

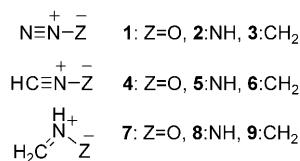
## Was kontrolliert die Reaktivität bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen?\*\*

Bernd Engels\* und Manfred Christl\*

Computerchemie · Cycloadditionen · Grenzorbitaltheorie · Übergangszustände · Verzerrungsenergie

Die von Huisgen<sup>[1]</sup> intensiv untersuchten und systematisierten Titelreaktionen sind ein wichtiges Hilfsmittel in der Heterocyclen-Synthese.<sup>[2]</sup> Wie bei den Diels-Alder-Reaktionen handelt es sich um thermische [ $\pi$ 4<sub>s</sub> +  $\pi$ 2<sub>s</sub>]-Cycloadditionen. Alle verfügbaren Kriterien sprechen dafür, dass die große Mehrzahl dieser Prozesse konzertiert abläuft.<sup>[1c,3]</sup> Trotz der sich durch die beteiligten Heteroatome ergebende Komplexität konnten Reaktionsgeschwindigkeiten<sup>[4]</sup> und Regioselektivitäten<sup>[4c,5]</sup> mithilfe der Grenzorbitaltheorie erklärt werden.

Der große Erfolg dieser quantenchemischen Studien legt den Schluss nahe, dass alle wesentlichen Effekte verstanden wären. Dem scheinen neue Untersuchungen von Houk et al. zu widersprechen,<sup>[6]</sup> die die Reaktionen der prototypischen 1,3-Dipole **1–9** (Schema 1) mit den Dipolarophilen Ethen und



**Schema 1.** Strukturen der von Houk et al.<sup>[6]</sup> jüngst untersuchten 1,3-Dipole.

Ethin mit sehr genauen theoretischen Ansätzen<sup>[7]</sup> charakterisierten. Ähnliche Berechnungen wurden schon früher durchgeführt,<sup>[8]</sup> jedoch umfassen die Arbeiten von Houk et al. deutlich mehr Systeme und scheinen zum Teil präziser zu sein. Jedenfalls ergeben sich durch die neuen Rechnungen bisher nicht diskutierte Trends.

Diese neuen Trends sind durchaus erstaunlich. So unterscheiden sich die Aktivierungsenthalpien der Ethen- und Ethinreaktionen nur um weniger als 2 kcal mol<sup>-1</sup>. Zudem

nehmen sie in den Reihen **1–3**, **4–5** und **7–9** jeweils um etwa 6 kcal mol<sup>-1</sup> ab, wobei die Werte der Reaktionen von **4** und **7** sowie die von **5** und **8** kaum voneinander abweichen. Ausnahmen von diesem Trend bilden nur die Werte der Reaktionen des Nitrilylids **6**, die um etwa 6 kcal mol<sup>-1</sup> zu hoch liegen.<sup>[9]</sup> Besonders die fast gleichen Aktivierungsenthalpien der Ethen- und Ethinreaktionen eines 1,3-Dipols sind überraschend. Hier würde man auf der Basis der Grenzorbitaltheorie erwarten, dass Ethen deutlich schneller reagiert, da sein HOMO (-10.5 eV) energiereicher und sein LUMO (1.5 eV) energieärmer ist als das jeweils analoge Grenzorbital von Ethin (-11.5 bzw. 2.5 eV). Andererseits sind die ähnlichen Reaktionsgeschwindigkeiten auch aufgrund der Thermodynamik der Additionen von Ethen und Ethin erstaunlich, da die letzteren viel exothermer sind, besonders dann, wenn wie bei **1**, **2**, **4** und **5** aromatische Produkte entstehen. Kinetische Messungen mit zahlreichen 1,3-Dipolen hatten schon früher gezeigt, dass sich gleichartig substituierte Ethene und Ethine ähnlich schnell addieren, wobei je nach 1,3-Dipol sowohl das Ethin als auch das Ethen einen kleinen Vorzug gewießen kann.<sup>[1c]</sup>

Bei der Suche nach einer Rationalisierung der Ergebnisse fanden Houk et al., dass die berechneten Aktivierungsenthalpien nur teilweise mit den berechneten Reaktionsenthalpien korrelieren und auch andere Ansätze keine offensichtlichen Erklärungen liefern.<sup>[10]</sup> Es findet sich jedoch eine eindeutige Korrelation zwischen den berechneten Aktivierungsenergien  $\Delta E^\ddagger$  und den Verzerrungsenergien  $\Delta E_d^\ddagger$  ( $\Delta E^\ddagger = 0.75$ ,  $\Delta E_d^\ddagger = -2.9$ ;  $R^2 = 0.97$ ).  $\Delta E_d^\ddagger$  ist die Energie, die aufgewendet werden muss, um die nicht wechselwirkenden Reaktanten aus ihrer Gleichgewichtsgeometrie in die Geometrie zu verzerrn, die sie im Übergangszustand einnehmen.<sup>[11]</sup> Da die Reaktanten bei dieser Aufteilung per Definitionem nicht wechselwirken, ergibt sich die Gesamtverzerrungsenergie aus der Summe der Verzerrungsenergien der einzelnen Reaktanten. Die gesamte Aktivierungsenergie ist dann die Summe aus der Gesamtverzerrungsenergie und der Wechselwirkungsenergie  $\Delta E_i^\ddagger$  zwischen den Reaktanten im Übergangszustand. Weitere Testrechnungen zeigen, dass sich auch substituierte Derivate von **3** und **6** sowie weitere 1,3-Dipole wie H<sub>2</sub>COO, O<sub>3</sub> und O=NH–O in die Korrelation einfügen. Wie eine Aufschlüsselung ergibt, resultieren etwa 80% von  $\Delta E_d^\ddagger$  aus der Verzerrung der 1,3-Dipole (siehe unten). Die Wechselwirkungsenergie  $\Delta E_i^\ddagger$ , die immer negativ ist, beträgt absolut meist 32–46% von  $\Delta E_d^\ddagger$ , fällt aber bei **8**

[\*] Prof. Dr. B. Engels, Prof. Dr. M. Christl

Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg  
Am Hubland, 97074 Würzburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 931-318-5394  
E-Mail: bernd@chemie.uni-wuerzburg.de  
christl@chemie.uni-wuerzburg.de

[\*\*] B.E. dankt dem Sonderforschungsbereich 630, dem Graduiertenkolleg 1221 und seiner Forschungsgruppe für wertvolle Unterstützung.

und **9** deutlich größer aus. Auch für sie wurde eine lineare Korrelation mit der Aktivierungsenergie gefunden, allerdings ist sie deutlich schwächer ausgeprägt ( $R^2 = 0.77$ ).

Diese überraschenden neuen Ergebnisse führen zu den Fragen, warum der bedeutsame Einfluss der Verzerrungsenergie nicht schon früher gefunden wurde und wie er mit dem doch enormen Erfolg der Grenzorbitaltheorie in Einklang zu bringen ist. Bekanntermaßen beruht deren Erklärung ja auf den Energiedifferenzen der wechselwirkenden Grenzorbitale der getrennten Reaktanten, während Verzerrungseffekte scheinbar gar nicht berücksichtigt werden.<sup>[12]</sup> Besonders bemerkenswert ist, dass die Verzerrungsenergie des 1,3-Dipols alleine schon von so großer Bedeutung zu sein scheint, obwohl doch die Grenzorbitaltheorie die Wechselwirkung zwischen beiden Reaktanten in den Vordergrund stellt.

Die Antwort auf die erste Frage liegt wohl in den während der 1970er Jahre zumeist untersuchten Korrelationen. So kann die oben diskutierte Deformationsenergie in dem von Sustmann und Trill gezeigten parabelförmige Zusammenhang zwischen den Logarithmen der Geschwindigkeitskonstanten und Ionisierungspotentialen der Dipolarophile keine Rolle spielen, da die Reaktionen verschiedener Dipolarophile mit dem gleichen 1,3-Dipol, nämlich Phenylazid, betrachtet wurden.<sup>[4b]</sup> Die Verzerrung stand also schlicht nicht im Fokus der Betrachtung.

Um die Trends für eine Reihe unterschiedlicher Dipolarophile zu untersuchen, analysierten Houk et al. im Vergleich zu Ethen auch die Reaktionen von fünf substituierten Ethenen ( $C_2H_3R$  mit  $R = OMe$ , Me, COOMe, Cl, CN) mit dem elektrophilen Distickstoffoxid (**1**), dem nucleophilen Diazomethan (**3**) und der amphiphilen Stickstoffwasserstoffsäure (**2**). Je nach 1,3-Dipol ergeben sich unterschiedliche Bilder. Für die Reaktionen mit **1** ist die für den 1,3-Dipol aufzubringende Verzerrungsenergie unabhängig vom Dipolarophil, weil **1** in allen sechs Übergangszuständen die nahezu gleiche Geometrie einnimmt. Die berechneten Aktivierungsenergien enthalten daher den konstanten Beitrag der Verzerrungsenergie von **1** und als veränderliche Größen die Verzerrungsenergie der Alkene (Variation um  $3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) und die Wechselwirkungsenergie (Variation um  $5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Da die Letzteren im Wesentlichen gleiche Trends zeigen, ergibt sich für die berechneten Aktivierungsenergien eine Variation von etwa  $7 \text{ kcal mol}^{-1}$ . In diesem Fall trägt die Verzerrungsenergie von **1** zwar massiv zur Barriere bei, ist für die Trends aber bedeutungslos. Die Unterschiede lassen sich vielmehr qualitativ mithilfe der bekannten Grenzorbitalkonzepte erklären. So kann man die große Wechselwirkungsenergie, die für den Methylvinylether ( $R = OMe$ ) berechnet wird, als Wechselwirkung zwischen dem energiearmen LUMO von **1** und dem energiereichen HOMO des Dipolarophils erklären. Bei elektronenziehenden Substituenten ( $R = CN$ ) ist die Energie des HOMO abgesenkt, was die Verminderung der Wechselwirkungsenergie qualitativ erklärt.

Erwartungsgemäß fanden Houk et al. für die Reaktionen der amphiphilen Stickstoffwasserstoffsäure (**2**) die bekannte parabelförmige Abhängigkeit zwischen der elektronischen Natur der Dipolarophile und der Reaktivität. Sowohl für elektronenreiche als auch für elektronenarme Dipolarophile

ist die Barriere um bis zu  $2 \text{ kcal mol}^{-1}$  kleiner als für Ethen. Die Verzerrungsenergie von **2** variiert in Abhängigkeit von der Dipolarophile um bis zu  $5 \text{ kcal mol}^{-1}$ , was auf unterschiedliche Geometrien der Übergangszustände zurückzuführen ist. Die entsprechenden Geometrien der Dipolarophile sind dagegen erstaunlich ähnlich, sodass ihre Verzerrungsenergien nur eine Schwankungsbreite von  $2 \text{ kcal mol}^{-1}$  aufweisen. Die Wechselwirkungsenergie variiert aber um  $7 \text{ kcal mol}^{-1}$ , weil sich auch die relative Anordnung der Reaktanten zueinander ändert. Diese Veränderung resultiert, da bei elektronenreichen Dipolarophilen ( $R = OMe$ ) das unsubstituierte Kohlenstoffatom als nucleophiles Zentrum agiert, während bei elektronenarmen Dipolarophilen die NH-Gruppe von **2** diese Rolle übernimmt. Der Dipol **2** wirkt also entweder als Elektrophil oder als Nucleophil, je nach dem elektronischen Charakter des Dipolarophils. Um ausreichende Überlappungen mit den Orbitalen der substituierten Ethene zu erreichen, muss **2** im Übergangszustand stärker ( $R = OMe$ ) oder weniger stark ( $R = CN$ ) als bei der Reaktion mit Ethen selbst abknicken. Dies verursacht die unterschiedlichen Verzerrungsenergien und zeigt, dass die Verzerrungsenergie erheblich durch die Wechselwirkung mit den Dipolarophilen beeinflusst wird. Somit schälen sich langsam die Konturen einer Brücke zwischen der Grenzorbitaltheorie und dem neuen Modell heraus.

Bei den Reaktionen des nucleophilen Diazomethans (**3**) verändert sich hauptsächlich die Verzerrungsenergie des 1,3-Dipols (Variation um  $5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), während die Verzerrungsenergien der Dipolarophile und die Wechselwirkungsenergien deutlich weniger variieren (um 1 bzw.  $2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Bei **3** resultieren also die Veränderungen in der Aktivierungsenergie in erster Linie aus den Variationen der Verzerrungsenergie des 1,3-Dipols. Ein Bezug zur Grenzorbitaltheorie ergibt sich jedoch auch hier, weil diese Veränderungen aus der Optimierung der Wechselwirkung zwischen den Reaktanten im Übergangszustand hervorgehen. Die Verzerrung und damit die Verzerrungsenergie ist also mehr eine Folge denn eine Ursache. Die Art der Brücke zwischen dem neuen Erklärungsmodell und der Grenzorbitalmethode ist damit klar.

Das letzte Detail dieser Brücke ergibt sich durch den Zusammenhang zwischen dem HOMO-LUMO-Energieabstand des 1,3-Dipols und seiner Verzerrungsenergie. Hier argumentieren Houk et al. folgerichtig, dass Moleküle mit großer HOMO-LUMO-Lücke stabiler sind und sich daher allgemein weniger leicht verzerrn lassen als solche mit kleiner. Dies macht sich besonders bemerkbar, wenn man von Oxiden (**1**, **4**, **7**) zu Iminen (**2**, **5**, **8**) und Yilden (**3**, **6**, **9**) übergeht. Wie die Rechnungen belegen, sinkt der HOMO-LUMO-Abstand hier erheblich, was qualitativ sowohl die Absenkung der Reaktionsbarrieren durch bessere Grenzorbitalwechselwirkungen als auch die erhebliche Verringerung der Verzerrungsenergie erklärt. Tatsächlich finden sich direkte Korrelationen zwischen den neu berechneten Aktivierungs- und auch Verzerrungsenergien und den schon in den siebziger Jahren abgeschätzten HOMO-Energien.

Die Verzerrungsenergie der 1,3-Dipole resultiert im Wesentlichen aus ihrem Abknicken in Richtung des angreifenden Dipolarophils. Dies lässt darauf schließen, dass die An-

regung der zugehörigen Knickschwingung die Reaktion erleichtern sollte. Tatsächlich bestätigen Dynamikrechnungen diese Erwartung.<sup>[6d]</sup> Überraschenderweise kommt der Hauptteil der für die Überwindung der Aktivierungsbarriere notwendigen Energie aber immer noch aus der Translation.

Zwar erscheint die detaillierte Betrachtung obiger Cycloadditionen reichlich theoretisch, jedoch demonstriert die für dieses Jahr geplante Inbetriebnahme einer Anlage zur Oxidation von Cyclododecatrien zu Cyclododecadienon mit Lachgas (**1**)<sup>[13]</sup> die Nähe zur praktischen Anwendung. Das industrielle Verfahren<sup>[13]</sup> dient einerseits der Herstellung einer Vorstufe für Polyamid 12 und andererseits der Entsorgung von **1**, das bei mehreren Prozessen als Nebenprodukt anfällt und, in die Atmosphäre entlassen, den Treibhauseffekt erheblich verstärkt und die vorherrschende ozonabbauende Substanz ist.<sup>[14]</sup> Der lange bekannte Reaktionstyp<sup>[1a]</sup> beginnt mit der 1,3-dipolaren Cycloaddition von **1** an eine Ethen-Einheit und erfordert im genannten Fall eine Temperatur von fast 300°C. Treffen die obigen Vorhersagen zu, sollte eine selektive Anregung der Knickschwingungen von **1** die Reaktion beträchtlich erleichtern. Allerdings stellt sich die Frage, ob es tatsächlich möglich ist, die Knickschwingungen selektiv und effizient anzuregen. In den meisten Fällen kommt es ja zu einer extrem schnellen Umverteilung der Anregungsenergie auf alle anderen Kernfreiheitsgrade, was die Wirkung erheblich herabsetzt.

Eingegangen am 28. April 2009  
Online veröffentlicht am 16. September 2009

- 
- [1] a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565–598; b) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742–754; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633–645; c) R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, S. 1–176.
  - [2] a) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* (Hrsg.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley, New York, **2002**; b) I. Coldham, R. Hutton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765–2809; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235–3285.
  - [3] a) R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291–2297; b) J. J. W. McDouall, M. A. Robb, U. Niazi, F. Bernardi, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4642–4648.
  - [4] a) R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2717–2720; b) R. Sustmann, H. Trill, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 887–888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 838–840; c) K. N. Houk, K. Yamaguchi in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, S. 407–450.
  - [5] K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301–7315.
  - [6] a) D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 9542–9553; b) D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10646–10647; c) D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187–10198; d) L. Xu, C. E. Doubleday, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2784–2786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2746–2748.
  - [7] Eine genaue Darstellung der verwendeten Methoden ist in Lit. [6a–d] zu finden. Aktivierungs- und Reaktionsenthalpien wurden mit dem CBS-QB3-Verfahren bestimmt. Im G2-Testset beträgt ihr größter Fehler 2.8 kcal mol<sup>-1</sup>; durchschnittlicher und durchschnittlicher absoluter Fehler sind 0.2 kcal mol<sup>-1</sup> bzw. 0.98 kcal mol<sup>-1</sup>. Weitere Rechnungen wurden mit dem B3LYP/6-31G(d)-Standardansatz durchgeführt. Hier sind größere absolute Fehler zu erwarten. Allerdings ergibt sich die Mehrzahl der Aussagen durch die Untersuchung von Trends, die zumeist recht zuverlässig wiedergegeben werden. Methodenvergleiche finden sich auch in Lit. [8].
  - [8] a) P. B. Karadakov, D. L. Cooper, J. Gerratt, *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *100*, 222–229; b) M. T. Nguyen, A. K. Chandra, S. Sakai, K. Morokuma, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 65–69; c) M.-D. Su, H.-Y. Liao, W.-S. Chung, S.-Y. Chu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6710–6716.
  - [9] Diese Abweichungen werden auf die geringe HOMO-LUMO-Aufspaltung von **6** mit linearer HCNC-Einheit zurückgeführt. Die daraus resultierende Wechselwirkung zwischen dem π-HOMO- und dem σ\*-C-H-Orbital führt durch einen Pseudo-Jahn-Teller-Effekt zu einer beachtlichen Stabilisierung und einer nichtlinearen HCNC-Einheit: P. Caramella, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6397–6399.
  - [10] Auf Basis unterschiedlicher Singulett-Triplett-Energieabstände von Ethen und Ethin gehen Houk et al. davon aus, dass die von Pross und Shaik entwickelte Konfigurationskreuzungsmethode (A. Pross, S. S. Shaik, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 363–370) ebenfalls nicht erklären kann, warum die Reaktionen von Ethen und Ethin ähnlich hohe Barrieren aufweisen. Hierbei lassen sie aber unberücksichtigt, dass die Reaktionen von Ethin deutlich stärker exotherm sind, da ein Aren entsteht. Aufgrund der dadurch im Rahmen der Konfigurationskreuzungsmethode entstehenden unterschiedlichen Steigungen der Kurven (A. Pross, *Theoretical and Physical Principles of Organic Reactivity*, Wiley, New York, **1995**; S. 113–114) könnte doch eine Erklärung möglich sein. Eine zwanglose Erklärung könnten auch zusätzliche repulsive Wechselwirkungen sein, die für Ethin durch das zweite elektronenreiche π-System die Barriere erhöhen (I. V. Alabugin, M. J. Manoharan, *J. Chem. Phys. A* **2003**, *107*, 3363–3371).
  - [11] a) K. Kitaura, K. Morokuma, *Int. J. Quantum Chem.* **1976**, *10*, 325–340; b) S. Nagase, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1666–1672; c) A. P. Bento, F. M. Bickelhaupt, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7290–7299; d) G. T. de Jong, F. M. Bickelhaupt, *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1170–1181.
  - [12] Es hat zwar schon sehr früh eine Diskussion über die Bedeutung der Biegsamkeit von Aziden für die 1,3-dipolare Cycloaddition gegeben, allerdings wurden entsprechende Untersuchungen damals nicht weiter verfolgt: J. D. Roberts, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 273–278.
  - [13] <http://www.bASF.com/group/corporate/de/innovations/research-verbund/research-projects/processes/cdon>.
  - [14] A. R. Ravishankara, J. S. Daniel, R. W. Portmann, *Science* **2009**, DOI: 10.1126/science.1176985.