1} und 675 cm^{-1} Deformationsschwingungen im berechneten Spektrum bei 748 cm^{-1} und 696 cm^{-1} . Auch die Intermediate $^{12}\text{N}_3\text{A-20}$ und $^{12}\text{N}_3\text{A-24}$ besitzen in diesem Bereich ähnliche Schwingungen. Den Rechnungen zufolge existieren diese jedoch auch im Zink-Hydroxid-Komplex. Das Spektrum von

5 Experimentelle Umsetzung von Allen mit $[^{12}\text{aneN}_3\text{ZnOH}]$

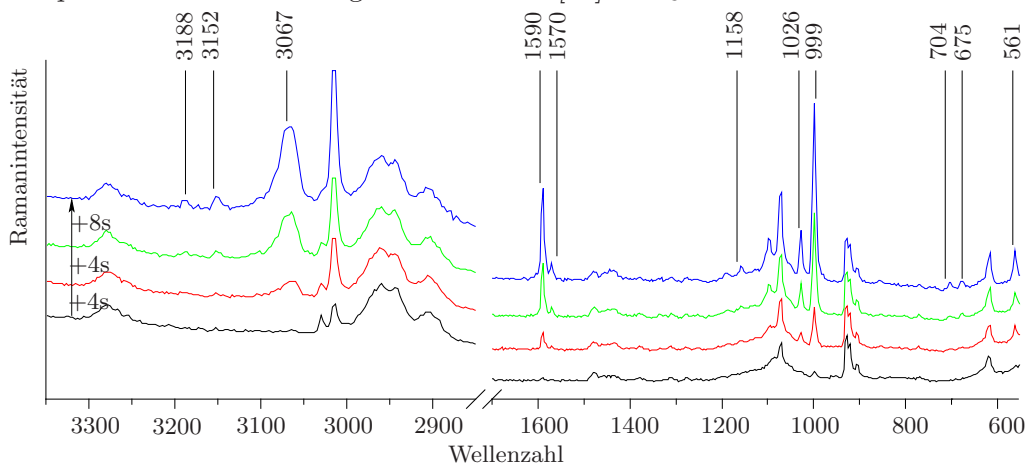


Abb. 5.6: Ramanspektren verschiedener Messintervalle.

$^{12}\text{N}_3\text{A-24}$ enthält eine weitere, dazu passende Bande bei 730 cm^{-1} .

Als weitere Signale sind in der Messreihe sowohl die charakteristischen Banden des Allens bei 3013 cm^{-1} und 1073 cm^{-1} , als auch die Banden des Perchlorats bei 1131 cm^{-1} , 928 cm^{-1} und 625 cm^{-1} zu identifizieren. Zwischen 700 cm^{-1} und 900 cm^{-1} ist keine Entwicklung neuer Banden zu beobachten. Intermediat $^{12}\text{N}_3\text{A-20}$ kann daher den Rechnungen zufolge als Produkt ausgeschlossen werden. Jedoch stimmen auch die separierten Spektren $^{12}\text{N}_3\text{A-3}$ und $^{12}\text{N}_3\text{A-20}$ nicht mit dem Produkt der Messreihe überein. Wird dagegen von der Möglichkeit der simultanen Bildung beider Intermediate ausgegangen, kann das Produktspektrum größtenteils durch die Rechnungen simuliert werden. In Abbildung 5.7 ist das Summenspektrum von $^{12}\text{N}_3\text{A-3}$ und $^{12}\text{N}_3\text{A-20}$ im Vergleich zum Produkt nach $t = 16\text{ s}$ dargestellt. Die unskalierten, berechneten Banden liegen allgemein etwa 30 cm^{-1} über den experimentellen Daten. Stärkere Abweichungen sind im Bereich um 1000 cm^{-1} zu finden.

Die überraschend schnelle Produktentwicklung bei einer postulierten Aktivierungsbarriere von über 100 kJ/mol ist auf die Energiezufuhr durch Laserstrahlung zurückzuführen. Obwohl weder Allen noch der Zink-Hydroxid-Komplex Absorptionen im Wellenlängenbereich des Lasers besitzen, findet offensichtlich Wärmeentwicklung aufgrund von Strahlungsabsorption statt. Durch die Bestrahlung der Kristalle kann über kurze Zeit eine zunehmende Verfärbung ausgehend von der Eintrittsstelle beobachtet werden. Offensichtlich thermisch hervorgerufene Spannungen führen zudem zum Bruch der Kristalle. Letztendlich bedingt der Laserbeschuss die Zerstörung des Komplexes. Ohne Allen in der Reaktionskammer bleibt die Bestrahlung des Komplexes dagegen folgenlos.

Nach erfolgter Messung konnte die Entwicklung eines Saumes flüssigen Allens beobachtet werden. Dies lässt den Schluss zu, dass es sich dabei um ein instabiles

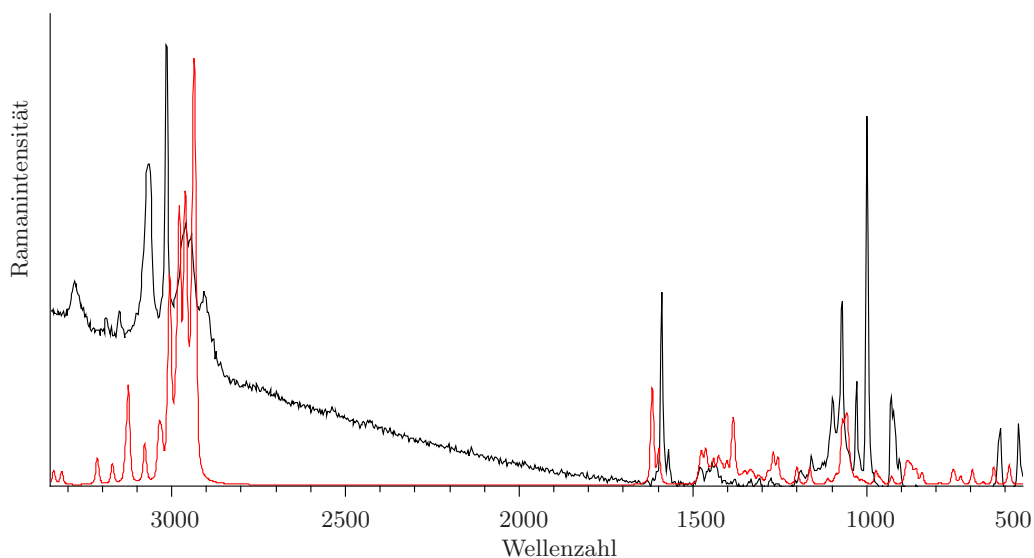


Abb. 5.7: Spektrenvergleich zwischen experimentellem Ramanspektrum nach $t = 16$ s und berechnetem Summenspektrum der Intermediate $^{12}N_3A-3$ und $^{12}N_3A-24$.

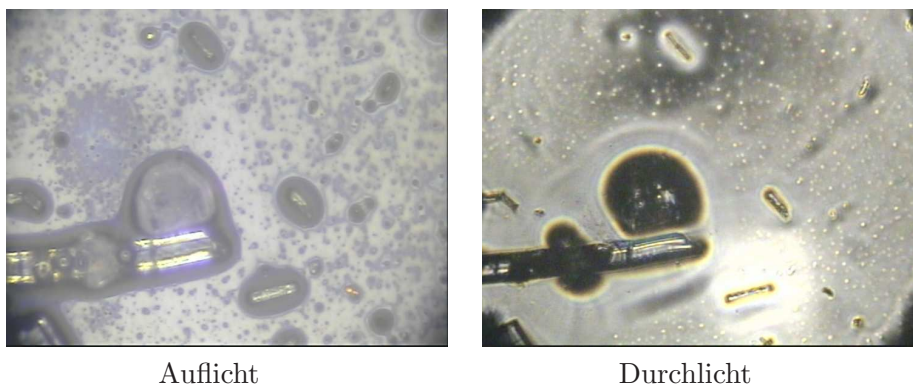


Abb. 5.8: Blick in den Reaktionsraum $t = 15$ s nach Beendigung der Messung.

Produkt handelt, welches wieder zu Allen zerfällt. Der Saum entsteht nicht nur in unmittelbarer Nähe zur Eintrittsstelle des Lasers, sondern um alle in der Reaktionskammer befindlichen Kristalle (siehe Abbildung 5.8). Die Bildung des Saumes erreicht innerhalb der ersten Minute nach Ausschalten des Lasers ein Maximum und nimmt danach kontinuierlich ab.

Alternativ kann von der Bildung einer substituierten, aromatischen Verbindung ausgegangen werden, da mono-, meta- und 1,3,5-trisubstituierte Aromaten im Raman-Spektrum eine starke Bande bei 1000 cm^{-1} zeigen. Für mono- und orthosubstituierte Aromaten ist zudem eine weitere Bande bei etwa 1030 cm^{-1} charakteristisch. Beide

5 Experimentelle Umsetzung von Allen mit [12]aneN₃ZnOH

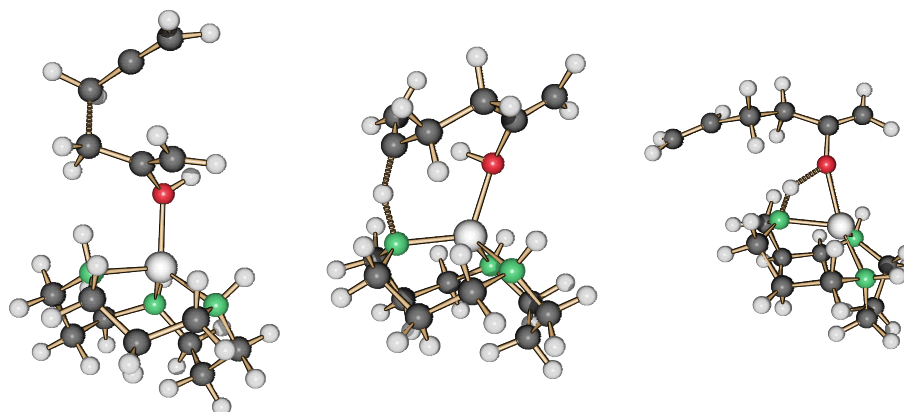


Abb. 5.9: Auswahl möglicher Übergangszustände nach einem Angriff von Allen auf das Intermediat ¹²N₃A-3a. (grau - Zink, schwarz - Kohlenstoff, rot - Sauerstoff, grün - Stickstoff, weiß - Wasserstoff)

Signale sind Ringschwingungen ($\nu(\text{CC})_{ar}$). Auch die Doppelbande bei 1600 cm^{-1} kann von Ringschwingungen hervorgerufen werden. Jedoch besitzen entsprechend substituierte Aromaten charakteristische, aus der Ebene (out of plane) schwingende CH-Deformationen im Bereich um 800 cm^{-1} . Das Produktspektrum zeigt in diesem Bereich jedoch keine Signale. Auch die entstehenden Banden zwischen 3100 cm^{-1} und 3200 cm^{-1} lassen sich durch eine einfache aromatische Verbindung wie Benzol nicht erklären.

In Ermangelung eines geeigneten Nucleophils ist ausgehend von dem Intermediat ¹²N₃A-3a prinzipiell die Bildung einer sechsgliedrigen Verbindung durch Anlagerung eines zweiten Moleküls Allen oder auch ¹²N₃A-3a möglich. Unter Beteiligung des Liganden kann dementsprechend eine Protonenverschiebung oder auch Dehydrierung stattfinden. Beim Absuchen der Potentialhyperfläche konnten entsprechende Strukturen gefunden werden. Abbildung 5.9 zeigt den nichtkonzertierten Übergangszustand der Anlagerung eines zweiten Allens an das Intermediat ¹²N₃A-3a, die Protonenverschiebung vom Liganden auf das sp-konfigurierte C-Atom sowie eine mögliche Reprotonierung des Liganden, ausgehend vom protonierten, zinkgebundenen Sauerstoff.

Die ramanspektroskopische Untersuchung in der Druckzelle zeigt, dass biomimetische Zink-Hydroxid-Komplexe mit Allen, als isoelektronischem Analogon zu Kohlenstoffdioxid, reagieren können. Die theoretischen Ergebnisse leisten zudem einen wertvollen Beitrag zur Interpretation der Messungen. Die experimentellen Möglichkeiten zum Studium dieser Reaktion sind aber noch längst nicht ausgereizt. So fehlen Experimente mit einem Nucleophil, um den Katalysezyklus schließen zu können. Der Schritt zur Untersuchung in Lösung kann durch höher siedende, substituierte Allene

5.2 Spektrenauswertung

erreicht werden. Damit kann auch durchaus das Problem der Reaktion mit einem weiteren Substratmolekül vermieden werden.

Zusammenfassung

Der wissenschaftsübergreifende Begriff der Biomimetik umfasst das Lernen und Nachahmen nach dem Vorbild der Natur. Im Kontext der aktuellen Entwicklung neuartiger und ungewöhnlicher chemischer Reaktionen wird dabei versucht, die optimierten, biochemischen Prozesse auf labortechnisch oder industriell nutzbare Synthesen und Anwendungen zu übertragen. Im Blickpunkt stehen vor allem Enzyme als hocheffiziente und zumeist äußerst spezialisierte Katalysatoren. Die Erforschung dieser Proteine vergrößert nicht nur die Kenntnis der Funktionsweise biologischer und biochemischer Mechanismen und ihrer Wirkungsweise, sondern gibt insbesondere Aufschluss über den Aufbau der katalytisch aktiven Zentren. Auf diese Weise können wichtige Faktoren und Hinweise für Wachstum und Entwicklung sowie für die Erforschung von Krankheiten und Funktionsstörungen gewonnen werden.

Die Familie der Carboanhydrasen (CAs) ist eine der wohl ältesten Enzymklasse des Lebens auf der Erde und ihre Vertreter kommen in jedem prokaryotischen oder eukaryotischen Organismus vor. CAs gehören zu den zinkhaltigen Metalloenzymen und katalysieren die reversible Hydratisierung von Kohlendioxid. Somit sind CAs der Enzymklasse der Lyasen zuzuordnen, welche im Allgemeinen Molekülsplaltungen katalysieren. CAs bilden nicht nur die physiologische Grundlage für den Transport von CO_2 oder HCO_3^- , sondern sind außerdem für die Bereitstellung dieser Substrate als Edukte weiterer fundamentaler enzymatischer Reaktionen verantwortlich. Dazu gehören neben den Vorgängen bei Atmung und Photosynthese auch Säure-/Baseregulation, Prozesse des Ionentransports, Gluconeogenese oder die Bereitstellung von HCO_3^- im Harnstoffzyklus. Bisher wurden sechs Klassen an CAs differenziert (Abschnitt 1.1.2, Seite 3). Die Bedeutung des Isoenzym I aus der Klasse der α -CAs für den CO_2 -Transport im Blut wird an der Häufigkeit dieses Proteins in den Erythrozyten deutlich. Nicht zuletzt aufgrund ihres evolutionsbiologischen Alters gehören CAs zu den Enzymen mit den höchsten Wechselzahlen und Beschleunigungsfaktoren. Besonders effektiv im Hinblick auf die Umsatzrate ist das Isoenzym CA-II. Die Vielfalt an Funktionen in verschiedensten Kompartimenten des Körpers macht CAs vor allem zum medizinischen Forschungsobjekt. Neben der Erforschung und dem Verständnis des enzymatischen Mechanismus (Abschnitt 1.1.3, Seite 17) steht die Entwicklung spezifisch wirkender Inhibitoren und Aktivatoren zu Bekämpfung von

Zusammenfassung

CA-relevanten Krankheiten im Mittelpunkt (Abschnitte 1.1.4, Seite 19 und 1.1.5, Seite 22).

Die systematische Übertragung biochemischer Prinzipien auf rein chemische Fragestellungen beginnt nach der Aufklärung von Struktur und Funktion des natürlichen Vorbilds mit der Entwicklung geeigneter Modelle (Abschnitt 1.1.7, Seite 22). Im nativen Enzym CA wird der Cofaktor Zink von drei Histidinresten des Proteins und einem Hydroxid- bzw. Wasserliganden komplexiert. Die Imitation des aktiven Zentrums wird daher über stickstoffhaltige Liganden und ein komplexiertes Hydroxidion erreicht. Ein rudimentäres, theoretisches und für effektive quantenchemische Berechnungen geeignetes Modell ist das aus drei Molekülen Ammoniak und einem Hydroxidliganden bestehende, so genannte Ammoniakmodell. Es ermöglicht die Simulation der bioanalogen Reaktionen auf einem hohen quantenchemischen Niveau. Die in dieser Arbeit verwendete Kombination des DFT-Funktional mPW1k mit dem aug-CC-pVDZ-Basissatz liefert Resultate, die mit Ergebnissen aus korrelierten Methoden vergleichbar sind.

Modelle für experimentelle Umsetzungen müssen dagegen den Kriterien der Synthetisierbarkeit und Stabilität genügen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Zink-Hydroxid-Komplex des 1,5,9-Triazacyclododecan-Liganden gewählt. Dieser Komplex ist einfach positiv geladen. Er stellt aufgrund seiner Eigenschaften ein nukleophiles Kation dar und entspricht somit dem chemischen Charakter des aktiven Zentrums von CA. Zudem ermöglicht dieses Modell aufgrund seiner vergleichsweise geringen Anzahl an Atomen die quantenchemische Berechnung ausgewählter Strukturen und ist deshalb Grundlage für die Interaktion zwischen Theorie und Experiment.

Mechanismusgestützte Inhibitoren besitzen zwangsläufig ungesättigte Bindungen, um in den Katalysezyklus eintreten zu können. Zu diesen Umsetzungen zählt die Reaktion von Cyanamid mit Wasser zu Harnstoff. Die Hemmung des Enzyms beruht auf der Konkurrenz um die Bindung am aktiven Zentrum sowie auf der deutlich langsameren Reaktion. Die Berechnungen dieser Arbeit zeigen, dass nicht Cyanamid, sondern das Isomer Carbodiimid das aktive Substrat darstellt (Abschnitt 4.2.1, Seite 96). Die gefundenen Reaktionspfade zeigen ein energetisches Minimum für die Ureat-Strukturen mit einer freien Carbonylgruppe und einem am Zink gebundenen, protonierten Stickstoff. Die Struktur dieses Intermediats legt die Reaktion, ausgehend von Carbodiimid, nahe. Demnach erfolgt im nativen Enzym die Isomerisierung von der Dreifachbindung des Cyanamids in zwei kumulierte Doppelbindungen unter Einfluss der Proteinhülle (Abschnitt 4.2.2, Seite 105). Der inhibitorische Effekt beruht auf der thermodynamischen Stabilität des Ureat-Intermediats. Somit konnte mit quantenchemischen Methoden erstmalig sowohl die Ursache als auch der Me-

chanismus der Suizidinhibition von CA durch Carbodiimid und Cyanamid gefunden werden.

Intensiv wurde die biomimetische Hydratisierung von Allen untersucht. Allen fällt als Nebenprodukt im C3-Schnitt der Naphtha-Destillation an und wird derzeit isomerisiert, hydriert oder direkt abgefackelt (Abschnitt 1.3.4, Seite 30). Die durch kostengünstige Zinkkatalysatoren vermittelte Reaktion mit Nukleophilen erscheint schließlich als durchaus realisierbar und besitzt demzufolge einen deutlichen ökonomischen Aspekt. Die Ergebnisse aus der Berechnung der Aktivierungsbarrieren der Modellreaktion mit Wasser zeigen einen starken katalytischen Effekt (Abschnitte 4.1.1, Seite 61 und 4.1.2, Seite 75), der sich durch geeignete Substitutionen verstärken lässt (Abschnitt 4.1.4, Seite 79). Bei dem nukleophilen Angriff auf Allen kommen nicht nur regio- und positionsselektive Gesichtspunkte zum Tragen, sondern es konkurrieren auch der konzertierte und der schrittweise Mechanismus der Zinkkatalyse miteinander (Abschnitt 4.1.7, Seite 91). Der nukleophile Angriff auf das zentrale Kohlenstoffatom ist gegenüber dem Angriff auf die terminalen C-Atome bevorzugt. Weiterhin ist der konzertierte Mechanismus auf Grundlage der verwendeten Modelle energetisch günstiger im Vergleich zur schrittweisen Variante. In jedem Fall ist der initiale Angriff der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Die Aktivierungsbarrieren der Mechanismen differieren nicht gravierend voneinander. Die Aufklärung der weiteren Reaktionspfade zeigt kein extremes, thermodynamisches Minimum, welches den Schluss des Katalysezyklus verhindern könnte.

Experimentell wurde die Reaktion des Allens mit dem Zink-Hydroxid-Komplex des 1,5,9-Triazacyclododecan-Liganden raman-spektroskopisch in einer Druckzelle untersucht (Abschnitt 5.1, Seite 117). Ziel war die Identifizierung von Intermediaten, die sich aus den Berechnungen des Reaktionsmechanismus ergaben. Die Messungen zeigen eine schnelle Reaktion unter Einfluss des Lasers. Die entstandenen Banden im Reaktionsverlauf lassen sich charakteristischen Moden der erwarteten Strukturen zuordnen und stützen somit die Resultate aus den quantenchemischen Rechnungen (Abschnitt 5.2.3, Seite 121). Damit ist die Grundlage für weitere experimentelle Untersuchungen gelegt. Hierfür bieten sich verschiedene Modellkomplexe, substituierte Allene und bestimmte Nukleophile an.

Zusätzlich zeigen die Ergebnisse der berechneten Reaktionsmechanismen der homologen Reihe aus Keten, Ketenimin und Thioketen, dass sich kumulierte Doppelbindungen mit Zink-Hydroxid-Komplexen nach dem Vorbild des aktiven Zentrums von CA aktivieren lassen (Abschnitt 4.3, Seite 108). Wie bei der Umsetzung mit Carbodiimid führen freie Carbonylgruppen zu einer hohen thermodynamischen Stabilität der Intermediate. Das lässt den Schluss zu, dass auch Keten, Ketenimin und

Zusammenfassung

Thioketen als Inhibitoren für CA wirken können und sich der Reaktionsmechanismus der CA auf diese Heteroallene übertragen lässt.

Zusammen mit den bisher in dieser Arbeitsgruppe erzielten Ergebnissen können Struktur-Eigenschaftsbeziehungen auf Grundlage von natürlichen Ladungen hergestellt werden (Abschnitt 4.4, Seite 112). Insbesondere für CN-Doppelbindungen ergibt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Aktivierungsbarriere und der Ladungsdifferenz dieser Bindung sowohl im freien Heteroallen als auch im Übergangszustand.

Summary

Biomimetics as an interdisciplinary concept involves learning from and imitating of nature using appropriate models. The actual development of novel and uncommon chemical reactions is aimed to transfer such optimized, biochemical processes to laboratory and industrially usable syntheses and applications. In the visual focus stand enzymes as highly efficient and almost extreme specialized catalysts. The investigation of such proteins enriches not only the knowledge of biological and biochemical mechanisms and their mode of action, but in particular gives also information about the active center. In that way, one can fathom out important factors for the growth and development as well as for the investigation of diseases and glitches.

The family of carbonic anhydrases (CAs) is one of the potentially oldest enzyme classes on earth and their members can be found in each procaryotic or eucaryotic organism. CAs belong to the zinc containing metalloenzymes and catalyze the reversible hydration of carbon dioxide. As a consequence CAs are assigned to the enzyme class of the lyases, which generally catalyze the cleavage of molecules. CAs form not only the physiological base for the transport of CO_2 or HCO_3^- but also are responsible for the provision of this substrates as educts of further fundamental enzymatic reactions. Beside processes of respiration and photosynthesis, acid/base regulation, processes of ion transport, gluconeogenesis or the provision of HCO_3^- in the urea cycle belong to it. Up to now six classes of CAs are differentiated (section 1.1.2, page 3). The importance of the isoenzyme CA-I from the class of the α -CAs for the CO_2 portage in the blood are obvious due to the commonness of this protein in the erythrocytes. Even because of its evolutionary age, CAs belong to the enzymes with the highest turn over numbers and acceleration factors. CA-II is of outstanding efficiency particular regarding the rate of conversion. The diversity of functions in many different compartments of the body makes CAs to a field of high interest in medicine and science. Next to the investigation and insight of the enzymatic mechanism (section 1.1.3, page 17), the development of specific acting inhibitors and activators for the combat against CA relevant diseases takes center stage (sections 1.1.4, page 19 and 1.1.5, page 22).

The systematic transfer of biochemical principles to pure chemical interrogations begins right after understanding the structure and function of the natural example

Summary

and invokes the development of suitable models (section 1.1.7, page 22). In the native enzyme CA the cofactor zinc is complexed by three histidine ligands and one hydroxide ion respectively water ligand. The imitation of the active center will be achieved by nitrogen containing ligands and a complexed hydroxide ion. A rudimentary, theoretical model, what effectively suits the needs of quantum chemical calculations, is the so called ammonia model consisting of three molecules of ammonia and one hydroxide ligand. It allows the simulation of bioanalog reactions at a high level of theory. The combination of the DFT functional mPW1k with the aug-CC-pVDZ basis set used in this work provides results, which are quite comparable to post-Hartree-Fock methods.

On the other hand, models for experimental tests have to fulfill the criteria of synthesizability and stability. Within the framework of this thesis, the zinc hydroxide complex of the 1,5,9-triazacyclododecane ligand was chosen to model the active center of CA. Furthermore, this model enables the quantum chemical calculation of selected structures due to its comparatively small count of atoms and therefore provides the base for the interaction between theory and experiment.

Inevitably, mechanism-based inhibitors have unsaturated bonds to enter the catalytic cycle. The reaction of cyanamide with water to urea belongs to such a type of reaction. The inhibition of the enzyme bases not only on the competition for bonding to the active center but also on the obvious slower reaction. The calculations make clear, that not cyanamide but carbodiimide acts as the active structure (section 4.2.1, page 96). The found reaction paths show a energetic minimum for urea structures with a free carbonyl group and a zinc-bound, protonated nitrogen. Regarding the structure of this intermediate, one would suggest the reaction going out of carbodiimide. Accordingly, the isomerization from a triple bond to cumulated double bonds occurs in the native enzyme under the influence of the protein cover (section 4.2.2, page 105). The inhibitory effect is based on the thermodynamic stability of the urea intermediate. Consequently, it was possible to find the reason and the mechanism of the suicide inhibition of carbodiimide as well as cyanamide using quantum chemical methods.

The biomimetic hydration of allene was well investigated. Allene accrues in the C3-cut of the naphtha distillation and at present it is subsequently isomerized, hydrogenated or flared off (section 1.3.4, page 30). Regarding this, the reaction with nucleophiles mediated from cost-efficient zinc catalysts has a strong economic aspect. The results from the calculations of the barrier heights of the reaction with water show a strong catalytic effect (sections 4.1.1, page 61 and 4.1.2, page 75), which can be strengthened with suitable substitutions. (section 4.1.4, page 79). Concerning the

nucleophilic attack on allene, not only regio or positional aspects contributes, but also concerted and stepwise mechanisms of the zinc catalysis compete with each other (section 4.1.7, page 91). In any case, the initial attack is the rate determining step. The activation barriers of the mechanisms differ not significantly. The calculation further reaction paths does not result in extreme thermodynamic minima, which could inhibit the close of the catalytic cycle.

The reaction of allene with the zinc hydroxide complex containing the 1,5,9-triazacyclododecane ligand was experimentally investigated using a pressure cell with Raman-spectroscopic methods (section 5.1, page 117). The goal was the identification of intermediates derived from the theoretical studies of the reaction mechanism. The measurements shows a fast reaction under influence of the laser. The nascent bands could be assigned to characteristic vibrational modes of the expected structures and support the results from the quantum chemical calculations (section 5.2.3, page 121). These results provide the base for further experimental investigations involving different metal complexes, substituted allenes and designated nucleophile.

Also the results of the calculated reaction mechanisms of the homologous row of ketene, ketenimine and thioketene show, that cumulated double bonds can be activated with zinc-hydroxide complexes modeled after the active center of CA (section 4.3, page 108). As with the conversion of carbodiimide, free carbonyl groups lead to high thermodynamic stability of the intermediates. This intends, that ketenes, ketenimines and thioketenes could act as inhibitors for CA and the reaction mechanism could also be transferred to this heteroallenes.

Together with additional results from this work group it is possible to develop structure property relationships at the base of natural charges (section 4.4, page 112). In the case of CN double bonds a linear context exists between the activation barrier and the difference in charge distribution of this bond, both in the free heteroallene and in the transition state.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Mechanismus der Protonensekretion in Tumorzellen	9
1.2	Carboanhydrase II	16
1.3	Sulfonamid Inhibitoren	20
1.4	anionische Inhibitoren	20
1.5	Phenol-Inhibitoren	21
1.6	Liganden	24
1.7	Allen Grundkörper	26
1.8	Allen Punktgruppe	27
1.9	Heteroallene	33
3.1	TSs der unkatalysierten Reaktion mit Wasser	50
3.2	Produkte der Reaktion mit Wasser	51
3.3	Methodenvalidierung	55
4.1	Übergangszustände A-2(ts) des initialen, zinkkatalysierten Angriffs auf Allen	63
4.2	Intermediat A-3	65
4.3	Mesomere Grenzformeln von A-3	66
4.4	Übersicht der Reaktionspfade, ausgehend von A-3	68
4.5	Energieprofil der zinkkatalysierten Reaktion von Allen mit Wasser für L = NH ₃	72
4.6	Übergangszustände A-2a(ts) des initialen, zinkkatalysierten Angriffs auf Allen	78
4.7	Energieprofile der Reaktionen des ZnOMe- und ZnOH-Komplexes . .	86
4.8	NBOs von ¹² N ₃ A-2(ts)	88
4.9	NBOs von ¹² N ₃ A-2a(ts)	88
4.10	MOs von ¹² N ₃ A-2(ts)	89
4.11	MOs von ¹² N ₃ A-2a(ts)	90
4.12	Energieprofil der Reaktion von Allen mit Wasser für L = [12]aneN ₃ .	95
4.13	Mesomere Grenzformeln von C-7	99
4.14	Energieprofil der zinkkatalysierten Reaktion von Carbodiimid mit Wasser	104
4.15	Carboanhydrase II - Carbodiimid-Komplex	106
4.16	Carboanhydrase II - Ureat-Komplex	107
4.17	Natural Charges δ_{NC} von CN-Bindungen	114
5.1	Druckzelle	119
5.2	Reaktionsraum	119

Abbildungsverzeichnis

5.3	Ramanspektrum Allen	120
5.4	Ramanspektrum [12]aneN ₃ ZnOH-Komplex	122
5.5	Ramanspektren Intermediate	123
5.6	Ramanspektren Kinetik	124
5.7	Ramanspektrenvergleich	125
5.8	Reaktionsraum nach Laserbeschuss	125
5.9	Übergangszustände ausgehend von ¹² N ₃ A-3a	126

Schemenverzeichnis

1.1	Carboanhydrase - Mechanismus	18
1.2	Substrate für CA	23
1.3	Übergangsmetall-katalysierte Synthese von Allenen	30
1.4	Umsetzung an Zinksilikaten	32
1.5	Ketene durch Wolff-Umlagerung	34
1.6	Ketenimine durch Aza-Wittig-Reaktion	35
1.7	Thioketene durch 1,2,3-Thiadiazol-Pyrolyse	35
3.1	Unkatalysierte Reaktion mit Wasser	50
3.2	Solvenskatalysierte Additionsreaktion an Allen	57
4.1	Angriff am zentralen allenischen Kohlenstoff	62
4.2	Racemierungsmechanismus von A-3	68
4.3	Reaktionspfade ausgehend von A-3 - Teil 1	69
4.4	Reaktionspfade, ausgehend von A-3 - Teil 2	71
4.5	Angriff am terminalen allenischen Kohlenstoff	76
4.6	Zink-Methoxid-Komplex katalysierte Reaktion von Allen mit Methanol	86
4.7	Reaktionspfad des schrittweisen Mechanismus	93
4.8	Zinkkatalysierter Angriff auf Carbodiimid	97
4.9	Carbodiimid Reaktionspfade - Teil 1	98
4.10	Carbodiimid Reaktionspfade - Teil 2	101
4.11	Carbodiimid Reaktionspfade - Teil 3	103
4.12	Carbodiimid Reaktionspfade - Teil 4	105
4.13	Ketene Reaktionspfade - Teil 1	108
4.14	Ketene Reaktionspfade - Teil 2	111

Tabellenverzeichnis

1.1	R/S-Konfiguration des Allens	29
1.2	Ausgewählte Synthesen und Reaktionen von Allenen.	31
3.1	Natural Charges δ_{NC} für Allen und verschiedene Heteroallene	51
3.2	Unkatalysierte Reaktionen mit Wasser	53
3.3	Methodenvalidierung - Rechenzeit	55
3.4	Methodenvalidierung - Geometrie Allen	56
3.5	Wasserkatalysierte Reaktionen	58
4.1	Übergangszustand A-2(ts)	64
4.2	Intermediat A-3	66
4.3	Übergangszustände A-2a(ts)	79
4.4	Substitutionseffekte auf A-2(ts) - Teil 1	81
4.5	Substitutionseffekte auf A-2(ts) - Teil 2	82
4.6	Natural Charges δ_{NC} für Allen und substituierte Allene	83
4.7	Geometrie des Ureat-Intermediates	107
4.8	Geometrieparameter der Übergangszustände der Ketene	110
4.9	Aktivierungsbarrieren Allen/Heteroallene	112
4.10	Ladungsdifferenzen	113

Index

- Übergangsstrukturtheorie, 45
- Allen, 26
- Chiralität, 27
 - Geschichte, 28
 - Synthesen, 29
 - technische Gewinnung, 30
 - unkatalysierte Reaktion, 49
 - wasserkatalysierte Reaktion, 57
 - zinkkatalysierte Reaktion, 61
- Basissätze, 38
- Carboanhydrase, 1
- Aktivatoren, 22
 - Geschichte, 2
 - Inhibitoren, 19
 - Isoenzyme, 3–8, 10–13
 - Klassen, 3, 13, 15, 16
 - Mechanismus, 17
 - Modelle, 22
 - Substrate, 22
- Carboanhydrase-Inhibitoren
- Amionen, 20
 - Phenole, 21
 - Suizid-inhibitoren, 21
 - Sulfonamide, 19
- Carbodiimid, 21, 33
- Carbodiimmid
- tinkkatalysierte Reaktion, 96
- Carboxysom, 15, 16
- coupled-cluster-Verfahren, 40
- Druckzelle, 117
- Eukaryoten, 1, 2
- Funktionale, 37
- Gluconeogenese, 2, 5
- Harnstoffzyklus, 2, 5
- Heteroallene, 33
- Keten, 34
- Ketenimin, 34
- Konfigurations-Wechselwirkungs-Verfahren, 40
- Møller-Plesset-Verfahren, 41
- NBO Theorie, 41
- Natural Population Analysis, 43
 - Natural Resonance Theory, 43
- Nomenklatur, 46
- Ping-Pong-Mechanismus, 14, 15
- Polarizable Continuum Model, 44
- Prokaryoten, 1
- Quantenchemische Programme, 47
- Ramanspektroskopie, 117
- Selektivität, 49
- Thioketen, 35
- Zink, 26

Literaturverzeichnis

- [1] Weidenbruch, M. *CHEMKON* **1995**, *2*, 6–8. [1](#)
- [2] van't Hoff, J. H. *La Chimie dans L'Espace*; Bazendijk: Rotterdam, 1875; Vol. 1, deutsch von Herrmann: "Die Lagerung der Atome im Raume", Braunsch. 1877. [1](#), [28](#)
- [3] Burton, B. S.; von Pechmann, H. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1887**, *20*, 145–149. [1](#), [28](#)
- [4] Gustavson, G.; Demjanov, N. *J. Prakt. Chem.* **1888**, *38*, 201–207. [1](#), [28](#)
- [5] Schenk, S.; Kesselmeier, J.; Anders, E. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3091–3105. [1](#), [23](#), [99](#)
- [6] Schröder, D.; Schwarz, H.; Schenk, S.; Anders, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5087–5090. [1](#), [23](#)
- [7] Bräuer, M.; Pérez-Lustres, J. L.; Weston, J.; Anders, E. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1454–1463. [1](#), [23](#)
- [8] Mauksch, M.; Bräuer, M.; Weston, J.; Anders, E. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 190–198. [1](#), [23](#)
- [9] Sinnecker, S.; Bräuer, M.; Koch, W.; Anders, E. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1006–1013. [1](#), [23](#)
- [10] Bräuer, M.; Anders, E.; Sinnecker, S.; Koch, W.; Rombach, M.; Brombacher, H.; Vahrenkamp, H. *Chem. Commun.* **2000**, *8*, 647–648. [1](#)
- [11] Jahn, B. O.; Eger, W. A.; Anders, E. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 8265–8278. [1](#), [23](#)
- [12] Eger, W. A.; Jahn, B. O.; Anders, E. *Journal of Molecular Modeling* **2009**, *15*, 433–446. [1](#)
- [13] Escudie, J.; Ranaivonjatovo, H.; Rigon, L. *Chem. Rev. (Washington, DC, U.S.)* **2000**, *100*, 3639–3696. [1](#)
- [14] Mayr, E. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1998**, *95*, 9720–9723. [2](#)
- [15] Woese, C.; Kandler, O.; Wheelis, M. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1990**, *87*, 4576–4579. [2](#)

Literaturverzeichnis

- [16] Smith, K. S.; Jakubzick, C.; Whittam, T. S.; Ferry, J. G. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1999**, *96*, 15184–15189. [1](#), [14](#), [15](#)
- [17] Smith, K. S.; Ferry, J. G. *FEMS Microbiology Reviews* **2000**, *24*, 335–366. [2](#)
- [18] Henry, R. P. *Annual Review of Physiology* **1996**, *58*, 523–538. [2](#)
- [19] Esbaugh, A.; Tufts, B. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **2006**, *154*, 185–198. [2](#)
- [20] Faurholt, C. *Journal de Chimie Physique* **1924**, *21*, 400–455. [2](#)
- [21] Henriques, O. M. *Biochemische Zeitschrift* **1928**, *200*, 1–24. [2](#)
- [22] Slyke, D. D. V.; Hawkins, J. A. *J. Biol. Chem.* **1930**, *87*, 265–279. [2](#)
- [23] Meldrum, N. U.; Roughton, F. J. W. *Journal of Physiology* **1933**, *80*, 113–142. [2](#), [20](#)
- [24] Stadie, W. C.; O'Brien, H. *J. Biol. Chem.* **1933**, *103*, 521–529. [2](#)
- [25] Keilin, D.; Mann, T. *Nature* **1939**, *144*, 442–443. [2](#), [26](#)
- [26] Keilin, D.; Mann, T. *Biochemical Journal* **1940**, *34*, 1163–1176. [2](#)
- [27] Adl, S. M. et al. *Journal of Eukaryotic Microbiology* **2005**, *52*, 399–451. [2](#)
- [28] Neish, A. C. *Biochemical Journal* **1939**, *33*, 300–308. [2](#)
- [29] Rickli, E. E.; Ghazanfar, S. A. S.; Gibbons, B. H.; Edsall, J. T. *J. Biol. Chem.* **1964**, *239*, 1065–1078. [2](#)
- [30] Nyman, P. O. *Biochimica et Biophysica Acta* **1961**, *52*, 1–12. [2](#)
- [31] Holmes, R. S. *European Journal of Biochemistry* **1977**, *78*, 511–520. [2](#)
- [32] Veitch, F. P.; Blankenship, L. C. *Nature* **1963**, *197*, 76–77. [2](#)
- [33] Adler, L.; Brundell, J.; Falkbring, S. O.; Nyman, P. O. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Enzymology* **1972**, *284*, 298–310. [2](#)
- [34] Brundell, J.; Falkbring, S. O.; Nyman, P. O. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Enzymology* **1972**, *284*, 311–323. [2](#)
- [35] Karrasch, M.; Bott, M.; Thauer, R. K. *Archives of Microbiology* **1989**, *151*, 137–142. [3](#)
- [36] Alber, B. E.; Ferry, J. G. *Journal of Bacteriology* **1996**, *178*, 3270–3274. [3](#), [15](#)
- [37] Hewett-Emmett, D.; Tashian, R. E. *Molecular Phylogenetics and Evolution* **1996**, *5*, 50–77. [3](#), [13](#), [15](#)

- [38] Barlow, J. H.; Lowe, N.; Edwards, Y. H.; Butterworth, P. H. W. *Nucleic Acids Research* **1987**, *15*, 2386. [3](#)
- [39] Lowe, N.; Brady, H. J. M.; Barlow, J. H.; Sowdes, J. C.; Edwards, M.; Butterworth, P. H. W. *Gene* **1990**, *93*, 277–283. [3](#)
- [40] Boyer, S. H.; Siegel, S.; Noyes, A. N. *Developmental Biology* **1983**, *97*, 250–253. [3](#)
- [41] Khalifah, R. G. *Journal of Biological Chemistry* **1971**, *246*, 2561–2573. [3](#), [17](#)
- [42] Beekley, M.; Wetzel, P.; Kubis, H.-P.; Gros, G. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* **2006**, *452*, 453–463. [3](#)
- [43] Gibbons, B. H.; Edsall, J. T. *J. Biol. Chem.* **1964**, *239*, 2539–2544. [3](#), [4](#)
- [44] McBain, J. W. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1912**, *101*, 814–820. [3](#)
- [45] Vorländer, D.; Strube, W. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1913**, *46*, 172–181. [3](#)
- [46] Kern, D. M. *Journal of Chemical Education* **1960**, *37*, 14. [3](#)
- [47] Liang, J.-Y.; Lipscomb, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5051–5058. [3](#)
- [48] Lindskog, S. *Pharmacology & Therapeutics* **1997**, *74*, 1–20. [4](#), [17](#), [20](#), [67](#)
- [49] Sly, W. S.; Hewett-Emmett, D.; Whyte, M. P.; Yu, Y. S.; Tashian, R. E. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1983**, *80*, 2752–2756. [4](#)
- [50] Havers, C. *Philosophical Transactions* **1699**, *21*, 233–247. [4](#)
- [51] Mohsin, S.; O'Brien, F.; Lee, T.; Gehl, M.; Gowin, W. *Bone* **2006**, *38*, 16–16. [4](#)
- [52] Lewis, S. E.; Erickson, R. P.; Barnett, L. B.; Venta, P. J.; Tashian, R. E. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1988**, *85*, 1962–1966. [4](#)
- [53] Lii, C. K.; Chai, Y. C.; Zhao, W.; Thomas, J. A.; Hendrich, S. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1994**, *308*, 231–239. [4](#)
- [54] Thomas, J. A.; Poland, B.; Honzatko, R. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1995**, *319*, 1–9. [4](#)
- [55] Kim, G.; Lee, T.-H.; Wetzel, P.; Geers, C.; Robinson, M. A.; Myers, T. G.; Owens, J. W.; Wehr, N. B.; Eckhaus, M. W.; Gros, G.; Wynshaw-Boris, A.; Levine, R. L. *Mol. Cell. Biol.* **2004**, *24*, 9942–9947. [4](#)

Literaturverzeichnis

- [56] Raisanen, S. R.; Lehenkari, P.; Tasanen, M.; Rahkila, P.; Harkonen, P. L.; Vaananen, H. K. *FASEB Journal* **1999**, *13*, 513–522. [4](#)
- [57] Spicer, S. S.; Ge, Z.-H.; Tashian, R. E.; Hazen-Martin, D. J.; Schulte, B. A. *American Journal of Anatomy* **1990**, *187*, 55–64. [4](#)
- [58] Lyons, G.; Buckingham, M.; Tweedie, S.; Edwards, Y. *Development* **1991**, *111*, 233–244. [4](#)
- [59] Maren, T. H. *Physiol. Rev.* **1967**, *47*, 595–781. [4](#), [19](#)
- [60] Maren, T.; Wynns, G.; Wistrand, P. *Molecular Pharmacology* **1993**, *44*, 901–905. [5](#)
- [61] Baird, T.; Waheed, A.; Okuyama, T.; Sly, W.; Fierke, C. *Biochemistry* **1997**, *36*, 2669–2678. [5](#)
- [62] Sun, X. C.; Li, J.; Cui, M.; Bonanno, J. A. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **2008**, *49*, 1048–1055. [5](#)
- [63] Grosell, M.; Gilmour, K. M.; Perry, S. F. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **2007**, *293*, R2099–2111. [5](#)
- [64] Dodgson, S. J.; Forster, n., R. E. *J Appl Physiol* **1986**, *60*, 646–652. [5](#)
- [65] Dodgson, S. J.; Forster, R. E. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1986**, *251*, 198–204. [5](#)
- [66] Fournier, P. A.; Guderley, H. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **1992**, *262*, R245–254. [5](#)
- [67] Nagao, Y.; Platero, J. S.; Waheed, A.; Sly, W. S. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1993**, *90*, 7623–7627. [5](#)
- [68] Supuran, C. T. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2003**, *13*, 1545–1550. [6](#)
- [69] Fujikawa-Adachi, K.; Nishimori, I.; Taguchi, T.; Onishi, S. *Journal of Biological Chemistry* **1999**, *274*, 21228–21233. [6](#)
- [70] Shah, G. N.; Hewett-Emmett, D.; Grubb, J. H.; Migas, M. C.; Fleming, R. E.; Waheed, A.; Sly, W. S. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2000**, *97*, 1677–1682. [6](#)
- [71] Jiang, W.; Gupta, D. *Biochemical Journal* **1999**, *344*, 385–390. [6](#)
- [72] Fernley, R. T.; Wright, R. D.; Coghlan, J. P. *Biochemistry* **1988**, *27*, 2815–2820. [6](#)
- [73] Fernley, R. T.; Darling, P.; Aldred, P.; Wright, R. D.; Coghlan, J. P. *Biochemical Journal* **1989**, *259*, 91–96. [6](#)

- [74] Aldred, P.; Fu, P.; Barrett, G.; Penschow, J. D.; Wright, R. D.; Coghlan, J. P.; Fernley, R. T. *Biochemistry* **1991**, *30*, 569–575. [6](#)
- [75] Jiang, W.; Weitach, J. T.; Gupta, D. *Biochemical Journal* **1996**, *318*, 291–296. [6](#)
- [76] Parkkila, S.; Parkkila, A. K. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **1996**, *31*, 305–317. [6](#)
- [77] Henkin, R. I.; Lippoldt, R. E.; Bilstad, J.; Edelhoeh, H. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1975**, *72*, 488–492. [6](#)
- [78] Thatcher, B. J.; Doherty, A. E.; Orvisky, E.; Martin, B. M.; Henkin, R. I. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1998**, *250*, 635–641. [6](#)
- [79] Watanabe, M.; Asatsuma, M.; Ikui, A.; Ikeda, M.; Yamada, Y.; Nomura, S.; Igarashi, A. *Chemical Senses* **2005**, *30*, 121–125. [6](#)
- [80] Karhumaa, P.; Leinonen, J.; Parkkila, S.; Kaunisto, K.; Tapanainen, J.; Rajaniemi, H. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, *98*, 11604–11608. [6](#)
- [81] Montgomery, J. C.; Venta, P. J.; Eddy, R. L.; Fukushima, Y.-S.; Shows, T. B.; Tashian, R. E. *Genomics* **1991**, *11*, 835–848. [6](#)
- [82] Earnhardt, J.; Qian, M.; Tu, C.; Lakkis, M.; Bergenhem, N.; Laipis, P.; Tashian, R.; Silverman, D. *Biochemistry* **1998**, *37*, 10837–10845. [6](#)
- [83] West, M. J. *Prog Brain Res* **1990**, *83*, 13–36. [7](#)
- [84] Jacobs, L. *Brain Behavior and Evolution* **2003**, *62*, 128–139. [7](#)
- [85] Jacobs, L. F.; Gaulin, S. J.; Sherry, D. F.; Hoffman, G. E. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1990**, *87*, 6349–6352. [7](#)
- [86] Ruusuvuori, E.; Li, H.; Huttu, K.; Palva, J. M.; Smirnov, S.; Rivera, C.; Kaila, K.; Voipio, J. *Journal of Neuroscience* **2004**, *24*, 2699–2707. [7](#)
- [87] Collingridge, G. L. *Exp Physiol* **1992**, *77*, 771–797. [7](#)
- [88] Scoville, W. B.; Milner, B. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **1957**, *20*, 11–21. [7](#)
- [89] Stringer, J. L. *Epilepsy Research* **2000**, *40*, 147–153. [7](#)
- [90] Casini, A.; Antel, J.; Abbate, F.; Scozzafava, A.; David, S.; Waldeck, H.; Schäfer, S.; Supuran, C. T. *Bioorganic Medical Chemistry Letters* **2003**, *13*, 841–845. [7](#), [19](#)

Literaturverzeichnis

- [91] Kato, K. *FEBS Letters* **1990**, *271*, 137–140. [7](#)
- [92] Bergenheim, N.; Sait, S.; Eddy, R.; Shows, T.; Tashian, R. *Cytogenetic Cell Genetic* **1995**, *71*, 299–300. [7](#)
- [93] Sjöblom, B.; Elleby, B.; Wallgren, K.; Jonsson, B.-H.; Lindskog, S. *FEBS Letters* **1996**, *398*, 322–325. [7](#)
- [94] Furuichi, T.; Yoshikawa, S.; Miyawaki, A.; Wada, K.; Maeda, N.; Mikoshiba, K. *Nature* **1989**, *342*, 32–38. [7](#)
- [95] Hirota, J.; Ando, H.; Hamada, K.; Mikoshiba, K. *Biochemical Journal* **2003**, *372*, 435–441. [7](#)
- [96] Coppola, G.; Choi, S.-H.; Santos, M. M.; Miranda, C. J.; Tentler, D.; Wexler, E. M.; Pandolfo, M.; Geschwind, D. H. *Neurobiology of Disease* **2006**, *22*, 302–311. [8](#)
- [97] Jiao, Y.; Yan, J.; Zhao, Y.; Donahue, L. R.; Beamer, W. G.; Li, X.; Roe, B. A.; LeDoux, M. S.; Gu, W. *Genetics* **2005**, *171*, 1239–1246. [8](#)
- [98] Yan, J.; Jiao, Y.; Jiao, F.; Stuart, J.; Donahue, L. R.; Beamer, W. G.; Li, X.; Roe, B. A.; LeDoux, M. S.; Gu, W. *Neuroscience Letters* **2007**, *413*, 196–201. [8](#)
- [99] Lakkis, M.; Bergenheim, N.; O’Shea, K.; Tashian, R. *Journal of Molecular Histology* **1997**, *29*, 135–141. [8](#)
- [100] Opavský, R.; Pastoreková, S.; Zelník, V.; Gibadulinová, A.; Stanbridge, E. J.; Závada, J.; Kettmann, R.; Pastorek, J. *Genomics* **1996**, *33*, 480–487. [8](#)
- [101] Hilvo, M.; Rafajova, M.; Pastorekova, S.; Pastorek, J.; Parkkila, S. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* **2004**, *52*, 1313–1322. [8](#)
- [102] Závada, J.; Zavadová, Z.; Pastoreková, S.; Ciampor, F.; Pastorek, J.; Zelnik, V. *International Journal of Cancer* **1993**, *54*, 268–274. [8](#)
- [103] Chrastina, A.; Závada, J.; Parkkila, S.; Kaluz, S.; Kaluzová, M.; Rajčáni, J.; Pastorek, J.; Pastoreková, S. *International Journal of Cancer* **2003**, *105*, 873–881. [8](#)
- [104] Ivanov, S.; Liao, S.-Y.; Ivanova, A.; Danilkovitch-Miagkova, A.; Tarasova, N.; Weirich, G.; Merrill, M. J.; Proescholdt, M. A.; Oldfield, E. H.; Lee, J.; Zavadá, J.; Waheed, A.; Sly, W.; Lerman, M. I.; Stanbridge, E. J. *American Journal of Pathology* **2001**, *158*, 905–919. [8](#), [9](#), [11](#)
- [105] Verkman, A. S. *Journal of Anatomy* **2002**, *200*, 617–627. [9](#)
- [106] Agre, P. *The Proceedings of the American Thoracic Society* **2006**, *3*, 5–13. [9](#)

- [107] Liao, S.-Y.; Aurelio, O. N.; Jan, K.; Zavada, J.; Stanbridge, E. J. *Cancer Research* **1997**, *57*, 2827–2831. [9](#)
- [108] Brennan, D. J.; Jirstrom, K.; Kronblad, A.; Millikan, R. C.; Landberg, G.; Duffy, M. J.; Ryden, L.; Gallagher, W. M.; O'Brien, S. L. *Clinical Cancer Research* **2006**, *12*, 6421–6431. [9](#)
- [109] Jarvela, S.; Parkkila, S.; Bragge, H.; Kahkonen, M.; Parkkila, A.-K.; Soini, Y.; Pastorekova, S.; Pastorek, J.; Haapasalo, H. *BMC Cancer* **2008**, *8*, 1. [9](#)
- [110] Leibovich, B. C.; Sheinin, Y.; Lohse, C. M.; Thompson, R. H.; Cheville, J. C.; Zavada, J.; Kwon, E. D. *Journal of Clinical Oncology* **2007**, *25*, 4757–4764. [9](#)
- [111] Pantuck, A. J.; Klatte, T.; Seligson, D.; Atkins, M.; Beldegrun, A. *Journal of Clinical Oncology* **2008**, *26*, 3105–3107. [9](#)
- [112] Hobler, K.; Carey, L. *Annals of Surgery* **1973**, *177*, 199–202. [9](#)
- [113] Hockel, M.; Vaupel, P. *Journal of the National Cancer Institut* **2001**, *93*, 266–276. [10](#)
- [114] Wang, G. L.; Jiang, B. H.; Rue, E. A.; Semenza, G. L. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1995**, *92*, 5510–5514. [10](#)
- [115] Kallio, P. J.; Wilson, W. J.; O'Brien, S.; Makino, Y.; Poellinger, L. *Journal of Biological Chemistry* **1999**, *274*, 6519–6525. [10](#)
- [116] Maxwell, P. H.; Wiesener, M. S.; Chang, G.-W.; Clifford, S. C.; Vaux, E. C.; Cockman, M. E.; Wykoff, C. C.; Pugh, C. W.; Maher, E. R.; Ratcliffe, P. J. *Nature* **1999**, *399*, 271–275. [10](#)
- [117] Wykoff, C. C.; Beasley, N. J. P.; Watson, P. H.; Turner, K. J.; Pastorek, J.; Sibtain, A.; Wilson, G. D.; Turley, H.; Talks, K. L.; Maxwell, P. H.; Pugh, C. W.; Ratcliffe, P. J.; Harris, A. L. *Cancer Research* **2000**, *60*, 7075–7083. [10](#)
- [118] Wan, C.; Gilbert, S. R.; Wang, Y.; Cao, X.; Shen, X.; Ramaswamy, G.; Jacobsen, K. A.; Alaql, Z. S.; Eberhardt, A. W.; Gerstenfeld, L. C.; Einhorn, T. A.; Deng, L.; Clemens, T. L. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2008**, *105*, 686–691. [10](#)
- [119] Scheibe, R. J.; Gros, G.; Parkkila, S.; Waheed, A.; Grubb, J. H.; Shah, G. N.; Sly, W. S.; Wetzel, P. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* **2006**, *54*, 1379–1391. [10](#), [12](#)
- [120] Taniuchi, K.; Nishimori, I.; Takeuchi, T.; Fujikawa-Adachi, K.; Ohtsuki, Y.; Onishi, S. *Neuroscience* **2002**, *112*, 93–99. [10](#)
- [121] Nishimoria, I.; Takeuchib, T.; Morimotoa, K.; Taniuchia, K.; Okamotoa, N.; Onishia, S.; Ohtsukib, Y. *Biomedical Research* **2003**, *14*, 69–73. [10](#)

Literaturverzeichnis

- [122] Taniuchi, K.; Nishimori, I.; Takeuchi, T.; Ohtsuki, Y.; Onishi, S. *Molecular Brain Research* **2002**, *109*, 207–215. [10](#)
- [123] Fujikawa-Adachi, K.; Nishimori, I.; Taguchi, T.; Yuri, K.; Onishi, S. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology* **1999**, *1431*, 518–524. [11](#)
- [124] Okamoto, N.; Fujikawa-Adachi, K.; Nishimori, I.; Taniuchi, K.; Onishi, S. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression* **2001**, *1518*, 311–316. [11](#)
- [125] Türeci, O.; Sahin, U.; Vollmar, E.; Siemer, S.; Götttert, E.; Seitz, G.; Parkkila, A.-K.; Shah, G. N.; Grubb, J. H.; Pfreundschuh, M.; Sly, W. S. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1998**, *95*, 7608–7613. [11](#)
- [126] Liao, S.-Y.; Ivanov, S.; Ivanova, A.; Ghosh, S.; Cote, M. A.; Keefe, K.; Coca-Prados, M.; Stanbridge, E. J.; Lerman, M. I. *Journal of Medical Genetics* **2003**, *40*, 257–261. [11](#)
- [127] Fujikawa-Adachi, K.; Nishimori, I.; Taguchi, T.; Onishi, S. *Genomics* **1999**, *61*, 74–81. [11](#), [12](#)
- [128] Goonewardene, T.; Sowter, H.; Harris, A. *Microscopy Research and Technique* **2002**, *59*, 41–48. [11](#)
- [129] Dahlman-Wright, K.; Cavailles, V.; Fuqua, S. A.; Jordan, V. C.; Katzenellenbogen, J. A.; Korach, K. S.; Maggi, A.; Muramatsu, M.; Parker, M. G.; Gustafsson, J.-A. *Pharmacological Reviews* **2006**, *58*, 773–781. [11](#)
- [130] Barnett, D. H.; Sheng, S.; Howe Charn, T.; Waheed, A.; Sly, W. S.; Lin, C.-Y.; Liu, E. T.; Katzenellenbogen, B. S. *Cancer Research* **2008**, *68*, 3505–3515. [11](#)
- [131] Stossi, F.; Barnett, D. H.; Frasor, J.; Komm, B.; Lyttle, C. R.; Katzenellenbogen, B. S. *Endocrinology* **2004**, *145*, 3473–3486. [11](#)
- [132] Lehtonen, J.; Shen, B.; Vihinen, M.; Casini, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T.; Parkkila, A.-K.; Saarnio, J.; Kivela, A. J.; Waheed, A.; Sly, W. S.; Parkkila, S. *Journal of Biological Chemistry* **2004**, *279*, 2719–2727. [11](#)
- [133] Okamura, N.; Tajima, Y.; Soejima, A.; Masuda, H.; Sugita, Y. *Journal of Biological Chemistry* **1985**, *260*, 9699–9705. [12](#)
- [134] Prathalingam, N. S.; Watson, P. F.; Revell, S. G.; Busby, J.; Holt, W. V. *Journal of Andrology* **2007**, *28*, 407–415. [12](#)
- [135] Luconi, M.; Porazzi, I.; Ferruzzi, P.; Marchiani, S.; Forti, G.; Baldi, E. *Biology of Reproduction* **2005**, *72*, 22–32. [12](#)
- [136] Moss, S. B.; Gerton, G. L. *Trends in Endocrinology and Metabolism* **2001**, *12*, 434–440. [12](#)

- [137] Hu, J.; Spencer, T. E. *Biology of Reproduction* **2005**, *73*, 131–138. [12](#)
- [138] Ghandour, M. S.; Skoff, R. P.; Venta, P. J.; Tashian, R. E. *Journal of Neuroscience Research* **1989**, *23*, 180–190. [12](#)
- [139] Nagelhus, E. A.; Mathiisen, T. M.; Bateman, A. C.; Haug, F.-M.; Ottersen, O. P.; Grubb, J. H.; Waheed, A.; Sly, W. S. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2005**, *102*, 8030–8035. [12](#)
- [140] Ogilvie, J. M.; Ohlemiller, K. K.; Shah, G. N.; Ulmasov, B.; Becker, T. A.; Waheed, A.; Hennig, A. K.; Lukasiewicz, P. D.; Sly, W. S. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2007**, *104*, 8514–8519. [13](#)
- [141] Hilvo, M.; Tolvanen, M.; Clark, A.; Shen, B.; Shah, G. N.; Waheed, A.; Halmi, P.; Hänninen, M.; Hämäläinen, J. M.; Vihinen, M.; Sly, W. S.; Parkkila, S. *Biochemical Journal* **2005**, *392*, 83–92. [13](#)
- [142] Innocenti, A.; Hilvo, M.; Scozzafava, A.; Parkkila, S.; Supuran, C. T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 3593–3596. [13](#), [21](#)
- [143] Harwood, C. S.; Gibson, J. *Applied and Environmental Microbiology* **1988**, *54*, 712–717. [13](#)
- [144] Puskas, L. G.; Inui, M.; Zahn, K.; Yukawa, H. *Microbiology* **2000**, *146*, 2957–2966. [13](#)
- [145] Karlsson, J.; Hiltonen, T.; Husic, H. D.; Ramazanov, Z.; Samuelsson, G. *Plant Physiology* **1995**, *109*, 533–539. [13](#)
- [146] Karlsson, J.; Clarke, A. K.; Chen, Z.-Y.; Huggins, S. Y.; Park, Y.-I.; Husic, H.; Moroney, J. V.; Samuelsson, G. *The EMBO Journal* **1998**, *17*, 1208–1211. [13](#)
- [147] Stemler, A.; Jursinic, P. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1983**, *221*, 227–237. [13](#)
- [148] Warburg, O.; Krippdahl, G. *Zeitschrift für Naturforschung Part B-Chemie Biochemie Biophysik Biologie und Verwandten Gebiete* **1960**, *15*, 367–369. [13](#)
- [149] Stemler, A. *Photosynthesis Research* **2002**, *73*, 177–183. [13](#)
- [150] Shevela, D. N.; Khorobrykh, A. A.; Klimov, V. V. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* **2006**, *1757*, 253–261. [13](#)
- [151] Ferreira, K. N.; Iverson, T. M.; Maghlaoui, K.; Barber, J.; Iwata, S. *Science* **2004**, *303*, 1831–1838. [13](#)
- [152] Stemler, A.; Lu, Y.-K. *Science Access* **2004**, *3*, –. [13](#)
- [153] Hillier, W.; McConnell, I.; Badger, M.; Boussac, A.; Klimov, V.; Dismukes, G.; Wydrzynski, T. *Biochemistry* **2006**, *45*, 2094–2102. [13](#)

Literaturverzeichnis

- [154] Stemler, A. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* **1986**, *850*, 97–107. [13](#)
- [155] Burnell, J. N.; Gibbs, M. J.; Mason, J. G. *Plant Physiol.* **1990**, *92*, 37–40. [13](#)
- [156] Fawcett, T.; Browse, J.; Volokita, M.; Bartlett, S. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 5414–5417. [13](#)
- [157] Roeske, C. A.; Ogren, W. L. *Nucl. Acids Res.* **1990**, *18*, 3413–. [13](#)
- [158] Badger, M. R.; Price, G. D. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology* **1994**, *45*, 369–392. [13](#)
- [159] Eriksson, M.; Karlsson, J.; Ramazanov, Z.; Gardeström, P.; Samuelsson, G. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1996**, *93*, 12031–12034. [14](#)
- [160] Smith, K. S.; Ferry, J. G. *Journal of Bacteriology* **1999**, *181*, 6247–6253. [14](#)
- [161] Rumeau, D.; Cuine, S.; Fina, L.; Gault, N.; Nicole, M.; Peltier, G. *PLANTA* **1996**, *199*, 79–88. [14](#)
- [162] Kimber, M. S.; Pai, E. F. *The EMBO Journal* **2000**, *19*, 1407–1418. [14](#)
- [163] Majeau, N.; Arnoldo, M.; Coleman, J. R. *Plant Molecular Biology* **1994**, *25*, 377–385. [14](#)
- [164] Provart, N. J.; Majeau, N.; Coleman, J. R. *Plant Molecular Biology* **1993**, *22*, 937–943. [14](#)
- [165] Rowlett, R. S.; Chance, M. R.; Wirt, M. D.; Sidelinger, D. E.; Royal, J. R.; Woodroffe, M.; Wang, Y. F. A.; Saha, R. P.; Lam, M. G. *Biochemistry* **1994**, *33*, 13967–13976. [14](#)
- [166] Smith, K. S.; Cospers, N. J.; Stalhandske, C.; Scott, R. A.; Ferry, J. G. *Journal of Bacteriology* **2000**, *182*, 6605–6613. [14](#)
- [167] Cleland, W. *Biochimica et Biophysica Acta* **1963**, *67*, 104–137. [14](#)
- [168] Cleland, W. *Biochimica et Biophysica Acta* **1963**, *67*, 173–187. [14](#)
- [169] Cleland, W. *Biochimica et Biophysica Acta* **1963**, *67*, 188–196. [14](#)
- [170] Tripp, B. C.; Smith, K.; Ferry, J. G. *Journal of Biological Chemistry* **2001**, *276*, 48615–48618. [15](#)
- [171] Alber, B. E.; Ferry, J. G. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1994**, *91*, 6909–6913. [15](#)
- [172] Parisi, G.; Perales, M.; Fornasari, M.; Colaneri, A.; Schain, N.; Casati, D.; Zimmermann, S.; Brennicke, A.; Araya, A.; Ferry, J.; Echave, J.; Zabaleta, E. *Plant Molecular Biology* **2004**, *55*, 193–207. [15](#)

- [173] Perales, M.; Parisi, G.; Fornasari, M. S.; Colaneri, A.; Villarreal, F.; González-Schain, N.; Echave, J.; Gómez-Casati, D.; Braun, H.-P.; Araya, A.; Zabaleta, E. *Plant Molecular Biology* **2004**, *56*, 947–957. [15](#)
- [174] Alber, B. E.; Colangelo, C. M.; Dong, J.; Stalhandske, C. M. V.; Baird, T. T.; Tu, C.; Fierke, C. A.; Silverman, D. N.; Scott, R. A.; Ferry, J. G. *Biochemistry* **1999**, *38*, 13119–13128. [15](#)
- [175] Roberts, S. B.; Lane, T. W.; Morel, F. M. M. *Journal of Phycology* **1997**, *33*, 845–850. [15](#)
- [176] Cox, E.; McLendon, G.; Morel, F.; Lane, T.; Prince, R.; Pickering, I.; George, G. *Biochemistry* **2000**, *39*, 12128–12130. [15](#)
- [177] Soto, A. R.; Zheng, H.; Shoemaker, D.; Rodriguez, J.; Read, B. A.; Wahlund, T. M. *Applied and Environmental Microbiology* **2006**, *72*, 5500–5511. [15](#)
- [178] Lapointe, M.; MacKenzie, T. D.; Morse, D. *Plant Physiology* **2008**, *147*, 1427–1436. [15](#)
- [179] So, A. K.-C.; Espie, G. S.; Williams, E. B.; Shively, J. M.; Heinhorst, S.; Cannon, G. C. *Journal of Bacteriology* **2004**, *186*, 623–630. [15](#)
- [180] Tanaka, S.; Kerfeld, C. A.; Sawaya, M. R.; Cai, F.; Heinhorst, S.; Cannon, G. C.; Yeates, T. O. *Science* **2008**, *319*, 1083–1086. [15](#)
- [181] Heinhorst, S.; Williams, E. B.; Cai, F.; Murin, C. D.; Shively, J. M.; Cannon, G. C. *Journal of Bacteriology* **2006**, *188*, 8087–8094. [15](#), [16](#)
- [182] Bassham, J. A.; Benson, A. A.; Calvin, M. *J. Biol. Chem.* **1950**, *185*, 781–787. [15](#)
- [183] Holthuijzen, Y. A.; Dissel-Emiliani, F. F. M.; Kuenen, J. G.; Konings, W. N. *Archives of Microbiology* **1987**, *147*, 285–290. [16](#)
- [184] Dou, Z.; Heinhorst, S.; Williams, E. B.; Murin, C. D.; Shively, J. M.; Cannon, G. C. *Journal of Biological Chemistry* **2008**, *283*, 10377–10384. [16](#)
- [185] Price, G. D.; Badger, M. R.; Woodger, F. J.; Long, B. M. *Journal of Experimental Botany* **2008**, *59*, 1441–1461. [16](#)
- [186] Sawaya, M. R.; Cannon, G. C.; Heinhorst, S.; Tanaka, S.; Williams, E. B.; Yeates, T. O.; Kerfeld, C. A. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 7546–7555. [16](#)
- [187] Lane, T. W.; Saito, M. A.; George, G. N.; Pickering, I. J.; Prince, R. C.; Morel, F. M. M. *Nature* **2005**, *435*, 42–42. [16](#)
- [188] Price, N. M.; Morel, F. M. M. *Nature* **1990**, *344*, 658–660. [16](#)

Literaturverzeichnis

- [189] Eriksson, A. E.; Liljas, A. *Proteins: Structure, Function, and Genetics* **1993**, *16*, 29–42. [16](#), [17](#)
- [190] Nair, S.; Calderone, T.; Christianson, D.; Fierke, C. *Journal of Biological Chemistry* **1991**, *266*, 17320–17325. [17](#)
- [191] Christianson, D.; Fierke, C. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 331–339. [17](#)
- [192] Lipscomb, W. N. *Annual Review of Biochemistry* **1983**, *52*, 17–34. [17](#), [67](#)
- [193] Liang, J. Y.; Lipscomb, W. N. *Biochemistry* **1987**, *26*, 5293 – 5301. [17](#), [67](#)
- [194] Lindskog, S. *Journal of Molecular Catalysis* **1984**, *23*, 357–368. [17](#)
- [195] Briganti, F.; Mangani, S.; Scozzafava, A.; Vernaglione, G.; Supuran, C. T. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* **1999**, *4*, 528–536. [17](#), [18](#), [21](#), [96](#), [105](#), [107](#)
- [196] Silverman, D. N.; Lindskog, S. *Accounts of Chemical Research* **1988**, *21*, 30–36. [17](#), [67](#)
- [197] Krishnamurthy, V.; Kaufman, G.; Urbach, A.; Gitlin, I.; Gudiksen, K.; Weibel, D.; Whitesides, G. *Chemical Reviews* **2008**, *108*, 946–1051. [17](#), [18](#)
- [198] Bertran, J.; Sola, M.; Lledos, A.; Duran, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 869–877. [18](#)
- [199] Rowlett, R. S.; Silverman, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6737–6741. [17](#)
- [200] Silverman, D. N.; Tu, C. K.; Lindskog, S.; Wynns, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6734–6740. [17](#)
- [201] Maupin, C.; Voth, G. *Biochemistry* **2007**, *46*, 2938–2947. [18](#)
- [202] Fisher, S.; Maupin, C.; Budayova-Spano, M.; Govindasamy, L.; Tu, C.; Agbandje-McKenna, M.; Silverman, D.; Voth, G.; McKenna, R. *Biochemistry* **2007**, *46*, 2930–2937. [18](#)
- [203] Håkansson, K.; Carlsson, M.; Svensson, L. A.; Liljas, A. *Journal of Molecular Biology* **1992**, *227*, 1192–1204. [18](#), [21](#)
- [204] Lesburg, C. A.; Christianson, D. W. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 6838–6844. [18](#)
- [205] Kiefer, L. L.; Paterno, S. A.; Fierke, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6831–6837. [18](#)
- [206] DiTusa, C. A.; Christensen, T.; McCall, K. A.; Fierke, C. A.; Toone, E. J. *Biochemistry* **2001**, *40*, 5338. [18](#)
- [207] DiTusa, C. A.; Christensen, T.; McCall, K. A.; Mahapatro, M.; Fierke, C. A.; Toone, E. J. *Biochemistry* **2001**, *40*, 5345. [18](#)

- [208] Frison, G.; Ohanessian, G. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2009**, in press. [18](#)
- [209] Pocker, Y.; Meany, J. E. *Biochemistry* **1967**, *6*, 239–246. [18](#), [22](#)
- [210] Pocker, Y.; Dickerson, D. G. *Biochemistry* **1968**, *7*, 1995–2004. [18](#), [22](#)
- [211] Kaiser, E. T.; Lo, K.-W. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, *91*, 4912–4918. [18](#), [22](#)
- [212] Riepe, M. E.; Wang, J. H. *J. Biol. Chem.* **1968**, *243*, 2779–2787. [19](#)
- [213] Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; Casini, A. *Medicinal Research Reviews* **2003**, *23*, 146–189. [19](#)
- [214] Krungkrai, J.; Scozzafava, A.; Reungprapavut, S.; Krungkrai, S. R.; Rattana-jak, R.; Kamchonwongpaisan, S.; Supuran, C. T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 483–489. [19](#)
- [215] Mann, T.; Keilin, D. *Nature* **1940**, *146*, 164–16. [19](#)
- [216] Supuran, C. T. *Nature Reviews Drug Discovery* **2008**, *7*, 168–181. [19](#), [22](#)
- [217] Scozzafava, A.; Briganti, F.; Ilies, M.; Supuran, C. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 292–300. [20](#)
- [218] Winum, J.-Y.; Temperini, C.; ElCheikh, K.; Innocenti, A.; Vullo, D.; Ciattini, S.; Montero, J.-L.; Scozzafava, A.; Supuran, C. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 7024–7031. [20](#)
- [219] Simonsson, I.; Lindskog, S. *European Journal of Biochemistry* **1982**, *123*, 29–36. [21](#)
- [220] Simonsson, I.; Jonsson, B.-H.; Lindskog, S. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1982**, *108*, 1406–1412. [21](#)
- [221] Nair, S. K.; Ludwig, P. A.; Christianson, D. W. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 3659–3660. [21](#)
- [222] Innocenti, A.; Vullo, D.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 1583–1587. [21](#)
- [223] Guerri, A.; Briganti, F.; Scozzafava, A.; Supuran, C.; Mangani, S. *Biochemistry* **2000**, *39*, 12391–12397. [21](#), [96](#), [105](#), [106](#)
- [224] Leiner, M. *Naturwissenschaften* **1940**, *28*, 316–317. [22](#)
- [225] Leiner, M.; Leiner, G. *Naturwissenschaften* **1941**, *29*, 195–197. [22](#)
- [226] Temperini, C.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 5152–5156. [22](#)

Literaturverzeichnis

- [227] Temperini, C.; Innocenti, A.; Scozzafava, A.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 628–635. [22](#)
- [228] Temperini, C.; Scozzafava, A.; Vullo, D.; Supuran, C. T. *Chemistry - A European Journal* **2006**, *12*, 7057–7066. [22](#)
- [229] Temperini, C.; Innocenti, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 8373–8378. [22](#)
- [230] Bottoni, A.; Lanza, C. Z.; Miscione, G. P.; Spinelli, D. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 1542–1550. [23](#), [24](#)
- [231] Brandsch, T.; Schell, F.-A.; Weis, K.; Ruf, M.; Müller, B.; Vahrenkamp, H. *Chemische Berichte* **1997**, *130*, 283–289. [23](#)
- [232] Nakata, K.; Uddin, M. K.; Ogawa, K.; Ichikawa, K. *Chemistry Letters* **1997**, *26*, 991–992. [23](#)
- [233] Echizen, T.; Ibrahim, M. M.; Nakata, K.; Izumi, M.; Ichikawa, K.; Shiro, M. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2004**, *98*, 1347–1360. [23](#)
- [234] Sprigings, T. G.; Hall, C. D. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001**, 2063–2067. [23](#)
- [235] Richman, J. E.; Atkins, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2268–2270. [23](#)
- [236] Kimura, E.; Shiota, T.; Koike, T.; Shire, M.; Kodama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5805–5811. [23](#), [117](#)
- [237] Tang, C. C.; Davalian, D.; Huang, P.; Breslow, R. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100*, 3918–3922. [23](#)
- [238] Kunz, P.; Reiß, G.; Frank, W.; Kläui, W. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2003**, *2003*, 3945–3951. [24](#)
- [239] Cronin, L.; Walton*, P. H. *Chem. Commun.* **2003**, 1572–1573. [24](#), [25](#)
- [240] Bowen, T.; Planalp, R. P.; Brechbiel, M. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 807–810. [24](#), [25](#)
- [241] Cronin, L.; Greener, B.; Moore, M. H.; Walton, P. H. *Dalton Trans.* **1996**, 3337–3339. [24](#), [25](#)
- [242] Urbach, F. L.; Sarneski, J. E.; Turner, L. J. .; Busch, D. H. *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 2169–2171. [24](#), [25](#)
- [243] Trofimenko, S. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88*, 1842–1844. [24](#), [25](#)
- [244] Trofimenko, S. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89*, 3170–3177. [24](#)

- [245] Yang, K.; Yin, Y.; Jin, D. *Polyhedron* **1995**, *14*, 1021–1023. [24](#)
- [246] Zvargulis, E. S.; Buys, I. E.; Hambley, T. W. *Polyhedron* **1995**, *14*, 2267–2273. [25](#)
- [247] Sánchez-Méndez, A.; Silvestri, G.; de Jesús, E.; de la Mata, F.; Flores, J.; Gómez, R.; Gómez-Sal, P. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2004**, *2004*, 3287–3296. [25](#)
- [248] Kläui, W.; Berghahn, M.; Rheinwald, G.; Lang, H. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 2464–2466. [25](#)
- [249] Parkin, G. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 699–768. [25](#)
- [250] Parkin, G. *Chem. Commun.* **2000**, 1971–1985. [25](#)
- [251] Kiefer, L. L.; Krebs, J. F.; Paterno, S. A.; Fierke, C. A. *Biochemistry* **1993**, *32*, 9896–9900. [25](#)
- [252] Brown, R. S.; Huguet, J. *Canadian Journal of Chemistry* **1980**, *58*, 889–901. [25](#)
- [253] Looney, A.; Han, R.; McNeill, K.; Parkin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4690–4697. [25](#)
- [254] Looney, A.; Parkin, G.; Alsfasser, R.; Ruf, M.; Vahrenkamp, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 92–93. [25](#)
- [255] Alsfasser, R.; Ruf, M.; Trofimenko, S.; Vahrenkamp, H. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 703–710. [25](#)
- [256] Brand, U.; Rombach, M.; Seebacher, J.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6151–6157. [25](#)
- [257] Ji, M.; Benkmil, B.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3518–3523. [25](#)
- [258] Brombacher, H.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6042–6049. [25](#)
- [259] Brombacher, H.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6050–6053. [25](#)
- [260] Brombacher, H.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6054–6060. [25](#)
- [261] Zhang, X.; van Eldik, R. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5606–5614. [25](#)
- [262] Riccardi, D.; Cui, Q. *The Journal of Physical Chemistry A* **2007**, *111*, 5703–5711. [25](#)
- [263] Schrodtt, A.; Neubrand, A.; van Eldik, R. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4579–4584. [25](#)
- [264] Cronin, L.; Walton*, P. H. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *269*, 241–245. [25](#)
- [265] Coleman, J. E. *Annual Review of Biochemistry* **1992**, *61*, 897–946. [26](#)

Literaturverzeichnis

- [266] O'Halloran, T. *Science* **1993**, *261*, 715–725. [26](#)
- [267] Bennett, D. R.; Baird, C. J.; Chan, K.-M.; Crookes, P. F.; Bremner, C. G.; Gottlieb, M. M.; Naritoku, W. Y. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* **1997**, *18*, 148–153. [26](#)
- [268] Barceloux, D. G.; Barceloux, D. *Clinical Toxicology* **1999**, *37*, 279–292. [26](#)
- [269] Avella, J.; Lehrer, M. *Journal of Forensic Sciences* **2004**, *49*, 3. [27](#)
- [270] Technical Report, **2005**. [27](#)
- [271] Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angewandte Chemie* **2004**, *116*, 1216–1236. [27](#)
- [272] Celmer, W. D.; Solomons, I. *Journal of the American Chemical Society* **1954**, *74*, 1870. [27](#)
- [273] Guo, Y.; Gu, X.; Zhang, F.; Mebel, A. M.; Kaiser, R. I. Reaction Dynamics of Small Carbon Clusters with Unsaturated Hydrocarbons in the Interstellar Medium. *ASTROCHEMISTRY: From Laboratory Studies to Astronomical Observations*, 2006; pp 42–52. [27](#)
- [274] Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; Prelog, V. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1966**, *5*, 385–415. [28](#)
- [275] Fujita, S. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2002**, *75*, 1949–1962. [28](#)
- [276] Faltis, F.; Pirsch, J.; Bermann, L. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1930**, *63*, 691–702. [28](#)
- [277] Jones, E.; Mansfield, G.; Whiting, M. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1954**, 3208. [28](#)
- [278] Kukuritschkin, C. *Journ. russ. phys.-chem. Ges.* **1904**, *35*, 873–82. [28](#)
- [279] Lebedev, S. V. *Journ. russ. phys.-chem. Ges.* **1914**, *45*, 1390–1391, Zhurnal Russkago Fiziko-Khimicheskago Obshestva. [28](#)
- [280] Lebedev, S. V. *Journal of the Society of Chemical Industry* **1913**, *33*, 1224. [28](#)
- [281] Skattebøl, L. *Tetrahedron Letters* **1961**, *2*, 167–172. [29](#)
- [282] Janßen, C. E.; Krause, N. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, *2005*, 2322–2329. [29](#)
- [283] Saalfrank, R. W.; Welch, A.; Haubner, M.; Bauer, U. *Liebigs Annalen der Chemie* **1996**, *1996*, 171–181. [29](#)
- [284] Pasto, D. J.; Hennion, G. F.; Shults, R. H.; Waterhouse, A.; Chou, S.-K. *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, *41*, 3496–3496. [29](#)

- [285] Cataldo, F. *Croatica Chemica Acta* **2002**, *75*, 77. [30](#), [31](#)
- [286] Keserü, G. M.; Nógrádi, M.; Rétey, J.; Robinson, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2049–2054. [30](#), [31](#)
- [287] Sweeney, Z. K.; Salsman, J. L.; Andersen, R. A.; Bergman, R. G. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 2339–2343. [30](#), [31](#)
- [288] Bestmann, H. J.; Denzel, T.; Salbaum, H. *Tetrahedron Letters* **1974**, *15*, 1275–1276. [30](#), [31](#)
- [289] Blomquist, A. T.; Verdol, J. A. *Journal of the American Chemical Society* **1956**, *78*, 109–112. [30](#)
- [290] Toda, F.; Takahara, Y. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1976**, *49*, 2515–2517. [30](#), [31](#)
- [291] Bloch, R.; Perchec, P. L.; Conia, J.-M. *Angewandte Chemie* **1970**, *82*, 810. [30](#), [31](#)
- [292] Maeda, H.; Hirai, T.; Sugimoto, A.; Mizuno, K. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 7700–7706. [30](#), [31](#)
- [293] Le Perchec, P.; Conia, J. M. *Tetrahedron Letters* **1970**, *11*, 1587–1588. [30](#), [31](#)
- [294] *Modern Allene Chemistry*; Krause, N., Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004; Vol. 1, pp 1–592. [30](#)
- [295] *Modern Allene Chemistry*; Krause, N., Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004; Vol. 2, pp 593–1143. [30](#)
- [296] Dotzel, R.; Klemm, E.; Buckl, N.; Lassmann, E. *Isomerisierung von Propadien zu Methylacetylen*, Internet, 2000. <http://forkat.anorg.chemie.tu-muenchen.de/biblio/texte/pdf/f2be00c7.pdf>. [30](#)
- [297] Shimizu, T.; Takahashi, S.; Sezaki, Y.; Yamamoto, K.; Patent JP 60218336 (A), **1985**, Nov 1. [30](#), [32](#)
- [298] Pawloski, C. E.; Stewart, R. L.; Patent DE 2061843 (A), **1972**, Jul 6. [32](#)
- [299] Rothman, E. S.; Serota, S.; Patent US 3832415 (A), **1974**, Aug 27. [32](#)
- [300] Aerov, M. E.; Zelentsova, N. I.; Balashova, V. F.; Filich, I. F.; Firsov, V. I.; Gandman, Z. I.; Patent SU 439143 (A1), **1976**, Mar 15. [32](#)
- [301] Zelentsova, N. I.; Guzenko, L. K.; Chernykh, S. P.; Kalechits, I. V.; Naumov, A. A.; Balashova, V. F.; Pinkhasik, E. V.; Filich, I. E.; Sinin, V. S.; Patent SU 761447 (A1), **1980**, Sep 7. [32](#)
- [302] Banks, R. L.; Patent US 4605810 (A), **1986**, Aug 12. [32](#)

Literaturverzeichnis

- [303] Strope, D. J.; Patent US 4036904 (A), **1977**, Jul 19. [32](#)
- [304] Nakano, M.; Novak, B. M.; Patent US 5990368 (A), **1999**, Nov 23. [32](#)
- [305] Nakano, M.; Novak, B. M.; Patent JP 2000212102 (A), **2000**, Aug 2. [32](#)
- [306] Heublein, G.; Stadermann, D.; Hartung, H.; Mueller, W.; Patent DD 235184 (A1), **1986**, Apr 30. [32](#)
- [307] Blank, P. B.; Drent, E.; Van Der Eijk, J. M.; Hoving, J. M.; Simons, T. J. L. W.; Patent WO 9727160 (A1), **1997**, Jul 31. [32](#)
- [308] Matsuoka, K.; Patent JP 09328441 (A), **1997**, Dec 22. [32](#)
- [309] Kokes, R. J.; Chang, C. C. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 7517–7518. [32](#)
- [310] Kokes, R. J. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 226–233. [32](#)
- [311] Chang, C. C.; Kokes, R. J. *Journal of Catalysis* **1973**, *28*, 92–100. [32](#)
- [312] Dai, W.; Zhu, J.; Li, H.; Guo, Y.; Mu, W.; Peng, H.; Chen, X.; Patent WO 2001003829 (A1), **2001**, Jan 18. [32](#)
- [313] Dai, W.; Fang, Y.; Li, D.; Kuang, C.; Liu, Z.; Cheng, H.; Cheng, J.; Wang, F.; Liao, L.; Xing, Y.; Gu, L.; Guo, H.; Patent CN 101062483 (A), **2007**, Oct 31. [32](#)
- [314] Dai, W.; Wei, G.; Peng, H.; Mu, W.; Fang, Y.; Liu, H.; Qi, W.; Lu, H.; He, G.; Guo, Y.; Zhu, J.; Patent CN 1958155 (A), **2007**, May 9. [32](#)
- [315] Dong, M.; Zong, B.; Zhang, X.; Meng, X.; Mu, X.; Pan, Z.; Patent CN 1631859 (A), **2005**, Jun 29. [32](#)
- [316] Kang, J. H.; Kim, U. J.; Mun, S. H.; Shin, E. U.; Patent KR 2000059743 (A), **2000**, Oct 5. [32](#)
- [317] Stanley, S. J.; Gildert, G. R.; Patent WO 2001072671 (A), **2001**, Oct 4. [32](#)
- [318] Van Egmond, C. F.; Patent US 2004122268 (A1), **2004**, Jun 24. [32](#)
- [319] Wang, B.; Froment, G. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2005**, *44*, 9860–9867. [32](#)
- [320] Wang, J.; Liu, Q.; Shi, Y.; Nie, H.; Li, D.; Dai, L.; Hu, Y.; Kang, X.; Jia, S.; Patent CN 1827746 (A), **2006**, Sep 6. [32](#)
- [321] Hatscher, S.; Hesse, M.; Patent WO 2008009568 (A1), **2008**, Jan 24. [32](#)
- [322] Li, M.; Chu, Y.; Hu, Y.; Xia, G.; Nie, H.; Shi, Y.; Li, D.; Zhang, R.; Zhu, M.; Patent CN 1676582 (A), **2005**, Oct 5. [32](#)

- [323] Li, M.; Chu, Y.; Hu, Y.; Xia, G.; Nie, H.; Shi, Y.; Li, D.; Zhang, R.; Zhu, M.; Patent CN 1676580 (A), **2005**, Oct 5. [32](#)
- [324] Satek, L. R.; Foral, M. J.; Ventura, D. N.; Patent US 2003105378 (A1), **2003**, Jun 5. [32](#)
- [325] Matsuoka, K.; Patent JP 10139730 (A), **1998**, May 26. [32](#)
- [326] Kabe, M.; Kitayama, K.; Patent JP 11199545 (A), **1999**, Jul 27. [32](#)
- [327] Drent, E.; Patent EP 190473 (A1), **1986**, Aug 13. [32](#)
- [328] Hershkowitz, F.; Kiss, G.; Patent US 5520722 (A), **1996**, May 28. [32](#)
- [329] Gough, A.; Irvine, D. J.; Stitt, E. H.; Patent WO 9502568 (A1), **1995**, Jan 26. [32](#)
- [330] Schulz, M.; Teles, J. H.; Patent WO 9721648 (A1), **1997**, Jun 19. [32](#)
- [331] Miller, C.; Rudolf, P.; Teles, J. H.; Patent WO 2004009523 (A1), **2004**, Jan 29. [32](#)
- [332] Teles, J. H.; Rieber, N.; Breuer, K.; Rieker, C. W.; Demuth, D.; Hibst, H.; Hagemeyer, A.; Patent EP 887331 (A1), **1998**, Dec 30. [32](#)
- [333] Teles, J. H.; Rieber, N.; Breuer, K.; Demuth, D.; Hibst, H.; Patent EP 887332 (A1), **1998**, Dec 30. [32](#)
- [334] Teles, J. H.; Rieber, N.; Breuer, K.; Demuth, D.; Hibst, H.; Hagemeyer, A.; Patent EP 887330 (A1), **1998**, Dec 30. [32](#)
- [335] Teles, J. H.; Rieber, N.; Breuer, K.; Demuth, D.; Hibst, H.; Etzrodt, H.; Rheude, U.; Patent WO 9858894 (A1), **1998**, Dec 30. [32](#)
- [336] Teles, J. H.; Rieber, N.; Breuer, K.; Demuth, D.; Hibst, H.; Kaeshammer, S.; Etzrodt, H.; Kaiser, W.; Patent DE 19739716 (A1), **1999**, Mar 11. [32](#)
- [337] Breuer, K.; Teles, J. H.; Demuth, D.; Hibst, H.; Schäfer, A.; Brode, S.; Domgörgen, H. *Angewandte Chemie* **1999**, *111*, 1497–1502. [32](#), [33](#)
- [338] Mendenhall, R. M.; Stokinger, H. E. *Journal of Applied Physiology* **1959**, *14*, 923–926. [33](#)
- [339] Schlack, P.; Keil, G. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1963**, *661*, 164–172. [33](#)
- [340] Hartke, K.; Radau, M. *Archiv der Pharmazie* **1972**, *305*, 654–664. [33](#)
- [341] Mikołajczyk, M.; Kiezlbasinski, P. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233–284. [33](#)
- [342] Schlögl, K.; Mechtler, H. *Angewandte Chemie* **1966**, *78*, 606–607. [33](#)
- [343] Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*, 4475–4478. [34](#)

Literaturverzeichnis

- [344] Nakajima, N.; Ikada, Y. *Bioconjugate Chemistry* **1995**, *6*, 123–130. [34](#)
- [345] Rebek, J.; Feitler, D. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 1606–1607. [34](#)
- [346] Rowley, C. N.; Ong, T.-G.; Priem, J.; Woo, T. K.; Richeson, D. S. *Inorganic Chemistry* **2008**, *47*, 9660–9668. [34](#)
- [347] Rowley, C. N.; Ong, T.-G.; Priem, J.; Richeson, D. S.; Woo, T. K. *Inorganic Chemistry* **2008**, in press. [34](#)
- [348] Staudinger, H. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1905**, *38*, 1735–1739. [34](#)
- [349] Wolff, L. *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1902**, *325*, 129–195. [34](#)
- [350] Kirmse, W. *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, *2002*, 2193–2256. [34](#)
- [351] Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523–575. [34](#)
- [352] Stevens, C. L.; French, J. C. *Journal of the American Chemical Society* **1954**, *76*, 4398–4402. [34](#)
- [353] Burgess, E. M.; Carithers, R.; McCullagh, L. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 1923–1924. [34](#)
- [354] Kreiter, C. G.; Aumann, R. *Chemische Berichte* **1978**, *111*, 1223–1227. [34](#)
- [355] Schaumann, E.; Ehlers, J.; Förster, W.-R.; Adiwidjaja, G. *Chemische Berichte* **1979**, *112*, 1769–1778. [35](#)
- [356] Larsen, B. D.; Eggert, H.; Harrit, N.; Holm, A. *Acta Chemica Scandinavica* **1992**, *46*, 482–486. [35](#)
- [357] Dekant, W.; Urban, G.; Goersmann, C.; Anders, M. W. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 5120–5122. [35](#)
- [358] Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover Publ Inc., 1996; pp 1–480. [37](#)
- [359] Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2nd ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2001; pp 1–300. [37](#)
- [360] Lingwood, M.; Hammond, J.; Hrovat, D.; Mayer, J.; Borden, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 740–745. [37](#)
- [361] Strassner, T.; Taige, M. A. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2005**, *1*, 848–855. [37](#)

- [362] Becke, A. D. *Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 5648–5652. [37](#)
- [363] Becke, A. D. *Physical Review A* **1988**, *38*, 3098–3100. [37](#), [119](#)
- [364] Roothaan, C. C. J. *Reviews of Modern Physics* **1951**, *23*, 69–89. [37](#), [38](#)
- [365] Vosko, S.; Wilk, L.; Nusair, M. *Canadian Journal of Physics* **1980**, *58*, 1200–1211. [37](#)
- [366] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Physical Review B* **1988**, *37*, 785–789. [38](#)
- [367] Lynch, B.; Fast, P.; Harris, M.; Truhlar, D. *Journal of Physical Chemistry A* **2000**, *104*, 4811–4815. [38](#)
- [368] Perdew, J. P.; Chevary, J.; Vosko, S.; Jackson, K. A.; Peterson, M. R.; Singh, D.; Fiolhais, C. *Phys. Rev. B* **1992**, *46*, 6671. [38](#)
- [369] Adamo, C.; Barone, V. *Journal of Chemical Physics* **1998**, *108*, 664–675. [38](#)
- [370] Lynch, B.; Truhlar, D. *Journal of Physical Chemistry A* **2001**, *105*, 2936–2941. [38](#)
- [371] Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1930**, *36*, 57–64. [38](#)
- [372] Boys, S. F. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A* **1950**, *200*, 542–554. [38](#)
- [373] Dunning, T. H., Jr. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1023. [39](#)
- [374] Kendall, R. A.; Dunning, T. H., Jr.; Harrison, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806. [39](#)
- [375] Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *The Journal of Chemical Physics* **1984**, *80*, 3265–3269. [39](#)
- [376] Nilsson Lill, S. O.; Rauhut, G.; Anders, E. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3143–3153. [39](#)
- [377] Wiberg, K. B. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1342–1346. [39](#)
- [378] Dobbs, K. D.; Hehre, W. J. *Journal of Computational Chemistry* **1987**, *8*, 861–879. [39](#)
- [379] Gauss, J. *Nachrichten aus der Chemie* **2002**, *50*, 330–332. [40](#)
- [380] Møller, C.; Plesset, M. S. *Physical Review* **1934**, *46*, 618–622. [41](#)
- [381] Lewis, G. N. *Journal of the American Chemical Society* **1916**, *38*, 762–785. [42](#)
- [382] Löwdin, P.-O. *Physical Reviews* **1955**, *97*, 1474–1489. [42](#)
- [383] Foster, J. P.; Weinhold, F. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 7211–7218. [42](#)

Literaturverzeichnis

- [384] Reed, A. E.; Weinhold, F. *Journal of Chemical Physics* **1983**, *78*, 4066–4073. [43](#)
- [385] Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chemical Reviews* **1988**, *88*, 899–926. [43](#)
- [386] Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *Journal of Chemical Physics* **1985**, *83*, 735–746. [43](#)
- [387] Mulliken, R. S. *Journal of Chemical Physics* **1955**, *23*, 1833–1840. [43](#)
- [388] Mulliken, R. S. *Journal of Chemical Physics* **1955**, *23*, 1841–1846. [43](#)
- [389] Mulliken, R. S. *Journal of Chemical Physics* **1955**, *23*, 2338–2342. [43](#)
- [390] Mulliken, R. S. *Journal of Chemical Physics* **1955**, *23*, 2343–2346. [43](#)
- [391] Martin, F.; Zipse, H. *Journal of Computational Chemistry* **2005**, *26*, 97–105. [43](#)
- [392] Weinhold, F.; Glendening, E. D. *Journal of Computational Chemistry* **1998**, *19*, 593–609. [43](#)
- [393] Weinhold, F.; Glendening, E. D. *Journal of Computational Chemistry* **1998**, *19*, 610–627. [43](#)
- [394] Glendening, E. D.; Badenhop, J. K.; Weinhold, F. *Journal of Computational Chemistry* **1998**, *19*, 628–646. [43](#)
- [395] Feldgus, S.; Landis, C. R.; Glendening, E. D.; Weinhold, F. *Journal of Computational Chemistry* **2000**, *21*, 411–413. [43](#)
- [396] Wheland, G. W.; Pauling, L. *Journal of the American Chemical Society* **1935**, *57*, 2086–2095. [43](#)
- [397] Pauling, L.; Wheland, G. W. *J. Chem. Phys.* **1933**, *1*, 362–374. [43](#)
- [398] Kekulé, A. *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1866**, *137*, 129–196. [43](#)
- [399] Mierts, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chemical Physics* **1981**, *55*, 117–129. [44](#)
- [400] Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappelli, C.; Corni, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 5697–5712. [44](#)
- [401] Curutchet, C.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *Journal of Computational Chemistry* **2006**, *27*, 1769–1780. [44](#)
- [402] Pliego Jr., J. R. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2005**, *16*, 227–231. [44](#)
- [403] Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486–1493. [44](#)

- [404] Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. *Journal of Computational Chemistry* **2003**, *24*, 669–681. 44
- [405] Klamt, A.; Schüürmann, G. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 2* **1993**, 799–805. 44
- [406] Barone, V.; Cossi, M. *The Journal of Physical Chemistry A* **1998**, *102*, 1995–2001. 44
- [407] Riesenfeld, E. H. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1930**, *63*, A1–A40. 45
- [408] Eyring, H. *The Journal of Chemical Physics* **1935**, *3*, 107–115. 45
- [409] Wigner, E. *Transactions of the Faraday Society* **1938**, *34*, 29 – 41. 45
- [410] Truhlar, D. G.; Garrett, B. C.; Klippenstein, S. J. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12771–12800. 45
- [411] Laidler, K. J.; King, M. C. *The Journal of Physical Chemistry* **1983**, *87*, 2657–2664. 45
- [412] Truhlar, D. G.; Garrett, B. C. *Accounts of Chemical Research* **1980**, *13*, 440–448. 45
- [413] Truhlar, D. G.; Hase, W. L.; Hynes, J. T. *The Journal of Physical Chemistry* **1983**, *87*, 2664–2682. 45
- [414] Vanden-Eijnden, E.; Tal, F. A. *The Journal of Chemical Physics* **2005**, *123*, 184103. 45
- [415] Frisch, M. J. et al. *Gaussian98*, 2002
<http://www.gaussian.com> 47
- [416] Frisch, M. J. et al. *Gaussian03*, 2004
<http://www.gaussian.com> 47
- [417] Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154–2161. 47
- [418] Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527. 47
- [419] Uggerud, E.; Helgaker, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4265–4268. 47
- [420] Helgaker, T.; Uggerud, E.; Jensen, H. J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *173*, 145–150. 47
- [421] Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Jr, J. A. M. *Gamess*, 2008
<http://www.msg.ameslab.gov/gamess/gamess.html> 47

Literaturverzeichnis

- [422] Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Jr, J. A. M. *Journal of Computational Chemistry* **1993**, *14*, 1347–1363. 47
- [423] Glendening, E. D.; Badenhop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Weinhold, F. *NBO 5.0*, 2001
<http://www.chem.wisc.edu/~nbo5> 47
- [424] Schaftenaar, G. *MOLDEN*, 2008
<http://www.cmbi.ru.nl/molden/molden.html> 47
- [425] Schaftenaar, G.; Noordik, J. H. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **2000**, *14*, 123–134. 47
- [426] Keller, E. *SCHAKAL*, 2005
<http://www.krist.uni-freiburg.de/ki/Mitarbeiter/Keller/schakal.html> 47
- [427] Cason, C.; Froehlich, T.; Kopp, N.; Parker, R. *PovRay*, 2008
<http://www.povray.org/> 47
- [428] Varetto, U. *MOLEKEL*, 2008
<http://www.bioinformatics.org/molekel> 47
- [429] Glendening, E. D.; Badenhop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Weinhold, F. *NBOView 1.0*, 2001
http://www.chem.wisc.edu/~nbo5/v_manual.htm 47
- [430] Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *Journal of Molecular Graphics* **1996**, *14*, 33–38. 47
- [431] Bernasconi, C.; Wenzel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7146–7153. 49
- [432] Gronert, S.; Keeffe, J. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 6343–6352. 49
- [433] Cramer, P.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2683–2686. 49
- [434] Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3737–3740, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2000, *39*, 3590–3593. 49
- [435] Lewis, M.; Glaser, R. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 8541–8542. 54
- [436] Tho, N. M.; Hegarty, A. F. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 1552–1557. 54
- [437] Guthrie, J. P. *Canadian Journal of Chemistry* **1999**, *77*, 934–942. 54

- [438] Rodríguez-Otero, J.; Hermida-Ramón, J. M.; Cabaleiro-Lago, E. M. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 2007, 2344–2351. [54](#)
- [439] Tho, N. M.; Hegarty, A. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105, 3811–3815. [54](#)
- [440] Nguyen, M. T.; Raspoet, G.; Vanquickenborne, L. G. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1999**, 813–820. [54](#)
- [441] Deng, C.; Li, Q.-G.; Ren, Y.; Wong, N.-B.; Chu, S.-Y.; Zhu, H.-J. *Journal of Computational Chemistry* **2008**, 29, 466–480. [54](#)
- [442] Sanchez-Andrada, P.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2001**, 544, 5–23. [54](#)
- [443] Sung, K. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2000**, 847–852. [54](#)
- [444] Almenningen, A.; Bastiansen, O.; Trættemberg, M. *Acta Chemica Scandinavica* **1959**, 13, 1699–1702. [56](#)
- [445] Maki, A. G.; Toth, R. A. *Journal of Molecular Spectroscopy* **1965**, 17, 136–155. [56](#)
- [446] Clayden, J. *Angewandte Chemie* **1997**, 109, 986–988. [64](#)
- [447] Lindskog, S.; Henderson, L.; Kannan, K. K.; Liljas, A.; Nyman, P. O.; Strandberg, B. *The Enzymes*, 3rd ed.; Academic Press, 1971; Vol. 5, p 587. [67](#)
- [448] Haberhauer, G. *Angewandte Chemie* **2008**, 120, 3691–3694. [67](#)
- [449] Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Anorganische Chemie : Prinzipien von Struktur und Reaktivität*, 3rd ed.; de Gruyter, 2003; p 1261. [99](#)
- [450] Tordini, F.; Bencini, A.; Bruschi, M.; De Gioia, L.; Zampella, G.; Fantucci, P. *The Journal of Physical Chemistry A* **2003**, 107, 1188–1196. [105](#)
- [451] Uhlemann, U.; Schmitt, M.; Oehme, K.-L.; Notni, J.; Anders, E.; Popp, J. *Journal of Raman Spectroscopy* **2006**, 37, 442–446. [117](#)
- [452] Wachs, I. E. *Topics in Catalysis* **1999**, 8, 57–63. [117](#)
- [453] Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 882–884. [119](#)
- [454] Schäfer, A.; Horn, H.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 2571–2577. [119](#)
- [455] Schäfer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 5829–5835. [119](#)
- [456] Herrmann, C.; Neugebauer, J.; Presselt, M.; Uhlemann, U.; Schmitt, M.; Rau, S.; Popp, J.; Reiher, M. *The Journal of Physical Chemistry B* **2007**, 111, 6078–6087. [120](#)

Literaturverzeichnis

- [457] Toupry-Krauzman, N.; Poulet, H. *Journal of Raman Spectroscopy* **1978**, *7*, 1-6. [121](#)

Selbständigkeitserklärung

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

Jena, 4. Juni 2009

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. Matthias Westerhausen danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Dr. Dieter Gleich und Dr. Wilhelm Eger danke ich für das angenehme Büroklima sowie die anregenden Diskussionen.

Martin Presselt danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Aufnahme der Ramanspektren und die zahlreichen fachlichen Gespräche.

Heidi Zdon danke ich für die Hilfe bei den Synthesen.

Christian Tehenes und Yvonne Schaub danke ich für die intensive grammatikalische Korrektur der Arbeit sowie Katrin Heiser für die gewissenhafte Auseinandersetzung mit der Orthographie.

Meiner Familie danke ich für ihren Beistand und Unterstützung in allen Entstehungsphasen dieser Disseration.

Publikationsliste und Konferenzbeiträge

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**, *73*, 8265 - 8278

Wilhelm. A. Eger, Burkhard. O. Jahn, Ernst Anders, *The Zinc Complex Catalyzed Hydration of Alkyl Isothiocyanates*, *J. Mol. Mod.*, **2009**, *15*, 433 - 446.

Burkhard. O. Jahn, Martin Presselt, Wilhelm. A. Eger, Jürgen Popp, Ernst Anders, *In Situ Investigation of the Zinc-mediated biomimetic Hydration Reaction of Allene with Raman-spectroscopic Methods*, Operando - III, Third International Congress on Operando Spectroscopy, Recent Developments and Future Perspectives in Spectroscopy of Working Catalysts, 2009, Rostock-Warnemünde, Vortrag O5-8

Burkhard. O. Jahn, Martin Presselt, Wilhelm. A. Eger, Michael Schmitt, Jürgen Popp, Ernst Anders, *In Situ Investigation of the Zinc-mediated biomimetic Hydration Reaction of Allene with Raman-spectroscopic Methods*, Bunsentagung 2009, Köln, *Bunsen-Magazin*, **2009**, *11*, 105, Poster P245

Burkhard. O. Jahn, Wilhelm. A. Eger, Ernst Anders, *The Reaction Path for Carbodiimid as a Suicide Inhibitor for Carbonic Anhydrase*, Artikel in Vorbereitung

Burkhard. O. Jahn, Martin Presselt, Wilhelm. A. Eger, Jürgen Popp, Ernst Anders, *In Situ Investigation of the Zinc-mediated Biomimetic Hydration Reaction of Allene with Raman-spectroscopic Methods*, Artikel in Vorbereitung

Wilhelm. A. Eger, Martin Presselt, Burkhard. O. Jahn, Jürgen Popp, Ernst Anders, *A Reaction Principle modelled after Nature: The Reaction of Isothiocyanates with Methylmercaptane catalyzed by Zinc-Thiolate-Complexes.*, Artikel in Vorbereitung

Burkhard. O. Jahn, *Carbonic Anhydrases: An Example of Enzymatic Versatility in Organisms*, Übersichtsartikel in Vorbereitung

Burkhard. O. Jahn, Wilhelm. A. Eger, Ernst Anders, *The Carbonic Anhydrase as a Paragon: Theoretical Investigation of Biomimetic Zinc-catalyzed Activations of Cumulenes*, "Biomimetics, Learning from nature", IN-TECH Verlag, Wien, Buchkapitel in Vorbereitung (Open Access)