

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

Quantenchemische Untersuchung von Carboanhydrase-analogen Modellsystemen

vorgelegt dem Rat der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena
von Dipl.-Chem. Stephan Schenk
geboren am 04. Dezember 1976 in Gera

Gutachter:

1. Prof. Dr. Ernst Anders
2. Prof. Dr. Matthias Westerhausen
3. Prof. Dr. Gernot Frenking

Tag der öffentlichen Verteidigung: 31. Mai 2006

Inhaltsverzeichnis

Lebenslauf	v
Selbständigkeitserklärung	vii
Abstract	ix
1 Einleitung	1
2 Die Hydratisierung von Kohlendioxid	7
2.1 Reaktion in der Gasphase	7
2.2 Reaktion in Wasser	10
3 Die Hydratisierung von Carbonylsulfid	13
4 Die Carboanhydrase II	19
4.1 Struktur	19
4.2 Mechanismus	21
5 COS als ein natürliches Substrat der Carboanhydrase	27
5.1 Reaktion von COS mit $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$	27
5.2 Regeneration des Katalysators	32
6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[\text{L}_n\text{ZnOH}]^+$ und CO_2	39
6.1 Experimentelle Ergebnisse	39
6.2 Reaktionsmechanismus	41
6.3 Einfluß von Tunneleffekten	49
6.4 Interpretation der unterschiedlichen Reaktivitäten	53
7 Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion	59
7.1 Reaktion des Diazens mit Phosphin	63
7.2 Reaktion mit organischen Säuren	65
7.3 Abbaureaktion	67
7.4 Erst Säure und dann Alkohol	68
7.5 Erst Alkohol und dann Säure	70
7.6 Konkurrenz zwischen Alkoxy- und Acyloxyphosphoranen	72
7.7 Anhydridbildung	74

Inhaltsverzeichnis

7.8	Inversion	75
7.9	Retention	76
7.10	Mögliche stereochemische Kontrolle	78
7.11	Abschließende Bemerkungen	80
8	Reaktion von 1,2-Diazetinen mit Isothiocyanaten	85
9	Zusammenfassung	89
A	Details der Berechnungen	93
A.1	Verwendete Dichtefunktionale	93
A.2	Berechnung von Lösungsmiteleinflüssen	94
A.3	Details zu Kapitel 2	94
A.4	Details zu Kapitel 3	94
A.5	Details zu Kapitel 4 und 5	94
A.6	Details zu Kapitel 6	95
A.7	Details zu Kapitel 7	101
A.8	Details zu Kapitel 8	101
B	Software	103
B.1	chemcompounds.sty	103
B.2	writegauss.py	104
B.3	gauss2tex	104
B.4	jobsubmit	105
	Danksagung	107
	Publikationsliste	109
	Konferenzbeiträge	111
	Abkürzungsverzeichnis	113
	Literaturverzeichnis	115

Lebenslauf

04. 12. 1976	Geburt in Gera
09/1983–07/1991	Besuch der Polytechnischen Oberschule „Erich Weinert“ in Bad Klosterlausnitz
09/1991–06/1995	Besuch des Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Spezialgymnasiums „Carl Zeiss“ in Jena
16. 06. 1995	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
07/1995–09/1996	Zivildienst
10/1996–11/2001	Studium der Chemie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
20.11. 2001	Abschluß des Studiums mit dem akademischen Grad „Diplom-Chemiker“. Titel der Diplomarbeit: „Theoretische Untersuchungen von schwefelanalogen Carboanhydrasemodellen“
11/2001–01/2002	Beschäftigung am Fraunhofer Institut für Angewandte Optik und Feinmechanik als Software-Entwickler
seit 02/2002	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Selbständigkeitserklärung

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

Jena, 7. Juni 2006

Abstract

Carbon dioxide and water react with each other to yield carbonic acid which in turn dissociates into a bicarbonate ion and a proton. This reaction is of very high biological importance. However, a fairly high barrier has to be overcome in the gas phase. This can be reduced somewhat by inclusion of a second molecule of water. In this manner, a very unfavourable transition structure (four-membered ring) can be avoided. The electric field caused by other surrounding water molecules further reduces the barrier. Nevertheless, this reaction is still much too slow for a biological process, even when assisted by a second molecule of water. Obviously, a more efficient catalyst is required.

The hydration of carbonyl sulfide, COS, is analogous to that of the related heterocumylene CO₂. Since COS is asymmetric, two different reaction paths are possible: attack of the water can occur either at the C=S or at the C=O bond with the former being both kinetically and thermodynamically preferred. Thiocarbonic acid is formed which then decomposes into CO₂ and H₂S. The overall reaction is exergonic and the equilibrium is shifted towards the product side. Equilibration proceeds fairly slow because the barrier for the hydration of COS is even higher than that for CO₂.

Carbonic anhydrases are a class of enzymes that catalyze the hydration of carbon dioxide accelerating the reaction more than a million times. Catalysis is mediated by a [His₃ZnOH]⁺ unit located at the active site of the enzyme. This system served as a starting point for several modifications investigated in this thesis.

The hydration of COS by carbonic anhydrase is an example for a substrate modification. Similar to the uncatalyzed reaction, two different reaction pathways exist, depending on which double bond is being attacked. Attack on the C=S bond is again favoured both kinetically and thermodynamically. The required activation energy is somewhat higher than that for CO₂ which is again in perfect agreement with the uncatalyzed reaction. All intermediates of the catalytic cycle are structurally very similar to their CO₂ counterparts but are energetically more favoured. In the last step, a very stable [L₃ZnSH]⁺ moiety is formed, which is accompanied by release of a molecule CO₂.

Due to the fact that the SH group is bound to the central zinc atom, the catalyst is now in a deactivated form. An OH group is mandatory for a hydration reaction. One possibility for reactivation of the catalyst is the reaction with one molecule of carbon dioxide. Because of

Abstract

the high stability of the Zn–S bond, this process involves a large barrier. In the course of this reaction, a $[\text{L}_3\text{Zn}(\text{O}_2\text{CSH})]^+$ intermediate is formed. With the support of an external water molecule, the active catalyst $[\text{L}_3\text{ZnOH}]^+$ can be regenerated. A molecule of thiocarbonic acid is formed as a side product.

An isotope scrambling could be detected in the presence of CO_2 in the gas phase for several zinc hydroxide complexes $[\text{L}_n\text{Zn}^{18}\text{OH}]^+$ bearing different amine-type ligands. The nature and the number of ligands were found to have a profound influence on the magnitude of the isotope exchange. Interestingly, the complexes with three ligands mimicking the natural carbonic anhydrase motif (e. g. $n = 3$) were found to have negligible activity. In contrast, the complexes with $n = 2$ were found to be most reactive.

This phenomenon can be explained by the experimental conditions. Because of the low pressure only few molecules are present. These encounter each other relatively seldom and the encounter frequency has a large impact on the overall reaction behaviour. For a successful isotope exchange, it is mandatory for the reactants to remain in contact with each other long enough for the reaction to take place. This is identical to the requirement of the encounter complex being sufficiently stable. For complexes with $n = 3$ and $n = 2$, the ECs are energetically almost identical. Due to the fact that the barrier for subsequent reaction is much smaller for complexes with $n = 2$, these are more reactive than those with $n = 3$. The barrier for complexes with $n = 1$ is much higher. On the other hand, the corresponding encounter complexes are much more stable, thus increasing the probability that even this high barrier can be overcome. The superposition of both effects results in an activity that is intermediate between those of the complexes with $n = 2$ and $n = 3$.

1 Einleitung

Im Laufe der Jahrtausenden dauernden Evolution hat die Natur die Fähigkeit entwickelt, spezifische chemische Reaktionen in biologischen Systemen so effizient wie möglich durchzuführen. Einer ihrer Tricks zur Durchführung einer chemischen Reaktion ist die Verwendung eines Enzyms. Die meisten Enzyme sind makromolekulare Polypeptidketten, die eine Reaktion katalysieren. Sie aktivieren „Substrate“, d. h. kleinere Verbindungen, die fast unreaktiv im biologischen Medium sind, indem sie sie zusammenbringen und sie zwingen, miteinander zu reagieren. Die Reaktionsprodukte werden dann vom Enzym freigesetzt, wodurch sie für weitere inter- und intrazelluläre biochemische Prozesse zur Verfügung stehen.

Ein Enzym hat typischerweise ein oder mehrere „Aktivzentren“, d. h. eine spezifische Stelle, die sich entweder auf der Oberfläche oder innerhalb einer durch das Substrat erreichbaren Tasche des Enzyms befindet. Die Topographie der Enzymoberfläche oder -tasche ist durch die Evolution maßgeschneidert, so daß nur spezifische Substrate erkannt oder gebunden werden. Diese Fähigkeit des Enzyms, sein Substrat zu erkennen, führte zum „Schlüssel-Schloß-Modell“ der Enzymaktivität, das in vielen Lehrbüchern zu finden ist. Hierbei symbolisiert der Schlüssel das Substrat und das Schloß das Enzym (Abbildung 1.1). Die Anwendung dieses Prinzips durch die Natur begünstigt selektive chemische Reaktionen in lebenden Organismen mit einer unvergleichlichen Selektivität und Effizienz.

Oftmals findet sich im Aktivzentrum ein zentrales Metallion, an dem die eigentliche katalytische Reaktion stattfindet. In mehr als 300 verschiedenen Enzymen, die aus allen Enzymklassen stammen, ist dieses Metall ein Zink.¹⁻³ Kein anderes Metall zeigt eine ähnlich große

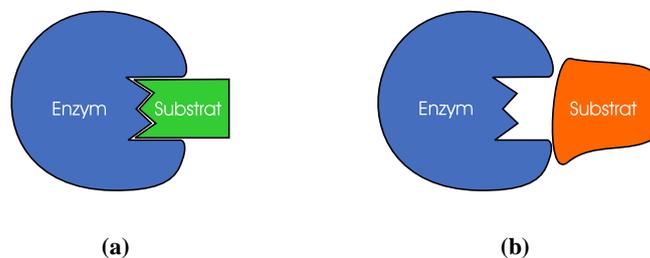


Abbildung 1.1: Das „Schlüssel-Schloß-Prinzip“ für das Andocken eines Substrats an ein Enzym: (a) passendes Substrat; (b) andere Substrate.

1 Einleitung

Vielfalt in seiner biologischen Aktivität. Ein 70 kg schwerer Erwachsener enthält etwa 2.3 g Zink, und somit ist es nach Eisen das am zweithäufigsten anzutreffende Metall im Menschen.⁴ Zur Erkenntnis, daß Zink ein essentielles Element ist, gelangte bereits 1869 Raulin, der feststellte, daß der Schimmelpilz *Aspergillus niger* Zink zum Wachsen benötigt.⁵

Seine Eigenschaften machen Zink zu einem idealen Cofaktor für Reaktionen, die eine redoxstabile Lewissäure als Katalysator benötigen.^{5,6} Aufgrund seiner Stellung im Periodensystem der Elemente besitzt das in biologischen Systemen ausschließlich anzutreffende Zn^{2+} -Ion eine gefüllte *d*-Schale und somit keine Ligandenfeldstabilisierungsenergie.⁷ Demzufolge ist keine Komplexgeometrie von Natur aus bevorzugt und die Koordinationssphäre ist normalerweise sehr flexibel.

Die ersten Experimente zur Isolierung und Charakterisierung von Carboanhydraseenzymen wurden bereits zu Beginn der 30er Jahre des vergangenen Jahrhunderts durchgeführt.⁸⁻¹² Seitdem wurde noch mehr als ein Dutzend weiterer Carboanhydrasen beschrieben, die sich in fünf unterschiedliche, mit α bis ϵ bezeichnete, Genfamilien unterteilen lassen.¹³ Alle in Säugetieren vorkommenden Carboanhydrasen gehören zur α -Familie, wohingegen die in den Chloroplasten sowie in Eubakterien anzutreffenden zur β -Familie gehören. Die in Archaeobakterien und Spinat gefundenen Carboanhydrasen gehören zur γ -Familie.^{5,14,15} Die α -CAs sind Monomere, wohingegen β - und γ -CAs Oligomere bilden. Obwohl zwischen den einzelnen Klassen nur eine geringe Sequenzübereinstimmung besteht, sind jedoch viele wichtige Aminosäuren im Aktivzentrum identisch und alle Isoenzyme enthalten Zink(II) als katalytisch aktives Metallzentrum. Diese konvergente Evolution zeigt, wie gut diese Enzyme an die Erfordernisse der Katalyse angepaßt sind.

Alle Carboanhydrasen katalysieren die reversible Hydratisierung von CO_2 entsprechend Gleichung 1.1.



Diese Reaktion besitzt eine herausragende biologische Bedeutung, da das hierbei entstehende Hydrogencarbonat HCO_3^- an vielen Biosynthesereaktionen beteiligt ist. Hierzu zählen Carboxylierungen, der Aufbau von Zuckern, die Synthese bestimmter Aminosäuren und Fette sowie von Harnstoff und Pyrimidinnucleinbasen.

Die vielleicht wichtigste Biosynthese ist die Photosynthese, bei der aus CO_2 und Wasser Kohlenhydrate aufgebaut werden. Diese dienen als Energielieferanten und werden im Organismus über Stoffwechselprozesse wieder zu den Ausgangsstoffen abgebaut. Kohlendioxid spielt demzufolge eine Schlüsselrolle im Kohlenstoffkreislauf der Natur.

Das in der Zelle produzierte CO_2 muß möglichst rasch zur Lunge transportiert werden und wird dort an die Außenwelt abgegeben. Der Transport erfolgt in Form von HCO_3^- über

das Blut. Damit dies effizient geschehen kann, ist es notwendig, daß sowohl die Hin- als auch die Rückreaktion nach Gleichung 1.1 möglichst schnell erfolgen — und genau dafür sorgen die Carboanhydrase-Enzyme. Da bei der Reaktion auch ein Proton entsteht bzw. verbraucht wird, kann als Nebeneffekt auch der *pH*-Wert des Blutes über das Gleichgewicht von CO_2 und HCO_3^- reguliert werden.^{16–18}

Lange Zeit glaubte man, daß die intermediär gebildete Kohlensäure im freien Zustand nicht existiert. Erst seit Ende der 1980er Jahre konnte durch eine Reihe von Experimenten die Existenz freier Kohlensäure durch zunächst Thermolyse im Massenspektrometer,¹⁹ dann auch durch Protonenbestrahlung²⁰ oder Protonierung von Hydrogencarbonat bei tiefen Temperaturen²¹ nachgewiesen werden. Im Jahre 2000 gelang es schließlich einer Innsbrucker Gruppe, Kohlensäure in größeren Mengen herzustellen und nachzuweisen, daß diese an der Luft für wenige Minuten stabil ist.²²

Da reine Kohlensäure nur schwer zu fassen ist, existieren bislang noch keine experimentellen Untersuchungen zu ihrer übergeordneten Struktur. Anhand von Berechnungen konnte jedoch gezeigt werden, daß durch die Bildung von Di- und Oligomeren eine deutliche Stabilisierung erfolgt.^{23,24}

Ebenfalls durch Berechnungen^{22,25} konnte auch geklärt werden, warum die freie Kohlensäure nur so schwer zu beobachten ist. In Abwesenheit von Wasser beträgt die Zerfallsgeschwindigkeit von H_2CO_3 bei Raumtemperatur $1.2 \times 10^{-13} \text{ s}^{-1}$, was einer Halbwertszeit von 180 000 Jahren entspricht. Die Kohlensäure selber ist also, kinetisch gesehen, mitnichten instabil, sondern außerordentlich stabil. Allerdings setzt mit dem Zerfall des ersten Kohlensäuremoleküls zu CO_2 und H_2O ein autokatalytischer Prozeß ein, da das entstandene Wassermolekül die Reaktion $10^7 - 10^9$ -fach beschleunigt und somit die Halbwertszeit auf 10 h verkürzt wird. Durch ein weiteres Wassermolekül wird die Reaktion nochmals etwa tausendmal schneller, so daß bei Raumtemperatur die Halbwertszeit gerade noch zwei Minuten beträgt.²⁵

Wie eben gezeigt, wird die Kohlensäure erst durch die Anwesenheit von Wasser so instabil. Fehlt dieses und herrschen zusätzlich noch tiefe Temperaturen, so wird der Zerfallsprozeß deutlich verlangsamt. Derartige Bedingungen existieren vor allem im Weltraum in größerer Entfernung von der Sonne. So konnte Kohlensäure neben CO_2 auf dem Kometen Halley sowie auf dem Mars und einigen Jupitermonden nachgewiesen werden.^{26–33}

Weitergehende Untersuchungen der Carboanhydrasen durch Enzymisolation, -hemmung und -induzierung mit verschiedenartigen Organismen haben gezeigt, daß sie neben ihrer Rolle im CO_2 -Austausch auch das Schlüsselenzym für die Aufnahme und den Verbrauch von atmosphärischem COS sind und die Spaltung desselbigen in CO_2 und H_2S katalysieren.^{34–43} Die Hydrolyse von gelöstem COS ist die Hauptquelle für das in den Weltmeeren vorhandene Hydrogensulfid HS^- .⁴⁴

1 Einleitung

Carbonylsulfid ist das in der Atmosphäre am häufigsten anzutreffende schwefelhaltige Gas mit einer Lebenszeit von ein bis sieben Jahren. Seine Konzentration liegt in den letzten Jahrzehnten konstant bei ca. 500 ppt, und somit ist es etwa 10 000 mal seltener als CO_2 .^{45,46} COS trägt zu den Aerosolpartikeln innerhalb der stratosphärischen Aerosolschicht sowie zur heterogenen Atmosphärenchemie und Ozonzerstörung bei.^{47,48}

Die Hauptquelle für COS sind die Ozeane, die für ein Viertel der jährlichen Produktion verantwortlich sind, und in denen es relativ gleichmäßig verteilt ist.^{49–51} Über den Mechanismus der Bildung von COS ist nur wenig bekannt, es wird jedoch generell davon ausgegangen, daß das Gas auf photochemischem Wege aus schwefelhaltigen Aminosäuren, insbesondere aus Cystein und Methionin, entsteht.^{45,52} Ebenso wird diskutiert, daß das ebenfalls aus diesen Aminosäuren gebildete CS_2 ein Vorläufer für COS ist.⁴⁵ *Thiobacillus thioparus* beispielsweise kann CS_2 sowohl aerob als auch anaerob zu COS und H_2S umwandeln.⁵³

Verallgemeinernd kann die Umsetzung von COS als eine Modifikation des Carboanhydrasesystems interpretiert werden, bei der das Substrat CO_2 gegen COS ausgetauscht wurde. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung derartiger modifizierter Systeme mittels quantenchemischer Methoden. Im einzelnen können folgende Parameter variiert werden:

- Substrat
- Art und Anzahl der Liganden
- Nukleophil
- Zentrales Metallatom

Der Austausch des Substrats CO_2 gegen andere Moleküle besitzt dabei die größte Bedeutung. Neben weiteren Heterocumulenen — wie dem schon kurz erwähnten COS — werden auch andere Moleküle als Substrat akzeptiert. So wurde beispielsweise berichtet, daß Carboanhydrase in der Lage ist, Methylester von N-Acetylaminosäuren katalytisch zu spalten,⁵⁴ und Modellkomplexe zum Beispiel Aldehyde hydratisieren können.^{55–57} Die Substratvielfalt wird vielleicht am besten dadurch deutlich, daß das Strukturmotiv des Aktivzentrums der Carboanhydrase auch in anderen Enzymen (z. B. Matrixmetalloproteinasen, Esterasen und Proteinasen) anzutreffen ist, die völlig andere Reaktionen katalysieren.⁵⁸

Auch Art und Anzahl der Liganden haben einen entscheidenden Einfluß auf die Katalyseaktivität. Durch verschiedene Mutationsexperimente konnte gezeigt werden, daß mit den im natürlichen Enzym vorkommenden Liganden das Aktivitätsoptimum erreicht ist.^{59–62} Jedwede Änderung der Ligandensphäre führt zu einer deutlichen Absenkung der Aktivi-

tät. In Kapitel 6 werden bislang unpublizierte Ergebnisse dargestellt, die zeigen, daß auch Modellsysteme sehr empfindlich auf Veränderungen in der Ligandensphäre reagieren.

Die Variation des Nukleophils (in der Carboanhydrase eine an das Zink gebundene OH-Gruppe) wird in unserer Arbeitsgruppe momentan intensiv untersucht. In Kapitel 5 wird ein Beispiel vorgestellt, bei dem OH durch SH ersetzt wurde.⁶³ Ein Austausch von OH gegen Alkoholate ist ebenfalls möglich und wurde in der Literatur berichtet.^{64,65}

Der Austausch des zentralen Metallatoms wurde als einzige Modifikation im Rahmen dieser Dissertation nicht bearbeitet. Kürzlich erschien jedoch eine Publikation, in der der Katalysemechanismus einer cadmiumhaltigen Carboanhydrase untersucht wurde.⁶⁶

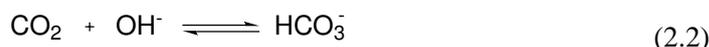
Diese Dissertation ist wie folgt aufgebaut: In Kapitel 2 und 3 wird die Hydratisierung von CO₂ bzw. COS vorgestellt. Ein grundlegendes Verständnis dieser unkatalysierten Reaktionen ist notwendig, um beispielsweise die Stabilität der Reaktionsprodukte und die Effizienz einer möglichen Katalyse beurteilen zu können. Kapitel 4 beschäftigt sich eingehender mit der Struktur und dem Reaktionsmechanismus der Carboanhydrase. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wird in Kapitel 5 der Mechanismus der Fixierung von COS durch die CA untersucht. In Kapitel 6 wird das ungewöhnliche Reaktionsverhalten einiger CA-Modellkomplexe erklärt. All diese Untersuchungen erfolgten im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 436 „Metallvermittelte Reaktionen nach dem Vorbild der Natur.“

Weitere Studien wurden in Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen durchgeführt: Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion wurde in Kooperation mit PD Dr. J. Weston eingehend untersucht (Kapitel 7). Anhand von Modellrechnungen konnte der Mechanismus für die in der Gruppe von Prof. Dr. R. Beckert gefundene Umsetzung von 1,2-Diazetinen mit Isothiocyanaten aufgeklärt werden (Kapitel 8).

Für die Berechnungen kamen vorwiegend Dichtefunktionalmethoden (DFT) zum Einsatz. Technische Details hierzu finden sich in Anhang A.

2 Die Hydratisierung von Kohlendioxid

Die Reaktion von CO_2 mit Wasser erregte schon frühzeitig das Interesse der Wissenschaft. So stellte McBain bereits 1912 fest, daß in Wasser gelöstes Kohlendioxid nur langsam neutralisiert wird.⁶⁷ Faurholt schlug dann 1924 die Reaktion gemäß Gleichung 2.1 und 2.2 vor.⁶⁸



Der Mechanismus dieser Reaktionen wurde in zahlreichen sowohl experimentellen^{69–76} als auch theoretischen^{22,23,25,29,77–88} Arbeiten untersucht und wird in diesem Kapitel diskutiert.

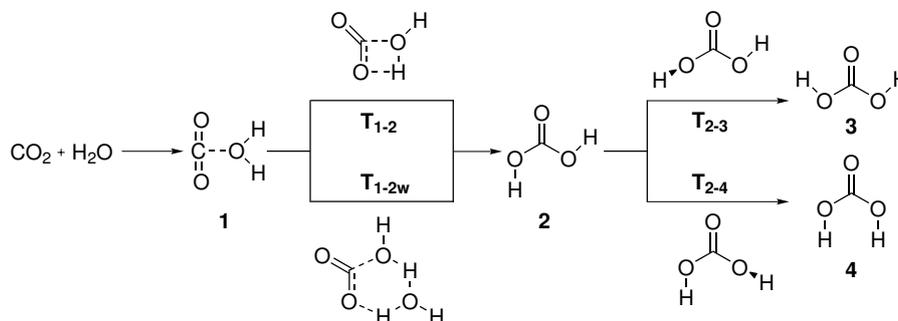
2.1 Reaktion in der Gasphase

Bis auf wenige Ausnahmen^{25,78} wurden alle bisher publizierten Berechnungen ausschließlich in der Gasphase — teilweise unter Berücksichtigung mehrerer Wassermoleküle (Mikrosolvatation) — durchgeführt. Der generell akzeptierte Mechanismus sowie entsprechende Energien sind in Schema 2.1 und Tabelle 2.1 dargestellt. Da in der Literatur keine ΔG -Werte, sondern nur ZPE-korrigierte Energien aufgeführt sind, werden in Abweichung von der restlichen Arbeit im Text ausschließlich die ΔU -Werte diskutiert, um diese mit den Literaturwerten vergleichen zu können.

Ein Vergleich der in Tabelle 2.1 aufgeführten Ergebnisse zeigt, daß B3LYP Energien liefert, die systematisch um 4–5 kcal mol⁻¹ niedriger als die genaueren QCISD(T)-Werte sind. Dies stimmt sehr gut mit neueren Untersuchungen überein, die für B3LYP einen mittleren Fehler von 4.14 kcal mol⁻¹ berichten.⁸⁹ Eine mögliche Ursache für die etwas größere Abweichung in dieser Arbeit könnte das Fehlen diffuser Funktionen im vtz-Basissatz sein. Aus diesem Grund werden im folgenden nur die QCISD(T)-Ergebnisse⁷⁹ diskutiert.

Die Werte in der vorletzten Spalte von Tabelle 2.1 zeigen, daß Rechnungen mit kleinen Basissätzen und ohne Berücksichtigung der Elektronenkorrelation nicht in der Lage sind, qualitativ korrekte Ergebnisse zu erzielen.

2 Die Hydratisierung von Kohlendioxid



Schema 2.1: Allgemein akzeptierter Mechanismus der Hydratisierung von CO_2

Tabelle 2.1: Relative Energien [kcal mol^{-1}] für die in Schema 2.1 dargestellte Hydratisierung von CO_2 in der Gasphase

	B3LYP ^a	QCISD(T)//MP2 ^b	MP4//HF ^c	HF ^d	B3LYP ^e
$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	-1.9	0.7	-3.6	7.9	2.6
T₁₋₂	46.2	51.9	48.8	41.3	53.9
T_{1-2w}	20.8	22.0 ^f	18.6 ^g	-8.6	38.1
2	8.5	12.3	4.9	-11.6	16.3
T₂₋₃	16.4	20.7	13.5		24.2
3	7.0	10.4	2.8	-12.6	15.3
T₂₋₄	18.8	23.7			26.6
4 (C_{2v})^h		22.5		1.2	
4 (C₂)	16.9	22.2			24.9

^a B3LYP/vtz inkl. ZPE, diese Arbeit

^b QCISD(T)/6-311++G**//MP2(full)/6-31++G** inkl. ZPE, Referenz 79

^c MP4/6-31G**//HF/6-31G** ohne ZPE, Referenz 81

^d HF/3-21G ohne ZPE, Referenz 85

^e B3LYP/vtz, ΔG -Werte, diese Arbeit

^f QCISD(T)/6-31G(d,p)//MP2/6-31G(d,p) inkl. ZPE, Referenz 78

^g MP2/6-31G**//HF/6-31G** inkl. ZPE, Referenz 81

^h Eine imaginäre Frequenz

Die Reaktion beginnt mit der Annäherung eines Moleküls CO_2 an ein Molekül Wasser, wobei ein Begegnungskomplex **1** gebildet wird. Die anschließende Protonenübertragung über $\mathbf{T}_{1,2}$ erfordert eine hohe Aktivierungsenergie von mehr als 50 kcal mol^{-1} . Im Gegensatz zu früheren Annahmen⁸⁷ ist die Übergangsstruktur $\mathbf{T}_{1,2}$ nicht planar, sondern der an der Reaktion unbeteiligte Wasserstoff ragt aus der durch die restlichen Atome gebildeten Ebene heraus. Durch die Beteiligung weiterer Wassermoleküle an der Reaktion wird die Barriere herabgesetzt, da so der ungünstige Vierring in $\mathbf{T}_{1,2}$ vermieden werden kann. Hierauf wird später noch genauer eingegangen.

Unabhängig von der Anzahl der beteiligten Wassermoleküle wird zunächst das *cis,trans*-Isomer* der Kohlensäure **2** gebildet, das $12.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ energiereicher als die getrennten Reaktanden CO_2 und Wasser ist. Eine Isomerisierung in das stabilere *trans,trans*-Isomer **3** kann leicht durch eine Rotation um die O–C-Bindung *via* $\mathbf{T}_{2,3}$ erfolgen. Eine ebenso denkbare intramolekulare Protonenübertragung zum Carbonylsauerstoff ist energetisch deutlich weniger bevorzugt ($\Delta E_a = 30.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) und somit höchstwahrscheinlich kein wichtiger Reaktionsweg.⁷⁹

Das *cis,cis*-Isomer der Kohlensäure **4** ist gegenüber den anderen Konformeren um etwa 10 kcal mol^{-1} destabilisiert. Interessanterweise ist eine vollkommen planare Struktur (C_{2v} -Symmetrie) nicht stabil, sondern ist durch eine imaginäre Frequenz als Übergangsstruktur gekennzeichnet, wobei beide Protonen in entgegengesetzter Richtung durch die Ebene schwingen. In der stabilen Konformation (C_2 -Symmetrie) befinden sich beide Wasserstoffatome symmetrisch auf entgegengesetzten Seiten der durch die übrigen Atome definierten Ebene.

Die Gesamtreaktion ist mit etwa 10 kcal mol^{-1} endotherm, wodurch die Instabilität von Kohlensäure in der Gasphase unterstrichen wird.

Aus Tabelle 2.1 ist ersichtlich, daß der nukleophile Anriff geschwindigkeitsbestimmend ist. Ein Vergleich mit der im wässrigen Medium gemessenen Aktivierungsenergie^{71, 74, 75} von $16\text{--}19 \text{ kcal mol}^{-1}$ zeigt, daß in der Natur die Reaktion nicht über die viergliedrige Übergangsstruktur $\mathbf{T}_{1,2}$ verlaufen kann, da dieser Mechanismus eine um ca. 30 kcal mol^{-1} höhere Barriere besitzt. Es ist daher wahrscheinlich, daß die Reaktion durch ein zweites Wassermolekül katalysiert wird (TS $\mathbf{T}_{1,2w}$). Die hierfür berechnete Aktivierungsbarriere von $21.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ liegt nur leicht über dem experimentellen Wert und wird, wie im nächsten Abschnitt gezeigt, durch explizite Berücksichtigung von Lösungsmittelleffekten weiter abgesenkt.

* Die Verwendung von *cis* bzw. *trans* ist formal nicht korrekt, da hier keine Doppelbindungsisomere bezeichnet werden. Diese Nomenklatur für die Isomere der Kohlensäure taucht jedoch wiederholt in der Literatur auf und wird einfachheitshalber hier ebenfalls verwendet. Die Bezeichnung mit *cis* bzw. *trans* bezieht sich auf die Position des Wasserstoffs relativ zur anderen OH-Gruppe in H_2CO_3 .

2.2 Reaktion in Wasser

Bei der Hydratisierung von CO₂ fungiert Wasser nicht nur als Reaktand, sondern ist zugleich auch Lösungsmittel. Wie bereits zu Anfang des vorangegangenen Abschnitts erwähnt wurde, existieren jedoch nur wenige Arbeiten, in denen der makroskopische Einfluß des umgebenden Wassers diskutiert wird.

In einer exzellenten Arbeit zum Zerfall der Kohlensäure wurden PCM(MP2/avdz) Rechnungen unter Verwendung von Gasphasengeometrien durchgeführt.²⁵ Leider finden sich in der Publikation keine detaillierten Energien, sondern nur die Feststellung, daß die Barrieren um 1–5 kcal mol⁻¹ gesenkt werden, was einer Beschleunigung des Zerfalls um den Faktor 10 – 10³ entspricht.²⁵

Die nach bestem Wissen einzige weitere Arbeit, die Lösungsmittelleffekte explizit diskutiert, stammt aus dem Jahre 1997.⁷⁸ In dieser Publikation wurden die Geometrien sowohl in der Gasphase als auch unter Berücksichtigung von Wasser als Lösungsmittel berechnet. Allerdings wurde der Lösungsmiteleinfluß nur durch das sehr einfache Onsager-Modell⁹⁰ beschrieben, bei dem die gelösten Moleküle als Kugeln approximiert und ausschließlich Dipolwechselwirkungen berücksichtigt werden.

Die in den letzten Jahren neuentwickelten Methoden mit einer gegenüber dem Onsager-Modell verbesserten Beschreibung des Lösungsmiteleinflusses erlauben neuerdings auch Geometrieoptimierungen in Lösung. Daraufhin wurden die in Schema 2.1 gezeigten Verbindungen auf dem C-PCM(B3LYP/vtz)-Niveau optimiert (für Details siehe Anhang A). Die sich hieraus ergebenden relativen Energien sind zusammen mit den Literaturwerten in Tabelle 2.2 angegeben.

Ogleich sich die Geometrien in der Gasphase und in Lösung nur unwesentlich unterscheiden, zeigt ein Vergleich der C-PCM(B3LYP)-Energien mit den Gasphasenenergien aus Tabelle 2.1, daß durch den Einfluß des umgebenden Lösungsmittels die gebildeten Kohlensäureisomere deutlich stabilisiert werden (Abbildung 2.1). Wie in der Gasphase ist auch in Lösung das stabilste Konformer die *trans,trans*-Kohlensäure **3**. Deren Stabilisierung ist so groß, daß die Reaktion gemäß Gleichung 2.1 in Lösung energetisch quasi neutral verläuft. Lediglich der Entropieverlust bei der Bildung von H₂CO₃ sorgt für eine thermodynamische Bevorzugung der Edukte CO₂ und H₂O ($\Delta_R G = 8.2 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Im Gegensatz zur Gasphase ist in Lösung kein Konformer deutlich bevorzugt, da die Energieunterschiede maximal 3.2 kcal mol⁻¹ betragen. Interessanterweise besitzt das planare *cis,cis*-Konformer **4** (Abbildung 2.2) in Lösung keine imaginäre Frequenz und ist somit stabil.

Ebenso wie die Reaktionsprodukte stabilisiert werden, sinken auch die Aktivierungsbarrieren durch den Einfluß des umgebenden Wassers. Die Barriere für den durch ein wei-

Tabelle 2.2: Relative Energien [kcal mol⁻¹] für die Hydratisierung von CO₂ in Wasser

	C-PCM(B3LYP) ^a	Onsager(MP2) ^b	PCM(MP2) ^c	C-PCM(B3LYP) ^d
CO ₂ + H ₂ O	0.0	0.0	0.0	0.0
1	-0.6	-1.7	-1.9	4.2
T ₁₋₂	43.9	54.5	50.4	51.7
T _{1-2w}	15.3	21.3	23.4	32.1
2	0.8	14.6	6.7	8.6
T ₂₋₃	8.0			15.9
3	0.0			8.2
T ₂₋₄	8.7			16.6
4 (C _{2v})	3.2			11.3

^a C-PCM(B3LYP/vtz)//C-PCM(B3LYP/vtz) inkl. ZPE, diese Arbeit

^b Onsager(MP2/6-311++G**)//Onsager(HF/6-31G(d,p)) inkl. ZPE, Referenz 78

^c PCM(MP2/6-31G**)//MP2/6-31G(d,p) inkl. ZPE, Referenz 78

^d C-PCM(B3LYP/vtz)//C-PCM(B3LYP/vtz), ΔG -Werte, diese Arbeit

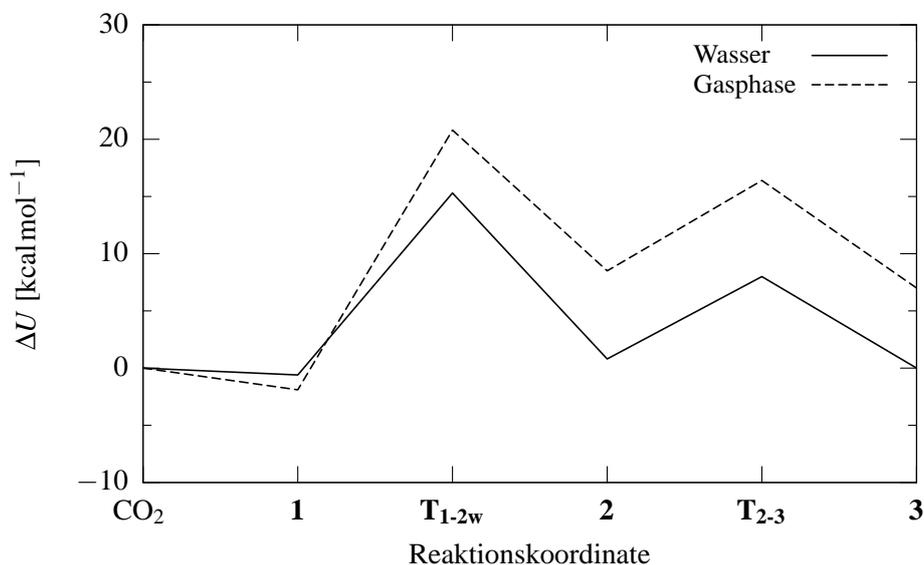


Abbildung 2.1: Relative Energie (inkl. ZPE) als Funktion der Reaktionskoordinate für die Reaktion von CO₂ mit H₂O. Berechnet auf dem B3LYP/vtz-Niveau.

2 Die Hydratisierung von Kohlendioxid

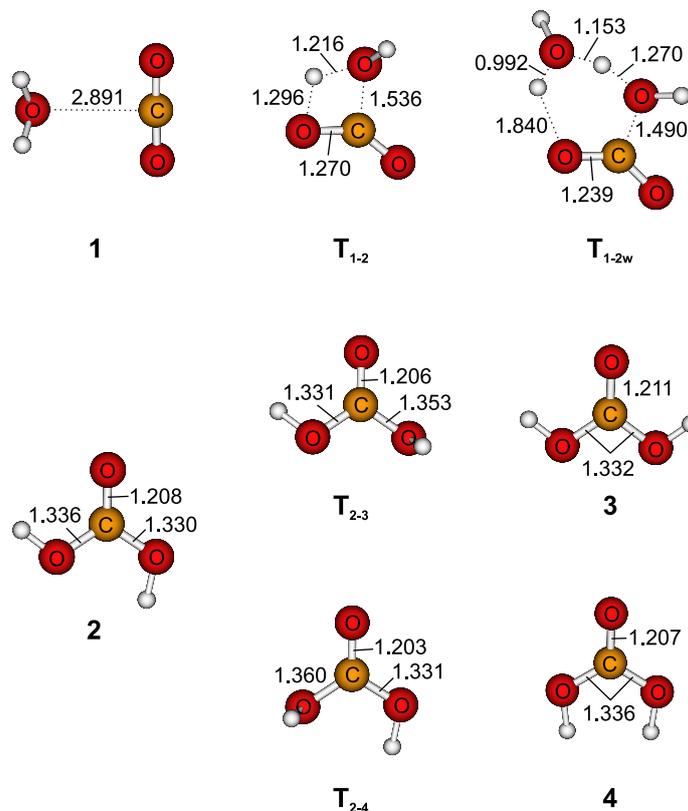


Abbildung 2.2: Strukturen stationärer Punkte für die Hydratisierung von CO_2 . Berechnet auf dem C-PCM(B3LYP/vtz)-Niveau. Bindungslängen in Å.

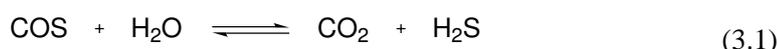
teres Wassermolekül unterstützten nukleophilen Angriff über TS \mathbf{T}_{1-2w} beträgt nur noch $15.9 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Alle gemessenen Aktivierungsenergien wurden nach Arrhenius bestimmt und sind somit E_a -Werte.^{71,74,75} Für einen exakten Vergleich des berechneten mit dem experimentellen Wert muß ersterer erst mittels $E_a = \Delta H^\ddagger + RT$ in einen E_a -Wert umgerechnet werden.⁹¹ Die Eyringsche Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger läßt sich direkt aus der Zustandssumme berechnen und beträgt $\Delta H^\ddagger = 13.0 \text{ kcal mol}^{-1}$. Mit obiger Gleichung ergibt sich somit $E_a^{ber} = 13.6 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Ein Vergleich mit dem experimentellen Wert von $E_a^{exp} = 16\text{--}19 \text{ kcal mol}^{-1}$ zeigt, daß E_a^{ber} deutlich kleiner ist. Diese Abweichung wird durch die gut dokumentierte systematische Unterschätzung von Aktivierungsbarrieren durch B3LYP verursacht.^{92–98} Unter der Annahme, daß der Fehler etwa 5 kcal mol^{-1} beträgt,⁹² ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit dem Experiment. Demzufolge wird die Hydratisierung von CO_2 höchstwahrscheinlich über die sechsgliedrige Übergangsstruktur \mathbf{T}_{1-2w} unter Beteiligung von insgesamt zwei Molekülen Wasser erfolgen.

3 Die Hydratisierung von Carbonylsulfid

Carbonylsulfid reagiert in der Gasphase mit Wasser gemäß Gleichung 3.1.



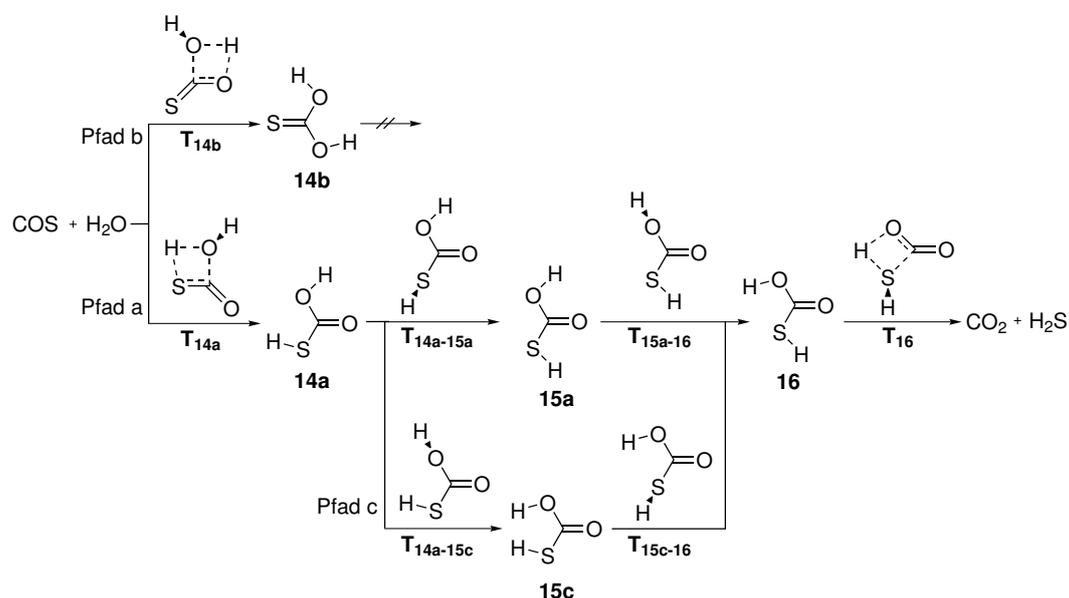
Ein Teilschritt der Rückreaktion (der nukleophile Angriff von Kohlendioxid auf Schwefelwasserstoff) ist bereits in der Literatur beschrieben.⁹⁹ Diese Berechnungen wurden auf einem höheren Niveau [CCSD(T)/avqz'//B3LYP/avqz'] wiederholt und eine ausgedehntere Untersuchung der Energiehyperfläche durchgeführt (Schema 3.1 und Abbildung 3.1).⁶³ Für Details der Berechnungen siehe Anhang A. In Tabelle 3.1 sind neben den CCSD(T)-Werten noch zusätzlich die Energien auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau aufgeführt. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die im Text angegebenen Energien auf die CCSD(T)-Werte.

Aufgrund der im Vergleich zu CO₂ unsymmetrischen Bindungsstruktur in COS führt der nukleophile Angriff von Wasser zu zwei unterschiedlichen Produkten, je nachdem, ob die C=O- oder die C=S-Bindung angegriffen wird. Für die Annäherung der Reaktanden konnte infolge von Konvergenzproblemen bei der Geometrieoptimierung kein Begegnungskomplex gefunden werden. Dies änderte sich auch nicht durch die analytische Berechnung der Hess'schen Matrix bei jedem Optimierungsschritt. Die Verwendung eines dem niedrigsten Eigenvektor folgenden alternativen Algorithmus¹⁰⁰⁻¹⁰² (*eigenvector following*, EF) zur Geometrieoptimierung war ebenfalls erfolglos. Dabei spielte es keine Rolle, ob ein Newton-Raphson- oder ein *Rational Function Optimization*-Schritt verwendet wurde.

In Begegnungskomplexen existieren zwischen den einzelnen Molekülen lediglich schwache Wechselwirkungen, die durch viele Dichtefunktionale (z. B. B3LYP) nur schlecht beschrieben werden.¹⁰³ So läßt sich beispielsweise die experimentell beobachtete leichte Stabilisierung von Edelgasdimeren auf dem B3LYP/avtz-Niveau nicht reproduzieren.¹⁰³ Aus diesem Grund kann angenommen werden, daß die Begegnungskomplexe zwar real existieren, aufgrund der soeben genannten Artefakte jedoch nicht lokalisiert werden konnten.

Unabhängig von der Existenz eines entsprechenden Begegnungskomplexes führt der nukleophile Angriff eines Wassermoleküls auf die C=S-Bindung (Pfad a in Schema 3.1) über die Übergangsstruktur **T_{14a}** zum Intermediat **14a**. Dieser Schritt erfordert eine beachtli-

3 Die Hydratisierung von Carbonylsulfid



Schema 3.1: Die unkatalysierte Gasphasenreaktion von COS mit Wasser. Berechnet auf dem B3LYP/avqz'-Niveau.

Tabelle 3.1: Relative Freie Enthalpien [kcal mol^{-1}] für die Hydratisierung von COS in der Gasphase.

	CCSD(T) ^a	B3LYP ^b		CCSD(T) ^a	B3LYP ^b
H ₂ O + COS	0.0	0.0	15a	12.5	14.2
T _{14a}	53.2	53.4	15c	18.0	20.3
T _{14aw}		43.2	T _{15a-16}	21.7	23.5
T _{14b}	63.3	63.7	T _{15c-16}	21.4	23.5
T _{14bw}		47.4	16	16.1	18.2
14a	13.0	14.8	T ₁₆	49.1	46.7
14b	22.7	24.9	T _{16w}		37.5
T _{14a-15a}	20.4	22.3	CO ₂ + H ₂ S	-7.7	-9.2
T _{14a-15c}	22.6	24.8			

^a CCSD(T)/avqz'//B3LYP/avqz'

^b B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)

3 Die Hydratisierung von Carbonylsulfid

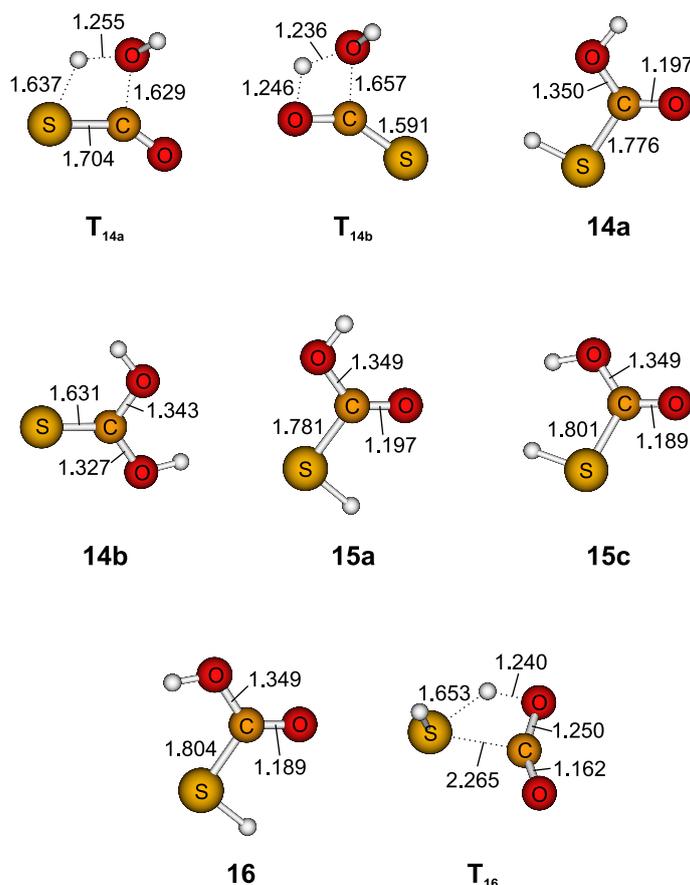


Abbildung 3.1: Strukturen ausgewählter stationärer Punkte entlang der Reaktionskoordinate für die Reaktion von COS und H₂O in der Gasphase. Berechnet auf dem B3LYP/avqz'-Niveau. Bindungslängen in Å.

che Aktivierungsenergie (53.2 kcal mol⁻¹) und ist somit geschwindigkeitsbestimmend für Pfad a. Der Angriff auf die C=O-Bindung (Pfad b) benötigt zusätzliche Energie, um sowohl die Übergangsstruktur **T_{14b}** zu erreichen als auch das Produkt **14b** zu bilden (jeweils +10 kcal mol⁻¹ im Vergleich zu Pfad a). Pfad b ist somit eindeutig weniger bevorzugt und wurde aus diesem Grund nicht weiter untersucht. Bei der Addition an jede der beiden Doppelbindungen wird ein Wasserstoffatom über eine viergliedrige zyklische Übergangsstruktur übertragen und gleichzeitig die π -Bindung gebrochen.

Der Einfluß einer Ringvergrößerung von vier auf sechs Atome durch ein zweites Wassermolekül wurde ebenfalls für diese Übergangsstruktur untersucht. Dabei begrenzte jedoch die Größe des Systems alle Rechnungen auf das B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau. Das zweite Wassermolekül reduziert die Barriere für Pfad a um 19 kcal mol⁻¹ auf 43.2 kcal mol⁻¹. Die Barriere für Pfad b wird zwar noch stärker abgesenkt, aber mit einer Aktivierungsenergie von 47.4 kcal mol⁻¹ bleibt dieser weiterhin ungünstiger.

3 Die Hydratisierung von Carbonylsulfid

Aufgrund der großen imaginären Frequenz der an der Addition beteiligten Übergangsstrukturen ist zu erwarten, daß Tunneleffekte eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen.¹⁰⁴ Allerdings ist die Berechnung derselbigen sehr zeitaufwendig und hätte den Rahmen dieser Untersuchung gesprengt.

Ausgehend von **14a** kann die Weiterreaktion auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen (Schema 3.1). Eine Rotation um die C–S-Bindung führt zu **15a** (Pfad a), während durch eine Rotation um die C–O-Bindung **15c** entsteht (Pfad c). Der Unterschied zwischen beiden Pfaden ist nicht so deutlich wie zwischen Pfad a und b, da a sowohl kinetisch ($\delta\Delta G_a = 2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$) als auch thermodynamisch ($\delta\Delta G = 5.5 \text{ kcal mol}^{-1}$) nur leicht gegenüber c bevorzugt ist. Interessanterweise ist das C_{2v} -symmetrische *cis,cis*-Isomer der Thiolokohlensäure **15c** im Gegensatz zum entsprechenden Kohlensäurekonformer **4** (Schema 2.1) ein Minium auf der Energiehyperfläche.

Sowohl Isomer **15a** als auch **15c** müssen eine weitere Bindungsrotation um die C–O- bzw. C–S-Bindung eingehen, da weder die eine noch die andere Verbindung für einen direkten Zerfall in CO_2 und H_2S richtig orientiert ist. Keine der beiden Rotationen stellt eine substantielle Barriere für die Bildung von **16** dar, weswegen beide möglich sein sollten. Allerdings ist Pfad a etwas wahrscheinlicher als Pfad b, da, wie bereits oben erwähnt, die Bildung von **15a** kinetisch und thermodynamisch etwas gegenüber **15c** begünstigt ist.

Eine abschließende Protonenübertragung vom Sauerstoffatom in **16** auf das Schwefelatom über die zyklische Übergangsstruktur **T₁₆** führt zu den finalen Reaktionsprodukten CO_2 und H_2S . Bei dieser Übertragung wird gleichzeitig die C–S-Bindung gebrochen und der gesamte Prozeß ist der Addition von Wasser an COS (erster Reaktionsschritt) sehr ähnlich. Wieder muß eine substantielle Barriere ($33.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) überwunden werden, jedoch ist die Aktivierungsenergie kleiner als die des anfänglichen nukleophilen Angriffs. Wie auch im ersten Schritt wird die Barriere durch ein unterstützendes zweites Wassermolekül deutlich auf $19.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ gesenkt, da die Ringgröße im TS von vier auf sechs vergrößert wird.

Anschließend wurde ein Begegnungskomplex für die Produktseite der Reaktion gesucht, und diesmal konnte solch ein Komplex mit einem kleineren Basissatz für die Konformationsanalyse gefunden werden. Die Energie dieses Komplexes zeigte jedoch eine starke Basissatzabhängigkeit. Ein Wechsel des Basissatzes vom sehr kleinen d95v/lanl2dz-Basissatz,^{105, 106} der weder Polarisations- noch diffuse Funktionen enthält, über den mittelgroßen 6-311+G(d,p)- hin zum sehr großen avqz'-Basissatz führte zu einem Ansteigen der Energie des EC von -0.8 über -0.3 zu $-0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$. Aus diesem Grund handelt es sich bei diesem Begegnungskomplex höchstwahrscheinlich um ein durch den *basis set superposition error* (BSSE)¹⁰⁷ verursachtes Artefakt, und er wurde demzufolge im berechneten Mechanismus weggelassen.

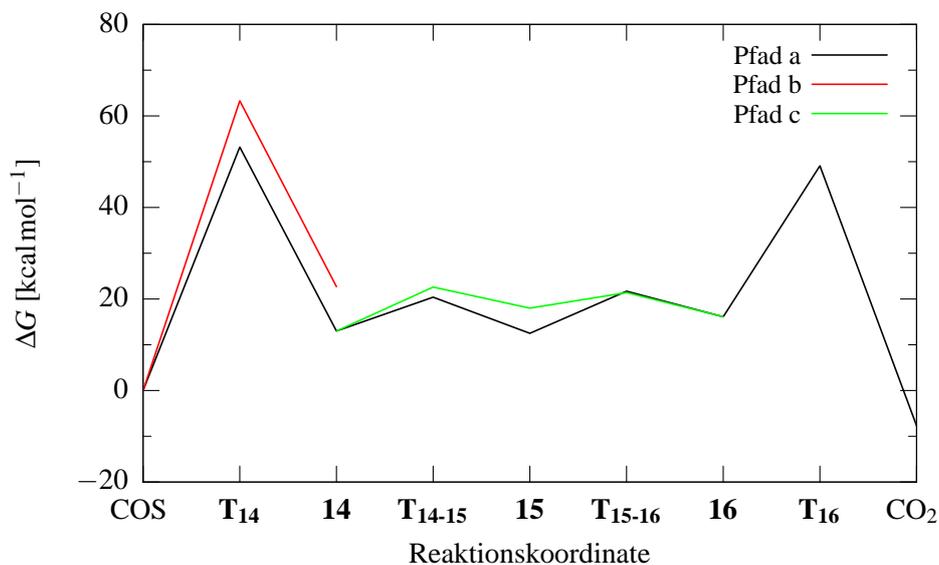


Abbildung 3.2: Freie Enthalpie als Funktion der Reaktionskoordinate für die unkatalysierte Reaktion von COS und H₂O zu CO₂ und H₂S. Berechnet auf dem CCSD(T)/avqz’//B3LYP/avqz’-Niveau.

Es bleibt zu bemerken, daß die Existenz von Begegnungskomplexen sowohl auf der Edukt- als auch auf der Produktseite nicht angezweifelt wird. Es war jedoch unmöglich, solche Komplexe zuverlässig auf dem B3LYP-Niveau zu identifizieren. Als Bestätigung hierfür konnte ein Begegnungskomplex für den nukleophilen Angriff *via* **T_{14a}** problemlos auf dem MP2/6-311+G(d,p)-Niveau lokalisiert werden. Eine Neuberechnung aller stationären Punkte unter Verwendung von MP2-Geometrien wurde nicht durchgeführt, da dies sehr viel Zeit in Anspruch genommen und keine grundlegend neuen Erkenntnisse gebracht hätte. Die Energie der Begegnungskomplexe für die Reaktion COS läßt sich jedoch durch Vergleich mit dem für CO₂ (**1**) auf ± 2 kcal mol⁻¹ abschätzen.

Ähnlich wie die Bildung von Kohlensäure ist die Bildung von Thiolo Kohlensäure endotherm. Allerdings ist die Reaktion von COS und H₂O zu CO₂ und H₂S insgesamt exotherm (-7.7 kcal mol⁻¹), wohingegen die entsprechende Reaktion von CO₂ notwendigerweise thermodynamisch neutral ist, da in diesem Fall Edukte und Produkte identisch sind.

Ein Blick in Tabelle 3.1 und Abbildung 3.2 zeigt, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion der nukleophile Angriff des Wassermoleküls auf die C=S-Bindung ist. Die in der Literatur angegebene experimentelle Aktivierungsenergie nach Arrhenius beträgt $E_a = 20 - 23$ kcal mol⁻¹.^{108,109} Ein Vergleich mit den auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau berechneten ΔH -Werten für **T_{14a}** (43.7 kcal mol⁻¹) und **T_{14aw}** (22.7 kcal mol⁻¹) ergibt, daß die Barriere für die Reaktion mit zwei Wassermolekülen wesentlich besser mit

3 Die Hydratisierung von Carbonylsulfid

dem experimentellen Wert übereinstimmt. Demzufolge wird die Hydratisierung von COS ähnlich der von CO₂ durch ein zweites Molekül H₂O katalysiert. Rechnungen und Experiment zeigen jedoch übereinstimmend, daß die Reaktion von COS langsamer erfolgt.

Alle beschriebenen Resultate werden auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau gut reproduziert. Im Vergleich zum CCSD(T)/avqz'//B3LYP/avqz'-Niveau beträgt die mittlere quadratische Abweichung (*root mean square error*, RMSE) 1.87 kcal mol⁻¹ und der mittlere Fehler (*mean signed error*, MSE) 1.14 kcal mol⁻¹.

Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse wurden in *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 3091–3105 veröffentlicht (Publikation 2).

4 Die Carboanhydrase II

Die Carboanhydrasen beschleunigen die Hydratisierung von CO_2 (Gleichung 2.1, Seite 7) bis zu einem Faktor von 10^7 .^{110–120} Von den bisher bekannten Isoenzymen ist die Carboanhydrase II mit einer Reaktionsgeschwindigkeit von 10^6 s^{-1} bei pH 9 und 25°C am effizientesten.¹¹⁶ Aus dieser experimentell bestimmten Geschwindigkeitskonstanten ergibt sich eine Aktivierungsbarriere von lediglich 3 kcal mol^{-1} ,¹²¹ was einer Absenkung der Barriere um mehr als 13 kcal mol^{-1} im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion entspricht.

Die Gleichgewichtslage dieser sehr schnellen, beinahe diffusionskontrollierten,¹¹⁷ enzymatischen Reaktion ist pH -abhängig. Bei pH -Werten über 7 findet die Hydratisierung von CO_2 statt, während bei pH -Werten unter 7 die Dehydratisierung von H_2CO_3 überwiegt. Aus der Differenz der Aktivierungsbarrieren für Hin- und Rückreaktion bzw. aus der Gleichgewichtskonstanten läßt sich ableiten, daß die Gesamtänderung der Freien Enthalpie im Reaktionsverlauf mit $3.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ bzw. $4.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ebenfalls minimal ist.^{117,122}

4.1 Struktur

Strukturuntersuchungen haben gezeigt, daß die Polypeptidkette der CA aus mehr als 260 Aminosäuren besteht, ein Ellipsoid mit den Abmessungen $55 \times 42 \times 39 \text{ \AA}$ bildet und ein Molekulargewicht von 30 kDa besitzt.^{123–125} Das Aktivzentrum befindet sich am Boden einer konischen Kavität, die 16 \AA tief und an der Öffnung 15 \AA breit ist (Abbildung 4.1).¹²³

Das Aktivzentrum des Enzyms enthält ein einzelnes Zinkion, das durch die Imidazolringe dreier Histidine (His94, His96, His119) koordiniert wird.^{60,62,123–132} An das Zinkion ist zusätzlich noch ein nukleophiles Hydroxid gebunden. Ein weiteres Histidin (His64) ist über ein durch Wassermoleküle aufgebautes Netz von Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Aktivzentrum verbunden. Auf diese Weise ist es in der Lage, ein Proton von einem lose gebundenem Kohlensäuremolekül aufzunehmen und weiter ins externe Medium zu übertragen (Protonenrelais).^{104,133–138}

Neben den bereits genannten existieren noch weitere für die Katalyse essentielle Aminosäuren.^{62,139–144} Thr199 bildet eine Wasserstoffbrücke zum zinkgebundenen Hydroxid aus, wodurch dieses ideal für den Angriff des Kohlendioxids orientiert wird. Außerdem unterstützt Thr199 eine Protonenübertragung vom Aktivzentrum auf Glu106. Thr200 interagiert mit einem zinkgebundenen Hydrogencarbonat und stabilisiert dieses.

4 Die Carboanhydrase II

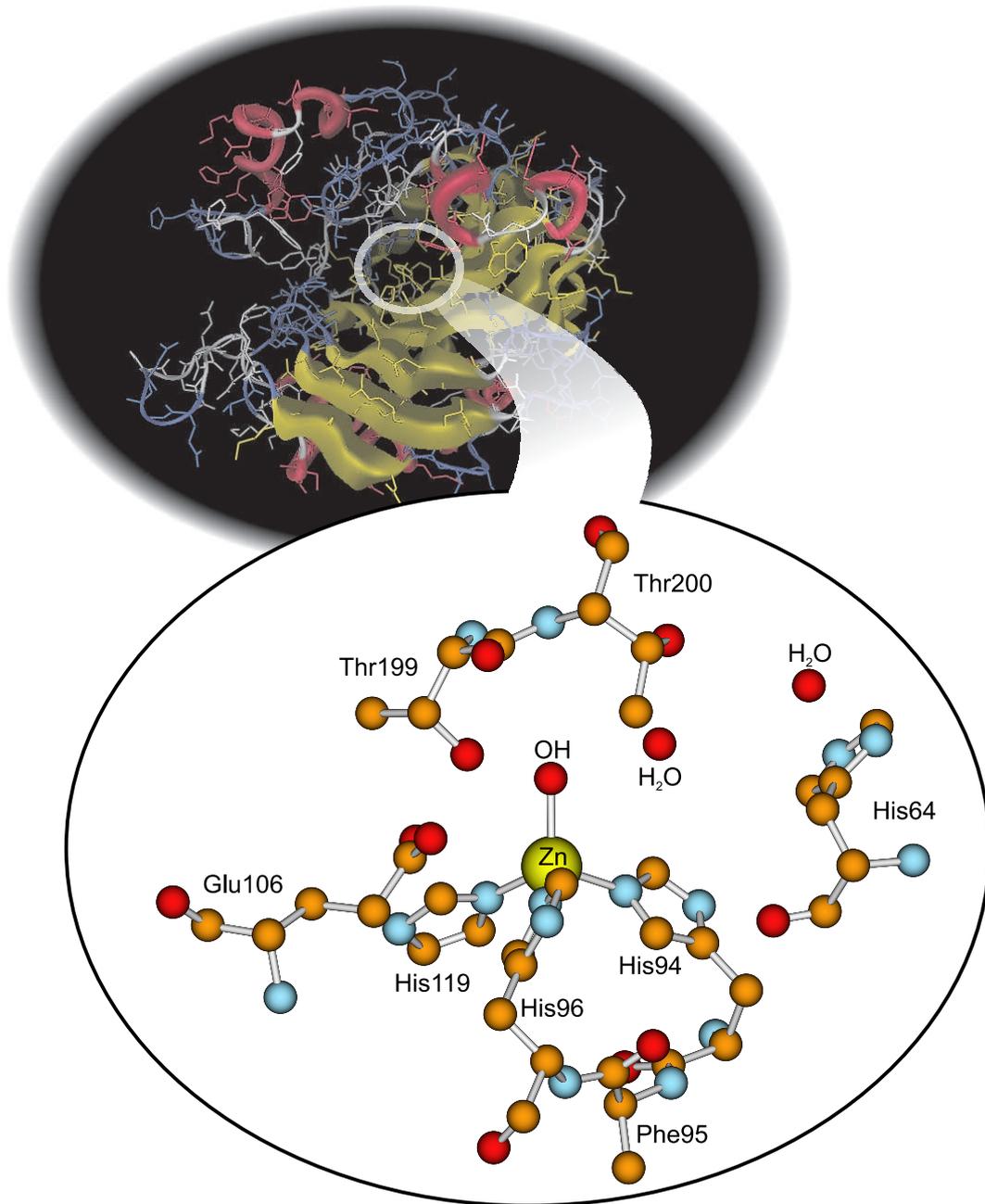


Abbildung 4.1: Enzymstruktur und Aktivzentrum der Carboanhydrase II (PDB Code: 1CA2)

Zink als Metall und Histidin als Ligand im Aktivzentrum sind nicht rein zufällig durch die Natur gewählt worden, sondern stellen eine optimale Anpassung an die Erfordernisse der Katalyse dar. Das zentrale Zinkion läßt sich zwar durch andere Metalle, die zweiwertige Kationen bilden, austauschen, dabei nimmt jedoch die Aktivität in der Reihenfolge $\text{Zn} > \text{Co} \gg \text{Ni}, \text{Cu}$ deutlich ab.^{112, 118, 120, 121, 145–158} Beim Austausch des Zinks gegen Mangan konnte eine Peroxidaseaktivität beobachtet werden.¹⁵⁹ Ohne das zentrale Zinkion ist das Enzym katalytisch inaktiv, kann aber durch die Zugabe eines Äquivalents Zn^{2+} -Ionen wieder aktiviert werden.^{145, 160}

Histidin bindet im Vergleich mit allen anderen natürlichen neutralen Aminosäuren am stärksten an das Zinkion. Ein solcher stark bindender Rest ist zwingend notwendig, damit das Zinkion ausreichend fest im Enzym gebunden ist und nicht innerhalb kurzer Zeit in das umgebende wässrige Medium dissoziiert.^{59–62, 161}

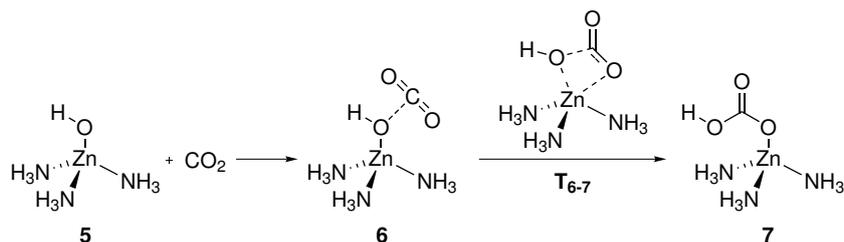
4.2 Mechanismus

Der erste Artikel¹⁶² über den Mechanismus der Carboanhydrase erschien 1971 und seither wurde dieses Wissen kontinuierlich erweitert und vervollständigt. Neben den zahlreichen im Laufe der Jahre berichteten experimentellen Studien^{2, 59–62, 110, 112–119, 123–132, 138, 163–174} haben auch Computersimulationen wesentlich zum heutigen Verständnis des Reaktionsmechanismus beigetragen. Dabei wurde das gesamte Spektrum der Computerchemie angefangen von der Moleküldynamik^{139, 143, 175–177} über semiempirische^{82, 178–181} bis hin zu *ab initio*^{84, 182–193} und Dichtefunktionalmethoden (DFT)^{63, 66, 137, 144, 194–197} angewendet. Weitere wichtige Erkenntnisse zur katalytischen Aktivität dieses Enzyms ergaben sich aus experimentellen Untersuchungen geeigneter Modellkomplexe.^{58, 180, 198–231}

Der im folgenden vorgestellte Mechanismus basiert auf dem einfachen biomimetischen Komplex $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ (**5**), der das bis heute am gründlichsten untersuchte Modellsystem darstellt. Die grundlegenden Untersuchungen hierzu wurden von Mauksch *et al.* durchgeführt.¹⁹⁵

Aus den Rechnungen¹⁹⁵ auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau folgt, daß sich bei Annäherung des CO_2 an das Katalysezentrum zunächst der Begegnungskomplex **6** bildet (Schema 4.1). In diesem existiert bereits eine schwache Wechselwirkung eines freien Elektronenpaares der zinkgebundenen Hydroxygruppe mit dem Kohlenstoffatom des CO_2 . Aus **6** wird über eine fünffach koordinierte Übergangsstruktur **T_{6,7}** anschließend der primäre Hydrogencarbonatkomplex **7** (Lindskog-Intermediat) gebildet, in dem die ursprüngliche Zn–OH-Bindung gebrochen wurde. Als Bestätigung dieses Mechanismus konnte bei einer kobaltsubstituierten mutierten Carboanhydrase die Bildung dieses Intermediats experimentell nachgewiesen werden.¹⁷⁰ Interessanterweise handelt es sich bei diesem Teilschritt um den nukleophilen Angriff eines Kations, da der Begegnungskomplex einfach positiv geladen ist.

4 Die Carboanhydrase II



Schema 4.1: Katalysezyklus für $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ (**5**) als Modell der Carboanhydrase. Teil 1: Bildung des Lindskog-Produkts **7**. Alle Komplexe sind einfach positiv geladen. Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau (Referenz 195).

Tabelle 4.1: Relative Freie Enthalpien ΔG und Innere Energien ΔU (inkl. ZPE) für die Gasphasenreaktion von **5** und CO_2 . Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau. Energien in kcal mol^{-1} .

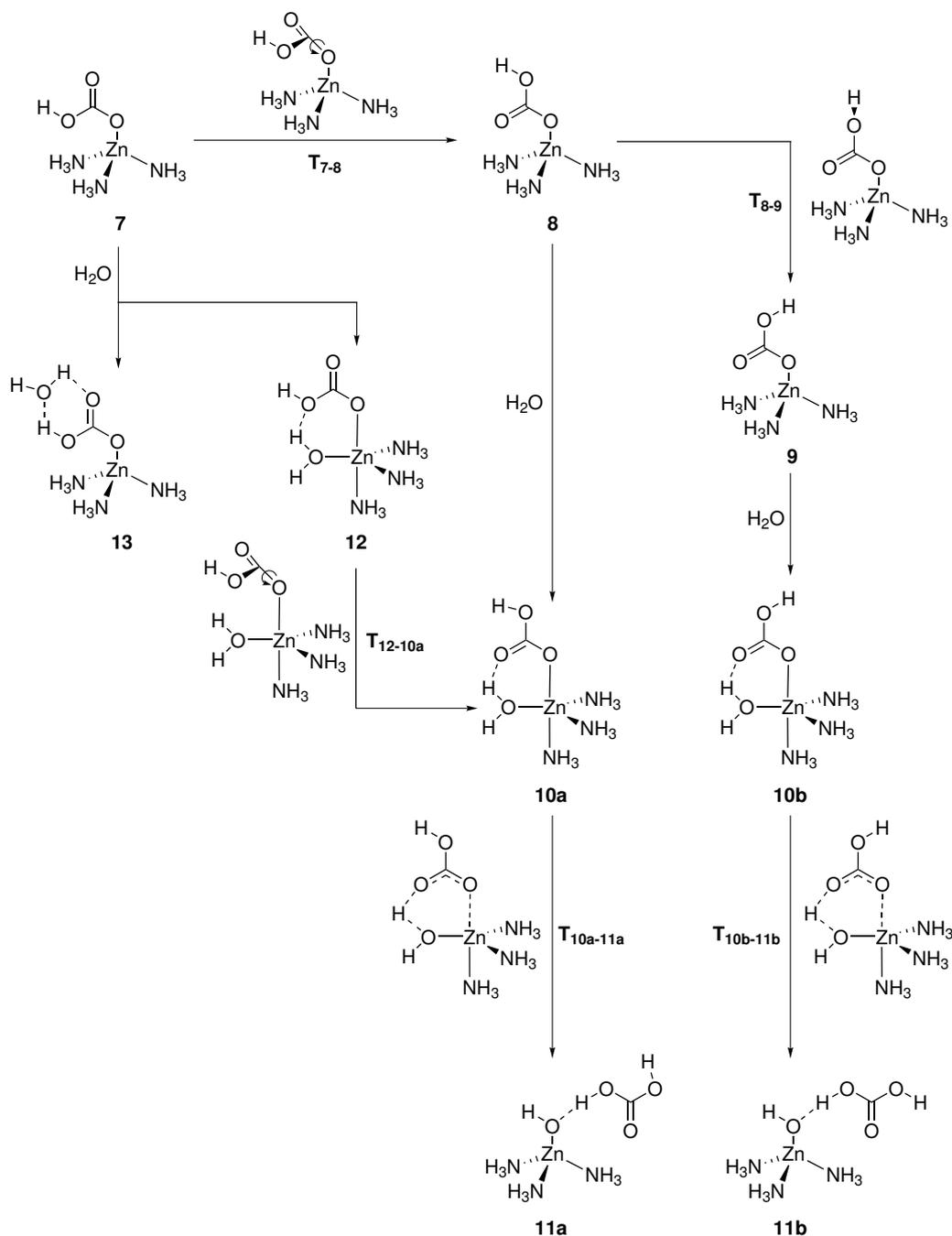
	ΔG	ΔU		ΔG	ΔU
5 + CO_2	0.0	0.0	10b	3.8 ^a	-15.0 ^a
6	2.6 ^a	-4.8 ^a	T_{10a-11a}	2.6	-18.1 ^b
T₆₋₇	15.0 ^a	5.7 ^a	T_{10b-11b}	3.5 ^{a,b}	-14.3 ^a
7	9.3 ^a	-1.0 ^a	11a	3.4	-16.3
T₇₋₈	12.2 ^a	1.6 ^a	11b	3.4 ^a	-15.2 ^a
8	3.1	-7.9	12	10.7	-8.5
T₈₋₉	13.5	2.5	T_{12-10a}	13.1	-7.5
9	1.7 ^a	-11.5 ^a	13	7.4	-12.3
10a	2.4	-17.7			

^a Referenz 195

^b Aufgrund des intrinsischen Fehlers der verwendeten Methode liegt dieser Wert unterhalb der Edukte bzw. Produkte.

Die Aktivierungsenergie für die Bildung von **7** beträgt $15.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Tabelle 4.1), womit dieser Schritt geschwindigkeitsbestimmend ist. Im Vergleich mit der experimentell bestimmten Barriere von 3 kcal mol^{-1} erscheint dieser berechnete Wert relativ hoch. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß es sich hier um Modellrechnungen in der Gasphase handelt und durch den Austausch der Ammoniakliganden gegen Imidazol sowie den Einfluß der Enzymumgebung die Aktivierungsenergie deutlich abgesenkt wird.¹⁹⁶ Aus demselben Grund sollte diese Barriere auch mit der unkatalysierten Reaktion über **T_{1,2}** in der Gasphase verglichen werden, und es ergibt sich somit für die katalysierte Reaktion eine Absenkung der Aktivierungsbarriere um mehr als 35 kcal mol^{-1} .

Aus dem Lindskog-Intermediat **7** kann relativ leicht das stabilere Lipscomb-Intermediat **8** entstehen (Schema 4.2). Dies kann entweder durch Rotation um die C–O(Zn)-Bindung (Lindskog-Mechanismus, **T_{7,8}**) oder einen 1,3-Protonentransfer von einem Sauerstoff zum



Schema 4.2: Katalysezyklus für $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ (**5**) als Modell der Carboanhydrase. Teil 2: Mögliche Reaktionen des Lindskog-Produkts **7** zur Bildung von Kohlensäure. Alle Komplexe sind einfach positiv geladen. Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau.

4 Die Carboanhydrase II

anderen (Lipscomb-Mechanismus, nicht gezeigt) erfolgen. Bei dem hier diskutierten Modell mit Ammoniakliganden ist jedoch der Protonentransfer deutlich gegenüber der Rotation benachteiligt.¹⁹⁵

Besonders intensiv wurde dieser Reaktionsschritt von Liedl *et al.* untersucht.¹⁹³ Diese Ergebnisse bestätigen die mit dem einfachen $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ -Modell getroffene Aussage, daß die Protonenübertragung über eine viergliedrige Übergangsstruktur, selbst bei Berücksichtigung von Tunneleffekten, deutlich gegenüber der Rotation benachteiligt ist. Dies ändert sich jedoch bei Beteiligung eines zusätzlichen Wassermoleküls und des Thr199 als Katalysatoren — in diesem Fall ist der Lipscomb-Mechanismus gegenüber der Rotation bevorzugt. Zur selben Schlußfolgerung gelangen auch Bottoni *et al.*¹⁹⁷ Die Berücksichtigung von Glu106 und Thr199 im berechneten Modell führt bereits ohne Tunneleffekte ebenfalls zu einer Bevorzugung des Lipscomb-Mechanismus.

Die sich an die Bildung des Lipscomb-Produkts **8** anschließenden Reaktionsschritte wurden im Rahmen dieser Arbeit eingehender untersucht,⁶³ wobei die von Mauksch *et al.* berichteten Ergebnisse¹⁹⁵ als Grundlage dienten.

Bei der Annäherung eines Moleküls Wasser an das Lipscomb-Intermediat **8** entsteht der pentakoodinierte Komplex **10a**. Für diesen Prozeß konnte keine Barriere auf der B3LYP-Hyperfläche gefunden werden. Der Angriff eines Wassermoleküls muß jedoch nicht zwingend auf **8** erfolgen, sondern dies kann bereits zu einem früheren Zeitpunkt geschehen. Die Addition eines Moleküls Wasser an das zentrale Zinkion in **7** führt zu **12**, welches im Vergleich zu **7** nur leicht um $1.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ destabilisiert ist. Alternativ könnte das Wasser auch Wasserstoffbrückenbindungen zur Hydrogencarbonatgruppe ausbilden (**13**). Eine solche Struktur erleichtert, wie bereits diskutiert, einen Protonentransfer (Lipscomb-Mechanismus) erheblich, da auf diese Weise ein ungünstiger Vierring in der Übergangsstruktur vermieden werden kann.

Ähnlich wie **7** kann sich auch **12** durch Rotation um die C–O(Zn)-Bindung stabilisieren, wodurch **10a** ohne die Beteiligung einer Lipscomb-ähnlichen Struktur entsteht. Die entsprechende Übergangsstruktur **T_{12-10a}** besitzt eine mit **T₇₋₈** vergleichbare Energie, so daß beide Mechanismen denkbar sind.

In **10a** ist ein Wasserstoff bereits in Richtung der Hydrogencarbonatgruppe ausgerichtet und bildet eine Wasserstoffbrückenbindung (Abbildung 4.2). Dieses Proton kann nahezu barriereelos über **T_{10a-11a}** auf das Hydrogencarbonat unter gleichzeitiger Schwächung der Zn–O(Carbonat)-Bindung übertragen werden. Die hierbei gebildete Kohlensäure ist im Produktkomplex **11a** nur noch schwach gebunden.

Die in **11a** gebildete Kohlensäure liegt in der *cis,trans*-Konformation vor und entspricht somit Konformer **2** (Schema 2.1, Seite 8). Soll das stabilste Konformer **3** gebildet werden, so ist vor dem Wasserangriff eine Umorientierung des Protons in der Hydrogencarbonat-

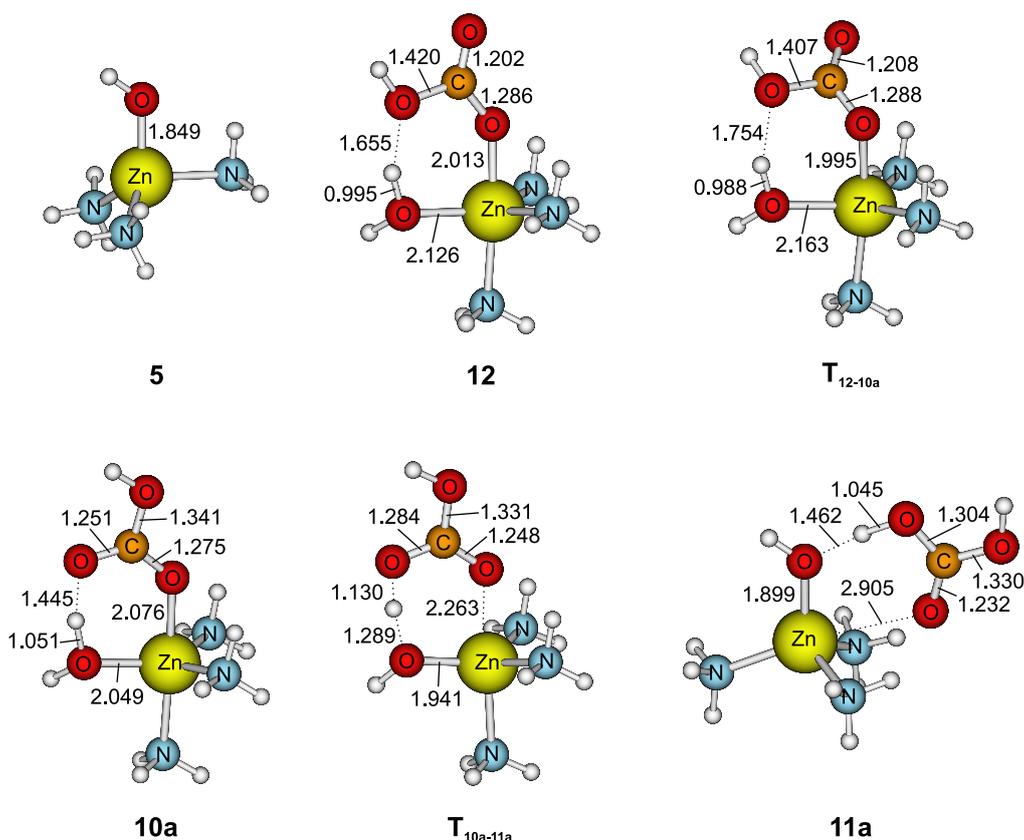


Abbildung 4.2: Struktur ausgewählter stationärer Punkte entlang der Reaktionskoordinate für die Reaktion von [(H₃N)₃ZnOH]⁺ (**5**) mit CO₂. Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau. Bindungslängen in Å.

gruppe notwendig. Dies kann durch Rotation der OH-Gruppe in **8** über **T₈₋₉** erfolgen (Schema 4.2). Das hierbei entstehende Konformer **9** ist zwar etwas stabiler als **8**, jedoch erfordert dieser Schritt eine Aktivierungsenergie von $\Delta G_a = 10.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ und ist somit deutlich gegenüber der barrierelosen Wasseraddition an **8** benachteiligt. Ein **T_{10a-11a}** analoger Protonentransfer über **T_{10b-11b}** zu **11b** erfolgt ebenfalls nahezu barriereelos und wurde bereits von Mauksch *et al.* berichtet.¹⁹⁵

Für das hier vorgestellte [(H₃N)₃ZnOH]⁺-Modell führt der bevorzugte Reaktionsweg in der Gasphase zunächst zur Bildung des Lindskog-Intermediats **7** (Abbildung 4.3). Dieses kann sich durch Bindungsrotation über **T₇₋₈** zu **8** stabilisieren. Bei der Addition eines Wassermoleküls entsteht zunächst **10a** aus dem durch einen abschließenden Protonentransfer der Produktkomplex **11a** gebildet wird. Die darin nur locker gebundene Kohlensäure wird höchstwahrscheinlich über einen Protonen-Relais-Mechanismus deprotoniert und dissoziiert als Hydrogencarbonat vom Aktivzentrum hinweg.¹⁹⁵

4 Die Carboanhydrase II

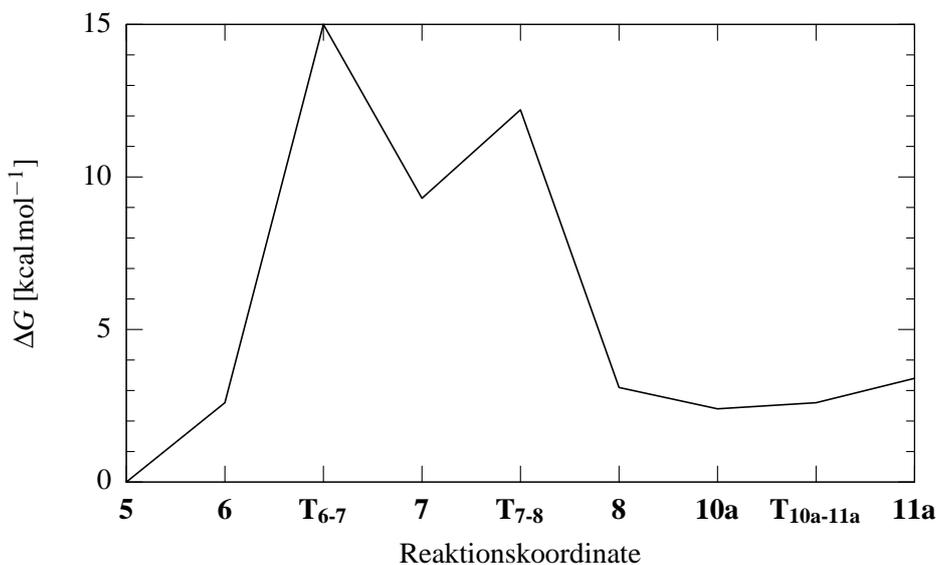


Abbildung 4.3: Freie Enthalpie als Funktion der Reaktionskoordinate für die $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ -katalysierte Hydratisierung von CO_2 . Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau.

Neuere Studien an größeren Modellsystemen beschäftigen sich vorwiegend mit der Frage, welchen Einfluß andere in der Kavität vorhandene Aminosäurereste auf den Reaktionsmechanismus ausüben.^{66, 144, 193, 197} All diese Untersuchungen bestätigen die mit dem einfachen $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ -Modell gewonnenen Erkenntnisse. Lediglich in Detailfragen, insbesondere der Bevorzugung von Lindskog- (Rotation) oder Lipscomb-Mechanismus (Protonenübertragung) und der Frage nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, existieren Differenzen.

Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse wurden in *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 3091–3105 veröffentlicht (Publikation 2).

5 COS als ein natürliches Substrat der Carboanhydrase

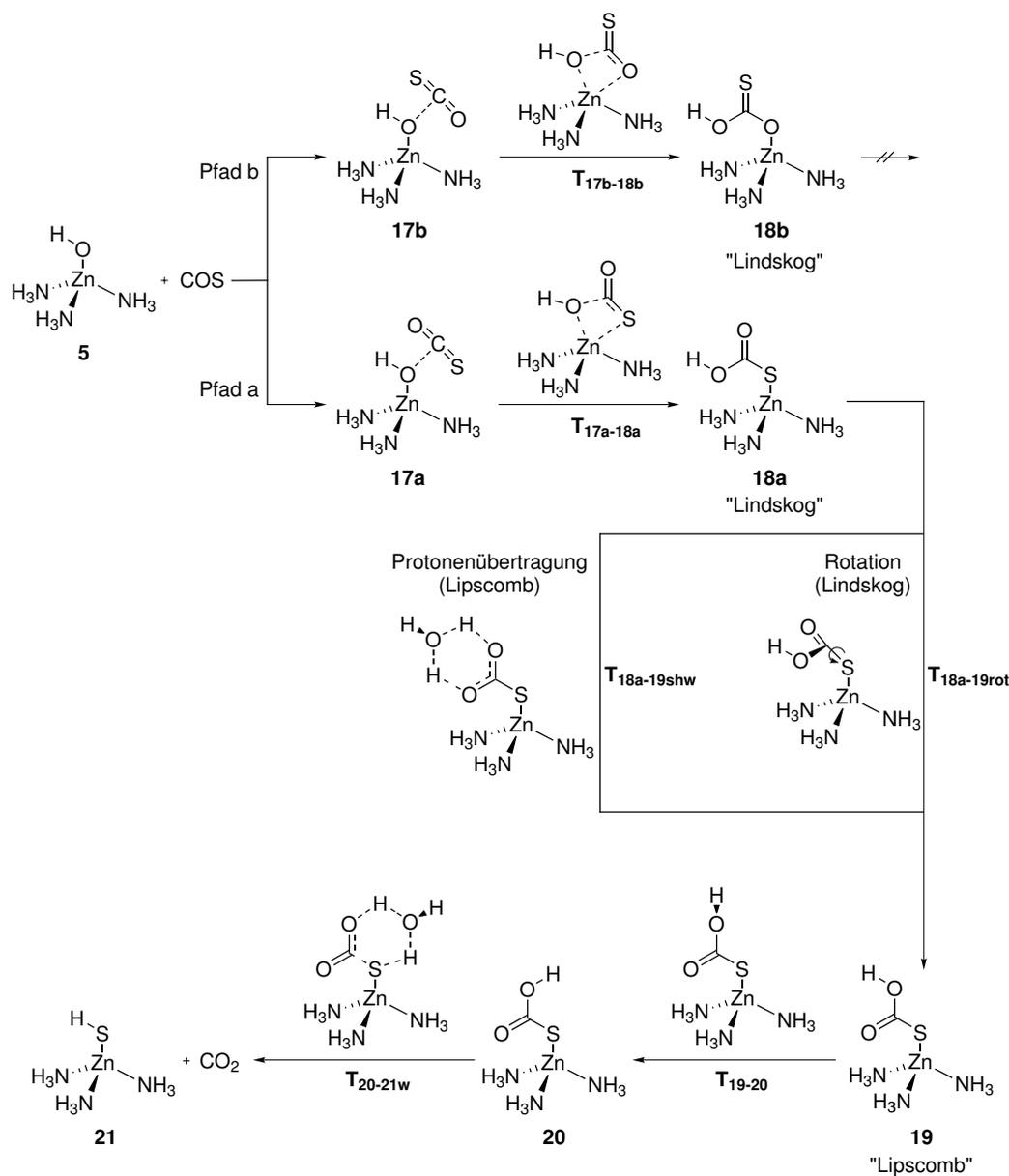
Zusätzlich zu ihrer lebensnotwendigen Rolle im CO₂-Austausch spielt die Carboanhydrase eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Carbonylsulfidkonzentration (COS) in der Atmosphäre, da sie das Schlüsselenzym für Aufnahme und Verbrauch dieses wichtigen Atmosphärenbestandteils ist.³⁴⁻⁴³

5.1 Reaktion von COS mit [(H₃N)₃ZnOH]⁺

Nachdem die unkatalysierte Hydratisierung von COS bereits diskutiert wurde, soll nun auf die durch Carboanhydrase katalysierte Reaktion näher eingegangen werden. Als Modell für CA dient der [(H₃N)₃ZnOH]⁺-Komplex (**5**), der schon in vielen theoretischen Studien erfolgreich angewendet wurde. Aufgrund der Molekülgröße sind CCSD(T)-Rechnungen (noch) unmöglich, und es wurde stattdessen das bewährte B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau verwendet.

Die Reaktion beginnt mit der Annäherung des COS an den Zinkkomplex (Schema 5.1). In Analogie zur unkatalysierten Reaktion existieren aufgrund der Asymmetrie von COS wiederum zwei unterschiedliche Reaktionswege für den nukleophilen Angriff durch **5**. Pfad a entspricht wieder dem Angriff auf die C=S-Bindung und Pfad b dem auf die C=O-Bindung. Im Gegensatz zur unkatalysierten Hydratisierung konnten für diese katalysierte Reaktion zwei stabile Begegnungskomplexe **17a** und **17b** lokalisiert werden, die sich nur in der Orientierung des Heterokumulens zum Zinkkomplex unterscheiden. Die Bildung beider Begegnungskomplexe ist aufgrund des hiermit verbundenen Entropieverlusts leicht endergon (Tabelle 5.1). **17b** ist etwas stabiler (1.3 kcal mol⁻¹) als **17a**, da in ersterem Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei Ammoniakmolekülen und dem Sauerstoff in COS existieren, die mit dem Schwefelatom in **17a** nicht gebildet werden. Im Enzym koordinieren Histidinreste an das Zink, die nicht in der Lage sind, derartige Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Trotz dieser etwas „unnatürlichen“ Eigenschaften sollten diese Bindungen in **17b** jedoch kein Problem darstellen, da ähnlich Brücken in vorangegangenen Studien^{195,196} zur CO₂-Fixierung ebenfalls vorhanden waren und die qualitativen Voraussagen im Ver-

5 COS als ein natürliches Substrat der Carboanhydrase



Schema 5.1: Reaktion von $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ (5) mit COS. Alle Komplexe sind einfach positiv geladen. Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau.

gleich zu einer Studie mit Imidazol- anstelle von Ammoniakliganden nicht signifikant verändert wurden.¹⁹⁶ Der durch die Verwendung von NH_3 anstelle von Imidazol verursachte Fehler¹⁹⁶ von etwa 1 kcal mol^{-1} ist vergleichbar mit dem intrinsischen Fehler der verwendeten B3LYP/6-311+G(d,p)-Methode.

Der nächste Schritt entlang der Reaktionskoordinate ist der nukleophile Angriff des Kohlenstoffatoms durch die zinkgebundene Hydroxygruppe, wobei die Lindskog-artigen Pro-

Tabelle 5.1: Relative Freie Enthalpien ΔG und Innere Energien ΔU (inkl. ZPE) für die Gasphasenreaktion von $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ (**5**) und COS. Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau. Energien in kcal mol^{-1} .

	ΔG	ΔU		ΔG	ΔU
5 + COS	0.0	0.0	T _{18a-19sh}	33.0	21.1
17a	6.0	-1.6	T _{18a-19shw}	11.3	10.5
17b	4.7	-4.9	19	-2.4	-14.6
T _{17a-18a}	20.1	8.8	T ₁₉₋₂₀	7.4	-4.6
T _{17b-18b}	22.9	11.5	20	-1.0	-13.1
18a	3.1	-8.1	T ₂₀₋₂₁	36.0	24.0
18b	15.0	3.4	T _{20-21w}	19.8	-2.0
T _{18a-19rot}	7.7	-4.0	21 + CO ₂	-20.7	-20.3

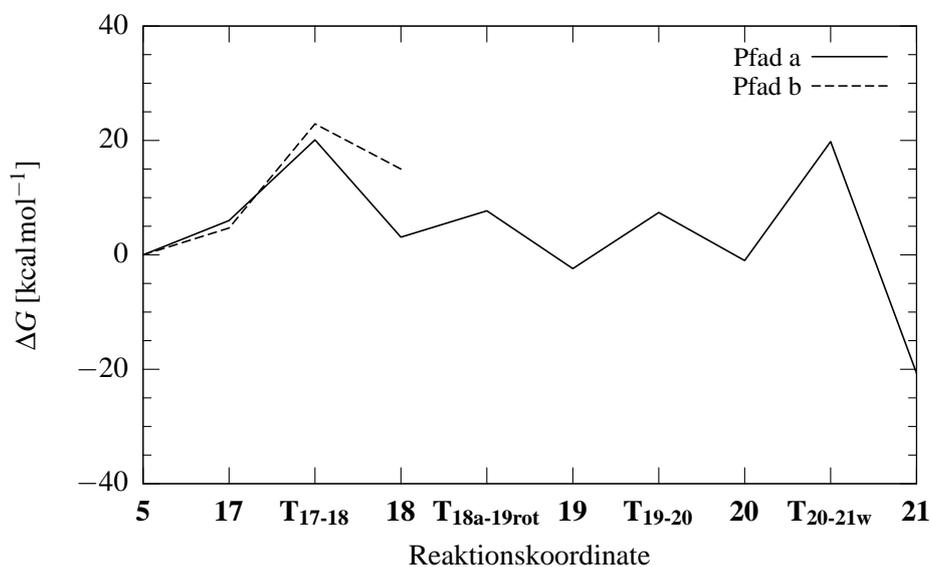


Abbildung 5.1: Freie Enthalpie als Funktion der Reaktionskoordinate des bevorzugten Reaktionsweges für die Reaktion von $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ und COS. Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau.

5 COS als ein natürliches Substrat der Carboanhydrase

dukte **18a** und **18b** entstehen. Die beiden Übergangsstrukturen **T_{17a-18a}** bzw. **T_{17b-18b}** sind strukturell sehr ähnlich. Während der Addition bricht auf beiden Pfaden die Zn–O- und die π -Bindung, während gleichzeitig eine neue Zn–X und C–O-Bindung geknüpft wird. Wie zuvor auch für die unkatalysierte Reaktion gefunden wurde, ist der Angriff auf die C=S-Bindung sowohl kinetisch ($\delta\Delta G_a = 2.8 \text{ kcal mol}^{-1}$) als auch thermodynamisch ($\delta\Delta G = 11.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) gegenüber dem C=O-Angriff bevorzugt. Mögliche Gründe für eine Destabilisierung von **18b** gegenüber **18a** sind eine gegenüber Schwefel geringere Affinität von Zink zu Sauerstoff, die schlechte Überlappung zwischen den die π -Bindung bildenden großen Schwefel- und den kleinen Kohlenstoff-*p*-Orbitalen sowie eine bessere Stabilisierung von **18a** durch hyperkonjugative Effekte. Da Pfad b eindeutig benachteiligt ist, wurde er auch nicht weiter verfolgt.

Ein Vergleich der Barriere für den nukleophilen Angriff auf CO₂ (15.0 kcal mol⁻¹) und COS (20.1 kcal mol⁻¹) zeigt, daß neben der unkatalysierten auch die durch **5** katalysierte Hydratisierung von COS langsamer abläuft. Die von Kesselmeier *et al.* diskutierte Bevorzugung von COS gegenüber CO₂ ist somit nicht kinetischer, sondern, wie weiter unten gezeigt wird, thermodynamischer Natur.

Die Umwandlung von **18a** in **19** kann entweder durch Rotation um die C–S-Bindung (Lindskog-Mechanismus) oder durch Protonenübertragung von einem Sauerstoffatom zum anderen (Lipscomb-Mechanismus) erfolgen. Die Übergangsstrukturen **T_{18a-19rot}** für die Rotation und **T_{18a-19sh}** für die Protonenübertragung (Abbildung 5.2) ähneln ihren „CO₂-Pendants“ sehr. Der einzige Unterschied besteht darin, daß das zinkgebundene Sauerstoffatom durch ein Schwefelatom ersetzt ist. In Analogie zur CO₂-Fixierung ist der Rotationsmechanismus ($\Delta G_a = 4.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) in Abwesenheit eines unterstützenden Wassermoleküls deutlich gegenüber der Protonenübertragung ($\Delta G_a = 29.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) bevorzugt. Interessanterweise ist das Lipscomb-Produkt **19** 2.4 kcal mol⁻¹ stabiler als die getrennten Reaktanden, währenddessen das der CO₂-Reaktion (**8**) um 3.1 kcal mol⁻¹ instabiler ist.

Die Aktivierungsenergie des Lipscomb-Mechanismus wird um mehr als 20 kcal mol⁻¹ reduziert, wenn ein zusätzliches Wassermolekül den Protonentransfer vermittelt. Aufgrund der imaginären Frequenz (1052i cm⁻¹) von **T_{18a-19shw}** ist zu erwarten, daß Tunneleffekte zu einer weiteren Absenkung der Barriere führen. Der ohnehin kleine Unterschied zwischen Rotation (**T_{18a-19rot}**) und Protonenübertragung (**T_{18a-19shw}**) würde somit weiter verringert und beide Mechanismen wären somit gleichberechtigt. Da sowohl der Lipscomb- als auch der Lindskog-Mechanismus zum gleichen Produkt führen, beeinflußt der Ausgang dieser Frage nicht den verbleibenden Teil der Reaktion und **19** wird immer gebildet.

Damit CO₂ überhaupt freigesetzt werden kann, muß die OH-Gruppe in die Nachbarschaft des Schwefelatoms gebracht werden (Konformer **20**), was leicht durch eine weitere Rotation *via* Übergangsstruktur **T₁₉₋₂₀** erreicht wird. Im letzten Schritt entlang der Reakti-

5 COS als ein natürliches Substrat der Carboanhydrase

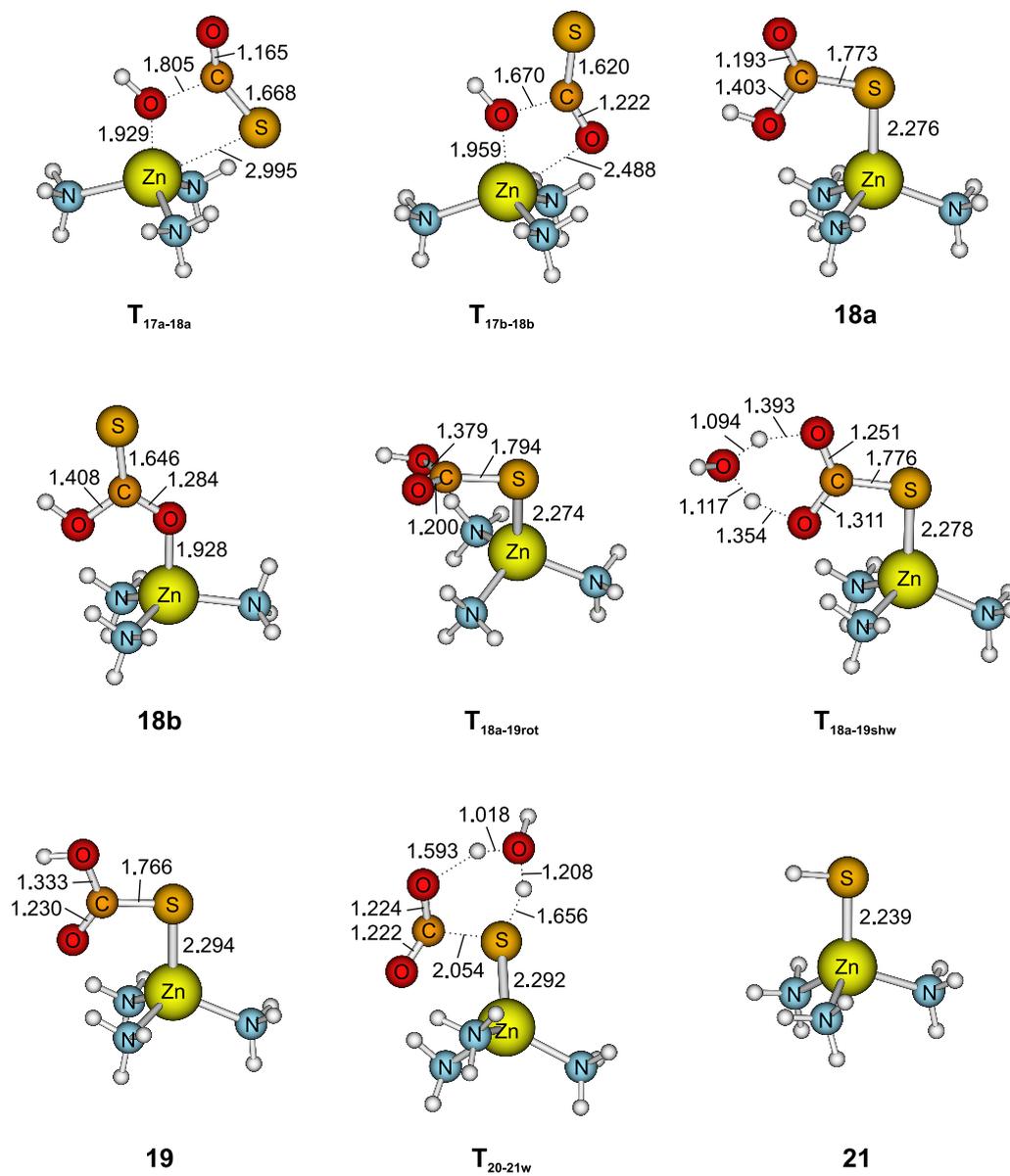


Abbildung 5.2: Strukturen ausgewählter stationärer Punkte entlang der Reaktionskoordinate für die Reaktion von $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ (**5**) mit COS. Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau. Bindungslängen in Å.

5 COS als ein natürliches Substrat der Carboanhydrase

onskoordinate wird ein Proton von einem Sauerstoff- zu einem Schwefelatom übertragen während gleichzeitig eine Rotation um die C–S-Bindung erfolgt. Als Resultat entstehen der Zink-Schwefel-Komplex **21** und CO₂.

Die Protonenübertragung über einen viergliedrigen Ring hat erwartungsgemäß eine hohe Aktivierungsbarriere (36.0 kcal mol⁻¹), die eindeutig viel zu hoch für einen enzymatischen Prozeß ist. Analog zu den anderen bereits diskutierten Protonenübertragungen wird die Barriere durch die Beteiligung eines zusätzlichen Wassermoleküls (**T_{20-21w}**) deutlich gesenkt, in diesem Fall auf 19.8 kcal mol⁻¹.

Abbildung 5.1 zeigt, daß ebenso wie für CO₂ auch für COS der nukleophile Angriff geschwindigkeitsbestimmend ist. Die für diesen Schritt berechnete Aktivierungsbarriere von $\Delta G_a = 20.1$ kcal mol⁻¹) ist zwar relativ hoch für einen enzymatischen Prozeß, ist jedoch durchaus mit den Ergebnissen für die CO₂-Fixierung ($\Delta G_a = 15.0$ kcal mol⁻¹) zu vergleichen. Genauso wie die Barriere für CO₂ durch die Enzymumgebung abgesenkt wird, ist dies auch für COS zu erwarten.

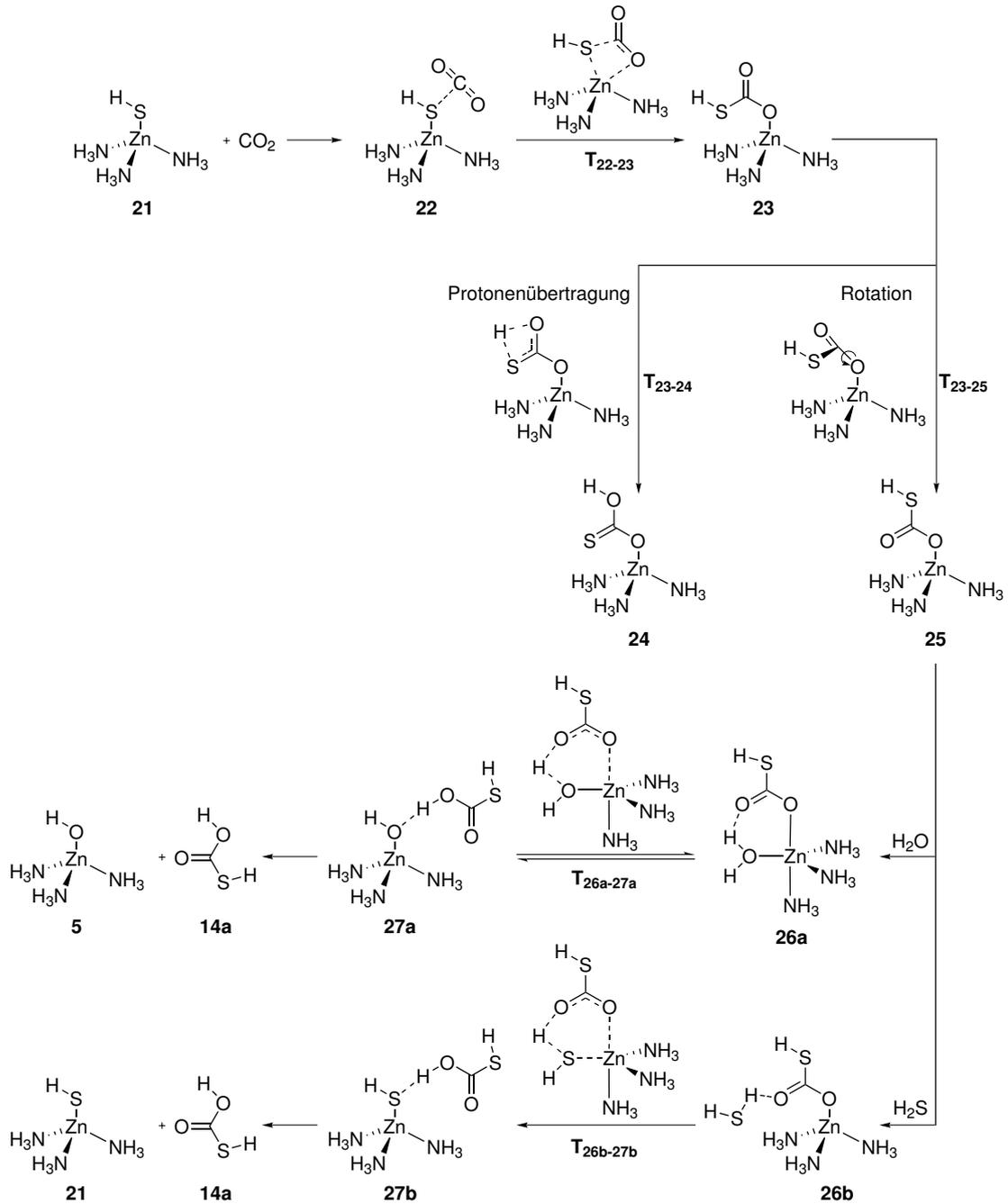
Die Gesamtreaktion ist exotherm und die Endprodukte sind 20.7 kcal mol⁻¹ stabiler als die getrennten Reaktanden. Somit kontrolliert die thermodynamische Stabilität der Produkte diesen Prozeß. Für die Bildung von **21** existieren auch experimentelle Hinweise. So reagieren beispielsweise einfache Pyrazolyl-Zink-Komplexe mit COS quantitativ zu den entsprechenden ZnSH-Komplexen und CO₂.^{232,233}

5.2 Regeneration des Katalysators

Bei der im vorangegangenen Abschnitt vorgestellten Reaktionskaskade handelt es sich bisher nicht um einen katalytischen Prozeß, sondern um eine stöchiometrische Umsetzung, da im Laufe der Reaktion die OH-Gruppe in [(H₃N)₃ZnOH]⁺ (**5**) durch eine SH-Gruppe in [(H₃N)₃ZnSH]⁺ (**21**) ersetzt wird. Allerdings kann Komplex **21** prinzipiell mit CO₂ reagieren und mittels eines Wassermoleküls ist es so möglich, den aktiven Katalysator **5** zu regenerieren (Schema 5.2). Die Rechnungen hierzu wurden ebenfalls auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau durchgeführt.

In Analogie zu allen bisher untersuchten Reaktionen der Carboanhydrase wird im ersten Schritt der Reaktion ein Begegnungskomplex **22** gebildet, der 4.7 kcal mol⁻¹ überhalb des Energieniveaus der getrennten Reaktanden liegt (Tabelle 5.2). Der nukleophile Angriff auf das Kohlenstoffatom im CO₂ durch das Schwefelatom im Kation **21** erfolgt über die trigonal-bipyramidale Übergangsstruktur **T₂₂₋₂₃** (33.6 kcal mol⁻¹, Abbildung 5.4). Dieser Prozeß verläuft analog zum nukleophilen Angriff von CO₂, CS₂ oder COS durch **5**.^{63,195,234} Die C–S- und die Zn–O-Bindung wird geknüpft, während gleichzeitig die Zn–S- und die C=O-Bindung gebrochen werden. Die Energie, die für diesen Schritt benötigt wird, ist un-

5 COS als ein natürliches Substrat der Carboanhydrase



Schema 5.2: Reaktion von $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnSH}]^+$ (**21**) und CO₂. Alle Komplexe sind einfach positiv geladen. Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau.

Tabelle 5.2: Relative Freie Enthalpien ΔG und Innere Energien ΔU (inkl. ZPE) für die Reaktion von $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnSH}]^+$ und CO_2 . Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau. Energien in kcal mol^{-1} .

	ΔG	ΔU		ΔG	ΔU
21 + CO_2	0.0	0.0	26b	23.3	3.0
22	4.7	-3.8	T_{26a-27a}	21.7	-0.7
T₂₂₋₂₃	33.6	22.0	T_{26b-27b}	33.9	11.0
23	30.2	18.2	27a	22.1	1.3
T₂₃₋₂₄	58.0	45.3	27b	19.8	-1.5
T₂₃₋₂₅	32.1	19.9	5 + 14a	35.8	27.1
24	25.3	13.4	5 + CO₂ + H₂S	11.7	11.2
25	20.8	8.5	21 + 14a	23.4	15.2
26a	21.0	-0.2			

gefähr doppelt so hoch wie die für den nukleophilen Angriff von **5** auf CO_2 . Hauptursache hierfür ist die Thiophilie des Zinks, die dazu führt, daß sich **21** in einem „thermodynamischen Loch“ befindet, zu dessen Überwindung zusätzlich Energie benötigt wird.

Ein alternativer Mechanismus, bei dem die Reaktion mit einer direkten Koordination eines Wassermoleküls an das zentrale Zinkion in **21** eingeleitet wird, wurde ebenfalls untersucht, wobei jedoch keine derartige pentakoordinierte Struktur gefunden werden konnte. Möglicherweise ist dies eine Konsequenz aus der Wahl von Ammoniak als Ligand, da es ebenfalls nicht möglich war, eine Struktur zu lokalisieren, bei der vier Ammoniakmoleküle an eine ZnSH-Einheit koordinieren. Im Rahmen des hier verwendeten Modells ist ein solcher Mechanismus daher eher unwahrscheinlich.

Die durch den nukleophilen Angriff entstehende Verbindung **23** entspricht einem Lindskog-artigen Intermediat, in dem ein Sauerstoffatom das ursprüngliche Schwefelatom in der Ligandensphäre des Zinks ersetzt hat. Wie aufgrund der hohen Affinität von Zink zu Schwefel zu erwarten ist, besitzt **23** eine bedeutend höhere Energie als **22** (nur $3.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ energieärmer als die Übergangsstruktur **T₂₂₋₂₃**). Der Einfluß des Schwefelatoms in **23** auf die Zn–O-Bindung ist nur sehr gering, da sich die Zn–O-Bindungslängen in **23** und **7** (CA, Schema 4.1) nur um 0.004 \AA unterscheiden. Die hohe negative Ladung ($-0.96e$) am Sauerstoffatom weist daraufhin, daß die Zn–O-Bindung vorwiegend elektrostatischer Natur ist.

Das Intermediat **23** kann sowohl nach einem Lipscomb-analogen (Protonenverschiebung) als auch nach einem Lindskog-analogen Mechanismus (Rotation) weiterreagieren. Aufgrund des unsymmetrischen Bindungsmusters am Kohlenstoffatom (Schema 5.2) liefern beide Mechanismen — im Gegensatz zu allen bisher berichteten Strukturen — erstmals unterschiedliche Produkte **24** und **25**. Ähnlich zu den bereits diskutierten Modellen ist die

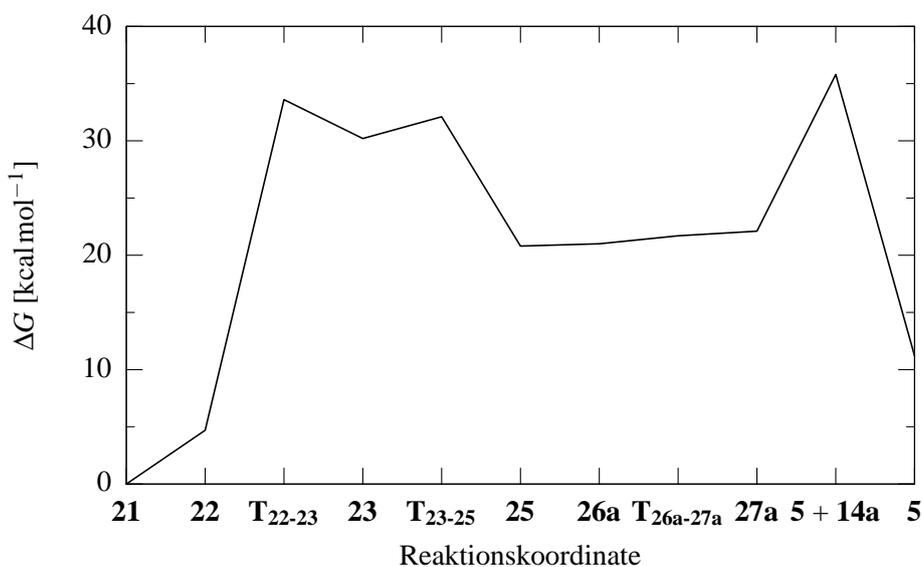


Abbildung 5.3: Freie Enthalpie als Funktion der Reaktionskoordinate für die Umwandlung von $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnSH}]^+$ in $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ durch CO_2 und H_2O . Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau.

Bindungsrotation sowohl kinetisch als auch thermodynamisch bevorzugt und benötigt nur $1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ zur Bildung des Rotamers **25**. Eine Protonenübertragung zu **24** ist wesentlich ungünstiger und benötigt $27.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ zur Aktivierung ($\delta\Delta G_a = 25.9 \text{ kcal mol}^{-1}$). Der Einfluß von Tunneleffekten und eines externen H_2X -Moleküls auf diesen Reaktionsschritt wurde nicht untersucht. Falls jedoch hierdurch die Energie der Übergangsstruktur **T₂₃₋₂₄** weit genug abgesenkt wird, so könnte sich an dieser Stelle ein zusätzlicher (nicht weiter untersuchter) Reaktionskanal öffnen.

In Analogie zur CO_2 -Fixierung durch **5** erfordert die CO_2 -Fixierung durch **21** eine externe Heteroatomquelle, um den aktiven Katalysator zu regenerieren. Für die Carboanhydrase ist diese Quelle zweifelsohne Wasser (Sauerstoffquelle). Beim Einsatz von Wasser kann durch den hier berichteten Mechanismus der $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnOH}]^+$ -Komplex **5** zurückgebildet und so das im vorigen Abschnitt erwähnte Problem der Deaktivierung der Carboanhydrase umgangen werden. Wenn anstelle von Wasser H_2S als Heteroatomquelle verwendet wird, so entsteht der $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnSH}]^+$ -Komplex **21** und die Reaktion kann im Sinne eines artifiziellen Katalysezyklus für die CO_2 -Fixierung durch $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnSH}]^+$ (**21**) interpretiert werden.

5.2.1 Wasser als Heteroatomquelle

Die Wechselwirkung zwischen **25** und Wasser führt spontan zur pentakoordinierten Verbindung **26a** (Abbildung 5.4), in der das Wassermolekül direkt an das zentrale Zinkion koor-

5 COS als ein natürliches Substrat der Carboanhydrase

diniert. Der Komplex **26a** ist nur $0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ energiereicher als **25** und kann somit sehr leicht gebildet werden. Eine Protonenübertragung *via* Übergangsstruktur **T_{26a-27a}** ergibt den Produktkomplex **27a** und benötigt quasi keine Aktivierungsenergie (Abbildung 5.3). Aus diesem Grund sollten **26a** und **27a** im Gleichgewicht stehen. Die berechneten Energieunterschiede sind wesentlich kleiner als die Genauigkeit der verwendeten B3LYP-Methode, so daß an dieser Stelle keine Aussage darüber getroffen werden kann, welcher der beiden Komplexe stabiler ist und welche Barriere für ihre Umwandlung ineinander überwunden werden muß. Genauere Ergebnisse könnten zwar durch die Berechnung von CCSD(T)-Energien gewonnen werden, allerdings sind solche Rechnungen aufgrund der Molekülgröße noch nicht durchführbar.

Die Dissoziation in den wiedergewonnenen aktiven Katalysator **5** und Thiolo-kohlensäure **14a** erfordert $13.7 \text{ kcal mol}^{-1}$. Diese Barriere sollte kein Problem darstellen, da Mechanismen ähnlich den für die Carboanhydrase bereits berichteten¹⁹⁵ diese Dissoziation erleichtern können. Auf diese Art und Weise ist der Katalysezyklus geschlossen und Komplex **5** ist nun in der Lage, wieder CO_2 oder COS zu fixieren. Die Thiolo-kohlensäure **14a** ist instabil und zerfällt leicht zu CO_2 und H_2S . Insgesamt betrachtet katalysiert **5** somit die Reaktion von COS und H_2O gemäß Gleichung 3.1 zu CO_2 und H_2S .

5.2.2 Schwefelwasserstoff als Heteroatomquelle

Wenn H_2S als Heteroatomquelle verwendet wird, so öffnet sich ein neuer Reaktionskanal, der zu **21** und Thiolo-kohlensäure führt (Schema 5.2). Sobald sich ein H_2S -Molekül **25** nähert, wird der Begegnungskomplex **26b** gebildet, der durch eine Lewis-Säure-Basewechselwirkung charakterisiert ist. Die Polarisierbarkeit von H_2S scheint ausreichend zu sein, um eine solche Interaktion zu ermöglichen. Im Gegensatz hierzu ist Wasser nicht genügend polarisierbar, so daß für Reaktion mit H_2O anstelle eines derartigen Begegnungskomplexes die pentakoordinierte Verbindungen **26a** bzw. **10a** (siehe Schema 5.2 bzw. 4.2) gebildet werden, in denen eine starke Zn-OH_2 -Koordinierung existiert. Für das Thioanalogon ist solch ein pentakoordinierter Komplex (**T_{26b-27b}**) kein Minimum auf der Hyperfläche, sondern eine sechsgliedrige zyklische Übergangsstruktur. In dieser wird gleichzeitig die Zn-S -Bindung gebildet, die Zn-O -Bindung gebrochen und ein Proton zur Thiocarbonateinheit übertragen. Der Begegnungskomplex reagiert demzufolge ohne ein weiteres stabiles Intermediat zu durchlaufen, direkt über **T_{26b-27b}** zum entsprechenden Produktkomplex **27b**. Dieser Schritt benötigt $10.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ zur Aktivierung.

Wie aus sterischen Gründen zu erwarten ist, konnte keine Übergangsstruktur gefunden werden, bei der sich sowohl H_2S als auch HSC(O)O in einer äquatorialen Position befinden. Komplexe bei denen diese beiden Substituenten axial stehen, sind nicht in der Lage,

5 COS als ein natürliches Substrat der Carboanhydrase

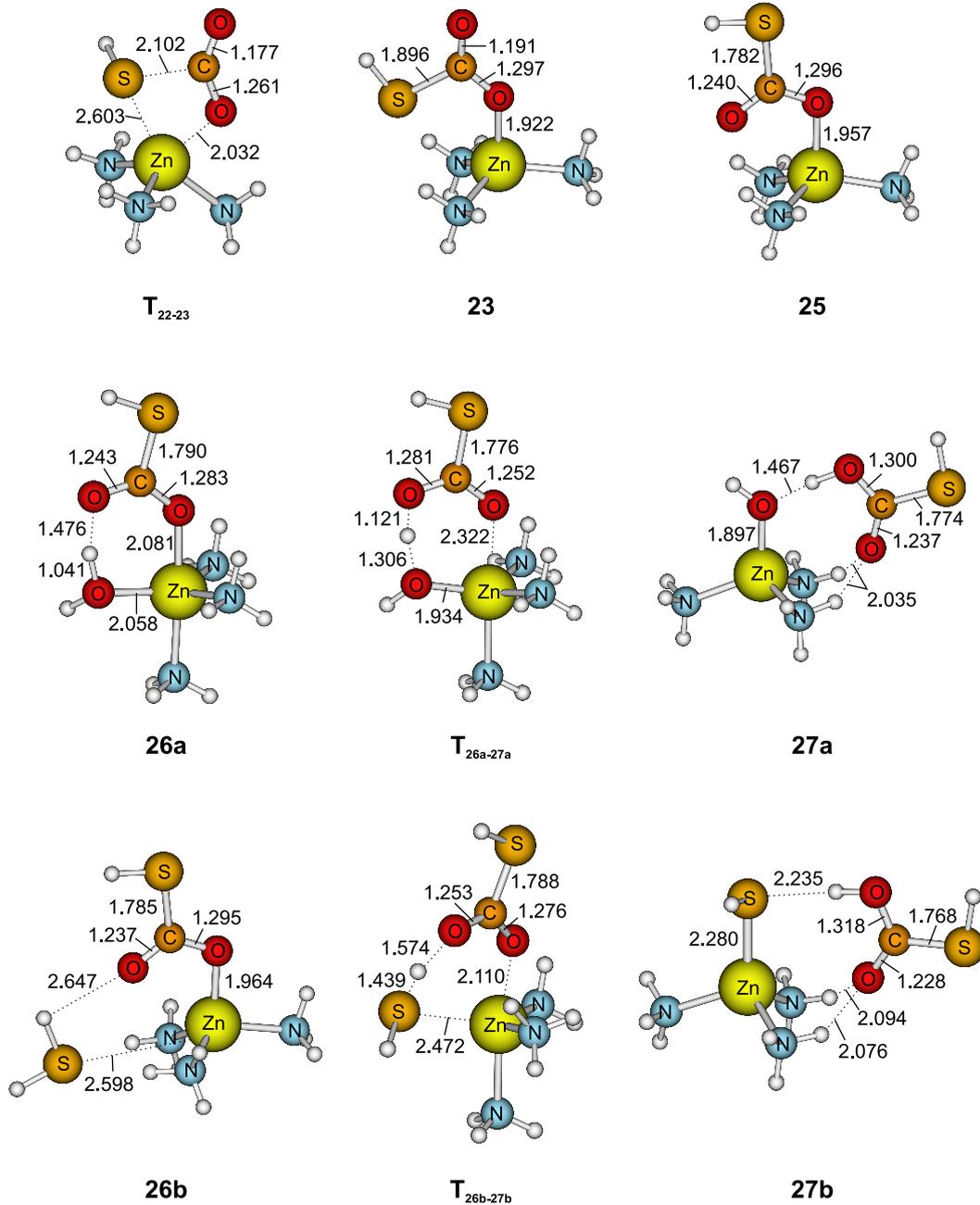


Abbildung 5.4: Strukturen ausgewählter stationärer Punkte entlang der Reaktionskoordinate für die Reaktion von $[(\text{H}_3\text{N})_3\text{ZnSH}]^+$ (**21**) mit CO_2 . Berechnet auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau. Bindungslängen in Å.

5 COS als ein natürliches Substrat der Carboanhydrase

einen Protonentransfer durchzuführen und wurden somit nicht berücksichtigt. Allerdings können solche Strukturen nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, da in penta-koordinierten Zinkkomplexen die Barrieren für interne Rotationen relativ klein sind.

Im Produktkomplex **27b** ist die Thiolokohlensäure nur locker über eine Wasserstoffbrücke an den regenerierten Katalysator **21** gebunden. Die abschließende Dissoziation von Thiolokohlensäure erfordert lediglich $4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$, wesentlich weniger als für den entsprechenden Schritt mit Wasser als Heteroatomquelle ($13.7 \text{ kcal mol}^{-1}$) und im Carboanhydrasezyklus ($26.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ in der Gasphase).¹⁹⁵ Offenkundig wird an dieser Stelle keine unterstützende Base benötigt. Die zu **21** und **14a** führende Gesamtreaktion ist endotherm ($\Delta G = 24.1 \text{ kcal mol}^{-1}$), da die freie Energie von Thiolokohlensäure größer als die der getrennten Reaktanden CO_2 und H_2S ist (Tabelle 5.2).

Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse wurden in *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 3091–3105 veröffentlicht (Publikation 2).

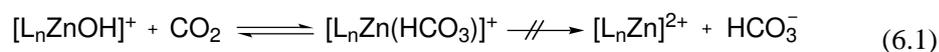
6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2

Die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2 in der Gasphase wurde für unterschiedliche Liganden L in Kooperation mit Dr. Detlef Schröder von der TU Berlin untersucht, der alle Experimente durchführte.²³⁵ Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob der nukleophile Angriff auf das CO_2 durch ein Kation in der Gasphase überhaupt möglich ist. Wenn dies der Fall ist, sollte außerdem geklärt werden, welche und vor allem wieviele Liganden in $[L_nZnOH]^+$ optimal für die Reaktion sind.

6.1 Experimentelle Ergebnisse

Eine Reihe unterschiedlich koordinierter Zinkionen wurde mittels Electrospray-Ionisierung (ESI) direkt aus einer Lösung erzeugt und anschließend in einem Tandemmassenspektrometer zur Reaktion gebracht. In diesem sind zwei Analyseeinheiten durch einen Reaktionsraum getrennt, so daß mit der ersten Einheit die gewünschten Ionen selektiert und mit der zweiten die Reaktionsprodukte analysiert werden können. Durch die Düsenspannung läßt sich die Anzahl der Liganden am Zink variieren, und der gewünschte Komplex kann so erzeugt werden. Die weiterführenden Details des experimentellen Aufbaus sind in Referenz 235 angegeben.

Der bei der Reaktion nach Gleichung 6.1 gebildete Hydrogencarbonatkomplex kann aufgrund seiner Instabilität nicht beobachtet werden. Eine dem Carboanhydrasemechanismus analoge Dissoziation in ein freies Hydrogencarbonation und einen Zinkkomplex ist in der Gasphase wegen der fehlenden Stabilisierung durch Lösungsmittelmoleküle thermisch unmöglich. Demzufolge zerfällt der Hydrogencarbonatkomplex wieder in die Edukte $[L_nZnOH]^+$ und CO_2 . Ohne einen weiteren Indikator läßt sich somit nicht feststellen, ob überhaupt eine Reaktion stattgefunden hat oder nicht. Als Indikator bietet sich isopenmarkierter Sauerstoff ^{18}O an, da die Isotopenverteilung nach der Reaktion Aufschluß über den Verlauf derselbigen gibt.



6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2

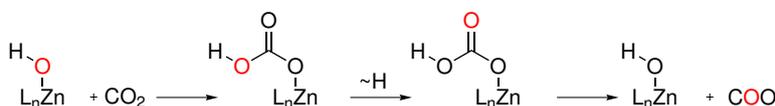
Tabelle 6.1: Experimentell bestimmte relative Geschwindigkeitskonstanten des $^{16}O/^{18}O$ -Austauschs von masseselektierten $[L_nZn^{18}OH]^+$ -Ionen mit $C^{16}O_2$. Für Details siehe Referenz 235.

n	L = Imidazol	L = Pyridin	L = 1,10-Phenanthrolin
0 ^a	< 10		
1	20	35	< 5 ^b
2	100 ^c	25	
3	< 5 ^b	< 5 ^b	

^a Dieser Eintrag entspricht „nacktem“ $[Zn^{18}OH]^+$.

^b Aus dem Rauschen abgeleiteter oberer Grenzwert.

^c Geschwindigkeit wurde willkürlich auf 100 gesetzt. Die übrigen Werte sind relativ zu dieser Geschwindigkeit angegeben.



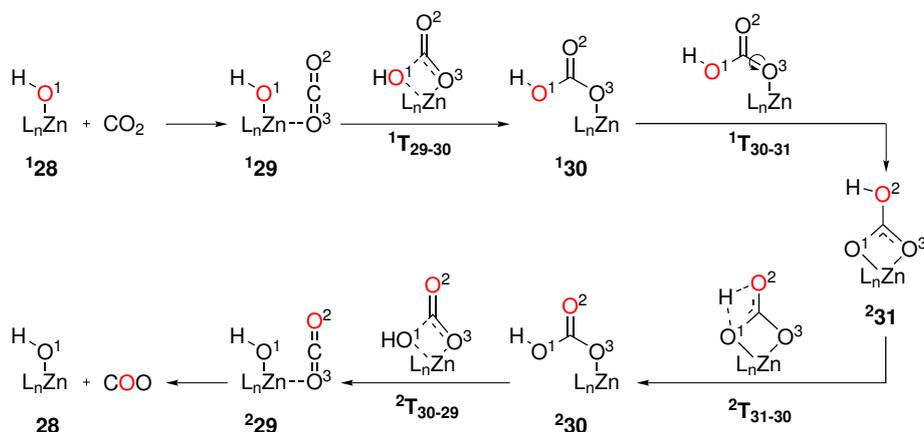
Schema 6.1: Genereller Mechanismus des $^{18}O/^{16}O$ -Austauschs in der Gasphase durch intramolekulare Wasserstoffwanderung. Alle Komplexe sind einfach positiv geladen. Der isotopenmarkierte Sauerstoff ist rot hervorgehoben

Bei der Reaktion von $[L_nZn^{18}OH]^+$ -Ionen mit $C^{16}O_2$ konnte für einige Verbindungen ein $^{18}O/^{16}O$ -Austausch beobachtet werden (Tabelle 6.1). Interessanterweise reagieren aber nur die Komplexe mit einem oder zwei Imidazol- bzw. Pyridinliganden, nicht hingegen der strukturell ähnliche $[(phen)Zn^{18}OH]^+$ -Komplex. Insbesondere sind die beiden Verbindungen mit drei Stickstoffliganden inaktiv, was höchst erstaunlich ist, da das Zink im natürlichen Vorbild Carboanhydrase durch drei Imidazolliganden koordiniert wird. Auch eine Umkehr der Isotopenmarkierung bei der Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ mit $C^{18}O_2$ führt zu demselben Gesamtergebnis.

Aus der Reaktionseffizienz wurde für den $[(im)_2ZnOH]^+$ -Komplex eine Aktivierungsbarriere nach Arrhenius von $15 \pm 5 \text{ kJ mol}^{-1}$ abgeleitet. Durch ein Doppelmarkierungsexperiment konnte gezeigt werden, daß ein Protonentransfer eine wichtige Rolle im Reaktionsverlauf spielt, da der kinetische Isotopeneffekt für die Reaktion von $[(py)_2Zn^{18}OH]^+$ bzw. $[(py)_2Zn^{18}OD]^+$ 2.3 ± 0.3 beträgt.

Bei der Publikation dieser Ergebnisse wurde der in Schema 6.1 dargestellte generelle Mechanismus für den Isotopenaustausch postuliert.²³⁵ Nachdem sich zunächst ein Hydrogencarbonatkomplex gebildet hat, wechselt der markierte Sauerstoff seine Position und es findet ein Protonentransfer statt. Beim anschließenden Zerfall des Komplexes entsteht isotopenmarkiertes $C^{18}OO$ und der unmarkierte Komplex $[L_nZnOH]^+$.

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2



Schema 6.2: Mechanismus für den $^{18}O/^{16}O$ -Austausch in $[L_nZn^{18}OH]^+$ durch Reaktion mit $C^{16}O_2$. Alle Komplexe sind einfach positiv geladen. Der isotopenmarkierte Sauerstoff ist rot hervorgehoben. Berechnet auf dem MPW1K/sdd-Niveau.

6.2 Reaktionsmechanismus

Der verbleibende Teil dieses Kapitels beschäftigt sich mit einer detaillierten Analyse des Reaktionsmechanismus. Das Hauptaugenmerk dieser Untersuchung liegt auf den relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der unterschiedlichen Komplexe, weswegen es notwendig ist, die Barriere für den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt so genau wie möglich zu berechnen. Da B3LYP Aktivierungsbarrieren systematisch unterschätzt,⁹²⁻⁹⁸ wurde eine in Anhang A.6 ausführlich dargestellte Suche nach einem geeigneten Theorieniveau durchgeführt, als deren Ergebnis die Rechnungen schließlich auf dem MPW1K/avdz//MPW1K/sdd-Niveau erfolgten. Da im Experiment²³⁵ die Edukte bei etwa $100^\circ C$ und 10^{-6} atm reagieren, wurde für die Berechnungen eine Temperatur von $T = 400 K$ und ein Druck von $p = 10^{-6}$ atm angesetzt.

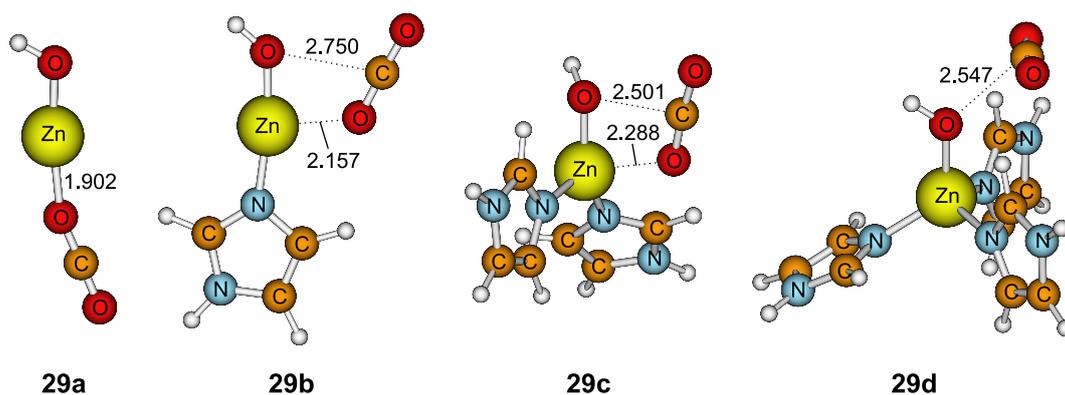
Aus den mit der Carboanhydrase gewonnenen Erkenntnissen ergibt sich der in Schema 6.2 dargestellte Mechanismus. Generell kann davon ausgegangen werden, daß der Protonentransfer nicht durch ein zusätzliches Molekül, z. B. H_2O , erleichtert wird, da die Reaktion im Hochvakuum stattfindet, und somit das Aufeinandertreffen zweier Teilchen höchst unwahrscheinlich ist.

Die Nomenklatur der stationären Punkte ergibt sich ebenfalls aus Schema 6.2. Der hochgestellte Index vor dem Verbindungsnamen kennzeichnet die Position des ^{18}O im Molekül, und ein eventuell nachgestellter Buchstabe (Tabelle 6.2) gibt Zahl und Art der Liganden an.

Die Reaktion beginnt mit der Annäherung des CO_2 an den Komplex $[L_nZn^{18}OH]^+$ (**128**). Dabei bildet sich zunächst ein Begegnungskomplex **129**. In koordinativ ungesättigten Verbindungen (**a-c**, **e**, **f**, **h**) koordiniert das CO_2 dabei direkt über ein Sauerstoffatom an das

Tabelle 6.2: Nomenklatur zur Unterscheidung der Liganden am Zink für die Umsetzung von $[L_nZn^{18}OH]^+$ mit CO_2

Ligand	kein	im ^a	(im) ₂	(im) ₃	py ^b	(py) ₂	(py) ₃	phen ^c
Bezeichnung	a	b	c	d	e	f	g	h

^a Imidazol^b Pyridin^c 1,10-Phenanthrolin**Abbildung 6.1:** Strukturen ausgewählter Begegnungskomplexe für die Reaktion von $[L_nZn^{18}OH]^+$ mit CO_2 . Die entsprechenden Pyridinkomplexe sind strukturell ähnlich. Berechnet auf dem MPW1K/sdd-Niveau. Bindungslängen in Å.

zentrale Zinkion, während bei den beiden Komplexen mit drei Stickstoffliganden (**d**, **g**) keine derartige Koordination erfolgt (Abbildung 6.1). Aus Tabelle 6.3 ergibt sich, daß ¹**29** umso instabiler ist, je mehr Liganden sich bereits am zentralen Zinkion befinden.

An dieser Stelle zeigt sich bereits, warum mit $[Zn^{18}OH]^+$ keine Reaktion erfolgt: Der Begegnungskomplex ¹**29a** ist mit $\Delta G = -23.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ als einziger thermodynamisch günstiger als die Edukte und befindet sich in einem tiefen „Loch“ auf der Potentialhyperfläche (Abbildung 6.2). Für die weitere Reaktion müßte eine viel zu hohe Barriere überwunden werden, und obendrein sind die dabei entstehenden Intermediate wesentlich energiereicher, wodurch die Reaktion bereits mit der Bildung von ¹**29a** beendet ist.

Im Begegnungskomplex ist das CO_2 -Molekül schon ideal für einen nukleophilen Angriff der OH-Gruppe ausgerichtet. Dieser kann auch relativ einfach erfolgen und führt über ¹**T**₂₉₋₃₀ zur Bildung des Lindskog-Produkts ¹**30**.^{*} Ausgehend von früheren Ergebnissen¹⁹⁶

* Das Lindskog-Produkt ¹**30a** konnte mit dem sdd-Basissatz nicht gefunden werden, weswegen für die gesamte Reaktion von $[Zn^{18}OH]^+$ mit CO_2 der avdz-Basissatz zur Geometrieoptimierung verwendet wurde (MPW1K/avdz//MPW1K/avdz-Niveau).

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_n\text{ZnOH}]^+$ und CO_2

Tabelle 6.3: Relative Freie Enthalpien [kcal mol^{-1}] stationärer Punkte für die Reaktion von $[L_n\text{Zn}^{18}\text{OH}]^+$ mit C^{16}O_2 bei 400 K und 10^{-6} atm. Berechnet auf dem MPW1K/avdz//MPW1K/sdd-Niveau. **a–h** bezeichnet die unterschiedlichen Liganden (Tabelle 6.2).

	a ^a	b	c	d	e	f	g	h
¹28 + CO_2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
¹29	-23.9	14.5	19.5	20.1	12.7	18.3	19.2	18.1
¹T₂₉₋₃₀	10.4	26.7	23.8	25.8	24.5	23.4	29.1	25.0
¹30	-8.2	22.5	17.6	14.7	20.5	18.3	16.2	19.2
¹T₃₀₋₃₁	27.0	32.6	23.5	^b	31.2	27.6	18.9	28.1
²31	-8.3	7.3	6.3	7.4	5.5	5.1	10.4	6.3
²T₃₁₋₃₀	41.5	53.6	48.3	44.2	52.2	48.2	47.2	50.1
²30	-8.2	22.5	17.6	14.7	20.5	18.3	16.2	19.2
²T₃₀₋₂₉	10.4	26.7	23.8	25.8	24.5	23.4	29.1	25.0
²29	-23.9	14.5	19.5	20.1	12.7	18.3	19.2	18.1
28 + C^{18}OO	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

^a MPW1K/avdz//MPW1K/avdz

^b **¹T_{30-31d}** konnte trotz intensiver Suche nicht gefunden werden.

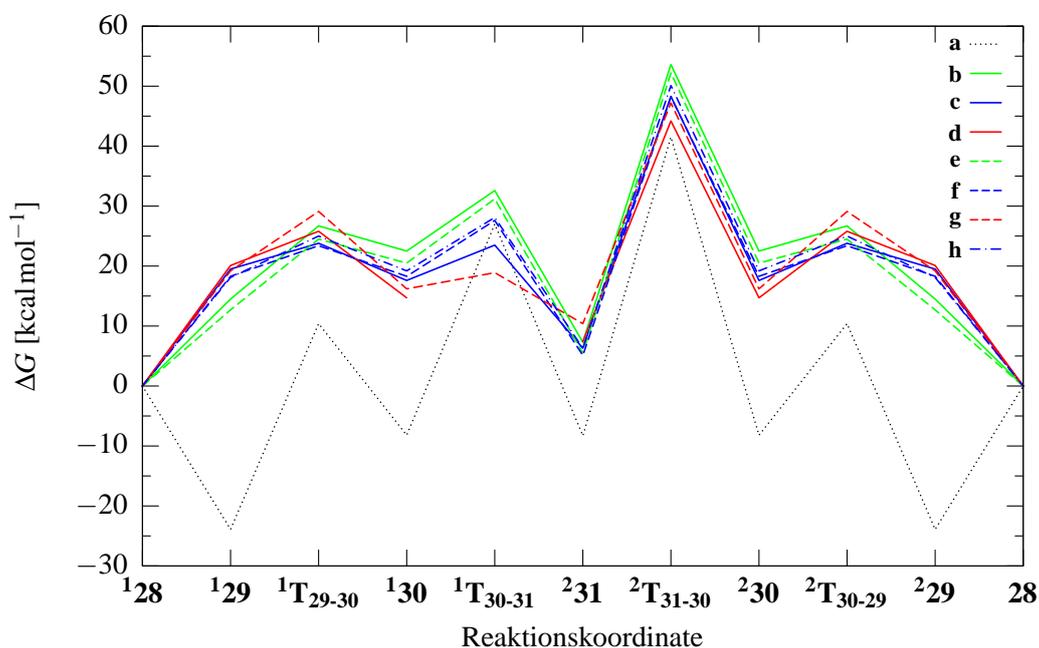


Abbildung 6.2: Energiediagramm für die Reaktion von $[L_n\text{Zn}^{18}\text{OH}]^+$ mit CO_2 bei 400 K und 10^{-6} atm. Berechnet auf dem MPW1K/avdz//MPW1K/sdd-Niveau. **a–h** bezeichnet die unterschiedlichen Liganden (Tabelle 6.2).

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_n\text{ZnOH}]^+$ und CO_2

Tabelle 6.4: Ergebnisse der NBO-Analyse für die Begegnungskomplexe **129**. Berechnet auf dem MPW1K/avdz//MPW1K/sdd-Niveau. **a–h** bezeichnet die unterschiedlichen Liganden (Tabelle 6.2).

	a ^a	b	c	d	e	f	g	h
ΔG^\ddagger ^b	34.3	12.2	4.3	5.7	11.8	5.1	9.9	6.9
q_{Zn} ^c	1.659	1.649	1.681	1.685	1.644	1.677	1.678	1.670
q_{O} ^d	-1.229	-1.316	-1.349	-1.352	-1.315	-1.349	-1.351	-1.336
$d_{\text{Zn-O}}$ ^e	1.725	1.754	1.827	1.868	1.754	1.818	1.849	1.796
BO ^f	0.4913	0.3285	0.2105	0.1716	0.3288	0.2174	0.1892	0.2610
LP1 ^g	<i>h</i>	$sp^{2.67}$	$sp^{2.50}$	$sp^{3.00}$	$sp^{2.71}$	$sp^{2.45}$	$sp^{2.73}$	$sp^{2.75}$
ϵ_{LP1} ⁱ	<i>h</i>	-0.715	-0.670	-0.611	-0.716	-0.677	-0.636	-0.666
LP2 ^j	$sp^{0.65}$	$sp^{1.12}$	$sp^{3.86}$	$sp^{1.03}$	$sp^{1.10}$	$sp^{3.57}$	$sp^{1.48}$	$sp^{1.12}$
ϵ_{LP2} ⁱ	-0.956	-0.803	-0.579	-0.745	-0.808	-0.592	-0.690	-0.764
LP3 ^k	<i>p</i>	<i>p</i>	$sp^{3.05}$	<i>p</i>	<i>p</i>	$sp^{3.38}$	$sp^{12.60}$	<i>p</i>
ϵ_{LP3} ⁱ	-0.545	-0.484	-0.604	-0.412	-0.487	-0.595	-0.466	-0.445

^a MPW1K/avdz//MPW1K/avdz-Niveau

^b Freie Aktivierungsenthalpie [kcal mol^{-1}] relativ zum Begegnungskomplex

^c Ladung am Zink

^d Ladung am Sauerstoff der OH-Gruppe

^e Länge der Zn–OH-Bindung [\AA]

^f Bindungsordnung der Zn–OH-Bindung (Wiberg-Bindungsindex)

^g Hybridisierung des freien Elektronenpaars am OH-Sauerstoff (Koordination des Zinkions, Abbildung 6.3a)

^h Freies Elektronenpaar existiert nicht. Stattdessen wurde eine Zn–O-Bindung gefunden.

ⁱ Energie des freien Elektronenpaars [a. u.]

^j Hybridisierung des freien Elektronenpaars am OH-Sauerstoff (nukleophiler Angriff auf CO_2 , Abbildung 6.3b)

^k Hybridisierung des freien Elektronenpaars am OH-Sauerstoff (orthogonal zum CO_2 , Abbildung 6.3c)

wäre zu erwarten, daß die Barriere für die Komplexe mit $n = 3$ am geringsten ist. Wie Abbildung 6.2 anschaulich zeigt, ist dies jedoch nicht der Fall, sondern die kleinste Barriere ergibt sich für die Komplexe mit $n = 2$. Eine Erklärung hierfür liefert eine detaillierte NBO-Analyse der Begegnungskomplexe **129**, aus denen der nukleophile Angriff erfolgt (Tabelle 6.4).

In diesen Begegnungskomplexen ist das CO_2 durch das Zinkion schon stark polarisiert. Die NBO-Analyse ergibt für alle Komplexe eine negativere Ladung an dem Sauerstoffatom, das an das Zinkion koordiniert (in Tabelle 6.4 nicht aufgeführt). Bis auf **129a** ist die Zn–OH-Bindung vorwiegend ionisch (Coulomb-Wechselwirkung). Der ionische Charakter nimmt mit steigender Anzahl der Liganden zu, wie durch die abnehmenden Wiberg-Bindungsindizes verdeutlicht wird. Gleichzeitig wird die Zn–OH-Bindung länger und die negative Ladung am Sauerstoff bzw. die positive am Zink größer. Wie auch schon von Bräuer *et al.*¹⁹⁶ gefunden, korreliert die Ladung am Zink bzw. Sauerstoff demzufolge nicht mit

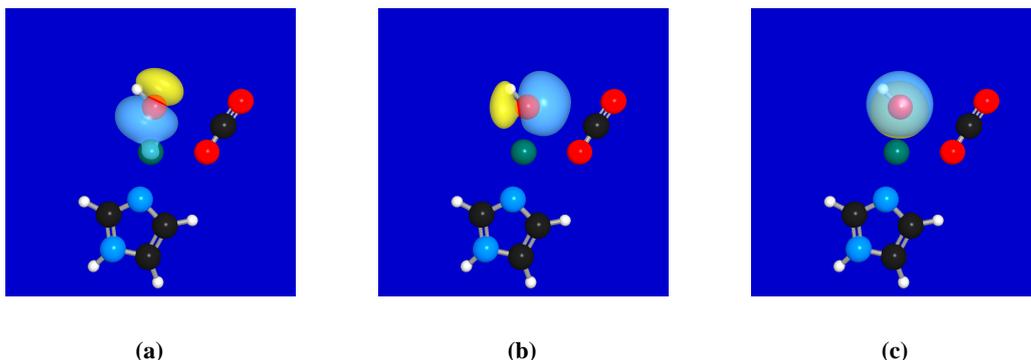


Abbildung 6.3: Freie Elektronenpaare am Sauerstoff der OH-Gruppe im Begegnungskomplex $^1\mathbf{29b}$: (a) Koordination des Zinks; (b) Nucleophiler Angriff; (c) Orthogonales Elektronenpaar. Berechnet auf dem MPW1K/avdz//MPW1K/sdd-Niveau.

der Reaktivität der Komplexe.

Neben einer Ladungs- ist auch eine Orbitalkontrolle der Reaktion denkbar. Für alle Komplexe ergibt die NBO-Analyse drei freie Elektronenpaare am Hydroxidsauerstoff. Eine Ausnahme bildet wiederum $^1\mathbf{29a}$, da hier nur zwei freie Elektronenpaare existieren, und anstelle des dritten Paares eine Zn–O-Bindung gefunden wurde. Die Ausrichtung der Elektronenpaare ist exemplarisch für $^1\mathbf{29b}$ in Abbildung 6.3 dargestellt, für alle anderen Begegnungskomplexe ist sie analog.

Ein Elektronenpaar (LP1) ist für die Koordination an das zentrale Zinkion verantwortlich (Abbildung 6.3a). Seine Hybridisierung ist in allen Komplexen näherungsweise sp^3 , und die Energie ist relativ konstant.

Das zweite Elektronenpaar (LP2) zeigt direkt in Richtung des Kohlendioxids (Abbildung 6.3b) und ist somit das HOMO für den nucleophilen Angriff. Die Hybridisierung ist meistens sp mit Ausnahme von $^1\mathbf{29c}$ und $^1\mathbf{29f}$, wo dieses Orbital näherungsweise sp^3 hybridisiert ist. Die Orbitalenergie ist stark von den Liganden abhängig. Die höchste Energie — und somit die beste Überlappung mit dem LUMO des CO_2 — ergibt sich für die Komplexe mit $n = 2$ (c, f), die demzufolge die größte Nucleophilie besitzen. Tabelle 6.4 zeigt deutlich, daß die Energie dieses Orbitals sehr gut mit der Aktivierungsbarriere für den nucleophilen Angriff korreliert. Die nucleophilen Eigenschaften der einzelnen Komplexe werden also vorwiegend durch LP2 bestimmt.

Das dritte freie Elektronenpaar (LP3) besitzt vorwiegend p -Charakter. Es ist das energiereichste Orbital und könnte somit theoretisch am besten mit dem LUMO des CO_2 interagieren. Allerdings ist diese Wechselwirkung nicht möglich (symmetrieverboten), da das Orbital orthogonal zu den π^* -Orbitalen (LUMO) des CO_2 steht (Abbildung 6.3c).

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2

Im Gegensatz zur Studie von Bräuer *et al.*¹⁹⁶ besitzt das HOMO (LP2) keinen reinen p -, sondern sp - bzw. sp^3 -Charakter. Aus der NBO-Analyse der isolierten Zinkhydroxidkomplexe **128** ergibt sich außerdem, daß bei der Annäherung des CO_2 keine Umhybridisierung am Sauerstoff stattfindet, und das Kohlendioxidmolekül sich ausschließlich dem sp -hybridisierten LP2 und nicht dem p -hybridisierten LP3 nähert. Die Ursache für diese unterschiedlichen Ergebnisse bleibt unklar, allerdings wäre es denkbar, daß die mit B3LYP (Bräuer *et al.*) und MPW1K (diese Arbeit) berechneten Wellenfunktionen deutlich voneinander abweichen.

Ebenso wie in den vorangegangenen Kapiteln ist das Lindskog-Intermediat **130** (Schema 6.2) energetisch etwas ungünstiger als die Edukte **128** und CO_2 und kann sich durch eine Rotation um die C–O-Bindung über **1T₃₀₋₃₁** in das stabilere Lipscomb-Produkt **231** umwandeln. Dieses stellt für alle Komplexe außer **a** die nach den Edukten stabilste Struktur auf der Hyperfläche dar (Abbildung 6.2). Die Rotation erfordert nur geringe bis moderate Energie zur Aktivierung, wobei mit steigender Ligandenzahl die Barriere sinkt. Für den Komplex mit drei Imidazolliganden (**130d**) ist die Barriere so gering, daß es trotz intensiver Suche nicht möglich war, die Übergangsstruktur **1T_{30-31d}** auf der MPW1K/sdd-Hyperfläche zu lokalisieren. Es ist daher anzunehmen, daß die Rotation nahezu barriereelos erfolgt.

Für die Bildung der Reaktionsprodukte ist ein Protonentransfer von ^{18}O zu ^{16}O zwingend notwendig. Dieser schließt sich an die Bildung des Lipscomb-Produkts an und führt über **2T₃₁₋₃₀** wiederum zu einem Lindskog-Produkt **230**, bei dem sich das ^{18}O im Unterschied zu **130** nicht in Position 1 sondern in Position 2 befindet (Schema 6.2).

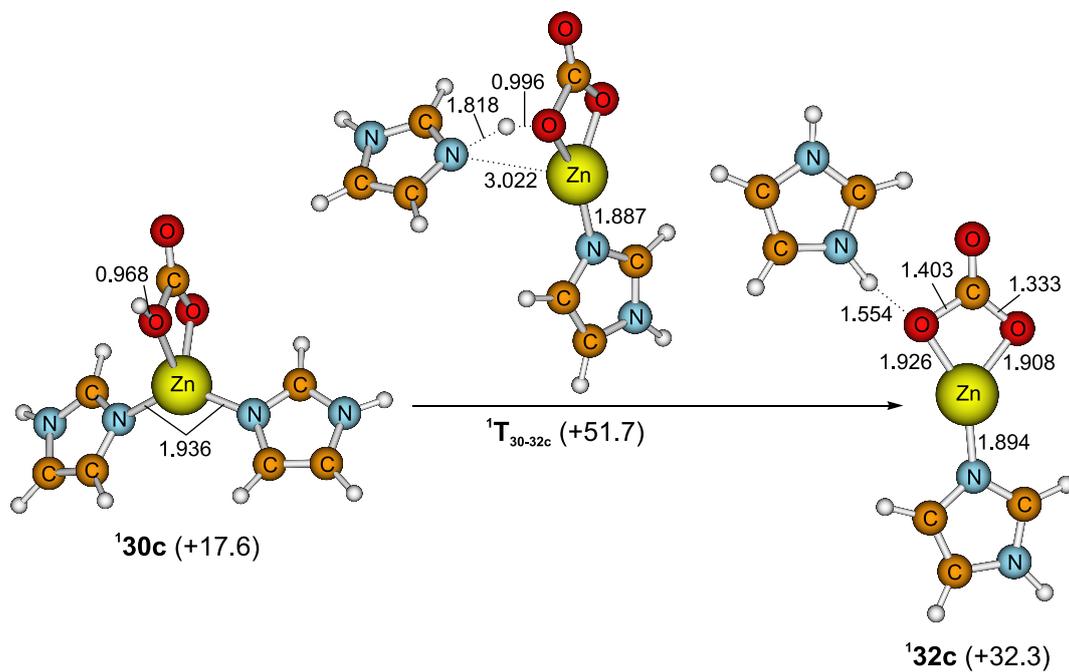
Wie bereits erwähnt, ist aufgrund der experimentellen Bedingungen in diesem Schritt die Beteiligung eines externen Moleküls, das zu einer deutlichen Absenkung der Barriere führen würde, ausgeschlossen. Demzufolge muß die Reaktion über einen ungünstigen Vierring in **2T₃₁₋₃₀** verlaufen, und die hierfür erforderliche Aktivierungsenergie ist die höchste der gesamten Reaktion (Abbildung 6.2).

Prinzipiell spielt es keine Rolle, ob erst die Rotation und danach die Protonenübertragung stattfindet oder dies umgekehrt geschieht. Beide Mechanismen führen vom **130** unter Wechsel der Position des markierten Sauerstoffs zu **230**. Im vorliegenden Fall ist es jedoch wahrscheinlicher, daß die Rotation zuerst abläuft, da diese die wesentlich geringere Aktivierungsbarriere besitzt.

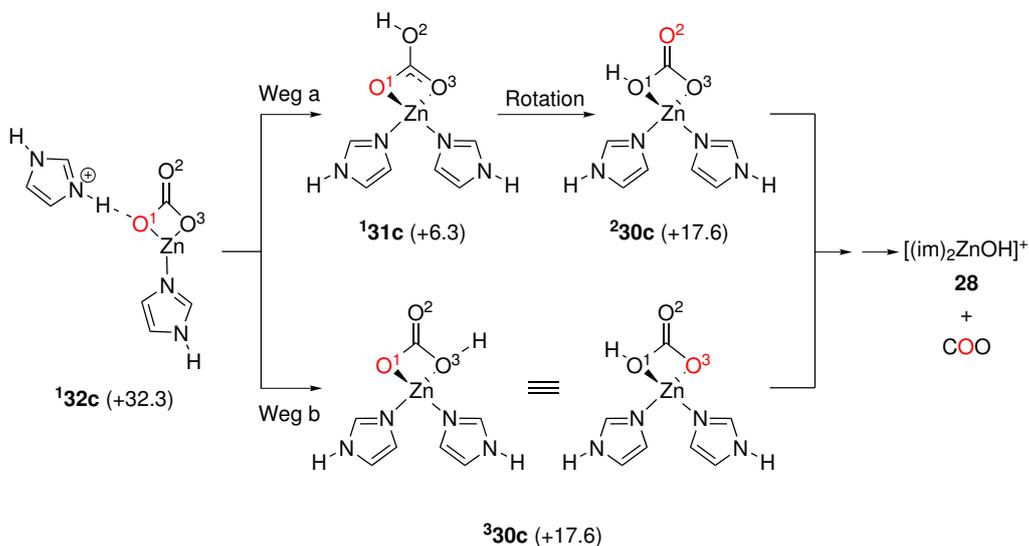
Alternativ zu diesem Rotations-Protonentransfer-Mechanismus wäre auch eine Protonenübertragung auf die Liganden denkbar. Dies wurde exemplarisch für die Reaktion des $[(im)_2Zn^{18}OH]^+$ -Komplexes **128c** untersucht (Schema 6.3).

Aus sterischen Gründen kann eine solche Übertragung nur ausgehend von einem Lindskog-Produkt wie **130c** erfolgen, wobei prinzipiell sowohl der Imin- als auch der Aminstickstoff des Imidazolrings als Protonenakzeptor fungieren kann. Aus der NBO-Analyse ergibt

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_n\text{ZnOH}]^+$ und CO_2



(a) Protonenübertragung auf den Liganden.



(b) Mögliche Reaktionswege ausgehend von **¹32c**. Alle Komplexe sind einfach positiv geladen. Der isotopenmarkierte Sauerstoff ist rot hervorgehoben.

Schema 6.3: Alternativer Mechanismus für die Protonenübertragung. Berechnet auf dem MPW1K/avdz//MPW1K/sdd-Niveau. Energien in kcal mol^{-1} .

sich, daß der Iminstickstoff eine größere negative Ladung ($-0.782e$) und somit eine höhere Elektronendichte als der Aminstickstoff ($-0.580e$) besitzt. Demzufolge ist zu erwarten, daß die Protonenübertragung eher zum Iminstickstoff erfolgt, obwohl dessen freies Elektronenpaar bereits an der Koordination an das Zinkion beteiligt ist. Dies wird auch durch die Rechnungen bestätigt: Bei einem einfachen Scan des H–N-Abstandes ist die Protonierung des Aminstickstoffs um mehr als 30 kcal mol^{-1} ungünstiger. Aus diesem Grund wurde nur die Reaktion mit dem Iminstickstoff als Akzeptor berücksichtigt.

Bei der Übertragung des Protons der Hydrogencarbonatgruppe auf den Iminstickstoff eines Imidazolrings entsteht über ${}^1T_{30-32c}$ ($\Delta G = 51.7\text{ kcal mol}^{-1}$) das Intermediat 132c ($\Delta G = 32.3\text{ kcal mol}^{-1}$, Schema 6.3a). Da das freie Elektronenpaar an diesem Stickstoffatom nicht gleichzeitig eine Bindung zum Proton und zum Zinkion ausbilden kann, löst sich das Imidazol als Imidazoliumion vom zentralen Metallion, bleibt jedoch über eine Wasserstoffbrücke zur Carbonateinheit locker an den Komplex gebunden.

Für die Weiterreaktion bieten sich nun die in Schema 6.3b gezeigten beiden Möglichkeiten. Zum einen kann das Proton auf den Carbonylsauerstoff unter Bildung des Lipscomb-Produkts 131c übertragen werden (Pfad a), aus welchem dann durch eine zu ${}^1T_{30-31}$ analoge Rotation um die C–O-Bindung 230c entsteht. Zum anderen kann das Imidazoliumion aus der Ebene herausschwingen und so das Proton auf den anderen am Zink gebundenen Sauerstoff (O3) übertragen (Pfad b). Sowohl in dem auf Pfad a als auch in dem auf Pfad b gebildeten Lindskog-Produkt 230c bzw. 330c befindet sich der markierte Sauerstoff in solch einer Position, daß er bei der Umkehrung des nukleophilen Angriffs nicht im Komplex verbleiben würde, sondern in das Kohlendioxid gelangt.

Da sowohl der Rotations-Protonentransfer-Mechanismus als auch der Mechanismus unter Beteiligung eines Liganden zur selben Isotopenverteilung in den Produkten führt, können beide Mechanismen experimentell nicht unterschieden werden. Aus den Rechnungen ergibt sich jedoch, daß eine Protonenübertragung auf den Liganden höchst unwahrscheinlich ist, da ${}^1T_{30-32c}$ mit $\Delta G = 51.7\text{ kcal mol}^{-1}$ noch höher als die viergliedrige Übergangsstruktur ${}^2T_{31-30c}$ liegt ($\delta\Delta G = 3.4\text{ kcal mol}^{-1}$). Obendrein wird, wie weiter unten diskutiert, die Barriere für ${}^2T_{31-30c}$ noch durch Tunneleffekte abgesenkt. Für ${}^1T_{30-32c}$ hingegen sind derartige Effekte vernachlässigbar, da die imaginäre Schwingung sehr klein ($222i\text{ cm}^{-1}$) und das Reaktionsprofil demzufolge sehr breit ist.

Neben dieser kinetischen Benachteiligung ist die Reaktion auch thermodynamisch nicht begünstigt, da das Intermediat 132c extrem instabil ist ($\Delta G = 32.3\text{ kcal mol}^{-1}$). Insgesamt gesehen, ist eine Protonenübertragung auf den Liganden somit ein sehr unwahrscheinlicher Reaktionspfad und wird deshalb nicht weiter berücksichtigt.

Als letzter Schritt im Reaktionsmechanismus (Schema 6.2) muß nur noch die Umkehrreaktion des nukleophilen Angriffs über ${}^2T_{30-29}$ erfolgen und der hierbei gebildete Be-

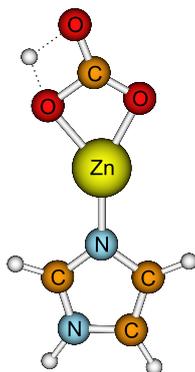


Abbildung 6.4: Die Übergangsstruktur ${}^2T_{31-30b}$ für die Protonenübertragung. Berechnet auf dem MPW1K/sdd-Niveau.

gegnungskomplex 229 dissoziieren, um den $[L_nZnOH]^+$ -Komplex und isotopenmarkiertes $C^{18}OO$ zu bilden. Die Isotopenverteilung hat einen vernachlässigbaren Einfluß auf die Energie der stationären Punkte, und die Gesamtreaktion ist thermodynamisch quasi neutral.

6.3 Einfluß von Tunneleffekten

Da die Reaktion von $[Zn^{18}OH]^+$ 128a schon mit der Bildung des Begegnungskomplexes 129a beendet ist, wurde nur für die übrigen Komplexe **b–h** der Einfluß von Tunneleffekten auf ${}^2T_{31-30}$ berechnet. Die Übergangsstrukturen sind strukturell einander sehr ähnlich, und in Abbildung 6.4 ist ${}^2T_{31-30b}$ exemplarisch dargestellt.

Die Geschwindigkeitskonstanten k wurden mittels der Eyringschen *transition-state theory* (TST)^{236–238} bestimmt. Dabei kann k nach

$$k^{TST} = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (6.2)$$

direkt aus der Freien Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger berechnet werden. Bei dieser Theorie wird jedoch nicht berücksichtigt, daß das System um den Übergangszustand „pendeln“ kann, d. h. hin- und wieder zurückreagiert, ohne Edukte bzw. Produkte zu erreichen. Ein solcher mehrmaliger Durchgang durch den TS führt zu einer Verfälschung der Geschwindigkeitskonstante. Dieser Fehler kann durch die Verwendung eines variationellen Ansatzes für die TST eines kanonischen Ensembles korrigiert werden.^{239,240} Hierbei wird die Geschwindigkeitskonstante k^{CVT} (CVT = *canonical variational TST*) mit Hinblick auf Barrierendurchgänge minimiert. Prinzipiell kann k^{CVT} somit durch Multiplikation von k^{TST} mit einem Faktor κ^{CVT} nach

$$k^{CVT} = \kappa^{CVT} k^{TST} \quad (6.3)$$

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2

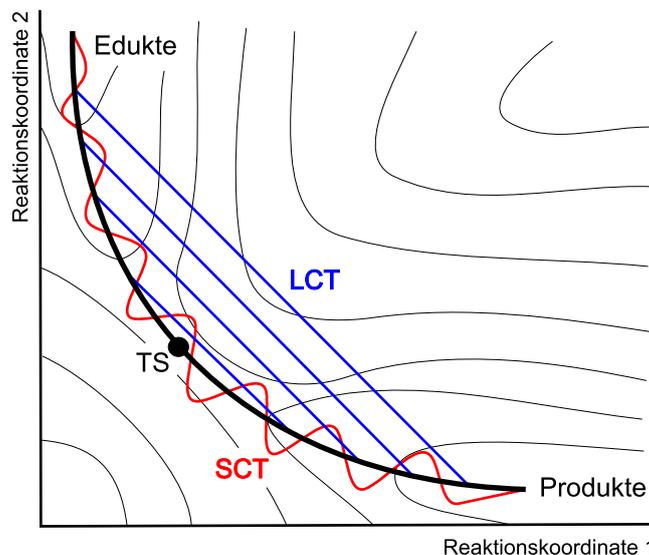


Abbildung 6.5: Schematische Darstellung verschiedener Tunnelpfade mit kleiner (SCT) und großer (LCT) Gesamtkrümmung.

erhalten werden. Für alle hier untersuchten Systeme ist der Einfluß mehrfacher Barrierendurchgänge nur sehr gering, so daß $\kappa^{CVT} \approx 1$ gilt.

Die Beeinflussung der Geschwindigkeitskonstante durch quantenmechanische Tunneleffekte kann ebenfalls durch einen multiplikativen Faktor κ^{Tunnel} beschrieben werden, so daß

$$k = \kappa^{Tunnel} k^{CVT} = \kappa^{Tunnel} \kappa^{CVT} k^{TST} = \kappa k^{TST} \quad (6.4)$$

gilt. Der Transmissionskoeffizient κ^{Tunnel} kann mit verschiedenen Methoden berechnet werden, die berücksichtigen, daß das System entlang kürzerer, energiereicherer Wege tunneln kann. Für die Grenzfälle kleiner bzw. großer Krümmung des Reaktionspfades existieren zwei unterschiedliche Modelle, die mit SCT^{241,242} (*small curvature tunneling*, kleine Krümmung) und LCT^{241,243–245} (*large curvature tunneling*, große Krümmung) bezeichnet werden (Abbildung 6.5). Für letzteres wurde die LCG4-Methode verwendet.²⁴⁵

In Abhängigkeit von der Temperatur und der Art der Reaktion dominiert entweder SCT oder LCT. Die generell akzeptierte Vorgehensweise ist, daß man dasjenige Modell verwendet, das die größere Korrektur, d. h. die größere Geschwindigkeitskonstante liefert. Wenn diese Entscheidung für jede Energie entlang des Reaktionspfades getroffen wird, so ergibt sich das μ OMT-Modell (*microcanonical optimized multidimensional tunneling*).²⁴⁴

Für die Berechnung von κ ist es notwendig, den Reaktionspfad genau zu kennen. Dieser wurde ausgehend vom Sattelpunkt ${}^2T_{31-30}$ als Weg mit dem steilsten Abstieg in masseskalierten kartesischen Koordinaten ($\mu = 1$ amu) sowohl in Richtung der Edukte als auch der

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2

Tabelle 6.5: Transmissionskoeffizienten $\kappa^{CVT/\mu OMT}$ und Stabilisierungsenergien $[kcal\ mol^{-1}]$ für ${}^2T_{31-30}$. Berechnet bei $T = 400\ K$ mit der CVT/ μOMT -Methode auf dem MPW1K/sdd-Niveau. **b–h** bezeichnet die unterschiedlichen Liganden (Tabelle 6.2).

	b	c	d	e	f	g	h
κ	94.338	62.566	66.894	93.324	63.344	73.776	62.798
$\delta\Delta G$	-3.61	-3.29	-3.34	-3.60	-3.30	-3.42	-3.29

Produkte auf dem MPW1K/sdd-Niveau berechnet. Die Details hierzu finden sich in Anhang A.6

In Tabelle 6.6 sind die für verschiedene Temperaturen berechneten Geschwindigkeitskonstanten angegeben. Wie erwartet, spielen insbesondere bei tiefen Temperaturen Tunneleffekte eine große Rolle. So wird die Reaktion bei 100 K um einen Faktor 10^{50} – 10^{60} beschleunigt. Bei Raumtemperatur ist sie immer noch etwa eine Million mal schneller, und bei 400 K (Experiment) ist die Beschleunigung etwa 100fach. In den allermeisten Fällen ergibt das SCT-Modell die größere Korrektur, wobei die Unterschiede jedoch nur gering ausfallen.

Die Absenkung der Barriere durch die mit der μOMT -Methode berechneten Tunneleffekte läßt sich leicht aus dem Transmissionskoeffizienten κ bestimmen. Unter Berücksichtigung von Gleichung 6.2 und 6.4 sowie $\delta\Delta G = \Delta G^{\mu OMT} - \Delta G^{TST}$ ergibt sich

$$\begin{aligned} \kappa &= \frac{k^{\mu OMT}}{k^{TST}} = \frac{e^{-\frac{\Delta G^{\mu OMT}}{RT}}}{e^{-\frac{\Delta G^{TST}}{RT}}} = e^{\frac{-\Delta G^{\mu OMT} + \Delta G^{TST}}{RT}} \\ &= e^{-\frac{\delta\Delta G}{RT}} \end{aligned} \quad (6.5)$$

Nach Logarithmieren und Umstellen erhält man

$$\delta\Delta G = -RT \ln \kappa \quad (6.6)$$

Die mit dieser Gleichung berechnete Absenkung der Barriere für ${}^2T_{31-30}$ findet sich in Tabelle 6.5, aus der hervorgeht, daß die Stabilisierung für alle Komplexe etwa $3.5\ kcal\ mol^{-1}$ beträgt. Verglichen mit dem klassischen Wert der Barriere von 40 – $50\ kcal\ mol^{-1}$ verändern Tunneleffekte diese um weniger als 10 % und spielen somit bei diesen Temperaturen keine große Rolle mehr.

Neben dem Transmissionskoeffizienten κ ist auch die klassische Geschwindigkeitskonstante k^{TST} von der Temperatur abhängig. Aus diesem Grund ist die Protonenübertragung trotz der immensen Beschleunigung durch Tunneleffekte bei tiefen Temperaturen um viele

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2

Tabelle 6.6: Geschwindigkeitskonstanten [s^{-1}] für ${}^2T_{31-30}$ bei unterschiedlichen Temperaturen für die Liganden **b–h**. Berechnet auf dem MPW1K/sdd-Niveau.

(a) $T = 100\text{K}$

	b	c	d	e	f	g	h
CVT	1.46e-94	5.70e-85	1.67e-75	3.13e-95	5.65e-87	6.26e-77	4.07e-88
SCT	1.25e-30	4.57e-26	6.14e-24	2.40e-31	1.75e-29	1.17e-21	6.17e-28
LCT	4.96e-33	9.47e-28	1.96e-25	2.06e-33	4.48e-31	1.79e-22	4.06e-30
μ OMT	1.25e-30	4.59e-26	6.27e-24	2.40e-31	1.77e-29	1.32e-21	6.19e-28

(b) $T = 300\text{K}$

	b	c	d	e	f	g	h
CVT	2.37e-23	4.17e-20	5.03e-17	7.72e-24	9.18e-21	1.84e-17	3.54e-21
SCT	2.15e-17	9.42e-15	6.49e-12	5.75e-18	1.88e-15	4.78e-12	9.42e-16
LCT	9.06e-18	4.59e-15	1.94e-12	2.37e-18	8.89e-16	1.76e-12	5.35e-16
μ OMT	2.20e-17	9.56e-15	6.53e-12	5.84e-18	1.93e-15	4.86e-12	9.67e-16

(c) $T = 400\text{K}$

	b	c	d	e	f	g	h
CVT	2.08e-14	5.87e-12	1.11e-09	7.14e-15	1.91e-12	5.39e-10	9.05e-13
SCT	1.95e-12	3.63e-10	7.41e-08	5.78e-13	1.20e-12	3.96e-08	5.51e-11
LCT	1.50e-12	3.01e-10	4.44e-08	4.42e-14	9.50e-11	2.74e-08	4.98e-11
μ OMT	1.96e-12	3.67e-10	7.43e-08	5.81e-13	1.21e-10	3.98e-08	5.67e-11

(d) $T = 1000\text{K}$

	b	c	d	e	f	g	h
CVT	3.06e+02	3.14e+03	2.02e+04	1.17e+02	2.08e+03	1.65e+04	1.44e+03
SCT	4.47e+02	4.53e+02	2.96e+04	1.61e+02	3.01e+03	2.41e+04	2.06e+03
LCT	4.55e+02	4.62e+03	2.96e+04	1.64e+02	3.06e+03	2.44e+04	2.11e+03
μ OMT	4.55e+02	4.62e+03	2.99e+04	1.64e+02	3.06e+03	2.44e+04	2.11e+03

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_n\text{ZnOH}]^+$ und CO_2

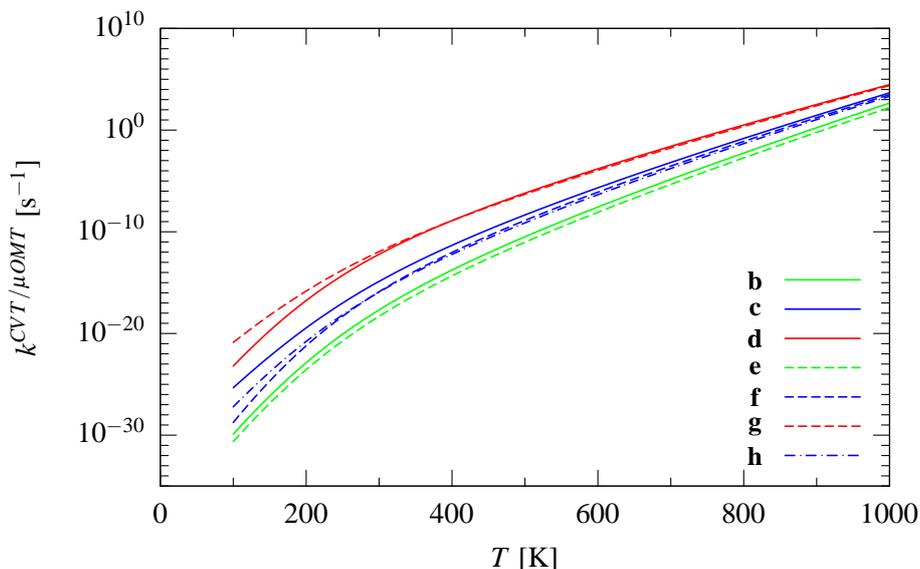


Abbildung 6.6: Temperaturabhängigkeit der CVT/ μOMT -Geschwindigkeitskonstanten $k^{CVT/\mu\text{OMT}}$ für ${}^2\text{T}_{31-30}$. Berechnet auf dem MPW1K/sdd-Niveau. **b–h** bezeichnet die unterschiedlichen Liganden (Tabelle 6.2).

Größenordnungen langsamer. Aus Abbildung 6.6 ist ersichtlich, daß sich die Reaktivitätsreihenfolge über den gesamten untersuchten Temperaturbereich nicht ändert. Mit oder ohne Tunneleffekte ist die Barriere für die Komplexe mit $n = 3$ am kleinsten, gefolgt von denen mit $n = 2$ und $n = 1$.

6.4 Interpretation der unterschiedlichen Reaktivitäten

Für den „nackten“ $[\text{Zn}^{18}\text{OH}]^+$ -Komplex **128a** wurde schon hinreichend geklärt, warum kein meßbarer Isotopenaustausch stattfindet. Der Grund hierfür ist die Bildung des stabilen Begegnungskomplexes **129a** und die geringe Nukleophilie der Hydroxygruppe.

Die Reaktivität der anderen Komplexe läßt sich nicht so einfach deuten. Für Reaktionen in (nicht hochverdünnten) Lösungen würde es genügen, sich die höchste Barriere im Reaktionsverlauf zu suchen. Da diese im allgemeinen charakteristisch für den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist, ließe sich die Reaktivität anhand der unterschiedlichen Aktivierungsenergien desselbigen diskutieren. Bei der hier untersuchten Reaktion ist dies die 1,3-Protonenübertragung über ${}^2\text{T}_{31-30}$. Ein Blick in Abbildung 6.2 und Abbildung 6.6 zeigt jedoch, daß sich die hieraus ergebende Reaktivitätsabstufung nicht mit dem Experiment übereinstimmt. Falls die Protonenübertragung tatsächlich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, müßten — unter der Voraussetzung, daß die Reaktion tatsächlich

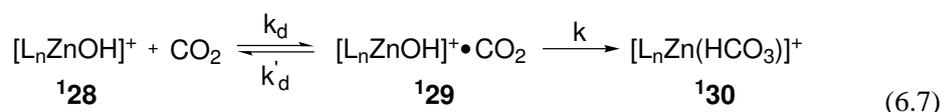
6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2

nach dem vorgeschlagenen Mechanismus abläuft — die Komplexe mit drei Liganden die höchste Reaktivität besitzen. Die Verbindungen mit zwei Stickstoffliganden und der Phenanthrolinkomplex wären etwas weniger reaktiv. Dies steht jedoch offensichtlich in direktem Widerspruch zu den experimentellen Ergebnissen (Tabelle 6.1).

Aufgrund der eben angeführten Argumente kann die Protonenübertragung nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein. Bei der obigen Diskussion wurde angenommen, daß sich die beiden reagierenden Teilchen **128** und CO_2 häufig und ausreichend lang treffen, damit eine Reaktion einfach erfolgen kann. Für Lösungen sowie Gase unter hohem Druck ist diese Annahme berechtigt, nicht jedoch für das hier beschriebene Experiment. Da die Kollisionsrate der Teilchen linear vom Druck abhängt,²⁴⁶ beträgt sie im Experiment ($p = 10^{-6}$ atm) nur noch ein millionstel der entsprechenden Rate bei Normaldruck. Aufgrund der im Vergleich zu Lösungen sehr viel höheren Geschwindigkeit der Teilchen in der Gasphase bleiben diese zusätzlich auch nur wesentlich kürzere Zeit in Kontakt. Demzufolge sinkt die Wahrscheinlichkeit für die Bildung des Begegnungskomplexes rapide ab und dieser zerfällt auch wieder sehr leicht in die Edukte. Diese Interpretation wird auch durch die deutlich positiven Werte für die Freie Enthalpie der Begegnungskomplexe unterstützt.

Es ist also anzunehmen, daß die Wahrscheinlichkeit, mit der zwei Teilchen aufeinandertreffen und dann auch miteinander reagieren (effektive Begegnungen), im vorliegenden Fall einen großen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat. Die Geschwindigkeit des nucleophilen Angriffs wird ebenfalls in die Betrachtung mit einbezogen, da die Stabilität der Begegnungskomplexe alleine nicht die beobachtete Reaktivität erklären kann. Wie im weiteren Verlauf gezeigt wird, kann nur bei gleichzeitiger Berücksichtigung beider Teilschritte eine Übereinstimmung mit dem Experiment erzielt werden.

Für die Bestimmung der effektiven Geschwindigkeitskonstante wird ein formalkinetischer Ansatz²⁴⁷ einer Reaktion mit vorgelagertem Gleichgewicht verwendet:



Für die Bildung des Begegnungskomplexes **129** gilt*

$$\frac{d[\mathbf{129}]}{dt} = k_d[\mathbf{128}][CO_2] \quad (6.8)$$

* Da es sich um eine Gasphasenreaktion handelt, müßte die Ableitung des Geschwindigkeitsgesetzes genau genommen mittels der Partialdrücke erfolgen. Da diese jedoch direkt proportional zur Konzentration des jeweiligen Reaktionspartners sind, kann die formale Ableitung auch unter Verwendung der Konzentrationen geschehen.

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2

Für den Verbrauch des Begegnungskomplexes gilt

$$\frac{d[{}^1\mathbf{29}]}{dt} = -k'_d[{}^1\mathbf{29}] \quad \text{sowie} \quad \frac{d[{}^1\mathbf{29}]}{dt} = -k[{}^1\mathbf{29}] \quad (6.9)$$

Die stationäre Konzentration von ${}^1\mathbf{29}$ ergibt sich aus dem Geschwindigkeitsgesetz

$$\frac{d[{}^1\mathbf{29}]}{dt} = k_d[{}^1\mathbf{28}][CO_2] - k'_d[{}^1\mathbf{29}] - k[{}^1\mathbf{29}] = 0 \quad (6.10)$$

zu

$$[{}^1\mathbf{29}] = \frac{k_d}{k'_d + k} [{}^1\mathbf{28}][CO_2] \quad (6.11)$$

Für die Produktbildung gilt somit

$$\frac{d[{}^1\mathbf{30}]}{dt} = k[{}^1\mathbf{29}] = k_{eff}[{}^1\mathbf{28}][CO_2] \quad \text{mit} \quad k_{eff} = \frac{kk_d}{k'_d + k} \quad (6.12)$$

Da für die Bildung des Begegnungskomplexes ${}^1\mathbf{29}$ keine Barriere gefunden werden konnte, muß die Reaktion entweder barriereelos oder nur mit einer vernachlässigbaren Barriere erfolgen. Im Umkehrschluß gilt dasselbe für den Zerfall von ${}^1\mathbf{29}$ in die Edukte. Im Gegensatz dazu existiert für die Bildung von ${}^1\mathbf{30}$ aus ${}^1\mathbf{29}$ eine Barriere (${}^1\mathbf{T}_{29,30}$), so daß ${}^1\mathbf{30}$ auf jeden Fall langsamer entsteht als der der Begegnungskomplex zerfällt. Für die Geschwindigkeitskonstanten gilt somit $k \ll k'_d$, so daß für k_{eff} näherungsweise

$$k_{eff} \approx k \frac{k_d}{k'_d} = kK \quad (6.13)$$

gilt. K ist *per definitionem* die Gleichgewichtskonstante für die Bildung von ${}^1\mathbf{29}$ aus den Edukten und kann leicht aus der Freien Reaktionsenthalpie nach

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (6.14)$$

berechnet werden.* k ist die Geschwindigkeitskonstante für die Bildung von ${}^1\mathbf{30}$ aus ${}^1\mathbf{29}$ und kann mittels Gleichung 6.2 direkt aus der Freien Aktivierungsenthalpie bestimmt werden.

Die für die einzelnen Komplexe berechneten Werte sind in Tabelle 6.7 zusammengefaßt. Die Komplexe mit zwei Imidazol- bzw. Pyridinliganden (**c**, **f**) reagieren am schnellsten,

* Für die hier untersuchte Reaktion hat K die Dimension eines reziproken Druckes und ist somit umgekehrt proportional zum Gesamtdruck. Da dieser für alle Reaktionen als identisch und konstant angenommen wird, entspricht die Abhängigkeit der Multiplikation mit einer Konstanten. Bei der anschließenden Diskussion der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten würde sich dieser konstante Faktor jedoch wieder herauskürzen, so daß er an dieser Stelle nicht weiter berücksichtigt und K dimensionslos verwendet wird.

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2

Tabelle 6.7: Kinetische Daten für die Bildung von $^1\mathbf{30}$ bei 400 K. Energien in kcal mol^{-1} und Geschwindigkeitskonstanten in s^{-1} . Berechnet mit der CVT/ μ OMT-Methode auf dem MPW1K/sdd-Niveau. **b–h** bezeichnet die unterschiedlichen Liganden (Tabelle 6.2).

	b	c	d	e	f	g	h
ΔG^a	14.5	19.5	20.1	12.7	18.3	19.2	18.1
$\Delta G^\ddagger b$	12.2	4.3	5.7	11.8	5.1	9.9	6.9
K^c	1.18e-08	2.18e-11	1.03e-11	1.14e-07	9.88e-11	3.18e-11	1.27e-10
k^d	1.78e+06	3.72e+10	6.38e+09	2.95e+06	1.36e+10	3.22e+07	1.41e+09
k_{eff}^e	2.11e-02	8.11e-01	6.54e-02	3.36e-01	1.34e+00	1.03e-03	1.79e-01
k_{rel}^f	1.6	60.5	4.9	25.1	100.0	0.1	13.4

^a Freie Enthalpie des Begegnungskomplexes $^1\mathbf{29}$ (Tabelle 6.3)

^b Freie Aktivierungsenthalpie als Differenz der Energie von $^1\mathbf{T}_{29-30}$ und $^1\mathbf{29}$ (Tabelle 6.3)

^c Nach Gleichung 6.14 berechnete Gleichgewichtskonstante für die Bildung von $^1\mathbf{29}$

^d Nach Gleichung 6.2 berechnete Geschwindigkeitskonstante für die Bildung von $^1\mathbf{30}$ aus $^1\mathbf{29}$

^e Nach Gleichung 6.13 berechnete effektive Geschwindigkeitskonstante für die Bildung von $^1\mathbf{30}$ aus den Edukten $[L_nZn^{18}OH]^+$ und CO_2

^f Auf f bezogene relative Geschwindigkeitskonstante [%]

gefolgt vom $[(py)Zn^{18}OH]^+$ -Komplex (**e**). Der Phenanthrolinkomplex (**h**) reagiert deutlich langsamer, und am langsamsten reagieren die Komplexe mit drei Liganden (**c**, **g**). Diese Befunde stimmen qualitativ sehr gut mit den experimentellen Ergebnissen (Tabelle 6.1) überein. Die Abweichung der Reaktionsgeschwindigkeit des $[(im)Zn^{18}OH]^+$ -Komplexes (**b**) vom experimentell bestimmten Wert kann durch Meßfehler und Fehler bei der Berechnung der entsprechenden Energien verursacht werden.

Für den $[(im)_2Zn^{18}OH]^+$ -Komplex läßt sich die Arrheniussche Aktivierungsenergie E_a leicht nach

$$E_a = \Delta H^\ddagger + 2RT \quad (6.15)$$

aus der Eyringschen Aktivierungsenthalpie berechnen.⁹¹ Mit $\Delta H^\ddagger = 1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ und $T = 400 \text{ K}$ ergibt sich somit $E_a = 14.6 \text{ kJ mol}^{-1}$. Dieser Wert ist in perfekter Übereinstimmung mit dem Experiment ($15 \pm 5 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Das hier verwendete kinetische Modell einer Reaktion mit vorgelagertem Gleichgewicht reproduziert sowohl die unterschiedlichen Reaktivitäten der einzelnen Komplexe sehr gut als auch die Aktivierungsbarriere für den $[(im)_2Zn^{18}OH]^+$ -Komplex. Demzufolge ist die Bildung des Begegnungskomplexes, gekoppelt mit dem nukleophilen Angriff auf das CO_2 , tatsächlich geschwindigkeitsbestimmend für die Gesamtreaktion.

Gleichung 6.13 und Tabelle 6.7 zeigen deutlich, daß die Reaktivität von zwei Parametern bestimmt wird. Zum einen muß der Begegnungskomplex in ausreichendem Maße gebildet

6 Einfluß von Zahl und Natur der Liganden auf die Reaktion von $[L_nZnOH]^+$ und CO_2

werden (K) und zum anderen muß der nukleophile Angriff auch schnell genug erfolgen (k). Bei den Komplexen mit einem Ligand wird der Begegnungskomplex im Vergleich zwar relativ einfach gebildet, allerdings erfolgt der nukleophile Angriff nur langsam, da eine hohe Barriere überwunden werden muß. Für die anderen Komplexe wird der Begegnungskomplex wesentlich schwerer gebildet. Bei den Verbindungen mit zwei Liganden ist der nukleophile Angriff aber so schnell, daß dieser Nachteil mehr als aufgewogen wird, und die Gesamtreaktion die schnellste ist. Bei den Komplexen mit drei Liganden wird nicht nur der Begegnungskomplex selten gebildet, sondern der nukleophile Angriff ist zudem auch langsamer, weswegen die Reaktivität unterhalb der Nachweisgrenze liegt.

Die Reaktivitäten der Komplexe sind stark von den experimentellen Bedingungen abhängig. Die Komplexe mit zwei Imidazol- bzw. Pyridinliganden sind nur deswegen (kinetisch) bevorzugt, da der Druck bei diesem Experiment mit 10^{-6} atm sehr niedrig ist. Wenn die Reaktion bei höheren Drücken durchgeführt würde, so träfen die Teilchen ausreichend häufig aufeinander, damit nicht mehr die Bildung des Begegnungskomplexes und der anschließende nukleophile Angriff geschwindigkeitsbestimmend ist, sondern die Protonenübertragung. In diesem Fall würden die Komplexe mit drei Liganden am schnellsten reagieren, da für sie die Übergangsstruktur ${}^2T_{31-30}$ energetisch am niedrigsten liegt.

Beim natürlichen Vorbild, der Carboanhydrase, ist der Transport des CO_2 zum Aktivzentrum nicht geschwindigkeitsbestimmend (siehe Kapitel 4), und andere Parameter kontrollieren die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit. Unter physiologischen Bedingungen sind die koordinativ ungesättigten Komplexe mit $n = 1$ bzw. $n = 2$ nicht existent, sondern die freien Koordinationsstellen werden durch andere Aminosäurereste oder Wasser besetzt.⁵⁹⁻⁶² Diese Mutationsexperimente haben auch gezeigt, daß bei der CA mit drei Histidinliganden die größte Reaktionsgeschwindigkeit erzielt wird, und schon der Austausch eines Histidins gegen das nicht am Zink koordinierende Alanin die Reaktion um etwa den Faktor 10^4 verlangsamt. Die Ursache hierfür ist, daß in allen Mutanten das Zink deutlich weniger fest gebunden ist und leicht in das umgebende Medium dissoziieren kann, wodurch die Effizienz der Katalyse erheblich beeinträchtigt wird.^{59,61}

Ein Teil der in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse wurde in *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5241–5244 veröffentlicht (Publikation 1).

7 Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

Die Mitsunobu-Reaktion,^{248–252} ist eine effiziente Veresterungsmethode, die sehr milde Reaktionsbedingungen verwendet (normalerweise PPh_3 , $\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$, RCO_2H sowie einen Alkohol $\text{R}'\text{OH}$). Sie erlaubt die stereoselektive Modifizierung einer Alkoholgruppe in hochfunktionalen und/oder sehr temperaturempfindlichen Verbindungen und wurde deswegen erfolgreich in der Totalsynthese und Modifizierung zahlreicher Naturstoffe angewendet. Gewöhnlich verläuft die Reaktion sehr stereoselektiv unter Inversion der Konfiguration des Kohlenstoffatoms, das die Alkoholfunktionalität trägt.

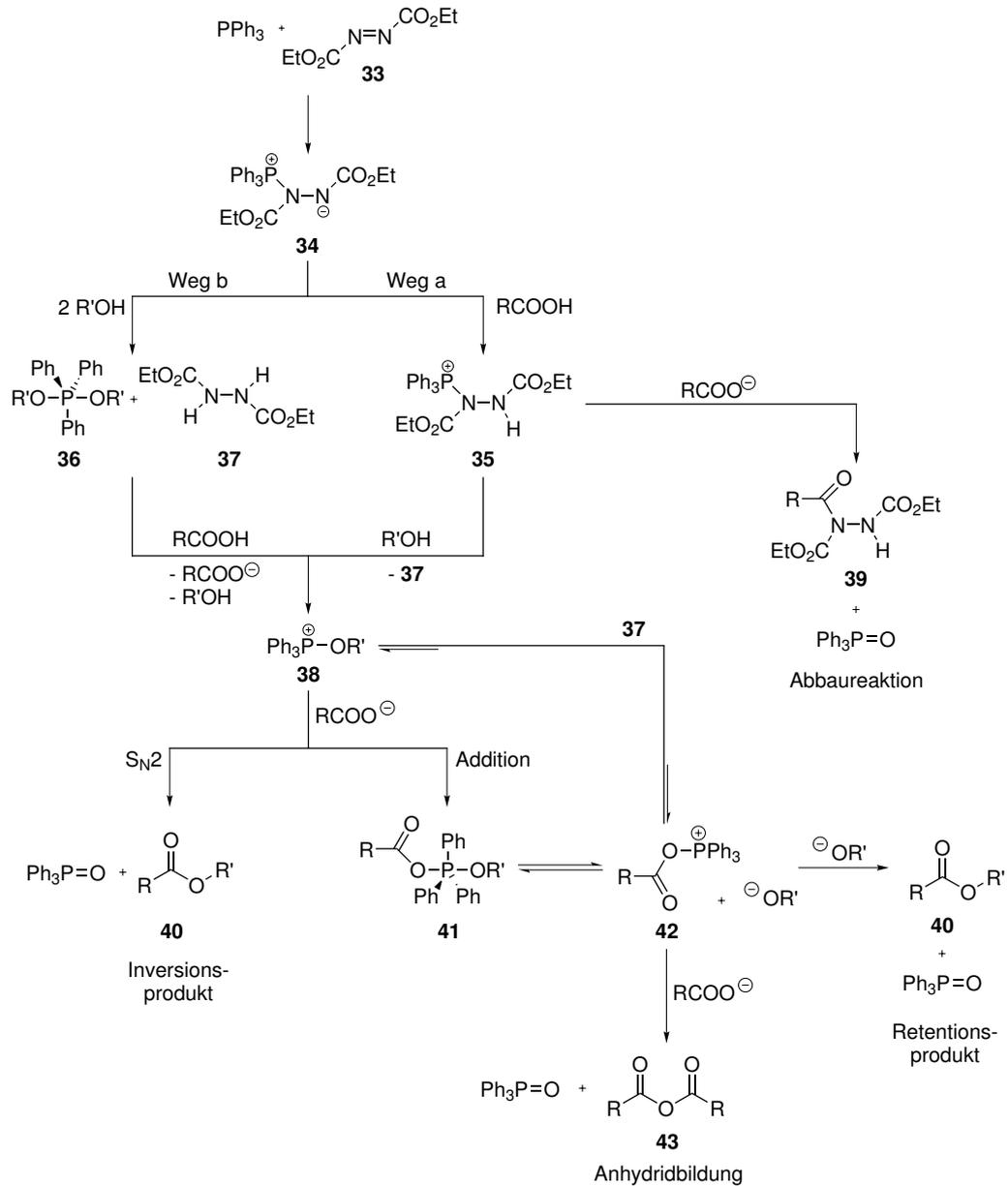
Schema 7.1 zeigt den Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion, wie er bislang verstanden wurde, und baut ausschließlich auf experimentellen Ergebnissen auf.^{253–313} Die Reaktion beginnt mit dem nukleophilen Angriff eines Phosphins* (meistens PPh_3) auf die $\text{N}=\text{N}$ Doppelbindung eines Diazendicarboxylats **33** (normalerweise $\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$).²⁵³ Dieser erste Schritt ist irreversibel und führt zu einem relativ stabilen Betain-Intermediat **34**.^{254–256} In einigen Fällen wurde berichtet, daß während der Bildung von **34** in niedriger Konzentration ein stabiles Radikalkation entsteht, das jedoch nicht direkt an der Reaktion beteiligt zu sein scheint.^{257–259} An dieser Stelle erlaubt eine Modifizierung der Mitsunobu-Vorschrift durch Zugabe eines Dialkylphosphonats und eines Alkohols zum Betain **34** die unkomplizierte Synthese von $(\text{RO})_3\text{P}$.²⁶⁰

Der Mechanismus des zweiten Schritts ist noch teilweise unklar und Gegenstand einer kontroversen Diskussion in der Literatur.^{261,262} Es ist offensichtlich, daß das Betain **34** auf mindestens zwei unterschiedlichen, miteinander konkurrierenden Pfaden reagieren kann.^{261–265}

Bei Pfad a wird das Betain **34** protoniert, wobei **35** entsteht.²⁶³ Ein experimenteller Nachweis eines solchen protonierten Betains gelang vor kurzem Swamy *et al.*, die eine zu **35** sehr ähnliche Substanz kristallisieren konnten.²⁶⁴ Verbindung **35** zerfällt bei der Addition eines Äquivalents Alkohol, wobei ein Hydrazin **37** und das Alkoxyphosphonium-

* Im deutschen Sprachgebrauch existieren zum Teil abweichende Nomenklaturen für Phosphorverbindungen, die nicht den IUPAC-Regeln³¹⁴ entsprechen. In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich die mittels des ACD/I-LAB Dienstes³¹⁵ nach IUPAC ermittelten Bezeichnungen verwendet. Die Übersetzungen aus dem Englischen ins Deutsche wurden teilweise aus der Literatur übernommen.³¹⁶

7 Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion



Schema 7.1: Postulierter Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion.

salz **38** entsteht.²⁶⁵ Diese Alkoxyphosphoniumsalze können unabhängig hergestellt werden,^{266–268} sind manchmal stabil genug, um sie zu isolieren und können als Alkylierungsmittel verwendet werden.^{267,268} Es ist sogar möglich, die Verwendung von PPh_3 und **33** in der Mitsunobu-Reaktion vollständig zu vermeiden, indem man das als Hendrickson-Reagenz^{269–272} bekannte Salz $(\text{Ph}_3\text{P}^+)_2\text{O} \times 2\text{OTf}^-$ verwendet, wobei **38** auf direktem Wege gebildet wird.^{273,274}

Auf dem konkurrierenden Pfad b reagiert das Betain **34** zuerst mit zwei Äquivalenten Alkohol, wobei ein Dialkoxyphosphoran **36** und ein Hydrazin **37** entsteht.^{261–263} Ein säureinduzierter Zerfall von **36** führt zum Oxyphosphoniumsalz **38**, wobei ein Äquivalent Alkohol regeneriert wird.

Unabhängig davon, welchen Weg die Reaktion nimmt, wird ein Hydrazin **37** als Nebenprodukt gebildet. Eine ganze Reihe von Arbeiten zeigt, daß die Reaktionsbedingungen, insbesondere die Reihenfolge, in der die weiteren Reagenzien (Alkohol und Säure) hinzugegeben werden, entscheiden, welcher Weg dominiert.^{263,275–280} Andere Studien weisen darauf hin, daß, unabhängig von der Reihenfolge der zugegebenen Reagenzien, beide Reaktionswege im Gleichgewicht stehen.^{261,262,281–284}

Die Eigenschaften, insbesondere der pK_a -Wert, der für den letzten Schritt verwendeten Carbonsäure haben einen großen Einfluß auf die Produktausbeute,^{285–288} was auf eine Konkurrenz zwischen dem Carboxylation und dem Alkohol um **35** zurückgeführt wurde. Mit Säuren, die stärker als Essigsäure sind, beispielsweise 4-Nitrobenzoesäure, kann die zum Abbauprodukt **39** führende Nebenreaktion unterdrückt werden.²⁸⁹ Leider führt das auch zu einer Verlangsamung des letzten Schritts der Mitsunobu-Reaktion, da das Carboxylat nukleophil genug bleiben muß, um mit **38** zu reagieren. Somit existiert eine Untergrenze für den pK_a -Wert der verwendeten Säure.

Im letzten Schritt der Mitsunobu-Reaktion durchläuft das Alkoxyphosphoniumsalz **38** eine Substitutionsreaktion mit einem Carboxylation, wobei Phosphinoxid und der gewünschte Ester **40** entsteht. Um die Reaktionskinetik zweiter Ordnung für diesen Schritt sowie den großen Überschuß an Inversionsprodukt zu erklären, wurde ein $\text{S}_{\text{N}}2$ -Angriff durch das Carboxylation auf die C–O-Bindung des aktivierten Alkohols postuliert.^{248–250}

Falls der Alkohol sterisch gehindert ist und eine sehr schwache organische Säure verwendet wird, ist es möglich, an dieser Stelle die Reaktion in einen Anhydrid-Kanal zu lenken.²⁹⁰ Das im Reaktionsmedium vorhandene Carboxylation konkurriert mit dem Alkohol um **38**, und ein Acyloxyalkoxyphosphoran **41** wird gebildet. Verbindung **41** steht im Gleichgewicht mit einem Acyloxyphosphoniumsalz **42**, wie durch ^{31}P -NMR Experimente nachgewiesen werden konnte.^{282,291} Solche Salze **42** können unabhängig erzeugt und abgefangen werden.^{292–294} Ein nukleophiler Angriff durch das Carboxylation auf **42** führt dann zum Anhydrid **43**.²⁹⁰

7 Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

Eine Retention der Konfiguration in der Mitsunobu-Reaktion wurde nur selten berichtet und fast immer durch große mechanistische Abweichungen begründet. Allylkohole reagieren manchmal über einen S_N2' - oder S_N1 -Mechanismus, was zu einer Racemisierung des Alkohols oder teilweiser Retention führt.^{295–299} In bestimmten Fällen kann durch die Beteiligung von benachbarten Gruppen ebenfalls eine Retention der Konfiguration erfolgen.^{300–306} Vor kurzem haben jedoch mehrere unabhängige Arbeiten über die Isolierung von Retentionsprodukten bei der Umsetzung sterisch gehinderter sekundärer Alkohole berichtet.^{307–311} Bei der Lactonisierung einer Reihe gehinderter Alkohole entsteht ein Gleichgewicht zwischen **38** und **42**, wobei aufgrund sterischer Überfrachtung **42** gegenüber **38** bevorzugt ist.^{310,311} Interessanterweise führte dies zur Retention der Konfiguration des Alkohols, und es wurde postuliert, daß dies von einem Angriff des Alkohols auf den Carbonylkohlenstoff des Acyloxyphosphoniumsalzes **42** herrührt.^{282,291,294,310–312}

Vor kurzem gelang es McNulty *et al.* eine Reihe von Trialkylphosphoranen zu synthetisieren, welche, wenn in einem Mitsunobu-ähnlichen Prozeß mit sorgfältiger Kontrolle der Reaktionsbedingungen verwendet, eine Stabilisierung des Acyloxyphosphoniumsalzes **42** erlauben. Sie konnten beweisen, daß dies zu einer Bevorzugung des Retentionsprodukts bei chiralen sekundären Alkoholen führt.^{294,313} Weiterhin entdeckten sie, daß die Zugabe einer Base zu **42** eine Umwandlung zu **38** katalysiert.²⁹⁴ Unter normalen Mitsunobu-Bedingungen ist das Hydrazin **37** basisch genug, um diese Umwandlung zu induzieren.

Ungeachtet der weitverbreiteten Verwendung der Mitsunobu-Reaktion für Problemstellungen in der organischen Synthese wurden sich mit dem Reaktionsmechanismus beschäftigende theoretische Untersuchungen bis zum heutigen Zeitpunkt in der Literatur noch nicht berichtet. Der in Schema 7.1 dargestellte Mechanismus diente als Ausgangspunkt für eine ausgedehnte Untersuchung mittels DFT-Methoden, die zu einem besseren Verständnis der Mitsunobu-Reaktion beitragen soll.

Die Berechnungen erfolgten auf dem BP86/6-311++G(3df,3pd)-Niveau. Zur Reduzierung der Rechenzeit wurde Triphenylphosphin durch PH_3 und die Ethylgruppen im Diazen $EtO_2CN=NCO_2Et$ durch Methyl ersetzt. Als Alkohol- bzw. Säurekomponente wurde Methanol und Essigsäure verwendet. Neben der Gasphasenreaktion wurde auch die Reaktion in Lösung untersucht und deshalb alle Geometrien in Gegenwart eines durch das C-PCM-Modell beschriebenen elektrischen Feldes optimiert. Die Wahl des Lösungsmittels fiel auf Acetonitril ($\epsilon = 36.64$), da viele Mitsunobu-Reaktionen in Lösungsmitteln mittlerer Polarität durchgeführt werden. Weitere Details zu den Berechnungen finden sich in Anhang A.

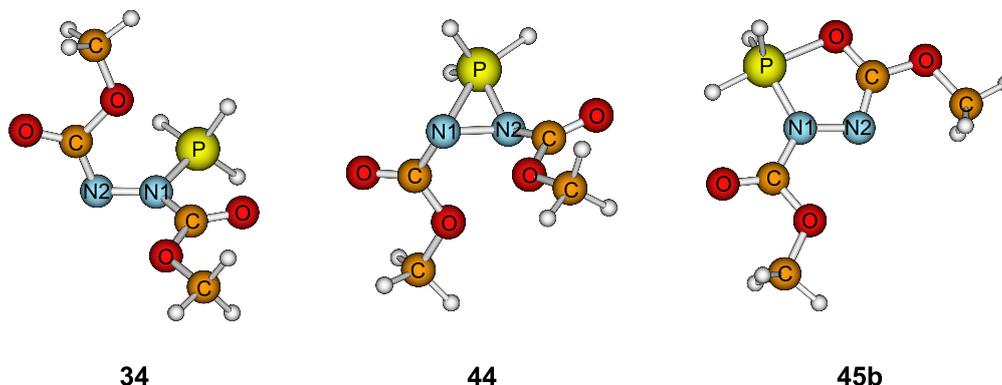


Abbildung 7.1: Mögliche Intermediate für den ersten Schritt in der Mitsunobu-Reaktion. Intermediat **44** ist instabil in Lösung. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

7.1 Reaktion des Diazens mit Phosphin

Die Addition von PH_3 an die Doppelbindung eines Diazens **33** erfolgt leicht. Die Hyperfläche ist extrem flach und wenn PH_3 die $\text{N}=\text{N}$ -Doppelbindung „sieht“, addiert es spontan. Weder in der Gasphase noch in Lösung gelang es, eine saubere Übergangsstruktur für diesen Schritt zu lokalisieren — auf jeden Fall ist die Barriere für die Addition kleiner als 3 kcal mol^{-1} . Dieses Reaktionsverhalten stimmt sehr gut mit der experimentell beobachteten Irreversibilität überein.^{254–256} In Abhängigkeit von der anfänglichen Orientierung des PH_3 relativ zu **33** wird eins von drei möglichen Intermediaten gebildet — das zu erwartende Betain **34**, ein Diazaphosphoridin **44** und ein Oxadiazaphosphol **45** (Abbildung 7.1).

Die stabilste Verbindung ist der fünfgliedrige Heterocyclus **45**, von dem zwei Konformere (**a/b**) existieren, die sich nur im MeOCN_2 -Diederwinkel unterscheiden. In Lösung ist **45b** etwas stabiler ($\Delta G = -2.8 \text{ kcal mol}^{-1}$) als **45a** ($\Delta G = -0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Die Rotationsbarriere um die zentrale $\text{C}-\text{O}$ -Bindung ist relativ klein ($< 4 \text{ kcal mol}^{-1}$). In Übereinstimmung mit den Westheimer-Regeln^{317,318} befindet sich der Ringsauerstoff in **45** in einer apicalen und der Stickstoff in einer äquatorialen Position.

Oxadiazaphosphole wie **45** sind bekannte Verbindungen, können unabhängig synthetisiert und in Abwesenheit von Wärme und Säuren isoliert werden.^{319–322} Neuere Arbeiten von Swamy *et al.* haben gezeigt, daß Sauerstoff nicht zwangsläufig eine apicale Position einnimmt, da Festkörperstrukturen von Oxadiazaphospholen und verwandten Verbindungen erhalten werden konnten, in denen Stickstoff eine apicale und Sauerstoff eine äquatoriale Position einnimmt.^{264,322} Es wurde postuliert, daß diese „umgekehrte Apicophilie“ für stabile Intermediate in Mitsunobu-artigen Reaktionen relevant sein kann.³²² Weiterhin

7 Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

enthalten einige Spirophosphorane ebenfalls einen äquatorialen Sauerstoff und eine apicale Kohlenstoffbindung (*anti*-Westheimer Konformation).³²³

In der nun folgenden Diskussion der Mitsunobu-Hyperfläche wurden beide Möglichkeiten explizit berücksichtigt. Dabei wird jeweils nur das stabilste Konformer als relevant diskutiert, da die Aktivierungsenergie einer Berry-Pseudorotation³²⁴ für trigonal-bipyramidalen Phosphor sehr klein ist und keine signifikante Barriere für weitere Reaktionen darstellt.^{325–328} Im Falle von **45** entspricht die Konformation mit „umgekehrter Apicophilie“ (apicales N; nicht gezeigt) einer Übergangsstruktur für eine Pseudorotation.

Der dreigliedrige Ring **44** ist nur in der Gasphase stabil. In Lösung ist dieses Isomer eine Übergangsstruktur für den Transfer des Phosphorsubstituenten von einem Stickstoff zum anderen und öffnet sich spontan bei Optimierung in dem moderat polaren Lösungsmittel Acetonitril. Dieser Befund wird durch ³¹P-NMR Untersuchungen bestätigt, welche einen dreigliedrigen Ring als kurzlebige Spezies bei tiefen Temperaturen postulieren.³²⁹

Im Vergleich zur in Lösung leicht exothermen Bildung von **45** ist die Reaktion von PH₃ und **33** zu **34** endotherm (11.5 kcal mol⁻¹). Diese berechneten Ergebnisse stehen in direktem Widerspruch mit der Tatsache, daß normalerweise das Betain **34** in Lösung beobachtet wird.^{254–256,261,262} Die Ursache für die thermodynamische Bevorzugung von **45** scheint die Existenz eines zusätzlichen P-O Kontaktes zu sein. Alle anderen strukturellen und elektronischen Eigenschaften der betainischen Form sind, obwohl etwas weniger polarisiert, sehr ähnlich zu den für **45** berechneten. Dies könnte eine Konsequenz aus der Verwendung von PH₃ anstelle von PPh₃ sein, da zu erwarten ist, daß drei Phenylliganden am Phosphor die betainische Form **34** gegenüber dem Fünfring **45** stabilisieren.

Obwohl der fünfgliedrige Ring thermodynamisch deutlich stabiler als das Betain ist, zeigen die Berechnungen am einfachen Modellsystem, daß, wie weiter unten diskutiert wird, **45** gegenüber einer Protonierung kinetisch instabil ist. Dies ist nicht ungewöhnlich, da die Wärme- und Säureempfindlichkeit von zu **45** ähnlichen fünfgliedrigen Heterocyclen in der chemischen Literatur gut dokumentiert ist.^{319–322,330} Unter experimentellen Bedingungen ist zu erwarten, daß je nach Art der Liganden am Phosphor und der Substitution des Diazens das eine oder das andere Intermediat entsteht.

Unabhängig davon welches Intermediat (**34/45**) gebildet wird, hat die Addition von PH₃ an **33** einige bedeutende elektronische Konsequenzen (Tabelle 7.1). Das neutrale Phosphoratom in PH₃ ist nun positiv geladen und somit in der Lage, leicht durch beispielsweise Alkohole nukleophil angegriffen zu werden. Gleichzeitig ist die N–N-Funktionalität unterschiedlich polarisiert und beide Stickstoffatome tragen nun eine wesentlich höhere negative Ladung als in **33**. Zusätzlich wurden die durch die freien Elektronenpaare besetzten Orbitale, die für die Abstraktion eines Protons von einer organischen Säure benötigt werden, sowohl in **34** als auch in **45b** destabilisiert. Als Konsequenz ist die Basizität der N–N-

Tabelle 7.1: Ausgewählte elektronische (NBO) Eigenschaften der an der Diazen/Phosphin-Reaktion beteiligten Verbindungen. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

	q_P^a	q_{N1}^a	q_{N2}^a	q_O^a	ϵ_{N1}^b	ϵ_{N2}^b	ϵ_O^b
PH ₃	0.00						
33		-0.17	-0.17	-0.49	-11.7	-11.7	-8.5
34	+0.99	-0.58	-0.49	-0.66	^c	-9.5	-7.4
45b	+1.09	-0.60	-0.42	-0.74	-7.0	-10.1	-7.5

^a Atomladung^b Energie (eV) des für die Deprotonierung einer organischen Säure benötigten *sp*-hybridisierten Orbitals.^c Das Elektronenpaar an N1 ist an einer ⁻O-C=N Resonanzstruktur beteiligt.

Funktionalität erhöht und man würde erwarten, daß das N1-Atom in **45b** und das N2-Atom in **34** (N1 ist an einer iminartigen mesomeren Stabilisierung beteiligt) leicht von einer organischen Säure protoniert werden. Beide Verbindungen können alternativ auch am Sauerstoffatom protoniert werden, da die Reaktion des Diazens mit dem Phosphin ebenfalls zu einer Destabilisierung des sich in einem *p*-artigen Orbital befindenden freien Elektronenpaars am Ringsauerstoff in **45b** bzw. des Carbonylsauerstoffs der an N2 gebundenen Estergruppe in **34** führt. Diese funktionelle Dualität eröffnet zwei völlig unterschiedliche Wege für die Weiterreaktion — eine Säure-Basewechselwirkung mit einer organischen Säure (sowohl N- als auch O-Protonierung ist theoretisch möglich) oder nukleophile Addition eines Äquivalents Alkohol unter Bildung einer hypervalenten Phosphorverbindung.

7.2 Reaktion mit organischen Säuren

Aufgrund der Ladungstrennung, insbesondere in den beteiligten Säure-Baseschritten, kann die Mitsunobu-Reaktion in der Gasphase nicht effizient erfolgen. So erfordert beispielsweise die Protonierungsreaktion nach Gleichung 7.1 94 kcal mol⁻¹ in der Gasphase.



Reoptimierung der beteiligten Spezies in Gegenwart des durch Acetonitril verursachten elektrischen Feldes (siehe Anhang A) reduziert diesen Wert auf lediglich 3.6 kcal mol⁻¹ (Tabelle 7.2). Aus diesem Grund wird die weitere Diskussion auf die Lösungsmittelhyperfläche beschränkt.

Wenn sich ein Molekül Essigsäure dem Heterocyclus **45b** nähert, so wird sie durch das sich am nächsten befindende Heteroatom des Rings (N1, N2 oder O) deprotoniert (Sche-

Tabelle 7.2: Freie Enthalpien [kcal mol⁻¹] aller auf der Mitsunobu-Hyperfläche gefundenen stationären Punkte. Berechnet auf dem BP86/6-311++G(3df,3pd)-Niveau.

	ΔG_{gas}	ΔG_{MeCN}^a		ΔG_{gas}	ΔG_{MeCN}^a
33 + PH ₃	0.0	0.0	47	140.0	25.3
34	20.3	11.5	T₄₇₋₃₈	154.8	42.8
35	114.6	15.1	48	17.5	-2.0
T₃₅₋₃₈	141.1	45.9	T₄₈₋₃₉	27.6	10.2
36	-18.6	-20.6	49	^b	4.0
T₃₆₋₅₃	-5.6	-7.3	T₄₉₋₅₀	^b	6.4
38	116.9	9.1	50	-1.3	-0.4
T_{38-40inv}	29.1	19.2	T₅₀₋₃₆	13.0	21.2
T_{38-40ret}	41.2	29.8	51	22.3	6.7
39	-13.6	-14.9	52	13.1	12.7
40	-28.7	-30.2	53	-13.9	4.8
41	-17.5	-19.2	T₅₃₋₄₁	^b	3.5
42	154.9	40.2	54	33.9	16.4
43	19.4	7.5	T₅₄₋₅₅	41.2	24.3
44	20.0	^c	55	40.0	22.5
45a	0.2	-0.5	T₅₅₋₄₃	46.3	25.8
45b	12.4	-2.8	56	-8.3	-17.3
46	137.6	19.5	T_{56-40ret}	16.9	5.2

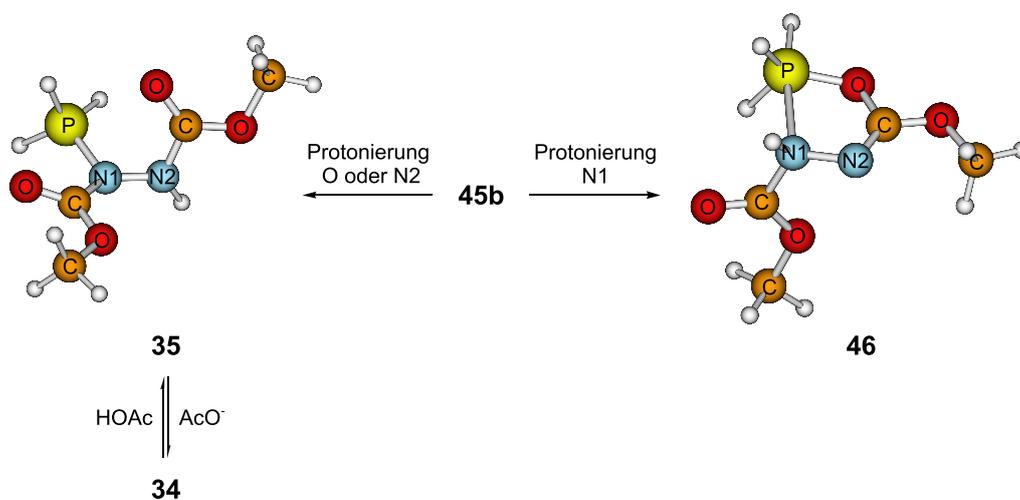
^a Berechnet mit dem C-PCM Modell ($\epsilon = 36.64$, Acetonitril).

^b Existiert nicht in der Gasphase.

^c Der dreigliedrige Ring öffnet sich bei Optimierung in Lösung, wobei das Betain **34** entsteht.

ma 7.2). Wird der Sauerstoff protoniert, so öffnet sich der Ring spontan und es entsteht ein instabiles „Iminol“, das sofort zu **35** tautomerisiert. Diese Reaktionskoordinate beinhaltet mehrere reaktive Schwingungen, die einer Pseudorotation am Phosphor, Ringöffnung sowie Wasserstoffübertragung entsprechen. Diese Schwingungen sind eng miteinander gekoppelt, und die sehr komplexe Hyperfläche dieses Prozesses konnte auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3dp))-Niveau nicht weiter charakterisiert werden. Ungeachtet dessen ist die Barriere kleiner als 2–3 kcal mol⁻¹. Ähnliche Reaktionen mit ebenfalls mehreren stark miteinander koppelnden reaktiven Schwingungen wurde für Ringöffnungsreaktionen von verwandten Oxathiaphospholanen berichtet.³³¹

Wenn der Iminstickstoff N2 das Proton von AcOH entfernt, wird das Intermediat **35** direkt unter spontaner Ringöffnung gebildet, und AcO⁻ beginnt, sich zu entfernen. Solange das neuentstandene AcO⁻ in der Nähe von **35** bleibt, kann es über zwei völlig verschiedene Pfade weiterreagieren. Zum einen kann die konjugierte Base der organischen Säure



Schema 7.2: Reaktionen von **34** und **45b** mit Essigsäure. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

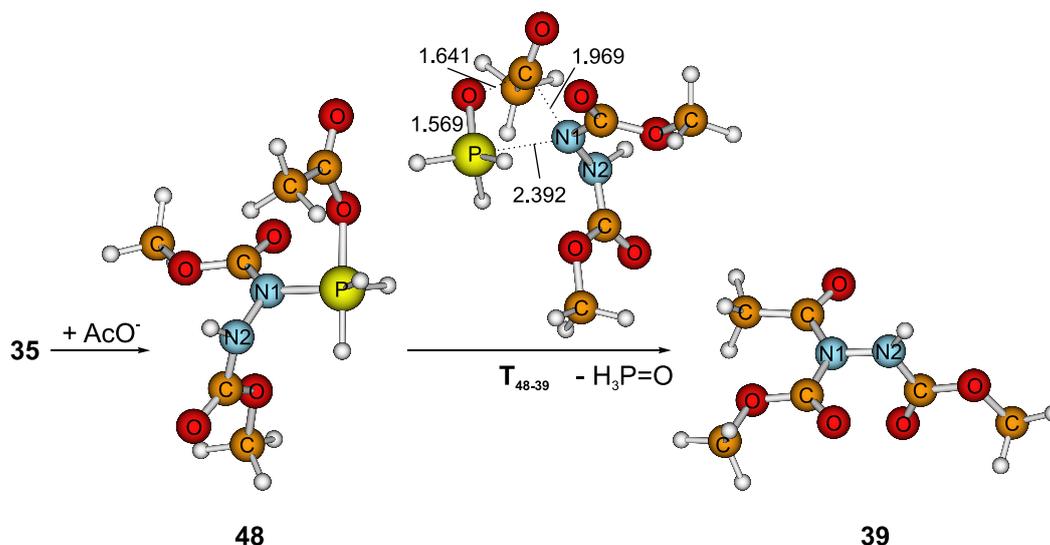
35 deprotonieren (ein quasi barriereloser Prozeß auf dem hier betrachteten Theorieniveau) und es entsteht das thermodynamisch etwas stabilere ($\delta\Delta G = -3.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) Betain **34**. Somit stehen **34** und **35** miteinander im Gleichgewicht. Dieser Befund erklärt recht zufriedenstellend die experimentell beobachtete kinetische Instabilität von Oxadiazaphospholen in Gegenwart von Säuren.^{319–322,330} Zum anderen kann die konjugierte Base, so sie ausreichend nukleophil ist, das Phosphoratom in **35** angreifen und somit zu einer vorzeitigen „Sackgasse“ der Mitsunobu-Methode über eine Abbaureaktion führen (im nächsten Abschnitt diskutiert).

Die Protonierung an N1 führt zu einer stabilen Ringstruktur **46**, bei deren anschließenden Reaktion mit MeOH **47** entsteht (Schema 7.6). Die Bildung von **38** über **T₄₇₋₃₈** ($42.8 \text{ kcal mol}^{-1}$) erfordert eine sehr hohe Aktivierungsenergie und ist somit wahrscheinlich kein wichtiger Pfad auf der Mitsunobu-Hyperfläche (siehe auch Abschnitt 7.4).

7.3 Abbaureaktion

Der Erfolg der Mitsunobu-Reaktion hängt entscheidend vom pK_a -Wert der verwendeten Säure ab.^{285–289} Eine systematische Untersuchung zeigte, daß die Ausbeute an erwartetem Ester **40** für eine Testreaktion (Mitsunobu-Inversion von Menthol) von 77 % auf 20 % und schließlich 0 % fiel, wenn der pK_a -Wert der Säure von 3.41 (*p*-Nitrobenzoesäure) über 4.19 (Benzoessäure) auf 4.76 (Essigsäure) stieg.^{285–288} Dies wurde auf eine Konkurrenz des Carboxylatanions mit dem Alkohol um **35** zurückgeführt, was durch die Rechnungen bestätigt wird. AcO^- ist ausreichend nukleophil, damit es, sobald es in elektrostatischen Kontakt mit

7 Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion



Schema 7.3: Abbaureaktion auf der Mitsunobu-Hyperfläche. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

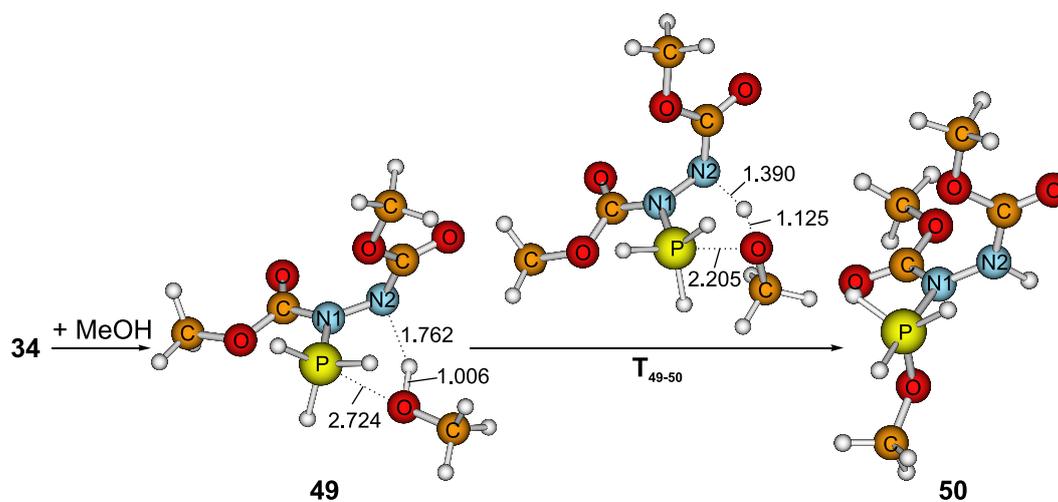
dem positiv geladenen Phosphor in **35** kommt, diesen spontan angreift. Diese Säure-Base Wechselwirkung besitzt keine signifikante Barriere in Lösung, und es entsteht das pentakoordinierte Intermediat **48** (Schema 7.3), welches thermodynamisch wesentlich stabiler als **35** ist ($-2.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ verglichen mit $15.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Das einsame Elektronenpaar an N1 im Hydrazinliganden ist nun in der Lage, den Acylkohlenstoff intramolekular über T_{48-39} nukleophil anzugreifen, wobei als Nebenprodukt $\text{H}_3\text{P}=\text{O}$ entsteht. Wie aus Abbildung 7.3 zu erkennen ist, hat dieser Abbauschritt die insgesamt niedrigste Barriere auf der Hyperfläche dieses Modellsystems, und in völliger Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden²⁸⁵⁻²⁸⁹ führt die Verwendung von Essigsäure unter Bildung des Abbauprodukts **39** und $\text{H}_3\text{P}=\text{O}$ zu einem vorzeitigen Ende der Reaktion.

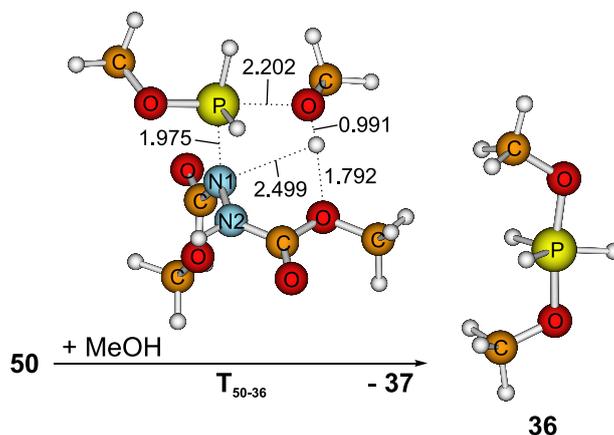
7.4 Erst Säure und dann Alkohol

Falls die konjugierte Base der verwendeten Säure nicht reaktiv genug ist, um **35** anzugreifen (Abbaureaktion), so stellt sich ein Gleichgewicht zwischen **34** und **35** ein. Zusätzlich ist zu erwarten, daß **46** in niedriger Konzentration in der Lösung vorliegt. Prinzipiell sind alle drei Verbindungen in der Lage, mit Alkoholen zu reagieren.

Wenn sich Methanol dem Betain **34** nähert, stabilisiert es die negative Ladung an N2, indem es einen Begegnungskomplex **49** bildet (ΔG für **34** ist $11.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ im Vergleich zu $4.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ für **49**; Schema 7.4), der durch eine starke Wasserstoffbrückenbindung zwischen N2 und dem methanolischen Wasserstoff charakterisiert ist. Dieser Wasserstoff



(a) Erstes Äquivalent



(b) Zweites Äquivalent

Schema 7.4: Reaktion des Betains **34** mit zwei Äquivalenten Alkohol. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

kann über die Übergangsstruktur T_{49-50} ($6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$) ziemlich leicht auf die N–N-Funktionalität übertragen werden. Die Phosphoniumgruppe fängt das entstandene Methanolat ab und das N,O-Phosphoran **50** entsteht. Dieses Intermediat wurde bereits vor mehr als 20 Jahren postuliert, konnte aber bisher nie beobachtet werden.^{255, 279} **50** zeigt „umgekehrte Apicophilie“ (äquatorialer Sauerstoff und apicaler Stickstoff) und ist ungefähr so stabil wie die ursprünglichen Edukte **33** und PH_3 .

Wenn ein zweites Äquivalent MeOH in elektrostatischen Kontakt mit **50** kommt, findet eine spontane Pseudorotation am Phosphor statt, die den Angriff des Methanols an der be-

7 Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

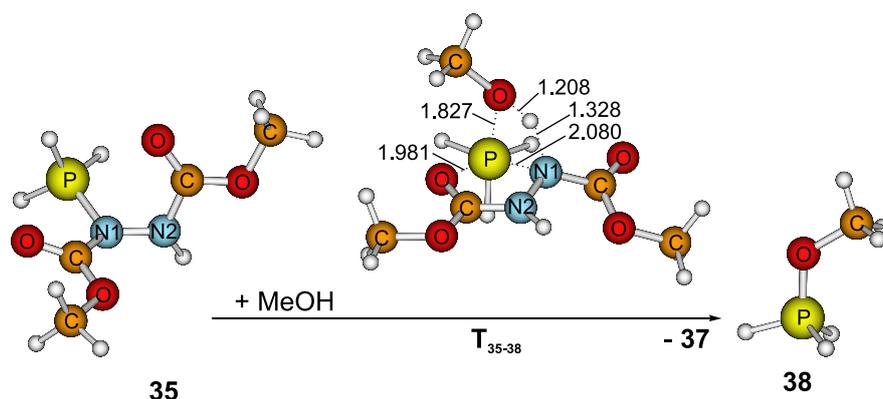
vorzugten apicalen Position erlaubt. Das bei dieser Reaktion gebildete Hydrazin **37** löst sich aus einer äquatorialen Position ab. Die cyclische Übergangsstruktur **T₅₀₋₃₆** ($21.2 \text{ kcal mol}^{-1}$) ist durch eine der Estergruppen des bei diesem Schritt gebildeten Hydrazins stabilisiert. Der methanolische Wasserstoff wird ziemlich spät im Verlauf des nukleophilen Angriffs übertragen — das Hydrazin **37** nimmt das Proton mit sich, wenn es vom Produkt **36** wegdiffundiert. Dieser Schritt ist deutlich exotherm und **36** ($\Delta G = -20.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) stellt eine wichtige „thermodynamische Senke“ auf der Hyperfläche der Mitsunobu-Reaktion dar. Dies ist in Einklang mit früheren ^{31}P -NMR Experimenten, die die Bildung von Dialkoxyposphorane belegen.^{279,280}

Methanol ist ebenfalls in der Lage, Intermediat **35** anzugreifen, da das Gleichgewicht nach Gleichung 7.1 dafür sorgt, daß beide Verbindungen in der Lösung vorliegen. In diesem Fall greift der methanolische Sauerstoff direkt das Phosphoratom an (Schema 7.5). Aufgrund der geringen Elektrophilie der PH_3 -Gruppe ist die Barriere **T₃₅₋₃₈**, obwohl ein Estersauerstoff des Hydrazins bei der Stabilisierung der hypervalenten Übergangsstruktur hilft, unüberwindlich hoch ($45.9 \text{ kcal mol}^{-1}$).

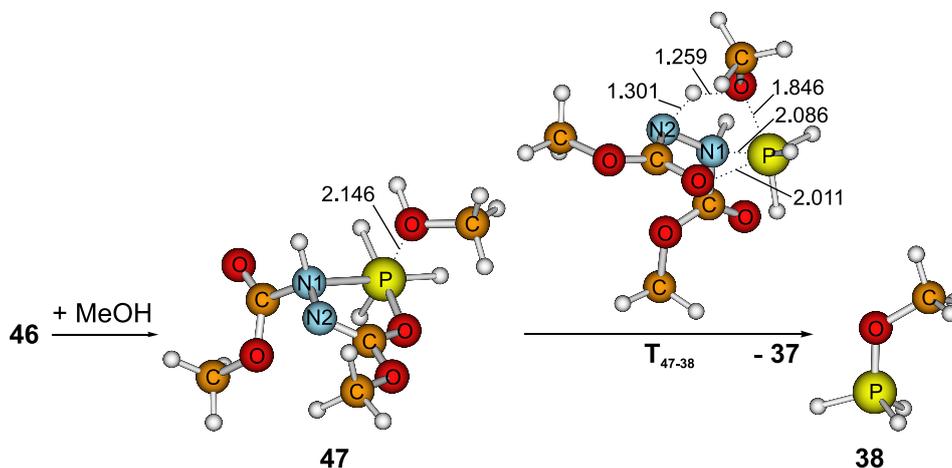
Neben **35** kann Methanol auch mit dem protonierten Heterocyclus **46** reagieren. Allerdings ist es jedoch unwahrscheinlich, daß **46** in größeren Konzentrationen vorliegt, da eine Tautomerisierung und anschließende Ringöffnung zu **35** dominiert. Nichtsdestotrotz ist dieser Prozeß prinzipiell möglich (Schema 7.6). Der Angriff des Methanols führt zunächst zur Bildung eines Begegnungskomplexes **47** mit einer hypervalenten Wechselwirkung zwischen dem Phosphoratom und dem Alkohol. Eine komplexe Reaktionskoordinate mit Pseudorotation am Phosphor und gleichzeitiger Übertragung des methanolischen Wasserstoffs auf N2 führt über die Übergangsstruktur **T₄₇₋₃₈** zur Bildung von **38**. Dieser Prozeß ist sehr energieaufwendig ($42.8 \text{ kcal mol}^{-1}$) und ist somit höchstwahrscheinlich kein wichtiger Reaktionsweg auf der Hyperfläche der Mitsunobu-Reaktion.

7.5 Erst Alkohol und dann Säure

Die Rechnungen sagen voraus, daß solange die Säure nicht zugegeben wird, der fünfgliedrige Heterocyclus **45b** das anfänglich gebildete Intermediat auf der Hyperfläche ist. Wenn ein Äquivalent MeOH in elektrostatischen Kontakt mit dem Phosphoratom in **45b** kommt, so wechselwirken sie miteinander unter Bildung eines Begegnungskomplexes. Dieser stellt jedoch kein stabiles Intermediat auf der Hyperfläche dar, sondern während seiner Entstehung bringt eine komplexe Schwingung das Sauerstoffatom näher an den Phosphor, der daraufhin seine Koordinationssphäre automatisch erweitert und es bindet. Gleichzeitig wird der methanolische Wasserstoff auf den Ringsauerstoff übertragen. Im Verlauf dieser Reaktion, deren Barriere auf weniger als 6 kcal mol^{-1} geschätzt wird, entsteht das „Iminol“ **51** (Sche-



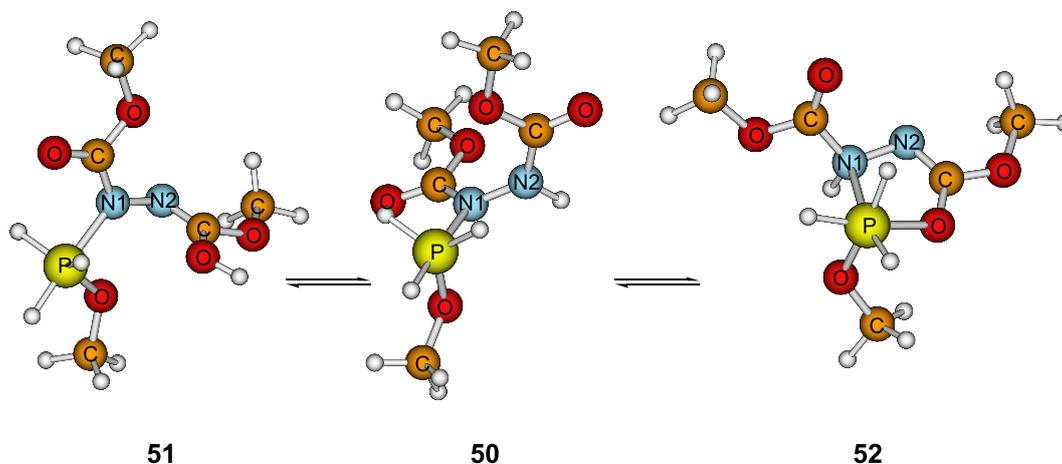
Schema 7.5: Reaktion von **35** und Methanol über T_{35-38} zu **38**. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.



Schema 7.6: Reaktion von **46** und Methanol über T_{47-38} zu **38**. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

ma 7.7), das im Gleichgewicht mit zwei weiteren Tautomeren **50** und **52** steht. Es wurde nicht versucht, hierfür Übergangsstrukturen zu lokalisieren, da sich Tautomere in Lösung generell ohne signifikante Barriere ineinander umwandeln können. Obendrein ist Tautomerie ein wenig verstandener und sehr schwer zu berechnender Prozeß ist, weil Lösungsmittelmoleküle explizit an der Protonenübertragung beteiligt sind. Aus thermodynamischen Gründen ist **50** die bevorzugte Verbindung in diesem Gleichgewicht ($\Delta G = -0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ im Vergleich zu $6.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ für **51** und $12.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ für **52**).

Intermediat **50** kann dann ein weiteres Alkoholmolekül addieren, wobei **36** entsteht. Diese Reaktion wurde bereits diskutiert (Schema 7.4). Wenn ein Molekül Säure in elektrostatischen Kontakt mit **36** kommt, findet ein glatter Zerfall zu Verbindung **38** statt, die traditionell als die „aktivierte“ Spezies in der Mitsunobu-Reaktion betrachtet wird (Sche-



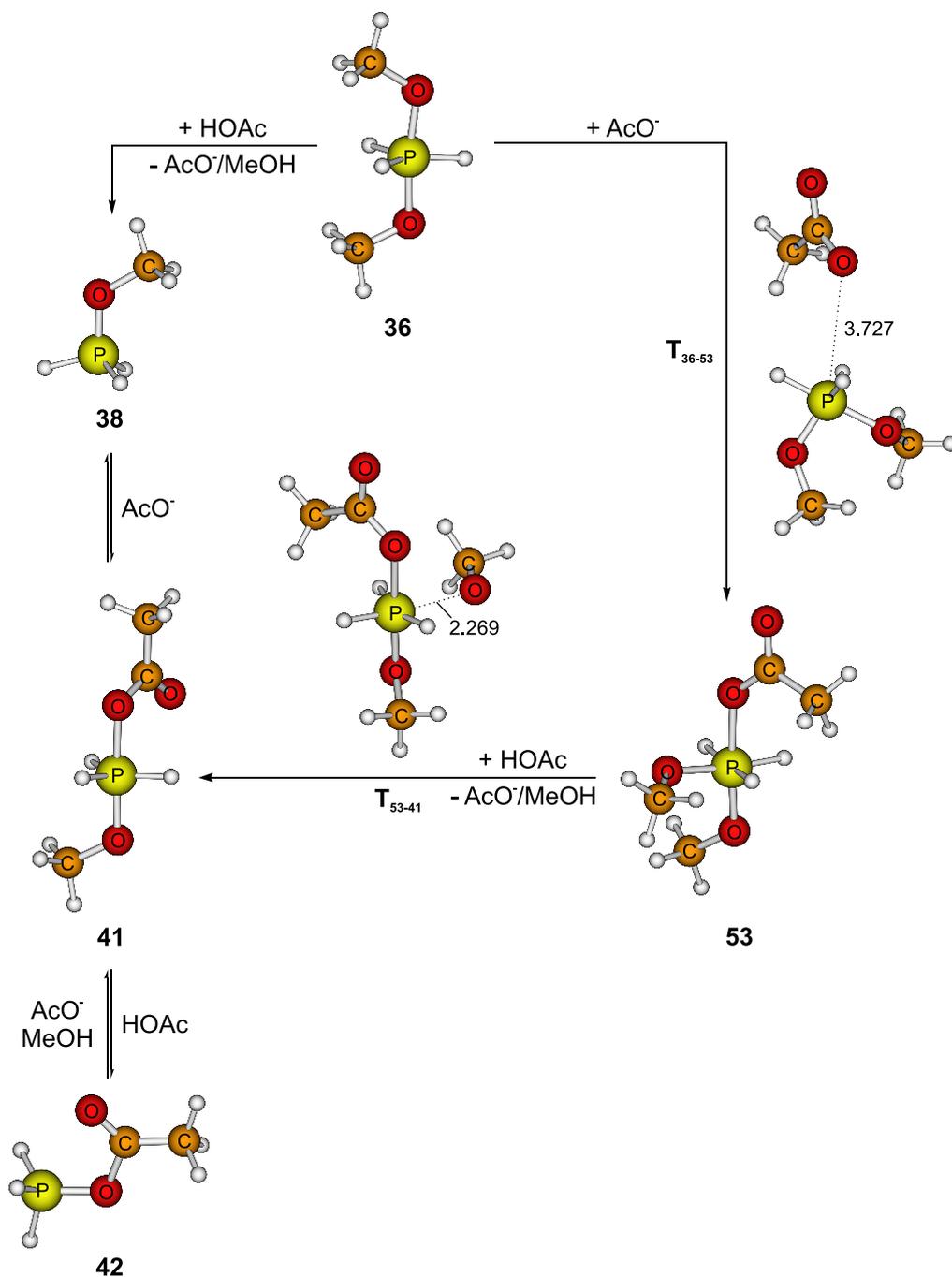
Schema 7.7: Bei der Addition eines Äquivalents Methanol an **45b** gebildete Tautomere. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

ma 7.8). Dieser Prozeß ist auf dem hier berücksichtigten Theorieniveau eine quasi barrierelose Säure-Base-Wechselwirkung. Die Gleichgewichtsposition begünstigt jedoch diesen Zerfall nicht, sondern **36** stellt eine thermodynamische Senke ($\Delta G = -20.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) auf der Hyperfläche dar. Intermediat **38** liegt $29.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ oberhalb von **36** und ist wahrscheinlich nur in sehr kleinen Konzentrationen vorhanden, da es leicht einen anderen Alkohol addieren und so zu **36** zurückgehen kann. Wie im nächsten Abschnitt diskutiert wird, kann die konjugierte Base der Säure mit dem Alkohol um **38** konkurrieren.

7.6 Konkurrenz zwischen Alkoxy- und Acyloxyphosphoranen

Wie bereits diskutiert wurde, kann das Dialkoxyphosphoran **36** säureinduziert durch Eliminierung von MeOH zu **38** zerfallen (Schema 7.8). Falls die konjugierte Base der Säure (AcO^-) ausreichend nukleophil ist, kann sie mit **38** über eine quasi barrierelose Säure-Base-Wechselwirkung zu Intermediat **41** reagieren.

Eine ebenso mögliche Alternative ist eine Additions-Eliminierungs-Reaktion, bei der die konjugierte Base (AcO^-) an **36** unter Bildung der metastabilen hypervalenten Spezies **53** addiert. Bei der Annäherung von AcO^- an **36** erfolgt eine spontane Pseudorotation am Phosphor, so daß sich die herannahende Spezies aus einer apicalen Position nähern kann (T_{36-53}). Dies stimmt mit früheren Berechnungen zum Mechanismus der basischen (OH^-) Hydrolyse von Methyl-Aminoethylenphosphonat, einem fünfgliedrigen cyclischen Phosphonat mit apicaler O-P- und äquatorialer N-P-Bindung, überein, aus denen eindeutig hervorgeht, daß Sauerstoff vorzugsweise in apicaler Richtung angreift.³³² Aufgrund der Kopplung von Pseu-



Schema 7.8: Umwandlungen zwischen den Intermediaten **36**, **38**, **41** und **42**. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

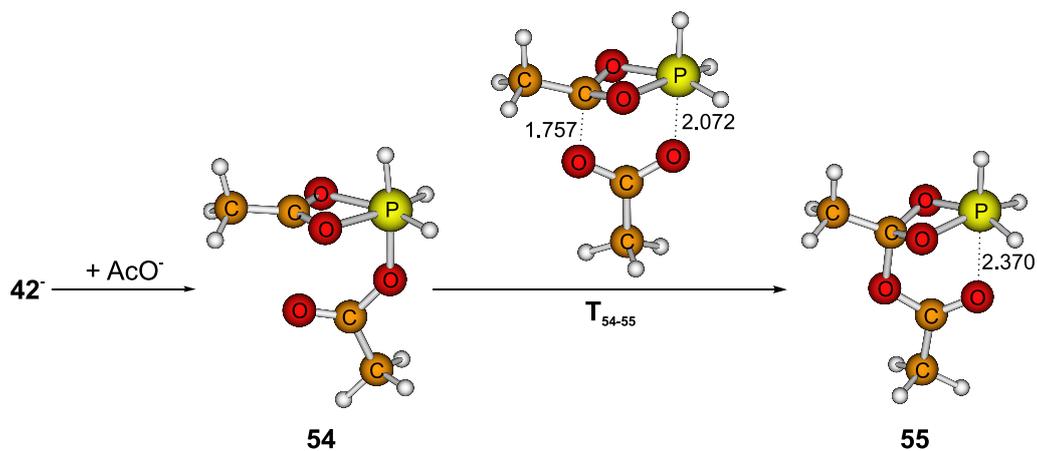
dorotation und nukleophilem Angriff liegt die Übergangsstruktur T_{36-53} energetisch unterhalb der hypervalenten Spezies **53**. Ein höheres Theorieniveau wäre notwendig, um diese beiden Prozesse sauber zu trennen. Intermediat **53** kann den äquatorialen, da schwächer gebundenen MeO^- -Liganden über T_{53-41} abstoßen, wobei die gemischte Spezies **41** entsteht. Diese Reaktionskoordinate ist wieder mit einer Pseudorotation am Phosphor verbunden, was dazu führt, daß die Übergangsstruktur T_{53-41} leicht energieärmer als das Edukt **53** ist.

Im Verlauf dieser Studie konnte festgestellt werden, daß der entscheidende Schritt in der Mitsunobu-Reaktion die Fähigkeit von **36** ist, unterstützt durch ein Äquivalent AcOH , MeOH abzuspalten, wobei **38** gebildet wird. Könnte dies nicht geschehen, so würde die Reaktion in einem Gleichgewicht von **36** und **41** enden. Intermediat **41** ist **36** sehr ähnlich und man würde eine ähnliche Eliminierung erwarten. Dies ist tatsächlich möglich, und in Analogie zu **38** ist das Acyloxyphosphoniumsalz **42** ein stabiles Intermediat auf der Hyperfläche. Allerdings ist **42** ($40.2 \text{ kcal mol}^{-1}$) deutlich energiereicher als **38** ($9.1 \text{ kcal mol}^{-1}$), da der AcO^- -Ligand die positiv geladene PH_3 -Gruppe nicht so gut wie MeO^- zu stabilisieren vermag. **42** stellt somit für dieses einfache Modellsystem eine zu hohe Barriere dar.

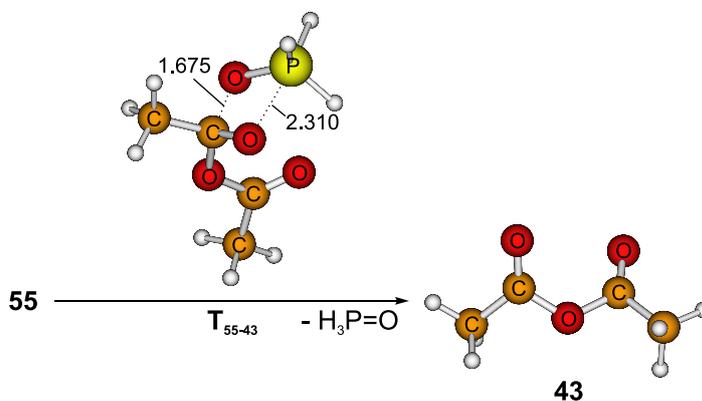
7.7 Anhydridbildung

Trotz seiner sehr hohen Energie ($40.2 \text{ kcal mol}^{-1}$) ist Intermediat **42** in mechanistischer Hinsicht äußerst interessant, da es mit einem zweiten Äquivalent AcO^- reagieren kann und so ein neuer Reaktionskanal auf der Hyperfläche geöffnet wird (Schema 7.9). Sobald AcO^- in elektrostatischen Kontakt kommt, addiert es an **42**. Diese Säure-Base-Wechselwirkung ist nahezu barriereelos in Lösung. Anstatt eine quasilineare apical/apical pentakoordinierte Spezies wie **36** oder **41** zu bilden, addiert Intermediat **42** den zweiten Acyloxyliganden äquatorial und zweizählig, wobei die hypervalente Spezies **54** ($16.4 \text{ kcal mol}^{-1}$) entsteht. Die Ausrichtung der apicalen Acyloxygruppe in **54** erlaubt es dem Carbonylsauerstoff leicht, das Kohlenstoffatom des zweizählig gebundenen äquatorialen Liganden über die sechsgliedrige cyclische Übergangsstruktur T_{54-55} ($24.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) anzugreifen. Die treibende Kraft für diesen Schritt ist die Bildung des Anhydrids **43** ($7.5 \text{ kcal mol}^{-1}$) zusammen mit dem Phosphanoxid $\text{H}_3\text{P}=\text{O}$.

Experimentell wurde beobachtet, daß die Mitsunobu-Reaktion in diesen Anhydridkanal gelenkt werden kann, wenn der Alkohol sterisch gehindert ist und eine sehr schwache organische Säure verwendet wird.²⁹⁰ Die Autoren postulieren, daß dieser Schritt in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Weise durch einen nukleophilen Angriff auf den Sauerstoff der $\text{P}-\text{O}$ -Bindung in **42** erfolgt. Unsere Rechnungen sagen jedoch vorher, daß stattdessen hypervalente Phosphorverbindungen beteiligt sind. Somit gelingt es der Phosphorfunktionalität, einen intra-



(a) Addition von Acetat



(b) Eliminierung von Phosphinoyl

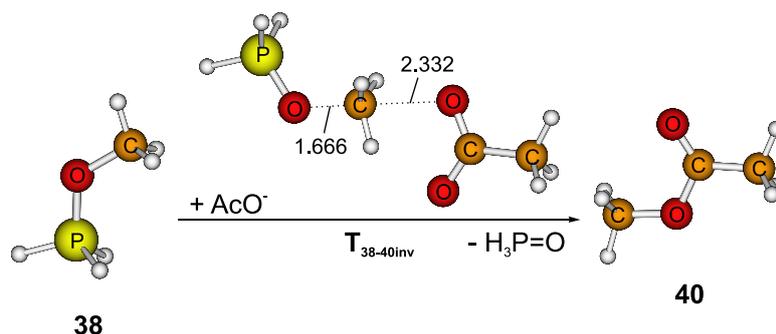
Schema 7.9: Anhydridbildung in der Mitsunobu-Reaktion. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

molekularen Additions-Eliminierungs-Mechanismus durch selektive Polarisierung beider Acyloxygruppen zu stabilisieren.

7.8 Inversion

Der letzte Schritt im traditionellen Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion ist ein nukleophiler Angriff am Kohlenstoff des Alkoxyphosphoniumsalz **38** (Schema 7.1). Aufgrund der Reaktionskinetik zweiter Ordnung und der experimentell beobachteten Inversion, wurde für diesen Schritt ein S_N2-Mechanismus postuliert.^{248–250} Dies wird durch die Tatsache unterstützt, daß ohne Mühe eine nahezu klassische S_N2-Übergangsstruktur **T_{38-40inv}** auf der

7 Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion



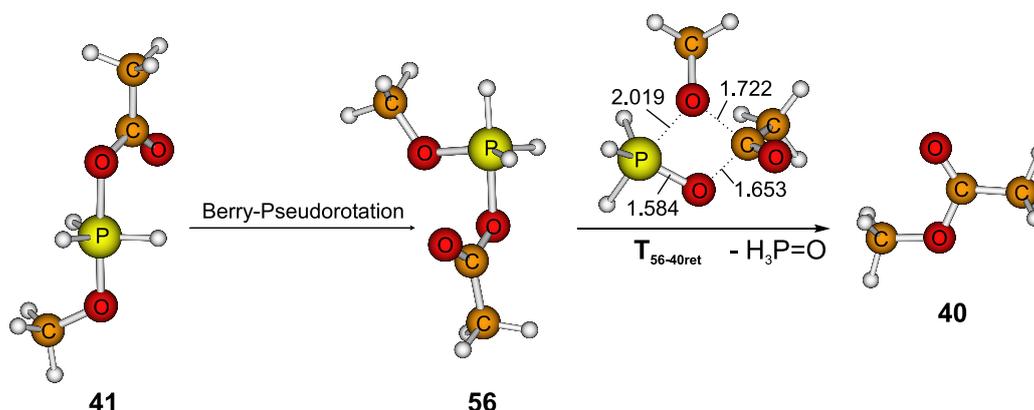
Schema 7.10: Inversionsweg auf der Mitsunobu-Hyperfläche. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

Hyperfläche lokalisiert werden konnte (Schema 7.10). $T_{38-40inv}$ kann als „früh“ klassifiziert werden, da die Bildung der neuen Bindung noch nicht sehr fortgeschritten ist. Dies stimmt mit kinetischen Untersuchungen²⁶² überein und ist nicht unerwartet, da Carboxylationen schwache Nukleophile sind und $H_3P=O$ eine außerordentlich gute Abgangsgruppe ist. Die Aktivierungsbarriere für diesen Schritt beträgt nur $19.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ relativ zu den Edukten **33** und PH_3 . Ein Grund für die relativ niedrige Barriere ist, daß $T_{38-40inv}$ durch eine starke Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Carbonylsauerstoff und einem Methylwasserstoff stabilisiert wird.

7.9 Retention

Obwohl die bevorzugte Orientierung des Sauerstoffliganden im gemischten Acyloxyalkoxyphosphoran **41** apical/apical ist, kann über eine leicht mögliche Berry-Pseudorotation das nur unwesentlich energiereichere apical/äquatoriale Konformer **56** (Schema 7.11) gebildet werden. Dadurch gelangt der Methanolatligand in eine Position, aus der er in eine elektrostatische Wechselwirkung mit dem Acyloxyliganden treten kann und so den Weg für eine über $T_{56-40ret}$ ($5.2 \text{ kcal mol}^{-1}$) leicht erfolgende intramolekulare Addition des Methanolats an die Carbonylgruppe unter Freisetzung von $H_3P=O$ ebnet. Das Produkt **40** ist der von der Mitsunobu-Methode erwartete Ester — nur mit einer einzigen Ausnahme: Wenn ein optisch aktiver Alkohol verwendet wird, so findet Retention der Konfiguration statt. Die Mitsunobu-Reaktion ist somit durchaus in der Lage, sowohl unter Retention als auch unter im Normalfall beobachteter Inversion zu verlaufen. Für das einfache Modellsystem sollte Retention sogar das alleinige stereochemische Ergebnis sein, vorausgesetzt, die Abbaureaktion kann erfolgreich unterdrückt werden.

Diese Rechnungen werden dadurch unterstützt, daß sowohl ältere^{282,291} als auch jüngere³⁰⁷⁻³¹² experimentelle Untersuchungen ergaben, daß bestimmte sterisch gehinderte chi-



Schema 7.11: Retentionsweg auf der Mitsunobu-Hyperfläche. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

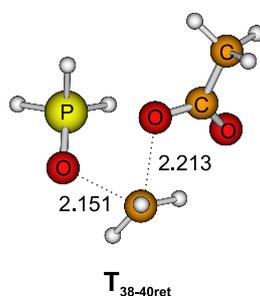


Abbildung 7.2: Alternative Übergangsstruktur $T_{38-40ret}$ für die Retention auf der Mitsunobu-Hyperfläche. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau.

rale Alkohole tatsächlich ihre Konfiguration bewahren, wenn sie unter Mitsunobu-Bedingungen reagieren. Die Autoren dieser Studien begründen dies damit, daß ihre Reaktionsbedingungen **42** gegenüber **38** stabilisieren.³⁰⁷⁻³¹² Die Rechnungen deuten jedoch darauf hin, daß **42** vermutlich nicht direkt am Retentionsmechanismus beteiligt ist. Selbst wenn **42** unabhängig synthetisiert wird, würde eine für die Esterbildung erforderliche Addition des Alkohols aufgrund der ziemlich großen Oxophilie des Phosphors eher zur Bildung der Additionsprodukte **41** bzw. **56** als zum durch nukleophilen Angriff am Acylkohlenstoff zu erwartenden Ester **40** führen.

Theoretisch ist es möglich, daß sogar unter basenkatalysierten Bedingungen, bei denen überwiegend das „traditionelle“ Alkoxyphosphoniumsalz **38** gebildet wird, noch Retention über die Übergangsstruktur $T_{38-40ret}$ stattfindet (Abbildung 7.2). Dabei verläßt das gebildete $H_3P=O$ in axialer Stellung ein nichtklassisches Kohlenstoffzentrum, das durch eine zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung mit dem zweiten Sauerstoff der Carboxylatgruppe stabilisiert ist. Die relative Energie dieser Übergangsstruktur ist mit $29.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ziemlich

hoch im Vergleich zur klassischen S_N2 -Inversion ($T_{38-40inv}$). Die Berechnungen bekräftigen somit den experimentellen Befund, daß das Inversionsprodukt in überwältigender Mehrheit entsteht, wenn das Alkoxyphosphoniumsalz **38** bevorzugt gebildet wird.

7.10 Mögliche stereochemische Kontrolle

Ein Blick auf Abbildung 7.3 zeigt, daß das stereochemische Ergebnis der Mitsunobu-Reaktion durch die zwei Intermediate **36** und **41** (thermodynamische „Senken“ auf der Hyperfläche) sowie zwei kritische Übergangsstrukturen $T_{38-40inv}$ (Inversion) und $T_{56-40ret}$ (Retention) bestimmt wird. Wenn das Retentionsprodukt gewünscht ist, so muß man zunächst sicherstellen, daß das Gleichgewicht zwischen **36** und **41** die Bildung des gemischten Acyloxyalkoxyphosphorans **41** bevorzugt, und anschließend muß die Übergangsstruktur der Retention ($T_{56-40ret}$) gegenüber der für Inversion ($T_{38-40inv}$) stabilisiert sein.

Die Wirkung des Hydrazins **37** als allgemeine Base unter normalen Mitsunobu-Bedingungen sorgt für eine Bevorzugung von **36** gegenüber **41**, da aus letzterem über eine basenkatalysierte Umwandlung sehr leicht das Alkoxyphosphoniumsalz **38** entsteht.²⁹⁴ Den Rechnungen nach addiert **38** entweder unter Bildung von **36** ein Äquivalent Alkohol oder landet direkt im Inversionskanal, da der größte Teil der Aktivierungsbarriere für die Inversion bereits mit der Bildung von **38** überwunden ist. Trotzdem sollte die Kontrolle dieses Gleichgewichts kein fundamentales Problem darstellen, da es möglich ist, **36** und **41** selektiv über unabhängige Methoden herzustellen.^{279, 280, 292–294}

Wesentlich problematischer ist die Kontrolle der relativen Energien der Übergangsstrukturen. Nach dem hier vorgestellten Modell hätte Retention sehr viel häufiger in der Literatur berichtet werden müssen, als dies der Fall war. Da dies eine Folge der Verwendung von PH_3 als Modell für PPh_3 sein kann, wurde der Einfluß der Substituten am Phosphor durch sukzessives Ersetzen von Wasserstoff durch Methyl untersucht. Abschließend wurden noch die beiden Übergangsstrukturen für das PPh_3 -System auf einem etwas niedrigeren Niveau (siehe Anhang A.7 für Details) berechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.4 dargestellt und demonstrieren, daß die Liganden am Phosphor einen großen Einfluß auf die relativen Stabilitäten der Übergangsstrukturen ausüben. Durch sorgfältiges Anpassen der Substituenten sollte es prinzipiell möglich sein, Bedingungen zu finden, unter denen die Übergangsstruktur für Retention gegenüber der für Inversion stabilisiert ist.

Daß dies experimentell tatsächlich realisiert werden kann, konnte schon von einigen unabhängigen Forschungsgruppen gezeigt werden.^{294, 307–313} DeShong *et al.* gelang es, Retention nicht durch Variation der Substituenten am Phosphor (es wurde PPh_3 verwendet), sondern durch Verwendung von gehinderten Alkoholen, für die der S_N2 -Pfad sterisch überfrachtet ist, zu erhalten.^{310, 311} McNulty *et al.* modifizierten hingegen das verwendete Phos-

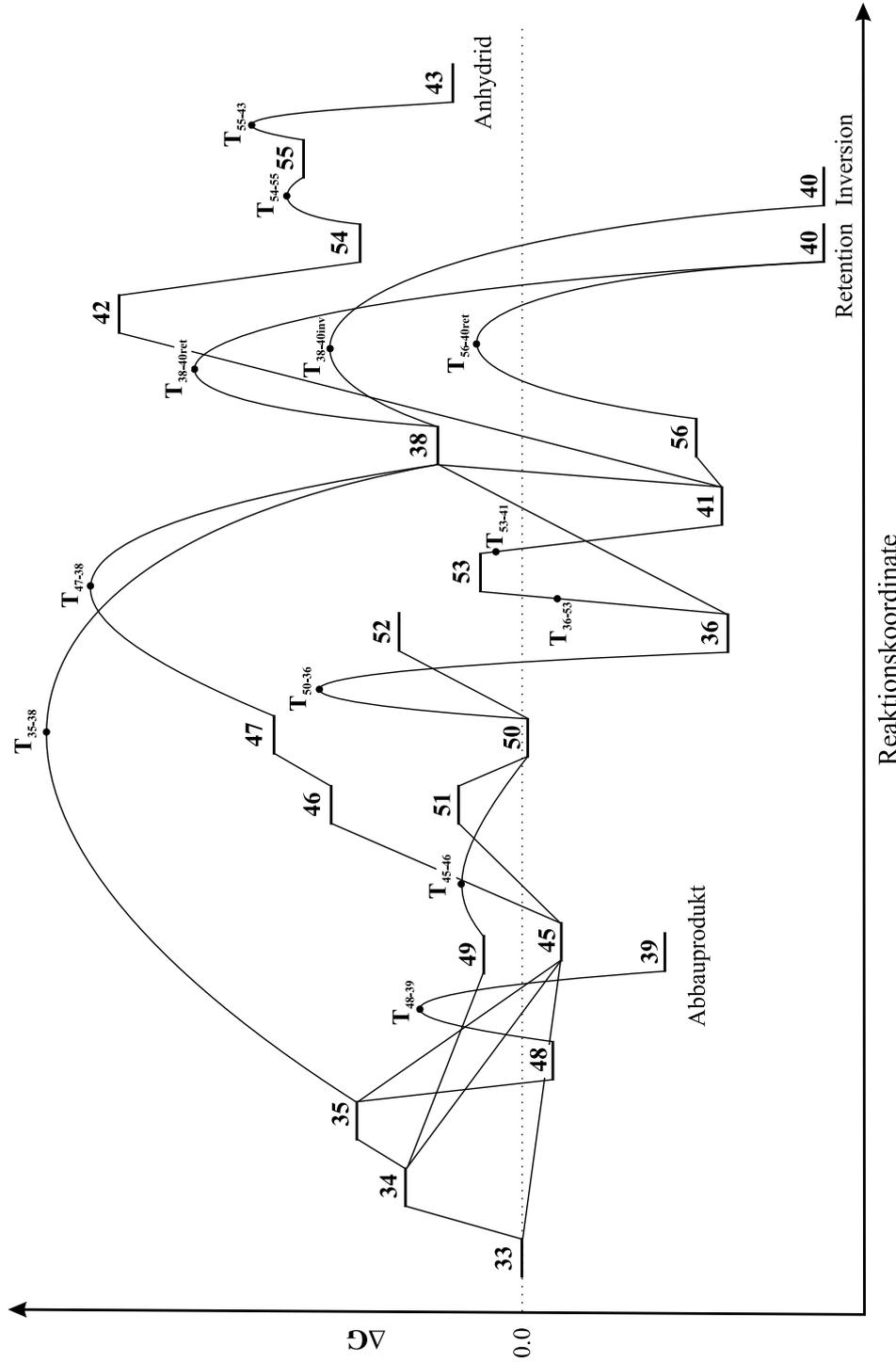


Abbildung 7.3: Energiediagramm der auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau berechneten Hyperfläche der Mitsunobu-Reaktion.

7 Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

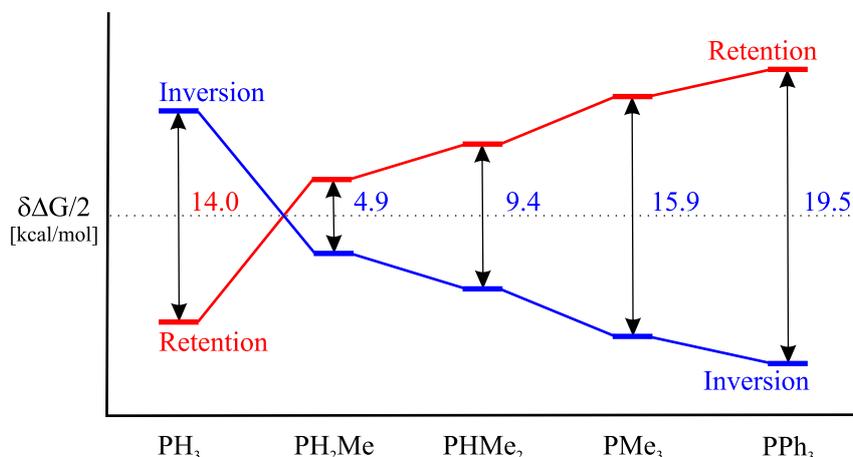


Abbildung 7.4: Substituenteneinfluß auf die relative Energie der Übergangsstrukturen für Inversion ($\text{T}_{38-40\text{inv}}$) und Retention ($\text{T}_{56-40\text{ret}}$) auf der Mitsunobu-Hyperfläche. Berechnet auf dem C-PCM(BP86/6-311++G(3df,3pd))-Niveau [C-PCM(BP86/6-311+G(d,p))-Niveau für die Reaktion mit PPh_3 , 6-31G(d)-Basissatz für die Phenylgruppen].

phin ($n\text{-Bu}_3\text{P}$ anstatt PPh_3), was nach Abbildung 7.4 bereits zu einer Reduzierung der Energiedifferenz zwischen Inversion und Retention führte. Es gelang ihnen dann, die Bildung von **36/38** durch Vermeidung von baseninduzierten Umwandlungsreaktionen zu verhindern. Den Berechnungen zufolge garantiert dies im wesentlichen, daß das Acyloxyalkoxyphosphoran **41** in Lösung in überwältigendem Überschuß vorliegt, und sie konnten so Retention für eine Reihe von chiralen Alkoholen beobachten.^{294,313} Im Gegensatz zu DeShong *et al.* waren die von McNulty *et al.* verwendeten Alkohole, z. B. Menthol oder sogar 2-Hexanol, nicht besonders stark sterisch gehindert.

Die Berechnung beider Übergangsstrukturen auf einem moderaten Dichtefunktionalniveau kann relativ hilfreich bei der Suche nach passenden Substituenten sein. Hierbei ist die Verwendung von Basissätzen von mindestens triple- ζ -Qualität mit zusätzlichen diffusen und Polarisationsfunktionen für Phosphor sowie allen direkt an der Reaktion beteiligten Atomen zu empfehlen, da hypervalente Wechselwirkungen auf einem niedrigeren Niveau nur sehr schlecht beschrieben werden. Für die verbleibenden Atome könnte ein kleinerer Basissatz verwendet werden.

7.11 Abschließende Bemerkungen

Wie aus Abbildung 7.3 und Schema 7.12 ersichtlich ist, ist sogar für das in dieser Studie untersuchte einfachste Modellsystem die Hyperfläche der Mitsunobu-Reaktion weitaus

7 Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

komplexer als bisher generell angenommen wurde. Im Gegensatz zum normalerweise diskutierten traditionellen Mechanismus (Schema 7.1) führt die Reaktion eines Phosphins mit einem Dialkyldiazendicarboxylat bevorzugt zu einem fünfgliedrigen Ring (**45**). Dies könnte eine Konsequenz aus der Verwendung von PH_3 als ein Modell für PPh_3 sein, und auf jeden Fall wird die bevorzugte Form wesentlich durch Substituenten am verwendeten Phosphin und/oder Diazen bestimmt. Dabei darf nicht vergessen werden, daß viele Oxadiazaphosphole (**45**) in Gegenwart von Spuren organischer Säure kinetisch instabil sind.^{319–322,330} Unabhängig vom anfänglichen Intermediat ist demzufolge zu erwarten, daß sich ein Gleichgewicht zwischen dem Betain **34** und seiner protonierten Form **35** rasch einstellt.

In Abhängigkeit von der Reihenfolge der Reagenzzugabe (die Säure zuerst und danach den Alkohol oder umgekehrt) ist eine Vielzahl von Intermediaten, die oftmals untereinander im Gleichgewicht stehen, zu erwarten. Die Berechnungen stimmen vollständig mit den experimentellen Erfahrungen^{285–289} darin überein, daß es notwendig ist, eine Säure zu verwenden, die stärker als Essigsäure ist, da das entsprechende Säurerestion mit dem Alkohol bereits sehr früh auf der Hyperfläche um das protonierte Betain **35** konkurrieren kann und so zu einer vorzeitigen Sackgasse in der Mitsunobu-Reaktion führt (Abbauprodukt **39**).

Alle Reaktionswege über die vielen Zwischenstufen auf der Hyperfläche führen letztendlich zu zwei besonders stabilen Intermediaten: zu einem Dialkoxyphosphoran **36** und einem Acyloxyalkoxyphosphoran **41**. Wiederum stimmen die Berechnungen vollständig mit den experimentellen Ergebnissen überein.^{279,280,283} Die Verbindungen **36** und **41** stellen wichtige thermodynamische „Senken“ auf der Hyperfläche dar und stehen darüber hinaus durch Austausch der Alkoxy- und Acyloxyliganden entweder über eine metavalente Phosphorspezies **53** oder über einen Säure/Methanol-induzierten Zerfall über das Alkoxy- (**38**) oder Acyloxyphosphoniumsalz (**42**) untereinander im Gleichgewicht. Experimentelle Arbeiten haben gezeigt, daß ein Anhydrid gebildet werden kann, wenn das Salz **42** stabilisiert ist (sterisch gehinderter Alkohol), und ein sehr nukleophiles Carboxylation verwendet wird.²⁹⁰ Die Rechnungen bestätigen, daß eine anschließende Reaktion von **42** mit einem Carboxylation tatsächlich zu einem Anhydrid führen kann, jedoch wird eine entsprechende Stabilisierung in dem hier untersuchten einfachen Modellsystem nicht erreicht.

In Übereinstimmung mit dem traditionellen Mechanismus ist ein nukleophiler Angriff auf **38** durch einen Alkohol über eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -artige Übergangsstruktur für die Bildung des Esterendprodukts unter Inversion der ursprünglichen Konfiguration des Alkohols verantwortlich. Überraschenderweise zeigen die Rechnungen auch, daß in der Mitsunobu-Reaktion eine Retention der Konfiguration prinzipiell möglich, jedoch nur zu erwarten ist, falls zu PH_3 elektronisch ähnliche Phosphine verwendet werden. PH_3 selber kann nicht verwendet werden, da es zu leicht deprotoniert wird und somit unerwünschte Nebenreaktionen auftreten.

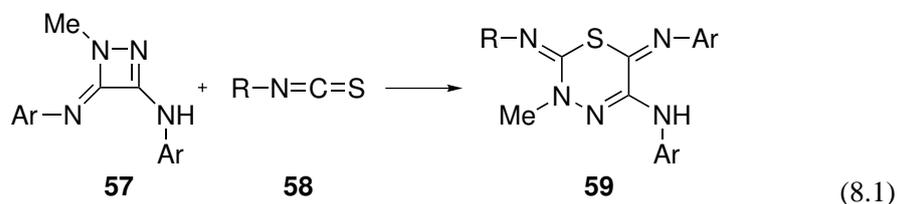
Die Retention ist sehr selten und bisher nur in einigen wenigen Fällen berichtet worden, wo sie auf einen nukleophilen Angriff des Alkohols auf den Carbonylkohlenstoff in **42** zurückgeführt wurde.^{307–312} Den Rechnungen nach ist es nicht notwendig, das normalerweise ziemlich instabile Acyloxyphosphoniumsalz herzustellen. Das stabile gemischte Acyloxyalkoxyphosphoran **41**, in dem beide Sauerstoffliganden eine apicale Position einnehmen, kann durch eine Berry-Pseudorotation leicht das leicht instabilere apical/äquatoriale Konformer **56** bilden. Ein intramolekularer nukleophiler Angriff des Methanolatliganden auf die Carbonylgruppe des Acyloxyliganden ist somit möglich und wird durch das zentrale Phosphoratom hervorragend unterstützt, da so beide Liganden in einer günstigen Art und Weise polarisiert werden. Bei diesem intramolekularen Prozeß bleibt die Konfiguration des Alkohols erhalten.

Die Identität der Liganden am Phosphor hat einen großen Einfluß auf die relative Stabilität der Übergangsstrukturen. Die Rechnungen sagen voraus, daß bei Verwendung von PH_3 das Retentions- und bei PPh_3 das Inversionsprodukt entsteht. Generell wird demzufolge die Verwendung von PPh_3 bzw. nahe verwandter Phosphine in der Mitsunobu-Reaktion zum Inversionsprodukt führen, wie es auch schon unzählige Male in der chemischen Literatur berichtet wurde. Durch sehr sorgfältige Auswahl der experimentellen Bedingungen, insbesondere der Substituenten am Phosphor, sollte es möglich sein, für weitaus mehr als die bislang publizierten Substrate die Mitsunobu-Reaktion in den Retentionskanal zu lenken.

Diese Ergebnisse wurden in *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12566–12576 veröffentlicht (Publikation 4).

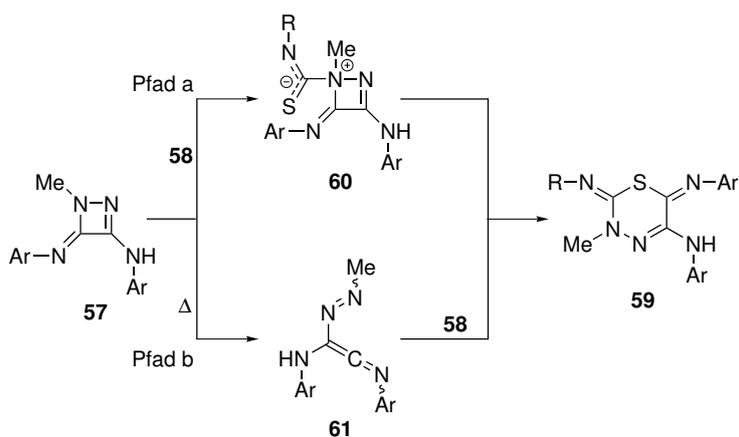
8 Reaktion von 1,2-Diazetinen mit Isothiocyanaten

In der Arbeitsgruppe von Prof. Beckert wurde gefunden, daß 1,2-Diazetidine **57** mit Isothiocyanaten gemäß Gleichung 8.1 in guten Ausbeuten zu 1,3,4-Thiadiazinen **59** reagieren.³³³



Das Interessante an dieser Reaktion ist die Tatsache, daß im Vergleich zur Reaktion mit Isocyanaten keine Acylierung, sondern eine Ringtransformation stattfindet.³³³

Für diese Reaktion sind prinzipiell zwei unterschiedliche Wege denkbar. Bei Pfad a (Schema 8.1) beginnt die Reaktion mit dem Angriff des nukleophilen freien Elektronenpaars am N-Methylstickstoff in **57** auf das Isothiocyanat **58**, wobei zunächst als Intermediat das Betain **60** entsteht. Das Schwefelatom in **60** ist nun in der Lage, den Ringkohlenstoff anzugreifen, wodurch unter Ringerweiterung das Endprodukt **59** gebildet wird.



Schema 8.1: Ringtransformationsmechanismus. Berechnet auf dem B3LYP/6-31+G(d,p)-Niveau.

8 Reaktion von 1,2-Diazetinen mit Isothiocyanaten

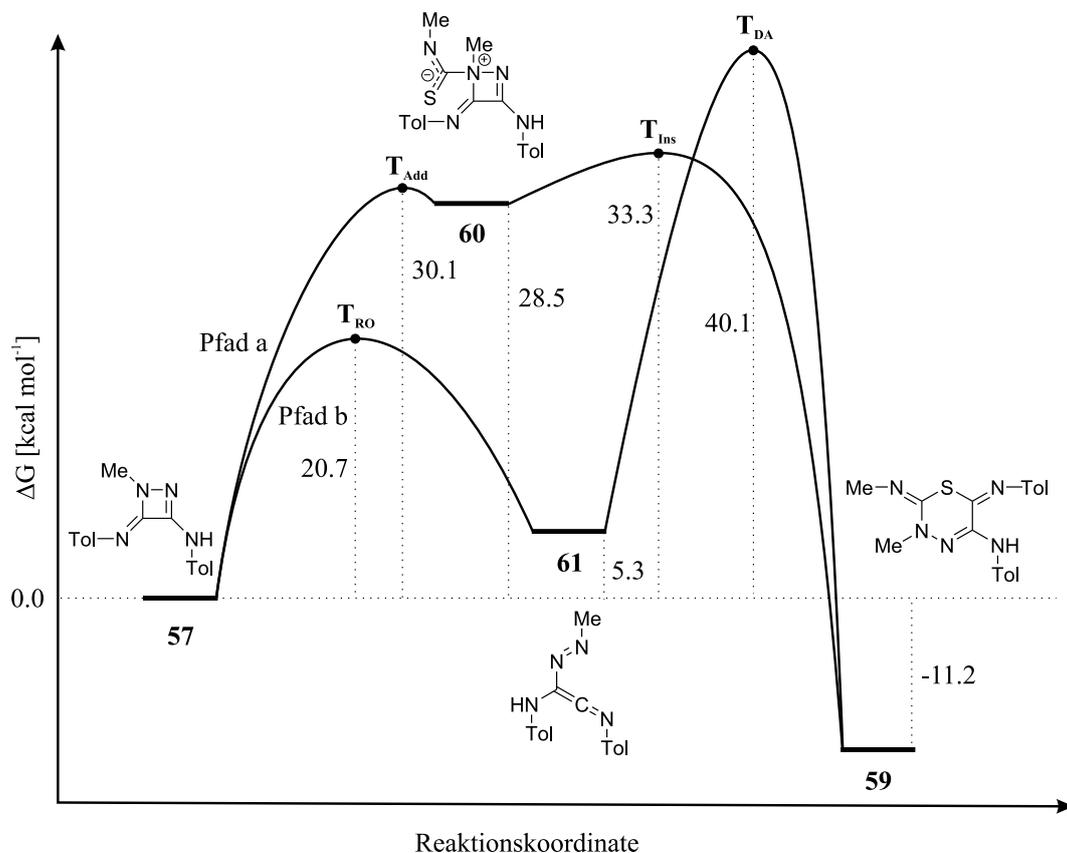


Abbildung 8.1: Reaktionskoordinate für die Ringtransformation. Berechnet auf dem B3LYP/6-31+(d,p)-Niveau.

Alternativ dazu ist ein Mechanismus denkbar, bei dem zunächst eine thermisch erlaubte electrocyclische Ringöffnung von **57** stattfindet (Pfad b in Schema 8.1). Das hierbei entstehende Ketenimin **61** kann dann anschließend im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion mit dem Isothiocyanat **58** zum 1,3,4-Thiadiazin **59** weiterreagieren.

Da es unmöglich war, aufgrund von experimentellen Ergebnissen zwischen den beiden alternativen Reaktionsmechanismen zu unterscheiden, wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation Berechnungen mit dem Ziel durchgeführt, Aufschluß über den Ablauf der Reaktion zu erhalten. Hierzu wurden beide Reaktionswege auf dem B3LYP/6-31+G(d,p)-Niveau untersucht. Für die Arylreste in Schema 8.1 wurden Tolygruppen, und als Isothiocyanatkomponente Methylisothiocyanat verwendet.

Wie man aus Abbildung 8.1 leicht erkennen kann, ist die Ringöffnung (Pfad b) sowohl kinetisch ($\delta\Delta G_a = 9.4 \text{ kcal mol}^{-1}$) als auch thermodynamisch ($\delta\Delta G = 23.2 \text{ kcal mol}^{-1}$) gegenüber der Addition (Pfad a) bevorzugt. Obwohl bei moderaten Temperaturen demzufolge

8 Reaktion von 1,2-Diazetinen mit Isothiocyanaten

davon auszugehen ist, daß zunächst das Ketenimin **61** gebildet wird, ist dessen Weiterreaktion mit einem Molekül Isothiocyanat kinetisch stark gehemmt, da eine hohe Barriere von $34.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ überwunden werden muß (T_{DA}). Im Gegensatz dazu erfordert die vom Betain **60** ausgehende Insertion *via* T_{ins} nur eine geringe Aktivierungsenergie ($4.8 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Insgesamt betrachtet ist die Barriere für Pfad a geringer als für Pfad b und somit der Additions-/Insertionsmechanismus bevorzugt. Aufgrund der Energiedifferenzen ist zu erwarten, daß **60** nur in sehr geringen Mengen gebildet wird und sofort zum 1,3,4-Thiadiazin **59** weiterreagiert. Bei hohen Temperaturen sollte es auch möglich sein, die Barriere für die Diels-Alder-Reaktion zu überwinden, so daß beide Reaktionswege denkbar sind.

Die Gesamtreaktion ist exergon ($\Delta^R G = -11.2 \text{ kcal mol}^{-1}$). Offensichtlich ist die Stabilisierung des Reaktionsprodukts ausreichend groß, um den im Laufe der Reaktion auftretenden Entropieverlust auszugleichen.

Diese Ergebnisse wurden in *Heterocycles* **2005**, 65, 1311–1320 veröffentlicht (Publikation 3).

9 Zusammenfassung

Die Reaktion von Kohlendioxid und Wasser zu Kohlensäure, die wiederum unter Protonenabgabe in Hydrogencarbonat dissoziiert, ist von besonderer biologischer Bedeutung. Für diese Reaktion muß in der Gasphase eine sehr große Barriere überwunden werden. Diese kann jedoch durch die Beteiligung eines zweiten Wassermoleküls deutlich gesenkt werden, da auf diese Weise ein ungünstiger Vierring in der Übergangsstruktur vermieden wird. Der Einfluß des durch die anderen Wassermoleküle verursachten elektrischen Feldes stabilisiert sowohl die entstehende Kohlensäure als auch die Übergangsstruktur, so daß die Barriere noch weiter sinkt. Allerdings ist diese Reaktion — auch unter Berücksichtigung der Katalyse durch ein weiteres Wassermolekül — für biologische Prozesse immer noch viel zu langsam, so daß ein effizienterer Katalysator, das Enzym Carboanhydrase, benötigt wird.

Die unkatalysierte Reaktion von Carbonylsulfid, COS, mit Wasser verläuft analog zu der des verwandten Heterocumulens CO_2 . Aufgrund der Asymmetrie ersteren sind prinzipiell jedoch zwei verschiedene Reaktionswege denkbar, da entweder die C=S- oder die C=O-Bindung angegriffen werden kann, wobei der Angriff auf erstere sowohl kinetisch als auch thermodynamisch bevorzugt ist. Die intermediär gebildete Thiolo-kohlensäure zerfällt zu CO_2 und Schwefelwasserstoff. Insgesamt ist diese Reaktion exergon, so daß das Gleichgewicht auf der Produktseite liegt. Dieses kann sich jedoch nur sehr langsam einstellen, da die Barriere für die Hydratisierung von COS noch höher als die für CO_2 ist.

Die Carboanhydrasen sind eine Enzymklasse, die die Hydratisierung von CO_2 katalysieren und diese Reaktion millionenfach schneller ablaufen lassen. Die Katalyse wird durch eine sich im Aktivzentrum des Enzyms befindende $[(\text{His})_3\text{ZnOH}]^+$ -Einheit vermittelt. Dieses natürliche Vorbild diente als Ausgangspunkt für verschiedene Modifikationen.

Als Substratmodifikation wurde die ebenfalls durch Carboanhydrase katalysierte Hydratisierung von COS untersucht. Wie auch bei der unkatalysierten Reaktion existieren, je nachdem welche Doppelbindung angegriffen wird, zwei unterschiedliche Reaktionswege. Der Angriff auf die C=S-Bindung ist wiederum sowohl kinetisch als auch thermodynamisch bevorzugt. Die hierfür erforderliche Aktivierungsenergie ist etwas höher als für CO_2 , und auch dies deckt sich mit den Ergebnissen für die unkatalysierte Reaktion. Die im Verlauf der Katalyse gebildeten Intermediate ähneln ihren CO_2 -Pendants, sind jedoch energetisch stabiler. Im letzten Schritt entsteht unter Freisetzung von CO_2 eine sehr stabile $[\text{L}_3\text{ZnSH}]^+$ -Einheit.

9 Zusammenfassung

Aufgrund der SH-Gruppe am zentralen Zinkion ist der Katalysator deaktiviert, da für die Hydratisierungsreaktion eine OH-Gruppe benötigt wird. Ein möglicher Weg zur Reaktivierung führt über die Umsetzung mit einem Molekül CO_2 . Da die Zn–S-Bindung wesentlich stabiler als eine Zn–O-Bindung ist, muß jedoch eine relativ große Barriere überwunden werden. Bei dieser Reaktion entsteht intermediär ein $[\text{L}_3\text{Zn}(\text{O}_2\text{CSH})]^+$ -Komplex, aus dem durch den Angriff eines externen Wassermoleküls der aktive Katalysator $[\text{L}_3\text{ZnOH}]^+$ regeneriert werden kann, wobei noch ein Molekül Thiolo Kohlensäure entsteht.

Für einige Zinkhydroxidkomplexe $[\text{L}_n\text{Zn}^{18}\text{OH}]^+$ mit unterschiedlichen Aminliganden L konnte in der Gasphase in Anwesenheit von CO_2 ein Austausch des isotopenmarkierten Sauerstoffs beobachtet werden. Dabei zeigte sich, daß das Ausmaß des Isotopenaustauschs stark von der Art und der Zahl der Liganden abhängt: Interessanterweise sind die dem natürlichen Vorbild Carboanhydrase nachempfundenen Komplexe mit $n = 3$ nur sehr wenig reaktiv, dahingegen diejenigen mit $n = 2$ am aktivsten.

Dieses Phänomen wird durch den bei der Durchführung des Experiments besonders geringen Druck verursacht, wodurch nur vergleichsweise wenige Teilchen vorhanden sind. Diese treffen sich nur selten, und somit hat die Trefferquote einen großen Einfluß auf das Gesamtreaktionsverhalten. Für einen erfolgreichen Isotopenaustausch ist es notwendig, daß die Reaktanden ausreichend lange zusammenbleiben, d. h. einen hinreichend stabilen Begegnungskomplex bilden), damit die Reaktion erfolgen kann. Bei den Komplexen mit $n = 3$ und $n = 2$ sind die Begegnungskomplexe energetisch ungefähr gleich, so daß sich die Reaktanden mit vergleichbarer Effizienz treffen. Da für letztere die Barriere für die anschließende Reaktion deutlich geringer ist, d. h. die Wahrscheinlichkeit für eine Reaktion höher ist, zeigen die Komplexe mit $n = 2$ die größere Reaktivität. Bei den Komplexen mit $n = 1$ ist die Barriere deutlich höher — allerdings sind auch die Begegnungskomplexe deutlich stabiler, so daß mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch diese höhere Barriere überwunden werden kann. Dieses Zusammenspiel führt dazu, daß die Reaktivität dieser Komplexe zwischen der der Verbindungen mit $n = 2$ und $n = 3$ liegt.

Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion wurde ebenfalls untersucht. Dabei zeigte sich, daß er wesentlich komplexer als bisher angenommen ist, und in Abhängigkeit von der Reihenfolge der Reagenzzugabe eine Vielzahl von Intermediaten entsteht, die teilweise miteinander im Gleichgewicht stehen. Die Rechnungen ergaben, daß neben der normalerweise beobachteten Inversion der Konfiguration des Alkohols eine Retention prinzipiell möglich ist. Das stereochemische Ergebnis der Reaktion wird maßgeblich von den Liganden am Phosphor beeinflusst. So kann mit Phosphinen, deren elektronische Eigenschaften denen von PH_3 ähneln, Retention erreicht werden. Mit PPh_3 -analogen Phosphinen sollte dagegen immer eine Inversion der Konfiguration erfolgen.

Bei der Reaktion von 1,2-Diazetinen mit Isothiocyanaten konnte gezeigt werden, daß diese bevorzugt über einen Additions-/Ringerweiterungsmechanismus verläuft.

Anhänge

A Details der Berechnungen

Vollständige Geometrieoptimierungen, d. h. ohne Symmetrieeinschränkungen, wurden mit den Programmpaketen GAUSSIAN98³³⁴ bzw. GAUSSIAN03³³⁵ durchgeführt. Zur Bestimmung des nächstliegenden stationären Punkts auf der Hyperfläche wurde der GDIIS-Algorithmus mit den Standardkonvergenzkriterien verwendet.^{336–338} Alle stationären Punkte wurden durch die Berechnung der zweiten Ableitung (Schwingungsanalyse) in Abhängigkeit von der Zahl ihrer imaginären Schwingungen als Minima (keine imaginäre Frequenz) oder Übergangsstrukturen (genau eine imaginäre Frequenz) charakterisiert. Die Visualisierung des reaktiven Modes von Übergangsstrukturen mittels der Programme VIEWMOL³³⁹ und MOLDEN^{340,341} wurde genutzt, um sicherzustellen, daß der gefundene TS Edukte und Produkte verbindet.

Soweit nicht anders erwähnt, sind alle angegebenen Energien Freie Enthalpien und enthalten Nullpunktsenergie (ZPE), thermische und entropische Korrekturen, die durch die Thermodynamikroutinen in GAUSSIAN für Raumtemperatur ($T = 298.15$ K) und Standarddruck ($p = 1$ atm) berechnet wurden.

Für die Berechnung von Bindungsordnungen, Ladungen und Orbitalenergien wurde die NBO-Analyse von Reed und Weinhold angewendet.^{342–346}

A.1 Verwendete Dichtefunktionale

Für die meisten Berechnungen wurde das B3LYP-Funktional^{347–349} verwendet. B3LYP ist ein Hybridfunktional mit 20% Hartree-Fock Austausch und enthält einen Term zur Berücksichtigung von dynamischen Elektronenkorrelationseffekten (Coulomb-Loch).³⁴⁸ Da B3LYP dazu neigt, Aktivierungsbarrieren teilweise deutlich zu unterschätzen, wurde für Kapitel 6 das speziell mit Hinblick auf genauere Aktivierungsenergien entwickelte MPW1K-Funktional verwendet, das den Fehler gegenüber B3LYP um etwa den Faktor drei reduziert.^{92–98} Für die Berechnung der Hyperfläche der Mitsunobu-Reaktion wurde das BP86-Funktional^{347,350} verwendet, da dieses für das untersuchte System die besten Resultate erzielte.³⁵¹

A.2 Berechnung von Lösungsmiteleinflüssen

Der Einfluß eines umgebenden Mediums (Lösungsmittel) wurde durch Berechnungen in Gegenwart eines elektrischen Feldes berücksichtigt. Dabei wurde ausschließlich das in GAUSSIAN03 implementierte C-PCM Modell^{352–355} verwendet. In diesem Modell werden die Moleküle in eine der Gestalt des Molekül angepaßte Kavität eingebettet und sind von einem polarisierbaren Kontinuum umgeben, dessen Feld die Energie und die physikalischen Eigenschaften des gelösten Stoffes modifiziert. Das Reaktionsfeld des Lösungsmittels wird durch auf der Oberfläche der Kavität verteilte Polarisationsladungen beschrieben. Für die Erzeugung der Kavität wurde das in GAUSSIAN03 standardmäßig ausgewählte UA0-Modell verwendet.

A.3 Details zu Kapitel 2

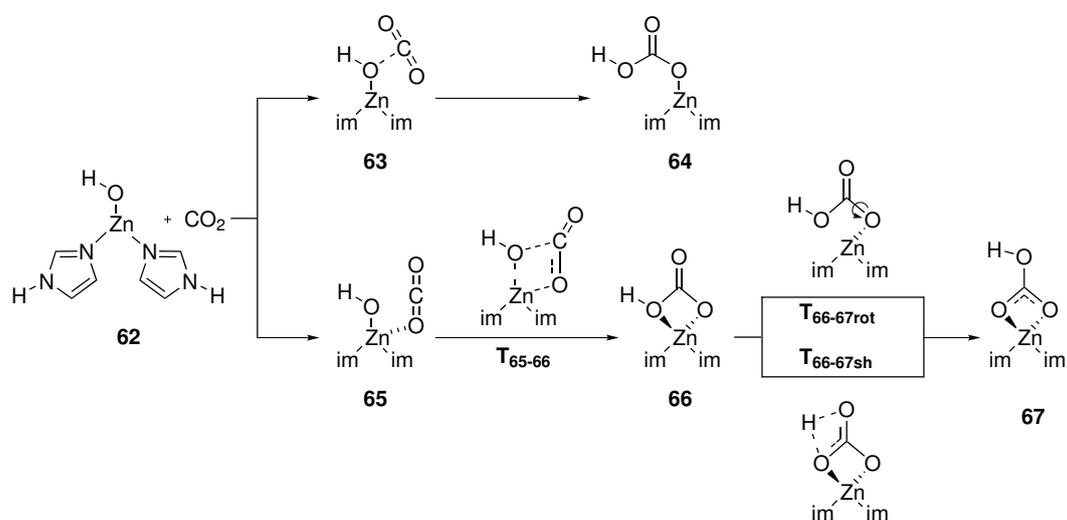
Die Geometrien aller Verbindungen wurde mit dem B3LYP-Funktional und dem vtz-Basisatz³⁵⁶ sowohl in der Gasphase als auch unter Berücksichtigung von Lösungsmiteleffekten (Wasser) optimiert. Als Dielektrizitätskonstante von Wasser wurde $\epsilon = 78.39$ angenommen.

A.4 Details zu Kapitel 3

Die Geometrie der stationären Punkte auf der Hyperfläche wurden auf dem B3LYP/avqz'-Niveau optimiert, das generell ziemlich genaue Ergebnisse liefert.³⁵⁷ Der avqz'-Basisatz unterscheidet sich vom avqz-Basisatz von Dunning *et al.*^{356,358,359} dadurch, daß für Atome der zweiten Reihe eine zusätzliche *d*-Funktion zur Berücksichtigung von Kernpolarisationseffekten vorhanden ist.³⁶⁰ Durch Coupled Cluster^{361–364} CCSD(T)/avqz' *single point* Berechnungen wurden die Energien noch weiter verbessert. Der maximale Unterschied zu den B3LYP/avqz'-Werten beträgt 3 kcal mol^{-1} . Alle Reaktionen unter Beteiligung eines zusätzlichen Wassermoleküls konnten aufgrund der Systemgröße nur auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau berechnet werden.

A.5 Details zu Kapitel 4 und 5

Alle Geometrieoptimierungen wurden mit dem B3LYP-Funktional durchgeführt. Für Zink existiert in Kombination mit einem Pseudopotential auch ein *correlation consistent* Basisatz in der Literatur,³⁶⁵ jedoch haben eigene Untersuchungen gezeigt, daß die Verwendung dieser Basis für die untersuchten Systeme keine signifikanten Verbesserungen gegenüber



Schema A.1: Die zur Evaluierung verschiedener Basissätze berechnete Reaktion von $[(\text{im})_2\text{ZnOH}]^+$ und CO_2 .

dem 6-311+G(d,p)-Basissatz³⁶⁶⁻³⁷¹ bringt. Da letzterer kleiner und die Rechnungen somit schneller sind, wurden alle Strukturen auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau berechnet.

A.6 Details zu Kapitel 6

A.6.1 Wahl eines geeigneten Theorieniveaus

Aufgrund der Größe der untersuchten Systeme kommen nur DFT-Methoden in Frage. Das MPW1K-Funktional wurde verwendet, da es gegenüber B3LYP den Fehler bei der Berechnung von Aktivierungsenergien um etwa den Faktor drei reduziert.⁹⁸

Für MPW1K existiert im Gegensatz zu B3LYP noch keine breite Erfahrung in der Literatur darüber, welcher Basissatz für welche Zwecke geeignet ist. Aus diesem Grund wurde die in Schema A.1 dargestellte Reaktion von $[(\text{im})_2\text{ZnOH}]^+$ (**62**) und CO_2 als Testsystem ausgewählt und untersucht, mit welchem (möglichst kleinen) Basissatz sich die besten Ergebnisse erzielen lassen.

In Ermangelung experimenteller Daten wurden die auf dem MPW1K/avtz-f//MPW1K/avtz-f Niveau berechneten Werte als Referenz genommen. Der avtz-f Basissatz ergibt sich aus dem avtz Basissatz^{356,358} durch Weglassen der diffusen Funktion mit dem höchsten Winkelmoment, d. h. der diffusen f -Funktion für C, N und O sowie der diffusen d -Funktion für H. Für Zink wurde das sdd-Pseudopotential mit dem dazugehörigen Basissatz erweitert um $2f1g$ -Funktionen verwendet.^{365,372}

A Details der Berechnungen

Tabelle A.1: Relative Freie Enthalpien [kcal mol^{-1}] stationärer Punkte für die Reaktion von $[(\text{im})_2\text{ZnOH}]^+$ (**62**) mit CO_2 . MPW1K *single point* Rechnungen mit den angegebenen Basissätzen unter Verwendung von MPW1K/sdd-Geometrien. Die Energie von **62** + CO_2 wurde jeweils auf 0.0 gesetzt.

Basissatz	63	64	65	T₆₅₋₆₆	66	T_{66-67rot}	T_{66-67sh}	67
Referenz ^a	4.41	4.54	4.00	11.09	2.82	7.55	32.29	-8.62
sdd ^b	2.35	-3.97	0.09	1.36	-5.10	-1.47	35.53	-9.50
vdz ^c	3.93	2.76	2.29	5.66	-0.35	5.91	29.57	-11.57
avdz ^d	6.20	4.60	5.08	8.83	2.34	7.79	32.90	-9.46
vtz ^e	7.14	6.17	5.46	9.18	3.64	8.75	34.96	-7.63
avtz ^f	6.31	5.38	5.30	9.26	3.55	8.28	34.02	-8.04
avtz-f ^g	6.42	5.47	5.09	9.04	3.29	8.39	34.10	-8.04
6-31G(d) ^h	3.74	-0.68	-0.07	2.23	-6.46	2.12	24.89	-18.05
6-31G(d,p) ^h	4.34	-0.24	-0.02	2.31	-6.18	2.27	24.28	-17.43
6-31+G(d) ^h	5.08	1.48	3.61	6.92	-0.44	4.56	32.02	-11.56
6-31+G(d,p) ^h	5.24	1.95	3.71	7.15	0.18	4.96	31.49	-11.23
6-31++G(d) ^h	5.14	1.59	3.63	6.96	-0.35	4.65	32.11	-11.49
6-31++G(d,p) ^h	5.30	2.06	3.74	7.19	0.28	5.06	31.58	-11.15
6-311G(d) ^h	2.98	-0.68	-1.00	1.01	-4.05	0.39	31.91	-12.45
6-311G(d,p) ^h	2.89	-0.96	-1.09	1.20	-3.66	0.01	29.58	-13.88
6-311+G(d) ^h	5.08	4.44	3.70	6.94	2.55	7.79	38.05	-6.85
6-311+G(d,p) ^h	5.39	4.77	4.19	7.56	3.44	7.97	36.24	-7.04
6-311++G(d) ^h	5.11	4.45	3.70	6.95	2.58	7.53	38.07	-6.84
6-311++G(d,p) ^h	5.41	4.79	3.98	7.58	3.47	7.71	35.87	-7.04

^a MPW1K/avtz-f Optimierung.

^b d95^{105,373} für H, C, N, O; sdd-ECP³⁷² für Zink.

^c vdz³⁵⁸ für H, C, N, O; sdd-ECP³⁷² plus eine *f*-Funktion mit Exponent 2.966 (geometrisches Mittel der beiden *f*-Funktionen aus Referenz 365) für Zink.

^d avdz^{356,358} für H, C, N, O; sdd-ECP³⁷² plus eine *f*-Funktion mit Exponent 2.966 (geometrisches Mittel der beiden *f*-Funktionen aus Referenz 365) für Zink.

^e vtz³⁵⁸ für H, C, N, O; sdd-ECP³⁷² plus *2flg*-Funktionen³⁶⁵ für Zink.

^f avtz^{356,358} für H, C, N, O; sdd-ECP³⁷² plus *2flg*-Funktionen³⁶⁵ für Zink.

^g avtz^{356,358} für H, C, N, O ohne diffuse Funktion mit höchstem Winkelmoment; sdd-ECP³⁷² plus *2flg*-Funktionen³⁶⁵ für Zink.

^h Pople-Basissatz³⁶⁶⁻³⁷¹ über entsprechendes Schlüsselwort in GAUSSIAN.

Einer Anregung von Martin *et al.* folgend⁹⁵ wurde mit den unterschiedlichen Basissätzen keine vollständigen Geometrieoptimierungen, sondern lediglich *single point* Rechnungen mit zuvor auf dem MPW1K/sdd-Niveau berechneten Geometrien durchgeführt. Der sdd-Basissatz entspricht dem d95-Basissatz^{105,373} für die Elemente H, C, N und O sowie dem bereits erwähnten sdd-Pseudopotential³⁷² für Zink, allerdings ohne die zusätzlichen *f*- und *g*-Funktionen. Die so erhaltenen relativen Energien sind in Tabelle A.1 aufgeführt.

Tabelle A.2: Abweichung [kcal mol^{-1}] der mittels des MPW1K-Funktionalen berechneten Energien (Tabelle A.1) von den Referenzwerten

Basissatz	63	64	65	T₆₅₋₆₆	66	T_{66-67rot}	T_{66-67sh}	67
sdd	-2.06	-8.51	-3.91	-9.73	-7.92	-9.01	-3.24	-0.88
vdz	-0.49	-1.78	-1.70	-5.43	-3.17	-1.64	-2.72	-2.95
avdz	1.78	0.06	1.08	-2.26	-0.49	0.24	0.60	-0.84
vtz	2.73	1.63	1.46	-1.91	0.82	1.20	2.67	0.99
avtz	1.90	0.85	1.31	-1.83	0.73	0.74	1.73	0.58
avtz-f	2.00	0.93	1.09	-2.05	0.47	0.84	1.80	0.35
6-31G(d)	-0.67	-5.22	-4.07	-8.86	-9.28	-5.43	-7.40	-9.43
6-31G(d,p)	-0.07	-4.78	-4.02	-8.78	-9.00	-5.27	-8.01	-8.81
6-31+G(d)	0.66	-3.06	-0.39	-4.17	-3.26	-2.99	-0.27	-2.94
6-31+G(d,p)	0.82	-2.59	-0.29	-3.94	-2.64	-2.58	-0.80	-2.61
6-31++G(d)	0.73	-2.95	-0.37	-4.13	-3.17	-2.89	-0.19	-2.87
6-31++G(d,p)	0.89	-2.48	-0.26	-3.90	-2.54	-2.48	-0.71	-2.54
6-311G(d)	-1.43	-5.22	-4.99	-10.08	-6.87	-7.15	-0.38	-3.83
6-311G(d,p)	-1.52	-5.50	-5.09	-9.89	-6.48	-7.53	-2.72	-5.26
6-311+G(d)	0.67	-0.10	-0.30	-4.15	-0.27	0.25	5.76	1.77
6-311+G(d,p)	0.98	0.24	0.19	-3.53	0.62	0.42	3.94	1.58
6-311++G(d)	0.70	-0.08	-0.29	-4.14	-0.24	-0.01	5.78	1.78
6-311++G(d,p)	1.00	0.26	-0.01	-3.51	0.64	0.16	3.57	1.58

Die Abweichungen der berechneten Energien von den Referenzwerten und eine statistische Analyse finden sich in Tabelle A.2 bzw. A.3. Dabei zeigt sich, daß die mit sdd erhaltenen Energien mit einem RMSE von $6.54 \text{ kcal mol}^{-1}$ ziemlich unzuverlässig sind, sich jedoch durch die angeführten *single point* Rechnungen deutlich verbessern lassen.

Mit allen Basissätzen, die keine diffuse Funktionen enthalten, ist der maximale Fehler größer als 9 kcal mol^{-1} . Die Bedeutung diffuser Funktionen wird auch dadurch hervorgehoben, daß sich beispielsweise die Genauigkeit beim Übergang vom avdz- zum vtz-Basissatz verringert, obwohl letzterer größer ist. Das gleiche gilt auch für die Pople-Basissätze. So wird der Fehler vom 6-31G(d)- zum 6-311G(d)-Basissatz zwar um 1 kcal mol^{-1} reduziert, jedoch hat eine zusätzliche diffuse *sp*-Funktion im 6-31+G(d)-Basissatz eine viermal größere Wirkung. Dieser Befund stimmt sehr gut mit bereits publizierten Arbeiten überein, die ebenfalls die große Bedeutung von diffusen Funktionen bei DFT-Rechnungen hervorheben.³⁷⁴ Der Einfluß von Polarisationsfunktionen ist wesentlich geringer als der der diffusen.

Allgemein sind die Abweichungen der Dunning- kleiner als die der Pople-Basissätze. Dies ist nicht sonderlich überraschend, da erstere wesentlich mehr Funktionen beinhalten und auch in ihrer Struktur dem für die Referenz verwendeten Basissatz wesentlich ähnlicher sind. Interessanterweise werden die Energien mit allen double- ζ -Basissätzen unterschätzt,

A Details der Berechnungen

Tabelle A.3: Statistische Auswertung der Abweichungen aus Tabelle A.2. Energien in [kcal mol⁻¹].

Basissatz	RMSE ^a	MSE ^b	Max. Fehler	Verbindung ^c
sdd	6.54	-4.85	-9.73	T₆₅₋₆₆
vdz	2.84	-2.48	-5.43	T₆₅₋₆₆
avdz	1.16	0.02	-2.26	T₆₅₋₆₆
vtz	1.81	1.20	2.73	63
avtz	1.31	0.75	1.90	63
avtz-f	1.35	0.68	-2.05	T₆₅₋₆₆
6-31G(d)	6.91	-6.29	-9.43	67
6-31G(d,p)	6.77	-6.09	-9.00	66
6-31+G(d)	2.64	-2.05	-4.17	T₆₅₋₆₆
6-31+G(d,p)	2.35	-1.83	-3.94	T₆₅₋₆₆
6-31++G(d)	2.58	-1.98	4.13	T₆₅₋₆₆
6-31++G(d,p)	2.28	-1.75	-3.90	T₆₅₋₆₆
6-311G(d)	5.80	-4.99	-10.08	T₆₅₋₆₆
6-311G(d,p)	6.02	-5.50	-9.89	T₆₅₋₆₆
6-311+G(d)	2.60	0.45	5.76	T_{66-67sh}
6-311+G(d,p)	2.00	0.56	3.94	T_{66-67sh}
6-311++G(d)	2.61	0.44	5.78	T_{66-67sh}
6-311++G(d,p)	1.91	0.46	3.57	T_{66-67sh}

^a root mean square error

^b mean signed error

^c Verbindung, für die die größte Abweichung auftritt

während sie mit den triple- ζ leicht überschätzt werden. Die größten Abweichungen ergeben sich in den meisten Fällen für die Übergangsstrukturen **T₆₅₋₆₆** und **T_{66-67sh}**.

Die besten Ergebnisse werden mit dem avdz-Basissatz erzielt. Dieser hat nicht nur die geringste Abweichung von den Referenzwerten, sondern er ist mit einem mittleren vorzeichenbehafteten Fehler (MSE) von 0.02 kcal mol⁻¹ auch sehr ausgewogen. Für die im weiteren Verlauf geplante Untersuchung des Reaktionsmechanismus kann also anstelle der sehr viel zeitaufwendigeren MPW1K/avtz-f Optimierungen das MPW1K/avdz//MPW1K/sdd-Niveau verwendet werden. Der hiermit verbundene durchschnittliche Fehler liegt bei etwa 1 kcal mol⁻¹.

A.6.2 Berechnung von Tunneleffekten

Der Einfluß von Tunneleffekten auf die Protonenübertragung *via* **²T₃₁₋₃₀** wurde mit GAUSS-RATE³⁷⁵ als einer Schnittstelle zwischen POLYRATE³⁷⁶ und GAUSSIAN03³³⁵ untersucht. Ausgehend vom Sattelpunkt **²T₃₁₋₃₀** wurde der Reaktionspfad in beide Richtungen als Weg

mit dem steilsten Abstieg in masseskalierten kartesischen Koordinaten ($\mu = 1$ amu) berechnet, bis 95 % des Weges vom Sattelpunkt hinunter zurückgelegt waren. Zur Bestimmung dieses Pfads minimaler Energie (MEP, *minimum energy pathway*) auf dem MPW1K/sdd-Niveau wurde der ES1*-Algorithmus³⁷⁷ verwendet und an jedem dritten Punkt entlang des MEP die zweite Ableitung berechnet (Frequenzrechnung).

Bestimmung der notwendigen Schrittweite

Der Abstand vom Sattelpunkt entlang des MEP wird mit s bezeichnet. Am Sattelpunkt gilt $s = 0$, und negative Werte entsprechen per Konvention der Edukt- und positive der Produktseite. s wird meist in bohr (au) angegeben und alle in dieser Arbeit aufgeführten Werte verwenden diese Einheit. Aufgrund mangelnder Erfahrung mit den untersuchten Systemen wurde zunächst überprüft, welche Schrittweite Δs entlang des MEP für eine zuverlässige Berechnung von k^{CVT} und κ notwendig ist.

Für die kleinste zu untersuchende Übergangsstruktur ${}^2\mathbf{T}_{31-30b}$ wurden die Geschwindigkeitskonstanten bei verschiedenen Temperaturen für eine Reihe von Δs -Werten auf dem MPW1K/sdd-Niveau berechnet. Da sich in der Literatur für Δs meist Werte von 0.1 oder kleiner finden, wurde mit $\Delta s = 0.2$ bohr begonnen und dieser Wert sukzessive bis zu $\Delta s = 0.00625$ bohr halbiert (Tabelle A.4).

Für $T = 400$ K und $T = 1000$ K sind die Geschwindigkeitskonstanten bei $s = 0.00625$ au quasi konvergiert. Bei tieferen Temperaturen ist dies noch nicht ganz der Fall, jedoch ändern sich die Werte meist nur noch hinter dem Komma. Eine Ausweitung dieser Studie auf noch kleinere Schrittweiten war aufgrund des hiermit verbundenen Rechenzeitaufwands leider nicht möglich. Die offensichtliche Abweichung von zwei Zehnerpotenzen für $\Delta s = 0.025$ bohr konnte trotz intensiver Suche nicht erklärt werden. Vollständigkeitshalber sind diese Werte aufgeführt, sollten jedoch nur mit Vorsicht bewertet werden.

Berücksichtigt man den Fehler der verwendeten MPW1K/sdd-Methode und die Tatsache, daß eine Abweichung von $1-2$ kcal mol⁻¹ in der Energie bereits zu einem Fehler von einer Größenordnung in k führt, so ist es völlig ausreichend, die Rechnungen mit einer Schrittweite von $\Delta s = 0.1$ bohr durchzuführen, da sich der exponentielle Faktor bei kleineren Schrittweiten nicht mehr ändert.

Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten

Für die Übergangsstrukturen ${}^2\mathbf{T}_{31-30}$ mit den Liganden **b-h** wurden die Geschwindigkeitskonstanten unter Berücksichtigung von Tunneleffekten auf dem MPW1K/sdd-Niveau mit $\Delta s = 0.1$ bohr berechnet. Eine direkte Extrapolierung auf die MPW1K/avdz//MPW1K/sdd-Werte mittels der VTST-ISPE-Methode³⁷⁸ war leider nicht möglich, da es nicht gelang, den

A Details der Berechnungen

Tabelle A.4: Abhängigkeit von k [s^{-1}] für ${}^2T_{31-30b}$ von der Schrittweite Δs [bohr] entlang des Pfades minimaler Energie für verschiedene Temperaturen. Berechnet auf dem MPW1K/sdd-Niveau.

(a) $T = 100\text{K}$						
Δs	0.2	0.1	0.05	0.025	0.0125	0.00625
TST	1.48e-94	1.48e-94	1.48e-94	1.48e-94	1.48e-94	1.48e-94
CVT	1.19e-94	1.46e-94	1.48e-94	4.35e-96	2.42e-94	1.44e-94
CVT/SCT	5.21e-30	1.25e-30	1.00e-30	2.10e-32	1.11e-30	2.70e-31
CVT/LCT	4.45e-32	4.96e-33	7.89e-33	1.19e-34	8.42e-33	1.75e-33
CVT/ μ OMT	5.24e-30	4.55e-30	1.00e-30	2.10e-32	1.11e-30	1.27e-30
(b) $T = 300\text{K}$						
Δs	0.2	0.1	0.05	0.025	0.0125	0.00625
TST	2.41e-23	2.41e-23	2.41e-23	2.41e-23	2.41e-23	2.41e-23
CVT	1.37e-23	2.37e-23	2.41e-23	6.94e-25	3.58e-23	2.29e-23
CVT/SCT	4.30e-17	2.15e-17	2.30e-17	5.39e-19	2.77e-17	2.20e-17
CVT/LCT	3.21e-18	9.06e-18	9.46e-18	2.55e-19	1.48e-17	9.56e-18
CVT/ μ OMT	4.33e-17	2.20e-17	2.34e-17	5.55e-19	2.89e-17	2.29e-17
(c) $T = 400\text{K}$						
Δs	0.2	0.1	0.05	0.025	0.0125	0.00625
TST	2.11e-14	2.11e-14	2.11e-14	2.11e-14	2.11e-14	2.11e-14
CVT	1.11e-14	2.08e-14	2.11e-14	6.23e-16	1.99e-14	1.99e-14
CVT/SCT	2.78e-12	1.95e-12	2.20e-12	5.88e-14	1.94e-12	1.98e-12
CVT/LCT	6.65e-13	1.50e-12	1.48e-12	4.04e-14	1.34e-12	1.33e-12
CVT/ μ OMT	2.80e-12	1.96e-12	2.20e-12	5.88e-14	1.94e-12	1.98e-12
(d) $T = 1000\text{K}$						
Δs	0.2	0.1	0.05	0.025	0.0125	0.00625
TST	3.10e+02	3.10e+02	3.10e+02	3.10e+02	3.10e+02	3.10e+02
CVT	1.34e+02	3.06e+02	3.10e+02	1.10e+01	2.86e+02	2.86e+02
CVT/SCT	1.75e+02	4.47e+02	4.58e+02	1.45e+01	4.13e+02	4.12e+02
CVT/LCT	1.86e+02	4.55e+02	4.53e+02	1.44e+01	4.10e+02	4.11e+02
CVT/ μ OMT	1.87e+02	4.55e+02	4.58e+02	1.45e+01	4.13e+02	4.13e+02

hierfür benötigten vollständig konvergierten MEP zu berechnen. Dies sollte jedoch kein prinzipielles Problem darstellen, da die Energieunterschiede auch auf dem MPW1K/sdd-Niveau qualitativ richtig wiedergegeben werden.

A.7 Details zu Kapitel 7

Aus der Literatur ist bekannt, daß für eine korrekte Beschreibung von Diazenen Methoden, die Korrelationseffekte explizit berücksichtigen, und große Basissätze unbedingt erforderlich sind.³⁵¹ In dieser Untersuchung wurden die besten Ergebnisse mit dem BP86-Funktional und dem 6-311++G(3df,3pd) Basissatz³⁷⁹ erzielt, so daß für die Berechnung der Hyperfläche der Mitsunobu-Reaktion ebenfalls dieses Niveau verwendet wurde.

Bei den ersten in Kapitel 7 diskutierten Berechnungen zeigte sich, daß nicht nur zur korrekten Beschreibung von Diazenen, sondern auch von hypervalenten Phosphorverbindungen Basissätze mit mehreren Polarisationsfunktionen benötigt werden. Dies ist auch zu erwarten, da in solchen Strukturen an der Ausbildung von Bindungen auch die *3d*-Orbitale des Phosphors beteiligt sind, die durch die für DFT-Rechnungen meist übliche einzelne *d*-Funktion nur schlecht beschrieben werden. Zusätzlich werden *d*-Funktionen auch zur Beschreibung von Kernpolarisierungseffekten benötigt.

Aufgrund der eben genannten Argumente war zu erwarten, daß auf einem kleineren als dem BP86/6-311++G(3df,3pd)-Niveau keine qualitativ richtigen Ergebnisse erhalten werden können. Somit wurde trotz des hiermit verbundenen hohen Rechenzeitaufwands dieses Theorieniveau für die Untersuchungen gewählt. Dabei wurden die Geometrien sowohl in der Gasphase als auch in Gegenwart eines elektrischen Feldes (C-PCM Modell) optimiert. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril gewählt, da dessen Dielektrizitätskonstante ($\epsilon = 36.64$) in der Mitte zwischen Gasphase ($\epsilon = 0$) und Wasser ($\epsilon = 78.39$) liegt und viele Mitsunobu-Reaktionen in mittelpolaren Medien durchgeführt werden.

Die Übergangsstrukturen für Inversion und Retention unter Variation der Phosphorsubstituenten wurden untersucht, um ungefähr den elektronischen Einfluß der Substituenten am Phosphor abschätzen zu können. Im einzelnen wurden PH_3 , PMeH_2 , PHMe_2 und PMe_3 [BP86/6-311++G(3df,3pd)-Niveau] sowie PPh_3 [BP86/6-311+G(d,p)-Niveau außer Phenylgruppen, für die der 6-31G(d)-Basissatz verwendet wurde] untersucht. Diese Rechnungen wurden ebenfalls in Lösung mit Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt.

A.8 Details zu Kapitel 8

Aufgrund der Größe des untersuchten Systems kommen nur Dichtefunktionalmethoden mit kleineren Basissätzen in Frage. Die Rechnungen erfolgten unter Verwendung des B3LYP-

A Details der Berechnungen

Funktional und des 6-31+G(d,p)-Basissatzes.^{370,380–383} Dieses Niveau stellt einen Kompromiss zwischen Genauigkeit und erforderlicher Rechenzeit dar. Die mittlere Genauigkeit für thermodynamische Daten beträgt $\pm 2.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ während Barrieren mit einem mittleren Fehler von $\pm 4.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ behaftet sind.⁹⁶

B Software

Im Laufe der Dissertation wurde eine Reihe von Programmen/Erweiterungen geschrieben, die hier kurz vorgestellt werden sollen. Alle Programme werden oder sind bereits kostenlos im Internet zur Verfügung gestellt.

B.1 chemcompounds.sty

In chemischen Publikationen ist es oft notwendig, die darin vorkommenden Verbindungen fortlaufend zu nummerieren. Obwohl dies einfach per Hand durch Einfügen der entsprechenden Nummern in den Text geschehen kann, ist es meistens jedoch sehr viel mühsamer, da sich das Nummerierungsschema während der Entwicklung des Manuskripts mehrfach ändern kann. Es wäre demzufolge schön, wenn es einen Automatismus gäbe, mit dem sich solche Änderungen einfach bewerkstelligen ließen.

Die vorliegende Arbeit wurde mit \LaTeX erstellt. Neben vielen anderen Vorzügen besitzt dieses Satzprogramm den Vorteil, daß man leicht die Funktionalität durch sogenannte Pakete erweitern kann. Da mit den bisher verfügbaren Paketen die oben genannte Aufgabe nicht zufriedenstellend erfüllt werden konnte, wurde von mir ein neues Erweiterungspaket mit dem Namen CHEMCOMPOUNDS geschrieben.³⁸⁴

Die Verwendung des CHEMCOMPOUNDS-Pakets erlaubt das weitgehend automatische Anlegen eines Verzeichnisses von Verbindungen, die alle fortlaufend nummeriert werden. Optional ist es möglich, für einzelne oder alle Verbindungen einen abweichenden Namen zu vergeben. Die Numerierung wird bei jeder Bearbeitung mit \LaTeX aktualisiert. So werden z. B. beim Einfügen einer neuen Verbindungen automatisch die Bezeichnungen aller darauffolgenden Strukturen entsprechend angepaßt.

Bei der vorliegenden Arbeit konnte dieses Paket sehr erfolgreich angewendet werden. Für jedes Kapitel existierte eine oder sogar mehrere Numerierungen. Diese konnten intern beibehalten werden und auf diese Art und Weise war es möglich, sehr einfach auf die gewünschten Strukturen mit bekannter Nummer zu verweisen, ohne sich jedesmal an eine neue Numerierung gewöhnen zu müssen.

B.2 writegauss.py

WRITEGAUSS ist ein PYTHON³⁸⁵ geschriebenes Skript. Mit seiner Hilfe können aus dem Programm VIEWMOL³³⁹ direkt Eingabedateien für das Programmpaket GAUSSIAN erstellt werden, was vorher nicht möglich war. Dieser Exportfilter wird mit allen Distributionen von VIEWMOL ab Version 2.4 ausgeliefert und ist über die Webseite erhältlich.³³⁹

Das Skript ist in das Menü „Speichern“ integriert und nach der Auswahl erscheint ein Dialogfenster, in dem alle wichtigen Jobparameter eingegeben bzw. ausgewählt werden können. Hierzu zählen beispielsweise Titel, Anzahl der Prozessoren, Methode oder Basisatz. Nachdem alle Angaben gemacht wurden, wird die fertige Datei zur Kontrolle nochmals angezeigt und anschließend gespeichert.

B.3 gauss2tex

Bei der Publikation von Artikeln, die Berechnungen enthalten, ist es oftmals erforderlich, die kartesischen Koordinaten und absoluten Energien aller Verbindungen in Form einer *Supporting Information* bereitzustellen. Wenn viele Strukturen berechnet wurden, so ist dies per Hand ein mühsamer und obendrein fehleranfälliger Prozeß. So hätten beispielsweise bei der in Kapitel 7 vorgestellten Untersuchung der Mitsunobu-Reaktion etwa 60 Seiten Zahlenmaterial von Hand eingegeben werden müssen. Wünschenswert wäre demzufolge eine weitgehend automatisierte Erstellung dieser Daten, und genau dafür wurde das Skript GAUSS2TEX in PYTHON³⁸⁵ geschrieben.

Momentan kann dieses Skript die entsprechenden Informationen ausschließlich aus den Ausgabedateien des Programmes GAUSSIAN extrahieren, daher auch der Name. In Abhängigkeit von den bei Programmstart gewählten Optionen kann das Programm Dateien mit folgendem Inhalt erzeugen:

- Kartesische Koordinaten in XYZ-Format
- Kartesische Koordinaten im Textformat
- Absolute Energien in Tabellenform

Alle Texte werden fertig formatiert als L^AT_EX-Code ausgegeben und können so unverändert verwendet werden. Das Skript benötigt quasi keine Rechenzeit und so läßt sich die Handarbeit von einigen Tagen auf wenige Sekunden verkürzen.

Momentan ist das Programm noch nicht im Internet verfügbar, wird jedoch in Kürze auf CTAN³⁸⁶ bereitgestellt.

B.4 jobsubmit

JOBSUBMIT ist ein in PYTHON³⁸⁵ geschriebenes Paket von Skripten. Wie der Name schon andeutet, wird durch das Programm das Abschicken von jobs in ein Queue-System weitgehend automatisiert. Dabei kann der Nutzer eine Vielzahl von Einstellungen auf intuitive Weise vorgeben, die dann in die entsprechenden Befehle für das Queue-System umgesetzt werden. Als Queue-System werden momentan OPENPBS und PBSPRO unterstützt, weitere Systeme können jedoch leicht hinzugefügt werden.

Momentan beherrscht das Programm die folgenden Job-Typen: GAUSSIAN, MOLPRO, WN und GAUSSRATE. Aufgrund der objektorientierten Programmierung können weitere Programme mit nur geringem Aufwand hinzugefügt werden, so ist beispielsweise die Integration von TURBOMOLE und JAGUAR bereits geplant.

JOBSUBMIT liest aus der Eingabedatei alle darin enthaltenen Informationen wie z. B. benötigter Speicher und CPU-Anzahl und leitet diese an das Queue-System weiter. Es wird automatisch dafür gesorgt, daß die benötigten Daten zur Ausführung des Jobs auf dem entsprechenden Rechnerknoten zur Verfügung stehen und die Ergebnisse auch wieder auf den zentralen Steuerrechner zurückkopiert werden.

Das Programm ist seit zwei Jahren auf verschiedenen Systemen der Universität Jena erfolgreich im Einsatz und wird demnächst über SourceForge.net erhältlich sein.³⁸⁷

Danksagung

Prof. Dr. E. Anders danke ich für die interessante Themenstellung und seine immerwährende Unterstützung

PD Dr. J. Weston danke ich für die hilfreichen Diskussionen

Prof. Dr. M. Westerhausen danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens

Der FSU Jena und der DFG (SFB 436) danke ich für die finanzielle Unterstützung

Publikationsliste

Während der Dissertation wurden die folgenden Artikel in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht (chronologische Reihenfolge):

1. Detlef Schröder, Helmut Schwarz, Stephan Schenk, Ernst Anders, *A Gas-Phase Reaction as a Functional Model for the Activation of Carbon Dioxide by Carbonic Anhydrase*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5087–5090; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5241–5244.
2. Stephan Schenk, Jürgen Kesselmeier, Ernst Anders, *How Does the Exchange of One Oxygen Atom with Sulfur Affect the Catalytic Cycle of Carbonic Anhydrase?* *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 3091–3105.
3. Rainer Beckert, Jan Fleischhauer, Anja Darsen, Jennie Weston, Stephan Schenk, Ariadna Batista, Ernst Anders, Helmar Görls, Manfred Döring, Daniela Pufky, Olaf Walter, *1,2-Diazetines as Useful Tools for Ring Transformation Reactions with Isothiocyanates — A New Entry to 1,3,4-Thiadiazines*, *Heterocycles* **2005**, *65*, 1311–1320.
4. Stephan Schenk, Jennie Weston, Ernst Anders, *Density Functional Investigation of the Mitsunobu Reaction*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12566–12576.
5. Johannes Notni, Stephan Schenk, Arne Roth, Winfried Plass, Helmar Görls, Ute Uhlemann, Angela Walter, Michael Schmitt, Jürgen Popp, Susana Chatzipapadopoulos, Thomas Emmler, Hergen Breitzke, Jörg Leppert, Gerd Buntkowsky, Kristian Kempe, Ernst Anders, *Zinc Thiolate Complexes $[ZnL_n(SR)]^+$ with Azamacrocyclic Ligands, Part II: Mechanism of the Reaction with CS_2* , *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, im Druck (erscheint Juni/Juli 2006).

Der folgende Artikel wurde in einer an der Friedrich-Schiller-Universität Jena erscheinenden Zeitschrift veröffentlicht (keine Beurteilung durch Gutachter):

6. Stephan Schenk, Jennie Weston, Ernst Anders, *Computational Studies on the Mode of Action of Metalloenzymes — Quantum Chemistry Connects Molecular Biology with Chemistry*, *Ber. IZWR* **2003**, *2*, 1–18.

Konferenzbeiträge

Poster

1. Michael Mauksch, Michael Bräuer, Jennie Weston, Stephan Schenk, Ernst Anders, *Theoretical Investigation of Biomimetic Metal Complexes*, 2nd International SFB Conference on Metal Mediated Reactions Modeled after Nature, 2002, Jena.
2. Stephan Schenk, Johannes Notni, Michael Bräuer, Sebastian Sinnecker, Wolfram Koch, Ernst Anders, *Theoretical and Practical Investigation of the Influence of O–S-Exchange in Carbonic Anhydrase Model Systems*, 2nd International SFB Conference on Metal Mediated Reactions Modeled after Nature, 2002, Jena.
3. Stephan Schenk, Ernst Anders, *Theoretical Investigations of Carbonic Anhydrase Model Systems*, Reaction Mechanisms VII, 2004, Dublin.
4. Stephan Schenk, Ernst Anders, *Theoretical Investigations on Carbonic Anhydrase Model Systems*, 40th Symposium for Theoretical Chemistry, 2004, Suhl, P9.
5. Stephan Schenk, Ernst Anders, *Theoretical Investigations of The Catalytic Cycle of Carbonic Anhydrase Model Systems*, Microsymposium on Electron Transfer Processes in Supramolecular Metal Complexes, 2004, Jena, P7.
6. Stephan Schenk, Ernst Anders, *Theoretical Investigations of The Catalytic Cycle of Carbonic Anhydrase Model Systems*, Joint SFB Workshop on Advances in Molecular Catalysis, 2004, Lauterbad (Schwarzwald), P2.
7. Uwe Köhn, Johannes Notni, Diana Hampe, Marion Lutsche, Dieter Weiß, Kurt Wermann, Martin Schulz, Stephan Schenk, Ernst Anders, *Experimental and MO-theoretical Investigations on Heterocumulen-Recognizing Metallocomplexes based on Zinc and Lithium*, 3rd International SFB Conference on Metal Mediated Reactions Modeled after Nature, 2005, Jena.

Konferenzbeiträge

Eingeladene Vorträge

1. *Biomimetische Modellsysteme der Carboanhydrase*, Max-Planck-Institut für Chemie, Mainz, 15. Juli 2002.
2. *Density Functional Investigation of Carbonic Anhydrase Model Systems*, Technische Universität Berlin, 08. November 2005.

Abkürzungsverzeichnis

Die allermeisten Abkürzungen ergeben sich aus englischen Begriffen. Da die deutsche Übersetzung, so sie denn überhaupt existiert, meistens keinerlei Aufschluß über die Herkunft der Abkürzung liefert, wurde sie in den meisten Fällen weggelassen.

avnz	<i>augmented correlation consistent valence n-tuple-ζ basis set</i>
B3LYP	Dichtefunktional mit drei angepaßten Parametern; Becke88-Austausch- und Lee-Yang-Parr-Korrelationsterm
BP86	Dichtefunktional; Becke88-Austausch- und Perdew86-Korrelationsterm
BSSE	<i>basis set superposition error</i>
C-PCM	<i>conductor-like polarizable continuum model</i>
CA	Carboanhydrase
CCSD(T)	<i>coupled cluster theory including singles, doubles and non-iterative triples</i>
CVT	<i>canonical variational transition state theory</i>
DFT	<i>density functional theory</i> ; Dichtefunktionaltheorie
EC	<i>encounter complex</i> ; Begegnungskomplex
ECP	<i>electronic core potential</i>
EF	<i>eigenvector following</i>
Glu	Glutamat
HF	Hartree-Fock
His	Histidin
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
im	Imidazol
lanl2dz	<i>Los Alamos National Laboratory ECP version 2 including double-ζ basis set</i>
LCT	<i>large curvature tunneling</i>
LP	<i>lone pair</i> ; freies Elektronenpaar
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
MEP	<i>minimum energy pathway</i>
μ OMT	<i>microcanonical optimized multidimensional tunneling</i>
MP2	Møller-Plesset Störungstheorie 2. Ordnung
MP4	Møller-Plesset Störungstheorie 4. Ordnung

Abkürzungsverzeichnis

MPW1K	Dichtefunktional mit einem angepassten Parameter; <i>modified Perdew-Wang functional optimized for kinetics</i>
MSE	<i>mean signed error</i> ; mittlerer vorzeichenbehafteter Fehler
NBO	<i>natural bond orbital</i>
PCM	<i>polarizable continuum model</i>
phen	1,10-Phenanthrolin
py	Pyridin
QCISD(T)	<i>quadratic configuration interaction theory including singles, doubles and non-iterative triples</i>
RMSE	<i>root mean square error</i> ; mittlerer quadratischer Fehler
SCT	<i>small curvature tunneling</i>
sdd	Stuttgart-Dresden ECP
Thr	Threonin
TS	<i>transition structure</i> ; Übergangsstruktur
TST	<i>transition state theory</i>
vnz	<i>correlation consistent valence n-tuple-ζ basis set</i>
VTST-ISPE	<i>variational transition state theory using interpolated single point energies</i>
ZPE	<i>zero point energy</i> ; Nullpunktsenergie

Literaturverzeichnis

- [1] D. W. Christianson, *Adv. Protein Chem.* **1991**, *42*, 281–355.
- [2] J. E. Coleman, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 897–946.
- [3] B. L. Vallee, D. S. Auld, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 220–224.
- [4] R. A. McCance, E. M. Widdowson, *Biochem. J.* **1942**, *36*, 692–696.
- [5] K. A. McCall, C.-C. Huang, C. A. Fierke, *J. Nutrit.* **2000**, *130*, 1437S–1446S.
- [6] A. Butler, *Science (Washington, DC, U. S.)* **1998**, *281*, 207–210.
- [7] A. F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie 101st ed.*, de Gruyter, Berlin, **1995**, chapter 20, pp. 1250–1270.
- [8] N. U. Meldrum, F. J. W. Roughton, *J. Physiol.* **1932**, *75*, 15–16P.
- [9] R. Brinkman, R. Margaria, N. U. Meldrum, F. J. W. Roughton, *J. Physiol.* **1932**, *75*, 3–4P.
- [10] W. C. Stadie, H. O'Brien, *J. Biol. Chem.* **1933**, *103*, 521–529.
- [11] N. U. Meldrum, F. J. W. Roughton, *J. Physiol.* **1933**, *80*, 113–142.
- [12] N. U. Meldrum, F. J. W. Roughton, *Nature (London, U. K.)* **1933**, *131*, 874–875.
- [13] A. Scozzafava, A. Mastrolorenzo, C. T. Supuran, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2004**, *14*, 667–702.
- [14] D. Hewett-Emmett, R. E. Tashian, *Mol. Phylogenet. Evol.* **1996**, *5*, 50–77.
- [15] M. H. Bracey, J. Christiansen, P. Tovar, S. P. Cramer, S. G. Bartlett, *Biochemistry* **1994**, *33*, 13126–13131.
- [16] T. H. Maren, *Physiol. Rev.* **1967**, *47*, 595–781.
- [17] R. E. Davies, *Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc.* **1951**, *26*, 87–120.
- [18] F. J. W. Roughton, *Harvey Lect.* **1944**, *39*, 96–142.
- [19] J. K. Terlouw, C. B. Lebrilla, H. Schwarz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 354–355; *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 352–353.
- [20] M. H. Moore, R. K. Khanna, *Spectrochim. Acta, Part A* **1991**, *47*, 255–262.
- [21] W. Hage, A. Hallbrucker, E. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8427–8431.
- [22] T. Loerting, C. Tautermann, R. T. Kroemer, I. Kohl, A. Hallbrucker, E. Mayer, K. R. Liedl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 892–894; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 919–922.
- [23] K. R. Liedl, S. Sekušak, E. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3782–3784.
- [24] P. Ballone, B. Montanari, R. O. Jones, *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 6571–6575.
- [25] C. S. Tautermann, A. F. Voegele, T. Loerting, I. Kohl, A. Hallbrucker, E. Mayer, K. R. Liedl, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 66–73.

Literaturverzeichnis

- [26] C. Chyba, C. Sagan, *Nature (London, U. K.)* **1987**, 330, 350–353.
- [27] G. Strazzulla, J. R. Brucato, G. Cimino, M. E. Palumbo, *Planet. Space Sci.* **1996**, 44, 1447–1450.
- [28] T. B. McCord, R. W. Carlson, W. D. Smythe, G. B. Hansen, R. N. Clark, C. A. Hibbitts, F. P. Fanale, J. C. Granahan, M. Segura, D. L. Matson, T. V. Johnson, P. D. Martin, *Science (Washington, DC, U. S.)* **1997**, 278, 271–275.
- [29] W. Hage, K. R. Liedl, A. Hallbrucker, E. Mayer, *Science (Washington, DC, U. S.)* **1998**, 279, 1332–1335.
- [30] D. Krankowsky, P. Lämmerzahl, I. Herrwerth, J. Woweries, P. Eberhardt, U. Dolder, U. Herrmann, W. Schulte, J. J. Bertheliet, J. M. Illiano, R. R. Hodges, J. H. Hoffman, *Nature (London, U. K.)* **1986**, 321, 326–329.
- [31] J. Crovisier, T. Y. Brooke, M. S. Hanner, H. U. Keller, P. L. Lamy, B. Altieri, D. Bockelée-Morvan, L. Jorda, K. Leech, E. Lellouch, *Astron. Astrophys.* **1996**, 315, L385–L388.
- [32] W. M. Calvin, T. Z. Martin., *J. Geophys. Res. (Planets)* **1994**, 99, 21143–21152.
- [33] R. P. Wayne, *Chemistry of the Atmospheres*, Clarendon Press, Oxford, **1995**, chapter 8–9.
- [34] J. Kesselmeier, A. Hubert, *Atmos. Environ.* **2002**, 36, 4679–4686.
- [35] A. J. Kettle, U. Kuhn, M. von Hobe, J. Kesselmeier, M. O. Andreae, *J. Geophys. Res. (Atmosph.)* **2002**, 107, 4658–4673.
- [36] U. Kuhn, J. Kesselmeier, *J. Geophys. Res. (Atmosph.)* **2000**, 105, 26783–26792.
- [37] S. Blezinger, C. Wilhelm, J. Kesselmeier, *Biogeochemistry* **2000**, 48, 185–197.
- [38] U. Kuhn, A. Wolf, C. Gries, T. H. Nash, J. Kesselmeier, *Atmos. Environ.* **2000**, 34, 4867–4878.
- [39] U. Kuhn, C. Ammann, A. Wolf, F. X. Meixner, M. O. Andreae, J. Kesselmeier, *Atmos. Environ.* **1999**, 33, 995–1008.
- [40] J. Kesselmeier, N. Teusch, U. Kuhn, *J. Geophys. Res. (Atmosph.)* **1999**, 104, 11577–11584.
- [41] G. Protoschill-Krebs, C. Wilhelm, J. Kesselmeier, *Atmos. Environ.* **1996**, 30, 3151–3156.
- [42] G. Protoschill-Krebs, C. Wilhelm, J. Kesselmeier, *Bot. Acta* **1995**, 108, 445–448.
- [43] G. Protoschill-Krebs, J. Kesselmeier, *Bot. Acta* **1992**, 105, 206–212.
- [44] S. Elliott, E. Lu, F. S. Rowland in *Biogenic Sulfur in the Environment*, Vol. 393 of *ACS Symposium Series*, E. S. Saltzman, W. J. Cooper (Eds.), American Chemical Society, Washington, DC, **1989**, chapter 19, pp. 314–327.
- [45] R. P. Kiene, *Mitt. Internat. Verein. Limnol.* **1996**, 25, 137–151.
- [46] C. P. Rinsland, A. Goldman, E. Mahieu, R. Zander, J. Notholt, N. B. Jones, D. W. T. Griffith, T. M. Stephen, L. S. Chiou, *J. Geophys. Res. (Atmosph.)* **2002**, 107, 4657–4665.
- [47] P. J. Crutzen, *Geophys. Res. Lett.* **1976**, 3, 73–76.
- [48] D. J. Hofmann, S. Solomon, *J. Geophys. Res. (Atmosph.)* **1989**, 94, 5029–5041.
- [49] J. E. Johnson, H. Harrison, *J. Geophys. Res. (Atmosph.)* **1986**, 91, 7883–7888.
- [50] M. O. Andreae in *The Role of Air Sea Exchange in Geochemical Cycling*, P. Buat-Menard, P. S. Liss, L. Merlivat (Eds.), Reidel, Dordrecht, **1986**, pp. 331–356.

- [51] V. S. Ulshöfer, G. Uher, M. O. Andreae, *Geophys. Res. Lett.* **1995**, *22*, 2601–2604.
- [52] R. G. Zepp, M. O. Andreae, *Geophys. Res. Lett.* **1994**, *21*, 2813–2816.
- [53] N. A. Smith, D. P. Kelly, *J. Gen. Microbiol.* **1988**, *134*, 3041–3048.
- [54] R. Chênevert, R. B. Rhlid, M. Létourneau, R. Gagnon, L. D' Astous, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1137–1340.
- [55] X. Xu, A. R. Lajmi, J. W. Canary, *Chem. Commun.* **1998**, 2701–2702.
- [56] P. Woolley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 318–324.
- [57] R. H. Prince, P. R. Woolley, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1548–1554.
- [58] G. Parkin, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2004**, *104*, 699–767.
- [59] L. L. Kiefer, C. A. Fierke, *Biochemistry* **1994**, *33*, 15233–152340.
- [60] J. A. Ippolito, D. W. Christianson, *Biochemistry* **1994**, *33*, 15241–15249.
- [61] L. L. Kiefer, S. A. Paterno, C. A. Fierke, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6831–6837.
- [62] C. A. Lesburg, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6838–6844.
- [63] S. Schenk, J. Kesselmeier, E. Anders, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3091–3105.
- [64] H. Brombacher, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6042–6049.
- [65] H. Brombacher, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6050–6053.
- [66] T. Marino, N. Russo, M. Toscano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4242–4253.
- [67] J. W. McBain, *J. Chem. Soc.* **1912**, *101*, 814–820.
- [68] C. Faurholt, *J. Chim. Phys. Phys. Chim. Biol.* **1924**, *21*, 400–455.
- [69] J. F. Marlier, M. H. O'Leary, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5054–5057.
- [70] Y. Pocker, D. W. Bjorkquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6537–6543.
- [71] E. Magid, B. O. Turbeck, *Biochim. Biophys. Acta* **1968**, *165*, 515–524.
- [72] J. Meier, G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 907–917.
- [73] M. J. Welch, J. F. Lifton, J. A. Seck, *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 3351–3356.
- [74] A. R. Olson, P. V. Youle, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1027–1028.
- [75] G. A. Mills, H. C. Urey, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1019–1026.
- [76] E. H. E. Pietsch, A. Kotowski (Eds.), *Gmelin Handbuch der anorganischen Chemie, Kohlenstoff*, Verlag Chemie, Weinheim, **1973**.
- [77] J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 934–942.
- [78] M. T. Nguyen, G. Raspoet, L. G. Vanquickenborne, P. T. van Duijnen, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 7379–7388.
- [79] C. A. Wight, A. I. Boldyrev, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 12125–12130.
- [80] R. K. Khanna, J. A. Tossell, K. Fox., *Icarus* **1994**, *112*, 541–544.
- [81] K. M. Merz, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7973–7980.
- [82] K. M. Merz, Jr., R. Hoffmann, M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5636–5649.

Literaturverzeichnis

- [83] M. T. Nguyen, A. F. Hegarty, T.-K. Ha, *THEOCHEM* **1987**, *150*, 319–325.
- [84] J.-Y. Liang, W. N. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5051–5058.
- [85] M. T. Nguyen, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 599–602.
- [86] W. A. Sokalski, A. Sawaryn, H. Chojnacki, *Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp.* **1983**, *10*, 321–329.
- [87] B. Jönsson, G. Karlström, H. Wennerström, S. Forsén, B. Roos, J. Almlöf, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4628–4632.
- [88] B. Jönsson, G. Karlström, H. Wennerström, B. Roos, *Chem. Phys. Lett.* **1976**, *41*, 317–320.
- [89] L. A. Curtiss, P. C. Redfern, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 124107 (12 pages).
- [90] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486–1493.
- [91] P. W. Atkins in [388], chapter 30, p. 750.
- [92] A. D. Boese, J. M. L. Martin, *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 3405–3416.
- [93] Y. Zhao, B. J. Lynch, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2715–2719.
- [94] Y. Zhao, J. Pu, B. J. Lynch, D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 673–676.
- [95] M. A. Iron, H. C. Lo, J. M. L. Martin, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7041–7054.
- [96] B. J. Lynch, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 2936–2941.
- [97] S. Parthiban, G. de Oliveira, J. M. L. Martin, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 895–904.
- [98] B. J. Lynch, P. L. Fast, M. Harris, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 4811–4815.
- [99] P. Sanchez-Andrada, I. Alkorta, J. Elguero, *THEOCHEM* **2001**, *544*, 5–23.
- [100] A. Banerjee, N. Adams, J. Simons, R. Shepard, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 52–57.
- [101] J. Simons, P. Jørgensen, H. Taylor, J. Ozment, *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 2745–2753.
- [102] C. J. Cerjan, W. H. Miller, *J. Chem. Phys.* **1981**, *75*, 2800–2806.
- [103] X. Xu, Q. Zhang, R. P. Muller, W. A. Goddard, III, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 014105 (14 pages).
- [104] Q. Cui, M. Karplus, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 1071–1078.
- [105] T. H. Dunning, Jr., P. J. Hay in *Modern Theoretical Chemistry, Vol. 3*, H. F. Schaefer, III (Ed.), Plenum, New York, **1976**, pp. 1–28.
- [106] W. R. Wadt, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284–298.
- [107] S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553–566.
- [108] H. W. Thompson, C. F. Kearton, S. A. Lamb, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1033–1037.
- [109] S. Elliott, E. Lu, F. S. Rowland, *Environ. Sci. Technol.* **1989**, *23*, 458–461.
- [110] R. P. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5209–5214.
- [111] J. E. Coleman in [389], pp. 49–58.
- [112] S. Lindskog in [389], pp. 307–316.
- [113] H. Steiner, B.-H. Jonsson, S. Lindskog, *FEBS Lett.* **1976**, *62*, 16–20.

- [114] D. N. Silverman, C. K. Tu, S. Lindskog, G. C. Wynns, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6734–6740.
- [115] R. S. Rowlett, D. N. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6737–6741.
- [116] I. Bertini, C. Luchinat, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 272–279.
- [117] S. Lindskog, *Carbonic Anhydrase*, Wiley, New York, **1983**.
- [118] D. N. Silverman, S. Lindskog, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 30–36.
- [119] J.-Y. Liang, W. N. Lipscomb, *Biochemistry* **1988**, *27*, 8676–8682.
- [120] F. Botre, G. Gros, B. T. Storey (Eds.), *Carbonic Anhydrase*, VCH, New York, **1991**.
- [121] P. Woolley, *Nature (London, U. K.)* **1975**, *258*, 677–682.
- [122] J.-Y. Liang, W. N. Lipscomb, *Int. J. Quantum Chem.* **1989**, *36*, 299–312.
- [123] A. E. Eriksson, T. A. Jones, A. Liljas, *Proteins: Struct., Funct., Genet.* **1988**, *4*, 274–282.
- [124] K. Håkansson, M. Carlsson, L. A. Svensson, A. Liljas, *J. Mol. Biol.* **1992**, *227*, 1192–1204.
- [125] B. L. Vallee, D. S. Auld, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 543–551.
- [126] A. Liljas, K. K. Kannan, P. C. Bergsten, I. Waara, K. Fridborg, B. Strandberg, U. Carlbom, L. Jarup, S. Lovgren, M. Petef, *Nature (London, U. K.), New Biol.* **1972**, *235*, 131–137.
- [127] R. S. Alexander, L. L. Kiefer, C. A. Fierke, D. W. Christianson, *Biochemistry* **1993**, *32*, 1510–1518.
- [128] L. L. Kiefer, J. F. Krebs, S. A. Paterno, C. A. Fierke, *Biochemistry* **1993**, *32*, 9896–9900.
- [129] J. A. Ippolito, D. W. Christianson, *Biochemistry* **1993**, *32*, 9901–9905.
- [130] L. L. Kiefer, J. A. Ippolito, C. A. Fierke, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12581–12582.
- [131] Y. Xue, J. Vidgren, L. A. Svensson, A. Liljas, B. H. Jonsson, S. Lindskog, *Proteins: Struct., Funct., Genet.* **1993**, *15*, 80–87.
- [132] L. R. Scolnick, A. M. Clements, J. Liao, L. Crenshaw, M. Hellberg, J. May, T. R. Dean, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 850–851.
- [133] D. W. Christianson, C. A. Fierke, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 331–339.
- [134] D. Duda, C. Tu, M. Qian, P. Laipis, M. Agbandje-McKenna, D. N. Silverman, R. McKenna, *Biochemistry* **2001**, *40*, 1741–1748.
- [135] D. Duda, C. Tu, D. N. Silverman, A. J. Kalb, M. Agbandje-McKenna, R. McKenna, *Protein Pept. Lett.* **2001**, *8*, 63–67.
- [136] H. An, C. Tu, D. Duda, I. Montanez-Clemente, K. Math, P. J. Laipis, R. McKenna, D. N. Silverman, *Biochemistry* **2002**, *41*, 3235–3242.
- [137] Z. Smedarchina, W. Siebrand, A. Fernández-Ramos, Q. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 243–251.
- [138] Z. Fisher, J. A. H. Prada, C. Tu, D. Duda, C. Yoshioka, H. An, L. Govindasamy, D. N. Silverman, R. McKenna, *Biochemistry* **2005**, *44*, 1097–1105.
- [139] K. M. Merz, Jr., *J. Mol. Biol.* **1990**, *214*, 799–802.

Literaturverzeichnis

- [140] S. Huang, B. Sjöblom, A. E. Sauer-Eriksson, B.-H. Jonsson, *Biochemistry* **2002**, *41*, 7628–7635.
- [141] Z. Liang, Y. Xue, G. Behravan, B.-H. Jonsson, S. Lindskog, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *211*, 821–827.
- [142] J. F. Krebs, J. A. Ippolito, D. W. Christianson, C. A. Fierke, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 27458–27466.
- [143] K. M. Merz, Jr., L. Banci, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 863–871.
- [144] M. J. Loferer, C. S. Tautermann, H. H. Loeffler, K. R. Liedl, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8921–8927.
- [145] S. Lindskog, B. G. Malmström, *J. Biol. Chem.* **1962**, *237*, 1129–1137.
- [146] A. Thorslund, S. Lindskog, *Eur. J. Biochem.* **1967**, *3*, 117–123.
- [147] J. E. Coleman, *Nature (London, U. K.)* **1967**, *214*, 193–194.
- [148] I. Bertini, G. Canti, C. Luchinat, A. Scozzafava, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 1269–1273.
- [149] I. Bertini, C. Luchinat, A. Scozzafava, *Struct. Bond.* **1981**, *48*, 45–92.
- [150] S. Lindskog, *Adv. Inorg. Biochem.* **1982**, *4*, 115–170.
- [151] S. Lindskog in *Zinc Enzymes*, T. G. Spiro (Ed.), Wiley, New York, **1983**, pp. 77–122.
- [152] H. Siegel (Ed.), *Metal Ions in Biological Systems, Vol. 15*, Marcel Dekker, New York, **1983**.
- [153] I. Bertini, C. Luchinat, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1984**, *429*, 89–98.
- [154] R. J. P. Williams, *J. Mol. Catal.* **1985**, *30*, 1–26.
- [155] L. Banci, I. Bertini, C. Luchinat, A. Donaire, M. J. Martínez, J. M. M. Mascarell, *Comments Inorg. Chem.* **1990**, *9*, 245–261.
- [156] J. M. Moratal, M. J. Martínez-Ferrer, A. Donaire, J. Castells, J. Salgado, H. R. Jiménez, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 3393–3399.
- [157] D. N. Silverman, R. G. Khalifah in *The Carbonic Anhydrases*, S. J. Dodgson, R. E. Tashian, G. Gros, N. D. Carter (Eds.), Plenum Publishing Corp., New York, **1991**, pp. 49–70.
- [158] A. Looney, G. Parkin, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 1234–1237.
- [159] K. Okrasa, R. J. Kazlauskas, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1587–1596.
- [160] S. Lindskog, *J. Biol. Chem.* **1963**, *238*, 945–951.
- [161] M. Peschke, A. T. Blades, P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1492–1505.
- [162] S. Lindskog, L. E. Henderson, K. K. Kannan, A. Liljas, P. O. Nyman, B. Strandber in *The Enzymes, Vol. 5*, P. Boyer (Ed.), 3rd Academic Press, New York, **1971**, pp. 587–665.
- [163] R. W. Henkens, J. M. Sturtevant, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2669–2676.
- [164] V. Yachandra, L. Powers, T. G. Spiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6596–6604.
- [165] S. Lindskog, A. Liljas, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1993**, *3*, 915–920.
- [166] X. Zhang, C. D. Hubbard, R. van Eldik, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 9161–9171.
- [167] H. C. Lee, Y. H. Ko, S. B. Baek, D. H. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3379–3384.

- [168] H. Vahrenkamp, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 589–596.
- [169] T. Wingo, C. Tu, P. J. Laipis, D. N. Silverman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *288*, 666–669.
- [170] C. Tu, B. C. Tripp, J. G. Ferry, D. N. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5861–5866.
- [171] S. Thoms, *J. Theor. Biol.* **2002**, *215*, 399–404.
- [172] A. L. Banerjee, S. Tobwala, B. Ganguly, S. Mallik, D. K. Srivastava, *Biochemistry* **2005**, *44*, 3673–3682.
- [173] D. Matulis, J. K. Kranz, F. R. Salemme, M. J. Todd, *Biochemistry* **2005**, *44*, 5258–5266.
- [174] D. M. Duda, C. Tu, S. Z. Fisher, H. An, C. Yoshioka, L. Govindasamy, P. J. Laipis, M. Agbandje-McKenna, D. N. Silverman, R. McKenna, *Biochemistry* **2005**, *44*, 10046–10053.
- [175] K. M. Merz, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 406–411.
- [176] K. M. Merz, Jr., L. Banci, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 17414–17420.
- [177] S. Toba, G. Colombo, K. M. Merz, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2290–2302.
- [178] A. Alex, T. Clark, *J. Comput. Chem.* **1992**, *13*, 704–717.
- [179] S. Álvarez-Santos, À. Gonzalez-Lafont, J. M. Lluch, B. Oliva, F. X. Aviles, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2077–2083.
- [180] M. Sakurai, T. Furuki, Y. Inoue, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 17789–17794.
- [181] M. Hartmann, K. M. Merz, Jr., R. van Eldik, T. Clark, *J. Mol. Model.* **1998**, *4*, 355–365.
- [182] A. Pullman, D. Demoulin, *Int. J. Quantum Chem.* **1979**, *16*, 641–653.
- [183] C. M. Cook, K. Haydock, R. H. Lee, L. C. Allen, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 4875–4880.
- [184] J.-Y. Liang, W. N. Lipscomb, *Biochemistry* **1987**, *26*, 5293–5301.
- [185] I. Bertini, C. Luchinat, M. Rosi, A. Sgamellotti, F. Tarantelli, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1460–1463.
- [186] M. Krauss, D. R. Garmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6426–6435.
- [187] M. Solá, A. Lledòs, M. Duran, J. Bertràn, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 869–877.
- [188] Y.-J. Zheng, K. M. Merz, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10498–10507.
- [189] D. R. Garmer, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 2945–2953.
- [190] S. Álvarez-Santos, À. Gonzalez-Lafont, J. M. Lluch, *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 1027–1032.
- [191] D. Lu, G. A. Voth, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4006–4014.
- [192] C. Muguruma, *THEOCHEM* **1999**, *461–462*, 439–452.
- [193] C. S. Tautermann, M. J. Loferer, A. F. Voegele, K. R. Liedl, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 12013–12020.
- [194] M. Hartmann, T. Clark, R. van Eldik, *J. Mol. Model.* **1996**, *2*, 358–361.
- [195] M. Mauksch, M. Bräuer, J. Weston, E. Anders, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 190–198.
- [196] M. Bräuer, J. L. Pérez-Lustres, J. Weston, E. Anders, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1454–1463.

Literaturverzeichnis

- [197] A. Bottoni, C. Z. Lanza, G. P. Miscione, D. Spinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1542–1550.
- [198] J. Huguet, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7571–7572.
- [199] E. Kimura, T. Koike, K. Toriumi, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3687–3688.
- [200] A. Looney, G. Parkin, R. Alsfasser, M. Ruf, H. Vahrenkamp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 92–93; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 57–58.
- [201] E. Kimura, H. Kurosaki, T. Koike, K. Toriumi., *J. Inclusion Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1992**, *12*, 377–387.
- [202] R. Alsfasser, M. Ruf, S. Trofimenko, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 703–710.
- [203] X. Zhang, R. van Eldik, T. Koike, E. Kimura, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5749–5755.
- [204] A. Looney, R. Han, K. McNeill, G. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4690–4697.
- [205] N. Kitajima, S. Hikichi, M. Tanaka, Y. Moro-oka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5496–5508.
- [206] R. Gregorzik, U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2117–2122.
- [207] U. Hartmann, R. Gregorzik, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2123–2127.
- [208] E. Kimura, I. Nakamura, T. Koike, M. Shionoya, Y. Kodama, T. Ikeda, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4764–4771.
- [209] E. Kimura, *Prog. Inorg. Chem.* **1994**, *41*, 443–491.
- [210] C. Titze, J. Hermann, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1095–1103.
- [211] X. Zhang, R. van Eldik, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5606–5614.
- [212] P. Gockel, R. Vogler, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 887–895.
- [213] M. Ruf, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1025–1028.
- [214] P. Gockel, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1243–1249.
- [215] M. Ruf, R. Burth, K. Weis, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1251–1257.
- [216] C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bencini, A. Bianchi, F. Corana, V. Fusi, C. Giorgi, P. Paoli, P. Paoletti, B. Valtancoli, C. Zanchini, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5540–5548.
- [217] E. Kimura, T. Koike, *Adv. Inorg. Chem.* **1997**, *44*, 229–261.
- [218] M. Ruf, F. A. Schell, R. Walz, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber. / Recl.* **1997**, *130*, 101–104.
- [219] K. Nakata, M. K. Uddin, K. Ogawa, K. Ichikawa, *Chem. Lett.* **1997**, 991–992.
- [220] A. Schrodtt, A. Neubrand, R. van Eldik, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4579–4584.
- [221] E. Kimura, T. Koike, M. Shionoya, *Struct. Bond.* **1997**, *89*, 1–28.
- [222] D. H. Kim, S. J. Chung, E.-J. Kim, G. R. Tian, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 859–864.
- [223] K. Ogawa, K. Nakata, K. Ichikawa, *Chem. Lett.* **1998**, 797–798.
- [224] G. Parkin, *Chem. Commun.* **2000**, 1971–1985.
- [225] E. Kimura, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 171–179.
- [226] Z.-W. Mao, G. Liehr, R. van Eldik, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 1593–1600.
- [227] Z.-W. Mao, F. W. Heinemann, G. Liehr, R. van Eldik, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 3652–3662.

- [228] H. Erras-Hanauer, Z.-W. Mao, G. Liehr, T. Clark, R. van Eldik, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1562–1569.
- [229] A. S. Lipton, C. Bergquist, G. Parkin, P. D. Ellis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3768–3772.
- [230] M. Fondo, A. M. García-Deibe, N. Ocampo, J. Sanmartin, M. R. Bermejo, *Dalton Trans.* **2004**, 2135–2141.
- [231] K. Ohmori, M. Tamiya, M. Kitamura, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3871–3874; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3939–3942.
- [232] M. Rombach, H. Brombacher, H. Vahrenkamp, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 153–159.
- [233] M. Bräuer, E. Anders, S. Sinnecker, W. Koch, M. Rombach, H. Brombacher, H. Vahrenkamp, *Chem. Commun.* **2000**, 647–648.
- [234] S. Sinnecker, M. Bräuer, W. Koch, E. Anders, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1006–1013.
- [235] D. Schröder, H. Schwarz, S. Schenk, E. Anders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5087–5090; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5241–5244.
- [236] H. Eyring, *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107–115.
- [237] H. Eyring, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **1935**, *17*, 65–77.
- [238] K. J. Laidler, M. C. King, *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 2657–2664.
- [239] B. C. Garrett, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **1979**, *70*, 1593–1598.
- [240] D. G. Truhlar, B. C. Garrett, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 440–448.
- [241] D. Lu, T. N. Truong, V. S. Melissas, G. C. Lynch, Y.-P. Liu, B. C. Garrett, R. Steckler, A. D. Isaacson, S. N. Rai, G. C. Hancock, J. G. Lauderdale, T. Joseph, D. G. Truhlar, *Comp. Phys. Commun.* **1992**, *71*, 235–262.
- [242] Y.-P. Liu, G. C. Lynch, T. N. Truong, D.-h. Lu, D. G. Truhlar, B. C. Garrett, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2408–2415.
- [243] B. C. Garrett, T. Joseph, T. N. Truong, D. G. Truhlar, *Chem. Phys.* **1989**, *136*, 271–283; erratum: *Chem. Phys.* **1990**, *140*, 207.
- [244] Y.-P. Liu, D.-h. Lu, À. Gonzalez-Lafont, D. G. Truhlar, B. C. Garrett, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7806–7817.
- [245] A. Fernandez-Ramos, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 1491–1496.
- [246] P. W. Atkins in [388], chapter 26, p. 651.
- [247] P. W. Atkins in [388], chapter 30, p. 741.
- [248] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [249] K. Kato, O. Mitsunobu, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4227–4229.
- [250] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
- [251] I. D. Jenkins, O. Mitsunobu in [390], pp. 5379–5390.
- [252] D. L. Hughes in *Organic Reactions*, Vol. 42, L. A. Paquette (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York, **1992**, chapter 2, pp. 335–656.
- [253] D. C. Morrison, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1072–1074.
- [254] D. Crich, H. Dyker, R. J. Harris, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 257–259.

Literaturverzeichnis

- [255] R. D. G. Guthrie, I. D. Jenkins, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 767–774.
- [256] E. Brunn, R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 513–515; *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 534–536.
- [257] D. D. Sung, M. J. Choi, K. M. Ha, T. S. Uhm, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 935–938.
- [258] L. Eberson, O. Persson, J. O. Svensson, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 1293–1300.
- [259] D. Camp, G. R. Hanson, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2977–2980.
- [260] I. D. Grice, P. J. Harvey, I. D. Jenkins, M. J. Gallagher, M. G. Ranasinghe, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1087–1090.
- [261] T. Watanabe, I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Chirality* **2000**, *12*, 346–351.
- [262] D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487–6491.
- [263] M. Varasi, K. A. M. Walker, M. L. Maddox, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4235–4238.
- [264] N. Satish Kumar, K. Praveen Kumar, K. V. P. Pavan Kumar, P. Kommana, J. J. Vittal, K. C. Kumara Swamy, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1880–1889.
- [265] S. R. Wilson, J. Perez, A. Pasternak, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1994–1997.
- [266] H. Maeda, H. Ohmori, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 72–80.
- [267] E. S. Lewis, K. S. Colle, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4369–4372.
- [268] K. S. Colle, E. S. Lewis, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 571–574.
- [269] J. B. Hendrickson in [390], pp. 5405–5407.
- [270] J. B. Hendrickson, M. S. Hussoin, *Synlett* **1990**, 423–424.
- [271] J. B. Hendrickson, M. S. Hussoin, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1144–1149.
- [272] J. B. Hendrickson, M. S. Hussoin, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4137–4139.
- [273] K. E. Elson, I. D. Jenkins, W. A. Loughlin, *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 371–376.
- [274] K. E. Elson, I. D. Jenkins, W. A. Loughlin, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2958–2965.
- [275] D. Camp, I. D. Jenkins, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 47–55.
- [276] M. von Itzstein, I. D. Jenkins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2057–2060.
- [277] M. von Itzstein, I. D. Jenkins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 437–445.
- [278] W. Adam, N. Narita, Y. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1843–1845.
- [279] M. von Itzstein, I. D. Jenkins, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 557–563.
- [280] E. Grochowski, B. D. Hilton, R. J. Kupper, C. J. Michejda, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6876–6877.
- [281] D. Camp, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3045–3049.
- [282] D. Camp, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3049–3054.
- [283] A. Pautard-Cooper, S. A. Evans, Jr., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2485–2488; erratum: *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4974.
- [284] M. von Itzstein, I. D. Jenkins, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 2447–2451.

- [285] J. A. Dodge, J. I. Trujillo, M. Presnell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 234–236.
- [286] D. Caine, P. L. Kotian, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6587–6593.
- [287] M. Saïah, M. Bessodes, K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4317–4320.
- [288] S. F. Martin, J. A. Dodge, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017–3020.
- [289] D. L. Hughes, R. A. Reamer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2967–2971.
- [290] P. J. Harvey, M. von Itzstein, I. D. Jenkins, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3933–3942.
- [291] H. Kunz, P. Schmidt, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3886–3894.
- [292] A. M. Pautard, S. A. Evans, Jr., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2300–2303.
- [293] M. A. Greenbaum, D. B. Denney, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2563–2565.
- [294] J. McNulty, A. Capretta, V. Laritchev, J. Dyck, A. J. Robertson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4051–4054; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4185–4188.
- [295] B. K. Shull, T. Sakai, J. B. Nichols, M. Koreeda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8294–8303.
- [296] A. B. Charette, B. Côté, S. Monroc, S. Prescott, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6888–6894.
- [297] A. B. Charette, B. Côté, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6833–6836.
- [298] C. F. Palmer, K. P. Parry, S. M. Roberts, V. Sik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 2051–2052.
- [299] V. Farina, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6645–6648.
- [300] A. P. Davis, S. Dresen, L. J. Lawless, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4305–4308.
- [301] C. Simon, S. Hosztafi, S. Makleit, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 349–365.
- [302] M. Kodaka, T. Tomohiro, H. Okuno, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 81–82.
- [303] J. A. Campbell, D. J. Hart, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6247–6250.
- [304] J. E. Audia, N. Colocci, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3779–3782.
- [305] A. Ghosh, W. Wang, J. P. Freeman, J. S. Althaus, P. F. VonVoigtlander, T. A. Scahill, S. A. Mizsak, J. Szmuszkowicz, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8653–8662.
- [306] J. Freedman, M. J. Vaal, E. W. Huber, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 670–672.
- [307] C. J. Dinsmore, S. P. Mercer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2885–2888.
- [308] X. Liao, Y. Wu, J. K. De Brabander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1648–1652; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1686–1690.
- [309] A. B. Smith, III., I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102–11113.
- [310] C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1751–1753.
- [311] C. Ahn, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1754–1759; erratum: *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1176.
- [312] R. Dembinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763–2772.
- [313] J. McNulty, A. Capretta, V. Laritchev, J. Dyck, A. J. Robertson, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1597–1600.
- [314] *The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*, <http://www.iupac.org>.

Literaturverzeichnis

- [315] *ACD/IUPAC Name Free*, version 8.05, <http://www.iupac.org/nomenclature/>.
- [316] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie 22nd ed.*, Hirzel, Stuttgart, **1991**, chapter 2, pp. 174–178.
- [317] G. R. J. Thatcher, R. Kluger, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1989**, *25*, 99–265.
- [318] F. H. Westheimer, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 70–78.
- [319] D. Camp, P. C. Healy, I. D. Jenkins, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1323–1327.
- [320] J. Navech, R. Kraemer, J.-P. Majoral, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1449–1452.
- [321] A. Schmidpeter, J. Luber, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 820–830.
- [322] N. Satish Kumar, P. Kommana, J. J. Vittal, K. C. Kumara Swamy, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6653–6658.
- [323] S. Kojima, K. Kajiyama, M. Nakamoto, K. ya Akiba, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12866–12867.
- [324] R. S. Berry, *J. Chem. Phys.* **1960**, *32*, 933–938.
- [325] N. Chang, C. Lim, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 8706–8713.
- [326] T. Uchimar, M. Uebayasi, T. Hirose, S. Tsuzuki, A. Yliniemelä, K. Tanabe, K. Taira, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1599–1608.
- [327] D. R. Cameron, G. R. J. Thatcher, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5986–5997.
- [328] J. Moc, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11790–11797.
- [329] J. Navech, M. Revel, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2863–2866.
- [330] N. Chang, C. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2156–2167.
- [331] T. Uchimar, W. J. Stec, K. Taira, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5793–5800.
- [332] P. Tole, C. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3922–3931.
- [333] R. Beckert, J. Fleischhauer, A. Darsen, J. Weston, S. Schenk, A. Batista, E. Anders, H. Görls, M. Döring, D. Pufky, O. Walter, *Heterocycles* **2005**, *65*, 1311–1320.
- [334] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, N. Rega, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian98*, revision A.11-4, **2002**, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, <http://www.gaussian.com>.

- [335] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian03*, revision C.02, **2004**, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, <http://www.gaussian.com>.
- [336] P. Császár, P. Pulay, *THEOCHEM* **1984**, *114*, 31–34.
- [337] Ö. Farkas, Ph.D. thesis, Eötvös Loránd University, Budapest, **1995**.
- [338] Ö. Farkas, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 10806–10814.
- [339] J.-R. Hill, *Viewmol*, <http://viewmol.sourceforge.net>.
- [340] G. Schaftenaar, J. H. Noordik, *J. Comp. Aid. Mol. Des.* **2000**, *14*, 123–134.
- [341] G. Schaftenaar, *Molden*, <http://www.cmbi.ru.nl/molden/molden.html>.
- [342] F. Weinhold, C. R. Landis, *Valency and Bonding*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, **2005**.
- [343] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **1988**, *88*, 899–926.
- [344] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735–746.
- [345] A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066–4073.
- [346] F. Weinhold, *NBO*, version 5, <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5/>.
- [347] A. D. Becke, *Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.* **1988**, *38*, 3098–3100.
- [348] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, *37*, 785–789.
- [349] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [350] J. P. Perdew, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1986**, *33*, 8822–8824.
- [351] K. Nordhoff, E. Anders, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7485–7491.
- [352] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2005**, *105*, 2999–3093.
- [353] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 669–681.
- [354] V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995–2001.
- [355] A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799–805.
- [356] R. A. Kendall, T. H. Dunning, Jr., R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806.
- [357] K. S. Raymond, R. A. Wheeler, *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 207–216.
- [358] T. H. Dunning, Jr., *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1023.

Literaturverzeichnis

- [359] D. E. Woon, T. H. Dunning, Jr., *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358–1371.
- [360] T. H. Dunning, Jr., K. A. Peterson, A. K. Wilson, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 9244–9253.
- [361] G. E. Scuseria, H. F. Schaefer, III, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 3700–3703.
- [362] G. E. Scuseria, C. L. Janssen, H. F. Schaefer, III, *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 7382–7387.
- [363] J. A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 5968–5975.
- [364] G. D. Purvis, R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 1910–1918.
- [365] J. M. L. Martin, A. Sundermann, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 3408–3420.
- [366] A. J. H. Wachters, *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 1033–1036.
- [367] P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 4377–4384.
- [368] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- [369] A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639–5648.
- [370] T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. von Ragué Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294–301.
- [371] K. Raghavachari, G. W. Trucks, *J. Chem. Phys.* **1989**, *91*, 1062–1065.
- [372] M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss., *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866–872.
- [373] T. H. Dunning, Jr., *J. Chem. Phys.* **1970**, *53*, 2823–2833.
- [374] B. J. Lynch, Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1384–1388.
- [375] J. C. Corchado, Y.-Y. Chuang, E. L. Coitiño, D. G. Truhlar, *Gaussrate*, version 9.1, **2003**, University of Minnesota, Minneapolis, MN, <http://comp.chem.umn.edu/gaussrate/>.
- [376] J. C. Corchado, Y.-Y. Chuang, P. L. Fast, J. Villà, W.-P. Hu, Y.-P. Liu, G. C. Lynch, K. A. Nguyen, C. F. Jackels, V. S. Melissas, B. J. Lynch, I. Rossi, E. L. Coitiño, A. Fernandez-Ramos, J. Pu, T. V. Albu, R. Steckler, B. C. Garrett, A. D. Isaacson, D. G. Truhlar, *Polyrate*, version 9.1, **2002**, University of Minnesota, Minneapolis, MN, <http://comp.chem.umn.edu/polyrate/>.
- [377] V. S. Melissas, D. G. Truhlar, B. C. Garrett, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 5758–5772.
- [378] Y.-Y. Chuang, J. C. Corchado, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 1140–1149.
- [379] M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265–3269.
- [380] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.
- [381] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.
- [382] M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654–3665.
- [383] G. W. Spitznagel, T. Clark, P. von Ragué Schleyer, W. J. Hehre, *J. Comput. Chem.* **1987**, *8*, 1109–16.
- [384] S. Schenk, *Chemcompounds*, <http://www.ctan.org/tex-archive/macros/latex/contrib/chemcompounds/>.
- [385] *Python*, <http://www.python.org>.
- [386] *The Comprehensive TeX Archive Network (CTAN)*, <http://www.ctan.org>.

- [387] *SourceForge.net*, <http://www.sourceforge.net>.
- [388] P. W. Atkins, *Physical Chemistry 3rd ed.*, W. H. Freeman and Company, New York, **1985**.
- [389] I. Bertini, C. Luchinat, W. Maret, M. Zeppezauer (Eds.), *Zinc Enzymes*, Birkhäuser, Boston, **1986**.
- [390] L. A. Paquette (Ed.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 8*, Wiley, New York, **1995**.