

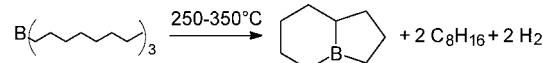
- [8] Lithiertes Aluminium-*tert*-butylamid · (nBuLi)₂: a) J. K. Brask, T. Chivers, G. P. A. Yap, *Chem. Commun.* **1998**, 2543–2544; lithiertes Diphenylamin · (nBuLi)₂: b) R. D. Davies, P. R. Raithby, R. Snaith, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1261–1263; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1215–1217; nBuLi · Me₂NCH₂CH₂NMe₂: c) M. A. Nichols, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1568–1572; d) N. D. R. Barnett, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1573–1574; [nBuLi · LiOrBu]₄: e) M. Marsch, K. Harms, L. Lochmann, G. Boche, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 334–336; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 308–310.
- [9] B. Goldfuss, S. I. Khan, K. N. Houk, *Organometallics* **1999**, *16*, 2927–2929.
- [10] a) B. Goldfuss, M. Steigelmann, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1785–1792; b) B. Goldfuss, M. Steigelmann, S. I. Khan, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 77–82; c) B. Goldfuss, M. Steigelmann, *J. Mol. Model.* **2000**, *6*, 166–170.
- [11] Röntgenstrukturanalyse von 3-Si: SHELLXTL V5.10, C₅₄H₉₄Li₄O₄Si₂, $M_r = 891.23$, $T = 200(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å, monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $Z = 2$, $a = 10.3514(1)$, $b = 21.8005(3)$, $c = 12.3909(1)$ Å, $\beta = 98.703(1)$ °, $V = 2764.01(5)$ Å³, $\rho_{\text{ber.}} = 1.071$ g cm⁻³, 20901 gemessene Reflexe, davon 9020 unabhängig ($R(\text{int}) = 0.0343$) und 7114 beobachtet ($I > 2\sigma(I)$), Absorptionskoeffizient $\mu = 0.104$ mm⁻¹, Absorptionskorrektur: semiempirisch aus Äquivalenten, max./min. Transmission 0.96/0.71, Volle-Matrix-kleinste-Quadrat-Verfeinerung gegen F^2 , 9020 Daten, 26 Restraints, 609 Parameter, Flack-Parameter 0.10(11), R -Werte ($I > 2\sigma(I)$): $R_1 = 0.048$, $wR_2 = 0.102$, max./min. Restelektronendichte 0.21/–0.21 e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-145225“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [12] Das Li₄C₂O₂-kubische Aggregat ist einer Recherche in der Cambridge Structural Database (**1999**) zufolge bisher beispiellos.
- [13] R. Zerger, W. Rhine, G. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6048–6055.
- [14] A. Maercker, M. Bsata, W. Buchmeier, B. Engelen, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2547–2554.
- [15] T. Kottke, D. Stalke, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 619–621; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 580–582.
- [16] U. Siemeling, T. Redecker, B. Neumann, H.-G. Stammmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5507–5508.
- [17] T. Kottke, R. J. Lagow, D. Hoffmann, R. D. Thomas, *Organometallics* **1997**, *16*, 789–792.
- [18] B. Goldfuss, P. von R. Schleyer, F. Hampel, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12183–12189.
- [19] Über die reagierenden Spezies in Lösung kann bisher noch wenig ausgesagt werden.
- [20] (+)-(*R*)-1-Phenyl-1-pentanol: D. Seebach, W. Langer, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1701–1709.
- [21] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *THEOCHEM* **1999**, *461*–462, 1–21. Auf dem B3LYP/6-31+G*-Niveau wurden die LiCH₂-Gruppen der nBuLi-Moleküle und die LiO-Fragmente der Lithiumfencholat-Einheiten berechnet. H-Atome wurden als Linker zwischen den quantenmechanischen und den Kraftfeld-Bereichen verwendet.
- [22] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [23] A. K. Rappé, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard III, W. M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024–10035.
- [24] Gaussian 98, Revision A.5, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [25] Ein bevorzugtes Auskristallisieren einer energetisch ungünstigeren Spezies wäre möglich.
- [26] a) B. Goldfuss, F. Rominger, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 881–884. Zum Ursprung pyramidal-trikordinierter Lithiumionen, induziert durch Bicyclo[2.2.1]heptan-Fragmente, siehe: b) B. Goldfuss, F. Eisenträger, *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 209–212.
- [27] K. N. Houk, N. G. Roudan, P. von R. Schleyer, E. Kaufman, T. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2821–2823.

C-H-Aktivierung durch direkte Boran-Kohlenwasserstoff-Dehydrierung: kinetische und thermodynamische Aspekte**

Bernd Goldfuss,* Paul Knochel,* Lars O. Bromm und Kolja Knapp

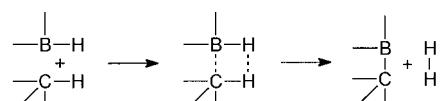
Professor Manfred Regitz zum 65. Geburtstag gewidmet

Selektive C-H-Aktivierungen und Funktionalisierungen von Kohlenwasserstoffen sind herausfordernde chemische Prozesse mit großem Synthesepotential.^[1] Übergangsmetall-katalysierte^[2, 3] und metallfreie C-H-Aktivierungen^[4] werden intensiv untersucht.^[5] Die allylische C-H-Aktivierung mit Organoboranreagentien hat sich als wertvolle Methode in der organischen Synthese etabliert.^[6] Köster und Rotermund entdeckten 1960, dass bei Pyrolysen von Triorganoboranen (z. B. Tri-*n*-octylboran) Bicycloorganoborane, Alkene und molekularer Wasserstoff gebildet werden (Schema 1).^[7] Nach weiteren Untersuchungen schlugen Köster et al. einen Vier-Zentren-Mechanismus für die beobachtete Spaltung der C-H- und die Knüpfung der C-B-Bindung vor (Schema 2).^[8]



Schema 1. Pyrolyse von Tri-*n*-octylboran.

- [*] Dr. B. Goldfuss
Organisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-54-4205
Internet: www.uni-heidelberg.de/institute/fak12/OC/goldfuss
E-mail: Bernd.Goldfuss@urz.uni-heidelberg.de
Prof. Dr. P. Knochel, Dipl.-Chem. L. O. Bromm,
Dipl.-Chem. K. Knapp
Ludwig-Maximilians-Universität
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-7680
E-mail: knoch@cup.uni-muenchen.de
- [**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Sachbeihilfe sowie Liebig-Stipendium für B.G.), von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (GO 930/1-1 und Habilitationsstipendium für B.G.), vom Forschungspool der Universität Heidelberg sowie von der Degussa-Hüls AG und der BASF AG gefördert. B.G. dankt Prof. P. Hofmann für großzügige Unterstützung in Heidelberg und insbesondere Prof. A. Berndt (Marburg), Prof. G. Frenking (Marburg) und Prof. H. Mayr (München) für wertvolle Hinweise.



Schema 2. Kösters Vier-Zentren-Mechanismus der Boran-Kohlenwasserstoff-Dehydrierung.

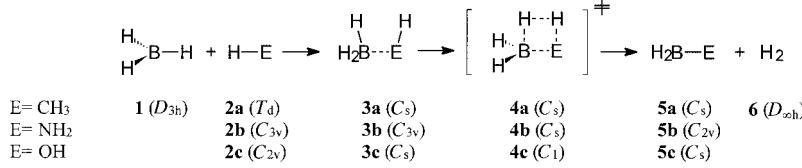
Kürzlich wurde über ähnliche intramolekulare C-H-Aktivierungen bei *tert*-Butyl- und Phenylgruppen in Organoboranen berichtet,^[6c] die in Lösung und ohne Übergangsmetall^[3] verlaufen. Um die die Reaktivität und die Selektivität bestimmenden Faktoren dieser *direkten*, unkatalysierten Boran-Kohlenwasserstoff-Dehydrierungen zu analysieren, haben wir kinetische und thermodynamische Aspekte mit theoretischen Methoden untersucht.

Während Reaktionen von Boran **1** mit Ammoniak **2b** und Wasser **2c** gut bekannt sind, wurde über die analoge, direkte Boran-Methan(**2a**)-Dehydrierung (Schema 3) bisher nicht berichtet.^[9] Mit Boran bilden Ammoniak und Wasser stabile Addukte^[10] (siehe die auf dem B3LYP/6-311++G**-Niveau^[11, 12] berechneten Adduktbildungsenthalpien E_{ad} von **3b** und **3c** in Tabelle 1 und 2).^[13] Die anschließende Eliminierung von Wasserstoff **6** über die Übergangszustände **4b** und **4c** (Aktivierungsenergie E_a , Tabelle 2)^[14] liefert exotherm und exergonisch die Produkte **5b** und **5c** (Gesamtreaktionsener-

gie E_r , Tabelle 2). Aus Methan **2a** und Boran bildet sich dagegen nur ein schwach gebundener van-der-Waals-Komplex **3a** (siehe E_{ad} in Tabelle 2). Dennoch werden relativ niedrige, auf die Edukte bezogene Aktivierungsbarrieren $E_a(Ed)$ für die Wasserstoffeliminierung aus Methan und Boran über den Übergangszustand

4a (Abbildung 1) berechnet ($\Delta E^\ddagger = 23.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta H^\ddagger = 21.8 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta G^\ddagger = 30.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, Tabelle 2).^[15] Der Übergangszustand **4a** wird beim Angriff des elektrophilen Boratoms an die C-H-Bindung unter Einleitung des Austritts von H_2 durchlaufen (Abbildung 1).^[16] Die Analogie zu Kösters Vier-Zentren-Mechanismus (Schema 2) ist offensichtlich. Während Ammoniak und Wasser in einer stark exothermen und exergonischen Reaktion die Produkte **5b** und **5c** geben, ist die Bildung von Methylboran **5a** leicht endotherm und endergonisch (siehe E_r in Tabelle 2).^[17]

C-H-Aktivierungen durch direkte, intramolekulare Dehydrierungen wurden für *tert*-Butyl- und auch für Phenylgruppen in Organoboranen beschrieben.^[6c] Aus Benzol und Boran bildet sich ein schwach gebundener van-der-Waals-Komplex (Schema 4, E_{ad} in Tabelle 3).^[18] Der Übergangszustand der sich anschließenden Dehydrierung (Abbildung 2)^[19] ist zwar dem der Reaktion von Methan und Boran (Abbildung 1) sehr ähnlich, doch werden niedrigere Aktivierungsbarrieren (siehe $E_a(Ed)$ -Werte für $X = \text{H}$ in Tabelle 3) und exotherme Reak-



Schema 3. Reaktionen von Boran mit Methan, Ammoniak und Wasser (Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1. Elektronische Energien,^[a] Enthalpien^[b] und Gibbs-Energien^[b] [a.u.] der Ausgangsverbindungen, zunächst gebildeten Addukte, Übergangszustände und Produkte der Reaktionen von BH_3 mit $\text{H}-\text{E}$ (Schema 3).

E	1	2	3	4 ^[c]	5	6
CH ₃ (a)	–26.59500	–40.48940	–67.08341	–67.04689 (1139)	–65.91272	–1.16951
	–26.59117	–40.48559	–67.07597	–67.04205	–65.90789	–1.16620
	–26.61254	–40.50672	–67.11258	–67.07064	–65.93604	–1.18100
NH ₂ (b)	–56.54846	–83.18046	–83.12560 (1442)	–82.02631		
	–56.54464	–83.17569	–83.12101	–82.02214		
	–56.56649	–83.20290	–83.14887	–82.04806		
OH (c)	–76.43726	–103.04509	–103.01126 (1421)	–101.91276		
	–76.43348	–103.03992	–103.00696	–101.90877		
	–76.45490	–103.06898	–103.03432	–101.93494		

[a] B3LYP/6-311++G**-optimierte Strukturen, unskalierte Nullpunktsenergiekorrekturen sind berücksichtigt. [b] $T = 298.15 \text{ K}$, $p = 1 \text{ atm}$. [c] Übergangszustände mit in Klammern angegebener imaginärer Frequenz [cm^{-1}].

Tabelle 2. Relative elektronische Energien,^[a] Enthalpien^[b] und Gibbs-Energien^[b] [kcal mol^{-1}] der Adduktbildungen von **3** (E_{ad}), der Aktivierungsbarrieren der Dehydrierungen bezogen auf die Komplexe **3**, $E_a(\text{vdW})$, und bezogen auf die Edukte **1** und **2**, $E_a(\text{Ed})$, sowie der Gesamtreaktionen bezogen auf die Edukte, E_r (Tabelle 1, Schema 3).

E	E_{ad}	$E_a(\text{vdW})$	$E_a(\text{Ed})$	E_r
CH ₃ (a)	0.6 (–0.1), ^[c] 0.5, 4.2	22.9, 21.3, 26.3	23.5, 21.8, 30.5	1.4, 1.7, 1.4
CH ₃ (a) ^[d]	–0.1 (–1.2), ^[c] –0.4, 4.3	22.2, 20.8, 24.8	22.1, 20.4, 29.1	0.0, 0.3, 0.1
NH ₂ (b)	–23.2, –25.0, –15.0	34.4, 34.3, 33.9	11.2, 9.3, 18.9	–32.9, –33.0, –31.4
OH (c)	–8.0, –9.6, –1.0	21.2, 20.7, 21.8	13.2, 11.1, 20.8	–31.4, –31.6, –30.4

[a] B3LYP/6-311++G**-optimierte Strukturen, unskalierte Nullpunktsenergiekorrekturen sind berücksichtigt. [b] $T = 298.15 \text{ K}$, $p = 1 \text{ atm}$. [c] Ohne Nullpunktsenergiekorrektur. [d] MP2(fc)/6-311++G**-optimierte Strukturen, unskalierte Nullpunktsenergiekorrekturen sind berücksichtigt.

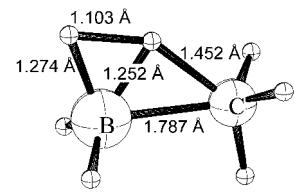
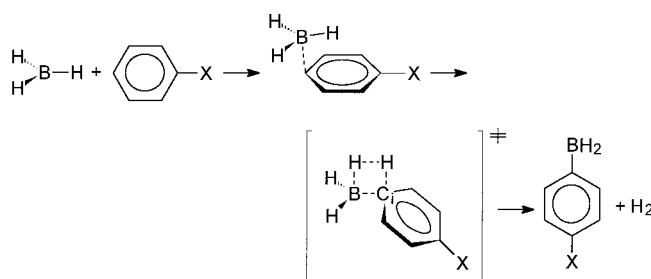


Abbildung 1. Auf dem B3LYP/6-311++G**-Niveau optimierte Struktur des Übergangszustands **4a** der Methan-Boran-Dehydrierung.

Tabelle 3. Hammett-Parameter σ_p der Substituenten X sowie relative elektronische Energien,^[a] Enthalpien^[b] und Gibbs-Energien^[b] [kcal mol⁻¹] der Adduktbildung (E_{ad}), der Aktivierungsbarrieren (E_a) und der Gesamtreaktionsenergien (E_r) der in Schema 4 gezeigten Reaktion.

X	$\sigma_p(X)^{[c]}$	$E_{ad}^{[d]}$	$E_a(vdW)^{[e]}$	$E_a(Ed)^{[f]}$	$E_r^{[g]}$
NMe ₂	-0.63	-1.8 (-3.8), -2.5, 6.7	17.4, 17.0, 18.0	15.6, 14.5, 24.7	-9.8, -9.5, -6.6
OMe	-0.28	-0.8 (-2.7), -0.9, 7.1	17.5, 16.5, 19.2	16.7, 15.5, 26.3	-7.8, -7.2, -5.1
tBu	-0.15	-0.3 (-2.1), -0.4, 7.3	17.4, 16.3, 19.4	17.1, 15.9, 26.7	-6.3, -5.7, -3.7
Me	-0.14	-0.4 (-2.1), 0.1, 5.4	17.6, 16.4, 20.3	17.1, 16.5, 25.7	-6.4, -5.8, -3.8
H ^[b]	0.0	-0.2 (-1.7), -0.2, 5.6	17.8, 16.6, 20.0	17.6, 16.4, 25.6	-5.6, -4.9, -4.0
F	+0.15	-0.1 (-1.8), -0.2, 6.7	17.9, 16.7, 20.2	17.8, 16.5, 26.9	-6.3, -5.6, -3.6
Cl	+0.24	-0.1 (-1.5), 0.0, 6.7	17.9, 16.7, 20.3	17.8, 16.6, 27.0	-5.9, -5.2, -3.2
Br	+0.26	0.0 (-1.5), 0.0, 6.8	17.8, 16.7, 20.2	17.9, 16.7, 27.0	-5.8, -5.1, -3.1
COMe	+0.47	0.1 (-1.2), 0.3, 6.4	18.0, 16.7, 21.2	18.1, 17.0, 27.7	-4.6, -3.9, -2.0
CF ₃	+0.53	0.3 (-1.0), 1.0, 5.4	18.2, 16.9, 21.3	18.5, 17.9, 26.7	-4.5, -3.8, -1.8
CN	+0.70	0.4 (-0.9), 0.5, 6.6	18.2, 16.9, 21.2	18.6, 17.4, 27.8	-4.4, -3.8, -1.8
NO ₂	+0.81	0.5 (-0.7), 0.7, 6.5	18.4, 17.1, 21.5	18.9, 17.8, 28.1	-3.9, -3.2, -1.4

[a] B3LYP/6-311++G**-optimierte Strukturen, unskalierte Nullpunktsenergiekorrekturen sind berücksichtigt. [b] $T=298.15\text{ K}$, $p=1\text{ atm}$. [c] Hammett-Werte.^[21] [d] Elektronische Adduktbildungsgenerien ohne Nullpunktsenergiekorrekturen in Klammern. [e] Aktivierungsbarriere bezogen auf die van-der-Waals-Komplexe. [f] Aktivierungsbarriere bezogen auf die isolierten Eduktmoleküle. [g] Reaktionsenergie bezogen auf die isolierten Eduktmoleküle. [h] Siehe Abbildung 2.



Schema 4. Dehydrierungen zwischen BH_3 und in der *para*-Position monosubstituierten Benzolderivaten (Tabelle 3).

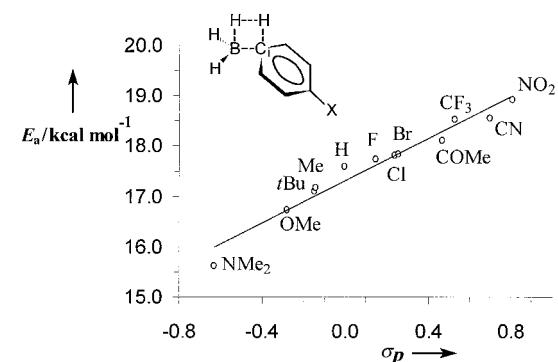


Abbildung 3. Korrelation zwischen den elektronischen Aktivierungsenergien $E_a(Ed)$ und den Hammett-Werten σ_p für Dehydrierungen zwischen Boran und monosubstituierten Benzolderivaten (Korrelationskoeffizient: 0.96, Geradengleichung: $y=2.1x+17.3$; Tabelle 3, Schema 4).

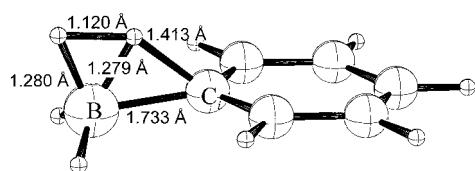


Abbildung 2. Auf dem B3LYP/6-311++G**-Niveau optimierte Struktur des Übergangszustands der Benzol-Boran-Dehydrierung (Schema 4).

energien (E_r) vorhergesagt.^[20] Der Einfluss elektronischer Effekte bei Dehydrierungen von Arenen wird anhand monosubstituierter Benzolderivate deutlich, wobei der Angriff des Borans in der *para*-Position stattfindet (Schema 4, Tabelle 3): Die niedrigsten Aktivierungsenergien (E_a) und die am stärksten exothermen Reaktionsenergien (E_r) werden für Elektronendonorsubstituenten (z.B. X=NMe₂, OMe) erhalten. Elektronenziehende Substituenten in *para*-Position führen dagegen zu höheren Aktivierungsenergien und zu weniger exothermen Reaktionen. Zwischen dem Hammett-Parameter σ_p des *para*-Substituenten X und der elektronischen Aktivierungsenergie besteht eine gute Korrelation (Abbildung 3).^[21] In Übergangszuständen mit stärkeren Donorsubstituenten sind die H-H-Abstände der austretenden Diwasserstoffeinheiten kürzer als in solchen mit Acceptorgruppen (z.B. 1.093 Å für X=NMe₂, 1.147 Å für X=NO₂, Tabelle 4). Anhand der B-C_{ipso}-Abstände und der C_{ipso}-Partialladungen lassen sich die Verringerung der Aktivierungsenergien bei zunehmend elektronenschiebenden Gruppen X erklären (Tabelle 4): Größere negative Partialladungen an C_{ipso} (z.B.

Tabelle 4. Ausgewählte Bindungsängste (B-C_i, C_i-H, H-H [Å]) und Natural-bond-orbital(NBO)-Partialladungen q [a.u.] der Übergangszustände von Boran-Aren-Dehydrierungen (Schema 4).^[a]

X	B-C _i	C _i -H	H-H ^[c]	$q(C_i)^{[d]}$	$q(H_{C_i})^{[d]}$
NMe ₂	1.710	1.431	1.093	-0.341	+0.341
OMe	1.721	1.421	1.106	-0.324	+0.344
tBu	1.727	1.417	1.114	-0.297	+0.345
Me	1.728	1.417	1.114	-0.299	+0.345
H ^[b]	1.733	1.413	1.120	-0.290	+0.346
F	1.733	1.409	1.121	-0.310	+0.347
Cl	1.735	1.406	1.126	-0.294	+0.348
Br	1.735	1.405	1.127	-0.287	+0.348
COMe	1.739	1.403	1.134	-0.268	+0.347
CF ₃	1.743	1.399	1.138	-0.274	+0.348
CN	1.744	1.396	1.142	-0.267	+0.349
NO ₂	1.747	1.392	1.147	-0.260	+0.350

[a] B3LYP/6-311++G**-optimierte Strukturen. [b] Siehe Abbildung 2. [c] Abstände im austretenden H₂-Molekül. [d] B3LYP/6-31G**/B3LYP/6-31G**.

-0.34 für X=NMe₂ gegenüber -0.26 für X=NO₂) führen zu stabileren Bindungen zum elektrophilen Borzentrum,^[22] was in kürzeren B-C_{ipso}-Abständen resultiert (1.710 Å für X=NMe₂, 1.747 Å für X=NO₂).

Somit werden für Dehydrierungen zwischen Boran und Kohlenwasserstoffen, die über Vier-Zentren-Übergangszu-

stände verlaufen, relativ niedrige Aktivierungsbarrieren ($\leq 30 \text{ kcal mol}^{-1}$) vorhergesagt. Niedrigere Aktivierungsbarrieren und stärker exotherme Reaktionen sollten für donor-substituierte Arene gefunden werden. Diese unterschiedlichen, durch Substituenten steuerbaren Reaktivitäten könnten zur selektiven, dirigierten Funktionalisierung von Kohlenwasserstoffen genutzt werden.

Eingegangen am 13. Juni 2000 [Z15267]

- [1] a) *Selective Hydrocarbon Activation* (Hrsg.: J. A. Davies, P. L. Watson, J. F. Liebman, A. Greenberg), VCH, New York, **1990**; b) C. L. Hill, *Activation and Functionalization of Alkanes*, Wiley-Interscience, New York, **1989**.
- [2] Übersichten: a) D. Schröder, C. Heinemann, W. Koch, H. Schwarz, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 273–280; b) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932; c) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 987–1007; d) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154–162; e) D. Schröder, H. Schwarz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2126–2150; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1973–1995.
- [3] Übergangsmetallkatalysierte Bildung von B-C-Einheiten aus Alkanen: a) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995–1997; b) K. M. Waltz, J. F. Hartwig, *Science* **1997**, *277*, 211–213.
- [4] Radikalische Prozesse: a) P. R. Schreiner, O. Lauenstein, E. D. Butova, A. A. Fokin, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2956–2958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2786–2788; b) M. Mohr, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3046–3054.
- [5] Studien in der Gasphase: a) P. B. Armentrout in *Organometallic Bonding and Reactivity* (Hrsg.: J. M. Brown, P. Hofmann), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1–45; b) S. Shaik, M. Filatov, D. Schröder, H. Schwarz, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 193–199; c) M. C. Holthausen, A. Fiedler, H. Schwarz, W. Koch, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 6236–6242; d) D. Schröder, H. Schwarz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *504*, 123–135.
- [6] a) F. Lhermitte, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2597–2599; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2459–2461; b) D. J. Parks, W. E. Piers, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15469–15488; c) L. D. Field, S. P. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6125–6128; d) S. E. Wood, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 555–562; e) H. Laaziri, L. O. Bromm, F. Lhermitte, R. M. Gschwind, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6940–6941.
- [7] R. Köster, G. Rotermund, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 563.
- [8] a) R. Köster, W. Larbig, G. W. Rotermund, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *682*, 21–48. Weitere Untersuchungen: b) R. Köster, G. Benedikt, W. Fenzl, K. Reinert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *702*, 197–223; c) G. J. Abruscato, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4151–4156.
- [9] Für CH₃B oder C₆H₉B sind der CAS-Datenbank (**2000**) zufolge keine entsprechenden Strukturen von Übergangszuständen bekannt.
- [10] Lewis-Säure-Base-Komplexe von Borverbindungen: V. Jonas, G. Frenking, M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8741–8753.
- [11] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. Zur Berechnung spektroskopischer Eigenschaften siehe z.B.: b) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- [12] Gaussian 98, Revision A.5, 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. Ciosowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [13] Auf dem G-2-Niveau wurden die Komplexierungsenergien von H₃B–NH₃ und H₃B–OH₂ zu 26.1 bzw. 10.3 kcal mol⁻¹ berechnet: H. Anane, A. Boutalib, F. Tomás, *J. Phys. Chem.* **1997**, *101*, 7879–7884.
- [14] Auf dem MP2/6-311++G(2d,2p)-Niveau wurden für die Dehydrierungsbarrieren von H₃B–NH₃ und H₃B–OH₂ 36.5 bzw. 22.2 kcal mol⁻¹ berechnet: S. A. Kulkarni, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 1990–9335.
- [15] Die Verlässlichkeit der B3LYP-Methode zur Berechnung von Aktivierungsenergien wurde beschrieben: a) W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) B. S. Jursic, *Theor. Comput. Chem.* **1996**, *4*, 709–741; c) O. Wiest, K. N. Houk, *Top. Curr. Chem.* **1996**, *183*, 1–24.
- [16] Diese formale [2+2]-„Metathese“-Reaktion wird durch das vakante p-Orbital am Borzentrum ermöglicht. Reaktionen von Methan mit anderen Elektrophilen, wie z.B. H⁺ (Angriff an die C-H-Bindung) und NO⁺ (Angriff an das C-Atom), wurden intensiv untersucht: a) G. A. Olah, G. Rasul, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 245–250; b) P. R. Schreiner, P. von R. Schleyer, H. F. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 453–461; b) P. R. Schreiner, P. von R. Schleyer, H. F. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9659–9666.
- [17] Übersicht zu Organoboranen: A. Berndt, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1034–1058; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 985–1009.
- [18] Die Unterschätzung schwacher Wechselwirkungen durch Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Verfahren ist bekannt, vgl. die B3LYP- und die MP2-Werte für E_{ad} in Tabelle 2.^[15a]
- [19] Die Ähnlichkeiten zwischen diesem Übergangszustand und denen der Lithiierungen von Benzol mit LiH oder LiMe sind offensichtlich: a) N. J. R. van Eikema Hommes, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 768–771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 755–758; b) N. J. R. van Eikema Hommes, P. von R. Schleyer, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903–5916.
- [20] Die höhere Reaktivität von Arylsubstraten ist im Einklang mit experimentellen Befunden.
- [21] Die Hammett-Werte σ_p wurden entnommen aus: J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1985**, S. 244.
- [22] Eine Elektrophilieeskala zur Vorhersage von Geschwindigkeitskonstanten für Reaktionen von Carbokationen mit unterschiedlichsten Nucleophilen wurde von Mayr et al. beschrieben: H. Mayr, M. Patz, M. F. Gotta, A. R. Olfal, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1993–2000; H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 990–1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938–955.

Evolutionäres De-novo-Design bioaktiver Moleküle: ein Ansatz zum virtuellen Screening

Gisbert Schneider,* Odile Clément-Chomienne, Laurence Hilfiger, Petra Schneider, Stefan Kirsch, Hans-Joachim Böhm und Werner Neidhart

Ein Ziel der Computerchemie ist der Entwurf neuer Molekülstrukturen, die vergleichbare biologische Aktivitäten wie ein bereits bekannter Wirkstoff („Templat“) haben, jedoch ein anderes Bauprinzip aufweisen. Es besteht insbesondere ein Bedarf an solchen Methoden, die auch dann angewendet werden können, wenn eine hochauflöste räumliche Struktur des Rezeptormoleküls nicht bekannt ist. Damit

[*] Priv.-Doz. Dr. G. Schneider, O. Clément-Chomienne, L. Hilfiger, P. Schneider, S. Kirsch, H.-J. Böhm, W. Neidhart
F. Hoffmann-La Roche AG, Division Pharma
4070 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-68-8904
E-mail: gisbert.schneider@Roche.com

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.