**ORGANOKATALYSE VON DIELS-ALDER-REAKTIONEN
DURCH NEUTRALE WASSERSTOFFBRÜCKENDONOREN
IN ORGANISCHEN UND WÄSSRIGEN
LÖSUNGSMITTELN**

DISSERTATION
Alexander Wittkopp

**ORGANOKATALYSE VON DIELS-ALDER-REAKTIONEN
DURCH NEUTRALE WASSERSTOFFBRÜCKENDONOREN
IN ORGANISCHEN UND WÄSSRIGEN
LÖSUNGSMITTELN**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Alexander Wittkopp
aus Emden

Göttingen 2001

D7

Referent: Prof. Dr. P. R. Schreiner

Korreferent: Prof. Dr. H. Lackner

Tag der mündlichen Prüfung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. R. Schreiner in der Zeit von März 1998 bis Mai 2001 am Organisch-Chemischen Institut der Georg-August-Universität zu Göttingen durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. P. R. Schreiner für die Anregungen zu diesem Thema, sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit, die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen und zahlreichen fördernden Diskussionen danken.

Wo ist der Gott, der uns liebt?

Wo ist der Mensch, der uns treibt?

Wo ist die Flasche, die uns wärmt?

Element of Crime.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Grundlagen	1
1.1.1	Ökologische Aspekte in der organischen Chemie	1
1.1.2	Wasser – eine einzigartige Substanz	1
1.1.3	Organische Chemie in Wasser	3
1.1.4	Die Diels-Alder-Reaktion	7
1.2	Effekte von Katalysatoren	16
1.2.1	Lewis-Säuren	16
1.2.2	Lösungsmittelleffekte in Diels-Alder-Reaktionen	23
1.2.3	Wasserstoffbrückenbindungen	28
1.2.3.1	Wasser	28
1.2.3.2	Wasserstoffbrückenbindende Additive	32
1.2.4	Hydrophobizität	38
1.3	Reaktionen in Wasser	43
1.3.1	Reaktivität	43
1.3.2	Selektivität	45
1.3.3	Additive	46
1.3.4	Katalyse	51
1.3.4.1	... durch Lewis-Säuren	51
1.3.4.2	... von Diels-Alder-Reaktionen	54
1.3.4.3	... ohne Lewis-Säuren	59
1.4	Zusammenfassung	62
2.	Hauptteil	64
2.1	Katalyse durch H-Brückendonoren	64
2.2.	Wahl der Katalysatoren	64
2.3	Diels-Alder-Reaktionen	66
2.3.1	Wahl der Reaktionssysteme	66
2.3.2	Aktivität der Katalysatoren	67
2.3.3	Erhöhung der exo/endo-Selektivität	72
2.3.4	Effekte der Lösungsmittelpolarität.	74
2.3.5	Aktivität der Katalysatoren in 1,3-dipolaren Cycloadditionen	79
2.3.6	Zusammenfassung	80

2.4	Kristallstrukturen einiger Thioharnstoffe	80
2.4.1	1,3-Di-((<i>S</i>)-1-phenylethyl)-thioharnstoff	81
2.4.2	1,3-Di-(<i>o</i> -fluorphenyl)-thioharnstoff	85
2.4.3	Der Komplex aus 1,3-Di-(<i>m,m</i> -bis-trifluormethylphenyl)-thioharnstoff und Triethylammoniumchlorid	88
2.4.4	Zusammenfassung	90
2.5	Ein Harnstoffderivat als milde Lewis-Säure	91
2.6	Diskussion	95
3.	Computer-Chemie	97
3.1	Methoden und Ansätze	97
3.1.1	Hartree-Fock und das selbstkonsistente Feld (HF und SCF)	99
3.1.2	Basissätze	100
3.1.3	Post-Hartree-Fock-Verfahren	102
3.1.3.1	Møller-Plesset-Störungsrechnungen zweiter Ordnung (MP2)	104
3.1.3.2	Konfigurations-Wechselwirkung (CI)	105
3.1.3.3	<i>coupled cluster</i> -Methoden (CC)	107
3.1.3.4	Multikonfigurations Methoden (MCSCF, MRCI und CASSCF)	109
3.1.4	Methoden der Dichtefunktionaltheorie (DFT)	111
3.1.5	Interludium: Die Korrelationsenergie	115
3.1.6	Die semiempirische Austin Method 1 (AM1)	117
3.2	Analysemethoden und Hilfsmittel der Computerchemie	119
3.2.1	Die Natural-Bond-Orbital-Methode (NBO)	119
3.2.2	Das selbstkonsistente Reaktionsfeld (SCRF)	121
3.2.3	Die intrinsische Reaktionskoordinate (IRC)	122
3.3	Zusammenfassung	123
3.4	Die kinetische Stabilität von SH ₄	125
3.4.1	Einleitung	125
3.4.2	Chemie der 10-S-4 Sulfurane	127
3.4.3	Theoretische Betrachtungen der 10-S-4 Sulfurane und SH ₄	127
3.4.3.1	Energetik	127
3.4.3.2	IR-Frequenzen	132
3.4.3.3	intrinsische Reaktionskoordinaten	133
3.4.4	Zusammenfassung	135
3.5	Quantenchemische Rechnungen in der organischen Chemie	136
3.5.1	Wasserstoffbrückengebundene Systeme	136

3.5.2	zur Rationalisierung der Experimentellen Daten	140
3.5.2.1	Thermodynamik der Komplexierung	140
3.5.2.2	Bestimmung eines geeigneten Niveaus	142
3.5.2.3	Computer-Chemie zur Beschreibung der Diels-Alder-Reaktionen	144
3.5.2.4	1,3-dipolare Cycloadditionen	147
3.5.3	Zusammenfassung	154
4	Schlußteil	152
4.1	Zusammenfassung	152
4.2	Ausblick	154
5	Experimentalteil	155
5.1	Allgemeines	155
5.2	Darstellung der Ausgangsverbindungen	155
5.3	Kinetische Messungen	160
Anhang A:	weitere Daten der kinetischen Messungen	162
Anhang B:	weitere Daten der Rechnungen zum SH ₄ Projekt	172
	Literaturverzeichnis	174
	Abkürzungen und Akronyme	188
	Publikationsliste	192
	Danksagung	193
	Lebenslauf	194

1. Einleitung

1.1 Grundlagen^[1]

1.1.1 Ökologische Aspekte in der organischen Chemie

Eine der wichtigsten Fragen bei der Konzeption neuer Synthesen oder der Optimierung bekannter Reaktionen ist die Wahl des Lösungsmittels. Einerseits kann das Solvens die Ausbeuten stark beeinflussen, was von quasikatalytischen Wirkungen bis hin zur vollständigen Unterbindung der Reaktion reichen kann. Andererseits stellt das Lösungsmittel eines der Hauptbestandteile von Abfällen in Laborsynthesen und industriellen Prozessen dar. In modernen Synthesen, speziell in der Großchemie, versucht man die Umweltgefährdung, hervorgerufen durch organische Lösungsmittel, die meistens in viel größeren Mengen benutzt werden als die Reagenzien, möglichst zu minimieren. Trotzdem führen Leckage in Rohrleitungen bzw. Reaktionsgefäßen und Abdampfen in die Atmosphäre bei diesen Prozessen häufig zu einer direkten Umweltvergiftung durch die eingesetzten Lösungsmittel. So wurden in Deutschland im Jahre 1995 2.1 Millionen Tonnen an flüchtigen Lösungsmitteln an die Umwelt abgegeben.^[2] Insbesondere stellen gerade die in organischen Synthesen häufig benutzten chlorierten Kohlenwasserstoffe aufgrund ihrer akuten und chronischen Toxizität und des nur sehr langsamen biologischen Abbaus ein großes Problem dar, aber auch Ether und reine Kohlenwasserstoffe stellen eine potentielle Umweltgefährdung dar. Aus diesem Grund wird versucht, entweder ganz auf Lösungsmittel zu verzichten,^[3] oder sie soweit möglich durch umweltfreundlichere zu ersetzen.^[4] Aufgrund seiner Umweltfreundlichkeit, seiner allgemeinen Verfügbarkeit und wegen seines geringen Preises stellt Wasser offensichtlich das optimale Lösungsmittel dar, auch wenn auf den ersten Blick seine allgemeine Anwendbarkeit in der organischen Synthese fragwürdig scheint.

1.1.2 Wasser – eine einzigartige Substanz

Wasser ist eine nur mäßig flüchtige Substanz mit einzigartigen Eigenschaften: So ist es über einen weiten Temperaturbereich flüssig und besitzt im Vergleich zu anderen Lösungsmitteln viele besondere thermodynamische Eigenschaften: In einem weiten Druckbereich hat flüssiges Wasser eine größere Dichte als Eis, es hat eine ungewöhnlich hohe Oberflächenspannung und eine extrem große Wärmekapazität und Verdampfungsenthalpie.^[5] Diese Eigenschaften rühren von den besonders starken Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Wassermolekülen her, die wiederum auf seinem großen Dipolmoment ($\mu = 1.84 \text{ D}$) beruhen. Aufgrund ihrer geringen Größe und der starken Polarität

der Wassermoleküle hat Wasser fast einmalige Solvatisierungseigenschaften, die es zusammen mit einer hohen Dielektrizitätskonstante ($\epsilon = 78.54$, $T = 298\text{ K}$) zu einem guten Lösungsmittel für verschiedenste Substanzen macht. Die meisten Salze und viele kovalent gebundene Verbindungen wie Methanol, Essigsäure und Aceton sind vollständig in Wasser löslich bzw. in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar.

Ferner ist Wasser in der Lage sowohl als Wasserstoffbrückenbindungsdonor als auch als -akzeptor zu fungieren.^[6] Diese Fähigkeit und die geringe Größe der Wassermoleküle, die es ihnen ermöglicht, effektiv andere Moleküle mit Lewis-basischem Zentrum gegebenenfalls auch mehrfach zu koordinieren, führt daneben noch zu weiteren Eigenschaften (z. B. Hydrophobizität, siehe 1.2.4), die Wasser zu einem einzigartigen Lösungsmittel machen.^[7] Der hohe Schmelz- und der hohe Siedepunkt sind relativ ungewöhnlich für eine so geringe Molekularmasse und rühren ebenfalls von den starken intermolekularen Wasserstoffbrücken her. Der hohe Siedepunkt und die große Wärmekapazität stellen tatsächlich für die Verwendung von Wasser als Solvens in chemischen Reaktionen einen Nachteil dar, erschweren diese Eigenschaften doch, die Trennung des Lösungsmittels von den Reaktanden und den Produkten. Auf der anderen Seite zeigen einige anorganische Salze eine große Affinität gegenüber Wasser und bilden bereitwillig Hydrate (wie z. B. $\text{MgSO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ oder $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$); diese Eigenschaft macht einiges des oben angesprochenen Nachteils wett. Wäßrige Reaktionsmischungen können mit einer kleineren Menge organischem Lösungsmittel, als zur eigentlichen Reaktion nötig, extrahiert werden, und die organische Phase kann mit eben diesen anorganischen Salzen getrocknet werden. Auch das führt zur Reduzierung des Verbrauchs umweltgefährdender Stoffe. Ist eine Reaktion erst einmal für die Durchführung in Wasser optimiert, erübrigt sich natürlich eine inerte Atmosphäre, und die Reaktionsführung wird stark vereinfacht.

Neben seiner Eigenschaft als Wasserstoffbrückenbindungsdonor und -akzeptor stellt sein amphoterer Charakter (d. h., es hat die Möglichkeit sowohl als Base als auch als Säure zu reagieren) eine wichtige Eigenschaft von Wasser dar. Während dies seine Benutzung als Lösungsmittel in basen- bzw. säurenempfindlichen Reaktionen problematisch macht, ist manchmal die Wirkung^[1, 8] als Reaktand in basen oder säureinitiierten Reaktionen erwünscht. Diese weitestgehend positiven Eigenschaften haben in letzter Zeit dazu geführt, daß immer mehr Reaktionen in der organischen Chemie auf die Durchführung in Wasser optimiert werden. Unglücklicherweise können manche Reaktionen nicht in Wasser durchgeführt werden, da z. B. Reaktionspartner sich

zersetzen oder einfach unlöslich sind. Desweiteren zeigt Wasser starke Wechselwirkungen sowohl mit Lewis-sauren als auch Lewis-basischen Verbindungen und verhindert deren Angriff durch Solvatisierung, so daß Wasser noch immer selten als Lösungsmittel in organischen Transformationen benutzt wird, doch findet man immer mehr Beispiele für Synthesen in Wasser.

1.1.3 Organische Chemie in Wasser

Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophobe Effekte (*hydrophobic effects*)^[9] (diese Begriffe werden später eingehend erklärt) sind die wichtigsten Faktoren für die reaktionsbeschleunigende Wirkung von Wasser in pericyclischen Reaktionen mit^[10] und ohne^[11] weiteren Co-Katalysator. Die bemerkenswerte Effektivität dieser Katalysatorsysteme in Wasser (mit zum Teil millionenfacher Beschleunigung),^[12] ihre strukturelle Nähe zu physiologischen Systemen, ausschließlich über Wasserstoffbrücken mit den Reaktanden in Wechselwirkung zu treten, sind klare Hinweise darauf, daß pericyclische Reaktionen auch in Biosynthesen stattfinden. Die meisten biochemischen Prozesse finden in Wasser selbst oder in wäßrigen Lösungen statt. Die Vielfältigkeit der Reaktionen und Produkte, die unter diesen Bedingungen gebildet werden, hat Chemiker dazu veranlaßt, die Möglichkeiten, die sich mit der Wahl von Wasser als Lösungsmittel ergeben, näher zu untersuchen.

Tabelle 1.1: Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und Methylvinylketon in verschiedenen Lösungsmitteln.^[13]

Lösungsmittel	$k \cdot 10^5, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
Isooctan	5.94 ± 0.3
MeOH	75.5
Wasser	4400 ± 70

Biosynthesen zeichnen sich allgemein durch ihre extreme Effektivität und Selektivität aus, und selbst in Wasser sind biologische Katalysatoren, also Enzyme, außergewöhnlich effektiv. Es sind spezifische Enzyme für eine Vielzahl organischer Transformationen bekannt, und in allen Fällen zeichnen sich diese über Wasserstoffbrückenbindungen wirkenden Katalysatoren durch eine extreme reaktionsbeschleunigende Wirkung bei kleinsten Katalysatorkonzentrationen aus.

Tabelle 1.2: Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und Acrylnitril in verschiedenen Lösungsmitteln.^[13]

Lösungsmittel	$k \cdot 10^5, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
Isooctan	1.9
MeOH	4.0
Wasser	59.3

Tabelle 1.3: Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung der Diels-Alder-Reaktionen von 9-Hydroxymethylantracen und *N*-Ethylmaleimid in verschiedenen Lösungsmitteln.

Lösungsmittel	$k \cdot 10^5, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
Isooctan	796±71
1-Butanol	666±23
MeOH	344±25
Acetonitril	107±8
Wasser	22600±700

Mittlerweile wurden bereits einige Reaktionssysteme näher untersucht, die nicht nur in wässriger Lösung durchführbar sind, sondern sogar stark durch die Reaktionsführung in Wasser beschleunigt werden (Tab. 1.1–1.3).^[13] Die Tatsache, daß die Durchführung von Reaktionen in Wasser als Lösungsmittel oft die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erleichtert, hat dazu geführt, daß die „Chemie in Wasser“ zur Zeit ein aktives Untersuchungsfeld darstellt.^[11, 14–16] Das mag zunächst überraschen, da zum einen unpolare Substanzen nur schlecht bis gar nicht in Wasser löslich sind, und zum anderen bei vielen Reagenzien die Gefahr der Hydrolyse besteht. Trotzdem können erstaunlich viele verschiedene Synthesen in Wasser durchgeführt werden (siehe Tab. 1.4), oftmals mit besseren Ergebnissen, als in organischen Lösungsmitteln erreicht werden.^[13] Man mag vermuten, daß Wasser die Aktivität von Katalysatoren reduziert; so werden klassische Lewis-Säuren in Wasser hydrolysiert oder durch Solvatisierung in ihrer Wirkung stark eingeschränkt, doch soll im folgenden dargestellt werden, daß in Wasser trotzdem effektive Katalyse möglich ist, daß damit die Durchführung eines weiten

Bereiches organischer Synthesen in Wasser möglich ist, und daß sogar Lewis-Säuren in diesem Lösungsmittel Reaktivitäten und Selektivitäten beeinflussen.

Tabelle 1.4: Beispiele von organischen Reaktionen in Wasser.

Lit.	Beispielreaktionen
A [17]
B [18]
C [19]
D [20]
E [21]
F [22]
G [23]
H [24]
I [25]
K [26]

Bereits heute wurde eine Vielzahl der allgemein gebräuchlichen organischen Laborsynthesen exemplarisch in Wasser durchgeführt. So wurden Olefine in Epoxide überführt; dabei wurden in Wasser im Vergleich zu organischen Lösungsmitteln gesteigerte Ausbeuten erzielt (Tab. 1.4, Reakt. A).^[17, 29] Eine große Zahl metallkatalysierter Hydrierungen^[30, 31] und metallvermittelter Allylierungen^[18] in wäßriger Phase wurden beschrieben (Tab. 1.4, Reakt. B). Sowohl 1,2- als auch 1,4-nukleophile Additionen an Carbonylverbindungen können in Wasser als Lösungsmittel durchgeführt werden, und es konnte gezeigt werden, daß auch dort die Reaktionen beschleunigt und ihre Selektivitäten erhöht werden (Tab. 1.4, Reakt. C).^[19, 32] Ein weiteres Beispiel ist die Aldolkondensation. In organischen Lösungsmitteln sind hierbei häufig Lewis-Säuren nötig, während dieselbe Reaktion in Wasser ohne weiteren Zusatz von Katalysatoren vollständig abläuft (Tab. 1.4, Reakt. D).^[20, 33, 34] Andere nukleophile Umsetzungen wie die Benzoinkondensation (Tab. 1.4, Reakt. E),^[21] die Mannich- (Tab. 1.4, Reakt. F),^[22] die Prins- (Tab. 1.4, Reakt. G),^[23] und die Wittig-Horner-Reaktion (Tab. 1.4, Reakt. H)^[24] sind in Wasser als Lösungsmittel durchgeführt worden. Wasser kann auch in Halogenierungen (Tab. 1.4, Reakt. I),^[25, 35] Polymerisierungen^[36] und photochemischen Reaktionen (Tab. 1.4, Reakt. K)^[26, 37] beschleunigend wirken. Wie bereits beschrieben, ist eine große Anzahl von organometallischen Transformationen^[18, 30] in Wasser durchgeführt worden, wobei sogar Lewis-Säure Katalyse beobachtet wurde.^[38] Selbstverständlich können auch lösungsmittelunempfindliche Reaktionen wie die Claisen-Umlagerung (Tab. 1.4, Reakt. L),^[27, 39] 1,3-dipolare Cycloadditionen (Tab. 1.4, Reakt. M),^[28, 40] und Diels-Alder-Reaktionen (Tab. 1.3)^[13, 41] in Wasser durchgeführt werden. Noch überraschender als diese Tatsache ist die Beobachtung, daß diese Reaktionen zum Teil sogar dramatisch beschleunigt werden. Im Fall der Diels-Alder-Reaktion wurden relative Beschleunigungen von 12800, durch einfaches Wechseln des Lösungsmittels zu Wasser, beobachtet.^[42]

Im folgenden sollen die Gründe für die erstaunlichen Effekte von Wasser, wie z. B. Reaktionsbeschleunigungen und Erhöhungen der Selektivitäten, beschrieben werden. Dabei dient die Diels-Alder-Reaktion als Beispiel und sowohl die Effekte von reinem

Wasser als auch die von Co-Katalysatoren wie Lewis-Säuren oder Micellen in wäßrigen Lösungen sollen beschrieben werden. Micellen sind aus Tensiden oder anderen amphiphilen Substanzen aufgebaute Agglomerate, in denen die hydrophilen Enden in polaren Lösungsmitteln nach außen gerichtet sind, während die hydrophoben Kettenenden nach innen zeigen und dort andere lipophile Substanzen transportieren können. Dadurch, daß innerhalb solcher Micellen ganz andere Reaktions- und Konzentrationsbedingungen herrschen, können sie Katalysen hervorrufen oder Reaktionen vollständig unterbinden. Der Mechanismus dieser Katalysen soll später (siehe 1.5.3) genau vorgestellt werden. Im Anschluß an diesen experimentellen Teil sollen quantenchemische Rechnungen dazu dienen, einige der zuvor besprochenen Effekte zu rationalisieren.

1.1.4 Die Diels-Alder-Reaktion

Die Diels-Alder-Reaktion ist eine der wichtigsten Methoden zur Bildung von substituierten und unsubstituierten Cyclohexenen und Hetero-Cyclohexenderivaten. Dabei wird der Sechsring durch eine [4+2]-Cycloaddition eines Diens und einer zwei- π -Elektronenkomponente, dem Dienophil, geschlossen. Die Diels-Alder-Reaktion ist von überragender Bedeutung für den organischen Chemiker und ist häufig der Schlüsselschritt in Synthesen von sechsringenthaltenden Naturstoffen (Abb. 1.1). Da die Diels-Alder-Reaktion stereospezifisch verläuft in dem Sinne, daß die Konformationen der Reaktanden, des Diens und des Dienophils, erhalten bleiben und da die Regioselektivität der Cyclisierung durch geeignete Substitutionen effektiv gesteuert werden kann, stellt es ein hervorragendes Werkzeug in der organischen Synthese dar.

Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der Diels-Alder-Reaktion. Die beiden möglichen Ringschlüsse mit ihren Übergangszuständen und den resultierenden Regioisomeren sind vorgeführt. Die Vielseitigkeit der Reaktion wird im weiteren dadurch deutlich, daß in allen Positionen 1-6 Heteroatome erlaubt sind.

Das erste Beispiel einer Diels-Alder-Reaktion, die Dimerisierung von Tetrachlorcyclopentadienon, wurde 1892 beobachtet;^[43] aber es brauchte 30 Jahre bis ihre Wichtigkeit richtig erkannt wurde. 1928 beschrieben Otto Diels und Kurt Alder^[44] diese Reaktion erneut und erhielten 1950 für ihre Arbeiten über die [4+2]-Cycloaddition den Nobelpreis. Da sich die Durchführung der Diels-Alder-Reaktion experimentell einfach darstellt, und sich damit genaue Untersuchungen durchführen ließen, hat man heute ein tiefes Verständnis dieser Reaktion. Das wiederum erlaubt heutzutage Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten den Bedürfnissen entsprechend zu beeinflussen.

Abbildung 1.2: Die stereoselektive Synthese des Iodolactons, einem Prostaglandinvorläufer, *via* Diels-Alder-Reaktion.

Ein eindrucksvolles Beispiel ist die Darstellung eines wichtigen Vorläufers der Prostaglandinsynthese^[45] (Abb. 1.2), in der die gesamten „stereochemische“ Information aus den Ausgangsmaterialien im Produkt erhalten bleibt. Obwohl der generelle Mechanismus der Diels-Alder-Reaktion allgemein bekannt ist, ist immer noch unklar, ob sie in echten Biosynthesen eine Rolle spielt. Ein lehrreiches Beispiel für die weitreichende Anwendbarkeit der Diels-Alder-Reaktion selbst in vielstufigen Naturstoffsynthesen ist die Totalsynthese der optisch aktiven Plagiospirolidene (Abb. 1.3).^[46] Diese Synthesestrategie wurde als biomimetisch bezeichnet, und ähnliche Reaktionen sollten auch *in vivo* ablaufen.

Obwohl manche Naturstoffe formal aus [4+2]-Cycloadditionen hervorgehen (Abb. 1.3–1.4)^[46, 47] und obwohl die Diels-Alder-Reaktion von überragendem und unersetzlichem Wert für den synthetischen Chemiker ist, existiert kein definitiver Beweis

für das Auftreten von Diels-Alder-Reaktionen in der Biosynthese.^[48] Zwar zeigen Zellextrakte, z. B. des Pilzes *aleternaria solani*, eine beschleunigende Wirkung auf [4+2]-Cycloadditionen um einen Faktor von 4.1 und eine Umkehrung der normalerweise beobachteten *endo*-Selektivität,^[49] und obwohl in kürzlich erschienen Artikeln von der Entdeckung natürlich auftretender Proteine, die Diels-Alder-Reaktionen katalysieren können, berichtet wurde, konnte trotzdem in keiner dieser Arbeiten eindeutig geklärt werden, ob wirklich [4+2]-Reaktionen *in vivo* stattfinden und nicht andere Transformationen, die ebenfalls zu Cyclohexenderivaten führen, von diesen Enzymen eingeleitet werden.^[50] Trotz dieser Hinweise auf ein Auftreten von [4+2]-Cycloadditionen und deren Katalyse in Biosynthesen fehlt immer noch der letzte Nachweis für die Existenz einer „Diels-Alder-ase“, die in Analogie zu Diels-Alder-Reaktionen in Laborsynthesen als Katalysatoren dienen und [4+2]-Cycloadditionen bei Raumtemperatur *in vivo* möglich machen.^[51]

Abbildung 1.3: Plagiospiroliden **A** und **B**, die über Diels-Alder-Reaktionen dargestellt wurden. Auch die Biosynthesen *sollen* über einen solchen Ringschluß stattfinden.

Abbildung 1.4: Catharanthin **A** und Tabersonin **B** als Beispiele für Naturstoffe, die Cyclohexengruppen enthalten und *in vivo* durch Diels-Alder-Reaktionen entstanden sein könnten.^[47]

Die Frage, ob Diels-Alder-Reaktionen in biologischen Systemen wirklich stattfinden, soll und kann hier nicht beantwortet werden, aber Naturstoffe, die Cyclohexengruppen enthalten und die katalytische Aktivität biologischer Reaktionsbedingungen in Diels-Alder-Reaktionen sind Indizien, daß solche Cycloadditionen wichtige Teilschritte in Biosynthesen sein könnten. Neben den oben beschriebenen zellfreien Extrakten zeigen

auch RNA-enhaltende Lösungen von Metallsalzen in Wasser katalytische Aktivität.^[52] In diesem Kapitel soll gezeigt werden, daß Wasser selbst ein nahezu universell anwendbarer Katalysator für [4+2]-Cycloadditionen ist. Wenn man bedenkt, daß Biosynthesen oft unglaubliche Selektivitäten zeigen, wird klar, warum biomimetische Synthesen unter Verwendung von Wasser als Lösungsmittel ein großes Ziel der modernen Chemie ist. Die Vorteile, die sich daraus ergeben, und die Gründe für die Beschleunigungen von Reaktionen und Erhöhungen von Selektivitäten sind das Thema des nächsten Abschnitts. Es werden die mechanistischen Aspekte der Diels-Alder-Reaktion, ihrer Selektivität und der Reaktivität beschrieben, um damit zum einen die Lösungsmittelleffekte und zum anderen die Effekte von Lewis-Säuren zu erklären. Neben den Wechselwirkungen über die Lewis-Säuren und Lösungsmittel Diels-Alder-Reaktionen beschleunigen, sollen im weiteren auch die Mechanismen über die andere katalytische Systeme wie Micellen Beschleunigungen hervorrufen beschrieben werden. Dabei mögen einige der folgenden Erklärungen trivial erscheinen oder allgemein bekannt sein, doch sollen sie in den folgenden Abschnitten verwendet werden, und dafür ist es notwendig die Begrifflichkeiten eindeutig zu klären.

Die Reaktivität der [4+2]-Cycloadditionen und ihre Selektivität können mit Hilfe der Grenzorbitaltheorie (*Frontier Molecular Orbital Theory*, FMO), die von Woodward und Hoffmann^[53] bei der Untersuchung der Orbitalsymmetrie bei pericyclischen Reaktionen und unabhängig davon von Fukui^[54] entwickelt wurde, verstanden werden. Die FMO-Theorie beschreibt die Triebkraft solcher Reaktionen mittels der Orbitalüberlappung der Reaktionspartner. Diese Orbitalwechselwirkung wird maximiert, wenn ihr Energieunterschied klein ist. Die Grenzorbitaltheorie besagt weiterhin, daß die Wechselwirkung zwischen dem höchsten besetzten Molekülorbital (*highest occupied molecular orbital*, HOMO) eines Reaktionspartners und dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (*lowest unoccupied molecular orbital*, LUMO) des anderen Reaktanden am wichtigsten ist. Im Rahmen der FMO-Theorie wird die Reaktivität einer Reaktion durch die Klopman-Salem-Fukui-Gleichung quantisiert (Gl. 1.1).^[55]

Die drei Terme dieser Gleichung beschreiben die verschiedenen Aspekte der Annäherung der zwei Moleküle im Laufe einer Reaktion. Der erste Teil bestimmt die Abstoßung der besetzten Orbitale; generell ist dieser Term größer als die anderen, hat aber für jeden Annäherungsweg praktisch denselben Wert, so daß er keinerlei Erklärung für die beobachteten Selektivitäten bietet. Die zweite Summe beschreibt die elektrostatische Wechselwirkung der beiden Reaktionspartner. Obwohl dieser Term in

ionischen Reaktionen wichtig ist, wird er in der FMO-Theorie normalerweise ignoriert, da mit der FMO-Theorie die Reaktivität und Selektivität in Reaktionen neutraler Moleküle erklärt werden.

$$\Delta E = -\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} + \sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + \sum_r^{\text{bes.}} \sum_s^{\text{unbes.}} - \sum_s^{\text{bes.}} \sum_r^{\text{unbes.}} 2 \frac{\left(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)^2}{E_r - E_s} \quad (1.1)$$

mit	q_a und q_b	Elektronendichte der Atomorbitale a und b
	β und S	Resonanz- und Überlappungsorbital
	Q_k und Q_l	Ladungen der Atome k und l
	ϵ	Dielektrizitätskonstante des Reaktionsmediums
	R_{kl}	Abstand zwischen den Atomen k und l
	c_{ra}	Koeffizient des Atomorbitals a im Molekülorbital r; r und s sind die Indizes der beiden interagierenden Moleküle.
	E_r, E_s	Energie des Molekülorbitals r bzw. s

Die Wechselwirkungen der besetzten Orbitale des einen Reaktanden mit den unbesetzten des anderen werden im dritten Term der Klopman-Salem-Fukui-Gleichung beschrieben. Dieser Teil ist der wichtigste in Reaktionen neutraler Moleküle, da er besonders empfindlich auf die verschiedenen Annäherungswege reagiert, und die Erklärung der Reaktivitäten und Selektivitäten erlaubt. Der Wert dieses Teils der Gleichung wird dann groß, wenn der Nenner des Bruchs klein wird. Damit wird klar, warum die wichtigste Wechselwirkung diejenige zwischen dem HOMO und dem LUMO der beiden Reaktionspartner sein muß. Bei der Betrachtung der Diels-Alder-Reaktion muß entschieden werden, welcher Reaktionspartner mit seinem HOMO und welcher mit dem LUMO reagiert. Hierbei ergeben sich zwei Möglichkeiten: zum einen kann ein elektronenreiches Dien mit seinem HOMO mit dem LUMO eines elektronenarmen Dienophils reagieren. Eine solche Reaktion wird Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf (*normal electron demand*) genannt. Zum anderen kann ein elektronenarmes Dien mit seinem LUMO mit dem HOMO eines elektronenreichen Dienophils in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (*invers electron demand*) reagieren (Abb. 1.5).

Im Fall der Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf kann durch Einführen von elektronenreichen Gruppen am Dien und damit der Erhöhung des HOMOs

oder durch Einführen von Substituenten mit Elektronendefizit am Dienophil und einer Erniedrigung des LUMOs die Differenz zwischen HOMO und LUMO verringert werden. Die daraus resultierende bessere Überlappung der Grenzorbitale führt dann im Rahmen der FMO-Theorie zu einer gesteigerten Reaktivität. Für Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf gilt das Gegenteil.^[56]

Abbildung 1.5: Die HOMO/LUMO Wechselwirkungen in Diels-Alder-Reaktionen mit normalem und inversem Elektronenbedarf.

Während die Reaktivität von der Energiedifferenz zwischen HOMO und LUMO beherrscht wird, hängt die Regioselektivität der kinetisch kontrollierten Diels-Alder-Reaktion und die Bildung der neuen σ -Bindungen (zwischen 1,6 und 4,5 oder zwischen 1,5 und 4,6, Abb. 1.5) von den Koeffizienten der Grenzorbitale an den terminalen Kohlenstoffatomen des Diens und des Dienophils ab.^[57] Die Grenzorbitaltheorie sagt voraus, daß ein Ringschluß zwischen Kohlenstoffatomen mit ähnlichen Orbitalkoeffizienten bevorzugt ist. Die Größe dieser Koeffizienten kann qualitativ aus der Resonanztheorie^[58] oder sogar quantitativ aus quantenchemischen Rechnungen erhalten werden.

Neben der eben angesprochenen Regioselektivität existiert noch eine weitere Art der Selektivität bei der Bildung von Cyclohexenderivaten aus einem Dien und einem Dienophil. Während die vorher besprochene angibt, welches Kohlenstoffatom mit welchem eine σ -Bindung ausbildet, existieren für die Bildung dieser Regioisomere

jeweils zwei Wege der Annäherung. Diese ergeben die *endo*- und *exo*-Produkte der Diels-Alder-Reaktion (Abb. 1.6). Das *endo/exo* Verhältnis ist kinetisch kontrolliert und normalerweise wird das *endo*-Produkt bevorzugt gebildet. Diese Auffälligkeit wurde eingehend untersucht und wird heutzutage mit sekundären Orbitalwechselwirkungen erklärt (Abb. 1.6).^[59] Die Reaktion von Cyclopentadien und Methylvinylketon ist ein Beispiel für eine Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf, in der die Selektivität durch die Wechselwirkung des $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$ mit dem $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$ kontrolliert wird.

Abbildung 1.6: Die Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien und Methylvinylketon; Die *endo*-Selektivität beruht auf den sekundären Orbitalwechselwirkungen mit dem Carbonylkohlenstoff.

Berücksichtigt man, daß nur in der *endo*-Geometrie des Übergangszustands die sekundären Orbitalwechselwirkung greifen können, wird die Selektivität der Diels-Alder-Reaktion für den Annäherungsweg klar. Durch diese sekundären Wechselwirkungen ist der *endo*-Übergangszustand stärker stabilisiert als die entsprechende *exo*-Struktur, so daß dessen Reaktion schneller abläuft, und das *endo*-Produkt bevorzugt gebildet wird. Selbstverständlich kann man damit nur die *endo*-Selektivität in Reaktionen erklären, in denen wenigstens ein Reaktionspartner eine funktionelle Gruppe mit freien Elektronenpaaren trägt. Ohne ein solches Lewis-basisches Zentrum sind keine sekundären Orbitalwechselwirkungen möglich. Trotzdem beobachtet man in Reaktionen von reinen Kohlenwasserstoffen *endo*-Selektivität; hierfür werden viele verschiedene Erklärungen in diversen Arbeiten angeboten. Zum Beispiel erklärt man die *endo*-Selektivitäten in

Reaktionen zwischen Cyclopropen und alkylsubstituierten Butadienen mit „speziellen sekundären Orbitalwechselwirkungen“, die aus der einzigartigen Struktur der Cyclopropen-Molekülorbitale herrühren.^[60] Neben diesen und den „einfachen“ sekundären Orbitalwechselwirkungen werden in neuerer Literatur weitere Erklärungen angeboten. So werden sterische Aspekte als Gründe für die Selektivität von Diels-Alder-Reaktionen von α -substituierten Dienophilen oder solchen, die nicht *endo*- sondern unerwarteter Weise hoch *exo*-selektiv reagieren, herangezogen (Abb. 1.7).^[61] Im weiteren werden auch London-Dispersionskräfte zur Erklärung angeboten, und es wird diskutiert, ob solche Wechselwirkungen manchmal stärker bzw. wichtiger sein könnten als die meist überwiegenden „einfachen“ sekundären Orbitalwechselwirkungen.^[62, 63]

Abbildung 1.7: Deutlich *exo*-selektive Diels-Alder-Reaktionen zwischen α -substituierten Dienophilen und Cyclopentadien.^[64]

Obwohl viele Sachverhalte der Diels-Alder-Reaktionen recht genau verstanden werden (z. B. die Einflüsse von Substituenten auf Reaktivität und Selektivität), können viele Beobachtungen (und deren Erklärungen), wie z. B. die eben angesprochenen Selektivitäten, nicht verallgemeinert und in festen Regeln ausgedrückt werden. Viele [4+2]-Cycloadditionen zeigen starke Abhängigkeiten von Reaktionsbedingungen, wie etwa vom äußeren Druck oder der Wahl des Lösungsmittels. Für dieses ungewöhnliche

Verhalten wurden, jeweils einzeln, Erklärungen angeboten, aber kein allgemeines Konzept. Zum Beispiel zeigen quantenchemische Rechnungen, daß der Übergangszustand in Diels-Alder-Reaktionen ein kleineres Volumen hat als die Summe der Grundzustände bzw. der Präkomplex, und thermodynamische Messungen an Retro-Diels-Alder-Reaktionen bestätigten das negative Aktivierungsvolumen von [4+2]-Cycloadditionen.^[65] Der kompakte Charakter der Übergangsstruktur wurde im folgenden zur Erklärung der Abhängigkeit der Reaktivität und Selektivität der Diels-Alder-Reaktion von internem und externem Druck benutzt.^[66, 67] Allerdings werden diese Effekte erst bei sehr hohen externen Drücken beobachtet. (Tab. 1.5).

Tabelle 1.5: Abhängigkeit der Reaktivität der Diels-Alder-Reaktion zwischen 1-Methylfuran und einigen Dienophilen vom externen Druck. Keine dieser Reaktionen findet bei atmosphärischem Druck statt.^[67]

Reaktion	X	Lösungsmittel	Ausbeuten-Verhältnis ^{a)}
1	COCH ₃	Wasser	3.4
		Dichlormethan	4.6
2	COOCH ₃	Wasser	3.2
		Dichlormethan	5.0
3	CN	Wasser	3.1
		Dichlormethan	5.3

a) Ausbeute 3000 vs. 1100 bar

Tabelle 1.6: Einfluß von Ultraschall ")))" auf die Ausbeute und das [endo]/[exo] Verhältnis in der Reaktion von Cyclopentadien und Methylvinylketon in verschiedenen organischen Lösungsmitteln.^[68]

Lösungsmittel	Ausbeute ^{a)}		[endo]/[exo] ^{a)}	
	)))		)))	
Methanol	17 ± 1	17 ± 2	11.5 ± 0.5	11.5 ± 0.5
Toluol	3 ± 1	3 ± 1	5.0 ± 0.3	4.9 ± 0.3
Chlorform	7 ± 1	15 ± 2	7.2 ± 0.4	12.7 ± 0.5
Dichlormethan	4 ± 1	18 ± 2	6.7 ± 0.3	15.5 ± 0.5
Dibrommethan	7 ± 1	58 ± 3	6.5 ± 0.3	19.5 ± 0.6

a) Nach 1 h bei 10 °C

Eine Erklärung für *eine einzelne* Beobachtung wurde für die beschleunigende Wirkung von Ultraschall gefunden. Sowohl in chlorierten als auch in bromierten Lösungsmitteln wurde dieser Effekt und eine Erhöhung der Selektivität besonders stark beobachtet (Tab. 1.6).^[68] Dieser Sachverhalt wurde damit erklärt, daß durch Spaltung von Lösungsmittelmolekülen Halogenwasserstoff frei gesetzt wird und einfache Brønstedtsaure Katalyse einsetzt. Das zeigt, daß viele Details der zur Katalyse führenden Mechanismen sehr genaue Kenntnisse und Analyse erfordern.

1.2 Effekte von Katalysatoren

1.2.1 Lewis-Säuren

Unkatalysiert müssen [4+2]-Cycloadditionen bei relativ hohen Temperaturen durchgeführt werden (normalerweise über 100 °C, in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Xylol o.ä.),^[62] was häufig zu unerwünschten Nebenreaktionen und zur Beschleunigung der entropisch bevorteilten, konkurrierenden Retro-Diels-Alder-Reaktion führt. Erst durch die Entdeckung von Lewis-Säuren (z. B. AlCl_3) als hochaktive Katalysatoren wurde die Diels-Alder-Reaktion für Reaktionen mit temperaturempfindlichen Reagenzien anwendbar.^[51] Aufgrund der großen Wirksamkeit dieser Lewis-Säuren können heute Diels-Alder-Reaktionen bei tiefen Temperaturen (z. B. -100 °C)^[69] durchgeführt werden.

Tabelle 1.7: Effekte der Lewis-sauren Katalyse auf bestimmte Diels-Alder-Reaktionen.

Reaktion	
A	<p>Katalysiert hat die Reaktion nach 1.5 min vollständig umgesetzt. Den Ausbeutenverlauf der unkatalysierten Reaktion extrapolierend wurde geschätzt, daß etwa 4800 h notwendig sind, um 95% Ausbeute zu erhalten.</p>
B	<p>Die katalysierte Reaktion (CH_2Cl_2, RT) ist nach fünf min vervollständigt. Ohne Katalysator benötigt die Reaktion (Dioxan, Rückfluß) 3 Tage.</p>

Erst die Verwendung von Lewis-Säure-Katalysatoren machte [4+2]-Cycloadditionen in enantioselektiven Reaktionen und Naturstoffsynthesen anwendbar.^[45, 70] Heutzutage ist die Katalyse durch Lewis-Säuren die effektivste Methode, Diels-Alder-Reaktionen zu beschleunigen und stereochemisch zu beeinflussen. Beschleunigungen um Faktoren bis zu mehreren Zehntausend, in Extremfällen sogar bis zu einigen Millionen, wurden beobachtet (Tab. 1.7, Reakt. A und B). Neben den geschwindigkeitserhöhenden Effekten verbessern Lewis-Säuren auch die Regio-^[71] und die *exo/endo*-Selektivität^[72] (Tab. 1.8). Zum Beispiel erhöht $\text{AlCl}_3 \cdot \text{OEt}_2$ die *endo*-Selektivität der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und Methylacrylat von 82% auf 98%.^[73] Die wirklich erstaunlichen Beschleunigungen, die dramatisch verbesserten Ausbeuten und die erhöhten Selektivitäten machen die Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen zu einer der nützlichsten organischen Transformationen.

Tabelle 1.8: Beispiele für Erhöhungen der Ausbeuten von Diels-Alder-Reaktionen durch Lewis-Säuren.^[51, 73]

	Katalysator	Ausbeute, %	I, %	II, %
1	–	22–51	82	18
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	66	97	3
3	$\text{AlCl}_3 \cdot \text{OEt}_2$	79–91	98	2
4	SnCl_4	67–79	95	5
5	TiCl_4	80	95	5

Die katalytischen Effekte von Lewis-Säuren auf Diels-Alder-Reaktionen sind nicht beschränkt auf die Steigerung der Reaktivität und der Selektivität, sondern reichen noch viel weiter. Da sie mit dem Übergangszustand einen relativ stabilen Komplex ausbilden, können chirale Lewis-azide Substanzen Stereoinformation in Reaktionen prochiraler Verbindungen induzieren, d. h., durch einen chiralen Katalysator kann ein einzelnes Enantiomer selektiv gebildet werden, obwohl beide enantiomeren Produkte die gleiche Reaktionsenthalpie gegenüber den Ausgangsmaterialien haben. Der einzige Unterschied zwischen den beiden besteht darin, daß die Übergangszustände, in denen der Katalysator die Reaktanden komplexiert, unterschiedliche Energien haben, und damit die Barrieren zu den beiden Enantiomeren unterschiedlich hoch sind. Die *enantioselektive Induktion* durch chirale Lewis-Säuren hat weite Anwendung in der organischen Synthese

gefunden. Insbesondere in Naturstoffsynthesen, in denen häufig eine Vielzahl von Stereozentren aufgebaut werden müssen, sind sie von entscheidender Bedeutung. Eine beispielhafte Naturstoffsynthese, in der eine enantioselektive Diels-Alder-Reaktion eine wichtige Rolle spielt, stellt die Prostaglandinsynthese von Corey dar (Abb. 1.8).^[74] Eine der entscheidenden Zwischenstufen, das Iodolacton, wird durch eine Diels-Alder-Reaktion, deren Stereoinformation von einer chiralen Lewis-Säure induziert wird, dargestellt.

Abbildung 1.8: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktion, deren Stereoinformation durch eine chirale Lewis-Säure induziert wird.^[74]

Lewis-saure Katalyse hat die Einsatzmöglichkeiten der Diels-Alder-Reaktion enorm erweitert. Andererseits können Lewis-Säuren nur an Reaktanden mit Lewis-basischem Zentrum komplexieren und damit wirken. Das heißt wiederum, daß eine Gruppe mit freiem Elektronenpaar, wie etwa Carbonyl-, Amino-, Ether- oder Nitrogruppen nahe am Reaktionszentrum vorhanden sein muß. Wie im Abschnitt über die Applikation der FMO-Theorie in der Diels-Alder-Reaktion schon gezeigt wurde, wird der Hauptteil der Steigerung der Reaktivität, die durch Variation der Substituenten erzielt wird, dadurch erreicht, daß der Energieunterschied zwischen den reagierenden HOMOs und LUMOs verringert wird. Im Fall von Diels-Alder-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf wird durch die Katalyse die LUMO-Energie des Dienophils erniedrigt.

Solche Wechselwirkungen sind offensichtlich nur dann möglich, wenn entweder eine räumliche Nähe oder elektronische Konjugation zwischen der koordinierten funktionellen Gruppe und den reagierenden Doppelbindungen besteht. Glücklicherweise erfüllt in fast jeder wichtigen Diels-Alder-Reaktion wenigstens einer der Reaktionspartner, meistens das Dienophil, diese Bedingung.

Auch der Mechanismus, über den Lewis-Säuren die Reaktivität und Geschwindigkeit von Diels-Alder-Reaktionen steigern, kann im Rahmen der Grenzorbitaltheorie verstanden werden. Durch die Koordination an ein freies Elektronenpaar am Lewis-basischen Zentrum des Dienophils (im Fall von Diels-Alder-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf) und seine elektronenziehende Wirkung wird die Elektronendichte am Lewis-basischen Atom und damit einhergehend am ganzen konjugierten System reduziert. Es mag zunächst überraschen, aber die Komplexierung durch eine elektronenziehende Gruppe führt nicht unbedingt zu einer Abnahme der Ladung an der Lewis-sauren funktionellen Gruppe; durch die höhere Elektronegativität wird die vermeintliche Ladungsabnahme durch das gesamte konjugierte System fortgepflanzt und ausgeglichen. Zum Beispiel wird in Acrolein die Ladung am Sauerstoff mit $-0.52 e$ berechnet, nach Komplexierung mit der härtesten aller Lewis-Säuren, dem freien Proton, verringert sich diese negative Ladung sogar noch weiter auf $-0.62 e$. Im Fall des Acrolein-Trifluorboran Komplexes erhält man nach Koordination $-0.59 e$. In diesen Rechnungen wurde das RHF/3-21G Niveau benutzt (siehe 3.1.1); die Ladungen und Orbitalkoeffizienten wurden mit Hilfe der Natural-Bond-Orbital-Methode analysiert (siehe 3.2.1). Auf der anderen Seite werden aber dafür die Kohlenstoffatome der Doppelbindung positiviert, und damit auch dessen Orbitalenergien erniedrigt. Die daraus resultierende Verkleinerung des HOMO/LUMO Abstandes führt dann wiederum zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Desweiteren können auch die Effekte auf die Stereoselektivität durch Orbitalwechselwirkungen verstanden werden. Die Ladungsänderungen bewirken gleichzeitig eine Änderungen der Orbitalkoeffizienten. Alle diese Effekte können durch die HOMO- und LUMO-Repräsentationen der Lewis-Säure-Basen Komplexe von Acrolein und Trifluorboran bzw. durch die HOMO- und LUMO-Repräsentationen von protoniertem Acrolein dargestellt werden (Abb. 1.9).^[75]

Die Änderungen in den Elektronendichten, die durch die Komplexierung mit der Lewis-Säure hervorgerufen wurden, wirken sich auf das gesamte konjugierte System aus. Erstens führt die Verkleinerung des energetischen Unterschieds zu einem wirkungsvolleren Überlappen von HOMO und LUMO und damit zu einer Steigerung der

Reaktionsgeschwindigkeit. Zweitens führt die größere Polarisierung in der Alkengruppe (zu sehen aus der größeren Differenz zwischen den Orbitalkoeffizienten an den Kohlenstoffen 1 und 2) zu einer Erhöhung der Regioselektivität. Drittens erklärt die Zunahme des Orbitalkoeffizienten am Carbonyl-Kohlenstoff 1 in Verbindung mit den damit stärker werdenden sekundären Orbitalwechselwirkungen die verbesserten *endo/exo*-Selektivitäten.

Abbildung 1.9: Grenzorbitale und ihre Energien (in eV) von Acrolein, protoniertem Acrolein und dem Acrolein-Trifluorboran-Komplex.^[76] Die Geometrieoptimierungen wurden auf dem AM1^[77, 78] (siehe 3.1.6) Niveau durchgeführt. Orbitalenergien und Ladungen (NBO) wurden mit HF/3-21G^[79, 80] (siehe 3.1.1 und 3.1.2) ermittelt.

Die Grenzorbitaltheorie leistet gute Dienste die Effekte der Lewis-sauren Katalyse auf die Diels-Alder-Reaktion zu erklären,^[73, 81] und sie erklärt auch die Auswirkungen auf die Stereochemie. Daneben existieren aber auch andere Rationalisierungen. Zum Beispiel

ist der Übergangszustand der katalysierten Reaktion noch kompakter als der ohnehin schon mit negativem Aktivierungsvolumen ausgestatteten unkatalysierten Reaktion.^[75] Die Auswirkungen der Lewis-Säure auf Konformationsänderungen im komplexierten Dienophil wurden ebenfalls als Argumente benutzt, sowohl die veränderten Regio- als auch die verbesserten *endo/exo* Selektivitäten zu erklären.^[82]

In manchen Lewis-Säure katalysierten Diels-Alder-Reaktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Dienen wurden die Produkte einer [2+4]-Cycloaddition, also einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion, in der die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung als Heterodien fungiert, isoliert. Ferner wird spekuliert, daß in Lewis-Säure katalysierten Reaktionen, die als Produkte solche einer echten [4+2]-Cycloaddition ergeben, zunächst eine [2+4]-Reaktion abläuft, deren Produkt im folgenden dann in einer Cope-Umlagerung zum Produkt einer „echten“ Diels-Alder-Reaktion umlagert (Abb. 1.10). Dieser Sachverhalt konnte mit Methoden der Computerchemie aufgeklärt werden.

Abbildung 1.10: Vermuteter alternativer Mechanismus einer Lewis-Säure katalysierten Diels-Alder-Reaktion,^[83] das *Butadiene + Acrolein Paradigma*.^[84]

Es zeigten sich komplexe Abhängigkeiten von der Wahl der Lewis-Säure und vom sterischen Anspruch des Dienophils.^[85] Große Substituenten führen zu Produkten der [2+4]-Cycloaddition, während Dienophile mit nur geringem sterischen Anspruch den Pfad der echten Diels-Alder-Reaktion folgen. Während $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ das Produkt der „echten“ Diels-Alder-Reaktion liefert und AlCl_3 relativ unselektiv reagiert, gibt BBr_3 ausschließlich das Hetero-Diels-Alder Produkt. Diese Ergebnisse haben zu zahlreichen Untersuchungen der Stereoselektivitäten von Lewis-Säure katalysierten Diels-Alder-Reaktionen kleiner α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Butadien und Cyclopentadien geführt. Da die Selektivitäten kinetisch kontrollierter Diels-Alder-Reaktionen direkt mit den Energien der Übergangszustände verbunden sind, wurden quantenchemische Rechnungen an den Übergangszuständen diverser Diels-Alder-Reaktionen durchgeführt. Diese *ab initio* Rechnungen unterstützen die experimentellen Ergebnisse, daß sowohl große als auch elektronenziehende Gruppen zu Produkten der [2+4]-Cyclo-

addition führen.^[85, 86] Die Cycloaddition eines Diens und eines sterisch anspruchsvollen Dienophil (wie groß diese Substituenten endgültig sein müssen, hängt von der Wahl des Katalysators ab) führt zu einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Die theoretischen Untersuchungen über die Abhängigkeit von der Wahl der Lewis-Säuren zeigte, daß im Fall von Al_2Cl_6 die Reaktionsbarrieren der beiden Cycloadditionen (der normalen und der Hetero-Diels-Alder-Reaktion) etwa gleich sind. Auf der anderen Seite wurde gezeigt, daß in der $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ katalysierten Reaktion die [4+2] und mit BBr_3 die [2+4]-Übergangszustände energetisch bevorzugt sind.^[87] In solchen Fällen, in denen die Produkte der normalen Diels-Alder-Reaktion erhalten wurden, ergaben Rechnungen auf dem HF-Niveau, daß auf die [2+4]-Cycloaddition durchaus eine Cope-Umlagerung folgen kann, und das Produkt einer normalen Diels-Alder-Reaktion erhalten wird. Schließlich zeigten diese Rechnungen, daß nicht in allen Fällen eine Umlagerung der Hetero-Diels-Alder-Reaktion folgen muß, und der Heterocyclus manchmal isolierbar sein sollte.^[83] Auf ähnliche Art wurden die Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Azadienen,^[88] Schwefeldioxid,^[89] und Nitrosoethylen^[90] sehr genau untersucht.^[91] Diese Beispiele demonstrieren die Fähigkeit quantenchemischer Rechnungen für die Vorhersage von Reaktionsmechanismen.

Die Diastereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion eines enantiomerenreinen chiralen Acrylsäureesters mit Cyclopentadien hängt stark von der Wahl der Lewis-Säure ab (Abb. 1.11).^[92] Während Titan-tetrachlorid hochselektiv das (2*R*)-Diastereomer bildet, liefert Ethylaluminiumdichlorid das (2*S*)-Diastereomer, allerdings nur mit 56% ee.

Abbildung 1.11: Stereodichotomie der Lewis-Säure katalysierten Diels-Alder-Reaktion eines chiralen Acrylsäureesters und Cyclopentadien.

Die Abhängigkeit des Diastereomerenverhältnisses von der Wahl des Katalysators kann unter der Berücksichtigung der Struktur des Lewis-Säure-Basen Komplexes verstanden werden. Im Fall der Titantetrachlorid-katalysierten Reaktion wird der direkte Einfluß des Katalysators durch die erste Kristallstruktur eines Komplexes aus Lewis-Säure und chiralem Dienophil verifiziert (Abb. 1.12).^[93]

Abbildung 1.12: Die erste Kristallstruktur eines Komplexes aus Lewis-Säure (TiCl_4) und chiralem Dienophil.^[93] Die Atomkoordinaten dieser Struktur sind auf Anfrage erhältlich vom Cambridge Crystallographic Data Center. Der Referenzcode dieser Struktur ist CUZXIE.

Die Beschleunigung vieler Reaktionen durch Lewis-Säuren ist heute alltägliches Handwerkszeug des organischen Chemikers. Im Gegensatz dazu wurde den Lösungsmittelleffekten in Lewis-Säure katalysierten Reaktionen kaum Beachtung geschenkt. Trotzdem kann ein Wechsel des Lösungsmittels die Komplexbildung von Lewis-Säure und Dienophil stark beeinflussen. *Ab initio* Rechnungen der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und Methylvinylketon in wässriger Lösung zeigten, daß dieses Lösungsmittel die Lewis-saure Katalyse nicht zwingend unmöglich macht, sondern daß sich ein Wassermolekül zwischen Lewis-Säure und Akzeptoratom schiebt und die Reaktion immer noch beschleunigt ist.^[94] In extremen Fällen beschleunigen Lösungsmittelleffekte Diels-Alder-Reaktion noch über die Wirkung der Lewis-Säure hinaus.^[95] Im nächsten Abschnitt sollen die allgemeinen Lösungsmittelleffekte und insbesondere die von Wasser beschrieben werden.

1.2.2 Lösungsmittelleffekte in Diels-Alder-Reaktionen

Lösungsmittel können entscheidenden Einfluß auf die Reaktivität und Selektivität organischer Reaktionen haben. Hierbei spielen eine Vielzahl sich gegenseitig

beeinflussender nicht-kovalenter Wechselwirkungen eine Rolle. Diese lassen sich in wasserstoffbrückenbindende und hydrophobe Wechselwirkungen einteilen. Typischerweise wird eine spezifische Systemgröße der Reaktion (z. B. die Reaktionsgeschwindigkeit oder Selektivitäten) in verschiedenen Lösungsmitteln gemessen. Jedes dieser Lösungsmittel hat bestimmte Eigenschaften, so daß eine Änderung des Reaktionsmediums einen gewissen Einfluß auf die gemessene Systemgröße hat. Diese Vorgehensweise erlaubt die beschleunigende Wirkung, die durch Lösungsmittel hervorgerufen wird, mit seinen physikalischen Eigenschaften zu korrelieren, so daß die entscheidende(n) physikalische(n) Größe(n) bestimmt werden können. Ein entscheidender Nachteil dieser Vorgehensweise ist allerdings, daß die Lösungsmittelparameter oft nicht unabhängig voneinander sind und theoretische Überlegungen oder Computersimulation letzten „Aufschluß“ geben müssen.^[96] Beide Methoden, sowohl die rein experimentelle Korrelation als auch die computerunterstützte Methode, wurden bereits erfolgreich auf die Lösungsmittelabhängigkeit der Diels-Alder-Reaktion angewendet. Im weiteren sollen die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammengefaßt werden. Es sollen die reaktionsbeschleunigenden und die die Selektivität erhöhenden Effekte getrennt voneinander betrachtet werden.

Tabelle 1.9: Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung der Dimerisierung von Cyclopenta-dien in der Gasphase und in diversen Lösungsmitteln. Alle Kinetiken wurden bei 25 °C gemessen.^[6]

Lösungsmittel bzw. Aggregatzustand	k ($10^{-7} \cdot \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)
Gasphase	6.9
flüssig, ohne Lösungsmittel	5.6
Kohlenstofftetrachlorid	7.9
Nitrobenzol	13
Ethanol	19

Auf den ersten Blick zeigen die Geschwindigkeiten von Diels-Alder-Reaktionen relativ kleine Lösungsmittelabhängigkeiten (Tab. 1.9). Die Geschwindigkeitskonstante der Cyclopentadiendimerisierung ist in einem weiten Bereich von organischen Lösungsmitteln fast konstant.^[6] Allerdings beziehen sich die Werte in Tab. 1.9 auf den speziellen Fall einer Diels-Alder-Reaktion zwischen zwei reinen Kohlenwasserstoffen. Normalerweise laufen diese [4+2]-Cycloadditionen nur dann ab, wenn einer der beiden Reaktanden durch Substitution aktiviert ist; diese Substituenten enthalten dann häufig ein Heteroatom mit freiem Elektronenpaar, das wiederum mit dem Lösungsmittel effektiv wechselwirken kann und somit echte Lösungsmittelleffekte hervorruft.

Es wurden verschiedene Versuche unternommen, die Änderungen der Geschwindigkeitskonstante von Diels-Alder-Reaktionen mit Lösungsmittelparametern zu korrelieren.^[97] Beispiele für solche Parameter sind der Brownstein Polaritätsparameter S ,^[98] der Solvophobizitätsparameter Sp ,^[99, 100] der $D-\pi$ Parameter, der auf der Reaktion von Tetracyanethen mit Diazodiphenylmethan (mit Benzol als Referenzlösungsmittel) beruht,^[101] oder die Akzeptornummer AN ,^[102] die die Lewis-Basizität der Verbindung quantitativ beschreibt und damit angibt, wie stark das Solvens als Elektronenpaarakzeptor fungieren kann.^[103] Diese Beispiele schließen sowohl solche Diels-Alder-Reaktionen ein, die durch die Wahl des Lösungsmittels gar nicht oder nur kaum beeinflusst werden, als auch solche, die relativ stabile Komplexe mit Solvensmolekülen bilden und deren Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten starke Lösungsmittelabhängigkeiten zeigen.^[104] Mit diesen Ergebnissen lassen sich die Einflüsse auf die Reaktivität der Diels-Alder-Reaktion in drei Gruppen einteilen:

a) ein Lewis-saures Lösungsmittel (beschrieben durch den AN -Parameter) beschleunigt die Cycloaddition. Dieses Verhalten deutet auf eine Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Lösungsmittels und dem HOMO eines der Reaktanden hin; die beschleunigende Wirkung des Lösungsmittels beruht dann auf reiner Lewis-Säure Katalyse (siehe oben);

b) eine Reaktionshemmende Wirkung durch Lösungsmittel mit stark Lewis-basischen Zentren, quantifiziert durch den $D-\pi$ Parameter; auch hier werden die $\text{HOMO}_{\text{Lösungsmittel}}\text{-LUMO}_{\text{Reaktand}}$ -Wechselwirkungen für die Effekte verantwortlich gemacht. Eine "Anti-Lewis-saure" Wechselwirkung vergrößert den energetischen Unterschied zwischen den Grenzorbitalen der Reaktanden, erhöht die Reaktionsbarriere und verlangsamt so die Reaktion;

c) solche Diels-Alder-Reaktionen die praktisch unempfindlich gegenüber der Wahl des Lösungsmittels sind. Die Dimerisierung von Cyclopentadien ist ein typisches Beispiel für eine solche Reaktion (Tab. 1.9). Allerdings fanden in den oben zusammengefaßten Untersuchungen weder Wasser noch wäßrige Lösungen als Solvens Anwendung.^[105]

In Studien über die Diels-Alder-Reaktionen vom Typ a), in denen ausschließlich organische Lösungsmittel verwendet wurden, zeigte sich, daß der Logarithmus der Geschwindigkeitskonstante fast linear mit α korreliert, einem Parameter der angibt, wie stark das Lösungsmittel als Wasserstoffbrückendonator fungieren kann.^[106] In wäßrigen Mischungen mit Aceton oder 1,4-Dioxan korreliert $\log(k)$ (der Logarithmus der

Geschwindigkeitskonstante) linear mit Sp .^[107] In Untersuchungen, die sowohl wäßrige Lösungen als auch organische Lösungsmittel einschlossen, wurde eine direkt lineare Korrelation mit einer empirischen Kombination des Sp und des E_T^N Parameters^[6] (der durch Normalisierung aus dem $E_T(30)$ hervorgeht) gefunden.^[108] Die beschleunigende Wirkung hochviskoser Reaktionsmedien wurde mit der Dichte des Lösungsmittels in Verbindung gebracht und mit Effekten des inneren Drucks erklärt.^[109] Diese eher empirischen Korrelationen können leider nur in engsten Grenzen verallgemeinert werden. Das Wechselspiel zwischen einer spezifischen Eigenschaft einer organischen Reaktion und einer physikalischen Eigenschaft eines Lösungsmittels ist trotz all dieser erfolgreichen Korrelationen eine schwer zu fassende Größe. Sogar Effekte in einem eher einfachen Lösungsmittel wie die fünf-molare Lösung von Lithiumperchlorat in Diethylether stehen immer noch unter heftiger Diskussion.^[110, 111] Diels-Alder-Reaktionen in diesem Medium sind eindrucksvoll beschleunigt, aber die Erklärungen dafür reichen von Auswirkungen des inneren Drucks^[111, 112] bis zu Lewis-Säure Katalyse durch das Lithiumkation.^[110] Es wurde diskutiert, daß die Auswirkungen des inneren Drucks nur dann beobachtbar sind, wenn die Reaktanden nicht durch Lewis-Säuren katalysiert werden können, das heißt, wenn keine Lewis-basische Koordinationsstelle in den Reaktanden vorliegt. In solchen Fällen können aber innerer Druck und ähnliche schwache Einflüsse die Beschleunigungen erklären.^[113] Liegen mehrere katalytische Effekte nebeneinander vor, so ist Lewis-saure Katalyse immer die wirkungsvollste. Doch Lewis-saure Katalyse und andere beschleunigende Einflüsse können additiv sein. Die Ergebnisse von bisherigen Untersuchungen auf diesem Gebiet sollen im nächsten Kapitel beschrieben werden. Die eigenen Experimente dieser Arbeiten zu diesem Thema werden dann im Hauptteil beschrieben. Lösungsmittel und Additive beeinflussen Diels-Alder-Reaktionen durch eine Vielzahl verschiedenster Wechselwirkungen, wobei die einzelnen Anteile an der Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit jeweils von der Lösungsmittel-Dien-Dienophil Kombination abhängt. Versuche, ein allgemeineres System dafür zu entwickeln, sind auf die am besten untersuchten Diels-Alder-Reaktionen des Typs a) limitiert. Die Solvenseffekte, die in diesen Diels-Alder-Reaktionen beobachtbar sind, werden durch Wasserstoffbrückenbindungen und solvophobe Wechselwirkungen hervorgerufen. Das erklärt, warum dieser Typ von Diels-Alder-Reaktionen von wäßrigen Lösungsmitteln besonders stark beeinflußt wird.

Der Einfluß des Lösungsmittels auf die Selektivität wird eindrucksvoll durch die Grenzorbitaltheorie beschrieben.^[114] Wie oben bereits erklärt, wird die Regioselektivität

durch die Orbitalkoeffizienten an den terminalen Kohlenstoffatomen des Diens und des Dienophils bestimmt. Diese wiederum hängen von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten ab. Sie können selbstverständlich durch elektronenziehende oder elektronendonierende Lösungsmittel oder Additive, wie z. B. Lewis-Säuren, verändert werden. Änderungen der Elektronendichten an diesen Zentren können durch das Lösungsmittel durch Wasserstoffbrückenbindungen hervorgerufen werden. Durch eine Multiparameteranalyse der Regioselektivitäten konnte gezeigt werden, daß die Fähigkeit des Lösungsmittels Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen (α), einen entscheidenden Einfluß hat.^[115] Desweiteren beeinflussen Lösungsmittel die *endo/exo* Selektivität von Diels-Alder-Reaktionen durch ihr Dipolmoment.^[116] Im allgemeinen ist die *endo*-Übergangsstruktur polarer als die *exo*-Übergangsstruktur, da in ihm die Dipole des Diens und des Dienophils in Reihe stehen und sich so addieren, während sie im *exo*-Fall aufeinander zu gerichtet sind und sich aufheben (Abb. 1.13).

Abbildung 1.13: Die Polaritäten der verschiedenen Übergangszustände der Diels-Alder-Reaktion.

Dieser Sachverhalt erklärt die folgenden experimentell bestätigten Funde: Während polare Lösungsmittel das *endo*-Produkt bevorzugen sollten, müßten unpolare Lösungsmittel bevorzugt das *exo*-Diels-Alder Produkt bilden. Die direkte Korrelation zwischen der Polarität des Lösungsmittels und der *endo/exo*-Selektivität hat zu der empirischen Polaritätsskala $\Omega = \log(\text{endo/exo})$ geführt, für die als Referenz die Reaktion von Cyclopentadien und Methylacrylat verwendet wird.^[116] Die Wichtigkeit der Lösungsmittelpolarität wurde eingehend sowohl experimentell^[114] als auch theoretisch^[117] untersucht. Ebenso wurden die Effekte der Polarisierbarkeit des Lösungsmittels erforscht.^[118] Diese Arbeiten lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Effekte von

Lösungsmitteln sind denen von Lewis-Säuren durchaus ähnlich und die Gründe für ihre geschwindigkeitsbeschleunigende Wirkung und die Effekte auf die Stereochemie der Diels-Alder-Reaktion können ebenfalls durch die FMO-Theorie rationalisiert werden.

1.2.3 Wasserstoffbrückenbindungen

1.2.3.1 Wasser

In der klassischen Beschreibung der nicht-kovalenten Wechselwirkungen bilden sich Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei geschlossenschaligen Molekülen in ihrem elektronischen Grundzustand.^[119] Die Wechselwirkungen zwischen einem Molekül A–H, das ein positiv polarisiertes Wasserstoffatom enthält, und einem anderen Molekül, das ein negativ polarisiertes Heteroatom X mit wenigstens einem freien Elektronenpaar enthält, meistens Sauerstoff, Stickstoff oder Fluor, werden mit dem Begriff Wasserstoffbrückenbindungen zusammengefaßt. Hierbei müssen A–B und X nicht unbedingt funktionelle Gruppen in verschiedenen Molekülen sein, denn sowohl inter- als auch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sind bekannt. Obwohl in den meisten Fällen A–H und X neutrale Moleküle sind, ist die Hauptkomponente in Wasserstoffbrückenbindungen normalerweise elektrostatischer Natur. Das freie Elektronenpaar des Akzeptoratoms wird vom positiv geladenen brückenbildenden Wasserstoffatom angezogen, so daß eine nicht-kovalente Bindung ausgebildet wird. Die Stärken solcher Wasserstoffbrückenbindungen reichen von 8 bis zu 50 kJ mol⁻¹ in extrem stabilen Komplexen wie etwa dem aus Ammoniak und Fluorwasserstoff.^[120] Das Wasserdimer, das in seiner Stärke etwa in der Mitte liegt, soll im weiteren dazu verwendet werden, die verschiedenen Komponenten, aus denen die Wechselwirkungen in Wasserstoffbrückenbindungen bestehen, zu beschreiben. Mit Hilfe der Morokuma-Kitaura-Analyse^[121, 122] ist es möglich, wenigstens näherungsweise,^[123] die verschiedenen Aspekte der Wechselwirkung zu separieren (Tab. 1.10).

Tabelle 1.10: Morokuma-Kitaura-Analyse der SCF Bindungsenergie im Wasserdimer.

Morokuma-Kitaura-Komponente	Energie (kJ mol ⁻¹) ^[121]
E _{ES}	-31.4
E _{EX}	18.0
E _{PL}	-2.1
E _{CT}	-7.5
E _{MIX}	-0.4
ΔE	-23.4

Die Zerlegung der Gesamtbindungsenergie in Teilenergien zeigt, daß die elektrostatische Wechselwirkung E_{ES} zwischen den Monomeren die wichtigste ist. Die anderen Terme, die Austauschenergie E_{EX} , die Polarisationsenergie E_{PL} , und die Charge-Transfer Energie E_{CT} sind normalerweise viel weniger wichtig. Alle weiteren Effekte, wie etwa die der Quadrupol- oder höheren Multipolmomente, werden in einem "Mixing" Term E_{MIX} zusammengefaßt.

Die Analyse (Tab. 1.10) bestätigt die Wichtigkeit der elektrostatischen Wechselwirkung als Komponente in der Wasserstoffbrückenbindung zwischen Wassermolekülen, aber sie zeigt auch, daß den anderen Komponenten eine gewisse Signifikanz zukommt. Doch muß der elektrostatische Anteil nicht immer der wichtigste sein, so ist es z. B. in wasserstoffbrückengebundenen Komplexen aus Molekülen, die leichter zu polarisieren sind als Wasser, möglich, daß die Charge-Transfer-Energie E_{CT} die elektrostatische übertrifft. Wasserstoffbrückenbindungen bestimmen direkt die physikalischen Eigenschaften und Strukturen von Wasser in allen seinen Aggregatzuständen und von Molekülen in Lösung. Neben der Rolle als strukturbildendes Element in Proteinfaltungen,^[124] spielen Wasserstoffbrückenbindungen eine wichtige Rolle in enzymatischen Reaktionen^[125] und es gibt Hinweise darauf, daß sie eine wichtigere Position in biologischen Elektrontransferprozessen einnehmen als die viel stärkeren kovalenten Wechselwirkungen.^[126] Die Eigenschaften von Wasserstoffbrückenbindungen wurden dazu verwendet, neue Kunststoffe zu entwerfen, die zum Beispiel durch Selbstkoordination hochgeordnete Kristallstrukturen ausbilden können^[127] und in der Lage sind organische Moleküle zu erkennen,^[128] und solche die organische Analoga der Zeolithe darstellen.^[129] Wasserstoffbrückenbindungen ausgehend von chiralen Donoren geben zudem die Möglichkeit die Stereochemie zu kontrollieren und Enantioselektivität zu induzieren.^[130] Die offensichtlichsten Auswirkungen von Wasserstoffbrückenbindungen sind die ungewöhnlichen Eigenschaften von Wasser, die direkt in den Strukturen von flüssigem Wasser und Eis zu erkennen sind (Abb. 1.14). Starke Wasserstoffbrückenbindungen bilden sogar in flüssigem Wasser relative große Cluster. Das wiederum bedingt die große Wärmekapazität, die große Verdampfungs- und Erstarrungsenthalpien und die große Oberflächenspannung von Wasser. Die Wechselwirkungen zwischen Wassermolekülen können durch gelöste oder suspendierte Substanzen beeinflußt werden, was erklärt, warum in Reaktionen, die in Wasser oder in wäßrigen Lösungen durchgeführt werden, einzigartige Lösungsmittelleffekte beobachtet werden.

Untersuchungen solcher Lösungsmittelleffekte an Diels-Alder-Reaktion vom Typ (a) zeigten, daß auch hier die Reaktivität mit der Möglichkeit Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden und mit der Solvophobizität korreliert.^[106] Die Wechselwirkungen von Wasser mit Lewis-basischen Gruppen am Dienophil können die Geschwindigkeit von Diels-Alder-Reaktion mit normalen Elektronenbedarf stark verändern.^[42, 131] Die Abhängigkeit von der Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen macht erklärlich, warum in Wasser, einem Wasserstoffbrückenbindungsdonor *par excellence*, Diels-Alder-Reaktionen nicht nur von hydrophoben Wechselwirkungen sondern auch von direkten Wasserstoffbrückenbindungen beschleunigt werden. Mehrere *ab initio* Rechnungen und Monte-Carlo-Simulationen sowie auch NMR-Studien zeigten, daß Wasser in der Lage ist, starke Wasserstoffbrücken zu Lewis-basischen Gruppen in organischen Molekülen ausbilden.^[94, 96, 132]

Abbildung 1.14: Die Kristallstruktur von Wasser, die von Wasserstoffbrückenbindungen dominiert wird.^[133]

Insbesondere die Wechselwirkungen von Wasserstoffbrückendonoren (wie dem Wassermolekül) mit Carbonylgruppen waren von großem Interesse. In diesen Studien konnte gezeigt werden, daß sich tatsächlich stabile Komplexe ausbilden.^[134] Desweiteren erlaubt die geringe Größe des Wassermoleküls die Komplexierung einer Carbonylgruppe durch mehr als ein Wassermolekül. Dieser Sachverhalt konnte durch detaillierte kinetische Studien einer Auswahl von Diels-Alder-Reaktionen bestätigt werden. Diese Arbeiten zeigten, daß die Koordination durch einen Wasserstoffbrückenbindungsdonor die elektronenziehende Wirkung einer Carbonylgruppe weiter verstärkt und so der energetische Unterschied zwischen $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$ und $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$ verkleinert wird.

Tabelle 1.11: Relative Geschwindigkeitskonstanten von Diels-Alder-Reaktionen in Wasser verglichen mit solchen in organischen Lösungsmitteln mit unterschiedlicher Donorfähigkeit.

Lit.	Reaktion	aprot.
A [42]		Hexan : 1 EtOH : 28.0 HFP : 4320 H ₂ O : 12800
B [42]		CH ₃ CN : 1 EtOH : 4.79 HFP : 100 H ₂ O : 290
C [42] [131]		CH ₃ CN : 1 EtOH : 2.49 HFP : 22.6 H ₂ O : 71.0
D [131] [135]		a) CH ₃ CN : 1 EtOH : 1.69 H ₂ O : 8.95 b) EtOH : 1 H ₂ O : 101
E [136]		Toluol : 1 EtOH : 1.14 HFP : 5.49 H ₂ O : 44.3
F [137]		Hexan : 1 EtOH : 1.90 H ₂ O : 153

a) 1, 1, 1, 3, 3, 3-Hexafluorpropan-2-ol

Durch Vergleich der Reaktionen von Cyclopentadien mit einer Carbonyl- (Tab. 1.11, Reakt. B) und einer Sulfonylverbindung (Tab. 1.11, Reakt. C), konnten die Effekte, die durch Wasserstoffbrückenbindungen hervorgerufen werden, differenziert werden. Das Schwefelatom ist nur zu sehr schwachen Wasserstoffbrücken fähig, so daß in dieser Reaktion eine viel kleinere Beschleunigung auftritt. Die Beobachtung, daß die

Reaktionen der schwächeren H-Brückenakzeptoren viel weniger beschleunigt werden (Tab. 1.11, Reakt C und D-a) als die von Molekülen mit guten H-Brückenakzeptorgruppen, zeigt wie entscheidend und effektiv die Koordination mittels Wasserstoffbrückenbindungen für die Katalyse ist. Weitere Beweise ihrer Wichtigkeit liefert die Beobachtung, daß der noch stärkere Wasserstoffbrückendonator 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropanol (HFP) die Reaktionen noch weiter beschleunigt (Tab. 1.11, Reakt. A, C, D, F)^[138] und daß die Reaktionen von Verbindungen mit schwachen Akzeptoreigenschaften nur wenig beschleunigt werden (Tab. 1.11, Reakt. E).^[135] Hierbei ist zu berücksichtigen, daß HFP und ähnlich Perhalogenalkohole recht starke Brønstedt-Säuren sind, und sie nicht nur über Wasserstoffbrücken wechselwirken können, sondern ihr Alkohol-Proton vollständig an den Lewis-basischen Reaktanden übergeben, und sich kein HFP/Akzeptor-Komplex ausbildet. Die Fähigkeit von Wasser H-Brücken zu formen, bedingt nicht nur die physikochemischen Eigenschaften von Wasser selbst, sondern kann auch chemische Reaktionen, die in diesem Lösungsmittel durchgeführt werden, stark beeinflussen.

1.2.3.2 Wasserstoffbrückenbindende Additive

In Anlehnung an die Katalyse durch wasserstoffbrückenbindende Lösungsmittel und in Erweiterung davon, wurden Reagenzien entwickelt, die über Wasserstoffbrücken mit den Reaktanden wechselwirken und Reaktionsbeschleunigungen bzw. Erhöhungen der Selektivitäten hervorrufen (Abb. 1.15). Ähnlich den Lewis-Säuren können auch solche wasserstoffbrückenbindende Katalysatoren (Abb. 1.15, **I-IV**) zum Teil zu erheblichen Beschleunigungen und Verbesserungen der Selektivität führen.^[139] Es sind nur wenige Beispiele solcher nicht-wäßriger Wasserstoffbrückendonoren, die in organischen Synthesen katalytisch wirksam sind, bekannt,^[140, 141] aber die bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend.

Beispiele für solche wasserstoffbrückenbindenden Additive sind die Harnstoff- und Thioharnstoffderivate (Abb. 1.16 und Tab. 1.12-1.13) sowie Diole (Tab. 1.14). Das Harnstoffderivat (**I**, Abb. 1.15) erhöht die Stereoselektivität der radikalischen Allylierung von Sulfoxiden (Abb. 1.16).^[142] Die leichte Selektivitätszunahme ist in etwa vergleichbar mit den Effekten, die in Reaktionen in protischen Lösungsmitteln (wie z. B. $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) oder schwachen Lewis-Säuren wie ZnBr_2 erzielt werden.^[143] Es wurde vorgeschlagen, daß die Hauptkomponente der Katalyse die sterische Hinderung einer Seite des intermediären Radikals durch das komplexgebundene Harnstoffderivat ist.

Abbildung 1.15: Wasserstoffbrückenbindungsdonoren, die organische Synthesen beschleunigen bzw. ihre Selektivitäten erhöhen.

Abbildung 1.16: Katalyse der radikalischen Allylierung durch das Harnstoffderivat (Abb. 1.15, I).^[142, 143] Die Zunahme der *cis/trans*-Selektivität soll durch sterische Abschirmung einer Seite im Übergangszustand hervorgerufen werden.

Neben der Zunahme der einfachen *cis/trans*-Stereoselektivität besteht auch die Möglichkeit der Übertragung von Stereoinformation aus einem wasserstoffbrückenbindenden chiralen Katalysator in das aus achiralen Reagenzien entstehende chirale Produkt. Der chirale Katalysator (Abb. 1.15, II) erzeugt in der asymmetrischen Reduktion prochiraler Ketone und Aldehyde bis zu 87% enantiomeren Überschuss (mit Ausbeuten von 98% nach 9 h; Tab. 1.12). In dieser Reaktion ist aber eine direkte

Koordination des Wasserstoffbrückenbindungsdonors an die Carbonylverbindung stark zu bezweifeln; er komplexiert eher an die stärkste Lewis-Base im System, das Ruthenium-Reduktionsmittel, und formt einen chiralen Metallkomplex. Ein entscheidender Vorteil der Harnstoff- und Thioharnstoffderivate gegenüber dem Diol (Abb. 15, **III**) ist, daß die Chemie Stickstoff beinhaltender organischer Verbindungen extrem vielfältig ist, und sich damit eine große Zahl vermeintlicher Katalysatoren ergibt, die bessere Leistung und neue Eigenschaften zeigen, wogegen Alkohole, Carbonyl- und Carboxylverbindungen oft zu sauer und zu reaktiv sind, um allgemeine Anwendung als Katalysatoren zu finden.^[144]

Tabelle 1.12: Die asymmetrische Reduktion prochiraler Ketone unter Co-Katalyse durch ein chirales Harnstoffderivat. (Abb. 15, **II**).^[144] In allen Reaktionen wurden 5 mol% des H-Brückendonors und 1 mol% des Ruthenium-Katalysators eingesetzt.

Reaktion	t [h]	Ausbeute (%)	ee (%)
3 9	85 98	87 (S) 87 (S)
3 17	30 92	94 (S) 94 (S)

Neben der Erhöhung der Selektivität wurden auch durch Wasserstoffbrückenbindungen hervorgerufene Reaktionsbeschleunigungen beobachtet. Ein Beispiel für eine signifikante Erhöhung der Geschwindigkeitskonstante ist die durch einen substituierten Diphenylharnstoff (Abb. 1.15, **I** und Tab. 1.13) katalysierte Claisen-Umlagerung.^[140]

Die starke Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante von der Katalysatorkonzentration relativ zur unkatalysierten Reaktion in der die Wasserstoffatome des Harnstoffderivates (Abb. 1.15, **I**) durch Methylgruppen ausgetauscht sind, bestätigt, daß Wasserstoffbrücken die wichtigste Wechselwirkungen der Katalyse sind. Auch Diels-Alder-Reaktionen werden durch Wasserstoffbrückenbindungen beschleunigt. Zum Beispiel ist das Biphenylendiol (Abb. 1.15, **III**) in der Lage, [4+2]-Cycloadditionen von Cyclopentadien mit 2,3-Dimethylbutadien und anderen einfachen Dienen mit einer Vielzahl α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen (Tab. 1.14) zu katalysieren,^[145] und es

beschleunigt die Bildung von β -Aminoalkoholen aus Epoxiden und sekundären Aminen.^[146]

Tabelle 1.13: Beschleunigung der Claisen-Umlagerung durch den substituierten Diphenylharnstoff (Abb. 1.15, I).^[140] In den Reaktionen „ohne Katalysator“ wurde ein Thioharnstoffderivat eingesetzt, das Methylgruppen anstatt der N–H Wasserstoffatome trug.

Reaktion	äq. Kat	k_{rel}^a
ohne	1
	0.2	1.7
	0.5	3.1
	1.0	4.2
ohne	1
	0.1	2.7
	0.4	5.0
	1.0	22.4

a) Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung relativ zur unkatalysierten Reaktion.

Tabelle 1.14: Beispiele für Diels-Alder-Reaktionen, die durch wasserstoffbrückenbindende Verbindungen (III, Abb. 1.15) katalysiert werden.^[145]

Reaktion	Produkt (%) ohne Kat.	Produkt (%) mit Kat.
3	90
16	97
5	60

Die meisten Kristallstrukturen, in denen Wasserstoffbrücken strukturbestimmend sind, sind homomolekular, das heißt, daß sowohl eine Donorgruppe als auch eine Akzeptorgruppe im selben Molekül vorliegen. Beispiele für solche Co-Kristalle sind aus Harnstoffen, Thioharnstoffen und acyclischen Imiden dargestellt worden.^[128, 147, 148] Es gibt nur sehr wenige Beispiele für solche Kristalle, in denen ein Donormolekül einen Akzeptor chelatartig *via* Wasserstoffbrückenbindungen komplexiert.^[149] Die Struktur des Komplexes aus Biphenylendiol und Carbonylverbindungen und die Art der Wechselwirkung, die zur Beschleunigung der Diels-Alder-Reaktionen führt, wird durch eine Kristallstruktur eines Co-Kristalls des Donors mit Trimethylpyranon (Abb. 1.17)

repräsentiert.^[150] Diese Struktur wurde als Motiv für die Übergangsstruktur der katalysierten Reaktion verwendet.

Abbildung 1.17: Kristallstruktur des chelatartigen wasserstoffbrücken- gebundenen Komplexes aus 1,2,6-Trimethyl-4-pyridon und 1,8-Bi- phenylendiol. Die Atomkoordinaten dieser Struktur sind auf Anfrage erhältlich vom Cambridge Crystallographic Data Center. Der Referenz- code dieser Struktur ist COXLAC.

Noch größeren Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat das Amidinium- kation (**IV**, Abb. 1.15,). Es ist in der Lage, Diels-Alder-Reaktionen um einen Faktor zwi- schen 1.7 und 450 zu beschleunigen,^[151] was in erster Linie auf eine durch die positive Ladung weiter gesteigerte Polarität der N–H Bindung und eine damit einhergehende erhöhte Azidität zurückzuführen ist, die zu stabileren Wasserstoffbrückenkomplexen und stärkerer Wechselwirkung führt. Diese positive Ladung macht die Verbindung aber auch empfindlicher gegenüber Reaktionsbedingungen und Reaktanden, da der Katalysator zum einen durch stark koordinierende Lösungsmittel vollständig deaktiviert wird und zum anderen kann er extrem stabile Komplexe mit den Produkten ausbilden, so daß es zur Produktinhibition käme. Im Idealfall sollten die Katalysatoren neutral und weitgehend unempfindlich sein gegenüber der Wahl des Lösungsmittels und der Reaktanden.

Neben den bisher besprochenen recht einfachen organischen Verbindungen wurden auch Peptid-Antikörper gefunden, die selektiv Diels-Alder-Reaktionen beschleunigen können. Ein Beispiel ist der Antikörper 1E9, der die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen Tetrachlorthiophendioxid und *N*-Ethylmaleimid vertausendfacht (Abb. 1.18).^[152, 153] In einer Arbeit^[152] konnte dieser H–Brückendonor mit einem Hapten

co-kristallisiert und eine Röntgenstruktur aufgenommen werden. Ausgehend von dieser Struktur wurde durch *ab initio* Rechnungen der Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion, die 1E9 extrem spezifisch katalysiert, berechnet. Abb. 1.18 stellt das Ergebnis dieser Simulation vor und zeigt die Bindungsstellen über die, die zur Katalyse führenden Wechselwirkungen, stattfinden. Der fast an die Wirksamkeit von echten Enzymen heranreichende Katalysator ist aber auf Grund seiner Struktur so spezifisch, daß er wirklich nur diese eine Reaktion katalysiert und kaum zu synthetischen Zwecken eingesetzt werden kann.

Abbildung 1.18: Der *endo*-Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion von Tetrachlorthiophendioxid und *N*-Ethylmaleimid an der Bindungsstelle im Antikörper 1E9.^[152]

Es wurde vermutet, daß die Abnahme der Beweglichkeit der Reaktanden an der Koordinationsstelle im Enzym die Entropie des aktivierten Komplexes soweit vermindert und den Präkomplex destabilisiert, daß die Reaktionsbarriere erniedrigt und die Reaktion dadurch beschleunigt wird. Dieser Faktor der enzymatischen Katalyse wird heute aber im Vergleich zu den elektrostatischen Effekten der Wasserstoffbrückenbindungen als unwichtig angesehen.^[154] Die Komplexbildung über mehrere Koordinationsstellen, in denen jede einzelne Wasserstoffbrückenbindung relativ schwach ist (die Gesamtkomplexbildungsenergie kann trotzdem enorm hoch sein), ist der Hauptgrund für die enorme Selektivität solcher Antikörper und Enzyme. Auf der anderen Seite macht die starke Bindung zwischen Katalysator und Substrat in Reaktionen mit Lewis-Säuren oder geladenen Spezies wie z. B. dem Amidiniumkation (**IV**, Abb. 1.15) die Komplexbildung sehr unselektiv, so daß häufig äquimolare Mengen des Katalysators notwendig werden.

Nach der Reaktion bleibt der Katalysator am Produkt koordiniert und steht nicht weiter zur Verfügung: Es kommt zu *Produktinhibition*. Da in Diels-Alder-Reaktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen sowohl die Ausgangsmaterialien als auch die Produkte eine Lewis-basische Carbonylfunktion enthalten, können nur milde Katalysatoren mit schwachen, individuellen Wechselwirkungen nach erfolgter Reaktion freigesetzt werden und einen weiteren Reaktanden aktivieren. In einem solchen hochdynamischen System, in dem der Katalysator von einer Lewis-basischen Gruppe zur nächsten wechselt, ohne große Reaktionsbarrieren überwinden zu müssen, ist Produktinhibition viel unwahrscheinlicher, und der Katalysator kann auch nach fortgeschrittener Reaktionsdauer und in minimaler Konzentration noch aktiv sein, wie man es bei enzymatisch katalysierten Reaktion beobachtet.^[152, 153, 155, 156]

1.2.4 Hydrophobizität

Ein weiteres Phänomen neben den starken Wasserstoffbrückenbindungen, das nur beim Lösen apolarer Substanzen in Wasser auftritt, macht es zu einem einzigartigen Lösungsmittel: Hydrophobizität.^[9] Diese relativ komplexe Eigenschaft wird durch die eingeschränkte Löslichkeit von apolaren Substanzen in Wasser hervorgerufen und ist wichtig für Proteinfaltungen, für Enzym-Substrat Wechselwirkungen, die Bildung biologischer Membranen, die Aggregation amphiphiler Substanzen in supramolekulare Strukturen (z. B. Micellen und Vesikel), Phänomene der molekularen Erkennung^[157] und Oberflächenspannung.^[158] Die Vorgänge, die auftreten, während eine unpolare Substanz in Wasser gebracht und gelöst wird, können auf zwei wesentliche Prozesse reduziert werden: Hydrophobe Hydratisierung (*hydrophobic hydration*) und die anderen hydrophoben Wechselwirkungen (*hydrophobic interactions*).^[9, 137, 159] Diese beiden Wechselwirkungen werden häufig unter dem Term Hydrophobizität (*hydrophobicity*) zusammengefaßt. Diese Bezeichnung sollte aber nicht darüber hinweg täuschen, daß die Wechselwirkungen zwischen Wasser und der gelösten hydrophoben Substanz insgesamt attraktiv sind.^[160]

Die hydrophobe Hydratisierung beschreibt, wie die hydrophoben gelösten Substanzen die Ordnung und Struktur der Wassermoleküle in ihrer direkten Umgebung beeinflussen. Untersuchungen über den Transfer unpolarer Moleküle aus der Gas- in die wäßrige Phase zeigten, daß die thermodynamischen Daten (ΔH_T° , ΔG_T° , ΔS_T°) und ihre Temperaturabhängigkeiten für jedes Lösungsmittel spezifisch sind und kaum von der überführten Substanz abhängen.^[161] Dieses Verhalten zeigt, daß die Enthalpie- und

Entropieänderungen während des Lösens und Solvatisierens kleiner organischer Moleküle (in der Untersuchung fanden Alkane von Methan bis Cyclohexan Anwendung) in Wasser direkt von den Eigenschaften des Lösungsmittels abhängen.^[161] Klassische Studien über dieses Gebiet hatten gezeigt, daß die Wassermoleküle um ein apolares Molekül herum eine quasi-Eisstruktur einnehmen (das „iceberg model“).^[162] Schon zum Zeitpunkt dieser Veröffentlichungen wurde auf die Wichtigkeit der hydrophoben Effekte für Proteinfaltungen hingewiesen.^[163]

Mit detaillierteren Informationen über die hydrophobe Hydrathülle, die unter anderem aus Computersimulationen gewonnen wurden, hat sich dieses Bild fast vollständig gewandelt. Es wurde klar, daß die Wasserstoffbrücken in dieser Schale um das apolare Molekül herum kaum^[164] oder sogar überhaupt nicht^[165] stärker sind als in unbeeinflusstem flüssigem Wasser. Das konnte im weiteren auch durch Neutronenbeugung^[166] und Röntgenstreuung (EXAFS)^[167] bestätigt werden. Diese Studien haben gezeigt, daß die Wassermoleküle in der Hydrathülle um das apolare Molekül weitestgehend vollständig durch Wasserstoffbrücken zu Wassermolekülen außerhalb der Hülle gebunden bleiben. Die Wassermoleküle entlang des apolaren Moleküls bilden jeweils eine Brücke mit einem anderen Molekül in der Hülle, während es eine weitere Brücke in das umgebende Wasser ausbildet. Damit ist festgestellt, daß Wasser in der Lage ist, apolare Moleküle zu lösen, ohne eine große Zahl Wasserstoffbrücken zu brechen. Hierbei müssen sich die Wassermoleküle um das Substrat parallel anordnen, um miteinander wechselwirken zu können. Durch diese Anordnung und die damit eingeschränkte Mobilität wird die Entropie des Systems erniedrigt. Diese Änderung der Entropie wird als die Hauptursache der hydrophoben Hydratisierung angesehen.

Die hydrophobe Wechselwirkung faßt solche Wechselwirkungen zusammen, die dazu führen, daß unpolare Substanzen dazu neigen, in wäßrigem Medium zu agglomerieren.^[9] Aus der traditionellen Sicht beruht dieser Vorgang darauf, daß durch die Agglomeration der apolaren Moleküle Wassermoleküle aus der Hydrathülle in die flüssige Phase übergehen können, und so die Entropie des Gesamtsystems zunimmt. Obwohl dieses Grundkonzept immer weiter verändert bzw. verbessert wurde, ist es soweit immer noch gültig.^[168] Trotzdem muß hier berücksichtigt werden, daß die Reorganisation der Wassermoleküle um das apolare Molekül herum eine grundlegende Eigenschaft der Solvatisierung ist, das heißt, wenn das Wasser nicht reorganisiert werden müßte, um die Hydrathülle auszubilden, wären Wasserstoffbrückenbindungen für die Entmischung der vormalig gelösten Substanzen verantwortlich, so daß die Löslichkeit

solcher unpolaren Moleküle in Wasser noch kleiner wäre, als sie ohnehin schon ist. Daraus wiederum folgt, daß die Bildung einer Hydrathülle tatsächlich der Entmischung entgegenwirkt, und daß auch hydrophobe Wechselwirkungen von der Entropie getrieben sind. Der einzige Unterschied zwischen normaler Aggregation und solcher unter hydrophober Wechselwirkung ist, daß der Entmischungsprozeß durch die Hydrathülle behindert ist und so nicht vervollständigt wird.^[169] Das Konzept der hydrophoben Wechselwirkungen kann in folgende Schritte eingeteilt werden: Separation eines apolaren Moleküls aus dem zu lösenden Tropfen, Auffüllen des Zwischenraums mit Wasser, Eintreten von Wechselwirkungen zwischen Wasser und dem apolaren Molekül und endgültige Ausbildung der Hydrathülle.

Abbildung 1.18: Die Effekte von Wasser auf die freie Gibbssche Energie der Diels-Alder-Reaktion.

Damit lassen sich die Effekte, die zu einer Beschleunigung von Diels-Alder-Reaktionen in Wasser führen einerseits mit Wasserstoffbrückenbindungen und andererseits mit hydrophoben Wechselwirkungen erklären.^[170] Zum einen führen hydrophobe Wechselwirkungen zu einer Destabilisierung des Präkomplexes bzw. einer Erhöhung der freien Gibbsschen Enthalpie der Ausgangsreagenzien, und zum zweiten führen Wasserstoffbrückenbindungen zu einer Stabilisierung des Übergangszustands und damit zu einer Erniedrigung der Reaktionsbarriere. Diese beiden Effekte sind die eigentlichen Gründe für die Beschleunigungen, die in Wasser relativ zu anderen Lösungsmitteln beobachtet werden (Abb. 1.18).

Tabelle 1.16: Klassische Experimente über Beschleunigungen und Selektivitätserhöhungen von Diels-Alder-Reaktionen durch Änderung des Lösungsmittels.

Lit.	Reaktion
A [171]
B [172]	<p>Ausbeuten nach 5 Tagen [%]: D₂O: 55% d₄-Methanol: 33% d₆-DMSO: 10%</p>

Tabelle 1.17: Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung ($10^3 k_2$ [M⁻¹s⁻¹]) der Diels-Alder-Reaktionen von **1a-e** mit Cyclopentadien in verschiedenen Lösungsmitteln bei 25 °C durchgeführt.^[131]

Lösungsmittel	a	b	c	d	e
<i>n</i> -Hexan	21.2	5.37	1.08	0.509	0.435
Acetonitril	92.2	21.6	6.28	5.35	3.90
Ethanol	158	45.0	10.0	12.2	–
1-Propanol	228	–	19.6	–	–
2-Propanol	–	64.9	–	13.2	14.8
TFE ^a	3520	867	438	291	326
HFP ^b	13100	3080	1690	988	1880
Wasser	25000	8870	4950	3690	5560

a) 1, 1, 1-Trifluorethanol

b) 1, 1, 1, 3, 3, 3-Hexafluoropropan-2-ol

Spätere Studien zeigten, daß die Beschleunigung von Diels-Alder-Reaktionen in Wasser ein allgemeines Phänomen ist. In Tab. 1.11 sind einige Beispiele solcher Reaktionen zusammengefaßt. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die Reaktion A (Tab. 1.11), in der in Wasser im Vergleich mit einem apolaren organischen Lösungsmittel eine Beschleunigung um den Faktor 12,800 beobachtet wird. Eine detaillierte Studie der Lösungsmittelleffekte auf eine beispielhafte Diels-Alder-Reaktion ist in Tab. 1.17

zusammengefaßt.^[131] Hier konnte gezeigt werden, daß die Beschleunigungen durch das Lösungsmittel sowohl von der Wahl des Dienophils als auch des Diens, noch viel stärker aber von der Wahl des Lösungsmittels selbst, abhängen.

Spätere Studien zeigten, daß die Beschleunigung von Diels-Alder-Reaktionen in Wasser ein allgemeines Phänomen ist. In Tab. 1.11 sind einige Beispiele solcher Reaktionen zusammengefaßt. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die Reaktion A (Tab. 1.11), in der in Wasser im Vergleich mit einem apolaren organischen Lösungsmittel eine Beschleunigung um den Faktor 12,800 beobachtet wird. Eine detaillierte Studie der Lösungsmittelleffekte auf eine beispielhafte Diels-Alder-Reaktion ist in Tab. 1.17 zusammengefaßt.^[131] Hier konnte gezeigt werden, daß die Beschleunigungen durch das Lösungsmittel sowohl von der Wahl des Dienophils als auch des Diens, noch viel stärker aber von der Wahl des Lösungsmittels selbst, abhängen.

Diese Beschleunigungen wurden ebenfalls mit Hydrophobizität erklärt.^[13] Die Einflüsse einer gelösten Substanz auf die „innere“ Struktur von Wasser werden unter den Begriffen "chaotrop" und "antichaotrop" zusammengefaßt. Chaotrope Substanzen sind Verbindungen (meistens Salze), die die innere Struktur von Wasser durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit dem Wassergefüge zerstören. Antichaotrope Substanzen stabilisieren die innere Struktur von Wasser.^[173] Es konnte gezeigt werden, daß durch Zusatz antichaotroper Reagenzien, wie z. B. Lithiumchlorid, die beschleunigende Wirkung von Wasser weiter vergrößert wird, während antichaotrope Substanzen, wie Guanidiniumchlorid, Reaktionen behindern und ihre Geschwindigkeitskonstante herabsetzen.^[174] Dies ist darauf zurückzuführen, daß diese Substanzen den Aufbau einer Solvathülle behindern, die hydrophoben Wechselwirkungen verringern und so die Reaktionsgeschwindigkeit verringern.^[14]

Neben der bis hierher dargestellten Variante gibt es noch andere Erklärungen für die reaktionsbeschleunigende Wirkung von Wasser auf Diels-Alder-Reaktionen. So wurde z. B. vorgeschlagen, daß in manchen Fällen von Reaktionen amphiphiler Substanzen (also Substanzen mit einer hydrophoben und einer hydrophilen Seite) der wahre Mechanismus der Katalyse eher der einer Reaktion, die durch Micellen katalysiert wird, sei.^[175, 176] Diese Bemerkung hat einige Autoren dazu veranlaßt zu vermuten, daß solche Aggregationphänomene eine wichtige Komponente der Wasser-Katalyse allgemein sind.^[177-179] Manche Autor schlagen sogar vor, daß *hydrophobic packing*^[174, 180] oder allgemeine Aggregation^[14] eine Präassoziation der Reaktanden bewirken, die die in Wasser beobachtete Beschleunigung hervorruft. Obwohl es möglich

ist, daß solche Präassoziate in Wasser eine längere Lebensdauer haben als in organischen Lösungsmitteln, ist es trotzdem eher unwahrscheinlich, daß dieser kleine Effekt die zum Teil immensen Beschleunigungen bewirkt. Das wird auch durch kinetische Studien von intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen bestätigt (Tab. 1.11, Reakt. F). Trotz der Tatsache, daß Dien und Dienophil bereits ‚assoziiert‘ (sie sind funktionelle Gruppen im selben Molekül) sind, ist Wasser im Vergleich zu *n*-Hexan in der Lage die Reaktion um einen Faktor von 153 zu beschleunigen.^[137]

Inspiziert durch die großen Effekte des äußeren Drucks auf die Reaktionsgeschwindigkeit von [4+2]-Cycloadditionen^[65, 181, 182] wurde immer wieder der innere Druck als Grund für die Beschleunigung der Diels-Alder-Reaktion in Wasser vorgeschlagen,^[111, 183, 184] obwohl der innere Druck $p_i = \left(\delta E / \delta V\right)_T$ ^[185] von Wasser sehr klein ist. Aufgrund des flexiblen Wasserstoffbrücken-Netzwerkes ist Wasser relativ leicht zu komprimieren, und zu einer Volumenänderung wird nicht viel Energie benötigt.^[6] Damit liefert der innere Druck definitiv keine gute Erklärung für die Effekte von Wasser auf die Diels-Alder-Reaktionen. Die kohesive Energiedichte „*cohesive energy density*“ $ced = \left(\Delta H_{vap} - RT\right) / V_M$ von Wasser scheint eher in der Lage zu sein, diese Effekte zu erklären. Dieser Term bestimmt wieviel Energie nötig ist, das Lösungsmittel zu verdampfen und stellt ein Maß für die Stärke der Solvens-Solvens Wechselwirkungen dar.^[137, 159] Im Gegensatz zum inneren Druck ist die *ced* von Wasser im Vergleich zu der von organischen Lösungsmitteln extrem groß, und dieser Wert wurde erfolgreich eingesetzt, die Lösungsmittelleffekte in wäßrigen Diels-Alder-Reaktionen zu quantifizieren.^[186] Diese Studien bestätigen die Bedeutung der hydrophoben Wechselwirkung. Ihre Wichtigkeit und die relative Unwichtigkeit des inneren Drucks wird weiterhin von der Beobachtung unterstützt, daß Diels-Alder-Reaktionen in Wasser viel weniger durch externen Druck beeinflußt werden als solche in organischen Lösungsmitteln. Das wird verständlich, wenn man bedenkt, daß der externe Druck hydrophobe Wechselwirkung behindert und damit einen wichtigen Teil der katalytischen Effekte von Wasser ausschaltet.

1.3 Reaktionen in Wasser

1.3.1 Reaktivität

Die Gründe für die Beschleunigung von Diels-Alder-Reaktionen in wäßrigem Medium wurden theoretisch durch quantenchemische Methoden untersucht. In einer der ersten Studien mit Monte-Carlo Simulationen wurde bereits die Energieerniedrigung des Übergangszustands durch die Komplexierung mit Wasser beschrieben.^[94] Beginnend am

Übergangszustand wurde der Reaktionspfad (*minimum energy reaction path*, MERP, siehe 3.2.3) der Reaktion von Cyclopentadien und Methylvinylketon in der Gasphase in beide Richtungen, sowohl zu den Edukten als auch zu den Produkten, verfolgt. Die Strukturen aus diesen *ab initio* Rechnungen wurden durch Simulation des Lösungsmittels (in dieser Untersuchung fanden Wasser, Methanol und Propan Anwendung, siehe 3.2.2) „gelöst“.^[132] Zwei wichtige Schlüsse können diesen Arbeiten entnommen werden. Erstens finden signifikante Änderungen des Dipolmoments entlang des MERP statt; das Dipolmoment von Methylvinylketon, des Übergangszustands und des Produktes wurden mit 3.06, 3.44 bzw. 2.98 D angegeben. Daraus folgt wiederum, daß der Übergangszustand stärker mit dem Lösungsmittel wechselwirkt als Produkt und Edukt, was entscheidend für jede Art der Katalyse ist.

Desweiteren wird diese Beobachtung durch die relativen Energien entlang des MERP unterstützt. Auch dort ist zu beobachten, daß der Übergangszustand stärker als Edukt und Produkt stabilisiert wird. Die Unterschiede der katalytischen Effekte zwischen Wasser und Propan wurde mit 17.6 kJ mol^{-1} berechnet, was dem experimentellen Ergebnis von 15.9 kJ mol^{-1} (Reaktion in Wasser relativ zu der mit Isooktan als Lösungsmittel)^[13] sehr nahe kommt und anzeigt, daß diese theoretische Methode sinnvoll ist und die richtigen Effekte untersucht. Die Änderung der freien Gibbsschen Enthalpie der Gesamtreaktion durch Variation des Lösungsmittels von Propan nach Wasser wurde mit -4.5 kJ mol^{-1} bestimmt, was mit experimentellen Ergebnissen ebenfalls gut übereinstimmt. So wurde die Änderung der freien Gibbsschen Enthalpie der Reaktion zwischen Butadien und Ethen beim Wechsel von der Gasphase zu Wasser als Solvens mit $\Delta\Delta G_t = 6.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ angegeben (die Reaktion von Butadien mit Isopren ergab $\Delta\Delta G_t = 5.4 \text{ kJ mol}^{-1}$).^[94] Eine tiefergehende Analyse ergab, daß obwohl die Gesamtzahl der Wasserstoffbrückenbindungen entlang des ganzen Reaktionspfades mit 2–2.5 relativ konstant ist, die Stabilität jeder einzelnen Brückenbindung im Übergangszustand jedoch um 4 bis 6 kJ mol^{-1} zunimmt. Das wiederum bestätigt die Empfindlichkeit der Stärke von Wasserstoffbrückenbindungen gegenüber kleinen Ladungsänderungen.^[187] Daraus resultiert, daß die Beschleunigung in Wasser nicht nur von der hydrophoben Wechselwirkung herrührt, sondern, daß in der Reaktion von Methylvinylketon und Cyclopentadien eine wichtige Komponente der Katalyse durch Wasserstoffbrückenbindungen hervorgerufen wird. Das wird durch die stärkere Polarisierung des Sauerstoffatoms im Übergangszustand und die stabilere Komplexierung in dieser Struktur möglich. Analoge Studien über die Dimerisierung von Cyclopentadien in Wasser ergaben

eine Stabilisierung des Übergangszustands dieser Reaktion durch Solvatisierung von 28.0 kJ mol^{-1} .^[96] Leider gibt es hierzu keinen experimentellen Vergleichswert.

In einer ähnlichen Studie, in der die durch Wasser hervorgerufenen Änderungen der Gibbsschen Enthalpien der Reaktionen von Cyclopentadien mit Methylvinylketon bzw. mit Isopren bestimmt wurden,^[188] wurde überraschenderweise gefunden, daß der Übergangszustand der Isopren-Reaktion stärker stabilisiert wird als der in der Reaktion mit Methylvinylketon (80.4 kJ mol^{-1} für den Isopren-Wasser und 61.5 kJ mol^{-1} für den Methylvinylketon-Wasser Komplex; relativ zu den Ausgangsmaterialien). Dieser Befund widerspricht vollständig den Ergebnissen in Tab. 1.11, die andeuten, daß die Beschleunigung durch wäßrige Lösungsmittel abnimmt, sobald die Reaktanden nur zu schwachen oder zu gar keinen Wasserstoffbrückenbindungen befähigt sind. Die Autoren erklären die starke Stabilisation des nicht wasserstoffbrückengebundenen Übergangszustands dieser Reaktion mit hydrophoben Effekten. Hier wird deutlich, daß selbst in normalerweise katalytisch hochaktiven Lösungsmitteln die Gesamtbeschleunigung kritisch von der Wahl von Dien und Dienophil abhängen kann, und daß eine Verallgemeinerung der Befunde in einzelnen Reaktion problematisch sein kann.

1.3.2 Selektivität

Drei Jahre nach der ersten Notiz über die Beschleunigung von Diels-Alder-Reaktionen in wäßrigen Lösungsmitteln,^[13] berichteten dieselben Autoren über eine Erhöhung der *endo/exo* Selektivität in Wasser.^[41] Bei der Untersuchung von ‚einsalzenden‘ und ‚aussalzenden‘ Reagenzien^[189] wurde darauf hingewiesen, daß hydrophobe Effekte die Hauptkomponente der zu der erhöhten Selektivität führenden Wechselwirkungen sind,^[180] da diese den kompakteren *endo*-Übergangszustand stärker stabilisieren. Dieser Unterschied in der Kompaktheit der beiden Übergangsstrukturen ist bereits aus dem negativem Aktivierungsvolumen der Diels-Alder-Reaktion bekannt.^[181] Hinzu kommt, daß die Polarität von Wasser den polarereren *endo*-Übergangszustand stärker stabilisiert.^[183]

In gleicher Weise wird die Selektivität in Reaktionen von amphiphilen Reaktanden, die Micellen ausbilden können, in wäßriger Phase erhöht. Zwar wurden hier zunächst ‚orientierende Effekte‘ innerhalb der Micellen, von denen man annahm, daß sie sich während der Reaktion bilden, als entscheidende Wechselwirkung für die Selektivitätssteigerung beschrieben,^[175] doch, obwohl die Existenz solcher Aggregate unter diesen Bedingungen nicht ausgeschlossen werden kann, wurde bereits eindeutig

gezeigt, daß die Bildung von solchen Micellen nicht der Grund für die Effekte sein kann.^[190] Im Gegenteil, es konnte gezeigt werden, daß solche Aggregate amphiphiler Substrate die Selektivität der Diels-Alder-Reaktion sogar vermindern.^[41] Studien über die Effekte von Lösungsmitteln auf die *endo/exo* Selektivität ergaben, daß auch in diesen Reaktionen Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophobe Effekte die wichtigste Rolle spielen. Da solche Amphiphile häufig ein relativ hohes Dipolmoment haben, kommen bei der Katalyse ihrer Reaktionen noch die Effekte, die durch die Polarität des Lösungsmittels hervorgerufen werden, hinzu. Diese Ergebnisse wurden dann endgültig durch Computersimulationen^[191] und durch Vergleiche mit Lewis-Säure katalysierten Reaktionen, bei denen die dramatischen Effekte auf das *endo/exo* Verhältnis bekannt sind (siehe 1.2.1), bestätigt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Erhöhung der *endo/exo* Selektivität der Diels-Alder-Reaktion durch die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel aus der Kombination von drei Effekten hervorgerufen wird, die alle das *endo*-Produkt bevorteilen:

1. stärkere Wasserstoffbrückenbindungen durch höhere Polarität des *endo*-Übergangszustands,
2. stärkere Stabilisierung des *endo*-Übergangszustands durch größere Dipol-Dipol Wechselwirkung mit dem polaren Lösungsmittel und
3. die Effekte der Hydrophobizität.

Desweiteren erhöht Wasser auch die diastereofaciale^[106, 115, 192] und die Regioselektivität^[192, 193] von Diels-Alder-Reaktionen. Detaillierte mechanistische Studien über die Reaktionen von Cyclopentadien mit Methylacrylat machten dann endgültig klar, welche Wichtigkeit der Fähigkeit des Lösungsmittels Wasserstoffbrücken auszubilden und seiner Polarität zukommt.

1.3.3 Additive

Im letzten Abschnitt wurde die hohe Effektivität von reinem Wasser als Katalysator der Diels-Alder-Reaktion dargestellt. Im folgenden soll gezeigt werden, wie die Reaktionen durch den Zusatz von Additiven beschleunigt und ihre Selektivitäten weiter gesteigert werden können.^[13] Chaotrope Salze oder aussalzende Verbindungen erniedrigen die Löslichkeit unpolarer Verbindungen hauptsächlich dadurch, daß sie die Bildung einer Hydrathülle behindern. Antichaotrope oder einsalzende Verbindungen nehmen im Gegensatz dazu direkt an der Solvatisierung der Reaktanden Teil.^[194] Die daraus

resultierende erhöhte Löslichkeit führt zu schwächeren hydrophoben Wechselwirkungen,^[14] wobei die Stärke der Effekte oft direkt mit der Größe der Salzanionen korreliert.^[195] Worauf die Beschleunigungen durch Salzeffekte beruhen, wurde an der Diels-Alder-Reaktion von *cis*-Dicyanethen mit Cyclopentadien unter Zusatz von Lithiumchlorid untersucht.^[196] In dieser Studie konnte gezeigt werden, daß eine relativ kleine Verminderung der freien Gibbs'schen Aktivierungsenthalpie, die die eigentliche schwache Beschleunigung hervorruft, aus einer tatsächlich sehr großen Reduzierung der Aktivierungsenthalpie, die aber fast vollständig von einer ebenfalls sehr großen Abnahme der Aktivierungsentropie ausgeglichen wird, herrührt. Diese Beobachtung kann mit der Tatsache erklärt werden, daß die Lithiumchloridlösung weniger als reines Wasser in der Lage ist, Hydrathüllen aufzubauen. Daraus folgt, daß die hydrophoben Wechselwirkungen wichtiger werden und eher Enthalpiegetrieben sind. Da im Hauptteil auf die katalytischen Eigenschaften von Thioharnstoffderivaten auf Cycloadditionen in Wasser eingegangen werden soll, war das Verhalten solcher Verbindungen in Wasser oder wäßrigen Lösungen von besonderem Interesse. Leider (oder zum Glück) existieren keine Arbeiten über das Verhalten von Thioharnstoffen oder substituierten Thioharnstoff- bzw. Harnstoffderivaten; doch konnte gezeigt werden, daß sich Harnstoff in Wasser antichaotrop verhält und das Substrat selbst in Wasser aktiv koordiniert.^[197] Damit könnten sich solche organischen Wasserstoffbrückendonoren als Katalysatoren in Wasser oder wäßrigen Lösungen eignen. Dieser Punkt soll im Hauptteil (siehe 2.3.4) aufgegriffen werden.

Die Zugabe von Alkoholen, im besonderen in kleinen Konzentrationen, kann ebenfalls die Reaktionsgeschwindigkeiten stark beeinflussen.^[131, 159] Es wurde vorgeschlagen, daß auch diese Alkohole die Bildung der Hydrathülle behindern und damit die hydrophoben Wechselwirkungen auch in diesen Reaktionen an Wichtigkeit gewinnen.^[137] Bei höheren Alkoholkonzentrationen kommt es dann zu direktem Kontakt zwischen Alkoholmolekülen und Reaktanden, und mit Zunahme der Alkoholkonzentration nimmt die Verlangsamung der Reaktion zu, bis die Geschwindigkeitskonstante aus der Reaktion in reinem Alkohol erreicht ist.^[159] Die Annahme, daß eine Zunahme der hydrophoben Wechselwirkungen eintritt, wird durch eine gute Korrelation zwischen der Löslichkeit der Reaktanden in Wasser-Alkohol Mischungen und der Geschwindigkeitskonstante unterstützt. Aus dieser Beziehung wurde die Änderung der Oberfläche um den aktivierten Komplex und den Übergangszustand, die von Lösungsmittelmolekülen besetzt werden kann, für die Dimerisierung von Cyclopentadien und die Reaktion von

9-Hydroxymethylantracen mit *N*-Methylmaleimid in Alkohol-Wasser Mischungen bestimmt.^[198] Hierbei wurde gezeigt, daß in diesen Reaktionen die Effekte der Solvatisierung auf solche Präkomplexe und Übergangszustände sehr ähnlich denen sind, die auf „normale“ Moleküle wirken. Neben solchen Additiven wurden auch die Effekte von Salzlösungen in Ethanol^[179] und von wäßrigen Zuckerlösungen^[199] auf Diels-Alder-Reaktionen untersucht. Während die Entwicklung von Additiven, die Diels-Alder-Reaktionen in wäßrigen Medien weiter beschleunigen, zum Teil sehr erfolgreich waren, wurden den Effekten von Additiven auf die Selektivität der [4+2]-Cycloaddition in Wasser kaum Beachtung geschenkt. Die wenigen Berichte über dieses Thema deuten allesamt auf eine Zunahme der *endo/exo* Selektivität durch den Zusatz von Additiven aufgrund einer Zunahme der hydrophoben Wechselwirkungen hin.^[180]

Der erste Schritt in Lewis-Säure katalysierten Reaktionen ist die Koordination des Katalysatormoleküls an eine Lewis-basische Stelle eines Reaktanden, z. B. an das Sauerstoffatom einer Carbonylgruppe. Die meisten Lösungsmittel in Vorschriften solcher Reaktionen sind inerte, nicht-protische und nicht-polare Flüssigkeiten wie Chloroform oder Benzol bzw. aufgrund dessen Carzinogenität Toluol. Protische Lösungsmittel und insbesondere Wasser werden vermieden, da ihre starken Wechselwirkungen mit dem Katalysator dessen Wirkung auf die Reaktionsgeschwindigkeit vermindert oder sogar aufhebt. Andere katalysierte Reaktionen wie Hydroformylierungen sind eher unproblematisch und werden sogar industriell in Wasser durchgeführt. Diese auf den ersten Blick überraschende Tatsache hat ihre einfache Ursache in der unterschiedlichen chemischen Härte der Reaktanden und der Katalysatoren. Das Konzept der harten und weichen Säuren und Basen (*hard and soft acids and bases*, HSAB), das von Pearson im Jahre 1963 entwickelt wurde,^[200, 201] teilt Lewis-Säuren und Basen in hart und weich ein. Pearson korrelierte hierbei die chemische Härte von Säuren und Basen mit ihrer Polarisierbarkeit, wobei weiche Säuren und Basen leicht zu polarisieren sind. Eine Auswahl von Lewis-Säuren sortiert nach ihrer Härte in wäßriger Lösung ist in Tab. 18 zusammengestellt. Das HSAB-Konzept sagt voraus, daß Moleküle ähnlicher Härte gemäß „gleich und gleich gesellt sich gern“ besonders stabile Komplexe bilden. Hierbei wechselwirken harte Säuren mit harten Basen nur über die Elektrostatik miteinander, während chemisch weiche Säure-Basen Paare hauptsächlich kovalent gebunden sind.

Der oben beschriebene Unterschied zwischen der hart-hart und der weich-weich Wechselwirkung wird auch durch thermodynamische Analysen unterstützt. In Wasser sind die hart-hart Wechselwirkungen normalerweise endotherm und finden nur aufgrund

der positiven Komplexierungsentropie, die von der Freisetzung von Wassermolekülen aus den Hydrathüllen der Lewis-Säure und der des Substrats herrührt, statt. Im Gegensatz dazu sind weich-weich Wechselwirkungen hauptsächlich enthalpisch gesteuert. Eine wichtige Eigenschaft dieser Wechselwirkung ist die starke Erniedrigung der Entropie während der Komplexierung.^[202]

Tabelle 1.18: Die chemische Härte einiger Lewis-Säuren in wässriger Lösung basierend auf dem HSAB Konzept.^[200]

hart	dazwischen	weich
H ⁺	Fe ²⁺	Cu ⁺
Fe ³⁺	Ni ²⁺	Hg ⁺
Co ³⁺	Cu ²⁺	Cd ⁺
Al ³⁺	Zn ²⁺	
La ³⁺		

Es wurden verschiedene Anläufe unternommen, diese Lewis-Säure-Basen Wechselwirkungen zu quantifizieren.^[203] Gemäß dem HSAB-Konzept kann eine Ein-Parameter Korrelation nur innerhalb strukturell verwandter Verbindungen erfolgreich sein. Erst eine Multiparameter Analyse kann allgemeinere Abhängigkeiten aufdecken und weitergehende Aussagen machen.^[204] Trotzdem ist die Vorhersage der Stabilität von Lewis-Säure-Basen Komplexen selbst in der Gasphase immer noch schwierig. Entsprechend ist die Interpretation und natürlich noch viel mehr die Vorhersage der Auswirkungen von Lösungsmitteln oft nur Spekulation. Die effektivsten Lewis-Säure Katalysatoren der Diels-Alder-Reaktion sind chemisch harte Kationen, die natürlich die chemisch härteste Gruppe im System, meistens Sauerstoffatome, komplexieren. Entsprechend beeinflussen harte Lösungsmittel wie Wasser ihre Koordination und damit die ganze Katalyse signifikant. Generell sind Lösungsmittel in der Lage die Lewis-Säure-Base Gleichgewichte durch verschiedenste nicht-kovalente Wechselwirkungen zu stören.

Erstens kann das Lösungsmittel selbst als Lewis-Base agieren und den Katalysator durch Komplexierung blockieren. Aprotische, apolare Lösungsmittel haben im Gegensatz zu polaren kaum eine Wechselwirkung mit Lewis-Säure Katalysatoren und beeinflussen ihre Aktivität kaum. Wasser, mit seiner hohen Polarität, seiner großen chemischen Härte und seiner Fähigkeit als Wasserstoffbrückenbindungsdonor zu fungieren, ist als Flüssigkeit eine der am stärksten Lewis-basischen Lösungsmittel. Bevor die Katalyse also wirksam werden kann, muß die Bindung zwischen Lösungsmittel und Lewis-Säure aufgebrochen werden und sich ein Lewis-Säure-Reaktand Komplex ausbilden.^[205] Neben diesen Eigenschaften sind noch die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem

koordinierten Reaktanden und den Lösungsmittelmolekülen entscheidend für die Stabilität des Komplexes.^[206] Aus all dem folgt, daß Lewis-saure Katalyse in stark koordinierenden Lösungsmitteln viel weniger effektiv sein muß, als in inerten Lösungsmitteln.

Der zweite wichtige Lösungsmittelleffekt auf die Gleichgewichtslage der Komplexbildung ist die Wechselwirkung des Lösungsmittels mit der Lewis-basischen Gruppe, also meistens eines der Reaktanden. Da Wasser auch ein guter Elektronenpaarakzeptor ist, kommt es zur Konkurrenz zwischen den Lösungsmittelmolekülen und der Lewis-Säure.^[103] Dies führt häufig zu einer schwerwiegenden Behinderung der Katalyse. Drittens beeinflußt die intermolekulare Wechselwirkung des Lösungsmittels das Lewis-Säure-Base Gleichgewicht.^[207] Durch die Komplexbildung werden Lösungsmittelmoleküle, die vorher Teile der Hydrathülle ausmachten, in flüssige Phase freigesetzt, was ein entropisch begünstigter Prozeß ist. Dieser Effekt wird bei aprotischen Lösungsmitteln wie z. B. Acetonitril besonders deutlich, da protische Lösungsmittel häufig eine wesentlich höhere *ced* haben und die resultierende Verkleinerung der Entropie, jedenfalls teilweise, dadurch ausgleichen können, daß sich in der flüssigen Phase neue Wasserstoffbrücken ausbilden. Schließlich tritt das Lösungsmittel auch mit solchen Lewis-sauren oder basischen funktionellen Gruppen in Wechselwirkung, die nicht direkt mit der zur Katalyse führenden Komplexbildung verbunden sind. Diese Koordination aber ändert die elektronischen Eigenschaften des Lewis-Säure-Reaktand Komplexes. Zum Beispiel bewirkt die Ladungsdelokalisierung in das umgebende Lösungsmittel, daß Ionen in Lösung chemisch weicher sind als in Gasphase.^[206] Auch in diesen Fällen ist Wasser von einzigartiger Effektivität, da es sowohl als Elektronenpaarakzeptor als auch als Donor dienen kann.

Hiermit erscheint Wasser denkbar ungeeignet zu sein, um als Lösungsmittel in Katalysen mit chemisch harten Lewis-Säuren zu dienen, da es sowohl den Katalysator als auch den Lewis-basischen Reaktanden solvatisiert und sie an der Wechselwirkung miteinander hindert. Daraus folgt, daß die Lewis-saure Katalyse von Diels-Alder-Reaktionen in Wasser nur wenig effektiv oder gar nicht abläuft. Auf der anderen Seite deuten die eindrucksvollen Ausbeuten, Stereo- und Regioselektivitäten in Biosynthesen, die immer in Wasser als Lösungsmittel ausgeführt werden, an, daß diese Schlußfolgerung nicht vollständig wahr sein kann. Im folgenden soll dargestellt werden, daß Lewis-saure Katalyse in Wasser trotz aller vermeintlich negativer Einflüsse möglich ist, und daß

Wasser mit allen seinen Vorteilen ein effektives, einfach zu handhabendes und umweltfreundliches Lösungsmittel ist.

Gewöhnlicherweise sind in Diels-Alder-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf die Beschleunigungen durch Lösungsmittel viel schwächer als solche durch Lewis-Säuren.^[95, 173, 208] Da sowohl Wasser als auch Lewis-Säuren den Energieunterschied zwischen HOMO und LUMO beeinflussen (der eine über Wasserstoffbrückenbindungen der andere über Lewis-Säure-Base Wechselwirkungen), stellt sich die Frage, ob nicht eine Kombination von beidem zu noch größeren Reaktionsgeschwindigkeiten führen würde. Falls die Effekte der beiden additiv wären, könnten enorme Beschleunigungen erzielt werden. Im weiteren soll die Frage beantwortet werden, wie zum einen Wasser die Wechselwirkung zwischen Lewis-Säure und Reaktand beeinflusst und zum anderen, wie Lewis-Säuren die Wasserstoffbrückenbindungen und die hydrophoben Wechselwirkungen des Lösungsmittels stören.

1.3.4 Katalyse

1.3.4.1 ... durch Lewis-Säuren

Durch die Notwendigkeit umweltfreundlicher Lösungsmittel hat die Popularität von Wasser als Lösungsmittel in organischen Transformationen immer weitere Anwendung gefunden^[15] und wäßrige Mischungen mit z. B. Tetrahydrofuran sind heute in vielen Synthesebeschreibungen zu finden und führen oft zu höheren Ausbeuten als „trockene“ organische Lösungsmittel.^[209] Zum Beispiel kann heute die Lewis-Säure katalysierte Aldol-Reaktion von Silylenolethern, allgemein als Mukaiyama-Aldol-Reaktion bekannt, in solchen Mischungen ausgeführt werden.^[210] Mit Titantetrachlorid als Katalysator verläuft diese Reaktion unter extremer Regioselektivität (in einer Vielzahl von Reaktionen >80%) und in guten Ausbeuten (praktisch immer >90%).^[211] Allerdings muß sie unter strikt inerten Bedingungen durchgeführt werden, um der Zersetzung des extrem hydrolyseempfindlichen Katalysators entgegenzuwirken. Ohne Katalysator konnte bereits gezeigt werden, daß Wasser die Reaktionsgeschwindigkeit und die Selektivität erhöht (Tab. 1.1, Reakt. D).^[33] Trotzdem sind die Ausbeuten der *unkatalysierten* Reaktion immer noch sehr unbefriedigend. Aber durch Einsatz wassertolerierender Lewis-Säuren konnte die Situation weiter verbessert werden. Als erstes Beispiel einer Lewis-Säure katalysierten Reaktion in wäßrigem Medium kann die Lanthanidtriflat katalysierte Hydroxymethylierung eines Silylethers mit einer kommerziell erhältlichen Formaldehydlösung angesehen werden.^[212]

Neben der Lanthanidtriflatkatalysierten Mukaiyama-Aldolreaktion, ist auch bei Allylierungen eine Beschleunigung durch Wasser beobachtet worden. Die Synthese von Homoallylalkoholen durch eine Lewis-Säure katalysierte Reaktion eines Metallorganyls mit einer Carbonylverbindung in organischen Lösungsmitteln ist seit langem bekannt (Tab. 1.20, Reakt. B).^[218] Diese Reaktion kann ebenfalls in wäßrigen Mischungen mit Ethanol, THF oder Acetonitril durchgeführt und mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ oder $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalysiert werden.^[219] Auch diese Katalysatoren lassen sich nach der Reaktion ohne Effektivitätsverlust zurückgewinnen.^[214] Desweiteren führt die Benutzung von Wasser als Lösungsmittel auch in diesen Reaktionen zur Erhöhung der Stereoselektivität (Tab. 1.20, Reakt. C).^[216, 220] Im Vergleich zur Reaktion in einem aprotischen Lösungsmittel, in der Allylsilan und nicht Allylbromid und Indium benutzt wurde, wurde in der Reaktion im wäßrigen Lösungsmittel die umgekehrte Diastereoselektivität erhalten.

Diese Reaktion läßt sich sogar ganz ohne organisches Lösungsmittel in einer gesättigten Ammoniumchloridlösung durchführen.^[221] Schließlich läßt sich auch die Lewis-Säure katalysierte Mannich Reaktion bequem in Mischungen von Wasser mit organischen Lösungsmitteln realisieren, allerdings konnte in dieser Reaktion die genaue Rolle der Lewis-Säure im Katalysemechanismus nicht aufgeklärt werden (Tab. 1.20, Reakt. D).^[217] Dieselbe Reaktion läßt sich auch in reinem Wasser unter Indiumtrichlorid Katalyse ausführen.^[222] Ansonsten gibt es aber sehr wenige Beispiele für organische Synthesen, die in reinem Wasser ausgeführt werden können. Während Wasser mit großem Erfolg in der ansonsten unkatalysierten Michael-Addition von 1,3-Diketonen (Tab. 1.21, Reakt. D)^[19] eingesetzt wurde, gibt die entsprechende Reaktion der β -Ketoester keine befriedigenden Ergebnisse. Auf der anderen Seite finden unter $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -Katalyse diese (Tab. 1.21, Reakt. A)^[223] und die entsprechenden Reaktionen von α -Nitroestern statt (Tab. 1.21, Reakt. B).^[224]

Neben solchen wurde auch die Metallionenkatalysierte Hydrolyse von Carbonsäureestern,^[225, 226] Phosphorsäureestern,^[227] Amiden^[226, 228] und Nitrilen^[229, 230] in Wasser intensiv untersucht. Obwohl der detaillierte Mechanismus dieser Reaktionen nicht eindeutig geklärt ist, wurde angeführt, daß die wichtigste Rolle des Katalysators die Koordination eines Hydroxidions ist, das dann nukleophil den Carbonyl- bzw. den Nitrilkohlenstoff angreift.^[230] Desweiteren sollte auch die Aktivierung des Substrates durch Koordination mit der Lewis-Säure eine Rolle spielen, die wiederum stark von den Reaktanden abhängt; für einzähnige Reagenzien z. B. ist diese Wechselwirkung kaum Effizient.^[231]

Tabelle 1.21: Lewis-Säure katalysierte Reaktionen in reinem Wasser als Lösungsmittel

Lit.	Reaktion
A [223]	
B [224]	

Leider existieren wenige Berichte über mechanistische Studien von Lewis-Säure Katalysen in Wasser. Die meisten dieser wenigen Studien befassen sich mit der Wirkung von Lanthanoidionen, wobei häufig eine Koordination des Metallszentrums an eine Carbonylgruppe vorgeschlagen wird. In diesen Arbeiten wurde zudem beschrieben, daß in wäßrigen Lösungen solche Lewis-basischen funktionellen Gruppen mit neutralen Sauerstoff- oder Stickstoffatomen generell nur dann stabil und wirkungsvoll komplexiert werden können, wenn ein mehrzähliger Komplex aufgebaut wird.^[232] Dieses Verhalten wird auch bei „echten“ Lewis-Säuren beobachtet: Durch mehrzählige Komplexierung können extrem stabile Lewis-Säure-Basen Komplexe gebildet werden, die sogar auskristallisiert werden können.^[233] Im Gegensatz zur direkten Lewis-Säure Katalyse mag in den hier betrachteten Fällen ihr Einfluß eher indirekt sein. So sind zum Beispiel Lösungen von Lanthanidtriflat-Lösungen schwach sauer, was anzeigt, daß neben den Hydroxidionen komplexierenden Lanthanidionen auch „freie“ Protonen vorliegen, die eine Brønstedt-saure Katalyse ermöglichen würden. Hier sind weitere detaillierte mechanistische Studien nötig.

1.3.4.2 ... von Diels-Alder-Reaktionen

Im vorherigen Absatz wurden die substantiellen Vorteile von Wasser sowohl in unkatalysierten als auch in Lanthanoidionenkatalysierten Reaktionen dargestellt. Eine Frage dabei ist, ob diese Vorteile auch allgemein auf Lewis-Säure katalysierte Reaktionen, wie z. B.

die [4+2]-Cycloaddition, übertragen werden können. Da man aufgrund der starken Wechselwirkungen von Wasser mit Lewis-Säuren und von Wasser mit H-Brückenakzeptoren davon ausging, daß die meisten Diene und Dienophile, die in Diels-Alder-Reaktionen Anwendung finden, kaum mit Lewis-Säuren wechselwirken, wenn die Reaktionen in Wasser ausgeführt werden, ist dem Thema erst kürzlich Augenmerk geschenkt worden. Der erste Schritt war die Entwicklung eines wassertoleranten Katalysatorsystems für [4+2]-Cycloadditionen. Hierbei war man so erfolgreich, daß heute eine Vielzahl von solchen Diels-Alder-Reaktionen in Wasser bekannt sind, die nicht nur wenig Wasser tolerieren,^[234] sondern sogar welche, die von der Gegenwart dieses Lösungsmittels profitieren.^[10, 12, 42, 235, 236] Ein Beispiel für eine solche Lewis-Säure {hier : $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ } katalysierte Diels-Alder-Reaktion, die in einer Mischung von Wasser und THF durchgeführt werden kann, ist in Abb. 1.19 dargestellt.^[237]

Ausbeute: 93%; [*endo*]/[*exo*] = 100/0

Abbildung 1. 19: Eine Lewis-Säure katalysierte Reaktion in wäßrigem Lösungsmittel.^[237]

Leider wurde in dieser Veröffentlichung kein Vergleich mit der unkatalysierten Reaktion angestellt. Der erste Vergleich zwischen einer katalysierten und einer unkatalysierten Diels-Alder-Reaktion wurde erst 1994 beschrieben.^[238] In dieser Studie wurden verschiedene Lanthanidtriflate und -chloride als Katalysatoren eingesetzt, und ihre Effektivität wurde durch Vergleich mit der unkatalysierten Reaktion in Wasser bestimmt. Während mit Ytterbiumtriflat (auch mit anderen Lanthanid (III) triflaten wurden ähnliche Ergebnisse erzielt) vollständige Umsetzung erhalten wurde, war die Ausbeute ohne Katalysator in Wasser nur 55% (Abb. 1.20).

Abbildung 1.20: Lewis-Säure katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion in wäßriger Lösung. Ohne Katalysator wurden nur 55% Ausbeute erzielt.^[238]

Ein weiteres Beispiel für eine Lewis-Säure katalysierte Reaktion in Wasser als Lösungsmittel ist die durch Lanthanid (III) triflate katalysierte Aza-Diels-Alder-Reaktion (Abb. 1.21). In dieser Reaktion wird das Heterodienophil *in situ* aus einem primären Ammoniumchlorid und einer Carbonylverbindung gebildet, an diese Reaktion schließt sich dann eine Diels-Alder-Reaktion an.^[239, 240] Diese Reaktion läuft ohne Nebenreaktion schon in reinem Wasser ab,^[241] die Ausbeuten aber werden durch den Zusatz von Lanthanidtriflaten enorm gesteigert.^[239, 240]

Abbildung 1.21: Lanthanid (III) triflat katalysierte Diels-Alder-Reaktion in Wasser.^[239]

Auch in diesen Reaktionen ist die Rolle des Katalysators nicht eindeutig geklärt. Obwohl erwähnt wurde, der Katalysator würde an das Dienophil binden, sind auch andere Erklärungen für die katalytische Wirkung möglich, so wurde zum Beispiel Brønstedt-saure Katalyse als Grund für die Reaktionsbeschleunigung angeführt. Desweiteren erschwert die Tatsache, daß diese Reaktionen oft in heterogener Phase ablaufen, die Analyse des Mechanismus.

Die entsprechende Retro-Reaktion wird durch Kupfersulfat in einer Ethanol/Wasser (50 : 50) Mischung katalysiert.^[242] Auch über Indium (III) chlorid katalysierte Diels-Alder-Reaktionen wurde berichtet, aber die Ausbeuten waren eher schlecht, und ein Vergleich mit der jeweiligen unkatalysierten Reaktion fand nur in wenigen Fällen statt.^[243] Ein sehr vielseitig einsetzbarer Lewis-Säure Katalysator in solchen Reaktionen mit Wasser als Lösungsmittel ist Methylrheniumtrioxid (MTO).^[244] Dieser Katalysator kann in reinen organischen Lösungsmitteln, in reinem Wasser, in Mischungen von beidem oder ganz ohne Lösungsmittel eingesetzt werden. Wie wirkungsvoll diese Lewis-Säure in Wasser ist, ist in Tab. 1.22 und 1.23 dargestellt.

Tabelle 1.22: MTO-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen in Wasser (A) und in Chloroform (B).^a

Dienophil → Diene ↓

A: 2.5 h, 90 %, > 99 : 1 B: 18 h, 90 %, > 99 : 1	2.5 h, 91 %, > 99 : 1 18 h, 90 %, > 99 : 1
A: 16 h, 91 %, > 99 : 1 B: 4 d, 94 %, >> 99 : 1	16 h, 90 %, >> 99 : 1 4 d, 90 %, > 99 : 1
A: 4 h 90 %, > 99 : 1 B: 12 h, 94 %, 98 : 2	16 h, 90 %, >> 99 : 1 4 d, 94 %, >> 99 : 1	10 h, 90 %, 95 : 5 7 d, 90 %, 80 : 20

a) Hauptprodukte, Ausbeuten und *endo/exo*-Verhältnisse sind dargestellt.^[244]

Tabelle 1.23: Additive Effekte von MTO in Wasser auf die Dimerisierung von Isopren.

Reaktionsbedingungen	<i>endo/exo</i> -Verhältnis	t ₅₀ /min
Ohne Lösungsmittel	3.15 : 1	45
1% MTO	15.4 : 1	20
wäßrig	20 : 1	25
Wasser, 1% MTO	> 99 : 1	14

Wenn man berücksichtigt, daß die Aktivität von Lewis-Säuren stark von der Stabilität des Lewis-Säure-Basen Komplexes abhängt, und daß die Koordination in Wasser durch dessen chemische Härte behindert wird, wird verständlich, warum Reaktionen von zwei- und mehrzähligen Dienophilen, wie z. B. die Derivate des 3-(Phenyl)-1-(2-pyridyl)-2-propen-1-ons, sehr effizient katalysiert werden können (siehe Tab. 1.24), während sich in Reaktionen von einzähligen Akzeptormolekülen nur geringe Beschleunigungen zeigen.^[38] Die Diels-Alder-Reaktionen dieser Verbindungen zeigen klar, daß die beschleunigenden Effekte von Lewis-Säuren und Wasser additiv sind.^[236] Während Kupfer (II) nitrat sich in diesen Reaktionen als einer der aktivsten Katalysatoren herausstellt, sind auch die Nitrate von Co²⁺, Ni²⁺ und Zn²⁺ aktiv.

Um tiefere Einsicht in die katalytischen Mechanismen dieser Reaktionen zu gewinnen, wurden in dieser Untersuchung auch die Effekte von Brønstedt-Säuren untersucht. Hier wurde festgestellt, daß eine 10 mM Salzsäurelösung nur eine sehr kleine katalytische Wirkung hat (Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung: $k^2 = 7.62 \cdot 10^{-2}$; siehe Tab. 1.24). Ein eindrucksvolles Beispiel für eine Reaktion, in der die katalytischen Eigenschaften von Wasser und einer metallischen Lewis-Säure wirklich additiv sind, ist in Tab. 1.25 dargestellt. Wäßrige Lösungen von Cu^{2+} bewirken hier dramatische Reaktionsbeschleunigungen und Verbesserungen der Selektivitäten (Tab. 1.25-1.26).^[10]

Tabelle 1.24: Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung [$\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$] in verschiedenen Lösungsmitteln bei 25 °C.

Reaktion	Lösungsmittel	unkatalysiert	10 mM Cu^{2+}
1	Acetonitril	$1.32 \cdot 10^{-5}$	
2	Ethanol	$3.83 \cdot 10^{-5}$	0.769
3	Wasser	$4.02 \cdot 10^{-3}$	3.25

Tabelle 1.25: Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung [$\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$] in verschiedenen Lösungsmitteln bei 25 °C.^[10]

Reaktion	Lösungsmittel	unkatalysiert	10mM Cu^{2+}
1	Acetonitril	1	158000
2	Ethanol	2.7	54900
3	Wasser	287	691000
4	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	482	1110000 ^a

a) es wurden nur 0.1 mM Katalysator eingesetzt.

Im letzten Absatz konnte gezeigt werden, daß Lewis-Säuren auch in Wasser katalytisch aktiv sind und Diels-Alder-Reaktionen beschleunigen können. Obwohl Wasser die Bildung des Lewis-Säure-Basen Komplexes stark beeinflusst, ist ihr Einsatz

nicht auf organische Lösungsmittel begrenzt. Hierbei ist entscheidend, daß die Wirkungen von Lewis-Säuren und Wasser sogar additiv sein können. Das bietet die Chance zur Entwicklung neuer noch wirksamerer und allgemeiner anwendbarer Katalysatoren, die in einem umweltfreundlichen Lösungsmittel einsetzbar sind.

Tabelle 1.26: Erhöhung der *endo/exo*-Selektivität (der Reaktion aus Tab. 1.26) durch einen Cu (II)-Katalysator.^[10]

Reaktion	Lösungsmittel	unkatalysiert	10mM Cu ²⁺
1	Acetonitril	67-33	94-6
2	Ethanol	77-23	96-4
3	Wasser	84-16	93-7

1.3.4.3 ... ohne Lewis-Säuren

Neben metallischen Lewis-Säuren fanden auch Additive ohne metallisches Zentrum Anwendung als Katalysatoren. Die Strukturen solcher Moleküle und ihre Wechselwirkungen kommen denen von Enzymen schon sehr nahe, und da Verbindungen, die zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit Lewis-basischen Reaktanden fähig sind, in lebenden Systemen allgegenwärtig sind, ist ihre katalytische Aktivität in Diels-Alder-Reaktionen ein Indiz dafür, daß [4+2]-Cycloadditionen auch in Biosynthesen stattfinden können.^[49] Organische Verbindungen, die kein Metallatom enthalten, wie z. B. Cyclodextrine (Abb. 1.22, A),^[190] größere organische Verbindungen (Abb. 1.22, B I),^[245] solche die zu Hohlraumstrukturen (*self-assembled molecular capsules*) dimerisieren (Abb. 1.22, B II)^[245, 246] und andere Makrozyklen (Abb. 1.22, C)^[99] sind in der Lage Reaktionsgeschwindigkeiten zu beeinflussen. Im folgenden sollen die zur Katalyse führenden Wechselwirkungen in Reaktionen unter Beteiligung von Micellen beschrieben werden.

Verbindungen mit einem polaren „Kopf“ und einem unpolaren „Schwanz“, der meistens aus einer längeren Alkylkette besteht (Amphiphile),^[247] sind zu einem gewissen Grad in Wasser löslich. Wird dieser Punkt (diese Konzentration) überschritten, so beginnen sich die Phasen zu trennen. Aufgrund der starken Wechselwirkungen zwischen den polaren Enden der amphiphilen Moleküle und dem Lösungsmittel bleibt aber eine vollständige Phasentrennung aus, und der Prozeß bleibt auf einer Zwischenstufe stehen, in der sich Aggregate der amphiphilen Substanz, zusammengehalten durch van der Waals-Wechselwirkungen der apolaren Enden, ausbilden.^[248] Die polaren Köpfe zeigen nach außen und sind von Wasser koordiniert. Auf diese Art kann eine Vielzahl verschieden geformter Aggregate ausgebildet werden.^[249] Die Morphologie und Größe

dieser Micellen wird hauptsächlich durch die Struktur der Amphiphilen bestimmt. Sie bilden sich grundsätzlich erst dann aus, wenn eine bestimmte Konzentration, die kritische Micellenkonzentration, überschritten wird. Danach wird durch weitere Zugabe des Amphiphils Agglomeration einsetzen, wobei die Konzentration des Monomers in Lösung in erster Näherung konstant bleibt.^[250]

Solche Agglomerate sind in wäßrigen Lösungen hochdynamische Systeme. Ultraschall, Temperaturänderungen und sprunghafte Druckänderungen wurden eingesetzt, um die Geschwindigkeitskonstanten der verschiedenen beteiligten Teilreaktionen zu bestimmen.^[251] So wurde herausgefunden, daß die Aufnahme von Monomeren in die Micelle vollständig diffusionskontrolliert abläuft.^[252, 253] Die Aufenthaltszeit eines amphiphilen Monomers im Aggregat ist typischer Weise im Bereich von 1-10 μs ,^[254, 255] wobei die Lebenszeit einer ganzen Micelle ungefähr 1-100 μs beträgt.^[253, 255] Faktoren, die die kritische Micellenkonzentration erniedrigen, erhöhen normalerweise die Lebenszeit der Micelle selbst und die Aufenthaltszeit der Monomere im Agglomerat. Aufgrund dieses dynamischen Verhaltens ist auch die Größe und Gestalt der Micellen ständigen Fluktuationen unterlegen.

Eine der wichtigsten Charakteristiken von Micellen ist ihre Fähigkeit, Moleküle in sich aufzunehmen.^[256] Die Komplexierung dieser Substanzen wird durch hydrophobe sowie elektrostatische Wechselwirkungen und durch Wasserstoffbrückenbindungen herbeigeführt. Die Dynamik des Eindringens von Substraten in die Micelle ist ähnlich der des Austauschs von amphiphilen Monomeren in und aus der Micelle heraus. Der in der Micelle koordinierte Reaktand erfährt dort ganz andere Reaktionsbedingungen als in der wäßrigen Umgebung, was zur Änderung der Reaktionsgeschwindigkeiten (sowohl Beschleunigungen als auch vollständige Hemmung der Reaktionen werden beobachtet) führt.^[257] In unimolekularen Reaktionen können diese Geschwindigkeitsänderungen vollständig den Änderungen der Reaktionsbedingungen in der Micelle zugeschrieben werden. In komplizierteren bimolekularen Reaktionen kommt ein weiterer wichtiger Faktor hinzu: Die lokalen Konzentrationen der Reaktanden innerhalb und außerhalb der Micelle.

Da die meisten Diene und Dienophile relativ unpolar sind, könnte man argumentieren, daß solche Agglomerate, da sie die Reaktionspartner voneinander trennen (z. B. werden Reaktionen von Cyclopentadien ohne Zusatz anderer Co-Katalysatoren vollständig gehemmt, da das apolare Cyclopentadien vollständig und tief von Agglomeraten der Amphiphile umhüllt ist), eher reaktionshemmend sind, und tatsächlich wurde die erste beobachtete Katalyse durch Micellen nicht ihnen sondern „anderen nicht

aufgeklärten Wechselwirkungen“ zugeschrieben.^[175] In späteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Verbindungen, die Micellen ausbilden können, intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen in Wasser beschleunigen können.^[177] In einer detaillierten Studie dieser Effekte von β -Cyclodextrinen (Abb. 1.22, A) auf Diels-Alder-Reaktionen^[99, 190] konnte gezeigt werden, daß diese Verbindungen Reaktionen sowohl beschleunigen als auch vollständig blockieren können (Tab. 1.27).

Abbildung 1.22: Katalytisch aktive „einkapselnde“ Verbindungen.

Die Ergebnisse in Tab. 1.27 wurden mit den unterschiedlichen Hydrophobizitäten der verschiedenen Dienophile erklärt. Für optimale katalytische Effekte durch Micellen muß der Reaktand ein bestimmtes Maß an Hydrophobizität und Polarität haben. Sowohl eine Zunahme der Hydrophobizität des polaren Dienophils (Tab. 1.27, Reakt. 1-3) als auch größere, zunehmend hydrophobe Dienophile (Tab. 1.27, Reakt. 5-8) führen zu einer kleineren Beschleunigungen und die Micellen zeigen eine kleinere katalytische Wirksam-

keit.^[100] Ähnliche Beobachtungen wurden auch mit den einkapselnden Verbindungen (Abb. 1.22, B) gemacht, doch sind hier die Änderungen der Geschwindigkeitskonstante insgesamt viel kleiner.^[99, 190, 245]

Tabelle 1.27: Geschwindigkeitskonstanten der Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien mit verschiedenen Dienophilen in Methanol, Wasser und einer β -Cyclodextrin (Abb. 1.22, A) Lösung in Wasser.^[100]

Reaktion	Dienophil		Methanol	Wasser	β -Cyclodextrin in Wasser
	R ¹	R ²			
1	COOEt	COOEt	1.37	148	9270
2	COOH	COOEt	1.51	47.2	1490
3	COOH	COOH	1.24	24.1	172
4	COOH	COOC ₆ H ₁₁	1.03	31.8	177
5	H	COOMe	0.031	238	235
6	H	COOEt	0.031	225	121
7	H	COOPr	0.031	135	23.9
8	H	COOBu	0.031	100.3	38

a) $[\beta\text{-Cyclodextrin}] = 9 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$

Vergleichbar mit diesen strukturell wohldefinierten Makrozyclen ist die Katalyse durch zellfreie Extrakte^[49] und Antikörper.^[156, 258] Alle dargestellten Ergebnisse zusammengefaßt, läßt sich sagen, daß die Katalyse durch Micellen durchaus mit der durch Lewis-Säuren vergleichbar ist. Die Benutzung von organischen Verbindungen, die fähig sind Agglomerate zu bilden, einfach zu handhaben und zu modifizieren sind und vor allem in Wasser aktive Katalysatoren sind, könnten zu neuen Einsichten und unerwarteten Ergebnissen führen. Ein erster Schritt in diese Richtung ist die Kombination von Lewis-saurer und Micellen Katalyse in Wasser.^[12, 259] Durch eine 0.01 mol% Kupfer (II) sulfat Lösung in Wasser und durch Zusatz einer micellenformenden Substanz konnte in der Diels-Alder-Reaktion (Reaktion in Tab. 1.24) eine relative Geschwindigkeitskonstante von 1.8 Millionen (verglichen mit unkatalysierten Reaktion in Acetonitril) erzielt werden.

1.4 Zusammenfassung

Die bis hierher vorgestellten Ergebnisse legen nahe, daß die Katalyse von organischen Transformationen insbesondere der Diels-Alder-Reaktion in Wasser möglich sind. Dabei

zeichnet sich dieses Medium nicht nur durch seine ökologischen und ökonomischen Vorteile aus, sondern zeigt, daß es in der Lage ist, Reaktionen zu beschleunigen, deren Selektivitäten zu verbessern und Ausbeuten zu erhöhen. Im Vergleich zu weniger wechselwirkenden Lösungsmitteln kann es organische Transformationen und insbesondere Diels-Alder-Reaktionen beschleunigen, und es erhöht sowohl die Stereo- als auch die Regioselektivität. Obwohl Wasser als polares protisches Solvens die Katalyse mit starken Lewis-Säuren unmöglich macht, da etwa Verbindungen wie TiCl_4 und AlCl_3 heftig mit Wasser reagieren und zersetzt werden, sind andererseits aber schwächere Lewis-Säuren katalytisch aktiv und ihre Wirkung und die von Wasser können additiv sein. Hinzu kommt, daß Micellen, die nur in hochpolaren Lösungsmitteln löslich sind, die Reaktionsgeschwindigkeit weiter steigern können, und dabei katalytische Systeme entstehen, die in ihrer Aktivität der von starken Lewis-Säuren ebenbürtig oder sogar überlegen sind. Es wurde weiterhin gezeigt, daß organische Moleküle über Wasserstoffbrückenbindungen mit Lewis-basischen Zentren in Reaktanden wechselwirken und dort ähnlich wie schwache Lewis-Säuren wirken können. Zwar sind die katalytischen Effekte solcher organischen Verbindungen bisher eher schwach, doch läßt die Vielzahl und Variabilität an organischen Molekülen es zu, geeignetere Systeme zu finden, und Reaktanden und Katalysatoren aufeinander abzustimmen.

Im folgenden sollen in einer systematischen Studie die katalytischen Eigenschaften von Thioharnstoffderivaten in Diels-Alder und 1,3-dipolaren Cycloadditionen untersucht werden. Hierbei sollen die Substituenteneffekte bestimmt werden, und so die Wirkung der Katalysatoren durch Auswahl der Substituenten optimiert werden. Desweiteren soll die Lösungsmittelabhängigkeit der katalytischen Effektivität bestimmt werden. Hierbei war von besonderem Interesse, ob solche organischen Wasserstoffbrückenbindungsdonoren in Wasser als Lösungsmittel katalytisch aktiv sind, das heißt, auch in minimalsten Konzentrationen Beschleunigungen hervorrufen, oder ob die Thioharnstoffderivate durch Hydratisierung an der Wechselwirkung mit der Lewis-basischen funktionellen Gruppe gehindert werden. Falls der nachgewiesene antichaotrope Charakter von Harnstoff auf substituierte Thioharnstoffe übertragbar ist, sollten die in dieser Arbeit untersuchten Thioharnstoffderivate selbst in Wasser katalytisch aktiv sein und so die ersten vollständig organischen monomeren Moleküle darstellen, die in Wasser Reaktionsbeschleunigungen hervorrufen. Die Ergebnisse sollen im Anschluß an die Experimente durch quantenchemische Rechnungen rationalisiert werden.

2. Hauptteil

2.1 Katalyse durch H-Brückendonoren

Im folgenden Teil soll gezeigt werden, daß katalytische Aktivität allein dadurch bewirkt wird, daß entsprechend entworfene H-Brückendonoren die Akzeptorfunktion in einem Reaktanden, z. B. die Carbonylfunktion eines Michaelsystems, komplexiert und diesen damit aktiviert. Nachdem was in der Einleitung gezeigt wurde, sollten zweizählige Wasserstoffbrückendonoren wie 1,3-disubstituierte Thioharnstoffe in der Lage sein, Diels-Alder-Reaktionen effektiv zu katalysieren. Hierbei stellt sich die Frage nach der Lösungsmittel- und der Konzentrationsabhängigkeit der Katalysatoraktivität. So ist von besonderem Interesse, ob solche einfachen H-Brückendonoren auch in stark koordinierenden Reaktionsmedien wie etwa Wasser wirksam sind, und ob wirklich katalytische Mengen unterhalb von 10 mol% ausreichen, die Reaktionen zu beschleunigen. In Anlehnung an die Katalysen hervorgerufen durch das Biphenylendiol (siehe Abb. 1.15, **III**) und Harnstoff- (Abb. 1.15, **I**) bzw. Thioharnstoffderivate (Abb. 1.15, **II**), sollte als exemplarische Reaktionen die Katalyse von Diels-Alder-Reaktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien untersucht werden.

2.2. Wahl der Katalysatoren

Thioharnstoffderivate sind in den meisten organischen Lösungsmitteln besser löslich als die entsprechend substituierten Harnstoffe. Damit sind die zur Löslichkeitserhöhung eingesetzten lipophilen Alkylgruppen des katalytisch aktiven Harnstoffderivats (Abb. 1.15, **I**) entbehrlich. Gleichzeitig sollte aufgrund ihrer höheren Azidität $\{pK_a(\text{Thioharnstoff}) = 21.0; pK_a(\text{Harnstoff}) = 26.9\}$ ihre Fähigkeit Wasserstoffbrückenbindungen mit Carbonylverbindungen auszubilden gesteigert sein. Desweiteren macht die geringere Elektronegativität von Schwefel im Vergleich zu der von Sauerstoff die Selbstassoziation (die Wechselwirkung den N-H Gruppen eines Thio- bzw. Oxo-Harnstoffs mit der Carbonyl- bzw. der Thiocarbonylgruppe eines anderen Harnstoffderivats) der Thioharnstoffe, die dazu führen würde, daß weniger freier monomerer Katalysator zur Koordination der Dienophile in Lösung vorläge, weniger attraktiv. Sie sind relativ einfach zu synthetisieren und wurden in dieser Arbeit als Modellverbindungen zur Bestimmung der katalytischen Aktivität solcher zweizähligen Wasserstoffbrückenbindungsdonoren gewählt. In dieser Serie von symmetrisch 1,3-disubstituierten Alkyl-, Cycloalkyl- und Phenylthioharnstoffen **1a-l** (Abb. 2.1) sollten

die unterschiedlichen Einflüsse der Substituenten im Katalysator auf die Reaktionsgeschwindigkeiten von Diels-Alder-Reaktionen untersucht werden. Da verschiedene Substituenten mit möglicherweise entgegengesetzten Wirkungen in *einem* Thioharnstoff die Analyse der Effekte unnötigerweise erschweren könnten, wurden nur symmetrisch substituierte Verbindungen in die Untersuchung einbezogen. Neben Thioharnstoffderivaten mit substituierten Phenylgruppen wurden zum Vergleich auch solche mit *n*-Octyl- (**1a**), Cyclohexyl- (**1b**) und unsubstituierten Phenylgruppen (**1c**) synthetisiert und auf ihre Katalysatorqualität hin untersucht.

Abbildung 2.1: Die in dieser Arbeit untersuchten Thioharnstoffe **1a-1n**.

Um sämtliche Effekte, die der Substituenten selbst und die ihrer Position am Phenylring zu untersuchen, wurden Anilinderivate sowohl mit elektronenarmen (Akzeptor-) als auch elektronenreichen (Donor-) Substituenten hergestellt. Chemisch

harte Substituenten am Phenylring aktivieren einerseits die N–H-Protonen, andererseits werden sie selbst kaum über H-Brücken koordiniert, so daß Agglomeration über Komplexierung an diesen Gruppen kaum stattfindet und die Konzentration an freiem Katalysator hoch genug ist. Beispiele für solche elektronenarmen Gruppen sind die Trifluormethyl- (diese wurde in *para*-, *meta*- und *ortho*-Stellung eingeführt; **1f-h**) und die Fluorgruppe (auch diese wurde in *para*-, *meta*- und *ortho*-Stellung untersucht; **1i-k**). Um die Auswirkungen doppelter Substitution am Phenylring zu bestimmen, wurden auch Derivate aus den entsprechenden doppelt substituierten Anilinen synthetisiert und in den entsprechenden Reaktionen auf ihre Katalysatoraktivität analysiert (**1l-n**). Das im folgenden beschriebene Teilprojekt sollte nur untergeordnet dazu dienen, einen neuen Katalysatortyp für Diels-Alder-Reaktionen vorzustellen. Wie in der Einleitung beschrieben,^[1] sind auf diesem Gebiet zum einen Lewis-Säuren fast omnipotent, und zum anderen konnte in zahlreichen Arbeiten gezeigt werden, daß komplexe Mischungen von Lösungsmitteln, einkapselnden organischen Verbindungen und Lewis-Säuren bereits hochselektive und hochaktive Katalysatorsysteme für [4+2]-Cycloadditionen darstellen. Es soll hingegen mit Hilfe einer Kombination von quantenchemischen und experimentellen Methoden ein tieferer Einblick in die Wechselwirkungen in von Wasserstoffbrückenbindungen katalysierten Reaktionen gewonnen.

2.3 Diels-Alder-Reaktionen

2.3.1 Wahl der Reaktionssysteme

Um die unterschiedlichen Katalysatorstärken der Thioharnstoffderivate zu vergleichen, wurden **1a-n** in einer Serie von Diels-Alder-Reaktionen zwischen verschiedenen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen und Cyclopentadien eingesetzt. Obwohl auch Chloroform selbst ein Wasserstoffbrückendonator ist und Diels-Alder-Reaktionen beschleunigen kann^[260] (im Vergleich zu Reaktionen in unpolaren, selbst nicht koordinierenden Lösungsmitteln, siehe 1.4.2), wurde es für diesen Teil der Analyse gewählt, da es ein allgemein anwendbares Lösungsmittel in der organischen Chemie darstellt und eine große Bandbreite organischer Substanzen löst. Desweiteren ist seine Donorfähigkeit eher klein und die Koordination an Carbonylverbindungen sehr schwach, so daß seine beschleunigenden Lösungsmittelleffekte von denen eines *guten* Katalysators leicht übertroffen werden sollten.

In den darauf folgenden Abschnitten werden zudem die Lösungsmittelleffekte anhand der Durchführung der Reaktionen in d_{12} -Cylohexan und d_2 -Wasser näher unter-

sucht. Durch Einsatz eines 10-fachen Überschusses an Cyclopentadien in allen Reaktionen wurde garantiert, daß über die gesamte Reaktionsdauer die Umsetzungen pseudo-erster Ordnung abliefen. Die Ausbeuten aller Reaktionen wurden zeitaufgelöst mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie gemessen (Durchführung: siehe 5.3), und aus einer Anpassung der kleinsten Fehlerquadrate dieser Daten wurden die Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung $k_{Ps\ 1.Ord}$ ermittelt. Aus dem Verhältnis von $k_{Ps\ 1.Ord}$ einer katalysierten und der unkatalysierten Reaktion wurden die relativen Geschwindigkeitskonstanten k_{rel} bestimmt.^[261] In allen Reaktionen konnte beobachtet werden, daß die Reaktionsordnung über den gesamten beobachteten Bereich (auch bei relativ hohen Produktkonzentrationen) konstant blieb, also keine erkennbare Produktinhibition in der Katalyse der Reaktionen stattfand. Die zeitaufgelösten NMR-Spektren zeigten in allen hier vorgestellten kinetischen Untersuchungen dasselbe Erscheinungsbild: Die Produkte waren durch die charakteristische Verschiebung der β,γ -ungesättigten Diene eindeutig von den Ausgangsverbindungen (allesamt α,β -ungesättigt) zu unterscheiden, und die Integration der NMR-Signale hatte nur einen kleinen systematischen Fehler. Damit war die NMR-Spektroskopie die ideale Methode zur Untersuchung der Kinetiken pseudo-erster Ordnung dieser Diels-Alder-Reaktionen.

2.3.2 Aktivität der Katalysatoren

Zu Beginn der Untersuchung sollte festgestellt werden, in welchen Konzentrationen diese Katalysatoren noch wirksam sind. Dazu wurde ein exemplarisches Thioharnstoffderivat **1g** ausgewählt und in verschiedenen Konzentration zur Katalyse der Modellreaktion von Methylvinylketon (**2a**) und Cyclopentadien (**3**) den Reaktionsmischungen in *d*-Chloroform zugesetzt. Während mit einem Äquivalent (relativ zum Dienophil) eine relative Geschwindigkeitskonstante von 3.4 erhalten wurde, lieferten Konzentrationen von 40, 10 bzw. 1 mol% Werte von 3.2, 2.8 bzw. 2.5.^[262] Da offensichtlich selbst niedrige Katalysatorkonzentrationen Aktivität zeigen, und um die wirkliche *katalytische* Effektivität der anderen Thioharnstoffderivate, die zum Teil deutlich schlechter in Chloroform löslich sind als **1g**, in vergleichbarer Weise darstellen zu können, wurden in allen weiteren kinetischen Untersuchungen von Diels-Alder-Reaktionen nur 1 mol% der entsprechenden Thioharnstoffderivate eingesetzt.

Die beschleunigende Wirkung sollte in einer Reihe von Diels-Alder-Reaktionen α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien untersucht werden. Hierbei fiel die Wahl auf Methylvinylketon (**2a**), das *das* klassische Dienophil für

Untersuchungen dieser Art ist, Crotonaldehyd (**2b**), um die Anwendbarkeit bei Reaktionen mit Aldehyden zu demonstrieren, 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on (**2c**), um die zusätzlichen Effekte von aromatischen Gruppen zu untersuchen, und 3-Phenyl-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on (**2d**) bzw. 3-Phenyl-1-(2-pyridyl)-2-propen-1-on (**2e**), um zu prüfen, ob auch bei der Katalyse durch Thioharnstoffderivate der Nachbargruppeneffekt der Pyridingruppe auftritt. In Katalysen durch Kombinationen von Lewis-Säuren und Micellen in Wasser als Lösungsmittel wurde in Reaktionen dieses Dienophils eine weit überdurchschnittliche Empfindlichkeit gegenüber Katalysatoreinflüssen beobachtet. In einem Beispiel konnte die Geschwindigkeit der Diels-Alder-Reaktion eines Derivats von **2e** [3-Phenyl-1-(4-nitropyrid-2-yl)-2-propen-1-on] mit **3** um einen Faktor von 10^6 beschleunigt werden.^[12] Falls es zuträfe, daß die hier untersuchten H-Brückendonoren mit metallischen Lewis-Säuren vergleichbar sind, sollte auch mit ihnen in Diels-Alder-Reaktionen von **2e** eine überdurchschnittliche Beschleunigung beobachtbar sein, mit **2d** andererseits sollte der Nachbargruppeneffekt nicht auftreten und nur eine mit den anderen Reaktionen vergleichbare Beschleunigung verzeichnen sein.

Abbildung 2.2: Zeitaufgelöste Ausbeuten einiger der Diels-Alder-Reaktionen von Methylvinylketon (**2**) und Cyclopentadien (**3**) unter Katalyse der Thioharnstoffderivate **1**. Die Kurven resultieren aus einer Anpassung an die kleinsten Fehlerquadrate der kinetischen Daten. Die Kurve von **1a** fällt mit der unkatalysierten Reaktion zusammen.

Tabelle 2.1: k_{rel} der Reaktionen von Cyclopentadien (**3**, in 10-fachem Überschuß) mit den Dienophilen **2a-e**.

$\text{X}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{Y} + \text{Cyclopentadiene} \xrightarrow[\text{CDCl}_3]{1 \text{ mol\% } 1\text{a-n}}$

2a-e **3** **4a-e**

#	Dienophil	1													
		a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n
1		1.0	1.2	1.4	1.4	1.3	2.4	2.5	1.1	2.9	1.4	1.2	4.8	3.3	1.0
2		1.2	1.0	1.1	1.3	1.1	1.2	2.4	1.3	1.7	1.6	1.1	4.3	2.7	1.1
3		0.9	1.1	1.1	1.2	1.2	1.3	3.1	1.2	3.1	3.3	1.0	5.1	2.7	1.0
4		1.0	1.3	1.3	1.5	1.2	1.6	2.2	1.3	1.9	2.0	1.4	5.3	2.1	1.1
5		1.1	1.2	1.5	1.4	1.2	1.9	5.9	1.1	5.2	4.1	1.7	8.2	3.5	4.0

Wie aus Tab. 2.1 und Abb. 2.2 deutlich zu ersehen ist, sind die meisten der hier untersuchten Thioharnstoffderivate sogar in so niedriger Konzentration wie 1 mol% eindeutig katalytisch aktiv. Zum Beispiel wird die Reaktion 5 durch **1g** (Tab. 2.1) um den Faktor 5.9 beschleunigt. Dieser relativ hohe Wert ist auf den Effekt des Stickstoffatoms in Nachbarschaft zum aktiven Zentrum (der Carbonylgruppe) zurückzuführen. Das weitere Lewis-basische Zentrum in unmittelbarer Nähe des konjugierten Systems scheint den Wasserstoffbrückenbindungskomplex zusätzlich zu stabilisieren, und so die Katalyse wirkungsvoller zu machen. Ohne diese zusätzliche Stabilisierung wurde in der Reaktion zwischen **2d** und **3** (Reakt. 4, Tab. 2.1) mit demselben Thioharnstoffkatalysator **1g** eine relative Geschwindigkeitskonstante von nur 2.2 gemessen. Damit zeigen diese Katalysatoren ein ähnliches Verhalten und eine vergleichbare Empfindlichkeit gegenüber dem zusätzlichen Lewis-basischen Zentrum in der Nähe des reaktiven Zentrums wie metallische Lewis-Säuren.

Auffällig ist, daß die Reihenfolge der Leistungsfähigkeit der Katalysatoren in allen Reaktionen gleich ist. In allen Reaktionen sind **1g** und **1l** am wirkungsvollsten, während die *ortho*-substituierten Phenyl-, die einfachen Alkyl- und Phenylthioharnstoffe in allen Reaktion praktisch keine Beschleunigung hervorrufen. Die Aktivität der Katalysatoren hängt weniger von der Wahl des Dienophils als vom Katalysator selbst ab, allerdings ist zu beobachten, daß die Katalyse am schwächsten in der Reaktion von Crotonaldehyd (**2b**) mit Cyclopentadien (**3**) ist (Tab. 2.2, Reakt. 2).

Während die alkylsubstituierten Thioharnstoffe (**1a** and **1b**), der 1,3-Diphenyl- (**1c**) und der 1,3-Dinaphthylthioharnstoff (**1d**) die Diels-Alder-Reaktionen kaum bis gar nicht beeinflussen, ist mit den *meta*-fluorphenylsubstituierten (**1l**) und besonders den *meta*-trifluorbenzylsubstituierten (**1f**, **1g**) Thioharnstoffen eine recht starke Beschleunigung zu beobachten. Da die Wasserstoffbrücken zwischen Carbonylverbindungen und Thioharnstoffen mit etwa 28 kJ mol^{-1} nicht übermäßig stark sind,^[141] kann die Komplexbildungskonstante (ΔG^{kompl}) bei Raumtemperatur, der Temperatur bei der die Reaktionen durchgeführt wurden, leicht von der Entropie dominiert werden. Das bedeutet wiederum, daß die Stärke der Wechselwirkung zwischen Thioharnstoffderivat und Carbonylverbindung von der Flexibilität der freien Thioharnstoffe abhängt und wie stark diese durch Ausbildung des Komplexes eingeschränkt wird. Das erklärt die Unwirksamkeit der Alkylthioharnstoffe, da sich die hochflexiblen und rotierenden Substituenten in den freien Thioharnstoffderivaten **1a** und **1b** im Komplex weitestgehend

ordnen müssen, und so die Komplexierungen zwischen diesen Wasserstoffbrückendonoren und den Dienophilen entropisch benachteiligt ist.

Ein ähnliches Argument kommt für die Erklärung der ‚schlechten‘ Katalysatorleistung von **1c** und **1d** in Frage: Da in diesen Thioharnstoffen die Rotation der Phenyl- bzw. der Naphthylgruppe relativ frei und nicht durch intramolekulare Wechselwirkungen gehemmt ist, ist die interne Rotationsbarriere klein (quantenmechanischen Rechnungen zu Folge beträgt die Rotationsbarriere von **1b** nur 6.1 kJ mol^{-1} und die von **1c** 8.1 kJ mol^{-1} , während sie im Fall von **1l** immerhin eine Höhe von 13.9 kJ mol^{-1} hat), was im Zuge der Komplexbildung, die diese Rotation hemmt, zu einer Abnahme der Entropie des Systems und damit zu einer Steigerung der freien Komplexierungsenthalpie führt. Im Fall von **1c** und **1d** ist die Entropieabnahme offensichtlich so groß, daß sie die Komplexierungsenthalpie überwiegt, die Komplexierung somit endergonisch wird, und das Gleichgewicht weit auf der Seite der freien Thioharnstoffderivate liegt. Eine endergonische Komplexierung führt natürlich zu einem unwirksamen Katalysator. Aus dem selben Grund sind alle *ortho*-substituierten Phenylthioharnstoffe **1e**, **h**, **k** und **n** in unserer Untersuchung kaum bis gar nicht aktiv. Auch hier wird die innere Rotation im freien Thioharnstoffderivat nicht durch intramolekulare Wechselwirkungen gehemmt, und die Entropieänderung durch Komplexierung eines Dienophils ist so groß, daß sich kein stabiler Katalysator/Substrat Komplex ausbilden kann (Abb. 2.3).

Abbildung 2.3: Die Wechselwirkungen, die die Rotation der Phenylgruppen beeinflussen.

Im Fall der aus *meta*- und *para*-substituierten Anilinen dargestellten Thioharnstoffe **1f**, **g**, **i**, **j**, **l** und **m** sind die Wasserstoffe in *ortho*-Stellung durch diese elektronenziehenden Gruppen positiv polarisiert. Diese Polarisation führt dazu, daß bereits im Monomer interne Wasserstoffbrücken zwischen dem Lewis-basischen Schwefelatom und jenem aktivierten *ortho*-Phenyl-Wasserstoffatom die freie Rotation der Phenylgruppe behindern und die Entropieänderungen im Laufe der Komplexierung

entsprechend kleiner ist. Damit können sich dann mit diesen Thioharnstoffderivaten stabile Komplexe ausbilden, und Katalyse tritt ein. Während also elektronenziehende Gruppen in *meta*- oder *para*- Stellung die Rotationsbarriere in den freien Thioharnstoffderivaten erhöhen, bewirken dieselben Substituenten in *ortho*-Position, daß die Einflüsse der Komplexierungsentropie die der Komplexierungsenthalpie übertreffen, und Katalyse unmöglich wird (Abb. 2.3). Die Abhängigkeit der Bindungsenthalpien und Rotationsbarrieren vom Substitutionsmuster soll im Computer-Chemie Teil (siehe 3.5.2.1) näher dargestellt werden.

Thioharnstoffe, substituiert mit starren elektronenarmen Aromaten, stellen die aktivsten Katalysatoren in den in dieser Arbeit untersuchten Diels-Alder-Reaktionen dar. Elektronenziehende Gruppen in *meta*- oder *para*-Stellung am Phenylsubstituenten unterstützen und erhöhen die Aktivität weiter, da sie die Entropieänderungen durch Komplexierung gering halten. Die Empfindlichkeit der Komplexierung und ihrer freien Gibbsschen-Enthalpie (ΔG) gegenüber diesen relativ kleinen Entropieänderungen deutet an, daß die einfache Komplexierungsenthalpie (ΔH) kaum direkt als Maß zur Bewertung der Katalysatorstärken herangezogen werden kann (siehe 3.1.2), sondern daß auch entropische Effekte berücksichtigt werden müssen. Tab. 2.1 zeigt zudem deutlich, daß doppelte Substitution durch elektronenziehende Gruppen in beiden *meta*-Stellungen der Phenylgruppen (**1l** und **1m**) die Aktivität als Katalysator noch weiter steigern kann.

In diesem Abschnitt wurde eine Reihe von 1,3-disubstituierten Thioharnstoffen (**1a-n**) in Diels-Alder-Reaktionen zwischen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen (**2a-e**) und Cyclopentadien (**3**) auf ihre Aktivität als Katalysator überprüft. Hierbei wurde festgestellt, daß ihre Wirksamkeit stark von den Substituenten beeinflusst wird, daß aber andererseits ihre relative Effektivität kaum von den betreffenden Dienophilen abhängt, und gleiche Katalysatoren in allen untersuchten Reaktion etwa die gleiche Aktivität zeigen. Eine Ausnahme stellt die Reaktion von **2e** dar, da hier ein zweites Lewis-basisches Zentrum die Koordination des Katalysators weiter stabilisiert und die Katalysatoren entsprechend effizienter macht. Die Thioharnstoffderivate **1g**, **1l** und **1m** zeigten durchweg die größte Aktivität und rufen in den untersuchten Reaktionen 3- bis 8-fache Beschleunigungen relativ zur unkatalysierten Reaktion hervor.

2.3.3 Erhöhung der *exo/endo*-Selektivität

In einer separaten Serie von Experimenten wurden die Effekte eines exemplarischen 1,3-disubstituierten Thioharnstoffs **1g** auf die Stereoselektivität von Diels-Alder-

Reaktionen zwischen α,β -ungesättigten Aldehyden **2b** bzw. **2f** und Cyclopentadien (**3**) untersucht. Lewis-Säuren mit metallischem Zentrum wie AlCl_3 oder TiCl_4 rufen zum Teil dramatische Erhöhungen der *exo/endo*-Selektivität hervor (siehe Kap. 1.2.1 und Tab. 1.8).^[56, 75] In diesen Experimenten sollte gezeigt werden, daß sich die Thioharnstoffkatalysatoren ähnlich verhalten.

Tabelle 2.2: Ausbeuten und Stereoselektivitäten der Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien (**3**, in zehnfachem Überschuß, 40 °C) und α,β -ungesättigten Aldehyden (bestimmt nach 20 h) mit und ohne 20 mol% **1g**.

$\text{Y}-\text{C}(\text{X})=\text{CH}-\text{CHO} + \text{Cyclopentadien} \xrightarrow[\text{CDCl}_3]{20 \text{ mol\% } \mathbf{1g}}$

2b, 2f **3** **4b, 4f**

#	Dienophil	Ausbeute ohne Kat.	Ausbeute mit Kat.	<i>endo:exo</i> ohne Kat.	<i>endo:exo</i> mit Kat.
1		16%	24%	65% (62%) ^[62]	77%
2		31%	66%	18% (17%) ^[62]	8%

Da sich die Analyse der Stereoselektivität mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie in Reaktionen von Aldehyden einfacher gestaltet als in solchen von Ketonen, wurden in diesem Teil nur Aldehyde untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Selektivitäten der Reaktionen von Crotonaldehyd (Reakt. 1, Tab. 2.2) und Methacrolein (Reakt. 2, Tab. 2.2) mit und ohne **1g** bestimmt. Auch in diesen Experimenten zeigte sich die Ähnlichkeit der hier untersuchten H-Brückendonoren mit klassischen Lewis-Säuren. In der Reaktion von Crotonaldehyd wird durch Zusatz von 20mol% des Thioharnstoffderivats (relativ zur Konzentration des Dienphils) die Ausbeute nach zwanzig Stunden um einen Faktor von 1.5 und die *endo*-Selektivität von 65% auf 77% vergrößert. Im Fall des Methacroleins wurde eine Ausbeutensteigerung um einen Faktor 2.1 und eine Erhöhung der *exo*-Selektivität von 82 auf 92% beobachtet (ebenfalls nach 20 Stunden). Diese Resultate demonstrieren, daß die untersuchten 1,3-disubstituierten Thioharnstoffe (hier am Beispiel des 1,3-Di-(*m*-trifluormethylphenyl)-thioharnstoffs, **7g**) Diels-Alder-Reaktionen in

Chloroform katalysieren, die Ausbeuten steigern und die Stereoselektivitäten erhöhen. Sie zeigen damit ein Verhalten, das dem von milden Lewis-Säuren sehr nahe kommt.

2.3.4 Effekte der Lösungsmittelpolarität

Da Chloroform als polares Lösungsmittel mit der Fähigkeit schwache Wasserstoffbrücken auszubilden selbst auch Diels-Alder-Reaktionen beschleunigen kann, wurde die [4+2]-Cycloaddition von Methylvinylketon (**2a**) mit Cyclopentadien (**3**) unter Zusatz der Thioharnstoffderivate (**1a-n**, 1 mol%) in Cyclohexan durchgeführt und die relativen Geschwindigkeitskonstanten bestimmt. Diese Reaktion ist besonders geeignet, da sich die Edukt/Produkt-Verhältnisse leicht mittels NMR-Spektroskopie bestimmen lassen, und sowohl die unkatalysierte als auch katalysierte Reaktion in einer Geschwindigkeit ablaufen, die sich bequem mit dieser Methode überwachen läßt. Cyclohexan sollte, da es völlig apolar und nur über schwache van der Waals-Kräfte wechselwirken kann, keinen meßbaren Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit haben (siehe 1.4.2 und Tab. 1.11). Ein Vergleich der Beschleunigungen durch Katalyse der Thioharnstoffderivate in diesem inerten Lösungsmittel mit den Beschleunigungen, die in Chloroform erzielt wurden, sollte Information darüber geben, inwieweit das Lösungsmittel die Effektivität der H-Brückendonoren beeinflusst und so die Katalyse behindert (Tab. 2.3).

Tabelle 2.3: k_{rel} der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien (**3**) mit **2a** in Cyclohexan.

1													
a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n
1.1	1.8	1.9	2.0	1.8	3.7	3.9	1.3	3.3	2.0	1.4	8.8	5.1	1.5

Da in diesen Reaktionen das Lösungsmittel weder die unkatalysierte Reaktion beschleunigt noch die Katalysatoren und die Reaktanden an ihrer Wechselwirkung in den katalysierten Reaktionen hindert, sind die relativen Geschwindigkeitskonstanten hier größer als in den Reaktionen in Chloroform (mit einer relativen Geschwindigkeitskonstanten k_{rel} von bis zu 8.8 in der Reaktion mit 1 mol% **1l**). Die relative Abfolge der Katalysatorstärken ist aber wieder dieselbe wie in den Reaktionen in Chloroform. Mit

einer relativen Geschwindigkeitskonstanten von 8.8, erzeugt mit Katalysatorkonzentrationen von nur 1 mol%, übertrifft der Katalysator **11** sogar die Wirkung des anspruchsvolleren und schwerer zu synthetisierenden Biphenylendiols (Abb. 1.15, **III**). Dieses Thioharnstoffderivat und sein mit nur monosubstituierten Phenylgruppen ausgestattetes Äquivalent, der 1,3-Di-(*meta*-trifluormethylphenyl)-thioharnstoff (**1g**), zeigen in allen untersuchten Reaktionen die größte Aktivität. Damit beweist sich die Vermutung, daß chemisch harte elektronenziehende Gruppen, insbesondere die Trifluormethylgruppe, in *meta*-Stellung des Phenylsubstituenten sowohl die Polarität der *ortho*-Wasserstoffatome weit genug erhöht, um den Entropieverlust während der Komplexierung in Grenzen zu halten, als auch die Polarität der N–H Atome, um stabile und katalytisch wirkungsvolle Komplexe aufzubauen.

Abbildung 2.4: Zeitaufgelöste Ausbeuten (in %, ^1H -NMR-technisch bestimmt) in drei Lösungsmitteln ohne und jeweils mit 1 mol% **1g** (relativ zum Dienophil) der Reaktion von Methylvinylketon (**2a**) mit Cyclopentadien (**3**). Die steileren Kurven gehören jeweils zur katalysierten Reaktion. Die Daten sind auf die kleinsten Fehlerquadrate unter der Annahme einer Reaktion pseudoerster Ordnung angepaßt (siehe 5.3).

Während starke Lewis-Säuren normalerweise nicht in protischen oder stark polaren Lösungsmitteln eingesetzt werden können, weil sie entweder hydrolysiert oder durch Solvatisierung deaktiviert werden (hierfür sind Ausnahmen bekannt, siehe 1.5.3),^[214, 215, 220, 223, 224, 243, 263] können eher milde Lewis-Säuren mit metallischem Zentrum, wie z. B. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ oder MTO in diesen Lösungsmitteln katalytisch aktiv sein.^[212] Die viel kleinere Lewis-Azidität der Thioharnstoffderivate sollte dazu führen, daß sie viel weniger solvatisiert werden und so einfacher Reaktanden koordinieren und Reaktionen beschleunigen können als Lewis-Säuren. Falls die angesprochene

Antichaotropie des Harnstoffs auf 1,3-disubstituierte Thioharnstoffe übertragbar ist, sollten auch diese an der Koordination der Lewis-basischen Reaktanden teilnehmen und sie elektronisch beeinflussen. Damit würden sie die hydrophoben Wechselwirkungen des Wassers kaum stören, und ihre katalytischen Effekte auf die Reaktion sollten mit denen des Lösungsmittels weitestgehend additiv sein.

Diese Vermutung konnte tatsächlich bestätigt werden. Die Reaktion von Methylvinylketon (**2a**) und Cyclopentadien (**3**) in Wasser (zur Erhöhung der Löslichkeit der apolaren Reaktanden und des Katalysators enthielten sowohl die katalysierte als auch die unkatalysierte Reaktion 10Vol% bzw. 2.4mol% *tert*-Butanol) konnte tatsächlich durch den Zusatz eines Thioharnstoffderivats (hier wurde exemplarisch **1g** verwendet) beschleunigt werden (Abb. 2.4, Tab. 2.4). Abb. 2.4 zeigt, daß in Cyclohexan, Chloroform und Wasser bzw. einer 2.4 mol%igen wäßrigen Lösungen von *tert*-Butanol die Reaktionen über den gesamten Beobachtungszeitraum pseudo-erster Ordnung abliefen. In allen diesen Lösungsmitteln zeigt das Thioharnstoffderivat **1g** katalytische Aktivität. Trotz der Konkurrenz mit Wasser, dessen Molarität in diesen Experimenten 50000 mal (!) größer ist als die des Thioharnstoffderivates, beschleunigt der Katalysator diese Diels-Alder-Reaktion!

Protische, polare Lösungsmittel beschleunigen grundsätzlich [4+2]-Cycloadditionen (siehe 1.5.1),^[42] doch nur antichaotrope H-Brückendonoren als Additive sind in der Lage, diese Effekte weiter zu verstärken. Auch in Wasser katalysieren die in diesen Reaktionen eingesetzten Thioharnstoffderivate Diels-Alder-Reaktionen durch Verkleinerung des Abstandes zwischen HOMO_{Dien} und LUMO_{Dienophil}. Hierfür ist wichtig, daß die intermolekularen Wechselwirkungen im Wasser nicht übermäßig gestört werden, und die für die Katalyse durch Wasser entscheidende Hydrophobizität voll zum Tragen kommen kann. Das scheint anzudeuten, daß das antichaotrope Verhalten von unsubstituiertem Harnstoff^[197] auf die hier untersuchten substituierten Thioharnstoffe erweiterbar ist.

In Tab. 2.4 sind die Ergebnisse der Lösungsmittelabhängigkeiten der Katalyse zusammengestellt. Während die unkatalysierte Reaktion im inerten Lösungsmittel Cyclohexan nach einer Stunde Reaktionszeit 15 % Ausbeute erzielt, wird mit 1 mol% **1g** mehr als das doppelte, nämlich 31 %, erhalten. Die Fähigkeit als Wasserstoffbrückendonator zu dienen und seine größere Polarität bewirkt, daß in Chloroform bereits ohne Thioharnstoffderivat 30 % Diels-Alder-Produkt erhalten wird. Mit 1 mol% **1g** wird dieses Ergebnis auf 52 % und mit 40 mol% auf 65 % gesteigert. Wasser allein hat aber eine noch größere katalytische Wirkung auf die hier betrachtete Synthese. In einer wäßrigen

2.4 mol%igen Lösung von *tert*-Butanol wird nach einer Stunde 74 % Ausbeute erhalten. Doch selbst dieses Ergebnis wird durch Zusatz des hier gewählten exemplarischen Thioharnstoff-Katalysators weiter gesteigert. Durch Zusatz von nur 1 mol% **1g** werden sogar 85% Ausbeute erzielt. Dieses nicht zu erwartende Ergebnis ist damit zu erklären, daß trotz des gewaltigen Überschusses an Wasser der substituierte Harnstoff in der Lage ist, das Dienophil zu koordinieren, ohne die innere Struktur und die hydrophoben Wechselwirkungen des Wassers mit den Reaktanden zu stören.

Tabelle 2.4: Ausbeuten (in %, bestimmt durch ^1H -NMR) der Reaktion von Methylvinylketon (**2a**) mit Cyclopentadien (**3**) in drei verschiedenen Lösungsmitteln mit und ohne Katalysator **1g**.

Lösungsmittel	Katalysator	Ausbeute nach 1 h
Cyclohexan	–	15 %
	1 mol %	31 %
Chloroform	–	30 %
	1 mol %	52 %
	40 mol %	65 %
Wasser (inkl. 2.4 mol% <i>tert</i> -BuOH)	–	74 %
	1 mol %	85 %

Leider können solche Reaktionsbedingungen nicht in Rechnungen mit ausreichender Qualität simuliert werden. Zwar können die experimentell gefundenen Effekte von Wasser auf die Reaktion von Methylvinylketon mit Cyclopentadien erfolgreich durch „reactive flux“-Simulation oder Monte-Carlo-Rechnungen bestätigt werden,^[264] doch sind diese Verfahren so aufwendig, daß allein der Zusatz eines einfachen Thioharnstoffderivates die Berechnung unmöglich machen würde. Es war aber möglich zu zeigen, daß die katalytische Aktivität der hier untersuchten Thioharnstoffderivate kaum durch das Dipolfeld des Wassers gestört ist, und daß sie unter identischen Bedingen die Wirkung von Wasser allein übertrifft.

2.3.5 Aktivität der Katalysatoren in 1,3-dipolaren Cycloadditionen

Um das Ergebnis dieser Experimente, daß symmetrisch 1,3-disubstituierte Thioharnstoffe durch Wechselwirkung mit der Lewis-basischsten Gruppe im System, den Carbonylgruppen der α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen, die beobachteten Beschleunigungen hervorrufen, zu verifizieren, wurden die Effekte der in den Diels-Alder-Reaktionen aktiven Katalysatoren **1f–l** auf 1,3-dipolare Cycloadditionen von *N*-Benzyliden-anilin-*N*-oxid (*C,N*-Diphenylnitron, **5**) mit verschiedenen Dipolarophilen untersucht. In 1,3-dipolaren Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf (z. B. zwischen

einem Nitron und einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung) ist die wichtigste Grenzorbitalwechselwirkung die zwischen dem $\text{HOMO}_{\text{Nitron}}$ und dem $\text{LUMO}_{\text{Dipolarophil}}$ ^[265] und die Komplexierung der Lewis-basischen Gruppe in diesem System, des Sauerstoffatoms im *C,N*-Diphenylnitron, würde die Energie des $\text{HOMO}_{\text{Nitron}}$ erniedrigen, damit die Reaktionsbarriere vergrößern und die Umsetzung verlangsamen. Auf der anderen Seite führt dieselbe Wechselwirkung in einer Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (z. B. zwischen einem Nitron und einem α,β -ungesättigten Ether), in der das $\text{LUMO}_{\text{Nitron}}$ mit dem $\text{HOMO}_{\text{Dipolarophil}}$ in Wechselwirkung tritt, zu einer Reduktion des HOMO-LUMO-Abstandes und zur Beschleunigung der Reaktion.

Tabelle 2.5: Ausbeutenverhältnisse der katalysierten und der unkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloadditionen ($t = 20$ h, $T = 60$ °C, 1 äq. Katalysator, 10 äq. Dipolarophil).

Dipolarophil	1						
	f	g	h	i	j	k	l
2a	1.0	0.9	0.9	1.0	1.0	1.1	0.8
6	1.6	1.5	1.0	1.2	1.4	1.0	1.8

Wenn es wirklich die Komplexierung der Carbonylgruppen durch die Thioharnstoffwasserstoffatome ist, die zur beobachteten Beschleunigung führt, sollten einerseits 1,3-dipolare Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf durch diese Katalysatoren beschleunigt werden, während andererseits in Reaktionen mit normalen Elektronenbedarf kein solcher Effekt zu erwarten ist. Zur experimentellen Bestätigung dieser Vermutungen wurden die Reaktionen von *N*-benzylidenanilin-*N*-oxid (**5**) mit Methylvinylketon (**2a**) bzw. mit Isopropylvinylether (**6**) mit und ohne Zusatz von jeweils einem Äquivalent Thioharnstoff (bezogen auf die Konzentration des Nitrons) durchgeführt, und tatsächlich konnten die Vermutungen über die katalytischen Aktivitäten der Thioharnstoffderivate in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf und die Inaktivität in Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf bestätigt werden (Tab 2.5).

Während die Zugabe einer äquimolaren Menge eines der substituierten Thioharnstoffe **1f-l** in der Reaktion mit normalem Elektronenbedarf keinerlei beschleunigenden Effekt zeigt und in manchen Fällen sogar verlangsamend wirkt (Tab. 2.5, Reakt. 1), können in den 1,3-dipolaren Cycloadditionen des Isopropylvinylethers (**6**) schwache katalytische Effekte beobachtet werden (Tab. 2.5, Reakt. 2). Auch in diesen Reaktion war der 1,3-Di-(*m,m*-ditrifluormethylphenyl)-thioharnstoff **1l** der aktivste; nach zehn Stunden Reaktionszeit lieferte die katalysierte Umsetzung die doppelte Ausbeute der unkatalysierten Reaktion. Insgesamt kann auch bei diesen Cycloadditionen dieselbe Aktivitätsreihenfolge der Katalysatoren beobachtet werden, wie in den Diels-Alder-Reaktionen. Die Beobachtung, daß zwar die Ausbeuten der 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit inversem aber nicht die mit normalem Elektronenbedarf durch die Thioharnstoffderivate verbessert werden, zeigt eindeutig, daß der vermutete Mechanismus derjenige ist, der zur Katalyse führt. Diese Katalysatoren komplexieren jeweils die Lewis-basischste Gruppe im System, im Fall der 1,3-dipolaren Cycloadditionen das Nitron, im Fall der [4+2]-Cycloadditionen die Carbonylverbindungen. Sie reduzieren den Abstand der interagierenden Grenzorbitale und führen so zur Beschleunigung der Reaktionen; sehr ähnlich zum Verhalten von milden Lewis-Säuren.

Auch in diesen Reaktionen zeigt sich eine starke Abhängigkeit der katalytischen Aktivität von den Substituenten der Thioharnstoffderivate und wieder sind die Verbindungen mit *meta*-Trifluormethylphenylgruppen die effektivsten. Diese funktionelle Gruppe scheint der ideale Substituent zu sein: Sie erhöht die Azidität und damit gleichzeitig die Stärke der vom betreffenden Thioharnstoffderivat ausgehenden Wasserstoffbrückenbindung. Auch die Polarität der *ortho*-Protonen wird durch diesen Substituenten soweit erhöht, daß die Rotation der Phenylgruppe genug gehemmt ist, um den Entropieverlust durch die Koordination an eine Carbonylverbindung oder ein Nitron so gering zu halten, daß ein stabiler Komplex gebildet werden kann. Ferner zeichnen sich Thioharnstoffderivate gegenüber ihren Harnstoffäquivalenten durch eine im Vergleich größere Löslichkeit in organischen Lösungsmittel, ihre einfache und preiswerte Darstellung aus; und die Thiocarbonylgruppe ruft durch ihre geringere Polarisierung weniger Selbstassoziation der Katalysatormoleküle hervor. Damit bieten die Katalysatoren **1g** und **1l** ideale Kandidaten für eine metallfreie Lewis-Säure Katalyse anderer organischer Transformationen.

2.3.6 Zusammenfassung

In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, daß die hier untersuchten Thioharnstoffderivate aktive Katalysatoren der Diels-Alder-Reaktion und der 1,3-dipolaren Cycloaddition sind. Sie beschleunigen die Reaktionen, erhöhen die Ausbeuten und die Selektivität bereits in niedrigsten Konzentrationen von nur 1 mol% relativ zum Dienophil, dessen Komplexierung der nachweislich eigentliche Grund der Katalyse ist. Für ihre Effektivität sind die elektronischen Eigenschaften der Substituenten entscheidend und es konnte festgestellt werden, daß nur Phenylgruppen, die ihrerseits elektronenziehende Substituenten tragen, die Wasserstoffbrückendonoren zu aktiven Katalysatoren machen. Zwar reduziert sich die Effektivität dieser Katalysatoren mit der Zunahme der Polarität und der Fähigkeit des Lösungsmittels Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, doch sind die Thioharnstoffderivate in Chloroform vollwertige Katalysatoren, und die besten zeigen selbst in Wasser noch Aktivität.

Mit diesen Experimenten konnte ein neutrales Katalysatorsystem identifiziert werden, das über Wasserstoffbrückenbindungen in der Lage ist, in einer Anzahl von Diels-Alder-Reaktionen die Aktivierungsbarrieren zu erniedrigen. Im Gegensatz zu den normalerweise in diesen Reaktionen eingesetzten metallischen Lewis-Säuren, tritt in den hier untersuchten Reaktionen keine Produktinhibition auf. Mit der Beobachtung, daß so einfache H-Brückendonoren katalytisch aktiv sind und mit dem Wissen, daß in biologischen Systemen eine Vielzahl weit komplexerer aber immer noch unspezifischer H-Brückendonoren existieren, läßt die Frage stellen, ob die Suche nach einer selektiven „Diels-Alder-ase“ überhaupt noch Sinn macht.^[50]

2.4 Kristallstrukturen einiger Thioharnstoffe

Die verschiedenen Wechselwirkungen, die die in dieser Arbeit untersuchten Thioharnstoffderivate eingehen können (wie z. B. Wasserstoffbrückendoneigenschaften der N-H Protonen, Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaften des Schwefels und der Fluoratome in den Substituenten, π -stacking der Phenylgruppen und vieles mehr) sind die Voraussetzungen für die beobachtete Katalyse in Lösung und sollten sich auch in den Festkörperstrukturen „wiederfinden“ lassen. So sind Kristallstrukturen bekannt, in denen Thioharnstoffe über ihre N-H-Wasserstoffatome an Carbonsäuren koordinieren.^[266] und es wurden auch schon Strukturen vermessen, in denen das Schwefelatom der Akzeptor ist. Zwar sind N-H $\cdots$ S Wasserstoffbrücken schwächer als N-H $\cdots$ O Brücken, doch wurden sie in Kristallstrukturen von Enzymen, die z. B. Bindungsstellen für Cystein

enthalten, beobachtet.^[267] Aufgrund der netzwerkartigen Strukturen der reinen Harn- bzw. Thioharnstoffe im Kristall, erlauben sie ferner die Einlagerung nur schwach über van der Waals-Kräfte wechselwirkender Moleküle, wie z. B. Cyclohexan^[268] oder Chlorcyclohexan.^[269] Daneben werden aber auch Strukturen mit aktiv wechselwirkenden Einlagerungen, die die Gitterstruktur der Wirtmoleküle (Harn- und Thioharnstoffe) stören, gefunden. So sind sowohl Strukturen von Einschlußverbindungen mit substituierten,^[147, 270] als auch von unsubstituierten Harnstoffen aus der Literatur bekannt. Das wichtigste Beispiel der letzten ist der Harnstoff-Wasserstoffperoxid Komplex, der sogar industrielle Anwendung als Oxidationsmittel findet.^[271] Im Fall der Thioharnstoffderivate sind solche Einschlußverbindungen nur für die unsubstituierte Verbindung bekannt.^[272]

Zur Rationalisierung der Wechselwirkungen, die die hier untersuchten Thioharnstoffderivate eingehen, wurde angestrebt, von den reinen Thioharnstoffderivaten, aber auch von Mischungen dieser mit organischen Akzeptorverbindungen, Kristalle und Röntgenstrukturen zu erhalten. Leider wurden in den meisten Fällen nur Kristalle von nicht ausreichender Qualität erhalten: Viele Thioharnstoffe kristallisieren nur in einer Dimension ausreichend, während in den anderen beiden Raumdimensionen kein geordnetes Wachstum stattfindet.

2.4.1 1,3-Di-((*S*)-1-phenylethyl)-thioharnstoff (**1o**)

Ausschnitten des Kristalls mit mehr als nur einer Elementarzelle, wie sie im folgenden vorgestellt werden, deutlich.

Abbildung 2.6: Blick auf die Nahordnungen im 1,3-Di-((S)-1-phenyl-ethyl)-thioharnstoff-Kristall. Deutlich sind hier die Wasserstoffbrücken zwischen den N–H Protonen und dem Schwefelatom eines benachbarten Moleküls erkennbar.

Trotz der C_2 -Symmetrie des Monomers machen die im Kristall komplex angeordneten Substituenten dieses Thioharnstoffderivates es schwierig, die vorherrschenden, intermolekularen Wechselwirkungen aufzuzeigen. Ungeachtet dieser Schwierigkeit zeigt Abb. 2.6, daß auch im Kristall die Wasserstoffbrückenbindung eine der wichtigsten intermolekularen Wechselwirkungen für die hier beschriebenen Thioharnstoffe ist. Obwohl Schwefel ein eher schlechter Akzeptor für Wasserstoffbrückenbindungen ist, findet eine kettenförmige Aufreihung (Agglomeration) der Thioharnstoffgruppen im Kristall statt.

In der Festkörperstruktur dieses Thioharnstoffderivats liegt aber noch eine weitere interessante supermolekulare Wechselwirkung vor: Das sogenannte π -stacking. Die Details dieser Form von Multipolwechselwirkung zwischen π -Systemen sind schon im

einfachsten Fall des Benzoldimers nicht eindeutig geklärt.^[273] Senkrecht ober- bzw. unterhalb der Kohlenstoffatome ist die Elektronendichte aufgrund der weitreichenden π -Orbitale des aromatischen Systems am größten. Es gibt aber zwei Bereiche geringerer Elektronendichte im Benzol. Zum einen ober- bzw. unterhalb der Molekülmitte und zum anderen die Wasserstoffatome selbst (Abb 2.7a).

Abbildung 2.7: Die Elektronendichte des Benzolmonomers (a) und der beiden Benzoldimere (b $\equiv$ die parallelverschobene und c $\equiv$ die T-förmige), berechnet auf dem HF/6-31G* Niveau (siehe 3.1.1 u. 3.1.2).

Daraus ergibt sich, daß das Benzoldimer grundsätzlich zwei Formen einnehmen kann: Eine T-förmige (Abb. 2.7c), in der ein Wasserstoffatom eines Benzolrings auf das Zentrum des Benzols zeigt (hier treten die positiv polarisierten Wasserstoffatome mit dem elektronenreichen π -System in Wechselwirkung), und eine parallelverschobene (Abb. 2.7b), in der die beiden Moleküle zwar parallel, aber um einen halben Moleküldurchmesser verschoben zueinander liegen. In diesem Fall tritt das elektronenreiche π -System eines Benzolrings mit dem elektronenarmen Bereich in der Mitte eines anderen in Wechselwirkung. Es ist nicht eindeutig geklärt, in welcher Struktur das Benzoldimer wirklich vorliegt.^[273] Spektroskopisch konnte bisher nur die T-förmige Struktur gemessen und nachgewiesen werden,^[274] da diese im Gegensatz zur parallelverschobenen Form ein Dipolmoment hat und so einfacher zu spektroskopieren ist. Aber Rechnungen auf *coupled cluster*-Niveau (siehe 3.1.3.3) konnten zeigen, daß beiden Konformationen etwa die gleiche Komplexierungsenergie zukommt, und sie in einem Gleichgewicht vorliegen könnten.^[273] Im Gegensatz dazu liegt z. B. Brombenzol eindeutig in der parallelverschobenen Form vor, da in dessen Dimer die Wechselwirkungen zwischen den elektronenreichen Bromatomen und den elektronen-

armen Wasserstoffatomen weiter stabilisierend wirken. Eine solche parallelverschobene Struktur ist immer dann zu erwarten, wenn Interaktionen von polaren Substituenten oder Nachbargruppen sich zu den Wechselwirkungen der π -Systeme addieren und die parallelverschobene Struktur stabilisieren.^[275]

Abbildung 2.8: Das T-förmige π -stacking im 1,3-Di-((S)-1-phenyl-ethyl)-thioharnstoff Kristall. Einige Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Im hier betrachteten Kristall (Abb. 2.8) sieht man sehr eindrucksvoll die T-förmige Anordnung der Phenylringe. Dieses π -stacking ist eine wichtige, dirigierende Wechselwirkung im Kristall und es kann in Reaktionen von aromatischen Substraten eine entscheidende Rolle für die Aktivität des Thioharnstoffs als Katalysator haben. Als eine weitere zwar kleine aber attraktive und vor allem flexible, das heißt leicht wieder zu brechende, Wechselwirkung kann sich der Thioharnstoff selektiv im Übergangszustand stark an das Substrat zu binden, sich aber trotzdem vom Produkt rasch lösen. Dieses Verhalten verdeutlicht, warum in den Diels-Alder-Reaktionen keine Produktinhibition beobachtet wurde.

2.4.2 1,3-Di-(*o*-fluorphenyl)-thioharnstoff (**1k**)

Schon im Monomer zeigt die Struktur dieses Thioharnstoffderivats ein ganz anderes Erscheinungsbild als die des 1,3-Di-((*S*)-1-Phenylethyl)-thioharnstoffs (**1o**). Hier stehen die beiden Substituentengruppen nicht beide *syn* zum Schwefelatom der Thiocarbonylgruppe, sondern eine Fluorphenylgruppe steht *syn*, während die andere *anti* zur Thiocarbonylgruppe steht (Abb 2.9).

Die *anti*-stehende Gruppe erlaubt dem N–H-Wasserstoffatom dieser Seite, zwei interne Wasserstoffbrücken, jeweils eine mit dem Schwefelatom und eine mit dem Fluoratom des Substituenten, auszubilden. Die Stabilisierung dieser Konformation durch die interne Wasserstoffbrücke gibt eine weitere Erklärung für die schlechten Katalysatoreigenschaften der *ortho*-Phenyl substituierten Thioharnstoffe, da diese Konformation die chelatartige zweifache Koordination einer Akzeptorgruppe unmöglich macht.

Abbildung 2.9: Struktur des Monomers von **1k** aus der Kristallstrukturanalyse.

Eine Analyse der intramolekularen Wechselwirkungen im Kristall wird durch die niedrige Symmetrie schon im Monomer massiv erschwert. Doch Abb. 2.10 macht deutlich, daß in diesem Thioharnstoffderivat zwei weitere intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen eine wichtige Rolle spielen. Jeweils zwei benachbarte Thioharnstoffe formen ein Dimer, das über zwei Wasserstoffbrücken zusammengehalten wird. Diese Form der Wechselwirkung wird nur in Kristallen von Thioharnstoff- aber nicht von Harnstoffderivaten, die immer eine Struktur vorziehen, in der zwei N–H Wasserstoffatome eines Harnstoffs das Sauerstoffatom eines anderen koordinieren (wie in der Struktur **1o**), beobachtet.^[276] Das wird damit begründet, daß der kleinere, chemisch härtere Sauerstoff kürzere H–Brücken bildet und so den Sechsring der Achtringkonformation vorzieht. Zum anderen koordiniert noch das 4-H im *anti*-stehenden Phenylring über eine schwache H–Brücke an den Schwefel der Thiocarbonylgruppe (Abb. 2.10).

Neben diesen koordinierenden Wasserstoffbrückenbindungen tritt auch im Kristall dieses Thioharnstoffderivates π -stacking auf. Aber diesmal in seiner parallelverschobenen Form (siehe Abb. 2.11). Wahrscheinlich wirkt der Fluorsubstituent ähnlich wie das Brom im Brombenzoldimer und macht diese Form energetisch günstiger.

Abbildung 2.10: Wasserstoffbrückenbindungen bestimmen die Struktur des 1,3-Di-(*o*-fluorphenyl)-thioharnstoffs (**1k**). Einige Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Mit der Röntgenstruktur dieses Thioharnstoffderivates konnte neben den entropischen Faktoren, die im Experimental- (siehe 2.3.2) und Computerteil (siehe 3.6) bereits diskutiert wurden bzw. noch werden, ein weiteres Indiz aufgezeigt werden, wie seine geringe H-Brückendonorfähigkeit und damit seine mangelnde Aktivität als Katalysator zu erklären ist. Der 1,3-Di-(*o*-fluorphenyl)-thioharnstoff (**1k**) ist nicht in der Lage stabile, zweizählige, chelatartige Wasserstoffbrückenbindungskomplexe auszubilden, da ein Lewis-saures N–H Proton zwischen dem Thiocarbonylschwefel- und einem Fluoratom seiner Seitengruppe koordiniert ist. Trotzdem kann diese Bindung nur ziemlich schwach und die Rotation der Phenylgruppe nicht stark gehindert sein, da bei Raumtemperatur in Lösung beide N–H Protonen äquilibrieren (die NMR-Signale gehen in Koaleszenz über) und nur ein ^1H -NMR Signal bei 8.09 ppm liefern (Abb. 2.12).

Abbildung 2.10: Das parallelverschobene π -stacking im 1,3-Di-(*o*-fluorphenyl)-thioharnstoffkristall (**1k**). Einige Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Abbildung 2.12: ¹H-NMR-Spektrum des 1,3-Di-(*o*-fluorphenyl)-thioharnstoffs. Trotz ihrer Unterschiedlichkeit im Kristall zeigen beide N–H-Protonen in Lösung dieselbe chemische Verschiebung.

2.4.3 1,3-Di-(*m,m*-bis-trifluormethylphenyl)-thioharnstoff (**11**) – Triethylammoniumchlorid Komplex

Neben diesen beiden reinen Thioharnstoffderivaten ist auch die Co-Kristallisation mit Triethylammoniumchlorid gelungen. Hier halten sich die nun drei verschiedenen Spezies durch eine Vielzahl von Wechselwirkungen gegenseitig auf ihren Plätzen. Schon im Ausschnitt einer Elementarzelle ist die Koordination des Triethylammoniumkations an das Lewis-basische Schwefelatom des Thioharnstoffs zu erkennen (Abb. 2.13).

Abbildung 2.12: Die Struktur des Monomers aus der Kristallstrukturanalyse. Um die dreidimensionale Struktur zu verdeutlichen wurde sie aus zwei verschiedenen Blickwinkeln dargestellt.

Dieses Monomer läßt daneben vermuten, daß die offensichtlichste Wechselwirkung in diesem Komplex (die zwischen den Lewis sauren N–H Wasserstoffatomen und den Chloridionen) nicht auftritt. Zwar findet diese Wechselwirkung nicht zwischen Komponenten aus der selben Elementarzelle statt, doch koordiniert der Thioharnstoffschwefel aus einer Zelle an ein Chloridion einer anderen Elementarzelle (siehe Abb. 2.14). Zusätzlich treten diese Chloridionen mit den N–H Wasserstoffatomen des Triethylammoniumkations in Wechselwirkungen; diese wird in Abb. 2.14 sichtbar.

In Abb. 2.15 sieht man die zick-zack-artige Aufreihung der Thioharnstoffe, jeweils zusammengehalten durch eine zweizählige Wasserstoffbrückenbindung zum nächsten Thioharnstoff. In dieser Darstellung ist auch die Anordnung zwischen dem Schwefelatom eines Thioharnstoffs und einer Triethylammoniumgruppe, wie sie schon im Monomer zu sehen war, zu erkennen. Während das chemisch harte Chloridion mit

dem harten Ende des Triethylammoniumkations, dem einzelnen Wasserstoffatom, wechselwirkt, koordiniert das weichere Schwefelatom der Thiocarbonylgruppe an einer weichen Ethylgruppe der Triethylammoniumgruppe. Hier wird die Wichtigkeit des Pearson-Konzepts in der molekularen Erkennung (*molecular recognition*) deutlich.

Abbildung 2.14: Die Chloridionen werden durch die N–H Wasserstoffatome des Thioharnstoffs (**11**, siehe: Mitte) und der Triethylammoniumgruppe (siehe: unten und oben) koordiniert. Einige Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Abbildung 2.15: Das π -stacking (hier in einer modifizierten Form) und die Selbstaggregation im Komplex aus 1,3-(*m,m*-Di-trifluormethylphenyl)-thioharnstoff (**11**) und Triethylammoniumchlorid. Einige Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Abbildung 2.16: Die Wechselwirkungen des Thiocarbonylschwefels mit den N–H-Gruppen eines anderen Thioharnstoffs **11** vom selben Typ (**11**) und einer Triethylammoniumgruppe. Einige Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Zu diesem komplexen Wasserstoffbrückennetzwerk kommt π -stacking hinzu. Im Fall dieses Thioharnstoffderivates ist es die parallel versetzte Form, doch diesmal sind die *m,m*-Di-(trifluormethyl)-phenylgruppen so gegeneinander verschoben, daß zu der Wechselwirkung der π -Systeme noch die der stark negativ polarisierten Fluoratome der einen Gruppe mit den elektronenarmen Wasserstoffatomen einer anderen *m,m*-Di-(trifluormethyl)-phenylgruppe hinzukommt (Abb. 2.16).

2.4.4 Zusammenfassung

Es ist schwer aus den reinen Strukturen zu beurteilen, welche dieser Wechselwirkungen wirklich stark und damit auch für die Koordination in Lösung wichtig sind. Doch zeigt bzw. bestätigt die Gegenwart von π -stacking und Wasserstoffbrückenbindungen ausgehend von den N–H-Wasserstoffatomen der Thioharnstoffe in allen untersuchten Kristallstrukturen, daß gerade diese Interaktionen die im Experiment beobachtete katalytische Aktivität in Diels-Alder-Reaktionen und 1,3-dipolare Cycloadditionen hervorrufen können. Da also die hier untersuchten Thioharnstoffderivate offensichtlich in der Lage sind, Carbonylgruppen über Wasserstoffbrückenbindungen zu koordinieren, stand nun zur Frage wie stark diese Komplexe sind und wie temperaturabhängig die freie Komplexierungsenthalpie ist, und ob diese wasserstoffbrückengebundenen Systeme einen weiterreichenden Einsatz vergleichbar zu Lewis-Säure-Base Komplexen erlauben.

2.5 Ein Harnstoffderivat als milde Lewis-Säure

Durch eine ^1H -NMR Titration wurde die Komplexierungskonstante von **1g** mit (4*R*)-3-((*E*)-2-butenoyl)-4-(1-methylethyl)-2-oxazolidinon (**8**)^[69] (Abb. 2.17) und ihre temperaturabhängigkeit^{[141][262]} mit $\Delta G^{298\text{K}} = 14.2 \pm 0.9 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H = 27.2 \pm 5.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ und $\Delta S = 40.2 \pm 10.9 \text{ J (mol K)}^{-1}$ bestimmt.^[262] Die Geometrie dieses Komplexes ist von entscheidender Bedeutung für die Stereokontrolle des chiralen Auxiliars. Je nachdem, welche Konformation das Dienophil im Komplex einnimmt, ergibt eine Diels-Alder-Reaktion selektiv eins der beiden Enantiomere. Durch Vergleich der Verschiebungen der Infrarotabsorptionen mit den gemessenen Daten konnte geschlossen werden, daß von den drei in Frage kommenden Lewis-Säure-Basen-Komplexen **9a-c** (Abb. 2.17) im Komplex die vorliegt, in der die zwei N–H Gruppen des Thioharnstoffs die zwei Carbonylgruppen gleichzeitig koordinieren und die Carbonylgruppen im wasserstoffbrückengebundene Komplex *syn* stehen (**9a**). Nachdem aus der freien Gibbsschen Enthalpie zu ersehen ist, daß die Komplexe ausreichend stabil sind, um die Stereokontrolle des Oxazolidinon-Auxiliars wirksam werden zu lassen, und da gezeigt werden konnte, daß die hier untersuchten Thioharnstoffderivate (**1**) in der Lage sind, Diels-Alder-Reaktionen zu katalysieren, sollte im Experiment gezeigt werden, wie stark die Einflüsse des Katalysators auf Stereokontrolle und Reaktionsgeschwindigkeit sind.

Abbildung 2.16: Die Komplexierung des chiralen Dienophils **8** durch das Thioharnstoffderivat **1g** und die möglichen Strukturen der Komplexe.

Abbildung 2.18: Die H,H-NOESY Spekten von **8** (a), **1g** + **8** (b) und AlCl_3 + **8** (c); jeweils äquimolare Mischungen.

Es ist bekannt, daß Lewis-Säuren die Struktur analog **9a** stabilisieren, während im freien **8** die Crotongruppe relativ frei um die N–C-Bindung rotiert.^[277] Diese strukturellen Unterschiede sollten sich durch H,H-NOESY (*nuclear Overhauser effect spectroscopy*) Spektren nachweisen lassen und durch Vergleich mit einem Spektrum einer Mischung von **1g** und **8** die Ähnlichkeit mit der einen oder anderen Konformation zeigen lassen. Zu diesem Zweck wurden H,H-NOESY Spektren des reinen **8** und der Mischung mit AlCl_3 bzw. mit dem Thioharnstoffkatalysator **1g** gemessen (Abb. 2.18).

Zwar konnte keinem Spektrum direkt eine Konformation zugeordnet werden, da das einzige spezifische Signal, die Kopplung zwischen dem Wasserstoff der Isopropylgruppe mit dem olefinischen Wasserstoffatom in α -Stellung zur Croton-Carbonylgruppe, in allen Spektren zu erkennen ist, woraus gefolgert werden kann, daß die *syn*-Konformation der Carbo-

nylgruppen in allen Mischungen und auch in der Lösung von reinem **8** mit einer gewissen Konzentration vorliegt (wie beschrieben rotiert die Crotongruppe im unkomplexierten Oxazolidinon **8** frei). Der umgekehrte Nachweis der Nichtexistenz der *anti*-Konformation (**9b** oder **9c**) in den Lösungen mit Additiv ist mit keiner einfachen Spektroskopiemethode möglich und relative Konzentrationen können nicht aus H,H-NOESY-Spektren bestimmt werden. Trotzdem zeigen die beiden Spektren mit Additiven (2.18 b und c) große Ähnlichkeit zueinander, während sich beide deutlich vom Spektren des freien **8** unterscheiden. Vor allem die Struktur der Isopropylsignale unterscheiden sich in dem komplexierten und dem unkomplexierten Oxazolidinon. Im freien **8** ist dieses Signal scharf, wobei es in den Spektren, die mit Additiv erhalten wurden, sehr verwaschen ist. Das könnte daran liegen, daß in der *anti*-Stellung die Isopropylgruppe durch eine Wasserstoffbrückenbindung mit der Croton-Carbonylgruppe in seiner Rotation gehindert ist (also einen scharfen Peak liefert), während sie in der Konformation, in der die Carbonylgruppen *syn* stehen, keine solche Wechselwirkung ausbilden können und frei rotieren (also unscharfe Signale liefern).

Abbildung 2.19: Die beiden diastereomeren Produkte der Diels-Alder-Reaktion von **8** und **3**.

Da die Methode nicht zuläßt qualitative Aussagen über das *syn/anti*-Verhältnis zu machen, sollte die Vergleichbarkeit der Wirkung der Thioharnstoffe mit der von Lewis-Säuren direkt in Diels-Alder-Reaktion gezeigt werden. In einer [4+2]-Cycloaddition von **8** mit Cyclopentadien (**3**) können sich grundsätzlich beide *endo*-Enantiomere (die Reaktion ist > 99% *endo*-selektiv) gebildet werden. Unter vollständiger Stereokontrolle des Auxiliars bildet sich dabei aus der *syn*-Konformation (**9a**) das Diels-Alder-Produkt **10a**, während sich aus der *anti*-Konformation (**9b** oder **9c**) selektiv **10b** bilden sollte (Abb. 2.19).

Da das unkomplexierte **8** frei zwischen den beiden Konformationen wechseln kann, wird es eher unselektiv reagieren. Je stärker die Komplexierung, je größer also die

Konzentration der komplexierten Spezies ist, und je stärker der Katalysator im Komplex die Aktivität erhöht, desto selektiver ist die Reaktion. Aus der Selektivität der Diels-Alder-Reaktion (durch ^1H -Spektroskopie lassen sich die Diastereomere unterscheiden und ihre relativen Konzentrationen bestimmen) läßt sich also auf die Stabilität des Komplexes und die Wirksamkeit des Katalysators schließen. Die Ergebnisse dieser Reaktionen sind in Tab. 2.6 dargestellt.

Tabelle 2.6: Ausbeuten und Selektivitäten der Diels-Alder-Reaktionen von (4*R*)-3-((*E*)-2-butenoyl)-4-(1-methylethyl)-2-oxazolidinons (**8**) und Cyclopentadien (**3**).

Kat.	Kat.-Konz. (rel. zu 8) / Solvens	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	10a : 10b	de [%]
---	– / Benzol	130	96	55	64 : 36	28
AlCl_3	5 mol% / CHCl_3	–78	2	88	91 : 9	82
TiCl_4	50mol% / CHCl_3	–78	1	94	94 : 6	92
TiCl_4	25mol% / CHCl_3	–78	1	92	89 : 11	78
1g	25mol% / CHCl_3	23	48	74	77 : 23	54
1l	25 mol% / CHCl_3	23	48	78	81 : 19	62

Auch in diesen Reaktionen zeigen die Lewis-Säuren mit metallischem Zentrum, wie groß ihre katalytische Wirkung ist und wie stabil ihre Komplexe mit Lewis-basischen Gruppen, wie etwa Carbonylverbindungen, sind. Sowohl AlCl_3 als auch TiCl_4 sind in der Lage die Reaktanden so stark zu aktivieren, daß die Reaktionen bei –78 °C (anstatt jenseits von 100 °C in der unkatalysierten Reaktion, die in einem versiegelten Kolben unter erhöhtem Druck durchgeführt werden mußte) in kürzester Zeit und guten Ausbeuten ausgeführt werden können. Während die unkatalysierte Reaktion aufgrund der Rotation der Crotongruppe um die N–C-Bindung relativ unselektiv reagiert und man nur einen Diastereomenüberschuß von 28% erhält, zeigt sich in den Lewis-Säure katalysierten Reaktionen deutlich die Stereokontrolle durch das chirale Auxiliar, und es werden Diastereomenüberschüsse von 82 bis 92% erzielt.

In seiner Reaktivität und seiner Stereoselektivität liegt die [4+2]-Cycloaddition von **8** und **3** unter Zusatz der Thioharnstoffderivate **1g** oder **1l** etwa zwischen der unkatalysierten und der durch starke Lewis-Säuren katalysierten Reaktion. Zum einen erlaubt der Wasserstoffbrückendonator die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur zu senken und die Reaktionsdauer zu reduzieren. Zum anderen erhöht **1g** die Ausbeute von 55 auf 74% und der Diastereomenüberschuß wird auf 54% gegenüber der unkatalysierten Reaktion verdoppelt (**1l** erhöht im selben Zeitraum und unter gleichen Reaktionsbedingungen die Ausbeute auf 78% und den Enantiomenüberschuß auf 62%).

Obwohl die Effekte der klassischen Lewis-Säuren AlCl_3 und TiCl_4 sehr viel stärker als die von **1g** bzw. **1l** sind, konnte trotzdem gezeigt werden, daß der Wasserstoffbrückendonator die Reaktivität erhöht, und daß er über einen ähnlichen Mechanismus wirkt wie die Lewis-Säuren. Die katalytisch aktiven Thioharnstoffderivate lassen sich also durchaus als milde Lewis-Säuren betrachten.

2.6 Diskussion

In diesem Teil wurde gezeigt, daß einfache Wasserstoffbrückenbindungsdonoren in Katalysen von organischen Reaktionen, wie 1,3-disubstituierte Thioharnstoffe, ähnliches Verhalten zeigen wie milde Lewis-Säuren. Sie beschleunigen Diels-Alder-Reaktionen und 1,3-dipolare Cycloadditionen, erhöhen die Ausbeute und deren Stereoselektivität. Ferner sind sie in der Lage, durch Komplexierung eines Oxazolidinons **8** die Stereokontrolle einer chiralen Gruppe in diesem Molekül wirksam werden zu lassen. Dabei wird ihre katalytische Aktivität zwar durch die Polarität und Koordinationsfähigkeit des Lösungsmittels beeinflußt, doch beschleunigen die Wasserstoffbrückenbindungsdonoren selbst Reaktionen, die in einem sehr polaren und stark wechselwirkenden Solvens wie Wasser durchgeführt werden.

Es konnte gezeigt werden, daß für die Effektivität dieser organischen Katalysatoren die Wahl der Substituenten entscheidend ist. Zum einen müssen sie relativ rigide sein, damit sich die Entropie im Zuge der Komplexbildung nicht soweit erhöht, daß sie die Enthalpieabnahme übertrifft. Aus diesem Grund sind vor allem substituierte Phenylsubstituenten geeignet. Zum anderen kann die Katalysatorleistung durch chemisch harte elektronenarme Substituenten an den Phenylgruppen, die die Polarität der N-H-Wasserstoffatome und damit die H-Brückendonorfähigkeit erhöhen, gesteigert werden. Hierbei zeichnete sich die Trifluormethylgruppe aus, indem damit substituierte 1,3-Diphenylthioharnstoffe besonders gute Katalysatoren in allen hier untersuchten Reaktionen waren. Neben der Wahl des Substituenten selbst zeigte sich auch eine Abhängigkeit der Katalysatorqualität von der Stellung der elektronenziehenden Gruppe am Phenylring. Während *ortho*-substituierte Phenylgruppen kaum katalytische Aktivitäten hervorriefen, da in ihnen die Rotation der Phenylgruppen nicht durch intramolekulare Wechselwirkungen gehemmt und damit die Entropiezunahme durch die Komplexierung zu groß ist, um den Katalysator zu aktivieren, sind *meta*-substituierte Phenylgruppen ideal. Durch die elektronenziehende Wirkung der Trifluormethylgruppe wird die Polarität des *ortho*-Wasserstoffatoms so weit erhöht, daß eine intramolekulare Wasserstoffbrücke

ausgebildet wird, die die Rotation der Phenylgruppe behindert. Zweifache Substitution mit dieser Gruppe in beiden *meta*-Stellungen erhöht die Aktivität noch weiter, so daß sich der 1,3-(*m,m*-Di-trifluormethylphenyl)-thioharnstoff (**11**) als der beste Katalysator in der hier untersuchten Serie herausstellt.

Im weiteren sollen die ungewöhnlichen Ergebnisse dieser Untersuchungen, die starke Abhängigkeit der Katalysatoraktivität von den Substituenten, das Auftreten von Katalyse selbst in einem so stark koordinierenden Lösungsmittel wie Wasser, und daß die Thioharnstoffderivate zwar in der Lage sind 1,3-dipolare Cycloadditionen mit inversem aber nicht solche mit normalem Elektronenbedarf zu beschleunigen, durch Methoden der Computer-Chemie rationalisiert werden.

3. Computer-Chemie

3.1 Methoden und Ansätze

In der Computerchemie sind grundsätzlich drei verschiedene Ansätze zu unterscheiden. Zum einen die Kraftfeldmethoden (z. B. MM3,^[278] CHARMM^[279] oder AMBER^[280]), in denen aus empirischen Werten für die Kraftkonstanten in funktionellen Gruppen durch das Hooksche Gesetz die im Gesamtsystem herrschende Kraft bestimmt wird. Im Rahmen einer Geometrieoptimierung wird diese Gesamtkraft minimiert. Diese Kraftkonstanten werden aus Informationen, die entweder experimentell aus spektroskopischen Daten oder aus Rechnungen auf höherem Niveau ermittelt wurden, bestimmt. Aus diesen werden dann Parametersätze zusammengestellt, die angeben, wie die Energie des Gesamtsystems zunimmt, sollte eine funktionelle Gruppe aus ihrer Grundzustandsgeometrie ausgelenkt werden. Diese Parametersätze können für bestimmte Strukturfamilien, wie z. B. die Peptid- oder Kohlenhydratchemie,^[281] und Lösungsmittel optimiert sein. Es können sogar schwer zu beschreibende Größen wie Wasserstoffbrückenbindungen in diesen Parametersätzen implementiert sein. Kraftfeldmethoden zeichnen sich dadurch aus, daß sie enorm große Moleküle (Simulationen mit mehr als 40000 Atomen sind kein Problem)^[280] und ihr dynamisches Verhalten beschreiben können. Keine andere Methode der Computerchemie ist in der Lage ganze Enzyme mit mehreren tausend Atomen und ihre Wechselwirkungen mit Substraten zu berechnen. Andererseits sind die Ergebnisse für elektronisch anspruchsvolle Strukturen, wie z. B. Übergangszustände von Reaktionen, auf die sie nicht parametrisiert sind, nicht zuverlässig und andere Methoden, die weniger oder keine empirische Daten enthalten und so flexibler anwendbar sind, werden erforderlich.

Zu solchen Ansätzen gehören z. B. die semiempirischen Methoden^[282, 283] (AM1,^[77, 78, 284] PM3,^[285-287] MNDO^[288, 289]), in denen die Wechselwirkungen zwischen Atomen durch die elektronische Wellenfunktion beschrieben werden. Der einzige Unterschied zu reinen quantenmechanischen Ansätzen (*ab initio*) besteht darin, daß viele der Rechenoperationen zur Bestimmung der Interaktionsenergie aus Atomdaten genähert und mit empirischen Faktoren skaliert und so viel schneller durchgeführt werden können. Diese Näherung macht die semiempirischen Methoden sehr viel schneller und rechentechnisch weniger aufwendig als die reinen quantenmechanischen Methoden und es können mit ihnen Strukturen und Eigenschaften von Molekülen mit mehr als hundert Schweratomen berechnet werden.^[290] Als echte Molekülorbitalmethoden reagieren sie

dabei auf Strukturen außerhalb ihres Parametrisierungssatzes zuverlässiger als die Kraftfeldmethoden.

Ohne jede Näherung, wenn man von den Basissätzen absieht, kommen die echten *ab initio* Methoden aus.^[80] Mit diesem Begriff werden solche Methoden der Quantenchemie zusammengefaßt, die ohne jede Parametrisierung auskommen. Um die Ergebnisse dieser Rechnungen in gebräuchliche Einheiten umzurechnen gehen als einzige „Parameter“ Naturkonstanten, wie die Elektronenladung, die Elektronenmasse oder die Plancksche-Konstante, in diese Rechnungen ein. Unter Ausnutzung der Schrödinger-Gleichung können Strukturen und Eigenschaften von Atomen und Molekülen mit erstaunlicher Genauigkeit berechnet werden. Die Genauigkeit dieser Ergebnisse und die maximale Größe der Systeme hängt vom verwendeten *ab initio* Ansatz ab. Im folgenden sollen die wichtigsten Methoden vorgestellt werden.

3.1.1 Hartree-Fock und das selbstkonsistente Feld (HF und SCF)

Das Konzept des selbstkonsistenten Feldes (*self-consistent-field*, SCF) ist der Beginn jeder *ab initio* Rechnung in der Computer-Chemie; es ist der Schlüsselschritt der Hartree-Fock-Theorie (HF)^[291] und der Startpunkt aller Rechnungen auf einem Post-Hartree-Fock-Niveau oder in der Dichtefunktionaltheorie (DFT). Grundlage ist in jedem Fall die Schrödinger-Gleichung:^[292]

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (3.1)$$

Der „genaue“ Hamilton-Operator $\hat{H}$, unter der Näherung ruhender Kerne (Born-Oppenheimer-Näherung), die erlaubt, die elektronische von der Kernabstoßungsenergie

$$V_{NN} = \sum_A \sum_{B>A} \frac{q_A q_B}{r_{AB}} \quad (3.2)$$

zu trennen, ist für ein n -Elektronen System dann:

$$\hat{H}_{elek} = -\frac{1}{2} \sum_i^n \nabla_i^2 + \sum_i^n V(r_i) + \sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{|r_i - r_j|}, \quad (3.3)$$

wobei der erste Term die kinetische Energie der Elektronen T_e bestimmt, der zweite die potentielle Energie der Elektronen im elektrostatischen Feld der Kerne V_{eN} und der dritte die der Elektronen im Feld der anderen (V_{ee}).^[80] Da im dritten Term die Elektronen direkt miteinander gekoppelt sind (Zweielektronenoperator), ist er für jedes Mehrelektronensystem nicht analytisch lösbar (klassisches Mehrkörperproblem) und es wird die eigentliche Näherung der Hartree-Fock-Methode nötig. Hierin wird nicht die Wechselwirkung eines Elektrons mit jedem anderen einzeln sondern mit dem gemittelten

Gesamtfeld der anderen Elektronen $v(r_i)$ betrachtet. Damit ergibt sich mit Born-Oppenheimer und Hartree-Fock-Näherung folgender elektronischer Hamilton-Operator:

$$\hat{H}_{elek} = -\frac{1}{2} \sum_i^n \nabla_i^2 + \sum_i^n V(r_i) + \sum_i^n v(r_i) \quad (3.4)$$

Noch immer kann die elektronische Energie des Systems nicht analytisch bestimmt werden. $v(r_i)$ ist das gemittelte Potential, das das i -te Elektron durch die Anwesenheit der anderen Elektronen erfährt. Dieses Hartree-Fock-Potential wird durch solche Spinorbitale beeinflusst, die durch die anderen Elektronen besetzt sind. Solche Spinorbitale (Einelektronenfunktionen) sind die Produkte eines Ortsorbitals und der Spinfunktion (α oder β). Die Rückkopplung zwischen dem Potential und den besetzten Orbitalen (und ihrer Energie) macht einen iterativen Lösungsweg notwendig. Hierbei macht man sich das Variationsprinzip der Quantenmechanik zunutze. Dieses besagt, daß die korrekte Wellenfunktion Ψ_0 den niedrigsten Energieeigenwert E_0 und jede andere genäherte Wellenfunktion Ψ' eine höhere absolute Energie E' ergibt.

$$E_0 \leq \frac{\langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle}{\langle \Psi' | \Psi' \rangle} \quad (3.5)$$

Demzufolge ergibt eine bessere Wellenfunktion eine niedrigere Energie. Im Rahmen einer SCF-Rechnung wird die Wellenfunktion dahingehend „optimiert“, daß sie einen kleineren Energieeigenwert des elektronischen Hamilton-Operators (3.3) hat. Als „Startwert“ wird eine einfache semiempirische Schätzung (Extended-Hückel-Rechnung) für die Spinorbitale, mit deren Hilfe das erste Hartree-Fock-Potential ermittelt wird, verwendet. Durch Lösung der Hartree-Fock-Gleichung wird ein neuer Satz Spinorbitale ermittelt, der als neuer Startwert benutzt wird. Diese Prozedur wird solange wiederholt bis Selbstkonsistenz erreicht ist, d.h. bis die Spinorbitale, die zur Konstruktion des Fock-Operators eingesetzt wurden, mit dessen Eigenfunktionen übereinstimmen.

So wie bis hierher besprochen, unter der Benutzung von Spinorbitalen und ohne Restriktion hinsichtlich der Konstruktion der Ortsorbitale, erhält man nach Konvergenz die *unrestricted* HF (UHF) Wellenfunktion. In dieser Lösung sind die Elektronen nicht gepaart und jedes Elektron hat sein eigenes Orbital. Diese Methode ist dann nötig, wenn nicht alle Elektronen im System gepaart sind (d.h., ein Radikal, ein Triplett- oder ein offenschaliger Singulettzustand vorliegt). Für geschlossenschalige Systeme können die Freiheitsgrade der Wellenfunktion darauf beschränkt werden, daß alle Elektronen gepaart sind. Das Ergebnis nach dieser Beschränkung ist die *restricted* Hartree-Fock-(RHF)

Wellenfunktion. Der große Vorteil dieser Methode, neben der einfacheren (schnelleren) Berechnung, ist, daß der Spinzustand (Singulett) exakt beibehalten wird, während in UHF Rechnungen von Singulettzuständen oft höhere Spinzustände (Triplett usw.) in die Wellenfunktion mischen und unphysikalische Ergebnisse erzeugen können. Dieses Verhalten, das immer dann auftreten kann, wenn die Wellenfunktion nicht Eigenfunktion des Spinoperators $\hat{S}^2$ ist, heißt Spinvergiftung.

3.1.2 Basissätze

In allen Methoden der Computerchemie, mit Ausnahme der reinen Dichtefunktionaltheorie, wird die Wellenfunktion durch eine oder mehrere Slaterdeterminanten beschrieben. Diese werden so konstruiert, daß sich die Spalten aus solchen Spinorbitalen, die ein Molekülorbital aufspannen, zusammensetzen und die Reihen aus den Elektronenkoordinaten gebildet werden. Durch Benutzung dieser Form der Determinante wird das Antisymmetrieprinzip, das fordert, daß sich beim Vertauschen der Koordinaten zweier Elektronen das Vorzeichen der Wellenfunktion ändert, und das Pauli-Verbot (die Slaterdeterminante ist exakt Null, wenn zwei Elektronen gleichen Spins dasselbe Ortsorbital besetzen) erfüllt. Die Raumkomponente der Spinorbitale ϕ der elektronischen Wellenfunktion setzt sich aus sog. Basisfunktionen ϕ_v zusammen.

$$\phi = \sum_v c_v \phi_v \quad (3.6)$$

Diese Basisfunktionen sind Sätze von Funktionen, mit denen die Orbitale eines elektronischen Systems mathematisch beschrieben werden. Während man in frühen Anwendungen und in semiempirischen Methoden häufig Slaterfunktionen benutzte, werden heute in der Computerchemie, aufgrund ihrer leichteren Integrierbarkeit, meistens Gauß-Funktionen verwendet. Damit eine HF-Rechnung auch mit einer endlichen Orbitalbasis gute Ergebnisse liefern kann, ist es notwendig, daß diese einen Funktionsraum aufspannt, der den der besetzten Orbitale einer fiktiven HF-Rechnung mit unendlich großer Basis möglichst gut beinhaltet. Um das zu erreichen, gibt es zwei Möglichkeiten:

- eine geeignete Wahl der Basis. Diese wird normalerweise auf die Eigenschaften der Atome (meistens Ionisierungsenergien) optimiert und sollte mit dem benutzten theoretischen Ansatz zusammenpassen.
- Eine ausreichende hohe Zahl an Basisfunktionen, d.h. eine hohe Dimension des damit ausgezeichneten Unterraums.

Speziell bei der Wahl der geeigneten Basis kommt es auf Geschick, Erfahrung und chemische Intuition an, und zwar um so mehr, je kleiner die verwendete Basis aus praktischen Erwägungen (Rechenzeit und Speicherplatz) sein muß. Das heißt auch, daß die Wahl einer großen, aber ungeeigneten Basis im Sinne des Variationsprinzip durchaus schlechtere Ergebnisse liefern kann als eine sinnvoll gewählte kleine Basis. Bei der Wahl der richtigen Basis müssen die Eigenschaften der Atome und Bindungen im zu berechnenden Systems betrachtet werden.

Grundsätzlich setzen sich Basissätze aus vier verschiedenen Gruppen von Basisfunktionen zusammen, nämlich solche, die die Rumpf (Core)-Orbitale und andere, die die Valenzorbitale beschreiben. Da letztere von großer Wichtigkeit für das chemische Verhalten sind, werden häufig mehrere Gruppen solcher Funktionen benutzt (man spricht von Split-Valenz-Basisfunktionen). Die Anzahl solcher Gruppen wird häufig mit double-, triple- oder quadruple- ξ (sprich: Zeta) bezeichnet. Ein DZ-Basissatz enthält also zwei Gruppen solcher Valenzfunktionen. Zur Erhöhung der Richtungsflexibilität von Basisfunktionen, zur besseren Beschreibung von chemischen Bindungen werden häufig sogenannte Polarisationsfunktionen höheren Bahndrehmoments (p-Funktionen für Wasserstoff oder d-Funktionen für Elemente der zweiten Periode) in den Basissätzen mitberücksichtigt. Solche Funktionen finden sich entweder als P (z. B. in den Dunning-Basissätzen wie TZVP^[293, 294]), als * („*“ bedeutet, daß d-Funktionen in den Elementen der zweiten Periode, „**“ bedeutet, daß auch drei zusätzliche p-Funktionen für Wasserstoff im Basissatz benutzt wurden) oder explizit als „d“ (entsprechend *) bzw. „p“ (entsprechend **) in den Basissatzbezeichnungen wieder. Dabei hängt es von der Definition des Basissatzes ab, ob in kartesischen Koordinaten sechs d-Funktionen oder in Polarkoordinaten fünf d-Funktionen addiert werden. Als vierte Gruppe werden häufig s-Funktionen mit kleinem Exponenten zur Beschreibung diffuser Elektronendichten in Anionen oder extrem langen Bindungen bzw. weitreichenden Wechselwirkungen herangezogen. Diese diffusen Funktionen werden mit „+“, „V“ (*verbose*) oder „aug“ (*augmented*) bezeichnet.^[295] Weniger einfach sind die Bezeichnungen von Pople-Basissätzen, da in der Bezeichnung auch die Kontraktion der Basisfunktionen (eine Basisfunktion besteht aus mehreren Gaußfunktionen mit unterschiedlichen Exponenten) eingeht: z. B. bedeutet 6-31G,^[296] daß das Kernorbital aus einer kontrahierten Funktion aus sechs und die beiden Valenzorbitale aus jeweils drei bzw. einer Gaußfunktion aufgebaut sind.

Hiermit werden die Bezeichnungen für Basissätze, wie z. B. TZ2P, aug-cc-pVTZ oder 6-31+G** einleuchtend und es kann, je nach zu beschreibendem System, die richtige Auswahl von Kern-, Valenz-, diffusen und Polarisationsfunktionen und damit eine geeignete Basissatzwahl getroffen werden. Es wird zwar in der Literatur nicht eindeutig beschrieben, aber eigentlich sollten Pople-Basissätze nur für Rechnungen auf dem Hartree-Fock-Niveau benutzt werden (diese sind nämlich auf HF optimiert)^[296] und für Post-Hartree-Fock-Methoden (siehe 3.1.3) sollten korrelationskonsistente (*correlation-consistent*, cc)^[293] Basissätze Anwendung finden, diese wurden mit Hilfe von CI-Rechnungen (siehe 3.1.3.2) optimiert. Welche Art von Basissätzen für DFT zu wählen ist, ist nicht geklärt, aber zum Glück sind solche Rechnungen anscheinend weniger basissatzabhängig.^[297]

3.1.3 Post-Hartree-Fock-Verfahren

Im Rahmen des SCF-Verfahrens werden die Koeffizienten der Basisfunktionen optimiert. Als Ergebnis erhält man einen orthogonalen Satz an Spinorbitalen (K Basisfunktionen ergeben 2 K Spinorbitale), denen je ein Energieeigenwert zugeordnet ist. Die N Spinorbitale mit der niedrigsten Energie werden dann mit Elektronen besetzt, es sind also (2K–N) Spinorbitale nicht besetzt oder virtuell. Eine besonders gravierende Schwäche der Hartree-Fock-Methode ist die Tatsache, daß lediglich durch den mathematischen Ansatz einer Slaterdeterminante als Wellenfunktion berücksichtigt wird und daß Elektronen gleichen Spins nicht ein und dasselbe Raumorbital besetzen dürfen (Pauli-Verbot). Es wird also nur ein Teil der Fermi-Korrelation, hervorgerufen durch die Abstoßung von Elektronen gleichen Spins, in diesen Rechnungen berücksichtigt. Die restliche nicht-Coulomb-Wechselwirkung zwischen den Elektronen, z. B. die attraktive zwischen Elektronen gleichen Spins, wird in diesem Ansatz nicht betrachtet.

Die anderen Komponenten dieser nicht-Coulomb-Wechselwirkungen, der sogenannten Elektronenkorrelation, wird in diese Rechnungen nicht einbezogen. Dies führt in elektronenreichen Systemen oder solchen mit besonders diffusen Elektronendichten zu großen Fehlern und macht häufig kompliziertere und aufwendigere Methoden (Post-Hartree-Fock-Methoden) nötig. Der Fehler, der durch die Vernachlässigung eines Teils der Elektron-Elektron-Wechselwirkung hervorgerufen wird, wird allgemein als Korrelationsenergie^[298] bezeichnet und kann mit:

$$E_{xc} = E^{FCI} - E^{RHF} \quad (3.7)$$

beschrieben werden. Da in der unrestricted (UHF) Wellenfunktion die unterschiedliche Wechselwirkung zwischen α -Elektronen und anderen α -Elektronen bzw. zwischen α - und β -Elektronen zum Teil berücksichtigt wird, wird für *closed-shell* Moleküle die restricted (RHF) Wellenfunktion als unkorrelierte Referenz benutzt. Diese Korrelationsenergie, die die Fehler der HF-Näherung (die Elektronen bewegen sich nicht unabhängig voneinander) korrigiert, setzt sich wiederum aus zwei Komponenten zusammen: Elektronen gleichen Spins (Fermi-Abstoßung, dieser Teil der Korrelationsenergie wird häufig mit E_x bezeichnet und ist zum Teil selbst in RHF enthalten) und unterschiedlichen Spins (Coulomb-Abstoßung, dieser Teil der Korrelationsenergie wird häufig mit E_c bezeichnet) haben unterschiedliche Wechselwirkungen miteinander. Bei der Betrachtung der Korrelationsenergie sollte zum einen berücksichtigt werden, daß die Korrelationsenergie relativ klein ist (ihr Betrag im Wassermolekül ist nur etwa 5‰ der HF-Energie), andererseits kann dieser kleine Betrag aber für die korrekte Beschreibung von chemischen Phänomenen, z. B. bei der Bestimmung von kinetischen Stabilitäten durch Berechnung von Reaktionsbarrieren, wichtig sein, d. h. der Fehler der Absolutbeträge mag klein, der relative Fehler in Differenzen kann aber sehr groß sein. Aus diesem Grund wurden verschiedenste Ansätze entwickelt, diese Korrelationsenergie in guter Näherung zu bestimmen.

Der SCF-Ansatz erlaubt im Rahmen der oben beschriebenen Näherungen die Bestimmung der besten Eindeterminanten-Wellenfunktion (selbstverständlich limitiert durch die Größe und Gestalt des Basissatzes, also durch Anzahl und Exponenten der Kern-, Valenz-, Polarisations- und diffusen Funktionen). Aus diesem Grund wird klar, daß zur Verbesserung der Wellenfunktion (um eine niedrigere absolute Energie zu erzielen) mehr als eine Slater-Determinante benutzt werden muß. In der Regel wird eine HF-Wellenfunktion als Referenz der Multideterminanten Wellenfunktion benutzt. Diese kann somit wie folgt beschrieben werden.

$$\Psi = a_0 \Phi^{HF} + \sum_{i=1} a_i \Phi_i, \quad \sum_{i=0} a_i = 1 \quad (3.8)$$

Wie diese zusätzlichen Determinanten und ihre Koeffizienten bestimmt werden, sei es störungstheoretisch oder durch Berücksichtigung weiterer Elektronenkonfigurationen, hängt von der Wahl des Post-Hartree-Fock-Verfahrens ab. Im folgenden sollen die wichtigsten korrelierten Methoden vorgestellt werden.

3.1.3.1 Møller-Plesset-Störungsrechnungen zweiter Ordnung (MP2)

Eine Möglichkeit der Post-SCF-Korrektur wurde von Møller und Plesset^[299] entwickelt und im Sinne einer zeitunabhängigen Störungsrechnung auf die Ergebnisse der HF-SCF-Rechnung angewandt. Die ungestörte Wellenfunktion ist dabei die Hartree-Fock-Funktion. Als Störoperator im Sinne der Hartree-Fock-Rechnung dient die Differenz zwischen dem HF-Hamiltonoperator und dem tatsächlichen Hamiltonoperator des n -Elektronensystems. Der Energieterm nullter Ordnung ist gleich der Summe der HF-Orbitalenergien. Die Summe aus den Energietermen nullter und erster Ordnung ist die Hartree-Fock-Energie und damit ebenso bekannt. Erst die Berücksichtigung der Energiekorrektur zweiter Ordnung liefert die erste wirkliche Korrektur der HF-SCF-Energie.

$$\hat{H}_{MP2} = \hat{H}_{HF} + \hat{V}^{(2)} \quad (3.9)$$

mit dem Störoperator zweiter Ordnung

$$\hat{V}^{(2)} = \sum_{i < j}^{occ} \sum_{a < b}^{vir} \frac{\left| \langle \Phi_{ij}^{ab} | \hat{H} | \Phi_0 \rangle \right|^2}{E_0 - E_{ij}^{ab}} \quad (3.10)$$

der genau solche Slater-Determinanten enthält, die die Anregung zweier besetzter HF-Orbitale in zwei virtuelle Orbitale darstellen. Die Summationen in diesem Korrekturterm erstrecken sich theoretisch über eine unendliche Anzahl an virtuellen Orbitalen. Da aber bei Verwendung einer endlichen Basis nur über eine ebenso endliche Zahl von virtuellen Orbitalen summiert werden kann, werden MP2-Korrekturen erst bei Verwendung von hinreichend großen Basissätzen sinnvoll. Sie gewährleisten, daß durch Berücksichtigung der Elektronenkorrelation auf der Grundlage einer zeitunabhängigen Störungsrechnung auch wirklich eine Verkleinerung des Fehlers eintritt, den man bei der HF-SCF-Rechnung durch Vernachlässigung der Elektronenkorrelation macht. Bei der Anwendung der MP2-Methode, wie bei allen Post-Hartree-Fock-Methoden, muß der zum Teil enorme zusätzliche Zeitaufwand zur Berechnung der Korrelationsenergie berücksichtigt werden. Im Beispiel der MP2-Methode ist die Rechenzeit proportional zu N^5 (N = Anzahl der Basisfunktionen), da mit diesem Exponent die Anzahl der Integraltransformationen von Atom- in Molekülorbitale skaliert. Auf der anderen Seite erfaßt eine MP2-Rechnung schon etwa 80-90% der Korrelationsenergie^[300] und stellt damit unter den korrelierten Methoden der Quantenchemie, die die Energie aus der Wellenfunktion bestimmen, die ökonomischste dar.

Höhere Störungsterme finden allerdings zur Zeit kaum Anwendung, da der Zeitaufwand der Rechnung etwa mit $N^{\text{Ord}+3}$ steigt. In der Regel werden auf dem

MP4-Niveau^[301] nur noch die absoluten Energien bestimmt und keine zeitaufwendigen Optimierungen durchgeführt. Der größte Nachteil der Møller-Plesset-Störungstheorie ist, daß sie im Gegensatz zu HF-SCF-Rechnungen nicht dem Variationsprinzip folgt (Gl. 3.5), d. h., daß die MP2-Energie des elektronischen Systems unterhalb des Energieeigenwertes der korrekten Wellenfunktion liegen kann, und daß eine Vergrößerung der Basis oder die Hinzunahme höherer Störungsterme nicht zur Verbesserung der Energie im Sinne des Variationsprinzips (näher an die FCI-Energie) führen muß. Damit lassen störungstheoretische Ansätze eine Extrapolation auf eine unendliche Basis oder höhere Störungen nicht zu. Ferner hat man festgestellt, daß die Energie unter Berücksichtigung höherer Störterme nicht in allen Fällen konvergiert. Da die Störung aus mathematischer Sicht nicht wirklich klein ist, kann es in manchen Fällen (z. B. F⁻ oder Ne) dazu kommen, daß mit größeren n die MP n -Methoden Energien liefern, die immer weiter von der Energie der korrekten Wellenfunktion entfernt sind und mit weitem Abstand um diese Energie oszillieren.^[302] Andererseits ist der MP2-Ansatz Größenkonsistent (*size-consistent*), das heißt, bei Vergrößerung des Systems wird ein der Systemgröße proportionaler Anteil der Korrelationsenergie in der Rechnung berücksichtigt. Er ist also auch in größeren Systemen unbedingt eine Verbesserung gegenüber HF.

3.1.3.2 Konfigurations-Wechselwirkung (CI)

In einer anderen oft benutzten quantenchemischen, korrelierten Methode wird jede zusätzliche Determinante explizit aus einem angeregten Zustand des Systems ermittelt. Aus diesen Determinanten werden dann die Koeffizienten so bestimmt, daß das Gesamtsystem eine Minimalenergie einnimmt. Die Konfigurations-Wechselwirkungen (*configuration interaction*, CI) Methoden werden nach den berücksichtigten Anregungszuständen benannt: CIS^[303] enthält dem entsprechend ‚nur‘ die einfach (*singly*) angeregten Zustände, CISD^[304] schließt dazu noch zweifach (*doubly*) angeregte ein. Die MOs, die hier zur Darstellung der angeregten Slater-Determinanten benutzt werden, werden direkt aus der HF-Referenz-Rechnung entnommen und werden weiter relaxiert. Damit ergibt sich eine CI-Wellenfunktion gemäß:

$$\Psi^{CI} = a_0 \Phi^{HF} + \sum_{\#S} a_S \Phi_S + \sum_{\#D} a_D \Phi_D + \sum_{\#T} a_T \Phi_T \dots \quad (3.11)$$

Bei Rechnungen auf dem CIS Niveau ist zu beachten, daß die Singulett-Übergänge aus dem HF-Grundzustand verboten sind, so daß eine CIS Rechnung für einen

echten Eindeterminantenfall keine Verbesserung der HF-Energie darstellt, da alle Matrixelemente zwischen dem HF-Grundzustand und dem ersten angeregten Zustand null sind. Für Moleküle, die nicht durch eine Determinante (elektronische Konfiguration) beschrieben werden können, sogenannte Multikonfigurationsprobleme (siehe 3.1.5), hat die CIS-Wellenfunktion einen niedrigeren Energieeigenwert als die HF-Wellenfunktion, denn während die HF-Wellenfunktion die beste Eindeterminantenlösung ist, ist sie nicht die beste Φ_0 in einem Multideterminanten Ansatz. Der Singulett-Term erlaubt quasi das Relaxieren der Referenzwellenfunktion und beschreibt damit den Multireferenzcharakter des elektronischen Systems. Die Größe der Singulett-Koeffizienten oder ein vergleichbarer Wert aus dem *coupled cluster*-Ansatz (die Einfachanregungsamplitude, siehe 3.1.3.3) wird häufig zur Bewertung der Anwendbarkeit von Einreferenzmethoden herangezogen.^[305] Höhere Anregungen (dritte und folgende) wiederum haben eine höhere Energie und werden zunehmend unwichtiger. Damit kommt dem Dubletterm die größte Wichtigkeit zu. Er enthält 80–90% der gesamten Korrelationsenergie. Während der Dubletterm die Elektronenkorrelation von Elektronenpaaren beschreibt, stellt der Singuletteil den Anteil des Multireferenzcharakters des Systems dar.

Im Gegensatz zum störungstheoretischen muß der CI-Ansatz nicht iterativ gelöst werden. Durch Diagonalisieren der CI-Matrix ergeben sich die Koeffizienten und Energieeigenwerte der Determinanten der angeregten Zustände direkt. Zwar muß damit die CI-Methode nicht iterativ gelöst werden, aber man sollte die gewaltige Größe der CI-Matrizen und den damit einhergehenden Rechenaufwand nicht außer acht lassen. In der einfachen Rechnung von Wasser (10 Elektronen) mit dem 6-31G(d) Basissatz (es ergeben sich aus 19 Basisfunktionen 38 Spinorbitale) ergibt sich für eine vollständige Konfigurationswechselwirkung (*full configuration interaction*, FCI) Rechnung, in der die Determinanten aller möglichen angeregten Zustände im Basissatzraum berücksichtigt werden, eine $3 \cdot 10^7 \times 3 \cdot 10^7$ Matrix entsprechend einem Gleichungssystem mit 30 Millionen Gleichungen. Die Wellenfunktion einer FCI Rechnung stellt allerdings die bestmögliche im Basissatzlimit dar. Zwar werden dadurch 100% der Korrelationsenergie berücksichtigt, doch ist damit ein für alltägliche chemische Probleme nicht zu bewältigender Rechenaufwand verbunden, und nur kleinste Moleküle mit relativ kleinem Basissatz können beschrieben werden. Damit ist FCI keine Standardmethode und kann nur zur Bestimmung von Referenzsystemen und zur Validierung anderer korrelierter Methoden herangezogen werden.

Obwohl die Koeffizienten in der CI-Methode nicht iterativ gelöst werden, muß die Anzahl der in der Rechnung berücksichtigten Determinanten reduziert werden. Die zweifach angeregten Determinanten tragen den größten Teil der Korrelationsenergie bei und ihre Anzahl (für obiges Beispiel ergeben sich 2485 doppelt angeregte Determinanten) ist selbst für größere Systeme noch überschaubar. Im Gegensatz dazu beträgt die Anzahl der dreifach angeregten Zustände für das oben beschriebene Beispiel schon 40040, so daß man sich für Moleküle in der organischen Chemie häufig auf die CISD Methode beschränkt. Zwar folgt jeder CI-Ansatz streng dem Variationsprinzip doch ein Nachteil dieser Beschränkung ist, daß dadurch die „size-consistency“, die in der FCI Methode erhalten bleibt, aufgehoben wird. Das heißt, daß bei zunehmend größeren Systemen immer weniger Korrelationsenergie durch CISD erfaßt wird, und daß bei der Berechnung von Reaktionsenthalpien die Edukte in einer Art Supermolekül mit einem Abstand von einigen hundert Å in einer Rechnung betrachtet werden müssen, während in größenkonsistenten (*size-consistent*) Methoden die Edukte getrennt voneinander gerechnet werden können. Ein weitere oft genutzte Eigenschaft der CI-Methoden ist, daß sich mit ihnen sehr genau die Energieeigenwerte angeregter Zustände berechnen lassen, die dann zur Simulation von UV- und CD-Spektren benutzt werden können.^[306]

3.1.3.3 *coupled cluster*-Methoden (CC)

In der *coupled cluster*-Theorie wird die Wellenfunktion in Form einer Reihe gemäß

$$\Psi = \left(\sum_{n=0}^N \frac{1}{n!} \hat{T}^n \right) \Phi_0 \quad (3.12)$$

entwickelt.^[307] Hierbei ist N die Anzahl der virtuellen Orbitale und $\hat{T}$ die Summe der Gesamt-*n*-Orbital *cluster*-Operatoren $\hat{T}$

$$\hat{T} = \sum_{i=1}^I \hat{T}_i \quad (3.13)$$

wobei I die höchste *cluster*-Erweiterung (maximal die Anzahl der Elektronen im System; ähnlich der einfach-, doppelt- und dreifach-Anregungen in CI spricht man von *singles*, *doubles* oder *triples* (einfach-, doppelt- oder dreifachanregungs) *cluster*-Amplituden; hierbei schließt eine *coupled cluster*-Rechnung mit „double substitutions“ auch Determinanten höherer Anregung ein). Diese „total cluster-operators“ sind als Summe der einzelnen *cluster*-Operatoren definiert:^[308]

$$\hat{T}_1 = \sum_i \hat{t}_i \text{ bzw. } \hat{T}_2 = \sum_{ij} \hat{t}_{ij} \text{ usw.} \quad (3.14)$$

wobei $\hat{t}$ eine solche Kombination aus Vernichtungs- (a) und Erschaffungsoperatoren ($a^\dagger$), die ein Orbital aus der Referenzdeterminante entfernen bzw. ein Orbital dort einführen und so weitere Determinanten generieren, darstellt, daß sich die eigentlichen *cluster*-Erweiterungen (z. B. würde ein Zweielektronensystem $|\phi_a\phi_b\rangle$ zu $|\phi_a\phi_b + f_a\phi_b + \phi_a f_b + f_a f_b + f_{ab}\rangle$ erweitert werden) aus ihrer Wirkung auf die HF-Referenzwellenfunktion ergeben. Zum Beispiel würde *eine* Erweiterung in einem Vierelektronensystem folgendermaßen in *cluster*-Schreibweise dargestellt werden:^[309]

$$|f_{ij}\phi_k f_l\rangle = \sum_{a>b} \sum_c t_{ij}^{ab} t_l^c |\phi_a\phi_b\phi_k\phi_c\rangle = \sum_{a>b} \sum_c t_{ij}^{ab} a_a^\dagger a_b^\dagger a_i a_j t_l^c a_c^\dagger a_l |\Phi_0\rangle = \hat{t}_{ij}\hat{t}_l |\Phi_0\rangle \quad (3.15)$$

Diese Gleichung zeigt, wie die einzelnen Glieder der *cluster*-Expansion durch eine Reihe von *cluster*-Operatoren, die auf die Referenzwellenfunktion wirken, dargestellt werden können. Gleichung (3.12) ist gleichzeitig der Anfang (die ersten N Glieder) einer Taylorreihe der *e*-Funktion. Damit wird der eigentliche Vorteil der *coupled cluster*-Methode deutlich, denn so folgt für (3.12) unter der Annahme einer unendlichen Basis ($N = \infty$):

$$\Psi^{CC} = e^{\hat{T}} \Phi_0 \quad (3.16)$$

Man spricht vom Exponentialansatz in der *coupled cluster*-Rechnung.^[307] Daraus folgt wiederum:

$$\langle \Phi_0 | e^{-\hat{T}} \hat{H} e^{\hat{T}} | \Phi_0 \rangle = E \quad (3.17)$$

Im Rahmen einer Hausdorff-Expansion^[310] kann dieser Operatorterm erweitert werden zu:

$$e^{-\hat{T}} \hat{H} e^{\hat{T}} = \hat{H} + [\hat{H}, \hat{T}] + \frac{1}{2!} [[\hat{H}, \hat{T}], \hat{T}] + \frac{1}{3!} [[[\hat{H}, \hat{T}], \hat{T}], \hat{T}] + \frac{1}{4!} [[[[\hat{H}, \hat{T}], \hat{T}], \hat{T}], \hat{T}] usw. \quad (3.18)$$

was zunächst nicht wie eine Vereinfachung aussieht! Da aber der Vernichtungs- und der Erschaffungsoperator antikommutieren und $\hat{H}$ maximal vier (in der Zweielektronenkomponente) davon enthält, sind alle Glieder nach dem fünften dieser Gleichung null. Das liefert das Handwerkszeug, die *cluster*-Amplituden iterativ zu bestimmen, und so die *coupled cluster*-Energie zu erhalten. Dabei ist das Verfahren jedoch so rechenaufwendig (die Rechenzeit ist proportional zu N^{7-8}), daß normalerweise nach den Zweifachanregungssubstitutionen abgebrochen wird, und man sich auf CCSD^[311] beschränkt. Neben dem hohen Maß an Korrelationsenergie, das in dieser Methode erzielt wird, hat sie den Vorteil, daß die *coupled cluster*-Theorie *size consistent* und damit allen beschränkten CI-Methoden überlegen ist. Leider folgt die *coupled cluster*-Methode in ihrer heutigen Implementation^[312] (der *coupled cluster*-Operator, wie

er in den quantenchemischen Programmpaketen benutzt wird, ist nicht hermitisch) wie der Møller-Plesset Ansatz nicht dem Variationsprinzip der Quantenmechanik und kann also Energieeigenwerte liefern, die niedriger sind als die FCI-Energie.

Der CCSDT Ansatz, der alle dreifach Anregungen aus $\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3$ enthält, ist für die meisten Systeme von chemischer Bedeutung viel zu rechenaufwendig. Die fehlenden Terme in CCSD, mit denen diese Methode dann alle Terme aus MP2, MP3^[313] und CISDT Rechnungen enthalten würde, können allerdings störungstheoretisch genähert werden, und man erhält die CCSD(T)-Energie.^[314] Diese Methode stellt für chemische Probleme kleiner bis mittlerer Größe (maximal 200 Basisfunktionen für Optimierungen)^[315] die beste verfügbare Methode mit nur einer Referenzwellenfunktion dar. Eine rechnerisch einfachere Methode, die als Näherung des CCSD betrachtet werden kann, ist QCISD (Quadratic Convergence Configuration Interaction).^[316] Hier werden einige *cluster* entkoppelt und die Gesamtmatrix in kleinere Teile geteilt. Das erleichtert die Diagonalisierung und verringert dramatisch den Speicherbedarf, erreicht aber natürlich nicht die Genauigkeit der reinen *coupled cluster*-Methoden.

3.1.3.4 Multikonfigurations Methoden (MCSCF, MRCI und CASSCF)

Moleküle, zu deren korrekter Beschreibung die Berücksichtigung verschiedener Resonanzstrukturen wichtig sind, die nicht durch Symmetrieoperationen ineinander übergehen, können nicht mit den Methoden, die bisher besprochen wurden und jeweils nur eine Elektronenkonfiguration in der Referenzwellenfunktion berücksichtigen, beschrieben werden.

Abbildung 3.1: Die beiden wichtigen Resonanzstrukturen im Ozon. Während die beiden polarisierten Strukturen durch eine Spiegelung ineinander überführbar sind, ist die diradikalische der Grund dafür, daß zur Berechnung dieser Struktur Multireferenzansätze benutzt werden müssen.

Benzol zum Beispiel, hat zwei äquivalente Cyclohexatrien-Resonanzstrukturen und wird korrekt beschrieben. Im Ozon hingegen sind drei verschiedene Resonanzstrukturen wichtig (Abb. 3.1), von denen zwei durch eine Spiegelung ineinander überführt werden können (siehe oben). Die dritte beschreibt einen ganz anderen elektronischen Zustand, so daß Ozon nur durch Methoden korrekt beschrieben wird, die für jede dieser beiden wirklich verschiedenen Resonanzstrukturen mindestens eine eigene

Determinate berücksichtigen, deren Orbitale und Koeffizienten gemäß des Variationsprinzips optimiert werden.

Für solche Multireferenzmethoden gibt es verschiedenste Ansätze. Im einfachsten Fall wird für jede Resonanzstruktur genau eine Slaterdeterminante angesetzt und mit einem Koeffizienten versehen. Natürlich muß die Summe dieser Koeffizienten eins sein. Die Koeffizienten und Orbitale werden dann im Rahmen einer Multikonfigurations-SCF Rechnung (*multi configuration self consistent field*, MCSCF)^[317-319] optimiert. Darauf aufbauend können diese MCSCF-Determinanten als Referenz einer Konfigurations-Wechselwirkungs-Rechnung dienen, was zur Multireferenz-Konfigurations-Wechselwirkungsmethode (*multi reference configuration interaction*, MRCI)^[319-321] führt. Bei diesen Methoden ist die Auswahl der für wichtig erachteten elektronischen Strukturen kritisch und führt leicht zu falschen oder nicht sinnvollen Ergebnissen (siehe 3.1.5).

Abbildung 3.2: Die Erweiterung des Konfigurationsraumes in der CASSCF-Methode am Beispiel einer CASSCF(4,4)-Expansion.

In der wichtigsten (am häufigsten benutzten) Multireferenz Methode wird durch die Auswahl von n Elektronen, deren Orbitale sich zwischen den wichtigen

Resonanzstrukturen besonders stark ändern und einer gewissen Anzahl von m -unbesetzten Orbitalen ein Basissatzunterraum (*active space*) festgelegt. Durch eine FCI-Expansion in diesem aktiven Raum werden die Konfigurationen für eine MCSCF bestimmt. Auch in der Methode des vollständig aktiven Raumes CASSCF(n,m) (*complete active space self consistent field*, siehe Abb. 3.2)^[317, 321, 322] ist die Auswahl der wichtigen Konfigurationen bzw. des aktiven Raumes kritisch, z. B. sind nicht immer die $\frac{n}{2}$ höchsten besetzten Orbitale wichtig und tieferliegende müssen in den aktiven Raum verschoben werden. Daher kann keine Multireferenzmethode als „*Black Box*“ benutzt werden. Sie erfordern immer ein tiefes Verständnis der zu berechnenden Strukturen und es sind häufig mehrere Versuche notwendig, bis alle relevanten Konfigurationen berücksichtigt und alle unwichtigen außer acht gelassen sind.

Neben Molekülen mit mehreren Resonanzstrukturen gleicher Multiplizität erlauben diese Multireferenz Ansätze auch problematische Fälle mit nicht eindeutigen Spinzuständen (z. B. kleinen singulett-triplett Abständen) zu rechnen. Sie sind allerdings alle rechentechnisch extrem aufwendig und werden dementsprechend selten und nur für kleinere Systeme (mit etwa 10–12 Schweratomen) benutzt.

3.1.4 Methoden der Dichtefunktionaltheorie (DFT)

Eine entscheidende Vereinfachung der Schrödinger-Gleichung wird durch die Dichtefunktionaltheorie (DFT)^[323] erreicht. Durch sie wird es möglich, das Mehrkörperproblem des SCF und der Post-Hartree-Fock-Verfahren in eine effektive Einteilchengleichung zu überführen und die damit notwendige Näherung zu umgehen.

Die Grundlage der DFT bildet das Hohenberg-Kohn (HK) Theorem,^[324] welches einen eindeutigen, funktionalen Zusammenhang zwischen der Vielteilchenwellenfunktion des Grundzustands $\Psi_0(r)$, dem Potential $\vartheta(r)$ und der Elektronendichte $\rho(r)$ herstellt. Das wiederum bedeutet, daß die Vielteilchenwellenfunktion *zu viel* Information enthält, und es ausreicht, die Elektronendichte zu bestimmen.

$$\Psi_0(r) \leftrightarrow \vartheta(r) \leftrightarrow \rho(r) \quad (3.19)$$

Ein bisher unbekanntes Funktional ist dann in der Lage die Energie des elektronischen System eindeutig zu bestimmen. Da $\Psi_0(r)$ ein eindeutiges Funktional der Dichte ist, können auch alle anderen Observablen als Funktional der Dichte geschrieben werden. Insbesondere trifft das auf die kinetische Energie $T(\rho)$ und die Elektron-Elektron-Wechselwirkung $W(\rho)$ zu. Hohenberg und Kohn konnten zeigen,^[324] daß für

ein gegebenes, externes Potential $\vartheta(r)$ ein Funktional $E_\vartheta(\rho)$ existiert, für das die Grundzustandsenergie E_0 eine untere Schranke darstellt. Soweit folgt die DFT also dem Variationsprinzip der Quantenmechanik.

$$E_S(\rho) = \langle \Psi(\rho) | \hat{T} + \hat{W} + \hat{V} | \Psi(\rho) \rangle \quad (3.20)$$

$$= T(\rho) + W(\rho) + \int \rho(r) \vartheta(r) d^3r \geq E_0 \quad (3.21)$$

Die Elektron-Elektron-Wechselwirkung $W(\rho)$ kann in einen klassischen Coulombteil $J(\rho)$

$$J(\rho) = \iint \frac{\rho(r_i) \rho(r_j)}{|r_i - r_j|} d^3r_i d^3r_j \quad (3.22)$$

und einen Restterm aufgeteilt werden, der Austausch-Korrelations-Funktional E^{xc} genannt wird.^[80]

$$W(\rho) = J(\rho) + E^{xc}(\rho) \quad (3.23)$$

Wären die Funktionale $T(\rho)$ und $W(\rho)$ bekannt, könnte damit die Energie des Systems auf einfache Weise und ohne die SCF-Näherung bestimmt werden, da dadurch das Vielteilchenproblem auf das Auffinden derjenigen Dichtefunktion $\rho(r)$, die unter Wirkung des wahren Funktionals die minimale Energie $E_\vartheta(\rho)$ liefert, reduziert ist.

Die Schwierigkeit, geeignete Funktionale für $T(\rho)$ und $W(\rho)$ zu finden, führte zur Idee von Kohn und Sham (KS),^[325] das Vielteilchenproblem durch ein effektives Einteilchenproblem zu ersetzen und Molekülorbitale ähnlich denen in der Hartree-Fock-Theorie zu verwenden. Dazu wird das Funktional $F(\rho)$ aufgeteilt in:

$$F(\rho) = J(\rho) + T^{KS}(\rho) + E^{xc}(\rho) \quad (3.24)$$

Der erste Term beschreibt die Coulomb-Energie der Ladungsverteilung, $T^{KS}(\rho)$ stellt die kinetische Energie des Einteilchensystems dar und der Rest-Term $E^{xc}(\rho)$ enthält alle darüber hinausgehenden Wechselwirkungen und wird Austausch-Korrelations-Funktional genannt. Fordert man nun, daß die KS-Dichte $\rho^{KS}(r)$ exakt gleich der Dichte $\rho(r)$ des wechselwirkenden Vielteilchenproblems ist, dann ist durch das HK-Theorem gewährleistet, daß auch die Grundzustandswellenfunktionen Ψ_0 und Ψ^{KS} und damit auch die Grundzustandsenergien übereinstimmen. Um den Grundzustand zu finden, muß das Energiefunktional $E_\vartheta(\rho)$ unter der Nebenbedingung konstanter Elektronenzahl minimiert werden. Entsprechend Gleichung (3.24) kann das effektive Potential aus einzelnen Potentialen dargestellt werden:

$$v_{\text{eff}}(\rho) = v(\rho) + \int dr' \frac{\rho(r')}{|r-r'|} + v^{\text{xc}}(\rho) \quad (3.25)$$

Die Grundzustandsdichte kann nun gefunden werden, indem zuerst die Einteilchen-Schrödinger-Gleichung für das KS-System gelöst wird.

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{\text{eff}}(r)\right)\phi_i^{\text{KS}} = \varepsilon_i \phi_i^{\text{KS}} \quad (3.26)$$

Natürlich muß diese Kohn-Sham-Gleichung genauso wie die SCF-Gleichungen iterativ gelöst werden, da das effektive Potential nicht linear von den Einteilchenfunktionen ϕ_i^{KS} abhängt. Da in der DFT Spinzustände nicht berücksichtigt werden, enthält jedes besetzte KS-Orbital ϕ_i^{KS} zwei Elektronen (in einem N -Elektronen System werden die ersten $N/2$ Orbitale besetzt) und der Ausdruck für die Grundzustandsdichte lautet

$$\rho = 2 \sum_i^{N/2} |\phi_i^{\text{KS}}|^2 \quad (3.27)$$

wobei die Orbitale aufsteigend nach den Einteilchenenergien ε_i geordnet sind. Die Energie des Grundzustands läßt sich nun ohne Zuhilfenahme des Funktionals der kinetischen Energie $T^{\text{KS}}(\rho)$ berechnen, indem man die Lösung der KS-Gleichung verwendet. Dazu vergleicht man die Energiefunktionale des KS- und des wechselwirkenden Systems. Das Energiefunktional des KS-Systems besteht nur aus der kinetischen Energie des Einteilchensystems und dem externen Kernpotential:

$$E_{\vartheta}^{\text{KS}}(\rho) = T^{\text{KS}}(\rho) + \int \rho(r) v(r) d^3r \quad (3.28)$$

Der Unterschied besteht also in den Termen der Elektron-Elektron-Wechselwirkung.

$$E_{\vartheta}(\rho) = E_{\vartheta}^{\text{KS}}(\rho) + J(\rho) + E^{\text{xc}}(\rho) \quad (3.29)$$

Aus Gleichung 3.28 erhält man eine Beziehung, in der $T^{\text{KS}}(\rho)$ durch die Einteilchenenergien ausgedrückt werden kann.

$$2 \sum_i^{N/2} \varepsilon_i = T^{\text{KS}}(\rho) + \int \rho(r) v_{\text{eff}}(r) d^3r \quad (3.30)$$

Damit ergibt sich:

$$E_{\vartheta}(\rho) = 2 \sum_i^{N/2} \varepsilon_i - \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} d^3r d^3r' + E^{\text{xc}}(\rho) + \int \rho(r) v^{\text{xc}}(r) d^3r \quad (3.31)$$

Die Grundzustandsenergie des Vielteilchensystems kann somit bestimmt werden, falls ein Austausch-Korrelations-Funktional $E^{\text{xc}}(\rho)$ und dessen Ableitung nach der Dichte $v^{\text{xc}}(\rho)$ zur Verfügung steht. Dieses Funktional enthält Beiträge der

Vielteilchenwechselwirkung. Obwohl dieses Funktional unbekannt ist, haben Näherungen zu diesem bereits eindrucksvoll gezeigt, daß sie in der Lage sind, bei geringerem Rechenaufwand Ergebnisse zu erzielen, die oft die Ergebnisse aus der MP2-Störungstheorie an Qualität übertreffen (siehe 3.1.5 und Lit. [315]). Die Anwendung dieser genäherten Funktionale hat zur Folge, daß die DFT-Methoden nicht dem Variationsprinzip folgen und absolute Energien liefern können, die unterhalb der exakten (FCI) sind. Im weiteren sollen nur die in dieser Arbeit benutzten Funktionale B, B3 und LYP beschrieben werden.

Aufbauend auf Diracs Austausch-Funktional E_X^{D30} ,^[326] das die exakte Austauschenergie des einheitlichen Elektronen-Gases (*uniform electron gas*, Jellium)^[323] beschreibt

$$E_X^{D30} = -\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi} \right)^{1/3} \int \frac{|\nabla \rho(r)|}{x(r)} d^3 r \quad \text{mit} \quad x(r) = \frac{|\nabla \rho(r)|}{\rho^{4/3}(r)} \quad (3.32)$$

hat Becke das B88- oder B-Funktional^[327] entworfen. Da Diracs Funktional für große r , z. B. in Rydbergzuständen, schlechte Ergebnisse erzielt, korrigiert Becke mit einem x^2 -Term, der entsprechend empfindlicher auf große r reagiert. Dieser Zusatzterm wird mit einem empirischen Faktor ($b=0.0042$), der aus Anpassungen auf die Edelgasatomenergien bestimmt wurde, skaliert. Das B88-Funktional ist heute eins der wichtigsten „pure“ DFT (rein aus DFT-Funktionalen, ohne HF-Energie Anteil) Austausch-Funktionale.^[327]

$$E_X^{B88} = E_X^{D30} - b \int \rho_\alpha^{1/3} \frac{x^2}{1 + 6\beta x \sinh^{-1} x_\alpha} d^3 r \quad (3.33)$$

Entsprechend dem Dirac-Funktional, das die Austausch-Energie des Jelliums bestimmt, entwickelten Vosko, Wilk und Nussair (VWN)^[328] ein Funktional, das die Korrelationsenergie des Jelliums nähert. Unskaliert gibt dieses Funktional viel zu große Energien für chemische Systeme. Aus diesem Grund entwickelten Lee, Yang und Parr (LYP) dieses Funktional weiter,^[329] indem sie anstatt des Elektronengases die Eigenschaften des Heliumatoms näherten (das Funktional enthält vier Faktoren, die auf experimentelle Daten des Heliumatoms angepaßt wurden). Dieses Funktional liefert, angewandt auf Atome oder Moleküle, viel bessere Energien als das ursprüngliche VWN-Funktional und ist heute wohl das wichtigste Korrelationsfunktional.^[330]

Um die Ergebnisse von DFT-Rechnungen zu verbessern, ohne neue, kompliziertere Funktionale entwerfen zu müssen, wurden die bekannten Funktionale zusammen mit der HF-Energie zu sogenannten Hybrid-Funktionalen kombiniert. Das wichtigste ist das B3LYP-Hybrid-Funktional.^[331] Obwohl mit weiteren empirischen

Faktoren behaftet (somit quasi semiempirisch), ist das B3LYP-Funktional heute wohl das in der Chemie am meisten angewandte Funktional in der Dichtefunktionaltheorie.

$$E^{B3LYP} = (1 - c_1)E_X^{D30} + c_1E_X^{F30} + c_2E_X^{B88} + (1 - c_3)E_C^{VWN} + c_3E_C^{LYP} \quad (3.34)$$

Hierin sind c_1 , c_2 und c_3 an 56 Atomisierungsenergien, 42 Ionisierungspotentiale, 8 Protonaffinitäten und 10 vollständige Atomisierungsenergien von Verbindungen mit Elementen der ersten und zweiten Periode des Periodensystems angepaßt.^[332] Es stellt für die meisten chemischen Probleme, speziell bei größeren Molekülen, den besten Kompromiß dar. Ein DFT-Ansatz mit diesem Funktional liefert gute Ergebnisse bei relativ kleinem Rechenaufwand.

3.1.5 Interludium: Die Korrelationsenergie

Am Beispiel des Lithiumdimers soll in diesem Abschnitt die Leistungsfähigkeit der bisher vorgestellten Methoden präsentiert werden. Im Li_2 Molekül spielt die Elektronenkorrelation eine große Rolle. Die Bewegungen der beiden Valenzelektronen sind so stark aneinander gekoppelt, daß die einfache Hartree-Fock-Methode selbst mit einem großen Basissatz nur etwa 17% der Bindungsenergie (Experimenteller Wert: $D_e=1.05$ eV) findet (Tab. 3.1).^[333]

Neben der Tatsache, daß der HF-Ansatz vollständig unzureichend für dieses Problem ist, ist hier die starke Basissatzabhängigkeit der Møller-Plesset-Rechnungen zu beobachten. Während mit einem relativ kleinen Basissatz in MP2 ein Fehler von 90% auftritt, der damit sogar größer ist als der HF-Fehler, reduziert sich dieser bei der Benutzung einer großen Basis auf 20%. Mit der selben Basis findet MP4 weitere 17% der experimentellen Bindungsenergie und der Fehler beträgt nur noch 3%. In diesem Beispiel des Lithiumdimers mit seinen zwei Valenzelektronen stellen die QCISD(FC), CCSD(FC) und CISD(FC) Rechnungen im Rahmen der *frozen core*-Näherung (die Rumpfelektronen werden nicht in der korrelierten Rechnung berücksichtigt) allesamt FCI Rechnungen dar, da maximal nur zweifach angeregte Zustände vorliegen können, und liefern dementsprechend dieselbe Energie. In diesen Methoden werden 99.1% des experimentellen Wertes gefunden. Werden auch die Rumpfelektronen in korrelierte Rechnung herein genommen, so sinken zwar die absoluten Energien von Monomer und Dimer, doch sind die Ergebnisse schlechter als in der *frozen core*-Näherung. Das mag seine Ursache zum einen in Fehlerkompensationen im FC Fall liegen, zum anderen aber sind die *correlation-consistent* (cc) Basissätze auf *frozen core* optimiert. Erst unter der

störungstheoretischen Miteinbeziehung aller Dreifachanregungen wird das Ergebnis weiter verbessert und CCSD(T,full) weicht nur 3‰ vom experimentellen Wert ab.

Tabelle 3.1: Die Leistungsfähigkeit verschiedener quantenmechanischer Methoden bei der Bestimmung der Dissoziationsenergie des Lithiumdimers. FC $\equiv$ Rechnung unter *frozen core*-Näherung. Die Rumpfelektronen werden nicht mitkorreliert; full $\equiv$ Rechnung ohne FC. Die Rumpfelektronen sind in der Korrelation enthalten.

Methode	Basissatz	$E_{\text{abs}}(\text{Monomer})$ [au]	$E_{\text{abs}}(\text{Dimer})$ [au]	D [eV]	$D^{\text{QM}} / D^{\text{Exp}}$
HF	3–21G	–7.38151	–14.76925	0.169	0.161
HF	6–31+G*	–7.43156	–14.86760	0.122	0.116
HF	6–311++G(3df,3pd)	–7.43203	–14.87037	0.172	0.164
HF	cc–pV5Z	–7.43270	–14.87183	0.175	0.166
BLYP	6–31+G*	–7.48042	–14.99311	0.878	0.836
BLYP	cc–pV5Z	–7.48258	–14.99795	0.892	0.850
BLYP	6–311++G(3df,3pd)	–7.48044	–14.99412	0.905	0.862
B3LYP	6–31+G*	–7.49120	–15.01472	0.879	0.838
B3LYP	cc–pV5Z	–7.49288	–15.01893	0.902	0.859
B3LYP	6–311++G(3df,3pd)	–7.49133	–15.01609	0.909	0.866
MP2(FC)	6–31+G*	–7.43211	–14.86757	0.091	0.087
MP2(FC)	cc–pV5Z	–7.46544	–14.95985	0.789	0.751
MP4(FC)	cc–pV5Z	–7.43270	–14.90117	0.973	0.927
MP4(full)	cc–pV5Z	–7.47022	–14.97656	0.983	0.936
CISD(FC)	cc–pV5Z	–7.43270	–14.90363	1.040	0.991
CISD(full)	cc–pV5Z	–7.47028	–14.97309	0.885	0.843
QCISD(FC)	cc–pV5Z	–7.43270	–14.90363	1.040	0.991
QCISD(full)	cc–pV5Z	–7.47029	–14.97856	1.034	0.985
CCSD(FC)	cc–pV5Z	–7.43270	–14.90363	1.040	0.991
CCSD(full)	cc–pV5Z	–7.47029	–14.97855	1.034	0.984
CCSD(T,full)	cc–pV5Z	–7.47031	–14.97910	1.047	0.997
CASSCF(4,4)	cc–pV5Z	–7.39816	–14.89198	2.543	—
CASSCF(4,6)	cc–pV5Z	–7.43203	–14.90137	0.992	0.945
CASSCF(6,6)	cc–pV5Z	–7.38228	–14.89659	3.511	—
CASSCF(6,8)	cc–pV5Z	–7.43201	–14.90155	0.998	0.950

Vergleicht man die absoluten Energien dieser Rechnung ohne *frozen core*-Näherung mit denen aus DFT oder die aus CCSD(FC) mit denen von MP2(FC) wird deutlich, daß weder DFT noch Möller-Plesset-Rechnungen dem Variationsprinzip folgen. Sie erzeugen tiefere absolute Energien als die entsprechenden FCI Rechnungen, demonstrieren aber trotzdem die außerordentliche Leistungsfähigkeit der DFT Methoden: Schon mit einem kleinen Basissatz werden die Ergebnisse erzielt, die mit MP2 nur mit einem sehr großen Funktionsraum zu erhalten waren. Insgesamt sind die DFT-Rechnungen in diesem Beispiel kaum basissatzabhängig und eine Vergrößerung der

Basis erzeugt nicht zwangsläufig ein besseres Ergebnis, da wie oben beschrieben eine größere Basis nicht unbedingt ‚besser‘ sein muß.

Bei den CI-Methoden muß beachtet werden, daß sie nicht größenkonsistent sind. Es kann also nicht das Lithiummonomer mit dem Dimer direkt verglichen werden. Anstatt der Rechnung des Monomers muß ein „Supermolekül“, zwei Monomere in weitem Abstand, gerechnet werden. Zum besseren Vergleich wurde die Energie dieser Struktur halbiert und als Monomer in der Tab. 3.1 aufgeführt. Bei diesen Methoden muß also nicht nur auf die korrekte elektronische Struktur im Dimer geachtet werden, sondern schon die Berechnung der Energie des Monomers erfordert besondere Aufmerksamkeit. Das wird besonders deutlich in den CASSCF-Rechnungen. Schon CASSCF(4,4) liefert eine niedrige Energie für das „echte“ Lithiumdimer, nahe an der CISD-Methode, doch ist das Ergebnis aus der Rechnung des „Supermoleküls“ sinnlos. Dasselbe passiert bei CASSCF(6,6), während CASSCF(4,6) und CASSCF(6,8) bessere Ergebnisse als MP4 erzielen. Die Erklärung für dieses Verhalten liegt in der Wahl des aktiven Raumes. Erst wenn das vierte virtuelle Orbital (das $2\sigma^*$ -Orbital) mitkorreliert wird, erhält man ein sinnvolles Ergebnis für das „Monomer“ und eine Dissoziationsenergie, die nahe an der von FCI ist. Hier wird deutlich, wie wichtig die Wahl der berücksichtigten Konfigurationen ist.

In dieser kurzen Zusammenstellung sollte gezeigt werden, wie viele Dinge bei der quantenchemischen Berechnung selbst eines so kleinen Moleküls wie dem Lithiumdimer zu beachten sind. In jedem Fall ist die Wahl der Methode und ihre richtige Handhabung entscheidend dafür, ob sinnvolle Ergebnisse erzielt werden.

3.1.6 Die semiempirische *Austin Method 1* (AM1)

Alle oben besprochenen quantenchemischen *ab initio* Methoden sind derzeit für große Systeme mit mehr als 100 Atomen nicht mehr anwendbar, da solche Rechnungen, auch die auf HF-Niveau, viel Rechenzeit und Speicher benötigen. Als Alternative bieten sich Kraftfeld- und semiempirische Methoden an. Erstere werden wie bereits erwähnt für sehr große Probleme mit Grundzustandsgeometrien, wie z. B. bei der Simulation von Peptid- oder Enzym-Substrat Wechselwirkungen, benutzt. Diese Kraftfeldmethoden sind aber nicht genau, wenn es darum geht ungewöhnliche Strukturen oder ungewöhnliche Bindungstypen genau zu beschreiben. In solchen Fällen, und wenn *ab initio*-Methoden zu anspruchsvoll sind, bieten sich semiempirische Rechnungen an. Hier werden zwar elektronische Wechselwirkungen betrachtet doch werden nicht alle explizit berechnet,

und die, die in den Rechnungen berücksichtigt werden, werden mit empirischen Faktoren an experimentelle Daten angepaßt. Im folgenden sollen die wichtigsten Methoden und deren Näherungen vorgestellt werden.

Wie in allen semiempirischen MO-Methoden,^[288] wie z. B. auch MNDO^[289] (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) oder PM3^[285, 334] (*Parametric Method Number 3*), werden in der *Austin Method 1* (AM1)^[77, 78] viele der weniger ‚wichtigen‘ Integrale anderer *ab initio*-Ansätze vernachlässigt. Hierdurch wird zum einen der Rechenaufwand gewaltig verringert (im Vergleich zu HF oder DFT Rechnungen wird nur etwa ein Tausendstel der Rechenzeit benötigt) aber zum anderen wird, um chemisch bzw. physikalisch sinnvolle Ergebnisse zu erhalten, eine semi-empirische Parametrisierung der verbleibenden, berücksichtigten Integrale nötig. Zum Beispiel werden in diesen Methoden alle Drei- und Vierzentrenintegrale vollständig vernachlässigt, sämtliche Einzentren-zweielektronenintegrale werden aus spektroskopischen Daten der Atome gewonnen und die Abstoßung zwischen den Atomkernen mit ihren kernnahen Elektronen, wird durch eine auf Moleküldaten angepaßte Funktion parametrisiert.

Durch diese Näherungen und die daraus resultierende Rechengeschwindigkeit ermöglicht AM1 z. B. die Optimierung organischer Moleküle in der Größenordnung von 1000 oder mehr Schweratomen und ist damit in der Lage, Strukturen und Eigenschaften von Molekülen und Reaktionen zu berechnen, auf die derzeit keine *ab initio*-Methode anwendbar ist.

- Hierbei beschreibt AM1 die Stärke von Wasserstoffbrückenbindungen relativ gut (aber fast immer zu klein), wobei die Geometrien allerdings oft von experimentellen Daten und Ergebnissen auf höheren quantenchemischen Niveaus abweichen.^[335]
- Hypervalente Strukturen werden nur schlecht beschrieben.^[286, 336]
- Rotationsbarrieren, insbesondere solche von Gruppen mit Doppelbindungscharakter, werden viel zu klein bestimmt.^[337]
- Schwache Wechselwirkungen, wie z. B. van der Waals-Komplexe oder Wasserstoffbrückenbindungen, werden systematisch als zu schwach bestimmt.^[283, 338]
- Obwohl AM1 Parameter für einige Metalle enthält (die im übrigen oft nur an wenigen Molekülen optimiert sind),^[78] sind die Ergebnisse sehr unzuverlässig, und AM1 ist in diesen Fällen nur mit Vorsicht anzuwenden.^[284, 287]

Trotz dieser Einschränkungen ist AM1 oft eine gute Methode, um ein Ergebnis mit akzeptabler Genauigkeit ohne extremen Rechenaufwand zu erhalten und sie ist manchmal aufgrund der Größe der Systeme die einzig verfügbare. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß AM1 immer noch eine MO-Methode ist und daher auf ‚ungewöhnliche Strukturen‘, wie z. B. Cyclopropyl- und Cyclobutylgruppen oder Übergangs- bzw. elektronisch angeregte Zustände verlässlicher reagiert als Kraftfeldmethoden. Zwar sind sowohl semiempirische als auch Kraftfeldmethoden vollständig auf die Eigenschaften und Strukturen von Molekülen im Grundzustand angepaßt, doch als MO-Methode verhält sich z. B. AM1 sehr viel zuverlässiger.

3.2 Analysemethoden und Hilfsmittel der Computerchemie

Neben den bis hierher beschriebenen quantenchemischen Methoden, die es erlauben Energien von Strukturen und über den Umweg der Geometrieoptimierung auch die Strukturen selbst ‚auszurechnen‘, stellt die Computerchemie Hilfsmittel zu Analyse dieser Daten (der Wellenfunktion) zur Verfügung. So ist z. B. die Partialladung eines Atoms in einem Molekül keine Observable der Wellenfunktion, also nicht *ab initio* daraus bestimmbar. Andererseits aber geben solche Ladungen dem praktischen Chemiker wichtige Hinweise über die Reaktivität der Verbindung unter Betrachtung. Durch eine im folgenden näher beschriebene Methode lassen sich Elektronen und Orbitale soweit lokalisieren, daß diese Information erhältlich wird. Mit ähnlichen Werkzeugen lassen sich Lösungsmittel simulieren oder Pfade entlang der Reaktionskoordinate verfolgen. Die im Rahmen dieser Arbeit benutzen Analysemethoden dieser Art sollen im folgenden beschrieben werden.

3.2.1 Die Natural-Bond-Orbital-Methode (NBO)

Zwei zentrale Ziele der Natural-Bond-Orbital-Methode (NBO-Analyse) von Weinhold und Reed^[339, 340] sind die Berechnung wenig basissatzabhängiger atomarer Partialladungen und die Bestimmung einer *Lewis-artigen* Struktur eines Moleküls aus seiner Wellenfunktion. Sie gibt Bilder der quantenmechanischen Wellenfunktion als chemisch verständliche Strukturen wieder. Dabei sind die Einfach- und Mehrfachbindungen und die freien Elektronenpaare so weit lokalisiert, daß es dem Bild der klassischen Chemie entspricht. Daneben wird angegeben, inwieweit die quantenmechanische Wellenfunktion durch diese Lewis-Struktur repräsentiert wird, und wie groß der Anteil in der Wellenfunktion ist, der nicht durch diese Lewis-Struktur dargestellt werden

kann, wie etwa Elektronen in Rydberg-Zuständen oder d-Orbitalbeteiligung. Ausgangspunkt der Analyse ist die diagonalisierte Einelektronen-dichtematrix erster Ordnung.

Die Durchführung erfolgt in mehreren Stufen:

- Die Einzentrenblöcke D_{AA} dieser Dichtematrix werden diagonalisiert, was zu den nichtorthogonalen *pre*-Natural Atomic Orbitals (NAO) führt.
- Die stark besetzten *pre*-NAOs werden untereinander so orthogonalisiert, daß die stark besetzten Orbitale möglichst erhalten bleiben (besetzungsgewichtete, symmetrische Orthogonalisierung, *occupation weighted symmetrical orthogonalization*, OWSO).
- Die schwach besetzten Orbitale der einzelnen Zentren werden zu den stark besetzten Orbitalen orthogonalisiert (Schmidt-Orthogonalisierung).
- Die schwach besetzten Orbitale werden untereinander orthogonalisiert. Die so erhaltenen Orbitale werden als natürliche Atomorbitale (NAOs) bezeichnet. Die Summation über die Orbitalbeiträge, die zu einem Atom gehören, ergeben die Partialladungen. Hierbei kann es durch die Aufteilung in verschiedene Blöcke vorkommen, daß z. B. diffuse freie Orbitale scheinbar weniger als zwei Elektronen enthalten. Diese Besetzungen wird im folgenden zur Charakterisierung der natürlichen Orbitale herangezogen.

Die Bestimmung der natürlichen Bindungsorbitale (NBOs) erfolgt dann ebenfalls in mehreren Schritten:

- NAOs in den Einzentrenblöcken mit Besetzungszahlen größer 1.999 werden als Rumpforbitale identifiziert und entfernt.
- NAOs in den Einzentrenblöcken mit Besetzungszahlen größer 1.900 werden als freie Elektronenpaare identifiziert und entfernt.
- Die Zweizentrenblöcke D_{AB} werden diagonalisiert. NBOs werden durch hohe Besetzungszahlen identifiziert. Gegebenenfalls kann auch nach Dreizentrenbindungen gesucht werden.
- Die NBOs werden als Linearkombination der NAOs berechnet.

Problematisch bei der Methode ist die Berechnung der NAOs aus den *pre*-NAOs, weil stark besetzte *pre*-NAOs anders berücksichtigt werden als schwach besetzte *pre*-NAOs. Die Methode ist damit z. B. ungeeignet, zu entscheiden, ob besetzte d-Orbitale in

hypervalenten Hauptgruppenverbindungen als echte Valenzorbitale an der Bindung teilnehmen oder Polarisationsfunktionen sind. In der Chemie der zweiten Periode, insbesondere in der organischen Chemie stellt eine NBO-Analyse aber die zuverlässigste Methode zur Bestimmung von Partialladungen und Bindungsordnungen dar. Sie gibt insbesondere dem organischen Chemiker ein Werkzeug in die Hand, quantenchemische Ergebnisse mit den ihm vertrauten Lewis-Strukturen zu visualisieren.

3.2.2 Das selbstkonsistente Reaktionsfeld (SCRF)

Im folgenden sollen die Modelle des selbstkonsistenten Reaktionsfeldes (*self-consistent reaction field*, SCRF) der *ab initio* Methoden beschrieben werden. Solche Methoden sind auch in Kraftfeld- und semiempirischen-Rechnungen anwendbar, doch wurden im Rahmen dieser Arbeit nur SCRF-Rechnungen auf dem DFT-Niveau angewendet. Im SCRF-Modell wird das Lösungsmittel als ein gleichförmig polarisierbares Medium (das *reaction field*), das allein durch seine Dielektrizitätskonstante beschrieben ist, dargestellt. Das zu rechnende Molekül befindet sich in einem Hohlraum (*cavity*) ausreichender Größe in diesem Lösungsmittel. Die Bildung dieser *cavity* ist endotherm, während Dispersionswechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und Substrat das System stabilisieren. Desweiteren tritt das Dipolmoment eines polaren Substrates mit dem des Lösungsmittels in elektrostatische Wechselwirkung, was das System weiter stabilisiert. Daraus ergibt sich folgender Energiegewinn durch Lösen

$$\Delta G_{\text{Lösung}} = \Delta G_{\text{Cavity}} + \Delta G_{\text{Dispersion}} + \Delta G_{\text{Elektrostatik}} \quad (3.35)$$

Die verschiedenen SCRF-Modelle unterscheiden sich durch die Art, mit der die Größe und Gestalt der Cavity berücksichtigt wird. Im einfachsten Fall, dem Onsager-odell,^[341] ist die Cavity eine Kugel, die das Substrat vollständig umgibt. Im Gegensatz dazu paßt sich in den polarisierten Kontinuummodellen (*Polarized Continuum Model*, PCM)^[342, 343] die Cavity dem Molekül an, indem um jedes Atom eine Kugel terrassenförmig gelegt wird. Die Gesamtheit der Kugeln um die Atome ergibt dann die Cavity. In der Isodensity PCM (IPCM) Methode wird die Cavity nach jedem SCF-Cyclus neugestaltet, bis die Energie minimiert ist, und die Cavity nach dem letzten SCF-Cyclus sich selbst ergibt, und damit Selbstkonsistenz erreicht ist. In der *self consistent*-IPCM (SCIPCM)^[344] Methode werden die Effekte der Solvatisierung bereits im SCF-Cyclus berücksichtigt. Aus der Elektronendichte des letzten SCF-Schritts wird die Energie einschließlich der Solvatisierung, die ihrerseits von der Form und Größe der Cavity und damit wiederum von der Elektronendichte abhängt, bestimmt, so daß die Form und

Gestalt der Cavity und damit die Solvatisierungsenergie iterativ bestimmt werden können. Damit wird das Solvatisierungsproblem mit dem SCF in einem Zuge und nicht als ein darauffolgender Schritt gelöst. Die SCIPCM berücksichtigt alle Wechselwirkungen zwischen der Cavity und dem umgebenden *reaction field*, auch solche, die in den IPCM Methoden vernachlässigt werden. Hierbei ist zu beachten, daß selbst in aufwendigsten SCRF-Methoden nicht die Wechselwirkungen zwischen Substrat und dem umgebenden Lösungsmittel simuliert bzw. die Wechselwirkungsenergie berechnet, sondern eben nur die Wechselwirkung zwischen einer Cavity und dem sie umgebenden Feld.

Das führt gerade in stark koordinierenden Medien, die durch mehr als nur durch ihr Dipolmoment mit dem gelösten Substrat wechselwirken, wie z. B. Wasser (hier werden sämtliche elektronische Effekte, die durch Wasserstoffbrückenbindungen hervorgerufen werden, von SCRF-Methoden vollständig vernachlässigt) zu erheblichen Fehlern, und es werden weitere Methoden zur Lösungsmittelsimulation nötig. So werden z. B. Lösungsmittelmoleküle mit in die zu optimierende Struktur eingeschlossen (explizite Solvatisierung). Die Anzahl dieser Moleküle hängt stark vom zu berechnenden System und der benutzten Methode ab, kann aber von einigen wenigen bis zu mehreren hundert reichen.^[345]

3.2.3 Die Intrinsische Reaktionskoordinate (IRC)

Die Intrinsische Reaktionskoordinate (*intrinsic reaction coordinate*, IRC) ist ein Werkzeug der Computerchemie, das es erlaubt einer Reaktion von einem Übergangszustand ausgehend den Reaktionspfad (*minimum energy reaction path*, MERP) entlang zu den Produkten bzw. zu den Ausgangsmaterialien zu folgen. Das erlaubt zum einen die Entscheidung, ob der betreffende Übergangszustand überhaupt der gesuchten Reaktion ist, und zum anderen erlaubt sie Rückschlüsse auf Vorgänge wie Bindungslängenänderungen oder Orbitalwechselwirkungen, die während der Reaktion ablaufen.

Um diesen Pfad entlang zu gehen, wurden verschiedene mathematische Verfahren, wie die Eulersche^[346] und die Runge-Kutta-Methoden,^[347] entwickelt. Die in den meisten quantenchemischen Programmen implementierte ist die nach Gonzales und Schlegel.^[348] Hier wird der neue Punkt auf dem Pfad x_{n+1} dadurch bestimmt, daß von x_n ausgehend und den Geometriegradienten in x_n ausnutzend die Struktur des Moleküls um ein gewisses Maß S ausgelenkt wird. Diese neue Struktur ist kein Punkt auf dem MERP; um wieder einen Punkt auf dem MERP zu erhalten, wird die Struktur in jedem Schritt

unter der Restriktion, daß sie ein weiteres S von dem eben erhaltenen Punkt entfernt ist, neu optimiert (siehe Abb. 3.3).

Abbildung 3.3: Die Gonzales-Schlegel-Methode zur Berechnung einer IRC.

Mit Hilfe dieser Methode kann also verifiziert werden, ob ein gefundener Übergangszustand überhaupt der der untersuchten Reaktion ist. Die Betrachtung der Strukturen, der NBO- und Orbitalanalysen können, wie im nächsten Abschnitt gezeigt wird wichtige Informationen über Orbitalwechselwirkungen und Ladungsänderungen während der Reaktion liefern.

3.3 Zusammenfassung

Die hier besprochenen quantenchemischen Methoden sind ein außerordentlich hilfreiches Werkzeug für den praktischen Chemiker. Zum einen erlauben Rechnungen auf *ab initio*-Niveau die zuverlässige Vorhersage der Stabilitäten und Reaktivitäten von z. B. kleineren (etwa 25-100 Schweratome, je nach Symmetrie des Systems und Größe des Basissatzes) organischen Verbindungen. Zum anderen ermöglichen Kraftfeld- und semiempirische Methoden, Konformationen und Strukturen auch größerer Systeme wenigstens qualitativ zu vergleichen. Hierbei können Analysemethoden wie NBO und IRC helfen Details von Strukturen (Ladungen und Bindungsverhältnisse) und von Reaktionen zu analysieren und zu verstehen. Ein Problem dieser Rechnungen ist immer, daß sie ‚eigentlich‘ nur mit Ergebnissen aus Gasphasenexperimenten, die auf 0 K extrapoliert wurden, wirklich vergleichbar sind, aber die Simulation von Lösungsmitteln durch SCRF Methoden oder durch die explizite Berücksichtigung von Lösungsmittelmolekülen (oder eine

Kombination dieser Methoden) und thermische Korrekturen aus einer Frequenzanalyse erlaubt auch den Vergleich mit Ergebnissen aus Experimenten in Lösung.

Im nächsten Abschnitt sollen einige quantenchemische Rechnungen, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit durchgeführt wurden, vorgestellt werden. Ein viel diskutiertes Thema ist die Stabilität des hypervalenten SH_4 . Da hier die Struktur nicht wie etwa in SF_4 durch elektronegative Substituenten stabilisiert wird, sollte geklärt werden, ob die Barriere hinsichtlich des Zerfalls in SH_2 und H_2 groß genug ist, um die Verbindung spektroskopisch beobachten zu können. Zum anderen zeigt diese Verbindung die ungewöhnliche Eigenschaft, daß sie sich aus denselben Ausgangsmaterialien (SH_2 und H_2) über zwei verschiedene Übergangszustände unterschiedlicher Symmetrie bilden kann. Hierbei ist zu fragen, welche Orbitalwechselwirkungen zu welchem Übergangszustand führen und wie sich die Molekülorbitale verschiedener Strukturen zu ein und demselben Produkt transformieren können. Diese Fragen konnten durch quantenchemische Rechnungen auf höchstem Niveau und einer IRC-Analyse mit Methoden der Dichtefunktionaltheorie beantwortet werden. Zudem konnten die Infrarotabsorptionen der beteiligten Spezies auf einem extrem hohen Niveau bestimmt werden, was vielleicht in Zukunft die experimentelle Beobachtung und Identifikation möglich macht.

In einem weiteren Projekt wurden die Strukturen, Energien und zusätzlich die IR-Frequenzen von Wasserstoffbrückengebundenen Komplexen auf *coupled cluster*-Niveau bestimmt. Diese Rechnungen auf hohem theoretischen Niveau erlaubten den Vergleich mit Infrarotspektren, die von Clustern in gepulsten Überschalljets aufgenommen wurden.^[349-351] Diese Rechnungen erlauben zudem zu entscheiden, welches Niveau je nach geforderter Genauigkeit zu wählen ist. In einem dritten Projekt wurden die Ergebnisse der Diels-Alder-Reaktionen (siehe 2.3) und 1,3-Cycloadditionen (siehe 2.3.5) durch Rechnungen validiert. In einer Voruntersuchung an einem Modellsystem konnte bestätigt werden, daß zur Beschreibung dieser Reaktionen und ihrer Barrieren eine Mischung von semiempirischen und *ab initio*-Methoden ausreichend ist. Auf diesem Niveau konnte auch durch eine Lösungsmittelsimulation die Fähigkeit von Thioharnstoffderivaten Diels-Alder-Reaktionen auch in Wasser zu katalysieren rationalisiert werden. Ferner konnte die Abhängigkeit der Rotationsbarrieren in den Thioharnstoffen von den Substituenten bestätigt werden, was wichtige Auswirkungen auf die Komplexierungskonstante des Thioharnstoffs mit der Carbonylverbindung hat. Alle

Rechnungen auf dem *coupled cluster*-Niveau wurden mit dem Programmpaket ACES^[352] durchgeführt, alle anderen mit GAUSSIAN98^[353] bzw. GAUSSIAN94^[354].

3.4 Die kinetische Stabilität von SH₄

3.4.1 Einleitung

Ein Beispiel bei dem praktisch alle Einreferenzmethoden der Computerchemie Anwendung fanden, ist die Bestimmung der kinetischen Stabilität von SH₄ und seines Infrarotspektrums.^[315] Als einfachster Vertreter der 10-S-4 Sulfurane, die auch δ -Sulfurane genannt werden, ist SH₄ sowohl von theoretischem als auch experimentell-praktischem Interesse, schließlich verletzen die Mitglieder dieser Gruppe formal die Oktettregel.^[355] Wie schon in Abschnitt 3.1 besprochen wurde, sind zur genauen Beschreibung solcher elektronisch anspruchsvollen Strukturen, insbesondere ihrer nur schwach gebundenen Übergangszustände und die Vorhersage ihrer spektroskopischen Daten hochkorrelierte Methoden und große, flexible Basissätze nötig. Um diese Methoden- und Basissatzabhängigkeiten genauer zu untersuchen, wurden von HF über störungstheoretische und CI bis hin zu *coupled cluster*-Rechnungen verschiedene Basissätze getestet. Da in Dichtefunktionalrechnungen immer unklar ist, wieviel Korrelationsenergie ermittelt wird, und wie stark sie von der Größe des Basissatzes bzw. des Dichtefunktionals abhängen, wurde auch die Leistungsfähigkeit von DFT Rechnungen untersucht.

3.4.2 Chemie der 10-S-4 Sulfurane

Vierfachkoordinierte Schwefelverbindungen sind nicht nur von rein akademischem Interesse, es sind viele Beispiele solcher Verbindungen, die allgemein Anwendung finden aus der Literatur bekannt.^[355] Zum Beispiel das Fluorierungsreagenz Schwefeltetrafluorid (**11**) und die verwandten Organoschwefeltrifluoride (**12**), welche aus Austauschreaktionen mit freien oder silylierten Alkoholen oder auch Aminen hervorgehen (Abb. 3.4).^[356] Neben diesen sind auch Oxochloro- (**13**) und Azachlorosulfurane (**14**) bekannt, die aus Reaktionen der entsprechenden Alkohole^[357] oder der Amide^[358] mit *tert*-Butylhypochlorit hervorgehen (Abb. 3.4). In allen diesen Fällen sind die Verbindungen durch stark elektronegative Substituenten stabilisiert und zeichnen sich durch einen eher ionischen Charakter aus.

Andererseits beschreiben nur wenige experimentelle Arbeiten δ -Sulfurane mit rein organischen Substituenten.^[359, 360] Zudem werden hier auch nur spektroskopische Daten

als Indiz für das Auftreten dieser Verbindungen herangezogen. Keine dieser Verbindungen konnte bisher isoliert werden. Indizien für die Existenz von Tetraphenylsulfuran (15)^[359] und des verwandten 2,2'-Biphenylendiphenylsulfuran (16)^[360] wurden z. B. aus Tieftemperatur-NMR-Spektren gewonnen.

Abbildung 3.4: Experimentell bekannte Organoschwefelverbindungen vom 10-S-4 Typ, stabilisiert durch stark elektronegative Substituenten.

Abbildung 3.5: δ -Sulfurane mit Kohlenwasserstoffsubstituenten, die in Tieftemperatur-NMR-Experimenten nachgewiesen wurden.^[359, 360]

3.4.3 Theoretische Betrachtungen der 10-S-4 Sulfurane und SH₄

Es wird offensichtlich, daß in diesen Strukturen die thermodynamische Stabilität durch stark elektronegative Bindungspartner und damit durch das Ausweichen auf polarisierte Bindungen und eher ionische Strukturen erreicht wird. Die elektronenanziehenden Substituenten (F, OR, Ph) reduzieren die Elektronendichte in den Bindungen und zugleich ihre Abstoßung mit dem relativ diffusen freien Elektronenpaar des Schwefels. Auf der anderen Seite wurde das praktisch kovalent gebundene SH₄ (es existiert nur eine kleine Elektronegativitätsdifferenz zwischen Schwefel und Wasserstoff, woraus auch die Atomladungen nahe Null herrühren; in Abb. 3.6 sind die NBO-Ladungen aufgeführt) bisher nicht beobachtet. Quantenchemische Rechnungen auf hohem Niveau beschreiben SH₄ als eine kinetisch recht stabile Verbindung, die wenigstens spektroskopisch nachweisbar sein sollte.^[361] Da die kinetische Stabilität durch die Barriere zwischen SH₄ und seinen Zerfallsprodukten SH₂ und H₂ bestimmt wird, soll im weiteren auf diesen Reaktionspfad und seine Energetik eingegangen werden.

D _{∞h} -H ₂	C _{2v} -SH ₂	C ₁ -TS	C _{2v} -TS	C _{4v} -SH ₄

4403.67	1211.26, 2713.41 2730.31	1410.44i	1766.33i	1501.28 2135.56

Abbildung 3.6 Die Strukturen von SH₄, den Übergangszuständen und seinen Ausgangsmaterialien sowie die IR-Frequenzen [cm⁻¹] berechnet auf dem CCSD(T)/cc-pVQZ Niveau. NBO Ladungen (kursiv) stammen aus B3LYP/6-31+G(d) Rechnungen.

3.4.3.1 Energetik

Während das experimentell bekannte SF₄ thermodynamisch stabil hinsichtlich des Zerfalls in SF₂ und F₂ ist und einen C_{2v} Grundzustand hat, liegt das thermodynamisch nicht stabile (exotherm zerfallende) SH₄ in einem C_{4v} Grundzustand vor. Die dem SF₄ entsprechende C_{2v} Struktur stellt sich als ein Übergangszustand für den Zerfall in SH₂

und H₂ heraus.^[362] Daneben gibt es noch einen anderen, tiefer liegenden Übergangszustand ohne Symmetrie (in der C₁ Punktgruppe). Daraus ergibt sich, daß der energetische Unterschied zwischen dem C_{4v} Grundzustand und dem C₁ Übergangszustand die kinetische Stabilität von SH₄ beschreibt. In einer Veröffentlichung, die den störungstheoretischen Møller-Plesset-Ansatz zweiter Ordnung MP4/6-31++G(d,p)/MP2/6-31++G(d,p) benutzt (das bedeutet, daß eine MP4 Energie auf eine MP2 Struktur gerechnet wurde; in beiden Niveaus wurde der selbe Pople nicht-korrelationskonsistente Basissatz verwendet) wird eine Barriere ($\Delta H^\ddagger$) von 81.6 kJ mol⁻¹ {hierbei wurden keine Nullpunktsschwingungen oder -energien, (ZPVE) berücksichtigt} bzw. von 66.6 kJ mol⁻¹ ($\Delta H_0^\ddagger$) inklusive ZPVE angegeben.^[361] In einer weiteren Arbeit wurde unter Verwendung des QCISD(T) Ansatzes eine um 3.8 kJ mol⁻¹ geringere Stabilität von SH₄ erhalten.^[363] Diese bemerkenswerte Änderung vom MP4 zum QCISD(T) Niveau ist ein klares Anzeichen, daß noch höhere Methoden der Quantenchemie zur korrekten Beschreibung der SH₄ Hyperenergiefläche (*potential energy hypersurface*, PES) nötig sind.

Die hier beschriebene Beobachtung, daß unter zunehmender Berücksichtigung der Korrelationsenergie die Reaktionsbarriere abnimmt, ist nicht verwunderlich: Durch die sehr langen und schwachen Bindungen und die damit einhergehende diffuse Elektronendichte, reagieren die Energien der Übergangszustände oft stärker auf die Wahl des theoretischen Niveaus als die Grundzustände. Ein niedriges theoretisches Niveau und ein kleiner Basissatz beschreiben einen Übergangszustand aufgrund des höheren Maßes an Korrelationsenergie schlechter als die Grundzustände; seine Energie fällt damit bei Methoden, die dem Variationsprinzip folgen, immer zu groß aus, so daß Barrieren immer zu hoch sind. Um dieses Verhalten (die Energiekonvergenz mit steigendem theoretischem Niveau und wachsendem Basissatz) weiter zu verdeutlichen, wurden im Rahmen eines *longhorn sweeps*^[364] die Barrieren der Dissoziation von SH₄ in SH₂ und H₂ mit praktisch allen Einreferenzmethoden berechnet. In dieser Reihe konnte auf Multireferenzmethoden verzichtet werden, schließlich zeigte keine Struktur Multireferenz Charakter, was aus den *T1-Diagnostics*^[365] auf dem CCSD(T)/cc-pVQZ Niveau, geschlossen wurde: Obwohl die C₁ Übergangsstruktur eine relative diffuse Elektronenverteilung mit einer sehr langen S—H Bindung zeigt, ergibt sich eine T₁ cluster-Amplitude von nur $t_1 = 0.0006037$, so daß sich für den *T1-diagnostics*-Wert, der sich gemäß

$$T_1 = \frac{t_1}{\sqrt{N_{\text{Elekt.}}}} \quad (3.36)$$

errechnet, ein Wert von $T_1 = 1.3 \cdot 10^{-4}$ ergibt, was nicht einmal 1% des als kritische Grenze für Multireferenzprobleme angesehenen Wertes von $T_1 = 0.02^{[365]}$ ist. Damit sollten also Einreferenzmethoden ausreichend sein, dieses Problem „korrekt“ zu beschreiben.

Tabelle 3.2: Ergebnisse des *longhorn sweeps*^[364] mit den gebräuchlichsten Einreferenzmethoden für die Dissoziation von SH₄ zu SH₂ und H₂. Alle Energien sind in kJ mol⁻¹; die indizierte „Null“ deutet ZPVE Korrektur an.

Methode	Basissatz	$\Delta_R H$	$\Delta_R H_0$	C ₁ -Pfad Barriere		C _{2v} -Pfad Barriere	
				$\Delta H^\ddagger$	$\Delta H_0^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta H_0^\ddagger$
HF	6-31+G(d)	-376.3	-403.9	96.7	78.7	249.9	233.6
BLYP	6-31+G(d)	-303.1	-323.6	61.1	44.4	179.6	164.1
BLYP	cc-pVTZ	-293.4	-312.7	53.6	38.5	159.9	145.7
B3LYP	6-31+G(d)	-309.3	-331.9	78.3	61.1	197.2	181.7
B3LYP	cc-pVTZ	-298.0	-319.4	67.8	52.3	173.3	159.1
MP2 (full)	6-31+G(d)	-360.4	-385.9	88.3	68.2	219.3	202.6
MP2 (full)	cc-pVTZ	-307.7	-332.4	84.6	67.8	184.2	170.0
QCISD(full)	cc-pVTZ	-312.7	-336.6	81.2	64.0	187.1	172.0
CCSD(full)	cc-pVDZ	-330.3	-353.7	85.4	68.2	194.6	179.2
CCSD(T,full)	cc-pVDZ	-312.7	-336.6	81.2	64.0	187.1	172.0
CCSD(T,full)	cc-pVTZ	-303.1	-326.1	76.2	59.0	181.7	167.0
CCSD(T,full)	cc-pVQZ	-296.4	-319.4	79.5	62.4	182.9	168.3
MP4//MP2 ^a	6-31++G(d,p)	-334.0	-359.2	85.4	66.6	196.3	181.7

a) aus Lit. [361]

Tab. 3.2 zeigt deutlich, daß sowohl die Barrieren als auch die Exothermie der SH₄-Dissoziation stark von der Wahl der Methode abhängen. Unter zunehmender Berücksichtigung der Korrelationsenergie, also mit steigendem theoretischem Niveau (hier sind die DFT Rechnungen ausgenommen, da es bei ihnen stark funktional- und fallabhängig ist, wie stark Elektronenkorrelation berücksichtigt wird), werden Exothermie und Barrieren kleiner. Das wiederum zeigt an, daß zum einen die Übergangszustände stärker als das Produkt aber zum anderen auch das Produkt stärker als die Ausgangsmaterialien auf die Wahl des theoretischen Niveaus reagieren und auf das Maß, der darin berücksichtigten Korrelationsenergie. Ausgehend von den Werten, die auf den höchsten Niveaus erhalten wurden, und davon weiter extrapolierend zu einer ‚vollkorrelierten‘ Methode, läßt sich die Dissoziationsbarriere von SH₄ zu SH₂ und H₂ mit etwa 55 kJ/mol angeben. Die Gesamtexothermie, die die thermodynamische Stabilität von SH₄ festlegt, ergibt sich damit zu etwa 315 kJ mol⁻¹. Mit einer kinetischen Stabilität von 50 kJ/mol sollte sich die Spezies wenigstens spektroskopisch nachweisen lassen.

Wie oben beschrieben ist das Verhalten von Dichtefunktionalmethoden hinsichtlich des Maßes der berücksichtigten Korrelationsenergie nicht eindeutig. In dem hier betrachteten Fall jedoch, zeigt das nur einen Bruchteil der Rechenzeit konsumierende B3LYP/6-31+G(d) Niveau relative Energieunterschiede zum CCSD(T)/cc-pVQZ Niveau (die Frequenzrechnung unter Benutzung des *coupled cluster*-Ansatzes bedurfte etwa der tausendfachen Rechenzeit der entsprechenden DFT Rechnung) von nur etwa 5%. Aus diesem Grund wurden die IRC-Rechnungen und die NBO-Analysen auf diesem Niveau durchgeführt. Desweiteren scheinen die Rechnungen, die auf dem MP4/6-31++G(d,p)//MP2/6-31++G(d,p) Niveau durchgeführt wurden unter der zu kleinen Basis zu leiden. Wie schon in 3.1.3.1 beschrieben und in Tab. 1 gezeigt ist der störungstheoretische MP2 Ansatz nur dann sinnvoll und liefert gute Ergebnisse, wenn große korrelationskonsistente Basissätze Anwendung finden. Mit einem größerem Basissatz verliert SH_4 60 kJ mol^{-1} an thermodynamischer und 4 bzw. 30 kJ mol^{-1} kinetischer (C_1 vs. C_{2v} Barriere) Stabilität.

In Abb. 3.6 sind die Strukturen, die auf dem höchsten Niveau (CCSD(T)/cc-pVQZ) in dieser Untersuchung erhalten wurden, mit den NBO-Ladungen aus B3LYP/6-31+G(d) Rechnungen aufgeführt. Die C_{2v} -und die C_1 -Geometrien der Übergangszustände unterscheiden sich nicht nur energetisch stark, auch ihre elektronischen Strukturen sind sehr verschieden. Während erstere schon im Übergangszustand fast vollständig kovalent gebunden ist, ist die zweite sehr ionisch. Normalerweise sind neutrale Strukturen ohne Ladungstrennung außerhalb von Lösungsmitteln, die durch Solvatisierung stabilisierend wirken, z. B. in Gasphasenreaktionen, wie sie in unseren Rechnungen simuliert werden, geladenen Strukturen bevorzugt. Aus diesem Grund ist es eher überraschend, daß hier der C_1 -Pfad energetisch bevorzugt ist. Um die strukturellen und elektronischen Änderungen entlang des Reaktionsweges über die beiden Barrieren zu verfolgen, wurden die IRCs beider Pfade auf dem Dichtefunktionalniveau B3LYP/6-31+G(d) berechnet. Diese Methode erlaubt auf einzigartige Weise eine große Anzahl von Strukturen (pro Pfad immerhin 120 Geometrieoptimierungen) mit ansprechender Genauigkeit aber in annehmbarer Zeit zu berechnen. Zudem wurden von allen optimierten Strukturen NBO^[339] Analysen mit dem G94NBO Programm^[366] durchgeführt. Das Ergebnis dieser Rechnungen ist Abb. 3.7 zusammengestellt.

Abbildung 3.7: Die *minimum reaction paths* (MERPs) der Bildung bzw. des Zerfalls von SH_4 . Der grüne repräsentiert den C_1 -Pfad, der rote den über die C_{2v} -Barriere.

Den Ergebnissen der Energieberechnungen zu Folge sollte SH_4 stabil genug sein, um wenigstens spektroskopisch beobachtbar zu sein. Aus diesem Grund wurden, wie in den Strukturoptimierungen und Energieberechnungen, auf allen Niveaus ebenfalls die IR-Frequenzen berechnet. In den hier durchgeführten quantenchemischen Rechnungen werden die Frequenzen der Molekülschwingungen als die eines harmonischen Oszillators ausgegeben. Selbstverständlich sind damit diese Frequenzen immer zu hoch. Einem Ansatz folgend, in dem Skalierungsfaktoren aus dem Verhältnis von experimentellen mit berechneten Daten ermittelt wurden, wurden auch in diesem Projekt Skalierungsfaktoren aus den bekannten Spezies SH_2 (drei Schwingungsfreiheitsgrade) und H_2 (ein Schwingungsfreiheitsgrad) für alle verwendeten Methoden bestimmt.^[367] Dabei fand, wie in der Originalveröffentlichung^[367] die Methode der kleinsten Fehlerquadrate

Anwendung. Die daraus erhaltenen Faktoren dienen dann dazu sowohl die berechneten IR-Frequenzen als auch die Nullpunktsschwingungen zu skalieren.

3.4.3.2 IR-Frequenzen

Ähnlich wie die Energien zeigen auch die Frequenzrechnungen mit steigendem theoretischem Niveau und wachsendem Basissatz langsam Konvergenz. Dieser Grenzwert sollte, selbstverständlich skaliert um Anharmonizitäten einzubeziehen, dem vermeintlichen experimentellen Wert relativ nahe kommen. Die Ergebnisse der Frequenzrechnungen sind in Tab. 3.3 zusammengefaßt.

Tabelle 3.3: Imaginäre IR-Frequenzen der Übergangszustände ($i \equiv$ imaginär) und die IR-aktiven Schwingungen des hypothetischen SH₄ [cm⁻¹].

Methode	Basissatz	C ₁ -Übergangsstr.	C _{2v} -Übergangsstr.	SH ₄	
		unkaliert	unkaliert	unkaliert	skaliert
HF	6-31+G(d)	1429i	2069i	1652	1477
				2384	2133
BLYP	6-31+G(d)	1311i	1750i	1494	1459
				1971	1925
BLYP	cc-pVTZ	1267i	1659i	1457	1427
				1953	1913
B3LYP	6-31+G(d)	1431i	1817i	1534	1458
				2102	1998
B3LYP	cc-pVTZ	1376i	1703i	1493	1429
				2075	1985
MP2 (full)	6-31+G(d)	1487i	1970i	1590	1471
				2257	2089
MP2 (full)	cc-pVTZ	1532i	1766i	1537	1429
				2253	2095
QCISD	cc-pVTZ	1450i	1805i	1512	1435
				2156	2046
CCSD	cc-pVDZ	1436i	1881i	1514	1439
				2146	2040
CCSD(T)	cc-pVDZ	1355i	1866i	1502	1431
				2105	2005
CCSD(T)	cc-pVTZ	1404i	1789i	1505	1433
				2117	2016
CCSD(T)	cc-pVQZ	1410i	1766i	1501	1432
				2136	2037

Auf dem höchsten theoretischen Niveau ergeben sich für SH₄ als IR-aktive Frequenzen 1501 und 2136 cm⁻¹ (1432 und 2037 cm⁻¹, skaliert). Da die Absorptionen der anderen an der Reaktion teilnehmenden Spezies (H₂ und SH₂) nicht mit denen des Produkts interferieren (die H–H Stretch-Schwingung ist bei 4161 cm⁻¹ Raman-aktiv;^[368]

und die SH₂ IR-aktiven Schwingungen^[369] liegen bei 2614, 2629 und 1183cm⁻¹), sollte es tatsächlich möglich sein, die Signale des SH₄ in der Reaktionsmischung zu detektieren.

3.4.3.3 Intrinsische Reaktionskoordinaten

Eine andere Auffälligkeit im Verhalten von SH₄ ist die Tatsache, daß ein und dasselbe Produkt über zwei verschiedene Übergangszustände unterschiedlicher Symmetrie aus denselben Ausgangsmaterialien gebildet werden kann. Um diese Beobachtung besser zu verstehen, wurden beide Reaktionspfade mit Hilfe von IRC-Rechnungen (*intrinsic reaction coordinate*) analysiert. Dabei wurden pro Reaktionspfad jeweils 60 Punkte auf dem B3LYP/6-31+G(d) Niveau gerechnet. Die Energieprofile beider Reaktionen sind zusammen mit wichtigen Strukturen, die das unterschiedliche Verhalten verdeutlichen, in Abb. 3.7 dargestellt. Die beiden Reaktionspfade werden durch unterschiedliche Annäherungen des Wasserstoffmoleküls an das SH₂ Molekül möglich. Während im C_{2v}-Fall beide Wasserstoffatome des Wasserstoffmoleküls gleichzeitig das SH₂ angreifen, greift im C₁-Fall ein Wasserstoffatom den Schwefel an, während das andere Wasserstoffatom des H₂ weitgehend unbeteiligt bleibt. Entlang des gesamten C_{2v}-Pfades ist die Struktur nur wenig polarisiert, wie es typisch ist für konzertierte Reaktionen. Im Übergangszustand sind die Atome des Wasserstoffs nur wenig positiv polarisiert (die NBO Ladung beträgt +0.13e), was anzeigt, daß in dieser Struktur eher ein kovalenter als ein ionischer Charakter vorherrscht.

Im Gegensatz dazu zeigt der C₁-Übergangszustand vollständig anderes Verhalten. Hier ist das H₂ Fragment stark polarisiert. Während das dem Schwefel nächste Wasserstoffatom eine Ladung von +0.10e trägt, ist das andere mit -0.40e stark negativ polarisiert. Obwohl normalerweise ein solcher ionischer Charakter in Gasphasenreaktionen ungünstig ist, ist die Barriere entlang dieses Pfades um etwa 105 kJ mol⁻¹ niedriger als entlang des C_{2v}-Pfades. Dieses Verhalten wiederum kann im Rahmen der Orbitalwechselwirkungen verstanden werden. Hierbei kann die Beteiligung von d-Orbitalen vollständig vernachlässigt werden, da die NBO Analyse für die Übergangszustände und für das C_{4v} symmetrische Produkt die Besetzung dieser Orbitale mit weniger als 1% angab {Die d-Orbital Schwäche der NBO Analyse (siehe 3.2.1) spielt hierbei keine Rolle, da es dabei um die Zuordnung von besetzten d-Orbitalen zu bindenden oder nicht bindenden Molekülorbitalen geht}. Dementsprechend verletzt SH₄ genauso wenig wie SF₄ oder SF₆ die Oktettregel.³⁷

Im C_{2v} -Fall wird, wie in Abb. 3.8 dargestellt, das Wasserstoffmolekül durch eine Dreizentren-vier-Elektronen (3c-4e) Wechselwirkung des leeren $\sigma_{H_2}^*$ Orbitals mit dem besetzten n_{SH_2} -Orbital an das SH_2 gebunden, wie in Abb. 3.8a dargestellt. Mit der Annäherung des H_2 Fragments an das Schwefelwasserstoffmolekül wird die Abstoßung zwischen den besetzten σ_{H_2} und σ_{SH_2} Orbitalen größer (Abb. 3.8b). Diese Abstoßung ist der Hauptgrund für die große Barriere entlang dieses Pfades und bewirkt zudem, daß sich die Wasserstoffatome des SH_2 Fragments in die Knotenebene des entsprechenden bindenden Orbitals bewegen.

Abbildung 3.8: Orbitalwechselwirkungen bei Bildung von SH_4 aus H_2 und SH_2 .

Diese Interpretation der Orbitalwechselwirkungen ist konsistent mit der Beobachtung, daß der Übergangszustand des C_1 -Pfades viel stärker polarisiert ist als der des C_{2v} -Pfades. Desweiteren kann man bei Betrachtung der Orbitalwechselwirkungen feststellen, daß der C_1 -Pfad zwar konzertiert, daß heißt ohne Intermediat, aber nicht synchron abläuft.

Das wiederum verursacht die enorme Verlängerung der S–H Bindungen im ehemaligen Schwefelwasserstoff. Die Annäherung des Wasserstoff entlang des C_1 -Pfades wird durch die Wechselwirkung des σ_{H_2} -Orbitals mit dem π_{SH_2} -Orbital hervorgerufen. Die Rotation dieses Orbitals entwickelt ein 3c-4e-Orbital des SH_4 Moleküls (Abb. 3.8c).

Im Verlauf dieser Rotation ist ein Wasserstoffatom des H₂ schon früh an das Schwefelatom gebunden (schon im Übergangszustand ist dieses Wasserstoffatom vollständig an den Schwefel gebunden), das andere wird durch eine nur schwache Wechselwirkung mit dem ehemaligen σ_{SH_2} -Orbital am Platz gehalten (Abb. 3.8d). Nach Erreichen des Übergangszustands entwickelt sich dieses Molekülorbital zu dem zweiten äquivalenten bindenden 3c-4e-Orbital des SH₄.

Diese Ergebnisse stützen die Theorie, daß „konzertierte Delokalisation“ (hier heißt konzertiert, daß sich jeweils zwei Elektronen entlang des gesamten Reaktionspfades im selben Molekülorbital aufhalten) zweier Elektronen eines Donor-Moleküls (hier: SH₂) in das antibindende Molekülorbital eines Akzeptors (hier: H–H) in einer energiereicheren Struktur (hier: dem C_{2v}-Übergangszustand) als die Delokalisation nur eines einzelnen Elektrons, wie im C₁-Übergangszustand mündet.^[368]

3.4.4 Zusammenfassung

In diesem Abschnitt wurde die bisher noch nicht experimentell beobachtete Bildung von SH₄ aus H₂ und SH₂ mit der *coupled cluster*-Methode bis hin zum CCSD(T)/cc-pVQZ Niveau untersucht. Obwohl diese Reaktion relativ endotherm $\{\Delta H_0(\text{skaliert}) = 318.1 \text{ kJ mol}^{-1}\}$ ist, ist SH₄ trotzdem kinetisch stabil. Es existieren zwei Möglichkeiten für seine Dissoziation; ein Zerfallsweg beinhaltet einen C_{2v}-Übergangszustand; der andere erfolgt über einen C₁-Pfad. Der energetisch tiefer liegende Übergangszustand, der die Barriere für den Zerfall und damit die kinetische Stabilität von SH₄ darstellt, ist der ohne Symmetrie; er liegt 62.4 kJ mol⁻¹ oberhalb von SH₄ im Grundzustand. Hiermit sollte SH₄ tatsächlich, wenigstens spektroskopisch, beobachtbar sein. Um den experimentellen Nachweis erbringen zu können, wurden die infrarotaktiven Frequenzen der Schwingungen auf dem allerhöchsten in dieser Arbeit verwendeten theoretischen Niveau bestimmt. Die IR-aktiven Schwingungen des Produktes unterscheiden sich deutlich von denen von SH₂ oder H₂. Das wiederum sollte die Identifizierung von SH₄ möglich machen.

Die ungewöhnliche Beobachtung, daß eine Reaktion über zwei verschiedene Übergangszustände zu ein und dem selben Produkt führt, konnte durch die unterschiedlichen Orbitalwechselwirkungen entlang der beiden konzertierten Reaktionspfade erklärt werden. Der stark asynchrone und relativ ionische C₁-Pfad ist energetisch günstiger als der vollständig synchrone C_{2v}-Pfad. Dieses Beispiel ist mehr Ausnahme als die Regel (in Gasphasenreaktionen sind normalerweise unpolare

Strukturen bevorzugt), aber es bestätigt die kürzlich erzielten Erkenntnisse über die Verhältnisse in 3c-4e-Bindungen.^[370]

Trotz seiner kinetischen Stabilität gegenüber der Dissoziation in H_2 und SH_2 reagiert SH_4 stark exotherm mit Protonen, Wasserstoffatomen und Hydridanionen (Gl. 3.37-3.40). Da die Barrieren solcher Reaktionen generell sehr klein sind, und ein Überschuß dieser Spezies einen sofortigen Zerfall des Produktes bedeuten würde, ist die direkte Darstellung von SH_4 aus Wasserstoff und Schwefelwasserstoff wahrscheinlich die beste Methode.

3.5 Quantenchemische Rechnungen in der organischen Chemie

3.5.1 Wasserstoffbrückegebundene Systeme

Zur Untersuchung der physikalischen Grundlagen von Wasserstoffbrückenbindungen, in denen organische Carbonylverbindungen die Akzeptoren sind, wurden mit Hilfe der *Jet*-FTIR Technik^[349-351, 371] das Schwingungsspektrum von Aceton und seiner Mischung mit Methanol aufgenommen. Hierbei wurden Cluster in einer Überschallexpansion aus 1:1-Mischungen von Aceton und Methanol in Helium erzeugt und „im Flug“ spektroskopiert. In einer solchen Expansion von atmosphärischem Druck ins Hochvakuum kühlen sich Moleküle auf etwa 15K ab und werden von Heliumatomen umhüllt, so daß die entstehenden Wasserstoffbrückenkomplexe stabil genug sind, um einzeln detektiert zu werden.^[349] Unter diesen Bedingungen ist das in Lösung hochflexible System quasi „eingefroren“ und das IR-Signal der Carbonylgruppe jeder einzelnen Spezies (ein Acetonmolekül komplexiert mit einem, zwei oder drei Methanolmolekülen) kann separat bestimmt werden.

Die in Abb 3.9 dargestellten Spektren zeigen die Ergebnisse solcher Messungen. Die beiden Kurven wurden bei verschiedenen Vordrücken (die obere bei 1000 und die untere bei 500 mbar) aufgenommen. Wie zu erwarten, ist der Peak des unkomplexierten Acetons ($1726\text{-}1727 \text{ cm}^{-1}$) in beiden Fällen der größte, doch in seiner Flanke hin zu größeren Wellenzahlen tauchen weitere Peaks auf. Leider war das benutzte Gerät nicht

optimal ausgerüstet für diesen Frequenzbereich, so daß die Auflösung in diesen IR-Spektren nicht sehr gut ist. Trotzdem können den Absorptionen neben dem Hauptpeak Frequenzen oder Frequenzbereiche ($1731\text{--}1734$ und 1740 cm^{-1}) zugeordnet werden.

Abbildung 3.9: FTIR-Spektren einer 0.14Vol%igen 1:1 Mischung von Aceton und Methanol in Helium; aufgenommen nach einer gepulsten Überschall Expansion.^[350] Die obere Kurve stammt aus Aufnahmen bei einem Vordruck von 1000 die untere bei einem Vordruck von 500 mbar.

Als nächstes galt es diesen Verschiebungen $\{\Delta\omega = -(4\text{--}8) \text{ und } -(13\text{--}14) \text{ cm}^{-1}\}$ die entsprechende Spezies zuzuordnen. Dazu bieten sich *ab initio*-Rechnungen auf hohem Niveau an. Zwar sind DFT-Methoden sehr wohl geeignet Strukturen und Bindungsenergien von H-Brückegebundenen Systemen mit großer Genauigkeit zu bestimmen, doch sind sie kaum in der Lage IR-Absorptionen quantitativ richtig zu bestimmen. Zu diesem Zweck sind hochkorrelierte post-Hartree-Fock-Methoden nötig.^[372, 373]

Abbildung 3.10: Die Wasserstoffbrückenbindungskomplexe von Aceton mit Fluorwasserstoff, Wasser, Methanol und Ammoniak und ihre IR-Frequenzverschiebungen; berechnet auf dem CCSD(T)/TZ2P Niveau.

Bei der Wahl der *ab initio*-Methode zur Berechnung von IR-Absorptionen muß immer die Größe des System und der mit einer solchen Rechnung verbundene Aufwand betrachtet werden. Obwohl für die meisten Methoden der Computer-Chemie analytische Methoden zur Bestimmung der zweiten Ableitungen der Energie nach den Ortskoordinate existieren, ist die Berechnung der Frequenzen intramolekularer Schwingungen sehr anspruchsvoll. Aber nur hochkorrelierte Ansätze liefern die hier gewünschte Genauigkeit. Aus diesem Grund und da die betrachteten Systeme recht klein sind, wurde der *coupled cluster*-Ansatz mit Einfach- und Zweifachanregungen und störungstheoretisch berechneten Dreifachanregungen [CCSD(T)] verwendet. Als Basissatz wurde der TZ2P Dunning-Basissatz gewählt, da bekannt ist, daß dieser gute Ergebnisse für wasserstoffbrückegebundene Systeme liefert.^[373] Die Ergebnisse sind in Abb. 3.10 zusammengestellt

In diesen Rechnungen kann das zunächst unerwartete Ergebnis der Verschiebung zu größeren Wellenzahlen bestätigt werden. In den Komplexen von Aceton mit Wasser, Methanol und Ammoniak tritt eine solche Verschiebung der IR-Absorptionen auf. Die Komplexe mit Fluorwasserstoff haben alle eine kleinere C–O-Schwingungsfrequenz. Die in Abb. 3.10 angegebenen Wellenzahlen sind direkt aus den Rechnungen übernommen und nicht skaliert. Mit einem Skalierungsfaktor von 0.985,^[367] um die Anharmonizitäten des realen Systems einzubeziehen, ergeben sich für das Aceton/Methanol-System als gerechnete IR-Verschiebungen $\Delta\omega = -6.1, -10.2$ und -1.7 cm^{-1} (für den 1:1-, den 1:2- bzw. den 1:3-Komplex). Damit lassen sich die Absorptionssignale in den gemessenen Spektren den 1:1- und 1:2-Komplexen zuordnen.

Durch die Kombination der neuen Jet-FTIR-Spektroskopie und *ab initio*-Rechnungen auf höchstem Niveau ist es hiermit gelungen die Verschiebungen der IR-Frequenzen einer organischen Carbonylverbindung, hervorgerufen durch die Koordination *via* Wasserstoffbrückenbindungen, zu messen und eindeutig den verschiedenen Spezies zuzuordnen. In Zukunft sollte diese Methode in der Lage sein, Strukturen weiterer ähnlicher Systeme zu bestimmen. Da die Strukturen von Katalysator/Substrat Komplexen entscheidend sind für die Effizienz des Katalysators, wäre die Kenntnis ihrer Geometrie sehr hilfreich für das Verständnis der Mechanismen.

3.5.2 Rationalisierung der Experimentellen Daten

3.5.2.1 Thermodynamik der Komplexierung

Um die im Hauptteil gemachten qualitativen Aussagen über die Abhängigkeit der Katalysator-Substrat-Komplexstabilität von der Komplexbildungsenthalpie und -entropie zu rationalisieren und die physikalischen Gründe für das unerwartete Verhalten zu bestimmen, wurden die Strukturen und Energien von drei exemplarischen Thioharnstoffderivaten (**1b**, **1c** und **1l**) und ihren Komplexen mit Methylvinylketon (**2a**) auf dem B3LYP/6-31+G(d,p)//AM1 Niveau berechnet. Da die hier beschriebenen Systeme recht groß sind (über 900 Basisfunktionen in den DFT-Rechnungen) mußten die Geometrien semiempirisch optimiert werden; die Energien der System wurden dann aber mit Hilfe der Dichtefunktionaltheorie bestimmt. Hierbei ergab sich, daß die berechneten Dissoziationsenergien ($\Delta D_{1b/2a} = 24.7 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta D_{1c/2a} = 16.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ und $\Delta D_{1l/2a} = 26.8 \text{ kJ mol}^{-1}$) zwar mit der experimentellen Komplexbildungsenthalpie von **1g/8** (siehe 2.5) sehr gut übereinstimmt, jedoch erklären diese Werte nicht die sehr unterschiedlichen Katalysatorleistungen dieser drei Thioharnstoffderivate. Während **1b** und **1c** keinerlei Effekt auf die hier untersuchten Reaktionen zu haben scheinen, ist **1g** der beste Katalysator und ruft relative Geschwindigkeitskonstanten mit Werten von bis zu 8.8 hervor. Die unterschiedliche Stabilität ihrer Wasserstoffbrückenbindungskomplexe kann also nicht durch die Enthalpie begründet sein und muß von entropischen Effekten herrühren. Der größte strukturelle Unterschied zwischen **1g** und den meisten anderen hier untersuchten, katalytisch weniger aktiven Thioharnstoffderivaten ist dessen

Abbildung 3.11: Die H-Brückenkomplexe der Thioharnstoffderivate **1b**, **1c** und **1l** mit dem Dienophil **2a** und ihre Dissoziationsenergien.

Fähigkeit zur Ausbildung von recht stabilen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen. Zwischen den durch die stark elektronegativen Substituenten aktivierten Wasserstoffatomen in *ortho*-Stellung zur Amidfunktion und dem Schwefelatom (siehe Abb. 3.11) kommt es zu einer attraktiven Wechselwirkung, die bereits im freien Thioharnstoffderivat die innere Rotation hemmt und so die Entropieabnahme im Zuge der Komplexbildung mit dem Dienophil reduziert. Damit sollte die Rotationsbarriere ein Maß für die Katalysatoraktivität der Thioharnstoffe sein. Um diese These zu überprüfen, wurden von den Thioharnstoffderivaten **1c** und **1l** auf dem selben theoretischen Niveau die Rotationsbarrieren bestimmt.

Grundsätzlich sind sich die Strukturen der Grund- und Rotationsübergangszustände der beiden Thioharnstoffderivate sehr ähnlich (Abb. 3.11), doch unterscheiden sie sich stark in der Höhe der Energiebarrieren. Im Grundzustand ist die Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem *ortho*-Wasserstoffatom der Phenylgruppe und dem Schwefelatom der Thiocarbonylgruppe des mit elektronenarmen Trifluormethylgruppen substituierten Thioharnstoffderivates **1l** um 0.2 Å kürzer als im unsubstituierten Fall **1c**. Das deutet darauf hin, daß diese Bindung entsprechend stärker und die Energie zum Bindungsbruch im Verlauf der Rotation entsprechend größer ist. Das bestätigt sich durch die Rechnungen der Übergangszustände der Rotation um die N-C_{Phenyl}-Bindung. Während die Barriere im Fall von **1c** nur 6.3 kJ mol⁻¹ beträgt, hat sie im Fall von **1l** eine Höhe von 14.2 kJ mol⁻¹.

Abbildung 3.12: Die Grund- und Übergangszustände der Rotation um die N-C_{Phenyl}-Bindung in den Thioharnstoffderivaten **1c** und **1l**.

Bei Raumtemperatur und oberhalb davon (alle Reaktionen fanden in diesem Temperaturbereich statt) rotiert die Phenylgruppe in **1c** praktisch frei, während sie im substituierten Fall **1l** leicht gehindert ist. Dieser Unterschied führt dazu, daß die Entropiezunahme im Verlaufe der Komplexbildung mit den Dienophilen (im Fall der Diels-Alder-Reaktionen) oder dem Nitron (im Fall der 1,3-dipolaren Cycloadditionen) für **1l** kleiner ist als für **1c**, und daß **1l** im Gegensatz zu **1c** einen stabilen wasserstoffbrücken- gebundenen Komplex ausbilden und in Kombination mit der um 8 kJ mol^{-1} größeren Komplexbildungsenergie (**1c/2a** hat eine Komplexbildungsenergie von 24.7 kJ mol^{-1} während sie bei **1l/2a** 16.7 kJ mol^{-1} beträgt) Katalyse hervorrufen kann. Dieses Argument ist auf die alkylsubstituierten Thioharnstoffe und die mit elektronenarmen Gruppen in *ortho*-Position substituierten Diphenylthioharnstoffe erweiterbar, da in diesen nur schwache intramolekulare Wasserstoffbrücken ausgebildet werden können, die innere Rotation entsprechend kaum gehindert und die Entropiezunahme im Verlauf der Komplexbildung für eine wirkungsvolle Katalyse zu groß ist.

3.5.2.2 Bestimmung eines geeigneten Niveaus

Für die weiteren Untersuchungen zur Rationalisierung der katalytischen Wirkung von Thioharnstoffen in Wasser und der Selektivität bezüglich des Elektronenbedarfs in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mußte zunächst ein theoretisches Niveau gefunden werden, das in der Lage ist, zum einen wasserstoffbrücken-gebundene Systeme korrekt zu beschreiben, und das zum anderen auf so große Systeme wie die hier untersuchten Komplexe aus Thioharnstoffderivaten und organischen Carbonylverbindungen anwendbar ist. Da zur Untersuchung der Reaktivität von Diels-Alder-Reaktion, die praktisch immer unter kinetischer Kontrolle ablaufen, die Übergangszustände dieser Cycloadditionen relativ genau berechnet werden müssen, scheiden Kraftfeldmethoden generell aus. Auf der anderen Seite sind die Systeme in dieser Studie zu groß, um vollständige Optimierungen auf einem Post-Hartree-Fock-Niveau durchführen zu können. Aus diesem Grund kommen nur semiempirische oder Dichtefunktionalmethoden (der HF-Ansatz scheidet aus, da er bei kaum geringerem Rechenaufwand fast grundsätzlich schlechtere Ergebnisse liefert als die DFT-Methoden) in Frage. Ferner sollten die Effekte von Wasser auf die Barrieren der Diels-Alder-Reaktionen bestimmt werden. Hierzu mußte untersucht werden, ob ein selbstkonsistentes Reaktionsfeld, explizite Solvatisierung mit Wassermolekülen oder eine Kombination von beidem geeignet ist. Da sie speziell für diesen Zweck parametrisiert und optimiert wurde, ist AM1^[78] die am besten geeignete

semiempirische Methode zur Berechnung organischer Systeme. Ferner konnte bereits gezeigt werden, daß das B3LYP-Dichtefunktional^[331] zur Beschreibung von Wasserstoffbrücken besonders geeignet ist.^[374] Desweiteren ist IEFPCM die zur Zeit modernste Methode, um Solvatisierungsenergien größerer neutraler System zu bestimmen.^[343, 375] Aus der Serie von AM1-, DFT- und SCRF-Rechnungen an einem Modellsystem sollte das Niveau bestimmt werden, das einerseits genau genug aber andererseits nicht zu anspruchsvoll und zu zeitintensiv für so große Systeme ist.

Als Modellsystem für die Bestimmung eines geeigneten Niveaus wurde die Reaktion von Methylvinylketon mit Cyclopentadien gewählt, da für dieses System eine Vielzahl an experimentellen und theoretischen Daten Verfügbar ist. Durch Vergleich dieser Werte mit solchen aus eigenen Rechnungen sollte es möglich sein, einen theoretischen Ansatz zu finden, der es erlaubt, Erklärungen für die unerwarteten, experimentell gefundenen Ergebnisse zu finden. Rechnungen auf *coupled cluster*-Niveau (CCSD//B3LYP) bestimmen die Barriere dieser Reaktion^[264] in der Gasphase mit 75.5 kJ mol^{-1} und die bereits angesprochene „reactive flux“-Rechnung sagt die Erniedrigung der Barriere durch die Ausführung der Reaktion in Wasser mit 9.0 kJ mol^{-1} voraus,^[264] wogegen Rechnungen unter periodischen Grenzbedingungen (*periodic boundary conditions*) die Erniedrigung mit 17.6 kJ mol^{-1} angeben.^[96] Demgegenüber stehen die experimentellen Werte, die für die Stabilisierung des Übergangszustandes dieser Reaktion in Wasser im Vergleich zu der in Isooctan 15.9 kJ mol^{-1} ergeben.^[13]

Tabelle 3.5: Die Barrieren der Reaktion von Cyclopentadien (**3**) und Methylvinylketon (**2a**) mit verschiedenen theoretischen Ansätzen. Alle Energien in kJ mol^{-1} . Die DFT-Rechnungen wurden auf dem B3LYP/6-31+G**-Niveau durchgeführt.

Niveau	Barriere in der Gasphase	Barriere solvatisiert	Differenz
AM1 / SCRF ^a	126.0	125.8	0.2
AM1 / solv. ^b	126.0	119.7	6.3
AM1 / SCRF+solv. ^c	126.0	119.3	6.7
DFT // AM1 / SCRF	79.5	63.2	16.3
DFT // AM1 / solv.	79.5	66.1	13.4
DFT // AM1 / SCRF+solv	79.5	63.6	15.9
DFT / SCRF	69.5	60.7	8.8
DFT / solv.	69.5	61.1	8.4
DFT / SCRF+solv.	69.5	60.3	9.2

a) Rechnung der Energie im SCRF (IEFPCM).

b) Zwei Wassermoleküle sind in der Optimierung der solvatisierten Spezies enthalten.

c) Zwei Wassermoleküle sind in der Optimierung der solvatisierten Spezies enthalten und eine Rechnung der Energie im SCRF (IEFPCM) wurde ausgeführt.

Die Rechnungen auf dem semiempirischen AM1 Niveau allein geben die Barriere mit $126.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ als viel zu hoch an und auch die Stabilisierung des Übergangszustands in Wasser wird durch kein Modell, weder durch das selbstkonsistente Reaktionsfeld, noch durch die explizite Solvatisierung mit zwei Wassermolekülen noch durch Kombination dieser beiden Modelle auch nur annähernd gut beschrieben. Energierechnungen mit dem B3LYP-Dichtefunktional auf die Geometrien aus den semiempirischen Rechnungen liefern sehr viel bessere Barrieren und die durch Wasser hervorgerufene Stabilisierung des Übergangszustandes ist denen aus Experimenten und der Rechnung unter periodischen Grenzbedingungen vergleichbar. Demgegenüber scheinen die rechentechnisch viel aufwendigeren Rechnungen mit Geometrien, die mit der Dichtefunktionalmethode optimiert wurden, Barrieren und die Effekte von Wasser tendenziell unterzubestimmen. Desweiteren scheint auf dem B3LYP/6-31+G**//AM1 Niveau ein Großteil der Effekte, die durch Wasser hervorgerufen werden, bereits durch das selbstkonsistente Reaktionsfeld allein berücksichtigt zu sein. Damit ist die explizite Solvatisierung durch mehrere Wassermoleküle entbehrlich.

Die Rechnungen von Energien mit dem B3LYP-Dichtefunktional und dem 6-31+G** Basissatz auf semiempirische AM1-Geometrien und die Simulation des Lösungsmittels durch ein selbstkonsistentes Reaktionsfeld dargestellt durch das *IEFPC*-Modell ist damit eine Methode, die zum einen die hier beschriebene Problematik (Übergangszustände stabilisiert durch Wasserstoffbrückenbindungen) korrekt und zum anderen auch größere Systeme in annehmbarer Zeit beschreiben kann. Im weiteren sind alle Rechnungen, soweit nicht anders angegeben, auf diesem Niveau ausgeführt.

3.5.2.3 Computer-Chemie zur Beschreibung der Diels-Alder-Reaktionen

Wie bereits mehrfach dargestellt beruht jede Form der Katalyse auf einer Erniedrigung der Reaktionsbarriere. In solchen Fällen, wie den in dieser Arbeit untersuchten Diels-Alder-Reaktionen und 1,3-Cycloadditionen, in denen der Katalysator oder z. B. das Lösungsmittel mit den Ausgangsmaterialien, dem Übergangszustand und den Produkten wechselwirken kann, ist es für eine wirkungsvolle Katalyse unentbehrlich, daß die relative Stabilisierung und damit die Komplexierung des Übergangszustands am stärksten ist. Im Fall von Diels-Alder-Reaktionen wird das durch zwei Faktoren hervorgerufen: Erstens sind die Übergangszustände von [4+2]-Cycloadditionen stärker polarisiert als die Edukte oder Produkte (siehe: die NBO-Ladungen des Carbonylsauerstoffs in Abb. 3.13, kursiv), was zu stabileren Wasserstoffbrückenbin-

dungen führt, und zweitens existieren sekundäre attraktive Wechselwirkungen zwischen dem Katalysator und beiden Reaktanden, die diese quasi zueinander führen (siehe ebenfalls Abb. 3.13). Auch diese zusätzlichen Wechselwirkungen stabilisieren den Übergangszustand und senken damit die Reaktionsbarriere.

Abbildung 3.13: Die Diels-Alder-Reaktion von Methylvinylketon (**2a**) und Cyclopentadien (**3**) unkatalysiert und in Gegenwart von zwei Wassermolekülen. Die Energien auf dem B3LYP/6-31+G**//AM1 Niveau relativ zu den Ausgangsmaterialien sind in kJ mol⁻¹ angegeben (die SCRFF-Energien sind in Klammern, die NBO-Ladungen kursiv). Zur besseren Übersichtlichkeit sind einige Wasserstoffatome weggelassen.

Um die experimentell auch in wässriger Lösung beobachteten katalytischen Effekte der Thioharnstoffderivate in diesen Rechnungen nachvollziehen zu können, wurden alle Systeme sowohl in Gasphase als auch mit Hilfe des selbstkonsistenten Feldes (dargestellt durch IEFPCM, siehe 3.2.2) im Dipolfeld von Wasser simuliert (siehe Abb. 3.13). Im Fall der Stammreaktion von Methylvinylketon (**2a**) mit Cyclopentadien (**3**) ohne weiteren Zusatz eines Katalysators zeigt sich, wie schon in Tab. 3.5 dargestellt, daß das selbstkonsistente Reaktionsfeld bereits praktisch alle den Übergangszustand stabilisierenden Einflüsse des Wassers befriedigend simuliert und die explizite Solvatisierung

in Gegenwart dieses Feldes keinen Einfluß auf die Barrierenhöhe hat.^[376] Die SCRF-Rechnungen auf dem B3LYP/6-31+G**//AM1-Niveau geben die Stabilisierung des Übergangszustands mit etwa 16 kJ mol^{-1} an, was dem experimentellen Wert sehr nahe kommt und andeutet, daß Wasser vornehmlich durch sein Dipolmoment den relativ zu den Ausgangsmaterialien und dem Produkt stärker polarisierten Übergangszustand stabilisiert und so die Reaktion beschleunigt.

Abbildung 3.14: Die Diels-Alder-Reaktion von Methylvinylketon (**2a**) und Cyclopentadien (**3**) unkatalysiert und durch **11** katalysiert. Die Energien auf dem B3LYP/6-31+G**//AM1-Niveau relativ zu den Ausgangsmaterialien sind in kJ mol^{-1} angegeben (die SCRF-Energien sind in Klammern, die NBO-Ladungen kursiv). Zur besseren Übersichtlichkeit sind einige Wasserstoffatome weggelassen.

Um im weiteren die vermeintlich zusätzlichen Effekte der Thioharnstoffderivate in der Rechnung simulieren zu können, wurden die von **11** (dessen hohe Symmetrie erleichtert die Rechnung und seine große Effektivität im Experimente sollte die deutlichsten Ergebnisse in den Simulationen zeigen) katalysierte Reaktion von **2a** und **3** auf demselben Niveau berechnet (Abb 3.14). Schon aus den Komplexen zwischen dem Dienophil und den Lewis-aziden Zusätzen läßt sich ersehen, daß **11** der viel stärkere

H-Brückendonor ist. Während der Komplex mit zwei Wassermolekülen eine Dissoziationsenergie von 15.5 kJ mol^{-1} hat, ist der Komplex zwischen **11** und **2a** um 11.3 kJ mol^{-1} stabiler. Desweiteren kann durch Vergleich der Barrieren der Reaktionen mit und ohne Katalysator bzw. mit und ohne das selbstkonsistente Reaktionsfeld gezeigt werden, ob auch in der Gegenwart des SCRFs der Katalysator den Übergangszustand weiter stabilisiert und so die Reaktionsbarriere senkt.

Allein in Gasphase erniedrigt das Thioharnstoffderivat **11** die Reaktionsbarriere der Diels-Alder-Reaktion von Methylvinylketon (**2a**) und Cyclopentadien (**3**) um etwa 13.5 kJ mol^{-1} . Das ist zwar etwas weniger als der Effekt, der von Wasser hervorgerufen wird, doch selbst in Gegenwart des selbstkonsistenten Feldes (in wäßriger Phase) stabilisiert **11** den Übergangszustand um weitere 6 kJ mol^{-1} , was in etwa die geringe, im Experiment beobachteten Beschleunigung der Reaktion in Wasser durch Zusatz des Thioharnstoffderivats erklärt.

3.5.2.4 1,3-dipolare Cycloadditionen

Im folgenden soll die Selektivität der katalytisch aktiven Thioharnstoffe mit Methoden der Computer Chemischen untersucht werden. Im Experiment wurde gezeigt, daß ausschließlich 1,3-dipolare Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf (**5** + **6**) beschleunigt werden, wogegen Reaktionen mit dem elektronenarmen Dipolarophil **2a** durch Zusatz eines Thioharnstoffderivats eher behindert werden. Bei der Betrachtung der 1,3-dipolaren Cycloadditionen des *C,N*-Diphenylnitrons (**5**) mit den beiden Dipolarophilen **2a** und **6** müssen die möglichen Wechselwirkungen des Wasserstoffbrückendonors mit allen Lewis-basischen funktionellen Gruppen im System berücksichtigt werden. Wie in Abb. 3.15 dargestellt ist unter den drei möglichen Kombinationen die Wechselwirkung zwischen dem exemplarischen substituierten Thioharnstoff **11** mit dem Nitron **6*** (um die Rechnungen zu vereinfachen wurden die Phenyl- durch Methylgruppen ersetzt; das ist durch das Sternchen gekennzeichnet und sollte keine schwerwiegenden Auswirkungen auf die Ergebnisse haben) die stärkste. Obwohl der Sauerstoff dieser Lewis-basischen Verbindung der am wenigsten negativ polarisierte ist, beträgt die Komplexbildungsenergie immerhin $-46.5 \text{ kJ mol}^{-1}$. Hier mögen die anderen neben den Wasserstoffbrückenbindungen existierenden nicht-kovalenten Wechselwirkungen eine wichtige Rolle spielen. Diese treten nämlich besonders im Komplex des Nitrons mit dem Thioharnstoffderivat auf. Die Komplexbildungsenergien zwischen **11** und den Dipolarophilen sind sehr viel kleiner ($D_e^{11-2a} = 26.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ bzw. $D_e^{11-6*} = 23.4 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Abbildung 3.15: Die Dienophile **2a** und **6***, das *C,N*-Dimethylnitron **5*** und deren Komplexe mit dem Thioharnstoffderivat **11**. Die NBO-Ladungen der Sauerstoffatome sind kursiv angegeben. Zur besseren Übersichtlichkeit sind einige Wasserstoffatome weggelassen.

Zur Katalyse einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf ist es notwendig, daß der Energieunterschied zwischen HOMO und LUMO durch Koordination des Dipolarophils dessen Elektronendichte an der Doppelbindung reduziert wird. Durch diese Wechselwirkung wird das $\text{HOMO}_{\text{Dipolarophil}}$ energetisch abgesenkt und die Überlappung mit dem $\text{LUMO}_{\text{Dipolar}}$ wird besser. In dem hier betrachteten Fall bedeutet dies, daß der Katalysator bevorzugt das Keton komplexieren müßte. Die Rechnungen sagen aber überzeugend aus, daß das niemals der Fall ist. Damit wird klar warum in der 1,3-dipolaren Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf keine Katalyse beobachtet werden konnte. Im der 1,3-dipolaren Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf ist zur Beschleunigung der Reaktion eine Komplexierung der dipolaren Verbindung und eine Erniedrigung des $\text{HOMO}_{\text{Nitron}}$ nötig. Genau diese Wechselwirkung sagen die Rechnungen voraus und erklären damit die im Experiment beobachtete Selektivität der Thioharnstoffkatalysatoren für 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf. Sie beruht einzig auf der viel größeren Stabilität des Komplexes zwischen **11** und dem Nitron **5***.

Noch wichtiger als diese Tatsache ist für eine funktionierende Katalyse aber, daß der Übergangszustand relativ zu den Ausgangsmaterialien (um die Barriere zu erniedrigen und die eigentliche Beschleunigung hervorzurufen) und den Produkten (um Produktinhibition zu vermeiden) am stärksten stabilisiert wird. Auch das wird im Fall der 1,3-dipolaren Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf nicht erreicht. Die Rechnun-

gen ergeben, daß im Gegenteil die Barriere durch die Komplexierung mit **11** um 3.2 kJ mol^{-1} erhöht wird (Abb. 3.16). Da die Bindungsenergie des Komplexes mit dem Wasserstoffbrückendonator im Übergangszustand etwa genauso groß ist wie in **11/2a**, kann keine Katalyse auftreten.

Abbildung 3.16: Die 1,3-dipolare Cycloaddition des *C,N*-Dimethylnitrons (**5***) und Methylvinylketon (**2a**). Zur besseren Übersichtlichkeit sind einige Wasserstoffatome weggelassen.

Im Gegensatz dazu wird für die erfolgreiche Katalyse der 1,3-dipolaren Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf von Methylvinylether (**6***) mit *C,N*-Dimethylnitron (**5***) zum einen eine bevorzugte Komplexierung der dipolaren Verbindung benötigt und zum anderen sollte dieser Komplex im Verlauf der Reaktion bis hin zum Übergangszustand an Stabilität gewinnen. Durch quantenchemische Rechnungen kann die Erfüllung beider Bedingungen und damit der experimentelle Befund bestätigt werden. Im ersten Schritt wird der Nitron/Thioharnstoff-Komplex bevorzugt gebildet (Abb. 3.15); im zweiten ist der Übergangszustand durch Komplexierung etwa 4 kJ mol^{-1} stabilisiert und die Reaktionsbarriere so erniedrigt (Abb. 3.17). Diese computerchemischen Befunde

passen hervorragend mit den experimentellen Ergebnissen über die Selektivität und katalytische Effektivität der Thioharnstoffderivate **1** in 1,3-Cycloadditionen zusammen.

Abbildung 3.17: Die 1,3-dipolare Cycloaddition des *C,N*-Dimethylnitrons (**5***) und Methylvinylether (**6***). Zur besseren Übersichtlichkeit sind einige Wasserstoffatome weggelassen.

3.5.3 Zusammenfassung

Einfache neutrale Wasserstoffbrückendonoren wie die hier betrachteten Thioharnstoffderivate sind aktive Katalysatoren für eine Vielzahl von Diels-Alder-Reaktionen und 1,3-dipolaren Cycloadditionen. Sie bewirken hierbei Beschleunigungen und erhöhen die Stereoselektivitäten. Ihre relative Effektivität hängt dabei mehr von ihren eigenen Substituenten als von den Reaktanden oder dem verwendeten Lösungsmittel ab. Generell läßt sich sagen, daß hochflexible Substituenten zu stark positiven Komplexierungsentropien führen, die nicht von den Komplexierungsenthalpien, die im übrigen für die hier untersuchten Thioharnstoffderivate sehr ähnlich sind, aufgewogen werden können. Im Gegensatz dazu können weniger flexible Verbindungen stabile Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden und durch Reduzierung der Elektronendichte die Reaktionsbarrieren erniedrigen. Aufgrund der schwachen Koordination, den kleinen Barrieren zum Bruch

der Komplexe und der noch weiter erhöhten Komplexierungsenthalpie im Produkt-Thioharnstoffderivat-Komplex bleibt in allen beobachteten Katalysen Produktinhibition aus. Auch in Wasser zeigten diese Katalysatoren noch ihre beschleunigende Wirkung und es konnte festgestellt werden, daß die katalytischen Effekte von Wasser und wasserstoffbrückenbindenden Zusätzen (auch bei so kleinen Konzentration wie 1 mol%) additiv sein können.

Alle experimentellen Beobachtungen konnten durch quantenchemische Rechnungen auf angemessenem Niveau verifiziert werden, und die im experimentellen Teil gemachten Annahmen über die Komplexstabilitäten und die Gründe der Selektivität der Thioharnstoffderivate in 1,3-dipolaren Cycloadditionen konnten bestätigt werden.

4 Schlußteil

4.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß organische Transformationen, wie Diels-Alder-Reaktionen und 1,3-dipolare Cycloadditionen, durch Koordination mit neutralen und strukturell einfachen Wasserstoffbrückendonoren, wie symmetrisch 1,3-disubstituierten Thioharnstoffen wirkungsvoll beschleunigt werden können. Zudem erhöhen solche Additive die Selektivität dieser Reaktionen. Dabei ist für die Effektivität dieser Zusätze die Art der Substituenten entscheidend. Nur in Reaktionen unter Beteiligung von H-Brückendonoren, die schon unkoordiniert relativ starr und unbeweglich sind, in denen etwa innere Rotationen durch intramolekulare Wechselwirkungen gehindert sind, konnte eine beschleunigende Wirkung beobachtet werden. Wenn ferner die aziden N-H Wasserstoffatome durch elektronenziehende Gruppen am Substituenten weiter aktiviert sind, zeigt sich eine besonders starke katalytische Wirkung der Thioharnstoffderivate. Durch quantenchemische Rechnungen auf hohem theoretischem Niveau, konnten diese Punkte vollständig bestätigt werden. Nur in einem starren Katalysatormolekül ist die positive Komplexierungsentropie klein genug, um zusammen mit der negativen freien Reaktionsenthalpie eine exergonische Komplexierung hervorzurufen, und einen stabilen Komplex auszubilden.

Während die beschleunigende Wirkung der H-Brückendonoren stark von den Substituenten abhängt, und die relative Qualität kaum von den zu koordinierenden Substraten beeinflusst wird (die Reihenfolge der Thioharnstoffe geordnet nach ihrer Katalysatoraktivität war in allen Reaktionen gleich), schwächen polare Lösungsmittel die katalytische Wirkung ab. Das ist ein allgemein bekanntes Phänomen und wird dadurch hervorgerufen, daß sowohl Katalysator als auch das Lewis-basische Substrat (im Fall einer Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf das Dienophil) durch das Lösungsmittel koordiniert und damit blockiert werden, so daß beide nicht miteinander in Wechselwirkung treten können und Beschleunigung ausbleibt. Allerdings können Substanzen, die selbst Teile der Substrathülle um einen Reaktanden bilden, sogar in einem extrem stark koordinierenden Lösungsmittel wie Wasser katalytisch aktiv sein, da sie so mit der Lewis-basischen Reaktionskomponente in Wechselwirkung treten können. In früheren Arbeiten wurde bereits Harnstoff als eine solche antichaotrope oder einsalzende Verbindung identifiziert,^[197] zwar wurden in diesen Studien keine Katalysen vorgestellt, doch konnte gezeigt werden, daß unsubstituierter Oxo-Harnstoff selbst in

wäßrigen Lösungen aktiv am Aufbau einer Solvatationshülle um organische Carbonylverbindungen teilnimmt.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß auch Thioharnstoffderivate in der Lage sind in polaren, selbst Wasserstoffbrücken-ausbildenden Lösungsmitteln, wie Chloroform und Wasser, Reaktionen zu beschleunigen. Dieses unerwartete und zunächst überraschende Verhalten konnte ebenfalls durch quantenchemische Methoden der Computerchemie rationalisiert werden. Durch Simulation des Lösungsmittel durch ein selbstkonsistentes Reaktionsfeld, dessen Anwendbarkeit auf die vorliegende Problematik durch Vergleich von gerechneten Energien mit experimentellen Daten eines Stammsystems verifiziert wurde, wurde gezeigt, daß die in Wasser beobachteten Beschleunigungen vornehmlich durch dessen Polarität und weniger durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken hervorgerufen werden. Unter Zusatz von Thioharnstoffderivaten tritt neben diesem Polarisierungseffekt des Lösungsmittels die Lewis-Säure-Basen Wechselwirkung des Katalysators mit einer Carbonylverbindung auf und ruft eine Beschleunigung der Reaktion durch direkte Orbitalwechselwirkungen hervor. Neben der Katalyse von Diels-Alder-Reaktionen in diversen Lösungsmitteln konnte hier gezeigt werden, daß die untersuchten symmetrisch 1,3-disubstituierten Thioharnstoffderivate auch die *endo*-Selektivität solcher Reaktionen steigern, womit die Ähnlichkeit mit milden Lewis-Säuren vollständig ist.

In diesen Reaktionen zeigte sich, daß die H-Brückendonoren „nur“ Reaktionen dieser Art mit inversem Elektronenbedarf wirkungsvoll katalysieren, während 1,3-dipolare Cycloadditionen mit normalem Elektronenbedarf nicht beschleunigt werden. Auch hierfür konnte die Erklärung durch Methoden der Computer-Chemie gefunden werden. Nur in der Reaktion eines elektronenarmen Dipolarophils wird der Übergangszustand durch Komplexbildung mit einem Thioharnstoffderivat energetisch abgesenkt und die Reaktion beschleunigt. In der Reaktion eines elektronenreichen Dipolarophils wird durch Koordination das HOMO der dipolaren Verbindung energetisch angehoben und die Reaktionsbarriere so vergrößert: Katalyse bleibt aus.

Neben der Tatsache, daß in dieser Arbeit dargestellt werden konnte, daß einfache und neutrale H-Brückendonoren aktive Katalysatoren in der organischen sein können, und Thioharnstoffe Diels-Alder-Reaktionen sogar in Wasser, einem Lösungsmittel in dem die meisten anderen Katalysatoren inaktiv sind, effektiv beschleunigen können, sollte in dieser Studie gezeigt werden, wie hilfreich die Computer-Chemie für den organischen Chemiker sein kann. In ihrer gesamten Bandbreite von einfachen Kraftfeld-

oder semiempirischen Rechnungen bis hin zu anspruchsvollen *ab initio*-Methoden ist sie in Kombination mit den Analysemethoden ein wertvolles Werkzeug zum Verständnis von Reaktionsmechanismen. Dieses Verständnis kann wiederum dazu dienen Reaktionsprozeduren und in Folge Ausbeuten und Selektivitäten zu optimieren.

4.2 Ausblick

Die weitere Entwicklung der in dieser Arbeit vorgestellten Katalysatoren sollte in Anlehnung an die Studien über metallische Lewis-Säuren in zwei Richtungen weitergehen. Zum einen sollte die Anwendungsbreite in anderen Reaktionen der organischen Chemie überprüft werden. Hier sind die Möglichkeiten schier endlos, aber in Fortsetzung der hier durchgeführten Untersuchungen lägen Transformationen, wie die Aza- (Abb. 1.21) oder Oxo-Diels-Alder-Reaktionen wohl am nächsten. Auch an verwandte Umsetzungen wie die Mannich-Reaktion (Tab 1.4, Reakt. F) ist zu denken. Hier sind ähnlich dem Einsatz von Lewis-Säuren den Thioharnstoffen kaum Grenzen gesetzt. Einzig ihre Empfindlichkeit gegenüber einigen Verbindungen, wie z. B. Zinnorganylen schränken die Auswahlmöglichkeiten ein wenig ein.

Ein weitere Möglichkeit des Einsatzes und der Entwicklung von Thioharnstoffkatalysatoren liegt in der Möglichkeit der enantioselektiven Induktion. Ähnlich wie chirale Lewis-Säuren wären sie in der Lage ihre Stereoinformation in der Reaktion einer prochiralen Verbindung auf das Produkt zu übertragen. Zwar sind hierfür wahrscheinliche größere Substituenten, die die Möglichkeit haben, über weitere sekundäre Wechselwirkungen Einfluß auf die Stereochemie zu nehmen, nötig, doch die Auswahl an natürlichen enantiomerenreinen (und damit preiswerten) primären Aminen, etwa aus Alkaloiden, ist groß, und die Synthese ihrer Thioharnstoffe ist unproblematisch.

In all diesen Beispiele sollte niemals die Anwendungsmöglichkeit dieser Katalysatoren in Wasser außer acht gelassen werden. Die Verwendung ungiftiger Reagenzien in Wasser ist eins der Hauptziele der modernen Chemie. Falls diese Punkte, Erweiterung der Anwendungsbreite und chirale Induktion, auch nur teilweise erreicht werden könnten, wäre ein Ersatz für die oft teuren, schwer zu handhabenden und umweltschädlichen Lewis-Säuren, die in der heutigen Synthese noch regelmäßige Anwendung finden, gegeben.

5 Experimentalteil

5.1 Allgemeines

Schmelzpunkte: Schmelzpunktapparatur nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi; die gemessenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. ^1H -NMR: Bruker AMX 400 (400 MHz), Bruker AC 250 (250 MHz) oder Bruker AM 250 (250 MHz); δ = 0.00 ppm für Tetramethylsilan, 2.04 für d_6 -Aceton, 2.62 ppm für d_6 -Dimethylsulfoxid, 7.27 ppm für d -Chloroform. Charakterisierung der Signalaufspaltung: s = Singulett, br. s = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett. Spektren wurden - soweit möglich - nach erster Ordnung ausgewertet; die entsprechenden Kopplungskonstanten sind als Betrag angegeben. Zuordnung der Signale: ArH = aromatisch. ^{13}C NMR: Bruker AMX 400 (100.4 MHz); δ = 0.00 ppm für Tetramethylsilan, 30.83 ppm für d_6 -Aceton, 40.86 für d_6 -Dimethylsulfoxid, 76.97 ppm für d -Chloroform. Charakterisierung der Signalaufspaltung: d = dublett, q = Quartett.

Säulenchromatographie: Trennungen erfolgten an EM Science (Merck) Kieselgel, Korngröße 0.006-0.200 mm, 70-230 mesh. Alle Laufmittel wurden nur destilliert verwendet, der Petrolether besaß einen Siedebereich von 30-50 °C. Dünnschichtchromatographie: DC Fertigfolien des Typs Whatman „flexible plates, PE SIL G/UV, UV 254“, Schichtdicke 0.25 mm. Detektion unter UV-Licht bei 254 nm, Entwicklung mit Molybdatophosphorsäure-Tauchreagenz (10%ige Lösung in Ethanol). Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Institutes für organische Chemie der Georg-August-Universität Göttingen.

Methylvinylketon (**2a**, Fluka), *iso*-Propylvinylether (**6**, Acros), Methacrolein (**2f**, Acros) und Crotonaldehyde (**2b**, Acros) wurden destilliert eingesetzt. Cyclopentadien (**3**) wurde unmittelbar vor jeder Reaktion mittels thermischer retro-Diels-Alder-Reaktion aus seinem Dimer (Aldrich) dargestellt und maximal zwei Stunden bei -78 °C aufbewahrt. Deuteriertes Chloroform wurde über Natriumcarbonat aufbewahrt. - Alle Lösungsmittel wurden frisch destilliert eingesetzt. Wasserfreie Lösungsmittel wurden nach üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet.

5.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Alle Thioharnstoffe wurden in Abwandlung der Literaturvorschrift^[377] gemäß der allgemeinen Vorschrift^[262] dargestellt:

Zu einer Lösung von 11.6 mL (83.4 mmol) Triethylamin und 70 mmol des entsprechenden primären Amins in 500 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde bei 0 °C in einem

1 l- Rundkolben eine Lösung von 2.3 mL (30.2 mmol) Thiophosgen in 40 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Rühren langsam zugetropft. Nachdem die Reaktionsmischung 30 h bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde sie im Vakuum eingengt und in 300 mL Wasser aufgenommen. Es wurde 5 mal mit jeweils 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt. Das erhaltene Rohprodukt wurde an 50 g Kieselgel [Petrolether/Essigsäureethylester 4:1, R_f -Werte: siehe unten] chromatographiert.

1,3-Di-*n*-octylthioharnstoff (**1a**): 4.45 g, 42% eines farblosen Feststoffs; $R_f = 0.44$; Smp. 50-52 °C (Lit. Smp. 52-53 °C);^[378] ^1H -NMR (400 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 6.11$ ppm (br. s, 2H, NH), 3.46 (br. s, $\text{HNCH}(\text{CH}_2)_2$), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.38-1.22 (m, 20H), 0.96 (t, 8.1 Hz, 6H); ^{13}C -NMR (100.4 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 183.64$ ppm (C-S), 129.53, 31.91, 28.22, 31.33, 30.32, 29.54, 23.15, 14.12.

1,3-Dicyclohexylthioharnstoff (**1b**): 6.96 g, 82% eines farblosen Feststoffs; $R_f = 0.39$; Smp. 179-180 °C (Lit. Smp. 179-180 °C);^[378] ^1H -NMR (400 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 6.00$ ppm (br. s, 2H, NH), 3.92 (br. s, $\text{HNCH}(\text{CH}_2)_2$), 2.04-2.00 (m, 4H), 1.77-1.60 (m, 6H), 1.44-1.16 (m, 10H). ^{13}C -NMR (100.4 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 178.80$ ppm (C-S), 138.77, 52.73, 32.76, 25.29, 24.63.

1,3-Diphenylthioharnstoff (**1c**): 6.86 g, 86% eines farblosen Feststoffs; $R_f = 0.32$; Smp. 151-152 °C (Lit. Smp. 152-153 °C);^[378] ^1H -NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): $\delta = 9.42$ ppm (br. s, 2H, NH), 7.57-7.12 (m, 10H, ArH); ^{13}C -NMR (100.4 MHz, *d*₆-DMSO): $\delta = 179.62$ ppm (C-S), 138.77, 128.1, 124.54, 123.69.

1,3-Dinapht-2-ylthioharnstoff (**1d**): 10.22 g, 89% eines farblosen Feststoffs; $R_f = 0.23$; Smp. 196-199 °C (Lit. Smp. 204-206 °C);^[379] ^1H -NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): $\delta = 9.63$ ppm (br. s, 2H, NH), 7.62-6.76 (m, 14H, ArH); ^{13}C -NMR (100.4 MHz, *d*₆-DMSO): $\delta = 182.43$ ppm (C-S), 142.61, 133.51, 127.89, 126.67, 126.42, 125.08, 124.59, 121.12, 117.05, 107.45.

1,3-Dimesitylthioharnstoff (**1e**): 8.20 g, 82% eines farblosen Feststoffs; $R_f = 0.26$; Smp. 151-152 °C (Lit. Smp. 152-153 °C);^[378] ^1H -NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): $\delta = 9.22$ ppm (br. s, 2H, NH), 6.42 (s, 4H, ArH) 2.35 (s, 12H, *ortho*-CH₃) 2.18 (s, 6H, *para*-CH₃); ^{13}C -NMR (100.4 MHz, *d*₆-DMSO): $\delta = 184.62$ ppm (C-S), 137.77, 134.32, 133.44, 125.32, 21.55, 13.12.

1,3-Bis-(*p*-trifluormethylphenyl)-thioharnstoff (**1f**): 7.92 g, 79% eines gelben Feststoffs; $R_f = 0.28$; Smp. 159-161 °C (Lit. Smp. 164-165 °C);^[380] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 8.84$ ppm (br. s, 2H, NH), 7.22 (m, 4H, ArH), 6.41 (m, 4H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.4 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 179.13$ ppm (C-S), 142.71 (ArC-N), 127.03, 125.64, 125.58, 119.31 (q, CF₃).

1,3-Bis-(*m*-trifluormethylphenyl)-thioharnstoff (**1g**): 10.01 g, 91% eines farblosen kristallinen Feststoffs; $R_f = 0.30$; Smp. 111 °C (Lit. Smp. 114 °C);^[262] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 9.22$ ppm (br. s, 2H, NH), 6.94-6.46 (m, 8H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.4 MHz, *d*₆-DMSO): $\delta = 184.62$ ppm (C-S), 139.71 (ArC-N), 131.38, 129.18, 128.66, 122.12, 121.14 (q, CF₃), 121.31.

1,3-Bis-(*o*-trifluormethylphenyl)-thioharnstoff (**1h**): 5.72 g, 52% eines hellgelben Feststoffs; $R_f = 0.22$; Smp. 159 °C (Lit. Smp. 163-165 °C);^[380] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 9.16$ ppm (br. s, 2H, NH), 7.20-6.4 (m, 8H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.4 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 186.18$ ppm (C-S), 136.25 (ArC-N), 132.15, 127.87, 125.65, 125.67, 124.8, 116.21 (q, CF₃),

1,3-Bis-(*p*-fluorphenyl)-thioharnstoff (**1i**): 5.75 g, 72% eines gelben Feststoffs; $R_f = 0.32$; Smp. 181-182 °C (Lit. Smp. 186-188 °C);^[381] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 9.21$ ppm (br. s, 2H, NH), 6.72 (t, 6.6 Hz, 4H, ArH), 6.44 (t, 6.8 Hz, 4H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.4 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 188.07$ ppm (C-S), 158.12 (d, ArC-F), 135.04 (ArC-N), 126.98, 115.82.

1,3-Bis-(*m*-fluorphenyl)-thioharnstoff (**1j**): 6.07 g, 76% eines orangen Feststoffs; $R_f = 0.33$; Smp. 119-122 °C (Lit. Smp. 126-127 °C);^[381] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 8.83$ ppm (br. s, 2H, NH), 6.99 (m, 2H, ArH), 6.33-6.17 (m, 6H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.4 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 179.97$ ppm (C-S), 162.48 (d, ArC-F), 141.06 (ArC-N), 130.43, 120.91, 112.35, 111.54.

1,3-Bis-(*o*-fluorphenyl)-thioharnstoff (**1k**): 3.68 g, 46% eines braungelben Feststoffs; $R_f = 0.37$; Smp. 179-181 °C (Lit. Smp. 188-189 °C);^[382] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 9.21$ ppm (br. s, 2H, NH), 6.78-6.44 (m, 8H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.4 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 199.61$ ppm (C-S), 158.98 (d, ArC-F), 126.91, 126.24 (ArC-N), 126.08, 124.41, 115.87.

1,3-Bis-(*m,m*-bis-trifluormethylphenyl)-thioharnstoff (**1l**): 6.86 g, 86% eines farblosen Feststoffs; $R_f = 0.18$; Smp. 151-152 °C (Lit. Smp. 152-153 °C); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 7.68$ ppm (s, 2H, NH), 7.33-7.27 (m, 6H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.4 MHz, *d*₄-Methanol): $\delta = 182.20$ ppm (C-S), 142.51, 132.67 (q, ArC-CF₃), 125.87,

123.17 (ArC–N), 120.47; Elem. Anal. ber. für $C_{17}H_8N_2SF_{12}$ (500.31): C 40.81, H 1.61, N 5.60%, gef.: C 40.69, H 1.70, N 5.81%.

1,3-Bis-(*m,m*-dichlorophenyl)-thioharnstoff (**1m**): 5.92 g, 86% eines farblosen Feststoffs; $R_f = 0.22$; Smp. 153 °C (Lit. Smp. 155-158 °C);^[383] 1H -NMR (400 MHz, *d*-Chloroform): $\delta = 7.68$ ppm (s, 2H, NH), 7.33-7.27 (m, 6H, ArH); ^{13}C -NMR (100.4

MHz, *d*-Chloroform): δ = 182.20 ppm (C–S), 142.51, 132.67 (q, ArC–CF₃), 125.87, 123.17 (ArC–N), 120.47.

1,3-Bis-(*o,o*-dichlorophenyl)-thioharnstoff (**1n**): 6.86 g, 86% eines farblosen Feststoffs; R_f = 0.21; Smp. 188-192 °C; ¹H–NMR (400 MHz, *d*₆-Aceton): δ = 9.52 ppm (s, 2H, NH), 7.64 (s, 4H, ArH), 7.27 (s, 2H, ArH); ¹³C–NMR (100.4 MHz, *d*₆-Aceton): δ = 182.14 ppm (C–S), 141.21, 136.12, 126.24, 124.13 (ArC–N). - Elem. Anal. ber. für C₁₃H₈N₂SCl₄ (366.09): C 42.65, H 2.20, N 7.65%; gefunden: C 42.60, H 2.23, N 7.58%.

1,3-Diphenylpropenon (**2c**) wurde gemäß der Standardvorschrift^[384] dargestellt und als farbloser kristalliner Feststoff erhalten. Smp. 56 °C, Lit. Smp. 56-58 °C, ¹H-NMR (250 MHz, *d*-Chloroform): δ = 7.90 ppm (d, 15 Hz, 1H, Olefin-*H*), 7.72-7.16 (m, 11H, Olefin-*H* u. Ar*H*); ¹³C-NMR (62.9 MHz, *d*-Chloroform): δ = 191.11 ppm (C=O), 142.80, 136.72, 134.91, 134.46, 129.73, 129.08, 128.44, 127.73, 126.28, 124.34.

3-Phenyl-1-pyridin-3-yl-propenon (**2d**) wurde gemäß der Standardvorschrift^[385] dargestellt und als farbloser Feststoff erhalten. Smp. 82 °C, Lit. Smp. 84-85 °C, ¹H-NMR (250 MHz, *d*-Chloroform): δ = 9.05 ppm (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 3H), 6.67 (d, 7.2Hz, 1H); ¹³C-NMR (62.9 MHz, *d*-Chloroform): δ = 182.11 ppm (C=O), 155.21, 152.27, 142.84, 135.97, 134.94, 131.55, 128.74, 127.87, 126.92, 124.12, 123.43.

3-Phenyl-1-pyridin-2-yl-propenon (**2e**) wurde gemäß der Standardvorschrift^[386] als gelber kristalliner Feststoff erhalten. Smp. 74 °C, Lit. Smp. 74.5-75.5 °C,^[10] ¹H-NMR (250 MHz, *d*-Chloroform): δ = 8.75 ppm (m, 1H), 8.32 (d, 9.2 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.95 (d, 8.9 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 7.46 (m, 4H); ¹³C-NMR (62.9 MHz, *d*-Chloroform): δ = 196.19 ppm (C=O), 153.36, 150.52, 142.87, 137.05, 134.93, 128.47, 127.74, 126.66, 123.38.

N-Benzylidenanilin-*N*-oxide (**11**) wurde nach Abwandlung^[262] der Literaturvorschriften^[387, 388] als gelber, zersetzlicher, lichtempfindlicher Feststoff erhalten; Smp. 82-86 °C, Lit. Smp. 90-92 °C;^[388] ¹H-NMR (250 MHz, *d*-Chloroform): δ = 8.45-8.33 ppm (m, 2H, N-*H*), 7.96 (s, 1H, C-*H*), 7.85-7.70 (m, 2H, N-*H*), 7.61-7.42 (m, 6H, Ar*H*); ¹³C-NMR (62.9 MHz, *d*-Chloroform): δ = 149.03 ppm, 148.75, 134.92, 130.62, 129.92, 129.07, 128.62, 121.72.

5.3 Kinetische Messungen

Alle ¹H-NMR Messungen zur Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeiten wurden an einem Bruker AM 250 (250 MHz) vorgenommen. Alle Reaktionen wurden in einem 5 mm Standard-NMR-Röhrchen durchgeführt. Im Fall der Diels-Alder-Reaktionen wurden zeitaufgelöste Spektren von 0.5 mL einer Lösung des entsprechenden Dienophils (0.1 M) mit Cyclopentadien (**3**, 1.0 M) und dem Katalysator (die Konzentrationen variierten und sind im Hauptteil angegeben) in dem entsprechenden deuterierten Lösungsmittel aufgenommen. Da die Löslichkeit der Thioharnstoffe und von Cyclopentadien in Wasser sehr gering sind, wurde in allen Reaktionen in Wasser 2.4 mol% bzw. 10 Vol% *tert*-Butanol zugesetzt (zum besseren Vergleich auch in den

Referenz-Reaktionen ohne Katalysator). Die Diels-Alder-Reaktionen mit den Dienophilen **2a** und **2b** wurden bei 20 °C ausgeführt und über einen Zeitraum von zwei Stunden beobachtet. Alle anderen Diels-Alder-Reaktionen wurden bei 40 °C ausgeführt und über 40 Stunden beobachtet. Die Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung wurden an die Konzentrationsdaten aus den ¹H-NMR Messungen mit Hilfe eines Computerprogrammes angepaßt. Die 1,3-dipolaren Cycloadditionen wurden ebenfalls in einem 5 mm Standard-NMR-Röhrchen mit 0.5 mL von Lösungen des Nitrons **5** (0.1 M, des Dipolarophils (1.0 M) und des entsprechenden Katalysators (0.1 M) in *d*-Chloroform durchgeführt. Die Reaktionen wurden konstant bei 60 °C gehalten und die Ausbeuten nach 20 Stunden bestimmt.

Alle Reaktionen wurden mindestens zweimal ausgeführt und es wurde in einzelnen ¹H-NMR Messungen ein maximaler Konzentrationsfehler von 3% festgestellt, was einem maximalen Fehler der relativen Geschwindigkeitskonstante von etwa ± 0.2 entspricht. Die Reihenfolge der Katalysatoraktivitäten der Thioharnstoffderivate konnte damit eindeutig bestimmt werden. Die Dimerisierung des Cyclopentadiens spielte in keiner Untersuchung eine behindernde Rolle. Selbst in den Reaktionen, die über 40 Stunden beobachtet wurden, war die Dimer-Konzentration maximal 0.3 M, womit immer noch ein siebenfacher Überschuß des Monomers garantiert war, was für eine Reaktionsführung nach pseudo-erster Ordnung ausreicht. In den 1,3-dipolaren Cycloadditionen, die mit einer äquimolaren Menge des Katalysators durchgeführt wurden, konnte eine teilweise Cycloaddition der Thioharnstoffderivate an das *C,N*-Diphenylnitron beobachtet werden. Auch diese Nebenreaktion sollte keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Hauptreaktion haben; maximal 8% des Katalysators wurden durch Cyclisierung deaktiviert.

6.1 Anhang A

weitere kinetische Daten der Experimente zum Diels-Alder und 1,3-Cycloadditionsprojekt

Tabelle 6.1: kinetische Daten der Diels-Alder-Reaktion von **2a** und **3** in *d*-Chloroform.

<i>t/min</i>	<i>Ausbeute / %</i>														
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	unk at
5	3	4	4	4	4	7	8	3	9	4	4	13	10	3	3
8	5	6	7	6	6	11	11	6	14	7	6	22	15	5	5
12	7	9	10	10	9	16	18	8	19	10	9	31	21	7	8
16	10	11	13	12	12	22	21	10	24	13	11	40	27	9	9
20	11	15	15	17	15	26	27	13	31	16	13	44	33	11	11
24	14	17	19	19	17	30	30	15	33	18	16	51	38	14	14
28	15	20	21	22	20	34	35	17	38	21	19	55	44	16	16
32	18	22	24	25	22	39	37	19	44	25	21	63	46	19	18
36	19	24	26	27	26	41	41	22	50	28	22	64	54	21	19
40	22	25	28	30	26	44	46	24	52	30	27	70	57	22	23
50	27	31	35	34	34	53	53	29	58	37	30	74	63	26	28
60	32	35	40	40	38	58	63	34	65	40	36	80	70	31	30
80	40	43	48	51	49	69	74	43	74	51	43	91	83	38	38
100	45	54	56	56	57	78	78	51	86	56	51	99	85	46	48
120	51	58	67	62	63	85	86	57	88	66	60	94	89	52	50
<i>k</i> ¹ /[1/h]	0.3681	0.4453	0.5195	0.5195	0.4824	0.8906	0.9277	0.4082	1.0761	0.5195	0.4453	1.7811	1.2245	0.3813	0.3 711
<i>k</i> _{rel}	1.0	1.2	1.4	1.4	1.3	2.4	2.5	1.1	2.9	1.4	1.2	4.8	3.3	1.0	1.0

Tabelle 6.2: kinetische Daten der Diels-Alder-Reaktion von **2b** und **3** in *d*-Chloroform.

<i>t/min</i>	<i>Ausbeute / %</i>														
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	unkat
15	2	2	2	2	2	2	4	2	3	3	2	7	5	2	2
30	3	3	4	4	4	4	8	4	6	5	3	14	8	4	3
45	5	5	5	6	6	6	11	6	8	7	6	19	13	5	5
60	6	6	7	8	7	7	14	8	10	10	7	25	17	7	6
75	8	8	9	10	9	9	19	11	14	13	9	31	20	9	8
90	10	10	10	12	10	11	20	13	16	15	10	34	24	11	10
105	11	11	12	15	12	13	24	14	18	17	12	40	26	12	11
120	13	13	14	16	13	15	29	16	20	20	13	46	29	14	13
135	15	14	15	18	14	17	30	18	22	22	15	45	35	14	14
$k^1/[1/h]$	0.06615	0.06704	0.07277	0.08600	0.07387	0.07938	0.15876	0.08600	0.11246	0.10584	0.07234	0.28445	0.17861	0.07318	0.06567
k_{rel}	1.2	1.0	1.1	1.3	1.1	1.2	2.4	1.3	1.7	1.6	1.1	4.3	2.7	1.1	1.0

Tabelle 6.3: kinetische Daten der Diels-Alder-Reaktion von **2c** und **3** in *d*-Chloroform.

<i>t/h</i>	<i>Ausbeute / %</i>														
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	unkat
1	~1	~1	~1	~1	~1	~1	3	~1	3	3	~1	5	3	~1	~1
6	5	6	7	7	7	8	18	7	16	18	6	27	14	6	6
10	9	10	11	12	11	12	25	12	28	29	9	41	23	10	9
15	13	15	16	16	17	17	39	17	37	39	14	52	32	14	13
20	16	19	19	20	22	23	45	22	48	50	18	61	43	19	18
25	20	24	23	25	26	27	56	25	56	53	22	74	48	23	23
30	24	29	28	31	29	32	59	31	59	62	25	74	53	26	27
35	27	32	33	36	36	37	64	33	65	68	30	81	64	30	28
40	30	36	36	37	39	39	71	37	71	76	31	89	67	31	34
<i>k</i> ¹ /[1/h]	0.00896	0.01075	0.01095	0.01195	0.01203	0.01295	0.03087	0.01183	0.03087	0.03286	0.00996	0.05079	0.02689	0.01003	0.00996
<i>k</i> _{rel}	0.9	1.1	1.1	1.2	1.2	1.3	3.1	1.2	3.1	3.3	1	5.1	2.7	1	1

Tabelle 6.4: kinetische Daten der Diels-Alder-Reaktion von **2d** und **3** in *d*-Chloroform.

<i>t/h</i>	<i>Ausbeute</i> / %														
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	unkat
1	~1	~1	~1	~2	~1	~2	~2	~1	~2	~2	~2	~6	~2	~1	~1
6	6	9	8	10	8	11	13	8	12	12	9	31	13	7	~6
10	11	14	13	15	13	17	22	13	19	21	15	47	21	12	11
15	16	20	19	22	19	23	30	19	27	29	22	60	29	17	16
20	21	26	26	29	24	31	38	26	34	36	26	70	39	22	19
25	26	30	31	34	29	36	44	31	41	43	32	74	45	27	23
30	28	35	37	39	33	40	53	35	48	50	36	85	52	32	29
35	32	41	39	43	38	45	58	39	52	57	43	91	57	37	34
40	35	43	45	51	40	51	61	45	56	58	49	88	60	40	37
$k^1/[1/h]$	0.01157	0.01475	0.01493	0.01702	0.01362	0.01816	0.02497	0.01505	0.02156	0.02270	0.01589	0.06015	0.02383	0.01248	0.01135
k_{rel}	1	1.3	1.3	1.5	1.2	1.6	2.2	1.3	1.9	2	1.4	5.3	2.1	1.1	1

Tabelle 6.5: kinetische Daten der Diels-Alder-Reaktion von **2e** und **3** in *d*-Chloroform.

<i>t/h</i>	<i>Ausbeute</i> / %														
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	unkat
1	~1	~1	~1	~1	~1	~1	3	~1	3	~2	~1	4	~2	~2	~1
6	3	4	5	4	4	6	17	3	16	12	5	24	11	12	3
10	5	6	8	7	6	10	26	6	22	20	8	34	17	18	5
15	8	9	11	11	9	13	38	8	32	27	12	48	23	26	8
20	11	11	14	13	12	18	47	10	40	33	17	56	30	32	10
25	13	14	18	16	15	21	53	13	48	42	20	64	38	41	12
30	15	17	21	20	17	26	61	16	53	47	23	73	42	47	15
35	19	19	24	22	20	29	65	18	61	52	25	79	48	50	17
40	20	21	26	25	21	32	69	21	64	56	29	79	53	56	20
<i>k</i> ¹ /[1/h]	0.00569	0.00621	0.00776	0.00725	0.00636	0.00983	0.03054	0.00553	0.02692	0.02122	0.00880	0.04245	0.01812	0.02071	0.00509
<i>k</i> _{rel}	1.1	1.2	1.5	1.4	1.2	1.9	5.9	1.1	5.2	4.1	1.7	8.2	3.5	4	1

Tabelle 6.6: kinetische Daten der Diels-Alder-Reaktion von **2a** und **3** in d_{12} -Cyclohexan.

<i>t/min</i>	<i>Ausbeute / %</i>														
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	unkat
5	2	3	3	3	3	6	6	2	5	3	2	13	8	3	2
8	3	5	5	5	4	9	9	4	8	5	4	22	13	4	3
12	4	7	7	8	7	13	14	5	12	7	5	29	18	6	4
16	6	9	9	10	9	17	19	7	16	10	7	39	25	8	5
20	7	11	11	13	11	21	22	8	20	12	9	44	30	9	6
24	8	13	14	15	13	26	27	10	23	15	10	52	32	11	8
28	10	16	16	18	16	29	31	12	26	18	12	56	39	13	9
32	11	18	19	19	18	32	34	13	29	20	14	63	41	14	10
36	12	20	21	21	20	34	36	14	34	21	15	64	44	17	11
40	13	20	23	23	20	40	40	16	35	24	17	67	51	17	12
50	17	26	28	28	25	45	44	19	40	27	22	77	56	23	16
60	20	30	33	34	31	50	42	23	47	33	25	81	61	27	18
80	26	36	38	40	38	65	63	29	61	39	30	89	78	32	23
100	31	46	45	50	44	71	76	36	67	51	38	92	81	39	28
120	36	49	55	57	52	79	81	41	73	53	44	98	83	44	32
$k^1/[1/h]$	0.2183	0.3572	0.3771	0.3969	0.3572	0.7343	0.7740	0.2580	0.6549	0.3969	0.2778	1.7464	1.0121	0.2977	0.1985
k_{rel}	1.1	1.8	1.9	2	1.8	3.7	3.9	1.3	3.3	2	1.4	8.8	5.1	1.5	1

Tabelle 6.7: kinetische Daten der Diels-Alder-Reaktion von **2a** und **3** in d_2 -Wasser.

<i>t/min</i>	<i>Ausbeute / %</i>	
	1g	unkat
20	50	36
40	75	61
60	85	74

Tabelle 6.8: kinetische Daten der 1,3-dipolaren Cycloaddition von **2a** und **5** in *d*-Chloroform.

<i>t/h</i>	<i>Ausbeute</i> / %							
	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	unkat
1	2	2	2	2	2	2	1	2
2	4	3	3	4	3	4	3	4
4	7	6	6	7	7	8	5	7
6	10	9	9	10	10	12	8	10
8	13	12	12	13	14	15	10	14
10	16	15	15	16	17	19	13	16
12	19	18	18	20	19	22	16	20
14	21	20	21	23	23	25	18	22
16	26	21	22	25	24	27	19	26
18	27	24	24	28	27	30	22	27
20	29	27	27	31	29	32	23	30
25	35	31	34	37	35	41	30	36
30	40	37	38	40	41	45	34	40
35	49	42	43	45	48	52	38	48
40	53	47	46	51	53	53	43	53

Tabelle 6.9: kinetische Daten der 1,3-dipolaren Cycloaddition von **6** und **5** in *d*-Chloroform.

<i>t/h</i>	<i>Ausbeute / %</i>							
	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	unkat
1	4	3	2	2	3	2	5	2
2	7	6	4	5	6	4	9	4
4	14	12	7	9	11	7	17	8
6	20	19	10	13	16	11	23	12
8	26	23	13	16	21	14	32	17
10	30	29	16	22	25	16	38	19
12	37	31	18	25	29	19	40	23
14	41	38	22	27	35	23	48	26
16	46	40	24	30	38	25	52	30
18	49	45	26	35	43	26	56	31
20	53	47	29	37	43	31	60	36
25	63	55	37	44	52	35	67	43
30	68	62	41	52	57	41	73	48
35	74	71	49	54	66	48	83	53
40	77	70	48	64	70	53	88	60

Tabelle 6.10: Energien der Strukturen auf Dichtefunktionalniveau

Spezies	B3LYP/6-31+G**//AM1	B3LYP/6-31+G**//AM1 - scrf=IEFPCM
4a	-425.38764	-425.40023
4a * 2 H ₂ O	-578.26847	-578.28186
5*	-248.44958	–
5*/6* – TS	-441.54557	–
5*/11	-2607.01956	–
6*	-193.13088	–
6*/11	-2551.69203	–
7a	-479.71834	–
7b*	-441.60293	–
11	-2358.55223	-2762.08347
11/4a	-2783.95070	-2783.98353
11/6*/6* – TS	-2800.11727	–
11/7a	-2838.28371	–
11/7b*	-2800.17165	–
11/2a	-2589.81622	-2589.84873
11/2a/5* – TS	-2838.23298	–
11/2a/3 – TS	-2783.90768	-2783.94098
2a	-231.25372	-231.26273
2a * 2 H ₂ O	-384.12931	-384.14024
2a * 2 H ₂ O – TS	-578.21703	-578.23328
2a/5* – TS	-479.67167	–
2a/3 – TS	-425.34206	-425.35704
3	-194.11862	-194.12331
H ₂ O	-76.43389	-76.44601

6.2 Anhang B

weitere Daten der Rechnungen zum SH₄ Projekt**Tabelle 6.11:** Berechnete Frequenzen der bekannten Verbindungen [cm⁻¹] und die aus einer Anpassung an die kleinsten Fehlerquadrate resultierenden Skalierungsfaktoren.

Methode	H ₂	H ₂ S			Skalierungsfaktor
		a ₁	a ₁	b ₂	
HF/6-31+G*	4650.08	1364.54	2917.05	2928.96	0.894
B3LYP/6-31+G*	4452.56	1248.00	2688.29	2708.63	0.950
B3LYP/cc-pVTZ	4418.96	1209.86	2682.90	2696.64	0.957
BLYP/6-31+G*	4375.67	1210.84	2581.74	2604.13	0.977
BLYP/cc-pVTZ	4349.20	1178.76	2594.66	2609.72	0.980
MP2(full)/6-31+G*	4532.99	1275.84	2790.31	2817.93	0.925
MP2(full)/cc-pVTZ	4525.32	1218.48	2784.38	2802.62	0.930
QCISD/cc-pVTZ	4415.47	1218.79	2736.05	2750.55	0.949
CCSD/cc-pVDZ	4382.74	1218.55	2749.89	2772.05	0.950
CCSD(T)/cc-pVDZ	4382.62	1208.58	2734.25	2757.76	0.953
CCSD(T)/cc-pVTZ	4409.90	1212.63	2721.66	2736.08	0.952
CCSD(T)/cc-pVQZ	4403.67	1211.26	2713.41	2730.31	0.954
Experiment	4161	1183	2614	2629	1.00

Tabelle 6.12: Absolute Energien [au] und Nullpunktenergien [kJ mol⁻¹] der in dieser Arbeit berechneten Spezies.

Methode	H ₂		H ₂ S		C _{2v} – TS		C ₁ – TS		SH ₄	
	E [au]	ZPVE	E [au]	ZPVE	E [au]	ZPVE	E [au]	ZPVE	E [au]	ZPVE
		[kJ mol ⁻¹]		[kJ mol ⁻¹]		[kJ mol ⁻¹]		[kJ mol ⁻¹]		[kJ mol ⁻¹]
HF/6-31+G*	-1.12683	27.84	-398.66811	43.16	-399.55655	82.3	-399.61482	80.5	-398.66811	86.16
B3LYP/6-31+G*	-1.17548	26.64	-399.38728	39.77	-400.36992	73.3	-400.41525	72.04	-400.44502	88.99
B3LYP/cc-pVTZ	-1.18000	26.46	-399.43105	39.43	-400.43156	72.96	-400.47176	72.04	-400.49758	87.36
BLYP/6-31+G*	-1.16526	27.84	-399.35933	38.26	-400.34087	69.11	-400.38603	68.4	-400.40928	84.98
BLYP/cc-pVTZ	-1.16959	26.04	-399.40308	38.22	-400.40011	69.19	-400.44063	68.78	-400.46102	83.65
MP2(full)/6-31+G*	-1.14414	27.13	-398.80108	41.19	-399.72451	77.32	-399.77433	73.8	-399.80802	93.97
MP2(full)/cc-pVTZ	-1.16465	27.08	-398.93962	40.73	-399.91698	78.03	-399.95488	75.47	-399.98711	92.34
QCISD/cc-pVTZ	-1.17234	26.41	-398.92770	40.14	-399.90969	75.05	-399.95008	73.21	-399.98093	90.04
CCSD/cc-pVDZ	-1.16306	26.25	-398.86311	40.35	-399.82625	74.34	-399.86798	73.26	-399.90046	90.21
CCSD(T)/cc-pVDZ	-1.16366	26.25	-398.87183	40.1	-399.84313	72.67	-399.88673	71.46	-399.91359	89.08
CCSD(T)/cc-pV	-1.17233	26.37	-398.97069	39.93	-399.95836	73.97	-399.99863	72.08	-400.02758	88.95
CCSD(T)/cc-pVQZ	-1.17379	26.37	-399.01480	39.81	-400.00605	74.34	-400.04549	72.08	-400.07576	89.16

Literaturverzeichnis

- [1] A. Wittkopp, P. R. Schreiner Catalysis of Diels-Alder Reactions in Water and in Hydrogen Bonding Environments in *The Chemistry of Dienes and Polyenes*, Vol. 2 (Ed.: Z. Rappoport), John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2000**, pp. 1029-1088.
- [2] D. Lenoir, J. O. Metzger, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, 47, 291-302.
- [3] J. O. Metzger, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3145-3148.
- [4] C.-J. Li, T.-H. Chan, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley & Sons, New York, **1997**.
- [5] K. A. T. Silverstein, A. D. J. Haymet, K. A. Dill, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3166-3175.
- [6] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed., VCH, Cambridge, **1990**.
- [7] M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3330-3343.
- [8] F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 439-455.
- [9] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1610-1648.
- [10] S. Otto, F. Bertocin, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7702-7707.
- [11] C.-J. Li, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023-2035.
- [12] S. Otto, J. B. F. N. Engberts, J. C. T. Kwak, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9517-9525.
- [13] D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816-7817.
- [14] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159-164.
- [15] P. A. Grieco, *Aldrichim. Acta* **1991**, 24, 59-66.
- [16] A. Lubineau, J. Augé, Y. Queneau, *Synthesis* **1994**, 741-761.
- [17] F. Fringuelli, F. Pizzo, R. Germani, *Synlett* **1991**, 475-476.
- [18] T. H. Chan, C. J. Li, M. C. Lee, Z. Y. Wei, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1181-1192.
- [19] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 90, 492-493.
- [20] A. Lubineau, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2142-2144.
- [21] E. T. Kool, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1596-1597.
- [22] V. Tychopoulos, J. H. P. Tyman, *Synth. Commun.* **1986**, 16, 1401-1409.
- [23] D. R. Adams, S. P. Bhatnagar, *Synthesis* **1977**, 661-672.
- [24] M. Rambaud, A. D. Vecchio, J. Villieras, *Synth. Commun.* **1984**, 14, 833-841.
- [25] P. R. Schreiner, O. Lauenstein, I. V. Kolomitsyn, S. Nadi, A. A. Fokin, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1993-1994.
- [26] N. R. Bantu, T. G. Kotch, A. J. Lees, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2039-2042.
- [27] P. A. Grieco, E. B. Brandes, S. McCann, J. D. Clark, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5849-5851.
- [28] G. A. Lee, *Synthesis* **1982**, 508-509.
- [29] F. Fringuelli, R. Germani, F. Pizzo, G. Savelli, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1427-1428; F. Fringuelli, R. Germani, F. Pizzo, F. Santinelli, G. Savelli, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1198-1202.
- [30] W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1588-1609.
- [31] M. Grosselin, C. Mercier, *J. Mol. Cat.* **1990**, 63, L25-L27.
- [32] A. Lubineau, J. Augé, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8073-8074; C. Larpent, H. Patin, *Tetrahedron* **1988**, 44, 6107-6118.
- [33] A. Lubineau, E. Meyer, *Tetrahedron* **1988**, 44, 6065-6070.
- [34] T. H. Chan, C. J. Li, Z. Y. Wei, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 505-507.
- [35] H. Shaw, H. D. Perlmutter, C. Gu, S. D. Arco, T. O. Quibuyen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 236-237.

- [36] Y. Yamamoto, S. Shiraki, D. Gao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1993**, 1119-1122.
- [37] V. Ramamurthy, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5753-5839.
- [38] J. B. F. N. Engberts, B. L. Feringa, E. Keller, S. Otto, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, 115, 457-464.
- [39] J. J. Gajewski, J. Jurayj, D. R. Kimbrough, M. E. Gande, B. Ganem, B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1170-1186; S. D. Copley, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5008-5013; E. Brandes, P. A. Grieco, J. J. Gajewski, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 515-516.
- [40] C. Grundmann, R. Richter, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2308-2312; C. Grundmann, S. K. Datta, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2016-2018.
- [41] R. Breslow, U. Maitra, D. Rideout, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1901-1904.
- [42] S. Otto, W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5372-5376.
- [43] T. Zincke, H. Günther, *Ann.* **1892**, 272, 243-270; T. Zincke, *Ann.* **1897**, 296, 135-158; T. Zincke, K. H. Meyer, *Ann.* **1909**, 367, 1-13; T. Zincke, W. Pfaffendorf, *Ann.* **1912**, 394, 3-22.
- [44] O. Diels, K. Alder, *Ann.* **1928**, 460, 98-122.
- [45] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6908-6909.
- [46] N. Kato, X. Wu, H. Nishikawa, K. Nakanishi, H. Takeshita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1047-1053.
- [47] U. Pindur, G. H. Schneider, *Chem. Commun.* **1995**, 409-415.
- [48] S. Laschat, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 313-315.
- [49] H. Oikawa, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1321-1322.
- [50] K. Auclair, A. Sutherland, J. Kennedy, D. J. Witter, J. P. Van den Heever, C. R. Hutchinson, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11519-11520; K. Watanabe, T. Mie, A. Ichihara, H. Oikawa, M. Honma, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 38393-38401.
- [51] P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436-4437.
- [52] T. M. Tarasow, S. L. Tarasow, B. E. Eaton, *Nature* **1997**, 389, 54-57.
- [53] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797-870.
- [54] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 57-64.
- [55] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 223-234; L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 543-552; L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 553-566.
- [56] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092-4094.
- [57] M. Sodupe, R. Rios, V. Branchadell, T. Nicholas, A. Oliva, J. J. Dannenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4232-4238.
- [58] G. W. Wheland, *Resonance Theory in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1955**; A. F. Voter, W. A. Goddard III, *Chem. Phys.* **1981**, 57, 253-259; F. W. Bodrowicz, W. A. Goddard III, *Modern Theoretical Chemistry, Methods of Electronic Structure Theory, Vol. 3, Chapter 4*, Plenum Press, New York, **1977**; O. Exner, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1810-1812.
- [59] R. B. Woodward, T. J. Katz, *Tetrahedron* **1959**, 5, 70-89.
- [60] Y. Apeloig, E. Matzner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5375-5376.
- [61] F. Fotiadu, F. Michael, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4863-4866; M. Kakushima, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 2564-2568.
- [62] Y. Kobuke, T. Fueno, J. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6548-6553.
- [63] Y. Kobuke, T. Sugimoto, J. Furukawa, T. Fueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3633-3635; E. T. McBee, M. J. Keogh, R. P. Levek, E. P. Wesseler, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 632-636.

- [64] R. R. Sauers, T. R. Henderson, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1850-1853; J. Mattay, J. Mertes, G. Maas, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 327-330; C. J. Northcott, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1917-1923; R. K. Hill, T. V. van Auken, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 626-627.
- [65] M. K. Diedrich, F.-G. Klärner, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6212-6218.
- [66] K. N. Houk, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4606-4607; M. Ciobanu, K. Matsumoto, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 623-635.
- [67] G. Jenner, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1189-1192.
- [68] T. P. Caulier, J. Reisse, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2547-2548.
- [69] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1238-1256.
- [70] E. Lattmann, J. Coombs, H. M. R. Hoffmann, *Synthesis* **1996**, 171-177.
- [71] T. Inukai, T. Kojima, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1121-1123.
- [72] H. M. Walborsky, L. Barush, T. C. Davies, *Tetrahedron* **1963**, 19, 2333-2351; L. M. Tolbert, M. B. Ali, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3806-3810.
- [73] J. Sauer, J. Kredel, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 731-736.
- [74] E. J. Corey, N. Imai, S. Pikul, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7517-7520.
- [75] K. N. Houk, R. W. Strozier, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4094-4096.
- [76] Spartan (5.0), W. J. Hehre, Wavefunction, Inc., Irvine, **1998**
- [77] M. J. S. Dewar, E. V. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902-3909.
- [78] A. Holder AM1 in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Vol. 1 (Eds.: P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer III., P. R. Schreiner), Wiley & Sons, Chichester, **1998**, pp. 8-11.
- [79] J. A. Pople, R. K. Nesbet, *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 571-572; J. A. Pople, *Trans. Faraday Soc.* **1953**, 49, 1375-1385; W. J. Pietro, M. M. Frankl, W. J. Hehre, D. J. DeFrees, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5039-5048.
- [80] P. M. W. Gill Density Functional Theory, HF and the Self-Consistent-Field in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Vol. 1 (Eds.: P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer III., P. R. Schreiner), John Wiley & Sons, Chichester, **1998**, pp. 678-689.
- [81] K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 361-369; K. N. Houk, *Top. Curr. Chem.* **1979**, 79, 1-40; J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 773-801.
- [82] M. D. Rozeboom, I.-M. Tegmo-Larsson, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2338-2345; A. Venturini, J. Joglar, S. Fustero, J. Gonzáles, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3919-3926; A. Sbai, V. Branchadell, R. M. Ortuno, A. Oliva, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3049-3054.
- [83] S. Yamabe, T. Dai, T. Minato, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10994-10997.
- [84] J. I. Garcíá, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2415-2420.
- [85] W.-M. Dai, C. W. Lau, S. H. Chung, Y.-D. Wu, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8128-8129.
- [86] J. I. Garcíá, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11680-11681; D. M. Birney, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4127-4133.
- [87] M. Avalos, R. Babiano, J. L. Bravo, P. Cintas, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, M. A. Silva, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6613-6619.
- [88] M. E. Tran Huu Dau, J.-P. Flament, J.-M. Lefour, C. Riche, D. S. Grierson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2343-2346.
- [89] D. Suárez, J. Gonzáles, T. L. Sordo, J. A. Sordo, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8058-8064.
- [90] B. S. Jursic, Z. Zdravkovski, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3163-3168.
- [91] B. S. Jursic, Z. Zdravkovski, *J. Phys. Org. Chem.* **1994**, 7, 641-645.

- [92] T. Poll, G. Helmchen, B. Bauer, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2191-2194.
- [93] T. Poll, J. O. Metter, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 116-118.
- [94] J. F. Blake, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7430-7432.
- [95] V. D. Kiselev, A. I. Konovalov, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 58, 383-416.
- [96] W. L. Jorgensen, J. F. Blake, D. Lim, D. L. Severance, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1994**, 90, 1727-1744.
- [97] C. Cativiela, J. I. Garcíá, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 209-218.
- [98] B. von Blankenburg, H. Fiedler, M. Hampel, H. Hauthal, G. Just, K. Kahlert, J. Korn, K.-H. Müller, W. Pritzkow, Y. Reinhold, E. Sauer, D. Schnurpfeil, G. Zimmermann, *J. Prakt. Chem.* **1974**, 316, 804-816.
- [99] H.-J. Schneider, N. K. Sangwan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1787-1739.
- [100] N. K. Sangwan, H.-J. Schneider, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1223-1227.
- [101] T. Oshima, S. Arikata, T. Nagai, *J. Chem. Research (S)* **1981**, 204-205.
- [102] G. Desimoni, G. Faita, P. Righetty, N. Tornaletti, M. Visigalli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 437-441; M. Burdisso, G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, G. Tacconi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 845-850.
- [103] U. Mayer, V. Gutmann, W. Gerger, *Monatshefte Chem.* **1975**, 106, 1235-1257.
- [104] G. Desimoni, G. Faita, P. P. Righetti, L. Toma, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7951-7970.
- [105] A. Corsico Coda, G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, G. Tacconi, *Tetrahedron* **1989**, 45, 775-788.
- [106] C. Cativiela, J. I. Garcíá, J. A. Mayoral, A. J. Royo, X. Assfeld, L. Salvatella, M. F. Ruiz-Lopez, *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, 5, 230-238.
- [107] C. Cativiela, J. A. Mayoral, A. Avenoza, J. M. Peregrina, M. A. Roy, *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 414-418.
- [108] C. Cativiela, J. I. Garcíá, J. A. Mayoral, A. Avenoza, J. M. Peregrina, M. A. Roy, *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, 4, 48-52; M. F. Ruiz-Lopez, X. Assfeld, J. I. Garcíá, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8780-8787.
- [109] R. A. Firestone, M. A. Vitale, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2160-2164; R. A. Firestone, S. G. Saffar, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4783-4784.
- [110] M. A. Forman, W. P. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2761-2762; G. Jenner, R. B. Salem, *Tetrahedron* **1997**, 53, 4637-4648.
- [111] P. A. Grieco, J. J. Nunes, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4595-4596.
- [112] A. Kumar, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4612-4617.
- [113] G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9091-9102.
- [114] J. M. Mellor, C. F. Webb, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 26-31.
- [115] C. Cativiela, J. L. Garcíá, J. Gil, R. M. Martinez, J. A. Mayoral, L. Salvatella, J. S. Urieta, A. M. Mainar, M. H. Abraham, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 653-660.
- [116] J. A. Berson, Z. Hamlet, W. A. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 297-304.
- [117] T. Karcher, W. Sicking, J. Sauer, R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8027-8030.
- [118] K. Nakagawa, Y. Ishii, M. Ogawa, *Tetrahedron* **1976**, 32, 1427-1429.
- [119] W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 1419-1433.
- [120] Z. Latajka, S. Scheiner, *J. Chem. Phys.* **1984**, 81, 4014-4017.
- [121] K. Morukuma, K. Kitaura, *Molecular Interactions*, Wiley, New York, **1980**.
- [122] E. Kapuy, C. Kzmutza, L. Óvári, *Theochem-J. Mol. Struct.* **1998**, 422, 143-151.
- [123] R. F. Frey, E. R. Davidson, *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 5555-5562.
- [124] G. P. Dado, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1054-1062.

- [125] L. L. Kiefer, S. A. Paterno, C. A. Fierke, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6831-6837.
- [126] P. J. F. de Rege, S. A. Williams, M. J. Therien, *Science* **1995**, *269*, 1409-1413.
- [127] J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2383-2420.
- [128] M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126.
- [129] K. Endol, T. Sawaki, M. Koyanagi, K. Kobayashi, H. Masuda, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8341-8352.
- [130] S. Hanessian, H. Yang, R. Schaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2507-2508.
- [131] J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 823-828.
- [132] J. F. Blake, D. Lim, W. L. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 803-805.
- [133] M. L. Huggins, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 163-168.
- [134] T. R. Ramelot, C.-H. Hu, J. E. Fowler, B. J. DeLeeuw, H. F. Schaefer III., *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 4347-4354; P. Bobadova-Parvanova, B. Galabov, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1815-1819.
- [135] G. K. van der Wel, J. W. Wijnen, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9001-9005.
- [136] J. W. Wijnen, J. B. F. N. Engberts, *Liebigs. Ann./Recueil* **1997**, 1085-1088.
- [137] W. Blokzijl, M. J. Blandamer, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4241-4246.
- [138] J. W. Wijnen, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2039-2044.
- [139] P. Gamez, B. Dunjic, F. Fache, M. Lemaire, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1417-1418.
- [140] D. P. Curran, L. H. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647-6650.
- [141] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *zur Veröffentlichung eingereicht*.
- [142] D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261.
- [143] P. Renaud, N. Moufid, L. H. Kuo, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3547-3552.
- [144] F. Touchard, P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2275-2278.
- [145] T. R. Kelly, P. Meghani, V. S. Ekkundi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3381-3384.
- [146] K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2464-2471.
- [147] M. C. Etter, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4601-4610.
- [148] M. C. Etter, S. M. Reutzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2586-2598.
- [149] P. Murray-Rust, J. P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1018-1025.
- [150] J. Hine, K. Ahn, J. C. Gallucci, S.-M. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7980-7981; J. Hine, K. Ahn, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2083-2086.
- [151] T. Schuster, M. Kurtz, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1697-1701.
- [152] J. G. Chen, Q. L. Deng, R. X. Wang, K. N. Houk, D. Hilvert, *Chembiochem* **2000**, *1*, 255-261.
- [153] D. Hilvert, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 751-793.
- [154] T. C. Bruice, J. Benkovic, *Biochem.* **2000**, *39*, 6267-6274.
- [155] J. Hasserodt, *Synlett* **1999**, *12*, 2007-2022; D. Hilvert, *Topics in Stereochem.* **1999**, *22*, 83-135; R. A. Lerner, S. J. Benkovic, P. G. Schultz, *Science* **1991**, *252*, 659-667.
- [156] D. Hilvert, K. W. Hill, K. D. Nared, M.-T. M. Auditor, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9261-9262.
- [157] D. A. Stauffer, R. E. Barrans, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2762-2767.
- [158] Y.-H. Tsao, D. F. Evans, H. Wennerström, *Science* **1993**, *262*, 547-550.
- [159] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5440-5442.
- [160] J. L. Finney, *Faraday Discuss.* **1996**, *103*, 1-18.

- [161] J. A. Butler, *Trans. Faraday Soc.* **1937**, 33, 229-232.
- [162] M. H. Abraham, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2085-2094; H. S. Frank, M. W. Evans, *J. Chem. Phys.* **1945**, 13, 507-508; D. N. Glew, *J. Phys. Chem.* **1962**, 66, 605-609.
- [163] W. Kauzmann, *Adv. Protein Chem.* **1959**, 14, 1-63.
- [164] J. T. Slusher, P. T. Cummings, *J. Phys. Chem.* **1997**, 101, 3818-3826.
- [165] R. L. Mancera, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1996**, 92, 2547-2554.
- [166] J. L. Finney, A. K. Soper, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 1-10; R. D. Broadbent, G. W. Neilson, *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 7543-7547; P. H. K. de Jong, J. E. Wilson, G. W. Neilson, A. D. Buckingham, *Mol. Phys.* **1997**, 91, 99-103.
- [167] A. Filipponi, D. T. Bowron, C. Lobban, J. L. Finney, *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 79, 1293-1296.
- [168] K. Bijma, J. B. F. N. Engberts, *Langmuir* **1997**, 13, 4843-4849; K. Bijma, E. Rank, J. B. F. N. Engberts, *J. Colloid Interface Sci.* **1998**, 205, 245-256; K. Bijma, M. J. Blandamer, J. B. F. N. Engberts, *Langmuir* **1998**, 14, 79-83.
- [169] S. Lüdemann, R. Abseher, H. Schreiber, O. Steinhauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4206-4213.
- [170] A. Meijer, S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8989-8994.
- [171] R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1161-1166.
- [172] T. A. Eggelte, H. deKoning, H. O. Huisman, *Tetrahedron* **1973**, 29, 2491-2493.
- [173] U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 741-761.
- [174] R. Breslow, T. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5613-5617; R. Breslow, C. J. Rizzo, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4340-4341.
- [175] P. A. Grieco, P. Garner, H. Zhen-min, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1897-1900.
- [176] P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3137-3139; P. A. Grieco, P. Garner, H. Zhen-min, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5715-5718; K. Yoshida, P. A. Grieco, *Chem. Lett.* **1985**, 155-158; P. A. Grieco, P. Galatsis, R. F. Spohn, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2847-2853.
- [177] D. D. Sternbach, D. M. Rossana, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5853-5854.
- [178] T. Dunams, W. Hoekstra, M. Pentaleri, D. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3745-3748.
- [179] C. K. Pai, M. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3731-3735.
- [180] R. Breslow, U. Maitra, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1239-1240.
- [181] T. Asano, W. J. LeNoble, *Chem. Rev.* **1978**, 78, 407-489.
- [182] R. van Eldik, T. Asano, W. J. Le Noble, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 549-688.
- [183] A. Lubineau, Y. Queneau, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1001-1007.
- [184] A. Kumar, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 230-231.
- [185] M. R. J. Dack, *J. Chem. Educ.* **1974**, 51, 231-234; M. R. J. Dack, *Chem. Soc. Rev.* **1975**, 4, 211-229.
- [186] J. J. Gajewski, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5500-5506.
- [187] R. W. Zwanzig, *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 1420-1426.
- [188] T. R. Furlani, J. Gao, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5492-5497.
- [189] H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1335-1337.
- [190] H. Schneider, N. K. Sangwan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 896-897.
- [191] I. Schlachter, J. Mattay, J. Suer, U. Höweler, G. Würthwein, E.-U. Würthwein, *Tetrahedron* **1997**, 53, 119-132.
- [192] A. Lubineau, J. Augé, N. Lubin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3011-3015.
- [193] S. Arseniyadis, R. Rodriguez, D. V. Yashunsky, J. Camara, G. Ourisson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4843-4846.
- [194] R. Breslow, T. Guo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 167-169; R. Breslow, S. Halfon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 6916-6918.

- [195] C. J. Rizzo, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6382-6384.
- [196] I. Hunt, C. D. Johnson, *J. Chem. Soc., Perkin Tran. 2* **1991**, 1051-1056.
- [197] M. Ikeguchi, S. Nakamura, K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 677-682.
- [198] R. Breslow, Z. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9923-9924.
- [199] A. Lubineau, H. Bienaymé, Y. Queneau, M.-C. Scherrmann, *New J. Chem.* **1994**, *18*, 279-285.
- [200] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539.
- [201] R. G. Pearson, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 403-425.
- [202] S. Ahrland, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 306-318.
- [203] P. Lazlo, M. Teston, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8750-8754; Y.-R. Luo, S. W. Benson, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 1676-1677.
- [204] R. S. Drago, B. B. Wayland, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3571-3577; R. S. Drago, *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 300-307; R. S. Drago, L. B. Parr, C. S. Chamberlain, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3203-3209.
- [205] Y. Marcus, *J. Solution Chem.* **1984**, *13*, 599-624.
- [206] R. D. Hancock, A. E. Martell, *Adv. Inorg. Chem.* **1995**, *42*, 89-146.
- [207] I. Persson, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 1153-1161.
- [208] H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019.
- [209] S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15-27.
- [210] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011-1014.
- [211] R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120.
- [212] S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1991**, 2187-2190.
- [213] S. Kobayashi, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1625-1628.
- [214] S. Kobayashi, I. Hachiya, Y. Yamanoi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2342-2344.
- [215] S. Kobayashi, T. Hachiya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590-3596.
- [216] T. Loh, X. Li, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 980-982.
- [217] S. Kobayashi, H. J. Ishitani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1995**, 1379.
- [218] Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293.
- [219] I. Hachiya, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6958-6960.
- [220] T.-P. Loh, X. Li, *Chem. Commun.* **1996**, 1929-1930.
- [221] T.-P. Loh, G.-Q. Cao, J. Pei, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1453-1456.
- [222] T.-P. Loh, L.-L. Wei, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 323-326.
- [223] E. Keller, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1879-1882.
- [224] E. Keller, B. L. Feringa, *Synlett* **1997**, 842-844.
- [225] R. J. Angelici, J. W. Allison, *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 2238-2243; R. Nakon, P. R. Rechani, R. J. Angelici, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2117-2120; J. Chin, M. Banaszczyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2724-2726.
- [226] M. A. Mortellaro, T. J. Bleisch, B. F. Duerr, M. S. Kang, H. Huang, A. W. Czarnik, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7238-7246.
- [227] A. Tsubouchi, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11614-11615; A. Tsubouchi, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7399-7411; H. Schneider, J. Rammo, R. Hettich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1716-1719; B. Linkletter, J. Chin, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 472-474; K. G. Ragunathan, H. Schneider, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1219-1221; K. Bracken, R. A. Moss, K. G. Ragunathan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9323-9324.
- [228] J. von Westrenen, J. A. Peters, H. van Bekkum, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *181*, 223-243; D. A. Buckingham, J. M. Harrowfield, A. M. Sargeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *69*, 1726-1729; J. T. Groves, J. R. R. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**,

- 106, 630-638; A. Schepartz, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1814-1826; L. Zhu, N. M. Kostic, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3994-4001.
- [229] R. L. de la Vega, R. W. J. Ellis, W. L. Purcell, *Inorg. Chem. Acta* **1983**, *68*, 97-101; C. M. Jensen, W. C. Trogler, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 723-729; J. Chin, J. H. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 523-525.
- [230] J. H. Kim, J. Britten, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3618-3622.
- [231] J. Chin, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 145-152; J. Suh, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 273-729.
- [232] F. S. Richardson, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 541-552.
- [233] J. D. Wuest, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 81-89.
- [234] T. K. Hollis, N. P. Robinson, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5464-5466; W. Odenkirk, A. L. Rheingold, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6392-6398; W. Odenkirk, B. Bosnich, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, *114*, 1181-1182; K. Ishihara, N. Hanaki, M. Funashi, M. Miyata, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1721-1730.
- [235] K. Mikami, O. Kotera, Y. Motoyama, H. Sakagushi, *Synlett* **1995**, 975-977; S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6798-6806; S. Otto, G. Boccaletti, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4238-4239; S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1365-1372.
- [236] S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2645-2648.
- [237] S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Araki, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755-3758.
- [238] A. Lubineau, J. Augé, E. Grand, N. Lubin, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10265-10276.
- [239] L. Yu, J. Li, J. Ramirez, D. Chen, P. G. Wang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 903-907.
- [240] L. Yu, D. Chen, P. G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2169-2172.
- [241] P. A. Grieco, S. D. Larsen, W. F. Fobare, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1975-1978; P. A. Grieco, S. D. Larson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3553-3555; H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 274-275; H. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 231-238; H. Waldmann, M. Dräger, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 681-685; H. Waldmann, M. Braun, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1045-1048; H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535-551.
- [242] P. A. Grieco, D. T. Parker, W. F. Fobare, R. Ruckle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5859-5861; P. A. Grieco, J. D. Clark, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2271-2272.
- [243] T. Loh, J. Pei, M. Lin, *Chem. Commun.* **1996**, 2315-2316.
- [244] Z. Zhu, J. H. Espenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3507-3512.
- [245] J. Kang, G. Hilmerisson, J. Santamaria, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389-7390.
- [246] J. Kang, G. Hilmerisson, J. Santamaria, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3650-3656; Y. L. Cho, D. M. Rudkevich, A. Shivanyuk, K. Rissanen, J. Rebek Jr., *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3788-3796.
- [247] R. T. Buwalda, A. Wagenaar, J. B. F. N. Engberts, *Liebigs Ann.-Recl.* **1997**, 1745-1753.
- [248] M. J. Blandamer, B. Briggs, P. M. Cullis, S. D. Kirby, J. B. F. N. Engberts, *J. Chem. Soc.-Faraday Trans.* **1997**, *93*, 453-455; M. J. Blandamer, B. Briggs, P. M. Cullis, K. D. Irlam, S. D. Kirby, J. B. F. N. Engberts, *J. Mol. Liq.* **1998**, *75*, 181-187; M. J. Blandamer, B. Briggs, P. M. Cullis, P. Last, J. B. F. N. Engberts, A. Kacperska, *J. Therm. Anal.* **1999**, *55*, 29-35; M. J. Blandamer, B. Briggs, P. M. Cullis, K. D. Irlam, J. B. F. N. Engberts, L. Streefland, *Thermochim. Acta* **2000**, *364*, 173-179; M. J. Blandamer, B. Briggs, P. M. Cullis, J. B. F. N. Engberts, J. Kevelam, *PCCP Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 4369-4372.
- [249] T. Kunitake, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 709-726.

- [250] B. Lindmann, H. Wennerström, *Topics Curr. Chem.* **1980**, 87, 1-73.
- [251] J. B. F. N. Engberts, J. Kevelam, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1996**, 1, 779-789.
- [252] P. J. Sams, E. Wyn-Jones, J. Rassing, *Chem. Phys. Lett.* **1972**, 13, 233-247.
- [253] E. A. G. Aniansson, S. N. Wall, M. Almgren, H. Hoffmann, I. Kielmann, W. Ulbricht, R. Zana, J. Lang, C. Tondre, *J. Phys. Chem.* **1976**, 82, 905-922.
- [254] N. Muller, *J. Phys. Chem.* **1972**, 76, 3017-3025.
- [255] J. K. Thomas, F. Gieser, M. Wong, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1978**, 82, 937-941.
- [256] K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2537-2544.
- [257] W. H. Noordman, W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7111-7114.
- [258] A. C. Braisted, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7430-7431.
- [259] T. Rispens, J. B. F. N. Engberts, *Org. Lett.* **2001**, 3, 941-943.
- [260] R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 2283-2302.
- [261] L. H. Klemm, W. C. Solomon, A. P. Tamiz, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6503-6510.
- [262] A. Wittkopp, *Diplomarbeit*, Göttingen, **1998**.
- [263] S. Kobayashi, *Synlett* **1994**, 689-700; J.-C. Zhuo, *Magn. Reson. Chem.* **1997**, 35, 311-322.
- [264] Y. Pak, G. A. Voth, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 925-931.
- [265] K. B. Simonsen, P. Bayón, R. G. Hazell, K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3845-3853.
- [266] J. M. Benito, M. Gomez-García, J. L. J. Blanco, C. O. Mellet, J. M. G. Fernandez, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1366-1372.
- [267] T. Ueno, Y. Kousumi, K. Yoshizawa-Kumagaye, K. Nakajima, N. Ueyama, T.-A. Okamura, A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12264-12273.
- [268] R. Poupko, E. Furman, K.-H. Müller, Z. Luz, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 407-413.
- [269] K. D. M. Harris, J. M. Thomas, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1990**, 86, 1095-1101.
- [270] M. Etter, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896-5897; M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120-126; M. C. Etter, Z. Urbanczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415-8426.
- [271] J. A. Dobado, J. Molina, D. Portal, *J. Phys. Chem.* **1998**, 102, 778-784; W. Adam, R. Kumar, T. I. Reddy, M. Renz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 880-882; W. Adam, C. M. Mitchell, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 533-535; T. R. Boehlow, C. D. Spilling, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2717-2720.
- [272] Q. Li, T. C. W. Mak, *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1997**, 28, 183-204; Q. Li, T. C. W. Mak, *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1997**, 27, 319-340.
- [273] P. Hobza, V. Spirko, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 2501-2504; P. Hobza, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *J. Phys. Chem. A* **1996**, 100, 18790-18794.
- [274] V. Spirko, O. Engvist, P. Soldan, H. L. Selzle, E. W. Schlag, P. Hobza, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 572-582; N. Kannan, S. Vishveshwara, *Protein Eng.* **2000**, 13, 753-761; T. Hirata, H. Ikeda, H. Saigusa, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 1014-1024.
- [275] G. Brooks, *J. Chem. Phys.* **2000**, 112, 5353-5363.
- [276] A. Masunov, J. J. Dannenberg, *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 806-810.
- [277] S. Castellino, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5197-5200; S. Castellino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2986-2987.
- [278] F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, 11, 440-464.

- [279] A. D. MacKerell Jr., B. Brooks, C. L. Brooks III., L. Nilsson, B. Roux, Y. Won, M. Karplus Charmm: The Energy Function and Its Parameterization in *Encyclopedia of Computational Chemistry, Vol. 1* (Eds.: P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer III., P. R. Schreiner), John Wiley & Sons, Chichester, **1998**, pp. 271-277.
- [280] P. Kollmann, J. W. Caldwell, W. S. Ross, D. A. Pearlman, D. A. Case, S. DeBolt, T. E. Cheatham III., D. Ferguson, G. Seibel AMBER: A Program for Simulation of Biological and Organic Molecules in *Encyclopedia of Computational Chemistry, Vol. 1* (Eds.: P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer III., P. R. Schreiner), John Wiley & Sons, Chichester, **1998**, pp. 11-13.
- [281] R. J. Woods, R. A. Dwek, C. J. Edge, B. Fraser-Reid, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 3832-3846.
- [282] G. H. Peslherbe, W. L. Hase, *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 7882-7894.
- [283] F. J. Luque, N. Reuter, A. Cartier, M. F. Ruiz-Lopez, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 10923-10931.
- [284] A. A. Voityuk, N. Rösch, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 4089-4094.
- [285] J. J. P. Stewart PM3 in *Encyclopedia of Computational Chemistry* (Eds.: P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer III., P. R. Schreiner), John Wiley & Sons, Chichester, **1998**, pp. 2080-2085.
- [286] P. Burk, I. A. Koppel, *Theor. Chim. Acta* **1993**, 86, 417-427.
- [287] T. R. Cundari, J. Deng, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, 39, 376-381.
- [288] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4899-4907.
- [289] W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1413-1421; A. Schweig, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1425-1431.
- [290] P. Weinberger, R. Schamschule, A. B. J. Parusel, G. Kohler, W. Linert, *J. Inorg. Biochem.* **2000**, 79, 53-57; N. A. Akhmedov, N. F. Akhmedov, R. M. Abbasly, E. M. Popov, *Bioorg. Khim.* **1992**, 18, 1464-1472.
- [291] J. A. Pople, R. K. Nesbet, *J. Chem. Phys.* **1954**, 23, 571-574; C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69.
- [292] W. Kolos, L. Wolniewicz, *J. Chem. Phys.* **1964**, 41, 7731-7737; B. T. Sutcliffe, *Adv. Quantum. Chem.* **1997**, 28, 65-80.
- [293] T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007-1023.
- [294] D. E. Woon, T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1358-1371.
- [295] W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley Interscience, New York, **1986**.
- [296] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theoret. Chim. Acta* **1973**, 28, 213-222.
- [297] R. H. Hertwig, W. Koch, *J. Comput. Chem.* **1995**, 16, 576-585.
- [298] R. J. Bartlett, J. F. Stanton Applications of Post-Hartree-Fock Methods: A Tutorial in *Reviews in Computational Chemistry, Vol. 5* (Eds.: K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd), VCH, Inc., New York, **1994**, pp. 65-169.
- [299] C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, 98, 5648.
- [300] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, **1999**.
- [301] R. Krishnan, J. A. Pople, *Int. J. Quant. Chem.* **1978**, 14, 91-100.
- [302] M. L. Leininger, I. M. B. Nielsen, T. D. Crawford, C. L. Janssen, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 328, 431-436.
- [303] J. B. Foresman, M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 135-149.
- [304] R. Krishnan, H. B. Schlegel, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 4654-4655; J. A. Pople, R. Seeger, R. Krishnan, *Int. J. Quant. Chem. Symp.* **1977**, 11, 149-163.

- [305] T. J. Lee, P. R. Taylor, *Int. J. Quantum Chem.: Quantum Chem. Symp.* **1989**, 23, 199-207.
- [306] L. Turker, *Theochem-J. Mol. Struct.* **1999**, 491, 275-280; M. P. Habas, A. Dargelos, *Chem. Phys.* **1995**, 199, 177-182.
- [307] F. E. Harris, H. J. Monkhorst, D. L. Freeman, *Algebraic and Diagrammatic Methods in Many-Fermion Theory*, Oxford Press, New York, **1992**.
- [308] J. Cížek, *J. Chem. Phys.* **1966**, 45, 4256-4267; J. Cížek, *Adv. Chem. Phys.* **1969**, 14, 35-43; J. Cížek, J. Paldus, *Int. J. Quantum Chem.* **1971**, 5, 359-371.
- [309] W. Kutzelnigg Pair-electron theories in *Methods of Elektron Structure Theorie* (Ed.: H. F. Schaefer III), Plenum Press, New York, **1977**, pp. 129-188.
- [310] E. Merzbacher, *Quantum Mechanics*, 2nd ed., John Wiley and Sons, New York, **1970**.
- [311] G. D. Purvis III., R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.* **1982**, 76, 1910-1918.
- [312] J. A. Pople, R. Krishnan, H. B. Schlegel, J. S. Binkley, *Int. J. Quant. Chem. Symp.* **1978**, 14, 545-562; R. J. Bartlett, G. D. Purvis III., *Int. J. Quant. Chem.* **1978**, 14, 561-567; G. D. Purvis III., R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.* **1982**, 76, 1910-1918.
- [313] J. A. Pople, J. S. Binkley, R. Seeger, *Int. J. Quant. Chem. Symp.* **1976**, 10, 1-19.
- [314] R. J. Bartlett, J. D. Watts, S. A. Kucharski, J. Noga, *J. Chem. Phys. Lett.* **1989**, 165, 513-522; K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, M. Head-Gordon, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157, 479-483.
- [315] A. Wittkopp, M. Prall, P. R. Schreiner, H. F. Schaefer, *PCCP* **2000**, 2, 2239-2244.
- [316] J. A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.* **1987**, 87, 5968-5975.
- [317] A. E. Clark, E. R. Davidson, J. M. Zaleski, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2650-2657.
- [318] L. Engelbrecht, B. Liu, *J. Chem. Phys.* **1983**, 78, 3097-3106.
- [319] D. B. Knowles, J. N. Murrell, *Theochem-J. Mol. Struct.* **1986**, 28, 169-177.
- [320] N. L. Doltsinis, P. J. Knowles, *J. Chem. Soc.-Faraday Trans.* **1997**, 93, 2025-2027.
- [321] H. J. Werner, P. J. Knowles, *J. Chem. Phys.* **1991**, 94, 1264-1270.
- [322] R. H. E. Eade, M. A. Robb, *Chem. Phys. Lett.* **1981**, 83, 362-368; D. Hegarty, M. A. Robb, *Mol. Phys.* **1979**, 38, 1795-1812; N. Koga, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1907-1911; P. J. Knowles, G. J. Sexton, N. C. Handy, *Chem. Phys.* **1982**, 72, 337-347.
- [323] R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, **1989**.
- [324] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B* **1964**, 136, 864-871.
- [325] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev. A* **1965**, 140, 1133-1138.
- [326] P. A. M. Dirac, *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1930**, 26, 376.
- [327] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098-3100.
- [328] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Canadian J. Phys.* **1980**, 58, 1200-1211.
- [329] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789.
- [330] B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157, 200-206.
- [331] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652.
- [332] L. A. Curtiss, K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1991**, 94, 7221-7230; L. A. Curtiss, C. Jones, G. W. Trucks, K. Raghavachari, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1990**, 93, 2537-2545.
- [333] C. Linton, F. Martin, A. J. Ross, I. Russier, P. Crozet, A. Yiannopoulou, L. Li, A. M. Lyyra, *J. Mol. Spectrosc.* **1999**, 196, 20-28; Z. W. Sun, R. N. Barnett, W. A. Lester, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, 195, 365-370.
- [334] J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, 209-220.

- [335] M. Bures, J. Bezus, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994**, 59, 1251-1269; R. Friedemann, A. Jabs, *Theochem-J. Mol. Struct.* **1993**, 102, 191-197; J. L. Gao, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 6432-6439.
- [336] B. W. Clare, C. T. Supuran, *Theochem-J. Mol. Struct.* **1998**, 428, 109-121.
- [337] M. Kranz, T. Clark, P. V. Schleyer, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3317-3325.
- [338] N. T. Anh, G. Frison, A. Solladie-Cavallo, P. Metzner, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12841-12852.
- [339] J. E. Carpenter, F. Weinhold, *Theochem-J. Mol. Struct.* **1988**, 169, 41-62.
- [340] F. Weinhold, *Theochem-J. Mol. Struct.* **1997**, 398, 181-197; J. A. Bohmann, F. Weinhold, T. C. Farrar, *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 1173-1184; A. E. Reed, F. Weinhold, *Isr. J. Chem.* **1991**, 31, 277-285.
- [341] M. W. Wong, M. J. Frisch, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4776-4782; L. Onsager, *Electric Moments of Molecules in Liquids* **1936**, 58, 1486-1493.
- [342] V. Barone, M. Cossi, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3210-3221; S. Miertus, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **1982**, 65, 239-245; M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 255, 327-335.
- [343] M. Cossi, V. Barone, B. Mennucci, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 286, 253-260.
- [344] J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 16098-16103.
- [345] J. A. Tossell, *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 935-941; J. S. Craw, I. H. Hillier, G. A. Morris, M. A. Vincent, *Mol. Phys.* **1997**, 92, 421-427; I. Tunon, E. Silla, J. Bertran, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 5547-5552.
- [346] R. Steckler, W. P. Hu, Y. P. Liu, G. C. Lynch, B. C. Garrett, A. D. Isaacson, V. S. Melissas, D. H. Lu, T. N. Truong, N. R. Sachchida, G. C. Hancock, J. G. Lauderdale, T. Joseph, D. G. Truhlar, *Comput. Phys. Commun.* **1995**, 88, 341-343; S. S. L. Chiu, J. J. W. McDouall, I. H. Hillier, *J. Chem. Soc.-Faraday Trans.* **1994**, 90, 1575-1579; D. H. Lu, T. N. Truong, V. S. Melissas, G. C. Lynch, Y. P. Liu, B. C. Garrett, R. Steckler, A. D. Isaacson, S. N. Rai, G. C. Hancock, J. G. Lauderdale, T. Joseph, D. G. Truhlar, *Comput. Phys. Commun.* **1992**, 71, 235-262; V. S. Melissas, D. G. Truhlar, B. C. Garrett, *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 5758-5772.
- [347] T. M. Rocha, J. J. S. Neto, *Int. J. Theor. Phys.* **2000**, 39, 1629-1635.
- [348] C. Gonzalez, E. C. Lim, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 2953-2957; C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, 5853-5860; C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523-5527; C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 2154-2161.
- [349] D. Zimmermann, T. Haber, H. Schaal, M. A. Suhm, *Mol. Phys.* **2001**, 99, 413-425.
- [350] T. Häber, U. Schmitt, M. A. Suhm, *PCCP* **1999**, 1, 5573-5582.
- [351] H. Schaal, T. Häber, M. A. Suhm, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 265-274.
- [352] Aces II J. F. Stanton, J. Gauss, J. D. Watts, W. J. Lauderdale, R. J. Bartlett, Gainesville, **1999**; das Programmpaket enthält eine modifizierte Version des MOLECULE-Gaussian-Integralprogramms von J. Almlöf, P. R. Taylor, das ABACUS-Integral-Ableitungsprogramm von T. U. Helgaker, H. J. Jensen, P. Jørgensen, P. R. Taylor und das PROPS-Programm von P. R. Taylor zur Bestimmung der Moleküleigenschaften.
- [353] Gaussian 98 (Revision A.9), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B.

- Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1999**
- [354] Gaussian 94 (Revision D.3), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1995**
- [355] J. Drabowicz Hypervalent Sulfuranes as Transient and Isolable Structures: Occurrence, Synthesis, and Reactivity in *Chemistry of Hypervalent Compounds* (Ed.: K.-y. Akiba), Wiley-VCH, Inc., Chichester, **1999**, pp. 211-241.
- [356] K. Baum, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4594; J. I. Darragh, S. F. Hossain, D. W. A. Sharp, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 45; J. I. Darragh, D. W. A. Sharp, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 73; W. R. Hasek, W. C. Smith, V. A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 543-551.
- [357] L. J. Adzima, E. N. Duesler, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4001-4006.
- [358] G.-V. Rösenthaller, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 862; G. V. Rösenthaller, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 900.
- [359] S. Ogawa, Y. Matsunaga, S. Sato, T. Erata, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 93-96.
- [360] S. Sato, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2803-2806.
- [361] J. Moc, A. E. Dorigo, K. Morokuma, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *204*, 65-72.
- [362] Y. Yoshioka, J. D. Goddard, H. F. Schaefer III., *J. Chem. Phys.* **1981**, *74*, 1855-1863.
- [363] J. Moc, *Int. J. Quantum Chem.* **1999**, *73*, 37-43.
- [364] Y. Yamaguchi, J. C. Rienstra-Kiracofe, J. C. Stephens, H. F. Schaefer III., *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *291*, 509-516.
- [365] T. J. Lee, J. E. Rice, G. E. Scuseria, H. F. Schaefer III., *Theoret. Chim. Acta* **1989**, *75*, 81-98.
- [366] NBO Version 3.1 E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold
- [367] A. P. Scott, L. Radom, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16502-16513.
- [368] G. K. Teal, G. E. MacWood, *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 750.
- [369] H. C. Allen Jr., E. K. Plyler, *J. Chem. Phys.* **1956**, *24*, 35-38; E. Isoniemi, M. Pettersson, L. Khriachtchev, J. Lundell, M. Räsänen, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 679-685; L. Lechuga-Fossat, J.-M. Flaud, C. Camy-Peyret, J. W. C. Johns, *Can. J. Phys.* **1984**, *62*, 1889-1923.
- [370] R. D. Harcourt, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 4293-4297.
- [371] P. Raveendran, D. Zimmermann, T. Haber, M. A. Suhm, *PCCP* **2000**, *2*, 3555-3563.
- [372] J. E. Delbene, I. Shavitt, *Theochem-J. Mol. Struct.* **1994**, *113*, 27-34.
- [373] G. S. Tschumper, J. M. Gonzales, H. F. Schaefer, *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 3027-3034.
- [374] J. E. DelBene Hydrogen Bonding: 1 in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Vol. 2 (Eds.: P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, P. A. Kollman, T. Clark, H. F.

- Schaefer III., J. Gasteiger, P. R. Schreiner), John Wiley & Sons, Chichester, **1998**, pp. 1263-1271.
- [375] M. T. Cancès, V. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032-3041; B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 5151-5158; D. Fox, Gaussian, Inc., Private Mitteilung vom 5.1.2001.
- [376] S. Kong, J. D. Evanseck, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10418-10427.
- [377] C. S. Wilcox, E.-I. Kim, D. Romano, L. H. Kuo, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 621-634.
- [378] M. Ballabeni, R. Ballini, F. Bigi, R. Maggi, M. Parrini, G. Predieri, G. Sartori, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1029-1032.
- [379] G. Hunter, C. Jones, *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 941.
- [380] F. Kurzer, J. Canelle, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1603-1610.
- [381] K. L. Browne, P. Dyson, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3285.
- [382] G. S. Roe, D. M. Teague, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 4019.
- [383] P. Dyson, J. K. George, G. Hunter, *J. Chem. Soc.* **1926**, 3043.
- [384] M. Jayamani, N. Pant, S. Ananthan, K. Narayanan, C. N. Pillai, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4325-4332.
- [385] C. Kloetzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4226-4227.
- [386] K. Shibata, I. Katsuyama, M. Matsui, H. Muramatsu, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 161-165.
- [387] F. G. Bordwell, W.-Z. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8777-8781.
- [388] W. G. Hollis, P. L. Smith, D. K. Hood, S. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3485-3486.

Abkürzungen

δ	NMR-Skala der chemischen Verschiebung
μ	Mikro
ω	IR-Vverschiebung in Wellenzahlen
Å	Ångstrom
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AM1	<i>Austin Method 1</i>
AMBER	<i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
AN	Akzeptornummer
äq	äquivalent
au	<i>atomic unit</i> ; atomare (Massen)-Einheit
aug	<i>augmented</i> ; vergrößert
ber.	berechnet
bes.	besetzt
BLYP	Becke-Lee-Yang-Parr
br. s	breites Singulett
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius, Symmetriegruppe
CASSCF	<i>complete active space self consistent field</i> ; selbstkonsistentes Feld im vollständig aktiven Raum
CC	<i>coupled cluster</i>
cc	<i>correlation consistent</i> ; korrelationskonsistent
CD	<i>circular dichroism</i> ; zirkular Dichroismus
ced	<i>cohesive energy density</i> ; kohesive Energiedichte
CHARMM	<i>Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics</i>
CI	<i>configuration interaction</i> ; Konfigurationswechselwirkung
cm ⁻¹	Wellenzahlen
CT	Charge-Transfer
D	Dissoziationsenergie ohne Nullpunktsenergie und thermische Korrekturen, Debey
d bzw. <i>d</i>	Dublett, <i>double</i> ; doppelt, deuterium, d-Orbitalfunktionen, <i>days</i> ; Tage
D- π	Ein Lösungsmittelparameter, basierend auf den Solvens-Effekten in der Reaktion von Tetracyanoethen und Diazodiphenylmethan. ^[101]
de	<i>diastereomeric excess</i> ; Diastereomerenüberschuß
DFT	<i>density functional theory</i> ; Dichtefunktionaltheorie
E	Energie
e	Elektron, Elektronenladung, Eulersche-Konstante
ed	edition, editor
ee	<i>enantiomeric excess</i> ; Enantiomerenüberschuß
elek.	Elektronisch

Elem. Anal.	Elementaranalyse
ES	Elektrostatik
E_T^N	der normalisierte $E_T(30)$. Ein Lösungsmittelparameter ^[5]
EX	<i>exchange</i> ; Austausch
FCI	<i>full configuration interaction</i> ; vollständige Konfigurationswechselwirkung
FMO	<i>frontier molecular orbitals</i> ; Molekülgrenzorbitale
FTIR	<i>Fourier transform infra red</i> , Fourier-transformierte infra-rot
G	freie Gibbssche Enthalpie
gef.	Gefunden
Gl.	Gleichung
H	freie Enthalpie
h	Stunde, Plancksche Konstante
HF	Hartree–Fock
HFP	1,1,1,3,3,3–Hexafluorpropan–2–ol
HK	Hohenberg–Kohn
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> ; (energetisch) höchstes besetztes Molekülorbital
HSAB	<i>hard and soft acids and bases</i> ; harte und weiche Säuren und Basen
Hz	Herz
IEFPCM	<i>integration equation formulism polarized continuum model</i> ; polarisiertes Kontinuummodell gelöst mit Hilfe des Integralgleichungs–Formulismus
IPCM	<i>isodensity polarized continuum model</i> ; polarisiertes Kontinuummodell gleicher Dichte
IR	Infrarot
IRC	<i>intrinsic reaction coordinate</i> ; intrinsische Reaktionskoordinate
J	Joule
k	Kilo
K	Kelvin
Kat.	Katalysator
Konz.	Konzentration
kompl.	Komplexierung
L	Liter
Lit.	Literatur
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i> ; (energetisch) niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
m	Multipllett
m	Meter, <i>meta</i> , mili
MCSCF	<i>multi configuration self consistent field</i> ; Multikonfigurations selbstkonsistentes Feld
MERP	<i>minimum energy reaction path</i> ; Reaktionspfad minimaler Energie
min	Minute
MIX	<i>mixing</i> ; Mischung

MNDO	<i>modified neglect of diatomic overlap</i> ; modifizierte Vernachlässigung der diatomaren Überlappung
MO	<i>molecular orbital</i> ; Molekülorbital
mol	Einheit der Stoffmenge
MP2	<i>second order Møller–Plesset perturbation theory</i> ; störungstheoretischer Ansatz zweiter Ordnung nach Møller–Plesset
MRCI	<i>multi reference configuration interaction</i> ; Multi–Referenz Konfigurationswechselwirkung
n	Normal
NAO	<i>natural atomic orbitals</i> ; natürliche Atomorbitale
NOESY	<i>nuclear-Overhauser effect spectroscopy</i> ; NMR-Spektroskopie unter Ausnutzung des Kern-Overhauser-Effekts
o. ä.	oder ähnlich
occ.	<i>occupied</i> ; besetzt
Ord.	Ordnung
OWSO	<i>occupation weighted symmetrical orthogonalization</i> ; besetzungsgewichtete, symmetrische Orthogonalisierung
p	Polarisationsfunktionen, p-Orbitalfunktionen
PCM	<i>polarized continuum model</i> ; polarisiertes Kontinuummodell
PL	Polarisation
PM3	<i>parametric method 3</i> ; Parameter Methode 3
ppm	parts per million
q	Quartett
QCI	<i>quadratic convergence configuration interaction</i> ; Konfigurationswechselwirkung mit quadratischer Konvergenz
R	ideale Gaskonstante
Reakt.	Reaktion
rel.	Relativ
rev.	Revision
R _f	Retardierungsfaktor
RHF	<i>restricted Hartree–Fock</i> ; beschränkte Hartree–Fock
RT	Raumtemperatur
s	Singulett, Sekunde
Sp	Brownsteins Polarisationsparameter
S	Entropie
SCF	<i>self consistent field</i> ; selbstkonsistentes Feld
SCIPCM	<i>self consistent isodensity polarized continuum model</i> ; polarisiertes, selbstkonsistentes Kontinuummodell gleicher Dichte
SCRf	<i>self consistent reaction field</i> ; selbstkonsistentes Reaktionsfeld
Smp.	Schmelzpunkt
sog.	Sogenannt
solv.	Solvatisiert

Sp	Solvophobizitätsparameter
t	Triplett, <i>triple</i> ; dreifach, Zeit
T	Temperatur
TFE	Tetrafluorethanol
Übergangstr.	Übergangsstruktur
UHF	<i>unrestricted Hartree–Fock</i> ; unbeschränkte Hartree–Fock
unbes.	Unbesetzt
UV	Ultraviolett
V	Volt, Volumen
vap	<i>evaporation</i> ; Verdampfung
vir.	<i>virtual</i> ; virtuell / unbesetzt
vs.	<i>versus</i> ; im Vergleich zu
VWN	Vosko-Wilk-Nussair
Z	Zeta (ζ)
z. B.	zum Beispiel
ZPVE	<i>zero point vibrational energy</i> ; Nullpunktsenergie

Eigene Veröffentlichungen

Teil dieser Arbeit

- [1] „Catalysis of Diels–Alder Reactions in Water and in Hydrogen Bonding Environments“, A. Wittkopp, P. R. Schreiner In *The Chemistry of Dienes and Polyenes.*; Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2000; Vol. 2, pp 1029–1088.
- [2] „Is SH₄, the simplest 10–S–4 sulfurane, observable?“, A. Wittkopp, M. Prall, P. R. Schreiner, H. F. Schaefer III., *PCCP Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 2239–2244.
- [3] „Organocatalysis of Diels–Alder Reactions by Neutral Hydrogen Bond Donors in Organic and Aqueous Solvents“, A. Wittkopp, P. R. Schreiner **2001**, zur Veröffentlichung eingereicht.
- [4] „Hydrogen Bonding of Thioureas. A Combined IR–, NMR–, and Computational Study“, A. Wittkopp, P. R. Schreiner **2001**, in Vorbereitung.

nicht Teil dieser Arbeit:

- [5] „The first enantiomerically pure triangulane (M)– trispiro[2.0.0.2.1.1]nonane is a sigma–[4]helicene“, A. de Meijere, A. E. Khlebnikov, R. R. Kostikov, S. I. Kozhushkov, P. R. Schreiner, A. Wittkopp, D. S. Yufit *Angew. Chem.–Int. Edit.* **1999**, 38, 3474–3477.
- [6] „A valence bond study of the Bergman cyclization: Geometric features, resonance energy, and nucleus–independent chemical shift (NICS) values“, J. M. Galbraith, P. R. Schreiner, N. Harris, W. Wei, A. Wittkopp, S. Shaik *Chem.–Eur. J.* **2000**, 6, 1446–1454.
- [7] „Can Fulvens Form from Eneidyne? A Systematic High Level Computational Study on Eneidyne– and Enyne–Allene–Systems Cyclizations“, M. Prall, A. Wittkopp, P. R. Schreiner **2001**, zur Veröffentlichung eingereicht.
- [8] „The Rearrangement of the Cubane Radical Cation in Solution“, P. R. Schreiner, A. Wittkopp, P. A. Gunchenko, A. I. Yaroshinsky, S. A. Peleshanko, A. A. Fokin *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, im Druck.
- [9] „Phase–Transfer Halogenations of Alkanes“, P. R. Schreiner, O. Lauenstein, E. D. Butova, P. A. Gunchenko, I. Kolomytsin, A. Wittkopp, G. Feder, A. A. Fokin **2001** zur Veröffentlichung eingereicht.
- [10] „Substituent effects on the Bergman Cyclization of (Z)–1,5–Hexadiyne–3–enes: A Systematic Computational Study“, M. Prall, A. Wittkopp, A. A. Fokin, P. R. Schreiner *J. Comput. Chem.* **2001**, im Druck.
- [11] „The Family of σ –[n]Helicenes – Enantiomerically Pure Unbranched [n]Triangulanes“, A. de Meijere, A. F. Khlebnikov, S. I. Kozhushkov, R. R. Kostikov, P. R. Schreiner, A. Wittkopp, C. B. Rinderspacher, D. S. Yufit, J. A. K. Howard **2001**, in Vorbereitung.

«Ach ja, das war im übertragene-
nen Sinn!

Wir atmen auf ...»

MICHEL HOULLEBECQ

Danksagung

Ich danke meinem Lehrer Prof. Dr. P. R. Schreiner für seine fortwährende Unterstützung, sein anhaltendes Vertrauen und die Überlassung des Themas. Ich danke Prof. Dr. A. de Meijere und allen Professoren der Universität Göttingen insbesondere Prof. Dr. H.-G. Wagner; seine Vorlesungen und Prüfungen waren immer lehrreich und vor allem unterhaltsam. Für ihre finanzielle und anderweitige Unterstützung danke ich der Niedersächsischen Graduiertenförderung und dem Deutschen Akademischen Austauschdienst. Ferner danke ich Herrn Hambloch für die Bearbeitung der Elementaranalysen und Herrn Noltemeyer für die Aufnahme der Kristallstrukturen.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe; besonders Matthias Prall, Christopher Rinderspacher und Kristan Markey für ihre Zusammenarbeit und unser freundschaftliches Verhältnis; vor allem Matthias trägt Schuld daran, daß diese Arbeit überhaupt zustande kam. Ich danke Prof. A. A. Fokin für seine Unterstützung, die weit über die wissenschaftlichen Aspekte hinausging, und Michaela Grote für ihr nie endendes Verständnis.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, meinem Großvater und meinem Bruder, die dieses Studium erst möglich machten, für ihre ständige Unterstützung und ihr Vertrauen während des gesamten Studiums.

Lebenslauf

Am 26. August 1972 wurde ich, Alexander Wittkopp, als Sohn von Hannelore Wittkopp, geborene Simon und Klaus-Rainer Wittkopp in der heimlichen Hauptstadt Ostfrieslands, Emden/Deutschland, geboren. Im Jahre 1978 wurde ich in der *Nordertor-Schule* in Nienburg/Weser eingeschult. In der Zeit von 1979–1984 besuchte ich die Grund- und Hauptschule in Faßberg und beginnend im Jahre 1984 besuchte ich das *Christians-Gymnasium* Hermannsburg, wo ich im Juni 1991 die allgemeine Hochschulreife erlangte. In der Zeit von Juli 1991 bis Juni 1993 wurde ich im Panzerlehrbataillon 93 in Munster zum Reserveoffizier der Panzertruppe ausgebildet.

Zum Wintersemester 1993 nahm ich das Studium der Chemie an der *Georg-August-Universität* Göttingen auf und bestand dort im Februar 1996 das Vordiplom. Unter Leitung von Herrn Dr. Peter R. Schreiner begann ich im März 1997 am Organisch-Chemischen Institut in Göttingen mit meiner Diplomarbeit zum Thema „Wasserstoffbrückenbindungen als dirigierende Wechselwirkung in der organischen Synthese: Thioharnstoffe als Katalysatoren“ und legte im Februar 1998 die Diplomprüfung im Fach Chemie ab. Seit März 1998 arbeite ich im gleichen Arbeitskreis am Institut für organische Chemie der *Georg-August-Universität* Göttingen und am *Department of Chemistry* der *University of Georgia* in Athens/USA an meiner Dissertation.