

Das Problem der Ursachen und die Ursachen des Problems: Der Einfluss von Sprache auf Studien des anomeren Effekts

Claire M. Filloux*

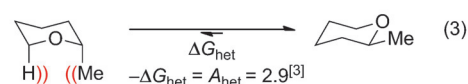
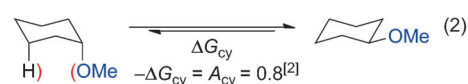
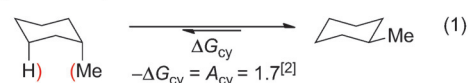
Anomerer Effekt · Sprache · Umgekehrter anomerer Effekt · Wissenschaftliche Methode · Wissenschaftsphilosophie

In der Wissenschaft ist es leicht, die Sprache den empirischen Daten unterzuordnen. Doch die Worte, mit denen wir unsere Beobachtungen und Schlussfolgerungen beschreiben, können unsere Art und Weise, die Welt zu begreifen, beeinflussen. Dieser Essay bietet zwei kritische Analysen von Studien des anomeren Effekts, die deutlich machen, wie sich Genauigkeit in der Sprache auf die Qualität unserer Wissenschaft auswirken kann. Die erste Fallstudie legt dar, dass die lange bestehende Terminologie, die zwischen Ursache und Wirkung kaum unterscheidet, zu einer viel beachteten Diskussion über die Ursache von spektroskopischen Verschiebungen in einem Zucker-Peptid-Komplex beiträgt (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13731 vs. *Nature* **2011**, 469, 76). In der zweiten Fallstudie fördern unvollständige Definitionen die Ablehnung einer direkten Hypothese zum konformativen Verhalten bestimmter heterocyclischer Systeme zugunsten einer zweifelhaften Hypothese: der umgekehrte anomere Effekt. Die Erkenntnisse, die durch Untersuchung dieser Fälle gewonnen wurden, sollen Wissenschaftler in allen Fachgebieten davon überzeugen, nicht nur die Durchführung ihrer Forschungen, sondern auch deren Vermittlung mit Sorgfalt zu handhaben.

1. Einleitung

Aus dem Grundstudium der organischen Chemie wissen wir, dass die äquatorialen Konformere substituierter Cyclohexane im Gleichgewicht begünstigt sind. Diese Präferenz rührt daher, dass sterische Wechselwirkungen zwischen einem Substituenten und axialen Wasserstoffatomen das axiale Konformer destabilisieren. Die Stärke dieser 1,3-diaxialen Wechselwirkungen steigt mit der Größe eines Substituenten oder dem *A*-Wert, der experimentell aus den Differenzen der Helmholtz-Energien bestimmt wird [Abbildung 1, Gl. (1)–(3)].^[1] Substituenten mit größeren *A*-Werten begünstigen die äquatoriale Position in größerem Umfang als solche mit kleineren *A*-Werten. So hat Methylcyclohexan ($A_{\text{Me}}^{[2]} =$

a) normale Systeme



b) "anormale" Systeme

aufgrund sterischer Effekte erwartet:

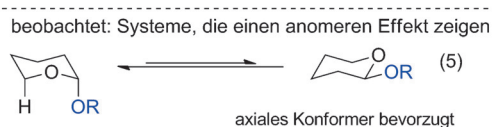
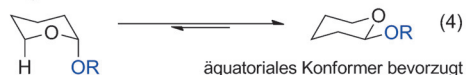


Abbildung 1. Normale und „anormale“ Systeme.

1.7 kcal mol⁻¹) im Gleichgewicht eine höhere Besetzung des äquatorialen Konformers als Methoxycyclohexan ($A_{\text{OMe}}^{[2]} = 0.8$ kcal mol⁻¹), denn eine C-H-Bindung ist „größer“ als ein freies Elektronenpaar (LP) [Abbildung 1, Gl. (1) und (2)].

Diese Präferenzen gelten nicht nur für Carbocyclen. Viele sechsgliedrige Heterocyclen zeigen ähnliche konformative Präferenzen wie die Cyclohexane.^[3] Wie bei Methylcyclohexan ist auch bei 2-Methyltetrahydropyran das äquatoriale Konformer im Gleichgewicht begünstigt [Abbildung 1, Gl. (3)]. Tatsächlich zeigen einige 2-substituierte Heterocyc-

[*] Dr. C. M. Filloux
Chemistry, Colorado State University
1872 Campus Delivery, Fort Collins, CO 80523 (USA)
E-Mail: cfilloux@gmail.com

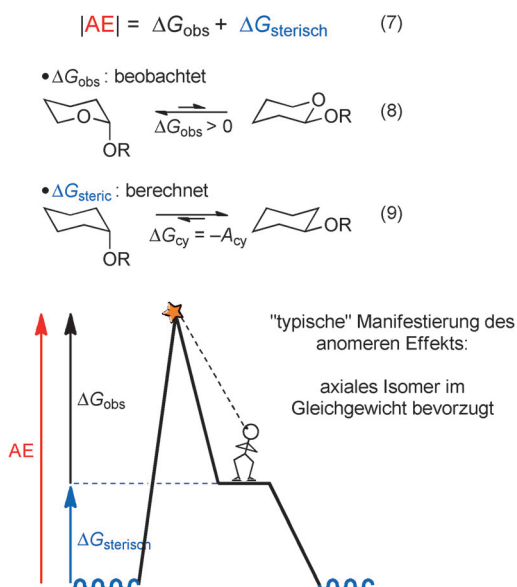


Abbildung 2. Mathematische und visuelle Darstellungen des anomeren Effekts.

len im Gleichgewicht stärkere Präferenzen für das äquatoriale Isomer als die analogen Cyclohexane, weil die kürzeren Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen diaxiale Wechselwirkungen verstärken können [Abbildung 1, Gl. (1) und (3)]. Diese Äquatorialpräferenz kann als eine Zunahme der effektiven Größe eines Substituenten am Heterocyclus im Vergleich zum Cyclohexan betrachtet werden.

1.1. Definition des anomeren Effekts (AE)

Bei Heterocyclen mit elektronegativen Substituenten an der 2-Position ist die Besetzung der axialen Konformere im Gleichgewicht oft höher als aus sterischen Gründen zu erwarten ist [Abbildung 1, Gl. (4)–(6)].^[4] Wenn eine physikalische Beobachtung eine Erklärung verlangt, wird ein „Effekt“ geboren. Der Begriff „anomerer Effekt“ (AE), der diese überraschende Gleichgewichtspräferenz beschreibt, wurde von Lemieux und Chu aufgrund der Beobachtung eingeführt,

dass viele Glucosederivate im Gleichgewicht überwiegend als α -Anomer vorliegen.^[5,6] Tatsächlich ist das Überwiegen des axialen Isomers eines 2-substituierten Heterocyclus im Gleichgewicht die offensichtlichste Manifestation des AE [Abbildung 1, Gl. (4) und (5)],^[7] aber sie ist nicht die einzige.^[8] Was unser Verständnis fordert, ist nicht ein Verhältnis axial:äquatorial, das zwangsläufig größer ist als 1:1, sondern ein Verhältnis axial:äquatorial, das über das hinausgeht, was wir mit dem etablierten sterischen Konformationsmodell erklären können. Demnach weist ein 2-substituierter Heterocyclus, der überwiegend als äquatoriales Konformer vorliegt, allerdings in geringerem Umfang als aufgrund sterischer Wechselwirkungen zu erwarten ist, ebenfalls einen AE auf [Abbildung 1, Gl. (4) und (6)].^[8] Aus diesem Grund empfiehlt der Essay eine bewährte,^[1,4a] aber häufig gekürzte^[9] Definition des „anomeren Effekts“, die ihn als Präferenz für das axiale Isomer eines 2-substituierten Heterocyclus beschreibt, die im Gleichgewicht größer ist als sterische Gründe allein erwarten lassen.^[10]

Mithilfe mathematischer und visueller Darstellungen des AE lässt sich erläutern, warum die Definition des Effekts im Hinblick auf sterische Erwartungen wichtig ist. Der AE hat eine Größe, und diese kann in eine messbare Komponente, die Helmholtz-Energie ΔG_{obs} , und eine nicht sichtbare sterische Komponente, $\Delta G_{\text{sterisch}}$, zerlegt werden [Abbildung 2, Gl. (7)].^[11] ΔG_{obs} gibt den Umfang der axialen Präferenz wieder, den das betreffende System besitzt. Sie ist der Teil des AE, den wir unmittelbar erkennen: Beispielsweise kann ΔG_{obs} berechnet werden, indem die Integrationswerte bestimmter Resonanzen von axialen und äquatorialen Konformeren in Gleichgewichtsgemischen verglichen werden [Abbildung 2, Gl. (8)].^[11b] ΔG_{obs} ist jedoch nicht alles. Zu ΔG_{obs} muss der Energiebetrag addiert werden, der benötigt wird, um die intrinsische sterische Tendenz zum äquatorialen Isomer zu überwinden. Diese sterische Energie wird durch die Größe $\Delta G_{\text{sterisch}}$ ausgedrückt. Im Unterschied zu ΔG_{obs} lässt sich $\Delta G_{\text{sterisch}}$ nicht direkt nachweisen, kann aber mithilfe der A-Werte von Cyclohexan näherungsweise bestimmt werden [Abbildung 2, Gl. (9)].^[11] Für einen größeren Substituenten als ein Wasserstoffatom ist $\Delta G_{\text{sterisch}} > 0$: Das äquatoriale Konformer ist sterisch begünstigt und die Größe des AE $> \Delta G_{\text{obs}}$.

Auch bildlich lässt sich die Abhängigkeit des AE von ΔG_{obs} und von $\Delta G_{\text{sterisch}}$ darstellen. Angenommen der AE entspricht der tatsächlichen Höhe eines Ortes über dem Meeresspiegel (Abbildung 2). Der Anteil des AE, den wir sehen können, ΔG_{obs} , entspricht der Höhe des Ortes relativ zu einem Beobachter (uns). Ein positiver Wert für ΔG_{obs} steht für ein Verhältnis axial:äquatorial $> 1:1$ oder einen Ort, der höher gelegen ist als der des Beobachters. Wie Abbildung 2 verdeutlicht, ist die scheinbare Höhe des angegebenen Ortes aber nicht gleich ihrer wirklichen Höhe. Um die tatsächliche Höhe des Ortes zu erhalten, muss berücksichtigt werden, dass sich der Beobachter selbst über dem Meeresspiegel befindet. Die Höhenlage des Beobachters entspricht der sterischen Komponente des AE, $\Delta G_{\text{sterisch}}$. Genau wie ein Beobachter von seiner Position aus nur einen Teil der Gesamthöhe eines Ortes sehen kann, können wir nur einen Teil des AE sehen, den das betreffende System aufweist. Wir dürfen aber auch



Claire Filloux erhielt ihren A.B. in Chemie von der Princeton University, wo sie mit dem Shapiro Prize und dem Everett S. Wallis Prize in Organic Chemistry ausgezeichnet wurde. Während ihrer Promotion unter der Anleitung von Professor Tomislav Rovis an der Colorado State University entwickelte sie zwei katalytische asymmetrische Methoden für die Addition von C-H-Bindungen an Alkene und untersuchte Mechanismen, die zu ihrer Enantioselektivität beitragen. In ihrem dritten Jahr erhielt sie eine ACS Division of Organic Chemistry Fellowship, und 2014 promovierte sie. Claire ist von dem Wunsch getrieben, den Dingen auf den Grund zu gehen, und sie ist dankbar, dass die organische Chemie ihr einen Platz zum „Eintauchen“ gegeben hat.

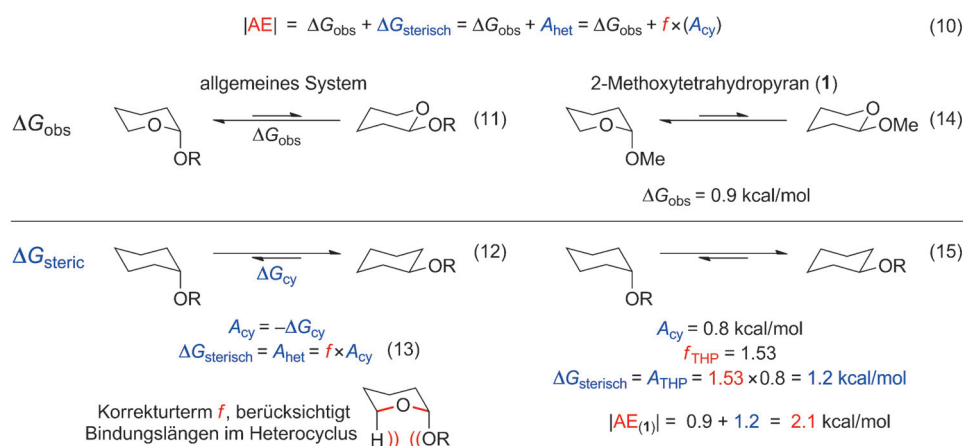


Abbildung 3. Berechnung der Größe des anomeren Effekts in allgemeinen und speziellen Systemen.^[13b]

den ebenso wichtigen sterischen Beitrag nicht vergessen, der für uns nicht sichtbar ist.

1.1.1. Quantifizierung des AE in spezifischen Systemen

Die Unterteilung des AE in einen Helmholtz-Energie- und einen sterischen Anteil trägt nicht nur dazu bei, den Effekt qualitativ zu verstehen. Vielmehr lässt sich auf diese Weise auch die Größe des AE in spezifischen Systemen quantifizieren [Abbildung 3, Gl. (10)]. Beispielsweise zeigt 2-Methoxytetrahydropyran (**1**) im Gleichgewicht eine Präferenz von ungefähr $0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ für das axiale Konformer [Abbildung 3, Gl. (14)].^[12] Diese Präferenz entspricht ΔG_{obs} . Der Methoxysubstituent sollte aber die äquatoriale Position von **1** um einen Energiebetrag, der gleich $\Delta G_{\text{sterisch}}$ ist, begünstigen. $\Delta G_{\text{sterisch}}$ entspricht annähernd dem A -Wert der Methoxygruppe in Cyclohexan [$A_{\text{cy}}^{[2]} = 0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$, Abbildung 3, Gl. (15)]. Ein genauerer Wert für $\Delta G_{\text{sterisch}}$ ergibt sich durch Multiplikation von A_{cy} mit einem für den Heterocyclen spezifischen Korrekturwert f , der die im Vergleich zu Cyclohexan kürzeren Bindungen im Heterocyclen berücksichtigt [Abbildung 3, Gl. (13)].^[13] Für Tetrahydropyran ist $f = 1.53$ und $A_{\text{THP}} = 1.53(A_{\text{cy}}) = 1.53(0.8 \text{ kcal mol}^{-1}) = 1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$.^[13b] Die Addition von ΔG_{obs} und $\Delta G_{\text{sterisch}}$ nach Gleichung (10) ergibt die Größe des AE in **1**: $AE = 0.9 \text{ kcal mol}^{-1} + 1.2 \text{ kcal mol}^{-1} = 2.1 \text{ kcal mol}^{-1}$.^[13b, 14] Das ist mehr als das Doppelte des Energiebetrags in Gleichung (14)! Damit sehen wir quantitativ, dass $\Delta G_{\text{sterisch}}$ ebenso signifikant zur Größe von AE beitragen kann wie ΔG_{obs} .

1.1.2. Elektronische Ursachen des AE

Wir haben gesagt, dass 2-Methoxytetrahydropyran (**1**) einen AE von $2.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ aufweist. Aber was bedeutet das? Es bedeutet, dass unser sterisches Konformationsmodell danebenliegt. Und es liegt um $2.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ daneben. Offensichtlich ist Sterik nicht alles. Und wenn Sterik nicht alles sind, muss etwas anderes eine Rolle spielen. Der AE belegt dann das Vorhandensein einer konformationsabhängigen elektronischen Wechselwirkung oder einer Kollektion von

Wechselwirkungen, die das axiale Konformer in diesen Verbindungen selektiv stabilisieren.^[4, 15, 16]

Auch wenn zur Erklärung des AE unzählige Wechselwirkungen herangezogen wurden,^[17] gibt es zwei vorherrschende Auslegungen.^[4] Die vielleicht bekannteste betrifft die stabilisierende Orbitalüberlappung zwischen dem LP eines endocyclischen Heteroatoms und einem energiearmen σ^* -Orbital der Bindung zu dem elektronegativen exocyclischen Substituenten (Abbildung 4a, rechts). Im axialen Konformer ist diese Wechselwirkung maximiert, weil die Orbitalüberlappung gut ist, dagegen ist sie im äquatorialen Konformer wegen fehlender Überlappung minimal (Abbildung 4a, links).

Das andere Modell erklärt den AE mit der elektrostatischen Destabilisierung des äquatorialen Konformers (Abbil-

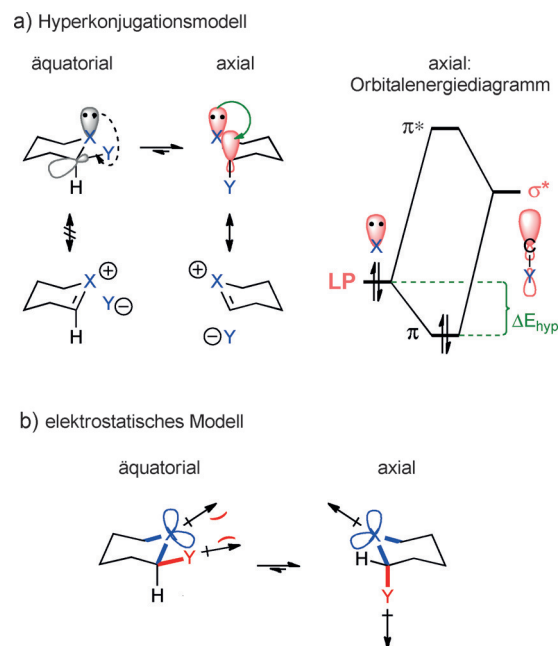


Abbildung 4. Zwei elektronische Wechselwirkungen dienen allgemein zur Erklärung des anomeren Effekts.

dung 4b).^[18] Hierbei destabilisiert die Abstoßung zwischen dem exocyclischen C-Y-Substituenten und dem Dipol, der von beiden endocyclischen C-X-Bindungen und dem LP von X gebildet wird, das äquatoriale Konformer. Da die Abstoßung im axialen Konformer minimiert ist, ist dieses stabiler als das äquatoriale Konformer.^[19]

Für sich betrachtet sind Hyperkonjugation und elektrostatische Ursachen als Erklärungen für den AE natürlich stark vereinfachend (Abbildung 5 a).^[4c,20] Konformations-

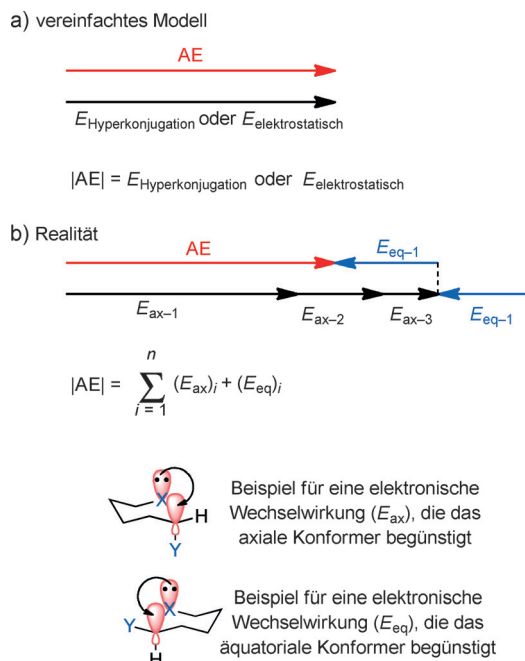


Abbildung 5. Vereinfachte und reale Darstellungen der elektronischen Ursachen des anomeren Effekts.

oder Konfigurationsgleichgewichte von Systemen mit einem AE werden durch eine Vielzahl sterischer und elektronischer Wechselwirkungen beeinflusst, deren Größe in Abhängigkeit vom Substrat und den Bedingungen variiert (Abbildung 5 b). Einige Wechselwirkungen, z. B. die bekannte LP→C-X-σ*-Donorwechselwirkung, begünstigen das axiale Konformer, andere dagegen, wie die angegebene LP→C-H-σ*-Wechselwirkung, das äquatoriale Isomer (Abbildung 5 b).^[21]

2. Die Rolle der Sprache bei Studien zur Ursache verschiedener „anomerer Effekte“

Vereinfachte und reale Beschreibungen der Ursachen des AE verschmelzen, wenn eine bestimmte Wechselwirkung wie die LP→C-O-σ*-Donorwechselwirkung bei der axialen Stabilisierung überwiegt (E_{ax-1} , Abbildung 5 b). Unser einfaches Bild wird zu einem funktionalen Modell für das reale System, und der AE kann in erster Näherung als Resultat einer Einzelursache betrachtet werden. Unter Annahme eines vereinfachten Modells für die Ursache des AE haben Chemiker seit fast 50 Jahren die Hauptbeiträge zum AE in bestimmten Systemen untersucht.^[22] Hierfür haben wir tatsächlich min-

destens einen guten Grund. Von der Newton-Mechanik über das Bohrsche Atommodell bis zur Theorie der natürlichen Auslese haben wir mithilfe von Modellen versucht, das Verhalten eines Universums zu ordnen und vorherzusagen, das weitaus komplexer ist als unsere Beschreibungen dafür. Es ist sinnvoll, nach einer allgemeinen Ursache für den AE zu suchen, wenn sie für uns Erklärungs- oder Vorhersagekraft hat.

Doch genau wie Vereinfachung dazu beitragen kann, unsere Welt unter den richtigen Voraussetzungen zu verstehen, kann sie durch Vereinfachung in Form von Ungenauigkeit auch verschleiert werden. Die Verfasserin persönlich ist der Überzeugung, dass der AE aus einem komplizierten Zusammenspiel von Wechselwirkungen resultiert und eine allgemeine Ursache wahrscheinlich nicht zu finden ist. Ihre Absicht ist jedoch nicht, bei der eigentlichen Ursache des AE oder dem Wert seiner Untersuchung zu vermitteln. Vielmehr verfolgt dieser Essay ein doppeltes Ziel. Mit dem vorherigen Abschnitt möchte die Verfasserin eine Formulierung des AE empfehlen, die von Wissenschaftlern übernommen werden kann. In den folgenden Abschnitten des Essays wird anhand von Definitionen, die in der Einleitung eingeführt wurden, verdeutlicht, wie sich die Sprache, die wir zur Beschreibung eines Effekts verwenden, auf unsere Fähigkeit, ihn zu verstehen, auswirken kann.

In der Wissenschaft ist es einfach, experimentellen Daten den Vorzug gegenüber Worten zu geben; die meisten von uns betrachten die Schreib- oder Sprechvorgänge wahrscheinlich als ein Mittel, Erkenntnisse auszutauschen statt sie zu gewinnen. Die Sprache spielt jedoch eine aktive Rolle in der Art und Weise, wie wir mit unserer Welt in Wechselwirkung treten und sie wahrnehmen. Studien in kognitiver Psychologie stützen diesen Zusammenhang zwischen Sprache und der Sicht der Welt.^[23] Beispielsweise navigieren Menschen, in deren Sprachen absolute räumliche Begriffe (Himmelsrichtungen) verwendet werden, in neuen Umgebungen wesentlich besser als Menschen, deren Sprachen relative räumliche Begriffe (links, rechts) nutzen.^[24] Vermutlich kann Sprache bestimmte kognitive Prozesse verstärken: Eine auf Himmelsrichtungen bauende Sprache vergrößert die Neigung des Sprechers, die Welt in Bezug auf sie zu sehen.^[25]

Wenn die Sprache kognitive Vorgänge wie die Navigation beeinflussen kann, warum kann Sprache dann nicht auch kognitive Prozesse beeinflussen, die in der Wissenschaft verwendet werden? Die Antwort lautet vermutlich, dass sie es kann. Der Physiker und Philosoph David Bohm postuliert, dass unsere Fähigkeit, Quantenphysik und Relativität zu verstehen, durch unsere Sprache eingeschränkt wird.^[26] Er vermutet insbesondere, dass die Subjekt-Verb-Objekt-Struktur uns darin bestärkt, die Welt in Form von unabhängigen Teilchen (Subjekte und Objekte) zu sehen, wenn die Realität wellenähnlich und kontinuierlich sein könnte. Bohm geht sogar so weit, einen Sprachmodus zu schaffen, der für die Diskussion eines kontinuierlichen Universums besser geeignet wäre. Er nennt diese Sprache den „Rheomodus“, dieser gibt dem Energiefluss Vorrang gegenüber diskreten Subjekten und Objekten, die ihn besitzen.^[27]

Die meisten Wissenschaftsgebiete sind weit weniger abstrakt als die Quantenphysik. Diese konkreteren Gebiete sind sicherlich unempfindlicher gegenüber Einflüssen durch

Sprache. Die Verfasserin glaubt, dass alle Gebiete der Wissenschaft, ganz gleich wie konkret sie sind, durch Worte beeinflusst werden können. Im Grunde ist jede Wissenschaftsdisziplin ein Prozess des Sehens. Wenn wir einen Versuch durchführen, wollen wir eine bestimmte Datensammlung sehen. Wenn wir diese Daten analysieren, wollen wir bestimmte Muster darin sehen. Solange Sprache unsere Wahrnehmung leitet, hat sie die Macht, unsere Experimente und unsere Schlussfolgerungen zu leiten. Die beiden folgenden Fallstudien sollen die enge Verbindung zwischen unseren Worten und unserer Wissenschaft beleuchten. In der ersten Studie könnte die Terminologie, die kaum zwischen dem AE und den ihm zugrundeliegenden Wechselwirkungen unterscheidet, zur jüngsten Diskussion über die Ursache der spektroskopischen Verschiebungen in einem Zucker-Peptid-Komplex beitragen. In der zweiten Studie trägt die Sprache, die die subtile und oft vergessene Rolle der sterischen Wechselwirkungen im AE berücksichtigt, dazu bei, unerwartete Verschiebungen von Konformationsgleichgewichten bei der Protonierung zu erklären. Der AE per se interessiert möglicherweise nur einen kleinen Leserkreis. Die Verfasserin hofft aber, mit diesen Studien eine größere Gemeinschaft davon zu überzeugen, dass Wissenschaft und Sprache zusammenwirken, wenn sie unser Verständnis der Welt verschleiern oder erklären.

2.1. Fallstudie 1: Eine moderne Kontroverse im Zusammenhang mit Wechselwirkungen, die dem anomeren Effekt zugrundeliegen

Um zu verstehen, wie die Sprache Untersuchungen zur Ursache von anomeren Effekten verkomplizieren kann, ist es nützlich zu betrachten, was es bedeuten würde, eine Ursache des AE überhaupt erst zu klären. Bei Untersuchungen zur Ursache des AE wird eine von zwei Vorgehensweisen – Laborversuche oder Berechnungen – verwendet. Die experimentelle Methode beruht auf dem Vergleich von zwei Systemen, die sich durch einige Variablen (Substrat, Solvens, Ladung) unterscheiden. Diese Variablen soll zwei elektronische Wechselwirkungen, z. B. Hyperkonjugation oder Elektrostatik, in verschiedene Richtungen stören. Eine von System A zu System B zunehmende Solvenspolarität sollte einen AE auf hyperkonjugativer Basis verstärken, da polare Lösungsmittel die ladungsgetrennte Resonanzform des axialen Konformers stabilisieren würden. Andererseits würde eine

Zunahme der Solvenspolarität einen AE auf elektrostatischer Basis verringern, da polare Solventien die Dipolabstoßung im äquatorialen Isomer abschwächen würden.^[12,13a]

Experimentelle Methoden versuchen, indirekt zwischen möglichen Ursachen des AE zu unterscheiden, rechnerische Methoden tun dies explizit. Hierbei werden die Größen aller elektronischen Wechselwirkungen, die vermutlich signifikant zum AE beitragen, in beiden Konformeren berechnet (Abbildung 5 b). Unabhängig davon, welche Wechselwirkung den größten Zuwachs an Stabilisierung beim Wechsel vom äquatorialen zum axialen Konformer liefert, sie gilt danach als hauptverantwortlich für den AE. Gezielte Wechselwirkungen können große, zusammengesetzte Begriffe sein, z. B. „Gesamtorbitalwechselwirkungsenergie“ (Hyperkonjugation) oder „elektrostatische Gesamtenergie“, oder kleine, definierte Parameter wie eine spezifische hyperkonjugative Wechselwirkung.^[4,21] Auch wenn sich die Energiebeiträge in einem anomeren System auf verschiedene legitime Arten aufteilen lassen, ist es wichtig zu beachten, dass die Analyse einen Vergleich beinhalten muss. Um nachzuweisen, dass eine Wechselwirkung in einem bestimmten System für den AE verantwortlich ist, genügt es nicht, die Existenz der Wechselwirkung nachzuweisen oder sogar ihre Größe zu berechnen. Man muss vielmehr zeigen, dass ihr Beitrag zur axialen Stabilität größer ist als der aller anderen infrage kommenden Wechselwirkungen.

2011 veröffentlichten Davis et al. einen Beitrag mit dem Titel „Sensing the Anomeric Effect in a Solvent-Free Environment.“^[28] Darin äußern sie die Vermutung, dass sich sehr kleine, konfigurationsabhängige Änderungen von Orbitalwechselwirkungen, die für den AE relevant sind, durch IR-Spektroskopie nachweisen lassen. Das Experiment läuft folgendermaßen ab: Das Gasphasen-IR-Spektrum eines freien Peptid-„Sensors“ **2** wird mit den Spektren des gleichen, nun an das β - oder α -Anomer des Zuckers **3** assoziierten Peptidsensors verglichen (Abbildung 6 a, gezeigt ist das α -Anomer). Eine Wechselwirkung zwischen dem Zucker **3** und dem Peptid **2** ist daran erkennbar, dass sich die IR-Spektren der Peptid-Zucker-Komplexe von dem Spektrum des freien Peptids unterscheiden. Darüber hinaus hängt die Verschiebung in den IR-Spektren, die bei der Komplexbildung auftritt, von der Konfiguration des Zuckers ab. Die stärksten Unterschiede zwischen den Komplexen der beiden Anomere treten bei der N-H-Streckschwingung des Peptids und der C₂-O-H-Streckschwingung des Zuckers auf, daher sind diese Ver-

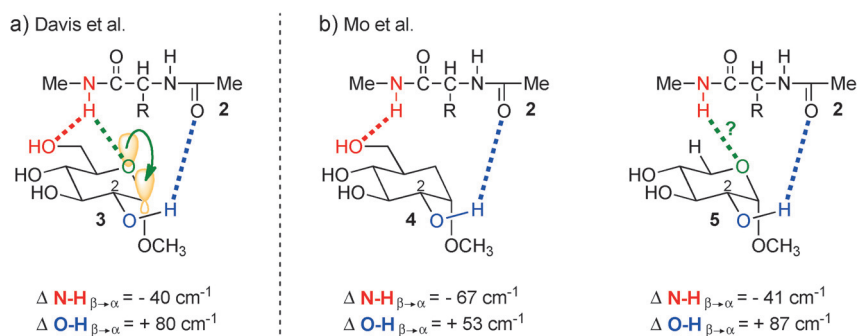


Abbildung 6. Spektrale Verschiebungen eines Zucker-Peptid-Komplexes (nur der α -Komplex ist gezeigt).

schiebungen in Abbildung 6a angegeben (Δ N-H bzw. Δ O-H). Es muss jedoch ausdrücklich gesagt werden, dass die Analyse durch Davis auf einem Vergleich der Gesamt-IR-Spektren der jeweiligen Spezies beruhte und nicht nur auf den angegebenen Signalen.

Anschließend verglich Davis die gemessenen Spektren mit den für die betreffenden energieminierten Strukturen berechneten. Durch iterative Wiederholung des Vorgangs wurden die Energie minimiert und die Strukturen genau bestimmt, die dem Versuch am nächsten kommen. Schließlich führten Davis et al. NBO-Rechnungen der relevanten Orbitalwechselwirkungen in den optimierten Strukturen durch. Auf der Basis der Ergebnisse dieser Rechnungen argumentierte Davis, dass mit der Epimerisierung verbundene spektrale Änderungen widerspruchsfrei mit hyperkonjugativen Wechselwirkungen erklärt werden können. Im Einzelnen wurde nachgewiesen, dass sich die Elektronenabgabe endocyclisches O \rightarrow exocyclisches C-O- σ^* (grüner Pfeil, Abbildung 6a) vom β - zum α -Anomer verstärkt und dass diese Verstärkung mit einer Abnahme der berechneten Wechselwirkung endocyclisches O \rightarrow Peptid-H-N- σ^* (gestrichelte grüne Linie, Abbildung 6a) einhergeht. Unterschiedliche Bindungsfähigkeiten von β - und α -Anomeren lassen sich demnach mit Änderungen der Elektronendichte am endocyclischen Sauerstoffatom beim Wechsel von einem Anomer zum anderen erklären: Die Hyperkonjugation (grüner Pfeil, Abbildung 6a) verringert die Lewis-Basizität – und damit das Bindungsvermögen – des endocyclischen Sauerstoffatoms im α -Anomer gegenüber seinem β -Analogon.

Schon bald nach Erscheinen von Davis' Bericht wiesen Mo et al. dessen Behauptung zurück, wonach die beschriebenen spektralen Änderungen mit Orbitalwechselwirkungen erklärt werden können („Sensing or No Sensing: Can the Anomeric Effect be Probed by a Sensing Molecule?“).^[29] Davis' Schlussfolgerung beruht auf der Annahme, dass die Verschiebung der N-H-Streckschwingungen beim Wechsel vom β -assoziierten zum α -assoziierten Peptid durch Änderungen der Elektronendichte am endocyclischen Sauerstoffatom des betreffenden Anomers von **3** hervorgerufen wird. Mo bezweifelte diese Annahme und verwendete eine ähnliche Methode wie Davis et al. zur Vorhersage der IR-Frequenzen von optimierten Strukturen des Substrats **4**, das im Unterschied zu **3** kein endocyclisches Sauerstoffatom enthält (Abbildung 6b). Mo behauptet, dass die N-H- und O-H-Verschiebungen des β - gegenüber dem α -Komplex **4** ähnliche Größe und Richtung haben wie im Komplex **3** (–67 bzw. –40 und +53 bzw. +80 cm^{–1}); demzufolge können Davis' Beobachtungen keine Änderung der hyperkonjugativen Stabilisierung des einen gegenüber dem anderen Zuckeranomer implizieren, denn ähnliche Ergebnisse werden auch erhalten, wenn die betreffende Wechselwirkung fehlt. Mo et al. stützen ihre Behauptung, indem sie die Abstände des endocyclischen Sauerstoffatoms von **3** zum Amid-N-H berechnen. Da diese Abstände größer sind als die typischer Wasserstoffbrücken, argumentieren Mo et al., dass das endocyclische Sauerstoffatom der beiden Anomere von **3** in Wirklichkeit überhaupt nicht an das Peptid assoziiert sein könnte (grüne gestrichelte Linie, **3**). Stattdessen erklärt Mo die auftretenden spektralen Verschiebungen mit einer Wechselwirkung zwischen dem

Peptid und der CH₂OH-Gruppe des Zuckers (rote gestrichelte Linie, **3** und **4**).

Der Nachweis durch Mo spricht nicht einseitig für die Ablehnung einer Assoziation zwischen dem endocyclischen O-Atom und dem Amid-N-H: Die spektralen Änderungen, die Mo für ein drittes Substrat (**5**) berechnete, sind nahezu identisch mit denen von **3** (–41 bzw. –40 und +87 bzw. +80 cm^{–1}, Abbildung 6). Diese speziellen spektralen Verschiebungen lassen sich aber nicht mit einer N-H/CH₂OH-Assoziation (rote gestrichelte Linie) erklären, da der CH₂OH-Rest fehlt (Abbildung 6b).

Schließlich bestimmte Mo mit einer rechnerischen Methode, die komplementär zu der von Davis verwendeten ist (BLW-ED bzw. NBO), dass die Deformations- und die Ladungstransferenergie die Hauptbeiträge zu den unterschiedlichen Bindungsenergien der anomeren Komplexe **3** liefern.

Die Diskussion zwischen Mo und Davis ist vor allem eine Auslegungssache – Davis erklärt die spektralen Verschiebungen der anomeren Komplexe im Sinne von Orbitalwechselwirkungen unter Verwendung der NBO-Methode; Mo bestreitet die Gültigkeit dieser Interpretation und verwendet eine BLW-Methode, um die nachgewiesenen Verschiebungen mit sterischen und dipolaren Wechselwirkungen zu erklären. Doch diese Debatte ist auch tiefergehend. Am Ende ihres Beitrags erheben Mo et al. eine sehr viel grundlegendere Kritik an Davis' Studie, dass sie nämlich versucht, die Ursache des AE zu klären (und scheitert).

2.1.1. Die Rolle der Sprache

Auch wenn sich die Kritik von Mo gegen den Kern der Davis-Studie richtet, ihr Schlag könnte lediglich oberflächlich sein. Die Infragestellung durch Mo ist zumindest teilweise semantisch. In der Fachliteratur hat sich inzwischen durchgesetzt, den Begriff „anomerer Effekt“ nicht nur in Bezug auf eine kontrasterische Grundzustandspräferenz für das axiale Konformer oder Konfigurationsisomer eines 2-substituierten Heterocyclus zu verwenden, wie es dieser Essay befürwortet, sondern auch in Bezug auf bestimmte hyperkonjugative Wechselwirkungen. Beispielsweise wurde der Donoreffekt, den ein endocyclisches LP auf das σ^* -Orbital der Bindung zu einem exocyclischen Substituenten ausübt, als „endo-AE“ bezeichnet (Abbildung 7). Umgekehrt wird die Elektronenabgabe von einem exocyclischen LP in das σ^* -Orbital einer endocyclischen Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung „exo-AE“ genannt (Abbildung 7).^[4,30,31]

Wenn zwischen mehreren Definitionen des AE gewählt werden kann, wird die bestehende Literatur chameleonartig. Man kann Davis' Beitrag als einen Beweis für die Hyperkonjugation als Ursache des AE lesen. Davis leitet seine Untersuchung mit folgender Aussage ein: „Despite its importance in both chemistry and biology, a clear dissection of the anomeric effect in archetypal... molecules... has not been possible“. Wenn wir den AE als kontrasterische thermodynamische Präferenz auffassen, könnten wir diese Aussage als Intention verstehen, den anomeren Effekt in mögliche Ursachen zu gliedern (sterische, elektrostatische, hyperkonjugative...). Unter diesem Blickwinkel scheint ein Satz in den Schlussfolgerungen von Davis' Manuskript nahezulegen, dass

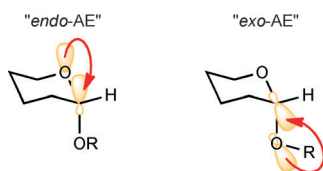


Abbildung 7. Der AE wurde fälschlicherweise in Bezug auf spezifische Orbitalwechselwirkungen definiert.

die Ursache des AE geklärt wurde: „the present strategy has allowed the peptide sensor to... reveal through experiment the physical mechanism underlying the AE“.^[28]

Wenn es das Ziel von Davis' Beitrag ist, die Hyperkonjugation als Ursache für den AE zu implizieren, hat die Kritik durch Mo Gültigkeit. Selbst wenn Verschiebungen der N-H- und O-H-Frequenzen ein Ausdruck für Änderungen der hyperkonjugativen Stabilisierung beim Wechsel von einem Anomer zum anderen sind, wie Davis argumentiert, wäre sein Versuch noch kein direkter Beweis für eine hyperkonjugative Ursache des AE. Wahrscheinlich würde kein Chemiker bezweifeln, dass im Zucker **3** eine von null verschiedene $n \rightarrow \sigma^*$ -Wechselwirkung existiert. Zudem würde wahrscheinlich kein Chemiker bestreiten, dass diese spezielle Wechselwirkung das α -Anomer stärker stabilisiert als das β -Anomer. Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, können neben der Hyperkonjugation viele andere elektronische Wechselwirkungen bevorzugt das axiale Isomer stabilisieren.

Die Hyperkonjugation (oder eigentlich jede Wechselwirkung) kann nur dann als verantwortlich für den AE gelten, wenn nachgewiesen ist, dass sie zur selektiven axialen Stabilisierung mehr beiträgt als die andere elektronischen Wechselwirkungen zusammen.

Allerdings geht Davis nicht direkt auf die relative Stabilität oder die Ursache für die Stabilität der anomeren Komplexe ein, möglicherweise hatte er diese Absicht nie. Vor dem Hintergrund des chimären Begriffs „AE“ kann Davis' Text (und die Texte vieler anderer) auf verschiedene Arten gelesen werden. Wenn wir statt einer Präferenz im Grundzustand annehmen, dass der AE eine Orbitalwechselwirkung wiedergibt, können Davis' Vorstellungen recht einfach erscheinen. Davis et al. könnten lediglich die Absicht haben zu zeigen, dass spektroskopische Änderungen in einem Zucker-

Peptid-Komplex im Sinne von Orbitalwechselwirkungen selbstkonsistent interpretiert werden können. Wenn das so ist, erlauben die kombinierten experimentellen und rechnerischen Daten den Vergleich spezifischer Orbitalwechselwirkungen in beiden Anomeren. Anders ausgedrückt können Davis et al. einen kombinierten Orbitalbegriff in Wechselwirkungen mit unterschiedlichen Beiträgen „zerlegen“.^[28]

Die Daten in Davis' Veröffentlichung könnten für diese Interpretation sprechen. Beispielsweise werden die Energien einzelner Orbitalwechselwirkungen und nicht die Gesamtanomerenergien angegeben. Zudem beenden Davis et al. ihren Beitrag nicht mit einer Diskussion zur Ursache des AE, sondern mit einer Analyse der relativen Beiträge von *exo*- und *endo*-Wechselwirkungen; vor allem die *exo*- $n \rightarrow \sigma^*$ -Wechselwirkung wirkt in beiden Anomeren stärker stabilisierend als ihre bekannte *endo*-Entsprechung.

In Wirklichkeit verwendet Davis (und Mo) den Begriff AE auf mehrere Arten, und eine gewisse interpretative Verwechselung ist unvermeidlich. Mit diesem Essay soll Davis oder Mo aber nicht die Verwendung einer ungenauen Sprache vorgeworfen werden, denn es ist nicht ihre Sprache allein. Vielmehr dient sie in dem Umfang, in dem sich die Mo-Davis-Debatte durch mehrdeutige Verwendung des Begriffs „AE“ verschärft, als anspruchsvoller und aktueller Mikrokosmos eines größeren sprachlichen Durcheinanders: Die Sprache, die die wissenschaftliche Gemeinschaft billigt, grenzt Ursache und Wirkung nicht immer hinreichend ab. Der AE gehört zu den stereoelektronischen Effekten, die oft verwechselt werden mit den stereoelektronischen Wechselwirkungen, die zu den Effekten führen (Abbildung 8).^[15] Stereoelektronische Wechselwirkungen sind elektronische Wechselwirkungen, deren Größe durch die räumliche Orientierung moduliert wird; stereoelektronische Effekte sind dagegen das, was wir beobachten – Auswirkungen auf Reaktivität und Selektivität, die aus der Stabilisierung durch stereoelektronische Wechselwirkungen in Grund- oder Übergangszuständen resultieren. Stereoelektronische Wechselwirkungen verursachen stereoelektronische Effekte. So ist die Inversion der Konfiguration bei einer S_N2 -Reaktion ein stereoelektronischer Effekt, aber die stabilisierende Orbitalüberlappung zwischen dem freien Elektronenpaar eines Nukleophils und einem σ^* -Orbital der Bindung zwischen Kohlenstoffatom und Abgangsgruppe ist die Wechselwirkung, die als ursächlich für die

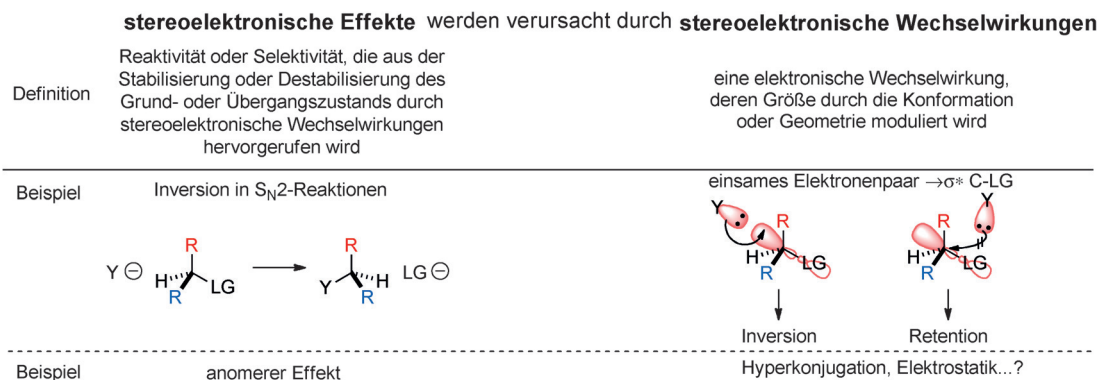


Abbildung 8. Stereoelektronische Effekte werden durch stereoelektronische Wechselwirkungen hervorgerufen.

Inversion angesehen wird. Auf ähnliche Weise ist die kontrasterische Präferenz für das axiale Konformer (oder Konfigurationsisomer) eines 2-substituierten Heterocyclus (der AE) ein stereoelektronischer Effekt. Elektrostatische Wechselwirkungen oder $n \rightarrow \sigma^*$ -Hyperkonjugation sind Beispiele für stereoelektronische Wechselwirkungen, auf denen der Effekt vermutlich beruht.

Der AE ist nur einer der zahlreichen stereoelektronischen Effekte, die in der chemischen Literatur beschrieben sind. Weitere sind der Perlin-Effekt,^[32] der umgekehrte Perlin-Effekt,^[33] der homoanomere Effekt,^[34] der kinetische anomere Effekt,^[35] die Bredtsche Regel,^[36] der Thorpe-Ingold-Effekt,^[37] der Bürgi-Dunitz-Winkel,^[38] die Baldwin-Ringschlussregeln,^[39] der Cieplak-Effekt^[40] und viele andere. Ungeachtet ihrer Definition kann jede dieser experimentellen Besonderheiten in eine Observable (den Effekt) und ihre mutmaßliche Ursache unterteilt werden. Nehmen wir die Bredtsche Regel.^[36] Die allgemein als ein Verbot von Brückenkopfalkenen bei Bicyclen bestimmter Größe interpretierte „Regel“ kam infolge einzelner experimenteller Beobachtungen auf; beispielsweise schlug die Dehydrobromierung eines Brückenkopfanhydrids fehl, aber die analoge Dehydrobromierung der ringgeöffneten Säure verlief erfolgreich.^[36a] Die Reaktionsträgheit von Brückenkopfsystemen rührt daher, dass ihre Geometrie die Überlappung der Brückenkopf- π -Bindungen einschränkt und die hohe Energiebarriere ihre Bildung verbietet. In diesem Fall ist die schwierige Synthese oder die anormale Reaktivität der Brückenkopfverbindungen ein Effekt, und die eingeschränkte Orbitalüberlappung ist die Ursache. Oder betrachten wir den Cieplak-Effekt.^[40] Die nukleophile Addition an die isosteren Seiten von Carbonyleinheiten kann unter der Einwirkung entfernter dirigierender Gruppen selektiv ablaufen. Die Seitenselektivität ist das, was nachgewiesen wird, und sie wird mit konfigurationsabhängigen hyperkonjugativen Wechselwirkungen zwischen dem entstehenden σ^* -Orbital und antiperiplanaren σ -Bindungen im Substrat erklärt.

In diesem Essay wird zwar zwischen stereoelektronischen Wechselwirkungen und stereoelektronischen Effekten unterschieden, aber diese Unterscheidung wird in der bestehenden wissenschaftlichen Terminologie nicht immer akzeptiert. Wie wir gesehen haben, kann beispielsweise „AE“ eine auftretende kontrasterische Gleichgewichtspräferenz beschreiben oder auch eine spezifische Orbitalwechselwirkung, die diese Präferenz vermutlich verursacht. Der Begriff „Cieplak-Effekt“ wurde ähnlich frei verwendet. Tatsächlich bezeichnet er meistens keine nachgewiesenen Seitenselektivitätsmuster, wie das Wort „Effekt“ impliziert, sondern ein bestimmtes Orbitalmodell, das diese Selektivitätsmuster erklärt.^[40] Pierre Deslongchamps, ein Begründer der stereoelektronischen Effekte, verwendete den Begriff in Bezug auf Wechselwirkungen: „stereoelectronic effects“, sagt er zu Beginn seines klassischen Textes, „have long been known to influence the configuration and the conformation of acetals“.^[15a]

Auch wenn Deslongchamps mit „effect“ sowohl Effekte als auch Wechselwirkungen bezeichnet, hält er eine begriffliche Unterscheidung zwischen beiden aufrecht: „it is possible and probably very likely“, sagt er weiter, „that [many] types

of electronic effects are occurring in the acetal function“.^[15a] In diesem Fall ist die sprachliche Einheit von Effekt und Ursache relativ harmlos: Uns bleibt die richtige Erkenntnis, dass Acetale bestimmte nachweisbare konformative Präferenzen zeigen und diese Präferenzen von einem komplizierten Zusammenspiel elektronischer Wechselwirkungen herühren, die mit einem Versuch nicht immer leicht zu unterscheiden sind.

Eine verschwommene semantische Grenze zwischen Ursache und Wirkung kann aber problematisch werden, wenn sie uns dazu ermutigt, einer Erklärung für ein nachgewiesenes Phänomen gegenüber anderen unumkehrbar den Vorzug zu geben. Betrachten wir den AE. Die Verwendung der Begriffe „endo-AE“ und „exo-AE“ zur Beschreibung von Orbitalwechselwirkungen ist nicht harmlos; sie bestätigt eine sehr starke gemeinschaftliche Voreingenommenheit für das Hyperkonjugationsmodell als Ursache des AE. Tatsächlich bieten manche Lehrbücher der organischen Chemie die Hyperkonjugation als einzig wahre Erklärung an.^[41] Die einseitige Ausrichtung ist auch nicht auf den AE selbst begrenzt. Eine Vielzahl ähnlicher Phänomene, z. B. der kinetische anomere Effekt, der die relativen Geschwindigkeiten der Bildung oder Spaltung von Acetalderivaten beschreibt,^[35,42] der homoanomere Effekt, der die beschleunigte Solvolyse äquatorialer Abgangsgruppen in β -Stellung zu π -Donoratomen in Cyclohexanen betrifft,^[34] und der Perlin-Effekt, der konfigurationsabhängige C-H-Kopplungskonstanten an der 2-Position von Heterocyclen beschreibt,^[32] werden üblicherweise in Sinne von Orbitalwechselwirkungen erklärt, obwohl auch andere Erklärungen wissenschaftlich vertretbar sind.^[43,44]

Hierin liegt demnach die Gefahr. Jede stereoelektronische Wechselwirkung ist eine von vielen möglichen Hypothesen, die zur Erklärung eines Effekts herangezogen werden. Einige Hypothesen sind besser als andere. Kein Chemiker wird wahrscheinlich die schlechte π -Überlappung als Ursache der Bredtschen Regel ablehnen.^[36] Andere Modelle sind hingegen recht angreifbar. Experimentelle und konzeptionelle Argumente liefern erhebliche Gründe, das Cieplak-Orbitalmodell für Additionsreaktionen an Carbonyleinheiten infrage zu stellen.^[40b,c] Stereoelektronische Erklärungen für den AE liegen irgendwo in der Mitte der Glaubwürdigkeitsskala; sie sind weder unwahrscheinlich noch unbestreitbar. In manchen Systemen könnte die Hyperkonjugation sehr wohl den stärksten Beitrag zum AE leisten, in anderen Systemen hingegen nicht. Der Punkt ist folgender: Effekte sind konkret – wir sehen sie. Stereoelektronische Wechselwirkungen sind es nicht und können daher nicht nachgewiesen werden. Diesen Unterschied sollte unsere Sprache wiedergeben. Es ist sinnvoll, in konkreter Sprache von einem Effekt zu sprechen, da er sich an der Realität prüfen lässt.^[45] Aber wir sollten nicht die gleiche Sprache zur Beschreibung einer vermuteten stereoelektronischen Ursache verwenden, weil diese bestenfalls immer noch eine Vermutung ist! Keine stereoelektronische Erklärung, und sei sie noch so haltbar, kann uneingeschränkt positiv bestätigt werden. Tatsächlich erinnert uns Deslongchamps, die nicht greifbare Art der stereoelektronischen Wechselwirkungen zu beachten, mit einem Eröffnungszitat von Claude Bernard: „When we propound a general theory in our sciences, we are sure only that, literally

speaking, all such theories are false. They are only partial and provisional truths which... must change with the growth of science“.^[15a] Wenn wir dieses Wachstum zulassen, müssen wir geistig offen bleiben. Sprache, die den Geist verschließt, tut uns keinen Gefallen.

2.2. Fallstudie 2: Sollten wir an den umgekehrten anomeren Effekt glauben?

Die obige Fallstudie verdeutlicht die Gefahr einer Verwendung der gleichen Terminologie zur Beschreibung eines stereoelektronischen Effekts und der stereoelektronischen Wechselwirkungen, die ihm zugrunde liegen. Die semantische Trennung von Ursache und Wirkung genügt aber nicht. Auch wenn wir einen Effekt und seine Ursache korrekt trennen, müssen wir den Effekt selbst immer noch mit ausreichender Genauigkeit definieren. Die Fallstudie 2 zeigt, was geschehen kann, wenn wir das nicht tun. Im folgenden Beispiel veranlasst uns eine gekürzte Definition des AE, eine offensichtliche Erklärung für eine überraschende Beobachtung – die Verschiebung der konformativen (oder konfigurativen) Gleichgewichte einiger 2-substituierter Heterocyclen in saurer Lösung zum äquatorialen Konformer (oder Epimer) – zugunsten einer sehr viel verdeckteren zu übersehen.

Es ist vielleicht am einfachsten, mit einem Beispiel zu beginnen. Wir betrachten das Konformationsgleichgewicht von 2-Imidazolyltetrahydropyran (Abbildung 9a). Wir können uns vorstellen, dass in diesem System ein kleiner AE wirkt, der – beispielsweise – im Gleichgewicht zu einer kleinen Präferenz für das axiale Isomer führt.^[46] Nun betrachten wir ein ähnliches Konformationsgleichgewicht, in dem der Imidazoly substituent protoniert ist. In Anbetracht unserer Kenntnisse der sterischen und elektronischen Wechselwirkungen, die als Ursache für den AE vermutet werden, sollten wir vorhersagen können, wie sich das kationische Gleichgewicht gegenüber seinem neutralen Vorläufer verschiebt. Da die Protonierung am distal zum Tetrahydropyranring gelegenen Stickstoffatom erfolgt, können wir näherungsweise annehmen, dass die Größe des Substituenten bei der Protonierung ungefähr gleich bleibt ($A_N \approx A_{N^+}$). In diesem Fall steuert die Größenänderung des AE die Verschiebung der Gleichgewichtslage beim Wechsel der Systeme. Die Elektronegativität des Imidazoly substituenten sollte bei der N-Protonierung zunehmen. Im Orbitalmodell senkt diese Elektronegativitätszunahme die Energie des C-N- σ^* -Orbitals und verstärkt die Stabilisierung durch Hyperkonjugation im axialen Konformer. Wir prognostizieren, dass das kationische Gleichgewicht das axiale Konformer in größerem Umfang begünstigt als das neutrale System.

Nach unserem Verständnis des AE erwarten wir, dass sich das Gleichgewicht (16) bei der Protonierung zum axialen Konformer verschiebt [Abbildung 9a, Gl. (16)→(17)], aber die Natur hält andere Ergebnisse bereit. In den Gleichgewichten vieler heterocyclischer Systeme mit basischen Substituenten in 2-Stellung steigt bei der Protonierung in Wirklichkeit die Besetzung des äquatorialen Konformers [Abbildung 9a, Gl. (16)→(18)].^[47] Weil dies den Vorhersagen auf der Basis unseres Modells des AE widerspricht, wurde die

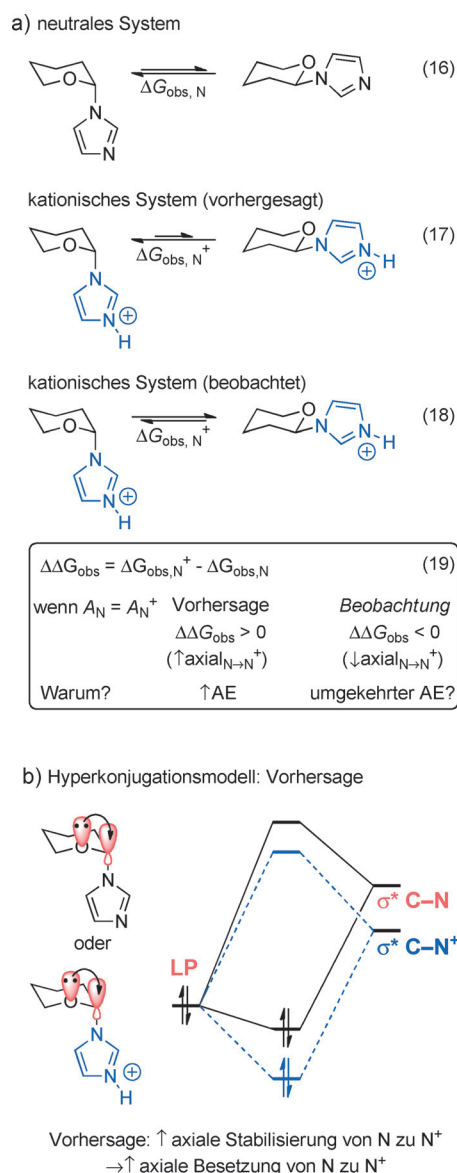


Abbildung 9. Vermutete und nachgewiesene Verschiebungen von Heterocyclengleichgewichten bei der Protonierung.

Verschiebung der Gleichgewichtspräferenz dieser Systeme zum äquatorialen Konformer bei der Protonierung eines basischen exocyclischen Substituenten als umgekehrter anomerer Effekt (reverse anomeric effect, RAE) bekannt.^[48,49] Die vielleicht offensichtlichste Manifestation des „RAE“ ist die axiale Präferenz in einem neutralen Gleichgewicht, die im protonierten Gleichgewicht in eine äquatoriale Präferenz umschlägt (Abbildung 9).

Das Heranziehen eines RAE ist demnach eine Reaktion auf eine unerwartete Verschiebung oder Änderung der Gleichgewichtslage einiger 2-substituierter Heterocyclen bei der Protonierung. Diese Änderung der Gleichgewichtslage wird präzise durch die Größe $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ beschrieben, wobei $\Delta\Delta G_{\text{obs}} = \Delta G_{\text{obs}, N^+} - \Delta G_{\text{obs}, N}$ [Abbildung 9a, Gl. (19)].^[50] Da die Gleichgewichte in Abbildung 9a in Richtung des äquatorialen Konformers definiert sind, entspricht ein positives $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ einer Zunahme der Besetzung des axialen

Konformers bei der Protonierung [Gl. (16)→(17)], ein negatives $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ entspricht dagegen einer Zunahme des äquatorialen Konformers bei der Protonierung [Gl. (16)→(18)].

Wie oben bereits erwähnt wurde, hängt $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ von Änderungen der Substituentengröße und der Größe des AE beim Wechsel von neutralen zu kationischen Systemen ab. Wir beschreiben die Änderung der Größe, oder den A-Wert, eines Substituenten als $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$, wobei ein positives $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ für eine Zunahme der Substituentengröße bei der Protonierung steht. Auf ähnliche Weise können wir den Parameter $\Delta\Delta E$ als Größenänderung des AE beim Wechsel der Systeme definieren. Durch Zusammensetzen dieser Parameter erhalten wir die Beziehung $\Delta\Delta G_{\text{obs}} = \Delta\Delta E - \Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ [Abbildung 10, Gl. (20)].^[51]

2.2.1. Sterisches oder RAE-Modell für durch Protonierung induzierte Gleichgewichtsverschiebungen

Die Auftrennung von $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ in $\Delta\Delta E$ und $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ entsprechend Gleichung (20) ist nützlich, denn damit können wir Richtung und Größe dieser sterischen und elektronischen Komponenten intuitiv handhaben (Abbildung 10). Der RAE wurde im Wesentlichen ins Leben gerufen, um ein negatives $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ zu erklären, das unvermutet ist unter einer entscheidenden Voraussetzung: dass eine Protonierung die Größe eines exocyclischen Substituenten nicht signifikant ändert. Wenn diese Annahme zutrifft, ist $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}} = 0$, und Gleichung (20) verkürzt sich zu $\Delta\Delta G_{\text{obs}} = \Delta\Delta E$. Wir sagen vorher, dass $\Delta\Delta G_{\text{obs}} > 0$ ist, denn nach den in Abbildung 10b dargestellten Überlegungen ist $\Delta\Delta E > 0$.^[52] Die Beobachtung, dass in vielen System $\Delta\Delta G_{\text{obs}} < 0$, begründet die Einführung eines Korrekturfaktors, der einer vermuteten Zunahme des AE beim Übergang der Systeme entgegengerichtet ist. Diesen Korrekturfaktor bezeichnen wir als RAE (Abbildung 10c.i). Er stellt eine Wechselwirkung dar, die das äquatoriale Kon-

former eines protonierten 2-substituierten Heterocyclus selektiv stabilisiert.

Mit der Einführung des RAE können wir zwar ein empirisches, negatives $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ beim Übergang von neutralen zu kationischen Systemen erklären, aber es gibt noch eine andere Deutung. Wie bereits gesagt wurde, wird bei der Berücksichtigung eines RAE die entscheidende Voraussetzung gemacht, dass $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}} = 0$ ist oder dass die Protonierung eines Substituenten seine Größe nicht signifikant ändert. Wenn wir $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ stattdessen fließend sein lassen, dann können wir ein negatives $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ leicht erklären, ohne den RAE heranzuziehen. Mit einem empirischen $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ und einem geschätzten $\Delta\Delta E$ lassen wir $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ einfach jeden positiven Wert annehmen, der Gleichung (20) erfüllt (Abbildung 10c.2). Ein Modell, das Gleichgewichtsverschiebungen mit sterischen Wechselwirkungen erklärt, ist einfacher als das RAE-Modell, denn es verlangt nicht die Einführung eines Korrekturfaktors. Dennoch wurde der RAE von Chemikern schnell und bereitwillig angenommen.

2.2.2. Plädoyer für ein sterisches Modell

Charles Perrin hat den RAE infrage gestellt und eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, um zu klären, ob sich die Änderungen der Gleichgewichtslagen von 2-substituierten Heterocyclen bei der Protonierung allein mit sterischen Wechselwirkungen erklären lassen.^[49,53] Wie wir wissen, ist an einem sterischen Modell störend, dass wir nicht einfach erklären können, warum ein kationischer Substituent deutlich größer sein sollte als sein neutrales Analogon. Bei 2-Imidazolyltetrahydropyran (Abbildung 9) beispielsweise erfolgt die Protonierung abseits der sterischen Hinderung durch den Ring und sollte die Hybridisierung des exocyclischen Imidazolylnickstoffatoms nicht ändern. Perrins Hypothese war, dass die Umgebung bei der Größenänderung von basischen Substituenten eine Rolle spielen könnte. Vor allem postu-

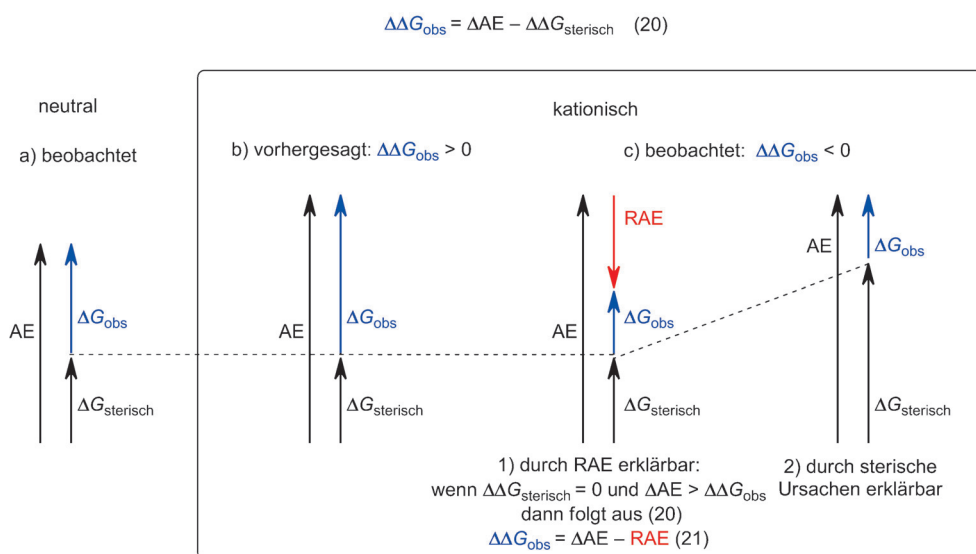


Abbildung 10. Durch Protonierung induzierte Gleichgewichtsverschiebungen werden mit dem RAE (c.1) oder mit sterischen Wechselwirkungen (c.2) erklärt.

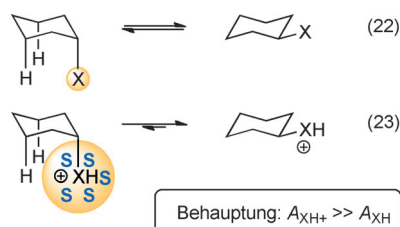


Abbildung 11. Perrins Hypothese: Durch Solvation nimmt die Größe kationischer Gruppen selektiv zu.

lierte er, dass durch Solvation die effektive Größe, oder der A-Wert, einer kationischen Gruppe im Vergleich zu einem neutralen Substituenten zunehmen könnte [Abbildung 11, Gl. (23) und (22)].^[53,54] Wenn diese Hypothese zutrifft, ist die bei einer Protonierung auftretende Äquatorialverschiebung in den beschriebenen heterocyclischen Systemen vielleicht einfach darauf zurückzuführen, dass es viel schwieriger ist, eine große solvatisierte Gruppe in die axiale Position zu bringen.^[55]

Perrin und Kuperman prüften die Hypothese, dass eine Solvation zu unterschiedlicher Vergrößerung von kationischen gegenüber neutralen Gruppen führen kann, indem sie die Gleichgewichtsreaktion von Glucosyl- und Cyclohexylanilinen auf eine Protonierung verglichen (Abbildung 12a vs. b).^[47d,56] Dabei sind die Glucosylaniline (**6**)^[57] das interessierende heterocyclische System (Abbildung 12a), die Cyclohexylaniline (**8**) dienen der sterischen Kontrolle (Abbildung 12b). Eine Verschiebung zum äquatorialen Epimer im Cyclohexylgleichgewicht durch die Protonierung [Abbildung 12, Gl. (26)→(27)] bedeutet, dass ein protoniertes Anilin ein größerer Substituent ist als das neutrale Analogon. Wenn sich das Cyclohexylgleichgewicht in gleichem Ausmaß in Richtung des äquatorialen Epimers verschiebt wie das Heterocyclengleichgewicht [Abbildung 12, Gl. (24)→(25)], dann hat die Änderung der Gleichgewichtslage des hetero-

cyclischen Systems bei einer Protonierung allein sterische Gründe; es bedarf keines RAE.^[58] Ist darüber hinaus die Äquatorialverschiebung im Cyclohexylgleichgewicht größer als im Glucosylgleichgewicht, dann nimmt der normale AE im anomeren System (a) bei der Protonierung zu – so wie unsere elektronischen Modelle vorhersagen.

Wie zuvor formuliert wurde, ist die Verschiebung der Gleichgewichtsbesetzung des heterocyclischen Systems bei der Protonierung mathematisch gegeben durch die Größe $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$, die gleich der Differenz der Gleichgewichtslagen von kationischen und neutralen Verbindungen ist [Abbildung 12, Gl. (32)]. Dagegen entspricht die Differenz der Gleichgewichtslagen von kationischen und neutralen Cyclohexylverbindungen in etwa der Größe $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$, die ein Maß ist für die Größenänderung des Anilinsubstituenten bei der Protonierung [Abbildung 12, Gl. (33)]. In diesem Fall entsprechen ein positives $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ und ein negatives $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ einer Zunahme des äquatorialen Epimers bei der Protonierung. Demnach ist $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}} > -\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ die Bedingung für eine steigende Größe des normalen AE im System (a) infolge der Protonierung.

Die Logik von Perrins Versuch ist zwar unkompliziert, ihre Einfachheit täuscht aber darüber hinweg, wie durchdacht sie ist. Da $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ und $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ relative und keine absoluten Gleichgewichtslagen beschreiben, sind sie klein und müssen daher sehr genau gemessen werden. Konventionelle Methoden zur Bestimmung dieser Parameter beruhen darauf, die ΔG -Werte für neutrale und kationische Gleichgewichte separat zu messen und anschließend gemäß der Beziehung $\Delta\Delta G = \Delta G^+ - \Delta G$ zu subtrahieren [Abbildung 12, Gl. (32),(33)]. ΔG^+ und ΔG werden üblicherweise aus den ¹H-NMR-Spektren der betreffenden Gleichgewichte [ΔG : Gl. (24) oder (26); ΔG^+ : Gl. (25) oder (27)] erhalten, entweder durch Integration der isomerspezifischen Resonanzen^[50,54b] oder durch Berechnungen mit den zeitgemittelten Kopplungskonstanten.^[47a–b, d, 54c]

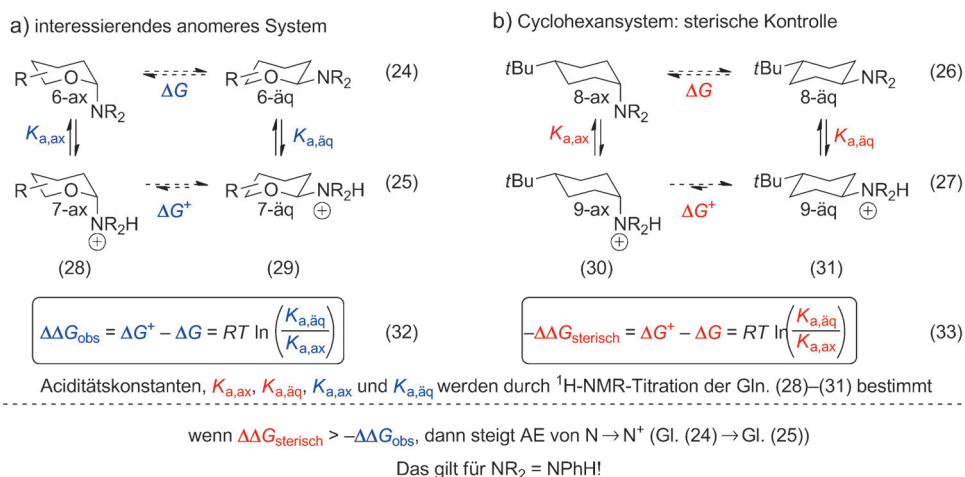


Abbildung 12. Der Versuch von Perrin und Kuperman ergab, dass sterische Wechselwirkungen die säureinduzierten Äquatorialverschiebungen von Glucosylanilinen erklären können. Ihre Schlussfolgerung: Zusammen genommen beschreiben sterische Wechselwirkungen und ein normaler anomerer Effekt die auftretenden Äquatorialverschiebungen (negative $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ -Werte) beim Wechsel von neutralen zu kationischen Gleichgewichten in den untersuchten Systemen adäquat. Es ist nicht notwendig, einen umgekehrten anomeren Effekt heranzuziehen.

Die Bestimmung der $\Delta\Delta G$ -Werte durch Subtraktion von ΔG -Werten ist problematisch, da die großen Fehler, die mit dieser Methode verbunden sind, die Größe der gesuchten $\Delta\Delta G$ -Werte selbst erreichen können.^[59] Perrin erkannte, dass $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ und $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ auch ohne die Berechnung von ΔG -Werten mit sehr hoher Genauigkeit erhalten werden können. Seine Analyse beruht auf der Erkenntnis, dass die Gleichungen (24) und (25) einen thermodynamischen Zyklus bilden, wenn man von zwei Protonierungsschritten ausgeht, einen vom axialen Anomer [Gl. (28)] und einen vom äquatorialen Anomer [Gl. (29)]. Da die Gleichgewichte (24) und (25) mathematisch mit den Gleichgewichten (28) und (29) verknüpft sind, kann $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ über die Aciditätskonstanten $K_{\text{a,ax}}$ und $K_{\text{a,eq}}$ anstatt über die ΔG -Werte ausgedrückt werden [Gl. (32)]. Tatsächlich wandeln sich axiale und äquatoriale Isomere der Substrate **6–9** im Versuch nicht ineinander um – die Gleichgewichte (24)–(25) [und (26)–(27)] werden nur indirekt untersucht. Perrin et al. berechnen die Aciditätskonstanten, $K_{\text{a,ax}}$ und $K_{\text{a,eq}}$, durch ^1H -NMR-Titration der Gleichgewichte (28) bzw. (29).^[53b,60]

Analoge Überlegungen gelten für das Cyclohexylsystem (b). Hier hängt $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ nach Gleichung (33) mit dem Verhältnis der Aciditätskonstanten für die Gleichgewichte (30) und (31) zusammen. Es ist von Vorteil, $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$ und $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ über die Aciditätskonstanten [für Gln. (28)–(31)] und nicht über die ΔG -Werte [für Gln. (24)–(27)] auszudrücken, da Aciditätskonstanten weitaus genauer bestimmt werden können als ΔG -Werte. Diese Genauigkeit rührt daher, dass Aciditätskonstanten aus den Frequenzen von NMR-Signalen bestimmt werden und nicht aus Integrationswerten oder zeitgemittelten Kopplungskonstanten.

Mit dieser NMR-Titrationsmethode, die elektronische und sterische Folgen der Protonierung trennt, stellten Perrin und Kuperman fest, dass $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ bei einer Reihe elektronisch unterschiedlicher Aniline signifikant größer ist als $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$. Anders ausgedrückt heißt das, dass die Äquatorialverschiebung durch die Protonierung bei den Cyclohexylanilinen **8** größer ist als bei den entsprechenden Glucosylanilinen **6**. Demnach kann die durch Protonierung auftretende Äquatorialverschiebung des heterocyclischen Systems einfach auf den Größenzuwachs des Aniliniumsubstituenten gegenüber der neutralen Gruppe zurückgeführt werden. Die durch Protonierung induzierten Äquatorialverschiebungen des Glucosylsystems (a) lassen sich allein mit sterischen Gründen erklären, die Hinzuziehung eines RAE ist nicht notwendig. Hingegen deutet Perrins Versuch darauf hin, dass ein normaler AE in Glucosylanilinen bei der N-Protonierung zunimmt – genau wie von der Theorie vorhergesagt!^[61]

Wenn sterische Ursachen die Gleichgewichtsreaktionen der Glucosylaniline **6** erklären können, dann können sie vielleicht auch die Reaktionen anderer Systeme erklären, die einen RAE aufweisen sollen. Es gibt eine Reihe von Gründen, warum die Einführung eines sterischen Modells gegenüber einen RAE-Modell wünschenswert ist. Zuerst stimmt das sterische Modell mit der bestehenden Theorie überein, für das RAE-Modell trifft dies hingegen nur bedingt zu. Ockhams Rasiermesser oder das Prinzip der Parsimonie besagt, dass wir bei einer Entscheidung zwischen mehreren Hypothesen diejenige mit den wenigsten Vermutungen be-

vorzuziehen sollten.^[62] Wenn unerwartete Äquatorialverschiebungen in kationischen Gleichgewichten mit einem RAE erklärt werden, dann müssen wir eine zusätzliche Wechselwirkung oder Wechselwirkungen in diesen Systemen heranziehen, die ihn verursachen.^[49] Eine solche Wechselwirkung würde das äquatoriale Konformer des protonierten Systems selektiv stabilisieren. Die Theorie bietet jedoch keine Basis für eine solche Wechselwirkung.^[49] Das RAE-Modell erfüllt die Vorgaben von Ockhams Rasiermesser nicht, weil es Annahmen macht, die das sterische Modell nicht macht.

Das Prinzip der Parsimonie wird häufig in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit fehlinterpretiert: „Die Theorie mit den wenigsten Annahmen ist höchstwahrscheinlich richtig“. Es gibt aber keine zwangsläufige Korrespondenz zwischen Ökonomie und Richtigkeit. Was die Einfachheit hingegen begleiten kann, ist die Prüfbarkeit.^[63] Popper gibt ein Beispiel: Sieht man die Sonne Tag für Tag aufgehen, könnte man vermuten, dass a) die Sonne jeden Morgen aufgeht oder b) die Sonne jeden Morgen aufgeht bis zu einem bestimmten Tag, an dem sie es nicht tut. Die einfachere Hypothese (a) kann gedanklich falsifiziert werden (wenn die Sonne nicht aufgeht), (b) hingegen nicht: Wir können die Widerlegung immer umgehen, indem wir behaupten, dass der Schicksalstag noch nicht gekommen ist. Auf ähnliche Weise ist das RAE-Modell einer Widerlegung gegenüber unerschütterlich: Wenn wir keine Beweise für den RAE finden, dann könnten wir lediglich das falsche System haben. Wir sollten Perrins sterische Hypothese gegenüber dem RAE nicht unbedingt deshalb bevorzugen, weil sie besser zur Realität passt, sondern weil sie an ihr leichter zu überprüfen ist.

Die Akzeptanz des RAE ist nicht nur problematisch, weil sie das Festhalten an einer zweifelhaften Hypothese bedeutet; sie lenkt auch die nachfolgende wissenschaftliche Forschung in Richtung einer Untersuchung des neuen Phänomens. Tatsächlich haben Wissenschaftler bereits Untersuchungen mit dem Ziel durchgeführt, folgende Fragen zu beantworten: Auf welchen elektronischen Wechselwirkungen beruht der RAE?^[64] Ist der RAE in anderen Systemen wirksam?^[65] Wirkt der RAE als Steuerungselement in der Synthese?^[66] Wenn das RAE-Modell gut ist, haben diese Fragen Bedeutung, und der Einsatz mentaler und physischer Ressourcen für ihre Beantwortung ist zielführend. Im einfacheren Fall aber, in dem es keinen RAE gibt, lenken diese Fragen ab. Experimentelle Hinweise in ergänzenden Systemen lassen tatsächlich Zweifel an der Wirkung eines RAE aufkommen.^[67]

2.2.3. Die Rolle der Sprache

Rückblickend betrachtet ist Perrins sterisches Modell die Nullhypothese für durch Protonierung induzierte Gleichgewichtsverschiebungen, denn sie passt in ein bestehendes theoretisches Gerüst. (Tatsächlich hat eine neuere Arbeit das sterische Modell entsprechend favorisiert.)^[68] Warum also wurde das RAE-Modell, das nicht passt, von vielen Mitgliedern der wissenschaftlichen Gemeinschaft übernommen? Die Verfasserin glaubt, dass Definitionen bei unserer Wahrnehmung eine Rolle spielen. Der AE wurde früher definiert als „a tendency for electronegative substituents to adopt the axial

position of anomeric or conformational equilibria to a greater degree than sterics predicts“. Eine verbreitete Kürzung dieser Definition – „a tendency for electronegative substituents to adopt the axial position of anomeric equilibria“ – ignoriert aber den sterischen Beitrag.^[69] Diese Kürzung mit Ausschluss der sterischen Komponente prädisponiert uns, die Rolle der sterischen Wechselwirkungen im AE und ähnlichen Phänomenen zu vergessen. In diesem Fall könnte unsere Neigung, offenkundig überraschende Gleichgewichtsverschiebungen mit sterischen Wechselwirkungen zu erklären, aufgrund der gängigen Definition des AE verringert sein, selbst wenn wir nach einer viel weiter hergeholten Erklärung greifen müssen: dem RAE.

Bisher beziehen sich die Argumente, die für das Perrin-Modell der durch Protonierung induzierten Gleichgewichtsverschiebungen sprechen, eher auf Schwächen des RAE-Modells als auf Stärken des sterischen Modells. Tatsächlich ist der wichtigste Vorteil des Perrin-Modells seine Produktivität: Es kann dazu beitragen, Beobachtungen außerhalb des Systems, welches das Modell erklären sollte, zu verstehen. Dazu ein Beispiel: Die frühe Literatur beschreibt Untersuchungen von Solvenseffekten zur Klärung der Ursache des AE.^[12,13a,30] Dabei wurde festgestellt, dass sich bei einer Reihe von Systemen der Bestand an axialem Konformer umgekehrt mit der Polarität des Lösungsmittels ändert, und dies wurde anhand der zuvor besprochenen Überlegungen als Hinweis auf eine elektrostatische Ursache des AE genannt.^[12,13a,30] Dennoch blieben einige Ergebnisse verwirrend. Für Lösungsmittel, die Wasserstoffbrücken bilden können, schien die Dielektrizitätskonstante als Mittel zur Vorhersage der Gleichgewichtsbesetzung schlecht geeignet zu sein: Obwohl Deuteriochloroform eine viel kleinere Dielektrizitätskonstante hat als Aceton (4.8 bzw. 21), ist der Gleichgewichtsanteil an äquatorialem 2-Methoxytetrahydropyran in beiden Lösungsmitteln gleich (29% bzw. 28%).^[12]

Vor dem Hintergrund von Perrins Arbeit könnten wir die auftretende umgekehrte Beziehung zwischen axialer Besetzung und Solvenspolarität mit sterischen statt mit elektrostatischen Ursachen erklären. Im sterischen Modell bleibt der AE über die Lösungsmittel annähernd konstant, aber die effektive Größe des exocyclischen Substituenten nimmt mit der Solvation zu: In polaren Lösungsmitteln ist der Anteil an äquatorialem Konformer größer.^[70] Auf diese Weise lassen sich vor allem die ungewöhnlich hohen axialen Besetzungen erklären, die in Lösungsmitteln wie Chloroform auftreten, die trotz ihrer relativ geringen Polarität einen elektronegativen Substituenten über Wasserstoffbrücken solvatisieren können.

Das Solvationsmodell beschreibt die konformativen Eigenschaften mehrerer heterocyclischer Systeme zutreffend, es gibt aber keinen Grund zu glauben, dass seine Vorhersagekraft damit endet. Das gewichtigste Überzeugungsargument von Perrins Arbeit ist in Wirklichkeit, dass sie Anwendungsmöglichkeiten auf anderen Gebieten der Chemie hat. Betrachten wir die Katalyse. Bekanntlich hat der AE eine Größenordnung von 1–3 kcal mol⁻¹. Das ist im Grundzustand eine winzige Energiemenge, aber im Übergangszustand ist es alles. 1.8 kcal mol⁻¹ beträgt der Unterschied zwischen 0 und 90% *ee*! Im Zusammenhang mit der Synthesechemie könnte Perrins Modell demnach nicht nur Einsicht, sondern auch

Kontrolle bieten. Die Erkenntnis, dass eine Solvation die Größe eines Substituenten um 1–3 kcal mol⁻¹ ändern kann, könnte ein rationales Design ermöglichen und so Reaktionsausbeuten oder Selektivitäten optimieren.

3. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Essay habe ich dazu aufgefordert, als Definition für den „anomeren Effekt“ die Formulierung „eine kontrasterische thermodynamische Präferenz für das axiale Isomer bei bestimmten 2-substituierten Heterocyclen“ zu übernehmen und nicht „eine absolute thermodynamische Präferenz...“ (Fallstudie 2) oder „eine spezifische n→σ*-Wechselwirkung“ (Fallstudie 1). Ganz allgemein habe ich mich für eine klare semantische Unterscheidung zwischen Ursache und Wirkung ausgesprochen.

Aber aus welchem Grund bestehe ich darauf? Immerhin definiert die IUPAC den AE im Sinne von absoluten axialen Präferenzen,^[69] Lemieux verwendete den „anomeren Effekt“ zur Beschreibung der Hyperkonjugation,^[30] und Deslongchamps bezeichnet beide, Effekte und Wechselwirkungen, mit dem Begriff „stereoelektronischer Effekt“.^[15a] Wittgenstein, ein Philosoph, dessen Auffassung von Sprache viele Beschreibungen des wissenschaftlichen Fortschritts beeinflusst hat, scheint für die IUPAC, Lemieux, Deslongchamps und andere einzutreten: „Die Bedeutung eines Wortes,“ sagt Wittgenstein, „ist sein Gebrauch in der Sprache“.^[71] Unser wissenschaftlicher Diskurs beinhaltet weit mehr als Objekte, auf die wir zeigen können; wir sprechen auch über Begriffe – Elektronen, Orbitale, Dipole –, die sich nicht direkt beobachten lassen. Und wenn wir diese Begriffe nicht direkt wahrnehmen können, wie können wir dann prüfen, ob wir, oder andere, die richtigen Worte verwenden, um sie zu beschreiben? Wir können es nicht! Definitionen werden letztlich durch Vereinbarung festgelegt. Und gibt es größere Autoritäten, die für die Vermittlung geeignet sind, als das „Golden Book“ der IUPAC-Standards, den Urheber des AE oder den König der stereoelektronischen Effekte? Daher ist meine Antwort auf eine weitere Frage – ist die Verwendung der Begriffe „AE“ zur Beschreibung absoluter axialer Präferenzen oder „stereoelektronischer Effekt“ zur Beschreibung einer stereoelektronischen Wechselwirkung gerechtfertigt? – ein eindeutiges Ja. Mein Widerspruch lautet aber: Was erreichen wir damit?

Nur weil wir zu jeder Definition berechtigt sind, die uns gefällt, bedeutet nicht, dass wir eine beliebige wählen sollten. Wittgenstein zieht eine Analogie zwischen Spielen und Sprache und behauptet, dass Sprache mehr ist als Genauigkeit; Sprache dient auch einem Zweck: „Das Spiel, möchte man sagen, hat nicht nur Regeln, sondern einen Witz“.^[72] Die vielleicht bessere Frage ist nicht, ob unsere Definitionen gerechtfertigt sind, sondern ob sie nützlich sind. Die Wissenschaft verlangt von uns eine Menge. Wir müssen gute Fragen stellen, wir müssen mehrere Hypothesen formulieren, wir müssen Versuche planen, um zwischen ihnen zu unterscheiden, und wenn wir zwischen haltbaren Erklärungen unterscheiden, müssen wir Werte wie Einfachheit, Prüfbarkeit und Anwendungsbereich berücksichtigen. Dieser Essay macht

deutlich, wie ungenaue Definitionen uns Fallstricke legen können: Als Filter, durch den wir die Welt wahrnehmen, können sie uns derart beeinflussen, dass wir den Unterschied zwischen Ursache und Wirkung vergessen und komplizierte Erklärungen gegenüber einfachen bereitwillig annehmen. Das klingt zynisch. Aber die treibende Kraft hinter diesem Essay ist Optimismus. Wenn Sprache die Macht hat zu verwirren, hat sie auch die Macht zu klären. Wir sind keine Opfer! Tatsächlich ermutigt uns der Soziologe Derek Phillips, Subjektivität nicht so sehr als ein Hindernis für die Wissenschaft zu betrachten, sondern als eine Chance, ihre Geschicke zu steuern: „No longer do many of us believe that science can provide the certainties which men and women everywhere seem to seek and require. To recognize this is not to be thrown into despair, but rather to realize fully the freedom to choose and the responsibility of choice“.^[73] Hierin liegt demnach die Hoffnung. Als Wissenschaftler wertschätzen wir Genauigkeit bereits: Wir prüfen Katalysatoren auf drei signifikante Stellen genau, berechnen Response-Faktoren für analytische Ausbeuten, bestimmen Enantioselektivitäten in Prozentanteilen. Warum wählen wir unsere Sprache nicht mit der gleichen Empfindlichkeit?

Danksagung

Ich danke Professor Tomislav Rovis (Colorado State University) für seine Unterstützung und die Ermutigung, einen Essay zu diesem Thema zu schreiben. Genentech (ACS Division of Organic Chemistry Fellowship) danke ich für finanzielle Förderung. Des Weiteren möchte ich den vielen Gutachtern dieses Essays und besonders Professor Ben Davis für hilfreiche und ausführliche Diskussionen danken. Mein besonderer Dank gilt schließlich Dr. Kevin Martin Oberg für seine Unterstützung und fundierte Kritik. Ohne ihn wäre dieser Essay sehr viel anders ausgefallen.

How to cite: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8880–8894
Angew. Chem. **2015**, *127*, 9006–9021

- [1] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, **2006**.
- [2] Lit. [1], S. 104.
- [3] Lit. [1], S. 120.
- [4] Ausgewählte Übersichten zum anomeren Effekt: a) E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019–5087; b) P. P. Graczyk, M. Mikołajczyk in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 21 (Hrsg.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), Wiley, New York, **1994**, S. 159–349; c) E. Juaristi, Y. Bandala in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 105 (Hrsg.: A. R. Katritzky), Elsevier Academic Press, San Diego, **2012**, S. 189–222.
- [5] N. J. Chu, Dissertation, University of Ottawa (Kanada), **1959**.
- [6] Der anomere Effekt wurde auch als „Edward-Lemieux-Effekt“ bezeichnet, da John T. Edward parallel Arbeiten hierzu durchgeführt hat: J. T. Edward in *ACS Symposium Series*, Vol. 539 (Hrsg.: G. R. J. Thatcher), American Chemical Society, Washington, **1993**, S. 1–5.
- [7] Der anomere Effekt kann Konformations- oder Konfigurationsgleichgewichte beschreiben. Konformere sind durch Bindungsrotation ineinander überführbar. Konfigurationsisomere werden durch Trennung und Neubildung einer oder mehrerer Bindungen ineinander überführt. Epimere sind eine Untergruppe von Konfigurationsisomeren, deren Konfiguration sich an einem und nur einem Chiralitätszentrum unterscheidet. Anomere sind eine Untergruppe von Epimeren, die sich in der Konfiguration am Halbacetal- oder Halbketal-Kohlenstoffatom (anomeres Kohlenstoffatom) eines cyclischen Saccharids unterscheiden. Die Begriffe Konformer, Konfigurationsisomer, Epimer und Anomer werden alle in diesem Essay verwendet. Wenn nicht anders angegeben, werden Konzepte anhand von Konformations- und nicht von Konfigurationsgleichgewichten verdeutlicht. Der Einfachheit halber werden mit den Begriffen „axial“ und „äquatorial“ Isomere von mehrfach substituierten Heterocyclen wie Kohlenhydraten bezeichnet. In diesem Fall beziehen sich axial und äquatorial immer auf die Stellung des Substituenten in der 2-Position des Heterocyclen oder auf das anomere Kohlenstoffatom des Kohlenhydrats.
- [8] a) C. Tschierske, H. Köhler, H. Zschke, E. Kleinpeter, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6987–6998; b) E. Juaristi, A. Flores-Vela, V. Labastida, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5191–5193.
- [9] Bei vielen (wenn nicht den meisten) Formulierungen der Definition des AE fehlt ein expliziter Bezug auf sterische Erwartungen (siehe Lit. [69]). Diese Auslassung ist aus Gründen, auf die in der zweiten Fallstudie eingegangen wird, problematisch.
- [10] Eine allgemeinere Formulierung des AE betrifft acyclische RYCX-Einheiten, deren Tendenz, um die C-Y-Bindung eine *gauche*-Konformation einzunehmen, größer ist als sterische Ursachen vermuten lassen: R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 527–548. In diesem Essay wird der Begriff AE nur zur Beschreibung der Konformation oder Konfiguration von Heterocyclen verwendet.
- [11] a) E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Wiley, New York, **1965**, S. 377; b) C. B. Anderson, D. T. Sepp, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1707–1716.
- [12] R. U. Lemieux, A. A. Pavia, J. C. Martin, K. A. Watanabe, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4427–4439.
- [13] a) E. L. Eliel, C. A. Giza, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3754–3758; b) R. W. Franck, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3251–3252.
- [14] Die Berechnung von $\Delta G_{\text{sterisch}}$ ist zwangsläufig unvollkommen. Aber ein Überschätzen von $\Delta G_{\text{sterisch}}$ um 33% ($A_{\text{THP,actual}} = 0.75(1.2) = 0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) würde noch immer einen AE ergeben, der doppelt so groß ist wie der tatsächlich nachgewiesene Beitrag ($|AE| = 0.9 + 0.9 \text{ kcal mol}^{-1} = 1.8 \text{ kcal mol}^{-1} = 2\Delta G_{\text{obs}}$).
- [15] a) P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, New York, **1983**, S. 5–6, zit. Lit.; b) A. J. Kirby, *Stereoelectronic Effects*, Oxford University Press, New York, **1996**.
- [16] Dieser Essay konzentriert sich auf die Enthalpiebeiträge zum AE, die in sterische und elektronische Wechselwirkungen aufgeteilt werden können (wenn auch nicht immer perfekt). Entropiefaktoren wurden aber ebenfalls zur Erklärung des Effekts herangezogen: a) H. Booth, T. B. Grindley, K. A. Khedhair, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1047–1048; b) Lit. [4a], zit. Lit.
- [17] Zu Erklärungen, die eine antbindende LP/LP-Wechselwirkung (Kaninchenohrmodell) heranziehen: a) Lit. [4], zit. Lit. Zu einer Erklärung unter Beteiligung intramolekularer CH/ n -Wasserstoffbrücken: b) O. Takahashi, K. Yamasaki, Y. Kohno, R. Oh-taki, K. Ueda, H. Suezawa, Y. Umezawa, M. Nishio, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1202–1209. Zu einer Erklärung in Bezug auf Molekülkompaktheit: c) R. J. Gillespie, E. A. Robinson, J. Pil-mé, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3663–3675.
- [18] Als Lemieuxs Doktorand Ning-Jo Chu den Begriff „anomere Effekt“ 1959 in seiner Dissertation erstmals vorstellte (Lit. [5]), mutmaßte Chu, dass der Effekt auf der Abstoßung zwischen Dipolen beruht, die von den C5-O- und C1-Acetoxy-Bindungen im äquatorialen Anomer gebildet werden.
- [19] Abbildung 4 zeigt der Einfachheit halber freie Elektronenpaare als sp^3 -Hybride. In Wirklichkeit gibt es Hinweise darauf, dass die

freien Elektronenpaare von ROCX-Systemen nicht äquivalent sind und dass ein freies Elektronenpaar erheblichen p-Charakter, das andere erheblichen s-Charakter hat. Dieser Unterschied wirkt sich nicht signifikant auf die in Abbildung 4 dargestellten Modelle aus, kann aber in anderen Systemen Auswirkungen haben. Zu einer Diskussion über die Art der freien Elektronenpaare in ROCX-Systemen siehe Lit. [4a], zit. Lit.

- [20] Lit. [15a], S. 6.
- [21] a) U. Salzner, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10231–10236; b) Y. Mo, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 666–671.
- [22] Hyperkonjugationsmodell: a) B. M. Pinto, S. Wolfe, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3687–3690; b) Lit. [15]; c) A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, Berlin, **1983**; d) C. L. Perrin, O. Nuñez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 333–334; e) A. J. Kirby, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 1605–1612; f) Lit. [21a]. Elektrostatisches Modell: g) C. B. Anderson, D. T. Sepp, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 607–611; h) Lit. [13a]; i) C. L. Perrin, K. B. Armstrong, M. A. Fabian, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 715–722; j) Lit. [21b].
- [23] a) L. Boroditsky in *Encyclopedia of Cognitive Science*, Vol. 2 (Hrsg.: L. Nadel), Nature Publishing Group, London, **2003**, S. 917–921. Aus der Populärpresse über den Zusammenhang zwischen Sprache und Denken: b) G. Deutscher, *N. Y. Times* (N. Y. Ed.) 29. August **2010**, MM42; c) L. Boroditsky, *Sci. Am.* **2011**, Februar, 63–65.
- [24] S. C. Levinson, *J. Linguist. Antropol.* **1997**, *7*, 98–131.
- [25] Die linguistische Relativitätshypothese – die behauptet, dass Sprache die Art und Weise beeinflusst, in der der Sprechende seine Welt gestaltet und wahrnimmt – hat große Kontroversen ausgelöst. Die meisten Kritiker lehnen stärkere Formen der Hypothese ab, die globale und deterministische Behauptungen zum Einfluss von Sprache auf das Denken ohne Unterstützung durch empirische Daten aufstellen. Nur schwächere Versionen der Hypothese, die behaupten, dass bestimmte Aspekte von Sprache bestimmte Aspekte der Wahrnehmung vermitteln, lassen sich empirisch prüfen. Dieser Essay setzt nur schwächere Versionen der Hypothese voraus. Zu einer kritischen Betrachtung des linguistischen Relativismus siehe: a) *Studies in the Social and Cultural Foundations of Language*, Vol. 17 (Hrsg.: J. J. Gumperz, S. C. Levinson), Cambridge University Press, New York, **1996**; b) G. Deutscher, *Through the Language Glass: Why the World Looks Different in Other Languages*, Metropolitan Books, New York, **2010**; c) „The Linguistic Relativity Hypothesis“: C. Swyer in *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Hrsg.: E. N. Zalta), zu finden unter <http://plato.stanford.edu/entries/relativism/supplement2.html>, **2014**.
- [26] D. Bohm, *Wholeness and the Implicate Order*, Routledge, New York, **1980**.
- [27] Lit. [26], S. 27–47.
- [28] E. J. Cocinero, P. Çarçabal, T. D. Vaden, J. P. Simons, B. G. Davis, *Nature* **2011**, *469*, 76–79.
- [29] C. Wang, F. Ying, W. Wu, Y. Mo, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13731–13736.
- [30] Zu einem wegweisenden Beitrag, der *exo*- und *endo*-AE im Sinne von Orbitalwechselwirkungen definiert, siehe: J. P. Praly, R. U. Lemieux, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 213–223.
- [31] Die Begriffe „*endo*-AE“ und „*exo*-AE“ beziehen sich vielleicht sinnvoller auf thermodynamische Konfigurations- oder Konformationspräferenzen um eine endocyclische bzw. exocyclische Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung. Tatsächlich ist der AE, wie er in diesem Essay definiert ist, der „*endo*-AE“. Zu einer Mitteilung, die *exo*- und *endo*-AE in Bezug auf konfigurative oder konformative Präferenzen definiert, siehe: R. J. Batchelor, D. F. Green, B. D. Johnston, B. O. Patrick, B. M. Pinto, *Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 421–426.
- [32] a) A. S. Perlin, B. Casu, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2921–2924; b) S. Wolfe, B. M. Pinto, V. Varma, R. Y. N. Leung, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1051–1062; c) Lit. [4a], S. 5041–5042, zit. Lit.; d) G. Cuevas, K. Martínez-Mayorga, M. del. C. Fernández-Alonso, J. Jiménez-Barbero, C. L. Perrin, E. Juaristi, N. López-Mora, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2360–2364; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2412–2416.
- [33] a) Lit. [32b]; b) E. Juaristi, G. Cuevas, A. Vela, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796–5804, zit. Lit.; c) I. V. Alabugin, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3910–3919, zit. Lit.
- [34] I. V. Alabugin, M. Manoharan, T. A. Zeidan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14014–14031.
- [35] In Anbetracht des riesigen Umfangs an Arbeiten zum kinetischen anomeren Effekt und der antiperiplanaren LP-Hypothese sind die genannten Literaturzitate als ein Überblick über das Gebiet gedacht, aber keineswegs umfassend. Zudem sind sie vorwiegend auf die Bildung und Spaltung von Acetalderivaten beschränkt; a) Lit. [15]; b) Lit. [22c], S. 78–135; c) C. L. Perrin, O. Nuñez, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5997–6003; d) A. J. Bennet, M. L. Sinnott, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7287–7294; e) A. J. Kirby, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 1605–1612; f) C. L. Perrin, O. Nuñez, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 522–527; g) M. L. Sinnott, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1988**, *24*, 113–204; h) Lit. [4], zit. Lit.; i) M. L. Sinnott in *ACS Symposium Series*, Vol. 539 (Hrsg.: G. R. J. Thatcher), American Chemical Society, Washington, **1993**, S. 97–113; j) C. W. Andrews, B. Fraser-Reid, J. P. Bowen in *ACS Symposium Series*, Vol. 539 (Hrsg.: G. R. J. Thatcher), American Chemical Society, Washington, **1993**, S. 114–125; k) C. L. Perrin, R. E. Engler, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 585–591; l) C. L. Perrin, D. B. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4451–4458; m) H. Abe, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11870–11882; n) C. L. Perrin, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 28–34; o) S. Chandrasekhar, *Arkivoc* **2005**, *xiii*, 37–66.
- [36] a) J. Bredt, J. Houben, P. Levy, *Chem. Ber.* **1902**, *35*, 1286–1292; b) F. S. Fawcett, *Chem. Rev.* **1950**, *47*, 219–274; c) G. Köbrich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 464–473; *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 494–503.
- [37] a) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, 1080–1106; b) C. Toniolo, M. Crisma, F. Formaggio, C. Peggion, *Biopolymers* **2001**, *60*, 396–419; c) A. L. Ringer, D. H. Magers, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2533–2537; d) S. M. Bachrach, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2466–2468; e) Z. Yongpeng, X. Jiaxi, *Prog. Chem.* **2014**, *26*, 1471–1491.
- [38] a) H. B. Burgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067; b) H. B. Burgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563–1572.
- [39] a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736; b) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 736–738; c) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 738–741; d) J. E. Baldwin, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 233–235.
- [40] a) A. S. Cieplak, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1265–1336; b) A. I. Meyers, R. H. Wallace, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2509–2510; c) Y. Wu, J. A. Tucker, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018–5027.
- [41] a) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2001**, S. 1130; b) P. Y. Bruice, *Organic Chemistry*, 6. Aufl., Prentice Hall, Boston, **2011**, S. 960.
- [42] Relative Geschwindigkeiten der Bildung oder Spaltung von Acetalen werden meistens mit einem Orbitalmodell ähnlich dem von Cieplak erklärt. Siehe z.B. a) Lit. [15]; b) Lit. [22c]; c) Lit. [22e]; d) Lit. [35e]; e) Lit. [35j].
- [43] Literaturzitate, in denen die Bedeutung von $n \rightarrow \sigma^*$ -Wechselwirkungen als den wichtigsten Stereokontrollelementen bei der Bildung oder Spaltung von Acetalderivaten angezweifelt wird:

- a) Lit. [35c,d]; b) Lit. [35f,g]; c) Lit. [35i]; d) Lit. [35k,l]; e) Lit. [35n], zit. Lit.
- [44] Zu einer Erklärung des Perlin-Effekts, die keine $n \rightarrow \sigma^*$ -Wechselwirkungen heranzieht, siehe Lit. [32d].
- [45] Eine gewisse Voreingenommenheit ist auch bei der Bestimmung oder Beschreibung eines Effekts unvermeidlich. Dennoch kann die Unterscheidung zwischen Effekten und Wechselwirkungen auf der Basis eines Objektivitätskriteriums nützlich sein, da Manifestationen von Effekten normalerweise nachweisbar sind.
- [46] Das Argument verlangt nicht, dass Gleichung (16) insgesamt eine axiale Präferenz zeigt. Die Logik ist aber einfacher nachzuvollziehen, wenn wir annehmen, dass Gleichung (16) das axiale Konformer begünstigt.
- [47] a) H. Paulsen, A. Györgydeák, M. Friedmann, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1590–1613; b) P. Finch, A. G. Nagpurkar, *Carbohydr. Res.* **1976**, *49*, 275–287; c) A. R. Vaino, S. S. C. Chan, W. A. Szarek, G. R. J. Thatcher, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4514–4515; d) C. L. Perrin, J. Kuperman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8846–8851.
- [48] Das Konzept eines umgekehrten anomeren Effekts wurde zuerst von Lemieux et al. vorgestellt: a) R. U. Lemieux, A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2205–2213.
- [49] Zu einer kritischen Übersicht über den RAE siehe: C. L. Perrin, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11901–11935.
- [50] C. L. Perrin, K. B. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6825–6834.
- [51] Die Verfasserin hat die Zuordnung der Parametervorzeichen so gewählt, das sie mit der Intuition am besten vereinbar sind: Eine Zunahme des axialen Isomers (positives $\Delta\Delta G_{\text{obs}}$) steht in positivem Zusammenhang mit einer zunehmenden Größe des AE und negativ mit einer Zunahme der Substituentengröße.
- [52] Der AE-Vektor in Abbildung 10 korrespondiert genauer gesagt nicht mit dem AE selbst. Er gibt vielmehr die Größe der Gesamtsumme elektronischer Wechselwirkungen wieder, die vermutlich das axiale Isomer eines Konformations- oder Konfigurationsgleichgewichts stabilisieren. Die Prognose, dass $\Delta\Delta E > 0$ ist, bedeutet demnach richtiger, dass wir erwarten, dass bei der N-Protonierung die relative Stabilisierung des axialen Isomers entweder durch Hyperkonjugation oder durch elektrostatische Wechselwirkungen zunimmt.
- [53] a) Lit. [50]; b) C. L. Perrin, M. A. Fabian, K. B. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5246–5253; c) M. A. Fabian, C. L. Perrin, M. L. Sinnott, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8398–8399; d) C. L. Perrin, M. A. Fabian, J. Brunckova, B. K. Ohta, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6911–6918; e) Lit. [47d].
- [54] Perrin ist nicht der einzige, der Äquatorialverschiebungen von Heterocyclengleichgewichten bei der Protonierung mit sterischen Wechselwirkungen erklärt. Seine Versuche sind aber der vielleicht genaueste und überzeugendste Beweis, dass die Substituentengröße durch Protonierung verändert wird – entweder durch Solvation (siehe unten) oder durch Assoziation von Gegenionen. Beispiele für andere Arbeiten, die die mögliche Rolle von sterischen Wechselwirkungen bei durch Protonierung induzierten Gleichgewichtsverschiebungen einräumen: a) Lit. [47b]; b) K. D. Randell, B. D. Johnston, D. F. Green, B. M. Pinto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 220–226; c) A. R. Vaino, W. A. Szarek, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1097–1102.
- [55] C. L. Perrin, M. A. Fabian, I. A. Rivero, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1044–1047.
- [56] Dies ist zwar nicht die einzige Untersuchung, die Perrin et al. zur Rolle sterischer Wechselwirkungen bei durch Protonierung induzierten Gleichgewichtsverschiebungen durchführten (siehe Lit. [53a–d] zu weiteren Beispielen), sie ist aber die anschaulichste.
- [57] Zur Veranschaulichung sind die in Perrins Untersuchung verwendeten Glucosylaniline in Abbildung 12 zum substituierten heterocyclischen Anilin **6** vereinfacht.
- [58] Kürzere Bindungen im heterocyclischen System (a) sollten sterische Wechselwirkungen zwischen einem Aniliniumsubstituenten und axialen Wasserstoffatomen in **6** im Vergleich zum Cyclohexan **8** erschweren, daher sollte das Cyclohexansystem (b), wenn überhaupt, eher als konservative Kontrolle dienen. Anders ausgedrückt ist zu erwarten, dass mit dem aus Gleichung (33) berechneten $\Delta\Delta G_{\text{sterisch}}$ (siehe unten) die Größenzunahme des Anilinsubstituenten bei der Protonierung unterschätzt wird.
- [59] Zu einer Diskussion über die Einschränkungen bei Berechnungen von $\Delta\Delta G$ auf der Basis von Kopplungskonstanten siehe Lit. [53d].
- [60] C. L. Perrin, M. A. Fabian, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 2127–2134.
- [61] Bei den von Perrin et al. untersuchten Systemen (Lit. [53]) ist die sterische Reaktion auf die Protonierung bei den Glucosylanilinen (Lit. [53e]) besonders groß. Die Änderung des A-Werts von Substituenten wie Aminen (Lit. [50]) und Imidazolen (Lit. [53b–d]) bei einer Protonierung war subtiler. Dennoch werden die Gleichgewichtsverschiebungen in diesen Systemen durch sterische Wechselwirkungen und einen normalen anomeren Effekt adäquat beschrieben.
- [62] R. Hoffmann, V. I. Minkin, B. K. Carpenter, *HYLE* **1997**, *3*, 3–28.
- [63] K. R. Popper, *The Logic of Scientific Discovery*, Hutchinson, London, **1980**, S. 140–142.
- [64] a) V. G. S. Box, *J. Mol. Struct.* **2000**, *522*, 145–164; b) Lit. [49], zit. Lit.
- [65] a) H. Grundberg, J. Eriksson-Bajtner, K. Bergquist, A. Sundin, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5892–5896; b) Lit. [49], zit. Lit.
- [66] a) K. Taira, T. Fanni, D. G. Gorenstein, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4531–4536; b) Lit. [35d].
- [67] a) E. Juaristi, G. Cuevas, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1313–1316; b) Lit. [4c], zit. Lit.; c) R. Sagar, S. Rudić, D. P. Gamblin, E. M. Scanlan, T. D. Vaden, B. Odell, T. D. W. Claridge, J. P. Simons, B. G. Davis, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2307–2313.
- [68] A. Ferry, X. Guinchard, P. Retailleau, D. Crich, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12289–12301.
- [69] Für Definitionen des AE, die sterische Faktoren nicht oder unzureichend beachten, siehe: a) Lit. [8b]; b) P. Aped, Y. Apeloig, A. Ellencweig, B. Fuchs, I. Goldberg, M. Karni, E. Tartakovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1486–1495; c) J. T. Edward in *ACS Symposium Series*, Vol. 539 (Hrsg.: G. R. J. Thatcher), American Chemical Society, Washington, DC, **1993**, S. 3; d) Lit. [47c]; e) Lit. [50]; f) Lit. [4b]; g) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5. Aufl., Wiley, New York, **2001**, S. 176–177; h) Lit. [28]; i) Das IUPAC Gold Book ist zu finden unter <http://goldbook.iupac.org/A00372.html>, **2014**; j) Lit. [11b]; k) Lit. [41a].
- [70] Lemieux et al. postulierten, dass Wasserstoffbrücken zu lösungsmittelabhängigen Gleichgewichtsverschiebungen beitragen könnten, aber dieser Beitrag wurde damals nicht konsequent nachgewiesen: Lit. [12].
- [71] L. Wittgenstein, *Philosophical Investigations*, Blackwell Publishers, Oxford, **2001**, Part I, SEC 43.
- [72] Lit. [71], Part 1, SEC 564.
- [73] D. L. Phillips, *Wittgenstein and Scientific Knowledge: A Sociological Perspective*, Rowman and Littlefield, New Jersey, **1977**, S. 2.

Eingegangen am 18. November 2014
Online veröffentlicht am 26. Juni 2015
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld