

Neue Ansätze zur Funktionalisierung von metallkoordiniertem N_2^{**}

José G. Andino, Shivnath Mazumder, Kuntal Pal und Kenneth G. Caulton*

Alkine · Klickchemie · Energiereiche Moleküle ·
Stickstoff-Fixierung · Thermodynamik

Die katalytische Umwandlung von N_2 zu wertschöpfenden Produkten bedeutet, dass ein äußerst widerstandsfähiges Molekül angegriffen werden muss. Wir entwickeln hier Konzepte basierend auf der Thermodynamik von Reaktionsprodukten, um herauszufinden, welche derivatisierenden Reagentien besonders vielversprechend für diese Umwandlung sind. Da N_2 ein besonders stabiles Molekül ist, muss es mit einem endothermen Molekül gepaart werden, damit die Gesamtreaktion exotherm wird. Nach diesem Prinzip sind ungewöhnliche Stickstoffheterocyclen mittels Derivatisierung mit Alkinen, Olefinen oder Allenen zugänglich. Da bekannt ist, dass späte Übergangsmetalle (M) M-Heteroatom-Bindungen mit starker Neigung zur Hydrogenolyse aufweisen, werden auch Aldehyde und Ketone als mögliche Reaktionspartner identifiziert. Es wird vorgeschlagen, dass es bestimmte Vorteile mit sich bringt, wenn in den angestrebten Organostickstoffprodukten eine N/N-Bindung (inklusive Doppelbindungen) erhalten bleibt. Obschon im Grunde thermodynamischen Charakters, können solche Vorteile auch zur Herabsetzung der Energiebarrieren von Elementarprozessen und somit zu höheren Reaktionsgeschwindigkeiten führen. Die Konzepte sind allgemeiner Natur und laden deshalb dazu ein, anhand neu entwickelter N_2 -Komplexe beliebiger Metall überprüft zu werden.

Ein aktuelles Ziel von globaler Bedeutung ist die Umwandlung von zweiatomigem Stickstoff in wertvolle Organostickstoffverbindungen. Trotz zahlreicher Fortschritte^[1–13] bleibt die weniger energieintensive Hydrierung von koordinativ gebundenem N_2 („Stickstoff-Fixierung“, Bildung von NH_3) ein anspruchsvolles Ziel, nicht nur wegen der Bedeutung von Organostickstoffverbindungen als Düngemittel, sondern darüber hinaus auch für Anwendungen in der Pharmazeutik und in elektronischen Materialien.^[14] Dieser Essay

soll aufzeigen, dass es in Abwesenheit experimenteller thermochemischer Daten sinnvoll sein kann, sich mithilfe der Dichtefunktionaltheorie (DFT) auf die Suche nach organischen Molekülen zu begeben, die N_2 derivatisieren können. Unser Ziel ist die Entwicklung neuer Reaktionen zur Umwandlung von N_2 in Organostickstoffverbindungen basierend auf einem thermodynamischen Konzept: Energiereiche Reagentien dienen als „Treibstoff“ zur Umwandlung des sehr stabilen, beständigen Moleküls N_2 .

Die Schwierigkeit einer Hydrierung von koordinativ gebundenem, hoffentlich elektronenreichem N_2 zu Verbindungen N_xH_y stammt teilweise daher, dass zweiatomiger Wasserstoff (H_2) nicht sehr elektrophil ist. Tatsächlich waren die ersten „Reagentien“, die verwendet wurden,^[2,15–20] Protonen (Bildung von NH_3) und Kohlenstoffelektrophile (Alkylhalogenide usw.). Eine Lösung des Problems ist der protonengekoppelte Elektronentransfer (PCET), bei dem abwechselnd Elektronen und Protonen – statt H_2 – übertragen werden.^[21–29] Die Herausforderung bei diesem Vorgehen ist, zu verhindern, dass sich die Protonen mit den Elektronen einfach zu H_2 verbinden. Schrock und Yandulov lösten das Problem^[29] durch Zuführung der Elektronen per $[Cp^*Cr]$ ($Cp^* = \eta-C_5Me_5$) in Kombination mit der Verwendung einer schwachen und sterisch stark gehinderten Säure: dem Anilinium-Kation. Es wurde klar demonstriert, dass H^+ im Rahmen der PCET-Reduktion von N_2 zu Ammoniak an einem Molybdänzentrum mit einem Metallnitridmolekül zu reagieren vermag. Die Reaktion ist aber sehr speziesabhängig, da für ein anderes Molybdän-gebundenes endständiges Nitrid gefunden wurde, dass es eine schwächere Brønsted-Base ist als selbst ein benachbartes koordiniertes tertiäres Phosphan.^[22]

Es ist eine Binsenweisheit in der Katalyse, dass man nur exergonische ($\Delta G^\circ < 0$), also thermodynamisch günstige Reaktionen auszuprobieren braucht. Mit der richtigen Wahl können selbst Alkine in Arene verwandelt werden – sogar mit Sand!^[30] Die Thermodynamik ist es, die Alkinpolymerisationen mitunter explosionsgefährlich macht, während Olefinpolymerisationen deutlich träger sind; sie sind weniger exergonisch, weil die Entropieänderung ungünstig ist. Ganz ähnlich gibt es viele Cyclisierungen von Diinen und Eninen, nur wenige aber von Dienen. Die „Klick-Reaktion“ nach Huisgen, die ein Alkin und Azid zu einem Triazol cyclisiert, läuft bereitwillig ab, weil sie stark exergonisch ist. Das andere Extrem ist die Hydrierung von N_2 zu Ammoniak, die nicht sehr exotherm ist, was, noch dazu in Verbindung mit einem

[*] Dr. J. G. Andino, S. Mazumder, Dr. K. Pal, Prof. K. G. Caulton
Department of Chemistry, Indiana University
800 East Kirkwood Avenue, Bloomington, IN 47405 (USA)
E-Mail: caulton@indiana.edu

[**] Wir danken Mu-Hyun Baik für Computerressourcen (unter Förderung der National Science Foundation, 1001589), Prof. Bernd F. Straub für anregende Diskussionen sowie Prof. Kirk A. Peterson (Washington State University) und Dr. Richard L. Lord für Hinweise zu den Computerstudien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201209168> zu finden.

ungünstigen ΔS° , die Ammoniakbildung zu einer thermodynamischen Herausforderung macht. Experimentelle thermodynamische Daten über Organostickstoffverbindungen stehen nur in begrenzter Menge zur Verfügung, und welche Reaktionen exergonisch sind, lässt sich deshalb nicht leicht ermitteln. Ein gewisser Datenbestand ist vorhanden,^[31] aber weniger als erwünscht wäre. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von Dichtefunktionalmethoden, die auch größere Moleküle genügend genau berechnen können, bessert sich die Situation. Wir wenden hier diesen Ansatz auf ein wichtiges Problem an, nämlich die Auswahl von Reagentien, die N_2 in wertvolle Produkte, auch jenseits der Bildung von NH_3 , umwandeln können. Ein Vorteil dieser Fokussierung auf eine rationale Auswahl derivatisierender Reagentien ist, dass die Ergebnisse unabhängig vom Katalysator und folglich allgemein anwendbar sind. Der zweite, sehr anspruchsvolle Aspekt des Problems ist das Katalysatordesign, das wir hier aber nur am Rande betrachten wollen. Gegenstand dieses Essays ist vielmehr die systematische Suche nach geeigneten Reaktionspartnern in der N_2 -Konversion.

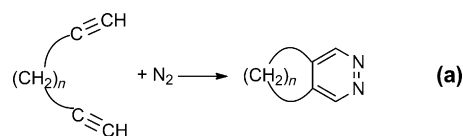
Wie bereits Fryzuk^[32–34] und Chirik^[35,36] festgestellt haben, gibt es neben Ammoniak viele andere attraktive Produkte, die sich von molekularem Stickstoff ableiten lassen. Die Vorgehensweise ist, N_2 durch koordinative Bindung an hochreduzierte frühe Übergangsmetalle (Zr, Ta ...) besonders nucleophil zu machen und dann elektrophile Derivatisierungsreagentien E zur Bildung von N/E-Bindungen einzusetzen. Ein „Derivatisierungsreagens“ ist dann attraktiv, wenn es zumindest Spuren von elektrophilem Charakter aufweist. Unter den Lewis-Säuren gelten dreifach koordinierte B-H- und Al-H-Reagentien sowie koordinativ ungesättigte Zr-H-Reagentien als vielversprechend, sofern N_2 durch ein frühes Übergangsmetall stark reduziert wurde. Allerdings bedingt der „azaphile“^[37] Charakter dieser elektropositiven Metalle, dass solche Derivatisierungen stöchiometrisch ausgeführt werden müssen und das reduzierte Stickstoffprodukt in einer festen Koordination am Metallzentrum verbleibt. Silane (R_3SiH) weisen eine ausreichende Lewis-Acidität auf, um ebenfalls als Derivatisierungsreagentien geeignet zu sein, und die resultierende Si/N-Bindung verleiht den Reaktionen einen zusätzlichen thermodynamischen Antrieb.^[34,38,39] Ein bedeutender Fortschritt war die Beobachtung, dass der Kohlenstoff in CO_2 und verwandten Cumulen genügend elektrophil ist, um eine N/C-Bindung einzugehen. Die Produkte dieser Reaktion enthalten sowohl

O/M- als auch N/M-Bindungen. Schließlich kann sogar CO ^[35] nucleophiles N_2 „abfangen“.

Derzeitige Zielsetzungen gelten der Identifizierung neuer Derivatisierungsreagentien,^[40,41] mit der Absicht, den Produktbereich der N_2 -Umsetzung zu erweitern.

Welche organischen Reagentien bieten Zugang zu thermodynamisch existenzfähigen Produkten?

Unsere Aufgabe besteht darin, uns kohlenstoffhaltige Reagentien zu überlegen, die nach einem realistischen Mechanismus an nucleophiles N_2 binden und ein Organostickstoffprodukt bilden, das thermodynamisch „bergab“ liegt. Hierbei werden wir uns von Enthalpieänderungen leiten lassen. Alle hier vorgeschlagenen Kondensationsreaktionen erleiden eine Entropie-Einbuße von rund 11 kcal mol^{-1} bei 298 K (hauptsächlich durch den Verlust an Translationsentropie und folglich speziesunabhängig). Zum einen stellt dies ein intrinsisches Problem dar, zum anderen eröffnet sich die Möglichkeit, den Entropieverlust durch höhere Drücke und niedrigere Temperaturen zu minimieren. Unter Druck erhöht sich auch die Löslichkeit von N_2 ; die geringe Löslichkeit der meisten Gase in den meisten organischen Lösungsmitteln (typisch sind millimolare Konzentrationen) ist die Ursache langsamer Reaktionen. Mit einem Diin wird die Entropie-Einbuße geringer sein als mit zwei Mol eines Alkins



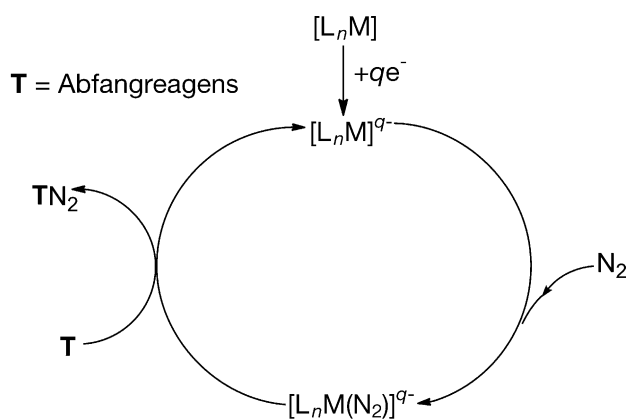
[Gl. (a)]. Die Cyclotrimerisierung von Alkinen^[42,43] und selbst die Verknüpfung von vier Molekülen $HC\equiv CH$ zu Cyclooctatetraen^[44] und die Olefinpolymerisation sind mit ähnlichen Entropie-Einbußen verbunden, dennoch werden diese Reaktionen vollzogen.

Neue Ansätze für das Abfangen von reduziertem N_2 : Allgemeines

Um Luftstickstoff in Organostickstoffverbindungen umzuwandeln, suchen wir Reagentien **T**, die koordinativ aktivierte N_2 abfangen können (Schema 1, das bezüglich TN_2 allgemeingültig ist). N_2 lagert dabei entweder am vorhandenen Metallzentrum $[L_nM]$ an, oder es dient dazu, einen Präkatalysator – nach Reduktion des Metallzentrums mit qe^- – in den Katalysezyklus zu ziehen. Die Aufgabe des (reduzierten) Metallkomplexes ist es, den Angriff des ungesättigten Kohlenwasserstoffs am koordinierten N_2 und somit die Bildung der C/N-Bindung zu erleichtern. Nucleophiler Stickstoff hat einen Grund, mit elektrophilem Kohlenstoff in einem Alkin und, in geringerem Maße, einem Olefin wechselzuwirken. Die Umwandlungen, die wir vor Augen haben, sind $\pi \rightarrow \sigma$ -Elektronenumlagerungen ungesättigter Kohlenwasser-



Kenneth G. Caulton ist seit 1969 Fakultätsmitglied an der Indiana University und forschte über die Reaktivität von Übergangsmetallkomplexen, einschließlich Hydrid- und Diwasserstoffkomplexen, sowie die Spaltung starker Bindungen mit elektronenreichen und -armen Komplexen. Studien zur Reaktivität radikalischer Metallkomplexe führten ihn zu seiner jüngsten Forschungstätigkeit, dem Konzept redoxaktiver, „nicht-passiver“ Liganden, die Reduktions- oder Oxidationsäquivalente zur späteren Abgabe an ein Substrat speichern.



Schema 1. Katalytisches Abfangen von N_2 .

stoffe; wir benötigen Elektronen also nur zur Aktivierung von N_2 oder anderen Substraten, unterm Strich werden aber keine Elektronen verbraucht. Zu beachten ist, dass bei einigen dieser Reaktionen der Katalysator zur Polarisierung des Substrats dient, da die Reaktion ansonsten symmetrieverboten ist. In Schema 1 deutet die Variable q an, dass die Aktivierung des Substrats N_2 in dieser „elektronenkatalysierten“ Reaktion durch ein oder zwei Elektronen erfolgen kann. Das Charakteristikum aller hier betrachteten Cyclisierungsreaktionen ist, dass sie letztlich keine Elektronen verbrauchen. Elektronen können benötigt werden, um die Koordination und Polarisierung von N_2 zu verbessern, aber die unten zu diskutierenden Cyclisierungen sind elektronenkatalysiert; Elektronen spielen eine aktivierende Rolle. Diese redoxneutrale Derivatisierung ist möglich, weil N_2 das Oxidationsmittel und das Alkin das Reduktionsmittel ist. Die betrachteten Reaktionen sind Komproportionierungsreaktionen.

Was ist das Produkt TN_2 in Schema 1? In mancher Hinsicht ist der schwierigste Schritt der Distickstoffkonvertierung die vollständige Trennung der beiden N-Atome, und wir fokussieren uns deshalb auf das Abfangen von reduzierten Stickstoffspezies durch Olefine und Alkine mit verbliebener N/N-Verknüpfung. Tatsächlich wurde über interessante Funktionalisierungen von N_2 berichtet,^[25,38,45–48] die auf der Hydrazinstufe stehenbleiben. Sollte man Produkte mit N/N-Einfach- oder N/N-Doppelbindung anvisieren? Betrachten wir zum Vergleich Kohlenstoffanaloga, so sehen wir, dass $C\equiv C$ -Dreifachbindungen im Allgemeinen negativere Hydrierungswärmen haben ($-41.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ zur Bildung des Olefins)^[31] als $C=C$ -Doppelbindungen ($-32.5 \text{ kcal mol}^{-1}$),^[31] was als Anhaltspunkt dafür genommen wird, dass die π -Bindung eines Alkins reaktiver ist als die π -Bindung eines Olefins. Dies gibt uns einen Grund, Produkte mit $N=N$ -Doppelbindung anzustreben. Gehen wir einen Schritt weiter von einer $N=N$ -Doppelbindung zu einer $N-N$ -Einfachbindung, kommt ein zweiter Faktor zum Tragen: Die Abstoßung zwischen zwei vicinalen freien Elektronenpaaren bewirkt, dass die Einfachbindung in Hydrazinen ungewöhnlich schwach ist. Das ist ein weiterer Grund, weshalb $N=N$ -Doppelbindungen anvisiert werden sollten.

Neue reaktive Abfangreagentien für N_2

Die hier beschriebene Strategie besteht darin, unsere Suche nach Abfangreagentien auf allgemeine Kenntnisse über „energiereiche Moleküle“ zu stützen.^[49,50] Der Trick ist, den hohen Energiegehalt dieser Moleküle zu nutzen, um durch deren Verbrauch hohe Reaktionsenthalpien zu gewinnen; in diesem Sinne können wir das energiereiche Molekül als „Treibstoff“ für die Derivatisierung des thermodynamisch stabilen Stickstoffs betrachten. Nach dem Hess'schen Gesetz ist die Enthalpie einer Reaktion die Summe der Bildungsenthalpien der Produkte minus der Summe der Bildungsenthalpien der Reaktanten. Damit die Enthalpie der Reaktion möglichst negativ wird, ist es erforderlich, dass die Bildungsenthalpien der Reaktanten nur leicht negativ oder sogar positiv sind.

Eine mögliche Definition eines energiereichen Moleküls beruht auf der Bildungsenthalpie; ist diese positiv, wird das Molekül als „energiereich“ bezeichnet. Mit diesem Kriterium weist sich z. B. N_2O ($\Delta H_f^\circ = +19.6 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[31] sofort als geeignetes Reagens zur Übertragung von Sauerstoffatomen aus (doch das ist unwichtig für die Umwandlung von N_2), und auch Ozon ($\Delta H_f^\circ = +34 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[31] bietet sich an. Ethylen, das eine positive Bildungsenthalpie aufweist ($+12.5 \text{ kcal mol}^{-1}$),^[31] ist ebenfalls geeignet, wenn auch weniger gut. Wir wissen, dass auch Alkine energiereiche Verbindungen sind, sodass Reaktionsenergien begünstigt werden, die von Alkinen wegführen. Alkine^[51] sind hervorragende Kandidaten, weil ΔH_f° von $HC\equiv CH$ $+54 \text{ kcal mol}^{-1}$ beträgt.^[31] Ebenso sind auch $MeCN$ ($+18 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[31] und HCN ($+32 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[31] „endotherme Moleküle“. Dreifachbindungen (außer die in N_2) sind generell durch diese Eigenschaft eines hohen Energiegehaltes charakterisiert, und Verbindungen mit Dreifachbindung sind darum geeignete Reagentien. Ferner zu nennen sind Allene, die als instabilere Isomere des Propins ebenfalls als Derivatisierungsreagentien geeignet sind. Tatsächlich ist die Isomerisierungsenergie ein nützlicher Parameter zur Quantifizierung des Begriffs „energiereiches Molekül“.

Beispiele energiereicher Moleküle

Das Konzept der Verwendung energiereicher Moleküle als Abfangreagentien lässt sich anhand der bekannten Alkin/Azid-Cyclisierung nach Huisgen (Klick-Reaktion) veranschaulichen.^[52] Aufgrund dessen, dass Alkin und Azid beides hochoxidierte Spezies sind (und folglich „Oxidationsmittel“), sollten sie *nicht* miteinander reagieren. Weil die Reaktion einen Übergangszustand braucht, in dem sich die lineare $N=N$ -Einheit des Reagens verbiegt, müsste die Cyclisierung eine hohe Aktivierungsbarriere haben. Beide Annahmen sind aber falsch, denn die Reaktion läuft erwiesenermaßen leicht ab. Der Grund ist, dass beide Reagentien energiereich sind, und die Bildung irgendwelcher Produkte muss deshalb exotherm sein. Tatsächlich ist die Reaktion von $HC\equiv CH$ mit HN_3 zur Bildung des Triazols um $54.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ exotherm! Phenylazid ist wie viele stickstoffreiche Verbindungen ein endothermes Molekül, mit $\Delta H_f^\circ > +80 \text{ kcal mol}^{-1}$.^[31]

Zuverlässigkeitstest

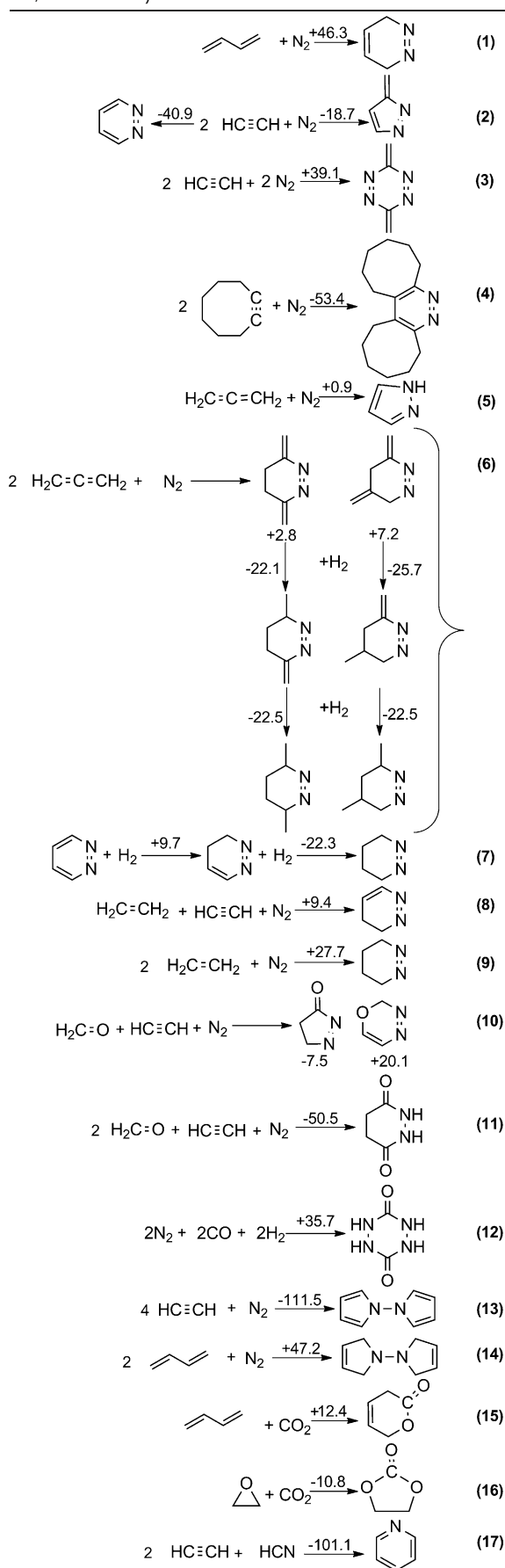
Experimentelle thermodynamische Daten von Organostickstoffverbindungen sind nur begrenzt verfügbar, weshalb wir DFT-Methoden zur Berechnung fehlender Daten herangezogen haben. Die Zuverlässigkeit von DFT-Methoden für Moleküle des hier diskutierten Typs wurde ausführlich getestet.^[53–55] Der Vergleich der Beispiele in Tabelle 1 mit verfügbaren experimentellen Daten^[31] ergibt beispielsweise einen mittleren Fehler von nur 3 kcal mol^{–1}. Ein Vergleich^[56] der DFT-Ergebnisse in Tabelle 1 mit Berechnungen auf dem (höheren) CCSD(T)-Niveau ergibt eine maximale Abweichung von 11 kcal mol^{–1}, was nichts an den hier gezogenen Schlussfolgerungen ändert. Zur weiteren Validierung wurde das Konzept auch auf zwei Reaktionen von CO₂ angewendet [Tabelle 1, Reaktionen (15) und (16)]. Reaktion (16) wird durch Ringspannungseffekte gefördert, während Reaktion (15) aufgrund fehlender Ringspannung und der stabilisierenden Konjugation in Butadien ungünstig ist.

Thermodynamik der Derivatisierung: Allgemeines

Ein Vergleich der Reaktionen in Tabelle 1 ist hilfreich, um zu einfachen und breit anwendbaren Verallgemeinerungen darüber zu gelangen, welche Eigenschaften Exothermie fördern. Hierfür genügen einfache Energiebilanzbetrachtungen nach dem Hess'schen Gesetz. Die Ergebnisse in Tabelle 1 bestätigen, dass Alkine die potenziell besten Abfangreagentien sind [Gl. (1) und Gl. (2)]. Ein erfolgreiches Beispiel ist die von Bönemann^[57,58] beschriebene Cyclotrimerisierung zweier Alkinmoleküle mit einem Nitrilmolekül unter Bildung eines Pyridins (thermodynamisch stark begünstigt mit –107 kcal mol^{–1},^[31] weil Alkine und Nitrile beide endotherme Moleküle sind). Allen ist ebenfalls attraktiv für die Bildung eines Pyrazols [Gl. (5)], bei der die annähernde Thermoneutralität darauf hindeutet, dass sogar die katalytische Ringöffnung von Pyrazolen Potenzial birgt]. Bei Reaktionen, die nur um rund 10 kcal mol^{–1} ungünstig sind, besteht die Aussicht, durch Einführung kompensierender sterischer Faktoren ähnlicher Größenordnung eine Verbesserung herbeizuführen.^[59] Beispielsweise hat *trans*-Cycloocten eine Ringspannungsenergie von etwa 7 kcal mol^{–1}, ebenso wie Norbornadien.

Die Kondensation von zwei Alkinmolekülen mit einem N₂-Molekül ist exotherm, wobei sowohl fünf- als auch sechsgliedrige Ringe gebildet werden [Gl. (2)]. Ein Ansatz, um zu endothermen Produkten zu gelangen [Gl. (3)], besteht darin, gleichzeitig auch C=C-Bindungen des Produkts zu hydrieren, was einen zusätzlichen Enthalpiegewinn von über 20 kcal mol^{–1} pro C=C-Bindung liefert. (Gleichzeitig soll heißen, während der Katalysator noch gebunden ist.) Beispiele sind in den Gleichungen (6) und (7) in Tabelle 1 gegeben; die Hydrierungswärmen sind in etwa gleich, außer wenn der aromatische Charakter des Substrats aufgehoben wird [Gl. (7)]. In einem anderen Ansatz haben wir für zwei Reaktionen den Enthalpiegewinn bei der Freisetzung der Ringspannung berechnet und verglichen: für die Cyclisierung von N₂ mit zwei Molekülen HCCH [Gl. (2)] und für die Cyclisierung von N₂

Tabelle 1: Berechnete ΔH -Werte für die Funktionalisierung von N₂ (DFT, 0 K, in kcal mol^{–1}).

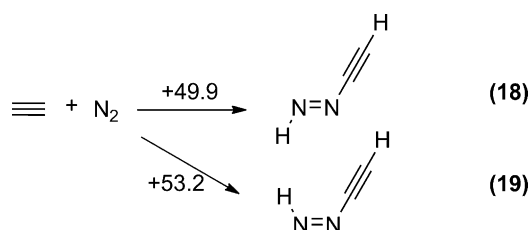


mit zwei Molekülen Cyclooctin [Gl. (4)]. Es zeigt sich, dass die Entspannung der beiden C-C≡C-Bindungswinkel im Cyclooctin (159°) einen Enthalpiegewinn mit sich bringt.^[59–61] Obschon atypisch, könnte Cyclooctin daher eine nützliche Leitstruktur für die Suche nach Derivatisierungsreagentien sein.

Endständige C-H-Bindungen von Alkinen

Alkine wurden bereits zur Funktionalisierung von koordinativ gebundenem N₂ eingesetzt – es wurde dabei aber nur über endständige Alkine berichtet.^[36,62] Das Alkin reagiert zuerst als Brønsted-Säure und protoniert das anionische Stickstoffatom, anschließend bindet das gebildete Acetylid-Carbanion an das Metallzentrum. Ein interessanter Sonderfall^[46] war die Bildung einer Vinylgruppe (durch H-Addition an ein Alkin); die gewünschte C-N-Bindung entstand ebenfalls. Wir schlagen vor, dass diese beobachtete C-N-Bindungsbildung zum Teil auf die hier erörterten thermodynamischen Prinzipien zurückgeführt werden kann.

Auf der anderen Seite sind einige Wasserstofftransferprodukte endständiger Alkine ausgeschlossen, weil sie endotherm sind; das heißt, sie sind aus thermodynamischen, nicht kinetischen Gründen ausgeschlossen. Zum Beispiel sind



die Reaktionen (18) und (19) von N₂ mit Acetylen (durch C-H-Addition an die N/N-Bindung) stark endotherm im Vergleich zu den Cyclisierungsreaktionen, die wir realisieren wollen. Die Reaktionen sind deshalb endotherm, weil die C≡C-Dreifachbindung nicht umgewandelt wird und das Konzept der energiereichen Moleküle gar nicht zum Tragen kommt.

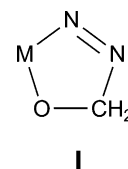
Derivatisierung mit polaren Mehrfachbindungen

Ein anderer produktstabilisierender Ansatz zur Erhaltung der N/N-Bindungen könnte darin bestehen, dem Produkt Polarität zu verleihen, wie in Tabelle 1, Gleichung (12) dargestellt; der gebildete Heterocyclus erhält einen inkrementellen Energiegewinn aus dem oxidierten Kohlenstoff sowie auch aus den hydrierten N/N-Mehrfachbindungen. Wir stellen fest, dass diese Reaktion in der Gasphase enthalpisch so ungünstig ist, dass sie auch durch die Bildung von Wasserstoffbrücken in flüssiger Phase nur wenig gewinnt. Während die Bildung von Harnstoff selbst zwar ebenfalls exotherm ist (−29.9 kcal mol^{−1}^[31] bezogen auf N₂ + CO + 2H₂), verliert die Reaktion den mechanistischen Vorteil (Einfachheit) der Erhaltung einiger N/N-Bindungen.^[63] Die Abschätzung polarer Produkte mittels thermodynamischer Überlegungen ist aus

dem Grund wichtig, weil der Produktnachweis eine chemische Derivatisierung vor der GC-Analyse erfordert – wird ein polares Produkt nicht vorausgesehen, könnte es mit den gängigen Analysemethoden übersehen werden.

Mit Blick auf die Produktfreisetzung ist zu beachten, dass frühe Übergangsmetalle oxophil oder allgemeiner ausgedrückt „heterophil“ sind und eine einmal gebildete M/E-Bindung (E = OR, NR₂) zu stabil ist, um sie mit Reagentien wie H₂ oder zusätzlichem Substrat (um den Katalysezyklus zu vervollständigen) zu lösen. Dieses Problem verschwindet bei den späteren Übergangsmetallen; es wurde gefunden,^[64–67] dass Alkoholat- und Amidkomplexe später Übergangsmetalle leicht mit H₂ (1 atm, Raumtemperatur) unter Bildung von Metallhydrid und H–E reagieren; H₂ ist also ein sehr attraktives Reagens für die Produktfreisetzung.

Enthält der Katalysator ein spätes Übergangsmetall, können daher auch sauerstoffhaltige Abfangreagentien in Betracht gezogen werden. Ein mechanistischer Vorteil ist, dass an Sauerstoff gebundener Kohlenstoff elektrophil ist – ähnlich den von Chirik und Fryzuk als Derivatisierungsreagentien eingeführten Elektrophilen. Formaldehyd ist nur um 3 kcal mol^{−1} stabiler als H₂ + CO^[31] und ist daher, aufgrund seines elektrophilen Kohlenstoffs, ein infrage kommendes Derivatisierungsreagens. Es könnte an nucleophilen Stickstoff binden (**I**) und die in den Gleichungen (10) und (11) in Tabelle 1 gezeigten Produkte bilden. Obwohl H₂CO kein endothermes Molekül ist (ΔH_f[°] = −27.7 kcal mol^{−1}),^[31] ist ein Vergleich der Reaktionsenthalpien beim Ersatz von HCCH gegen H₂CO beeindruckend (vgl. mit Gleichung (2) in Tabelle 1); diese Strategie, eine thermodynamische Triebkraft auszunutzen [Gl. (10)], führt zu zwei isomeren Produkten, von denen nur eines exotherm ist. Eine Verdopplung der Menge an Formaldehyd als „Treibstoff“ ist noch günstiger [Gl. (11) im Vergleich zu Gl. (10)].



Weitere wichtige Verallgemeinerungen

Aus dem Vergleich von Gleichung (2) und (3) in Tabelle 1 lernen wir, dass der Versuch, zwei N₂-Moleküle zu verbrauchen, entmutigend ist. Eine ähnliche Schlussfolgerung ergibt sich aus dem Vergleich von Gleichung (11), in der ein Alkin als Treibstoff dient, mit Gleichung (12), in der zwei N₂-Moleküle verbraucht werden.

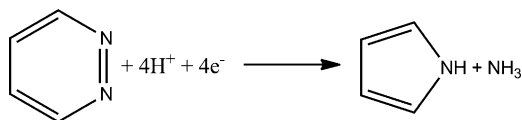
Dies wirft Fragen nach dem Katalysatordesign und dessen Folgen für die Struktur des koordinierten N₂ auf. Mit Blick auf die Derivatisierung durch Elektrophile sind bei „end-on“ gebundenem N₂ die beiden Stickstoffatome unterschiedlich polarisiert (d.h. die N₂-Symmetrie, wie sie in η²-Strukturen und Brückenstrukturen vorliegt, wird gebrochen), und wir glauben, dass dies die Nucleophilie von η¹-gebundenem N₂ maximieren kann. Eine Argumentationsweise wäre, dass die Zweifachsymmetrie von verbrückendem N₂ eine gleichmäßige Verteilung bewirkt, ganz gleich, welcher anionische Charakter auf die koordinierten N-Atome übertragen wird. Demgegenüber sollte eine lineare MNN-Koordination unterschiedliche Ladungsmengen auf die N-Atome verteilen,

wobei das endständige N nucleophiler wäre; dies sollte einen kinetischen Vorteil erbringen.^[37]

Ein anderer Ansatz zur Erhaltung der N/N-Bindung ist die Kondensation von Alkinen mit N₂ unter Bildung des Hydrazins, das in unserem Fall zwei N-verknüpften Pyrrolen entspricht [Gl. (13)]. Zum Vergleich würde die analoge Verknüpfung mit Butadien, das 7.9 kcal mol⁻¹ stabiler ist als 2-Butin,^[31] ein Hydrazin mit etwas verbliebenem (aber isoliertem) ungesättigtem Charakter im Ring liefern [Gl. (14)]. Wie aus Tabelle 1 klar hervorgeht, ist das Bipyrrrol-Produkt enthalpisch sehr günstig (Verhältnis Alkin/N₂ 4:1), während die fehlende Aromatizität die Abfangreaktion von Butadien endotherm bleiben lässt, so wie in den Reaktionen (1) und (15).

Der Vergleich von Reaktion (2), die als Produkt einen sechsgliedrigen Ring liefert, und Reaktion (8) offenbart die ungünstigen thermodynamischen Folgen (Verlust von 50.3 kcal mol⁻¹), wenn ein Alkin durch ein Olefin ersetzt wird. Zum Vergleich: Wird das Alkin stattdessen durch Formaldehyd ersetzt [Gl. (2) und (10)], so gehen nur 33.4 kcal mol⁻¹ verloren. Wenn in Reaktion (11) zwei Formaldehyde mit einem Alkin und einem N₂ zu cyclischem Diamid kondensiert werden, wird der Enthalpieverlust völlig aufgehoben.

Oben wurde angemerkt, dass sich die freien Elektronenpaare der benachbarten (vicinalen) Stickstoffatome abstoßen, weshalb die N/N-Bindung in Hydrazinen schwach ist. Dies lässt auch vermuten, dass für die Spaltung der N/N-Bindung energiearme Mechanismen existieren (entweder mit H₂ oder einfachen Reduktionsäquivalenten, 2e⁻), die die in Reaktion (12) von Tabelle 1 dargestellten Spezies zu Harnstoff spalten. Dies könnte ein Weg sein, die andernfalls endotherme Funktionalisierung von N₂ in Reaktion (12) umzukehren. Will man in ähnlicher Weise zu NH₃ gelangen, so bietet sich die Bildung von NH₃ und Pyrrol aus Pyridazin mittels protonengekoppeltem Elektronentransfer an (Schema 2).^[68]



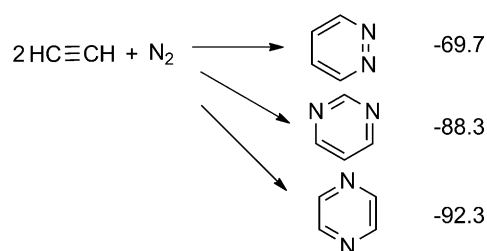
Schema 2. Protonengekoppelter Elektronentransfer von Pyridazin.

Der Schlüssel zu jeder erfolgreichen Kreuzkupplung ist die Vermeidung der Homokupplung, in diesem Fall von zwei Alkinen oder zwei Allenen. Zu vermeiden sind deshalb endständige Alkine, bei denen Nebenreaktionen durch H-Wanderung beschleunigt werden können. Ein Zuführen des reaktiveren Reagens, des Alkins, über eine Spritzenpumpe drängt ebenfalls die Homokupplung zurück; diese Lösung aus der Chemotechnik wurde sehr erfolgreich bei der homogenen nickelkatalysierten Cyclotrimerisierung [Gl. (17)] von zwei Alkinen mit einem RC≡N zur Herstellung von Pyridinen eingesetzt.^[57,58]

Erhaltung der N/N-Bindung: Gewinn oder Belastung?

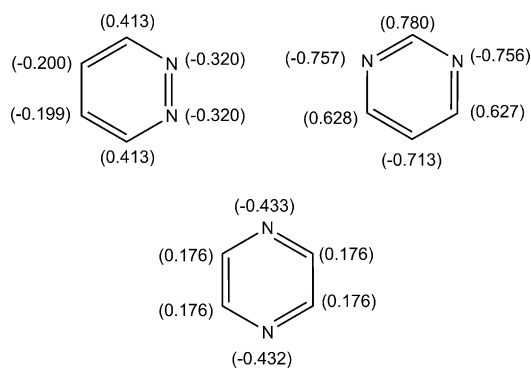
Unsere Entscheidung, auf Produkte mit beibehaltener N/N-Bindung abzielen, verdient der weiteren Prüfung. Klar

ist, dass mehr mechanistische Schritte erforderlich sind, um die N/N-Bindung vollständig zu spalten. Zudem hat die Spaltung der N/N-Bindung gewöhnlich zu Metallnitrid-Spezies geführt, und hierfür wurden stark elektropositive frühe Übergangsmetalle benötigt. Sobald ein solches Nitrid entstanden ist, braucht es stark elektrophile Reagentien für die weitere Umwandlung des Stickstoffs, was das mögliche Produktspektrum einschränkt. Betrachten wir ferner die relative thermodynamische Stabilität der drei Stellungsisomere von cyclischem C₄N₂H₄, so finden wir rechnerisch (Schema 3), dass das 1,2-Isomer am wenigsten stabil ist und die 1,3- und



Schema 3. Stabilitäten von C₄N₂H₄-Isomeren. Energien in kcal mol⁻¹.

1,4-Isomere nahezu entartet sind (das 1,3-Isomer ist 4 kcal mol⁻¹ weniger stabil als das 1,2-Isomer und ca. 19 kcal mol⁻¹ stabiler als das 1,2-Isomer); diese relativen Stabilitäten sind auch in der experimentellen Datenbank zu finden.^[31] Mit unserer Randbedingung, dass wir die N/N-Bindung behalten wollen, bedeutet das, dass wir nicht auf ein thermodynamisches Produkt abzielen, sondern vielmehr ein Produkt suchen, das kinetisch einfach zugänglich ist und dann vermutlich auch höhere Bildungsgeschwindigkeiten hat. Wir haben versucht, den Ursprung der relativen thermodynamischen Stabilitäten von Diazabenzol herauszufinden. Ein destabilisierender Faktor beim 1,2-Isomer ist die Abstoßung zwischen den freien Elektronenpaaren am Stickstoff (sowie auch das große Dipolmoment). Ein anderer Aspekt ist, dass die elektronegativen Stickstoffatome Coulomb-Abstoßung aufbauen, die beim 1,2-Isomer am größten ist. Die berechneten elektrostatischen Ladungen^[69] (Schema 4) zeigen eindeutig eine Anhäufung von Elektronendichte an allen N-Atomen; diese destabilisierende Abstoßung ist am größten, wenn die N-



Schema 4. Elektrostatische Ladungen an den C- und N-Atomen von C₄N₂H₄-Isomeren.

Atome benachbart sind (beim 1,2-Isomer). Darüber hinaus reichern im 1,2-Isomer auch benachbarte Kohlenstoffatome negative Ladung an, was die Destabilisierung weiter verstärkt.

Schlussfolgerungen

Natürlich ist in der organischen Chemie die Thermodynamik nicht das einzige Leitprinzip für die Synthese, denn die meisten organischen Verbindungen sind metastabil bezüglich anderer Isomere oder CO_2 , N_2 und H_2O . Dies muss als Warnung gelten, dass die Thermodynamik, die wir hier als Richtschnur verwendet haben, nicht der einzige und alles entscheidende Faktor für die Produktbildung ist. Auf der anderen Seite ist keine Katalyse möglich, wenn das Derivatisierungsreagens kein thermodynamisch günstiges Produkt liefert; eine vorläufige thermodynamische Studie ist daher wichtig. Genau diese Charakteristik ist es, die dafür sorgt, dass die Hydroxylierung und Hydroaminierung von Alkinen thermodynamisch besonders günstig ist, was Alkine zu attraktiven Substraten katalytischer Umwandlungen macht.^[70] Einige der Reagentien, die wir für die Derivatisierung in Erwägung ziehen, könnten auf andere Weise mit Metallkomplexen reagieren, weshalb bei Dreikomponentenreaktionen ein Augenmerk auf der richtigen Reihenfolge liegen muss; Beispiele, bei denen dies gelungen ist, sind katalytische Reaktionen von Olefin, H_2 und CO (d.h. Hydroformylierung von Olefinen), die Hydrocyanierung von Butadien und, am eindrucksvollsten, die Cyclotrimerisierung von Alkinen mit Nitrilen zu Pyridinen.

Ziel dieses Essay ist es, das Spektrum an Reagentien für die mögliche Funktionalisierung von N_2 zu erweitern. Besonders interessant ist die Einführung von Formaldehyd, oder Ketonen allgemein, sobald man von den elektropositiven, frühen Übergangsmetallen hin zu den weniger oxo- und azaphilen späteren Übergangsmetallen übergeht; bei letzteren ist die Hydrogenolyse der M-Heteroatom-Bindungen ein leichter Prozess, sodass man Katalysezyklen mit H_2 in Erwägung ziehen kann. Ein wichtiger Aspekt ist schließlich die Verwendung der kostengünstigeren 3d-Elemente Mn–Cu, um strategische Unabhängigkeit von Platinmetallen zu erlangen. Da alle hier untersuchten Reaktionen Beispiele von Klick-Reaktionen sind, bleibt nur zu hoffen, dass sie sich als so breit anwendbar wie die Azid/Alkin-Kupplung erweisen. Der Ansatz, ein endothermes Molekül als Treibstoff zur Verbesserung der Reaktionsexothermie zu betrachten, hat auch ein breites Potenzial für die Suche nach Reagentien zur Aktivierung kleiner Moleküle.

Eingegangen am 15. November 2012
Online veröffentlicht am 2. April 2013

Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] J. Scott, I. Vidyaratne, I. Korobkov, S. Gambarotta, P. H. M. Budzelaar, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 896–911.
- [2] H. Tanaka, Y. Shiota, T. Matsuo, H. Kawaguchi, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 3875–3881.

- [3] D. Zhu, I. Thapa, I. Korobkov, S. Gambarotta, P. H. M. Budzelaar, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9879–9887.
- [4] Y. Nishibayashi, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7447–7453.
- [5] Y. Sunada, T. Imaoka, H. Nagashima, *Organometallics* **2010**, *29*, 6157–6160.
- [6] S. Conejero, J. Lopez-Serrano, M. Paneque, A. Petronilho, M. L. Poveda, F. Vattier, E. Alvarez, E. Carmona, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4644–4664.
- [7] P. Lara, M. Paneque, M. L. Poveda, L. L. Santos, J. E. V. Valpuesta, V. Salazar, E. Carmona, S. Moncho, G. Ujaque, A. Lledos, C. Maya, K. Mereiter, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9046–9057.
- [8] B. Horn, S. Pfirrmann, C. Limberg, C. Herwig, B. Braun, S. Mebs, R. Metzinger, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2011**, *637*, 1169–1174.
- [9] W. H. Monillas, G. P. A. Yap, K. H. Theopold, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *369*, 103–119.
- [10] G. Bai, P. Wei, D. W. Stephan, *Organometallics* **2006**, *25*, 2649–2655.
- [11] J. Ho, R. J. Drake, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3792–3793.
- [12] F. Akagi, T. Matsuo, H. Kawaguchi, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8934–8937; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8778–8781.
- [13] Y. Ohki, Y. Takikawa, T. Hatanaka, K. Tatsumi, *Organometallics* **2006**, *25*, 3111–3113.
- [14] M. J. Astle, *Industrial Organic Nitrogen Compounds*, Reinhold, New York, **1961**.
- [15] K. Arashiba, K. Sasaki, S. Kuriyama, Y. Miyake, H. Nakanishi, Y. Nishibayashi, *Organometallics* **2012**, *31*, 2035–2041.
- [16] J. Chatt, J. R. Dilworth, R. L. Richards, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 589–625.
- [17] J. L. Crossland, C. G. Balesdent, D. R. Tyler, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 439–445.
- [18] M. Hidayi, Y. Mizobe, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 358–374.
- [19] D. J. Knobloch, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 30–35.
- [20] H. Tanaka, A. Sasada, T. Kouno, M. Yuki, Y. Miyake, H. Nakanishi, Y. Nishibayashi, K. Yoshizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3498–3506.
- [21] B. Askevold, J. Nieto, S. Tussupbayev, M. Diefenbach, E. Herdtweck, M. C. Holthausen, S. Schneider, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 532–537.
- [22] T. J. Hebden, R. R. Schrock, M. K. Takase, P. Mueller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1851–1853.
- [23] M. Hirotsu, P. P. Fontaine, A. Epshteyn, P. Y. Zavalij, L. R. Sita, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9284–9285.
- [24] M. Hirotsu, P. P. Fontaine, P. Y. Zavalij, L. R. Sita, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12690–12692.
- [25] G. B. Nikiforov, I. Vidyaratne, S. Gambarotta, I. Korobkov, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7551–7555; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7415–7419.
- [26] D. Pun, C. A. Bradley, E. Lobkovsky, I. Keresztes, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14046–14047.
- [27] M. M. Rodriguez, E. Bill, W. W. Brennessel, P. L. Holland, *Science* **2011**, *334*, 780–783.
- [28] J. M. Smith, D. Subedi, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 1423–1429.
- [29] D. V. Yandulov, R. R. Schrock, *Science* **2003**, *301*, 76–78.
- [30] C. Hoozgang, W. Hubel in *Organic Synthesis via Metal Carbonyls, Vol. 1* (Hrsg.: I. Wender, P. Pino), Interscience, New York, **1968**, S. 343.
- [31] Die experimentellen Daten sind entnommen aus: <http://webbook.nist.gov>.
- [32] B. A. MacKay, S. A. Johnson, B. O. Patrick, M. D. Fryzuk, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 315–323.
- [33] M. P. Shaver, S. A. Johnson, M. D. Fryzuk, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 652–660.
- [34] L. P. Spencer, B. A. MacKay, B. O. Patrick, M. D. Fryzuk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 17094–17098.

- [35] D. J. Knobloch, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15340–15350.
- [36] S. P. Semproni, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 27.
- [37] M. D. Fryzuk, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 127–133.
- [38] D. J. Knobloch, D. Benito-Garagorri, W. H. Bernskoetter, I. Keresztes, E. Lobkovsky, H. Toomey, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14903–14912.
- [39] A. J. M. Miller, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Organometallics* **2010**, *29*, 4499–4516.
- [40] M. Hidai, Y. Ishii, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *107*, 105–112.
- [41] M. D. Fryzuk, S. A. Johnson, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200–202*, 379–409.
- [42] K. P. C. Vollhardt, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 1–8.
- [43] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 525–541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539–556.
- [44] B. F. Straub, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3081–3090.
- [45] W. H. Bernskoetter, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2916–2919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2858–2861.
- [46] L. Morello, J. Love, B. O. Patrick, M. D. Fryzuk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9480–9481.
- [47] W. H. Bernskoetter, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14051–14061.
- [48] W. H. Bernskoetter, J. A. Pool, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7901–7911.
- [49] C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2005**, *113*, 133–151.
- [50] L. Pauling, *Chem. Br.* **1970**, *6*, 468–472.
- [51] K. Kirchner, *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 337–348.
- [52] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [53] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 2155–2160.
- [54] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 9173–9177.
- [55] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [56] Siehe Hintergrundinformationen.
- [57] H. Bönemann, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 517–526; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 505–515.
- [58] H. Bönemann, W. Brijoux, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *48*, 177–222.
- [59] F. Thalhammer, U. Wallfahner, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6851–6854.
- [60] M. F. Debets, S. S. van Berkel, J. Dommerholt, A. J. Dirks, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 805–815.
- [61] G. Gröger, U. Behrens, F. Olbrich, *Organometallics* **2000**, *19*, 3354–3360.
- [62] D. J. Knobloch, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10553–10564.
- [63] T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365–2387.
- [64] D. Conner, K. N. Jayaprakash, T. R. Cundari, T. B. Gunnoe, *Organometallics* **2004**, *23*, 2724–2733.
- [65] J. R. Fulton, M. W. Bouwkamp, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8799–8800.
- [66] G. V. Goeden, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7354–7355.
- [67] L. A. Goj, E. D. Blue, S. A. Delp, T. B. Gunnoe, T. R. Cundari, A. W. Pierpont, J. L. Petersen, P. D. Boyle, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9032–9045.
- [68] H. Bakkali, C. Marie, A. Ly, C. Thobie-Gautier, J. Graton, M. Pipelier, S. Sengmany, E. Leonel, J.-Y. Nedelec, M. Evain, D. Dubreuil, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2156–2166.
- [69] C. M. Breneman, K. B. Wiberg, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 361–373.
- [70] T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892.