

Johannes Kästner

# DER TUNNELEFFEKT IN CHEMISCHEN REAKTIONEN

## EINLEITUNG

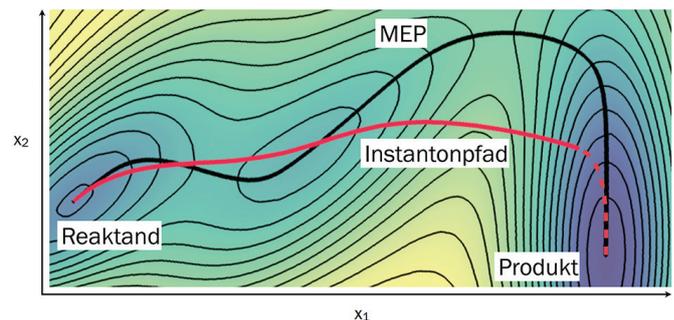
Wirft man einen Ball gegen eine Wand, dann prallt er zurück. Das gilt für Bälle und Wände, die der klassischen Mechanik gehorchen. Macht man, bildlich gesprochen, den Ball leicht und klein und die Wand dünn, dann folgen sie aber der Quantenmechanik. Ein solcher Ball gegen eine solche Wand geworfen – prallt auch zurück. Zumindest meistens. In wenigen Fällen fliegt er aber durch die Wand, als wäre sie nicht vorhanden, ohne Impuls oder Energie zu verlieren. Das hier etwas plakativ Beschriebene nennt man den quantenmechanischen Tunneleffekt. Er wurde in den 1920er Jahren von Friedrich Hund in Bezug auf chemische Reaktionen und George Gamow zur Erklärung des radioaktiven Zerfalls beschrieben.

Atome bewegen sich gemäß den Gesetzmäßigkeiten der Quantenmechanik. Sie können somit beim Überwinden von chemischen Reaktionsbarrieren den Tunneleffekt ausnützen. Während die klassische aktivierte Überwindung einer Reaktionsbarriere thermischer Energie bedarf, ist das Durchtunneln einer Energiebarriere temperaturunabhängig. Im Prinzip wird jede chemische Reaktion bei ausreichend tiefer Temperatur durch den Tunneleffekt dominiert. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird durch die Geschwindigkeitskonstante charakterisiert. Die thermische Geschwindigkeitskonstante hängt von der Temperatur, der Barrierenhöhe (genaugenommen: Der Höhe der Barriere der freien Energie) und geringfügig von der Masse ab. Die Geschwindigkeitskonstante für Tunnelvorgänge ist temperaturunabhängig, sinkt aber mit steigender:

- Höhe der Barriere,
- Breite der Barriere (also der Länge des Tunnelpfades) und
- Masse der beteiligten Atome.

Experimentell ist der Tunneleffekt indirekt nachweisbar: Einerseits durch eine temperaturunabhängige Reaktionsgeschwindigkeit bei niedriger Temperatur, andererseits durch einen besonders großen kinetischen Isotopeneffekt. Die Massenabhängigkeit der Tunnelrate ist bedeutend größer als die der klassischen Rate. So fanden wir beispielsweise Reaktionen, die mit Protium über 3000 mal schneller ablaufen als mit Deuterium [1]. Allerdings ist der Tunneleffekt in theoretischen Studien leichter nachzuweisen, da Reaktionsgeschwindigkeiten mit und ohne Tunnelbeitrag berechnet werden können.

Es gibt viele Methoden um Geschwindigkeitskonstanten für Tunnelvorgänge zu berechnen, ein Überblick ist in [2] zu finden. Die rigoroseste Herangehensweise ist natürlich die Quantendynamik, die Beschreibung der Kerndynamik durch Lösung der zeitabhängigen Schrödingergleichung. Dies ist im Allgemeinen nur für Systeme mit wenigen Atomen möglich, bei denen die globale Potentialenergieoberfläche durch eine analytische Funktion approximiert werden kann. Da quantenmechanische Effekte bei der Bewegung von Atomen deutlich weniger Bedeutung haben, als beispielsweise bei Elektronen, ist eine semiklassische Beschreibung (Wentzel-Kramers-Brillouin-Methode (WKB) oder Ähnliches) der Atombeziehung oft ausreichend. Kurz zusammengefasst wird dabei ein konkreter Tunnelpfad verwendet, Abweichungen davon werden genähert betrachtet. Dabei ergeben sich Wahlmöglichkeiten für den Pfad, der eine möglichst hohe Tunnelwahrscheinlichkeit ergeben soll. Man kann die Länge des Pfades minimieren, indem man eine gerade Verbindung von Edukt und Produkt wählt, vgl. Abb. 1. Diese wird in der Methode LCT (large curvature tunneling correction, [4,5]) verwendet. Die Höhe der Barriere wird durch den Pfad kleinsten Energie (minimum-energy path, MEP) minimiert. Daher ist der MEP ist auch der wichtigste Pfad für Reaktionen ohne Tunnelbeitrag. Ein Pfad in der Nähe des MEP wird in der SCT-Methode (small curvature tunneling correction [6]) genutzt. Vor allem SCT wird häufig zur Bestimmung von Geschwindigkeitskonstanten von Tunnelprozessen bei nicht zu niedriger Temperatur herangezogen.

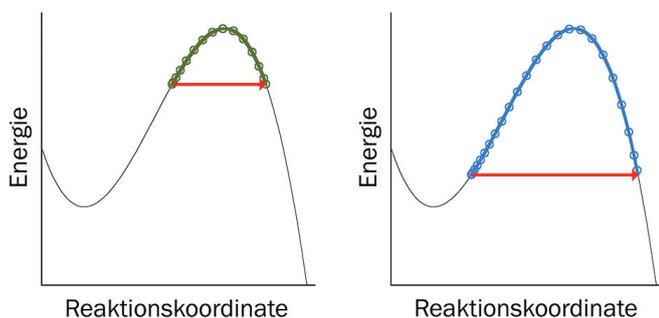


**Abb. 1:** Tunnelpfad (Instanton) im Vergleich zum klassischen Pfad (MEP) beim Übergang von einem Eduktminimum zum Produktminimum in einem Energiehöhenliniendiagramm des Müller-Brown-Potentials [3]. Tiefe Energie ist blau dargestellt, hohe Energie gelb. Der Instantonpfad ist kürzer als der MEP, aber teils höher in der Energie. Seine Fortsetzung als klassischer Pfad in Bereiche unterhalb der Reaktandenenergie ist gestrichelt dargestellt.

## THEORIE

Der optimale Tunnelpfad, jener, der die Tunnelwahrscheinlichkeit maximiert, wird Instanton genannt. Die Instantontheorie [7–11] basiert auf Feynmans Pfadintegralmethode. Dies ermöglicht

eine besonders effiziente Formulierung der Quantenmechanik, um mit Hilfe der semiklassischen Näherung Geschwindigkeitskonstanten zu berechnen. Oft wird die Pfadintegralmethode in der Quantenchemie zusammen mit Molekulardynamik verwendet. Die Instantontheorie verwendet jedoch Geometrieoptimierung in Kombination mit Pfadintegralen: mathematisch lässt sich das Instanton als Sattelpunkt erster Ordnung im Raum der Feynmanpfade beschreiben [12]. Wir konnten zeigen, dass Suchalgorithmen, die in der theoretischen Chemie schon lange zur Lokalisierung von Sattelpunkten verwendet wurden, sich auch hervorragend zur Bestimmung des Instantonpfades eignen [13]. Damit kann mit Hilfe des Geometrieoptimierers DL-FIND [14], der u.a. in ChemShell [15] zum Einsatz kommt, die Berechnung der Geschwindigkeitskonstante unter Berücksichtigung des Tunneleffekts effizient durchgeführt werden.



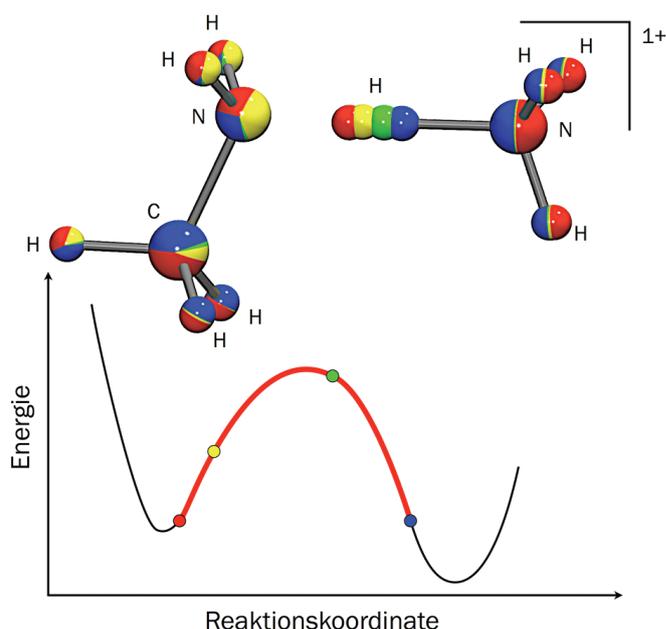
**Abb. 2:** Instanton in einem eindimensionalen Potential für eine höhere Temperatur (links) und eine niedrigere Temperatur (rechts). Die Tunnelenergie ist als Pfeil dargestellt.

Der Instantonpfad erstreckt sich vom Bereich des Eduktminimums über die Energiebarriere zum Produkt, siehe Abb. 2. Je tiefer die Temperatur, desto länger ist der Instantonpfad, da dann die Bedeutung des Tunneleffekts für die chemische Reaktion zunimmt. Bei steigender Temperatur wird der Instantonpfad immer kürzer, bis er schließlich auf einen Punkt kollabiert, den klassischen Übergangszustand, ein Sattelpunkt auf der Potentialenergieoberfläche. Dieser Kollaps geschieht i.a. bei der Übergangstemperatur [16]  $T_c$ :

$$T_c = \frac{h \Omega}{2 \pi k_B}$$

Dabei sind  $h$  das Plancksche Wirkungsquantum,  $\Omega$  die Barrierefrequenz („imaginäre Frequenz“), ein Maß für die Krümmung des Potentials am Übergangszustand und  $k_B$  die Boltzmannkonstante. Alle Größen, die in  $T_c$  eingehen, sind bei klassischen Berechnungen eines Übergangszustands bekannt. Damit kann  $T_c$  verwendet werden, um abzuschätzen, ab welcher Temperatur der Tunneleffekt für eine gegebene Reaktion eine signifikante Rolle spielt. Als Faustregel kann gelten, dass Tunneln bei Raumtemperatur nur für jene Reaktionen von Bedeutung ist, bei denen die Barrierefrequenz (als Wellenzahl ausgedrückt) über  $1300 \text{ cm}^{-1}$  liegt.  $T_c$  ermöglicht eine einfache, aber grobe Abschätzung der Bedeutung des Tunneleffekts. Bei ungewöhnlich geformten Potentialenergieflächen kann es auch bedeutende Tunnelbeiträge bei höheren Temperaturen als  $T_c$  geben.

In der technischen Berechnung der Geschwindigkeitskonstante bestimmt man zuerst die Strukturen und die harmonischen



**Abb. 3:** Instantonpfad für die Protonenübertragung von Methylammonium (links) zu Ammoniak (rechts). Hier wurde der Pfad in vier Bilder zerlegt, die überlagert dargestellt sind. Das rote Molekül liegt am Beginn des Pfades, das blaue am Ende und das gelbe und grüne dazwischen. Unten: Energie gegen Reaktionskoordinate (schematisch), das Instanton ist in rot dargestellt. Die oben gezeigten Bilder sind jeweils als Kreise markiert.

Schwingungsfrequenzen der Edukte und Produkte, sowie des Übergangszustandes der Reaktion. Damit erhält man auch  $T_c$ . Dann wählt man einen Start-Pfad um davon ausgehend den Instantonpfad zu optimieren. Der Instantonpfad wird in eine diskrete Anzahl von Bildern (Replikas des Moleküls, also Punkte auf der Potentialoberfläche) zerlegt, oft zwischen 10 und 100 Stück. Dann wird ein Sattelpunkt des Pfades gesucht. Beispiele sind in Abb. 2 und 3 gezeigt. Bei der Suche müssen an jedem Bild die Energie und die Kraft auf alle Atome berechnet werden. Das erfordert quantenchemische Berechnungen der Elektronenstruktur. Wir verwenden dazu meist Dichtefunktionaltheorie. Nachdem der Instantonpfad optimiert wurde, wird die Geschwindigkeitskonstante berechnet. Für jede Temperatur ist eine erneute Optimierung des Instantonpfades erforderlich. Dabei ist es günstig, einen Pfad bei ähnlicher Temperatur als Ausgangspunkt für die Optimierung zu verwenden. Vor allem bei niedriger Temperatur sammeln sich viele Bilder an einem Ende des Pfades. Dieser Bereich des Pfades ist zwar von besonderer Bedeutung, um die Geschwindigkeitskonstante zu berechnen, jedoch führt diese ungleichmäßige Verteilung zu einer ungenauen Beschreibung anderer Teile des Pfades, vor allem dem Bereich in der Nähe der Barriere. Wir fanden eine Formulierung mit adaptiver Schrittweite [17] um eine gleichmäßigere Verteilung der Bilder zu gewährleisten.

Die Genauigkeit der Instantontheorie kann durch Vergleich zu analytisch lösaren Problemen getestet werden. So stimmt die Transmissionsrate beispielsweise der Eckart-Barriere bei tiefen Temperaturen, im Bereich reiner Tunnelvorgänge ohne Temperatureinfluss, gut mit der exakten Rate überein [1]. Bei höheren Temperaturen, speziell nahe der Übergangstemperatur überschätzt die Instantontheorie die Rate aber häufig. Sobald der Instantonpfad zu einem Punkt kollabiert ist, ist die

Methode nicht mehr anwendbar. Der Temperaturbereich in dem die Anwendung möglich ist, ist also nach oben systemspezifisch auf den Bereich begrenzt, in dem Tunneln eine signifikante Rolle spielt. Es sollte noch erwähnt werden, dass spezielle Quantenphänomene, wie Kohärenz und Resonanzen durch die Instantontheorie auf Grund des statistisch-probabilistischen Ansatzes nicht beschrieben werden können. Der Vergleich mit experimentellen Daten ist schwieriger, da hierbei zum Fehler der Instantontheorie auch unvermeidlich der Fehler des zugrundeliegenden Potentials, i.a. der zugrundeliegenden Elektronenstrukturtheorie, hinzu kommt.

### BEISPIELE FÜR REAKTIONEN, BEI DENEN DER TUNNEL-EFFEKT EINE ROLLE SPIELT

**Organische Chemie:** Schon seit Jahrzehnten ist die Bedeutung des Tunneleffekts in chemischen Reaktionen bekannt, plakative Beispiele wurden jedoch vor allem in den letzten Jahren aufgezeigt. Das wohl eindrucksvollste ist der Zerfall von Methylhydroxycarben bei sehr tiefen Temperaturen (11 K) [19]: Während der thermische Zerfall zu Vinylalkohol führt, führt der Tunnelzerfall bei niedrigen Temperaturen zu Acetaldehyd, siehe Abb. 4. Die Reaktion zu Acetaldehyd weist zwar eine höhere Barriere auf, jedoch ist der nötige Tunnelpfad um 34% kürzer als der Pfad für den Zerfall zu Vinylalkohol [18]. Hier zeigt sich deutlich, wie die unterschiedliche Abhängigkeit von Barrierenhöhe und Barrierenbreite (bzw. Länge des Pfades) zu qualitativen Unterschieden zwischen thermischen und tunneldominierten chemischen Reaktionen führt. In diesem Fall wurden die Geschwindigkeitskonstanten mit der Instantontheorie innerhalb des engen experimentellen Fehlerbalkens erhalten [18]. Auch für andere substituierte Carbene wurde tunneldominierter Zerfall berichtet [20–24].

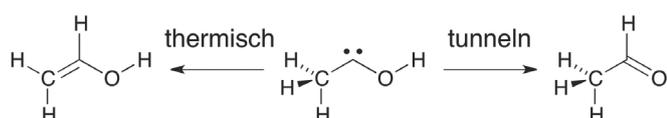
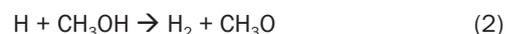
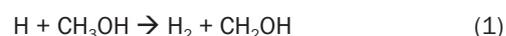


Abb. 4: Methylhydroxycarben (mitte) wird thermisch in Vinylalkohol umgewandelt (links), durch Tunneln in Acetaldehyd (rechts).

**Astrochemie:** Auch in astrochemischen Fragestellungen spielt der Tunneleffekt häufig eine Rolle. Im interstellaren Raum, in photonendominierten Regionen zwischen Sternen, in molekularen Wolken werden chemische Reaktionen beobachtet, obwohl die Temperatur teilweise sehr niedrig ist. Auf Grund der Zeitskalen, die für solche Bereiche relevant sind, kann häufig nur indirekt auf die ablaufenden Reaktionen geschlossen werden. Beispielsweise wurde festgestellt, dass viele Moleküle im interstellaren Medium stark deuteriert sind, dass also überproportional viele Wasserstoffatome durch Deuterium ersetzt sind. Beispielsweise gab es spektroskopische Nachweise [25, 26] von Methanol in der Nähe des sonnenähnlichen Protosterns IRAS 16293-2422, bei dem CH<sub>2</sub>DOH fast so häufig auftrat wie CH<sub>3</sub>OH. Aber auch zweifach (CHD<sub>2</sub>OH, 6%) und dreifach deuteriertes Methanol (CD<sub>3</sub>OH, 1,4% [26]) wurden in stark erhöhten Konzentrationen gemessen. Das globale atomare Verhältnis

von Deuterium (D) zu leichtem Wasserstoff (D/H-Verhältnis) beträgt etwa  $1,5 \times 10^{-5}$ . Um diese starken Deuterierungsgrade zu erklären, wurde postuliert, dass das D/H-Verhältnis in der Umgebung von IRAS 16293-2422 um Größenordnungen höher, bei etwa 0,1 bis 0,3 liegen müsste [26–28]. Abgesehen von dieser eher gewagten Annahme erklärt dies nicht, warum Methanol offenbar nur am Kohlenstoffatom, nicht aber am Sauerstoffatom deuteriert wird. Auch ein gelegentlich vorgebrachtes Argument der geringeren Nullpunktenergie des deuterierten Moleküls kann diesen Unterschied nicht begründen. Hinweise wurden gefunden, dass ein H/D-Austausch in gefrorenem Methanol stattfinden könnte [29]. Wir untersuchten die Geschwindigkeitskonstante unter Berücksichtigung des Tunneleffekts für die Reaktionen



sowohl mit leichtem Wasserstoff als auch mit Deuterium [1]. Dabei stellten wir fest, dass Reaktion (1) über den gesamten im interstellaren Raum relevanten Temperaturbereich viel schneller abläuft als Reaktion (2). Ein H-D-Austausch in der Gasphase passiert also am Kohlenstoff des Methanalmoleküls. Der Tunneleffekt führt in Reaktion (1) zu einem extrem starken kinetischen Isotopeneffekt: H wird bei einer Temperatur von 30 K etwa 3000 mal schneller abgespalten als D [1]. Das führt im stationären Grenzfall zu einer deutlichen Anreicherung von Deuterium am Kohlenstoffatom von Methanol, auch bei einem realistischen D/H-Verhältnis. Zwar enthält dieses Gasphasenmodell einige grobe Näherungen, ein volles astrochemisches Modell, das alle Gas- und Oberflächenreaktionen enthält würde mehr Vorhersagekraft bieten, aber es erlaubt dennoch Erklärungen für die wesentlichen Messergebnisse mit Hilfe einfacher Annahmen und unter Berücksichtigung des Tunneleffekts.

Die Massenabhängigkeit des Tunneleffekts bedingt, wie erwähnt, dass dieser hauptsächlich für Reaktionen von Bedeutung ist, die durch Wasserstoff dominiert sind. Aber auch das Tunneln schwererer Atome wurde beschrieben [30,31]. Wir untersuchten unter anderem kinetische Isotopeneffekte bei der Ringöffnung des Cyclopropylcarbinylradikals [32]. Auch dort beteiligen sich die Kohlenstoffatome signifikant an der Tunnelbewegung.

**Biochemie:** Die bisherigen Beispiele bezogen sich hauptsächlich auf niedrige Temperaturen. Allerdings spielen Wasserstoffübertragungsreaktionen in vielen Bereichen der Chemie, vor allem in der Biochemie, eine große Rolle. Wie bereits erwähnt ist es experimentell schwierig, den Tunneleffekt direkt nachzuweisen. In vielen enzymatischen Umsetzungen verläuft jedoch die Reaktion mit leichtem Wasserstoff mehr als fünf (bis zu 80) mal so schnell wie mit Deuterium – was allgemein als signifikanter Tunnelbeitrag gedeutet wird [33–38].

Klare Nachweise des Tunneleffekts und vor allem seine Quantifizierung in Bezug auf die katalytische Wirkung können aber nur durch Simulationen erfolgen, in denen der Tunneleffekt an- und abgeschaltet werden kann. Aus der Vielzahl der inzwischen durchgeführten Rechnungen kann hier nur eine kleine Auswahl herausgegriffen werden [35,39,40]. Mittlerweile kann kein

Zweifel daran bestehen, dass viele biochemische Reaktionen durch den Tunneleffekt erleichtert und beschleunigt werden. Quantitativ beträgt diese Beschleunigung aber oft nur ein bis zwei Größenordnungen. Da die gesamte katalytische Wirkung vieler Enzyme die Reaktionen um bis zwölf Größenordnungen beschleunigt ist dies zwar nicht vernachlässigbar, aber keinesfalls dominierend. Es wurde postuliert, dass die Evolution manche Enzyme sogar darauf hin optimiert habe, den Tunneleffekt auszunutzen. Schwingungsmoden, die Substrat und Cofaktor näher aneinander bewegen und damit den Tunnelpfad verkürzen (promoting vibrations) sollen durch das Enzym besonders verstärkt werden [39,41]. Einerseits geht eine Verkürzung des Reaktionspfades auch häufig mit einer Erniedrigung der Energiebarriere einher, was auch die klassische thermische Reaktionsgeschwindigkeit erhöht [40], andererseits spricht schon das Equipartitionstheorem der Energie dagegen, dass spezifische Vibrationsmoden verstärkt werden könnten.

Wir untersuchten den Mechanismus und den Tunnelbeitrag im Enzym Glutamatmutase [42,43]. Dieses bakterielle Radikalenzym wandelt mit Hilfe des Cofaktors Adenosylcobalamin Glutamat in Methylaspartat um. Wir verwendeten QM/MM (Quantenmechanik/Molekularmechanik) um die chemisch aktiven Bereiche mit quantenmechanischen Methoden, die Enzymumgebung mit klassischen Kraftfeldern zu berücksichtigen. Obwohl die Tunnelbewegung in diesem Enzym, wie in den meisten Systemen, durch die Bewegung eines Wasserstoffatoms dominiert wird (sobald mehrere oder schwerere Atome involviert sind, wird der Tunnelpfad im Allgemeinen so lang) haben die Beiträge der Umgebungsatome einen Einfluss auf die Geschwindigkeitskonstante. Wir haben dazu systematisch untersucht, für wie viele Atome die Bewegung quantenmechanisch beschrieben werden muss und stellen fest, dass nicht weniger als 78 Atome nötig waren, um konvergierte Geschwindigkeitskonstanten zu erhalten [43]. In vielen Methoden zur Berechnung der Tunnelrate steigt der Rechenaufwand mit der Anzahl der Freiheitsgrade deutlich an. Auch in der Instantonmethode wird das Optimierungsproblem in diesem Fall größer und es müssen größere Hessematrizen berechnet werden, aber der Aufwand bleibt auch bei einigen Dutzend quantisierten Atomen beherrschbar. In Glutamatmutase stellte sich heraus, dass selbst bei 0 °C der Tunneleffekt die Reaktion nur um einen Faktor 12 beschleunigt. Ähnliche Untersuchungen laufen derzeit für die Enzyme Peptidylglycin- $\alpha$ -hydroxylierende Monoxygenase (PHM) und Monoaminoxidase (MAO). In diesen erscheint der Tunneleffekt noch weniger wichtig als in Glutamatmutase. Insgesamt kann man sagen, dass das Tunneln von Atomen wohl in vielen biochemischen Systemen vorkommt, jedoch wohl kaum eine dominierende Rolle für den Reaktionsmechanismus oder die Reaktionsgeschwindigkeit einnimmt.

## ZUSAMMENFASSUNG

Der Tunneleffekt, das quantenmechanische Durchdringen von Reaktionsbarrieren als Alternative zum klassischen thermisch-aktivierten Überschreiten von Reaktionsbarrieren spielt in vielen Bereichen der Chemie eine Rolle. Obwohl er besonders bei Wasserstoffübertragungsreaktionen und bei niedriger Temperatur von Bedeutung ist, sind auch Fälle über Raumtempera-

tur und mit Beteiligung schwerer Atome bekannt. Die Berechnung der Tunnelwahrscheinlichkeit oder -rate erfordert mehr Aufwand als die Bestimmung einer klassischen Rate. Die Instantonmethode ist eine genaue und effiziente Methode, Geschwindigkeitskonstanten unter Berücksichtigung des Tunneleffekts auch in Systemen mit mehreren Dutzend quantisierten Atombewegungen zu berechnen. Durch ihre Implementierung im flexiblen Quantenchemieprogramm ChemShell ist sie der wissenschaftlichen Allgemeinheit zugänglich. Für die Zukunft ist die Entdeckung von weiteren Reaktionen, die durch den Tunneleffekt verändert oder erst ermöglicht werden, zu erwarten.

## DANKSAGUNG

Diese Studien wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft über den Exzellenzcluster Simulation Technology (EXC 310/1) und durch die Baden-Württemberg Stiftung finanziell unterstützt.

## LITERATUR

- [1] Goumans, T. P. M.; Kästner, J. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10767.
- [2] Kästner, J. *Comput. Mol. Sci.* **2013**, DOI 10.1002/wcms.1165
- [3] Müller, K.; Brown, L. D. *Theor. Chim. Acta* **1979**, *53*, 75.
- [4] Garrett, B. C.; Truhlar, D. G.; Wagner, A. F.; Dunning Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4400.
- [5] Garrett, B. C.; Abusalbi, N.; Kouri, D. J.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 2252.
- [6] Skodje, R. T.; Truhlar, D. G.; Garrett, B. C. *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 3019–3023.
- [7] Langer, J. S. *Ann. Phys. (N.Y.)* **1967**, *41*, 108.
- [8] Miller, W. H. *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 1899.
- [9] Coleman, S. *Phys. Rev. D* **1977**, *15*, 2929.
- [10] Callan Jr., C. G.; Coleman, S. *Phys. Rev. D* **1977**, *16*, 1762.
- [11] Gildener, E.; Patrascioiu, A. *Phys. Rev. D* **1977**, *16*, 423.
- [12] Jónsson, H. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *108*, 944–949.
- [13] Rommel, J. B.; Goumans, T. P. M.; Kästner, J. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 690.
- [14] Kästner, J.; Carr, J. M.; Keal, T. W.; Thiel, W.; Wander, A.; Sherwood, P. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 11856.
- [15] Metz, S.; Kästner, J.; Sokol, A. A.; Keal, T. W.; Sherwood, P. *Comput. Mol. Sci.* **2013**, DOI 10.1002/wcms.1163.
- [16] Gillan, M. J. *J. Phys. C* **1987**, *20*, 3621.
- [17] Rommel, J. B.; Kästner, J. *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*, 184107.
- [18] Kästner, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8207.
- [19] Schreiner, P. R.; Reisenauer, H. P.; Ley, D.; Gerbig, D.; Wu, C.-H.; Allen, W. D. *Science* **2011**, *332*, 1300.
- [20] Ley, D.; Gerbig, D.; Schreiner, P. R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3781.
- [21] Schreiner, P. R.; Reisenauer, H. P.; Pickard, F. C.; Simonett, A. C.; Allen, W. D.; Mátyus, E.; Császár, A. G. *Nature* **2008**, *453*, 906.
- [22] Schreiner, P. R.; Reisenauer, H. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7071.

- [23] Gerbig, D.; Reisenauer, H. P.; Wu, C.-H.; Ley, D.; Allen, W. D.; Schreiner, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7273.
- [24] Henkel, S.; Huynh, Y.; Neuhaus, P.; Winkler, M.; Sander, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13204.
- [25] Parise, B.; Ceccarelli, C.; Tielens, A.; Herbst, E.; Lefloch, B.; Caux, E.; Castets, A.; Mukhopadhyay, I.; Pagani, L.; Loinard, L. *Astron. Astrophys.* **2002**, *L49*, 393.
- [26] Parise, B.; Castets, A.; Herbst, E.; Caux, E.; Ceccarelli, C.; Mukhopadhyay, I.; Tielens, A. *Astron. Astrophys.* **2004**, *416*, 159.
- [27] Roberts, H.; Herbst, E.; Millar, T. J. *Astron. Astrophys.* **2004**, *424*, 905.
- [28] Stantcheva, T.; Herbst, E. *Mon. Not. R. Astron. Soc.* **2003**, *340*, 983.
- [29] Nagaoka, A.; Watanabe, N.; Kouchi, A. *Astrophys. J.* **2005**, *L29*, 624.
- [30] Greer, E. M.; Cosgriff, C. V.; Doubleday, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10194.
- [31] Inui, H.; Sawada, K.; Oishi, S.; Ushida, K.; McMahon, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10246.
- [32] Meisner, J.; Rommel, J. B.; Kästner, J. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 3456.
- [33] Antoniou, D.; Caratzoulas, S.; Kalyanaraman, C.; Mincer, J. S.; Schwartz, S. D. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 3103–3112.
- [34] Liang, Z.-X.; Klinman, J. P. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2004**, *14*, 648.
- [35] Masgrau, L.; Roujeinikova, A.; Johannissen, L. O.; Hothi, P.; Basran, J.; Ranaghan, K. E.; Mulholland, A. J.; Sutcliffe, M. J.; Scrutton, N. S.; Leys, D. *Science* **2006**, *312*, 237.
- [36] Bandaria, J. N.; Cheatum, C. M.; Kohen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10151.
- [37] Yoon, M.; Song, H.; Håkansson, K.; Marsh, E. N. G. *Biochemistry* **2010**, *49*, 3168.
- [38] Klinman, J. P. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 606.
- [39] Hammes-Schiffer, S. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 93.
- [40] Kamerlina, S. C. L.; Mavrib, J.; Warshel, A. *FEBS Lett.* **2010**, *584*, 2759–2766.
- [41] Knapp, M. J.; Klinman, J. P. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 3113–3121.
- [42] Rommel, J. B.; Kästner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10195.
- [43] Rommel, J. B.; Liu, Y.; Werner, H.-J.; Kästner, J. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 13682.