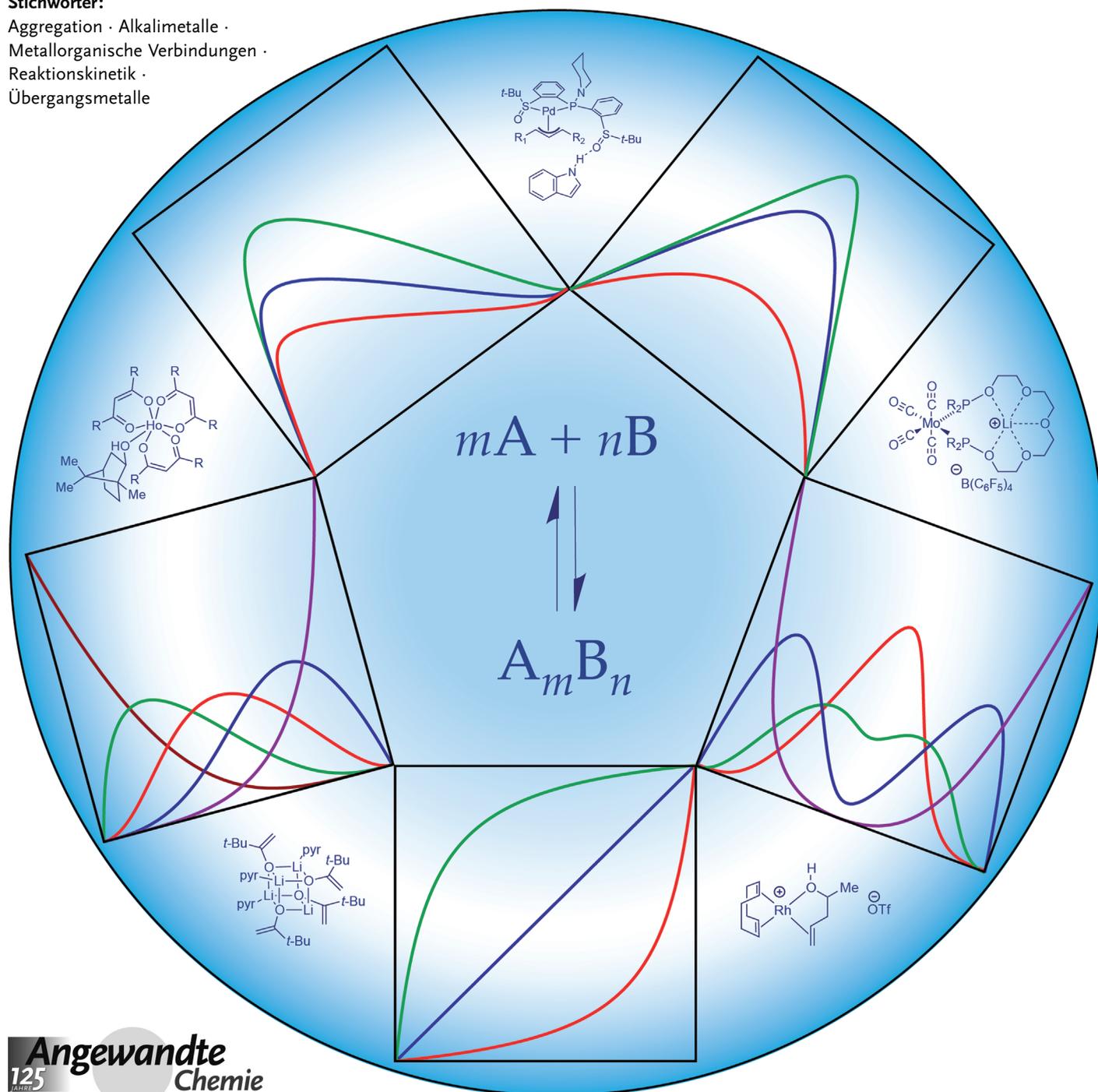


Methode der kontinuierlichen Variation: Verwendung von Job-Plots zur Untersuchung molekularer Assoziationen in der metallorganischen Chemie

Joseph S. Renny, Laura L. Tomasevich, Evan H. Tallmadge und David B. Collum*

Stichwörter:

Aggregation · Alkalimetalle ·
Metallorganische Verbindungen ·
Reaktionskinetik ·
Übergangsmetalle



Dieser Aufsatz beschreibt Anwendungen der Methode der kontinuierlichen Variation (MCV oder Job-Plots) auf Fragen der metallorganischen Chemie. Die MCV bietet qualitative und quantitative Einblicke in die Stöchiometrien, die der Assoziation von m Molekülen **A** und n Molekülen **B** zur Bildung von A_mB_n zugrunde liegen. Auch komplexere Fälle von Metallclustern und Aggregaten sind beschreibbar. Job-Plots, in denen Reaktionsgeschwindigkeiten verfolgt werden, liefern relative Stöchiometrien geschwindigkeitsbestimmender Übergangsstrukturen. In einer speziellen Variante werden von den Liganden oder dem Lösungsmittel abhängige Reaktionsgeschwindigkeiten in Grundzustands- und Übergangszustandsbeiträge aufgegliedert, was einen Einblick in die vollständige Reaktionskoordinate mithilfe eines einzigen Job-Plots ermöglicht. Die Lücken in der Literatur werden aufgezeigt und besprochen.

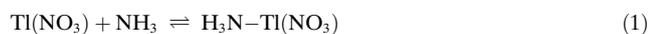
Aus dem Inhalt

1. Einleitung	12219
2. Was ist ein Job-Plot?	12220
3. Mathematische Grundlagen und Kurvenangleich	12221
4. Job-Plots in der metallorganischen Chemie	12222
5. Zusammenfassung	12232
6. Protokoll der Literaturrecherche	12232

1. Einleitung

Die Assoziation von Molekülen bildet die Grundlage verschiedener chemischer Prozesse, wie z. B. einfachen Säure-Base-Gleichgewichten, der Solvataion von Metallionen, der Koordination von Übergangsmetallen, der Enzymkatalyse, Wirt-Gast-Komplexierungen, der molekularen Sensorik und der Stoffauflösung. Knapp betrachtet ist Chemie, die nicht mit irgendeiner Form der molekularen Assoziation einhergeht, in der Tat ungewöhnlich.

Wie werden die Existenz, die Kraft und die Stöchiometrie solcher Assoziationen detektiert und gemessen? Zu Beginn des 20. Jahrhunderts begannen mehrere Chemiker damit, sich mittels graphischer Methoden mit diesen Fragen zu beschäftigen. Nach dem Erscheinen mehrerer grundlegender Beiträge, von denen die meisten in staubigen Archiven verloren gingen,^[1] stieß eine von Paul Job^[2] verfasste Publikation aus dem Jahr 1928 auf größtes Interesse der Chemiker. Im Rahmen einer sorgfältigen Studie von Ionenassoziationen zeigte Job, dass das Auftragen der UV-Absorption gegen den Molenbruch, X_A , von $Tl(NO_3)$ in $Tl(NO_3)/NH_3$ -Gemischen einen Funktionsgraphen ergab, der der idealen Darstellung in Abbildung 1 ähnelte. Ein Maximum in der Kurve bei $X_A = 0.5$ impliziert eine molekulare Assoziation im Verhältnis 1:1. Das graphische Ergebnis dessen, was zuvor als Methode der kontinuierlichen Variation (MCV) bezeichnet wurde,^[3,4] wurde als Job-Plot bekannt.



Im Laufe von Untersuchungen zur Chemie der Lithiumorganyle fanden wir heraus, dass Job-Plots auf bemerkenswert vielseitige Weise für unterschiedlichste Anwendungen einsetzbar sind. Dennoch war insgesamt festzustellen, dass Metallorganiker – trotz ihres ausgeprägten Interesses an molekularen Assoziationen, bei denen es sich nicht zuletzt um Metall-Ligand-Wechselwirkungen handelt – ein relativ geringes Interesse an Job-Plots haben. Hartley und Wagner vermerkten 1973^[5] diesen Mangel an metallorganischen Beispielen, der bis heute andauert.

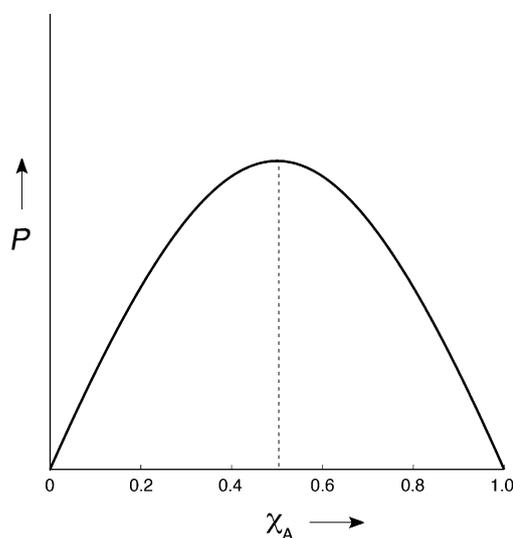


Abbildung 1. Einfachste Form eines Job-Plots für eine 1:1-Komplexierung mit dem Maximum der physikalischen Eigenschaft P bei einem Molenbruch von **A** (X_A) von 0.5 [Gl. (1)].

Wir präsentieren Ergebnisse der Begutachtung von mehr als 6500 Publikationen, die aus allen Gebieten der Chemie und der Biochemie gesammelt wurden, in denen in irgendeiner Form die MCV zum Einsatz kam. Das Protokoll der Literatursuche wird zum Schluss beschrieben. Obwohl wir uns bei der Literatursuche nach bestem Wissen um Ausführlichkeit bemüht haben, wollten wir ursprünglich keine erschöpfende Abhandlung verfassen, sondern in Form eines narrativen Berichts das unerschlossene Potential der MCV in

[*] Dr. J. S. Renny, L. L. Tomasevich, E. H. Tallmadge, Prof. D. B. Collum
Department of Chemistry and Chemical Biology
Baker Laboratory, Cornell University
Ithaca, New York, NY 14853-1301 (USA)
E-Mail: dbc6@cornell.edu
Homepage: <http://collum.chem.cornell.edu/>

der metallorganischen Chemie aufzeigen. Hierbei stellten wir jedoch fest, dass Beispiele von Job-Plots in der metallorganischen Chemie so selten sind, dass sich ein umfassender Überblick als die einfachere Variante erwies. Möglicherweise haben wir einige Anwendungen übersehen, sicher aber nicht viele. Die relativ große Anzahl von Beispielen aus der Lithiumorganylchemie ist nicht zwangsläufig Ausdruck unserer eigenen Forschungsinteressen, sondern kann als repräsentiv gesehen werden. Um Lücken zu schließen und hervorragende Ideen zu veranschaulichen, haben wir auch ausgewählte Anwendungen in die Diskussion mit aufgenommen, die eher der anorganischen als der metallorganischen Chemie zuzuordnen sind.

Wir beginnen mit einer Diskussion von Job-Plots in ihren einfachsten Formen, um qualitative Eigenschaften der Methode für Nichtspezialisten unabhängig von der Fachrichtung einzuführen (Abschnitt 2). Diesem Überblick folgt eine kurze Erörterung der Verfahren zum Kurvenvergleich (Abschnitt 3). In Abschnitt 4 werden für Metallorganiker interessante Anwendungen erläutert, inklusive einfacher Beispiele von observablen Bindungsereignissen (4.1 und 4.2), von Untersuchungen komplexer Ensembles (4.3) sowie von Anwendungen der MCV zur Analyse von Reaktionskinetiken (4.4). In Abschnitt 4.5 beschließen wir die Diskussion mit einer Strategie zur Untersuchung observabler Assoziationen und Übergangsstrukturen mithilfe eines einzigen Job-Plots.

Aufgrund der stark abweichenden Stile und Qualität der Daten in den Originalpublikationen führen wir unsere Diskussion auf der Grundlage von berechneten (simulierten) Job-Plots. Wir schrecken auch nicht vor Kommentaren bezüglich Lücken in der Literatur zurück und weisen an geeigneter Stelle darauf hin, wenn das besondere Potential der MCV nicht hinreichend ausgeschöpft wurde. All solchen Aussagen zur Häufigkeit setzen wir implizit voran, dass mehr

als 6500 Anwendungen von Job-Plots gesichtet und begutachtet wurden.

2. Was ist ein Job-Plot?

Betrachten wir die Bildung des binären Komplexes in Gleichung (2). Die Komplexbildung könnte untersucht werden, indem man die Konzentration von **B** konstant hält und die Konzentration von **A** systematisch verändert und dabei die physikalische Eigenschaft *P*, die eine Observable der Konzentration des binären Komplexes **AB** ist, aufzeichnet (Abbildung 2). Der asymptotische Kurvenverlauf für die Bildung von **AB** wird oftmals als Sättigung bezeichnet.^[6] Die Krümmung der Kurve liefert die relativen Stöchiometrien von **A** und **B** und sogar ein quantitatives Maß für die Bindung (K_{eq}) – dies allerdings nur für das schärfste Auge oder mittels einer nichtlinearen Kurvenanpassung mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate.^[6] Ein analoger Graph könnte erhalten werden, indem man die Konzentration von **A** konstant hält und die Konzentration von **B** verändert. Zusammengekommen bieten die zwei Auftragungen Einblicke in die relativen Stöchiometrien von **A** und **B**.



Anstatt die Konzentration einer Komponente mit der Zeit zu verändern, wird bei der MCV die Gesamtkonzentration von zugefügtem **A** und **B** konstant gehalten und das relative Verhältnis von **A** und **B** verändert.^[7] Auf der *x*-Achse steht nun statt der Konzentration der Molenbruch von **A** oder **B** ($X_{\mathbf{A}}$ oder $X_{\mathbf{B}}$, sodass $X_{\mathbf{A}} = [\mathbf{A}]/([\mathbf{A}] + [\mathbf{B}]) = 1 - X_{\mathbf{B}}$). Die *Verwendung des Molenbruchs oder einer dazu äquivalenten Größe entlang der x-Achse ist das gemeinsame Merkmal aller*



David B. Collum studierte Biologie an der Cornell University und erwarb 1977 seinen Bachelor am College of Agriculture and Life Sciences. Nach seiner Promotion 1980 an der Columbia University bei Professor Clark Still kehrte er an die Cornell University zurück, wo er heute eine Professur am Department of Chemistry innehat. Seine frühen Arbeiten an der Cornell University galten der Naturstoffsynthese und metallorganischen Chemie, später richtete sich der Fokus dann auf die Strukturen und Mechanismen von Lithiumorganylen.



Laura L. Tomasevich, geboren in Pittsburgh, erhielt 2008 ihren Bachelor in Chemie am Washington & Jefferson College mit Forschungen über neue heterocyclische Umlagerungen. Zurzeit promoviert sie bei Prof. David B. Collum an der Cornell University über die Strukturen von Enolaten und Phenolaten in Lösung.



Joseph S. Renny, geboren 1982 in London, studierte Chemie an der University of Bristol (M.Sci. 2006) und promovierte 2010 bei Prof. Guy C. Lloyd-Jones über den Mechanismus und die Katalyse der Newman-Kwart-Umlagerung. Nach einem Postdoktorat bei Prof. David Milstein am Weizmann-Institut in Israel wechselte er im Herbst 2011 in seine derzeitige Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Professor David B. Collum an der Cornell University.



Evan H. Tallmadge stammt aus Colchester, Vermont. Er erwarb 2010 seinen BS-Abschluss in Biochemie am Stonehill College unter der Anleitung von Prof. Marilena F. Hall. Anschließend begann er seine Promotion an der Cornell University bei Prof. David B. Collum, wo er die Strukturen lithierter Evans-Oxazolidinonenolate in Lösung sowie die Beziehung zwischen ihrer Aggregation und Enantioselektivität erforscht.

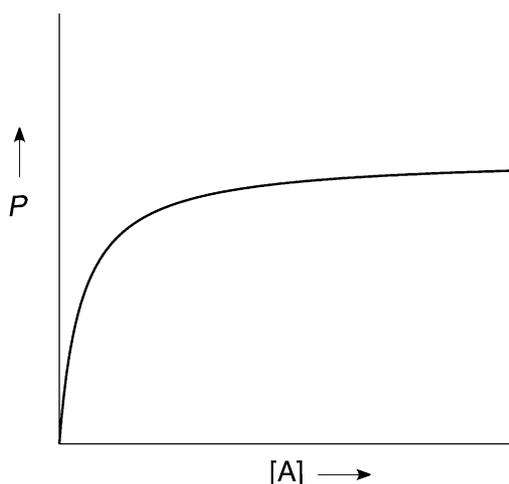


Abbildung 2. Funktionsgraph mit Sättigung, der eine vollständige Umsetzung von **A** zu **AB** mit steigender Konzentration von **A** anzeigt [Gl. (2)].

Job-Plots. Das Ergebnis ist eine völlig andere Kurve (Abbildung 3).^[8]

Die Einfachheit und Leistungsfähigkeit eines Job-Plots sind bezwingend. Die gängigste abhängige Variable für die y-Achse ist die UV/Vis-Absorption,^[9] es kommt aber jede beliebige Eigenschaft in Frage, die linear mit der Konzentration von **AB** korreliert, z. B. Kinetiken,^[10] Leitfähigkeiten,^[11] Permittivitäten,^[12] NMR-Spektroskopie,^[7b,13] Kalorimetrie,^[14] Zirkulardichroismus,^[15] zirkular polarisierte Lumineszenzen,^[16] gravimetrische Titration,^[17] Relaxivitäten^[18] und die Absenkung eines Schmelzpunkts.^[19] MacCarthy beschrieb eine relativ wenig getestete, provokative Vorschrift zur Aufnahme des gesamten Datensatzes eines Job-Plots in einem einzigen automatisierten Experiment.^[20]

Sogar ohne Kalibrierung des molaren Signals von **AB** bietet die Form der Kurve einen qualitativen Einblick in K_{eq} (Abbildung 3). Eine starke Bindung ($K_{\text{eq}} \gg 1$) erzeugt einen

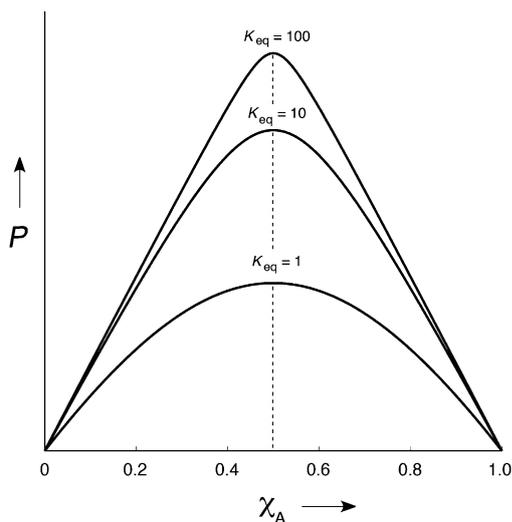


Abbildung 3. Job-Plots einer binären 1:1-Verbindung [Gl. (2)] unter Verwendung einer normalisierten physikalischen Eigenschaft P für $K_{\text{eq}} = 1$, $K_{\text{eq}} = 10$ und $K_{\text{eq}} = 100$.

steileren Graphen, der sich an den Grenzwerten einem perfekten Dreieck annähert. Ein mehr balanciertes Gleichgewicht führt dagegen zu einer sanfteren Krümmung. Das Maximum bei $X_A = 0.5$ entspricht in der einfachsten Analyse einer äquimolaren Stöchiometrie des $\mathbf{A}_m\mathbf{B}_n$ -Komplexes ($m = n$). Die Position des Maximums erlaubt *keine* Unterscheidung zwischen 1:1-, 2:2- oder anderen $n:n$ -Stöchiometrien, geringe Abweichungen in der Kurvenkrümmung können aber Rückschlüsse auf Komplexe höherer Ordnung zulassen. Eine 2:2-Stöchiometrie [Gl. (3)] führt zu einer symmetrischen Kurve mit leichter Glockenform, die experimentell schwer auszumachen sein kann (Abbildung 4).^[21]

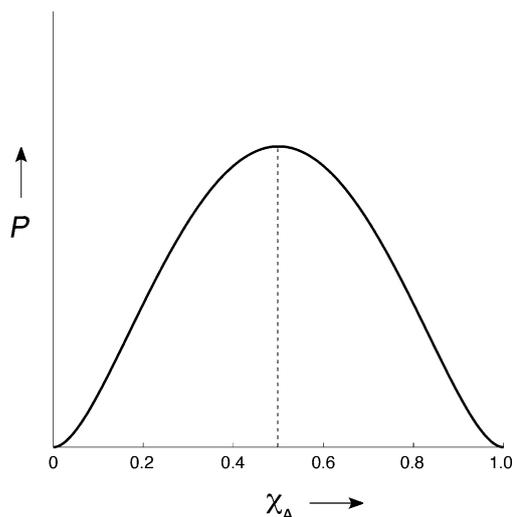
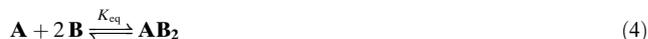


Abbildung 4. Job-Plot einer binären 2:2-Verbindung.



Obwohl in der Literatur Beispiele für die Bildung binärer Komplexe vorherrschen, sind Job-Plots mit \mathbf{AB}_2 -Stöchiometrien ebenfalls weit verbreitet [Gl. (4)].^[22] Diese Job-Plots weisen Maxima bei $X_A = 0.33$ auf (Abbildung 5). Die S-förmige Krümmung auf der rechten Seite der Kurve bestätigt ebenfalls die Stöchiometrie, kann aber experimentell schwer zu beobachten sein.



3. Mathematische Grundlagen und Kurvenangleich

Der große Wert der MCV liegt in der Einfachheit der Methode. Wir schätzen z. B., dass nur bei 3–5 % der Job-Plots – vielleicht 100 Fälle – irgendeine Form von computergestütztem Kurvenangleich vorgenommen wurde. Es gibt jedoch Argumente für ein zumindest minimales Verständnis der Einsatzmöglichkeiten von Kurvenangleichverfahren. Ironischerweise wurden einige der beeindruckendsten und ambitioniertesten Beispiele solcher Angleiche noch in einer

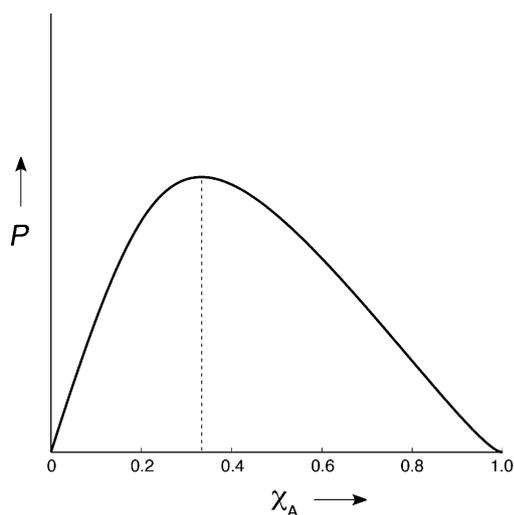


Abbildung 5. Job-Plot für die 2:1-Stöchiometrie eines AB_2 -Komplexes [Gl. (4)].

Ära ohne PCs und benutzerfreundliche Statistikprogramme für die routinemäßige Fehleranalyse veröffentlicht. (Wir haben 30-minütige Tutorials für zwei Standard-Statistikpakete zur Verfügung gestellt.)^[23]

Gleichung (5) beschreibt einen Kurvenangleich für das binäre Gleichgewicht in Gleichung (2). Die Gleichung setzt die Observable P in Beziehung zu X_A und ergibt K_{eq} als anpassbaren Parameter.^[24] Die eigenartige mathematische Form rührt daher, dass eine quadratische Gleichung zur Auflösung nach $[\text{AB}]$ verwendet werden muss. Obwohl einige Autoren das molare Signal am Maximum (P_{max}) von AB messen, kann das molare Signal, c , als anpassbarer Parameter bestimmt werden.^[24] Wenn der Angleich misslingt, kann es sein, dass die Chemie weniger simpel ist als angenommen. Die Qualität des Angleichs sagt etwas über die Richtigkeit des chemischen Modells aus: Passt der Angleich nicht, muss das Modell geändert werden. Im Folgenden liefern wir Beispiele, in denen sehr feine Krümmungen auf eine höhere Komplexität hindeuten.

$$[\text{AB}] = \frac{1 + cK_{\text{eq}} - \sqrt{1 + 2cK_{\text{eq}} + [cK_{\text{eq}}(1 - 2X_A)]^2}}{2K_{\text{eq}}} \quad (5)$$

Erhebliche Anstrengungen hinsichtlich der quantitativen MCV wurden von den Arbeitsgruppen Bühlmann,^[25] Huang,^[26] Olivera,^[27] Hirose^[28] und anderen^[29] unternommen, wobei die Übersichtlichkeit und Detailgenauigkeit variierten.^[30] Bühlmann analysierte divergierende Kurvenverläufe für 1:1- und 2:2-Stöchiometrien [Gl. (2) und (3)], die ohne die Hilfe von Kurvenangleichsprotokollen leicht übersehen werden könnten (Abbildung 4). In der gleichen Studie wurden außerdem einfache Assoziationen von Verdrängungsreaktionen (Gl. (6)) unterschieden, bei denen die Komplexbildung neben AB ein Nebenprodukt D ergibt.^[25] Die zugrundeliegende Mathematik und Datenverarbeitung ist relativ speziell. Für einen rigorosen Angleich genügt eine

„Überflutung“ der Reaktion mit einem Überschuss an D ähnlich einer Kinetik pseudo-erster Ordnung^[6] zum Konstanthalten der Konzentration.



Komplexierungen höherer Ordnung, einschließlich 2:1- und 2:2-Stöchiometrien, erfordern eine anspruchsvollere mathematische Behandlung. Die allgemeine Darstellung der Bildung eines beliebigen A_mB_n -Komplexes ist in Gleichung (7) veranschaulicht. Ein täuschend einfacher Ausdruck wird durch Gleichung (8) beschrieben.^[31,32] Unglücklicherweise gilt Gleichung (8) nur im Rahmen der Einschränkung, dass sich A_mB_n nicht merklich bildet, was am wahrscheinlichsten für eine Kinetik mit stationärem Zustand vorzufinden ist.^[32] Die Schwierigkeit mit Gleichung (8) rührt daher, dass eine Anreicherung von A_mB_n zur Folge hat, dass die Konzentrationen von A und B nicht mehr bekannt sind. Nichtsdestotrotz wird Gleichung (8) einen zuverlässigen Angleich hervorbringen, sofern das Gleichgewicht nicht deutlich vom statistischen Gleichgewicht abweicht – und vorausgesetzt, dass kein Interesse an der Gewinnung des Wertes für K_{eq} besteht. Die genaue Lösung wird in Gleichung (9) beschrieben und detailliert von Asmus und Klausen diskutiert.^[8,33] (c in Gleichung (9) entspricht der Maximalanzeige, P_{max} .) Gleichung (9), eine implizite Gleichung, die sich nicht für eine einfache Faktorisierung eignet, erfordert etwas fortgeschrittenere numerische Methoden. Viele Anwender könnten das mathematische Rüstzeug, das für die Anwendung dieser Methoden benötigt wird, leicht überfordern.^[25] Jedoch schließen wir diesen Abschnitt mit der Bemerkung, dass keine dieser detaillierten mathematischen Analysen zwingend erforderlich ist, um sich die enormen Vorteile der MCV zu Nutze zu machen: Wer will, kann einfach Punkte auftragen.



$$[\text{A}_m\text{B}_n] = c(X_A)^m(1 - X_A)^n \quad (8)$$

$$\frac{1}{K_{\text{eq}}}[\text{A}_m\text{B}_n] = (cX_A - m[\text{A}_m\text{B}_n])^m(c(1 - X_A) - n[\text{A}_m\text{B}_n])^n \quad (9)$$

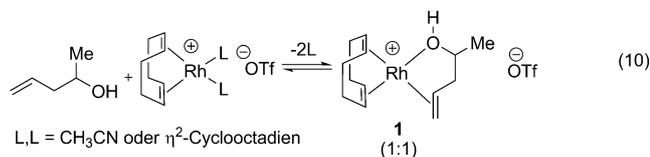
4. Job-Plots in der metallorganischen Chemie

Die MCV wird auf allen Gebieten der Chemie zum Nachweis der Stöchiometrie beobachtbarer Komplexbildungen zweier Spezies eingesetzt. Sonderbarerweise ist die metallorganische Chemie allerdings kaum vertreten. Wir beginnen mit einigen einfachen Beispielen.

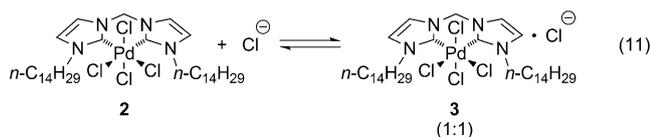
4.1. Leicht zu beobachtende Assoziationen: Übergangsmetalle und Lanthanoide

Im Laufe von Untersuchungen zur Rh^{I} -Komplexbildung durch Homoallylalkohole [Gl. (10)] setzten Anlyn und Mitarbeiter^[34] die MCV zur Ermittlung der binären Komplexbildung (1:1-Stöchiometrie) ein, bei der das Chelat **1** gebildet

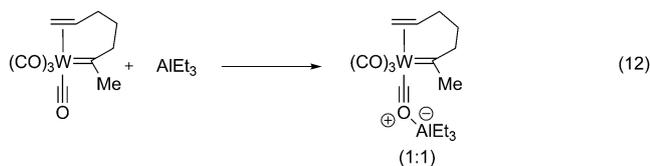
wird. Die Komplexe wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie beobachtet. Die Gleichgewichtskonstanten wurden durch unabhängige Titrationsexperimente, nicht durch Kurvenanvergleich des Job-Plots bestimmt.



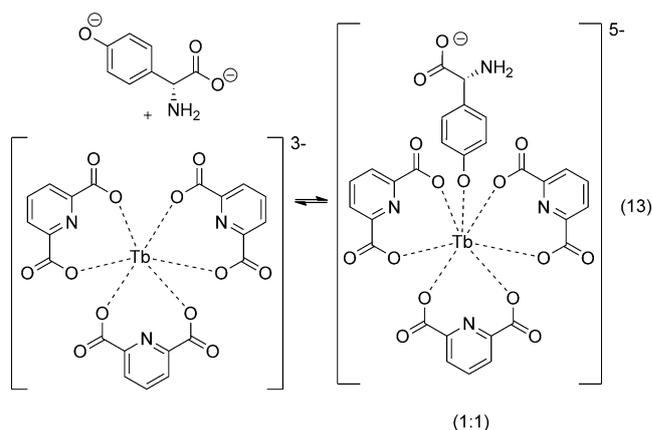
Kraft und Mitarbeiter^[35] verwendeten den Palladium(IV)-Tetrachloridcarben-Komplex **2**, der durch eine Chloridquelle aktiviert wird, als Präkatalysator für die Chlorierung von Alkenen und benzylicchen C-H-Bindungen. $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen in Verbindung mit der MCV ergaben, dass es sich bei dem katalytisch aktiven Chlorierungsmittel um einen 1:1-Komplex aus **2** und einem Chloridion handelt. Wieder wurde die Bindungskonstante in separaten Messungen bestimmt anstatt über einen Kurvenanvergleich des Job-Plots. Es wurde eine Komplexierung des Chlorids an das Imidazolium-Rückgrat über Wasserstoffbrücken vorgeschlagen.



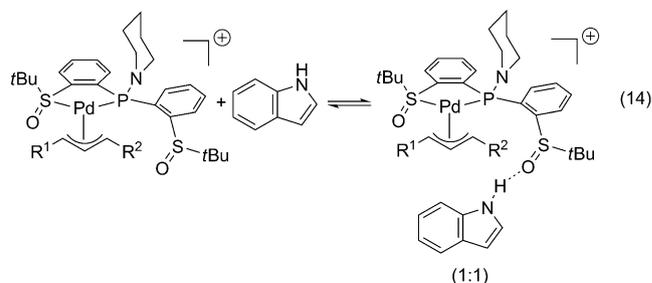
Im Laufe von Untersuchungen zur Lewis-Säure-vermittelten Wolfram-katalysierten Alkinpolymerisation bestätigten Baibich und Mitarbeiter^[36] die Bildung eines 1:1-Addukts aus einem Wolfram-Alken-Komplex und Triethylaluminium [Gl. (12)]. IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen belegten eine Koordination an den Carbonylsauerstoff.



Brittain und Mitarbeiter^[16] setzten zirkular polarisierte Lumineszenz ein, um die Assoziation von (*R*)-*p*-Hydroxyphenylglycin und (*S*)-Tyrosinol an Lanthanoide zu untersuchen [Gl. (13)], und beriefen sich zur Bestätigung der 1:1-Komplexe auf die MCV. Unter Beachtung der Anfangskonzentrationen und des Molenbruchs von nichtkomplexiertem $[\text{Tb}(\text{dpa})_3]^{3-}$ (dpa = Dipikolinat) zeigten sie, dass die Gleichgewichtskonstante bei einem höheren pH-Wert größer war als bei einem niedrigen pH-Wert, was auf eine konkurrierende Assoziation zwischen der inneren und der äußeren Koordinationssphäre hindeutete.



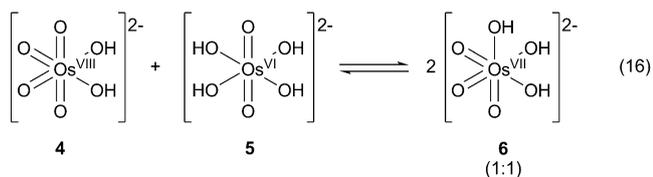
Im Laufe von Untersuchungen zur Pd-katalysierten Alkylierung von Indolen entwickelten Liao und Mitarbeiter^[37] ein Katalysatorsystem, das zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit Indolsubstraten fähig ist [Gl. (14)]. Die MCV bestätigte eine 1:1-Katalysator-Substrat-Komplexierung.



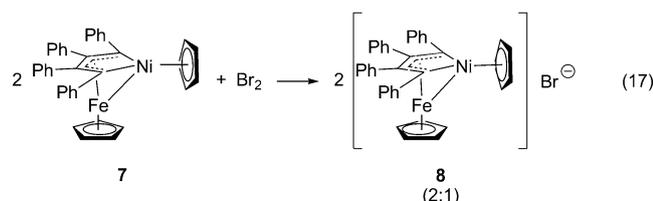
Eine Untersuchung der Oxidation von Alkoholen mit OsO_4 in Gegenwart von Natriumhydroxid [Gl. (15)] durch Gerber und Mitarbeiter^[38] deckte eine Komproportionierung zwischen *cis*- $[\text{Os}^{\text{VIII}}\text{O}_4(\text{OH})_2]^{2-}$ (**4**) und *cis*- $[\text{Os}^{\text{VI}}\text{O}_2(\text{OH})_4]^{2-}$ (**5**) zu zwei $[\text{Os}^{\text{VII}}\text{O}_3(\text{OH})_3]^{2-}$ auf [Gl. (16)]. Der letztere Komplex ist außer Stande, aliphatische Alkohole zu oxidieren. Ein Job-Plot, der aus UV/Vis-spektroskopisch untersuchten $\text{Os}^{\text{VIII}}/\text{Os}^{\text{VI}}$ -Gemischen bei zwei absoluten Konzentrationen abgeleitet wurde, bestätigte die 1:1-Komproportionierung und erbrachte Gleichgewichtskonstanten sowie molare Extinktionskoeffizienten für alle drei Spezies. Die Autoren verwendeten die MCV außerdem, um die Verteilung der Osmium-Spezies zu berechnen, und schlossen aufgrund des mehr parabel- als glockenförmigen Job-Plots einen 2:2-Komplex aus (siehe Abbildung 4).

Cyclovoltammetrie des gemischtmetallischen Komplexes **7** gab eine reversible Einelektronenoxidation zu erkennen. Colbran und Mitarbeiter^[39] setzten die MCV in Kombination

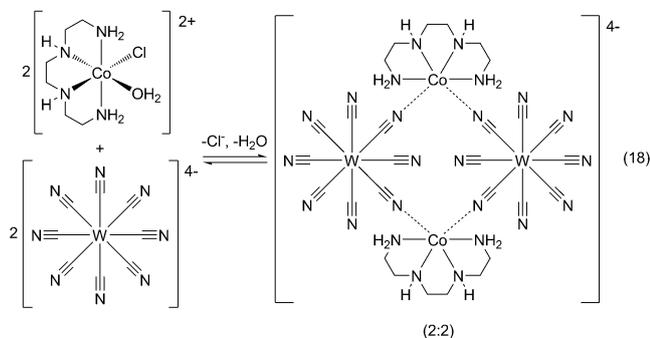




mit UV-Spektroskopie ein, um zu zeigen, dass die Reaktion von **7** mit Brom [Gl. (17)] einen 2:1-Komplex lieferte.

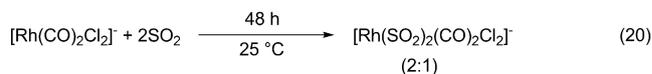
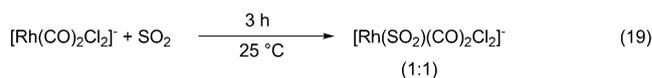


Im Laufe von Untersuchungen der in Gleichung (18) beschriebenen Selbstorganisation bestätigten Sieklucka und Mitarbeiter^[40] die 2:2-Co:W-Stöchiometrie und verwendeten die Methode der kleinsten Quadrate zur Ermittlung der Bindungskonstante. Bemerkenswert ist, dass die Anpassung über die Methode der kleinsten Quadrate auch molekulare Absorptionskoeffizienten der aggregierten Spezies als variablen Parameter zur Verfügung stellte, was nur in wenigen Beispielen der enormen Menge an Literatur zur MCV getan wurde.

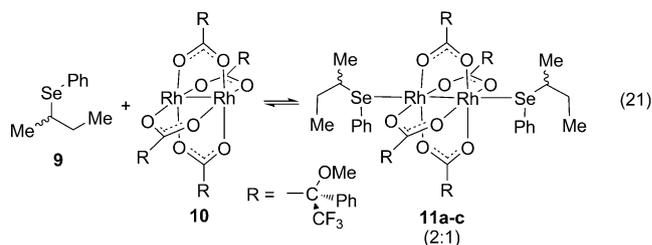


Schwefeldioxid diente zur Modellierung der CO-Komplexierung an Rhodium- und Iridium-Hydroformylierungskatalysatoren.^[41] Salaita et al.^[42] verwendeten die MCV, um zu zeigen, dass Schwefeldioxid und ein Rhodium(I)-Carbonyl-Komplex in kurzen Reaktionszeiten einen beobachtbaren 1:1-Komplex ergaben [Gl. (19)], sowie einen 2:1-SO₂:Rh-Komplex nach verlängerten Reaktionszeiten [Gl. (20)]. Die langsame zweite Komplexierung lieferte einen zweiten Job-Plot. Beide Auftragungen weisen eine deutliche Kantigkeit auf, im Einklang mit großen Bindungskonstanten (siehe Abbildung 3).

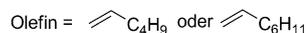
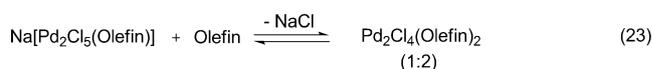
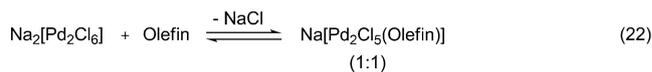
Duddeck und Mitarbeiter^[43] untersuchten Addukte aus chiraler Mosher-Säure und dem Selenoether **9** [Gl. (21)]. Im



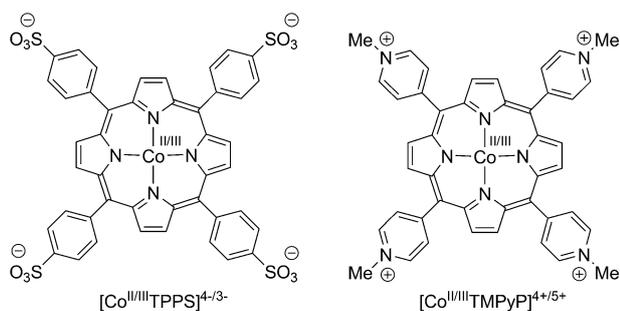
resultierenden Dirhodiumkomplex **10** zeigen die Methoxygruppen der Mosher-Säure charakteristische chemische Verschiebungen für die unkomplexierten Ether, die beiden diastereomeren monokomplexierten Ether und die drei diastereomeren dikomplexierten Ether (**11a-c**). Unter den Bedingungen eines raschen Austauschs bestätigte die MCV die 2:1-Stöchiometrie von **11a-c**.



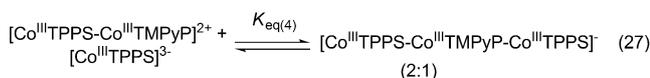
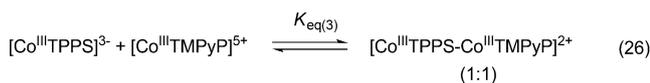
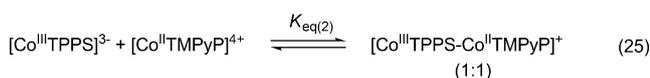
Hartley und Wagner^[5] erforschten die Ligation von 1-Hexen und 1-Octen an Lösungen von Na₂[Pd₂Cl₆] in Essigsäure und detektierten zwei Komplexe. Eine Überwachung der Komplexierung mittels UV/Vis-Spektroskopie (265–320 nm) offenbarte die Existenz von Na[Pd₂Cl₅(Olefin)] bei niedriger Olefinkonzentration, und mittels MCV wurde bestätigt, dass es sich hierbei um einen 1:1-Komplex handelt. Analoge Messungen bei 370–410 nm offenbarten den entsprechenden 2:1-Pd₂Cl₄(1-Octen)₂-Komplex.



Yamamoto und Mitarbeiter^[44] untersuchten den Elektronentransfer innerhalb einer über Ionenpaarung gebundenen zweikernigen Porphyrinverbindung, die aus durch TMPyP- und TPPS-ligierten Cobaltkomplexen hergestellt wurde. Die über Ionenpaarungen gebundenen Sandwichverbindungen konnten eine Vierelektronenreduktion von Sauerstoff hervorrufen. Die Cobaltatome befanden sich in den Oxidationszuständen Co^{II} oder Co^{III} [Gl. (24)–(26)], und die Komplexierung wurde mittels UV-Spektroskopie beobachtet. Die MCV mit einer Anpassung der experimentellen Daten über die Methode der kleinsten Quadrate erbrachte die Stöchio-

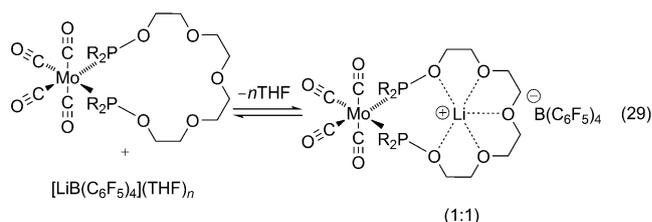
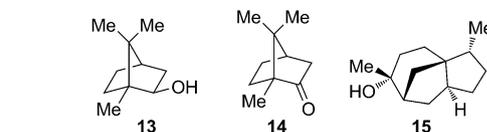
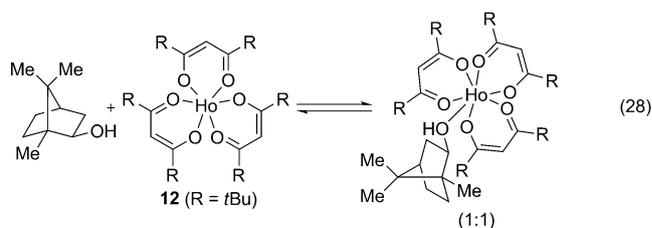


metrien (1:1) und die Dissoziationskonstanten ($K_{eq(1)}$, $K_{eq(2)}$, $K_{eq(3)}$). Mit Ausnahme des Co^{III}-Co^{III}-Systems [Gleichung (26)], in dem eine weitere Aggregation niedrige Konzentrationen einer dreikernigen (2:1) Sandwichverbindung erzeugt [Gl. (27)], werden zweikernige Paare gebildet.



Catton et al.^[45] erforschten die Komplexierung der chiralen organischen Moleküle **13–15** mithilfe des NMR-Verschiebungsreagens [Ho(tmhd)₃] (**12**), um induzierte chemische Verschiebungen und unabhängig gemessenen Bindungen zueinander in Beziehung zu setzen. In einer der frühesten und besonders sorgfältigen Anwendungen der MCV unter Durchführung einer nichtlinearen Kurvenanpassung mithilfe der Methode der kleinsten Quadrate wurden die Stöchiometrien und Gleichgewichtskonstanten von Bindungen UV/Vis-spektroskopisch ermittelt, wodurch eine 1:1-Komplexierung aufgedeckt wurde [Gl. (28)]. Die Autoren merken an, dass Kontrolleexperimente (einschließlich Simulationen) belegten, dass es bei zufälliger Gleichheit der Extinktionskoeffizienten der 1:1- und 1:2-Komplexe nicht einfach möglich ist, einen 1:2-Komplex aus dem Job-Plot abzuleiten.

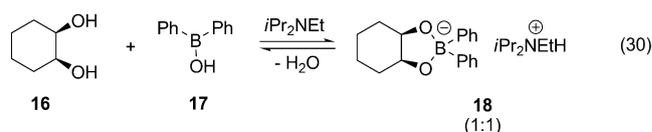
Die Koordination von Li⁺-Kationen an einen Molybdän-basierten Metallakronenether wurde mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie erforscht [Gl. (29)].^[46] Ein Job-Plot offenbarte eine 1:1-Bindung. Dieser Fall einer gemischtmetallischen Verbindung bildet einen hervorragenden Übergang zur nächsten Kategorie, nämlich der Anwendung der MCV auf Komplezierungen in der Chemie der Hauptgruppenelemente.



4.2. Einfach beobachtbare Assoziationen: Hauptgruppenmetalle

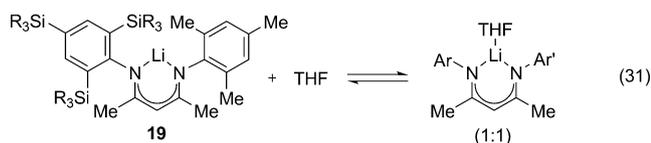
Es lässt sich eindeutig feststellen, dass die MCV in der Chemie der Hauptgruppenelemente deutlich häufiger angewendet wird. Dies könnte an der größeren Bedeutung von Solvation, Aggregation und Lewis-Säure-Base-Komplexierung liegen – oder auch einfach nur kulturell bedingt sein.

Taylor und Mitarbeiter^[47] beschrieben, dass Borinsäure-ester eine regioselektive Monofunktionalisierung von Diolen bewirken können. Untersuchungen von Reaktionsgeschwindigkeiten in Kombination mit der MCV ergaben, dass der Ruhezustand des Katalysezyklus der 1:1-Komplex **18** ist, der aus dem Diol **16** und der Borinsäure **17** gebildet wird [Gl. (30)].

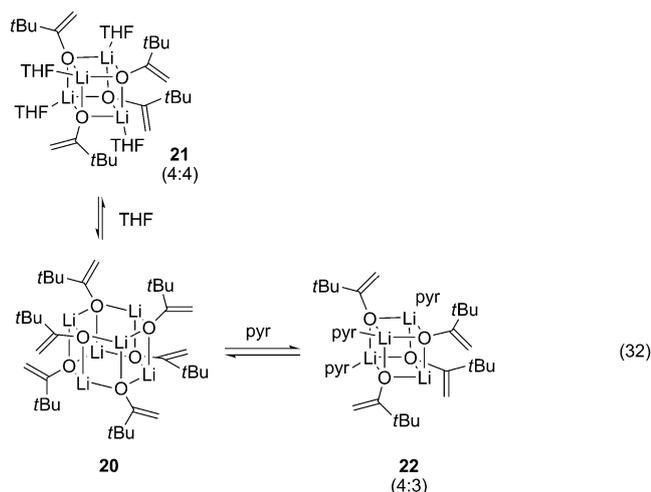


In der Chemie der Lithiumorganyle erfreut sich die MCV einer beträchtlichen Popularität, was auf die zentrale Rolle von Aggregationen und Solvationen bei diesen Verbindungen zurückgeführt werden kann. Tokitoh und Mitarbeiter^[48] isolierten das unsolvatisierte Lithiumdiketiminat **19** als kristallinen Feststoff. Die MCV offenbarte, dass die Solvation durch THF einen 1:1-Komplex ergibt [Gl. (31)], was ein direktes Maß für die primäre Solvathülle bietet. Die Gleichgewichtskonstante wurde unabhängig davon durch ein Titrationsexperiment bestimmt anstatt über den Job-Plot.

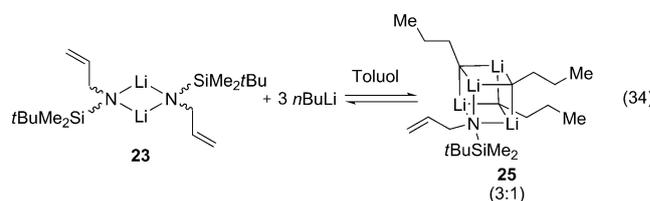
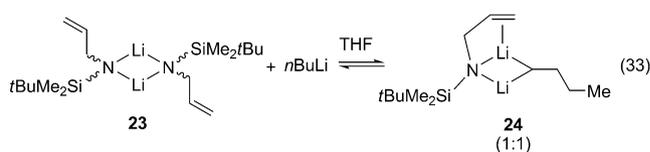
In einer komplexeren Variante erforschten Jacobsen und Mitarbeiter^[49] die primäre Solvathülle des Lithiumpinakolats **20** mittels ¹H-NMR-Spektroskopie in Verbindung mit der



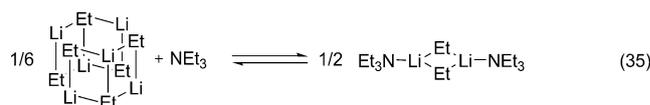
MCV [Gl. (32)]. Die Bindung von THF an das Enolathexamer **20** ergab ein 4:4-Addukt (1:1 pro Untereinheit), wohingegen die Bindung von Pyridin ein substöchiometrisches trisolvisiertes Tetramer hervorbrachte (4:3). Der Misserfolg des Pyridins, das mutmaßlich kubische Tetramer vollständig zu solvatisieren, scheint angesichts der Effizienz von Pyridin als Ligand überraschend, das Ergebnis wurde aber durch kolligative Messungen und eine Kristallstruktur des Trisolvats **22** ausreichend bestätigt. Ein wichtiger Punkt hier ist auch ein wiederkehrendes Thema im Rahmen der bevorstehenden Diskussionen von Lithiumsalzen: Der Job-Plot wurde unter Verwendung der Molenbrüche der Enolatuntereinheit anstelle des Aggregats beschrieben, was für die aufgeführten Stöchiometrien Maxima hervorbrachte. In diesem Fall wurden potentiell überlagerte Kurvenverläufe, die aus seriellen Solvationen resultierten, wahrscheinlich durch die Mittelwertbildung der chemischen Verschiebungen verdeckt.



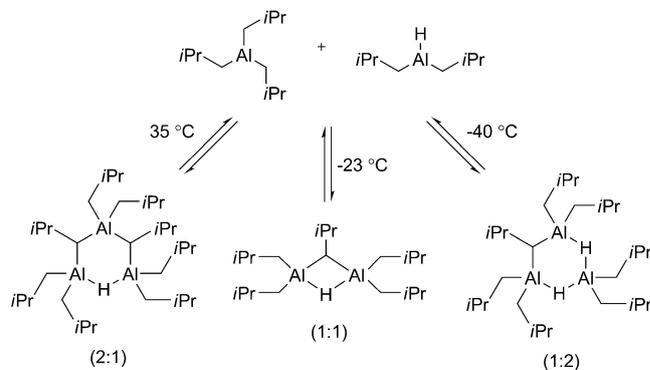
Das Lithiumamid-Dimer **23** und *n*BuLi in reinem THF bildeten das gemischte Dimer **24** (1:1-Stöchiometrie der Untereinheit), was von Williard und Mitarbeitern^[31] mittels MCV und NMR-Spektroskopie bestätigt wurde. Demgegenüber ergibt die Reaktion in reinem Toluol das 1:3-Tetramer **25**. Die Untersuchungen sind dahingehend bemerkenswert, dass eine nichtlineare Kurvenanpassung über die Methode der kleinsten Quadrate für Gleichung (8) hervorragend war. Eine Normierung des Molenbruchs auf die Untereinheiten anstelle der Aggregate (Normalität anstelle von Molarität) negiert den Effekt der Lithiumamid- und *n*-Butyllithium-Aggregationszahlen auf die Form des Job-Plots, was die Position der Maxima intuitiv macht. Falls die Aggregationszustände der komplexierenden Reagentien unbekannt sind, ist diese Normierung zwingend erforderlich.



Brown und Mitarbeiter^[12] erforschten die Solvation des Ethyllithium-Hexamers durch Triethylamin [Gl. (35)]. Als Observable wurde die Änderung der Dielektrizitätskonstante des Gemischs verfolgt, einhergehend mit der Bildung von disolvatisiertem Ethyllithium-Dimer. Wird der Molenbruch auf die Untereinheit normiert, erscheint das Maximum bei $X_A = 0.5$, was ein Et₃N/Li-Verhältnis von 1:1 anzeigt. Obwohl wir von der Zuordnung als Dimer etwas überrascht sind, repräsentiert dies eine der frühesten Messungen einer Solvationszahl von Lithiumionen.



Bei der Reaktion von Diisobutylaluminiumhydrid mit Triisobutylaluminium ist eine in hohem Maße temperaturabhängige Aggregation zu sehen (Schema 1).^[50] NMR-Experimente in Lösung und die MCV veranlassten Eisch und Mitarbeiter dazu, die Stöchiometrien zuzuordnen. Drei Job-Plots, die den drei Aggregaten entsprachen, mussten bedingt durch die Temperaturabhängigkeit unabhängig voneinander erzeugt werden. Im nächsten Abschnitt betrachten wir die Rolle der MCV bei der Charakterisierung komplexer Ensembles.



Schema 1.

4.3. Komplexe Ensembles

Eisichs Studien von Dialkylaluminiumverbindungen repräsentieren eine Untersuchung dessen, was wir als Ensemble bezeichnen. In einem der einfachsten Fälle ergibt die Assoziation von A_2 und B_2 zur Bildung von $2AB$ [Gl. (36)] eine statistische Verteilung (Abbildung 6). Ein allgemeineres

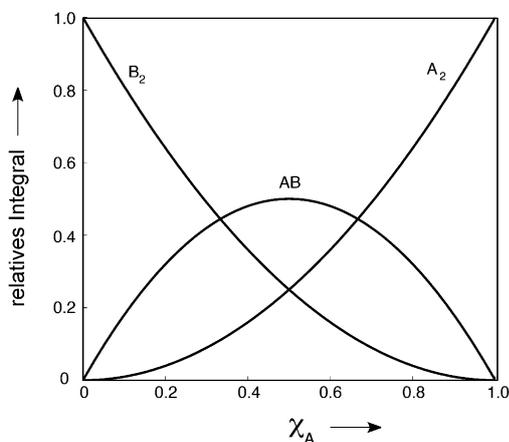
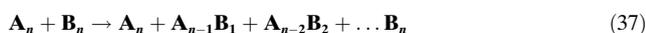
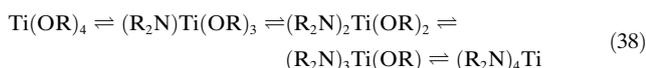


Abbildung 6. Job-Plot mit der statistischen Form des Dimer-Ensembles in Gleichung (36).

Ensemble wird in Gleichung (37) veranschaulicht. Dieses Beispiel ist möglicherweise von großer Bedeutung angesichts der Tatsache, dass viele Alkylmetallverbindungen der Hauptgruppen zur Aggregation neigen.



In einer der frühesten und sorgfältigsten Untersuchungen von Ensembles mittels MCV beobachteten Weingarten und Van Wazer^[51] gemischte Alkoxidamidkomplexe $[Ti(OR)_m(NR'_2)_n]$ mittels 1H -NMR-Spektroskopie [Gl. (38)].



Der resultierende Job-Plot ähnelt der statistischen Darstellung in Abbildung 7. Die Symmetrien der Aggregate und Stöchiometrien, die durch die Positionen der Maxima angezeigt werden, sind in Einklang mit *tetrasubstituierten* Komplexen. Obwohl die Kurven nur durch manuelle Anpassung von K_{eq} an die Daten berechnet wurden, stellte die Anwendung des von Groenweghe et al.^[52] entwickelten mathematischen Verfahrens eine wegweisende Vorgehensweise dar. Ähnliche mathematische Verfahren wurden anschließend von Gil und Oliveira^[27] sowie Collum und Mitarbeitern^[53] entwickelt.

Die meisten der bis heute beschriebenen experimentell beobachteten Ensembles sind Alkalimetallsalze. Abbildung 8 veranschaulicht beispielsweise magnetisch nicht äquivalente Positionen in gemischten Dimeren, Trimeren und Tetrameren

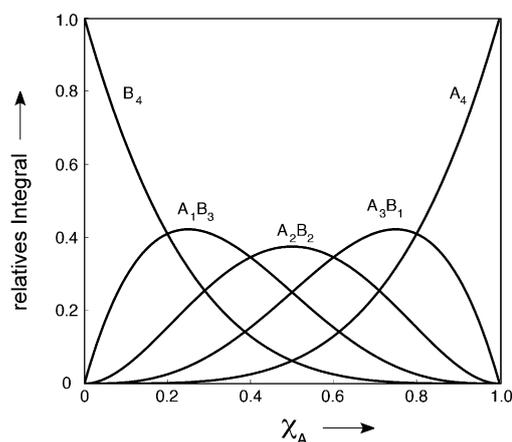


Abbildung 7. Job-Plot mit der statistischen Form des Tetramer-Ensembles in Gleichung (37) ($n=4$).

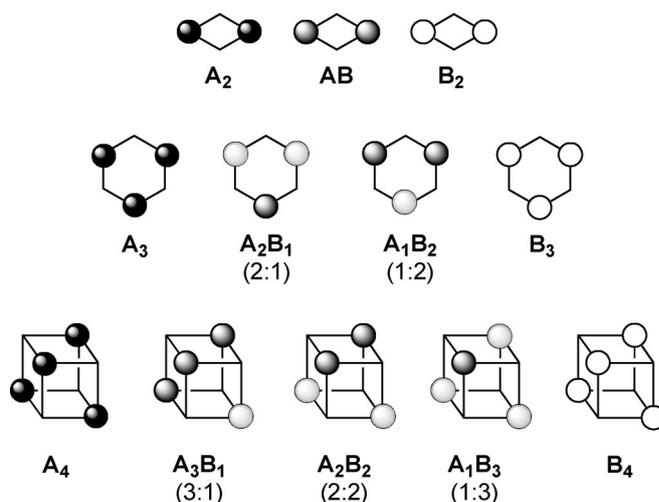
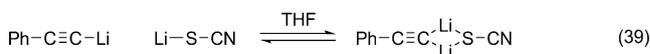


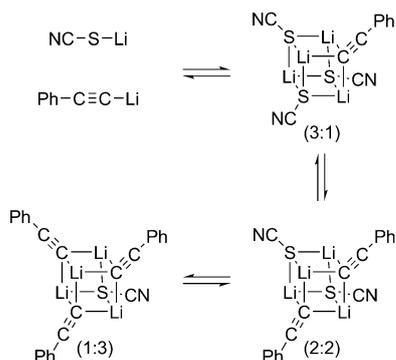
Abbildung 8.

von Alkalimetallen. Chabanel und Mitarbeiter zeigten 1993,^[54,55] dass ein Lithiumacetylid und Lithiumisothiocyanat in THF einen Job-Plot mit einem Maximum bei $X_A=0.50$ ergeben, was mit der Bildung eines gemischten Dimers übereinstimmt [Gl. (39)].



Demgegenüber wurde in Triethylamin ein Ensemble aus Tetrameren (Schema 2) in Form eines nichtstatistischen Analogons des in Abbildung 7 gezeigten Tetramer-Ensembles nachgewiesen, das die erwarteten Maxima bei X_A 0.25, 0.50 und 0.75 aufwies.^[54] Das Weglassen der Homoaggregate aus den Job-Plots bezeugt die gezielte Ausrichtung der Autoren auf eine gemischte Aggregation.

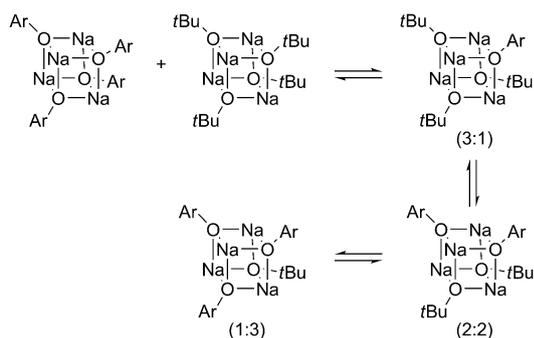
Novak und Brown^[56] untersuchten 1972 MeLi/Li-Gemische in Abhängigkeit vom Molenbruch mittels 6Li -NMR-Spektroskopie. Sie wiesen ein Ensemble von Tetrameren nach (siehe Abbildung 8), gingen aber nicht so weit, einen



Schema 2.

Job-Plot zu erzeugen. Maddaluno und Mitarbeiter beschrieben 2003^[57] analoge MeLi/LiBr-Gemische und stellten die Daten in Form eines Job-Plots analog Abbildung 7 dar.

Kissling und Gagne^[58] untersuchten *t*BuONa/ArONa-Gemische (Ar = 4-*tert*-Butylphenyl) mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und konnten die Existenz von (*t*BuONa)_{*m*}-(ArONa)_{*n*}-Tetrameren auflösen (Schema 3). Ein eigentlicher Job-Plot wurde zwar nicht erstellt, dennoch sticht diese Arbeit dadurch hervor, dass die Charakteristika des Ensembles aus Heteroaggregaten für die Zuordnung der *Homoaggregate* genutzt wurden.



Schema 3.

Im Jahr 2004 stießen wir zufällig auf ein aus einem Gemisch aus *R*- und *S*-β-Aminoesterenolaten erzeugtes Ensemble [Gl. (40)] und konnten mittels MCV nachweisen, dass es sich hierbei um Hexamere handelt.^[53]

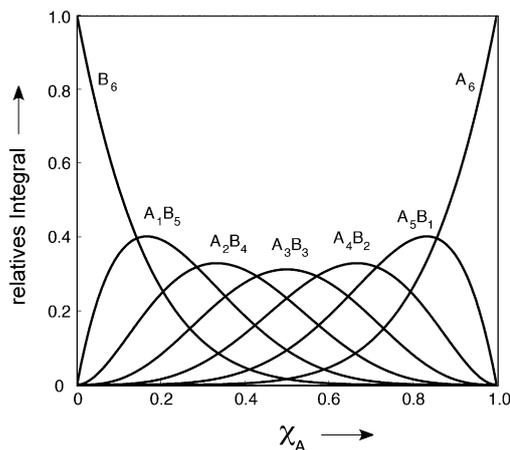
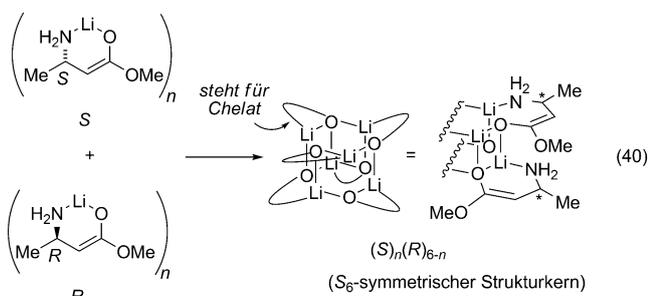


Abbildung 9. Job-Plot mit der statistischen Form des Hexamer-Ensembles in Gleichung (35) (*n* = 6).^[53d]

Theoretisch sollte der auf Hexameren basierende Job-Plot dem in Abbildung 9 gezeigten ähneln; aufgrund der Bildung von Enantiomerenpaaren der Aggregate – **R₆/S₆**, **RS₅/R₅S** und **R₂S₄/R₄S₂** –, die aus vier Paaren von nicht unterscheidbaren Spiegelbildern bestehen, führte die Auftragung der Hexamere gegen den Molenbruch zu vier unterscheidbaren Kurvenformen (Abbildung 10).^[53a] Die iterative

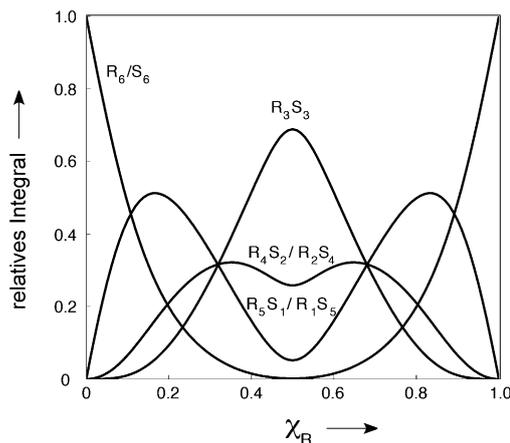


Abbildung 10. Job-Plot eines von den *R*- und *S*-β-Aminoesterenolaten in Gleichung (40) abgeleiteten Hexamer-Ensembles. Die signifikante Abweichung von der statistischen Bevorzugung des **R₃S₃**-Hexamers bewirkt, dass das Minimum in der **R₄S₂/R₂S₄**-Kurve erkennbar wird.

Kurvenanpassung über die Methode der kleinsten Quadrate lieferte ein direktes Maß für die signifikanten Abweichungen von einer statistischen Verteilung. Nachfolgende Untersuchungen strukturell unterschiedlicher β-Aminoesterenolate zeigten die vollständigen Ensembles aus sieben Aggregaten (Abbildung 9).^[53d]

Wir suchten viele Jahre nach einer allgemeinen Lösung für das Problem der Bestimmung des Aggregationsgrades von Lithiumenolaten und ähnlichen O-lithierten Spezies. Letztlich zum Erfolg führten Ensembles aus Homo- und Heteroaggregaten in Verbindung mit der MCV. Wir ermittelten die

Aggregationsgrade von mehr als 100 ROLi/Lösungsmittel-Kombinationen. Obwohl Dimere und Trimere vorherrschen,^[59] wurden alle möglichen Aggregationsgrade bis hin zu Hexameren nachgewiesen (Abbildung 11).^[60]

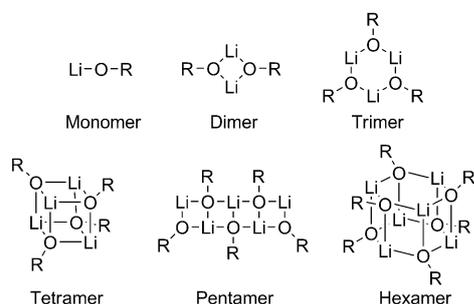


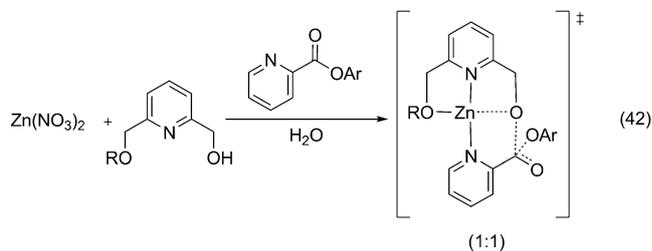
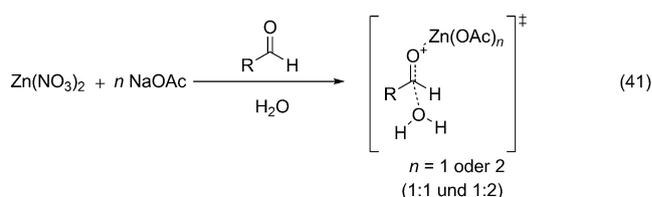
Abbildung 11.

4.4. Job-Plots und Reaktionskinetik

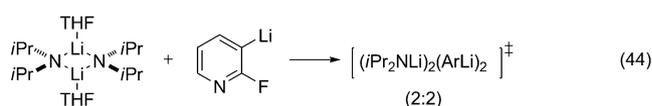
Bei den meisten Anwendungen der MCV werden Grundzustände einer Komplexbildung gemessen. Geschwindigkeitsgesetze in Verbindung mit einem detaillierten Verständnis der Eduktstrukturen liefern Stöchiometrien der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstrukturen.^[61] Dementsprechend liefern Job-Plots, in denen die gemessene physikalische Eigenschaft P eine Observable der Geschwindigkeit ist (Anfangsgeschwindigkeiten oder beobachtete Geschwindigkeitskonstanten), relative Stöchiometrien der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstrukturen.^[10,26,32,62,65] Die einzigen Chemiker, die Job-Plots in vollem Umfang als kinetische Werkzeuge nutzen, sind Bioorganiker, die an der Modellierung metallkatalysierter Hydrolysen interessiert sind.^[63,64] Erwähnenswert ist eine Serie von Publikationen von Ming und Zhao,^[64,65] die darin eine rigorose Datenanalyse zur Untersuchung verschiedenartiger Mechanismen und $n:n$ -Stöchiometrien höherer Ordnung geschwindigkeitsbestimmender Übergangsstrukturen vornehmen.

An einem besonders einfachen Modell hydrolytischer Enzyme untersuchten Prince und Wooley^[63] die Hydratation von Acetaldehyd in Gegenwart von Zink und Acetatationen [Gl. 41]. Nichtlineare Funktionsgraphen der $ZnOAc_2$ -Konzentration gegen k_{obsd} deuteten auf Kooperativität hin. Ein Job-Plot veranschaulichte die Stöchiometrie der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstruktur bezüglich der Acetatationen (k_{obsd} versus X_{acetate}). Durch Simulationen des Job-Plots wurden Reaktionsmechanismen einschließlich Reaktionen erster, zweiter und gemischter Ordnung bezüglich der Acetatationen untersucht. Die Reaktionen gemischter Ordnung ergaben die beste Kurvenanpassung. Dieses Verfahren zum Kurvenangleich erlaubte es, die Reaktionskonstanten direkt aus den Job-Plots zu entnehmen. Ein etwas differenziertes Enzymmodell, das von Jiang und Mitarbeitern beschrieben wurde^[64a] und in Gleichung 42 veranschaulicht ist, zeigte, dass der aktive Katalysator in einer Pyridylesterhydrolyse eine 1:1-Spezies war.

Wir hatten mehrere Gelegenheiten, die MCV zur Untersuchung der Autokatalyse in Reaktionen von Lithiumdiiso-



propylamid (LDA) einzusetzen [Gl. (43)].^[32] Die Autokatalyse wurde auf eine geschwindigkeitsbestimmende Kondensation von LDA mit der resultierenden Aryllithiumverbindung in einer 2:2-Stöchiometrie zurückgeführt. Der sich daraus ergebende Job-Plot wies eine charakteristische Glockenform ähnlich der in Abbildung 4 gezeigten auf (abgeschrägt durch den Grundumsatz des unkatalysierten Reaktionswegs). Das Maximum bei $X_A = 0.50$ ist auf die Verwendung der Normalität anstelle der Aggregatmolarität zurückzuführen. Ein Kurvenangleich mit dem einfachen allgemeinen Ausdruck in Gleichung (8) war aufgrund der geringen Konzentration des gemischten Aggregats im Ruhezustand zulässig.^[65]



4.5. Job-Plots und Reaktionskoordinaten

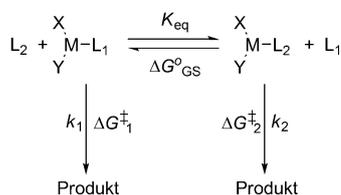
Beispiele für die Anwendung der MCV zur Untersuchung von Assoziationen in geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstrukturen sind selten, dennoch sehen wir hier ein enormes Potential. In einer besonders leistungsfähigen Anwendung der MCV können Einblicke sowohl in die Grundzustands- als auch die Übergangszustandsassoziate aus einer einzigen Auftragung gewonnen werden.

Man stelle sich ligandenabhängige Reaktionsgeschwindigkeiten vor, wie allgemein in den Gleichungen (45) und (46) veranschaulicht. L_1 und L_2 sind hierin klassische Liganden wie Phosphane oder etwas flüchtigeres wie ein koordinierendes Lösungsmittel. Die ligandenabhängigen Reaktionen könnten dasselbe Produkt mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten hervorbringen oder verschiedene Produkte

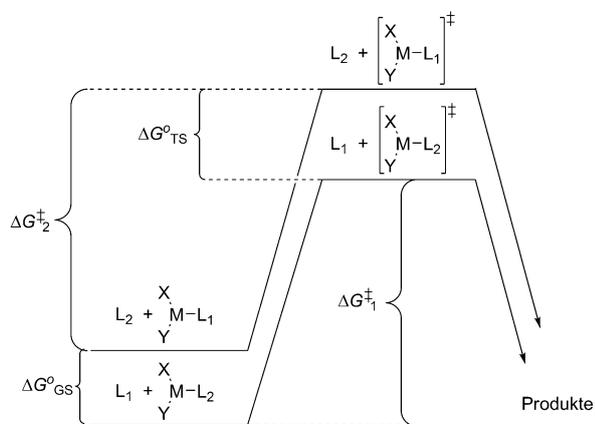
bilden. In einem gänzlich anderen Szenario könnten L_1 und L_2 zwei Substrate darstellen, die mit einem gemeinsamen Enzym reagieren.



Was ist der Ursprung der relativen Geschwindigkeiten? Um diese Frage zu beantworten, zeichnen wir die Reaktion wie in Schema 4 gezeigt neu und betrachten die zugrundeliegende Thermochemie in Schema 5. Wie beschreiben wir die relativen Reaktivitäten in Form der Aktivierungsenergien (ΔG^\ddagger_1 und ΔG^\ddagger_2) und der relativen Energien der Grundzustände (ΔG°_{GS}) und Übergangszustände (ΔG°_{TS})?



Schema 4.



Schema 5.

Die MCV bietet eine bemerkenswert einfache Lösung. Die Gesamtkonzentration der Liganden wird konstant gehalten, und k_{obsd} wird in Abhängigkeit zum Molenbruch von L_2 (X_{L_2}) gemessen.^[66] Die Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 (entsprechend ΔG^\ddagger_1 und ΔG^\ddagger_2) und K_{eq} (entsprechend ΔG°_{GS}) sind variable Parameter, die durch eine nichtlineare Kurvenanpassung mittels der Methode der nichtlinearen kleinsten Quadrate an Gleichung (47) erhältlich sind.

$$k_{\text{obsd}} = \frac{k_2 X_{L_2} + k_1 K_{eq} (1 - X_{L_2})}{X_{L_2} + K_{eq} (1 - X_{L_2})} \quad (47)$$

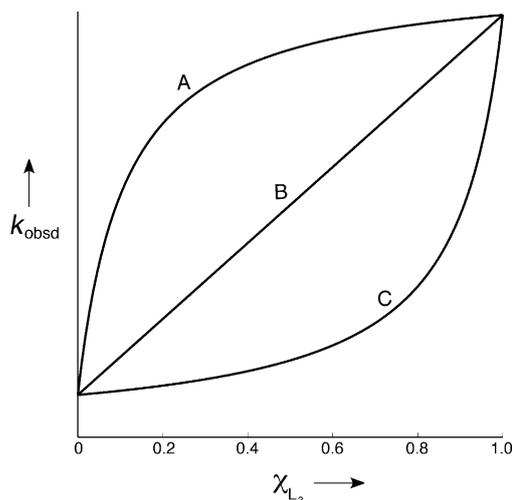
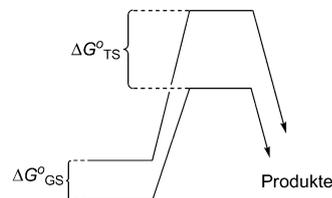


Abbildung 12. Theoretische Kurven für Schema 5; die y-Abschnitte geben eine zehnfach höhere Reaktivität von $M-L_2$ im Vergleich zu $M-L_1$ wieder [$k_2/k_1=10$; Gl. (47)]. Die Kurven leiten sich von den unterschiedlichen Bindungsverhältnissen von L_1 und L_2 ab: Kurve A: starke Bindung von L_2 im Vergleich zu L_1 ($K_{eq}=10$); Kurve B: gleiche Bindung von L_1 und L_2 ($K_{eq}=1.0$); Kurve C: stärkere Bindung von L_1 im Vergleich zu L_2 ($K_{eq}=0.1$).

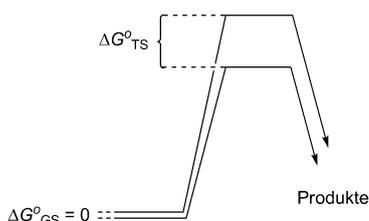
Abbildung 12 zeigt simulierte Job-Plots für $k_{\text{rel}}=10$ ($k_2=10k_1$) und verschiedene K_{eq} . Man beachte, dass die optimierte Stöchiometrie – ausschließlich für L_2 – nach wie vor durch das Kurvenmaximum angezeigt wird, das Maximum aber dem y-Achsenabschnitt auf der rechten Seite entspricht. Die nicht-lineare Kurvenanpassung mittels der Methode der kleinsten Quadrate an Gleichung (47) führt direkt zu den Werten für k_1 , k_2 und K_{eq} .

Die drei Grenzfälle von Interesse sind wie folgt:

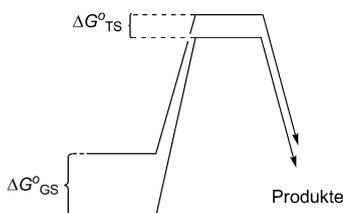
Kurve A. Die Korrelation einer starken Ligation im Grundzustand ($K_{eq}=10$) mit einer höheren Gesamtreaktivität zeigt einen Anstieg der Geschwindigkeiten bei relativ geringen Anteilen an L_2 bis zur Sättigung. Die höheren Reaktionsgeschwindigkeiten für L_2 sind auf eine Stabilisierung im geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand zurückzuführen, die zwingend die Stabilisierung im Grundzustand übersteigt ($\Delta G^\circ_{GS} < \Delta G^\circ_{TS}$):



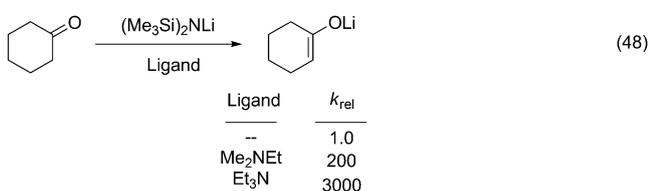
Kurve B. Äquivalente Bindungen von L_1 und L_2 im Grundzustand ($K_{eq}=1.0$) haben einen linearen Anstieg der Geschwindigkeiten mit dem Molenbruch zur Folge ($\Delta G^\circ_{TS} > \Delta G^\circ_{GS}=0$):



Kurve C. Die Korrelation einer *schwachen* Ligation von L_2 ($K_{eq} = 0.1$) mit einer hohen Reaktivität zeigt nur bei hohen Molenbrüchen von L_2 einen merklichen Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeiten (Abbildung 12). Die Reaktionsbeschleunigungen sind auf eine unterschiedliche Stabilisierung im Grundzustand zurückzuführen ($\Delta G^\circ_{GS} > \Delta G^\circ_{TS}$):

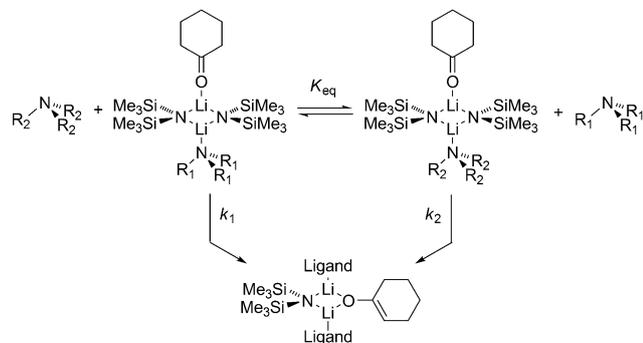


Die Sammlung einer solchen Fülle an thermochemischen Informationen aus einer einzigen Auftragung ist in hohem Maße wünschenswert. Uns sind jedoch nur einige wenige Beispiele bekannt, und diese stammen aus unserem eigenen Labor. Drei davon sind aufschlussreich.^[66]



Ketonenolierungen durch Trialkylamin-solvatisiertes Lithiumhexamethyldisilazid [Gl. (48)] hängen sehr empfindlich von den sterischen Anforderungen des Amins ab.

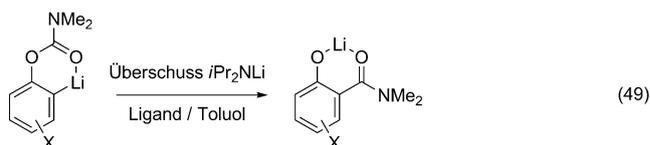
Die Reaktionsgeschwindigkeiten erstrecken sich über einen 3000fachen Bereich.^[66b,e] Kinetische Untersuchungen offenbarten, dass die Reaktion über eine dimere Übergangsstruktur verläuft (Schema 6). Mittels MCV wurde ge-



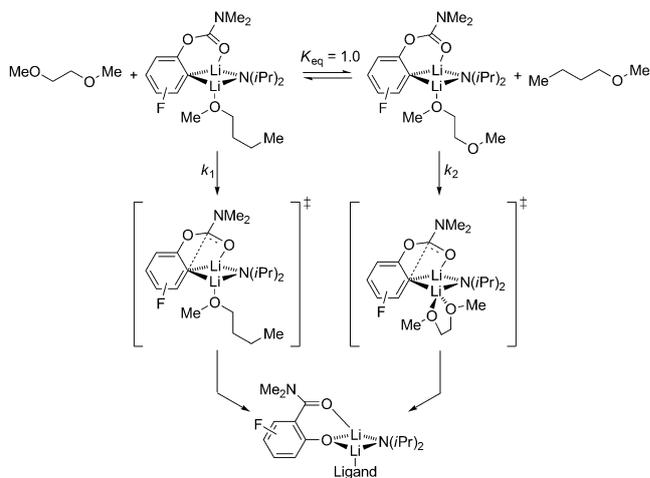
Schema 6.

funden, dass die Reaktionsbeschleunigung invers mit der Bindungskonstante des Liganden korreliert, aber keine Dissoziation der Liganden beteiligt ist. Entgegen der gängigen Meinung deutet ein Job-Plot, der einen Kurvenverlauf analog zu Kurve C in Abbildung 12 zeigt, auf eine Destabilisierung des Grundzustands hin. Zahlreiche Beispiele offenbarten eine überraschend lineare Beziehung der freien Energie mit $\Delta G^\circ_{TS} \approx 0.6\Delta G^\circ_{GS}$.^[66c]

Die Snieckus-Fries-Umlagerung eines gemischten LDA-ArLi-Dimers in Dimethoxyethan (DME) verlief 90-mal schneller als in $nBuOMe$ [Gl. (49)].^[66c]

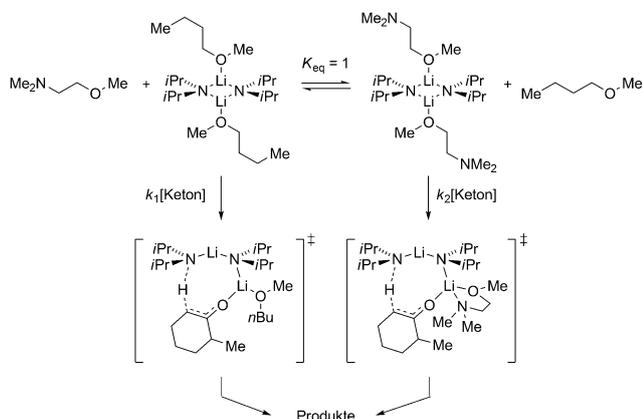
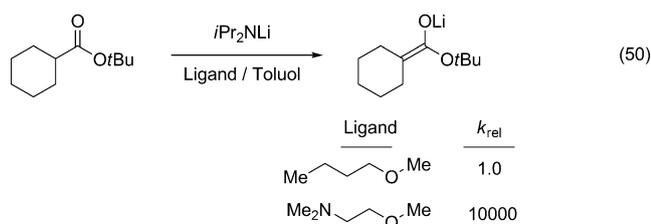


Ein Job-Plot, der durch Auftragung von Reaktionsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit vom Molenbruch abgeleitet wurde, ergab eine nahezu lineare Kurve analog der Kurve B in Abbildung 12. Die Reaktionsbeschleunigung stammt aus der Stabilisierung des Übergangszustands ($\Delta G^\circ_{GS} = 0$) aufgrund der ausschließlichen Chelatisierung durch DME im geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand. DME gilt als „hemilabil“ (Schema 7).



Schema 7.

In der Chemie der Lithiumorganyle kann Hemilabilität beträchtliche Reaktionsbeschleunigungen aufgrund einer selektiven Stabilisierung im Übergangszustand hervorrufen. Das auffälligste Beispiel ist in Gleichung (50) und Schema 8 veranschaulicht.^[66e] Auch hier lässt sich auf der Grundlage des Job-Plots, in dem die Geschwindigkeitskonstanten in Abhängigkeit vom Molenbruch aufgetragen sind, die Reaktionsbeschleunigung (10000fach) auf die η^1 -Koordination im Grundzustand ($\Delta G^\circ_{GS} = 0$) und η^2 -Koordination im geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand ($\Delta G^\circ_{TS} = 3-4 \text{ kcal mol}^{-1}$) zurückführen. Die zweifache Substitution und



Schema 8.

die damit verbundene Ligandenabhängigkeit zweiter Ordnung verleihen dem Job-Plot eine charakteristische sigmoidale Form (Abbildung 13).

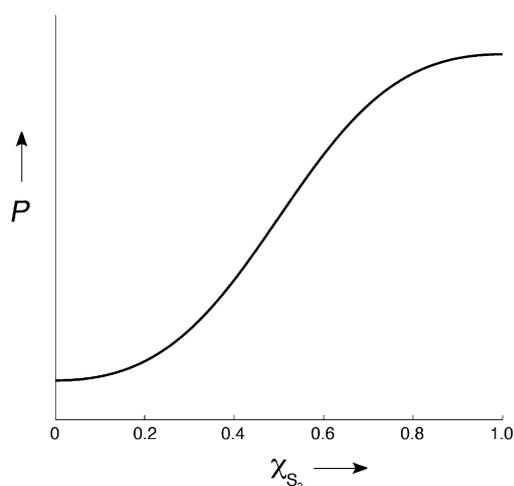


Abbildung 13. Simulierter Job-Plot für das in Schema 8 beschriebene Szenario, in dem eine zweifache Ligandensubstitution eine sigmoidale Krümmung gemäß Gleichung (51) hervorruft.^[66e]

$$k_{obsd} = \frac{k_1(1 - X_{S_2})^2 + k_2 K_{eq} X_{S_2}^2}{(1 - X_{S_2})^2 + X_{S_2}^2} \quad (51)$$

5. Zusammenfassung

Unser anfängliches Ziel war es, die Methode der kontinuierlichen Variation (MCV) Chemikern zugänglich zu

machen, speziell solchen aus der Metallorganik. Nach Sichtung mehrerer tausend Publikationen zeigte es sich jedoch, dass Anwendungen der MCV in der metallorganischen Chemie bemerkenswert selten sind. Fallstudien mit deutlich anorganischer Ausrichtung erwiesen sich als geeignet, die zugrundeliegenden Prinzipien und die potentielle Stärke der Methode darzulegen.

Auch überraschten uns einige der mathematischen Feinheiten, die teilweise erklären, warum Datenanalysen mittels der Methode der kleinsten Quadrate außerordentlich selten sind.^[3,25–29,33] Insgesamt kann festgestellt werden, dass relativ wenige Forscher die Daten an ein Modell anpassen, und diejenigen, die es tun, tun es auf keine sehr eingängige Weise.

Wir halten es für besonders nützlich, nicht nur die Konzentration des assoziierten Komplexes, $A_m B_n$, sondern auch das Verschwinden der beiden Komponenten **A** und **B** zu verfolgen. Die Verfolgung aller Spezies liefert ein direktes Maß für die Konzentration – eine normalisierte y-Achse –, woraus sich wiederum die Assoziationskonstante, K_{eq} , gewinnen lässt.

MCVs unter Verwendung einer Form der Reaktionsgeschwindigkeit als Observable wurden kaum beschrieben. Es scheint, dass man nur in der Ester- und Phosphatthydrolysechemie die MCV voll zu schätzen weiß. Dies ist erstaunlich, bietet die MCV doch einen direkten Zugang zu den Stöchiometrien geschwindigkeitsbestimmender Übergangstrukturen – vor allem auch für Anwender, die in der Reaktionskinetik nicht sonderlich versiert sind.

Einige der komplexesten Anwendungen der MCV sind in der Chemie von Ensembles anzutreffen. Chemiker, die an seriellen, mehrfachen Substitutionen und Aggregationen interessiert sind, würden eindeutig von der MCV profitieren.

Im letzten Abschnitt des Aufsatzes haben wir gezeigt, wie aus der Auftragung der Geschwindigkeitskonstanten in Abhängigkeit vom Molenbruch mit einem einzelnen Funktionsgraphen thermodynamische Einblicke in die Reaktionskoordinate gewonnen werden (eine Beschreibung des Ursprungs der Geschwindigkeitsdifferenzen mittels der relativen Energiedifferenzen zwischen Grund- und Übergangszustand). Obwohl wir diese naheliegende Strategie bei einem halben Dutzend Gelegenheiten benutzt haben, können wir keine analogen Fälle finden. Existierende Fälle könnten dank dieses Aufsatzes zum Vorschein kommen, und wir hoffen, dass sich neue Anwendungen herausbilden werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die MCV trotz 80-jähriger Entwicklung – mit einigen bemerkenswert rigorosen und wissenschaftlichen Analysen – noch beträchtlichen Raum bietet, um ihre Rolle beim Studium von Assoziationsphänomenen in der Chemie und Biochemie zu erweitern.

6. Protokoll der Literaturrecherche

Obwohl sich der Rahmen dieses Aufsatzes auf eine Diskussion der Anwendungen der MCV in der metallorganischen Chemie beschränkt, wurde eine ausführliche Literaturrecherche über mehrere Stufen durchgeführt. Die Literaturstellen, die in den verschiedenen Suchen gefunden wurden, wurden mittels JabRef zusammengeführt und um redundante

Einträge bereinigt, woraus > 6500 Publikationen resultierten. Die hauptsächliche Suche erfolgte im Web of Science. Suchbegriffe waren „method of continuous variation,“ „method of continuous variations,“ „Job plot,“ „Job plots“ und „Job's plot.“ Weitere Zitatsuchen im Web of Science wurden ausgehend von Jobs Originalreferenz,^[2] den primären Übersichtsartikeln auf diesem Gebiet^[24,26–28,29c] und anderen signifikanten Veröffentlichungen durchgeführt. Zeitschriften, die thematisch weit entfernt von der metallorganischen Chemie sind, wurden nicht berücksichtigt. In anderen Fällen stießen wir auf Lücken in bestimmten Zeitschriften und Jahrgängen, sodass wir entsprechend auch die Suchalgorithmen der American Chemical Society, der Royal Society of Chemistry, von Wiley, Elsevier und Springer verwendet haben. Wir haben Publikationen manuell auf Zitate geprüft, die von den elektronischen Suchprotokollen übersehen wurden. Unzugängliche Publikationen blieben unberücksichtigt, sofern sie nicht anhand der begrenzt verfügbaren Informationen als relevant angesehen wurden.

Anmerkung bei der Fahnenkorrektur: Nach Abschluss der Datenbanksuche sind mehrere Veröffentlichungen erschienen, die für das Thema dieses Aufsatzes relevant sind. Diese beinhalten die Anwendung der MCV auf eine metallkatalysierte dehydrierende C-N-Bindungsbildung,^[67] eine Rh-katalysierte Hydroacylierung,^[68] organometallische Assoziationen mit Cyclodextrinen^[69] und die Koordination von Pinzettenliganden an Pd.^[70]

Wir danken den National Institutes of Health (GM077167) für die Unterstützung dieser Arbeit, Leah McEwen für Hilfe bei der Literatursuche und Dr. Marshall Hayes für Hilfe bei einigen Übersetzungen.

Eingegangen am 14. Mai 2013

Online veröffentlicht am 24. Oktober 2013

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] a) I. Ostromisslensky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 268–273; b) O. Ruff, *Z. Phys. Chem.* **1911**, *76*, 21–57; c) R. B. Denison, *Trans. Faraday Soc.* **1912**, *8*, 20–34; d) E. Cornec, G. Urbain, *Bull. Soc. Chim.* **1919**, *25*, 215–222.
- [2] P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113–203.
- [3] S. E. Hayes, *J. Chem. Educ.* **1995**, *72*, 1029–1031.
- [4] M. T. Beck, I. Nagypál, *Chemistry of Complex Equilibria*, 2. Aufl., Ellis Horwood, New York, **1990**.
- [5] F. R. Hartley, J. L. Wagner, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *55*, 395–403.
- [6] J. H. Espenson, *Chemical Kinetics and Reaction Mechanisms*, 2. Aufl., McGraw-Hill, New York, **1995**.
- [7] a) G. Scatchard, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1949**, *51*, 660–672; b) ein Vergleich von Methoden zur Bestimmung der Assoziationskonstanten aus NMR-Daten in Lösung: L. Fielding, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151–6170.
- [8] a) K. S. Klausen, F. J. Langmyhr, *Anal. Chim. Acta* **1963**, *28*, 335–340; b) K. S. Klausen, F. Langmyhr, *Anal. Chim. Acta* **1968**, *40*, 167–169; c) K. S. Klausen, *Anal. Chim. Acta* **1969**, *44*, 377–384.
- [9] T. Doiuchi, Y. Minoura, *Macromolecules* **1978**, *11*, 270–274.
- [10] a) T. Doiuchi, H. Yamaguchi, Y. Minoura, *Eur. Polym. J.* **1981**, *17*, 961–968; b) J. M. G. Cowie, S. H. Cree, R. Ferguson, *Eur. Polym. J.* **1989**, *25*, 737–743.
- [11] J. F. Tate, M. M. Jones, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1960**, *12*, 241–251.
- [12] T. L. Brown, R. L. Gerteis, D. A. Bafus, J. A. Ladd, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2135–2141.
- [13] Y. L. Loukas, *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 944–948.
- [14] C. C. Addison, J. C. Sheldon, B. C. Smith, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 999–1002.
- [15] a) K. Adachi, H. Watarai, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4249–4260; b) H. Goto, Y. Okamoto, E. Yashima, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4027–4036.
- [16] F. Yan, R. Copeland, H. G. Brittain, *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *72*, 211–216.
- [17] J. Fenger, K. E. Siekierska, B. S. Jensen, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1971**, *33*, 4366–4368.
- [18] E. L. Que, E. Gianolio, S. L. Baker, A. P. Wong, S. Aime, C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8527–8536.
- [19] T. Ouhadi, A. Hamitou, R. Jerome, P. Teyssie, *Macromolecules* **1976**, *9*, 927–931.
- [20] Die Zugabe des zehnfachen Volumens einer Lösung von Substrat **A** zu einem kleinen Volumen einer äquimolaren Lösung von **B** mithilfe eines automatisierten Strömungssystems führt zu einem sich kontinuierlich ändernden Verhältnis von **A** und **B** unter gleichzeitiger Beibehaltung der Summe aus **A** und **B** bei einer festgelegten Konzentration. Das Nettoergebnis ist eine automatische Änderung von X_A von 1.0 zu 0.10. P. MacCarthy, *Anal. Chem.* **1978**, *50*, 2165.
- [21] A. Sayago, M. Boccio, A. G. Asuero, *Int. J. Pharm.* **2005**, *295*, 29–34.
- [22] J. H. Bell, R. F. Pratt, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2747–2753.
- [23] D. B. Collum, A. J. McNeil, A. Ramirez, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3060–3077; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002–3017.
- [24] E. Bruneau, D. Lavabre, G. Levy, J. C. Micheau, *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, 833–837.
- [25] E. J. Olson, P. Bühlmann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8406–8412.
- [26] C. Y. Huang, *Methods Enzymol.* **1982**, *87*, 509–525.
- [27] V. M. S. Gil, N. C. Oliveira, *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, 473–478.
- [28] K. Hirose, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, *39*, 193–209.
- [29] a) C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) K. A. Connors, *Binding Constants: The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley, New York, **1987**; c) W. Likussar, D. F. Boltz, *Anal. Chem.* **1971**, *43*, 1265–1272; d) F. J. C. Rossotti, H. Rossotti, *The Determination of Stability Constants*, McGraw-Hill, New York, **1961**.
- [30] Bühlmann und Mitarbeiter haben einen Tippfehler in ihrer Version der Gleichung (5),^[25] der die insgesamt Bedeutung oder Präzision der Analysen nicht beeinträchtigt.
- [31] M. A. Jacobson, I. Keresztes, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4965–4975.
- [32] L. Gupta, A. C. Hoepker, Y. Ma, M. S. Viciu, M. F. Faggin, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4214–4230.
- [33] a) E. Asmus, *Z. Anal. Chem.* **1961**, *183*, 321–333; b) E. Asmus, *Z. Anal. Chem.* **1961**, *183*, 401–412.
- [34] S. O. Kang, V. M. Lynch, V. W. Day, E. V. Anslyn, *Organometallics* **2011**, *30*, 6233–6240.
- [35] A. S. McCall, H. Wang, J. M. Desper, S. Kraft, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1832–1848.
- [36] I. M. Baibich, A. Parlier, H. Rudler, *J. Mol. Catal.* **1989**, *53*, 193–202.
- [37] L. Du, P. Cao, J. Xing, Y. Lou, L. Jiang, L. Li, J. Liao, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4301–4305; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4207–4211.
- [38] T. E. Goswindt, W. J. Gerber, H. E. Rohwer, K. R. Koch, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8581–8588.
- [39] S. B. Colbran, B. H. Robinson, J. Simpson, *Organometallics* **1985**, *4*, 1594–1601.

- [40] R. Kania, K. Lewinski, B. Sieklucka, *Dalton Trans.* **2003**, 1033–1040.
- [41] Die Koordination von Schwefeldioxid an Rhodium und Iridium wurde zur Modellierung der CO-Komplexierung als zentralem Schritt von Hydroformylierungen verwendet. a) A. Wojcicki, *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 31–81; b) M. F. Joseph, M. C. Baird, *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *96*, 229–230.
- [42] G. N. Salaita, F. H. Jumean, N. W. Mulki, *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *26*, 221–222.
- [43] Z. Rozwadowski, S. Malik, G. Toth, T. Gati, H. Duddeck, *Dalton Trans.* **2003**, 375–379.
- [44] K. Yamamoto, S. Nakazawa, A. Matsufuji, T. Taguchi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 251–258.
- [45] G. A. Catton, F. A. Hart, G. P. Moss, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 208–210.
- [46] J. T. Sheff, A. L. Lucius, S. B. Owens, G. M. Gray, *Organometallics* **2011**, *30*, 5695–5709.
- [47] D. Lee, C. L. Williamson, L. Chan, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8260–8267.
- [48] H. Hamaki, N. Takeda, T. Yamasaki, T. Sasamori, N. Tokitoh, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 44–54.
- [49] P. J. Pospisil, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7585–7587.
- [50] J. J. Eisch, S. G. Rhee, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, C73–C76.
- [51] H. Weingarten, J. R. Van Wazer, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 724–730.
- [52] L. C. D. Groenweghe, J. R. Van Wazer, A. W. Dickinson, *Anal. Chem.* **1964**, *36*, 303–307.
- [53] a) A. J. McNeil, G. E. S. Toombes, S. V. Chandramouli, B. J. Vanasse, T. A. Ayers, M. K. O'Brien, E. Lobkovsky, S. M. Gruner, J. A. Marohn, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5938–5939; b) A. J. McNeil, G. E. S. Toombes, S. M. Gruner, E. Lobkovsky, D. B. Collum, S. V. Chandramouli, B. J. Vanasse, T. A. Ayers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16559–16568; c) A. J. McNeil, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5655–5661; d) L. R. Liou, A. J. McNeil, G. E. S. Toombes, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17334–17341.
- [54] P. Goralski, D. Legoff, M. Chabanel, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *456*, 1–5.
- [55] P. Goralski, M. Chabanel, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2169–2171.
- [56] D. P. Novak, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3793–3798.
- [57] S. Desjardins, K. Flinois, H. Oulyadi, D. Davoust, C. Giessner-Prettre, O. Parisel, J. Maddaluno, *Organometallics* **2003**, *22*, 4090–4097.
- [58] R. M. Kissling, M. R. Gagne, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9005–9010.
- [59] a) L. R. Liou, A. J. McNeil, A. Ramirez, G. E. S. Toombes, J. M. Gruver, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4859–4868; b) J. M. Gruver, L. R. Liou, A. J. McNeil, A. Ramirez, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7743–7747.
- [60] a) T. S. De Vries, A. Goswami, L. R. Liou, J. M. Gruver, E. Jayne, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13142; b) L. L. Tomasevich, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7498–7507; c) für weitere Anwendungen der MCV auf polyliithierte Lithiumphenolate, siehe: H. Nakajima, M. Yasuda, A. Baba, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6602–6606.
- [61] Geschwindigkeitsgesetze in Verbindung mit der Kenntnis der Edukte liefern die Zusammensetzungen der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstrukturen.
- [62] A. P. Jamakhandi, P. Kuzmic, D. E. Sanders, G. P. Miller, *Biochemistry* **2007**, *46*, 10192–10201.
- [63] R. H. Prince, P. R. Wooley, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 1548–1554.
- [64] a) Y. Song, X. Han, X. Guo, Q. Zeng, F. Jiang, *Colloids Surf. A* **2011**, *392*, 110–115; b) H.-Y. Jiang, C.-H. Zhou, K. Luo, H. Chen, J.-B. Lan, R. G. Xie, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *260*, 288–294; c) T. A. Lönnberg, M. Helkearo, A. Janscö, T. Gajda, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 3328–3338; d) J.-S. You, X.-Q. Yu, X.-Y. Su, T. Wang, Q.-X. Xiang, M. Yang, R.-G. Xie, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *202*, 17–22; e) A. Benjelloun, P. Lochon, A. Brembilla, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *140*, 215–223; f) V. Faivre, A. Brembilla, P. Lochon, *J. Mol. Catal.* **1993**, *85*, 45–56; g) J. Budka, F. Hampl, F. Liska, P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *104*, L201–L203; h) L.-G. Qiu, A.-J. Xie, Y.-H. Shen, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *244*, 58–63; i) J. Fubin, J. Bingying, C. Yong, Y. Xiaoqi, Z. Xiancheng, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *210*, 9–16; j) S. Bhattacharya, K. Snehalatha, V. P. Kumar, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2741–2747; k) T. Fujita, Y. Inaba, K. Ogino, W. Tagaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1661–1667; l) Q.-X. Xiang, X.-Q. Yu, X.-Y. Su, Q.-S. Yan, T. Wang, J.-S. You, R.-G. Xie, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *187*, 195–200; m) L. Wang, Y. Ye, V. Lykourinou, A. Angerhofer, L.-J. Ming, Y. Zhao, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 674–682; n) F. Mancin, P. Tecilla, U. Tonellato, *Langmuir* **2000**, *16*, 227–233; o) V. Lykourinou, A. I. Hanafy, K. S. Bisht, A. Angerhofer, L.-J. Ming, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1199–1207.
- [65] Ein ähnlicher Fall, in dem eine vereinfachte Gleichung (8) eingesetzt wurde, um einen Kurvenvergleich der A_nB_n -Komplexierung zu approximieren: Y. Ma, A. C. Hoepker, L. Gupta, M. F. Faggin, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15610–15623.
- [66] a) M. P. Bernstein, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8008–8018; b) P. Zhao, B. L. Lucht, S. L. Kenkre, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 242–249; c) J. C. Riggs, K. J. Singh, Y. Ma, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13709–13717; d) J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5573–5582; e) P. Zhao, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14411–14424; f) A. Ramirez, E. Lobkovsky, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15376.
- [67] L.-M. Louillat, F. W. Patureau, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 164–167.
- [68] J.-W. Park, J.-H. Park, C.-H. Jun, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5598–5601.
- [69] C. Blaszkiewicz, H. Bricout, E. Leonard, C. Len, D. Landy, C. Cezard, F. D. Pilard, E. Monfiera, S. Tilloy, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6989–6991.
- [70] M. Q. Slagt, J. T. B. H. Jastrzebski, R. J. M. K. Klein Gebbink, H. J. van Ramesdonk, J. W. Verhoeven, D. D. Ellis, A. L. Spek, G. van Koten, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1692–1703.