

Dichtefunktionalrechnungen

**Mechanismus der aliphatischen Hydroxylierung
mit einem Bis(μ -oxo)dikupfer(II)-Komplex****

*Philipp Spuhler und Max C. Holthausen**

*Professor Helmut Schwarz
zum 60. Geburtstag gewidmet*

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei der Bindung und Aktivierung von Disauerstoff durch kupferhaltige Metalloproteine wie Hämocyanin, Tyrosinase, Catechol-Oxidase, Dopamin- β -Hydroxylase oder partikuläre Methan-Monooxygenase intensiv untersucht.^[1] Das führte zu einer Vielzahl bioanorganischer Studien über kleine Kupfer(I)-Modellkomplexe, die in Lösung O₂ binden und die O-O-Bindung spalten und/oder bei niedrigen Temperaturen Sauerstoffatome aus O₂ in C-H-Bindungen organischer Substrate inserieren.^[2] Als Nachbildung ihrer biokatalytisch aktiven Vorbilder wurden diese Komplexe mit einem zentralen [Cu₂O₂]-Strukturmotiv entworfen.^[3] Während die experimentelle Charakterisierung der aktiven Kupferspezies, von Intermediaten und Produkten für eine Reihe von Modellsystemen, die eine selektive aromatische Hydroxylierung katalysieren, gelang,^[4] sind vergleich-

[*] Dr. M. C. Holthausen, Dipl.-Chem. P. Spuhler
Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-282-5566
E-mail: Max.Holthausen@chemie.uni-marburg.de

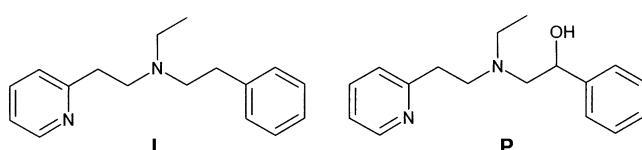
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.
Wir bedanken uns für die großzügige Überlassung von Rechenzeit
am CSC der Universität Frankfurt und für die Nutzung des HHLR im
HRZ an der TU Darmstadt.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter
<http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor
angefordert werden.

bare Ergebnisse für Systeme, die eine aliphatische Hydroxylierung vermitteln, deutlich seltener.^[5]

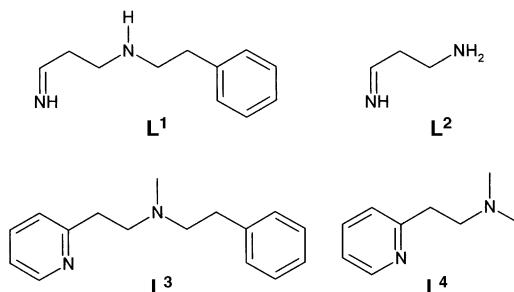
Kürzlich berichteten Itoh et al. über die detaillierte kinetische Untersuchung einer intramolekularen Hydroxylierung von benzylischen C-H-Bindungen. Bei der Reaktion von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L})(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$ ($\text{L} = N\text{-Ethyl-}N\text{-[2-(2-pyridyl)-ethyl]-2-phenylethylamin}$) mit O_2 in Aceton entsteht der Alkohol **P** in 46 % Ausbeute.^[6]



Ein Intermediat, das zu Beginn der Reaktion bei -90°C auftrat, wurde aufgrund seiner charakteristischen UV/Vis-Absorption und Resonanz-Raman-Signatur sowie seiner ESR-Inaktivität als zweikerniger Bis(μ -oxo)dikupfer(III)-Komplex interpretiert. Kinetische Messungen ergaben eine Aktivierungsenergie von $\Delta G^{\ddagger} = 12.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ und einen großen kinetischen Isotopeneffekt (KIE) von 35.4 für den intramolekularen Zerfall des Intermediats bei -80°C . Dabei wird einer der Liganden des zweikernigen Intermediats in nahezu quantitativer Ausbeute hydroxyliert. Weitgehende Analogen zu verwandten Arbeiten^[5a] veranlassten die Autoren, entweder eine H-Abstraktion gefolgt von einem OH-Rückbindungsschritt oder alternativ eine konzertierte O-Insertion als Mechanismus zu postulieren.

Hier erweitern wir diese experimentellen Ergebnisse durch eine detaillierte quantenchemische Studie zur Aufklärung des Mechanismus. Wir verwendeten zunächst einen kleinen Modellkomplex mit **L**¹ als aktivem Liganden, der benzylische C-H-Bindungen zur Modellierung der C-H-Aktivierung enthält, und **L**² als inaktivem Liganden. Die entlang des Reaktionspfads charakterisierten stationären Punkte für dieses Modellsystem wurden mit den Liganden **L**³ und **L**⁴ näher untersucht,^[7] die dem Liganden **L** im Experiment ähnlicher sind. Im Folgenden bezeichnen wir optimierte stationäre Punkte für das kleine Modell mit einem Suffix **S**, die für das große Modell mit **L**.

Ausgehend vom Peroxokomplex $[\text{Cu}_2\text{L}^1\text{L}^2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$, **1**^S, besteht der erste Elementarschritt entlang der Reaktionskoordinate des kleinen Systems in der Isomerisierung zum Bis(μ -oxo)-Intermediat **2**^S (Abbildung 1). Dabei wird eine $6.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ hohe Barriere für **TS12**^S, den Übergangszustand des O-O-Bin-



dungsbruchs, überschritten. **2**^S ist um $4.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler als **1**^S, was die von Itoh et al. postulierte Natur des reaktiven Intermediats bestätigt.^[6] Die anschließende Spaltung der benzylischen C-H-Bindung in **2**^S über **TS23**^S ist mit einer Barriere von nur $4.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ verbunden. Überraschenderweise verbindet **TS23**^S das Minimum **2**^S nicht mit einem Hydroxo-(μ -oxo)-Intermediat, dem vermeintlichen Produkt dieses Elementarschrittes.^[5a,8] Stattdessen führen IRC-Rechnungen (IRC = intrinsic reaction coordinate) entlang der Übergangsmode in **TS23**^S auf der Produktseite direkt zur Bildung einer C-O-Bindung, also zum Alkohol **3**^S (Abbildung 2).

Wir haben dieses unerwartete Resultat durch erneute Geometrieeoptimierung mit dem größeren Basissatz BS2

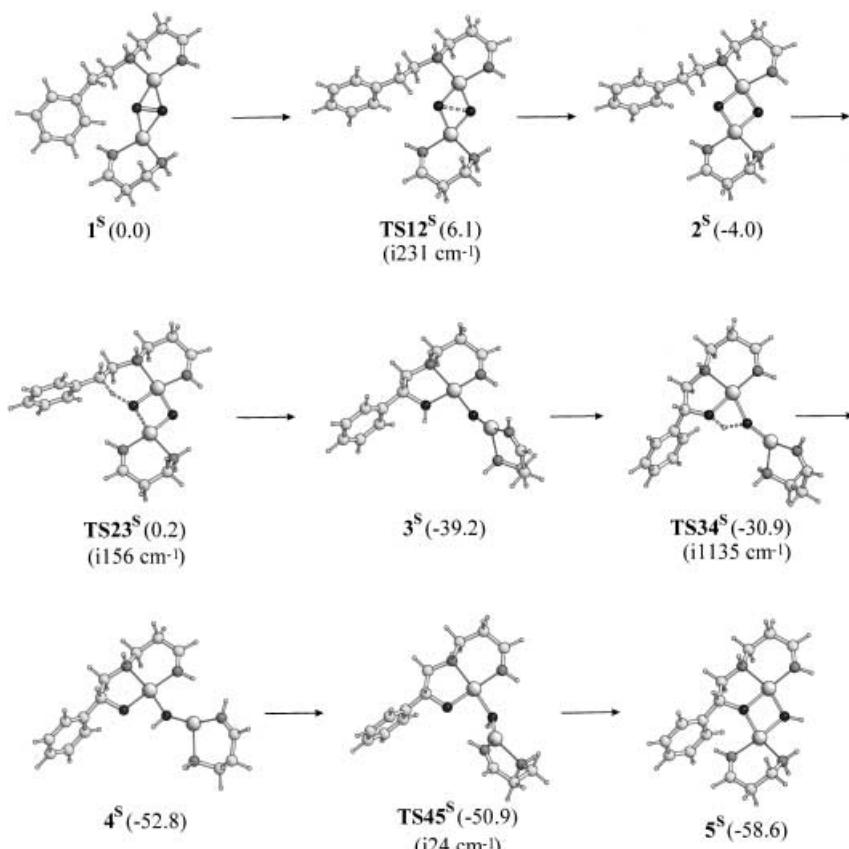


Abbildung 1. Stationäre Punkte (Minima und Übergangsstrukturen) entlang des Reaktionspfads der Hydroxylierung der benzylischen C-H-Bindung im kleinen Modell $[\text{Cu}_2\text{L}^1\text{L}^2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$. In Klammern: relative Energien (rechts; $\Delta G^{\ddagger -80^{\circ}\text{C}}$ in kcal mol^{-1} , 1 atm, Aceton) und berechnete imaginäre Frequenzen für Übergangsstrukturen (unten).

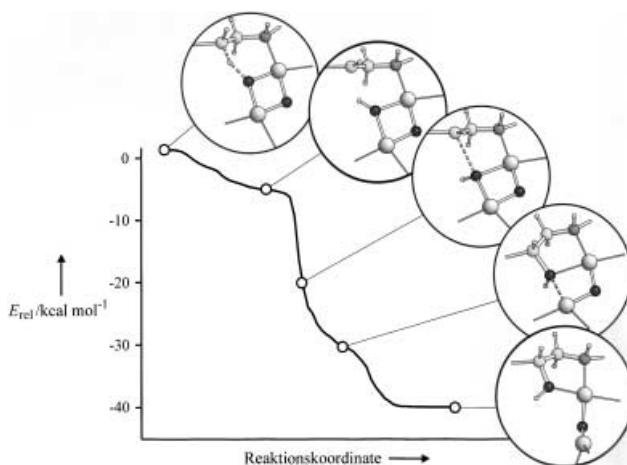


Abbildung 2. Energieprofil für IRC-Rechnungen zur Illustration der charakteristischen Bindungsumordnungen bei der nichtsynchrone konzentrierte Hydroxylierung für das kleine Modell ausgehend von **TS23^s** (Abbildung 1).

abgesichert und die Existenz eines Hydroxo-(μ -oxo)-Intermediats sowie alternative Tripletts-Reaktionspfade^[9,10] geringerer Energie in diesem Bereich der Potentialfläche durch UB3LYP-Rechnungen ausgeschlossen. Eine exotherme Säure-Base-Reaktion zwischen der Hydroxygruppe und dem verbrückenden Oxoliganden von **3^s** führt anschließend über **TS34^s** zur Bildung von **4^s**. Nach Rotation der (μ -Hydroxo)-dikupfer-Einheit erhält man schließlich den (μ -Alkoxo)(μ -hydroxo)-Komplex **5^s** als Produkt.

Rechnungen mit den größeren Modellliganden **L³** und **L⁴** ergaben den gleichen Reaktionspfad mit im Wesentlichen unveränderten strukturellen Charakteristika der stationären Punkte (siehe Hintergrundinformationen). Auch für das größere Modell ist die Bis(μ -oxo)-Spezies **2^L** stabiler als **1^L** (um 2.3 kcal mol⁻¹). Die harmonische O-O-Streckschwingung von **2^L** bei 605 cm⁻¹ verschiebt sich nach ¹⁸O₂-Isotopensubstitution um $\Delta\tilde{\nu}({}^{18}\text{O}_2) = -27 \text{ cm}^{-1}$. Diese Daten stimmen hervorragend mit dem Experiment überein (607 cm⁻¹, $\Delta\tilde{\nu}({}^{18}\text{O}_2) = -29 \text{ cm}^{-1}$). Die Barriere für die Bildung von **2^L** beträgt 7.4 kcal mol⁻¹, die der Rückreaktion 9.7 kcal mol⁻¹. Beide Werte sind kleiner als die Barriere für die Hydroxylierung von **2^L** via **TS23^L** (12.7 kcal mol⁻¹). Die Isomerisierung zwischen **1^L** und **2^L** ist demnach schneller als der folgende Hydroxylierungsschritt. Die Barriere bei **TS23^L** ist exakt genauso hoch wie die experimentell ermittelte geschwindigkeitsbestimmende Barriere (12.7 kcal mol⁻¹). Die Umwandlung der Bis(μ -oxo)-Spezies **2^L** zu **3^L** ist irreversibel, da die Rückreaktion auf eine unüberwindbare Barriere stößt (43.0 kcal mol⁻¹). Ist **TS23^L** einmal durchlaufen, so bildet sich das Endprodukt schnell in einer Serie von exothermen Schritten (**TS23^L → 3^L → TS45^L → 4^L → TS45^L → 5^L**). Dieser Mechanismus steht in völligem Einklang mit den großen KIEs, die bei Deuterium-Markierung des Liganden **L** experimentell ermittelt wurden.^[6] Für das große System mit einem Deuterium-markierten aktiven Liganden **L³** berechnen wir eine Aktivierungsbarriere von 13.8 kcal mol⁻¹ – das entspricht einem klassischen KIE von 14.7. Berücksichtigung von Tunneleffekten^[11] ergibt einen verbesserten KIE von 27.9,

der gut mit dem experimentellen Wert von 35.4 übereinstimmt.

Die Aktivierungsbarriere für die Hydroxylierung ist im kleinen Modell deutlich niedriger als im größeren Modell (4.2 bzw. 12.7 kcal mol⁻¹; Tabelle 1), wohingegen die Barrieren für die Isomerisierung der [Cu₂O₂]-Einheit via **TS12** in beiden

Tabelle 1: Relative Energien ΔG [kcal mol⁻¹] mit Lösungsmittelbeiträgen aus Rechnungen mit dem COSMO-Kontinuumsmodell.^[a]

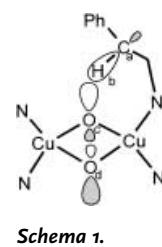
	kleines Modell			großes Modell		
	$\Delta G^{[b]}$	$\Delta G^{[c]}$	$\Delta G^{[d]}$	$\Delta G^{[b]}$	$\Delta G^{[c]}$	$\Delta G^{[d]}$
1	0.0	–	–	0.0	–	–
TS12	6.1	6.1	10.0	7.4	7.4	9.7
2	-4.0	–	–	-2.3	–	–
TS23	0.2	4.2	39.3	10.5	12.7	43.0
3	-39.2	–	–	-32.6	–	–
TS34	-30.9	8.3	21.9	-27.5	5.0	17.6
4	-52.8	–	–	-45.1	–	–
TS45	-50.9	1.9	7.7	-42.3	2.8	3.3
5	-58.6	–	–	-45.6	–	–

[a] -80°C, 1 atm, Aceton ($\epsilon = 20.7$). [b] Energien relativ zu **1**. [c] Aktivierungsenergie der Hinreaktion relativ zum vorhergehenden Minimum. [d] Aktivierungsenergie der Rückreaktion relativ zum vorhergehenden Minimum.

Modellen sehr ähnlich sind (6.1 bzw. 7.4 kcal mol⁻¹). Offensichtlich widersprechen diese Ergebnisse den experimentellen Befunden, die sich nur mithilfe des größeren Modells erklären lassen. Die qualitativen Unterschiede werden durch eine Orbitalwechselwirkung zwischen dem antibindendem σ^* -O-O-Fragmentorbital der Bis(μ -oxo)dikupfer-Einheit und einem bindenden σ -C-H-Orbital in **2^s** herverufen (Schema 1). Diese Wechselwirkung bestimmt sowohl im kleinen als auch im großen Modell den Charakter des HOMO von **TS23**, nicht aber in **2^L**.

Eine Bader-Analyse^[12] der Elektronendichte von **2^s** (Abbildung 3) zeigt einen bindungskritischen Punkt zwischen H_b und O_c, und der Vergleich der Bindungslängen ergibt, dass in **2^s** schon eine deutliche aufgeweitete C-H-Bindung und ein sehr kleiner O-H-Abstand vorliegen, wohingegen diese Charakteristika in **2^L** nicht zu erkennen sind (Tabelle 2). Die niedrige Barriere für den Aktivierungsschritt im kleinen System spiegelt die nur geringen strukturellen und elektronischen Effekte beim Übergang **2^s → TS23^s** wider. Die Einführung der Pyridylgruppe in **L⁴** führt dagegen zu ausgeprägten sterischen Wechselwirkungen mit dem Phenylethylsubstituenten in **L³**, und verhindert so eine analoge Präaktivierung der C-H-Bindung in **2^L**. Entsprechend ist der Aktivierungsschritt im großen System mit viel größeren strukturellen und elektronischen Veränderungen verbunden (Tabelle 2). Daher ist die C-H-Aktivierungsbarriere erheblich erhöht, und **2^L → 3^L** wird zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.

In der vorangegangenen Diskussion haben wir ein mechanistisches Szenario etabliert, in dem sich an den geschwindig-



Schema 1.

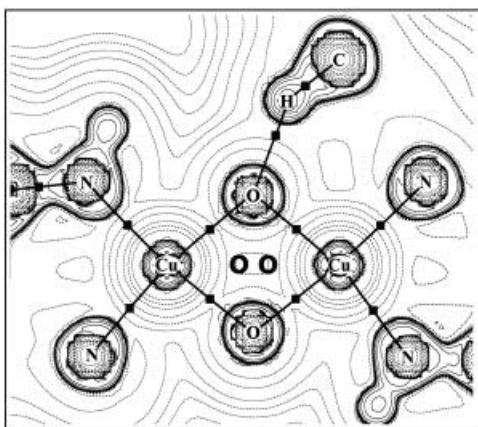


Abbildung 3: Laplace-Verteilung und Bindungspfade aus einer Bader-Analyse der Elektronendichte von 2^8 zur Illustration der Wechselwirkung zwischen der $[\text{Cu}_2\text{O}_2]$ -Einheit und der C-H-Bindung. Bindungskritische Punkte sind durch Quadrate gekennzeichnet, ringkritische Punkte durch Kreise.

Tabelle 2: Relevante Bindungslängen [\AA] für ausgewählte stationäre Punkte (Schema 1).

	kleines Modell			großes Modell		
	C_a-H_b	H_b-O_c	O_c-O_d	C_a-H_b	H_b-O_c	O_c-O_d
1	1.099	2.279	1.515	1.098	2.405	1.523
TS12	1.122	1.783	1.863	1.098	2.307	1.857
2	1.136	1.679	2.296	1.096	2.554	2.271
TS23	1.207	1.406	2.299	1.290	1.256	2.258

keitsbestimmenden C-H-Bindungsbruch direkt ein OH-Rückbindungsschritt anschließt. Dabei wird das hydroxylierte Produkt gebildet, ohne dass Intermediate auftreten. In Analogie zu mechanistischen Vorschlägen von Newcomb et al. für Cytochrom P-450^[13] bezeichnen wir diesen Elementarschritt als nichtsynchrone konzertierten Prozess. Der Übergangszustand des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts dieses Prozesses hat allerdings keinerlei Radikalcharakter.

In Übereinstimmung mit qualitativen Grenzorbitalargumenten^[1e,2e,5a] wird die C-H-Aktivierung durch eine Orbitalwechselwirkung zwischen einem bindenden σ -C-H-Orbital und einem antibindenden σ^* -O-O-Orbital der Bis(μ -oxo)-dikupfer-Einheit vermittelt, die als elektrophiles aktives Oxdans fungiert. Eine Modifizierung der Stickstoffdonor-Liganden, z.B. bezüglich ihres sterischen Anspruch, kann dazu führen, dass ein anderer Elementarschritt geschwindigkeitsbestimmend wird. Dies wird durch Experimente mit verwandten bioanorganischen Modellkomplexen mit dreizähnigen Liganden unterstützt, für die die Peroxo-Bis(μ -oxo)-Isomerisierung geschwindigkeitsbestimmend ist.^[5f,g] Während bei diesen Untersuchungen eine Änderung der Zähligkeit zur Änderung des Charakters des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes führt, zeigt unsere Studie, dass dieser Wechsel des Mechanismus auch in Systemen mit zweizähnigen Liganden kontrolliert werden kann. Über die Ergebnisse

weiterer theoretischer Untersuchungen hierzu werden wir in Kürze berichten.

Eingegangen am 26. Juni 2003 [Z52231]

Stichwörter: C-H-Aktivierung · Dichtefunktionalrechnungen · Hydroxylierungen · Kupfer · Reaktionsmechanismen

- [1] a) K. A. Magnus, H. Ton-That, J. E. Carpenter, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 727–735; b) Á. Sánchez-Ferrer, J. N. Ródriguez-López, F. García-Cánovas, F. García-Carmona, *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, *1247*, 1–11; c) C. Gerdemann, C. Eicken, B. Krebs, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 183–191; H.-H. Nguyen, S. J. Elliott, J. H.-K. Yip, S. I. Chan, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 7957–7966; d) H. Decker, F. Tuczek, *Trends Biochem. Sci.* **2000**, *25*, 392–397; e) H. Decker, R. Dillinger, F. Tuczek, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1656–1660; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1591–1595.
- [2] Übersichtsartikel: a) W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 227–237; b) S. Schindler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2311–2326; c) *Metal-Oxo and Metal-Peroxo Species in Catalytic Oxidations*: A. G. Blackman, W. B. Tolman, *Struct. Bonding (Berlin)* **2000**, 97; d) K. D. Karlin, A. D. Zuberbühler in *Bioinorganic Catalysis*, 2nd ed. (Hrsg.: J. Reedijk, E. Bouwman), Marcel Dekker, New York, **1999**, S. 469–534; e) E. I. Solomon, P. Chen, M. Metz, S.-K. Lee, A. E. Palmer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4702–4724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4570–4590.
- [3] a) L. Que, Jr., W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1160–1185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1114–1137; b) P. L. Holland, W. B. Tolman, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190*–192, 855–869.
- [4] a) K. D. Karlin, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 139–147; b) L. Santagostini, M. Gullotti, E. Monanzi, L. Casella, R. Dillinger, F. Tuczek, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 519–522; c) P. L. Holland, K. R. Rodgers, W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1210–1213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1139–1142; d) M. Becker, S. Schindler, K. D. Karlin, T. A. Kaden, S. Kaderli, T. Palanché, A. D. Zuberbühler, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1989–1995; e) H. Ma, M. Allmendinger, U. Thewalt, A. Lentz, M. Klinga, B. Rieger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2857–2867.
- [5] a) S. Mahapatra, J. A. Halfen, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11575–11586; b) T. Osako, Y. Tachi, M. Taki, S. Fukuzumi, S. Itoh, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6604–6609; c) I. Blain, M. Giorgi, I. De Raggi, M. Réglier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 205–211; d) I. Blain, M. Giorgi, I. De Raggi, M. Réglier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 393–398; e) I. Blain, P. Bruno, M. Giorgi, E. Lojou, D. Lexa, M. Réglier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1297–1304; f) S. Itoh, H. Nakao, L. M. Berreau, T. Kondo, M. Komatsu, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2890–2899; g) S. Itoh, T. Kondo, M. Komatsu, Y. Ohshiro, C. Li, N. Kanehisa, Y. Kai, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4714–4715.
- [6] S. Itoh, M. Taki, H. Nakao, P. L. Holland, W. B. Tolman, L. Que, Jr., S. Fukuzumi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 409–411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 398–400.
- [7] Geometrieeoptimierungen und Frequenzberechnungen wurden mit dem Programm Gaussian 98^[14a] auf B3LYP-Niveau durchgeführt, wobei die LANL2DZ-Standardbasis verwendet wurde (BS1). Die Verbindungen zwischen allen Minima und Übergangsstrukturen wurden durch IRC-Rechnungen bestätigt. Verbesserte Energien wurden durch Einzelpunktrechnungen mit dem im Programm TURBOMOLE^[14b] implementierten B3LYP-Funktional erhalten. Für H-, C-, N- und O-Atome wurde die TZVP-Standardbasis und für Cu-Atome die relativistische ECP/Basisatzkombination von Dolg und Mitarbeitern

(ecp-10-mdf)^[14c] verwendet (BS2). Lösungsmittleffekte (Aceton, Dielektrizitätskonstante bei Raumtemperatur: $\epsilon = 20.7$) wurden auf diesem Niveau mithilfe des COSMO-Kontinuummodells^[14d] erfasst. Die Topologieanalyse der Elektronendichte von **2^s** wurde mit dem Programms MORPHY durchgeführt.^[14e]

- [8] C. J. Cramer, Y. Pak, *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *105*, 477–480.
- [9] S. Shaik, D. Danovich, A. Fiedler, D. Schröder, H. Schwarz, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1393–1407.
- [10] Ausgehend von den optimierten Strukturen verschiedener SinguletteSpezies haben wir vertikale Triplettanregungsenergien ($\Delta E_{\text{tot}}(\text{B3LYP/BS2})$ in kcal mol^{-1} , Lösungsmittelbeiträge berücksichtigt) berechnet, die alle positiv sind: **1^s**: 1.0, **TS12^s**: 14.5, **2^s**: 17.1, **TS23^s**: 12.7. Da das B3LYP-Funktional generell die Stabilität von *high-spin*-Zuständen überschätzt, liegen die tatsächlichen Triplettzustände vermutlich deutlich oberhalb der SinguletteHyperfläche und spielen keine Rolle beim Geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion – siehe z. B. Kapitel 9 in W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**. Die Verlässlichkeit des B3LYP-Funktionalen bei der Berechnung relativer Energien von ähnlichen Verbindungen wurde kürzlich gestützt: P. E. M. Siegbahn, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, *8*, 577–585.
- [11] R. T. Skodje, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 624–628.
- [12] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, **1990**.
- [13] M. Newcomb, M.-H. Le Tadic-Biadatti, D. L. Chestney, E. S. Roberts, P. F. Hollenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12085–12091.
- [14] a) Gaussian98 (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, 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, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**; b) TURBO-MOLE 5.5, Universität Karlsruhe, **2003**; c) M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866–872; d) A. Klamt, G. Schürmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, *2*, 799; e) P. L. A. Popelier, *Comput. Phys. Commun.* **1996**, *93*, 212–240.