

Katalyseforschung auf dem Computer

Walter Thiel*

Biokatalyse · Elektronische Struktur · Enantioselektivität · Multiskalenmodellierung · Quantenchemie

Dem MPI für Kohlenforschung
anlässlich des 100-jährigen Bestehens
gewidmet

1. Einleitung

Anlässlich des hundertjährigen Bestehens des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung gibt dieser Essay zunächst einen Überblick über die historische Entwicklung der Quantenchemie im Hinblick auf die Katalyse und die Forschung am Institut. Danach wird der gegenwärtige Stand der rechnergestützten Katalyseforschung anhand von aktuellen Beispielen aus der Arbeit am Institut illustriert. Abschließend folgen einige Kommentare zu den Zukunftsperspektiven dieses Gebiets. Der Essay verzichtet auf eine umfassende Darstellung der Literatur, sondern präsentiert stattdessen eine subjektive Auswahl von früheren und gegenwärtigen Forschungsarbeiten sowie einige subjektive Gedanken zu künftigen Entwicklungen.

2. Historischer Überblick

Das Max-Planck-Institut für Kohlenforschung (KOFO) wurde im Juli 1914 eingeweiht (damals noch als Kaiser-Wilhelm-Institut). Von Anfang an war die Katalyse das zentrale Forschungsthema. Dies kam klar zum Ausdruck in einem visionären Vortrag^[1] von Emil Fischer im Jahr 1912, der das Konzept der chemischen Nutzung von Kohle durch Katalyse vorstellte. Einige seiner Kernaussagen: „*Die Chemie der Gase ist seit einigen Jahren in eine neue Epoche, in das Zeichen der Katalyse getreten. Mit Hilfe von Katalysatoren gelingen die wunderbarsten Umwandlungen [...] bei Temperaturen, die viele Hundert Grad niedriger sind als diejenigen, bei denen man früher diese Gase reagieren sah. [...] Nun, meine Herren, dieses Kapitel der Katalyse ist schier unbegrenzt, und gerade hier verspricht eine gründliche Durcharbeitung lohnenden Erfolg.*“ Offenkundig waren sich die Experimentalchemiker schon vor einem Jahrhundert der großen Bedeutung und des Potentials der Katalyse bewusst, was angesichts von Durchbrüchen wie der Entwicklung des Haber-Bosch-Prozesses zu jener Zeit nicht überraschend ist.

2.1. Frühe experimentelle Entdeckungen

Die ersten drei Direktoren des Instituts waren Franz Fischer (1914–1943), Karl Ziegler (1943–1969) und Günther Wilke (1969–1993). Die Katalyseforschung an der KOFO war anfangs ausschließlich experimentell und völlig empirisch ausgerichtet. Der erste große Erfolg (1925) war die Entwicklung des Fischer-Tropsch-Prozesses zur Kohleverflüssigung, also die Umwandlung von Kohle über Syngas zu synthetischem Petroleum (Benzin) mithilfe von Übergangsmetall-Heterogenkatalysatoren.^[2] Dieses Verfahren wurde industriell in großem Maßstab angewendet, und auf der Fischer-Tropsch-Chemie basieren auch die heutigen riesigen Gas-to-Liquid(GTL)-Fabriken in der Ölindustrie. Von noch größerer Bedeutung war die Entdeckung (1953) der Ziegler-Katalysatoren für die Niederdruck-Polymerisation von Olefinen, insbesondere Ethylen und Propylen, mithilfe metallorganischer Mischkatalysatoren.^[3,4] Die Ziegler-Katalysatoren wurden weltweit in der chemischen Industrie eingesetzt, und ihre Varianten werden noch heute genutzt, um jährlich etwa 100 Millionen Tonnen an Polymeren herzustellen. Für diese grundlegenden Forschungen wurde der Nobelpreis in Chemie 1963 an Karl Ziegler und Giulio Natta verliehen.^[5,6]

2.2. Theorie in den frühen Jahren

Theorie und Rechnungen spielten bei den oben skizzierten großen Errungenschaften keine Rolle – ihre Entwicklung hinkte weit hinterher. Zur historischen Einordnung sei angemerkt, dass das Institut 1914 eingeweiht wurde, nur ein Jahr nach der Einführung des Bohrschen Atommodells^[7] und zwei Jahre vor der Formulierung von Lewis-Strukturen als elegante, wenn auch stark vereinfachte Darstellung von Molekülen und deren elektronischer Struktur.^[8] Der Fischer-Tropsch-Prozess wurde 1925 entdeckt, etwa zu der Zeit, als die Grundlagen der Quantenmechanik gelegt wurden, beispielsweise durch Schrödinger^[9,10] und Heisenberg,^[11] und zwei Jahre vor der ersten quantenmechanischen Behandlung der chemischen Bindung im Wasserstoffmolekül.^[12] Die Folgejahrer erlebten eine Reihe wichtiger theoretischer Fortschritte wie die Herleitung der Hartree-Fock-Gleichungen,^[13,14] aber echte Rechnungen waren auf Probleme beschränkt, die per Hand oder mit den damals verfügbaren mechanischen Hilfsmitteln gelöst werden konnten, so die systematischen Arbeiten von Hartree an Atomen^[13] und die genauen Rechnungen von Hylleraas an Helium.^[15] Die

[*] Prof. Dr. W. Thiel
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Mülheim (Deutschland)
E-Mail: thiel@mpi-muelheim.mpg.de

theoretischen Vorstellungen zur Chemie waren meist qualitativer Natur, beispielsweise ausgehend vom einfachen Hückel-Modell für π -Elektronensysteme^[16] oder von Valenzstrukturkonzepten.^[17] Die Quantenmechanik war zwar als die prinzipiell korrekte Theorie für die Chemie anerkannt,^[18] aber quantitative Rechnungen waren unmöglich vor der Entwicklung elektronischer Rechner, die in den 1940er Jahren begann.

2.3. Rechnungen in den frühen Jahren

Rechnungen steckten noch in den Kinderschuhen, als die Ziegler-Katalysatoren 1953 entdeckt wurden. Die Roothaan-Gleichungen zur Variationsberechnung von Molekülorbitalen (MOs) in einer geeignet gewählten Basis waren kurz zuvor hergeleitet worden,^[19] die ersten Ab-initio-Molekülorbital(MO)-Rechnungen an zweiatomigen Molekülen erschienen, und chemische Anwendungen für größere π -Elektronensysteme wurden auf semiempirischem Niveau durchgeführt, beispielsweise mit der Pariser-Parr-Pople-Methode.^[20,21] In den 1960er Jahren gab es methodische Fortschritte bei korrelierten Ab-initio-Rechnungen, der Kohn-Sham-Ansatz in der Dichtefunktionaltheorie (DFT) löste viele der grundlegenden Probleme bei der DFT-Behandlung der kinetischen Energie,^[22] und es wurde eine systematische Hierarchie von semiempirischen Valenzelektronen-MO-Methoden etabliert.^[23] Trotz dieser und anderer Fortschritte waren zuverlässige Rechnungen zum Mechanismus katalytischer Reaktionen noch außer Reichweite, weil damals die quantenchemischen Verfahren noch zu ungenau und die Computer noch viel zu langsam waren. Zu jener Zeit wurde die chemische Gedankenwelt stärker beeinflusst durch neue qualitative Konzepte zur Reaktivität wie die Woodward-Hoffmann-Regeln^[24] oder die Wechselwirkung von Grenzorbitalen.^[25]

2.4. Fortschritte in den Rechenmethoden

Während der Wilke-Ära (1969–1993) erlebte das Gebiet der theoretischen Chemie wesentliche methodische Fortschritte auf allen Ebenen. Eine Vielzahl von immer genauer-



Walter Thiel studierte von 1966 bis 1971 Chemie an der Universität Marburg und promovierte dort 1973 bei A. Schweig. Nach einem Postdoktorat an der University of Texas in Austin bei M. J. S. Dewar habilitierte er sich 1981 an der Universität Marburg. Er wurde 1983 Professor für theoretische Chemie an der Universität Wuppertal und 1992 Professor für Chemie an der Universität Zürich. Seit 1999 ist er Direktor am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung und seit 2001 Honorarprofessor an der Universität Düsseldorf. Seine Forschungsinteressen umfassen die theoretische Chemie und Computerchemie, mit Schwerpunkt auf großen Molekülen, Spektroskopie, Dynamik und Katalyse.

ren korrelierten Ab-initio-Verfahren wurde entwickelt, so unter anderem die Methode der Multireferenz-Konfigurationswechselwirkung, die Vielteilchen-Störungstheorie und die Coupled-Cluster-Theorie, mit der CCSD(T)-Variante als „Goldstandard“ für Grundzustandsrechnungen.^[26,27] DFT-Methoden wurden für die Chemie sehr viel attraktiver durch die Entwicklung von gradientenkorrigierten Funktionen^[28–30] und Hybridfunktionalen,^[31] die effizient, allgemein anwendbar und in der Regel recht zuverlässig sind. Verbesserte semiempirische Methoden vom MNDO-Typ^[32–34] ermöglichen eine schnelle Exploration von Potentialflächen, besonders für organische und bioorganische Moleküle. Quantenmechanische/molekulärmechanische (QM/MM)-Hybridverfahren wurden zur Untersuchung enzymatischer Reaktionen eingeführt.^[35] Die Kombination von Moleküldynamik(MD)- und DFT-Rechnungen ebnete den Weg zu direkten (On-the-Fly-)Simulationen von chemischen Rechnungen im ps-Bereich.^[36]

2.5. Von einem langsamen Start zu exponentiellem Wachstum in der rechnergestützten Katalyseforschung

In den 1970er und 1980er Jahren wurden (zumeist organische) Reaktionen und deren Übergangszustände vermehrt mit semiempirischen und Ab-initio-MO-Methoden untersucht, aber Rechnungen an katalytischen Prozessen blieben noch immer selten wegen der beschränkten Genauigkeit der Rechenmethoden und der begrenzten Leistungsfähigkeit der Hardware. Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen durchlaufen im Katalysezyklus oft elektronisch komplizierte Spezies, die mit semiempirischen oder Ab-initio-MO-Methoden nicht adäquat zu beschreiben sind, und enzymatische Reaktionen sind oft sehr komplex und lassen sich normalerweise nur unter Einbeziehung der Proteinumgebung realistisch modellieren. In den späten 1980er Jahren gab es erste Ab-initio-MO-Studien zum kompletten Katalysezyklus der Olefinhydrierung mit dem Wilkinson-Katalysator^[37,38] und zu anderen übergangsmetallkatalysierten Reaktionen,^[39] ebenso wie einfache semiempirische MO-Modellrechnungen zu enzymatischen Reaktionen beispielsweise in Serinproteasen.^[40] Die Katalyseforschung auf dem Computer kam jedoch erst zu Beginn der 1990er Jahre richtig in Schwung, hauptsächlich wegen der Entwicklung besserer Rechenverfahren (DFT, QM/MM) und schnellerer Hardware. Das exponentielle Wachstum in der Zahl solcher Studien sieht man bei einer Suche nach (*computation* and cataly**) im Web of Science, die 6 Publikationen für 1990 liefert, ca. 200 für 2000, ca. 800 für 2010 und ca. 1100 für 2013, mit einem entsprechenden Anstieg bei den Zitationen von einer einstelligen Zahl für 1990 auf fast 27000 für 2013. Die erweiterten Möglichkeiten von Rechnungen zeigten sich auch, als die Organokatalyse als neuer Zweig der Katalyse um 2000 etabliert wurde, beispielsweise durch die Entdeckung der stereoselektiven Prolin-katalysierten Aldolreaktionen;^[41,42] kurz darauf wurden durch DFT-Rechnungen der detaillierte Mechanismus und der Ursprung der Enantioselektivität in diesen Reaktionen^[43] und in verwandten asymmetrischen organokatalytischen Transformationen aufgeklärt.^[44]

2.6. Die Olefinpolymerisation als ein illustratives Beispiel

Wie bereits erwähnt, waren Rechnungen zur Olefinpolymerisation undenkbar, als die Ziegler-Katalysatoren in den 1950er Jahren in der KOFO entdeckt wurden. Mit der Verfügbarkeit realistischer und kosteneffektiver DFT-Methoden wurde es in den 1990er Jahren möglich, den Mechanismus solcher Reaktionen zu berechnen, sowohl für Metallocen-basierte als auch für Heterogenkatalysatoren. Auf dem Gebiet der homogenen Olefinpolymerisation seien hier genannt die DFT-Untersuchungen zur Insertion und zum Kettenabbruch für spezifische Metallocen-Katalysatoren^[45,46] und für ganze Serien von d^0 - und d^0f^n -Übergangsmetallkomplexen,^[47,48] zur Dynamik der Insertion von Ethylen,^[49,50] zu dem Mechanismus, der Rolle von sterisch anspruchsvollen Substituenten und der Kontrolle von Verzweigungen in der Nickel(II)-Diimin-katalysierten Olefinpolymerisation,^[51–54] zum Design lebender Katalysatoren,^[55] zur Rolle von Ionenpaaren,^[56] zu der Struktur und Funktion der Methylaluminoxan-Cokatalysatoren,^[57] zu der Copolymerisation von α -Olefinen mit polaren Monomeren,^[58] zu der Bildung von Stereofehlern und der Rolle der Epimerisierung^[59,60] sowie zur mechanistischen Relevanz der Zwei-Zustands-Reaktivität in der Katalyse mit Chrom(III)-Komplexen.^[61] Frühe Rechnungen zur heterogenen Ziegler-Natta-Olefinpolymerisation umfassten DFT-basierte MD-Simulationen der Insertion und Propagation von Ethylen und Propen^[62,63] sowie DFT-Embedding-Studien zu den vorgeschlagenen aktiven Zentren bei den Ziegler-Natta-Heterogenkatalysatoren.^[64] Natürlich gab es in den Folgejahren eine Vielzahl weiterer theoretischer Untersuchungen (mehr als 1000 laut Web of Science) zum Verständnis praktisch aller mechanistischen Aspekte von Polymerisationsreaktionen.

2.7. Konsequenzen

Die gewaltigen Fortschritte in der rechnergestützten Katalyseforschung blieben in der KOFO natürlich nicht unberichtet. Bei dem Umbau der KOFO in den 1990er Jahren durch Manfred Reetz aus einer monolithischen Einheit in ein Institut mit fünf wissenschaftlichen Abteilungen wurde beschlossen, vier experimentelle und eine theoretische Abteilung einzurichten. Diese Reorganisation basierte auf dem Konzept interdisziplinärer Grundlagenforschung in der Katalyse, die alle wesentlichen Zweige dieses Gebiets umfassen und zusammenführen sollte, um Möglichkeiten zur Kooperation und zur gegenseitigen Befruchtung zu eröffnen. Die Abteilung für Theorie wurde 1999 geschaffen, nach 85 Jahren rein experimenteller Forschung an der KOFO.

3. Stand der Forschung

Angesichts der explosiven Zunahme von Rechnungen zur Katalyse in den beiden letzten Jahrzehnten und speziell in den letzten Jahren ist es sicher unmöglich, hier einen umfassenden aktuellen Überblick über dieses Gebiet zu vermitteln. Statt dessen gibt dieser Abschnitt eine kurze Übersicht über die

theoretischen Arbeiten in der KOFO während der vergangenen drei Jahre.^[65] Dabei werden aktuelle anwendungsorientierte Untersuchungen stichwortartig beschrieben, um das Zusammenspiel von experimenteller und theoretischer Forschung bei der Lösung konkreter katalytischer Probleme in der KOFO darzustellen.

3.1. Methoden zum Studium der homogenen Katalyse und der Organokatalyse

Die Anwendungen in der KOFO nutzen meist DFT-Methoden, um die Potentialflächen im elektronischen Grundzustand zu erkunden und alle relevanten Intermediate, Übergangszustände und Reaktionspfade zu charakterisieren. Geometrieoptimierungen werden normalerweise mit Standard-Funktionalen (RI-BP86, B3LYP, B3LYP-D) und mittelgroßen Basissätzen durchgeführt, gefolgt von genaueren Einzelpunkt-Rechnungen, entweder mit korrelierten Ab-initio-Methoden (z. B. lokale CCSD(T)-Methoden) oder mit modernen Dichtefunktionalen (z. B. vom M06-Typ) mit großen Basissätzen und Dispersionskorrekturen (sofern angebracht). Die Rumpfelektronen von schweren Elementen werden meist durch effektive Rumpfpotentiale beschrieben. Thermische und entropische Korrekturen werden auf dem Niveau berechnet, das auch bei der Geometrieoptimierung eingesetzt wird.

3.2. Gemeinsame Projekte mit der Fürstner-Gruppe

Die asymmetrische Goldkatalyse mit einzähnigen Liganden (Phosphoramidite mit Taddol-ähnlicher acyclischer Struktur) ermöglicht eine Reihe schwieriger, hoch enantioselektiver Transformationen. DFT-Rechnungen zur Cycloisomerisierung von Eninen konnten dazu beitragen, den Ursprung der Enantioselektivität dieser Reaktionen aufzuklären.^[66] Goldcarbenoide gelten gemeinhin als Intermediate in vielen goldkatalysierten Reaktionen. Versuche zur Herstellung von isolierbaren Goldcarbenoiden ohne jegliche stabilisierende Substituenten über Transmetallierung führten zu bemerkenswerten Heterodimetallkomplexen (z. B. mit Au und Cr), die auf DFT-Niveau hinsichtlich ihrer elektronischen Struktur und der Bindungsverhältnisse charakterisiert wurden.^[67]

3.3. Gemeinsame Projekte mit der Alcarazo-Gruppe

Die Forschung in der Alcarazo-Gruppe zielt auf das Design und die Synthese ungewöhnlicher Liganden und Koordinationsverbindungen und deren Anwendung in neuartigen katalytischen Umsetzungen. DFT-Rechnungen wurden eingesetzt, um die elektronische Struktur der relevanten Spezies zu verstehen und den genauen Mechanismus der katalytischen Reaktionen aufzuklären. Beispiele für solche Studien sind die Analyse der elektronischen Struktur in dem erstmals beobachteten Dihydridoborenium-Kation,^[68] in Carben-stabilisierten Phosphor(III)-zentrierten Trikationen,^[69] in Car-

ben-stabilisierten N-zentrierten Kationen^[70] und in kationischen Germanium(II)-Komplexen.^[71] Im letztgenannten Fall sind die Komplexe stabil wegen der Fähigkeit des neutralen einzähnigen Hexaphenylcarbodiphosphoran-Liganden zur Donation von zwei Elektronenpaaren und damit zur gleichzeitigen Bildung zweier dativer σ - und π -Bindungen (C→Ge).^[71] Die ausgeprägten π -Akzeptoreigenschaften von Phosphor-Triktionen^[69] können in der Platin(II)-Katalyse^[72] und in der Goldkatalyse^[73] genutzt werden, um sehr anspruchsvolle Cyclisierungsreaktionen durchzuführen. Die zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen wurden aufgeklärt durch die Berechnung von Gibbs-Energie-Profilen für die Cyclisierung von 2-Ethynyl-1,1'-binaphthalin zu Pentahelichen^[72] und von 2-Ethynyl-2',6-dimethylbiphenyl zu 4,5-Dimethylphenanthren.^[73]

3.4. Gemeinsame Projekte mit der List-Gruppe

Chirale Phosphorsäuren können asymmetrische S_N2-O-Alkylierungen katalysieren, die formal über einen nucleophilen Angriff auf das σ^* -Orbital des Kohlenstoff-Elektrophils verlaufen. DFT-Rechnungen zum Mechanismus einer typischen durch die Phosphorsäure TRIP katalysierten intramolekularen Alkylierung zeigten, dass die Brønsted-Säure als difunktionaler Aktivator fungiert, der den pentakoordinierten Übergangszustand überbrückt.^[74] Eine hohe Stereoselektivität wird bei der asymmetrischen Epoxidierung und Hydroperoxidierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen erreicht, wenn man Alkaloid-basierte primäre Amine als Katalysator und wässriges Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel verwendet. Bei dieser Reaktion führte die Analyse der berechneten Reaktionspfade zu einem qualitativen Modell für die Enantioselektivität, ausgehend von der Struktur der entscheidenden Iminium-Zwischenstufe.^[75]

3.5. Gemeinsame Projekte mit der Maulide-Gruppe

Schwefel(IV)-vermittelte Umsetzungen können genutzt werden, um bei Carbonylverbindungen eine direkte Ylid-Übertragung oder eine metallfreie Arylierung vorzunehmen, je nach dem eingesetzten Reagens (Martins Sulfuran oder aktivierte Sulfoxide). Mechanistische Studien (mit NMR-Spektroskopie und DFT-Rechnungen) lassen auf einen weitgehend gemeinsamen Reaktionsmechanismus über sehr ähnliche kationische Schwefel(IV)-Spezies schließen und zeigen gleichzeitig, wie subtile Unterschiede in den Eigenschaften der Ausgangsverbindungen zu völlig verschiedenen Produkten führen können, die scheinbar nichts miteinander zu tun haben.^[76] In anderen Arbeiten hat die Maulide-Gruppe kürzlich das Phänomen der katalytischen asymmetrischen diastereodivergenten Deracemisierung in Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen entdeckt. Im Rahmen einer Folgestudie wurden DFT-Rechnungen durchgeführt, die detaillierte Einblicke in den Mechanismus geben – die Palladium-katalysierte elektrocyclische Ringöffnung des intermediär auftretenden Palladium-Cyclobuten-Komplexes verläuft

konrotatorisch, mit einer konkurrierenden Isomerenumlage rung durch eine $\eta^1\text{-}\eta^3\text{-}\eta^1$ -Allylwanderung.^[77]

3.6. Gemeinsame Projekte mit der Rinaldi- und Schüth-Gruppe

Cellulose besteht aus 1,4- β -verknüpften Glucose-Einheiten, aus denen Biodiesel und industriell nutzbare Zwischenprodukte gewonnen werden können. Die Depolymerisierung von Cellulose zu Glucose ist ein wichtiger Teil dieser Umsetzung. In einem ersten Schritt zur Modellierung dieses Prozesses wurden die elektronische Natur der 1,4- β -glycosidischen Bindung und ihrer chemischen Umgebung in Cellobiose (Glucosedermer) sowie deren Einfluss auf den Mechanismus der säurekatalysierten Hydrolyse untersucht.^[78] Die DFT-Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Cellulose gegen Hydrolyse nicht nur durch ihre supramolekulare Struktur geschützt ist (wie gemeinhin akzeptiert), sondern auch durch ihre elektronische Struktur, wobei der anomere Effekt eine wesentliche Rolle spielt.^[78] Aktuelle Folgestudien beschäftigen sich mit der Depolymerisierung größerer Cellosemodelle in Wasser und in ionischen Flüssigkeiten (mithilfe von QM/MM-Rechnungen zum Hydrolysemechanismus) sowie mit klassischen Metadynamik-Simulationen zum Einfluss von Konformationsänderungen.

3.7. Methoden zum Studium der Biokatalyse

Enzymatische Reaktionen werden normalerweise mit einer Kombination von klassischen MD-Simulationen, reinen QM-Rechnungen und QM/MM-Rechnungen beschrieben. In der KOFO liegt der Schwerpunkt auf QM/MM-Untersuchungen, bei denen mithilfe von Geometrieoptimierungen die denkbaren Reaktionspfade auf DFT/MM-Potentialflächen identifiziert und exploriert werden, um den günstigsten Mechanismus zu finden. Die Optimierungen nutzen meist effiziente DFT-Ansätze (z.B. RI-BP86 mit mittelgroßen Basissätzen), während relative Energien dann mit verbesserten Funktionalen (z.B. B3LYP-D oder M06 mit großen Basissätzen) oder mit korrelierten Ab-initio-Methoden (CCSD(T)- oder Multireferenz-Verfahren) bestimmt werden. Falls erforderlich, werden Gibbs-Energie-Berechnungen auf QM/MM-Niveau durchgeführt, um entropische Beiträge zu erfassen. In der KOFO wurden die entsprechenden QM/MM-Techniken und Protokolle im letzten Jahrzehnt entwickelt^[79,80] und auf breiter Front angewendet, beispielsweise in mechanistischen Studien an Cytochrom P450 Enzymen^[81,82] und Molybdän-haltigen Enzymen.^[83] Als Alternative oder Ergänzung zum QM/MM-Ansatz können enzymatische Reaktionen auch mit reinen QM-Rechnungen an geeignet gewählten Modellsystemen untersucht werden.^[84]

3.8. Gemeinsame Projekte mit der Reetz-Gruppe

Im Hinblick auf die experimentellen Arbeiten zur gerichteten Evolution in der Reetz-Gruppe wurde die Baeyer-Villiger-Oxidation in Cyclohexanon-Monoxygenase

(CHMO) untersucht, um den Reaktionsmechanismus und den Ursprung der Enantioselektivität zu verstehen. Die QM/MM-Rechnungen am Wildtyp^[85] zeigen, dass der Enzym-Substrat-Komplex recht rigide ist und ein anionisches deprotoniertes C4a-Peroxyflavin enthält, das durch starke Wasserstoffbrücken mit Arg329 und dem NADP⁺-Cofaktor stabilisiert wird. Die CHMO-katalysierte Reaktion verläuft über ein Criegee-Intermediat mit ausgeprägt anionischem Charakter. Die Fragmentierung dieses Intermediats zum Lactonprodukt ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Die QM/MM-Ergebnisse für Cyclohexanon bestätigen die zentrale Rolle von Arg329 und NADP⁺ für die katalytische Effizienz von CHMO. QM/MM-Rechnungen zur CHMO-katalysierten Oxidation von 4-Methylcyclohexanon reproduzieren und erklären die experimentell beobachtete *S*-Enantioselektivität für dieses Substrat, die durch die bevorzugte Konformation des entsprechenden Criegee-Intermediats und des Übergangszustands (TS2) für den folgenden Migrationsschritt bedingt ist.^[85] Eine anschließende QM/MM-Studie befasste sich mit den Auswirkungen von Mutationen der Phe434-Aminosäure im aktiven Zentrum auf die Enantioselektivität gegenüber 4-Hydroxycyclohexanon.^[86] Hierzu wurden die relevanten TS2-Strukturen auf QM/MM-Niveau berechnet, sowohl für den Wildtyp als auch für zwei Mutanten (Phe434Ser und Phe434Ile). Die experimentell beobachtete Enantioselektivität wurde in allen drei Fällen semiquantitativ reproduziert, einschließlich deren ausgeprägter Umkehr in der Phe434Ser-Mutante. Die Auswirkungen der Punktmutationen konnten auf molekularer Basis erklärt werden, durch eine Analyse der spezifischen Wechselwirkungen zwischen Substrat und Proteenumgebung in den TS2-Strukturen, welche die grundlegende stereoelektronische Bedingung der Antiperiplanarität für die wandernde σ -Bindung erfüllen.^[86] Einen ähnlichen Erfolg hatte es in früheren gemeinsamen Arbeiten zu Lipasen gegeben, welche die stark verbesserte Enantioselektivität einer durch gerichtete Evolution erzeugten Sechsachsmutante erklärt und darüber hinaus vorhergesagt hatten,^[87] dass eine bestimmte Doppelmutante ebenso enantioselektiv sein sollte, was später experimentell verifiziert wurde.^[88]

3.9. Zusammenfassung

Die skizzierten Beispiele aus Kooperationen in der KO-FO und viele andere Studien in der Literatur belegen die Vorteile eines kombinierten experimentellen und theoretischen Herangehens an katalytische Fragestellungen.^[89,90] Die synergistischen Fortschritte bei Rechenmethoden, Software und Hardware in den letzten Jahrzehnten ermöglichen jetzt die realistische Modellierung katalytischer Reaktionen mit den Werkzeugen der theoretischen Chemie. Die Rechnungen bieten unabhängige und zuverlässige Informationen, die oft komplementär zu den experimentellen Daten und somit hilfreich beim Verständnis der chemischen Prozesse sind. Besonders wertvoll sind dabei die Charakterisierung der elektronischen Struktur der reaktiven Spezies, Intermediate und Übergangszustände, die detaillierte Analyse aller Elementarschritte im Katalyzyklus, die Identifizierung der

bevorzugten Reaktionspfade und die Einblicke in den Ursprung von Stereoselektivität und insbesondere Enantioselektivität. Solche theoretischen Informationen können nicht nur zur Erklärung experimenteller Beobachtungen dienen, sondern auch als Leitlinie für die Planung weiterführender experimenteller Arbeiten.

4. Perspektiven

Auf dem Gebiet der theoretischen Katalyseforschung lassen sich einige Perspektiven durch Extrapolation bisheriger Fortschritte recht zuverlässig angeben, während andere künftige Trends eher einer subjektiven Einschätzung unterliegen. Es folgen Kommentare aus quantenchemischer Sicht zu einigen ausgewählten Themen.

4.1. Höhere Genauigkeit

Die theoretische Chemie kommt hauptsächlich voran durch Fortschritte in den Methoden und Rechenprogrammen, die ihrerseits neuartige Anwendungen ermöglichen. In den letzten Jahren wurden neue Algorithmen entwickelt, um Ab-initio- und DFT-Methoden auf wesentlich größere Moleküle anwenden zu können, beispielsweise durch die Implementierung linear skalierender Verfahren auf Hartree-Fock- und DFT-Niveau^[91] und durch lokale Korrelationsverfahren auf Coupled-Cluster-Niveau.^[92-98] Bei letzteren wurde bereits gezeigt, dass sie bei realistischen Fallstudien in der homogenen Katalyse^[99] und der Biokatalyse^[100] hochgenaue Energien liefern können, und man darf daher mit einiger Sicherheit erwarten, dass solche lokalen Coupled-Cluster-Verfahren künftig regelmäßig in Einzelpunktrechnungen an DFT-optimierten Geometrien Verwendung finden werden, um genaue Energieprofile für katalytische Umsetzungen zu bestimmen. Im Bereich der heterogenen Katalyse gibt es Hybridverfahren, die durch Kombination periodischer DFT-Rechnungen mit korrelierten Ab-initio-Rechnungen an Clustermodellen bei Zeolith-katalysierten Reaktionen Barrieren mit nahezu chemischer Genauigkeit vorhersagen.^[101] Dispersionskorrekturen^[102,103] sind generell von Vorteil bei einfachen QM-Verfahren, die Dispersionseffekte nicht erfassen, und sie werden in solchen Fällen künftig sicher standardmäßig verwendet werden (mehr noch als bisher schon). Zweifellos wird es auch weitere Versuche zur Entwicklung genauerer Dichtefunktionale,^[104,105] verbesserter semiempirischer Methoden mit integrierten Orthogonalisierungskorrekturen^[106] sowie robusteren und zuverlässigeren polarisierbaren Kraftfeldern geben.^[107,108] Langfristig werden nachhaltige Fortschritte in Richtung höherer Genauigkeit wahrscheinlich am ehesten durch wellenfunktionsbasierte Ab-initio-Methoden zu erzielen sein. Besonders wünschenswert ist die Entwicklung von genauen, effizienten und robusten Multireferenz-Coupled-Cluster-Methoden und anderer hochwertiger korrelierter Ab-initio-Methoden, um die elektronisch anspruchsvollen offensichtlichen Spezies besser behandeln zu können, die oft in katalytischen Reaktionen auftreten.

4.2. Höchstleistungsrechnen

Die Verdopplung der Rechenleistung etwa alle 18 Monate (Mooresches Gesetz) hat in den letzten Jahrzehnten immer anspruchsvollere Rechnungen zur Katalyse ermöglicht. Durchbrüche zu höherer Hardwareleistung resultieren normalerweise aus neuen Technologien und neuartigen Rechnerarchitekturen, die oft nur nach einer entsprechenden Anpassung der Computerprogramme und der zugrunde liegenden Algorithmen effektiv genutzt werden können. Aktuelle Aktivitäten in dieser Richtung sind beispielsweise die Entwicklung von Codes, die auf massiv parallelen Systemen mit Hunderttausenden von Prozessoren und auf Hybridsystemen mit schnellen Graphik-Coprozessoren effizient laufen, um so die verfügbare Rechenleistung um Größenordnungen zu steigern. Diese Bemühungen sind wegen inhärenter algorithmischer Beschränkungen zwar nicht immer, aber doch recht häufig erfolgreich, und man darf daher realistisch annehmen, dass dies auch in Zukunft der Fall sein wird – einhergehend mit der Möglichkeit, katalytische Prozesse mit leistungsfähigerer Hardware und Software wesentlich besser zu simulieren.

4.3. Multiskalenmodellierung

Rechnungen zur Katalyse erfordern die Wahl eines geeigneten Modellsystems. Vereinfachungen des realen Systems sind unvermeidlich, aber natürlich müssen alle chemisch relevanten Komponenten beibehalten werden. Stark vereinfachte Modellsysteme können zwar wertvolle Einblicke liefern, aber vorzuziehen sind sicher Modelle, die so vollständig und realistisch sind wie möglich. Dies erfordert eine adäquate Einbeziehung der Umgebung des katalytisch aktiven Zentrums, sei es das Lösungsmittel in der homogenen Katalyse (eventuell mit Gegenionen und Additiven), der feste Katalysator mit seiner aktiven Oberfläche in der heterogenen Katalyse oder die Proteinumgebung in der Biokatalyse. Eine Multiskalenmodellierung ist die Methode der Wahl für die Behandlung solch komplexer Systeme, wobei die Genauigkeit der theoretischen Beschreibung jeweils an die Relevanz der betreffenden Region für das untersuchte Problem angepasst werden kann. Multiskalenmethoden werden in Rechnungen an Biomoleküle bereits auf breiter Front genutzt,^[109,110] wobei zweilagige QM/MM-Verfahren die einfachste Variante sind.^[35,79,80] Multiskalenmodelle sind inhärent flexibel; sie können beispielsweise über atomistische QM- und MM-Ansätze hinausgehen, indem sie grobkörnige Kraftfelder^[111,112] und Kontinuums-Solvationsmodelle^[113,114] einbeziehen. Es gibt bereits dreilagige Verfahren, so z. B. QM/MM/Kontinuumsmodelle unter Verwendung von Grenzpotentialen^[115,116] zum Studium der Biokatalyse.^[117] Die generelle Bedeutung solcher Methoden zeigt sich auch daran, dass der Chemie-Nobelpreis 2013 an Martin Karplus, Michael Levitt und Arieh Warshel „für die Entwicklung von Multiskalenmodellen für komplexe chemische Systeme“ verliehen wurde. Auch wenn die Forschung der drei Preisträger hauptsächlich auf biomolekulare Systeme fokussiert war, können Multiskalentechniken offensichtlich auf jegliche

komplexe Systeme in der Chemie angewendet werden. Mit der Entwicklung immer realistischerer Modelle von katalytischen Prozessen darf man erwarten, dass die Multiskalenmodellierung auf diesem Gebiet weiter an Bedeutung gewinnen wird.

4.4. Komplexität

Rechnungen zur Reaktivität kleiner Moleküle in der Gasphase sind einfach in dem Sinne, dass es generell nur wenige relevante Reaktionspfade und stationäre Punkte gibt und dass die zugrunde liegende Potentialfläche daher systematisch erkundet werden kann. Im Unterschied dazu gibt es bei komplexen Modellsystemen für katalytische Prozesse in kondensierter Phase viele Freiheitsgrade und viele niedrigerenergetische Konformationen, und es gibt somit viele relevante Reaktionspfade und stationäre Punkte. Dies macht es schwierig, den Konformationsraum zu durchsuchen und vollständig zu erfassen. Die Forscher, die biomolekulare Simulationen mit Kraftfeldern durchführen, kennen dieses Problem seit langem und haben Techniken entwickelt, um damit fertig zu werden.^[118] Verbesserte Such- und Sampling-Methoden wie „local elevation“,^[119] „conformational flooding“^[120] und Metadynamik^[121,122] ermöglichen die Identifizierung neuer lokaler Minima, indem bereits gefundene Minima durch eine geeignete lokale Deformation der Potentialfläche entfernt werden. Es gibt auch Techniken, um Pfade zwischen zwei gegebenen Minima automatisch zu finden, z. B. die „transition path sampling“(TPS)-^[123,124] und „nudged elastic band“(NEB)-Methoden.^[125,126] Ein verwandtes, wenn auch schwierigeres Problem ist die Vorhersage von Reaktionsmechanismen in einem komplexen katalytischen System, ausgehend von gegebenen Substraten und Katalysatoren. Die „artificial force induced reaction“(AFIR)-Prozedur^[127] ist zu diesem Zweck eingeführt worden; sie identifiziert reaktive Stellen im System und generiert genäherte Strukturen für Übergangszustände und Produktminima, die als Startstrukturen für anschließende Geometrieoptimierungen fungieren können. Mit dem AFIR-Ansatz gelang die halbautomatische Bestimmung des vollständigen Katalyzyklus der $[\text{HCo}(\text{CO})_3]$ -katalysierten Hydroformylierung mithilfe einer systematischen Suche ohne jeglichen mechanistischen Input.^[128] Auch wenn automatisierte Erkundungen von komplexen Potentialflächen^[119-128] vom Rechenaufwand her generell sehr teuer sind (d. h. deutlich aufwändiger als die gezielte Suche nach einem plausiblen Reaktionspfad), so haben sie den Vorteil, unvoreingenommen und systematisch zu sein. Es ist daher äußerst wünschenswert, solche Verfahren weiter zu verbessern, gerade auch im Hinblick auf die Untersuchung komplexer Modellsysteme in der Katalyse.

4.5. Berechnung der Gibbs-Energie

Die chemische Reaktivität wird durch die Änderung der Gibbs-Energie entlang der Reaktionspfade bestimmt. Bei Rechnungen zur Reaktivität kleiner Moleküle in der Gasphase werden die thermischen und entropischen Korrekturen

zu den berechneten Energien normalerweise mithilfe der statistischen Thermodynamik berechnet (verwendete Näherungen: starrer Rotator und harmonischer Oszillatator). Mit zunehmender Komplexität der Modellsysteme für katalytische Prozesse in kondensierter Phase wird dieser Ansatz schnell unbrauchbar, weil immer mehr niederenergetische Konformationen und Reaktionspfade zugänglich werden. Man muss dann geeignete Ensembles von Konfigurationen untersuchen, um Gibbs-Energie-Differenzen mit den Methoden der statistischen Mechanik zu bestimmen.^[129] Für jeden Elementarschritt im Katalyzyklus muss man das Gibbs-Energie-Profil („potential of mean force“) entlang des Reaktionswegs ermitteln; dies erfordert ein extensives Sampling in der Umgebung dieses Pfads durch MD-Simulationen mit Zusatzpotentialen („umbrella sampling“) oder mit Zwangsbedingungen (thermodynamische Integration). In Simulationen mit klassischen Kraftfeldern sind viele Erfahrungen mit diesen Techniken und mit anderen Näherungsverfahren für die Gibbs-Energie gesammelt worden.^[129] Hier von wird die theoretische Katalyseforschung sicher profitieren können – wobei man natürlich bedenken muss, dass die Berechnung von Energie und Gradient in der Katalyseforschung generell sehr viel aufwändiger ist, weil zur Beschreibung von Reaktionen zuverlässige rechenintensive QM-Methoden eingesetzt werden müssen.

4.6. Kinetische Analyse

Wenn berechnete Gibbs-Energie-Profile für alle relevanten Katalyzyklen und deren Verknüpfungen vorliegen, besteht die nächste Aufgabe darin, aus diesen Daten mechanistische Einblicke und kinetische Informationen zu gewinnen. In einfachen Fällen kann man direkt diejenigen Schritte in einem gegebenen Katalyzyklus identifizieren, welche die Geschwindigkeit und die Selektivität bestimmen; bei der Analyse kann man die traditionellen kinetischen Ratengleichungen oder deren Übersetzung in die Energiedomäne („energy-span model“)^[130] anwenden. In komplizierteren Fällen kann es erforderlich sein, zu einer quantitativen Auswertung überzugehen, wobei man entweder die gekoppelten Differentialgleichungen für die Reaktionsgeschwindigkeiten im untersuchten katalytischen Reaktionsnetzwerk löst oder alternativ entsprechende kinetische Monte-Carlo-Simulationen^[131–135] durchführt. Für gegebene Gibbs-Energie-Profile und Anfangsbedingungen (z.B. Konzentrationen und Temperatur) liefern solche kinetischen Analysen relative Geschwindigkeiten für die verschiedenen konkurrierenden Reaktionskanäle; die kinetischen Engpässe und die selektivitätsbestimmenden Schritte können durch eine Empfindlichkeitsanalyse ermittelt werden (z.B. durch Variation der Eingabedaten für spezifische Barrieren).^[132,133] Im Hinblick auf die allgemeine Entwicklung hin zu komplexeren Modellen und zur Berechnung von genaueren Gibbs-Energie-Profilen darf man einen steigenden Bedarf an quantitativen kinetischen Analysen in der theoretischen Katalyseforschung erwarten – wobei man sich natürlich der inhärenten Grenzen der Genauigkeit der zugrunde liegenden quantenchemischen Methoden bewusst bleiben muss.

4.7. Design von Katalysatoren

Ein Großteil der gegenwärtigen Rechnungen zur Katalyse (siehe die Beispiele in Abschnitt 2) konzentrieren sich auf das mechanistische Verständnis katalytischer Prozesse. Diese Arbeiten erfolgen oft im Rahmen einer engen Kooperation mit experimentell arbeitenden Partnern, und die gewonnenen Einblicke können weitere experimentelle Untersuchungen motivieren. Ehrgeiziger ist das Ziel, verbesserte oder neuartige Katalysatoren auf der Grundlage von Rechnungen zu entwerfen. Entsprechende Strategien sind sowohl in der homogenen^[136] als auch in der heterogenen Katalyse^[137] vorgeschlagen worden. In der Biokatalyse gibt es zwei rechnergestützte Strategien zum Entwurf neuer Enzyme, nämlich Modifikation des aktiven Zentrums und De-novo-Design.^[138] Beispiele für De-novo-Design sind die Entwicklung neuer Enzyme für die Kemp-Eliminierung^[139] und die Diels-Alder-Cycloaddition.^[140] Derzeit scheint ein solches rechnergestütztes De-novo-Design in der Lage zu sein, neuartige Proteingerüste mit begrenzter enzymatischer Aktivität zu generieren, die anschließend mit den Techniken der gerichteten Evolution weiter optimiert werden können.^[141] Der teilweise Erfolg dieser ehrgeizigen De-novo-Arbeiten lässt darauf schließen, dass Rechnungen in der Tat beim Design von Katalysatoren helfen können. Angesichts der zu erwartenden Fortschritte auf der theoretischen Seite (siehe oben) darf man sicher davon ausgehen, dass Rechnungen zukünftig eine wichtigere Rolle beim Katalysatordesign spielen werden.

4.8. Konzepte

Eine wesentliche Aufgabe der rechnergestützten Katalyseforschung besteht darin, qualitative Konzepte auf der Grundlage immer genauerer Rechnungen vorzuschlagen, zu testen und zu verfeinern. Ein Beispiel hierfür ist die Zwei-Zustands- oder Viel-Zustands-Reaktivität^[142] unter Einbeziehung verschiedener Spinzustände (und mit Übergängen zwischen den Potentialflächen von Zuständen unterschiedlicher Multiplizität). Derartige Übergänge („intersystem crossing“) waren natürlich in der Spektroskopie und Photochemie schon lange bekannt, jedoch wurde ihre Relevanz in der Übergangsmetallchemie nicht hinreichend klar gesehen. Ihre mechanistische Bedeutung wurde in kombinierten experimentellen und theoretischen Untersuchungen erkannt^[142] und ist seither sowohl in der homogenen Übergangsmetallkatalyse^[61,142–144] als auch in der Biokatalyse mit Metallproteinen^[80–82] fest etabliert. Ein zweites Beispiel ist die lange währende Debatte über die Bedeutung dynamischer Effekte in enzymatischen Reaktionen und über das Konzept, dass Enzyme im Laufe der Evolution bestimmte Kernbewegungen optimiert haben könnten, um den katalytisch relevanten Übergangszustand leichter zu erreichen.^[145–149] Bei dieser Thematik gibt es viele Aspekte, die durch Simulationen untersucht werden können, sobald die postulierten „dynamischen Effekte“ sauber definiert sind.^[149] Im Rahmen der Theorie des Übergangszustands („transition state theory“, TST) bewirken dynamische Nichtgleichgewichtseffekte aufgrund der Proteinbewegung eine Verringerung des Trans-

missionskoeffizienten auf Werte kleiner als 1. Simulationen an verschiedenen Enzymen haben jedoch nur recht kleine Abweichungen von 1 ergeben, um Faktoren von 3 oder weniger.^[138,149] Tunneleffekte werden als Quanteneffekte der Kernbewegung auf Standard-TST-Niveau nicht erfasst; sie sind offenkundig in einigen enzymatischen Reaktionen wichtig (z.B. bei Protonen-, Wasserstoff- oder Hydridübertragungen), aber nicht wesentlich ausgeprägter als in den entsprechenden Referenzreaktionen in wässriger Lösung.^[148,149] Die verfügbare Evidenz aus Simulationen legt somit nahe, dass dynamische Effekte (jenseits TST) nur sehr wenig zur katalytischen Effizienz von Enzymen beitragen.

Fazit: Die Zwei-Zustands-Reaktivität und dynamische Effekte in Enzymen sind Beispiele für qualitative Konzepte, die im vergangenen Jahrzehnt durch experimentelle und theoretische Beiträge untersucht und geklärt worden sind. Es ist generell eine offensichtliche Herausforderung für die künftige Katalyseforschung, solche qualitativen Konzepte und Leitlinien für das chemische Denken zu finden, zu analysieren und zu verfeinern.

5. Schlussbemerkungen

Seit der Einweihung der KOFO im Jahr 1914 hat es einige Jahrzehnte gedauert, bis sich die theoretische Chemie von esoterischen Anfängen zu einem wichtigen Zweig der Chemie entwickelt hat. Rechnungen zur Katalyse haben ihr exponentielles Wachstum um 1990 begonnen und sind jetzt zu einem wertvollen Begleiter der experimentellen Forschung geworden. Angesichts der andauernden Fortschritte bei Rechenmethoden, Software und Hardware ist zu erwarten, dass die Theorie eine zunehmend wichtige Rolle in der Katalyseforschung spielen wird. Derzeit sind Rechnungen vornehmlich bei der Interpretation und dem Verständnis experimenteller Ergebnisse hilfreich, indem sie unabhängige, zuverlässige Informationen aus Simulationen beisteuern. In der Zukunft werden sie voraussichtlich einen stärker prädiktiven Charakter haben und zum Design neuer Katalysatoren und katalytischer Prozesse beitragen.

Eine letzte Anmerkung: Dieser Essay hat die theoretische Katalyseforschung aus einer quantenchemischen Perspektive beleuchtet („bottom-up“), fokussiert auf das mikroskopische Verständnis katalytischer Reaktionen und die elektronische Struktur der beteiligten reaktiven Spezies. Nicht betrachtet wurden rechnergestützte Forschungen, die sich „top-down“ mit eher technischen Fragen befassen, wie dem optimalen Reaktordesign, der Modellierung von makroskopischem Hitze- und Massentransfer, mesoskopischen Flüssigkeitsdynamik-Simulationen und der Analyse komplexer katalytischer Netzwerke. Eine echte Multiskalenmodellierung katalytischer Prozesse wird all diese Aspekte zusammenführen müssen, mit einer Integration der Bottom-up- und Top-down-Ansätze. Dies ist sicher eine wichtige Aufgabe für die Zukunft.

Eingegangen am 5. Februar 2014
Online veröffentlicht am 13. Mai 2014

- [1] „Die Aufgaben des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Kohlenforschung zu Mülheim (Ruhr)“: Vortrag am 29. Juli 1912 im Solbad Raffelberg bei Mülheim E. Fischer in *Untersuchungen aus verschiedenen Gebieten* (Hrsg.: M. Bergmann), Springer, Berlin, **1924**, S. 810–822.
- [2] F. Fischer, H. Tropsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, *59*, 830–831.
- [3] K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Breil, H. Martin, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 541–547.
- [4] „Verfahren zur Herstellung von hochmolekularen Polyäthylenen“: K. Ziegler, H. Breil, E. Holzkamp, H. Martin, DBP 973626, **1960** (Priorität 18.11.1953, erteilt 14.04.1960).
- [5] K. Ziegler, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 545–553.
- [6] G. Natta, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 553–566.
- [7] Historischer Überblick zum Bohrschen Atommodell: W. H. E. Schwarz, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12450–12460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12228–12238.
- [8] G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762–785.
- [9] E. Schrödinger, *Ann. Phys.* **1926**, *79*, 361–376.
- [10] E. Schrödinger, *Phys. Rev.* **1926**, *28*, 1049–1070.
- [11] W. Heisenberg, *Z. Phys.* **1925**, *33*, 879–893.
- [12] W. Heitler, F. London, *Z. Phys.* **1927**, *44*, 455–472.
- [13] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos. Ser.* **1928**, *24*, 89–110; D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos. Ser.* **1928**, *24*, 111–132; D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos. Ser.* **1928**, *24*, 426–437.
- [14] V. Fock, *Z. Phys.* **1930**, *61*, 126–148.
- [15] E. A. Hylleraas, *Z. Phys.* **1929**, *54*, 347–366.
- [16] E. Hückel, *Z. Phys.* **1931**, *70*, 204–286.
- [17] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals*, Cornell University Press, Ithaca, **1939**.
- [18] P. A. M. Dirac, *Proc. R. Soc. London* **1929**, *123*, 714–733.
- [19] C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 69–89.
- [20] R. Pariser, R. G. Parr, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 466–471.
- [21] J. A. Pople, *Trans. Faraday Soc.* **1953**, *49*, 1375–1385.
- [22] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev. A* **1965**, *140*, 1133–1138.
- [23] J. A. Pople, D. P. Santry, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, S129–S135.
- [24] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797–869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853.
- [25] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57–64.
- [26] G. D. Purvis, R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 1910–1918.
- [27] K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, M. Head-Gordon, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 479–483.
- [28] J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822–8824.
- [29] C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [30] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
- [31] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [32] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899–4907.
- [33] M. J. S. Dewar, E. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–3909.
- [34] J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209–220; J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221–264.
- [35] A. Warshel, M. Levitt, *J. Mol. Biol.* **1976**, *103*, 227–249.
- [36] R. Car, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **1985**, *55*, 2471–2474.
- [37] N. Koga, C. Daniel, J. Han, X. Y. Fu, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3455–3456.
- [38] C. Daniel, N. Koga, J. Han, X. Y. Fu, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3773–3787.
- [39] N. Koga, K. Morokuma, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 823–842.
- [40] V. Daggett, S. Schröder, P. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8926–8935.
- [41] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

- [42] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.
- [43] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911–12912.
- [44] C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558–569.
- [45] T. K. Woo, L. Fan, T. Ziegler, *Organometallics* **1994**, *13*, 2252–2261.
- [46] J. W. C. Lohrenz, T. K. Woo, T. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12793–12800.
- [47] P. Margl, L. Q. Deng, T. Ziegler, *Organometallics* **1998**, *17*, 933–946.
- [48] P. Margl, L. Q. Deng, T. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5517–5525.
- [49] P. Margl, J. W. C. Lohrenz, T. Ziegler, P. E. Blöchl, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13021–13030.
- [50] T. K. Woo, P. M. Margl, J. W. C. Lohrenz, P. E. Blöchl, T. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4434–4441.
- [51] D. G. Musaev, R. D. J. Froese, M. Svensson, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 367–374.
- [52] L. Q. Deng, P. Margl, T. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1094–1100.
- [53] L. Q. Deng, T. K. Woo, L. Cavallo, P. M. Margl, T. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6177–6186.
- [54] T. K. Woo, T. Ziegler, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *591*, 204–213.
- [55] L. Q. Deng, T. Ziegler, T. K. Woo, P. Margl, L. Y. Fan, *Organometallics* **1998**, *17*, 3240–3253.
- [56] M. S. W. Chan, K. Vanka, C. C. Pye, T. Ziegler, *Organometallics* **1999**, *18*, 4624–4636.
- [57] E. Zurek, T. Ziegler, *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 107–148.
- [58] A. Michalak, T. Ziegler, *Organometallics* **2001**, *20*, 1521–1532.
- [59] J. W. C. Lohrenz, M. Bühl, M. Weber, W. Thiel, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *592*, 11–21.
- [60] M. Graf, K. Angermund, G. Fink, W. Thiel, V. R. Jensen, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4367–4378.
- [61] A. Döhring, V. R. Jensen, P. W. Jolly, W. Thiel, J. C. Weber, *Organometallics* **2001**, *20*, 2234–2245.
- [62] M. Boero, M. Parrinello, K. Terakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2746–2752.
- [63] M. Boero, M. Parrinello, S. Huffer, H. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 501–509.
- [64] M. Seth, P. M. Margl, T. Ziegler, *Macromolecules* **2002**, *35*, 7815–7829.
- [65] Der Text in diesem Kapitel basiert auf folgendem Bericht: Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, *Report for the Scientific Advisory Board 2011–2013*, Mülheim, **2014**.
- [66] H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331–15342.
- [67] G. Seidel, B. Gabor, R. Goddard, B. Heggen, W. Thiel, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 898–901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 879–882.
- [68] B. Inés, M. Patil, J. Carreras, R. Goddard, W. Thiel, M. Alcarazo, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8550–8553; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8400–8403.
- [69] J. Petůškova, M. Patil, S. Holle, C. W. Lehmann, W. Thiel, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20758–20760.
- [70] Á. Kozma, G. Gopakumar, C. Farès, W. Thiel, M. Alcarazo, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3542–3546.
- [71] S. Khan, G. Gopakumar, W. Thiel, M. Alcarazo, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5755–5758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5644–5647.
- [72] J. Carreras, M. Patil, W. Thiel, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16753–16758.
- [73] J. Carreras, G. Gopakumar, A. Gimeno, P. Linowski, J. Petůškova, W. Thiel, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18815–18823.
- [74] I. Čorić, J. H. Kim, T. Vlaar, M. Patil, W. Thiel, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3574–3577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3490–3493.
- [75] O. Lifchits, M. Mahlau, C. M. Reisinger, A. Lee, C. Farès, I. Polyak, G. Gopakumar, W. Thiel, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6677–6693.
- [76] X. Huang, M. Patil, C. Farès, W. Thiel, N. Maulide, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7312–7323.
- [77] D. Audisio, G. Gopakumar, L.-G. Xie, L. G. Alves, C. Wirtz, A. M. Martins, W. Thiel, C. Farès, N. Maulide, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6434–6438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6313–6316.
- [78] C. Loerbros, R. Rinaldi, W. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16282–16294.
- [79] Übersicht: H. M. Senn, W. Thiel, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *268*, 173–290.
- [80] Übersicht: H. M. Senn, W. Thiel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1220–1254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1198–1229.
- [81] S. Shaik, D. Kumar, S. P. de Visser, A. Altun, W. Thiel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2279–2328.
- [82] S. Shaik, S. Cohen, Y. Wang, H. Chen, D. Kumar, W. Thiel, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 949–1017.
- [83] S. Metz, W. Thiel, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1085–1103.
- [84] Übersicht: P. E. M. Siegbahn, F. Himo, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 323–336.
- [85] I. Polyak, M. T. Reetz, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2732–2741.
- [86] I. Polyak, M. T. Reetz, W. Thiel, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 4993–5001.
- [87] M. Bocola, N. Otte, K.-E. Jaeger, M. T. Reetz, W. Thiel, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 214–223.
- [88] M. T. Reetz, M. Puls, J. D. Carballeira, A. Vogel, K.-E. Jaeger, T. Eggert, W. Thiel, M. Bocola, N. Otte, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 106–112.
- [89] J. Greeley, J. K. Norskov, M. Mavrikakis, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2002**, *53*, 319–348.
- [90] W. M. C. Sameera, F. Maseras, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 375–385.
- [91] J. Kussmann, M. Beer, C. Ochsenfeld, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2013**, *3*, 614–636.
- [92] C. Hampel, H.-J. Werner, *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 6286–6297.
- [93] M. Schütz, H.-J. Werner, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 661–681.
- [94] M. Schütz, H.-J. Werner, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *318*, 370–378.
- [95] C. Krause, H.-J. Werner, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *21*, 7591–7604.
- [96] F. Neese, F. Wennmohs, A. Hansen, *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 114108.
- [97] C. Riplinger, F. Neese, *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*, 034106.
- [98] C. Riplinger, B. Sandhoefer, A. Hansen, F. Neese, *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 134101.
- [99] A. Anoop, W. Thiel, F. Neese, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 3137–3144.
- [100] F. Claeysens, J. N. Harvey, F. R. Manby, R. A. Mata, A. J. Mulholland, K. E. Ranaghan, M. Schütz, S. Thiel, W. Thiel, H.-J. Werner, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7010–7013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6856–6859.
- [101] S. Svelle, C. Tuma, X. Rozanska, T. Kerber, J. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 816–825.
- [102] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799.
- [103] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [104] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10757–10816.
- [105] K. Burke, *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 150901.
- [106] Übersicht: W. Thiel, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, *4*, 145–157.

- [107] Übersicht: X. He, P. E. M. Lopes, A. D. MacKerell, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 167–185.
- [108] P. E. M. Lopes, J. Huang, J. Shim, Y. Luo, H. Li, B. Roux, A. D. MacKerell, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, 9, 5430–5449.
- [109] Übersicht: S. C. L. Kamerlin, A. Warshel, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 10401–10411.
- [110] Übersicht: K. Meier, A. Choutko, J. Dolenc, A. P. Eichenberger, S. Riniker, W. F. van Gunsteren, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2888–2904; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2820–2834.
- [111] Übersicht: S. Riniker, J. R. Allison, W. F. van Gunsteren, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14, 12423–12430.
- [112] Übersicht: H. I. Ingólfsson, C. A. Lopez, J. J. Uusitalo, D. H. de Jong, S. M. Gopal, X. Periole, S. J. Marrink, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, 4, 225–248.
- [113] Übersicht: A. Klamt, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, 1, 699–709.
- [114] Übersicht: B. Mennucci, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 386–404.
- [115] T. Benighaus, W. Thiel, *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, 5, 3114–3128.
- [116] E. Boulanger, W. Thiel, *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, 8, 4527–4538.
- [117] T. Benighaus, W. Thiel, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7, 238–249.
- [118] Übersicht: M. Christen, W. F. van Gunsteren, *J. Comput. Chem.* **2008**, 29, 157–166.
- [119] T. Huber, A. E. Torda, W. F. van Gunsteren, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1994**, 8, 695–708.
- [120] H. Grubmüller, *Phys. Rev. E* **1995**, 52, 2893–2906.
- [121] M. Iannuzzi, A. Laio, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, 90, 238302.
- [122] Übersicht: A. Barducci, M. Bonomi, M. Parrinello, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, 1, 826–843.
- [123] C. Dellago, P. G. Bolhuis, F. S. Csajka, D. Chandler, *J. Chem. Phys.* **1998**, 108, 1964–1977.
- [124] P. G. Bolhuis, D. Chandler, C. Dellago, P. L. Geissler, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2002**, 53, 291–318.
- [125] G. Henkelman, H. Jónsson, *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 9978–9985.
- [126] D. Sheppard, R. Terrell, G. Henkelman, *J. Chem. Phys.* **2008**, 128, 134106.
- [127] S. Maeda, K. Morokuma, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7, 2335–2345.
- [128] S. Maeda, K. Morokuma, *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, 8, 380–385.
- [129] D. Trzesniak, A.-P. E. Kunz, W. F. van Gunsteren, *ChemPhysChem* **2007**, 8, 162–169, zit. Lit.
- [130] S. Kozuch, S. Shaik, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 101–110.
- [131] K. Reuter, M. Scheffler, *Phys. Rev. B* **2006**, 73, 045433.
- [132] H. Meskine, S. Matera, M. Scheffler, K. Reuter, H. Metiu, *Surf. Sci.* **2009**, 603, 1724–1730.
- [133] K. Reuter in *Modelling Heterogeneous Catalytic Reactions: From the Molecular Process to the Technical System* (Hrsg.: O. Deutschmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [134] R. A. van Santen, M. M. Ghouri, S. Shetty, E. M. H. Hensen, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 811–911.
- [135] M. Stamatakis, D. G. Vlachos, *ACS Catal.* **2012**, 2, 2648–2663.
- [136] A. G. Maldonado, G. Rothenberg, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1891–1902.
- [137] J. Nørskov, T. Bligaard, J. Rossmeisl, C. H. Christensen, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 37–46.
- [138] Übersicht: K. Świderek, I. Tuñón, V. Moliner, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, DOI: 10.1002/wcms.1173.
- [139] D. Röthlisberger, O. Khersonsky, A. M. Wollacott, L. Jiang, J. DeChancie, J. Betker, J. L. Gallaher, E. A. Althoff, A. Zanghellini, O. Dym, S. Albeck, K. N. Houk, D. S. Tawfik, D. Baker, *Nature* **2008**, 453, 190–195.
- [140] J. B. Siegel, A. Zanghellini, H. M. Lovick, G. Kiss, A. R. Lambert, J. L. StClair, J. L. Gallaher, D. Hilvert, M. H. Gelb, B. L. Stoddard, K. N. Houk, F. E. Michael, D. Baker, *Science* **2010**, 329, 309–313.
- [141] Übersicht: D. Hilvert, *Annu. Rev. Biochem.* **2013**, 82, 447–470.
- [142] D. Schröder, S. Shaik, H. Schwarz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 139–145.
- [143] J. N. Harvey, R. Poli, K. M. Smith, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 238, 347–361.
- [144] J. N. Harvey, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, 4, 1–14.
- [145] M. Garcia-Viloca, J. Gao, M. Karplus, D. G. Truhlar, *Science* **2004**, 303, 186–195.
- [146] J. Pu, J. Gao, D. G. Truhlar, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3140–3169.
- [147] S. Hammes-Schiffer, S. J. Benkovic, *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, 75, 519–541.
- [148] I. H. Williams, *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 23, 685–689.
- [149] S. C. L. Kamerlin, A. Warshel, *Proteins Struct. Funct. Bioinf.* **2010**, 78, 1339–1375.