



Aufklärung der Solvatationsdynamik eines einzelnen Wassermoleküls durch Infrarotspektroskopie: Theorie und Experiment**

Matthias Wohlgemuth, Mitsuhiro Miyazaki, Martin Weiler, Makoto Sakai, Otto Dopfer,*
Masaaki Fujii* und Roland Mitrić*

Abstract: Die Dynamik und Energetik von Wasser an Grenzflächen oder in biologischen Systemen spielt eine grundlegende Rolle bei allen Solvatations- und biologischen Phänomenen in wässrigen Lösungen. Insbesondere ist die Migration von Wassermolekülen der erste Schritt, der den Gesamtprozess in zeitlicher Hinsicht steuert. Es ist jedoch fast unmöglich, im Experiment die Dynamik individueller Wassermoleküle in der Lösung zu verfolgen, da sich die Signale der Moleküle in heterogenen Umgebungen überlagern. Auch wenn für Simulationen der Molekulardynamik diese Einschränkung nicht gilt, fehlt es an experimentellen Daten, um die berechnete Dynamik zu validieren. Im Folgenden zeigen wir eine neue Strategie auf, mithilfe derer die berechnete Dynamik durch die Messung zeitaufgelöster Infrarotspektren verifiziert wird. Die Koexistenz von schneller und langsamer Wassermolekül-Migration um eine CONH-Peptid-Bindung wird anhand eines Modellsystems gezeigt, das einen Teil eines hydratisierten Peptids repräsentiert.

Das fruchtbare Zusammenwirken von Theorie und Experiment ist eine der wichtigsten Triebkräfte für signifikante Fortschritte in der physikalischen Chemie und der Molekülphysik. Beispielsweise wurden bereits seit den späten 1970er Jahren molekulare Cluster, in denen Moleküle durch schwache intermolekulare Kräfte wie Wasserstoffbrücken und Van-

der-Waals-Kräfte interagieren, als Modelle für Solvatationsstrukturen untersucht.^[1] Ihre Strukturen wurden jedoch zu meist unabhängig davon durch quantenchemische Berechnungen und Spektroskopie erforscht, und aus heutiger Sicht wurden teilweise unrealistische Schlussfolgerungen getroffen.^[2] Derartige Untersuchungen von Strukturen erlebten einen „Quantensprung“ in den 1990ern, als Spektroskopiker und Theoretiker mit der Zusammenarbeit begannen. Spektroskopiker maßen Infrarot(IR)-Spektren mithilfe von neuartigen Hochleistungs-IR-Lasern, und Theoretiker schlugen ihrerseits verschiedene Kandidaten für Clusterstrukturen vor. Vergleiche zwischen den spektralen Signaturen der gemessenen und der berechneten IR-Spektren lieferten dann den endgültigen Beweis, welche Struktur beobachtet wurde.^[3] Heutzutage ist diese kombinierte Vorgehensweise die Norm im Bereich der Clusterforschung und hat die makroskopischen Eigenschaften molekularer Parameter offenbart, wie z.B. die Struktur von Wasser in kondensierter Phase aus Wasserstoffbrücken-Netzwerken in Wasserclustern^[4] oder die Lichtbeständigkeit von DNA-Basen aus ihren Gasphasenclustern.^[5]

Was ist der aktuelle Stand bezüglich der chemischen Reaktions- und der Solvatationsdynamik in molekularen Clustern? In Experimenten messen ultraschnelle Laser die Zeitentwicklung von Reaktionsprodukten nicht nur durch einfache Pump-Probe-Methoden, sondern auch durch verschiedene komplexe zeitaufgelöste Laserspektroskopien, wie beispielsweise zeitaufgelöste Photoelektronen-Spektroskopie.^[6] Diese Studien konzentrieren sich hauptsächlich auf die Dissoziation oder die Veränderung in der Elektronenstruktur von Molekülen und Clustern aufgrund der inhärent niedrigen Energieauflösung von Femtosekunden-Laserpulsen, die durch die Heisenbergsche Unschärferelation begrenzt ist. Aus diesem Grund hat sich das experimentelle Interesse auf die Bestimmung von Reaktionsfragmenten und die Entwicklung von molekularen elektronischen Zuständen während der Reaktion konzentriert. Auch wenn dies wichtige Parameter chemischer Reaktionen sind, wird damit die strukturelle Zeitentwicklung jedoch nicht direkt erforscht. Andererseits behandeln theoretische Ansätze zur Reaktionsdynamik nicht nur Zustände von Elektronen, sondern liefern auch die molekulare Geometrie entlang der Reaktionswege. Daher kann die Molekulardynamik (MD) in der Tat ein detailliertes Bild der Reaktionswege und Mechanismen bereitstellen.

Die experimentelle Einschränkung bezüglich der oben diskutierten Untersuchung der strukturellen Dynamik mag kein ernsthaftes Problem darstellen, solange lediglich chemische Reaktionen kleiner, z. B. zweiatomiger Moleküle un-

[*] M. Wohlgemuth, Prof. R. Mitrić
Institut für theoretische und physikalische Chemie
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
97074 Würzburg (Deutschland)
E-Mail: roland.mitric@uni-wuerzburg.de
Dr. M. Miyazaki, Dr. M. Weiler, Prof. M. Sakai, Prof. M. Fujii
Chemical Resources Laboratory, Tokyo Institute of Technology
Yokohama 226-8503 (Japan)
E-Mail: mfujii@res.titech.ac.jp
Prof. O. Dopfer
Institut für Optik und Atomare Physik
Technische Universität Berlin
10623 Berlin (Deutschland)
E-Mail: dopfer@physik.tu-berlin.de

[**] Diese Studie wurde von MEXT (innovativer Bereich 2503 Japan), dem „Core-to-Core“-Programm des JSPS und der DFG (DO 729/4, ENP-MI-1236) unterstützt. Wir danken Sabrina Schmitt (Universität Würzburg) für die Übersetzung ins Deutsche.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (Theorie für die zeitaufgelösten TRIR-Spektren basierend auf der MD „on the fly“; Berechnungsdetails; Reaktionspfade für die Isomerisierung; Abbildungen S1 und S2; Videos von Wassermolekülbewegungen auf repräsentativen Trajektorien der schnellen, langsamen und aller Kanäle) sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409047> zu finden.

tersucht werden, da dann die Reaktionskoordinate einfach und eindeutig ist. Bei größeren und biologisch signifikanten Molekülen und Clustern erstreckt sich die Reaktions- und Solvationskoordinate gewöhnlich über einen mehrdimensionalen Raum und ist nicht unmittelbar zu erkennen. Um diese Einschränkung zu überwinden, stellen wir hier das fruchtbare Zusammenspiel von theoretischer Simulation und hochentwickelter Laserspektroskopie vor, welches das Potential hat, die Frage der Reaktionsdynamik von einem einfachen „wie schnell?“ zu einem „in welcher Weise?“ zu erweitern.^[7] Ein solcher Schritt wäre analog zu dem oben erwähnten qualitativen Fortschritt in der statischen Charakterisierung der Struktur von Molekülclustern.

Vor kurzem wurde mithilfe von Pikosekunden-zeitaufgelösten Pump-Probe-IR(ps-TRIR)-Spektren die Migrationsdynamik eines einzelnen Wassermoleküls (W) um die CONH-Peptid-Bindung im *trans*-Acetanilid-Wasser-Cluster (AA-W) untersucht.^[8] Die TRIR-Spektren wurden durch die Kombination eines zweifarbigigen, durchstimmbaren ps-Lasersystems ($\nu_{UV} + \nu_{IR}$) mit einer entsprechenden Zeit- und Spektralaufösung (3 ps, 12 cm⁻¹) und einem Molekularstrahl-Flugzeit-Massenspektrometer erzielt (Abbildung 1).

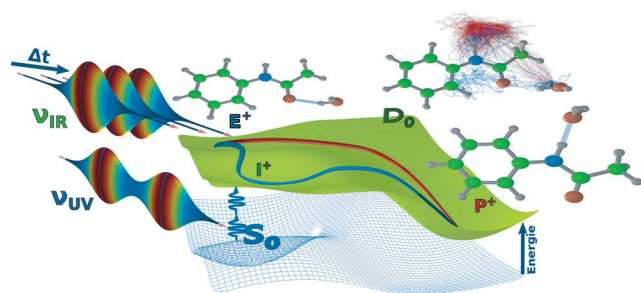


Abbildung 1. Prinzip des im Experiment verwendeten Pump-Probe-Verfahrens sowie die dynamische Zeitentwicklung nach der Ionisierung des *trans*-Acetanilid-Wasser-Clusters (AA-W). Das CO-gebundene Isomer wird durch größen- und isomerenselektive Zweiphotonen-Ionisation ($2\nu_{UV}$, Pump-Prozess) aus dem neutralen Grundzustand (S_0 , blaue Fläche) in den kationischen Grundzustand (D_0 , grüne Fläche) ionisiert. Dort migriert das W-Molekül von der wasserstoffgebundenen CO-Gruppe (AA^+-W^{CO} , linke Struktur, E^+) zum NH-gebundenen Isomer (AA^+-W^{NH} , rechte Struktur, P^+), wobei es zwei verschiedene Pfade durchlaufen kann. Diese Bewegung wird durch die TRIR-Spektren (ν_{IR}), die mit einer variablen Verzögerung Δt gemessen werden, abgefragt (Probe-Prozess). Die rote Kurve zeigt den schnellen Migrationskanal mit einem direkten steilen Abstiegsfeld, während die blaue Kurve einen langsamen Migrationskanal durch ein lokales Minimum (I^+) veranschaulicht. Die mittlere Struktur visualisiert die aus den MD-Simulationen abgeleiteten Migrationspfade, wobei die roten und blauen Linien die Trajektorien von W für den schnellen bzw. langsamen Kanal zeigen.

Das Lösungsmittelmolekül W in $AA-W^{CO}$ ist anfangs im neutralen Grundzustand (S_0) als Protonendonator wasserstoffgebunden an die CO-Gruppe. Wenn $AA-W^{CO}$ über den ersten angeregten Zustand (S_1) zum kationischen Grundzustand (D_0) unter Verwendung von größen- und isomerenselektiver Zweiphotonenionisierung ($2\nu_{UV}$, Pump-Verfahren) resonant

ionisiert wird, ändert sich das Wechselwirkungspotential drastisch. Als Folge dessen wird W von der nun abstoßenden CO-Gruppe freigegeben und wandert in einer exothermen Reaktion zur anziehendsten NH-Gruppe. Durchstimmbare IR-Laserstrahlung (ν_{IR}), welche mit einer variablen Verzögerung Δt nach der Ionisierung eingesetzt wird, ermöglicht die Abfrage der Isomerisierungsdynamik. Resonante Schwingungsanregung mit ν_{IR} induziert die Dissoziation des Clusters. Somit kann das transiente IR-Spektrum als Abnahme der Ionenintensität des Mutterclusters gemessen werden. Die gemessenen TRIR-Spektren (Abbildung 2A) bilden die W-Migration in AA^+-W in Echtzeit ab durch die H-gebundene OH-Streckschwingung (ν_{OH}^{b+}) von W in dem ursprünglich gebildeten AA^+-W^{CO} Kation (Edukt E^+ , blau), die freie NH-Streckschwingung (ν_{NH}^{f+}) des Zwischenzustands (I^+ , grün), in dem W weder an die CO- noch an die NH-Gruppe gebunden ist, und der H-gebundenen NH-Streckschwingung (ν_{NH}^{b+}) des AA^+-W^{NH} -Reaktionsprodukts (P^+ , rot). Die blaue Bande im Spektrum (E^+) verschwindet innerhalb von 3 ps, der Zeit, in der W von der CO-Gruppe freigesetzt wird. Gleichzeitig entsteht die grüne Bande (I^+) und verschwindet wieder bei ca. 5 ps. Parallel dazu erscheint die rote Bande (P^+) mit wachsender Intensität. Diese Ereignisse sind der direkte Beweis dafür, dass W innerhalb von 3 ps nach der Ionisierung freigesetzt wird und zu der NH-Gruppe über einen noch unbekannten Zwischenzustand wandert. Anhand dieser experimentellen Daten wurde die Migration des Wassermoleküls somit als einfache zweistufige Reaktion $E^+ \rightarrow I^+ \rightarrow P^+$ interpretiert, mit einer Gesamt migrationszeit von 5 ps bei einer Ionisierungsüberschussenergie von $E_{exc} = 9000 \text{ cm}^{-1}$.^[8] Die zeitliche Entwicklung der drei spektralen Signaturen E^+ , I^+ und P^+ wird in Abbildung 3 zusammengefasst. Jegliche $P^+ \rightarrow I^+/E^+$ -Rückreaktion wird durch die effiziente interne Schwingungsenergieumverteilung (IVR) im Cluster unterdrückt, welche die Energie schnell aus der Reaktionskoordinate entfernt.^[8] Wir halten fest, dass frühere einfache MD-Simulationen des analogen Formanilid-W-Clusters die essentiellen Merkmale dieser Reaktion nicht reproduzieren können, einschließlich der Zeitkonstante, der Existenz von I^+ und der Abwesenheit der Rückreaktion.^[9]

Auch wenn die experimentellen ps-TRIR-Spektren neue, wertvolle Einblicke in ungefähre Reaktionsparameter (Gesamtzeitkonstanten, Existenz eines Zwischenprodukts) erlauben, blieben wichtige Details des Reaktionswegs (Geometrie, Energetik, Barrieren) oder die Konkurrenz zwischen mehreren möglichen Reaktionswegen unklar.^[8] Hierfür wurde nun ein komplexer Ab-initio-MD-Ansatz entwickelt, um die vielen weiteren Details der Reaktion, welche in den hochinformativen TRIR-Spektren kodiert sind, aufzuklären. Um die TRIR-Spektren zu simulieren, führten wir MD-Simulationen „on the fly“ im Rahmen der Dichtefunktionaltheorie durch und kombinierten diese mit dem Wigner-Phasenraum-Ansatz für die Simulation von Pump-Probe-Spektren.^[10] Kurz ausgedrückt wird die zeitliche Entwicklung der Phasenraumdichte im klassischen Grenzfall durch die Liouville-Gleichung $\dot{\rho} = \{H, \rho\}$ beschrieben, worin die Hamiltonfunktion $H = H_0(q, p) - \mu(q) \epsilon(t)$ aus dem feldfreien Anteil H_0 und der Interaktion mit dem Laserfeld $\epsilon(t)$ besteht.^[11] Aus der Energieabsorptionsrate $d\langle E \rangle / dt$ wurde die Gesamtenergie-

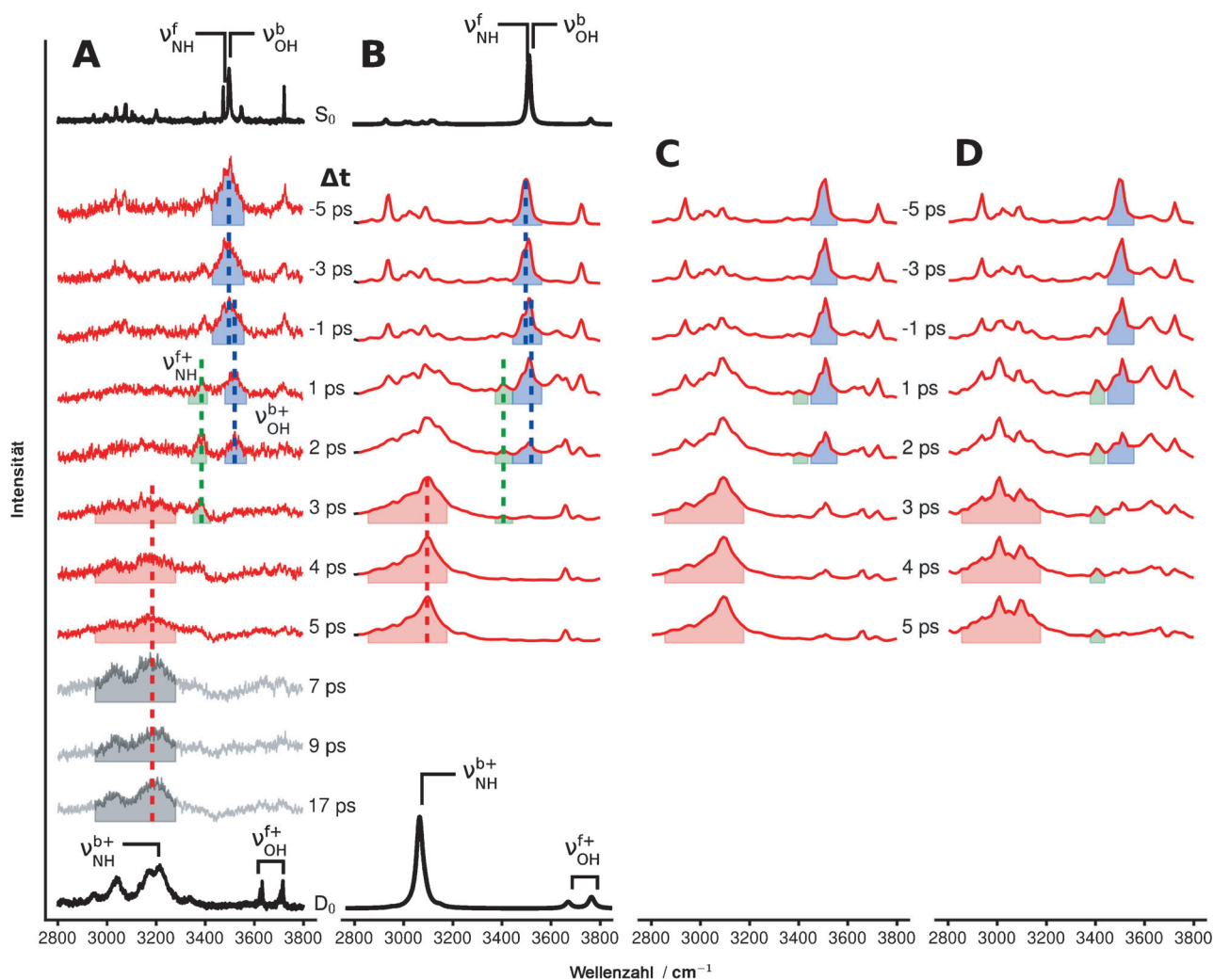


Abbildung 2. TRIR-Spektren von AA⁺-W aus A) ps-Experimenten^[8] und B) MD-Simulationen. Die S₀- und D₀-Spektren sind stationäre IR-Spektren der CO-gebundenen und NH-gebundenen Isomere im neutralen bzw. kationischen Zustand, die durch ns-Laser (A) bzw. DFT-Rechnungen der harmonischen Frequenzen für die optimierten Strukturen (B) bestimmt wurden. Die schwachen Banden um ν_{NH}^f und ν_{OH}^b in (A) sind Kombinationsbanden, die durch anharmonische Schwingungskopplungen hervorgerufen werden und daher nicht in dem theoretischen Spektrum in (B) in harmonischer Näherung auftauchen. Die hervorgehobenen Bereiche zeigen die Signale, die spezifisch dem NH-gebundenen Isomer (rot, P⁺), der Zwischenstruktur (grün, I⁺) und der CO-gebundenen Geometrie (blau, E⁺) zugeordnet werden können. Die TRIR-Spektren, die für die Trajektorien der schnellen (C) und langsamen (D) Migrationskanäle berechnet wurden, sind separat gezeigt.

absorption bei gegebener Frequenz ω und Zeitverzögerung Δt , entsprechend dem im Experiment gemessenen transienten TRIR-Spektrum wie folgt berechnet:

$$\begin{aligned} \langle S_{\text{probe}}(\omega, \Delta t) \rangle &= \int_{-\infty}^{\infty} dt \frac{d\langle E \rangle}{dt} = \int_{-\infty}^{\infty} dt \iint d\mathbf{q} d\mathbf{p} H_0\{H, \rho\} \\ &= \sum_{i=1}^{N_{\text{traj}}} \int_{-\infty}^{\infty} dt \frac{d\mu(\mathbf{q}_i(t))}{dt} \varepsilon_0 \exp\left(-\frac{(t - \Delta t)^2}{2\sigma^2}\right) \cos \omega t \end{aligned} \quad (1)$$

Die Phasenraumdichte wurde durch einen diskreten Satz klassischer Trajektorien dargestellt, die im neutralen (S₀) und kationischen (D₀) Zustand propagiert wurden (Abbildung 4). Es wird angenommen, dass das elektrische Feld des Probe-Laserpulses Gauß-förmig mit einer Breite σ ist. Um auch die Breite des Pump-Pulses zu berücksichtigen, wurden die

transienten TRIR-Spektren mit der experimentell bestimmten Änderung der Population des kationischen Zustandes $dP(t)/dt$ gefaltet, was zu folgendem Ausdruck für das TRIR-Signal führt:

$$\langle S_{\text{pump-probe}}(\omega, \Delta t) \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} dt \langle S_{\text{probe}}(\omega, \Delta t - t) \rangle \frac{dP(t)}{dt} \quad (2)$$

Wie in Abbildung 1 verdeutlicht, haben wir zwei konkurrierende Mechanismen für die experimentell gemessene Wassermigration von der ursprünglichen CO-Gruppe zur NH-Gruppe identifizieren können, die durch Photoionisierung ausgelöst werden. Während W im ersten Kanal entlang eines fast barrierefreien Pfades über die Methylgruppe wandert (Abbildung 1, rote Linien), ist es auf dem zweiten Pfad in einem lokalen Minimum über dem Phenylring gefangen

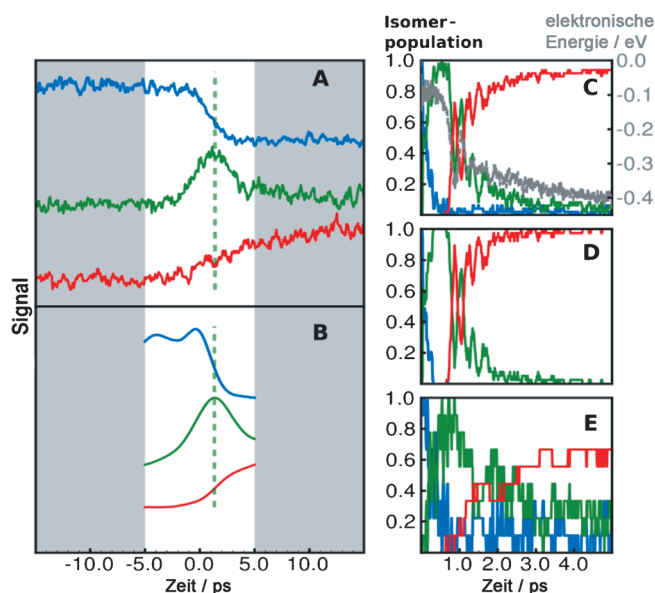


Abbildung 3. Links: Zeitliche Entwicklung der drei Schwingungsresonanzen von AA^+-W (ν_{OH}^{b+} , ν_{NH}^{f+} , ν_{NH}^{b+} , angezeigt durch blaue, grüne und rote Linien in Abbildung 2A/B) bestimmt aus A) den experimentellen TRIR-Spektren^[8] und B) den TRIR-Spektren aus den MD-Simulationen. Der weiße Bereich in (A) und (B) zeigt das Zeitintervall der MD-Simulationen [-5 ps, +5 ps] an, und die gestrichelten grünen Linien zeigen die Maxima des I^+ -Signals, das der freien NH-Streckschwingung im kationischen Zustand (ν_{NH}^{f+}) zugeordnet werden kann. Rechts: C) Gemittelte Populationen für das Gesamtensemble sowie für die den (D) schnellen und (E) langsamen Kanälen zugeordneten Trajektorien, für das CO-gebundene Isomer (blau, E^+), die Zwischenstruktur (grün, I^+) und das NH-gebundene Isomer (rot, P^+). Die gestrichelte graue Linie in (C) zeigt die durchschnittliche elektronische Energie aus den MD-Simulationen.

(Abbildung 1, blaue Linien). Videos der Wasserbewegung in repräsentativen Trajektorien der ersten und zweiten Migrationskanäle sind als Hintergrundinformationen verfügbar. Das Verzweungsverhältnis für beide Pfade ist 70:30 zu Gunsten des ersten Kanals. Abbildung 3 zeigt die Isomerpopulationen des ersten (Abbildung 3D) und zweiten Prozesses (Abbildung 3E), welche aus den MD-Simulationen entnommen wurden. Der Zwischenzustand, in dem die CO-W-Wasserstoffbrücke bereits gelöst ist, die NH-W-Wasserstoffbrücke jedoch noch nicht gebildet wurde, wird in beiden Fällen innerhalb von 1 ps erreicht. Daraufhin relaxiert der erste Pfad schnell innerhalb weiterer 0,5 ps in den endgültigen NH-gebundenen Zustand („schneller Kanal“, Abbildung 3D), während im zweiten Fall der komplette W-Transfer nicht einmal innerhalb von 5 ps erreicht wird („langsamer Kanal“, Abbildung 3E). Diese neue Zwei-Kanal-Dynamik erweitert und revidiert unseren vorherigen zweistufigen $E^+ \rightarrow I^+ \rightarrow P^+$ -Mechanismus mit nur einem Kanal, der allein aus experimentellen Daten abgeleitet worden war.^[8]

Die Verlässlichkeit der verschiedenen durch die MD-Simulationen vorhergesagten Reaktionswege kann mit hoher Empfindlichkeit durch den direkten Vergleich der simulierten und gemessenen TRIR-Spektren (Abbildung 2) getestet werden. Obwohl der schnelle Kanal nicht mit der ursprünglichen einfachen Zwei-Schritt-Interpretation aus dem Experiment übereinstimmt,^[8] geben die simulierten TRIR-Spek-

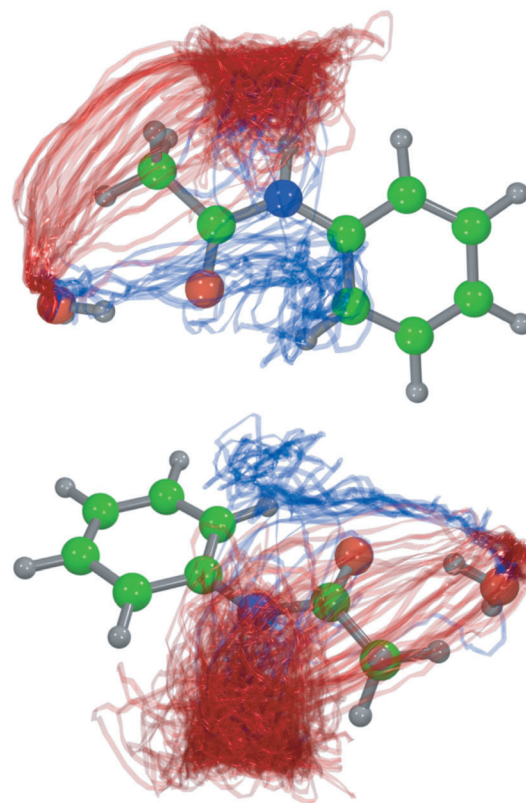


Abbildung 4. Ansicht der MD-Trajektorien propagiert im kationischen Zustand aus zwei verschiedenen Perspektiven. Die roten und blauen Kurven zeigen den Pfad des Wassermoleküls während der Migration von der CO-Gruppe zur NH-Gruppe über den langsamen (blau) bzw. schnellen Kanal (rot).

tren unter Einbeziehung aller Trajektorien (Abbildung 2B) die beobachteten TRIR-Spektren gut wieder (Abbildung 2A). Die TRIR-Spektren, welche dem langsamen Kanal entsprechen (Abbildung 2D), der die Anbindung von W beinhaltet, weist eine signifikante Intensität für I^+ (grün) sogar bei $\Delta t = 5$ ps auf, wohingegen dies für die beobachteten TRIR-Spektren (Abbildung 2A) nicht der Fall ist. Dieser Unterschied zeigt deutlich, dass die beobachteten TRIR-Spektren nicht durch den langsamen Kanal allein wiedergegeben werden können, und dass daher die anfängliche einfache Interpretation mithilfe des Zwei-Schritt-Modells^[8] überarbeitet und erweitert werden muss. Weitere theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Reaktionskontrolle durch Anpassung der Überschussenergie sind momentan im Gange.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Migration eines Wassermoleküls in AA^+-W sowohl langsame als auch schnelle Reaktionswege beinhaltet, und dass der in den Ionisationsexperimenten beobachtete Hauptkanal der schnelle ist. Es ist zu betonen, dass diese Schlussfolgerung allein aus dem direkten Vergleich von beobachteten und simulierten TRIR-Spektren abgeleitet werden konnte. Zukünftig wird es mithilfe dieser neuen Strategie möglich sein, die Solvations- und Reaktionsdynamik in größeren molekularen Systemen wie beispielsweise hochsolvatisierten Peptiden verlässlich zu bestimmen. Dieser Ansatz wird somit

wertvolle Einsichten in die fundamentalen Mechanismen verschiedener dynamischer Solvationsprozesse auf dem Niveau einzelner Moleküle liefern und den Weg hin zur Kontrolle dieser Dynamik öffnen.

Eingegangen am 15. September 2014

Online veröffentlicht am 27. November 2014

Stichwörter: Molekulardynamik · Proteinhydratation · Solvationsdynamik · Zeitaufgelöste Spektroskopie

-
- [1] a) D. H. Levy, *Adv. Chem. Phys.* **1981**, 47, 323; b) A. W. Castleman, R. G. Keese, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 413; c) A. W. Castleman, K. H. Bowen, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 12911.
- [2] S. K. Kim, E. R. Bernstein, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 3531.
- [3] a) B. Brutschy, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3891; b) T. Ebata, A. Fujii, N. Mikami, *Int. Rev. Phys. Chem.* **1998**, 17, 331.
- [4] a) A. Fujii, K. Mizuse, *Int. Rev. Phys. Chem.* **2013**, 32, 266; b) J. A. Fournier, C. J. Johnson, C. T. Wolke, G. H. Weddle, A. B. Wolk, M. A. Johnson, *Science* **2014**, 344, 1009; c) V. Buch, S. Bauerecker, J. P. Devlin, U. Buck, J. K. Kazimirski, *Int. Rev. Phys. Chem.* **2004**, 23, 375.
- [5] A. Abo-Riziq, L. Grace, E. Nir, M. Kabelac, P. Hobza, M. S. de Vries, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 20.
- [6] a) A. Stolow, J. G. Underwood, *Adv. Chem. Phys.* **2008**, 139, 497; b) A. Stolow, A. E. Bragg, D. M. Neumark, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1719; c) D. M. Neumark, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2001**, 52, 255; d) T. Suzuki, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2006**, 57, 555.
- [7] a) S. Takeuchi, S. Ruhman, T. Tsuneda, M. Chiba, T. Taketsugu, T. Tahara, *Science* **2008**, 322, 1073; b) D. A. Blank, *Science* **2008**, 322, 1056.
- [8] K. Tanabe, M. Miyazaki, M. Schmies, A. Patzer, M. Schütz, H. Sekiya, M. Sakai, O. Dopfer, M. Fujii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6604; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6708.
- [9] a) H. Tachikawa, M. Igarashi, T. Ishibashi, *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 7505; b) T. Ikeda, K. Sakota, Y. Kawashima, S. Yuiga, H. Sekiya, *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116, 3816.
- [10] V. Bonačić-Koutecký, R. Mitrić, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 11.
- [11] R. Mitrić, V. Bonačić-Koutecký, *Phys. Rev. A* **2007**, 76, 031405.
- [12] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865.
- [13] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 650.
- [14] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1463.
- [15] W. C. Swope, H. C. Andersen, P. H. Berens, K. R. Wilson, *J. Chem. Phys.* **1982**, 76, 637.
- [16] a) H. Jónsson, G. Mills, K. W. Jacobsen in *Classical and Quantum Dynamics in Condensed Phase Simulations* (Hrsg.: B. J. Berne, G. Ciccotti, D. F. Coker), World Scientific, Singapore, **1998**, S. 385; b) G. Henkelman, H. Jónsson, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 7010; c) G. Henkelman, G. Jóhannesson, H. Jónsson in *Progress on Theoretical Chemistry and Physics* (Hrsg.: S. D. Schwartz), Kluwer, Dordrecht, **2000**, S. 269; d) D. Sheppard, R. Terrell, G. Henkelman, *J. Chem. Phys.* **2008**, 128, 134106.
-