

**Das tetraedrische Intermediat bei der Reaktion einer Carbonylverbindung
RC(O)X (X = (Cl,) SR, OR, NR₂, OM) mit einem Nukleophil R'M (M = Li, MgHal) –
Bildung, Struktur und Zerfall**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Martin Adler
aus Kassel

Marburg, November 2001

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation angenommen am 14.12.2001

Erstgutachter: Prof. Dr. Gernot Boche
Zweitgutachter: Prof. Dr. Gernot Frenking

Tag der Disputation: 18.12.2001
Tag der Promotion: 19.12.2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Anfang August 1998 bis Ende September 2001 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Gernot Boche am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn angefertigt.

Ich danke Herrn Prof. Boche für die interessante Themenstellung, sein großes Interesse an meiner Arbeit und die damit verbundenen wertvollen Diskussionen sowie seine freundliche und verständnisvolle Förderung.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre. Mein Dank gilt insbesondere Yvonne Niederhöfer für die mehrjährige experimentelle Unterstützung. Michael Marsch danke ich für die Analyse und Messung der Kristallstrukturen. Holger Hermann verdanke ich wertvolle computerchemische Anregungen.

Ich danke Herrn Prof. Frenking für freundliche und sehr hilfreiche Gespräche auf quantenchemischem Gebiet.

Danken möchte ich auch den Vertiefungspraktikanten Mathias Becker und Cornelia Böth für ihre professionelle Mitarbeit.

Ich danke Alphonse Mbonimana und Gert Häde für die NMR-Messungen sowie Frau Dr. Ruth Gschwind für NMR-technische Beratung.

Ich danke meiner Familie für ihre Hilfsbereitschaft und Fürsorge, im Rahmen dieser Arbeit v. a. meinem Vater für das Korrekturlesen des Manuskripts.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Sandra Adler, die mich in allem, was ich tue – in Wissenschaft, Beruf und Privatleben –, unermüdlich und liebevoll sowohl tatkräftig als auch ideell unterstützt.

Für Sandra

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

M. Adler, M. Marsch, N. S. Nudelman, G. Boche, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1345–1347 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1261–1263)

Abkürzungsverzeichnis

a. u.	Atomic Units
Hal	Halogen
Het	Heteroatom
HF	Hartree-Fock-Methode
„HF/3-21G ^(*) //PM3“	Geometrieoptimierung auf PM3-Niveau, Energiebestimmung auf HF/3-21G ^(*) -Niveau (Beispiel)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MNDO	Modified Neglect Of Diatomic Overlap
MP2	Møller-Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung
MW	Molekulargewicht
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PM3	(MNDO) Parametric Method 3
THF	Tetrahydrofuran
ZPE	Zero Point Energy

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Reaktionsverlauf	2
1.3 Verschiedene Typen von tetraedrischen Zwischenstufen	4
1.3.1 Protonierte Intermediate: M = H	5
1.3.1.1 Intermediate mit einer oder mehreren guten oder sehr guten Austrittsgruppen Hal, SR, OR, NR ₂	5
1.3.1.2 Intermediate ohne gute Austrittsgruppe: R, R', X = H, Alkyl, Aryl	5
1.3.2 Metallierte Intermediate: M = Li, Na, K, MgHal etc.	6
1.3.2.1 Intermediate mit einer oder mehreren guten oder sehr guten Austrittsgruppen Hal, SR, OR, NR ₂	6
1.3.2.2 Intermediate ohne gute Austrittsgruppe: R, R', X = H, Alkyl, Aryl	6
1.4 Historisches	7
1.5 Untersuchung der tetraedrischen Zwischenstufe	11
1.6 Nukleophile Substitutionen an der Carbonylgruppe ohne Bildung einer tetraedrischen Zwischenstufe	16
1.7 Metallierte tetraedrische Zwischenstufen und deren synthetische Anwendung	17
1.7.1 Aldehyd- und Ketonsynthesen	17
1.7.1.1 Aldehyde und Ketone aus Carbonsäuren oder Kohlendioxid	19
1.7.1.2 Aldehyde und Ketone aus Carbonsäureamiden	20
1.7.2 Synthese von tertiären Aminen	23
1.7.3 Haller-Bauer-Reaktion	23
1.7.4 Synthesen durch Hydridübertragung aus metallierten tetraedrischen Intermediaten	24
1.8 Zusammenfassung	26
2 Aufgabenstellung	27
3 Verwendete quantenchemische Methoden und Basissätze	28
3.1 Methoden	28
3.1.1 Ab-initio-Hartree-Fock-Verfahren	28
3.1.2 Møller-Plesset-Störungstheorie	29
3.1.3 PM3-Verfahren	29
3.2 Basissätze	30
3.3 Zusammenfassung	31
4 Kristallstrukturen von metallierten tetraedrischen Zwischenstufen	32
4.1 Publierte Kristallstrukturen	33
4.2 Elektronische Struktur publizierter Kristallstrukturen	40

4.3 Zusammenfassung	49
5 Berechnungen an verschieden substituierten lithiierten tetraedrischen Intermediaten	50
5.1 Berechnete Verbindungen	51
5.2 Stabilitäten der lithiierten tetraedrischen Intermediate	59
5.3 Berechnete C-O-Bindungslängen der lithiierten tetraedrischen Intermediate	67
5.3.1 Zusammenhang der C-O-Bindungslänge mit der Stabilität der Intermediate	68
5.3.2 Zusammenhang der C-O-Bindungslänge mit der Art der Substituenten	71
5.4 Vergleich berechneter mit experimentell ermittelten Eigenschaften	81
5.4.1 NMR-Experimente	81
5.4.2 Synthetische Anwendungen lithiiertes tetraedrischer Intermediate	83
5.5 Zusammenfassung	89
6 Quantenchemische Berechnung der Additionsreaktion von metallorganischen Nucleophilen mit Carbonsäurederivaten	91
6.1 Die Edukte	92
6.2 Reaktionsprofile der Addition	95
6.2.1 Reaktion von metallorganischen Nucleophilen mit Carbonsäurechloriden	95
6.2.1.1 Addition von Lithiumorganen	95
6.2.1.2 Addition von Grignardreagentien	97
6.2.2 Reaktion von metallorganischen Nucleophilen mit Carbonsäureestern	99
6.2.2.1 Addition von Lithiumorganen	99
6.2.2.2 Addition von Grignardreagentien	101
6.2.3 Reaktion von metallorganischen Nucleophilen mit Carbonsäureamiden	102
6.2.3.1 Addition von Lithiumorganen	102
6.2.3.2 Addition von Grignardreagentien	105
6.2.4 Reaktion von metallorganischen Nucleophilen mit Weinrebamiden	106
6.2.4.1 Addition von Lithiumorganen	107
6.2.4.2 Addition von Grignardreagentien	110
6.3 Zusammenfassung	112
7 Zusammenfassung und Ausblick	113
8 Experimenteller Teil	117
8.1 Allgemeine Angaben	117
8.2 Kristallstruktur von $[(\text{Ph})_2(\text{NMe}_2)\text{C}(\text{OLi}) \cdot \text{THF}]_2$	117
8.3 Hard- und Software für quantenchemische Rechnungen	119
Anhang: XYZ-Geometrien der Übergangszustände aus Kapitel 6 und HHCl aus Kapitel 5	120
Literaturverzeichnis	121

1 Einleitung

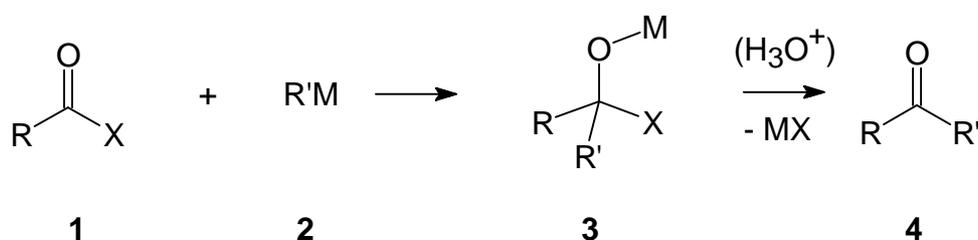
1.1 Allgemeines

Eine der häufigsten und wichtigsten Reaktionen in der organischen Chemie ist die eines Nucleophils **2** (Abbildung 1.1) mit einer Carbonylverbindung **1**, die eine Austrittsgruppe X trägt. Diese Reaktion kommt in nahezu allen biologischen Systemen vor und ist eine Schlüsselreaktion für eine Vielzahl von Labor-Synthesen.^{1,2}

Als Beispiel für diesen Reaktionstyp kann die Mehrzahl von Reaktionen an der Carbonylgruppe dienen, wie z. B. Veresterungen, Esterverseifung, Umesterungen, Amid- bzw. Peptidbildung, Amid- bzw. Peptidhydrolyse, Hydrid-Reduktionen von Carbonylverbindungen, Aldehyd- und Ketonsynthesen und viele mehr.

Alle genannten Reaktionen verlaufen nach dem sog. Additions-Eliminierungs-Mechanismus (Abbildung 1.1).¹

Abbildung 1.1 Additions-Eliminierungs-Mechanismus.



R = H, Alkyl, Aryl, SR, OR, NR₂

X = (Hal,) SR, OR, NR₂, OM

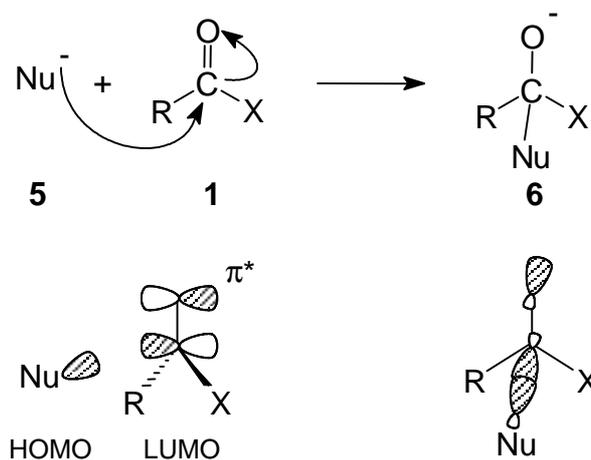
R' = H, Alkyl, Aryl, OR, SR, NR₂

M = (H,) Li, Na, K, MgHal etc.

1.2 Reaktionsverlauf

Die Reaktion findet zunächst in Form einer Addition des Nucleophils **5** (Abbildung 1.2) an das elektrophile Kohlenstoffzentrum der Carbonylverbindung **1** statt. Vereinfacht dargestellt, wechselwirkt das HOMO des Nucleophils mit dem π^* -Orbital der Carbonylbindung (LUMO). Dies führt zu einer σ -Bindung des Nucleophils an den Carbonylkohlenstoff, zur Spaltung der π -Bindung der Carbonylgruppe und zur Ausbildung eines dritten freien Elektronenpaares am Sauerstoff, der in dem nun gebildeten tetraedrischen Intermediat **6** die negative Ladung trägt.

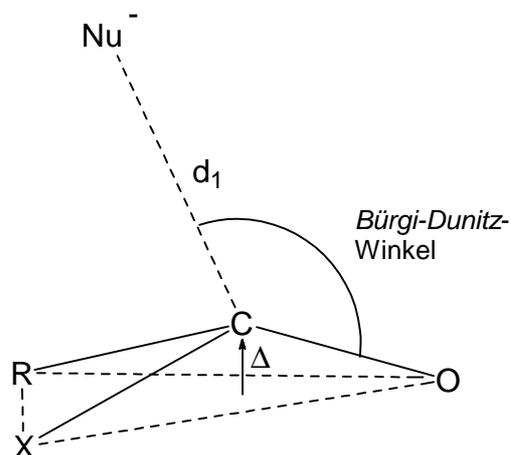
Abbildung 1.2 Schematische Darstellung der Addition eines Nucleophils **5** an eine Carbonylverbindung **1**. Bildung eines tetraedrischen Intermediats **6**.



Bürgi, Dunitz *et al.* beschreiben in einer Untersuchung von Kristallstrukturen, bei denen der intramolekulare Abstand von nukleophilen Gruppen zu Carbonylgruppen in einem Molekül verschieden groß ist, den geometrischen Verlauf dieser Addition als Annäherung des Nucleophils an den Carbonylkohlenstoff auf einer charakteristischen Trajektorie (Abbildung 1.3).^{3c} Diese Trajektorie befindet sich nicht im 90°-Winkel zur C-O-Bindung, sondern wegen der besseren Überlappung der Grenzorbitale in einem Winkel, der größer als 100° ist (*Bürgi-Dunitz-Winkel*). Der Abstand des Nucleophils zum Kohlenstoff längs der Trajektorie wird mit d_1 bezeichnet. Je kürzer d_1 wird, desto größer wird der Abstand Δ des Carbonylkohlenstoffs zur R-X-O-Ebene. Die bei unendlich großer Entfernung des Nucleophils zum Carbonylkohlenstoff planare Carbonylverbindung nimmt also bei Annäherung des Nucleophils eine mehr und mehr pyramidale Geometrie an, was schließlich beim geringstmöglichen Abstand d_1 – näm-

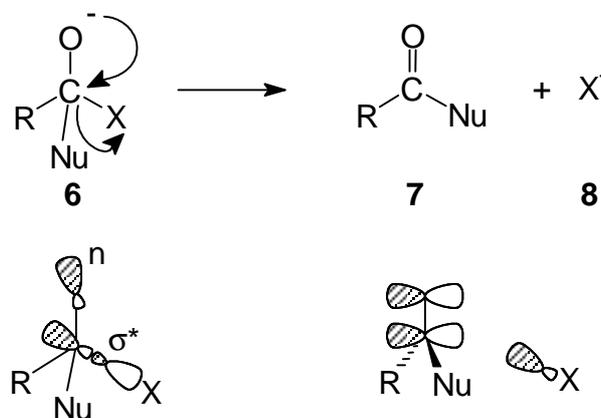
lich dem Nukleophil-Carbonylkohlenstoff-Abstand, der einer Einfachbindung entspricht – in der Geometrie des tetraedrischen Intermediats **6** mündet.

Abbildung 1.3 Trajektorie des Nukleophils bei der nukleophilen Addition an eine Carbonylverbindung nach Bürgi, Dunitz et al.



Wenn X eine gute Austrittsgruppe ist, kann das Intermediat **6** (Abbildung 1.4) spontan zerfallen, indem ein freies Elektronenpaar n am negativ geladenen Sauerstoff mit dem σ^* -Orbital der C-X-Bindung wechselwirkt. Dies führt zum C-X-Bindungsbruch und zur Eliminierung von X^- **8** unter Regenerierung der C-O-Doppelbindung in der neuen Carbonylverbindung **7**. Die Austrittsgruppe verlässt das Molekül ebenfalls auf einer Trajektorie nach Bürgi, Dunitz et al.

Abbildung 1.4 Spontaner Zerfall des Intermediats **6**. Bildung der Carbonylverbindung **7**.



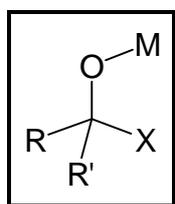
1.3 Verschiedene Typen von tetraedrischen Zwischenstufen

Die Natur der tetraedrischen Zwischenstufe hängt von den verwendeten Edukten ab: Die Carbonylverbindung **1** (s. Abbildung 1.1, S. 1) trägt zwei Substituenten: R und X. Diese können schlechte Austrittsgruppen sein, wie z. B. Wasserstoffe, Aryl- oder Alkylreste, oder gute, wie z. B. ein Aminrest, oder aber sehr gute Austrittsgruppen wie Alkoholat- oder Thioalkoholatfunktionen. Ein Halogenrest stellt die beste Austrittsgruppe dar. Hier (s. Abschnitt 1.6, S. 16) wird vermutlich überhaupt keine Zwischenstufe gebildet.

Das verwendete Nukleophil **2** kann z. B. Wasser, Ammoniak, ein Alkohol, ein Thioalkohol oder ein Amin sein. Damit wird im Intermediat **3** ein Substituent mit guten bis sehr guten Austrittsgruppeneigenschaften eingeführt. Die negative Ladung am Sauerstoffatom wird durch ein Proton abgesättigt. Bei Verwendung von anionischen Nukleophilen (z. B. Alkalialkoholaten) übernimmt das Metallkation diese Rolle.

Verwendet man als Nukleophil jedoch metallorganische Reagentien, so wird eine schlechte Austrittsgruppe in Form eines Wasserstoff-, Aryl- oder Alkylsubstituenten eingeführt.

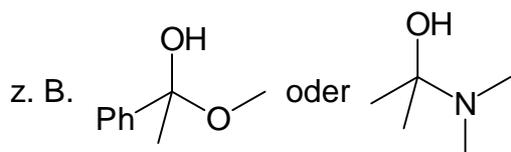
Die sich ergebenden verschiedenen Typen von tetraedrischen Zwischenstufen **3** lassen sich in folgende Kategorien einteilen:

**3**

1.3.1 Protonierte Intermediate: $M = H$

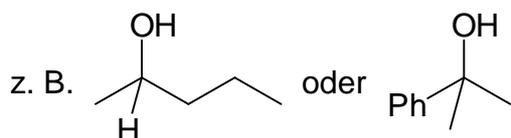
verwendete Nukleophile: Wasser, Ammoniak, Alkohole, Thioalkohole, primäre und sekundäre Amine

1.3.1.1 Intermediate mit einer oder mehreren guten oder sehr guten Austrittsgruppen Hal, SR, OR, NR₂



Diese Intermediate sind sehr instabil, weil im Gleichgewicht leicht eine Protonenübertragung von der Hydroxylgruppe auf die Alkoxy- oder Aminogruppe erfolgen kann. Dieser protonierte Substituent fungiert dann als ausgezeichnete Austrittsgruppe und wird spontan eliminiert.

1.3.1.2 Intermediate ohne gute Austrittsgruppe: R, R', X = H, Alkyl, Aryl

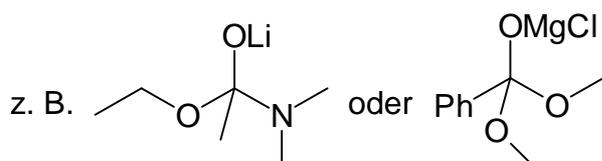


Diese luft- und temperaturstabilen Verbindungen – man kann also eigentlich nicht von Intermediaten reden – lassen sich durch Carbonyladdition nicht in einem einzigen Schritt erhalten, weil die Nukleophile formal Alkane oder Aromaten sein müssten, die sich nicht nukleophil verhalten. Vielmehr erhält man diese Alkohole durch wässrige Aufarbeitung von Intermediaten des Typs in Abschnitt 1.3.2.2 (S. 6).

1.3.2 Metallierte Intermediate: M = Li, Na, K, MgHal etc.

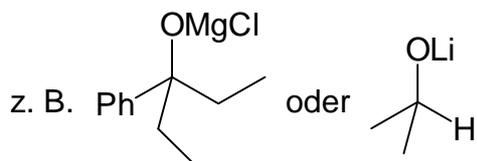
verwendete Nucleophile: Metallalkoholate, -thioalkoholate, -amide, Organometallverbindungen und Metallhydride

1.3.2.1 Intermediate mit einer oder mehreren guten oder sehr guten Austrittsgruppen Hal, SR, OR, NR₂



Die Stabilität dieser Intermediate ist sehr unterschiedlich und hängt u. a. von der Anzahl und der Qualität der Austrittsgruppen ab. Diese Verbindungen sollen in Kapitel 5 untersucht werden.

1.3.2.2 Intermediate ohne gute Austrittsgruppe: R, R', X = H, Alkyl, Aryl

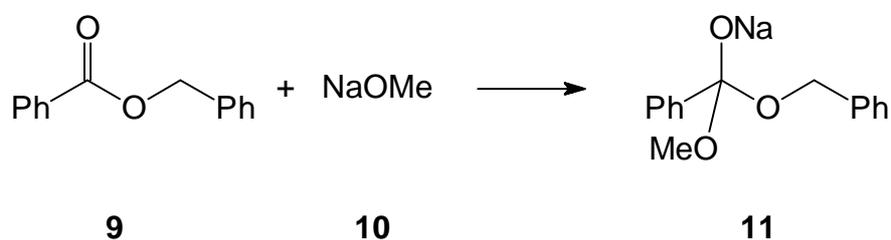


Diese Intermediate gehören zu den stabilsten metallierten Intermediaten, weil Alkyl-, Aryl- oder Wasserstoffsubstituenten schlechte Austrittsgruppen sind. Die Fälle, in denen solche Verbindungen trotzdem als Zwischenstufen reagieren, sollen in Abschnitt 1.7 (S. 23) besprochen werden (*Haller-Bauer-Reaktion*,⁴ *Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion*⁵ u. a.).

1.4 Historisches

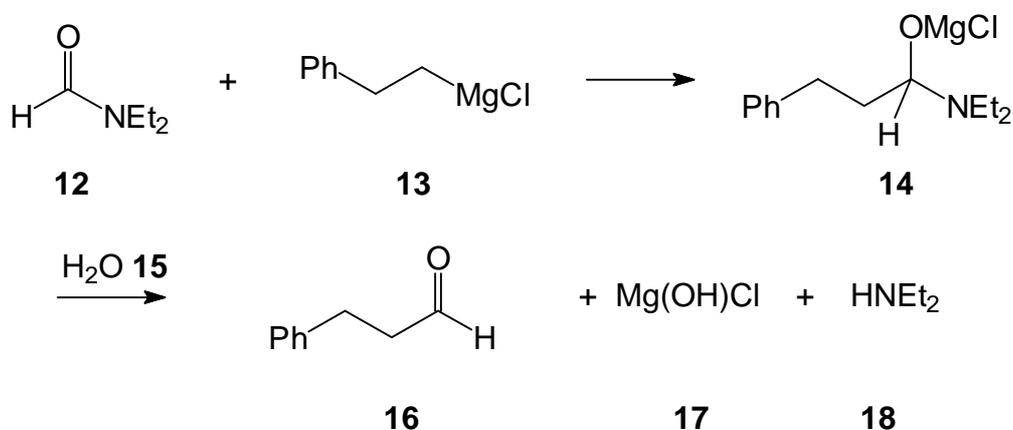
Seit *Claisen* 1887 vermutet hatte,^{6a} dass bei der Reaktion von Benzoesäureestern **9** (Abbildung 1.5) mit Natriumalkoholaten **10** eine „additionelle Verbindung“ mit der Struktur **11** erzeugt wird, war das Intermediat in der Reaktion von Carbonylverbindungen mit Nukleophilen Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion, wobei die Existenz von tetraedrischen Zwischenstufen oft bestritten wurde.^{6b,c}

Abbildung 1.5 Von *Claisen* vermutete Zwischenstufe.



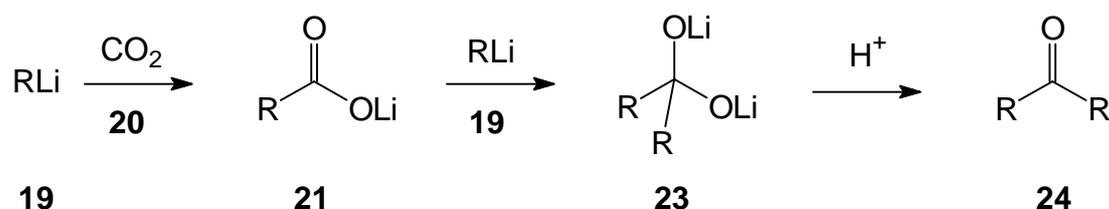
Schon 1904 fand *Bouveault*, dass die Reaktion von Dialkylformamiden wie **12** (Abbildung 1.6) mit Grignardreagentien wie **13** eine praktikable Aldehydsynthese darstellt.^{7a-c,g,k} Im hier dargestellten Beispiel wird die stabile metallierte tetraedrische Zwischenstufe **14** formuliert, aus der sich nach Hydrolyse der Aldehyd **16** bildet.

Abbildung 1.6 Aldehydsynthese nach *Bouveault*.



1933 nahmen *Gilman* und *Van Ess* die Bildung eines stabilen (di-)metallierten Intermediats **23** (Abbildung 1.7) bei der Umsetzung von Kohlendioxid **20** mit Organolithiumreagentien **19** zur Synthese von Ketonen **24** an, ohne allerdings die genaue Struktur beschreiben zu können.^{8a}

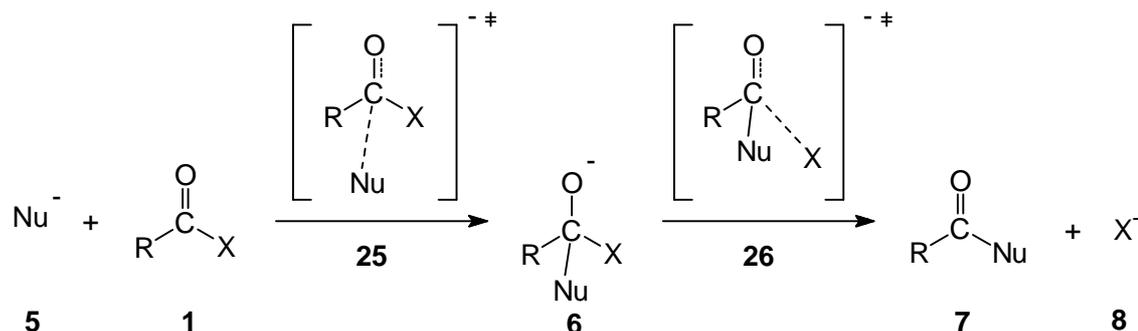
Abbildung 1.7 Reaktion von Kohlendioxid mit Organolithiumreagentien.



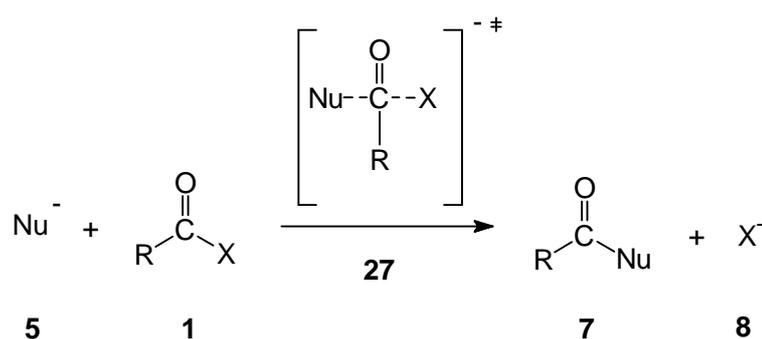
Noch Jahre später war nicht erwiesen, ob die Reaktion eines Nucleophils **5** (Abbildung 1.8) mit der Carbonylgruppe als Additions-Eliminierung (I) mit einem tetraedrischen Intermediat **6** oder als Substitution (II) mit dem Übergangszustand **27** zu beschreiben ist.^{6d,e} *Dewar* z. B. lehnte noch 1949 ein tetraedrisches Intermediat **6** für den Fall der Esterverseifung ab.^{6f}

Abbildung 1.8 Diskutierte Mechanismen der Reaktion eines Nucleophils mit einer Carbonylverbindung. I) Additions-Eliminierung, II) Substitution.

I)



II)

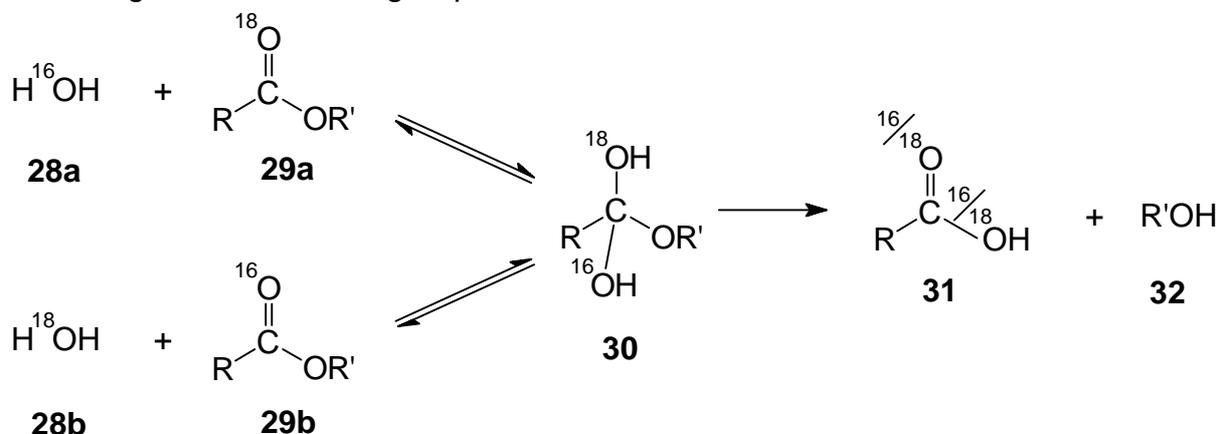


Viele der Reaktionen, die nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus verlaufen, sind reversibel, d. h., es handelt sich um Gleichgewichtsreaktionen. Dies machte sich *Bender* schließlich 1951 zunutze, um die Existenz des tetraedrischen Intermediats **30** (Abbildung 1.9) im Fall der Esterhydrolyse endgültig zu beweisen.^{9a}

In seiner Untersuchung unterwarf *Bender* ^{18}O -markierte Ester **29a** der partiellen Hydrolyse mit unmarkiertem Wasser **28a**. In der nach Reaktionsabbruch verbleibenden Menge Ester **29** hatte sich der Anteil an ^{18}O deutlich verringert; es hatte sich also auch unmarkierter Ester **29b** gebildet, was den Schluss zulässt, dass ein Intermediat **30** mit zwei chemisch gleichen Hydroxylgruppen existiert, das im Gleichgewicht mit den Estern **29a**, **29b** und Wasser **28** steht. Die direkte Substitution an der Carbonylgruppe ohne Intermediat **30** steht mit dem experimentellen Befund hingegen nicht im Einklang.

In einer späteren infrarotspektroskopischen Untersuchung, in der während der Hydrolyse einer Carbonylverbindung das Verschwinden der Infrarotschwingung der C-O-Doppelbindung – und damit die Ausbildung einer Spezies ohne Doppelbindung – gezeigt werden konnte, bestätigte *Bender* das Vorhandensein des tetraedrischen Intermediats.^{10a}

Abbildung 1.9 Markierungsexperimente nach *Bender*.



In den nachfolgenden Jahrzehnten blieb das tetraedrische Intermediat, dessen Existenz nun nicht mehr bestritten werden konnte, und der Mechanismus der Additions-Eliminierung stets Gegenstand der Forschung.¹

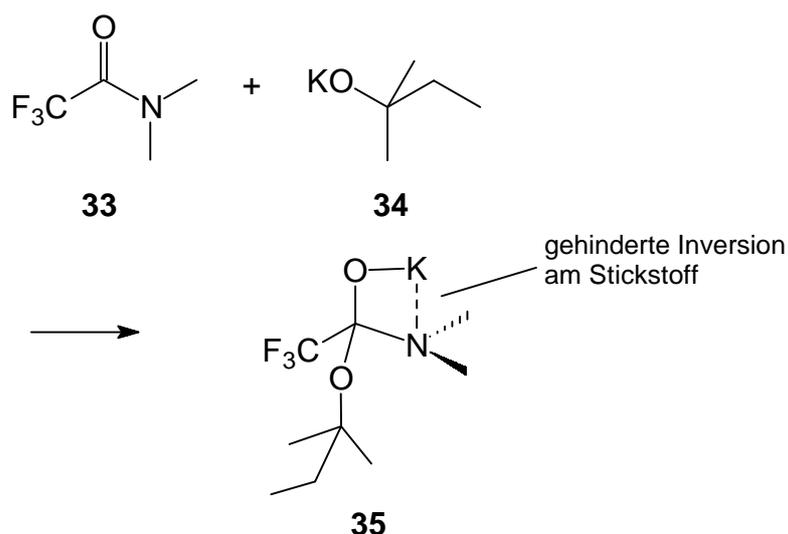
1.5 Untersuchung der tetraedrischen Zwischenstufe

Das tetraedrische Intermediat wurde mit den unterschiedlichsten Methoden untersucht: spektroskopisch,¹¹ kristallographisch,¹² kinetisch,^{13,14,15,16,17} biochemisch,² quantenchemisch^{18,19,20,21,22} sowie in Abfang-²³ und Gasphasenstudien.²⁴

Hier sollen stellvertretend einige Untersuchungen angeführt werden, um die verwendete Methodenvielfalt und das allgemeine Interesse an der tetraedrischen Zwischenstufe zu illustrieren.

Die erste direkte NMR-Untersuchung einer metallierten tetraedrischen Zwischenstufe führten *Fraenkel* und *Watson* 1975 durch.^{25b} Sie ließen N,N-Dimethyltrifluoracetamid **33** (Abbildung 1.10) mit Kalium-tert-amylat **34** reagieren und nahmen das ¹H-NMR-Spektrum der Reaktionsmischung auf. Die scharfe Linie der Aminomethylgruppe im gebildeten Intermediat **35** spaltet unterhalb von 14 ° C auf. Dies wurde von den Autoren als Hinweis auf eine gehinderte Inversion am Stickstoff interpretiert, die von einer Komplexierung des Stickstoffs durch das Kaliumkation herrührt.

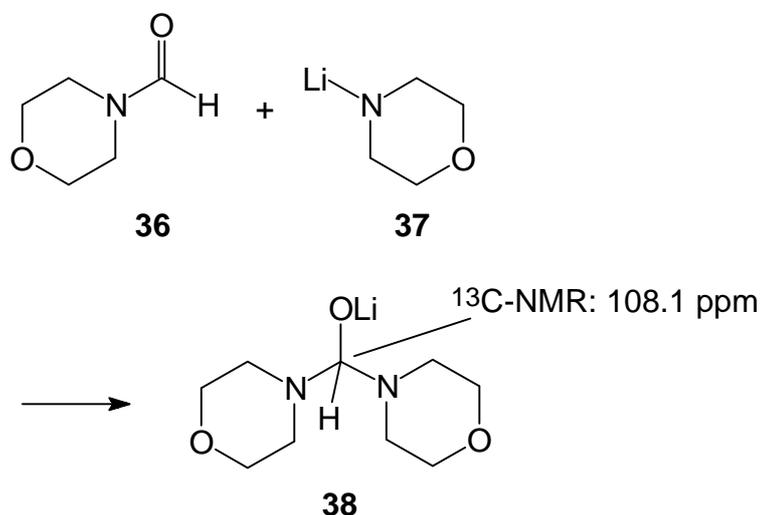
Abbildung 1.10 Von *Fraenkel* und *Watson* kernresonanzspektroskopisch untersuchtes metalliertes tetraedrisches Intermediat.



Die erste ¹³C-NMR-Studie eines metallierten tetraedrischen Intermediats wurde 1998 von *Nudelman et al.* und *Boche* angefertigt.^{25c} Hier konnte erstmalig die chemische Verschiebung des Kohlenstoffatoms im Zentrum des Tetraeders ermittelt werden. Sie

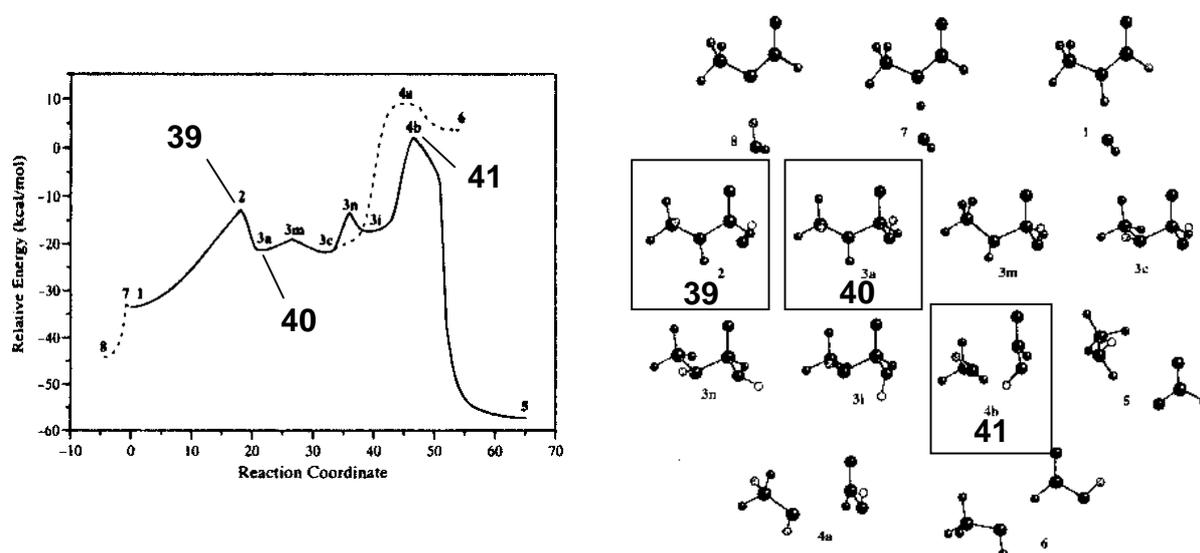
beträgt 108.1 ppm bei der Additionsverbindung **38** (Abbildung 1.11) aus N-Formylmorpholin **36** und Lithiummorpholid **37**.

Abbildung 1.11 Additionsverbindung aus N-Formylmorpholin und Lithiummorpholid.



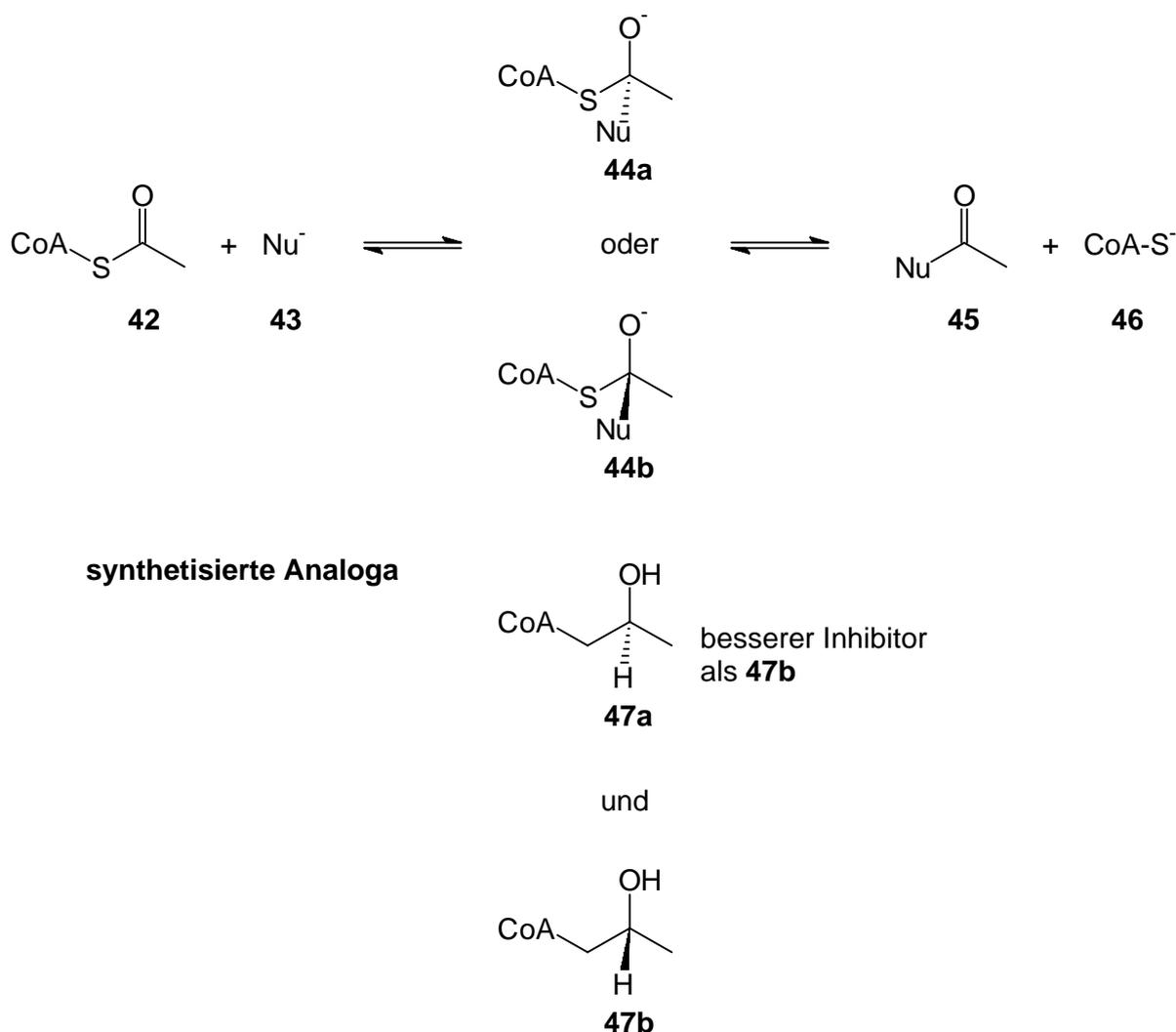
1995 untersuchte *Pranata* die IRC (intrinsic reaction coordinate) der alkalischen Hydrolyse von N-Methylformamid (Abbildung 1.12).^{20e} Diese Reaktion ist ein Modell für die Hydrolyse von Peptiden und damit interessant für die Biochemie und die bioorganische Chemie. Die Reaktionskoordinate zeigt eine schnelle Bildung des tetraedrischen Intermediats **40** über den Übergangszustand **39** und eine langsame Eliminierung der schlechten Austrittsgruppe HNMe^- über den Übergangszustand **41**.

Abbildung 1.12 IRC der Hydrolyse von N-Methylformamid.



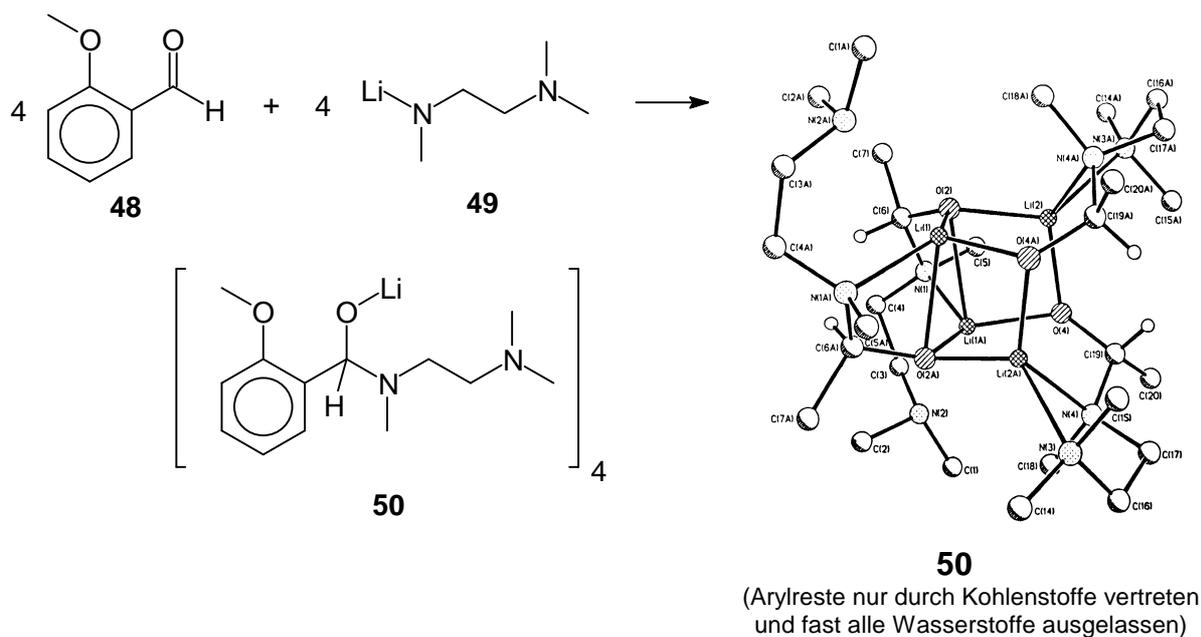
Ein wichtiges Acetylübertragungsreagens in biologischen Systemen ist das Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA).²⁶ Die gute Austrittsgruppenqualität der Thiolatgruppe bewirkt eine schnelle Zerfallsreaktion des tetraedrischen Intermediats, das gebildet wird, wenn das Acetyl-CoA von nukleophilen Gruppen angegriffen wird, und damit eine effiziente Acetylierung des Nucleophils. *Schwartz* und *Drueckhammer* untersuchten 1996 die Stereochemie des tetraedrischen Intermediats **44** (Abbildung 1.13), indem sie die intermediatanalog aufgebauten sekundären Alkohole **47** synthetisierten und die beiden möglichen Enantiomere **47a** und **47b** als Inhibitoren für Acetyl-CoA-abhängige Acetyltransferasen verwendeten.²⁹ Aus der erhöhten Inhibierungsfähigkeit von **47a** kann auf das Vorliegen von Intermediat **44a** in den Reaktionen von Acetyl-CoA geschlossen werden.

Abbildung 1.13 Identifizierung von Struktur **44a** als Intermediat in der Acetylübertragungsreaktion durch Acetyl-CoA.



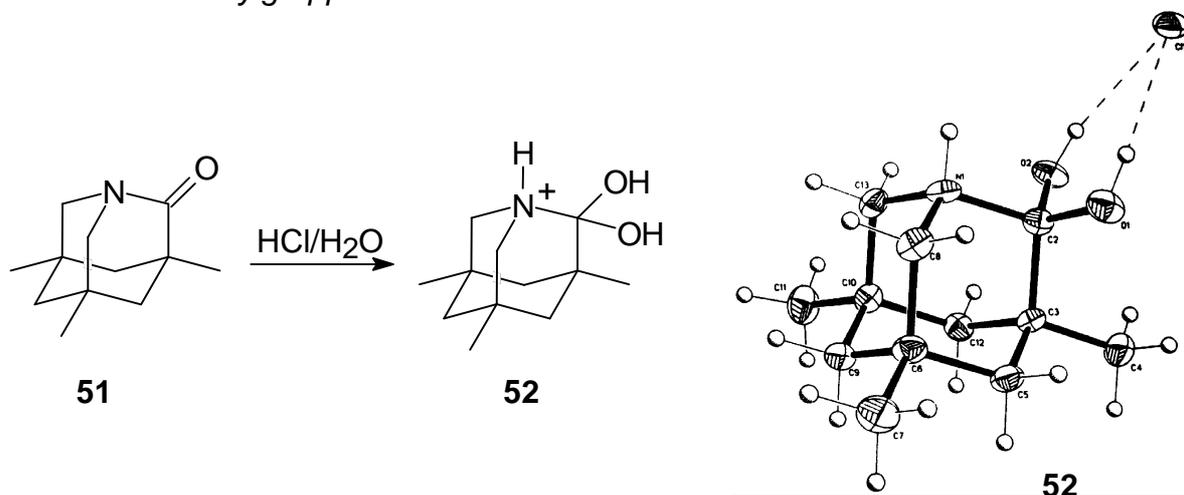
1997 gelang es *Wheatley et al.* erstmals, die Kristallstruktur eines α -Aminolithiumalkoxids **50** (Abbildung 1.14) durch eine Additionsreaktion eines Aldehyds **48** mit einem Lithiumamid **49** zu erhalten.^{12b,e} Diese Spezies stellt aber auch eine tetraedrische Zwischenstufe in der Reaktion eines Carbonsäureamids mit einer Organolithiumverbindung dar, was von den Autoren jedoch nicht diskutiert wurde.

Abbildung 1.14 Erste Kristallstruktur eines metallierten tetraedrischen Intermediats.



1998 publizierten *Kirby et al.* die erste Kristallstrukturanalyse einer tetraedrischen Zwischenstufe **52** (Abbildung 1.15) mit zwei Hydroxylgruppen am zentralen Kohlenstoffatom, die interessanterweise nach der Erlenmeyer-Regel²⁷ instabil sein sollte.^{12c}

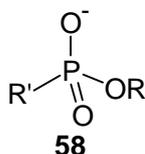
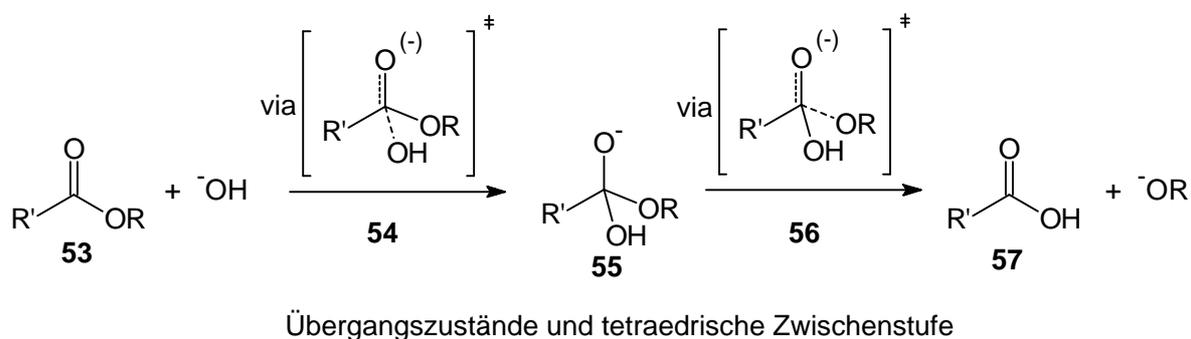
Abbildung 1.15 Kristallstruktur eines tetraedrischen Intermediats mit zwei Hydroxylgruppen am zentralen Kohlenstoff.



1999 schließlich konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit von *Boche et al.* die Kristallstruktur eines lithiierten tetraedrischen Intermediats erhalten werden,^{12f} in der die Verbindung auf Grund geringerer Komplexierung und sterischer Hinderungen geometrisch weniger eingeschränkt ist als das Intermediat **50** (s. Abbildung 1.14, S. 14) in der Arbeit von *Wheatley et al.* Eine eingehende Diskussion dieser Struktur erfolgt in Kapitel 4.

Die Erkenntnis, dass viele wichtige Reaktionen an der Carbonylgruppe über eine tetraedrische Zwischenstufe verlaufen, führte auch zur erfolgreichen Anwendung des Konzepts der katalytischen Antikörper²⁸ auf diesem Gebiet. Antikörper, die durch die Reaktion eines biologischen Systems auf Haptene wie **58** (Abbildung 1.16) gebildet wurden, deren Geometrie und Ladungsverteilung den Übergangszuständen **54** und **56** bei der Bildung und dem Zerfall von tetraedrischen Intermediaten **55** ähneln,^{28e,j,k} katalysieren z. B. Esterhydrolysereaktionen.

Abbildung 1.16 Katalytische Antikörper für die Esterhydrolyse.

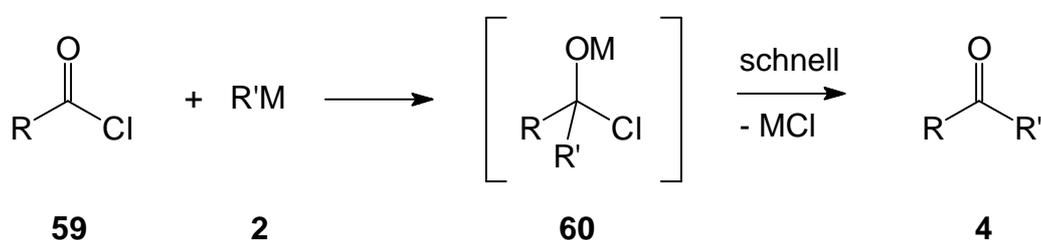


für Antikörpergewinnung
verwendetes Hapten

1.6 Nukleophile Substitutionen an der Carbonylgruppe ohne Bildung einer tetraedrischen Zwischenstufe

Einen Ausnahmefall zu den vorgestellten Reaktionen über tetraedrische Intermediate stellt die Umsetzung eines Nucleophils **2** (Abbildung 1.17) mit einem Carbonsäurechlorid **59** dar. Hier ist die Bildung eines Intermediats **60** nicht sehr wahrscheinlich. Die Untersuchung dieses Sachverhalts erweist sich allerdings als problematisch, weil Chlorid hier als ausgezeichnete Austrittsgruppe fungiert und somit der Zerfall eines eventuellen Intermediats so schnell erfolgt, dass es nur schwer zuverlässig nachzuweisen ist. In quantenchemischen Rechnungen konnten zwar u. a. tetraedrische Übergangszustände für diese Reaktion, nicht aber – von Ausnahmefällen^{22d} abgesehen (s. auch Abbildung 5.4, S. 58) – stabile Zwischenstufen ermittelt werden.²² Darüber hinaus sind auch experimentelle Untersuchungen angestellt worden, deren Aussagegehalt auf Grund der genannten Probleme zwar uneindeutig ist, die aber starke Hinweise auf das Fehlen von tetraedrischen Intermediaten enthalten.²⁴

Abbildung 1.17 Umsetzung eines Nucleophils mit einem Carbonsäurechlorid.



R = H, Alkyl, Aryl, SR, OR, NR₂

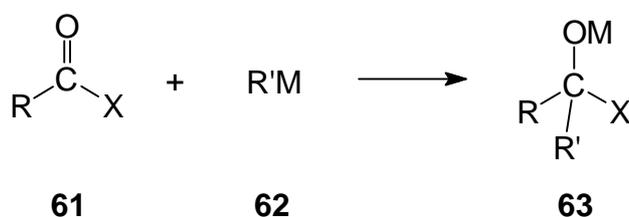
R' = H, Alkyl, Aryl, SR, OR, NR₂

M = (H,) Li, Na, K, MgHal etc.

1.7 Metallierte tetraedrische Zwischenstufen und deren synthetische Anwendung

In der vorliegenden Arbeit soll der in Abschnitt 1.3.2 (S. 6) beschriebene Typ tetraedrischer Intermediate behandelt werden, der durch Umsatz der Carbonylverbindung **61** (Abbildung 1.18) mit einem Metallorganyl **62** als Nukleophil erhalten wird. Er hat die allgemeine Struktur **63**, die durch Kristallstrukturanalysen, quantenchemische Rechnungen und Kernresonanzexperimente ermittelt werden konnte.^{12b,e,f,g,h, 25c,d, 29}

Abbildung 1.18 Intermediat in der Reaktion einer Carbonylverbindung mit einem Metallorganyl.



M = Li, MgHal etc.

R' = Alkyl, Aryl, H

R = Alkyl, Aryl, H, SR, OR, NR₂, (Hal)

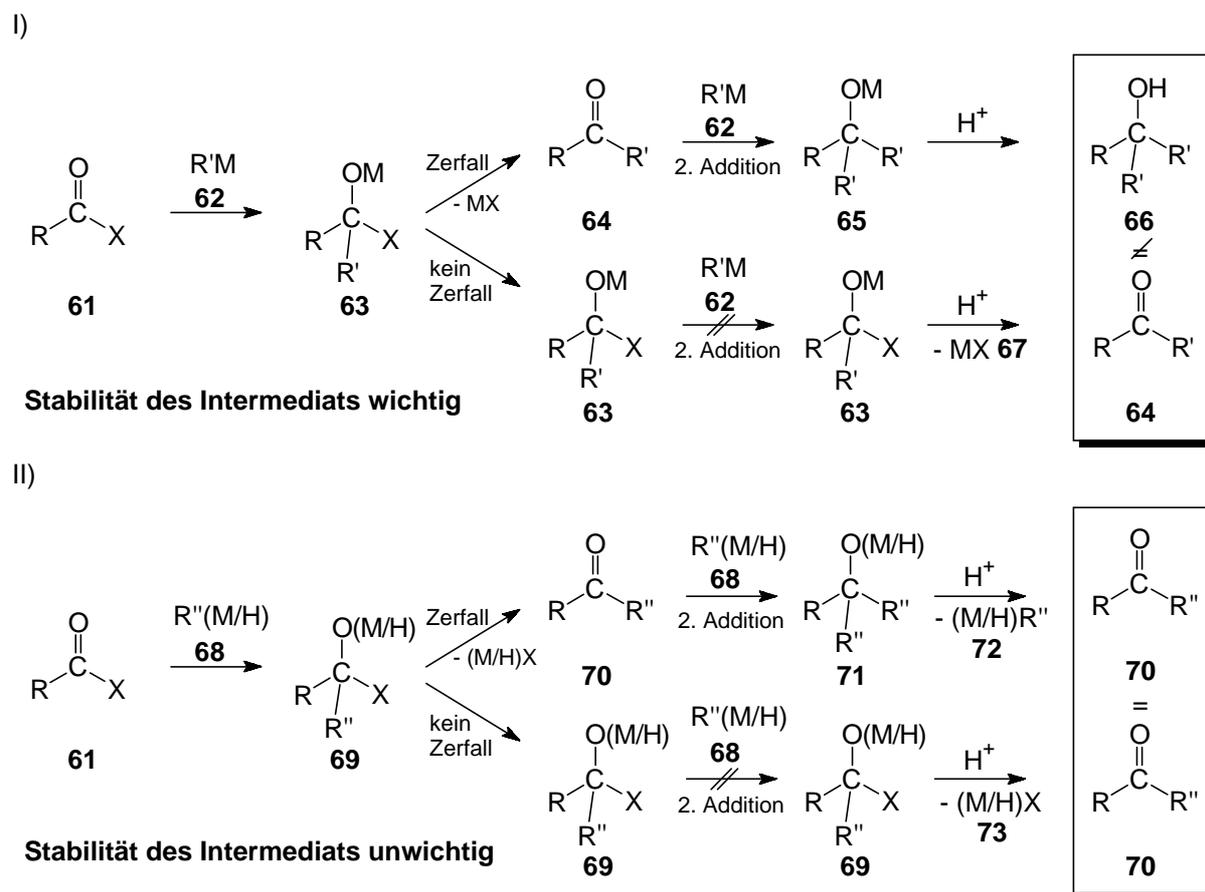
X = SR, OR, NR₂, (Hal), OM

1.7.1 Aldehyd- und Ketonsynthesen

Eignet sich die Additions-Eliminierungs-Reaktion in den Fällen, in denen das Nukleophil Wasser, ein Alkohol, ein Amin und analoge Verbindungen bzw. deren deprotonierte oder metallierte Formen sind, zur Synthese von heteroatomsubstituierten Carbonylverbindungen wie Estern und Amiden, so eröffnet sich durch die Verwendung von Organometallverbindungen ein Zugang zur Synthese von Aldehyden und Ketonen.

In diesem Zusammenhang ist die Stabilität von tetraedrischen Intermediaten **63** von großer Bedeutung. Ist das Intermediat **63** nämlich unter den gewählten Bedingungen instabil (Abbildung 1.19 I), so steht das Zerfallsprodukt **64** (das gewünschte Keton) für die Addition eines zweiten Äquivalents Metallorganyl **62** zur Verfügung, was nach Aufarbeitung den tertiären Alkohol **66** statt des Ketons **64** ergibt. Die analoge Reaktion mit einem Heteroatom-Nukleophil **68** (II) führt bei zweifacher Addition zu einem Intermediat **71**, das, wenn nicht spontan, so doch spätestens bei saurer Aufarbeitung einen heteroatomtragenden Rest eliminiert, sodass die Bildung eines tertiären Alkohols vermieden wird.

Abbildung 1.19 Unterschiedliche Reaktivität von Carbonylverbindungen mit I) Metallorganylen und II) heteroatomtragenden Nucleophilen. Bedeutung der Stabilität des tetraedrischen Intermediats.



R = Alkyl, Aryl, H
 R' = Alkyl, Aryl, H
 R'' = SR, OR, NR₂
 M = Li, MgHal etc.
 X = SR, OR, NR₂, (Hal)

Das bedeutet also bei der Verwendung von Metallorganyle 62 als Nukleophil, dass zur Bildung von Aldehyden oder Ketonen aus Carbonylverbindungen 61, die eine Abgangsgruppe tragen, entweder die Stabilität des gebildeten Intermediats 63 unter den Reaktionsbedingungen genügend groß sein muss, um eine Doppeladdition zu vermeiden, oder aber dass die bei Zerfall des Intermediats 63 gebildeten Ketone oder Aldehyde 64 langsamer mit dem Metallorganyl 62 reagieren müssen als die Ausgangscarbonylverbindung 61. Letzteres trifft zu bei Reaktionen von Metallorganyle mit Säurechloriden. So lassen sich z. B. durch direkte Umsetzung von Säurechloriden mit Grignardreagentien bei tiefen Temperaturen Ketone mit hoher Selektivität synthetisieren,³⁰ obwohl kein stabiles tetraedrisches Intermediat entsteht (s. Abschnitt 1.6, S. 16).*

Für die meisten Carbonylverbindungen als Edukte für die Aldehyd- oder Ketonsynthese ist es also wichtig, die Faktoren zu kennen, die zur Stabilisierung des tetraedrischen Intermediats 63 führen.

1.7.1.1 Aldehyde und Ketone aus Carbonsäuren oder Kohlendioxid

Metallierte tetraedrische Intermediate 63 sind per se stabil, wenn sie (neben Alkyl- und Arylresten bzw. Wasserstoffgruppen) Substituenten tragen, die schlechte Austrittsgruppen darstellen, wie z. B. das in Abschnitt 1.4 erwähnte Produkt 23 (s. Abbildung 1.7, S. 8) aus der Reaktion von Kohlendioxid 20 oder Carbonsäuren mit Lithiumorganyle 19. Die schlechte Austrittsgruppenqualität der lithiierten Hydroxylgruppen haben *Gilman* und *Van Ess* schon 1933 zur Synthese von Ketonen genutzt.^{8a} Diese Ketonsynthese wurde in den folgenden Jahren systematisch weiterentwickelt.^{8b,d}

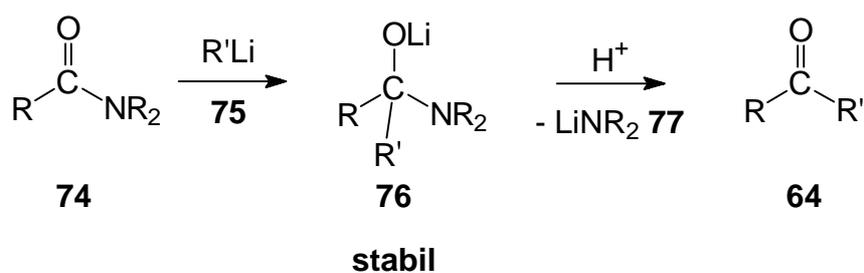
* Gleiches gilt wohl auch für Ketonsynthesen aus Carbonylverbindungen mit guten Austrittsgruppen, bei denen Sauerstoff^{33l} oder Schwefel^{33b,c} am Carbonylkohlenstoff gebunden sind und die an ihrer Peripherie komplexbildende Gruppen wie z. B. Pyridinreste (beim *Mukaiyama*-Reagens)^{33b,c} tragen. Die gebildeten Intermediate sind mit großer Wahrscheinlichkeit instabil,^{33c} werden aber auf Grund von Chelatisierung im Übergangszustand der Addition so schnell gebildet, dass die Eduktcarbonylverbindungen schneller abreagieren als das Zerfallsprodukt (das gewünschte Keton). Auf Übergangszustandsstabilisierung durch Chelatisierung soll in Abschnitt 6.2.4 (S. 106) eingegangen werden.

1.7.1.2 Aldehyde und Ketone aus Carbonsäureamiden

Um auch andere Edukte als Carbonsäuren oder Kohlendioxid verwenden zu können, muss ein anderer Substituent als die lithiierte Hydroxylgruppe verwendet werden, der ebenfalls eine schlechte Austrittsgruppe darstellt. Dies trifft z. B. auf Aminogruppen zu.

Analog zur Aldehydsynthese nach *Bouveault* (Abbildung 1.6, S. 7) hat *Evans* 1957 diese Eigenschaft für die Synthese von Ketonen durch die Reaktion von Organolithiumverbindungen **75** (Abbildung 1.20) mit Carbonsäureamiden **74** ausgenutzt.^{7j}

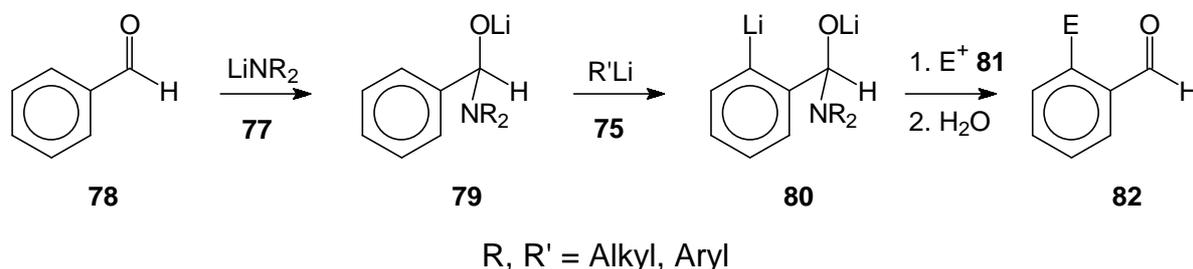
Abbildung 1.20 Ketonsynthese nach *Evans* unter Ausnutzung der Stabilität lithiiertes tetraedrischer Intermediate mit Aminogruppen.



R, R' = Alkyl, Aryl, H

Dasselbe stabile Intermediat **76** erhält man auch durch die Umkehrung der Zerfallsreaktion:^{25d} Man lässt einen Aldehyd oder ein Keton **64** mit einem Lithiumamid **77** reagieren. Da das so gebildete Intermediat, wie in Abbildung 1.20 gezeigt, durch Hydrolyse wieder zersetzt werden kann, ist diese Reaktion von *Comins* zur effizienten Schützung von aromatischen Aldehyden **78** (Abbildung 1.21) in ortho-Lithiierungsreaktionen verwendet worden.^{31c,l}

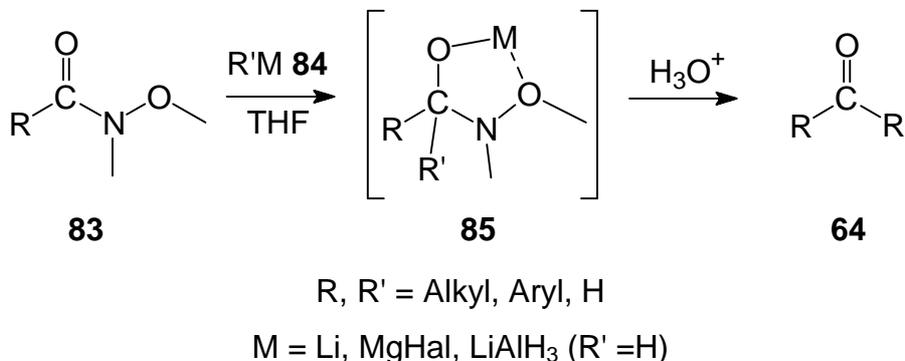
Abbildung 1.21 Schützung von aromatischen Aldehyden nach Comins in ortho-Lithierungsreaktionen durch Bildung von stabilen lithiierten Intermediaten.



Die Synthese von Aldehyden und Ketonen **64** aus Carbonsäureamiden **74** und Lithiumorganylanen **75** (s. Abbildung 1.20, S. 20) liefert selektiv und mit guten Ausbeuten die gewünschten Produkte.⁷ Ein gravierender Nachteil liegt in ihrer fast ausschließlichen Beschränkung auf lithiumorganische Nucleophile. Die Reaktivität gegenüber z. B. Grignardreagentien, dieser sehr verbreiteten Klasse von Organometallreagentien, ist z. T. nur gering bzw. von Nebenreaktionen wie Reduktionen oder Elektronenübertragungen begleitet.^{7a,b,c,e,m, 30c}

Um diese Probleme zu umgehen, wurde 1981 von *Weinreb* und *Nahm* eine Klasse von modifizierten Carbonsäureamiden geschaffen, die durch eine Methoxygruppe am Stickstoff die Möglichkeit zur Komplexierung von Metallkationen bieten.³² Diese sogenannten Weinrebamide, die in der Synthese von Ketonen weite Verbreitung gefunden haben,^{32j-m} besitzen die allgemeine Struktur **83** (Abbildung 1.22).

Abbildung 1.22 Interpretation der Reaktion von Weinrebamiden mit Organometallverbindungen nach Weinreb und Nahm.



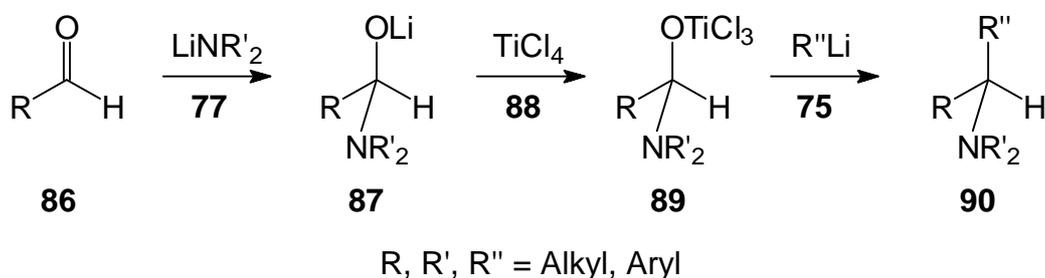
Gemeinhin wird der Vorzug dieser Verbindungen darin gesehen, dass nach Addition der Organometallverbindung **84** ein Intermediat **85** ausgebildet wird, das durch Kom-

plexierung des Kations am Methoxysauerstoff unter Ausbildung eines Fünfringchelats mit dem Carbonylsauerstoff eine hohe Stabilität aufweist und somit vor Zerfall und Doppeladdition durch die Organometallverbindung **84** schützt.³² Dabei wird oft übersehen, dass auch die meisten Dialkylamid-Intermediate **76** stabil sind (s. Abbildung 1.20, S. 20) und dass der eigentliche Vorteil der Weinrebamide in ihrer erhöhten Reaktivität gegenüber vergleichsweise schwach nukleophilen Organometallverbindungen, wie z. B. Grignardreagentien, liegt. Der Hintergrund für diese besondere Reaktivität von Weinrebamiden und die Bedeutung von Komplex- bzw. Chelatbildung³³ soll in Kapitel 6 beleuchtet werden.

1.7.2 Synthese von tertiären Aminen

Seebach *et al.* fanden 1983, dass tetraedrische Zwischenstufen aus Aldehyden **86** (Abbildung 1.23) und Lithiumamiden **77** durch Zugabe von Titan-tetrachlorid **88** ummetalliert werden können.^{31f} Die so erhaltene titanierte Zwischenstufe **89** weist ein spezielles Reaktionsverhalten auf: Bei Zugabe von Organolithiumreagentien **75** wird die OTiCl₃-Gruppe durch den organischen Rest substituiert. Man erhält ein tertiäres Amin **90**.

Abbildung 1.23 Synthese von substituierten Aminen über Ummetallierung lithierter tetraedrischer Intermediate nach Seebach *et al.*

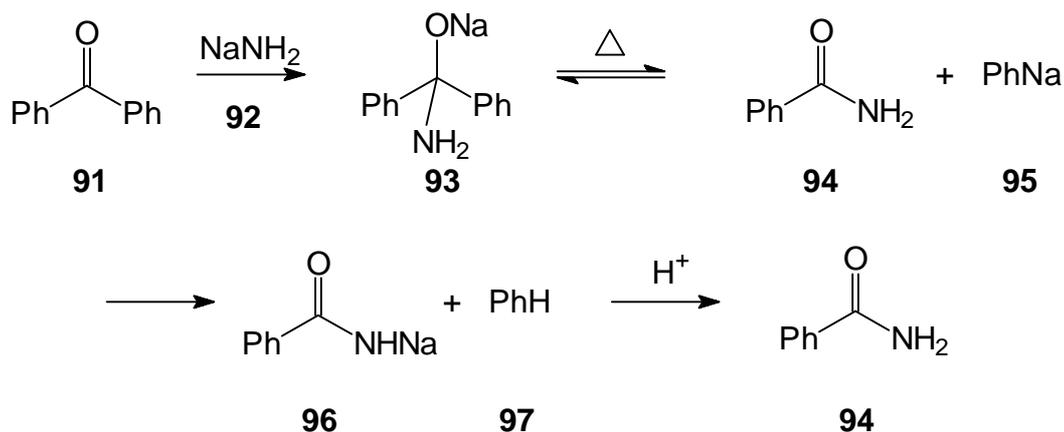


1.7.3 Haller-Bauer-Reaktion

Wie in Abschnitt 1.3 bereits erwähnt (S. 6), bedeutet die schlechte Austrittsgruppenqualität von Wasserstoff-, Aryl- und Alkylsubstituenten nicht, dass C-H- oder C-C-Bindungen in metallierten tetraedrischen Intermediaten unter gewissen Umständen nicht doch gelöst werden können.

Z. B. publizierten *Haller* und *Bauer* 1908 eine Vorschrift zur Synthese von Benzamid **94** (Abbildung 1.24), bei der Benzophenon **91** mit Natriumamid **92** in siedendem Benzol umgesetzt wird.^{4b} Bei der Addition des Natriumamids an das Keton bildet sich eine metallierte tetraedrische Zwischenstufe **93** mit Natrium als Kation. In der Wärme wird (zumindest im Gleichgewicht) Phenylnatrium **95** eliminiert, das sofort die Aminogruppe des entstandenen Benzamids **94** deprotoniert, welches durch anschließende wässrige Aufarbeitung wieder freigesetzt wird. Die irreversible Bildung von Benzol **97** ist hier wohl die Triebkraft der Reaktion.

Abbildung 1.24 Die Haller-Bauer-Reaktion.



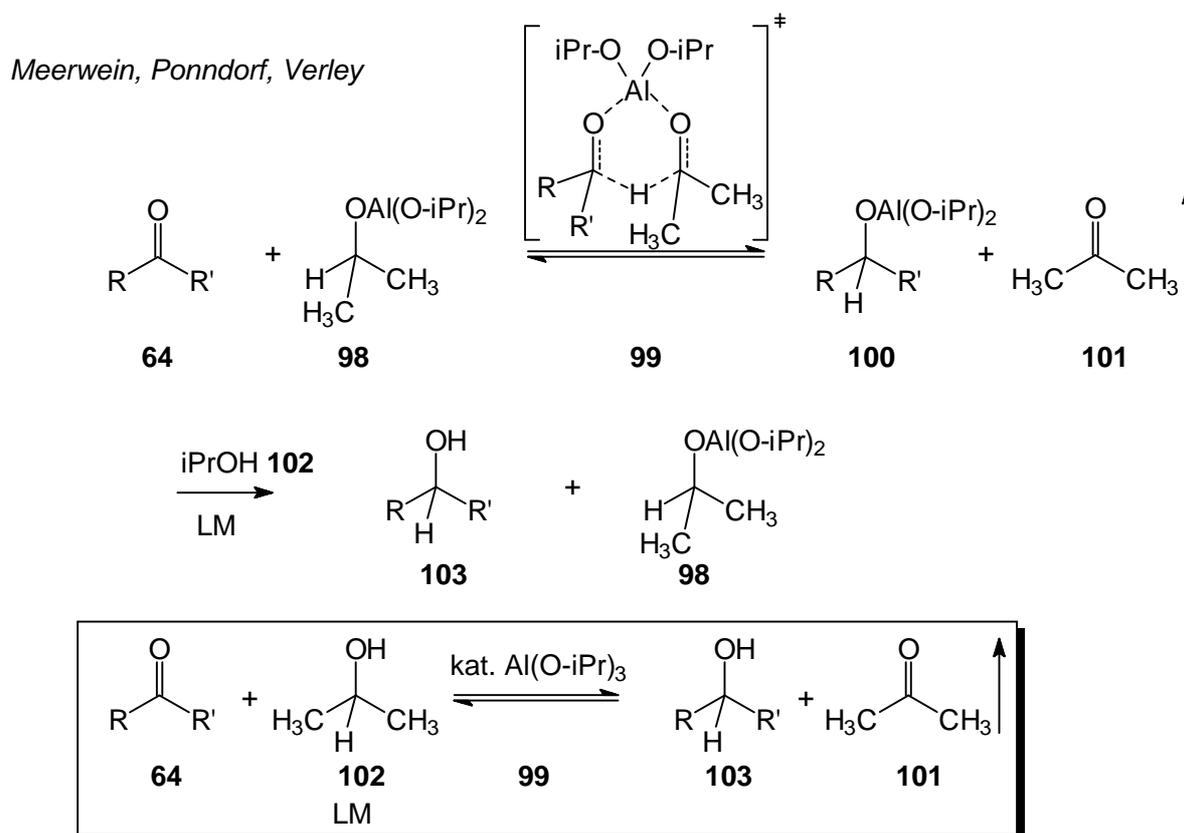
1.7.4 Synthesen durch Hydridübertragung aus metallierten tetraedrischen Intermediaten

Ein Beispiel für die Möglichkeit, eine C-H-Bindung in einem metallierten tetraedrischen Intermediat zu spalten, ist die *Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion*³⁴ bzw. ihre Umkehrreaktion, die *Oppenauer-Oxidation*.³⁵

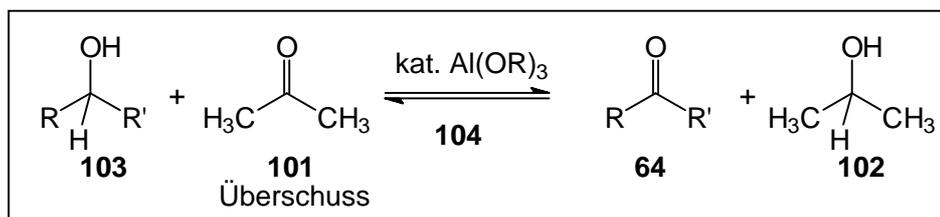
Bei der erstgenannten Reaktion wird ein Keton **64** (Abbildung 1.25) unter Zuhilfenahme von katalytischen Mengen Aluminium-iso-propanolat **98** reduziert, indem über einen sechsgliedrigen Übergangszustand **99** (analog dem *Zimmerman-Traxler-Übergangszustand*³⁶ bei der Aldolreaktion³⁷) ein Wasserstoffrest vom Aluminium-iso-propanolat **98**, das ein metalliertes tetraedrisches Intermediat mit Aluminium darstellt, auf das Keton **64** übertragen wird. Das neben Aceton **101** gebildete Aluminiumalkoholat **100** wird vom Lösungsmittel Isopropanol **102** unter Rückbildung des Katalysators **98** protoniert und setzt den Alkohol **103** frei. Da die Reaktion oberhalb der Siedetemperatur von Aceton geführt wird, destilliert das aus dem Aluminium-iso-propanolat **98** gebildete Aceton **101** ständig ab. Auch hier ist die Triebkraft also eine Gleichgewichtsverschiebung.

Bei der *Oppenauer*-Oxidation wird das Gleichgewicht durch einen Überschuss an Aceton **101** in die andere Richtung verschoben. Hier dient Aluminium-tert-butanolat als Katalysator.

Abbildung 1.25 Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion und Oppenauer-Oxidation.



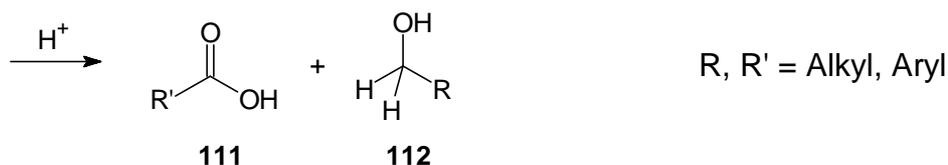
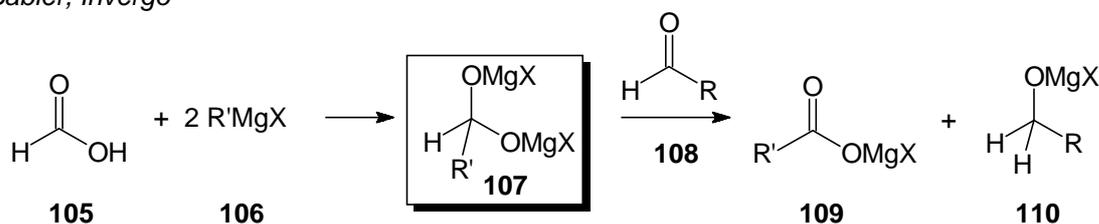
Oppenauer



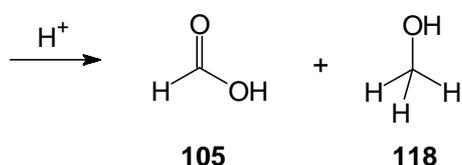
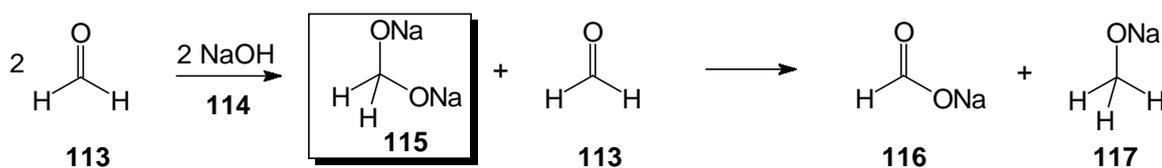
Ein weiteres Beispiel für einen C-H-Bindungsbruch an metallierten tetraedrischen Intermediaten wurde 1981 von *Babler* und *Invergo* publiziert.^{8e} Setzt man Ameisensäure **105** (Abbildung 1.26) mit 2 Äquivalenten Grignardreagens **106** um, so ist die gebildete metallierte tetraedrische Zwischenstufe **107** in der Lage, Aldehyde **108** durch Hydridübertragung zu reduzieren. Diese Zwischenstufe ist analog zur Zwischenstufe **115**, die für die *Cannizzaro*-Reaktion postuliert wird.³⁸

Abbildung 1.26 Reduktion von Aldehyden nach Babler und Invergo. Ähnlichkeit zur Cannizzaro-Reaktion.

Babler, Invergo



Cannizzaro



Trägt eine dimetallierte Zwischenstufe hingegen keinen Wasserstoffsubstituenten, ist ihre Reaktivität stark herabgesetzt, und sie kann zur Synthese von Ketonen verwendet werden, wie von *Gilman* und *Van Ess* beschrieben (Abbildung 1.7, S. 8).^{8a}

1.8 Zusammenfassung

Tetraedrische Intermediate in der Reaktion von Carbonylverbindungen mit Nucleophilen sind wichtige Verbindungen in Chemie und Biologie. Sie sind essentieller Bestandteil vieler Reaktionen, obwohl Ihre Existenz erst Mitte des letzten Jahrhunderts nachgewiesen werden konnte. Ihre vielfältige Chemie hat zu interessanten (metall-)organischen Synthesen geführt, auch wenn noch nicht alle Reaktionsmechanismen im Detail geklärt sind.

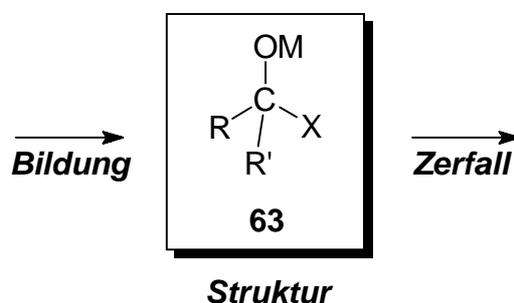
2 Aufgabenstellung

Wie in Abschnitt 1.7 (S. 17) dargestellt, sind metallierte tetraedrische Intermediate **63** wichtige Schlüsselverbindungen in der organischen Synthese.

Abhängig von der Natur der Substituenten R, R' und X und des Metalls M weisen diese Verbindungen ein unterschiedliches Reaktionsverhalten auf. Hierbei spielt die Frage der Stabilität von **63** eine entscheidende Rolle. Es wird also zu untersuchen sein, welche Faktoren diese Stabilität beeinflussen. Des Weiteren soll die Bildung von **63** untersucht werden. Hier wird u. a. die Rolle der Komplexbildung der Reaktanden zu diskutieren sein.

Diese beiden Aspekte – Energetik der **Bildung** und Energetik des **Zerfalls** der tetraedrischen Zwischenstufe – sollen auch im Hinblick auf die Verwendung der populär gewordenen Weinrebamide diskutiert werden: Ist es wahr, dass eine stabilisierende Chelatbildung im Intermediat bei der Verwendung solcher Amide ihren synthetischen Nutzen ausmacht, oder liegt die Stärke der Weinrebamide eher in der selektiven Reaktivitätserhöhung von Amidien gegenüber Nukleophilen, wie z. B. Grignardreagentien?

Die Frage nach der **Struktur** von Intermediaten **63** kann u. a. durch quantenchemische Rechnungen und Kristallstrukturen beantwortet werden. Es soll daher eine Diskussion von Bindungslängen und Konformationseffekten in Kristallstrukturen und in semiempirisch ermittelten und *ab-initio*-Geometrien metallierter tetraedrischer Zwischenstufen erfolgen.



Zur Klärung dieser Sachverhalte wurden in der vorliegenden Arbeit neben der Kristallisation und strukturellen Analyse einer lithiierten tetraedrischen Zwischenstufe quantenchemische Rechnungen durchgeführt.

3 Verwendete quantenchemische Methoden und Basissätze

Für die in dieser Arbeit durchgeführten Rechnungen wurden ausschließlich Verfahren und Basissätze verwendet, die in kommerziell erhältlichen quantenchemischen Softwarepaketen implementiert sind.³⁹ Die jeweiligen Stärken und Schwächen sowie die damit verbundenen Anwendungsgebiete der einzelnen Verfahren seien hier kurz erläutert. Einen guten Überblick über dieses Gebiet gibt Lit. 40.

3.1 Methoden

In dieser Arbeit wurden Geometrieoptimierungen und Energieberechnungen meist auf MP2-Niveau durchgeführt. Die Ergebnisse von MP2-Rechnungen stellen jedoch die störungstheoretische Behandlung der HF-Ergebnisse dar, sodass hier zunächst auf die Hartree-Fock-Methode eingegangen werden soll.

3.1.1 *Ab-initio*-Hartree-Fock-Verfahren

Diese Methode liefert – sofern ein angemessen großer und für das untersuchte Problem passender Basissatz verwendet wird – für die meisten Moleküle recht gute Übereinstimmungen mit experimentell gefundenen Energiedifferenzen und Molekülgeometrien. Der Hartree-Fock-Ansatz ist größenkonsistent, was ihn wertvoll für die theoretische Verfolgung von chemischen Reaktionen macht, und er ist ein Variationsverfahren, wodurch sich z. B. eindeutige Aussagen über die Güte von verwendeten Basissätzen machen lassen, weil aus dem Variationsprinzip folgt, dass diejenige Wellenfunktion die bessere ist, deren Energie die niedrigere ist. Allerdings stellt die nur unvollständige Erfassung der Elektronenkorrelation eine potentielle Fehlerquelle für die ermittelten Molekülcharakteristika dar.

Die Größe der verwendeten Atomorbital-Basen ist der entscheidende Faktor für den bei der Rechnung entstehenden Bedarf an Rechenzeit und Speicherplatz. Ist n die Anzahl der Basisfunktionen, so ist die Anzahl der zu berechnenden und zu speichernden Integrale pro Energieberechnung in etwa proportional n^4 . Dieses Problem limitiert Geometrie-Optimierungen auf Hartree-Fock-Niveau im Allgemeinen auf klei-

nerer Moleküle (ca. 250 Basisfunktionen, je nach Hardware). Single-Point-Rechnungen sind auch für größere Systeme praktikabel.

3.1.2 Møller-Plesset-Störungstheorie

Dieses Verfahren kann in wesentlich größerem Maße als die reine Hartree-Fock-Methode (ohne störungstheoretische Korrektur) Korrelationseffekte einbeziehen. Schon bei Anwendung der Møller-Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung erzielt man daher in der Regel eine signifikant bessere Beschreibung der Moleküleigenschaften. Die MP2-Methode ist größenkonsistent, jedoch kein Variationsverfahren. Die Größenkonsistenz ist aber die für den Chemiker wichtigere Eigenschaft eines Rechenansatzes, weil sie entscheidend für die Präzision der ermittelten Energiedifferenzen, z. B. in einer chemischen Reaktion, ist. Das mit dieser Methode erzielte hohe Niveau wird allerdings durch noch längere Rechenzeiten und einen noch massiveren Speicherplatzbedarf erkauft. Die Praktikabilität dieses Ansatzes erstreckt sich daher auf etwas kleinere Systeme als im HF-Fall. Daher wird oft auf Geometrieoptimierungen auf MP2-Niveau verzichtet und lediglich die MP2-Energie von HF-optimierten Geometrien berechnet.

Alle in der vorliegenden Arbeit optimierten MP2-Geometrien wurden durch Frequenzanalysen und z. T. durch IRC-Berechnungen auf dem Niveau der Optimierung als Grund- oder Übergangszustände identifiziert. Die MP2-Geometrieoptimierungen erfolgten mit analytischer Berechnung der Hessematrix. Molekülenergien wurden unter Einschluss der Nullpunktschwingungsenergie des Moleküls auf dem Niveau der Optimierung ermittelt.

In die MP2-Rechnungen wurden alle Elektronen des Moleküls einbezogen (full MP2).

3.1.3 PM3-Verfahren

Das PM3-Verfahren stellt ein verbessert parametrisiertes MNDO-Verfahren dar.⁴¹ Es gehört somit zu den semiempirischen Ansätzen, die sich dadurch auszeichnen, dass zwar im Vergleich zu den Methoden in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 durchweg eine geringere Präzision in der Ermittlung von Molekülcharakteristika erzielt wird,

dies jedoch wegen der teilweisen Vernachlässigung bzw. Parametrisierung von Elektronenwechselwirkungsintegralen mit einer enormen Rechenzeitbeschleunigung und minimalem Speicherbedarf. Das PM3-Verfahren eignet sich also ideal – sofern Parameter für die betrachteten Atomsorten vorliegen – für Geometrieoptimierungen von großen Molekülen (bis zu etwa 100 Nichtwasserstoffatome). Es ist allerdings weder größenkonsistent noch ein Variationsverfahren.

Das PM3-Verfahren wird als ausgezeichnetes semiempirisches Verfahren in der Berechnung von lithiierten Systemen angesehen,⁴² sofern die verwendeten Parameter für Systeme angepasst wurden, die den berechneten ähnlich sind. Dies trifft in der vorliegenden Arbeit zu, denn Rechenergebnisse unter Anwendung der Parameter von *Anders, Koch* und *Freunsch*,⁴³ die hier verwendet wurden, sind intensiv für ähnliche Lithium-Bindungsverhältnisse wie im tetraedrischen Intermediat (Lithium-Heteroatom-Bindungen) getestet worden.⁴³ Vergleiche von MP2/6-31+G*-Geometrien mit PM3-Geometrien lithierter tetraedrischer Intermediate zeigen im Fall der Austrittsgruppe H_2N^- sehr gute, bei HO^- keine gute Übereinstimmung,²⁹ sodass hier nur PM3-Geometrien von lithiierten tetraedrischen Intermediaten mit der Austrittsgruppe R_2N^- diskutiert werden sollen.

Energien von PM3-optimierten Strukturen werden meist mit HF-, DFT- oder MP2-Single-Point-Rechnungen ermittelt. Für semiempirische Rechnungen in dieser Arbeit wurden daher die Geometrien, Schwingungsfrequenzen und Nullpunktschwingungsenergien auf PM3-Niveau, die Molekülenergien auf HF/3-21G^(*)-Niveau berechnet. Dieser Ansatz hat sich für die Ermittlung der Energien der betrachteten Systeme als genügend genau erwiesen.²⁹

3.2 Basissätze

In PM3-Rechnungen lassen sich keine individuellen Basissätze spezifizieren; sie sind Teil der Methode und bestehen aus Valenzorbitalbasissätzen.

Für die MP2-Rechnungen wurde in der Regel der 6-31+G*-Basissatz von *Pople et al.*⁴⁴ verwendet. Er besitzt eine ausreichende Größe^{40b} für aussagekräftige MP2-

Rechnungen und gewährleistet durch den Einsatz von diffusen und Polarisationsfunktionen eine angemessene Behandlung der wichtigsten Molekülcharakteristika.

Wenn in der vorliegenden Arbeit Übergangszustände optimiert wurden, konnte jedoch für alle am Reaktionsverlauf beteiligten Moleküle nur der 6-31G*-Basissatz verwendet werden, denn Versuche, die Übergangszustände von Molekülen mit Lithiumatomen unter Einschluss der diffusen Funktionen auf MP2-Niveau zu optimieren, schlugen auf Grund von Konvergenzproblemen fehl. Die Energien der so ermittelten Geometrien wurden jedoch durch Single-Point-Rechnungen auf MP2/6-31+G*-Niveau ermittelt, sodass auch hier eine genügende Genauigkeit gewährleistet ist.

3.3 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden, wenn nicht anders angegeben, folgende quantenchemische Ansätze verwendet:

- *ab-initio*-Niveau für die ausschließliche Betrachtung von Grundzuständen:
MP2/6-31+G*//MP2/6-31+G* mit ZPE(MP2/6-31+G*)
- *ab-initio*-Niveau für Betrachtungen mit Einschluss von Übergangszuständen:
MP2/6-31+G*//MP2/6-31G* mit ZPE(MP2/6-31G*)
- Niveau für größere Systeme:
HF/3-21G^(*)//PM3 mit ZPE(PM3)

4 Kristallstrukturen von metallierten tetraedrischen Zwischenstufen

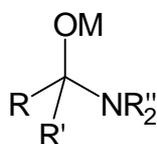
In der Einleitung (Abschnitt 1.2, S. 2) wurde beschrieben, dass *Bürgi, Dunitz et al.* aus der Analyse von Kristallstrukturen fundamentale Gesetzmäßigkeiten der Addition von Nucleophilen an Carbonylverbindungen ableiten konnten: Sie verglichen die für die Addition relevanten Bindungslängen und -winkel verschiedener Kristallstrukturen von Substanzen, in denen Carbonylgruppen und nucleophile Gruppen in enger Nachbarschaft enthalten sind. Die Strukturen unterschieden sich alle hinsichtlich des Abstands der nucleophilen Gruppe zur Carbonylgruppe, sodass ein systematischer Vergleich der einzelnen Geometrien – wie ein Daumenkino – die *Bürgi-Dunitz*-Trajektorie offenbarte (s. Abbildung 1.3, S. 3).³ Dass diese Trajektorie, bei der die Annäherung des Nucleophils in einem Winkel zur Carbonylgruppe erfolgt, der größer als 90° ist, und bei der sich gleichzeitig eine Pyramidalisierung der Carbonylgruppe einstellt, aus stereoelektronischen Gründen nötig ist, wurde durch diese Arbeiten gezeigt, was verdeutlicht, dass bei der Betrachtung von Reaktionsverläufen an der Carbonylgruppe die Stereoelektronik mitbehandelt werden muss.⁴⁵

Die Arbeiten von *Bürgi, Dunitz* und anderen zeigen somit, dass allein durch vergleichende Abstands- und Winkelanalyse von Kristallstrukturen auf deren elektronische Struktur geschlossen werden kann.^{3g,48m} Daher sollen im Folgenden Kristallstrukturen von lithiierten tetraedrischen Intermediaten genauer untersucht werden.

4.1 Publierte Kristallstrukturen

Für den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Typ von metallierten tetraedrischen Intermediaten (s. Abschnitt 1.3.2.1, S. 6) konnten bislang nur Kristallstrukturen von Verbindungen mit der allgemeinen Struktur **119** (Abbildung 4.1) erhalten werden. Dies beruht offensichtlich auf der hohen Stabilität der Intermediate, wenn die Austrittsgruppe eine Aminogruppe ist.

Abbildung 4.1 Allgemeine Struktur der bisher kristallisierten metallierten tetraedrischen Intermediate.



119

R = H, Alkyl, Aryl

R' = H, Alkyl, Aryl, N(R'')₂

R'' = Alkyl, Aryl

M = K, Li

1997 bis 1999 publizierten *Wheatley et al.* vier Kristallstrukturen der Additionsverbindungen **121** (Abbildung 4.2), **50** (s. Einleitung, S. 14), **123** und **125** von Lithium-N,N,N'-trimethylethylendiamid **49** an Benzaldehyd **120**, o-Methoxybenzaldehyd **48**, p-Methoxybenzaldehyd **122** und o-Trifluormethylbenzaldehyd **124**.^{12b,e,h}

Abbildung 4.2 Kristallstrukturen von Wheatley et al. Wichtige Bindungslängen in pm und -winkel in °.

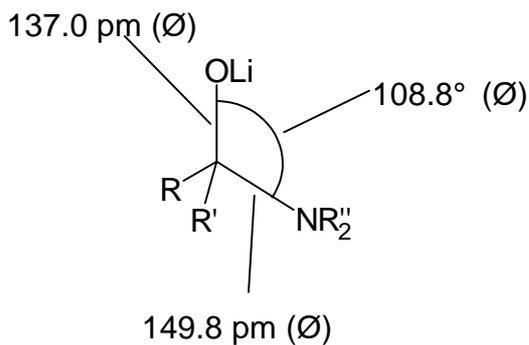
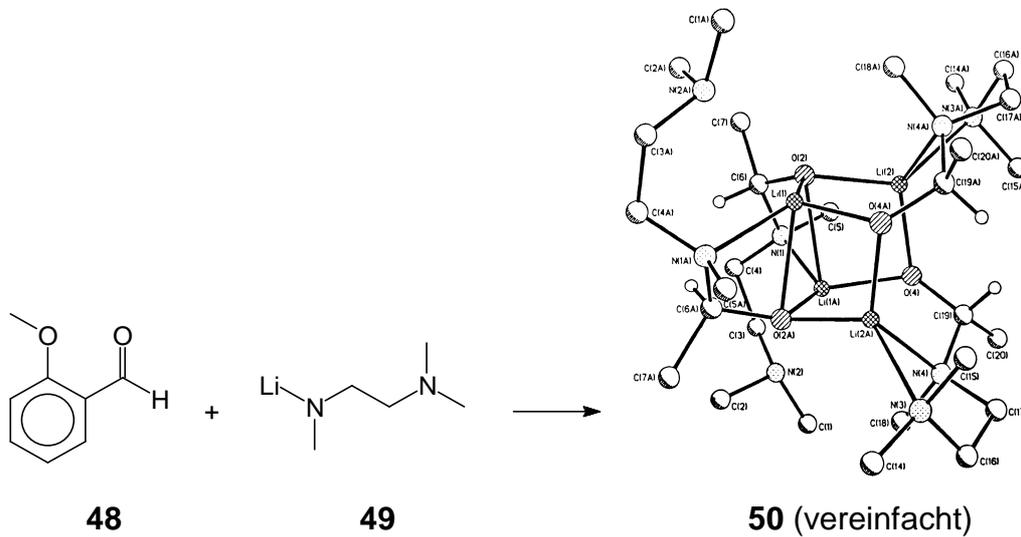
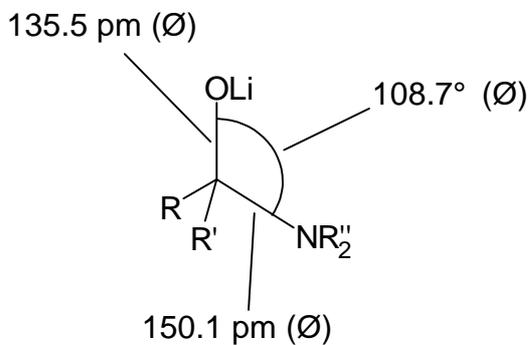
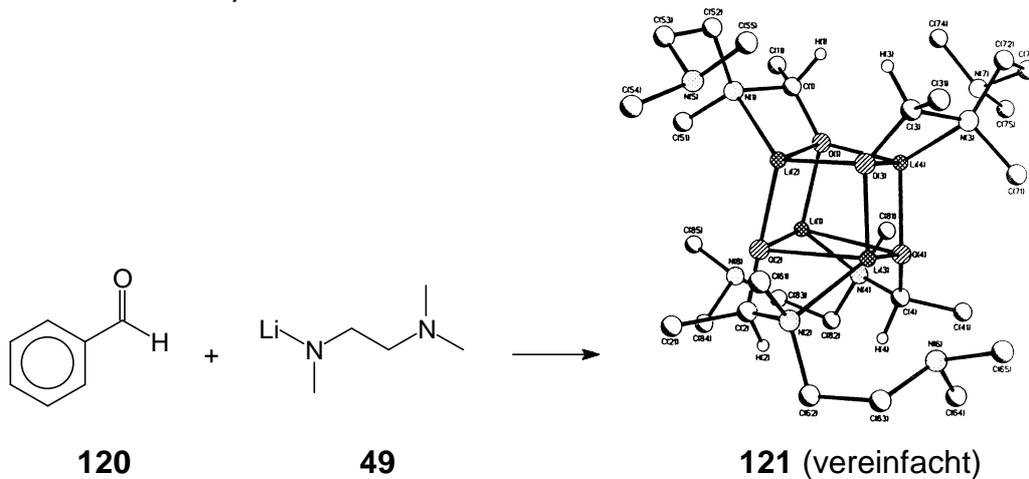
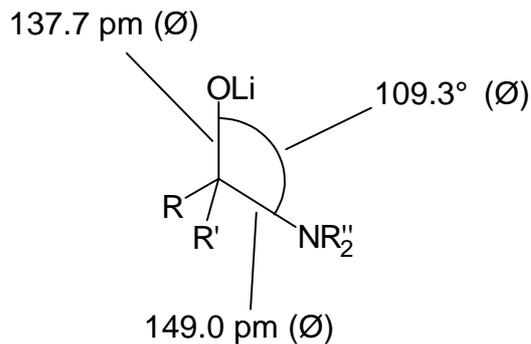
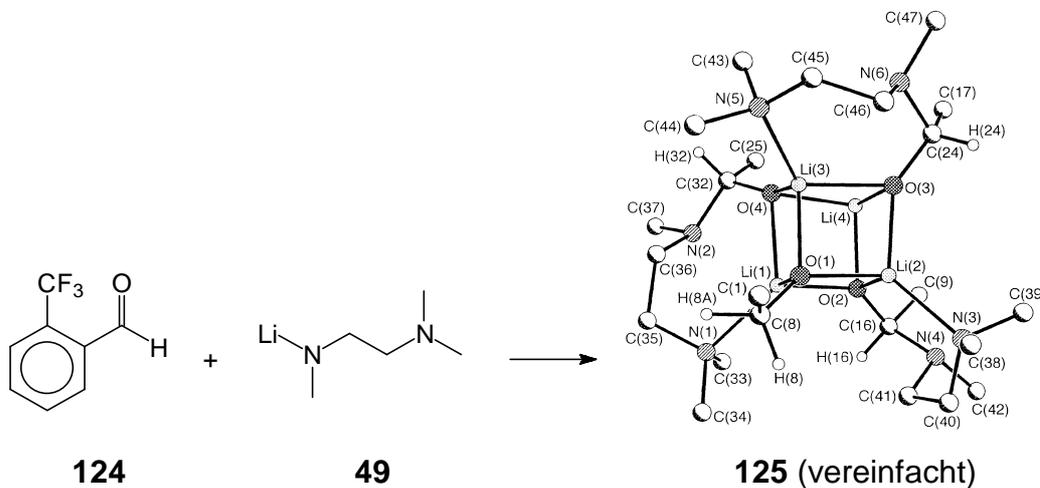
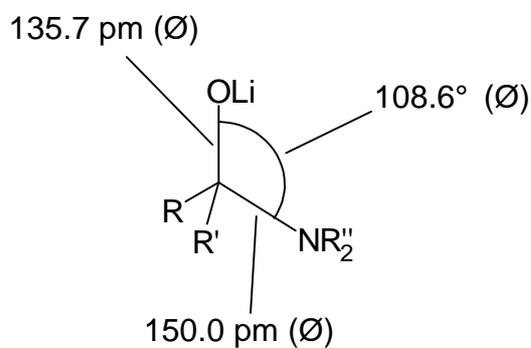
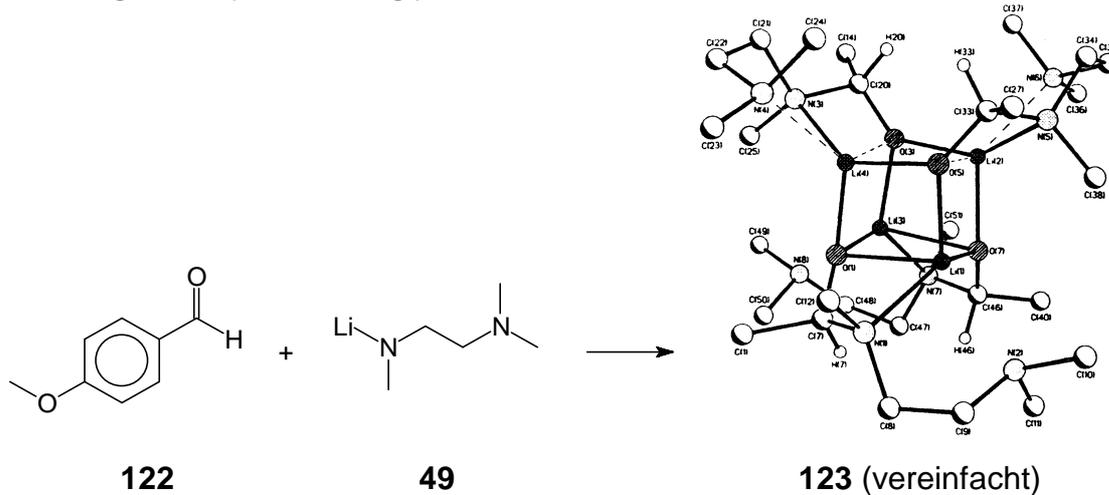


Abbildung 4.2 (Fortsetzung.)



Diese Kristallstrukturen sind zwar Beispiele für metallierte tetraedrische Intermediate, und man findet auch die in etwa erwarteten Bindungslängen und Winkel,^{*,46} sie sollen hier jedoch nicht im Detail diskutiert werden, weil teilweise intramolekulare Komplexierungen von Lithium mit solchen Stickstoffatomen ausgebildet werden, die zur entfernteren Peripherie des Tetraeders gehören, und die konformative Freiheit um die Bindung des zentralen Kohlenstoffs im Tetraeder zur Austrittsgruppe eingeschränkt ist. Daher lassen sich elektronische Effekte nicht exakt differenzieren.

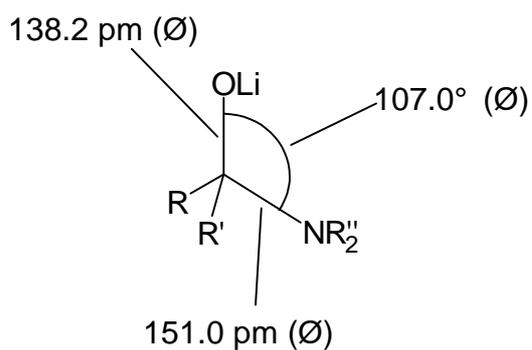
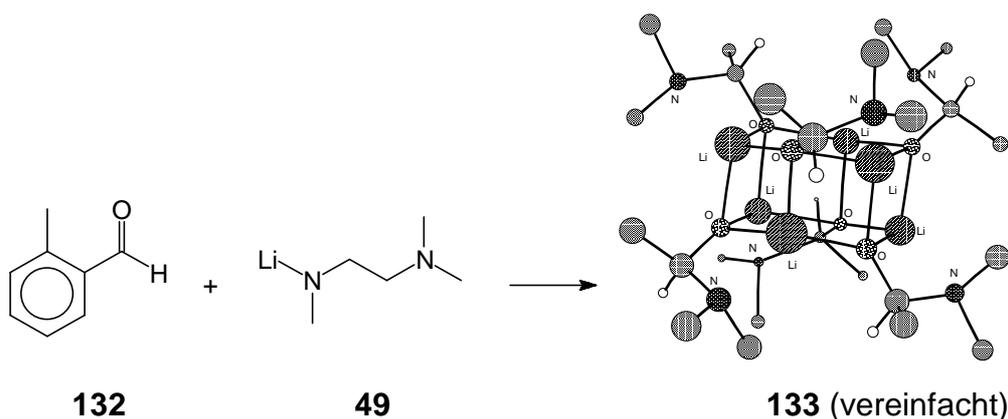
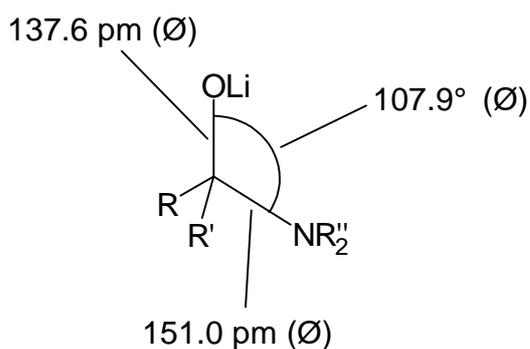
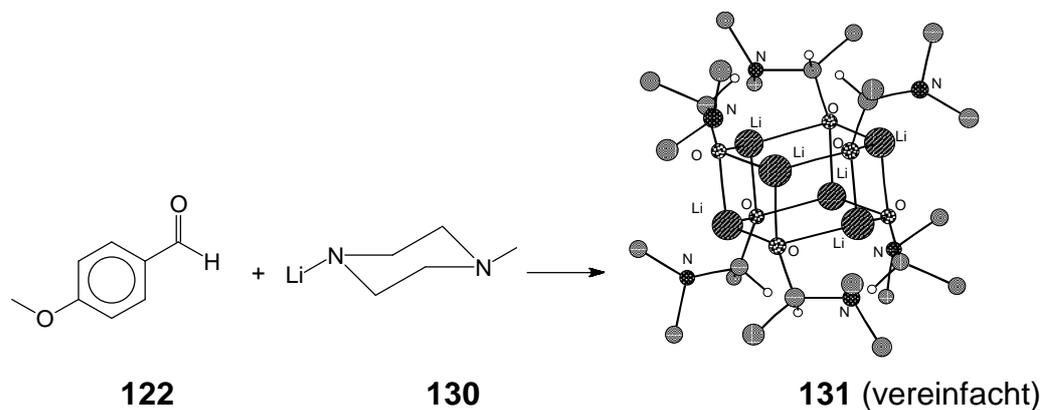
Gleiches gilt für eine 1999 von *Lectka et al.* kristallisierte metallierte tetraedrische Zwischenstufe mit Kalium **129** (Abbildung 4.3), erhalten durch Deprotonierung von Verbindung **126** mit Kaliumhexamethyldisilazan **127**, gefolgt von einer intramolekularen Addition des resultierenden Kaliumamids an die Carbonylgruppe.^{12d} Hier sind die spiegelsymmetrischen Amino-Austrittsgruppen durch ein Naphthylsystem fixiert und somit für Konformationsanalysen zu sehr eingeschränkt. Auch hier entspricht die Geometrie um das Tetraederzentrum den Erwartungen, wenn auch die C-O-Bindungslänge deutlich kürzer als im Fall der lithiierten Intermediate ist, was wohl auf die geringere Bindungsstärke von Kalium zu Sauerstoff im Vergleich mit Lithium zurückzuführen ist.** Die negative Ladung am Sauerstoff wird weniger gut stabilisiert, was eine stärkere Elektronendonierung an das Kohlenstoffatom und damit eine verkürzte Bindung bewirkt.

* Die C-O-Bindungslängen sind mit 135.5 pm, 137.0 pm, 135.7 pm und 137.7 pm länger als in einer Carbonylgruppe (ca. 123 pm)^{46a} und kürzer als in einem Lithiumalkoholat, wie z. B. t-BuOLi (139.2 pm),^{46b} was zusammen mit den C-N-Bindungslängen 150.1 pm, 149.8 pm, 150.0 pm und 149.0 pm, die gegenüber der C-N-Bindung in einem aliphatischen Amin (146.9 pm)^{46a} und v. a. gegenüber der Bindung in einem Carbonsäureamid (134.6)^{46a} verlängert sind, für den intermediären Charakter der Verbindungen spricht: Die 1,2-Eliminierung der metallierten Austrittsgruppe MX ist angedeutet. Auch die O-C-N-Winkel von 108.7°, 108.8°, 108.6° und 109.3° zeigen das Vorliegen einer tetraedrischen Zwischenstufe an.

** Die Reaktionsenergie (MP2/6-311++G**//MP2/6-311++G** inkl. ZPE) von K⁺ mit OH⁻ zu KOH beträgt -139.42 kcal/mol, die Reaktionsenergie von Li⁺ mit OH⁻ zu LiOH beträgt -185.67 kcal/mol.

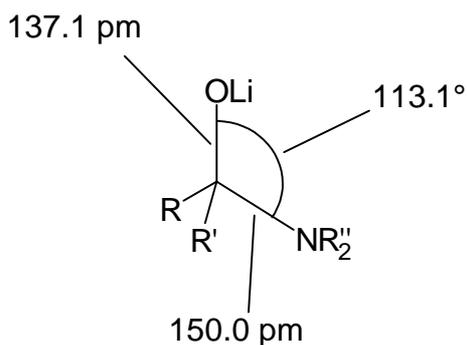
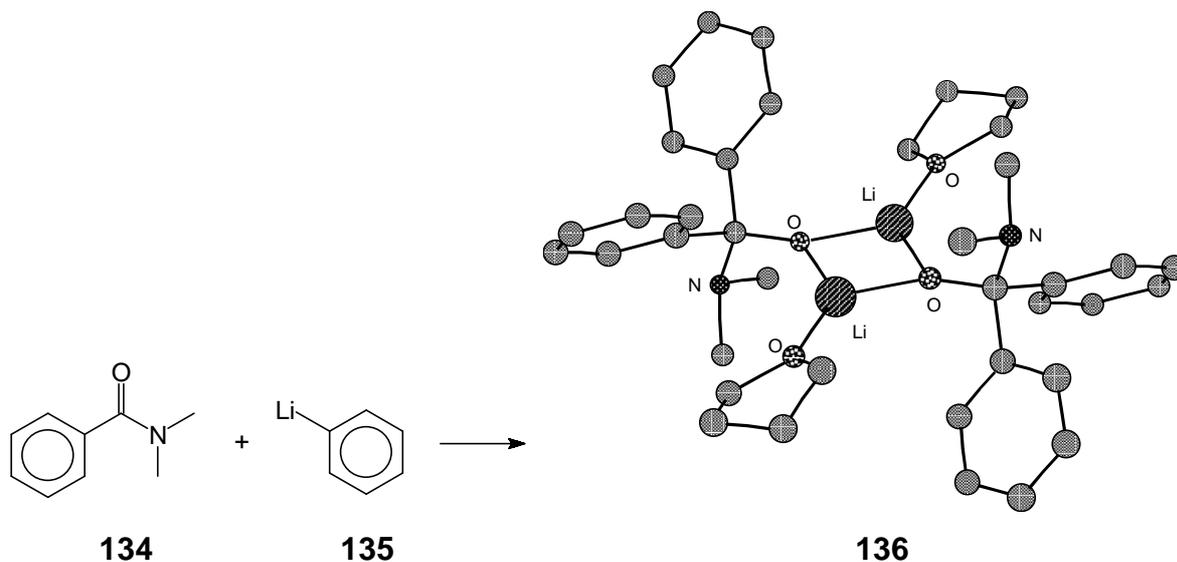
trimethylethylendiamid **49**),^{12g} bei denen die Rotation um die C-N-Bindung im Tetraeder offensichtlich nicht durch Einflüsse außerhalb der Li-O-C-N-Einheit gehindert ist. Diese Strukturen sollen daher in Abschnitt 4.2 (S. 40) untersucht werden.

Abbildung 4.4 Weitere Kristallstrukturen von Wheatley et al. Wichtige Bindungslängen in pm und -winkel in °.



Auch in der Gruppe *Boche* gelang es 1999 im Rahmen der vorliegenden Arbeit, die Kristallstruktur eines lithiierten tetraedrischen Intermediats **136** (Abbildung 4.5) aus der Umsetzung von N,N-Dimethylbenzamid **134** und Phenyllithium **135** zu erhalten.^{12f} In dieser Struktur gibt es keine sichtbare Einschränkung der Konformation um die C-N-Bindung, sodass hier stereoelektronische Effekte diskutiert werden können.

Abbildung 4.5 Kristallstruktur eines lithiierten tetraedrischen Intermediats von *Boche et al.* Wichtige Bindungslängen in pm und -winkel in °.



4.2 Elektronische Struktur publizierter Kristallstrukturen

Ein direkter Vergleich der Bindungslängen in den Strukturen von **131**, **133** (Abbildung 4.4) und **136** (Abbildung 4.5) ist nicht sinnvoll, weil die Zusammensetzung der Elementarzelle – man müsste Hexamere mit einem Dimer vergleichen – und die Substituenten am Tetraederzentrum zu unterschiedlich sind (Abbildung 4.6).

Auch ein direkter quantitativer Vergleich von Kristallstrukturen mit quantenchemischen Rechnungen ist oftmals nicht sinnvoll. Man beobachtet z. B. im Fall von schwachen Bindungen deutliche Bindungsverkürzungen im Kristall durch Packungseffekte.⁴⁷ Der Vergleich kann daher nur qualitativer Natur sein.

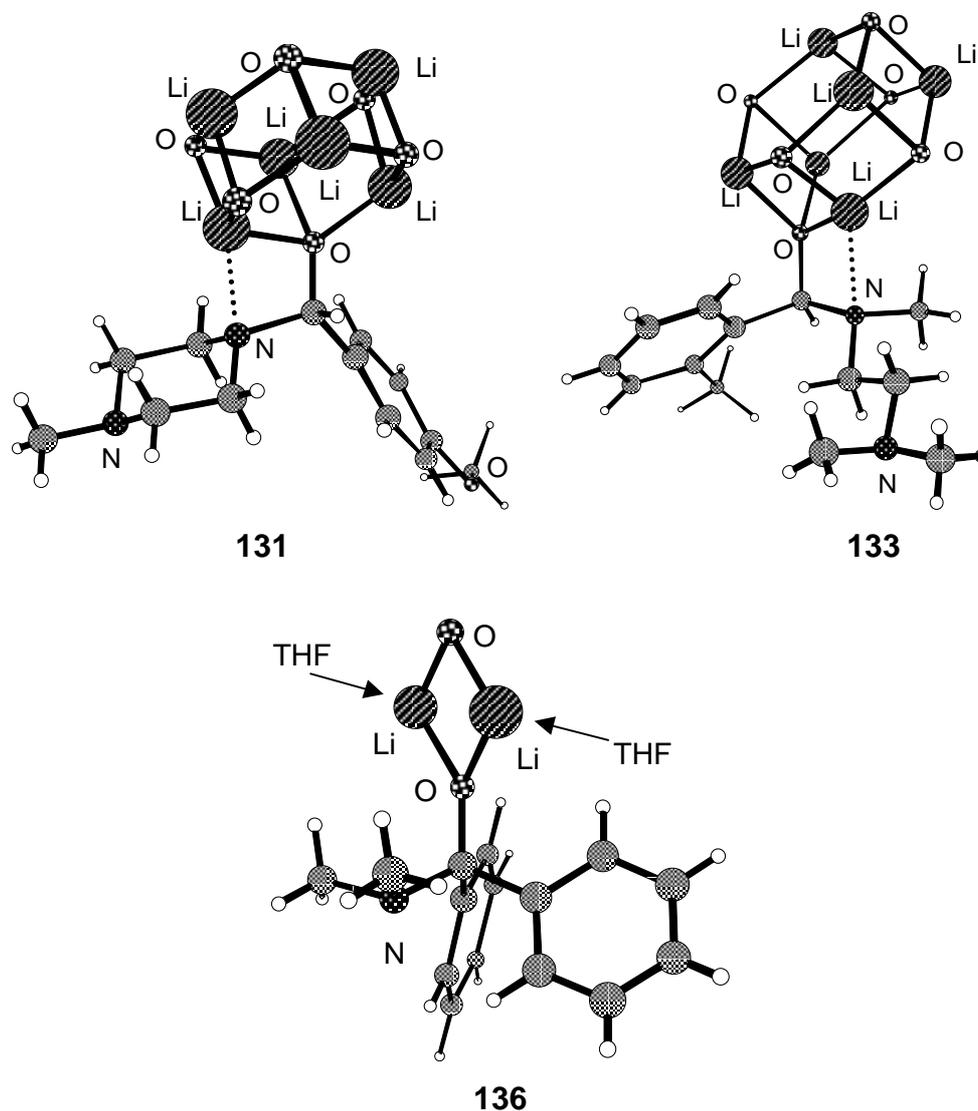
Alle Strukturen haben die typischen Bindungslängen und -winkel von metallierten tetraedrischen Intermediaten, die oben beschrieben wurden (Fußnote auf S. 36).

Im Fall von **131** und **133** (Abbildung 4.6) wird als gemeinsames Strukturmerkmal eine Komplexierung eines Lithiumatoms mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff der Austrittsgruppe ausgebildet, wodurch auch die Konformation um die C-N-Bindung fixiert wird. Die Ligandensphäre des betreffenden vierfach koordinierten Lithiumatoms ist jedoch nicht ideal tetraedrisch, sondern deutlich verzerrt. Die Tatsache, dass die Komplexierung trotzdem ausgebildet wird, lässt sich durch die recht hohe Li-N-Komplexierungsenergie (ca. 20 kcal/mol)* verstehen.

Die angesprochene Li-N-Komplexierung findet man in der Struktur von **136** interessanterweise nicht. Hier müssen weitere Effekte eine Rolle spielen.

* Die Reaktionsenergie (HF/3-21G^(*)//PM3 inkl. ZPE) von [CH₃OLi · THF] mit NH₃ zu [CH₃OLi · THF · NH₃] beträgt -20.0 kcal/mol.^{12f}

Abbildung 4.6 Peripherie des Tetraederzentrums in den Strukturen von **131**, **133** und **136**.

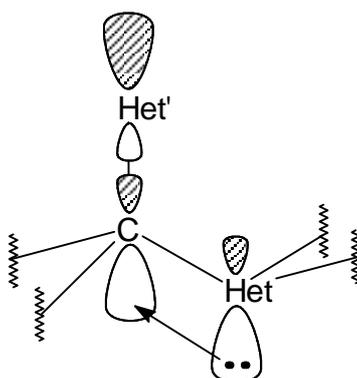


Bei Verbindung **136** ist die Konformation um die C-N-Bindung deutlich verschieden von **131** und **133**: Während in **131** und **133** durch die Li-N-Komplexierung erzwungen wird, dass das freie Elektronenpaar am Stickstoff in Richtung Lithium ausgerichtet ist, zeigt es bei **136** in die entgegengesetzte Richtung.

Auf diese Weise ergibt sich eine ideale Geometrie für die Donierung von Elektronen des freien Elektronenpaares am Stickstoff in das σ^* -Orbital der C-O-Bindung. Die durch diese Wechselwirkung ausgebildete Konformation ist ein häufiges Strukturmerkmal von Verbindungen mit zwei Heteroatomsubstituenten am sp^3 -Kohlenstoff. Da dieser Effekt und seine konformationsstabilisierende Wirkung am anomeren Zen-

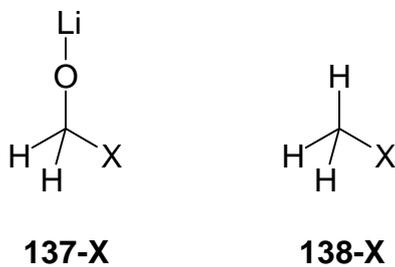
trum von Zuckermolekülen entdeckt und untersucht wurde, spricht man vom *anomeren Effekt* (Abbildung 4.7).⁴⁸

Abbildung 4.7 Der anomere Effekt. Vorzugskonformation der C-Het-Bindung durch Wechselwirkung eines freien Het-Elektronenpaars mit dem C-Het'- σ^* -Orbital.



Das Vorliegen des anomeren Effekts und die damit verbundene Stabilisierung der Konformation in **136** lässt sich anhand der Rotationsbarrieren um die C-X-Bindung in den lithiierten tetraedrischen Intermediaten **137-NH₂** (Abbildung 4.8), **137-OH** und **137-SH** (allgemein: **137-X**) verstehen. Hierzu wurden relaxierte Potentialflächenscans auf MP2/6-31+G*-Niveau ohne Nullpunktschwingungsenergien von **137-NH₂**, **137-OH** und **137-SH** durchgeführt, bei denen die Austrittsgruppe in 10°-Schritten um die C-X-Bindung gedreht wurde. Um elektronische Effekte von sterischen Effekten trennen zu können, wurden auch die Rotationsbarrieren von Methylamin **138-NH₂**, Methanol **138-OH** und Methylthiol **138-SH** (allgemein: **138-X**) auf dem gleichen Niveau berechnet, denn hier ist kein anomerer Effekt möglich, weil die Verbindungen nur jeweils ein Heteroatom enthalten. Um die Auswirkung des anomeren Effekts durch Vergleich der Rotationsbarrieren von **137-X** mit **138-X** studieren zu können, wurde bei allen Kurven als Nullpunkt die Minimums-Konformation gewählt, bei der der anomere Effekt bei möglichst geringer sterischer Spannung minimal sein sollte, also die Konformation, bei der der Diederwinkel Li-O-X-H in **137-X** bzw. H-O-X-H in **138-X** 180° beträgt, was einem Drehwinkel von ca. 240° relativ zum absoluten Minimum der Rotation um die C-X-Bindung in **137-X** entspricht.

Abbildung 4.8 MP2/6-31+G*-Energieprofil der Rotation um die C-X-Bindung in **137-NH₂**, **137-OH** und **137-SH** (durchgezogene Linien). Vergleich mit den C-X-Rotationsbarrieren in **138-NH₂**, **138-OH** und **138-SH** (gestrichelte Linien).



X = NH₂, OH, SH

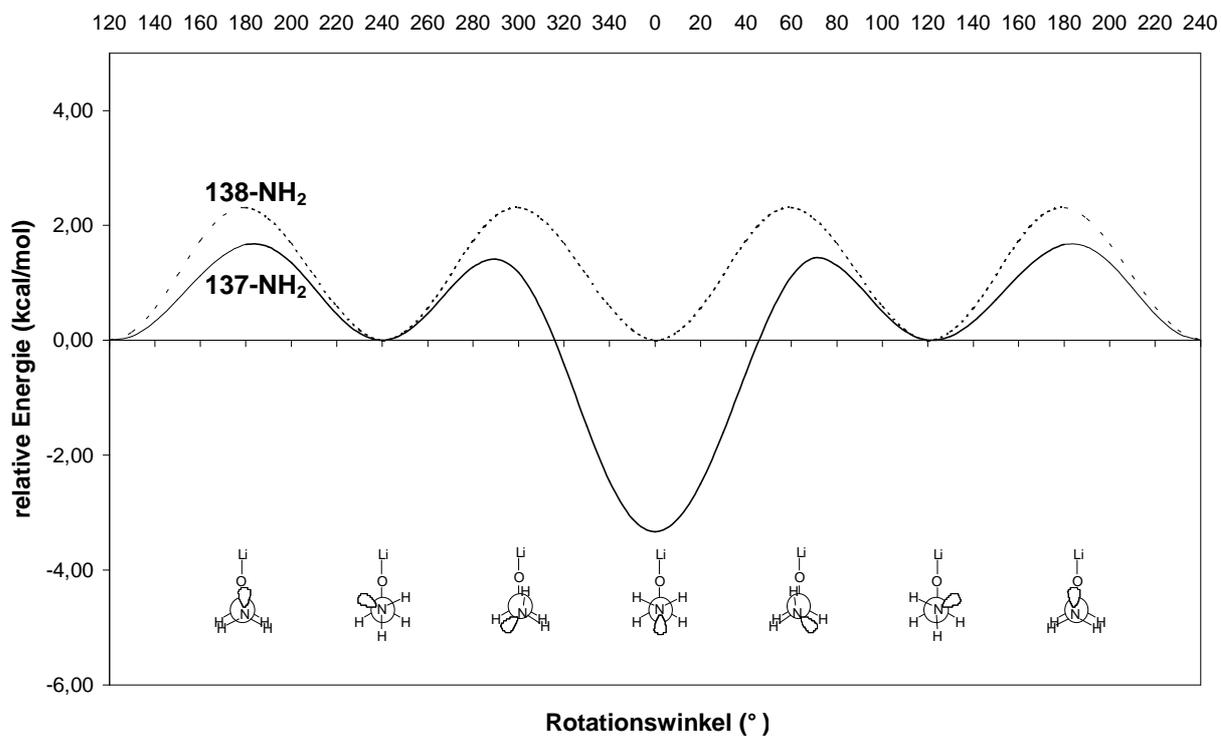
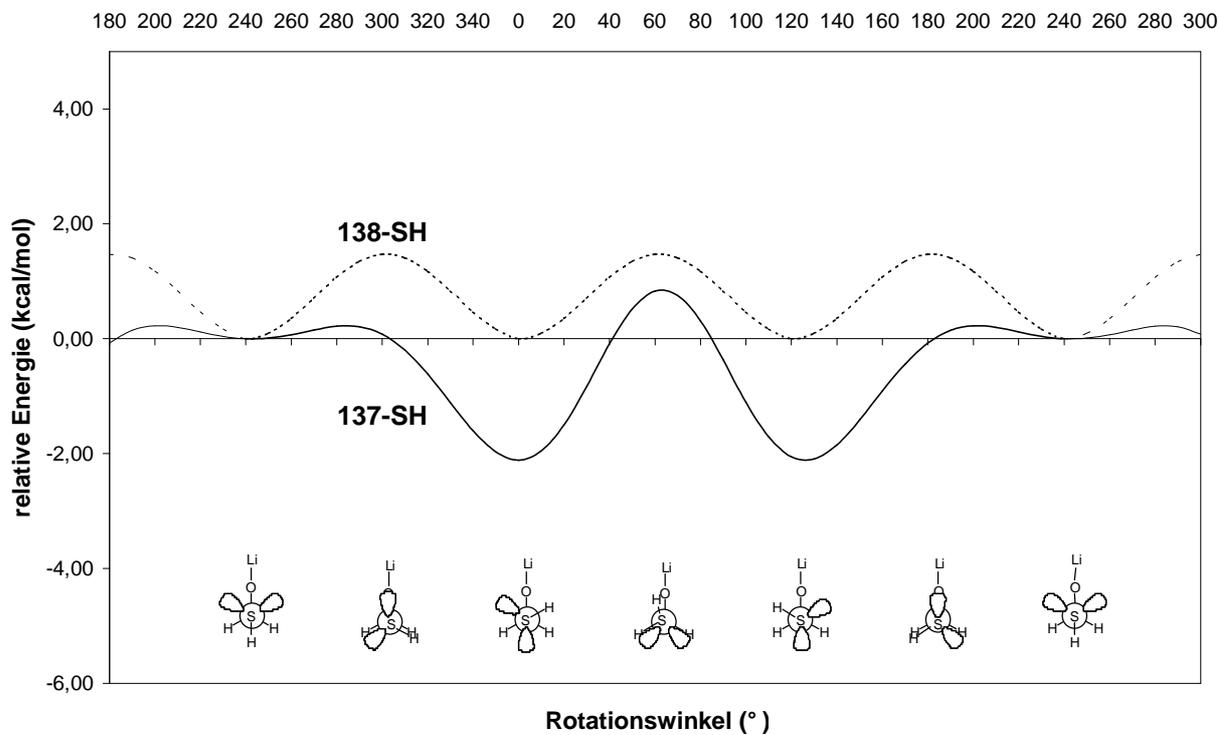
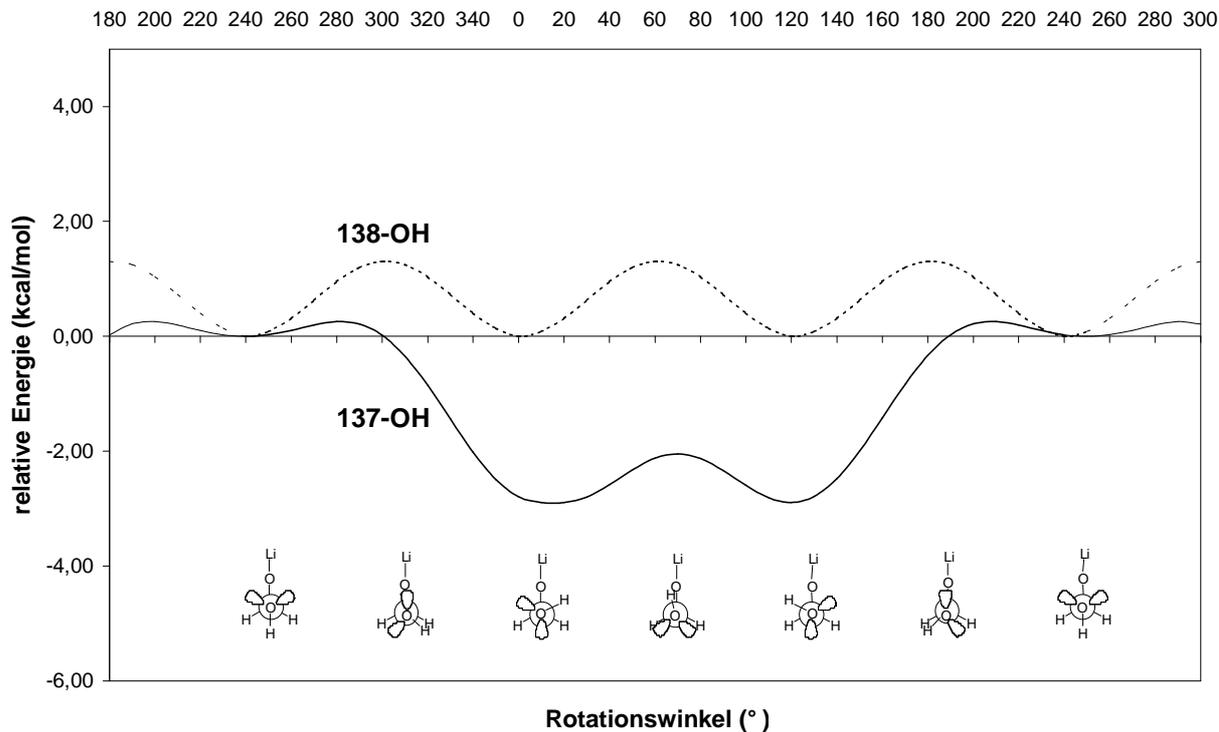


Abbildung 4.8 (Fortsetzung.)



Verbindung **137-NH₂** wird durch den anomeren Effekt deutlich stabilisiert, was sich durch eine Energieabsenkung um ca. 3.5 kcal/mol bei der für den anomeren Effekt

idealen Konformation (Drehwinkel: 0°) bemerkbar macht. Weniger stark wirkt sich die Stabilisierung durch die Lone-Pair-Wechselwirkung mit dem C-O- σ^* -Orbital in **137-OH** aus, weil Sauerstoff elektronegativer als Stickstoff und somit ein schwächerer Elektronendonator ist. Sie beträgt ca. 3.0 kcal/mol und bleibt bemerkenswerterweise auch in der Konformation des Übergangszustandes (Drehwinkel: 60°) erhalten, der die entarteten absoluten Minima bei 0° und 120° verbindet. Diese Besonderheit ist wohl auf die Existenz der zwei freien Elektronenpaare am Sauerstoff zurückzuführen, die mit dem C-O- σ^* -Orbital im Übergangszustand beide zugleich partiell wechselwirken können. Mit ca. 2.0 kcal/mol ist schließlich die Stabilisierung durch den anomeren Effekt in **137-SH** am geringsten, weil die diffusen Orbitale am Schwefel zu einer besseren Stabilisierung der freien Elektronenpaare und damit zu deutlich schlechteren Donoreigenschaften als im Fall von Stickstoff und Sauerstoff führen. Hier ist im Gegensatz zum Sauerstofffall keine Stabilisierung des Übergangszustandes bei einem Winkel von 60° zu beobachten.

Der anomere Effekt macht sich also vor allem bei Stickstoff- und Sauerstoffsubstituenten als stabilisierender Parameter bemerkbar, bei Schwefelsubstituenten ist er weniger stark ausgeprägt.

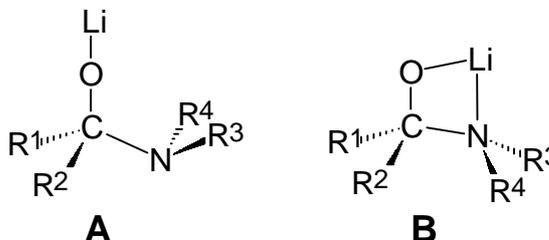
Weshalb aber spielt der anomere Effekt nur bei manchen Kristallstrukturen von lithiierten tetraedrischen Intermediaten eine Rolle, während bei anderen die stabilisierende Li-N-Komplexierung dominiert?

Hierzu muss ein dritter Parameter, der sterische Anspruch sperriger Substituenten am Tetraederzentrum, noch deutlicher beleuchtet werden. Die sterischen Effekte der in Abbildung 4.8 dargestellten Verbindungen waren naturgemäß gering, weil es sich um Moleküle mit kleinen Substituenten handelte. Dies war für die Ermittlung der Energetik des anomeren Effekts erwünscht. In der Realität hat man es aber meist mit Substituenten zu tun, die größer als Wasserstoffatome sind und bei denen daher sterischen Einflüssen größere Bedeutung zukommt.

Zur detaillierten Untersuchung von sterischen Effekten sollen hier die Ergebnisse von HF/3-21G^(*)//PM3-Rechnungen und MP2/6-31+G**//MP2/6-31+G*-Kontrollrechnungen in Bezug auf die Kristallstruktur von **136** diskutiert werden (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1 Gemessene und berechnete Bindungslängen in pm, Torsionswinkel in ° und relative Energien inkl. ZPE in kcal/mol der Konformere **A** und **B** der Verbindungen **139–143** (RHF/3-21G^(*)//PM3) und der Kristallstruktur von **136**. MP2/6-31+G^{*}//MP2/6-31+G^{*}-Werte von **141**, **142** und **143** in Klammern.

	R1	R2	R3	R4
139	Ph	Ph	Me	Me
140	Ph	H	Me	Me
141	H	H	Me	Me
142	H	H	H	H
143	Me	Me	H	H



Verbindung	C-O-Bindung	C-N-Bindung	O-C-N-R ³ -Winkel	O-C-N-R ⁴ -Winkel	E _{rel}
136	137.1	150.0	58.5	-63.8	-
139A	137.0	153.2	58.4	-70.9	0.0
139B	135.9	159.0	-158.0	73.3	8.0
140A	136.7	152.0	59.2	-71.1	0.0
140B	135.4	157.2	-146.4	86.0	4.3
141A	136.5	150.4	64.9	-65.8	0.0
	(138.8)	(146.3)	(62.5)	(-62.5)	(0.0)
141B	134.9	156.7	-117.3	116.6	1.5
	[(136.6)]	(153.2)	(-153.5)	(84.6)	(-4.7)]*
142A	136.9	148.4	58.7	-61.3	0.0
	(138.8)	(146.1)	(57.6)	(-57.7)	(0.0)
142B	135.2	154.5	-120.1	121.1	-2.7
	(136.4)	(154.1)	(-120.6)	(120.7)	(-5.0)
143A	138.3	150.4	59.9	-60.2	0.0
	(139.3)	(147.1)	(56.7)	(-56.7)	(0.0)
143B	136.2	155.9	-126.0	115.2	-4.4
	(137.3)	(154.8)	(-129.7)	(112.5)	(-6.0)

Die berechneten Verbindungen **139A–143A** mit anomerem Effekt und **139B–143B** mit Li-N-Komplexierung unterscheiden sich im sterischen Anspruch der vier Substituenten an C und N. Dieser Anspruch kommt u. a. dann zum Tragen, wenn diese Substituenten wie im Fall **B** eine ekliptische Konformation zueinander einnehmen.

* Die Geometrie der MP2-optimierten Struktur weicht hier stark von der PM3-optimierten Struktur ab, wie sich an den recht unterschiedlichen Torsionswinkeln um die C-N-Bindung erkennen lässt.

Das kommt in den berechneten Relativenergien zum Ausdruck: Ist in Verbindung **139** (mit den sterisch anspruchsvollsten Gruppen), die analog zur Kristallstruktur von **136** aufgebaut ist, eindeutig Geometrie **A** mit Ausbildung des anomeren Effekts bevorzugt (8.0 kcal/mol günstiger als **139B**), nimmt diese Bevorzugung schrittweise mit Verringerung der sterischen Spannung ab. Bei Verbindung **142** schließlich ist die Struktur mit Li-N-Komplexierung begünstigt (**142B** ist 2.7 bzw. 5.0 kcal/mol günstiger als **142A**).

Im Vergleich der Verbindungen **141B** und **143B**, bei denen die ekliptischen Wechselwirkungen der Reste R^1 – R^4 ähnlich groß sein sollten, stellt man darüber hinaus fest, dass sich der sterische Anspruch der Reste R^3 und R^4 wegen ihrer Nähe zum komplexierenden Lithiumatom ungünstig auf die Li-N-Komplexierung auswirkt, denn bei **141** (Methylgruppen am Stickstoff) ist Struktur **A** mit anomerem Effekt, bei **143** (Wasserstoffatome am Stickstoff) Struktur **B** mit Li-N-Komplexierung bevorzugt.*

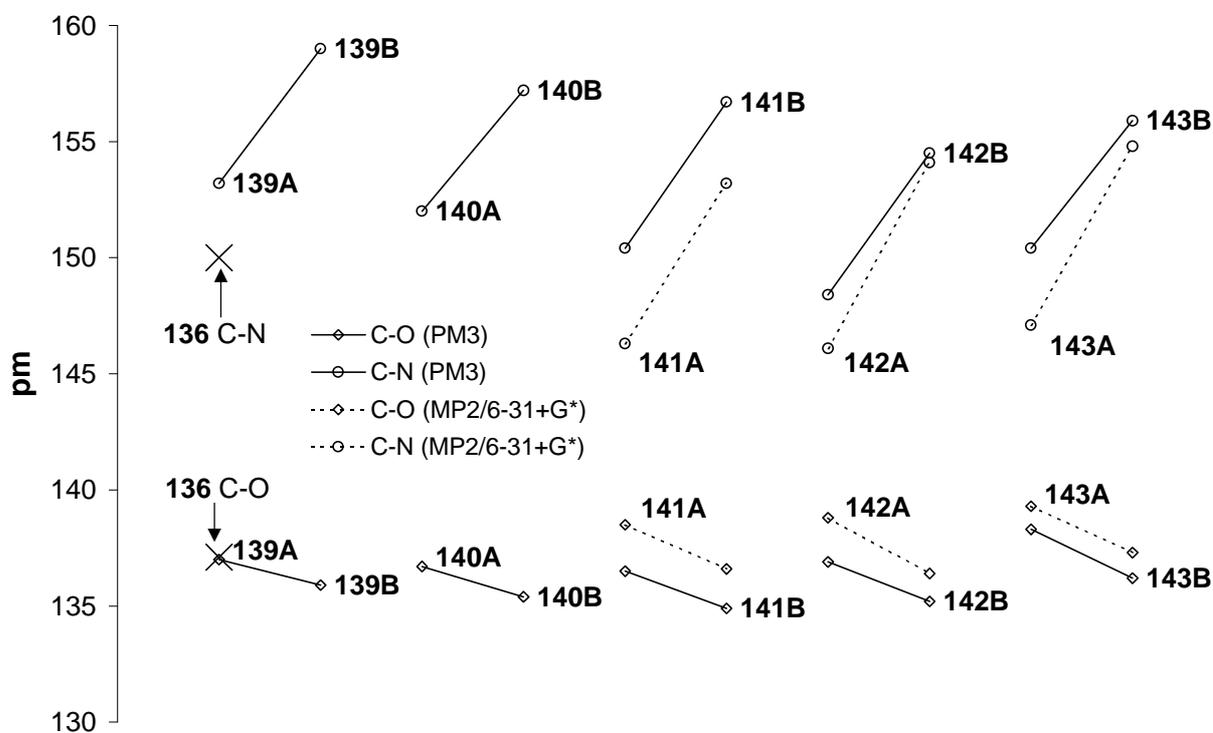
Diese Betrachtung verdeutlicht das Wechselspiel von Li-N-Komplexierung, anomerem Effekt und sterischen Wechselwirkungen der Substituenten: Eine Li-N-Wechselwirkung, die wegen hoher Komplexierungsenergie günstig sein sollte, wird sich nur dann ausbilden, wenn der sterische Anspruch der Substituenten gering ist, während sterische Hinderungen zu Strukturen mit anomerem Effekt führen. Die Begünstigung dieser Strukturen beruht auf der elektronischen Wechselwirkung des freien Elektronenpaares am Stickstoff mit der C-O-Bindung und auf der Vermeidung von ekliptischen Wechselwirkungen.

* Diese Bevorzugung wird lediglich auf RHF/3-21G^(*)//PM3-Niveau beobachtet. Auf MP2-Niveau macht sich dieser Effekt nicht bemerkbar, allerdings ist hier, wie bereits erwähnt, die Struktur von **141B** deutlich verzerrt gegenüber der symmetrischen Struktur von **141B** auf der PM3-Hyperfläche, sodass die Energien auf den verschiedenen Niveaus hier nicht verglichen werden können.

In der Tat findet man in der Kristallstruktur von **136**, die sterisch mäßig anspruchsvolle Substituenten enthält ($R_1 = R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$), den anomeren Effekt, während in den Kristallstrukturen von **131** und **133** mit etwas geringerer sterischer Spannung ($R_1 = \text{Ph-R}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = R_4 = \text{CH}_2\text{-R}$) Li-N-Komplexierung zu beobachten ist.

Der anomere Effekt manifestiert sich aber nicht nur in der Stabilisierung der oben beschriebenen Konformation um die C-N-Bindung in **136**, sondern lässt sich auch anhand der C-O- und C-N-Bindungslängen in den Verbindungen **139A–143A** und **139B–143B** demonstrieren: Die Wechselwirkung des freien Elektronenpaars am Stickstoff mit dem C-O- σ^* -Orbital führt zu einer Schwächung der C-O-Bindung und zu einer Stärkung der C-N-Bindung. Daher sind die C-O-Bindungslängen der **A**-Isomere stets länger als die der **B**-Isomere, während es sich bei den C-N-Bindungslängen umgekehrt verhält (Abbildung 4.9).

Abbildung 4.9 C-O- und C-N-Bindungslängen in pm der Verbindungen **136**, **139A–143A** und **139B–143B**.



4.3 Zusammenfassung

Durch vergleichende Röntgenstrukturanalytik lassen sich Rückschlüsse auf die elektronische Struktur von Verbindungen ziehen. Von den bisher publizierten Kristallstrukturen von metallierten tetraedrischen Intermediaten (alle offenbaren ihren Intermediat-Charakter in der Additions-(1,2-MX-)Eliminierungs-Reaktion durch charakteristische Bindungslängen und -winkel) eignen sich lediglich drei Strukturen für die qualitative Analyse der elektronischen und sterischen Verhältnisse um die C-X-Bindung. Unterstützt durch quantenchemische Rechnungen lassen sich drei konkurrierende Effekte erkennen:

- Li-N-Komplexierung (stabilisierend)
- anomerer Effekt (stabilisierend, dem stabilisierenden Effekt der Li-N-Komplexierung entgegengerichtet)
- sterische Wechselwirkungen der Substituenten (destabilisierend bei Li-N-Komplexierung)

Je nach Größe der sterischen Wechselwirkungen werden also Strukturen mit Li-N-Komplexierung oder solche mit anomerem Effekt ausgebildet.

5 Berechnungen an verschieden substituierten lithiierten tetraedrischen Intermediaten

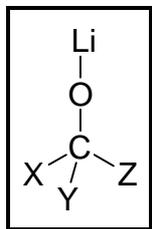
Nachdem in Kapitel 4 gezeigt wurde, wie aus Geometriedaten mithilfe von quantenchemischen Rechnungen Rückschlüsse auf die elektronische Struktur von metallierten tetraedrischen Intermediaten gezogen werden können, soll nun die Betrachtung vertieft werden. Hat man bei Kristallstrukturen nur die Möglichkeit, auf relativ wenige stabile Verbindungen zurückzugreifen, lassen sich in quantenchemischen Rechnungen auch Moleküle untersuchen, die unter experimentellen Bedingungen nicht zugänglich sind. Auch die angesprochenen sekundären Parameter, wie z. B. Kristallpackungseffekte, Aggregationseffekte, sterische Hinderungen und Geometrieinschränkungen in der Elementarzelle sowie verschiedenartige Substitutionsmuster, die eine vergleichende Analyse erschweren oder unmöglich machen, lassen sich in Rechnungen vermeiden. Man kann daher eine große Menge von Verbindungen systematisch vergleichen, die sich nur in einer Eigenschaft – nämlich der untersuchten – unterscheiden. Die Voraussetzung für eine aussagekräftige Untersuchung ist die Wahl eines geeigneten Rechenmodells. Wie in Kapitel 3 beschrieben, sollen hier Rechnungen auf MP2/6-31+G**//MP2/6-31+G*-Niveau (inkl. ZPE(MP2/6-31+G*)) besprochen werden. Dieses Niveau gewährleistet den Einschluß von Elektronenkorrelation und einen ausreichend großen Basissatz mit diffusen und Polarisationsfunktionen.

Da auf Strukturen mit komplexierenden Lösungsmittelmolekülen aus Effizienzgründen (es wurden ca. 80 Verbindungen komplett optimiert und mit Frequenzberechnungen als Minima charakterisiert) verzichtet werden musste, sind die berechneten Energien zwar nur als Näherung zu verstehen, sollten aber den untersuchten Trend richtig wiedergeben.

Es wurden auf den Energiehyperflächen nur Minima berechnet, sodass die hier angestellte Betrachtung rein thermodynamischer Natur ist. Aktivierungsenergien und damit Reaktionsgeschwindigkeiten lassen sich nicht ableiten. In Kapitel 6 soll dann auch auf Übergangszustände eingegangen werden.

5.1 Berechnete Verbindungen

Die hier untersuchten lithiierten tetraedrischen Intermediate haben die allgemeine Struktur **144**.

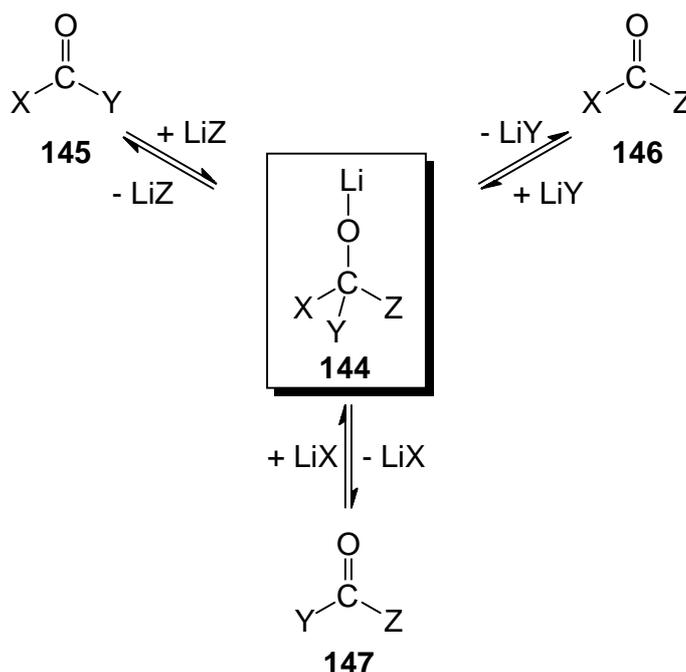
**144**

X, Y, Z = H, NH₂, OH, SH

Es wurden nur Isomere mit gestreckter C-O-Li-Bindung (ohne Li-X-Komplexierung) in die Untersuchung einbezogen, weil nur so die exakte Vergleichbarkeit der Effekte, wie z. B. die Länge der C-O-Bindung, verursacht durch verschiedene Substituenten in ihren möglichen Konformationen gewährleistet ist.

Da die Austrittsverbindungen LiX, LiY und LiZ – je nach ihrer Natur – auch Nukleophile darstellen, lässt sich das Intermediat **144** auf verschiedenen Wegen erhalten, auf denen es in umgekehrter Reihenfolge auch wieder zerfallen kann (Abbildung 5.1).

Abbildung 5.1 Prinzipielle Bildungs- und Zerfallswege von **144**.



Welches Produkt nun aus vorgegebenen Edukten entsteht, hängt einerseits von den hier nicht berücksichtigten Aktivierungsbarrieren, andererseits (bei genügender Zufuhr von Aktivierungsenergie im Experiment und unter der Annahme, dass alle Reaktionen Gleichgewichtsreaktionen darstellen) hauptsächlich von der Thermodynamik der Reaktionen ab. Solange also gewährleistet ist, dass im Experiment eine Reaktionstemperatur gewählt wird, bei der die untersuchten Reaktionen tatsächlich ablaufen, bietet die hier angestellte rein thermodynamische Betrachtung einen Überblick über die Produktverteilung im Experiment. Die so erhaltenen Ergebnisse sollen daher auch mit einer Reihe von Experimenten aus der Gruppe *Boche* verglichen werden, die den oben geschilderten Anforderungen genügen.⁴⁹

Ob also die Reaktion eines Edukts **145**, **146** oder **147** mit einem Lithiumnukleophil zu einem Produkt **145**, **146** oder **147** führt und wie stabil das jeweilige Intermediat **144** ist, soll durch energetische Vergleiche der Reaktanden und Intermediate ermittelt werden.

Wie in Kapitel 4 (S. 43) gezeigt, können wegen der freien Elektronenpaare an N, O und S bei gestreckter C-O-Li-Bindung zwei Vorzugskonformationen für Heteroatomsubstituenten ausgebildet werden: eine mit Begünstigung durch den anomeren Effekt und eine mit sterischer Begünstigung (Minima für **137-X** in Abbildung 4.8).

Aus der Kombination von 3 intermediatgebundenen aus 7 verschiedenen möglichen Substituenten (OH, NH₂, SH – mit und ohne anomeren Effekt – und H) ergeben sich also für die allgemeine Struktur **144**

$$\binom{7 + 3 - 1}{3} = \frac{(7 + 3 - 1)!}{3! \cdot (7 - 1)!} = 84 \text{ Möglichkeiten}$$

inklusive aller Konformationsisomere um die C-X-, C-Y- und C-Z-Bindungen.

Im Folgenden werden die einzelnen berechneten Verbindungen durch die Buchstabenkombination ihrer Substituenten X, Y und Z bezeichnet:

XYZ

X, Y, Z = H, Na, Nn, Oa, On, Sa, Sn

a = mit anomeren Effekt

n = ohne anomeren Effekt

XYZ entspricht also der allgemeinen Struktur **144**, **HHNa** entspricht der Verbindung **142A** (s. Tabelle 4.1, S. 46) etc.

Von den 84 möglichen Verbindungen konnten nur 62 optimiert werden, weil die restlichen 22 Strukturen keine Minima auf der MP2/6-31+G*-Hyperfläche sind. Die günstigsten Konformere der optimierten Intermediate sind in Abbildung 5.2 dargestellt.

Abbildung 5.2 MP2/6-31+G*-optimierte lithiierte tetraedrische Zwischenstufen (Vorzugskonformationen).

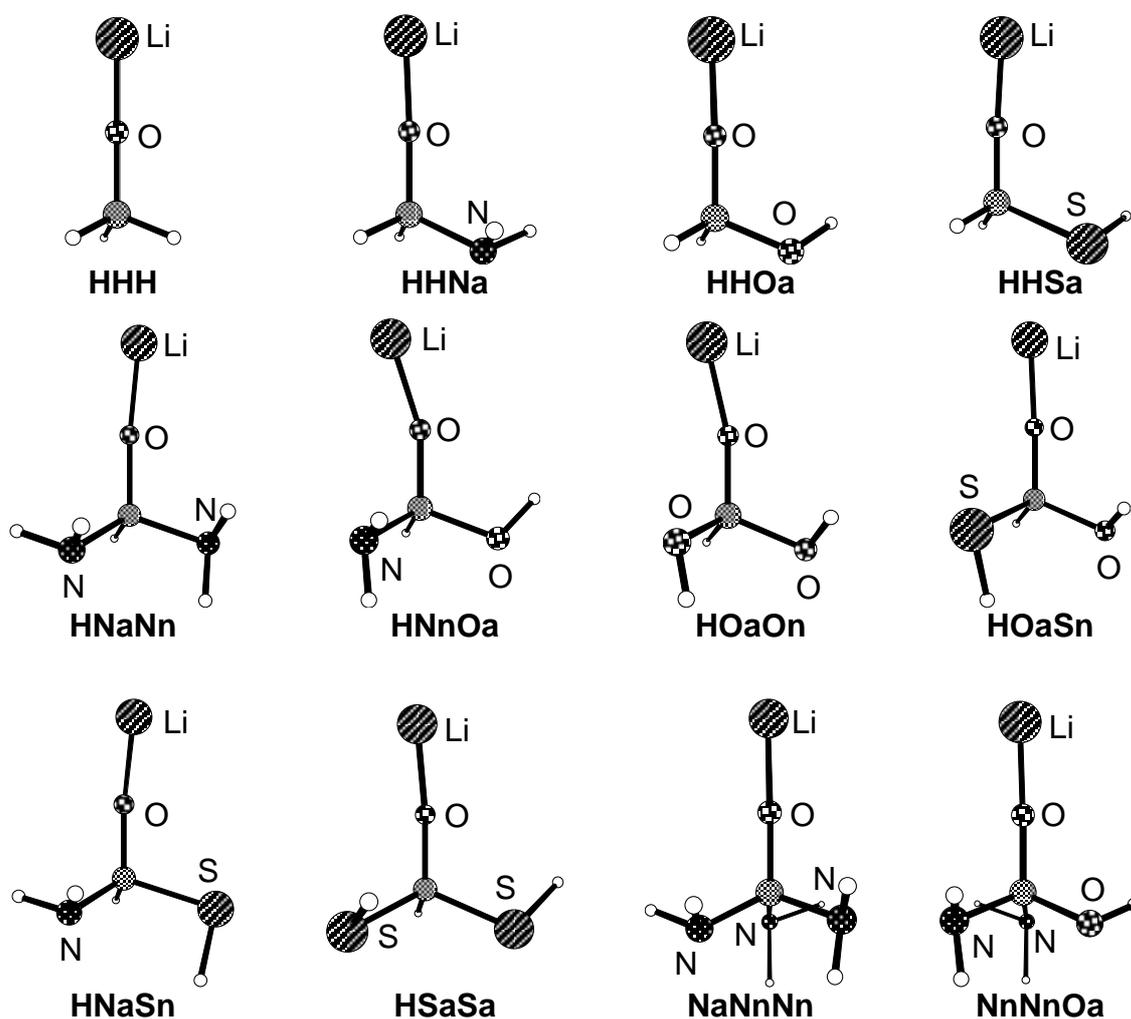
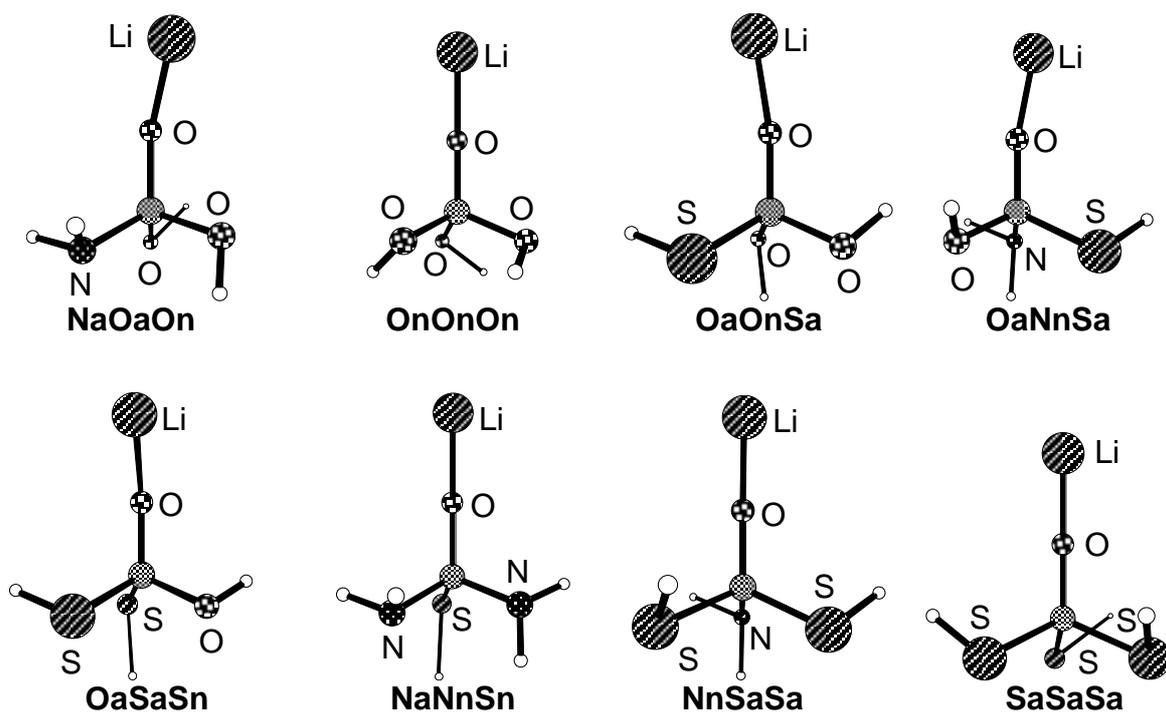


Abbildung 5.2 (Fortsetzung.)



Zusätzlich wurden die Nucleophile LiH **148** (Abbildung 5.3), LiNH₂ **149**, LiOH **150** und LiSH **151** sowie die Carbonylverbindungen (Edukte bzw. Produkte) **152** bis **161** optimiert.

Abbildung 5.3 MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G*-optimierte Edukte bzw. Produkte.

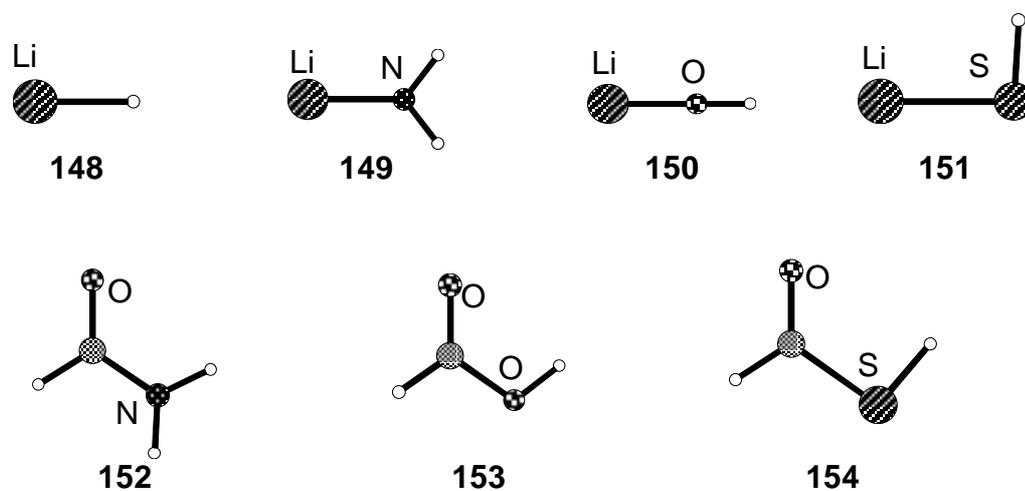
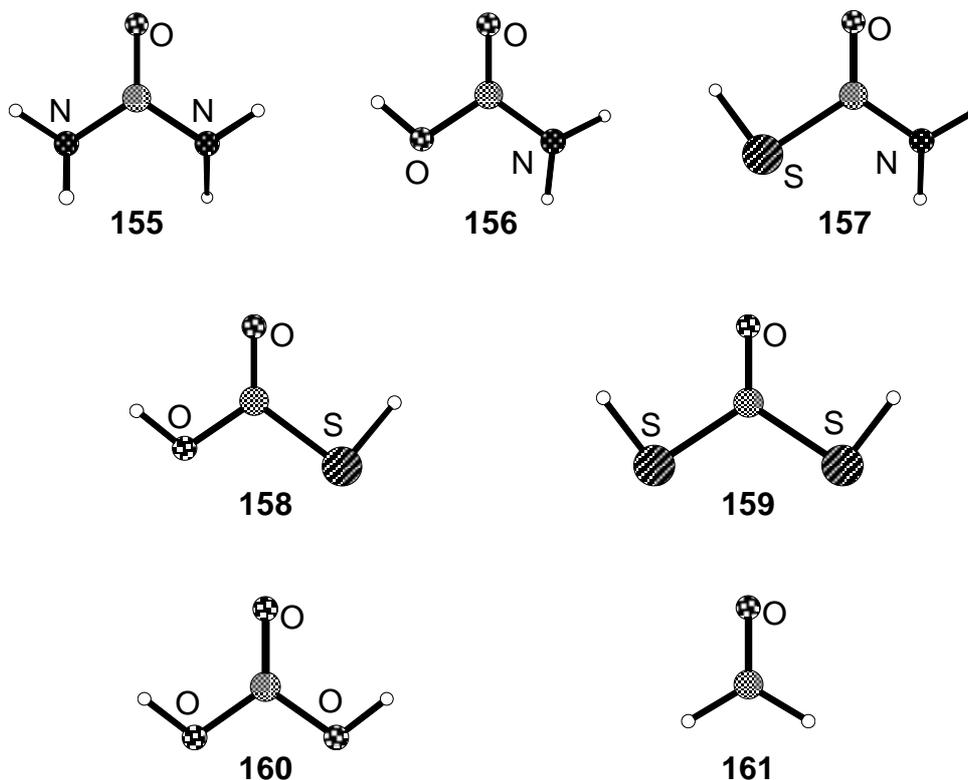


Abbildung 5.3 (Fortsetzung.)



Als Diskussionsgrundlage für alle Betrachtungen auf den folgenden Seiten dienen die Ergebnisse der genannten quantenchemischen Berechnungen. Daher sollen hier alle ermittelten Parameter für die lithiierten tetraedrischen Intermediate und ihre Zerfallsprodukte tabellarisch wiedergegeben werden (Tabelle 5.1). Dieses sind im Einzelnen folgende Größen für die tetraedrischen Intermediate **144**:

- Die Molekülenergie $E(\text{MP2/6-31+G}^*/\text{MP2/6-31+G}^*)$
- Die Nullpunktschwingungsenergie ZPE
- Die C-O-Bindungslänge
- Die Summe von Molekülenergie und Nullpunktschwingungsenergie E_{gesamt}
- Die Reaktionsenergien für den Zerfall in die Verbindungen **148** bis **161** sowie der Zerfall, bei dem die meiste Energie frei wird.

Die Reaktionsenergien wurden aus der Differenz der Summen der Molekülenergien und Nullpunktschwingungsenergien für die Edukte bzw. Produkte und für die tetraedrischen Intermediate berechnet.

5 Berechnungen an verschiedenen substituierten lithiierten tetraedrischen Intermediaten

Intermediate, deren Geometrie nicht erhalten werden konnte, sind mit einem Strich bezeichnet.

Tabelle 5.1 MP2/6-31+G*//MP2/6-31+G*-Rechenergebnisse.

Verbindung	E(MP2/6-31+G*//MP2/6-31+G*)	ZPE	C-O-Länge	E _{gesamt}	Zerfallsenergien in kcal/mol				
	Hartree	kcal/mol	pm	kcal/mol	LiOH tritt aus	LiNH ₂ tritt aus	LiSH tritt aus	LiH tritt aus	günstigster Zerfall
HHH	-122.2848539	26.77	139.1	-76708.1	-	-	-	57.2	57.2
HHNa	-177.4933292	38.46	138.8	-111340.3	-	34.9	-	39.1	34.9
HHNn	-177.4880189	38.09	137.2	-111337.3	-	31.9	-	36.2	31.9
HHOa	-197.3411740	29.92	136.6	-123803.5	12.4	-	-	41.6	12.4
HHOOn	-197.3365631	29.40	134.8	-123801.2	10.0	-	-	39.3	10.0
HHSa	-519.9373900	26.91	136.2	-326238.7	-	-	15.0	52.3	15.0
HHSn	-519.9340252	26.61	136.2	-326236.9	-	-	13.2	50.5	13.2
HNaNa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HNaNaN	-232.7026154	49.14	137.3	-145974.0	-	18.3	-	32.3	18.3
HNnNn	-232.7003085	48.96	135.9	-145972.7	-	17.1	-	31.0	17.1
HNaOa	-252.5527797	40.78	137.2	-158438.5	-2.8	22.1	-	33.1	-2.8
HNaOn	-252.5550072	40.76	134.9	-158439.9	-1.4	23.5	-	34.6	-1.4
HNnOa	-252.5559816	40.59	135.4	-158440.7	-0.6	24.3	-	35.3	-0.6
HNnOn	-252.5505378	40.45	133.7	-158437.4	-3.9	21.0	-	32.1	-3.9
HOaOa	-272.4070634	32.28	135.1	-170905.7	3.6	-	-	43.0	3.6
HOaOn	-272.4083566	32.44	133.2	-170906.4	4.3	-	-	43.7	4.3
HOOnOn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HOaSa	-594.9931095	28.90	134.7	-373334.9	8.3	-	0.2	43.4	0.2
HOaSn	-594.9978508	29.53	134.1	-373337.3	10.6	-	2.6	45.7	2.6
HOOnSa	-594.9937929	29.29	132.7	-373335.0	8.3	-	0.3	43.4	0.3
HOOnSn	-594.9900350	28.88	132.6	-373333.0	6.4	-	-1.7	41.4	-1.7
HNaSa	-575.1459974	37.96	136.2	-360871.6	-	30.7	-2.3	40.1	-2.3
HNaSn	-575.1472809	37.89	136.2	-360872.5	-	31.6	-1.5	41.0	-1.5
HNnSa	-575.1457206	37.70	134.4	-360871.7	-	30.8	-2.2	40.2	-2.2
HNnSn	-575.1452240	37.71	134.6	-360871.4	-	30.5	-2.6	39.9	-2.6
HSaSa	-917.5873280	26.41	134.2	-575768.4	-	-	9.1	49.8	9.1
HSaSn	-917.5870420	26.42	134.3	-575768.2	-	-	8.9	49.6	8.9
HSnSn	-917.5829058	25.98	134.3	-575766.0	-	-	6.8	47.5	6.8
NaNaNa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaNaNn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaNnNn	-287.9167759	60.06	136.3	-180610.5	-	14.3	-	-	14.3
NnNnNn	-287.9118115	59.81	135.0	-180607.6	-	11.4	-	-	11.4
NaNaOn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaNnOa	-307.7689585	51.59	136.4	-193076.4	-5.5	16.5	-	-	-5.5
NaNnOn	-307.7694580	51.71	134.3	-193076.5	-5.3	16.7	-	-	-5.3
NnNnOa	-307.7695979	51.62	134.4	-193076.7	-5.2	16.9	-	-	-5.2
NaNaOa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NnNnOn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaOaOa	-327.6137381	42.92	136.7	-205537.8	-7.7	20.6	-	-	-7.7
NaOaOn	-327.6211414	43.23	134.2	-205542.2	-3.4	25.0	-	-	-3.4
NaOnOn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NnOaOa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NnOaOn	-327.6175279	43.00	132.6	-205540.1	-5.4	22.9	-	-	-5.4
NnOnOn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OaOaOa	-347.4660409	34.43	134.6	-218003.8	0.9	-	-	-	0.9
OaOaOn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OaOnOn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OnOnOn	-347.4668485	33.59	130.7	-218005.2	2.2	-	-	-	2.2
OaOaSa	-670.0542176	31.30	133.5	-420434.1	2.3	-	-1.4	-	-1.4
OaOaSn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OaOnSa	-670.0583206	31.54	131.8	-420436.4	4.7	-	0.9	-	0.9
OaOnSn	-670.0571835	31.26	131.6	-420436.0	4.2	-	0.4	-	0.4
OnOnSa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OnOnSn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OnNnSn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OaNaSa	-650.2034078	39.82	135.2	-407969.0	-2.7	23.0	-9.2	-	-9.2
OaNaSn	-650.2089646	40.17	135.0	-407972.1	0.5	26.1	-6.0	-	-6.0
OaNnSa	-650.2092742	39.99	133.4	-407972.5	0.8	26.5	-5.6	-	-5.6
OnNaSa	-650.2080876	40.11	133.1	-407971.6	0.0	25.6	-6.5	-	-6.5
OnNaSn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OaNnSn	-650.2087610	40.10	133.0	-407972.1	0.4	26.0	-6.1	-	-6.1

Tabelle 5.1 (Fortsetzung.)

Verbindung	E(MP2/6-31+G**//MP2/6-31+G*)	ZPE	C-O-Länge	E _{gesamt}	Zerfallsenergien in kcal/mol				
	Hartree	kcal/mol	pm	kcal/mol	LiOH tritt aus	LiNH ₂ tritt aus	LiSH tritt aus	LiH tritt aus	günstigster Zerfall
OnNnSa	-650.2046933	39.73	131.7	-407969.9	-1.8	23.9	-8.3	-	-8.3
OaSaSa	-992.6431078	28.42	132.9	-622864.6	5.8	-	0.2	-	0.2
OaSaSn	-992.6454507	28.52	132.8	-622865.9	7.2	-	1.6	-	1.6
OaSnSn	-992.6435898	28.27	132.7	-622865.0	6.3	-	0.6	-	0.6
OnSaSa	-992.6445336	28.36	131.2	-622865.5	6.8	-	1.1	-	1.1
OnSaSn	-992.6421772	28.26	131.1	-622864.1	5.4	-	-0.2	-	-0.2
OnSnSn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaNaSa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaNaSn	-630.3546794	48.30	136.7	-395505.2	-	19.3	-9.3	-	-9.3
NaNnSa	-630.3594451	48.68	135.0	-395507.9	-	21.9	-6.6	-	-6.6
NaNnSn	-630.3615986	48.74	135.1	-395509.1	-	23.2	-5.4	-	-5.4
NnNnSa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NnNnSn	-630.3529257	48.02	133.7	-395504.4	-	18.5	-10.1	-	-10.1
NaSaSa	-972.7934550	36.96	134.5	-610400.2	-	27.2	-4.1	-	-4.1
NaSaSn	-972.7977983	37.15	134.5	-610402.7	-	29.7	-1.6	-	-1.6
NaSnSn	-972.7974335	36.99	134.6	-610402.6	-	29.6	-1.6	-	-1.6
NnSaSa	-972.7980999	37.02	133.0	-610403.0	-	30.0	-1.2	-	-1.2
NnSaSn	-972.7971079	37.05	133.1	-610402.4	-	29.4	-1.9	-	-1.9
NnSnSn	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SaSaSa	-1315.2357961	25.69	132.7	-825297.3	-	-	5.9	-	5.9
SaSaSn	-1315.2343306	25.37	132.7	-825296.7	-	-	5.3	-	5.3
SaSnSn	-1315.2331545	25.42	132.9	-825295.9	-	-	4.6	-	4.6
SnSnSn	-	-	-	-	-	-	-	-	-

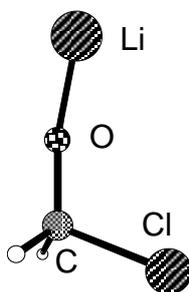
Verbindung	E(MP2/6-31+G**//MP2/6-31+G*)	ZPE	E _{gesamt}
	Hartree	kcal/mol	kcal/mol
148	-7.9967669	1.99	-5016.1
149	-63.2426124	14.82	-39670.5
150	-83.1298045	8.49	-52156.2
151	-405.7216203	5.31	-254588.9
152	-169.4218708	28.75	-106285.1
153	-189.2674364	21.26	-118745.9
154	-511.8461798	17.95	-321170.4
155	-224.6440743	40.65	-140925.6
156	-244.4930833	32.44	-153389.3
157	-567.0741353	28.99	-355815.4
158	-586.9182222	21.25	-368275.5
159	-909.5005730	17.78	-570702.5
160	-264.3329139	24.74	-165846.7
161	-114.1846599	17.08	-71634.9

Für jedes Konfigurationsisomer **XYZ** gibt es eine Vorzugskonformation mit der niedrigsten Gesamtenergie (s. Abbildung 5.2, S. 53). Da ein Molekül im Gleichgewicht seine Vorzugskonformation einnimmt, stellen diese Konformere die realistischste Annahme im Rahmen des gewählten Rechenmodells* für die Strukturen und relativen Energien der tetraedrischen Intermediate dar. In der Realität sind zwar mit hoher Wahrscheinlichkeit alle Konformationen signifikant populiert, weil die Energieunterschiede klein sind; für die Modellbetrachtung sollen aber nur die Vorzugskonformationen herangezogen werden.

* Wie auf den Seiten 50 und 51 erwähnt, sind nur Strukturen ohne interne Chelatisierung und ohne Lösungsmittelmoleküle einbezogen worden.

Unter großen Schwierigkeiten (Konvergenzprobleme) konnte auch das Intermediat **HHCl** (Abbildung 5.4) optimiert werden. Wegen dieser besonderen Problematik (s. Abschnitt 1.6, S. 16) im chloresubstituierten Fall wurde aber auf die Optimierung weiterer chlorhaltiger Intermediate verzichtet, zumal die Optimierung auf anderen Niveaus (MP2/6-31G*) oder mit anderer Substitution (ein Wasserstoff durch eine Methylgruppe ersetzt)²⁹ nicht erfolgreich war.

Abbildung 5.4 *MP2/6-31+G*-optimiertes lithiiertes tetraedrisches Intermediat mit Chlor.*



HHCl

E (MP2/6-31+G*) = -581.346552 Hartree

ZPE = 21.41 kcal/mol

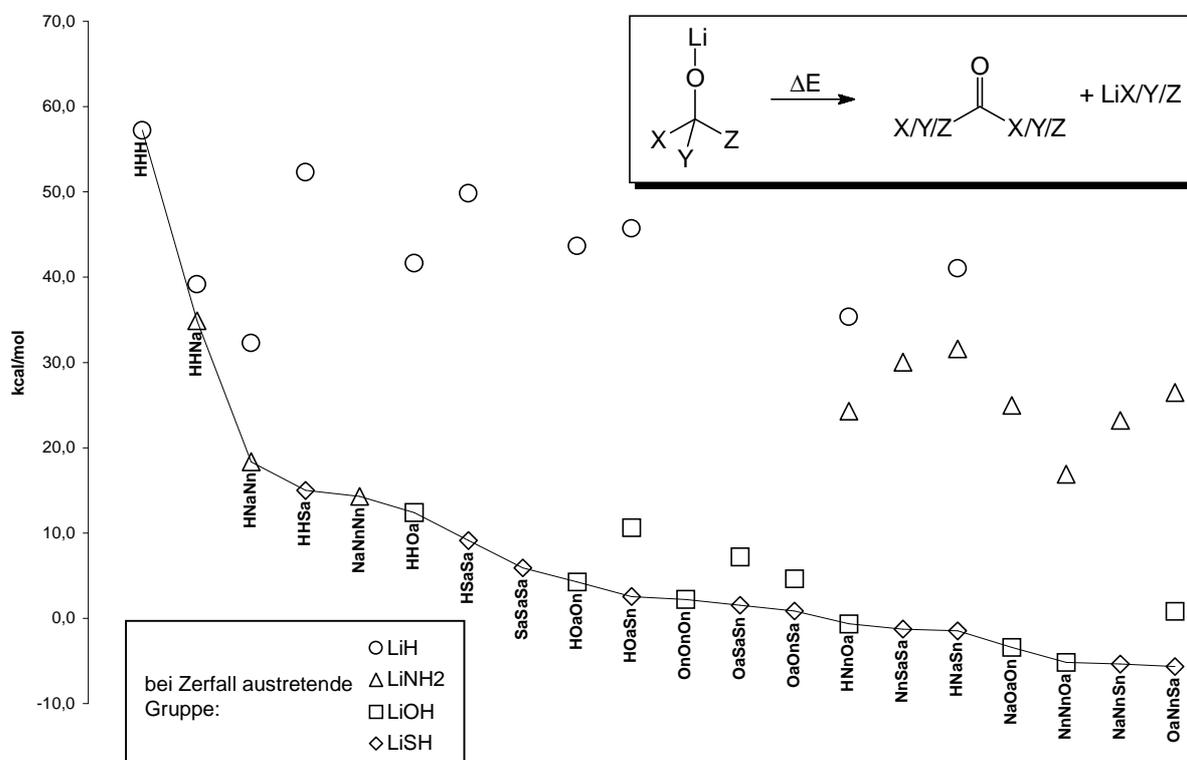
C-O-Bindungslänge = 133.4 pm

Auf den Reaktionsverlauf im chloresubstituierten Fall soll in Kapitel 6 eingegangen werden.

5.2 Stabilitäten der lithiierten tetraedrischen Intermediate

Unter der Annahme, dass die lithiierten tetraedrischen Intermediate in den ermittelten stabilsten Konformationen vorliegen, gibt es für jedes Intermediat maximal drei verschiedene Möglichkeiten zu zerfallen (jeweils eine der Austrittsverbindungen LiX, LiY oder LiZ tritt aus). In Abbildung 5.5 sind die Energien des günstigsten Zerfalls, bei dem das System nach dem Zerfall also die niedrigste Energie besitzt, aufgetragen. Diese Reaktionen sollten, vorausgesetzt dass die Additions- und Zerfallsreaktionen Gleichgewichtsreaktionen sind (LiX, LiY und LiZ sind dann Austrittsverbindungen und Nukleophile zugleich), diejenigen sein, die zu den experimentell gefundenen Reaktionsprodukten führen. Um die Produktverteilung abschätzen zu können, sind auch die Energien der ungünstigeren Zerfallsreaktionen aufgetragen. Die Tatsache, dass einige Zerfallsenergien positiv sind, bedeutet, dass diese Intermediate bei 0 K in der Gasphase gegenüber ihren getrennten Zerfallsprodukten stabil sind, was aber für das Experiment nicht sehr aussagekräftig ist, weil z. B. NMR-Experimente nur in Lösung und oberhalb von 120 K möglich sind. Trotzdem sollte der berechnete Trend dem experimentellen entsprechen.

Abbildung 5.5 Berechnete Zerfallsenergien der lithiierten tetraedrischen Intermediate in pm (durchgezogene Linie: exothermster Zerfall).

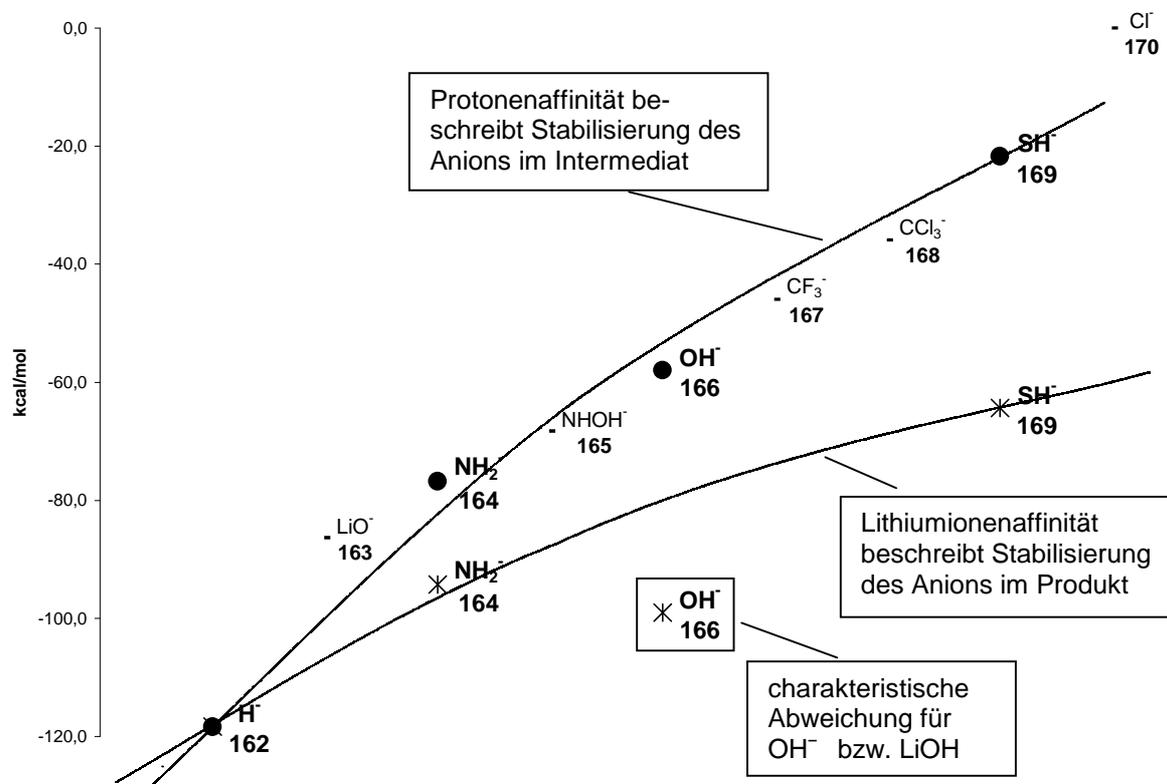


Betrachtet man die Stabilitätsreihenfolge **HHH** > **HHNa** > **HHOa** \approx **HHSa**, scheint die Stabilität der Intermediate mit Anstieg der Austrittsgruppenqualität ($\text{H}^- < \text{R}_2\text{N}^- < \text{RO}^- < \text{RS}^-$) zu sinken. Bemerkenswert ist aber die etwas größere Stabilität von **HHSa** gegenüber **HHOa**. Das Gleiche gilt für die Stabilitätsreihen **HNaNn** > **HSaSa** > **HOaOn** und **NaNnNn** > **SaSaSa** > **OnOnOn**. Auf diese Besonderheit soll hier kurz eingegangen werden.

Eine niedrige Qualität einer Austrittsgruppe stellt ihre mangelnde Fähigkeit dar, eine negative Ladung zu stabilisieren. Da diese Eigenschaft mit der Basizität bzw. der Protonenaffinität der Anionen X^- , Y^- und Z^- korreliert, wurden für verschiedene Anionen die relativen Protonenaffinitäten (Differenzen der Reaktionsenergien $\text{CH}_4 + \text{X}^- / \text{Y}^- / \text{Z}^- \rightarrow \text{CH}_3^- + \text{HX}/\text{HY}/\text{HZ}$) ermittelt (Abbildung 5.6). Die Ergebnisse für H^- **162**, NH_2^- **164**, OH^- **166** und SH^- **169** geben die o. a. Reihenfolge $\text{H}^- < \text{R}_2\text{N}^- < \text{RO}^- < \text{RS}^-$ der Austrittsgruppenqualität wieder. Analog hierzu wurden die relativen Lithiumionenaffinitäten von H^- **162**, NH_2^- **164**, OH^- **166** und SH^- **169** berechnet. Sie sind in Abbildung 5.6 mit einem Stern gekennzeichnet. Diese Größe gibt an, wie gut ein Lithiumkation die negative Ladung der Austrittsgruppe stabilisiert, z. B. in den Austrittsverbindungen **148–151** (s. Abbildung 5.3, S. 54). Die Protonenaffinität ist daher als Näherungswert für die Stabilisierung der Austrittsgruppe im Intermediat zu verstehen, die Lithiumionenaffinität beschreibt die Stabilisierung der Austrittsgruppe in den Zerfallsprodukten **148–151**.

Wenn beide Affinitäten den gleichen Trend verfolgen, sollten die Intermediatstabilitäten exakt mit der Austrittsgruppenqualität korrelieren. Da dies aber für die Stabilitätsreihenfolge von Intermediaten mit OH^- bzw. SH^- als Austrittsgruppen nicht der Fall ist, muss es einen Unterschied im Trend der Protonenaffinitäten und Lithiumionenaffinitäten geben.

Abbildung 5.6 Relative Protonenaffinitäten und relative Lithiumionenaffinitäten (mit Sternen bezeichnet) verschiedener Anionen auf MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G*-Niveau in kcal/mol. (Nullpunkte willkürlich gewählt und für beide Größen verschieden).



In der Tat findet man diesen signifikanten Unterschied: Die Lithiumionenaffinitäten von H⁻ 162, NH₂⁻ 164 und SH⁻ 169 folgen dem Trend, der durch die Protonenaffinitäten und damit die Austrittsgruppenqualität vorgegeben ist, während die Lithiumionenaffinität von OH⁻ 166 eine Ausnahme macht: Die Stabilisierung durch die Lithium-Sauerstoff-Wechselwirkung ist außergewöhnlich groß.

Weil daher das Zerfallsprodukt LiOH der Intermediate **HHOa**, **HOaOn** und **OnOnOn** besonders gut stabilisiert wird, berechnet man für diese Intermediate eine geringere Stabilität als für die Schwefelhomologen **HHSa**, **HSaSa** und **SaSaSa**.

In gemischt heteroatomsubstituierten Intermediaten tritt allerdings immer die beste Austrittsgruppe (HS⁻ > HO⁻ > H₂N⁻ > H⁻) aus (Tabelle 5.2).

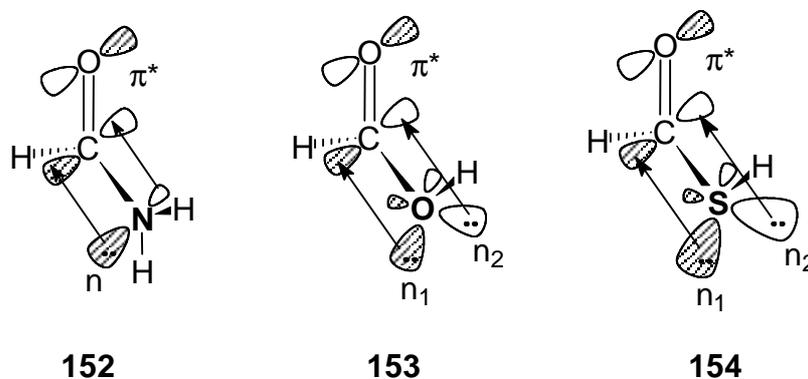
Tabelle 5.2 Austrittsverbindungen bei gemischt heteroatomsubstituierten Intermediaten.

Intermediat	Austrittsverbindung
HOaSn	LiSH
OaSaSn	LiSH
OaOnSa	LiSH
HNnOa	LiOH
NnSaSa	LiSH
HNaSn	LiSH
NaOaOa	LiOH
NnNnOa	LiOH
NaNnSn	LiSH
OaNnSa	LiSH

Dass hier der Effekt der vergleichsweise starken Li-O-Wechselwirkung, der zur Destabilisierung der Intermediate **HHOa**, **HOaOa** und **OaOaOa** gegenüber ihren Schwefelhomologen **HHSa**, **HSaSa** und **SaSaSa** führt, nicht zum Tragen kommt, lässt den Schluss zu, dass neben dieser Li-O-Wechselwirkung noch ein weiterer zusätzlicher Parameter diskutiert werden muss: nämlich die Donorfähigkeit der Substituenten. Sie hat die Reihenfolge $R_2N > RO > RS > H$, denn Stickstoff ist elektropositiver als Sauerstoff und kann daher negative Ladungen schlechter stabilisieren, was Stickstoff zum besseren Donor macht, während die negative Ladung in den diffusen Orbitalen des Schwefels besonders gut stabilisiert werden kann, was ihn zu einem schlechteren Donor als Sauerstoff macht. Ein Wasserstoffsubstituent besitzt kein freies Elektronenpaar und hat somit keine Donoreigenschaften.

Die Donierung von Elektronen der Heteroatomsubstituenten in das π^* -Orbital der C-O-Bindungen der Zerfallsprodukte **152** bis **161** (s. Abbildung 5.3, S. 54) führt zu einer Stabilisierung dieser Moleküle, die abhängig von Anzahl und Donorstärke der Heteroatomsubstituenten ist. Dieser Donoreffekt macht sich in einer planaren Struktur der Carbonylverbindungen bemerkbar, denn so ist eine maximale Überlappung der Orbitale der freien Elektronenpaare mit dem π^* -Orbital gewährleistet (Abbildung 5.7).

Abbildung 5.7 Maximale Überlappung der Orbitale der freien Elektronenpaare von Heteroatomsubstituenten mit dem π^* -Orbital in Carbonylverbindungen.

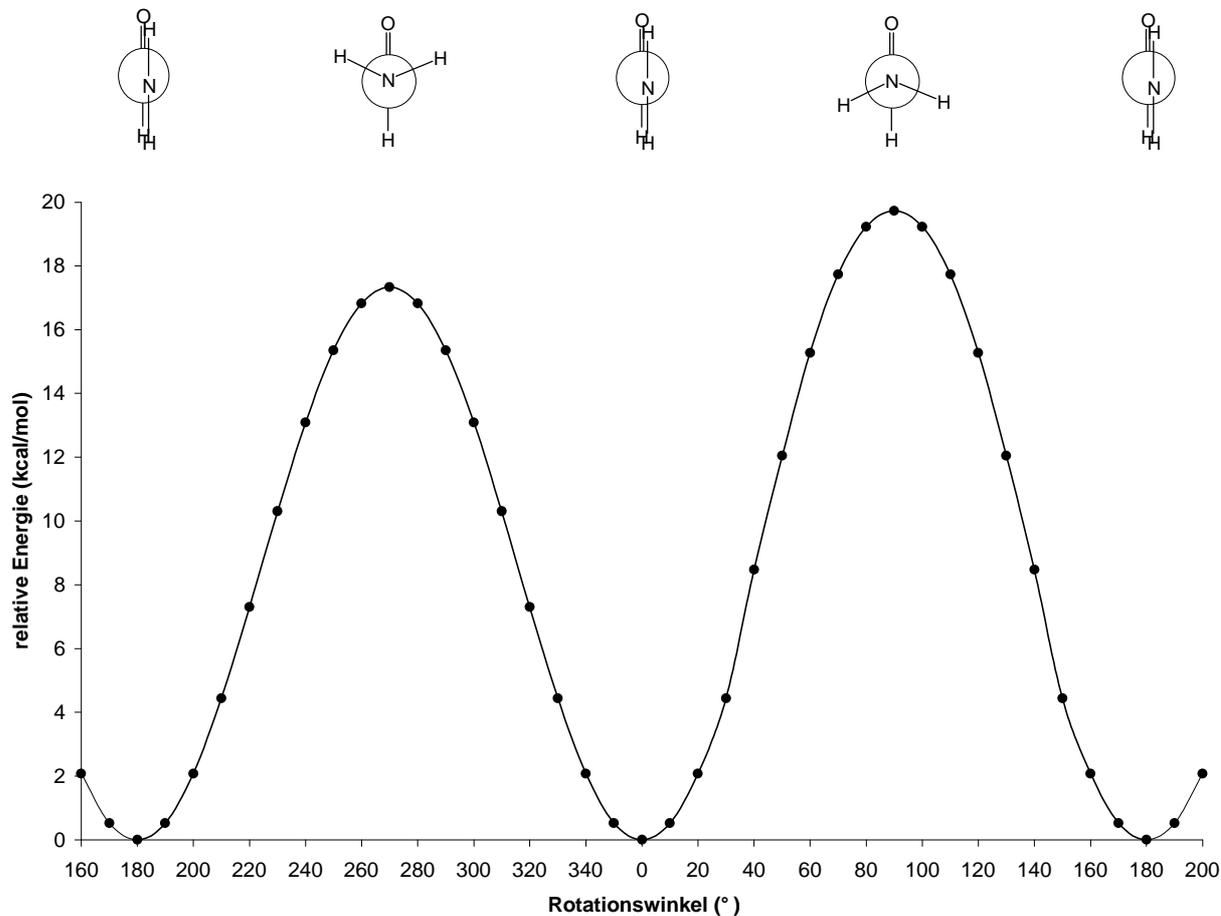


Der in Abbildung 5.7 gezeigte Donoreffekt in Carbonylverbindungen wie **152**, **153** und **154**, die einen Heteroatomsubstituenten tragen, lässt sich quantitativ verfolgen, indem man die Energieprofile der Rotation um die C-X-Bindung dieser Verbindungen berechnet. Die MP2/6-31+G*//MP2/6-31+G*-Ergebnisse der C-X-Rotation in **152**, **153** und **154** sind in Abbildung 5.8 dargestellt. Man erkennt, dass die stabilsten Konformere die in Abbildung 5.7 gezeigten sind. Ein zweites Energieminimum findet sich in allen Verbindungen bei einer Rotation der C-X-Bindung um 180° . Dies verwundert bei **152** nicht, denn die Konformere bei 0° und 180° sind entartet. Bei **153** und **154** bedeutet dieses zweite Minimum, dass auch in dieser Konformation eine, wenn auch geringere, Wechselwirkung der freien Elektronenpaare an O und S mit dem C-O- π^* -Orbital ausgebildet wird. Im Gegensatz zu **153** und **154** sind die Maxima bei **152** energetisch nicht gleich, was auf eine Wechselwirkung des freien Elektronenpaares am Stickstoff mit dem C-O- σ^* -Orbital der Carbonylbindung bei einem Rotationswinkel von 270° zurückzuführen sein könnte. Eine analoge Wechselwirkung ist auch für den anomeren Effekt verantwortlich.

Die C-X-Rotationsbarrieren geben Auskunft über die Donorstärke von N, O und S in **152**, **153** und **154**. In **152** beträgt die Barriere 17.3–19.7 kcal/mol, in **153** 14.2 kcal/mol und in **154** 10.6 kcal/mol, womit die angenommene Reihenfolge $N > O > S$ der Donorstärken belegt werden kann.⁵⁰

Abbildung 5.8 MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G*-Energieprofil der Rotation um die C-X-Bindung in **152**, **153** und **154** (ohne ZPE).

152



153

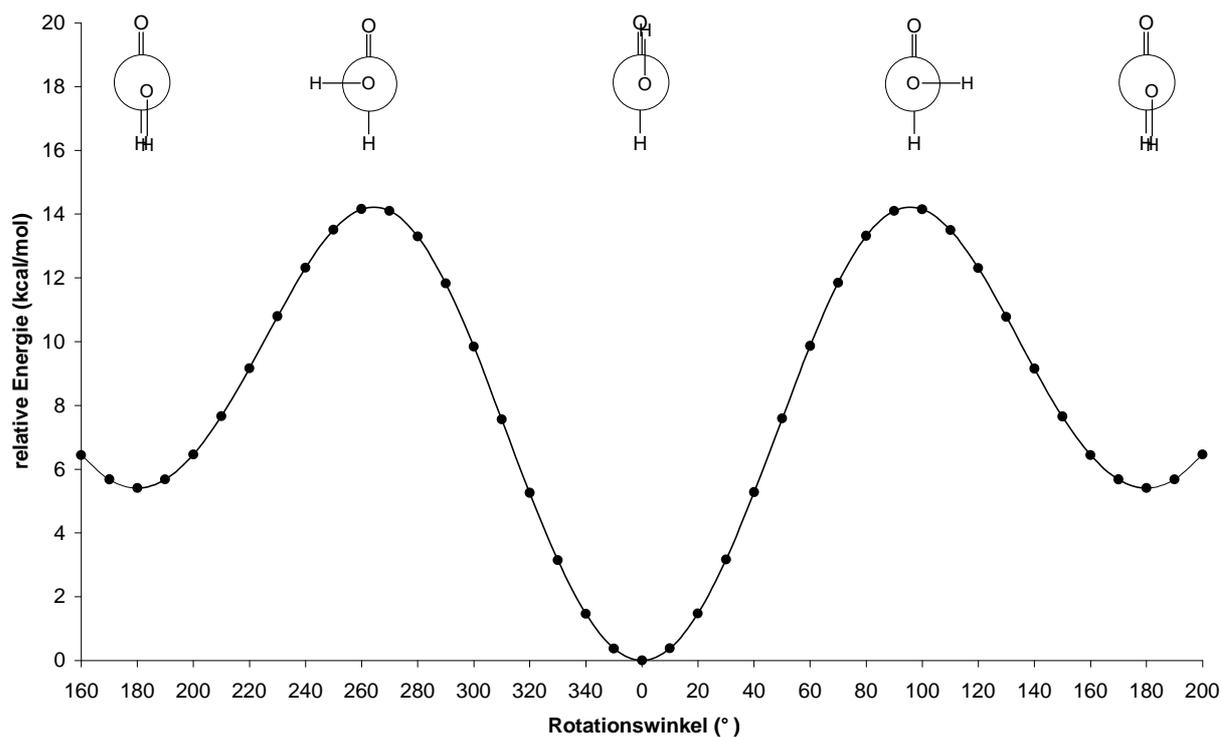
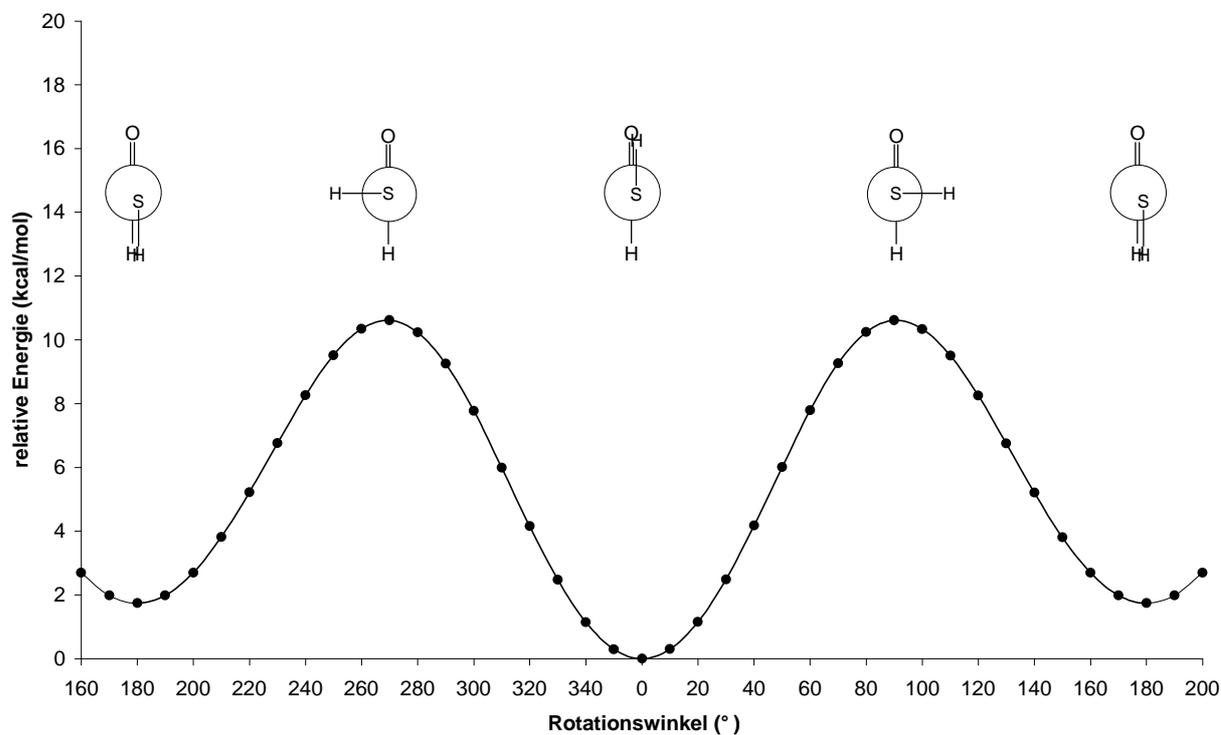
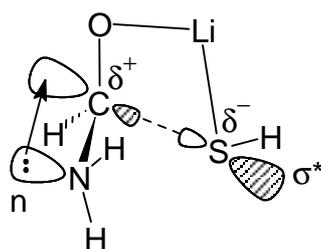


Abbildung 5.8 (Fortsetzung.)

154



Durch diese Donorstabilisierung von Carbonylverbindungen sind Zerfallsprodukte, bei denen starke Donoren (also z. B. NH_2) im Molekül verbleiben, thermodynamisch begünstigt. Elektronendonierung durch Substituenten sollte aber auch zu einer Absenkung der Übergangszustände der Eliminierung der Austrittsgruppe X führen, denn die C-X-Bindungsspaltung bewirkt im Übergangszustand eine erhöhte partielle positive Ladung am Kohlenstoffatom (Abbildung 5.9), die durch Elektronendonierung eines freien Elektronenpaares in das σ^* -Orbital der C-X-Bindung stabilisiert werden kann.

Abbildung 5.9 Stabilisierung des Übergangszustands der Eliminierung der Austrittsgruppe HS^- durch Elektronendonoren.

171

Somit üben Donoren im Intermediat sowohl thermodynamisch als auch kinetisch einen erhöhten Druck auf Austrittsgruppen aus, das Molekül zu verlassen. Da Sauerstoff der bessere Donor ist als Schwefel, setzen sich Sauerstoffsubstituenten trotz der Tatsache, dass die Bildung von LiOH günstiger als diejenige von LiSH ist, gegenüber Schwefelsubstituenten durch und verbleiben im Molekül (s. Tabelle 5.2, S. 62).

Diese Donoreffekte machen sich z. B. in folgenden Stabilitätsunterschieden bemerkbar (es werden ausschließlich Konformere mit analoger Substitution verglichen – also z. B. **HOaOn** mit **NaOaOn** –, auch wenn dies nicht immer die stabilsten Konformere sind, denn hier sollen Einflüsse der Substitution auf die Stabilität der Intermediate im Vordergrund stehen):

HOaOn und **HOaSn** sind 7.7 kcal/mol bzw. 8.6 kcal/mol stabiler als ihre stickstoffsubstituierten Homologen **NaOaOn** bzw. **OaNaSn**. Diese energetische Benachteiligung von **NaOaOn** und **OaNaSn** ist neben erhöhter sterischer Spannung auf die starke Donorfähigkeit des Stickstoffs zurückzuführen, welche die stickstoffhaltigen Zerfallsprodukte begünstigt. Generell lässt sich feststellen, dass die gemischt substituierten Intermediate mit Stickstoffsubstituenten die instabilsten Verbindungen von allen sind, weil Stickstoff der beste Donor ist und damit die Eliminierung anderer Abgangsgruppen aus dem Intermediat erleichtert.

Eine analoge Destabilisierung von 8.6 kcal/mol findet man beim Vergleich von **OaOaOa** mit **NaOaOa**, und auch beim Vergleich von **OaOnSa** mit **OaNnSa** erweist sich die stickstoffsubstituierte Verbindung als um 6.5 kcal/mol instabiler.

Für die Stabilitätsreihenfolgen **HHH** > **HHNa** > **HNaNn** > **NaNnNn** sowie **HHH** > **HHOa** > **HOaOn** > **OnOnOn** und **HHH** > **HHSa** > **HSaSa** > **SaSaSa** ist einerseits der Effekt verantwortlich, dass eine erhöhte Anzahl von Elektronendonoren die Eliminierung von Austrittsgruppen erleichtert. Andererseits wirkt sich die erhöhte sterische Spannung in Intermediaten mit höherer Anzahl an Nichtwasserstoffsubstituenten aus.

Die hier theoretisch ermittelten Stabilitätstrends der lithiierten tetraedrischen Intermediate werden in Abschnitt 5.4 (S. 81) experimentellen Daten gegenübergestellt.

5.3 Berechnete C-O-Bindungslängen der lithiierten tetraedrischen Intermediate

Sucht man nach charakteristischen Größen, um die Geometrien der berechneten Intermediate vergleichen zu können, bietet sich die C-O-Bindungslänge der C-O-Li-Gruppe als zentraler Parameter aus drei Gründen an:

Erstens ist diese C-O-Bindung in allen Intermediaten vorhanden, im Gegensatz zu den C-X/Y/Z-Bindungen, deren Längen darüber hinaus nicht nur vom einzelnen Substituenten X, Y oder Z, sondern auch von der Natur der jeweils anderen Substituenten abhängen, sodass beobachtete Effekte kaum sauber voneinander getrennt werden können. Dies gewährleistet die Vergleichbarkeit dieses Parameters innerhalb der Gruppe der berechneten Verbindungen.

Zweitens sollte die C-O-Bindungslänge die Austrittsgruppenqualität der Substituenten widerspiegeln, denn eine gute Austrittsgruppe bedeutet für das Intermediat, dass seine Struktur stärker den Zerfallsprodukten (Carbonylverbindungen mit kurzen C-O-Bindungen) ähnelt als bei einer schlechten Austrittsgruppe. Daher ist die C-O-Bindung bei guten Austrittsgruppen verkürzt.

Drittens hat der anomere Effekt einen direkten Einfluss auf die C-O-Bindungslänge (s. Abbildung 4.9, S. 48), weil durch erhöhte Population des C-O- σ^* -Orbitals die C-O-Bindung geschwächt wird.

Beim Vergleich der verschiedenen C-O-Bindungslängen ist nach Substitutionstypen mit drei, zwei, einem und keinem Wasserstoffatom (z. B. **HHH**, **HHX**, **HXY**, **XYZ**) zu trennen, weil anzunehmen ist, dass die C-O-Bindungslänge auch von sterischen Einflüssen der Substituenten beeinflusst wird. Es werden alle berechneten Intermediate einbezogen, auch die instabileren Konformere, weil alle hier angestellten Betrachtungen losgelöst von experimentell ermittelten Daten durchgeführt werden können, denn es sollen prinzipielle Einflüsse von Substituenteneffekten (Art, Konformation und Donorstärke) auf die C-O-Bindungslänge sowie der Zusammenhang dieser Bindungslänge mit Intermediatstabilitäten besprochen werden.

5.3.1 Zusammenhang der C-O-Bindungslänge mit der Stabilität der Intermediate

Da eine lange C-O-Bindung bedeutet, dass eine schlechte Austrittsgruppe und/oder die Ausbildung des anomeren Effekts im Molekül vorzufinden sind – beides stabilisierende Faktoren –, müsste die C-O-Bindungslänge direkt mit den ermittelten Stabilitäten im Einklang stehen.

Dass dies nicht immer der Fall ist, zeigt Abbildung 5.10

Abbildung 5.10 Gegenüberstellung der Trends der C-O-Bindungslängen in pm und Stabilitäten in kcal/mol der berechneten lithiierten tetraedriscen Intermediate (nach Substitutionstypen **HHX**, **HXX** und **XXX** sortiert).

Typ **HHX**

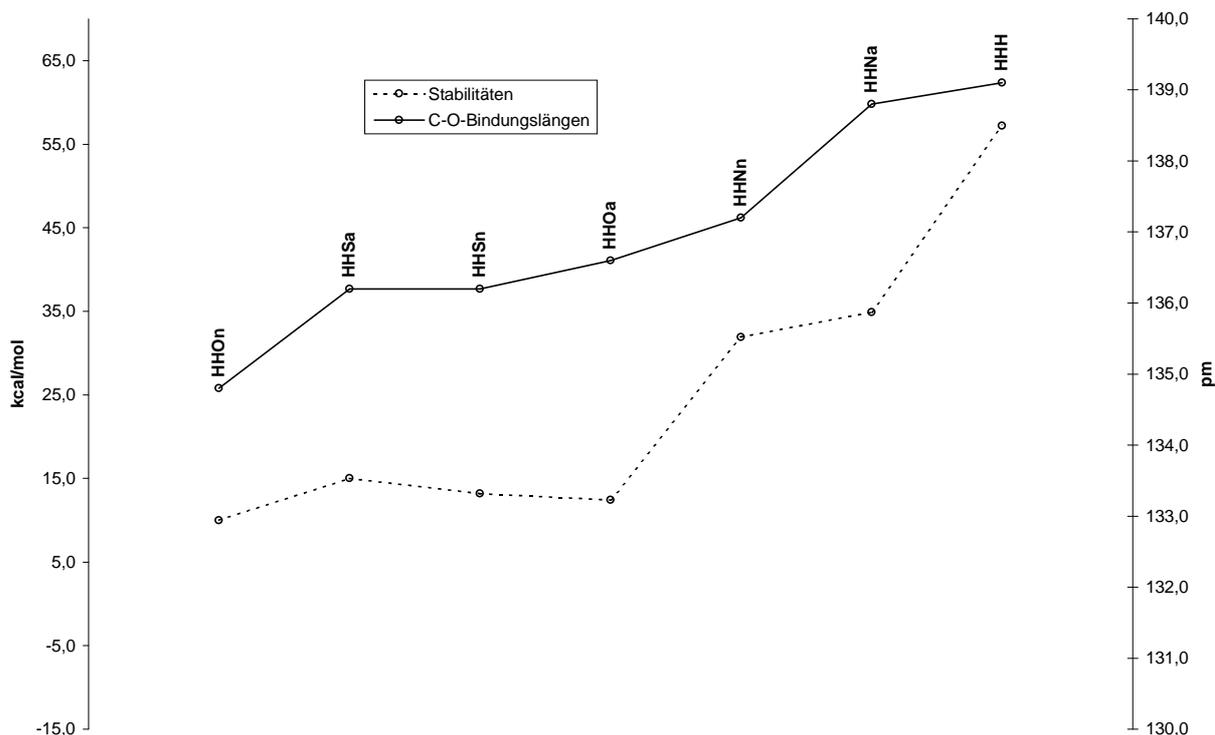
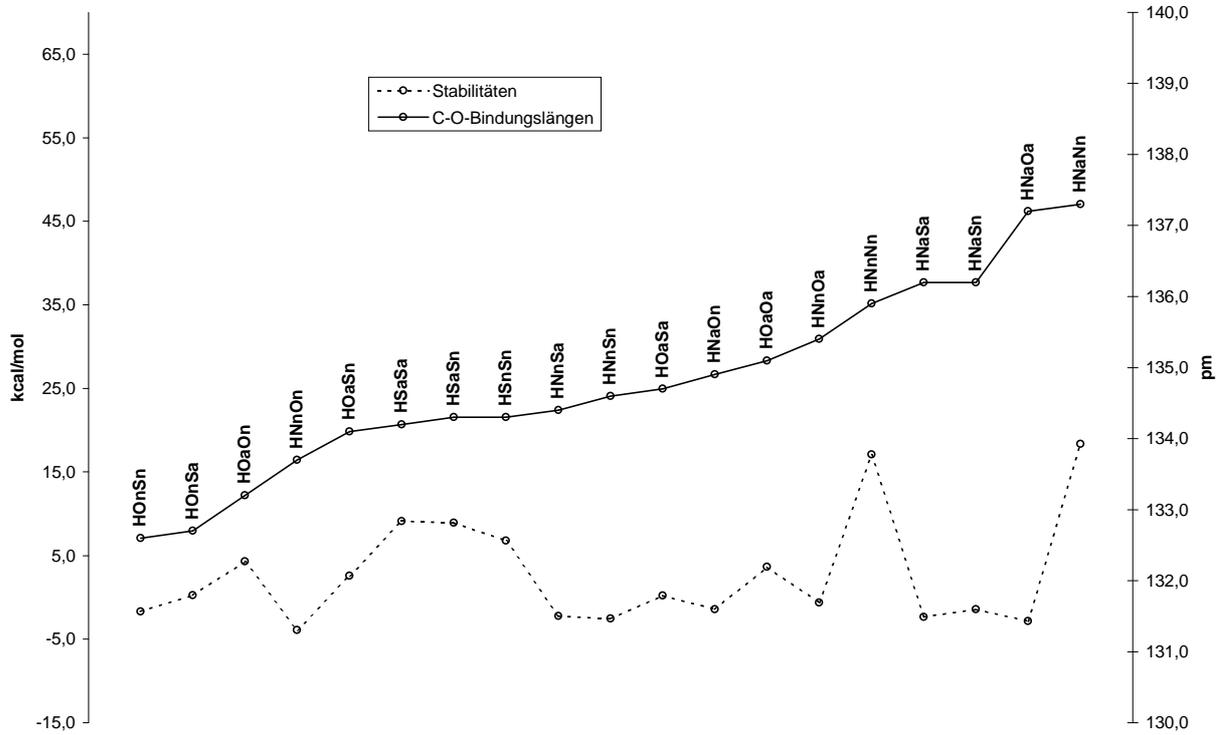
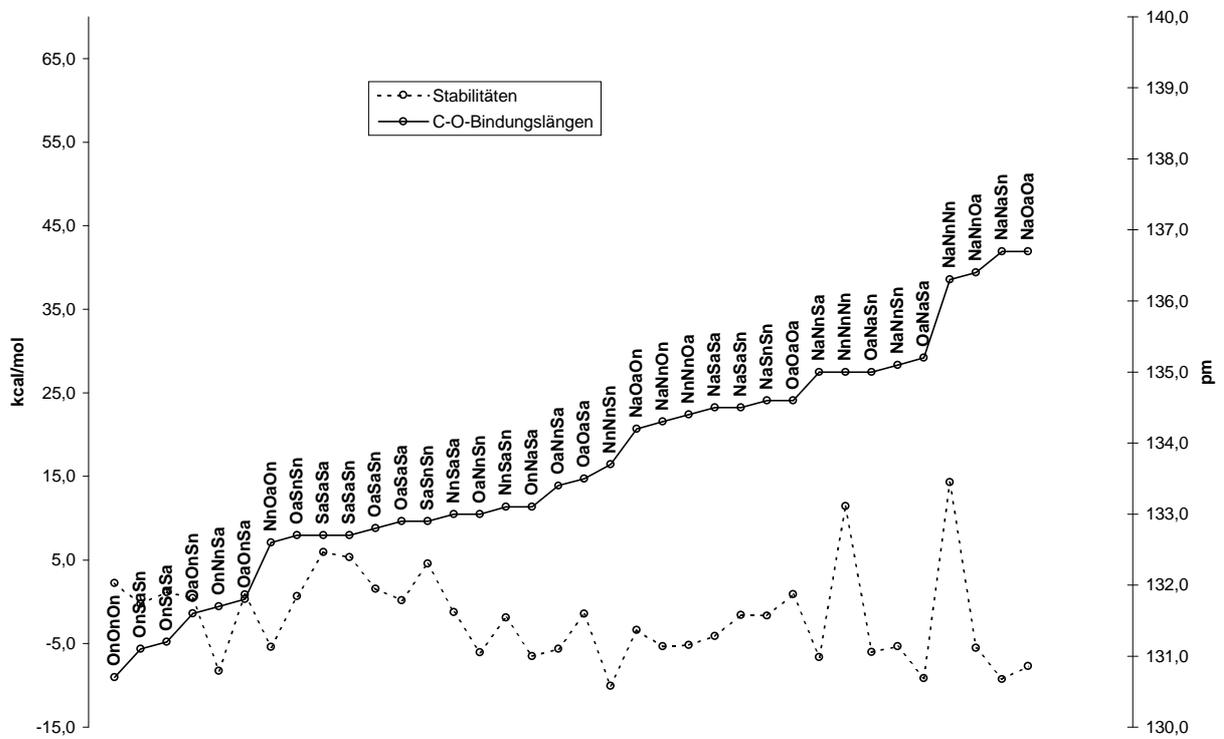


Abbildung 5.10 (Fortsetzung.)

Typ HXX



Typ XXX



Während die dargestellten Trends der C-O-Bindungslänge und der Intermediatstabilitäten für den Substitutionstyp **HHX** noch recht gut übereinstimmen (ansteigende Tendenz), finden sich bei den Trends für die beiden anderen Typen **HXX** und **XXX** keine Übereinstimmungen mehr.

Dies rührt vermutlich daher, dass berechnete Stabilitäten sich zusammensetzen aus den Faktoren Austrittsgruppenqualität, Donorqualität und -anzahl der anderen Substituenten sowie Ausbildung des anomeren Effekts und dass daher in die Stabilitätsberechnungen die charakteristischen Parameter der **Intermediate** (Energie, Konformation und damit anomerer Effekt, Natur und Anzahl der Substituenten) **und** die der **Zerfallsprodukte** (Energie, Donorstabilisierung, Natur sowie Anzahl der Substituenten) einfließen. In der Berechnung der C-O-Bindungslänge und damit in der alleinigen Geometriebetrachtung der **Intermediate** fehlt aber der zerfallsproduktstabilisierende Effekt der Elektronendonoren, weil dieser in der vorliegenden Grundzustandsbetrachtung erst bei den Zerfallsprodukten eine Rolle spielt. Dieser Effekt würde sich frühestens im Übergangszustand (s. Abbildung 5.9, S. 65) bemerkbar machen. Elektronendonoren wirken sich im Intermediat lediglich auf den anomeren Effekt aus, allerdings ist dieser eine anders geartete Wechselwirkung als die Donierung in den Carbonylverbindungen.

Daher beobachtet man bei den Intermediaten, die mehr als einen Nichtwasserstoffsubstituenten (und damit mindestens einen Donorsubstituenten) neben der Austrittsgruppe tragen, große Abweichungen – bzw. teilweise überhaupt keinen Zusammenhang – in der Korrelation der C-O-Bindungslänge mit der Stabilität.

5.3.2 Zusammenhang der C-O-Bindungslänge mit der Art der Substituenten

Wie im vorhergehenden Abschnitt gezeigt, lässt sich die Stabilität der tetraedrigen Intermediate nur in den Fällen **HHX** mit der C-O-Bindungslänge in Beziehung setzen, weil Heteroatomsubstituenten am Tetraederzentrum unterschiedliche Effekte im Intermediat und den Zerfallsprodukten ausbilden (im Intermediat: anomerer Effekt, im Zerfallsprodukt: Donierung in das C-O- π^* -Orbital). Diese Donoreffekte sind nicht notwendigerweise miteinander korreliert und können sich daher auf die Energiedifferenz des Intermediats und der Zerfallsprodukte anders auswirken als auf die C-O-Bindungslänge.

Anders könnte es sich mit der Abhängigkeit der C-O-Bindungslänge von der Art und Anzahl der Substituenten im Intermediat verhalten, denn hier werden ausschließlich verschiedene Intermediate hinsichtlich ihrer Geometrie miteinander verglichen; die Zerfallsprodukte spielen keine Rolle. In die Diskussion werden also nur Verbindungen eines einzigen Verbindungstyps einbezogen, die sich in ihrem Substitutionsmuster unterscheiden, sodass sich Gesetzmäßigkeiten – wenn vorhanden – systematisch ableiten lassen sollten.

Auch hier werden alle 62 berechneten Minima (s. Tabelle 5.1, S. 56) für die Intermediate diskutiert.

Die berechneten C-O-Bindungslängen der Intermediate in Abbildung 5.11 zeigen zunächst keine ausgeprägte Abhängigkeit dieser Bindungslänge von der Art der Substituenten.

Daher erscheint es sinnvoll, die Substituenteneinflüsse zu quantifizieren, indem man ausgehend von der unsubstituierten Verbindung **HHH** die Bindungslängenveränderungen durch Austausch eines Wasserstoffsubstituenten gegen die Substituenten **Na**, **Nn**, **Oa**, **On**, **Sa** und **Sn** ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.3 aufgelistet.*

* In den Tabellen 5.3 bis 5.5 ist die Reihenfolge der Substituenten in den Bezeichnungen der Intermediate teilweise so umgestellt worden, dass Zusammenhänge im Substitutionsmuster verschiedener Intermediate deutlich werden. Die betrachteten Verbindungen entsprechen aber weiterhin denen in Tabelle 5.1. Redundante Werte wurden weggelassen.

lisiert werden und so nur schwache Donoreigenschaften besitzen und diese Orbitale auf Grund ihrer räumlichen Ausmaße nur begrenzt mit dem C-O- σ^* -Orbital überlappen. Es kann hier jedoch nicht erklärt werden, warum die C-O-Bindungslänge in **HHSn** weniger stark verkürzt ist als in **HHOn**, obwohl Schwefel die bessere Austrittsgruppe darstellt. Vielleicht ist dies auf sterische Spannungen durch die voluminösen Schwefelgruppen zurückzuführen.

Erweitert man die Betrachtung auf Intermediate des Typs **HXX** (Substitution eines weiteren Wasserstoffs in **HHX** durch **Na, Nn, Oa, On, Sa** und **Sn**), erhält man die Werte in Tabelle 5.4, in der auch die durchschnittlichen C-O-Bindungslängenveränderungen durch **H-X**-Substitution dieses Typs angegeben sind.

Tabelle 5.4 Bindungslängenveränderungen in pm in lithiierten tetraedrigen Intermediaten **HHX** durch Substitution eines Wasserstoffs gegen **Na, Nn, Oa, On, Sa** und **Sn**.

Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HHNa	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HHNn
HNaNa	-	-	HNnNa	137.3	0.1
HNaNn	137.3	-1.5	HNnNn	135.9	-1.3
HNaOa	137.2	-1.6	HNnOa	135.4	-1.8
HNaOn	134.9	-3.9	HNnOn	133.7	-3.5
HNaSa	136.2	-2.6	HNnSa	134.4	-2.8
HNaSn	136.2	-2.6	HNnSn	134.6	-2.6
Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HHOa	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HHOn
HOaNa	137.2	0.6	HOaNa	134.9	0.1
HOaNn	135.4	-1.2	HOaNn	133.7	-1.1
HOaOa	135.1	-1.5	HOaOa	133.2	-1.6
HOaOn	133.2	-3.4	HOaOn	-	-
HOaSa	134.7	-1.9	HOaSa	132.7	-2.1
HOaSn	134.1	-2.5	HOaSn	132.6	-2.2
Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HHSa	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HHSn
HSaNa	136.2	0	HSnNa	136.2	0
HSaNn	134.4	-1.8	HSnNn	134.6	-1.6
HSaOa	134.7	-1.5	HSnOa	134.1	-2.1
HSaOn	132.7	-3.5	HSnOn	132.6	-3.6
HSaSa	134.2	-2	HSnSa	134.3	-1.9
HSaSn	134.3	-1.9	HSnSn	134.3	-1.9

durchschnittliche Veränderung	H in HHX
HHX → HXX	ersetzt durch
0.2	Na
-1.4	Nn
-1.7	Oa
-3.6	On
-2.2	Sa
-2.3	Sn

Auch die durchschnittlichen Bindungslängenveränderungen scheinen dem Trend aus Tabelle 5.3 (S. 72) zu gehorchen, wenn auch die Absolutwerte etwas differieren, was wohl auf den höheren Substitutionsgrad von **HXX** gegenüber **HHX** zurückzuführen ist. Es ist also tatsächlich sinnvoll, die Bindungslängenveränderungen von **HXX** und **HHX** getrennt zu behandeln.

Denselben Trend erhält man schließlich auch für die Substitution von **H** gegen **X** in **HXX** (Tabelle 5.5).

Tabelle 5.5 Bindungslängenveränderungen in pm in lithiierten tetraedrischen Intermediaten **HXX** durch Substitution des Wasserstoffs gegen **Na**, **Nn**, **Oa**, **On**, **Sa** und **Sn**.

Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HNaNn	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HNaOa
NaNnNa	-	-	NaOaNa	-	-
NaNnNn	136.3	-1.0	NaOaNn	136.4	-0.8
NaNnOa	136.4	-0.9	NaOaOa	136.7	-0.5
NaNnOn	134.3	-3.0	NaOaOn	134.2	-3.0
NaNnSa	135.0	-2.3	NaOaSa	135.2	-2.0
NaNnSn	135.1	-2.2	NaOaSn	135.0	-2.2
Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HNaSn	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HNaSa
NaSnNa	136.7	0.5	NaSaNa	-	-
NaSnNn	135.1	-1.1	NaSaNn	135.0	-1.2
NaSnOa	135.0	-1.2	NaSaOa	135.2	-1.0
NaSnOn	-	-	NaSaOn	133.1	-3.1
NaSnSa	134.5	-1.7	NaSaSa	134.5	-1.7
NaSnSn	134.6	-1.6	NaSaSn	134.5	-1.7

durchschnittliche Veränderung HNaX → NaXX	H in HNaX ersetzt durch
0.5	Na
-0.9	Nn
-0.9	Oa
-3.0	On
-1.9	Sa
-1.9	Sn

5 Berechnungen an verschieden substituierten lithiierten tetraedrischen Intermediaten

Tabelle 5.5 (Fortsetzung.)

Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HNnNn	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HNnOa
NnNnNa	136.3	0.4	NnOaNa	136.4	1.0
NnNnNn	135.0	-0.9	NnOaNn	134.4	-1.0
NnNnOa	134.4	-1.5	NnOaOa	-	-
NnNnOn	-	-	NnOaOn	132.6	-2.8
NnNnSa	-	-	NnOaSa	133.4	-2.0
NnNnSn	133.7	-2.2	NnOaSn	133.0	-2.4

Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HNnSn	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HNnSa
NnSnNa	135.1	0.5	NnSaNa	135.0	0.6
NnSnNn	133.7	-0.9	NnSaNn	-	-
NnSnOa	133.0	-1.6	NnSaOa	133.4	-1.0
NnSnOn	-	-	NnSaOn	131.7	-2.7
NnSnSa	-	-	NnSaSa	133.0	-1.4
NnSnSn	-	-	NnSaSn	133.1	-1.3

durchschnittliche Veränderung
HNnX → NnXX
 0.6
 -0.9
 -1.3
 -2.8
 -1.8
 -2.0

H in **HNnX**
 ersetzt durch
Na
Nn
Oa
On
Sa
Sn

Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HOaOa	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HOaOn
OaOaNa	136.7	1.6	OaOnNa	134.2	1.0
OaOaNn	-	-	OaOnNn	132.6	-0.6
OaOaOa	134.6	-0.5	OaOnOa	-	-
OaOaOn	-	-	OaOnOn	-	-
OaOaSa	133.5	-1.6	OaOnSa	131.8	-1.4
OaOaSn	-	-	OaOnSn	131.6	-1.6

Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HOaSa	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HOaSn
OaSaNa	135.2	0.5	OaNaSn	135,0	0,9
OaSaNn	133.4	-1.3	OaNnSn	133,0	-1,1
OaSaOa	133.5	-1.2	OaOaSn	-	-
OaSaOn	131.8	-2.9	OaOnSn	131,6	-2,5
OaSaSa	132.9	-1.8	OaSaSn	132,8	-1,3
OaSaSn	132.8	-1.9	OaSnSn	132,7	-1,4

durchschnittliche Veränderung
HOaX → OaXX
 1.0
 -1.0
 -0.8
 -2.7
 -1.5
 -1.6

H in **HOaX**
 ersetzt durch
Na
Nn
Oa
On
Sa
Sn

5 Berechnungen an verschieden substituierten lithiierten tetraedrischen Intermediaten

Tabelle 5.5 (Fortsetzung.)

Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HOnSa	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HOnSn
OnSaNa	133.1	0.4	OnNaSn	-	-
OnSaNn	131.7	-1.0	OnNnSn	-	-
OnSaOa	131.8	-0.9	OnOaSn	131.6	-1.0
OnSaOn	-	-	OnOnSn	-	-
OnSaSa	131.2	-1.5	OnSaSn	131.1	-1.5
OnSaSn	131.1	-1.6	OnSnSn	-	-

durchschnittliche Veränderung
HOnX → OnXX
 0.4
 -1.0
 -0.9
 -
 -1.5
 -1.6

H in **HOnX**
 ersetzt durch
Na
Nn
Oa
On
Sa
Sn

Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HSaSa	Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HSaSn
SaSaNa	134.5	0.3	SaSnNa	134.5	0.2
SaSaNn	133.0	-1.2	SaSnNn	133.1	-1.2
SaSaOa	132.9	-1.3	SaSnOa	132.8	-1.5
SaSaOn	131.2	-3.0	SaSnOn	131.1	-3.2
SaSaSa	132.7	-1.5	SaSnSa	132.7	-1.6
SaSaSn	132.7	-1.5	SaSnSn	132.9	-1.4

durchschnittliche Veränderung
HSaX → SaXX
 0.3
 -1.2
 -1.4
 -3.1
 -1.6
 -1.5

H in **HSaX**
 ersetzt durch
Na
Nn
Oa
On
Sa
Sn

Verbindung	C-O-Bindungslänge	Differenz zu HSnSn
SnSnNa	134.6	0.3
SnSnNn	-	-
SnSnOa	132.7	-1.6
SnSnOn	-	-
SnSnSa	132.9	-1.4
SnSnSn	-	-

Veränderung
HSnX → SnXX
 0.3
 -
 -1.6
 -
 -1.4
 -

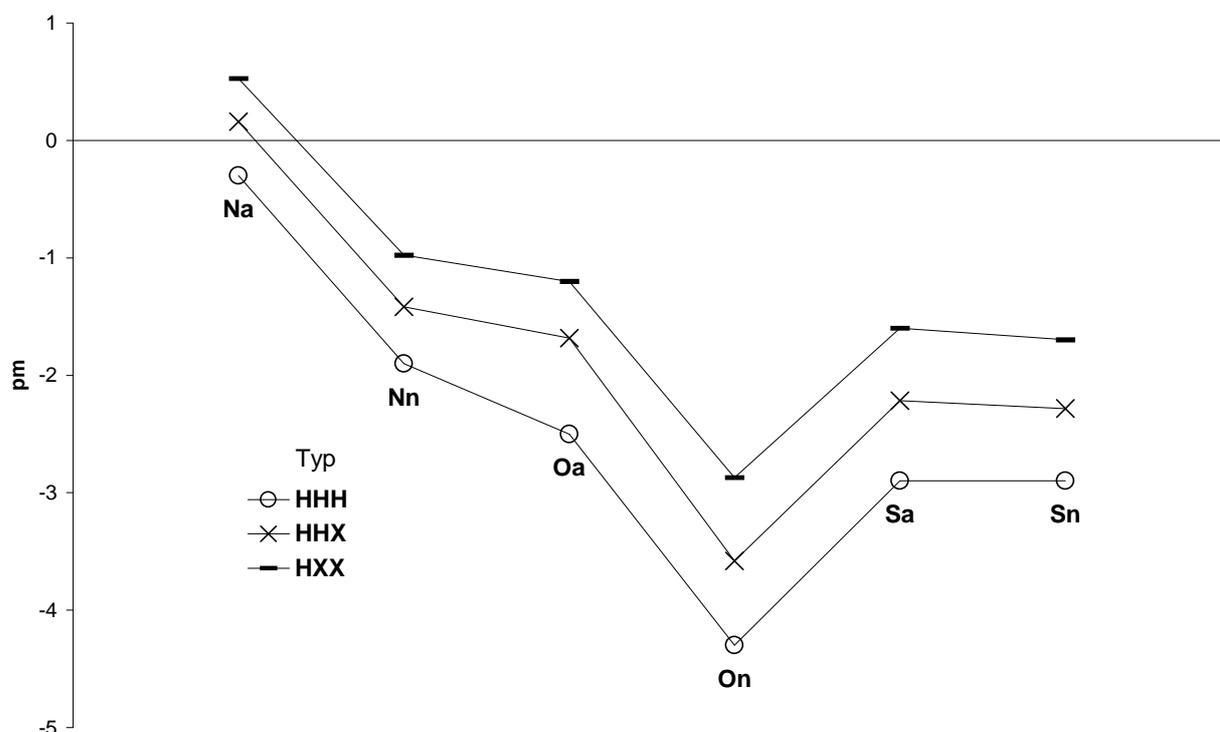
H in **HSnX**
 ersetzt durch
Na
Nn
Oa
On
Sa
Sn

In einem letzten Schritt wurden die Durchschnittswerte der Bindungslängenveränderungen durch Substitution in **HNaX**, **HNnX**, **HOaX**, **HOnX**, **HSaX** und **HSnX** noch einmal gemittelt. Diese Werte sind zusammen mit den anderen Durchschnittswerten der anderen Verbindungen nach Typen geordnet in Tabelle 5.6 und Abbildung 5.12 dargestellt.

Tabelle 5.6 Durchschnittliche C-O-Bindungslängenveränderungen in pm durch Substitution eines Wasserstoffs bei den lithiierten tetraedrischen Intermediaten der Typen **HHH**, **HHX** und **HXX**.

H ausgetauscht durch	Verbindungstyp		
	HHH	HHX	HXX
Na	-0.3	0.2	0.5
Nn	-1.9	-1.4	-1.0
Oa	-2.5	-1.7	-1.2
On	-4.3	-3.6	-2.9
Sa	-2.9	-2.2	-1.6
Sn	-2.9	-2.3	-1.7

Abbildung 5.12 Durchschnittliche C-O-Bindungslängenveränderungen in pm durch Substitution eines Wasserstoffs bei den lithiierten tetraedrischen Intermediaten der Typen **HHH**, **HHX** und **HXX**.



Konnte man in Abbildung 5.11 (S. 72) noch keine offensichtliche Abhängigkeit der C-O-Bindungslänge vom Substitutionsmuster erkennen, zeigen Tabelle 5.6 und die dazugehörige Abbildung 5.12 deutlich, dass ein regelmäßiger Zusammenhang existiert. Man erkennt, dass auch bei den ermittelten Durchschnittswerten dieselben Faktoren (Austrittsgruppenqualität, anomerer Effekt etc.) eine Rolle spielen, wie sie schon anhand von Tabelle 5.3 (S. 72) erläutert wurden (die Werte aus Tabelle 5.3 sind in Abbildung 5.12 mit einem Kreis bezeichnet). Die Trends für die unterschiedlichen Substitutionsgrade sind identisch, lediglich ihre absolute Lage variiert, was wohl hauptsächlich auf sterische Effekte zurückzuführen ist.

Der Grad der Regelmäßigkeit dieser beobachteten Abhängigkeit der C-O-Bindungslänge vom Substitutionsmuster sollte sich bestimmen lassen, indem man die in Tabelle 5.6 aufgelisteten Werte für ein Inkrementensystem mit der C-O-Bindungslänge in **HHH** als Basis verwendet, mit dem sich die MP2/6-31+G*-Bindungslängen der C-O-Bindungen für jedes beliebige H-, NH₂-, OH- und SH-substituierte lithiierte tetraedrische Intermediat abschätzen lässt. Da die Inkremente lediglich Durchschnittswerte für die tatsächlich auf MP2/6-31+G*-Niveau berechneten Bindungslängenveränderungen darstellen, sollte die Standardabweichung der nach dem Inkrementensystem berechneten C-O-Bindungslängen von den auf MP2/6-31+G*-Niveau berechneten C-O-Bindungslängen angeben, wie groß die Abhängigkeit dieser Bindungslänge vom Substitutionsmuster – und damit vom anomeren Effekt, von der Austrittsgruppenqualität und vom sterischen Anspruch der Substituenten – ist.

Die C-O-Bindungslänge eines Intermediats ermittelt man mithilfe des Inkrementensystems, indem man, wenn beispielsweise die Bindungslänge in **HNaOa** bestimmt werden soll, zur Bindungslänge in **HHH** (139.1 pm) den Wert -0.3 pm für die Substitution **HHH** → **HHNa** sowie anschließend den Wert -1.7 pm für die Substitution **HHX** → **HXOa** addiert. Man erhält eine C-O-Bindungslänge für **HNaOa** von 137.1 pm, die der auf MP2/6-31+G*-Niveau berechneten Bindungslänge von 137.2 pm sehr nahe kommt, und dies, obwohl – zumindest bei der zweiten Addition – mit Durchschnittswerten für verschiedene Intermediate desselben Typs gerechnet wurde. Führt man diese Inkrementenrechnung für alle 62 Intermediate durch und stellt die erhaltenen C-O-Bindungslängen den MP2/6-31+G*-Bindungslängen gegenüber, erhält man die Abbildungen 5.13 und 5.14.

Abbildung 5.13 C-O-Bindungslängen in pm aller 62 Intermediate. Gegenüberstellung der MP2/6-31+G*-Werte mit den durch Inkrementenrechnung erhaltenen Werten.

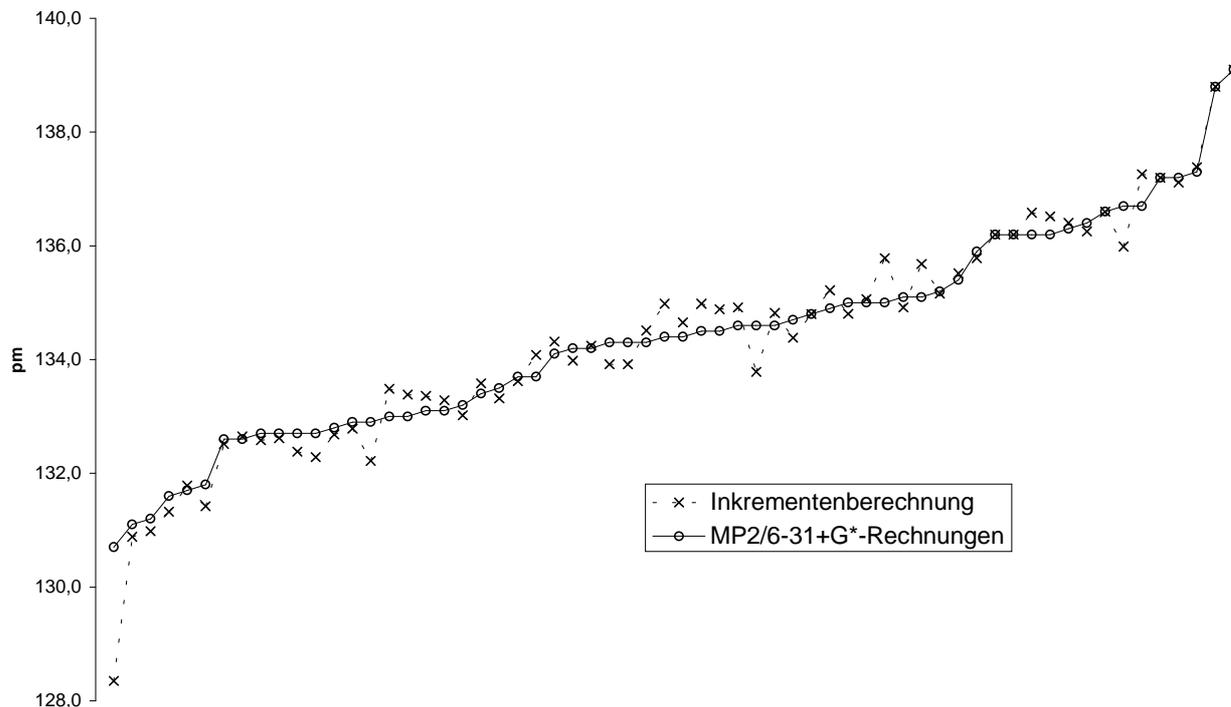
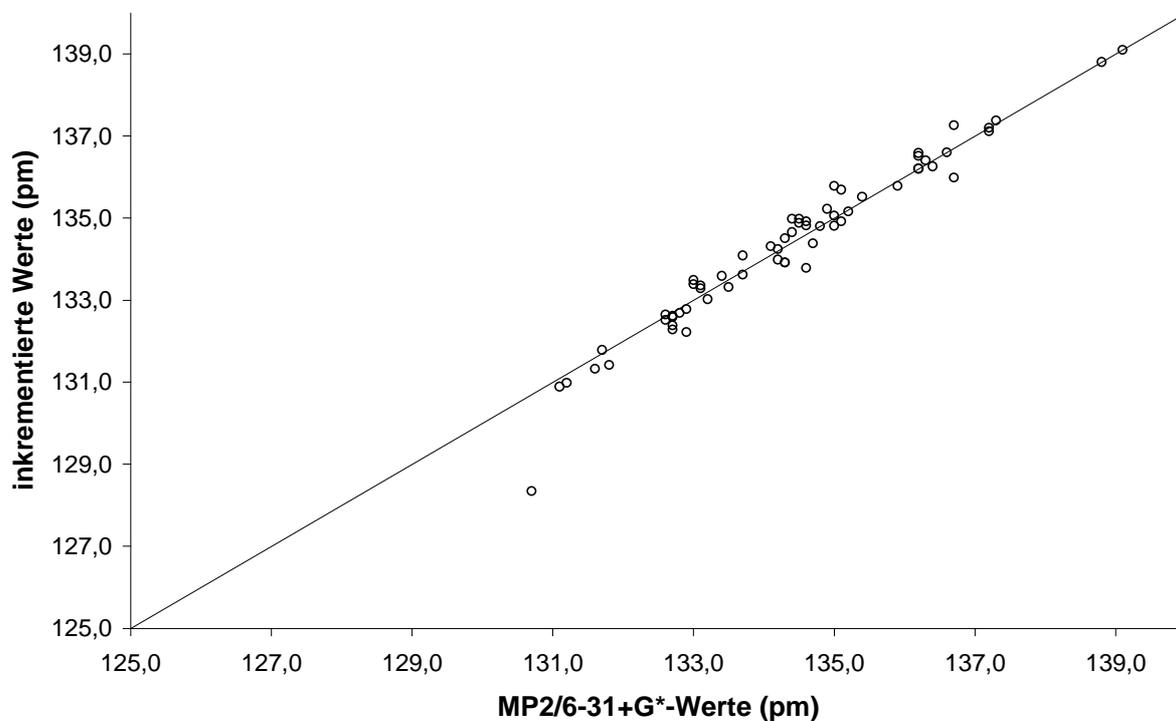


Abbildung 5.14 Korrelationsdiagramm der MP2/6-31+G*-Werte und der durch Inkrementenrechnung erhaltenen Werte.



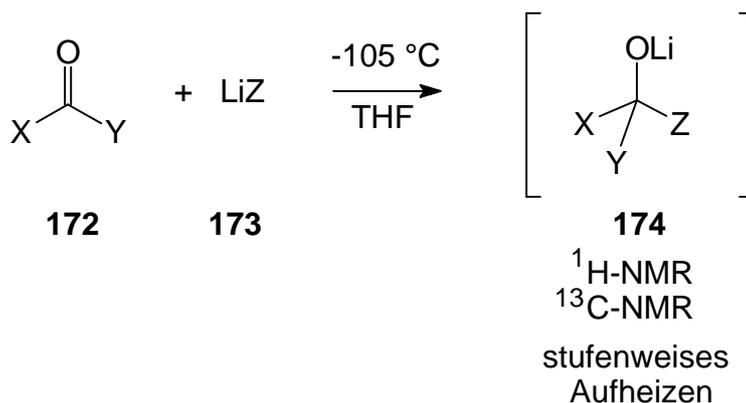
Fast alle inkrementierten Werte entsprechen hervorragend den MP2/6-31+G*-Werten. Die maximale Abweichung (das betreffende Intermediat ist **OnOnOn**) von 2.4 pm ist ein Ausnahmefall, die Standardabweichung beträgt 0.4 pm und verdeutlicht somit, dass die C-O-Bindungslänge in lithiierten tetraedrischen Intermediaten – zumindest im hier verwendeten Rechenmodell – eine Funktion der Substituentenart und -anzahl und damit deren sterischen Anspruchs, der Austrittsgruppenqualität und der Donorstärke bzw. der Fähigkeit zur Ausbildung des anomeren Effekts darstellt.

5.4 Vergleich berechneter mit experimentell ermittelten Eigenschaften

5.4.1 NMR-Experimente

In der Arbeitsgruppe *Boche* wurden NMR-Experimente durchgeführt, um die in Abbildung 5.1 (Abschnitt 5.1, S. 51) dargestellten Gleichgewichte zu untersuchen.⁴⁹ Hierzu ließ man die in Abbildung 5.15 gezeigten Edukte **172** und **173** in THF gelöst im NMR-Rohr bei tiefen Temperaturen miteinander reagieren. Die Messungen jeder Probe wurden stets bei -105 °C begonnen, und die Mischung wurde so lange stufenweise aufgeheizt, bis die Bildung bzw. der Zerfall der jeweiligen lithiierten tetraedrischen Zwischenstufe **174** zu beobachten war. Auf diese Weise wurde eine Übersicht über die Stabilitäten verschieden substituierter tetraedrischer Zwischenstufen erhalten, die mit den in der vorliegenden Arbeit rechnerisch ermittelten Stabilitäten verglichen werden sollen. Alle Alkyl- und Arylreste der realen Verbindungen sind in den bereits vorgestellten Rechnungen durch Wasserstoffe ersetzt (s. Abbildungen 5.2 und 5.3, S. 53 und S. 54), um mit realisierbarem Aufwand ein hohes Recheniveau zu erreichen.

Abbildung 5.15 Reaktionen im NMR-Rohr (THF als Lösungsmittel, Starttemperatur: -105 °C, stufenweises Aufheizen messend verfolgt).



X/Y = R, NR'₂, OR' und/oder SR'

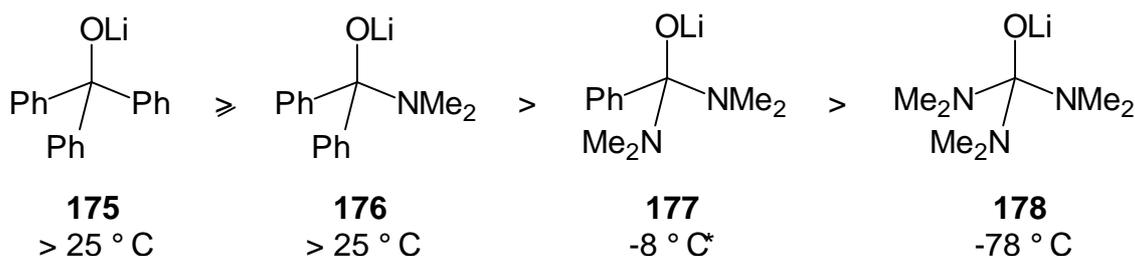
Z = R, NR'₂, OR'

R = Ph

R' = Me, Et, Ph, oder H

Hierbei ergab sich, dass alle tetraedrischen Zwischenstufen mit $X/Y/Z = \text{OR}'$ und SR' unter den Reaktionsbedingungen instabil waren. Nur Intermediate mit ausschließlich Phenyl- und Aminosubstituenten konnten beobachtet werden. Die Reihenfolge ihrer Stabilitäten beträgt gemessen an ihrer Zerfallstemperatur (Abbildung 5.16):

Abbildung 5.16 Im NMR-Experiment stabile lithiierte tetraedrische Intermediate und ihre Zerfallstemperaturen.



Im Experiment musste leider auf Lithiumthioalkoholate als Nukleophile verzichtet werden, weil ihre Löslichkeit in THF zu gering war. Zerfielen tetraedrische Intermediate unter Bildung von Lithiumthioalkoholaten, war daher stets ein Niederschlag zu beobachten. Da in den Rechnungen diese Löslichkeitseffekte nicht berücksichtigt werden konnten, können die berechneten Stabilitäten von schwefelhaltigen Intermediaten teilweise größer als die der experimentell ermittelten sein. Dies findet man in der Tat, denn Abbildung 5.5 (S. 59) zufolge ist die berechnete Stabilität von **HHSa** vergleichbar mit der Stabilität von **NaNnNn**, obwohl im Experiment bei keiner Temperatur ein schwefelhaltiges Intermediat nachgewiesen werden konnte, während Verbindung **178**, die das experimentelle Analogon zu **NaNnNn** darstellt, bis $-78\text{ }^\circ\text{C}$ stabil ist. Abgesehen von **HHSa** entspricht die berechnete Stabilitätsreihenfolge **HHH** $>$ **HHNa** $>$ **HNaNn** $>$ **NaNnNn** der in Abbildung 5.16 dargestellten experimentellen Reihenfolge. Die Stabilität aller anderen berechneten Verbindungen **XYZ** ist kleiner als die von **HHSa**, **HHH**, **HHNa**, **HNaNn** und **NaNnNn**, was mit dem experimentellen Befund übereinstimmt, dass analoge tetraedrische Intermediate im NMR-Spektrum nicht zu beobachten waren.

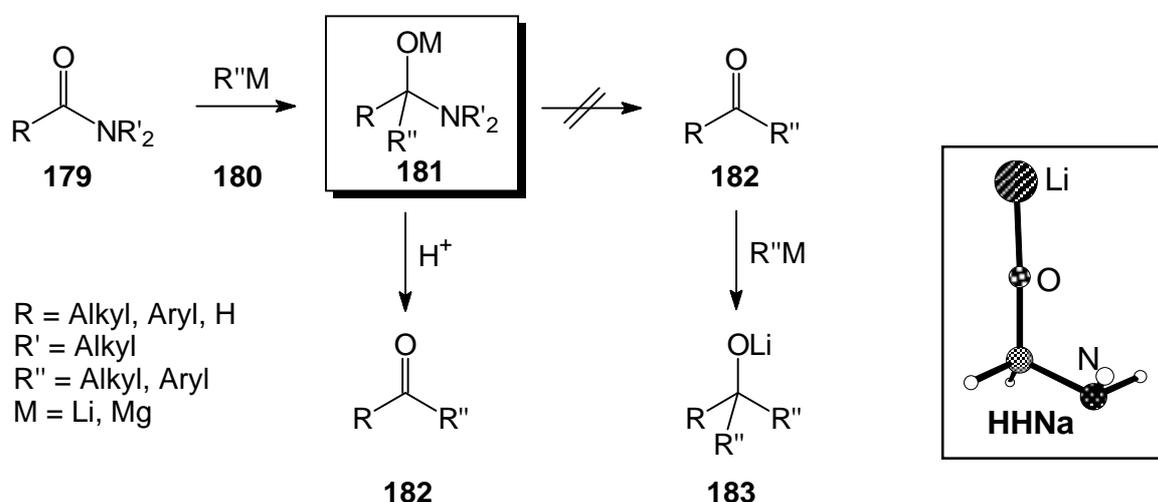
* Obwohl das Intermediat im NMR-Spektrum bis Raumtemperatur sichtbar war, traten bei Verbindung **177** im Gegensatz zu **176** ab $-8\text{ }^\circ\text{C}$ Sekundärprodukte auf, wenn ein Überschuss an Phenyllithium als Nukleophil vorhanden war. Ab $-8\text{ }^\circ\text{C}$ steht **177** also schon im Gleichgewicht mit seinen Zerfallsprodukten.

5.4.2 Synthetische Anwendungen lithiiertes tetraedrischer Intermediate

In der Einleitung wurden verschiedene synthetische Anwendungen lithiiertes tetraedrischer Intermediate beschrieben (Abschnitte 1.4 und 1.7, S. 7 und S. 17). Die speziellen Eigenschaften einzelner Intermediate, die für den synthetischen Nutzen verantwortlich sind, sollen hier anhand der in diesem Kapitel dargestellten Rechnungen erläutert werden.

Die von *Bouveault* und *Evans* beschriebenen Aldehyd- und Keton-synthesen durch Reaktion von Carbonsäureamiden **179** (Abbildung 5.17) mit Organomagnesium- (Aldehydsynthese nach *Bouveault*) und Organolithiumreagentien (Keton-synthese nach *Evans*) **180** beruhen auf der hohen Stabilität der gebildeten Zwischenstufe **181** (s. Kapitel 4), denn nur so ist gewährleistet, dass nicht durch spontane Eliminierung der Amino-Austrittsgruppe das Zielketon oder der Zielaldehyd **182** gebildet werden, die dann durch weitere Addition der Organometallverbindung in unerwünschte tertiäre Alkoholate **183** überführt würden. Die Zwischenstufe ist bis zum Reaktionsende stabil und setzt erst bei wässriger Aufarbeitung die Produkte **182** frei. Diese hohe Stabilität von metallierten Intermediaten **181**, die einen Aminrest tragen, findet sich auch in der berechneten Stabilitätsabfolge lithiiertes tetraedrischer Intermediate: Nach **HHH** (Zerfallsenergie: 57.2 kcal/mol) ist die Verbindung **HHNa** diejenige mit der höchsten berechneten Stabilität von 34.9 kcal/mol.

Abbildung 5.17 Metallierte tetraedrische Intermediate **181** in Aldehyd- und Keton-synthesen nach *Bouveault* und *Evans* sowie das analoge berechnete Intermediat **HHNa**.



Die Ketonsynthese nach *Gilman* und *van Ess* aus Carbonsäuren **184** (Abbildung 5.18) oder Kohlendioxid **17** mit Organolithiumverbindungen **19** beruht ebenfalls auf der hohen Stabilität der gebildeten dilithiierten Zwischenstufe **23**. Zu dieser Zwischenstufe sind in den bisher vorgestellten Rechnungen keine analogen Intermediate optimiert worden. Hier sollen daher MP2/6-31+G*-optimierte Strukturen, die der Zwischenstufe **23** entsprechen, vorgestellt werden. Abbildung 5.19 zeigt, dass es für ein dilithiiertes Intermediat **186** mindestens 3 Isomere gibt.

Abbildung 5.18 Ketonsynthese nach *Gilman* und *van Ess* über das dilithiierte Intermediat **23**.

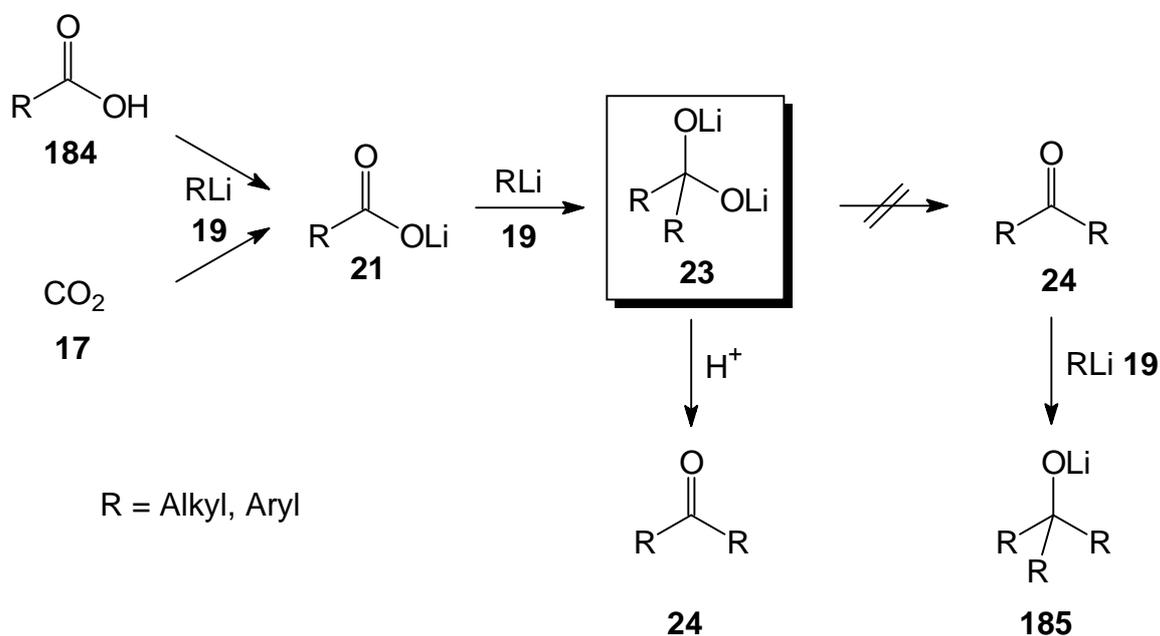
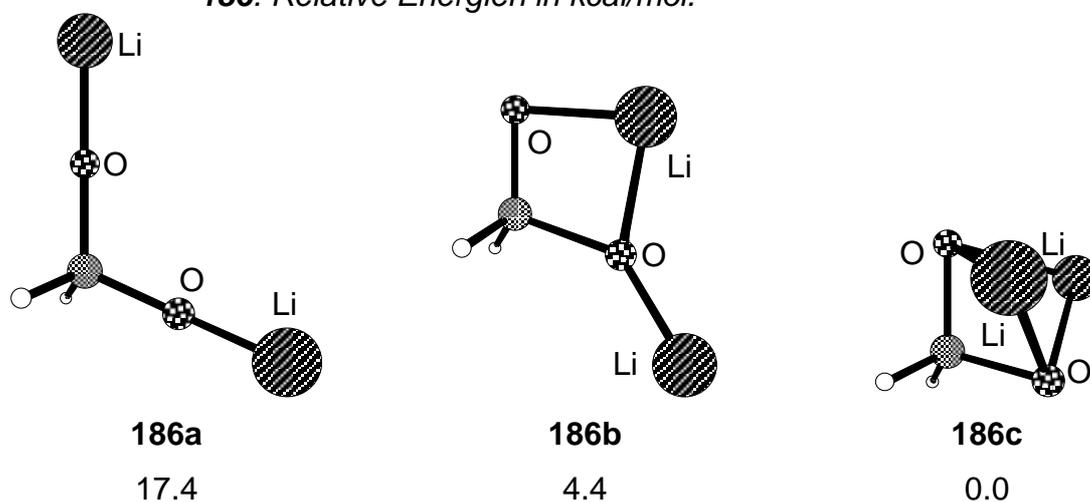


Abbildung 5.19 Isomere der berechneten dilithiierten tetraedrischen Zwischenstufe **186**. Relative Energien in kcal/mol.



Die Energien des Zerfalls (Abbildung 5.20) von **186** zu den Produkten (rechte Seite) Formaldehyd **161** und Lithiumoxid **187** zeigen, dass selbst das instabilste Isomer **186a** mit 23.1 kcal/mol noch eine Stabilität aufweist, die größer ist als diejenige von **HNaNn** (18.3 kcal/mol), dessen Analoga **38** (s. Abbildung 1.11, S. 12) und **177** (s. Abbildung 5.16, S. 82) sogar bei Raumtemperatur beobachtet werden können. Dies unterstützt den in Abbildung 5.18 beschriebenen Mechanismus.

Abbildung 5.20 MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G*-Zerfallsenergien in kcal/mol für die Isomere von **186**.

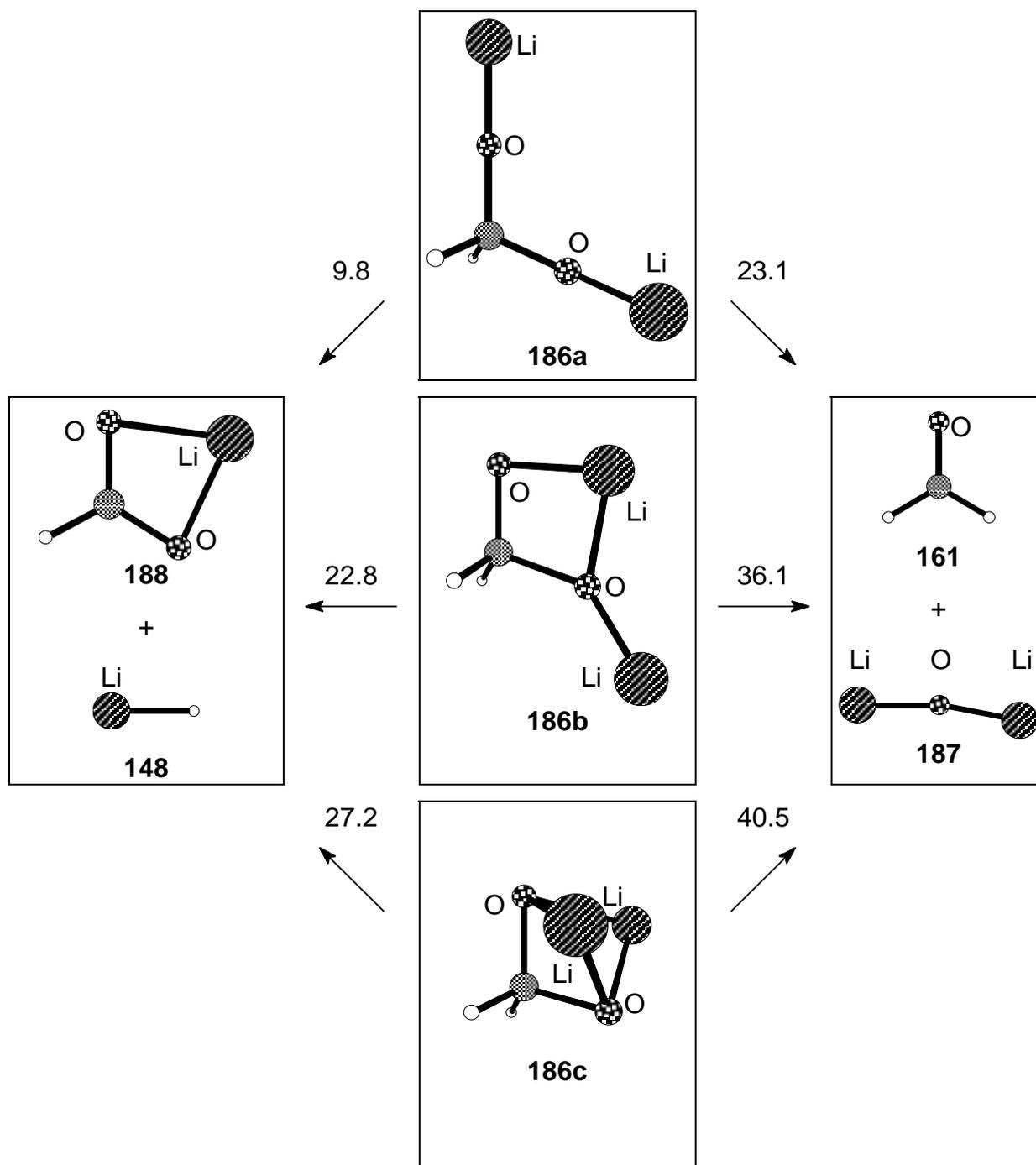
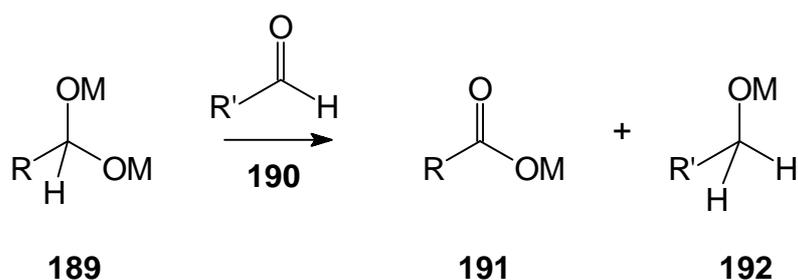


Abbildung 5.20 zeigt aber auch einen alternativen (und im hier berechneten Fall sogar günstigeren) Zerfallsweg für dilithiierte tetraedrische Intermediate **186**: den Zerfall in Lithiumformiat **188** und Lithiumhydrid **148** (linke Seite), dessen Umkehr der Addition nach *Gilman* und *van Ess* von **19** an **21** (s. Abbildung 5.18, S. 84) entspricht. Auch für diese Zerfallsreaktion gibt es experimentelle Beispiele, denn die Aldehydreduktionsreaktionen nach *Babler* und *Invergo* ($M = \text{MgHal}$) (s. Abbildung 1.26, S. 26) sowie nach *Cannizzaro* ($M = \text{Na}$) nutzen die Möglichkeit von dimetallierten tetraedrischen Intermediaten mit einem Wasserstoffsubstituenten **189** (Abbildung 5.21, S. 86), in Salze von Säuren **191** zu zerfallen und dabei ein Metallhydrid auf Aldehyde **190** zu übertragen.

Abbildung 5.21 Hydridübertragung aus dimetallierten tetraedrischen Zwischenstufen **189**.



Babler, Invergo: R, R' = Alkyl, Aryl, M = MgHal

Cannizzaro: R, R' = H, M = Na

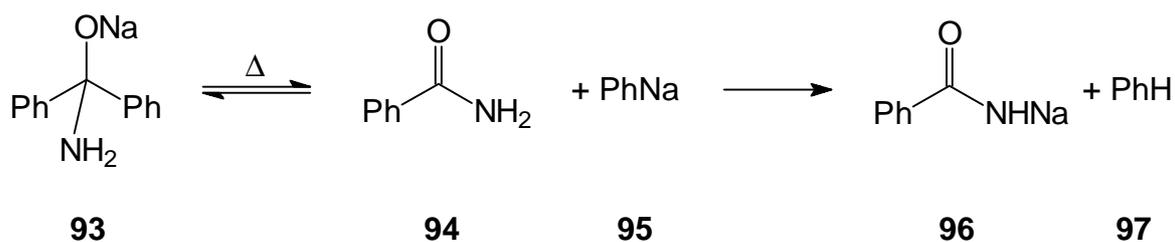
Die Tatsache, dass laut Rechnung (s. Abbildung 5.20, S. 85) der Zerfall von dimetallierten tetraedrischen Zwischenstufen **186** in Metallhydride **148** und Salze **188** um ca. 13 kcal/mol (im Lithiumfall) günstiger als der Zerfall in Carbonylverbindungen **161** und Metalloxide **187** ist, bedeutet, dass man durch Wahl der experimentellen Bedingungen die Reaktivität der Zwischenstufe **186** steuern kann: Führt man die Reaktion derart, dass keine der genannten Zerfallsreaktionen abläuft (z. B. durch niedrige Temperaturen), so wird eine anschließende wässrige Aufarbeitung zur Bildung von Carbonylverbindungen **161** führen, weil durch Protonierung die Austrittseigenschaften der OM-Gruppe verbessert werden. Wählt man die Reaktionsparameter jedoch so, dass Zerfallsreaktionen stattfinden (z. B. durch hohe Temperaturen), dann wird die thermodynamisch begünstigte Zerfallsreaktion in Metallhydride **148**

und Salze **188** bevorzugt stattfinden. Werden gleichzeitig leicht reduzierbare Verbindungen wie Aldehyde **190** (s. Abbildung 5.21, S. 86) angeboten, wird das Zerfallsgleichgewicht noch weiter verschoben. Außer dieser Gleichgewichtsverschiebung und der Temperatur lassen sich noch die Parameter M (Lithium, Magnesium oder Natrium), R und R' (Alkyl, Aryl, H) variieren, sodass ausgehend von der Reaktivität der berechneten Zwischenstufe **186** die verschiedenen literaturbekannten Reaktionen der Zwischenstufen **23** (Abbildung 5.18, S. 84) und **189** (Abbildung 5.21, S. 86) erklärt werden können.

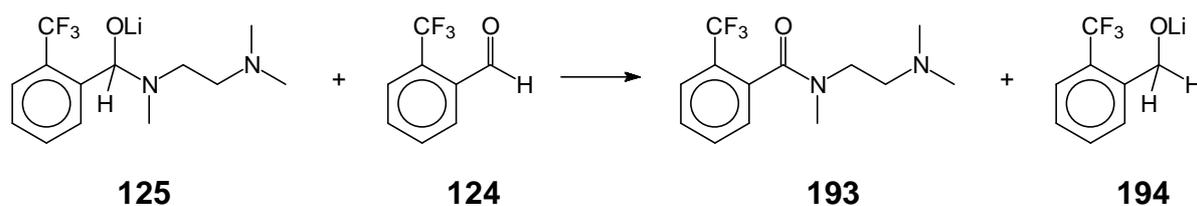
Auch für lithiierte tetraedrische Intermediate mit Aminogruppen wie z. B. **181** (s. Abbildung 5.17, S. 83) existieren Beispiele für alternative Zerfallsprozesse, bei denen nicht die Aminogruppe, sondern ein Rest R (Aryl oder H) als Austrittsgruppe fungiert. Die Rede ist von der *Haller-Bauer*-Reaktion (s. Abbildung 1.24, S. 24) sowie von der Beobachtung von *Wheatley et al.*,^{12h} dass lithiierte tetraedrische Intermediate aus Aldehyden und Lithiumamiden in der Lage sind, Restaldehyd in der Reaktionsmischung zu reduzieren (Abbildung 5.22).

Abbildung 5.22 Austritt von anderen Austrittsgruppen als der Aminogruppe in metallierten tetraedrischen Intermediaten durch Gleichgewichtsverschiebung.

Haller, Bauer



Wheatley et al.



Der Abbildung 5.5 (S. 59) lässt sich entnehmen, dass der Zerfall von **HHNa** (berechnetes Analogon zu **93** und **125**) unter Austritt von LiNH_2 **149** mit 34.9 kcal/mol nur geringfügig gegenüber dem Austritt von LiH **148** mit 39.1 kcal/mol begünstigt ist, so dass das Zerfallsgleichgewicht sehr leicht zu beeinflussen ist, wenn eine geeignete thermodynamische Steuerung möglich ist. Bei der *Haller-Bauer*-Reaktion beruht diese Steuerung auf der irreversiblen Bildung von Benzol **97** und mono-Natriumbenzoat **96**, wodurch die bei hohen Temperaturen auftretenden Zerfallsprodukte quantitativ dem Gleichgewicht entzogen werden. In der Reduktionsreaktion nach *Wheatley* et al. fungiert der Aldehyd **124** als Elektrophil, das im Gleichgewicht gebildetes Lithiumhydrid selektiv abfängt. Auch diese Abfangreaktion ist irreversibel, denn die analoge berechnete Reaktion **HHNa** + Formaldehyd **161** \rightarrow Formamid **152** + **HHH** ist mit -18.0 kcal/mol auf MP2/6-31+G*-Niveau exotherm.

Die bisher in diesem Abschnitt behandelten synthetisch wertvollen Intermediate zeichnen sich alle durch hohe thermodynamische Stabilitäten aus, was zu sehr selektiven Reaktionen führt, denn die gewünschten Reaktionsprodukte stellen immer spezielle Abfangprodukte der gebildeten stabilen Zwischenstufen dar (selektive Protonierung von Austrittsgruppen, Weiterreaktion bestimmter Zerfallsprodukte miteinander oder mit Elektrophilen).

Daher verwundert es nicht, wenn auch für Synthesen mit noch stabileren Intermediaten als den bisher behandelten eine starke thermodynamische Triebkraft vorhanden sein muss. Diese stabilsten metallierten tetraedrischen Intermediate stellen Metallalkoholate wie **HHH** dar, dessen Zerfallsenergie mit 57.2 kcal/mol die höchste berechnete Zerfallsenergie von lithiierten tetraedrischen Intermediaten in der vorliegenden Arbeit darstellt. Daher kann die Wasserstoffübertragungsreaktion zwischen den aluminierten Zwischenstufen **99** (s. Abbildung 1.25, S. 25) und **104** und den Carbonylverbindungen **64** und **101** in der *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reduktion und der *Oppenauer*-Oxidation nur durch drastische Konzentrationsgefälle der Reaktanden erzwungen werden: Bei der *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reduktion ist die Wasserstoffquelle Isopropanol **102** als Lösungsmittel in hoher Konzentration vorhanden, außerdem wird gleichzeitig seine oxidierte Form, das Aceton **101**, durch Abdestillieren dem Gleichgewicht entzogen, während das Aceton **101** bei der *Oppenauer*-Oxidation in hohem Überschuss verwendet wird und somit die Oxidation des Alkohols **103** fördert.

5.5 Zusammenfassung

Die quantenchemischen Rechnungen in diesem Kapitel haben gezeigt, dass die Stabilität und die Struktur lithierter tetraedrischer Zwischenstufen klaren Gesetzmäßigkeiten gehorchen. Sie sind abhängig von der Anzahl und Qualität der Austrittsgruppen, von der Elektronendonorfähigkeit der Substituenten, die sich sowohl auf die Ausbildung des anomeren Effekts als auch auf die Donorstabilisierung von Zerfallsprodukten auswirkt, von sterischen Effekten und von der Konformation der Substituenten.

Lithiierte tetraedrische Intermediate, die nicht die guten Austrittsgruppen $\bar{\text{O}}\text{R}$ oder $\bar{\text{S}}\text{R}$ enthalten (von der berechneten Verbindung **HHSa** abgesehen), sind am stabilsten und können auch (außer dem **HHSa**-Analogon) experimentell beobachtet werden. Alle anderen Intermediate sind instabiler, wobei die gemischt substituierten Verbindungen mit Stickstoffsubstituenten am instabilsten sind, weil Stickstoff der stärkste Donor im Molekül ist und sowohl thermodynamisch als auch kinetisch den Zerfall erleichtert. In gemischt substituierten Intermediaten mit Schwefel tritt stets der Schwefelsubstituent aus, weil Schwefel der schwächste Donor ist. Dieser Donoreffekt überwiegt in gemischt substituierten Intermediaten gegenüber dem Effekt, dass die gleichmäßig substituierten Verbindungen **HHSa**, **HSaSa** und **SaSaSa** relativ stabil sind verglichen mit ihren Sauerstoffhomologen **HHOa**, **HOaOn** und **OnOnOn**, die auf Grund von besonders starken Li-O-Wechselwirkungen in den Zerfallsprodukten destabilisiert werden.

Der berechnete Trend der Stabilitäten für monosubstituierte lithiierte tetraedrische Intermediate korreliert gut mit der C-O-Bindungslänge dieser Moleküle, weil hier nur der Einfluss eines einzigen Substituenten zum Tragen kommt. Bei höherer Substitution als Monosubstitution überlagern sich die für die verschiedenartigen Spezies beobachteten Substituenteneffekte im Intermediat (fließen ein in die C-O-Bindungslänge und die Stabilitätsberechnung) und in den Zerfallsprodukten (fließen nur in die Stabilitätsberechnung ein), sodass kein Zusammenhang mehr erkennbar ist.

Systematisch hingegen ist der Zusammenhang der C-O-Bindungslängen mit dem Grad und der Art der Substitution sowie der Konformation der Substituenten, was durch Aufstellung eines Inkrementensystems mit Durchschnittsparametern und erfolgreiche Reproduktion der quantenchemisch berechneten Werte durch die parametrisierten Werte gezeigt wurde.

Das rein thermodynamische Rechenmodell ist nicht nur in der Lage, Regelmäßigkeiten innerhalb der Gruppe der berechneten Intermediate aufzuzeigen, sondern gibt auch das Reaktionsverhalten von Lithiumnukleophilen mit Carbonylverbindungen in Lösung, welches in der Arbeitsgruppe *Boche* untersucht wurde, richtig wieder. Darüber hinaus hilft es, so verschiedene Reaktionen wie die *Haller-Bauer*-Reaktion, die *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reduktion, die *Oppenauer*-Oxidation, die *Cannizzaro*-Reaktion, die *Evans*-Ketonsynthese und andere mechanistisch zu verstehen.

6 Quantenchemische Berechnung der Additionsreaktion von metallorganischen Nucleophilen mit Carbonsäurederivaten

Wurden in Kapitel 5 unter anderem die Stabilitäten und damit die Reaktivitäten metallierter tetraedrischer Intermediate behandelt, soll in diesem Kapitel die Bildung der Zwischenstufen aus den Edukten im Mittelpunkt stehen. Ausgehend von Carbonylverbindungen und metallorganischen Reagentien wird der Weg der Addition mithilfe von quantenchemischen Berechnungen unter Einbeziehung von Übergangszuständen charakterisiert. Den Energien der gebildeten Intermediate wird darüber hinaus jeweils die Energie der Zerfallsprodukte gegenübergestellt, um die Stabilitäten der im vorliegenden Kapitel berechneten Intermediate (wie in Kapitel 5) thermodynamisch abschätzen zu können. Übergangszustandsoptimierungen des Zerfalls hatten sich in einigen Fällen als schwierig erwiesen und werden in der nachfolgenden Diskussion zur Vermeidung eines lückenhaften Bildes weggelassen.

Diese Untersuchung soll neben der Verdeutlichung der unterschiedlichen Reaktivität von lithium- und magnesiumorganischen Verbindungen auch charakteristische Unterschiede im Reaktionsverhalten verschiedener Carbonylverbindungen aufzeigen, wobei vor allem den bemerkenswerten Eigenschaften von Weinrebamiden besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird. Hierbei sind kinetische Komplexierungseffekte von großer Bedeutung.

6.1 Die Edukte

Bevor Reaktionsprofile von metallorganischen Reagentien und Carbonsäurederivaten diskutiert werden, sollen hier einige grundlegende Betrachtungen zu diesen Verbindungen angestellt werden.

In den durchgeführten Rechnungen sind wiederum vereinfachte Moleküle (Alkyl- und Arylsubstituenten durch Wasserstoffe ersetzt) auf MP2-Niveau berechnet worden (MP2/6-31+G**/MP2/6-31+G* für die Grundzustandsbetrachtungen in Abschnitt 6.1, MP2/6-31+G**/MP2/6-31G* für die Reaktionsprofile mit Übergangszuständen in Abschnitt 6.2).

Der Vergleich der HOMOs, also der relevanten Grenzorbitale für einen nukleophilen Angriff, von Lithiumhydrid **197** (Abbildung 6.1) und Fluormagnesiumhydrid **227** (berechnete Analoga für Lithiumorganyle und Grignardreagentien) zeigt, dass die Energie des HOMOs von Lithiumhydrid mit -0.298 a. u. um 0.112 a. u. größer ist als die HOMO-Energie von Fluormagnesiumhydrid (-0.410 a. u.). Daher besitzen Lithiumorganyle stärker ausgeprägte nukleophile Eigenschaften als Grignardreagentien und sollten daher reaktiver in der betrachteten Additionsreaktion sein.

Abbildung 6.1 HOMOs von Lithiumhydrid und Fluormagnesiumhydrid (MP2/6-31+G*-Optimierungen), Orbitalenergien in a. u. Die Darstellungen entsprechen Elektronendichten von 0.1 a. u.

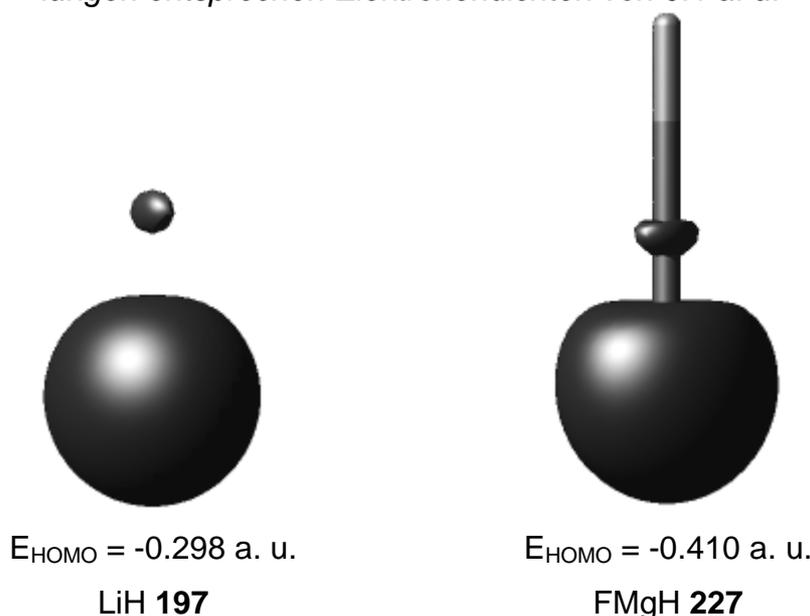


Tabelle 6.1 zeigt einen Vergleich der Komplexierungsenergien von Lithiumhydrid bzw. Fluormagnesiumhydrid mit Wasser und Ammoniak. In beiden Fällen lässt sich eine etwas höhere Komplexierungsenergie mit Stickstoff beobachten (ca. 3 kcal/mol), und die insgesamt recht hohen Wechselwirkungsenergien von um die 20 kcal/mol weisen darauf hin, dass Komplexierung generell eine wichtige Rolle in der Additionsreaktion von Organometallverbindungen an Carbonylverbindungen spielen sollte.

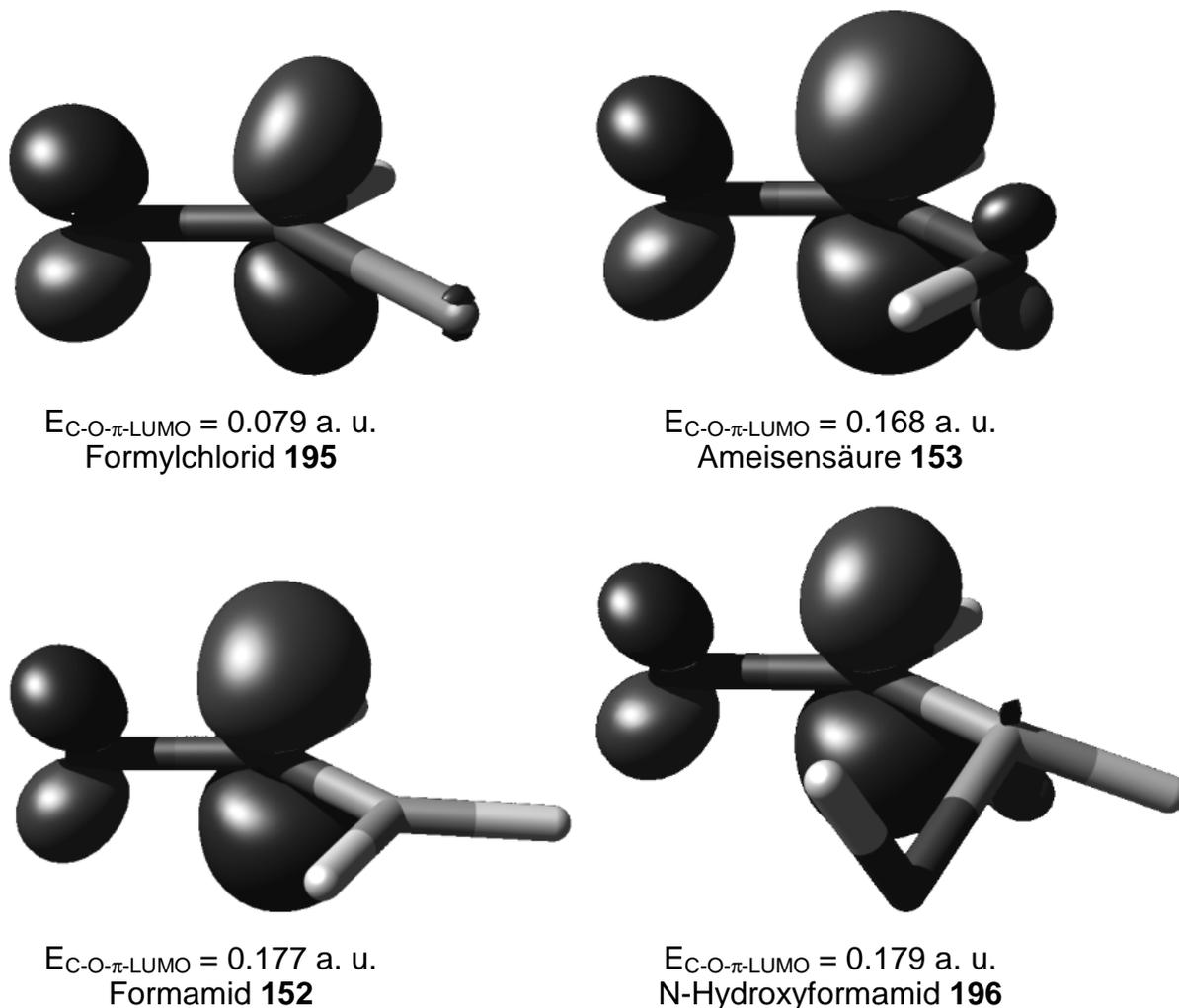
Tabelle 6.1 *MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G*-Ergebnisse in kcal/mol für die Komplexierung von Lithiumhydrid bzw. Fluormagnesiumhydrid mit Wasser und Ammoniak.*

Verbindung	E (MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G*) inkl. ZPE (MP2/6-31+G*) (kcal/mol)	Komplexierungsenergie (E _b - E _a) (kcal/mol)
a) LiH + H ₂ O	-52826.7	
b) LiH · H ₂ O	-52846.0	-19.3
a) LiH + NH ₃	-40364.5	
b) LiH · NH ₃	-40387.1	-22.6
a) FMgH + H ₂ O	-235993.0	
b) FMgH · H ₂ O	-236014.7	-21.7
a) FMgH + NH ₃	-223530.8	
b) FMgH · NH ₃	-223555.6	-24.8

Die in diesem Kapitel behandelten Carbonsäurederivate sind für die Rechnung vereinfachte Vertreter der Substanzklassen Säurechloride, Ester, Dialkylamide und Weinrebamide.

Wie in der Einleitung erwähnt (Abbildung 1.2, S. 2), wechselwirkt bei der Addition das in Abbildung 6.1 gezeigte HOMO des Nucleophils mit dem LUMO der C-O- π -Bindung der Carbonylverbindung. Diese LUMOs sind für Formylchlorid **195**, Ameisensäure **153**, Formamid **152** und N-Hydroxyformamid **196** in Abbildung 6.2 dargestellt.

Abbildung 6.2 C-O- π^* -Orbitale (C-O- π -LUMO) der Ausgangscarbonylverbindungen (MP2/6-31+G*-Optimierungen), Orbitalenergien in a. u. Die Darstellungen entsprechen Elektronendichten von 0.1 a. u.



Die Form der Orbitale am Kohlenstoff zeigt, dass der günstigste Angriff eines Nucleophils tatsächlich nicht im 90° -Winkel zur C-O-Bindung, sondern im *Bürgi-Dunitz*-Winkel erfolgen sollte, weil so die Überlappung der Grenzorbitale der Reaktanden maximal ist.

Die Orbitalformen und -größen der verschiedenen Carbonylverbindungen zeigen keine auffälligen Unterschiede. Charakteristischer sind die Orbitalenergien: Formylchlorid **195** besitzt mit 0.079 a. u. das tiefstliegende C-O- π -LUMO und ist daher elektrophiler als Ameisensäure **153** mit 0.168 a. u. Am wenigsten elektrophil sind die Amide **152** und **196**, die sich trotz ihres unterschiedlichen Reaktionsverhaltens gegenüber metallorganischen Nucleophilen (s. Abschnitt 6.2.4, S. 106) nicht in ihrer Elektrophilie unterscheiden.

6.2 Reaktionsprofile der Addition

6.2.1 Reaktion von metallorganischen Nucleophilen mit Carbonsäurechloriden

Für die gegenüber Nucleophilen sehr reaktiven Carbonsäurechloride konnte bisher kein tetraedrisches Intermediat sicher nachgewiesen werden – weder experimentell noch in den meisten quantenchemischen Rechnungen (s. Abschnitt 1.6, S. 16). Auch in der vorliegenden Arbeit gelang die Optimierung eines metallierten tetraedrischen Intermediats mit Chlor nur in einem einzigen Fall: der in Abbildung 5.4 (S. 58) gezeigten Verbindung **HHCl** mit Lithium als Metall. Die Energie dieses Intermediats wurde zu Vergleichszwecken in Abbildung 6.3 aufgenommen.

6.2.1.1 Addition von Lithiumorganen

Abbildung 6.3 *MP2/6-31+G*/MP2/6-31G*-Reaktionspfad der Addition von Lithiumhydrid an Formylchlorid. E_A : Aktivierungsenergie, Energie von **HHCl** auf $MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G^*$ -Niveau (mit Stern gekennzeichnet), Energie der Zerfallsprodukte in kcal/mol.*

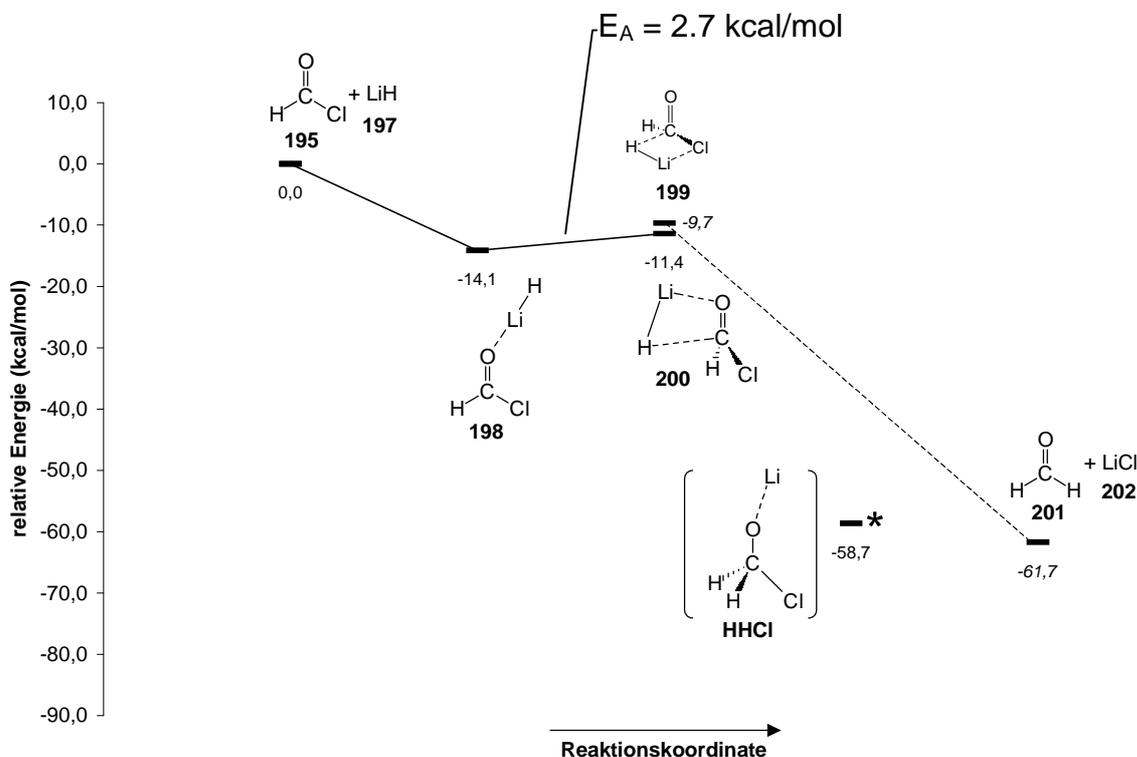


Abbildung 6.3 zeigt, dass auf der MP2/6-31G*-Hyperfläche (dem Niveau der Geometrieoptimierung) kein tetraedrisches Intermediat als Additionsprodukt gebildet wird. Die Reaktion von Lithiumhydrid **197** mit Formylchlorid **195** verläuft nach Komplexierung des Lithiums am Carbonylsauerstoff über einen sehr flachen Übergangszustand **200** (Aktivierungsenergie: 2.7 kcal/mol), der nicht zum tetraedrischen Intermediat führt. Leider konnte trotz IRC-Berechnungen von dieser Übergangszustandsgeometrie ausgehend nicht das Minimum ermittelt werden,* mit dem der Vorkomplex **198** über **200** verbunden ist. Auf der MP2/6-31+G*-Hyperfläche ist dieses Minimum jedoch die tetraedrische Zwischenstufe **HHCl**, die allerdings verglichen mit den Zerfallsprodukten **201** und **202** eine exotherme Zerfallsenergie von -3.0 kcal/mol aufweist, die exothermste Zerfallsenergie aller in Abschnitt 6.2 berechneten Intermediate (s. Fußnote S. 100).

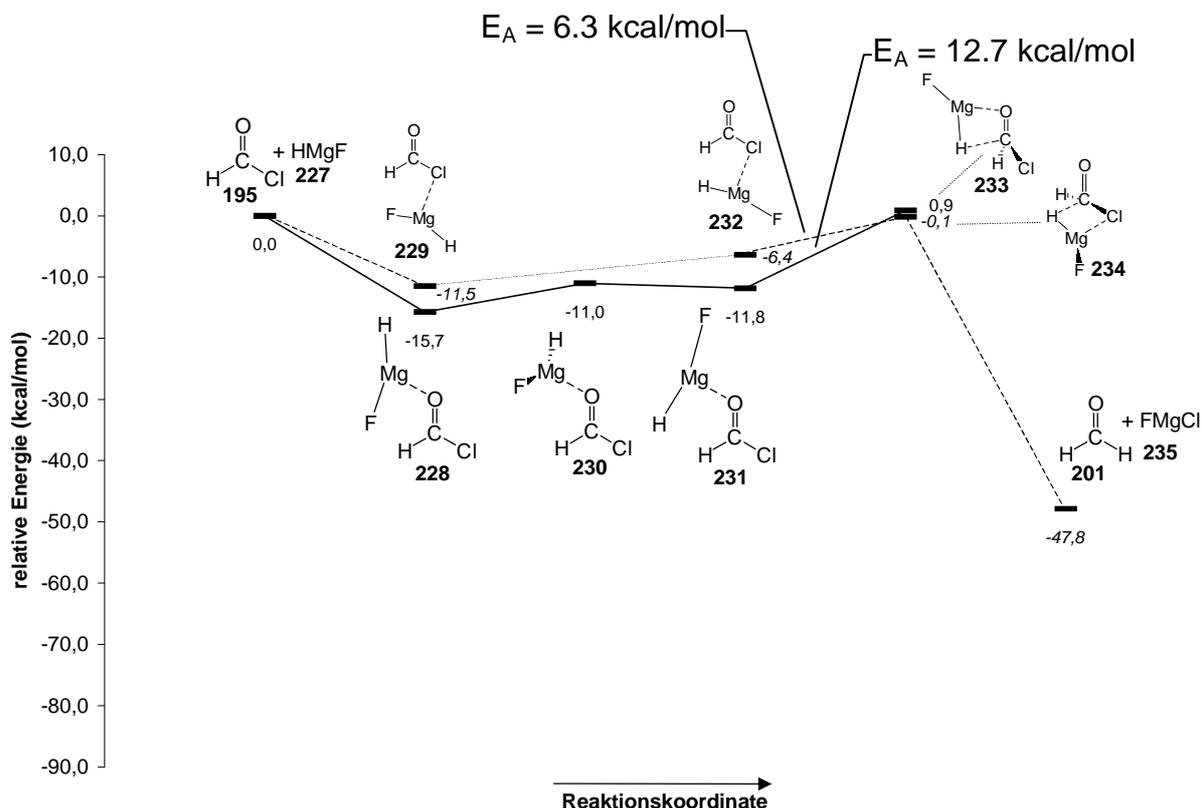
In Abbildung 6.3 ist auch ein zweiter Übergangszustand **199** eingezeichnet, bei dem das Lithiumatom nicht am Carbonylsauerstoff, sondern am Chlor gebunden ist. Dieser Übergangszustand stellt eine mögliche Alternative zur Reaktion von Lithiumhydrid **197** mit Formylchlorid **195** dar, bei der das Zerfallsprodukt Lithiumchlorid **202** im Übergangszustand schon vorgebildet ist. Leider konnte die (vermutlich ebenfalls geringe) Aktivierungsenergie nicht ermittelt werden, denn ein Vorkomplex mit Lithium am Chloratom von **195** stellt kein Minimum auf der gewählten Hyperfläche dar.

Die beiden berechneten Mechanismen entsprechen nicht dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus, sondern stellen vielmehr eine direkte nukleophile Substitution am Carbonylkohlenstoff dar, wie sie (fälschlicherweise) von *Dewar* für die Esterverseifung angenommen worden war (s. Abschnitt 1.4, S. 8). Für Reaktionen von Säurechloriden mit Nucleophilen ist die direkte Substitution jedoch auch von anderen Autoren beschrieben worden.^{22a-c}

* Die Hyperfläche wird nach Erreichen einer tetraedrischen Nichtminimumsgeometrie sehr flach. Es ist allerdings zu vermuten, dass auch hier letztlich die Produkte **201** und **202** gebildet werden.

6.2.1.2 Addition von Grignardreagentien

Abbildung 6.4 MP2/6-31+G*/MP2/6-31G*-Reaktionspfad der Addition von Fluormagnesiumhydrid an Formylchlorid. E_A : Aktivierungsenergie, Energie der Zerfallsprodukte in kcal/mol.



Auch bei der Reaktion mit Grignardreagentien (Abbildung 6.4) lässt sich keine tetraedrische Zwischenstufe optimieren. Fluormagnesiumhydrid **227** bildet mit Formylchlorid **195** einen Vorkomplex mit Magnesium am Carbonylsauerstoff. Die beiden Rotamere **228*** und **231** bezüglich der Mg-O-Bindung sind durch den flachen Übergangszustand **230** verbunden. Rotamer **231** führt schließlich zur Substitution von Chlor gegen Wasserstoff über den Übergangszustand **233,**** der mit einer Aktivierungsenergie von 12.7 kcal/mol (die gegenüber dem lithiuanalogen Fall um

* Vorkomplexe wie **228** und **229** sind in den Rechnungen vermutlich gegenüber Vorkomplexen wie **231** und **232** u. a. deshalb begünstigt, weil sich Fluor-Wasserstoff-Wechselwirkungen ausbilden.

** Hier konnte eine IRC-Verfolgung leider ebenfalls keinen Aufschluss über die Primärzerfallsprodukte liefern.

10.0 kcal/mol erhöht ist) bestätigt, dass die nukleophilen Eigenschaften von Grignardreagentien geringer ausgeprägt sind als die von Lithiumorganyle.

Wie im Lithiumfall findet man auch hier einen alternativen Mechanismus mit Komplexierung am Chloratom im Übergangszustand **234**, der sogar nur 6.3 kcal/mol über der an Chlor vorkomplexierten Verbindung **232** liegt, die durch Rotation aus **229** gebildet wird (der Übergangszustand der Rotation konnte nicht optimiert werden). **229** ist energetisch 4.2 kcal/mol ungünstiger als **228**, was eine Vorkomplexierung an Chlor wohl aber nicht ausschließt.

Daher existiert mit diesem alternativen Mechanismus auch für die Reaktion von Säurechloriden mit Grignardreagentien ein Substitutionspfad, der eine geringe Aktivierungsenergie besitzt.

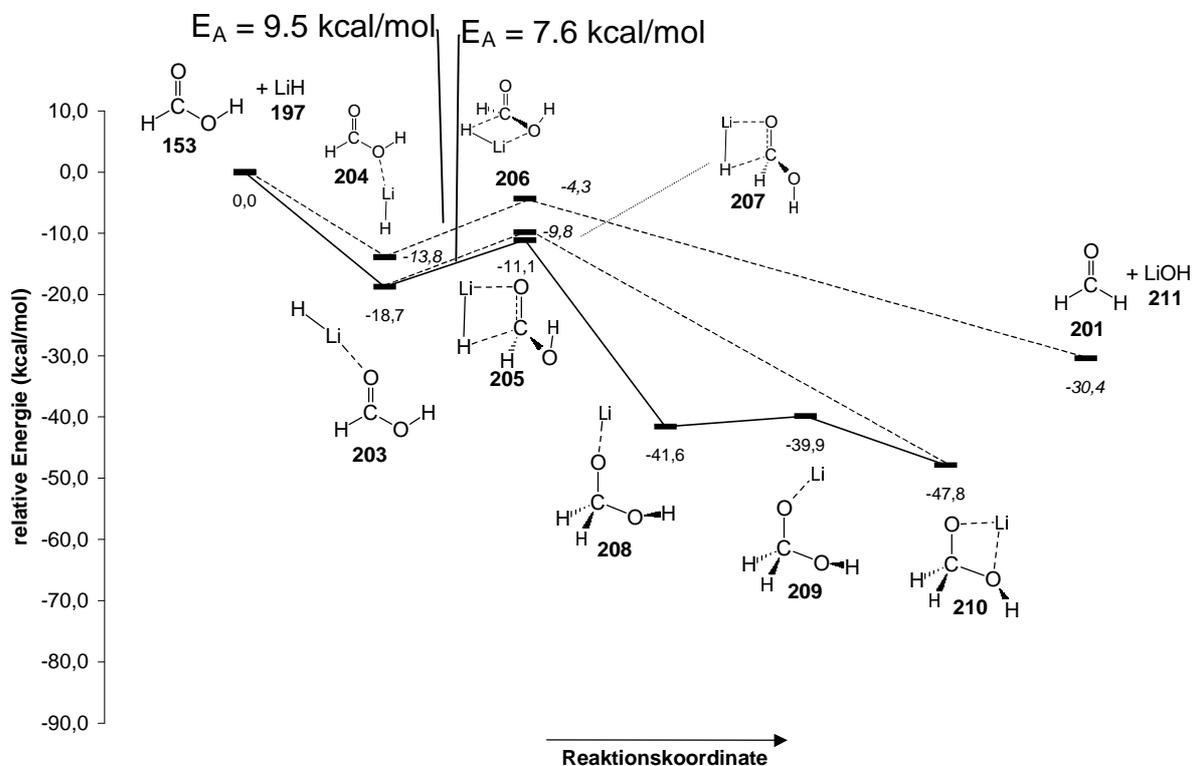
Diese hohe Reaktivität ermöglicht die direkte Synthese von Ketonen aus Säurechloriden mit Grignardreagentien bei tiefen Temperaturen³⁰ ohne die Bildung von Doppeladditionsprodukten, obwohl keine (oder keine stabile) tetraedrische Zwischenstufe gebildet wird, denn während der Reaktion gebildetes Produktketon stellt für das gegenüber Grignardreagentien hoch reaktive Säurechlorid offensichtlich keine nennenswerte Konkurrenz dar, sodass das Grignardreagens selektiv mit dem Säurechlorid abreagiert (s. Abschnitt 1.7.1, S. 19).

6.2.2 Reaktion von metallorganischen Nucleophilen mit Carbonsäureestern

Auch Ester sind sehr reaktive Elektrophile und reagieren daher schon bei tiefen Temperaturen mit Organometallverbindungen.⁴⁹

6.2.2.1 Addition von Lithiumorganylanen

Abbildung 6.5 *MP2/6-31+G*/MP2/6-31G*-Reaktionspfad der Addition von Lithiumhydrid an Ameisensäure. E_A : Aktivierungsenergie, Energie der Zerfallsprodukte in kcal/mol.*



Die hohe Reaktivität von Carbonsäureestern (Abbildung 6.5) gegenüber Lithiumorganylanen zeigt sich in den geringen Aktivierungsenergien über die Übergangszustände **205*** (7.6 kcal/mol) und **206** (9.5 kcal/mol), wobei **205** zur Bildung der tetraedrischen Intermediate **208** und **210** (verbunden über **209**) führt.

* **205** nimmt eine um 1.3 kcal/mol günstigere Konformation ein als der Übergangszustand **207**, der aber ebenfalls (und zwar direkt) zum Intermediat **210** führen sollte.

210 ist 17.4 kcal/mol stabiler* als die Zerfallsprodukte Formaldehyd **201** und Lithiumhydroxid **211**.

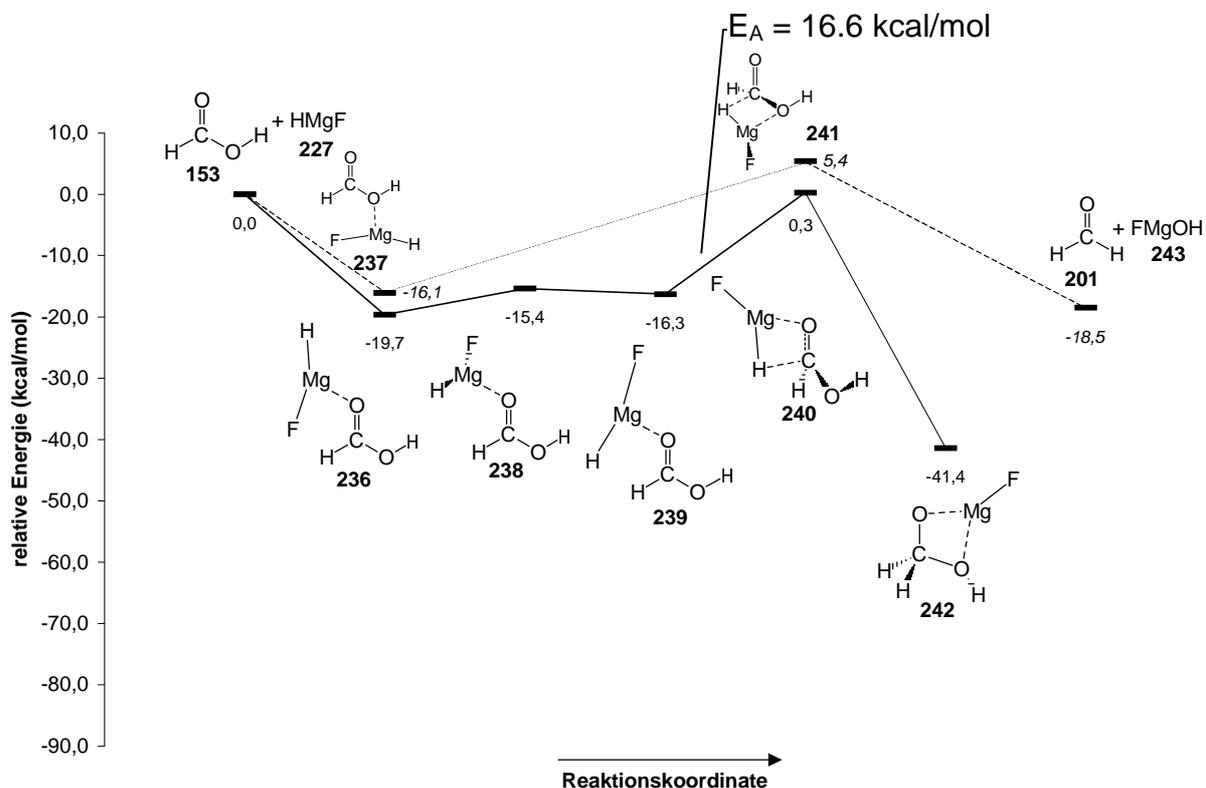
Die geringe Energiedifferenz der Vorkomplexe **203** und **204** von 4.9 kcal/mol macht auch hier den Reaktionsweg über **206** ohne Bildung eines tetraedrischen Intermediats denkbar, zumal die Aktivierungsenergie von 9.5 kcal/mol nur wenig größer als beim Weg über **205** ist. Dies würde dem Mechanismus der Esterverseifung nach *Bender*^{9a,10a} widersprechen, bei dem ein tetraedrisches Intermediat nachgewiesen wurde. In *Benders* Arbeiten wurden allerdings andere Nucleophile verwendet. Auch in Tieftemperatur-NMR-Experimenten in der Arbeitsgruppe *Boche*⁴⁹ wurde kein metalliertes tetraedrisches Intermediat wie **208** oder **210** nachgewiesen, aber dies kann auf seine geringe Stabilität und die experimentelle Beschränkung auf Temperaturen > -105 °C zurückzuführen sein.

Ob also neben dem Reaktionsweg über die Bildung einer tetraedrischen Zwischenstufe der energetisch etwas ungünstigere direkte Substitutionsmechanismus als Nebenreaktion zum Tragen kommt, bleibt fraglich.

* Die in diesem Kapitel ermittelten Stabilitäten können nicht direkt mit den Stabilitäten aus Kapitel 5 verglichen werden, weil erstens ein geringfügig unterschiedliches Rechenniveau verwendet wurde und weil hier zweitens auch Intermediate mit interner Komplexierung in die Rechnungen einbezogen wurden. Zerfallsenergien im vorliegenden Kapitel sind daher stets endothermer als in Kapitel 5. Die Tatsache, dass alle Zerfallsenergien ausgehend von tetraedrischen Intermediaten endotherm sind, ist darüber hinaus auf den fehlenden Einschluss von Solvatation und die Behandlung der Zerfallsprodukte als separierte Moleküle statt als Produktkomplexe zurückzuführen. Innerhalb des vorliegenden Kapitels können Stabilitäten aber verglichen werden.

6.2.2.2 Addition von Grignardreagentien

Abbildung 6.6 *MP2/6-31+G*/MP2/6-31G*-Reaktionspfad der Addition von Fluor-magnesiumhydrid an Ameisensäure. E_A : Aktivierungsenergie, Energie der Zerfallsprodukte in kcal/mol.*



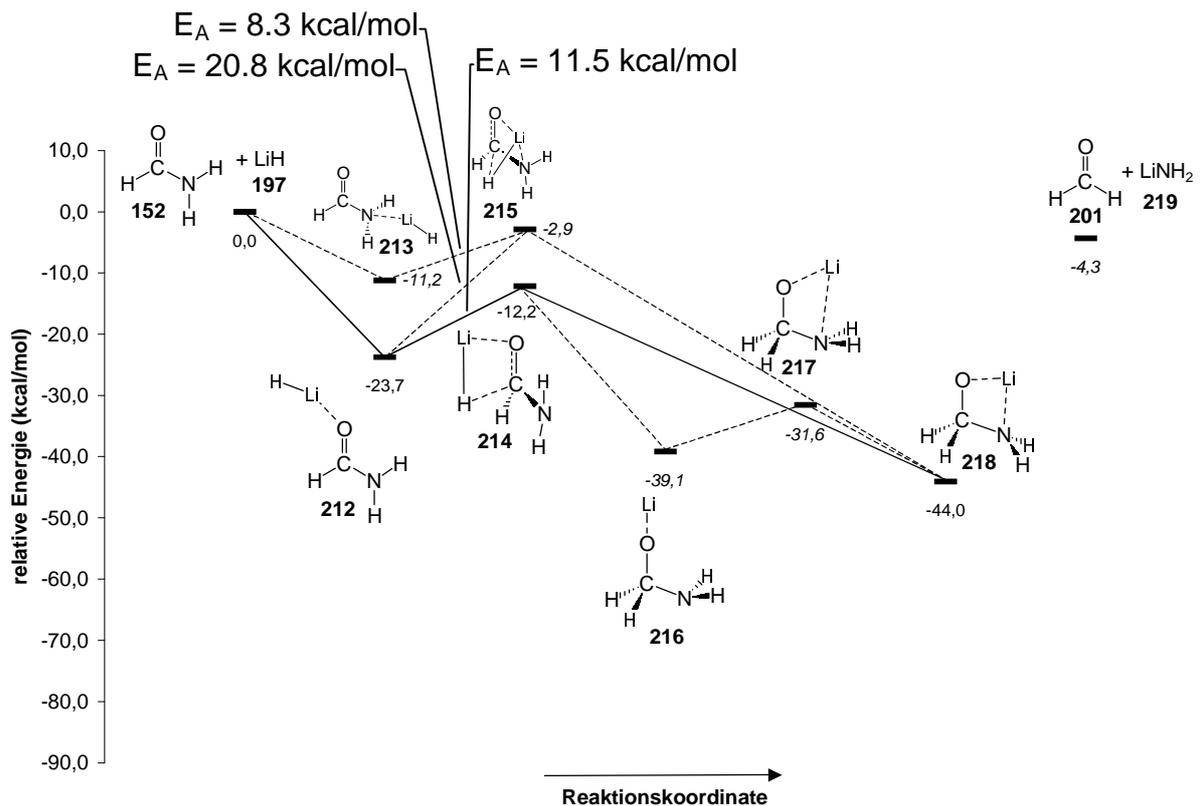
Im Magnesiumfall (Abbildung 6.6) ergibt sich das gewohnte Bild: Die Aktivierungsenergie der Addition ausgehend vom Vorkomplex **239** (gebildet durch Isomerisierung von **236** über **238**) zum Übergangszustand **240** ist mit 16.6 kcal/mol um 9.0 kcal/mol höher als im Lithiumfall, aber wohl niedrig genug, um eine Reaktion zu ermöglichen. Die Reaktion wird tatsächlich beobachtet,⁴⁹ jedoch nicht das Vorliegen einer tetraedrischen Zwischenstufe **242**, vermutlich weil auch sie nur 22.9 kcal/mol günstiger als die Zerfallsprodukte **201** und **243** ist.

Auch hier ist wiederum der Weg über eine nur 3.6 kcal/mol ungünstigere Vorstufe **237** mit Komplexierung der Austrittsgruppe ohne Bildung eines Intermediats denkbar. Das reaktive Rotamer von **237** konnte leider nicht berechnet werden, aber die Aktivierungsenergie über den Übergangszustand **241** sollte sich nicht wesentlich von derjenigen über **240** unterscheiden, sodass auch hier der direkte Substitutionsmechanismus nicht ausgeschlossen werden kann.

6.2.3 Reaktion von metallorganischen Nukleophilen mit Carbonsäureamiden

6.2.3.1 Addition von Lithiumorganylen

Abbildung 6.7 *MP2/6-31+G*/MP2/6-31G*-Reaktionspfad der Addition von Lithiumhydrid an Formamid. E_A : Aktivierungsenergie, Energie der Zerfallsprodukte in kcal/mol.*



Die Addition von Lithiumreagentien an Carbonsäureamide ist mit einer größeren Aktivierungsenergie (11.5 kcal/mol) verbunden als deren Addition an andere bisher behandelte Carbonylverbindungen. Die Reaktion verläuft über die Vorkomplexierung von Lithiumhydrid **197** am Carbonylsauerstoff von Formamid **152** unter Bildung des Addukts **212**, das über den Übergangszustand **214** zum tetraedrischen Intermediat **218** führt, das mit einer Zerfallsenergie von 39.7 kcal/mol eine sehr hohe Stabilität gegenüber den Zerfallsprodukten **201** und **219** aufweist. Die sofortige Bildung von **218** wird durch eine Minimumsgeometrieoptimierung ausgehend von **214** nahege-

legt, die im Minimum **218** endet.* Denkbar ist allerdings auch, dass zunächst das Intermediat **216** mit anomerem Effekt gebildet wird, das dann über den Übergangszustand **217** zum Intermediat **218** isomerisiert. Die berechneten Stabilitäten der Intermediate decken sich mit den experimentellen Befunden: Intermediate wie **216** oder **218** können, wie bereits beschrieben, im NMR beobachtet,^{29,49} kristallisiert^{12b,e,f,g,h} und zur Synthese von Ketonen^{7i,j} verwendet werden.

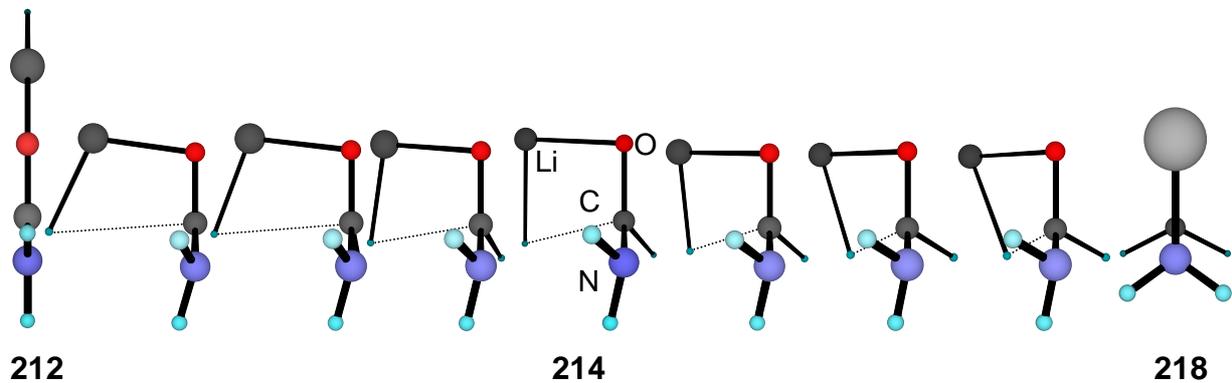
Die Reaktion über den chelatisierten Übergangszustand **215** ist nicht sehr wahrscheinlich, denn obwohl die Aktivierungsenergie ausgehend vom Vorkomplex **213** mit 8.3 kcal/mol gering ist, ist die Energie dieses Vorkomplexes verglichen mit der Energie des Vorkomplexes **212** wohl zu hoch und damit die Populierung dieses Zustands zu gering, um diese Route zu ermöglichen (12.5 kcal/mol Differenz). Eine Reaktion ausgehend vom Vorkomplex **212** über den Übergangszustand **215** kann aber wegen der hohen Aktivierungsenergie von 20.8 kcal/mol ausgeschlossen werden.** Chelatisierung führt also im vorliegenden Fall zur Destabilisierung des Übergangszustands, ganz im Gegensatz zur Situation bei Weinrebamiden, wie sich in Abschnitt 6.2.4 zeigen wird. Der Grund ist vermutlich in der zu starken Verdrillung der C-N-Bindung aus der planaren Anordnung im Edukt bei Chelatisierung im Übergangszustand **215** zu suchen.

Die hohe Aktivierungsenergie der Addition von Lithiumorganylen an Carbonsäureamide ist auf die in Abschnitt 6.1 gezeigte geringe Elektrophilie von Amidem mit ihrem hochliegenden C-O- π -LUMO zurückzuführen. Diese Eigenschaft von Amidem beruht hauptsächlich auf der starken Donorfähigkeit des Stickstoffs (s. Abschnitt 5.2, S. 63). Das freie Elektronenpaar am Stickstoff wird nahezu vollständig zum π -bindenden Elektronenpaar der C-N-Bindung, was sich in einer planaren Geometrie am Stickstoff und stark gehinderter Drehbarkeit um die C-N-Bindung bemerkbar macht. Diese Planarität ist auch im Vorkomplex **212** (Abbildung 6.8) noch zu beobachten.

* Startpunkt der Optimierung war eine Geometrie, die durch Auslenkung entlang der imaginären Schwingung in Richtung der Produkte erhalten wurde.

** Ein Chelat-Vorkomplex mit Li an O und N konnte nicht optimiert werden.

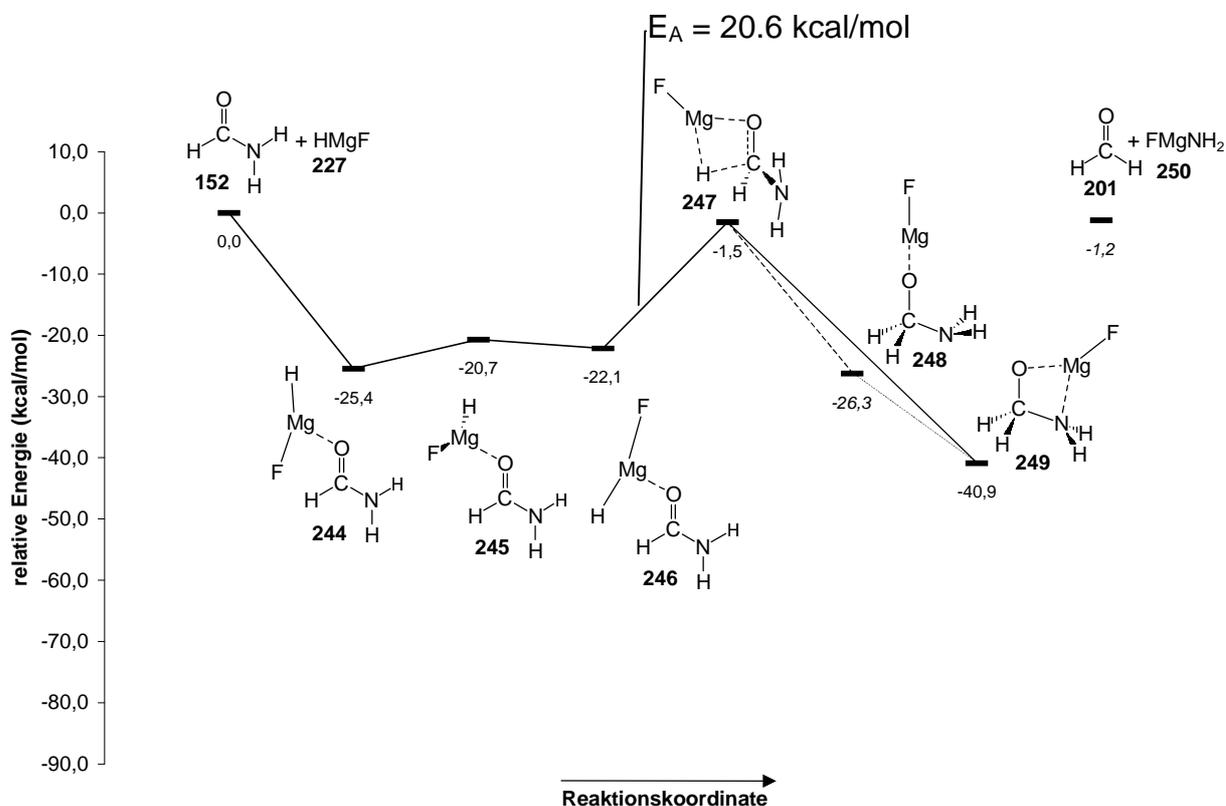
Abbildung 6.8 Vorkomplex **212**, Übergangszustand **214** mit Visualisierung der imaginären Schwingung und tetraedrisches Intermediat **218**.



Während des Durchgangs durch den Übergangszustand **214** wird der Stickstoff zunehmend pyramidal, bis das freie Elektronenpaar im tetraedrischen Intermediat **218** schließlich vollständig ausgebildet ist, während es in **212** noch quasi bindend war. Die Konkurrenz des HOMOs des Hydrids mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff um das C-O- π -LUMO wird also zugunsten des Hydrids entschieden.

6.2.3.2 Addition von Grignardreagentien

Abbildung 6.9 *MP2/6-31+G*/MP2/6-31G*-Reaktionspfad der Addition von Fluormagnesiumhydrid an Formamid. E_A : Aktivierungsenergie, Energie der Zerfallsprodukte in kcal/mol.*



Ein ähnlich stabiles Intermediat **249** wie das entsprechende Intermediat **218** im Lithiumfall (die Zerfallsenergie beträgt ebenfalls 39.7 kcal/mol) findet man auch bei der Addition von Grignard-Verbindungen an Carbonsäureamiden. Der berechnete Reaktionspfad (ein alternativer Pfad mit Chelatisierung im Übergangszustand wurde hier nicht in Betracht gezogen) verläuft wiederum über einen Primärkomplex **244** des Metallorganyls mit dem Amid, anschließender Rotation um die Mg-O-Bindung über den Übergangszustand **245**, Bildung des reaktiven Komplexes **246**, Addition des Hydrids an die Carbonylbindung über den Übergangszustand **247** (bei dem sich eine ähnliche Geometrie wie bei **214** beobachten lässt) und Bildung der Intermediate **248** bzw. **249** (der Übergangszustand der Umwandlung von **248** in **249** ließ sich nicht ermitteln). Der entscheidende Unterschied zur Reaktion mit Lithiumorganylen liegt in der sehr hohen Aktivierungsenergie von 20.6 kcal/mol, die dazu führt, dass Grignardreagentien erst bei viel höheren Temperaturen mit Carbonsäureamiden reagieren als Lithiumorganyle.⁴⁹

6.2.4 Reaktion von metallorganischen Nucleophilen mit Weinrebamiden

Wie in Abschnitt 1.7.1.2 (S. 21) angesprochen, hat die geringe Reaktivität von Dialkylcarbonsäureamiden, u. a. gegenüber Grignardreagentien, und die (vermutlich damit verbundene) Tendenz zu Nebenreaktionen (ebenfalls im Grignard-Fall) zur Schaffung einer neuen Klasse von Amiden, den Weinrebamiden, geführt. Diese zeichnen sich durch ihre exzellente Reaktivität und eine dadurch bewirkte hohe Selektivität aus: In Molekülen mit Ester- und Weinrebamidgruppen wird z. B. ausschließlich das Weinrebamid von metallorganischen Nucleophilen angegriffen.^{32e,i}

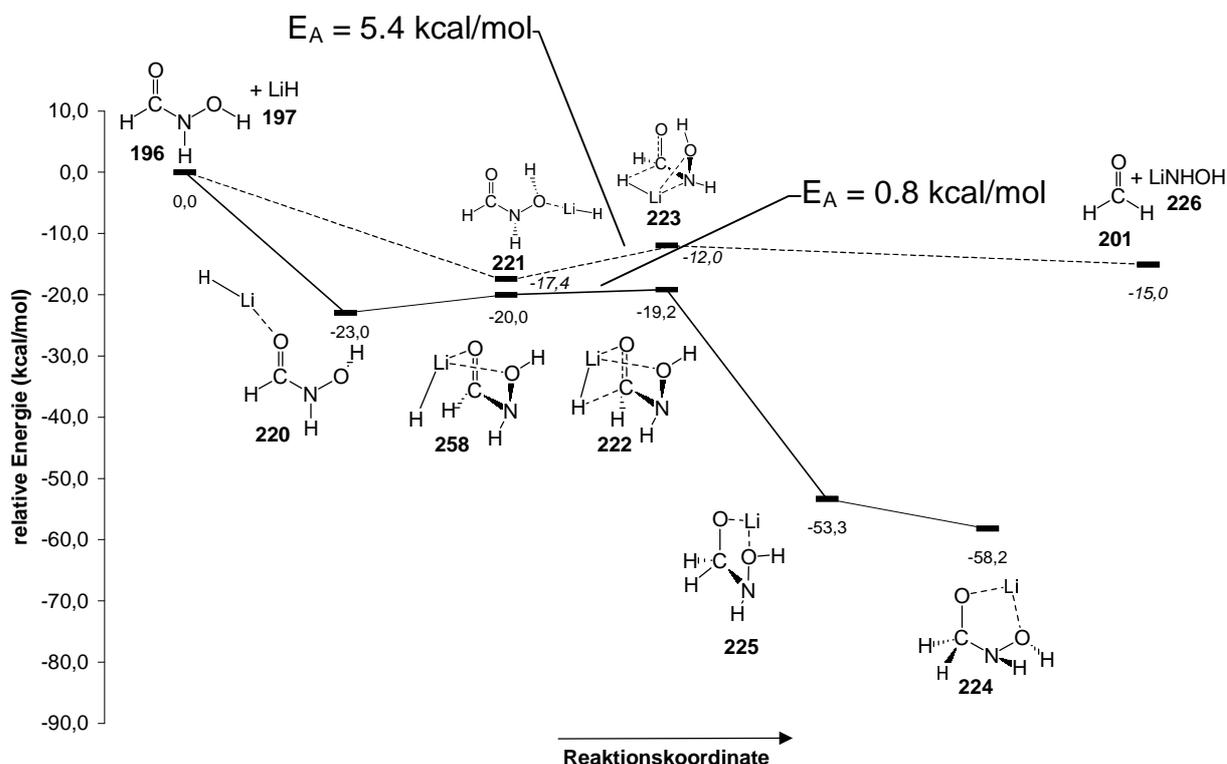
Doch was unterscheidet Weinrebamide von normalen Amiden? Die Lage der C-O- π -LUMOs ist nahezu identisch (s. Abbildung 6.2, S. 94), sodass der Grund wohl nicht allein beim Amid zu suchen ist. Vielmehr muss die hohe Metall-Sauerstoff-Komplexierungsenergie einen entscheidenden Beitrag zur erhöhten Reaktivität von Weinrebamiden leisten (s. Tabelle 6.1, S. 93), denn das Weinrebamid unterscheidet sich vom normalen Amid durch ein zusätzliches Komplexierungsatom, dem Methoxysauerstoffatom, das darüber hinaus die Möglichkeit zur internen Chelatisierung mit dem Carbonylsauerstoffatom unter Ausbildung eines günstigen Fünfrings bietet.

Wie in Abschnitt 1.7.1.2 (Abbildung 1.22, S. 21) gezeigt, wird diese Möglichkeit zur Chelatisierung gern als Erklärung für die Stabilität von metallierten tetraedrischen Intermediaten aus Weinrebamiden herangezogen, was jedoch – wie die Abschnitte 6.2.4.1 und 6.2.4.2 zeigen werden – wohl eher eine untergeordnete Rolle für das Reaktionsverhalten von Weinrebamiden einnimmt und Weinrebamide nicht von normalen Amiden unterscheidet, deren metallierte tetraedrische Intermediate ebenfalls sehr stabil sind.

Dass Chelatisierung aber tatsächlich der Grund für den Erfolg der Weinrebamide ist, wenn auch auf andere Weise, soll in den folgenden Abschnitten erläutert werden.

6.2.4.1 Addition von Lithiumorganylen

Abbildung 6.10 MP2/6-31+G*/MP2/6-31G*-Reaktionspfad der Addition von Lithiumhydrid an N-Hydroxyformamid. E_A : Aktivierungsenergie, Energie der Zerfallsprodukte in kcal/mol.



Ausgehend von den Edukten **196** und **197** können sich verschiedene Vorkomplexe bilden: **221** mit Lithium am Hydroxysauerstoff,* ferner der 2.6 kcal/mol stabilere Chelatkomplex **258** und der weitere 3.0 kcal/mol stabilere Komplex **220** mit Lithium am Carbonylsauerstoff. Man findet allerdings keinen Übergangszustand mit ausschließlicher Komplexierung am Carbonylsauerstoff, sondern nach Bildung des Komplexes **220** und Isomerisierung zu **258** (Übergangszustand der Isomerisierung nicht berechnet) den Übergangszustand **222**, der eine extrem niedrige Aktivierungsenergie von nur 0.8 kcal/mol besitzt. Diese Aktivierungsenergie ist viel geringer als bei normalen

* Die Tatsache, dass trotz höherer Metall-Stickstoff-Komplexierungsenergie (s. Tabelle 6.1) hier die Komplexierung mit Sauerstoff favorisiert wird (ein Isomer mit Lithium am Stickstoff konnte nicht optimiert werden), ist wohl darauf zurückzuführen, dass das komplexierende freie Elektronenpaar am Stickstoff nicht vollständig zur Komplexierung herangezogen werden kann, weil es gleichzeitig Elektronen an das Carbonylzentrum doniert.

Amiden (11.5 kcal/mol) und geringer als die Aktivierungsenergie der berechneten Reaktion von Lithiumhydrid mit Ameisensäure (7.6 kcal/mol), die der Reaktion von Organolithiumreagentien mit Carbonsäureestern entspricht. Der Wert für die Aktivierungsenergie der Reaktion des Chelatkomplexes **258** über den Übergangszustand **222** ist in den vorliegenden Rechnungen sogar geringer als in der analogen Reaktion mit Formylchlorid **195**. Ausgehend vom stabileren Vorkomplex **220** läge die Aktivierungsenergie mit 3.8 kcal/mol ebenfalls in der Nähe der Aktivierungsenergie für die Reaktion von Lithiumhydrid **197** mit Formylchlorid **195** (2.7 kcal/mol). Diese besondere Fähigkeit des Weinrebamids zur Chelatisierung im Übergangszustand und der damit verbundene deutliche Energiegewinn führt also zu der außergewöhnlichen Reaktivität von Weinrebamiden und erklärt somit auch die Tolerierung von Esterfunktionen im gleichen Molekül: Weinrebamide reagieren auf Grund intramolekularer Chelatisierung schneller mit Organolithiumverbindungen als Ester.

Warum aber ist eine Chelatisierung im Übergangszustand hier so günstig? Zum einen muss (im Gegensatz zum chelatisierten Formamid-Übergangszustand **215** (S. 102), bei dem gleichzeitig ein weniger günstiger Vierring ausgebildet wird) zur Chelatisierung die C-N-Bindung nicht verdrillt werden, sodass eine partielle restliche Überlappung des freien Elektronenpaares am Stickstoff im Übergangszustand erhalten bleibt (wie auch beim günstigsten Übergangszustand **214** im Formamidfall, s. Abbildung 6.8, S. 104). Zum anderen wirkt offenbar die Chelatisierung im Vorkomplex keineswegs begünstigend, denn der betreffende Komplex **258** ist sogar etwas ungünstiger als die monokomplexierte Vorstufe **220**. Man erhält somit einen besonders geringen energetischen Abstand des Vorkomplexes zum günstigen chelatisierten Übergangszustand **222**.*

Das tetraedrische Intermediat **224** mit anomerem Effekt wird ausgehend von **222** durch Isomerisierung aus dem Intermediat **225** gebildet (Übergangszustand der Isomerisierung nicht berechnet) und weist zwar eine Stabilität von 43.2 kcal/mol auf, die

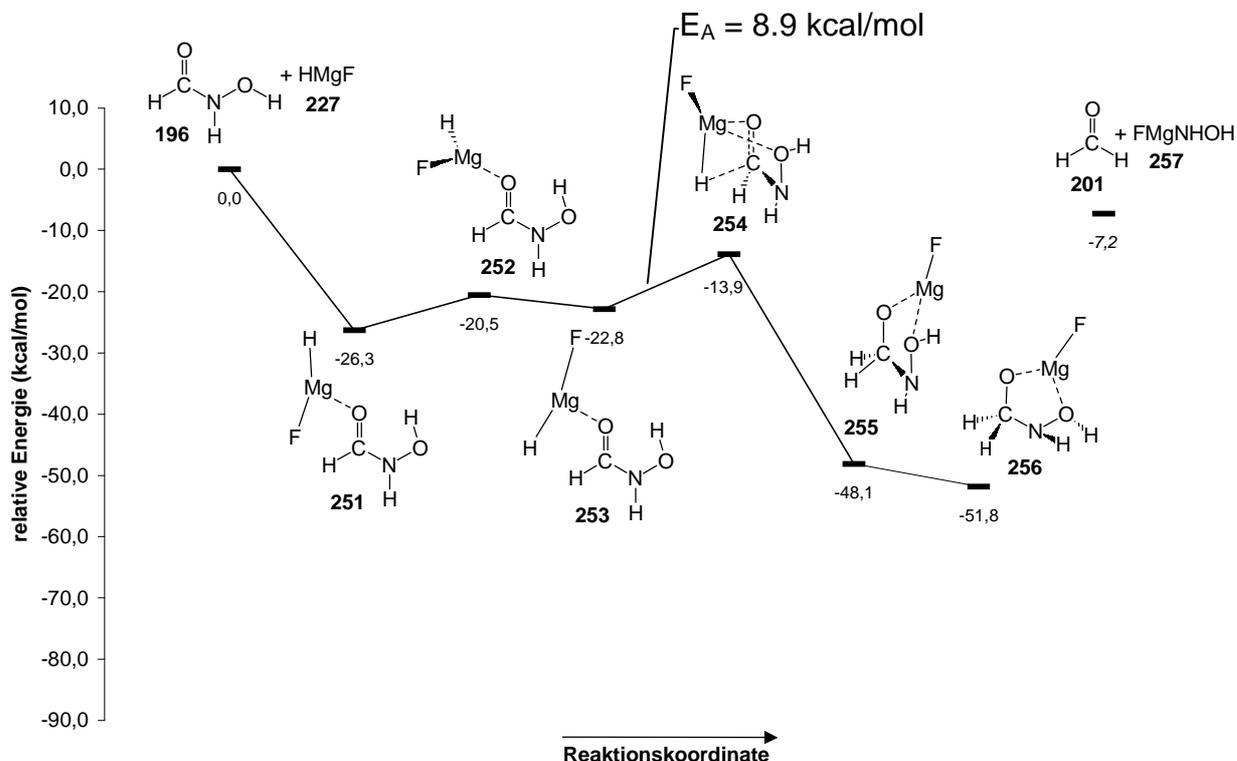
* Auf den Sachverhalt, dass stabilisierende Komplexierungsphänomene im Übergangszustand nur dann reaktionsbeschleunigend wirken, wenn der reaktive Grundzustand nicht im gleichen Maße stabilisiert wird, haben *Schleyer* und *Hommes* in einer Arbeit über den Mechanismus der ortho-Lithiierung hingewiesen.^{33j}

gegenüber der Stabilität des günstigsten tetraedrischen Intermediats **218** im Formamidfall (39.7 kcal/mol) leicht erhöht ist, aber nichts zur Besonderheit von Weinrebamiden beiträgt, denn normale Dialkylamidaddukte sind stabil genug, um unter den Reaktionsbedingungen von Ketonsynthesen nicht zu zerfallen (s. Abschnitt 1.7.1.2, S. 20).

Die Möglichkeit eines energetisch etwas ungünstigeren alternativen Reaktionsverlaufs über die Vorstufe **221** mit Komplexierung am Hydroxysauerstoff und den Übergangszustand **223** ohne Bildung eines Intermediats kann ausgeschlossen werden, weil das Intermediat **224** als Additionsprodukt von Organolithiumreagentien mit Weinrebamiden im NMR-Spektrum nachgewiesen wurde.^{29,49}

6.2.4.2 Addition von Grignardreagentien

Abbildung 6.11 MP2/6-31+G*/MP2/6-31G*-Reaktionspfad der Addition von Fluormagnesiumhydrid an N-Hydroxyformamid. E_A : Aktivierungsenergie, Energie der Zerfallsprodukte in kcal/mol.



Auch im Grignardfall zeigt sich die spezielle Reaktivität von Weinrebamiden. Die Edukte **196** und **227** reagieren nach Bildung der Vorkomplexe **251** und **253*** (verbunden über den Übergangszustand **252**) über den chelatisierten Übergangszustand **254** zum Intermediat **255**, das wiederum zum stabilen tetraedrischen Intermediat **256** isomerisiert (Übergangszustand nicht berechnet, Zerfallsenergie von **256**: 44.6 kcal/mol). Die Aktivierungsenergie für diese Reaktion beträgt 8.9 kcal/mol und ist damit wie im Lithiumfall wesentlich geringer als die Aktivierungsenergie der analogen Reaktion mit Ameisensäure (16.6 kcal/mol) und auch hier teilweise geringer als die Aktivierungsenergien der Reaktion von Fluormagnesiumhydrid **227** mit Formylchlorid **195** (6.3 kcal/mol bzw. 12.7 kcal/mol), was die Reaktion mit Weinrebamiden auch im Grignardfall hochselektiv macht.

* Ein chelatisierter Vorkomplex konnte nicht optimiert werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist auch hier die verglichen mit normalen Amidien erhöhte Reaktivität von Weinrebamiden gegenüber Grignardreagentien: Die Aktivierungsenergie beträgt 8.9 kcal/mol statt 20.6 kcal/mol. So ist gewährleistet, dass auch unterhalb Raumtemperatur Ketonsynthesen mit Grignardreagentien und Amidien durchgeführt werden können; denn während normale Amide erst bei höheren Temperaturen und nur unvollständig mit Grignardreagentien reagieren,⁴⁹ verlaufen analoge Synthesen über Weinrebamide schon bei Raumtemperatur und darunter mit der gewünschten Selektivität und Ausbeute.³²

Der Vorteil von Weinrebamiden liegt verglichen mit normalen Amidien also darin, dass auch Grignardreagentien für Ketonsynthesen ausgehend von Amidien verwendet werden können, und in ihrer hohen Reaktivität gegenüber Organolithium- und Organomagnesiumverbindungen, die die selektive Synthese von Ketonen auch in Molekülen ermöglicht, die andere reaktive Carbonylgruppen, wie z. B. Ester oder Nichtweinrebamide, tragen.

Ähnliche Reaktivitäten wie bei Weinrebamiden werden auch von anderen Carbonsäureamidien berichtet, die komplexbildende Gruppen an der Peripherie des Stickstoffatoms tragen.^{33a,d,e,m,n} Auch hier wird zumeist die vermeintlich wesentlich höhere Stabilität der chelatisierten Zwischenstufe als Grund für erfolgreiche Ketonsynthesen angesehen. Es ist aber davon auszugehen, dass auch hier vor allem die Stabilisierung des Übergangszustands durch Chelatisierung zu den beobachteten hohen Reaktivitäten und Selektivitäten führt.

6.3 Zusammenfassung

Organolithium- und Organomagnesiumverbindungen unterscheiden sich signifikant in ihren nukleophilen Eigenschaften. Wie auch aus den Lagen der HOMOs abzuleiten ist, reagieren Organomagnesiumverbindungen stets langsamer mit Carbonylverbindungen als Organolithiumreagentien.

Die Reaktionspfade der Metallorganyle mit Carbonylverbindungen sind jedoch immer ähnlich:

Bei Säurechloriden sind zwei verschiedene Substitutionsmechanismen (über Komplexbildung am Sauerstoff bzw. am Chlor) mit sehr geringen Aktivierungsenergien möglich; es wird kein tetraedrisches Intermediat gebildet.

An die ebenfalls hochreaktiven Carbonsäureester addieren Nucleophile über Komplexbildung des Carbonylsauerstoffs unter Bildung von mäßig stabilen tetraedrischen Intermediaten. Allerdings kann ein Substitutionsmechanismus mit Komplexbildung der Austrittsgruppe ohne Bildung einer Zwischenstufe nicht ausgeschlossen werden.

Die vergleichsweise langsame Reaktion mit normalen Carbonsäureamiden verläuft ausschließlich über Addition an die Carbonylgruppe mit Vorkomplexbildung am Carbonylsauerstoff unter Bildung sehr stabiler tetraedrischer Intermediate. Grignardreagentien reagieren erst bei hohen Temperaturen.

Die Reaktion mit Weinrebamiden hingegen erfolgt auf Grund von Stabilisierung durch Chelatisierung im Übergangszustand besonders rasch, sodass einerseits die Verwendung von Grignardreagentien in Ketonsynthesen möglich wird und andererseits die Reaktion von Organometallverbindungen mit Weinrebamiden so selektiv ist, dass andere Carbonylfunktionen wie Ester oder normale Amide im gleichen Molekül nicht angegriffen werden. Eine Stabilisierung des tetraedrischen Intermediats über Fünfringchelatisierung spielt für den Erfolg der Weinrebamide in der Ketonsynthese nur eine untergeordnete Rolle.

7 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden tetraedrische Intermediate aus den Reaktionen verschiedener Carbonsäurederivate (Säurechloride, Ester, Amide und Weinrebamide) mit Organolithiumreagentien und auch mit Grignardreagentien untersucht. Hierbei stand die Charakterisierung der Bildung der Intermediate aus den Edukten, ihre Struktur und ihre Stabilität gegenüber Zerfall im Mittelpunkt. Diese Studien helfen, das Verständnis einer Reihe bekannter und wichtiger Reaktionen und Synthesen, in denen metallierte tetraedrische Intermediate auftreten, zu verbessern.

Zum Einsatz kamen die Kristallisation und Röntgenstrukturanalyse einer lithiierten tetraedrischen Zwischenstufe und der Vergleich mit publizierten Kristallstrukturen sowie quantenchemische Rechnungen auf semiempirischen und verschiedenen *ab-initio*-Rechenniveaus.

Der Vergleich verschiedener Röntgenstrukturanalysen offenbart mithilfe von quantenchemischen Rechnungen drei konkurrierende Effekte, die die Konformation um die C-N-Bindung in tetraedrischen Intermediaten aus der Reaktion von Carbonsäureamiden und Organolithiumverbindungen beeinflussen:

- die stabilisierende Li-N-Komplexierung, wenn das freie Elektronenpaar dem Lithiumatom zugewandt ist
- den stabilisierenden anomeren Effekt, wenn das freie Elektronenpaar vom Lithiumatom abgewandt ist
- destabilisierende sterische Wechselwirkungen großer Substituenten am Tetraeder-Kohlenstoffatom und am Stickstoffatom, wenn das freie Elektronenpaar dem Lithiumatom zugewandt ist

Die quantenchemische Untersuchung von verschieden substituierten lithiierten tetraedrischen Intermediaten mit H-, NH₂-, OH- und SH-Substituenten in ihren möglichen Konformationen offenbart systematische Zusammenhänge von Substitutionsart und -grad mit der thermodynamischen Stabilität der Intermediate gegenüber dem Zerfall in Carbonylverbindungen und lithiierte Austrittsgruppen sowie Zusammenhänge der

Substitution mit den C-O-Bindungslängen. Hierbei spielen verschiedene Substituenteneffekte eine Rolle:

- Qualität der Austrittsgruppe: Intermediate mit ausschließlich NH_2 -Gruppen sind stabiler als Intermediate mit OH- und SH-Gruppen.
- Stabilisierung der Carbonyl-Zerfallsprodukte durch Elektronendonierung: Gute Donatoren wie NH_2 -Gruppen stabilisieren Carbonylverbindungen durch Wechselwirkung mit dem C-O- π^* -Orbital und verringern dadurch die Stabilität der zugehörigen Intermediate. Gemischtsubstituierte stickstoffhaltige Verbindungen sind am instabilsten, aus gemischtsubstituierten schwefelhaltigen Verbindungen tritt immer der Schwefelsubstituent aus.
- Stabilisierung der lithiumhaltigen Zerfallsprodukte durch Li-X-Wechselwirkung (X = NH_2 , OH, SH): Die Trends der Stabilisierung der Austrittsgruppen im Intermediat (abgeschätzt durch die Protonenaffinitäten der Anionen) und in den Li-X-Zerfallsprodukten (abgeschätzt durch die Lithiumionenaffinitäten der Anionen) unterscheiden sich im OH-Fall, wodurch Intermediate mit ausschließlich OH-Gruppen gegenüber ihren Schwefelhomologen destabilisiert werden.
- Beeinflussung der C-O-Bindungslänge durch Art, Anzahl und Konformation der Substituenten: Die C-O-Bindungslänge berechneter lithierter tetraedrischer Intermediate steht mit diesen Faktoren in einem Zusammenhang, für den sich Regeln ableiten lassen. Durch Anwendung dieser Regeln, bei deren Herleitung Durchschnittswerte verwendet wurden, lassen sich die ermittelten C-O-Bindungslängen trotzdem mit hoher Genauigkeit reproduzieren.

Ein Zusammenhang zwischen der Stabilität der Intermediate und ihrer C-O-Bindungslänge ist jedoch nur bei monosubstituierten Verbindungen gegeben.

Darüber hinaus ist es möglich, mit diesem Rechenmodell das Reaktionsverhalten lithierter tetraedrischer Intermediate in NMR-Versuchen aus der Arbeitsgruppe *Boche* zu erklären und die Mechanismen verschiedenster literaturbekannter Reaktionen, die die Bildung eines metallierten tetraedrischen Intermediats beinhalten, zu verstehen.

Quantenchemische Untersuchungen des Reaktionsverlaufs der Addition von Organolithium- und Grignardreagentien an Säurechloride, Ester, Amide und Weinrebamide unter Einbeziehung von Übergangszuständen lassen folgende Schlüsse zu:

- Lithiumorganyle reagieren generell schneller und bei tieferen Temperaturen mit Carbonsäurederivaten als Grignardverbindungen, was auf die Lagen der HOMOs der Organometallverbindungen zurückzuführen ist.
- Die relativen Aktivierungsenergien der Addition an die verschiedenen Carbonsäurederivate entsprechen dem Trend ihrer Elektrophilien, der sich aus den Lagen ihrer LUMOs ableiten lässt, außer beim Weinrebamid, dessen hohe Reaktivität nur durch Komplexierungsphänomene erklärt werden kann.
- Säurechloride bilden mit Organometallverbindungen keine tetraedrischen Intermediate. Es existieren zwei günstige synchrone Substitutionspfade.
- Ester bilden nur mäßig stabile tetraedrische Intermediate. Ein alternativer Substitutionsmechanismus kann nicht ausgeschlossen werden.
- Die Addition von Organometallverbindungen an Amide verläuft vergleichsweise langsam, führt aber zur Bildung von sehr stabilen tetraedrischen Intermediaten. Die Reaktion mit Grignardreagentien ist für Ketonsynthesen nicht zufriedenstellend.
- Auf Grund der höheren Chelat-Stabilisierung im Additionsübergangszustand verglichen mit der in den Vorkomplexen sind Weinrebamide gegenüber Organometallverbindungen hochreaktiv und ermöglichen sogar den Einsatz von Grignardreagentien für selektive Ketonsynthesen, bei denen Ester- und Nichtweinrebamidgruppen toleriert werden. Die häufig zitierte Fünfringstabilisierung des tetraedrischen Intermediats ist hingegen nicht der Grund für den Erfolg der Weinrebamide in der Ketonsynthese.

Fazit:

Die vorgestellten Untersuchungen zeigen zum einen, dass die Struktur und die Stabilität der metallierten tetraedrischen Intermediate systematischen Gesetzmäßigkeiten unterliegen. Zum anderen verdeutlicht die vorliegende Arbeit, dass für erfolgreiche Ketonsynthesen aus Carbonsäurederivaten und Organometallverbindungen neben der Kenntnis der Reaktivität der eingesetzten Carbonylverbindungen die Stabilität der gebildeten tetraedrischen Zwischenstufen essentiell ist. Intermediate aus Carbonsäureamiden sind generell stabil und liefern bei wässriger Aufarbeitung die gewünschten Ketone, werden aber im Fall von normalen Amiden nur mit Lithiumorganylen ausreichend gebildet, während man für Ketonsynthesen unter Einsatz von Grignardreagentien Weinrebamide verwenden muss. Für den Einsatz von Säurechloriden, *Mukaiyama*-Reagentien und ähnlichen Verbindungen, die keine stabilen Intermediate bilden, ist die aus verschiedenen Gründen hohe Reaktivität der Carbonylverbindung der Grund für die Vermeidung von weiterer Addition an gebildete Zielprodukte.

Ausblick:

Zukünftige quantenchemische Untersuchungen könnten z. B. die Kinetik des Zerfalls der tetraedrischen Intermediate zum Inhalt haben. Hierzu müssten die jeweiligen Übergangszustände optimiert werden. Auch die Hydrolyse der metallierten tetraedrischen Intermediate sollte quantenchemisch nachvollzogen werden. Die Ermittlung der Reaktionspfade der *Mukaiyama*-Reaktion und anderer Reaktionen mit schwefelhaltigen Carbonylverbindungen sowie verwandter Ketonsynthesen mit chelatisierenden Reagentien dürfte interessant sein. Die vorgestellten Berechnungen könnten noch erweitert werden durch die Berechnung weniger stark vereinfachter Moleküle und auch solvatisierter Verbindungen. Auch die Ausweitung sämtlicher Betrachtungen auf Grignardreagentien sowie weitere Organometallverbindungen und Carbonylverbindungen sollte von Interesse sein.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Angaben

Diethylether und Tetrahydrofuran wurden über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, abdestilliert und in einer Umlaufdestille über Kalium/Natrium-Legierung unter Rückfluss gekocht.

Tetrahydrofuran-d₈ wurde in einer Umlaufdestille über Kalium/Natrium-Legierung unter Rückfluss gekocht.

Alle anderen käuflichen Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Als Schutzgas wurde Argon ohne weitere Reinigung verwendet.

Die Reaktionsapparaturen wurden im Ölpumpenvakuum mit einem Bunsenbrenner ausgeheizt und anschließend mit Argon befüllt. Spritzen und Kanülen wurden mit Argon gespült.

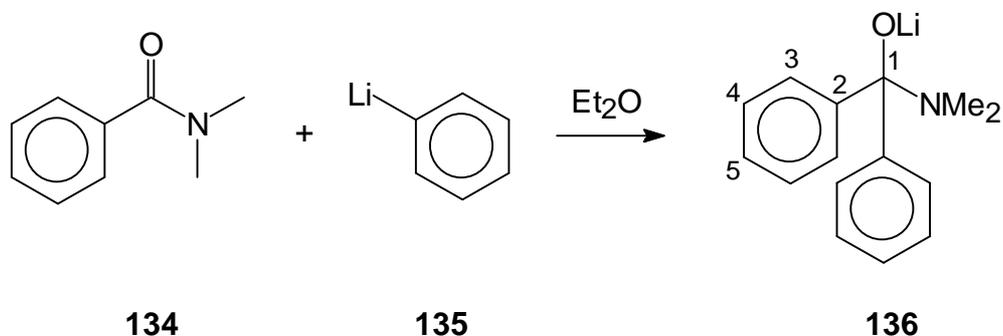
¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Bruker ARX-200 (¹H: 200 MHz) der NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg aufgenommen. Die Spektren wurden auf das Hochfeldsignal von THF-d₈ (¹H: 1.73 ppm und ¹³C: 67.7 ppm relativ zu Tetramethylsilan) bezogen. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die dreidimensionalen grafischen Moleküldarstellungen in der vorliegenden Arbeit wurden mit den Programmen CS Chem3D Pro⁵¹ und Schakal-88B⁵² angefertigt. Formelbilder wurden mit ChemWindow 3.0⁵³ erstellt. Orbitaldarstellungen auf der Basis von quantenchemischen Rechnungen wurden mit MOLDEN⁵⁴ erstellt und mit dem Raytracing-Programm POV-Ray 3.1g⁵⁵ gezeichnet.

8.2 Kristallstruktur von [(Ph)₂(NMe₂)C(OLi) · THF]₂ 136

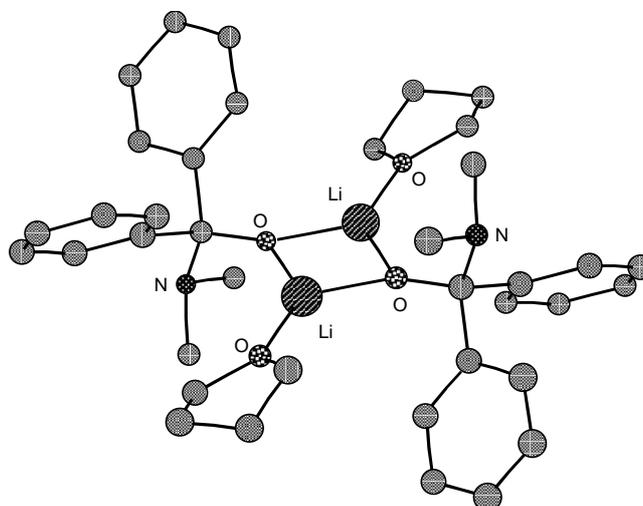
Eine Lösung von 500 mg (3.35 mmol) N,N-Dimethylbenzamid **134** in 60 mL Diethylether wurde unter Argon bei Raumtemperatur mit 1.86 mL (3.35 mmol) 1.8 N Phenyllithium **135** in Cyclohexan/Diethylether versetzt. Der weiße Niederschlag wurde unter Argon zweimal mit je 10 mL Diethylether gewaschen und anschließend in

10 mL THF gelöst. Von dieser Lösung wurden 4 mL mit 2 mL Diethylether versetzt und bei $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ 8 h gelagert. Es wurden farblose rhombische Kristalle erhalten (121 mg; 44% Ausbeute).



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, THF- d_8 , 298 K): $\delta = 7.78$ (4H, H-3), 7.12 (4H, H-4), 6.93 (2H, H-5), 2.20 (6H, Me)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, THF- d_8 , 298 K): $\delta = 154.6$ (2), 128.0 (3/4), 127.6 (3/4), 125.2 (5), 94.3 (1), 39.7 (Me).



Kristallstruktur von **136**

Kristallographische Daten ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{LiNO}_2$, MW = 305.33 g/mol): Monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 1059.4(1)$, $b = 928.5(1)$, $c = 1775.4(1)$ pm, $\beta = 93.927(5)^\circ$, $V = 1742.3(2) \cdot 10^{-30}$ m 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{ber}} = 1.164$ Mg/m 3 , $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.542$ mm $^{-1}$. Messung auf einem Enraf-Nonius-CAD4 Diffraktometer mit graphitmonochromatisierter Cu- $\text{K}\alpha$ -Strahlung bei $T = 213(2)$ K. 3063 Reflexe wurden gemessen, davon waren 2954 un-

abhängig ($R_{\text{int}} = 0.0260$). Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst (SHELXS-97)^{56a} und an F^2 mit allen Reflexen (SHELXL-97)^{56b} verfeinert, die Nichtwasserstoffatome anisotrop, die H-Atome auf berechneten Lagen mit festen isotropen Temperaturfaktoren. Parameter des vom Programm berechneten Gewichtungsschemas: 0.0856, 0.8018; $wR2$ ($R1$ für 2446 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$): 0.1602 (0.0547), Goodness-of-fit = 1.044; insgesamt 211 verfeinerte Parameter. Alle Berechnungen wurden auf DEC Alpha Stations unter VMS durchgeführt.⁵⁶

Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) dieser Struktur wurden als "supplementary publication no. CCDC-111982" beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt.

8.3 Hard- und Software für quantenchemische Rechnungen

Die quantenchemischen Rechnungen in der vorliegenden Arbeit wurden mit den Programmen Gaussian 94,^{39a} Gaussian 98,^{39b} PC GAMESS 4.4^{39c} MOPAC 6.00^{39d} und MOPAC 93^{39e} auf folgenden Rechnern durchgeführt:

- IBM RS/6000 des Hochschulrechenzentrums der Philipps-Universität Marburg
- Fujitsu/SNI VPP300/6 des Hochschulrechenzentrums der TU Darmstadt
- Silicon Graphics SGI Indigo² R10000
- Linux-PC Intel Pentium II 400 MHz
- Windows-95-PC Intel Pentium 200 MMX
- Windows-98-PC Intel Pentium II 350 MHz

Literaturverzeichnis

- 1 a) M. L. Bender, *Chem. Rev.* **1960**, 60, 53–112
- b) S. L. Johnson, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1967**, 5, 237–330
- c) W. P. Jencks, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 705–719
- d) R. E. Barnett, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 41–46
- e) A. Williams, K. T. Douglas, *Chem. Rev.* **1975**, 75, 627–649
- f) R. S. Brown, A. J. Bennet, H. Šlebocka-Tilk, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 481–488
- 2 a) T. C. Bruice, S. Benkovic, *Bioorganic Mechanisms*, W. A. Benjamin Inc., New York, Amsterdam **1966**
- b) R. M. Sweet, H. T. Wright, C. H. Chothia, D. M. Blow, *Biochemistry* **1974**, 13, 4212–4228
- c) D. M. Blow, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 145–152
- d) E. J. Rodriguez, T. S. Angeles, T. D. Meek, *Biochemistry* **1993**, 32, 12380–12385
- e) A. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanism*, WH Freeman, New York **1985**
- f) H. Lee, T. A. Darden, L. G. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3946–3950
- g) B. Schwartz, D. G. Drueckhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9826–9830
- h) A. Venturini, F. López-Ortiz, J. A. Alvarez, J. González, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1110–1111
- i) K. W. Vogel, D. G. Drueckhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3275–3283
- j) M. I. Page, A. P. Laws, *Chem. Commun.* **1998**, 1609–1617
- k) N. Kanomata, M. Suzuki, M. Yoshida, T. Nakata, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1506–1508
- l) R. M. Smith, D. E. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8910–8913
- m) T. Skarzynski, D. H. Kim, W. J. Lees, C. T. Walsh, K. Duncan, *Biochemistry* **1998**, 37, 2572–2577
- n) Y. Modis, R. Wierenga, *Structure* **1998**, 6, 1345–1350
- 3 a) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065–5067
- b) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *Acta Cryst.* **1974**, B, 1517–1527
- c) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563–1572
- d) H. B. Bürgi, J. M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1956–1957

- e) S. Scheiner, W. N. Lipscomb, D. A. Kleier, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4770–4777
- f) F. H. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 146–153
- g) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 153–161
- h) S. S. Wong, M. N. Paddon-Row, *Chem. Commun.* **1990**, 456–458
- 4 a) K. E. Hamlin, A. W. Weston, *Org. React.*, **1957**, 9, 1-36
- b) A. Haller, E. Bauer, *Compt. Rend.* **1908**, 147, 824
- 5 a) H. Meerwein, R. Schmidt, *Ann. Chem.* **1925**, 444, 221–238
- b) W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138-143
- c) A. Verley, *Bull. Soc. Chim.* **1925**, 37, 537–542
- 6 a) L. Claisen, *Chem. Ber.* **1887**, 20, 646–650
- b) W. Wislicenus, *Ann. Chem.* **1888**, 246, 306–329
- c) F. Adickes, *Chem. Ber.* **1925**, 58, 1992–1999
- d) L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw Hill, New York **1940**
- e) J. N. E. Day, C. K. Ingold *Trans. Faraday Soc.* **1941**, 37, 686-707
- f) M. J. S. Dewar, *The Electronic Theory of Organic Chemistry*, Oxford University Press, London **1949**, 117–123
- 7 a) M. L. Bouveault, *Bull. Soc. Ch. Fr.* **1904**, 31, 1322–1327
- b) N. Maxim, R. Mavrodineanu, *Bull. Soc. Ch. Fr.* **1935**, 2, 591–600
- c) N. Maxim, R. Mavrodineanu, *Bull. Soc. Ch. Fr.* **1936**, 3, 1084–1093
- d) G. Barger, A. P. T. Easson, *J. Chem. Soc.* **1938**, 2100–2104
- e) G. Wittig, *Angew. Chem.* **1941**, 53, 241–247
- f) L. I. Smith, M. Bayliss, *J. Org. Chem.* **1941**, 6, 437–442
- g) J. Sicé, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3697–3700
- h) K. Heyns, W. Pyrus, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 678–683
- i) E. A. Evans, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4691–4692
- j) E. A. Evans, *Chem. Ind.* **1957**, 1596–1597
- k) E. R. H. Jones, L. Skatterbøl, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1054–1059
- l) G. A. Olah, M. Arvanaghi, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 925–926
- m) G. A. Olah, K. S. Prakash, M. Arvanaghi, *Synthesis* **1984**, 228–230
- n) C. G. Screttas, B. R. Steele, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5151–5153
- o) A. Gomtsyan, *Org. Lett.* **2000**, 2, 11–13
- 8 a) H. Gilman, P. R. van Ess, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 1258–1261
- b) C. Tegnér, *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 782–790

- c) H. F. Bluhm, H. V. Donn, H. D. Zook, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4406–4407
d) M. J. Jorgenson, *Org. React.* **1970**, *18*, 1–97
e) J. H. Babler, B. J. Invergo, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 621–622
f) A. Streitwieser Jr., J. T. Swanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2502–2503
g) P. v. R. Schleyer, *P. Appl. Chem.* **1983**, *55*, 355–362
h) F. Alonso, E. Lorenzo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6058–6059
- 9 a) M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1626–1627
b) M. L. Bender, R. D. Ginger, K. C. Kemp, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3350–3351
c) M. L. Bender, R. D. Ginger, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 348–351
d) C. A. Bunton, D. N. Spatcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 1079–1080
e) M. L. Bender, R. D. Ginger, J. P. Unik, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1044–1048
f) M. L. Bender, R. J. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4189–4193
g) M. L. Bender, H. Matsui, R. J. Thomas, S. W. Tobey, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4193–4196
- 10 a) M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5986–5990
b) J. H. Robson, J. Reinhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 498–499
- 11 a) D. R. Robinson, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5007–5010
b) D. R. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3138–3146
c) G. Fodor, F. Letourneau, N. Mandava, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1465–1471
d) G. A. Rogers, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4452–4453
e) J. Hine, D. Ricard, R. Perez, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 110–112
f) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 588–590
g) G. A. Rogers, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2481–2488
h) B. Capon, J. H. Gall, D. McL. A. Grieve, *Chem. Commun.* **1976**, 1034–1035
i) B. Capon, D. McL. A. Grieve, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 300–305
j) B. Capon, A. K. Ghosh, D. McL. A. Grieve, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 306–312
- 12 a) A. Tulinsky, J. H. van den Hende, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2905–2911
b) J. E. Davies, P. R. Raithby, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *Chem. Commun.* **1997**, 1721–1722
c) A. J. Kirby, I. V. Komarov, N. Feeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7101–7102

- d) C. Cox, H. Wack, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7963–7964
- e) D. R. Armstrong, J. E. Davies, R. P. Davies, P. R. Raithby, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *New. J. Chem.* **1999**, *23*, 35–41
- f) M. Adler, M. Marsch, N. S. Nudelman, G. Boche, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1345–1347
- g) D. R. Armstrong, J. E. Davies, P. R. Raithby, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *New. J. Chem.* **1999**, *23*, 499–507
- h) W. Clegg, S. T. Liddle, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *New. J. Chem.* **1998**, *22*, 1323–1326
- 13 a) W. P. Jencks, M. Gilchrist, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5616–5620
- b) W. P. Jencks, K. Salvesen, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1419–1427
- c) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3608–3615
- d) B. A. Kellogg, A. A. Neverov, A. N. Aman, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10829–10837
- e) R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, E. Kelderman, L. Mandolini, F. Spadola, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6476–6479
- 14 a) T. C. Bruice, G. L. Schmir, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1663–1667
- b) T. C. Bruice, R. Lapinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2265–2267
- c) A. Moffat, H. Hunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2082–2086
- d) J. F. Bunnett, G. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 665–674
- e) T. C. Bruice, M. F. Mayah, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3067–3071
- f) W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 675–681
- g) W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1778–1786
- h) W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1743–1750
- i) B. Zerner, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2267–2274
- j) E. S. Hand, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3505–3514
- k) S. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3819–3824
- l) W. P. Jencks, M. Gilchrist, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2622–2637
- m) G. M. Blackburn, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2638–2645
- n) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6999–7002
- o) A. C. Satterthwait, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7018–7031
- p) A. C. Satterthwait, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7031–7044
- q) J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 202–209
- r) R. A. McClelland, L. J. Santry, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 394–399

- s) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3941–3949
- t) B. A. Kellogg, J. E. Tse, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1731–1735
- u) H. J. Koh, C. H. Shin, H. W. Lee, I. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1329–1332
- v) C. D. Hall, V. T. Le, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1483–1488
- w) M. J. Colthurst, A. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1493–1497
- x) K. S. Venkatasubban, M. Bush, E. Ross, M. Schultz, O. Garza, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6115–6118
- y) R. A. Hess, A. C. Hengge, W. W. Cleland, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2703–2709
- z) E. A. Castro, L. Leandro, P. Milán, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1953–1957
- a1) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *112*, 5529–5538
- b1) T. H. Fife, L. Chauffe, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3579–3586
- 15 a) P. Hubbard, W. J. Brittain, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 677–683
- b) E. A. Castro, M. G. Ruiz, S. Salinas, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4817–4820
- 16 a) E. A. Castro, P. Pavez, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2310–2313
- b) E. A. Castro, P. Garcia, L. Leandro, N. Quesieh, A. Rebolledo, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9047–9053
- 17 a) L. R. Fedor, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5697–5698
- b) L. R. Fedor, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4138–4147
- c) T. Maugh, T. C. Bruice, *Chem. Commun.* **1969**, 1056–1057
- d) D. J. Hupe, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 451–464
- e) H. K. Oh, S. Y. Woo, C. H. Shin, Y. S. Park, I. Lee, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5780–5784
- f) H. J. Koh, K. L. Han, I. Lee, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4783–4789
- 18 a) A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540–4552
- b) E. Kaufmann, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5560–5562
- c) S. M. Bachrach, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3946–3951
- d) S. Tomoda, T. Senju, *Chem. Commun.* **1999**, 423–424
- e) F. Hæffner, C. Sun, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12542–12546

-
- 19 a) I. H. Williams, G. M. Maggiora, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7831–7839
b) J. C. Sheldon, *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1189–1193
c) I. H. Williams, D. Spangler, D. A. Femec, G. M. Maggiora, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 31–40
d) M. J. S. Dewar, D. M. Storch, *Chem. Commun.* **1985**, 94–96
e) I. H. Williams, D. Spangler, G. M. Maggiora, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7717–7723
f) H. Yamataka, S. Nagase, T. Ando, T. Hanafusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 601–606
g) J. D. Madura, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2517–2527
h) J. H. Jensen, K. K. Baldrige, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 8340–8351
i) W. J. Meijer, M. Sprik, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6345–6355
j) I. Lee, C. K. Kim, H. G. Li, C. K. Sohn, C. K. Kim, H. W. Lee, B.-S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11162–11172
- 20 a) G. Alagona, E. Scrocco, J. Tomasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6976–6983
b) S. J. Weiner, U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2219–2229
c) A. E. Howard, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7195–7200
d) S. Antonczak, M. F. Ruiz-López, J. L. Rivail, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3912–3921
e) J. F. O'Brien, J. Pranata, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 12759–12763
f) K. Hori, A. Kamimura, K. Ando, M. Mizumura, Y. Ihara, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4317–4330
g) D. Bakowies, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5712–5726
h) N. Díaz, D. Suárez, T. L. Sordo, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1045–1054
- 21 a) T. Oie, G. H. Loew, S. K. Burt, J. S. Binkley, R. D. MacElroy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6169–6174
b) T. Oie, G. H. Loew, S. K. Burt, R. D. MacElroy, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2221–2227
c) K. Taira, D. G. Gorenstein, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3625–3632
d) J. Pranata, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 1180–1184
e) F. C. Lightstone, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9103–9113

- f) H. Adalsteinsson, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3440–3447
- g) B. Kallies, R. Mitzner, *J., Mol. Model.* **1998**, *4*, 183–196
- h) V. Luzhkov, J. Åqvist, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6131–6137
- i) W. Yang, D. G. Drueckhammer, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4133–4136
- j) C.-G. Zhan, D. W. Landry, *J. Phys. Chem.* **2001**, *105*, 1296–1301
- k) J. R. Pliego Jr., J. M. Riveros, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 169–175
- 22 a) S. Yamabe, T. Minato, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2972–2975
- b) J. F. Blake, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3856–3861
- c) S. Yamabe, T. Koyama, T. Minato, S. Inagaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1684–1690
- d) J. S. Francisco, I. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3746–3751
- 23 H. E. Zaugg, V. Papendick, R. J. Michaels, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1399–1402
- 24 a) J. H. Bowie, B. D. Williams, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1923–1927
- b) O. I. Asubiojo, L. K. Blair, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6685–6688
- c) M. Comisarow, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 171–173
- d) K. Takashima, J. M. Riveros, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6128–6132
- e) O. I. Asubiojo, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3715–3724
- f) D. K. Bohme, G. I. Mackay, S. D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 407–409
- g) J. E. Bartmess, R. L. Hays, G. Caldwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1338–1344
- h) S. D. Tanner, G. I. Mackay, D. K. Bohme, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1615–1621
- i) G. Klass, J. C. Sheldon, J. H. Bowie, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2471–2481
R. N. McDonald, A. K. Chowdhury, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 901–902
R. N. McDonald, A. K. Chowdhury, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7267–7271
- j) K. Takashima, S. M. José, A. T. do Amaral, J. M. Riveros, *Chem. Commun.* **1983**, 1255–1256
- k) J. C. Sheldon, J. H. Bowie, R. N. Hayes, *Nouv. J. Chim.* **1984**, *8*, 79–85
- l) C. L. Johlman, C. L. Wilkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 327–332
- n) C.-C. Han, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 589–590
- o) C.-C. Han, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7835
- p) J. L. Wilbur, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5839–5846

- q) M. Zhong, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2508–2515
- r) R. Bakhtiar, C. E. C. A. Hop, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 511–527
- s) S. L. Craig, M. Zhong, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11790–11797
- 25 a) P. Greenzaid, Z. Luz, D. Samuel, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 756–759
- b) G. Fraenkel, D. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 231–232
- c) N. S. Nudelman, H. Schulz, G. G. Liñares, A. Bonatti, G. Boche, *Organometallics* **1998**, *17*, 146–150
- d) N. S. Nudelman, G. E. G. Liñares, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1629–1635
- 26 R. W. McGilvery, *Biochemistry, a Functional Approach*, WB Saunders and Company, Philadelphia **1983**
- 27 H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, Hirzel, Stuttgart **1991**, 115
- 28 a) A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science* **1986**, *234*, 1566–1570
- b) S. J. Pollack, J. W. Jacobs, P. G. Schultz, *Science* **1986**, *234*, 1570–1573
- c) J. Jacobs, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2174–2176
- d) P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1336–1348
- e) K. Teraishi, M. Saito, I. Fujii, H. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7153–7156
- f) B. F. Cravatt, J. A. Ashley, K. D. Janda, D. L. Boger, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6013–6014
- g) A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 770–790
- h) E. Keinan, R. A. Lerner, *Isr. J. Chem.* **1996**, *36*, 113–119
- i) G. T. Anderson, M. D. Alexander, S. D. Taylor, D. B. Smithrud, S. J. Benkovic, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 125–132
- j) J. Na, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9204–9205
- k) D. J. Tantillo, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3066–3076
- 29 M. Adler, *Diplomarbeit*, Marburg **1998**
- 30 a) C. E. Entemann, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2900–2903
- b) D. A. Shirley, *Org. React.* **1954**, *8*, 28–58
- c) M. S. Kharash, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, New York **1954**
- d) F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4303–4306
- e) K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177–4236

-
- 31 a) U. Michael, S. Gronowitz, *Acta. Chem. Scand.* **1968**, 22, 1353–1355
b) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **1979**, 26, 52–53
c) D. L. Comins, J. D. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4213–4216
d) D. L. Comins, J. D. Brown, N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3979–3982
e) D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1807–1822
f) D. Seebach, T. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3315–3318
g) D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1078–1083
h) D. Seebach, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1650–1661
i) C. Betschart, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2215–2231
j) D. L. Comins, M. O. Killpack, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 104–109
k) D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3730–3732
l) D. L. Comins, *Synlett* **1992**, 615–625
m) M. G. Stanton, C. B. Allen, R. M. Kissling, A. L. Lincoln, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5981–5989
- 32 a) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818
b) J. A. Turner, W. S. Jacks, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4229–4231
c) S. L. Graham, T. H. Scholz, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6269–6272
d) W. L. Whipple, H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2911–2912
e) M. P. Sibi, *Org. Prep. Preced. Intl.* **1993**, 25, 15–40
f) R. Tillyer, L. F. Frey, D. M. Tschaen, U.-H. Dolling, *Synlett* **1996**, 225–226
g) M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517–524
h) M. Paris, C. Pothion, A. Heitz, J. Martinez, J.-A. Fehrentz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1341–1344
i) J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 340–347
j) P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2374–2378
k) T. Hanamoto, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6467–6471
l) A. Guingant, *Tetr. Asym.* **1991**, 2, 415–418
m) T. A. Oster, T. M. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1851–1854
- 33 a) H. A. Staab, E. Jost, *Ann. Chem.* **1962**, 655, 90–94
b) T. Mukaiyama, M. Araki, H. Takei, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4763–4765
c) M. Araki, S. Sakata, H. Takei, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 1777–1780

- d) A. I. Meyers, D. L. Comins, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 5179–5182
- e) D. Comins, A. I. Meyers, *Synthesis* **1978**, 403–404
- f) S. Knapp, J. Calienni, *Synth. Commun.* **1980**, 10, 837–842
- g) S. Knapp, B. H. Toby, M. Sebastian, K. Krogh-Jespersen, J. A. Potenza, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2490–2497
- h) D. J. Hlasta, J. J. Court, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1773–1776
- i) E. M. Arnett, M. A. Nichols, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7059–7060
- j) N. J. R. van E. Hommes, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1992**, 6, 768–771
- k) H. J. Reich, K. J. Kulicke, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6621–6622
- l) M. N. Mattson, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6071–6074
- m) D. A. Evans, B. D. Allison, M. G. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4457–4460
- n) C. Douat, A. Heitz, J. Martinez, J.-A. Fehrentz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 37–40
- 34 a) H. Meerwein, R. Schmidt, *Ann. Chem.* **1925**, 444, 221–238
- b) W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138–143
- c) A. Verley, *Bull. Soc. Chim.* **1925**, 37, 537–542
- 35 R. V. Oppenauer, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, 56, 137–144
- 36 H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920–1923
- 37 M. A. Wurtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, 17, 436–442
- 38 S. Cannizzaro, *Ann. Chem.* **1853**, 12, 129–130
- 39 a) *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. A. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, 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 and J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh PA **1995**
- b) *Gaussian 98*, Revision A.7, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery 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, A. G. Baboul, 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, and J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh PA **1998**.
- c) *General Atomic and Molecular Electronic Structure System*, M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1347–1363, Intel x86 (DOS32, OS/2, WIN32)-Version, PC GAMESS Version 4.4, Alex. A. Granovsky
- d) *MOPAC Version 6.00*, James J. P. Stewart, Frank J. Seiler Research Laboratory, United States Air Force Academy, Colorado Springs, CO 80840, 32-bit Microsoft Windows-Version, Victor Lobanov, University of Florida
- e) *MOPAC 93*, James J. P. Stewart, Fujitsu Limited, Tokyo, Japan **1993**
- 40 a) W. J. Hehre et al., *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapur **1986**
- b) I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, Prentice-Hall International, New Jersey **1991**
- 41 a) M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899
- b) M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4907
- c) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209
- d) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 543
- 42 G. Hilmersson, P. I. Arvidsson, Ö. Davidsson, M. Håkansson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8143–8149
- 43 E. Anders, R. Koch, P. Freunsch, *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1301–1312
- 44 W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley, New York **1986**
- 45 a) K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57–64
- b) Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 136–145
- c) G. Frenking, K. F. Köhler, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1167–1170
- d) G. Frenking, K. F. Köhler, M. T. Reetz, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3983–3994
- 46 a) F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *International Tables for Crystallography, C*, 685–706

- b) J. Hvoslef, H. Hope, B. D. Murray, P. P. Power, *Chem. Commun.* **1983**, 1438-1439.
- 47 V. Jonas, G. Frenking, M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8741–8753
- 48 a) S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel, I. G. Csizmadia, *J. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 136–145
- b) J. M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4048–4050
- c) J.-M. Lehn, G. Wipff, H. B. Bürgi, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 493–496
- d) G. Wipff, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3269–3270
- e) G. A. Jeffrey, J. H. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 820–825
- f) P. G. Jones, A. J. Kirby, *Chem. Commun.* **1979**, 288–289
- g) J.-M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1347–1354
- h) P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford **1983**
- i) A. J. Briggs, R. Glenn, P. G. Jones, A. J. Kirby, P. Ramaswamy, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6200–6206
- j) F. H. Allen, A. J. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6197–6200
- k) P. G. Jones, A. J. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6207–6212
- l) H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2924–2926
- m) G. Wipff, S. Boudon, In: *Accurate Molecular Structures* **1992**, *16*, 380–411
- n) U. Salzner, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2138–2155
- o) C. L. Perrin, R. E. Engler, D. B. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4877–4881
- 49 S. Adler, *Dissertation*, Marburg **2001**
- 50 a) E. A. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2803–2805 und Korrektur der aufgestellten Theorie: *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7400
- b) G. Scherer, M. L. Kramer, M. Schutkowski, U. Reimer, G. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5568–5574
- 51 CS *Chem3D Pro, Molecular Modeling and Analysis*, CambridgeSoft Corporation, Cambridge USA **1986–1996**
- 52 E. Keller, *SCHAKAL-88B, A FORTRAN Program for the Graphic Representation of Molecular and Crystallographic Models*, Freiburg, **1988**
- 53 *ChemWindow 3.0*, SoftShell International, Grand Junction USA **1989–1993**

- 54 G.Schaftenaar, J.H. Noordik, *MOLDEN*, A Pre- and Post-processing Program for Molecular and Electronic Structures, *J. Comput.-Aided Mol. Design* **2000**, *14*, 123–134
- 55 *POV-Ray Version 3.1g*, The POV-Ray Team, **1991,1999**
- 56 a) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for the Solution of Crystal Structures, Göttingen, **1997**
- b) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures, Göttingen, **1997**
- c) A. L. Spek, Platon 94, Program for Geometrical Analysis of Crystal Structures, Utrecht, **1994**